

· 实验研究 ·

结肠微栓塞化疗的效果观察

陈少骥 赵宏 倪才方 张志德 高敏 钱海鑫

【摘要】 目的 为探索结肠癌微栓塞化疗提供实验依据。方法 成年健康杂种犬 12 只,行肠系膜下动脉插管及门静脉插管。在 DSA 下观察单纯造影剂及混有直径 $10\sim 20\mu\text{m}$ CH_{44} 微粒的造影剂显影情况。测定门静脉中 5-Fu 浓度,描记衰减曲线。计算单纯动脉灌注化疗和微栓塞化疗后 5-Fu 的半衰期,作 t 检验。微栓塞化疗后 5min、3h 取栓塞段结肠作光镜及电镜检查。2 周后处死动物,作病理检查。结果 推注单纯造影剂,血管显影时间 $(6.25 \pm 1.52)\text{s}$,走向舒展自然、分支粗而长。推注加有 CH_{44} 微粒的同等剂量造影剂,血管立即痉挛迂曲,成蛇行状,分支细而少,显影时间 $(930 \pm 192)\text{s}$,与前者显影时间差异显著。单纯动脉灌注化疗时门静脉中 5-Fu 初始浓度高,衰减速度快,平均半衰期 $(t_{1/2}) = (12.36 \pm 5.25)\text{min}$ 。微栓塞化疗时初始浓度相对较低,其后上升,再缓慢下降,衰减速度慢,平均半衰期 $t_{1/2} = (47.33 \pm 14.02)\text{min}$,与前者有显著差异 $(P < 0.01)$ 。微栓塞化疗后结肠黏膜肿胀、细胞变性、偶见出血及坏死灶,黏膜及黏膜下层有炎症细胞渗出。单纯动脉灌注化疗时反应较轻。2 周后黏膜形态正常,偶见部分黏膜上皮增生,黏膜下层见局灶性瘢痕组织。结论 经肠系膜下动脉灌注适当的化学微栓子,将直接和间接地提高结肠癌动脉灌注化疗效果。

【关键词】 结肠 结肠癌 动脉灌注化疗 微栓塞化疗

Experimental Evaluation of Microchemoembolism Therapy on Colon CHEN Shaoji, ZHAO Hong, NI Caifang, et al. Department of General Surgery, First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215006, China

【Abstract】 Objective To explore the experimental basis of microchemoembolism therapy on colon carcinoma. Methods 12 dogs were randomly divided into two groups. Performing inferior mesenteric arterial and portal vein catheterization. Simple contrast medium and the contrast medium mixed with CH_{44} ($\Phi 10\sim 20\mu\text{m}$) for the angiograms were analysed under DSA. The concentration of 5-Fu in the portal vein were measured with Liquid Chromatography and in recorded diagramatic curve. The half life times of 5-Fu after simple arterial infusion chemotherapy or after microchemoembolism therapy were calculated and analyzed with t test (in Microsoft Excel 97). 5 minutes and 3 hours after the microchemoembolism therapy, embolized colonic segment were taken and observed under optic and transmission electron microscopy. Two weeks later, autopsy was performed. Results The opacification time of simple contrast medium after injection was 6.25 ± 1.50 seconds. The arteries looked smooth. The vessels appeared to show spasm and tortuous after perfusion of the same amount of contrast medium mixed with CH_{44} particles associated with narrowing of the branches the opacification time was 930 ± 192 seconds, which was conspicuously dramatically different from the simple contrast medium. In the simple contrast medium group, the initial concentration of 5-Fu in the portal vein was rather high, then it attenuated rapidly. The mean half life time was 12.36 ± 5.25 min. In the microchemoembolism therapy group, the initial concentration of 5-Fu was relatively lower. After injection, it increased for a little while and then decreased slowly. The mean half life time was 47.37 ± 14.02 min, which was conspicuously different from that of the simple contrast medium group $(P < 0.01)$. The morphologic changes of the embolized segments were as follows; mucosal membrane swelling, inflammatory cell exudation in mucosal and submucosal layers. Two weeks later, the mucosal layer recovered; occasionally mucosal proliferation and focal fibrous cicatricial hyperplasia occurred. Conclusions This microchemoembolism therapy would enhance the chemotherapeutic effect on colonic carcinoma, directly or indirectly.

【Key words】 Colon; Colon carcinoma; Arterial infusion chemotherapy; Microchemoembolism therapy

结肠是单血供空腔脏器,易缺血坏死,因此目前关于结肠癌介入放射学治疗方面的研究,多为动脉灌注化疗,鲜见有栓塞化疗的报道。动脉灌注化疗在理论上其效果总不及栓塞化疗。为了探索结肠癌行微栓塞化疗这一新方法,我们在验证了犬正常结肠可耐受一定强度微栓塞化疗^[1]的基础上,进一步观察了结肠行栓塞化疗后肠系膜下动脉显影状况,结肠等组织在形态学上的变化以及药代动力学特点,从而为结肠癌行微栓塞化疗提供实验依据。

材料和方法

一、材料

(一)微栓子的制备 将直径(Φ)为 10~20μm 的医用活性炭(CH₄₄)微粒与聚乙稀吡咯烷酮(PVP)按 CH₄₄50mg,PVP20mg,生理盐水(NS)1mg 的配方制成混悬液,高温高压灭菌。化疗药物为 5-氟尿嘧啶(5-Fu),根据实验犬的体重,以 20mg/kg 的剂量与微栓子悬液的混合,制成化学微栓子,备用。

(二)实验动物 成年健康杂种犬 12 只,体重 7.5~12.5kg,雌雄不拘。随机分为微栓塞化疗组和动脉灌注化疗组,各 6 只。

二、实验方法

(一)犬以戊巴比妥钠(30mg/kg)静脉麻醉后予外周静脉补液,经皮行股动脉穿刺(Seldinger's 法)作肠系膜下动脉插管。开腹行脾静脉插管,将导管头端置入门静脉下缘水平(图 1)。在 DSA 机下行血管造影,证实导管位置。以高压泵推注试剂。造影剂为复方泛影葡胺,用量 0.5ml/kg。所有试剂的推注速度均为 2ml/s(见图 1)。

(二)同一犬于不同时间推注化疗药 5-Fu 及 5-Fu 化学微栓子。于 0、5、10、20、30、60、90、120 及

150min 取门静脉血,用 Waters 高效液相色谱仪测定 5-Fu 浓度,绘制门静脉中 5-Fu 衰减曲线,计算微栓塞化疗及动脉灌注化疗时 5-Fu 半衰期,作 t 检验。(用 Microsoft Exce(97)运算)。

(三)于栓塞后 5min、3h,取栓塞及非栓塞段结肠壁组织作形态学检查:苏木精-伊红染色,光学显微镜观察,钼酸染色,透射电镜观察。观察结肠黏膜细胞形态及结肠壁炎症细胞渗出情况。

(四)观察犬术后存活及进食、排便等状态。2 周后处死动物,作病理检查。

结 果

一、肠系膜下血管的显影状态

推注单纯造影剂时血管影自然舒展,管径较粗,分支多而长(图 2),显影时间为(6.25±1.52)s。推注加有 CH₄₄的造影剂后血管立即痉挛,行径迂曲,成蛇行状,管径变细,分支短而少(图 3),血管显影长达(930±192)s,动、静脉相时间显著增长。肠系膜下静脉显影可长达 20min 左右(图 4),肝内门静脉有时亦显影。

二、门静脉血药浓度衰减状况

在动脉灌注 5-Fu 和推注混有同等剂量 5-Fu 的 CH₄₄微栓子后各犬门静脉血药浓度见表 1、表 2,微栓塞化疗和单纯动脉灌注化疗时 5-Fu 的平均半衰期分别为(47.33±14.02)和(12.36±5.25)min(P<0.01)。药物衰减曲线(图 5)显示:单纯动脉灌注药物在门静脉中初始浓度高,维持时间短,衰减快。而相应的微栓塞化疗在门静脉中初始浓度相对较低,稍后浓度升高到峰值,随后再缓慢下降,其平均浓度高,衰减慢,衰减曲线在单纯动脉灌注化疗的衰减曲线上方。

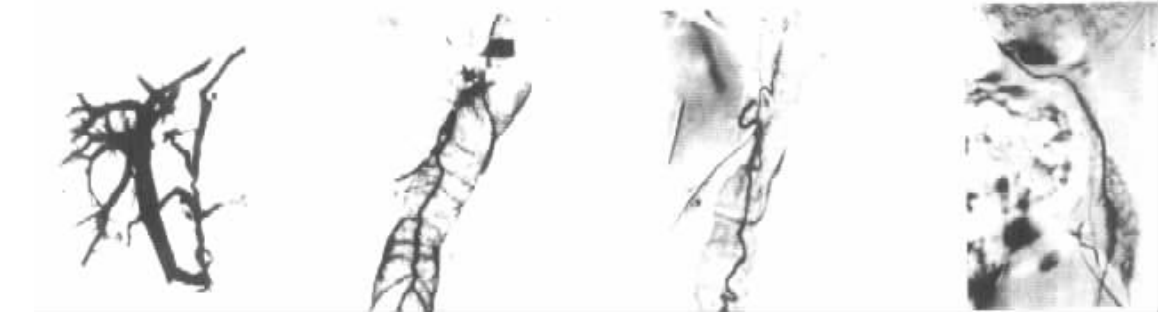


图 1 肝门静脉 DSA 显像	图 2 推注单纯造影剂时血管自然舒展,分支多而长	图 3 推注加有 CH ₄₄ 的造影剂后血管痉挛,迂曲,成蛇行状(◇)	图 4 肠系膜下静脉(◇)显影可长达 20 分钟左右
万方数据			

表 1 动脉灌注化疗组各犬门静脉血 5-Fu 浓度($\mu\text{g/ml}$)

犬	动脉灌注化疗(min)							
	0	5	10	20	30	60	90	120
1	0	432.25	246.98	168.55	135.26	71.61	5.25	6.38
2	0	443.28	248.36	184.89	128.69	78.45	20.05	8.23
3	0	137.18	102.79	94.46	79.89	57.06	12.66	2.51
4	0	157.40	130.42	95.63	65.29	32.41	10.17	5.26
5	0	80.99	72.34	27.89	13.24	8.64	5.03	2.57
6	0	139.85	104.21	87.08	61.54	30.25	21.41	9.85

平均半衰期($t_{1/2}$)= 12.36 \pm 5.25min

表 2 微栓塞化疗组各犬门静脉血 5-Fu 浓度($\mu\text{g/ml}$)

犬	微栓塞化疗(min)							
	0	5	10	20	30	60	90	120
1	0	196.72	539.55	425.06	345.05	253.41	178.07	115.95
2	0	174.39	517.98	411.25	338.41	204.25	158.76	108.47
3	0	96.24	119.45	112.50	101.15	105.42	86.59	63.28
4	0	139.45	147.79	107.46	102.06	57.66	46.58	29.68
5	0	61.32	88.47	68.39	51.07	36.54	15.67	9.53
6	0	89.28	148.35	130.46	124.56	89.64	68.32	47.18

平均半衰期($t_{1/2}$)= 47.33 \pm 14.02min

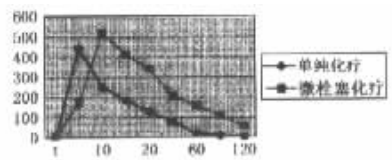


图 5 单纯动脉灌注化疗及微栓塞化疗时药物衰减曲线

三、结肠组织形态学观察

(一) 光镜检查 见微栓塞化疗段结肠中系膜小血管、黏膜下层血管、黏膜及其固有层内均有炭栓存在,栓塞后 5min,黏膜上皮轻度糜烂,黏膜固有层及黏膜下层有炎症细胞浸润。3h 后活性炭微粒少见,但黏膜变性、糜烂加重,偶见微小灶状坏死,黏膜肌层部分溶解断裂。肠管肌层及浆膜层结构完整,未见肠壁全层坏死。

(二) 透射电镜检查 推注药物前取材见肠微绒毛、黏膜下结构正常。微栓塞化疗后 3 小时见黏膜及黏膜下层有微小灶状坏死,肠上皮细胞内出现脂肪及空泡变性,粗面内织网呈空泡状,线粒体肿胀增粗。2 周时细胞形态完全正常。间质饱满,柱状上皮的微绒毛清晰可见。

四、炎症细胞渗出状况

微栓塞化疗后 3h 栓塞段结肠壁切片,苏木精-伊红染色见黏膜下层炎症细胞渗出,主要为嗜中性

粒细胞,随时间的推移炎症细胞渗出增多,严重时炎症可成小片状。2 周后见组织中有淋巴细胞浸润,结肠黏膜形态完全正常。并偶见局部增生的腺体及灶状瘢痕组织形成。透射电镜下亦可见中性粒细胞游出血管,进入到肠壁组织细胞间隙。单纯动脉灌注化疗时炎症细胞渗出少见。

五、犬术后进食、排便及存活状态

推注化学微栓子后,犬立即出现抽搐、痉挛、恶心、呕吐、大便失禁、大便表面附有少许鲜红色黏液。恶心、呕吐一般在术后 1~2d 消失,鲜红色血性黏液便在术后 2~3d 消失。单纯动脉灌注化疗后,犬无大便失禁及血性黏液便,恶心、呕吐亦明显轻于前者。所有犬均存活,2 周后处死动物,作尸体解剖,见腹主动脉旁、结肠系膜淋巴结黑染,切片见淋巴结被膜下窦及小血管中有炭栓滞留。肝、肾、结肠中偶见炭栓滞留,结肠黏膜形态正常,偶见部分黏膜上皮增生及黏膜下层灶状瘢痕组织。心、脑、肺中未见炭栓存在,这些脏器、组织的细胞形态结构均正常。

讨 论

结肠癌治疗目前以手术切除为主,辅以化疗,免疫及激素治疗等,但不少回顾性研究表明 5 年生存率较 30 年前并无明显改善,其中原因很多,但易出现肝、肺等脏器转移,以及局部复发和腹腔种植等重要原因。因此国内外不少学者针对这种特殊性,设计并实施了多种研究。其中术前经肠系膜血管行动脉灌注化疗,是近年来研究逐渐增多的一个课题。目前研究结果认为,该方法对杀灭局部癌灶、防治腹腔种植及手术残留病灶、提高肿瘤切除率等方面具有积极意义^[2,3]。但单纯动脉灌注化疗对癌细胞的杀灭作用是有限的,其中一个重要原因就是药物有效浓度维持时间短,衰减快。本实验利用栓塞和化疗可产生协同作用,以及活性炭微粒能吸附缓慢释放化疗药物如 5-Fu 的原理,进行了上述研究,结果显示微栓塞化疗使 5-Fu 在门静脉中的半衰期较单纯动脉灌注化疗显著延长($P < 0.01$),可见该方法会使化疗药物在门静脉血液中衰减变慢,其衰减曲线在单纯动脉灌注化疗的衰减曲线上方,表明微栓塞化疗时门静脉等部位中药物浓度较单纯动脉灌注化疗为高。

DSA 显示混有直径 10~20 μm CH_{44} 微粒的造影剂,使血管显影时间较单纯造影剂显影时间上明显延长,这标明微栓塞化疗后局部血流迂缓,药物在该区域内滞留时间延长。这对直接提高细胞毒性药物

抗肿瘤效果,杀灭亚临床病灶,防治门静脉及肝脏等部位的癌症转移,具有积极意义^[4]。

淋巴结中癌栓的滞留对防治其癌症转移、指导术中淋巴结的清扫具有一定的临床价值^[5]。

术后组织切片见栓塞段肠壁中炎症细胞游出、浸润,黏膜出现细胞肿胀、变性,微小灶状坏死,表明在经肠系膜下动脉灌注化学微粒子后结肠壁发生缺血再灌注的损伤和修复。肝癌之所以行栓塞化疗效果较好^[6],其原因之一,就是组织发生了缺血再灌注后的炎症反应,反应后释放的细胞因子、内毒素、过氧化自由基等对肿瘤细胞均有杀伤作用^[7]。

2 周后微栓塞化疗段肠壁细胞形态完全正常,损伤修复,这给选定结肠癌患者术前进行微栓塞化疗的时间,提供了参考依据。

可以预见,当选用适合人体的微栓子后,该方法将能在提高动脉灌注化疗效果,防治淋巴结及肝脏转移等方面起到积极作用。

参 考 文 献

1. 陈少骥,张志德,赵宏,等. 结肠癌行微栓塞化疗的可行性与安全性. 中国临床医学, 2001, 8: 207.
2. Braun EM, Kikot VA, Ugrinov OG, et al. Neoadjuvant intra-arterial polychemotherapy of locally advanced rectal cancer. Eur J Surg Oncol. 1997 Jun; 23: 228.
3. 顾晋,马朝来,朱建钢,等. 术前选择性动脉造影及灌注化疗在结肠癌诊断和治疗中的价值. 中华普通外科杂志, 1999, 14: 19.
4. Ott DJ, Wolfman NY, Iagozia RJ, et al. Overview of imaging in colorectal cancer. Dig Dis, 1998, 16: 175.
5. Braun EM, Kikot VA, Ugrinov OG, et al. The immediate results of the combined treatment of rectal cancer using intra-arterial selective polychemotherapy. Klin Khir 1994 6.
6. 王义,吴孟超,张晓华,等. 肝动脉注射顺铂乙基纤维素微球化疗大鼠移植性肝癌的疗效观察. 中华肿瘤杂志, 1991, 13: 40.
7. Bhaskar L, Mathan MM, Balasubramanian KA. Oxygen free radical-induced damage during colonic ischemia/reperfusion in rats. Mol Cell Biochem, 1995, 151: 9.

(收稿日期 2001-09-28)

· 消息 ·

欢迎订阅 2002 年《中国临床医学影像杂志》

《中国临床医学影像杂志》是经国家科技部批准,国家卫生部主管的全国性临床医学影像杂志,中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、《中国期刊网》《中国学术期刊》光盘版全文收录期刊,为国家级学术刊物。本刊创刊于 1990 年,国内统一刊号 CN21-1381/R ISSN 1008-1062,主要刊登内容:普通 X 线、CT、MRI、DSA、超声、核素成像、介入放射学等的临床研究、经验总结、

短篇报道、病例讨论、读片窗等。凡属新技术、新方法、新观点的论文本刊将优先刊登。

2002 年为双月刊,大 16 开 80 页,全部铜版纸印刷,图像清晰,每本定价 7.5 元,全年 45 元,邮局发行,邮发代号 8-25。错过邮局订阅者,可直接汇款至:110004 沈阳市和平区三好街 36 号《中国临床医学影像杂志》编辑部邓丽洁同志收,需挂号邮寄者另付挂号费 2 元/册,欢迎新老朋友订阅本刊。

· 消息 ·

《国外医学临床放射学分册》征订

《国外医学临床放射学分册》系由国家卫生部主管,以报道国外临床放射学科的新动态、新进展、新技术和新经验,促进我国临床放射学科发展为办刊宗旨。读者对象为从事临床放射学专业及相关学科的高、中级医务工作者。欢迎同道积极为综述、编译等栏目投稿。本刊 2002 年起改为大 16 开本,仍为双月刊,每月 15 日出版,国内外公开发

行,读者可到当地邮局订阅,邮发代号 6-21,每期定价 5.90 元,全年 35.40 元。欢迎广大新老读者订阅。漏订者及欲购过刊者可与编辑部联系。联系电话:022-23394541。本刊电子信箱(E-mail):lfc@mics.tjmic.an.cn

《国外医学临床放射学分册》编辑部

结肠微栓塞化疗的效果观察

作者：[陈少骥](#)，[赵宏](#)，[倪才方](#)，[张志德](#)，[高敏](#)，[钱海鑫](#)
作者单位：[苏州大学附属第一医院](#)，
刊名：[介入放射学杂志](#) **ISTIC PKU**
英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)
年，卷(期)：2001，10(6)
被引用次数：0次

参考文献(3条)

1. [陈少骥](#), [张志德](#), [赵宏](#) [结肠癌行微栓塞化疗的可行性与安全性](#) [期刊论文] - [中国临床医学](#) 2001 (03)
2. [顾晋](#), [马朝来](#), [朱建钢](#) [术前选择性动脉造影及灌注化疗在结直肠癌诊断和治疗中的价值](#) [期刊论文] - [中华普通外科杂志](#) 1999 (02)
3. [王义](#), [吴孟超](#), [张晓华](#) [肝动脉注射顺铂乙基纤维素微球化疗大鼠移植性肝癌的疗效观察](#) 1991

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [陈桂秋](#), [钟艳平](#), [王连有](#), [李日恒](#) [Livin、Caspase-3在结肠癌和结肠腺瘤组织中的表达及意义](#) - [中国实验诊断学](#) 2009, 13 (7)

目的 探讨Livin、Caspase-3在结肠癌和结肠腺瘤组织中的表达及意义. 方法 应用免疫组织化学染色方法对50例结肠癌和结肠正常黏膜、50例结肠腺瘤进行Livin、Caspase-3检测. 结果 结肠癌组织中Livin阳性率明显高于结肠腺瘤和结肠正常黏膜组织(P<0.05). 结肠癌组织中Caspase-3阳性率明显低于结肠腺瘤和结肠正常黏膜组织(P<0.05). 结肠癌和结肠正常黏膜组织Livin、Caspase-3阳性率无显著性差异(P>0.05). 结论 Livin、Caspase-3在结肠癌中的发生及发展中有一定作用

2. 期刊论文 [王永](#), [周总光](#), [夏庆杰](#), [张文燕](#), [李红光](#), [王蓉](#), [WANG Yong](#), [ZHOU Zong-guang](#), [XIA Qing-jie](#), [ZHANG Wen-yan](#), [LI Hong-guang](#), [WANG Rong](#) [荧光定量RT-PCR检测MCM2 mRNA在结肠癌、结肠腺瘤和正常黏膜中的表达及临床意义](#) - [中国普外基础与临床杂志](#) 2008, 15 (8)

目的 探讨细胞增殖标记物微小染色体支持蛋白2 (minichromosome maintenance protein 2, MCM2)在结肠癌、结肠腺瘤和正常结肠黏膜中的表达差异及临床意义. 方法应用实时荧光定量法检测MCM2 mRNA在12例结肠癌、33例结肠腺瘤和12例正常结肠黏膜中的表达. 结果 MCM2 mRNA的表达量在正常结肠黏膜、结肠腺瘤和结肠癌组织中依次增高, 结肠癌与结肠腺瘤和正常结肠黏膜相比较, MCM2 mRNA的表达上调且差异有统计学意义(P=0.001). 与正常结肠黏膜相比, 结肠腺瘤中MCM2 mRNA表达上调, 但差异无统计学意义(P=0.184). 结论检测细胞增殖标记物MCM2的表达可评估结肠腺瘤恶变, 将有助于结肠癌的早期筛查.

3. 期刊论文 [张姝翌](#), [王邦茂](#), [谭华](#), [方维丽](#), [刘文天](#), [ZHANG Shu-yi](#), [WANG Bang-mao](#), [TAN Hua](#), [FANG Wei-li](#), [LIU Wen-tian](#) [环氧化酶在结肠腺瘤性息肉及结肠癌组织中的表达](#) - [天津医科大学学报](#) 2007, 13 (2)

目的:研究环氧化酶(COX-2)在结肠黏膜、结肠腺瘤性息肉以及结肠癌中的表达,并探讨COX-2与结肠癌和结肠腺瘤性息肉之间的关系. 方法:随机连续选择结肠腺瘤性息肉患者30例,结肠癌患者30例,以正常结肠黏膜30例作为对照组.用免疫组化方法检测COX-2的表达.结果:结肠癌组COX-2的阳性表达率显著高于正常结肠黏膜组(P<0.005)和结肠息肉组(P<0.05),结肠癌组COX-2的表达强度显著高于正常结肠黏膜组(P<0.01)和结肠腺瘤性息肉组(P<0.05),结肠腺瘤性息肉组的阳性表达率和表达强度高于正常结肠黏膜组(P<0.05).结论:COX-2表达增高可能与结肠腺瘤性息肉和结肠癌的发生、发展有密切联系.

4. 学位论文 [彭宁福](#) [吡啶美辛结肠靶向前药的合成以及抑制裸鼠结肠癌肝转移的研究](#) 2008

结肠癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤之一,并且呈逐年增长趋势,目前手术治疗仍是其获得根治的唯一方法,但合并肝脏微转移常是其根治性手术失败的主要原因.目前,临床上主要采用化学治疗来干预其肝转移的自然病程,基于癌细胞经门静脉通路转移至肝脏以及肝微小转移灶一直由门静脉供血至其直径达0.5 mm的理论[1,2],结合临床实践,门静脉灌注化疗被证实为最行之有效的干预途径.而传统口服给药虽治疗方便、方法简单、患者顺应性好,终因其无门脉化疗的药物学优势,疗效其微甚至无效.

近年来,大量资料表明吡啶美辛(IDM)对防治人肠癌及其肝转移具有一定的作用,其作用机制主要是通过环氧化酶、2(COX-2)依赖和非依赖途径发挥其抗肿瘤作用[3,4,5,6,7,8].但常规剂型口服给药途径存在着对胃肠道有强烈刺激以及外周高血药浓度引起中枢神经系统症状等诸多副作用.而口服结肠靶向释药系统(oral colon-specific drug deliver system, OCDDS)的发展为吡啶美辛常规剂型的改造应用于大肠癌及其肝转移的防治提供了契机.

OCDDS就是利用药物传递技术,保护口服药物顺利通过胃和小肠,而在结肠定位释放[9,10].早期的研究主要集中于药物释放后对结肠局部疾病的治疗,同时减少药物的全身毒副作用[11,12].近年来,一些研究陆续报道了通过结肠缓慢吸收的全身治疗作用,包括吸收促进剂等辅助大分子蛋白多肽如胰岛素、降钙素等的结肠吸收,发挥全身的长效疗效[12].基于结肠内容物在结肠内滞留时间较长(达十几至几十小时)、结肠吸收进入门静脉血的生理解剖特点以及肝脏首过效应,上述基础与应用研究高度提示:一些小分子脂溶性较强的抗肿瘤药物甚至可以独自通过结肠生物膜或其细胞间隙缓慢吸收、形成门静脉较高而稳定持久的血药浓度与相应的外周低血药浓度,从而发挥出类似于门静脉灌注化疗的一定疗效.

在OCDDS设计类型中,结肠靶向前药释药系统属于自调式OCDDS(结肠独特酶系统设计)中较为独特的一种,与pH依赖、时滞及压力型等其他给药系统比较,具有更强的结肠靶向特异性[13,14,15].而采用结肠靶向前药技术改变剂型的关键是选择合适的递药载体,以达到定向释放的目的.在诸多材料中,直链淀粉(淀粉的主要组成部分)作为天然高分子化材料,不仅具有丰富、价廉、可再生、可生物降解、生物相容性好等优点,而且其安全、无毒性经长期使用已被证实,并作为药用辅料载入各国药典[16,17,18].就吡啶美辛结肠靶向前药的具体设计而言,根据前药设计取决于载体分子基团能否与活性母药物分子偶合,以及偶合物能否专一被结肠酶降解释药的理论前提,我们从化学角度分析吡啶美辛能以酯键形式(吡啶美辛的-COOH与直链淀粉的-OH反应)接枝于直链淀粉的骨架上,而酯键型前药能被哺乳类动物结肠革兰阴性厌氧菌从所分泌的系列专属性细菌降解.为此,本研究以直链淀粉为载体,将活性成分吡啶美辛接枝于直链淀粉上,合成体外模拟胃肠道实验筛选出具有结肠靶向释药特性的吡啶美辛前药;体内药动学实验进一步考察其体内结肠靶向性能以及在结肠部位缓慢释放后能否通过结肠缓慢吸收而拥有门静脉及外周血的药动学优势;最后,利用它干预结肠癌裸鼠肝转移模型,评价其疗效,为结肠靶向吡啶美辛前药应用于结肠癌肝转移的防治提供进一步的体内实验依据.本实验共分为三部分,具体如下.

第一部分吡啶美辛结肠靶向前药的合成、结构表征及体外释药特性

目的:采用前药技术合成吡啶美辛一直链淀粉接枝物系列,筛选具有结肠靶向释药特性的吡啶美辛前药,并探讨直链淀粉载药量(接枝率)对接枝物体外释药特性的影响.

方法:以直链淀粉为载体材料,按照不同的接枝率,合成系列吡啶美辛一直链淀粉接枝物,用红外光谱、核磁共振等方法对其结构进行表征;将接枝

物系列分别与模拟人体胃肠道环境的内容物稀释液一起孵育，在统一的多个时间点采用紫外分光光度计检测吗啡美辛的释放情况。另外，对不同载药量的接枝物系列进行溶胀性测试。

结论：IDM-Am-3具有一定的体内结肠靶向性能，具有较为明显的门静脉及外周血药动力学优势，能维持门静脉较稳定而持久的血药浓度与外周低血药浓度，为IDM-Am-3应用于结肠癌及其肝转移的防治提供了药动力学方面的理论与实验依据。

第三部分吗啡美辛结肠靶向前药抑制裸鼠结肠癌肝转移的研究

目的：探讨结肠靶向前药IDM-Am-3对结肠癌肝转移的抑制作用。

方法：采用人结肠癌细胞株HT-29行脾内种植后切除脾脏建立结肠癌裸鼠肝转移模型；36只裸小鼠随机分为3组，每组12只，空白对照组予0.2%DMSO-生理盐水0.2ml / d灌胃，原药组及前药组灌药剂量均为IDM 3mg / kg · d(前药组按IDM的净含量计)的等体积溶液；连续用药2周后处死，观察肿瘤肝转移状况，免疫组化检测肝转移瘤组织内MVD及VEGF表达；

结果：(1)空白对照组、原药组及前药组肿瘤肝转移发生率分别为100%、83%和58%，前药组转移率显著低于空白对照组(P<0.05)；前药组肝转移瘤数目明显少于原药组和空白对照组，差异有统计学意义(与原药组比较P<0.05；与空白对照组比较P<0.01)，原药组也显著少于空白对照组(P<0.05)；空白对照组、原药组和前药组肝脏较大转移瘤(≥2mm)数目依次为6.08±2.02、3.58±1.93及2.75±2.63个，前药组与原药组明显少于空白对照组，差异有统计学意义(前药组P=0.009，原药组P：0.014)。(2)前药组和原药组VEGF表达均比空白对照组明显降低(前药组与空白对照组比较P<0.01，原药组与空白对照组比较P<0.05)；空白对照组、原药组及前药组MVD计数均值分别为38.83±10.79、28.92±13.55及26.50±11.16，前药组和原药组VEGF表达均比空白对照组明显降低，差异有统计学意义(P值均<0.05)。

结论：与空白对照组比较，结肠靶向前药IDM-Am-3有着较为强大的裸鼠结肠癌肝转移抑制作用；而与原药IDM对比，IDM-Am-3有着较为有效的裸鼠结肠癌肝转移抑制作用；某种程度上间接肯定了IDM-Am-3在防治结肠癌肝转移方面能起到门脉灌注化疗的一定效果，可作为门脉化疗的有益补充，值得进一步深入研究。

5. 期刊论文 [张姝翌, 王邦茂, 方维丽, 章明放, 刘文天, ZHANG Shu-yi, WANG Bang-mao, FANG Wei-li, ZHANG Ming-fang, LIU Wen-tian](#) [CDX2在结肠腺瘤性息肉及结肠癌组织中的表达](#) -武警医学院学报2006, 15(3)

[目的]研究CDX2在结肠黏膜、结肠腺瘤性息肉以及结肠癌中的表达,并探讨CDX2与结肠腺瘤性息肉和结肠癌之间的关系。[方法]随机续贯选择结肠腺瘤性息肉患者30例,结肠癌患者30例,以正常结肠黏膜30例作为对照组。用免疫组化的方法检测CDX2的表达。[结果]CDX2在正常结肠黏膜组阳性表达率为90.0%,结肠腺瘤性息肉组阳性表达率为60.0%,结肠癌组阳性表达率为33.3%。结肠癌组CDX2的表达水平显著低于正常结肠黏膜组(P<0.005),和结肠腺瘤性息肉组(P<0.05)。[结论]本文提示CDX2作为肠上皮分化的特异性标志物,其表达减低可能与结肠腺瘤性息肉和结肠癌的发生有密切联系。

6. 期刊论文 [阴常欣, 马文丽, 朱秀兰, 郑文岭, YIN Chang-xin, MA Wen-li, ZHU Xiu-lan, ZHENG Wen-ling](#) [结肠腺瘤和结肠癌基因表达谱分析](#) -山东医药2008, 48(40)

目的 研究结肠腺瘤、结肠癌基因表达谱,筛查结肠癌相关基因.方法 用BRB-Array Tools对公共基因芯片数据库GEO中的结肠腺瘤、结肠癌基因芯片表达数据进行统计学分析,找出在结肠腺瘤和结肠癌发生发展中均发生变化的基因及二者的特异性基因,进一步分析其功能.结果 样本聚类表明各类组织分类正确,比较后得到在腺瘤和腺癌中共同表达的104条基因,其中48条共同上调,56条共同下调;差异基因的功能涉及物质代谢、内环境稳态、细胞间通讯、细胞黏附、细胞增殖等多种肿瘤发生发展的重要生物学过程.结论 生物信息学方法发现的结肠腺瘤、结肠癌基因表达谱可为结肠癌的发病机制及治疗靶位的研究开辟新思路.

7. 期刊论文 [彭宁福, 杨立群, 陈汝福, 蔡祥, 黎乐群, 李志花, 周泉波, 周嘉嘉, 江志鹏, PENG Ning-fu, YANG Li-qun, CHEN Ru-fu, CAI Xiang, LI Le-qun, LI Zhi-hua, ZHOU Quan-bo, ZHOU Jia-jia, JIANG Zhi-peng](#) [结肠靶向吗啡美辛前药的合成及其对结肠癌肝转移的抑制效应](#) -中华肿瘤杂志2010, 32(3)

目的 合成菌脂敏发型结肠靶向吗啡美辛前药,评价其体内外释放特性与抑制结肠癌肝转移的效应.方法 合成吗啡美辛.直链淀粉葡(IDM-Ams),通过傅里叶变换红外光谱(FTIR)和核磁共振波谱(NMR)观察其结构表征.通过体外胃肠道模拟,筛选出具有结肠靶向潜能的前药IDM-AM-3.比较原药组、前药组和对照组大鼠灌胃后不同时点外周血和门静脉血的药物浓度和药代动力学特点.建立裸鼠结肠癌肝转移模型,观察IDM-AM-3对裸鼠结肠癌肝转移的抑制效果.结果 共合成6种不同载药量的IDM-Ams,其中IDM-AM-3在模拟胃液(4h)、小肠环境(6h)和结肠环境(36h)中的释放率分别为1.3%、9.3%和95.3%.药代动力学检测结果显示,IDM-AM-3较IDM吸收明显滞后,门静脉血达峰时间[T_{max}],(11.35±2.45)h、平均滞留时间[MRT,(22.27±0.52)h]和t_{1/2}[(16.74±4.04)h]显著延长,峰血药浓度[C_{max}],(9.69±2.40)mg/L]和药时曲线下面积[AUC₀₋₁₂],(236.7±13.1)mg·L⁻¹·h]明显降低,外周血AUC₀₋₁₂[(142.8±5.9)mg·L⁻¹·h]较门静脉血低(均P<0.01).抑瘤实验结果显示,与IDM比较,IDM-AM-3能显著降低结肠癌裸鼠肝转移瘤数目(P<0.05).结论 结肠靶向IDM-AM-3具有门静脉缓释特点,为结肠靶向释药系统应用于门静脉缓释治疗提供了部分实验依据.

8. 学位论文 [张姝翌](#) [Cdx2和COX-2与结肠癌及结肠腺瘤性息肉关系研究](#) 2006

背景及目的：同源异型框转录因子-Cdx2(caudal-relatedhomeodomaintranscription2)定位于肠上皮的绒毛和隐窝表面，是肠上皮特异性转录因子，Cdx2基因的表达可显著诱导未分化的细胞向肠上皮分化，对肠黏膜的分化与表型的维持起到关键作用。环氧合酶(cyclooxygenase, COX)是前列腺素和血栓素合成的关键酶，COX至少有三种同工酶：COX-1、COX-2和COX-3。COX-2在正常组织中极少表达，但可被多种炎症细胞因子所诱导。本文通过研究Cdx2、COX-2在结肠黏膜、结肠腺瘤性息肉和结肠癌组织中的表达，探讨Cdx2、COX-2与结肠腺瘤性息肉和结肠癌之间的关系。

方法：结肠腺瘤性息肉患者30例，其中绒毛状腺瘤9例，管状腺瘤9例，管状绒毛状腺瘤12例。结肠癌患者30例，根据细胞分化程度分为三组，其中高分化3例，中分化18例，低分化9例；根据组织学类型分为二组，其中乳头状腺瘤9例，管状腺瘤21例。以正常结肠黏膜30例作为对照组。采用免疫组化的方法检测结肠组织中Cdx2和COX-2的表达。采用×2检验；秩和检验Wilcoxon两样本比较法，Kruskal-Wallis法和Nemenyi法进行数据处理。p<0.05认为有统计学意义。

结果：1. Cdx2阳性表达率：在正常结肠黏膜组为100.00%(30/30)，结肠腺瘤性息肉组为86.67%(26/30)，结肠癌组为63.33%(19/30)。结肠癌组Cdx2的阳性表达显著低于正常结肠黏膜组(p<0.005)，和结肠腺瘤性息肉组(p<0.05)。结肠腺瘤性息肉组Cdx2的阳性表达低于正常结肠黏膜组(p<0.05)。

2. Cdx2表达强度：结肠癌组Cdx2的表达强度显著低于正常结肠黏膜组(p<0.01)和结肠腺瘤性息肉组(p<0.05)；结肠腺瘤性息肉组的表达强度低于正常结肠黏膜组(p<0.01)。

结肠腺瘤性息肉根据组织学分为三组：绒毛状腺瘤组Cdx2表达强度显著低于管状腺瘤组(p<0.01)，绒毛状腺瘤组与管状绒毛状腺瘤组、管状腺瘤组与管状绒毛状腺瘤组Cdx2表达强度比较无统计学意义。

结肠癌组根据细胞分化程度分为三组：低分化腺瘤组Cdx2表达强度低于高分化腺瘤组(p<0.05)，低分化腺瘤组与中分化腺瘤组、高分化腺瘤组与中分化腺瘤组Cdx2表达强度比较无统计学意义。

结肠癌组根据组织学分为二组：管状腺瘤组Cdx2表达强度低于乳头状腺瘤组(p<0.05)。

3. COX-2阳性表达率：正常结肠黏膜组26.67%(8/30)，COX-2分布在上皮细胞胞浆中；结肠息肉组为53.33%(16/30)；结肠癌组为80.00%(24/30)。结肠癌组COX-2的表达水平显著高于正常结肠黏膜组(p<0.005)和结肠息肉组(p<0.05)。结肠腺瘤性息肉组的阳性表达低于正常结肠黏膜组(p<0.05)。

4. COX-2的表达强度：结肠癌组COX-2的表达强度显著低于正常结肠黏膜组(p<0.01)和结肠腺瘤性息肉组(p<0.05)；结肠腺瘤性息肉组的表达强度低于正常结肠黏膜组(p<0.05)。

结肠腺瘤性息肉根据组织学分为三组：管状腺瘤COX-2表达强度显著低于绒毛状腺瘤(p<0.01)和管状绒毛腺瘤(p<0.05)，绒毛状腺瘤与管状绒毛腺瘤COX-2的表达强度比较无统计学意义(p>0.05)。

结肠癌组根据细胞分化程度分为三组：低分化腺瘤组COX-2表达强度高于高分化腺瘤组(p<0.01)和中分化腺瘤组(p<0.05)，高分化腺瘤组与中分化腺瘤组COX-2表达强度比较无统计学意义；

结肠癌根据组织学分为二组：乳头状腺瘤COX-2表达强度低于管状腺瘤(p<0.05)。

结论：作为肠上皮特异性肿瘤抑制基因，Cdx2在结肠腺瘤性息肉和结肠癌表达明显减低；相反作为前列腺素合成的限速酶，COX-2表达显著增高，提示Cdx2和COX-2表达的改变可能与结肠腺瘤性息肉和结肠癌的发生有密切关系。同时本文提示COX-2表达增高与Cdx2表达减低可能与结肠腺瘤性息肉的病理类

型和结肠癌的细胞分化程度、病理类型有关。

9. 期刊论文 [王敏](#). [王建宏](#). [Wang Min](#). [Wang Jianhong](#) [结肠气钡双重造影及螺旋CT对结肠癌的诊断价值](#) -[基层医学论](#)

[坛](#)2010, 14(5)

目的 揭示X线结肠气钡双重造影及CT检查在结肠癌临床诊断中的应用价值, 分析各检查方法的优缺点, 提高对结肠癌影像学认识, 进而提高检出率. 方法 50例结肠癌分别采用气钡双重造影检查和螺旋CT检查. 结果 与术后病理诊断符合率进行对照. 结果 X线结肠气钡双重造影诊断符合率为86%;螺旋CT扫描癌检出率为68%;淋巴转移符合率为31. 3%;原发灶侵犯周围器官组织诊断符合率为60%. 结论 结肠气钡双重造影检查是临床影像学检查结肠癌的重要手段, 显示各种结肠癌病理分型. CT检查不但能发现和显示病变, 还能够确定病变的侵犯范围及转移情况, 是临床确定治疗方式及判定预后的主要检查方法.

10. 期刊论文 [李来友](#). [许茂盛](#). [卢良骥](#). [高旭宁](#). [吕宾](#). [Li LY](#). [Xu MS](#). [Lu LJ](#). [Gao XN](#). [Lv B](#) [CT结肠成像在结肠癌防治中的](#)

[应用](#) -[世界华人消化杂志](#)2007, 15(5)

近年来, 结肠癌的发病率呈明显上升趋势, 传统的检查方法包括大便潜血试验、结肠双对比造影和结肠内镜等在结肠癌的防治中具有十分重要的作用, 但仍不能完全满足临床要求. CT结肠成像(CT Colonography, CTC)随着其技术的进步, 临床应用明显增加, 逐渐从一种研究方法变成切实可行的应用技术. 显然, CTC因其丰富的后处理技术, 全方位的观察手段, 可能对结肠癌的防治起到积极的促进作用, CTC不但可观察肠腔内结构, 还可清晰显示肠壁、肠腔外情况以及邻近脏器, 提供大量的影像学信息, 因此有可能成为结肠癌高危人群筛查的有效方法.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200106014.aspx

授权使用: qkahy(qkahy), 授权号: c64d74b9-7317-4d2e-adeb-9e3801593d9b

下载时间: 2010年11月24日