

# 晚期及术后复发乳腺癌的介入治疗

汪志良 范晔 曹军 闫丽萍 杨雅

【摘要】 目的 探讨经动脉灌注化疗治疗晚期及术后复发乳腺癌的临床价值。方法 从 2000 年 2 月至 2003 年 3 月我院共收治 18 例晚期及术后复发乳腺癌,并经动脉灌注化疗药物治疗。所有病例均采用 Seldinger 技术,每例患者治疗 2~3 次,每次间隔 3~4 周。结果 18 例病例均成功实施动脉灌注化疗,其中 1 例完全缓解,12 例部分缓解,3 例无改变,2 例病情进展。临床总有效率(完全缓解+部分缓解)为 72.2%。最常出现的并发症为发热、恶心、呕吐及白细胞减少症等,无其他严重并发症。结论 动脉灌注化疗治疗晚期及术后复发乳腺癌是一种安全、简便、并发症少且十分有效的治疗方法。

【关键词】 癌,乳腺,癌,晚期,治疗,介入性

**Interventional therapy of advanced and/or recurrent breast cancer** WANG Zhi-liang, FAN Ye, CAO Jun, et al. Department of Interventional Radiology, Shanghai Dahua Hospital, Shanghai 200237, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the clinical efficacy of intraarterial infusion chemotherapy in patients with advanced and/or recurrent breast cancer. **Methods** From February 2000 to March 2003, 18 patients with advanced and/or recurrent breast cancer were treated with intraarterial chemotherapy (IAC). The Seldinger's technique was used in all patients. IAC was administered for 2~3 courses every 3~4 weeks for each patient. **Results** The procedure was successfully performed in all 18 patients including one with a complete response, 12 of a partial response, none in 3, and with progression in 2. The overall response rate was 72.2%. The frequent adverse effects were fever, leukopenia, nausea, and vomiting but no severe complication occurred. **Conclusion** Intraarterial infusion chemotherapy is a safe, simple, complication-free and effective in the patients with advanced and/or recurrent breast cancer.

【Key words】 Tumor, breast; Tumor, advanced; Therapy, interventional

晚期及术后局部复发乳腺癌的治疗仍是当前棘手问题,特别是伴有放疗并发症的复发性乳腺癌,治疗尤为困难。我们选择 18 例患者行动脉插管化疗,取得了较为满意的近期疗效,现介绍如下。

## 材料和方法

### 一、一般资料

2000 年 2 月~2003 年 3 月,我院收治 18 例乳腺癌患者,均为女性,年龄为 40~72(平均 50)岁。其中右侧 8 例,左侧 6 例,双侧 4 例。1 处组织或器官转移 8 例,2 处以上 2 例。临床分期 III b (T4N1M0)期以上,一般状况评分 $\leq 2$ 分(Zubrod-EcoG-WHO),预计生存 3 个月以上。介入治疗前血白细胞计数均 $>4.0 \times 10^9/L$ ,血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ 。本组 18 例原发灶均经手术切除,复发或转

移后,平均接受 2 个以上周期静脉全身化疗。

### 二、治疗方法

取股动脉穿刺点,采用 Seldinger 技术插管,以 5F Cobra 或 Hincks 3 号导管,分别送至左或右锁骨下动脉或腋动脉、胸廓内动脉造影。造影剂注射速率 6~8ml/s,总量 20~30ml。若行腋动脉分支或胸廓内动脉造影,则采用手推,总量 10ml 左右。我们选用的化疗药物为 5-Fu 750~1 250mg、顺铂 60~100mg、丝裂霉素 16~20mg、阿霉素 40~60mg、环磷酰胺 300~1 000mg 等。药物灌注前上臂扎一止血袖带,使袖带压力高于收缩压。于 15min 内灌注完毕,去除止血带,拔管、加压包扎。平卧 12 h,予水化(应用 STS 按 1:4 比例对抗顺铂的肾脏毒性作用),抗炎、支持治疗,密切观察尿量及生命体征变化,2 次介入间隔时间 3~4 周。

### 三、治疗疗效的判断

(一)客观疗效判定 按世界卫生组织(WHO)制定标准判定,①完全缓解(CR):所有可见病灶完

全消失至少 4 周 ;② 部分缓解( PR ):估计病灶大小缩小 50%或以上至少 4 周 ;③ 无改变( NS ):无明显改变至少 4 周 ,包括疾病稳定不变 ,估计病灶缩小小于 50%或增大不足 25% ;④ 疾病进展( PD ):出现新病灶或疾病范围增加 25%或以上者。

(二)主观疗效判定或生活质量判定 主要根据疼痛、各器官症状如食欲不振等进行判定 ,通常以 5 分度计量。0 度 :无明显症状。Ⅰ 度 :有轻度症状 ,能耐受 ,无需处理。Ⅱ 度 :症状较重 ,常难于耐受 ,需作适当处理。Ⅲ 度 :症状严重 ,不能耐受 ,需作对症治疗。Ⅳ 度 :症状极危重 ,危及生命 ,需作特定治疗。

(三)缓解期 指治疗开始至肿瘤完全缓解或部分缓解后复发或进展的时间 ,治疗后生存期为治疗开始至死亡或末次随诊时间。

结 果

一、治疗效果

(一)客观疗效判定 全部 18 例病例 ,共行 50 次动脉插管化疗(2~3 次/人)。疗效按客观疗效判定 ,其中 CR 1 例 ,PR 12 例 ,NS 3 例 ,PD 2 例 ,总有

效率 72.2%。

(二)主观疗效判定 Ⅰ 度 5 例 ,Ⅱ 度 10 例 ,Ⅲ 度 3 例 ,Ⅳ 度 0 例。全部病例均有不同程度的疼痛缓解 ,止痛药品停用或减量。4 例合并有皮肤表面溃疡者 ,修复均超过 50%以上 ,渗血停止 ,渗液明显减少 ,其中 1 例创面已结痂。3 例合并上肢水肿者 ,肿胀均消失 ,局部肿大淋巴结明显缩小或消失。(图 1~4)

二、不良反应

18 例中 8 例出现轻度白细胞减少 ,予提高白细胞药物口服后即很快恢复。1 例 3 级白细胞减少者 ,也于 1 个月内恢复。仅 1 例出现肩背部皮肤局部红肿、微痛、未溃烂 ,1 个月左右痊愈。无其他严重并发症。

讨 论

乳腺癌是对化疗药物较为敏感的实体瘤之一<sup>[1]</sup>。根据抗癌药物的量效作用原理 ,与静脉全身化疗相比 ,局部动脉灌注化疗既可以大幅提高肿瘤药物的细胞毒作用 ,从而提高疗效 ,达到治疗目的 ,

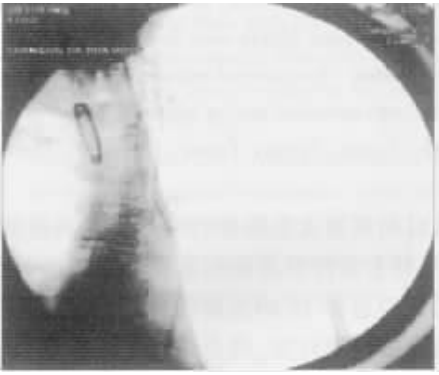
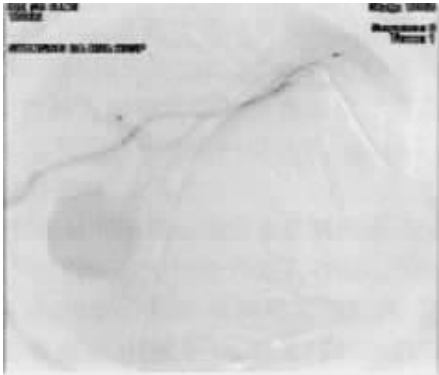


图 1、2 第1次介入治疗前见两侧锁骨下动脉分支明显增多、增粗、走行迂曲紊乱。右腋下淋巴结染色团块十分明显 ,边界清晰

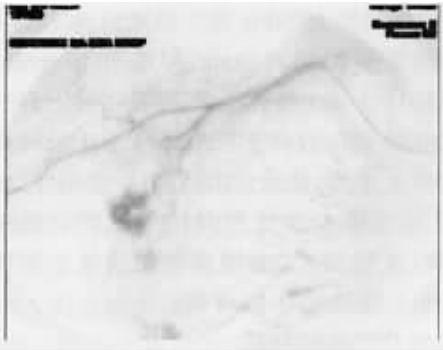


图 3 第2次介入治疗时右侧腋下淋巴结染色团块已明显缩小数据

图 4 第3次介入治疗时右侧腋下淋巴结染色团块已消失 ,肿瘤血管较前明显减少

又减轻了药物的全身不良反应,患者易于接受。因而其有望成为晚期乳腺癌综合治疗中的方法之一。

### 一、乳腺癌的血供情况

乳腺癌有着良好但不太丰富的血管供应<sup>[2]</sup>,其血供主要源于腋动脉、胸廓内动脉(乳腺内动脉)和肋间动脉。而乳腺周围胸壁、腋下及锁骨上窝的血液供应主要来源于锁骨下动脉和延续的腋动脉分支。DSA 血管造影发现胸廓内动脉、胸肩峰动脉、胸外侧动脉、胸背动脉等均有不同程度的血管扩张,终末细小动脉增多、走行紊乱、不规则、扭曲。而肋间动脉变化不明显,提示其供血作用不大。本组 3 例出现同侧腋下淋巴结染色,呈团块状、染色均匀致密、边缘清晰。乳腺癌肿瘤血供为富血管肿瘤,我们在介入治疗时先行造影检查,了解肿瘤的供血血管数量及范围。本组病例均为术后复发病例,病灶范围较大,部分合并有腋下淋巴结肿大,因此灌注时不能只在 1 支血管,而遗漏其他供血血管,影响疗效。

### 二、药物选择

大多数抗癌药物在一定范围内其细胞杀伤作用呈浓度依赖性<sup>[3,4]</sup>。对细胞周期非特异性药物,由于其量效曲线陡直,所以局部浓度越高,其细胞毒性作用越大,特别是对  $G_0$  期细胞亦有杀伤作用,因此杀伤能力较强,适合局部动脉灌注。还因为存在灌注靶器官对药物的代谢能力(即首过效应),我们选用的药物中 5-Fu、CDDP、MMC、ADM 等主要经肝脏转化并清除,而用于乳腺癌局部灌注时,仅被肿瘤组织摄取,首过效应较弱,药物局部浓度衰减较慢因此动脉局部给药有其独到的优势。

### 三、疗效及不良反应分析

本研究中,我们对 18 例晚期及术后局部复发乳腺癌进行了局部动脉灌注化疗,这些患者均为不能手术或手术和放化疗后病情未能控制或复发的患者,总的临床有效率(CR + PR)为 72.2%,明显高于

CMF、CAF 静脉化疗方案的有效率 39%、51% 或 Ray-Coquard 等<sup>[5]</sup>采用 NP 方案(去甲长春花碱 + 顺铂)的有效率 41%。本组治疗的病例中,多数于 4~5 d 开始出现肿瘤退缩变软,3~4 周肿瘤明显缩小,近期疗效十分明显。另外,我们发现转移淋巴结的血供也为肿瘤血管,局部动脉灌注化疗时,对转移淋巴结也有明显疗效,其中 1 例经 3 次灌注后,染色已消失,局部体表未再扪及。2 例肿大淋巴结均明显缩小。本组病例中有 1 例出现肩背部皮肤红肿,虽然例数少,但应引起重视,严重者可引起皮肤溃烂、组织坏死。考虑造成这一并发症的原因有:①短时间内注入大剂量、高浓度的造影剂或化疗药物;②靶动脉分出异常丰富的皮支或因插管过深;③局部手术或放疗后侧支循环不够丰富,局部小静脉引流不畅等所致。因此宜采用阻断上肢血流等手段,避免药物大量进入正常组织,同时不宜将导管插得过深。一方面可降低局部药物渗透压,使其不易渗透到皮下,一方面又可扩大治疗范围,不至于遗漏病灶。本组病例近期疗效十分明显,但生存期及远期疗效尚需更多的病例、更长的时间来进一步观察。

### 参 考 文 献

- 1 An M, Matsumoto Y, Kishi T, et al. Intra-arterial infusion chemotherapy for unresectable or recurrent breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1998, 25: 1330-1332.
- 2 黄伟,曹建民,李成郎,等.乳腺癌术前辅助动脉灌注化疗的血管影像学 and 病理学研究. *介入放射学杂志*, 2001, 10: 277-279.
- 3 李天晓,樊青霞,王瑞林,主编.恶性肿瘤介入治疗学.郑州:河南医科大学出版社,2000,181.
- 4 单鸿,罗鹏飞,李彦豪,主编.临床介入治疗学.广州:广东科技出版社,1997,94.
- 5 Ray-Coquard I, Biron P, Bachelot T, et al. Vinorelbine and cisplatin (VIVIC regimen) for the treatment of metastatic breast carcinoma after failure of anthracycline and/or paclitaxel-containing regimens. *Cancer*, 1988, 82: 134-138.

(收稿日期 2003-04-22)

# 晚期及术后复发乳腺癌的介入治疗

作者: 汪志良, 范晔, 曹军, 闫丽萍, 杨雅  
作者单位: 200237, 上海大华医院介入放射科  
刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**  
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2004, 13(2)  
被引用次数: 1次

## 参考文献(5条)

1. An M. Matsumoto Y. Kishi T Intra-arterial infusion chemotherapy for unresectable or recurrent breast cancer 1998
2. 黄伟. 曹建民. 李成郎 乳腺癌术前辅助动脉灌注化疗的血管影像学 and 病理学研究[期刊论文]-介入放射学杂志 2001(05)
3. 李天晓. 樊青霞. 王瑞林 恶性肿瘤介入治疗学 2000
4. 单鸿. 罗鹏飞. 李彦豪 临床介入治疗学 1997
5. Ray-coquard I. Biron P. Bachelot T Vinorelbine and cisplatin (VIVIC regimen) for the treatment of metastatic breast carcinoma after failure of anthracycline-and(or)paclitaxel-containing regimens 1988(82)

## 相似文献(8条)

1. 期刊论文 韩希芬. 何伏玲 使用中心静脉导管引流恶性胸腔积液的观察及护理 -医药世界2006, ""(10)  
恶性胸腔积液是肺癌、乳腺癌、淋巴瘤和卵巢癌晚期常见的并发症及主要致死因素之一, 以往多采用反复胸腔穿刺抽水后注入化疗药物治疗, 但此方法因多次穿刺, 病人痛苦大, 且住院时间长, 医疗费用高. 2004年2月-2005年6月, 我科对37例癌症合并恶性胸腔积液患者采用中心静脉导管用于胸腔积液引流, 引流胸水后注入药物, 取得满意疗效. 现将置管方法及护理体会介绍如下:
2. 学位论文 廖雪蓉 Nav1.8在骨癌痛大鼠痛觉过敏维持机制中的作用研究 2009  
癌痛是长期困扰肿瘤病人的问题之一, 不仅影响病人的情绪和生活质量, 而且可能成为病人及家属决定停止积极治疗的一个重要因素. 因而研究癌痛的机制, 解决癌痛之苦成为临床上的迫切需要. 临床最常见的三大肿瘤为肺癌、乳腺癌、前列腺癌, 此类肿瘤晚期很容易发生骨转移, 而骨癌痛则是慢性癌痛最为常见的一种, 因此从研究骨癌痛的发生发展机制入手揭开癌痛痛的机制有重要的临床意义.  
由于缺乏合适的研究模型, 癌痛的研究进展远远落后于炎症痛和神经病理性疼痛. 近年来先后出现了一批成功的骨癌痛模型, 模型制作多采用骨髓腔内直接接种肿瘤细胞的方法. 骨癌痛模型将肿瘤局限在骨髓腔内, 从而最大程度地减少了肿瘤广泛的系统性影响. 在这些骨癌痛动物模型上可以观察到许多与临床症状类似的疼痛行为学表现, 如自发性疼痛、痛觉过敏等. 这些模型的出现大大加速了癌痛机制研究的进程, 为寻找有效的癌痛治疗手段提供了良好的契机, 骨保护素等在模型上已被证明能有效抑制癌痛. 目前研究认为, 骨癌痛是一种机制独特而复杂的慢性疼痛, 尽管癌痛含有炎症痛以及神经病理性痛的成分, 但是癌痛决不是炎症疼痛以及神经病理性疼痛的简单总和. 因此, 有必要深入研究癌痛机制并探索有效的癌痛治疗方法.  
而电压门控性钠通道被认为在疼痛通路中起重要的作用, 钠通道各亚型的运输, 分布和密度, 以及通道本身内在特性在相当程度上影响了外周感觉神经元的兴奋性, 而伤害性感受神经元的电活动促成了疼痛的产生. 河豚毒素不敏感(TTX-R)的Nav1.8钠通道专一表达在外周感觉神经元上, 产生慢失活TTX-R钠电流, 此通道是其在细胞动作电位去极化期的钠电流的主要通道, 被认为在伤害性感受器外周致敏中发挥了重要作用, 因此Nav1.8在疼痛通路特别是在外周敏化的作用是疼痛机制研究的热点. Nav1.8在炎症痛模型DRG神经元上表达上调, TTX-R钠电流明显增加. 此外, Nav1.8也参与了神经病理性疼痛的维持. 鞘内注射反义寡核苷酸选择性降低Nav1.8表达, 可有效的阻止由慢性神经或组织损伤引起的痛觉过敏和异常性疼痛. 遗传学的方法技术则更有力的支持了Nav1.8在疼痛通路中不可或缺的作用, Nav1.8基因缺失小鼠对伤害性机械性刺激表现出明显的痛觉缺失, 炎症性痛觉过敏延迟发展.  
目前癌痛模型上电压门控性钠通道表达调节的相关研究还罕见报道. 本研究着眼于电压门控性钠通道Nav1.8在骨癌痛外周敏化机制中的作用, 通过Walker256乳腺癌瘤细胞建立大鼠骨癌痛模型, 从不同层面探索Nav1.8参与骨癌痛维持机制. 研究内容包括以下四个方面: (1)大鼠股骨内注射Walker256乳腺癌细胞建立骨癌痛模型及进行疼痛行为学评估; (2)通过REAL-TIME PCR、免疫印迹和免疫荧光染色观察DRG神经元Nav1.8钠通道mRNA和蛋白表达情况; (3)利用全细胞膜片钳技术记录DRG神经元TTX-R钠电流, 观察TTX-R钠通道的功能变化; (4)鞘内给予Nav1.8反义寡核苷酸对骨癌痛大鼠疼痛行为的影响. 通过以上实验探讨钠通道Nav1.8是否和如何参与了骨癌痛维持过程中的痛觉过敏. 结果如下:  
1. 骨癌痛模型建立  
雌性Wistar大鼠股骨内接种2×10<sup>5</sup> Walker256细胞, 术后第10天起观察到自发性运动痛评分进展性增高; 诱发痛行为主要表现为机械性痛觉过敏而无明显的热痛觉过敏, 与文献报道一致. 在骨癌晚期(术后第17天起)可以观察到镜像痛行为. 影像学结果提示, 术后第21天骨质破坏明显, 部分大鼠出现病理性骨折. 病理检查可见晚期股骨外观呈膨胀性增生, 股骨内有肿瘤生长, 骨质破坏和增生同时存在. 脊髓切片GFAP染色见患侧全层星形胶质细胞明显肥大增生. 以上结果表明大鼠骨癌痛模型成功建立, 模型主要行为学特征为自发性运动疼痛机械性痛觉过敏和机械性痛觉过敏.  
2. Nav1.8钠通道在骨癌痛大鼠DRG神经元中的表达下调  
骨癌痛大鼠在术后16-19天疼痛行为明确且稳定. 在此期间, 骨癌痛大鼠双侧腰段DRG神经元Nav1.8 mRNA水平显著降低. Western blot结果显示, 骨癌痛大鼠双侧DRG中Nav1.8蛋白水平明显降低, 术侧蛋白表达比对照侧更低. 免疫荧光染色发现, 癌痛大鼠双侧DRG神经元Nav1.8免疫荧光强度均有所降低, Nav1.8在小细胞上的表达显著减少. 以上结果提示在骨癌痛大鼠疼痛维持期, Nav1.8在DRG神经元表达的显著降低可能与癌痛相关. 骨癌痛大鼠手术侧DRG神经元Nav1.8的变化提示骨癌痛发展维持过程中肿瘤源性的因素对钠通道表达的调节作用.  
3. 骨癌痛大鼠DRG神经元TTX-R钠电流密度下降  
骨癌痛组DRG神经元的形态及被动膜电生理特性包括膜电容、静息电位等与对照组相比均无显著差异. 癌痛组术侧DRG神经元总钠电流和TTX-R钠电流密度大量降低, 提示Nav1.8的表达降低引起了TTX-R钠电流的减少. 而骨癌痛对侧钠电流与假手术组相比无明显变化, 提示肿瘤引起钠通道亚型的可塑性变化和功能代偿.  
4. 鞘内给予Nav1.8反义寡核苷酸可有效减轻骨癌痛大鼠疼痛行为  
鞘内注射Nav1.8反义寡核苷酸可显著降低癌痛大鼠的自发性运动痛和机械性痛觉过敏. 免疫荧光染色结果显示, 鞘内注射Nav1.8反义寡核苷酸可以显著降低大鼠双侧DRG神经元上Nav1.8的表达. 提示鞘内注射Nav1.8反义寡核苷酸效果可靠, 通过干扰Nav1.8基因转录进而减少Nav1.8的表达减轻了骨癌痛



大鼠的疼痛行为。

根据以上结果可以得出如下结论:

1. 胫骨内接种Walker256乳腺癌肉瘤细胞可以成功构建大鼠胫骨骨癌痛模型, 其行为学特征主要表现为自发性疼痛和机械性痛觉过敏。
2. Nav1. 8钠通道参与了骨癌痛大鼠疼痛维持机制。
- (1) 骨癌痛大鼠的疼痛维持与其脊髓背根神经节中Nav1. 8钠通道在小细胞上的分布显著减低有关, 而后者可能与Nav1. 8 mRNA水平降低有密切关系。
- (2) 骨癌痛大鼠DRG神经元上总钠电流和TTX-R钠电流密度大量降低, Nav1. 8钠通道的表达下调引起了TTX-R钠电流密度的下降。
- (3) 反义寡核苷酸法特异性敲低Nav1. 8钠通道的表达, 可以显著减轻骨癌痛大鼠的疼痛行为。
- (4) 骨癌痛大鼠对侧DRG神经元上Nav1. 8钠通道表达及钠电流的特征提示肿瘤源性因素可能参与了钠通道亚型表达的调控。

3. 期刊论文 [汪青林, 周厚纶, 李黎, 汪键, 孙小蓉](#) [DNA倍体分析系统在乳腺包块针吸细胞学诊断中的应用](#) -[华中科技大学](#)

[学报\(医学版\)](#) 2006, 35(4)

目的 用全自动倍体分析系统判别乳腺肿瘤恶性程度。方法 对51例妇女乳腺包块行穿刺针吸细胞涂片, 做瑞氏染色行常规细胞学检查, 用Feulgen染色做全自动DNA图像分析。结果 常规细胞学和DNA倍体分析系统对19例良性乳腺疾病诊断一致。常规细胞学可对32例乳腺癌作出正确诊断, 而DNA倍体分析系统只诊断出27例乳腺癌。乳腺癌早期, 细胞核为2倍体(DNA定量为2 C), 核面积略大; 而乳腺癌晚期, 可出现5 C, 甚至9 C异倍体细胞, 核面积明显增大。结论 DNA倍体分析系统对判断乳腺肿瘤恶性程度有一定意义。

4. 期刊论文 [赵建荣, 张开资](#) [恶性肿瘤患者不同阶段凝血功能及血小板变化分析](#) -[华北煤炭医学院学报](#) 2006, 8(1)

①目的探讨恶性肿瘤患者不同阶段凝血功能、抗凝及血小板数量的变化及其临床意义。②方法用法国产Stag自动血凝分析仪, 对31例正常对照及92例恶性肿瘤患者凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶(KPTT)、纤维蛋白原(Fib)及血小板(PLT)、抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)进行检测对比分析。③结果恶性肿瘤患者中, 胃癌、肝癌早期PT、TT、KPTT水平较正常对照降低, 肺癌、乳腺癌晚期患者中PT、KPTT较正常对照增高, Fib明显升高, 两者比较有显著性差异, 而血小板数量无明显变化; 肝癌、肺癌晚期患者血小板均明显下降, AT-Ⅲ活性亦有显著性改变。④结论本组中除肝癌患者以外, 其余病例早期凝血功能增强, 处于高凝状态, 有血栓形成的倾向, 且预后不良, 晚期则凝血功能降低。

5. 学位论文 [张振华](#) [脂质体阿霉素对鼻咽癌细胞株和食管癌细胞株的热化疗作用研究](#) 2007

目的: 阿霉素(doxorubicin, ADM)是临床常用的蒽环类抗肿瘤药物, 抗癌谱广, 疗效好, 但是可引起严重的心脏毒性, 表现为各种心律失常, 累积量大时, 可引起心肌梗死乃至心衰, 是临床应用受到限制的主要原因之一。多年来人们一直在寻找降低阿霉素毒副作用的有效方法, 现研究较多的是包裹了聚乙二醇的脂质体阿霉素(pegylated liposomal doxorubicin, PLD), 其较游离阿霉素最大的优势是明显降低了心脏毒性, 近年来受到越来越多的关注。许多实验研究表明脂质体阿霉素疗效优于游离阿霉素, 且能有效的抑制肿瘤生长和转移。临床研究上显示脂质体阿霉素单用或联合化疗、热疗和放疗在卵巢癌、乳腺癌、肝癌、Kaposi's肉瘤、软组织肉瘤、头颈部肿瘤、宫颈癌都具有较好的疗效, 且副反应较轻, 病人一般都能够耐受。热疗是肿瘤治疗的重要辅助手段之一, 联合热疗能明显的提高疗效, 脂质体阿霉素在联合热疗上, 在许多体外研究和动物实验表明, 联合脂质体阿霉素的热化疗优于单独热疗或单药脂质体阿霉素, 也优于热疗联合游离阿霉素治疗, 热疗增加阿霉素从脂质体中释放出来, 两者具有协同抗肿瘤作用。临床研究PLD联合热疗具有同样的效应。在难治性的恶性软组织肉瘤、复发的或耐药的卵巢癌、晚期乳腺癌和肝癌的治疗上有较好的疗效。在鼻咽癌的治疗上, 大量的研究表明, 联合阿霉素、顺铂和氟尿嘧啶的化疗联合放疗能提高局控率、近期疗效和远期疗效, 目前有研究表明脂质体阿霉素在头颈部肿瘤包括鼻咽癌具有较好的疗效。在食管癌的治疗上, 阿霉素在食管癌的治疗用的不多, 体外研究显示食管癌细胞对阿霉素是敏感的, 临床研究显示顺铂、氟尿嘧啶和阿霉素的联合治疗具有一定的疗效, 但毒副反应较重, 脂质体阿霉素在食管癌的研究方面目前报道较少。在其热疗上鼻咽癌和食管癌均难以进行体外加温, 国内使用腔内微波加温而能使这两个部位的肿瘤获得热疗, 而且热疗联合的综合治疗能提高疗效。

本实验课题通过体外研究阿霉素和脂质体阿霉素对鼻咽癌细胞株和食管癌细胞株的抑制作用, 比较阿霉素与脂质体阿霉素对细胞株的体外杀伤作用; 并通过热化疗研究, 比较同样温度下脂质体阿霉素是否优于阿霉素, 以及不同温度脂质体阿霉素的对细胞的杀伤作用, 初步探讨热化疗的可行性, 为进一步动物实验的体内研究和临床研究提供依据。

方法:

1. 以体外培养鼻咽癌细胞株HNE和食管癌细胞株EC9706为靶细胞, 接种于96孔培养板, 以未加药的细胞作为阴性对照, 以不含细胞的RPMI-1640培养液为空白对照, 培养2小时贴壁。再加入不同浓度ADM和PLD, 浓度为5 μg/ml、10 μg/ml、20 μg/ml、40 μg/ml、80 μg/ml, 药物作用1小时后, 用Hank's液洗涤2次后加入等量RPMI-1640培养液再培养48小时。用WST-1法测标仪测得波长在440nm的各浓度的吸光度值(OD值), 计算出两种药物对细胞株的抑制率, 再通过相应浓度的抑制率, 使用直线回归方程计算得到ADM和PLD的半数抑制浓度(IC50)。重复三次实验, 取三次实验的平均值。
2. 再使用所测得的IC50时的药物浓度, 采用恒温水浴加温法进行热化疗研究, 每种细胞株分为9个组: 37℃、43℃、37℃+ADM、41℃+ADM、43℃+ADM、脂质体阿霉素37℃+PLD、41℃+PLD、43℃+PLD, 进行化疗1小时。再用Hank's液洗涤2次后用RPMI-1640培养液洗涤1次, 加入等量RPMI-1640培养液配成细胞悬液接种于96孔培养板培养48小时, 采用WST-1法在酶标仪上测得波长在440nm的吸光度值, 再计算得到不同组的杀伤毒指数(CI值)。重复三次实验, 取平均值。使用SPSS软件对方差分析对实验数据进行统计分析。

结果:

1. 三次重复实验, 得到阿霉素和脂质体阿霉素对鼻咽癌细胞株HNE的半数抑制浓度(IC50)分别为11.673 μg/ml、18.688 μg/ml(含阿霉素的量为2.076 μg/ml), 对食管癌细胞株EC9706的IC50分别为19.064 μg/ml、51.359 μg/ml(含阿霉素的量为5.707 μg/ml)。
2. 在比较两药物对细胞株热化疗的杀伤作用, 室温为22℃。鼻咽癌细胞株HNE在41℃、43℃、37℃+ADM、41℃+ADM、43℃+ADM、37℃+PLD、41℃+PLD、43℃+PLD的CI值分别为3 1.80%、38.97%、49.14%、59.08%、71.64%、49.31%、73.01%、77.01%, 食管癌细胞株EC9706在41℃、43℃、37℃+ADM、41℃+ADM、43℃+ADM、37℃+PLD、41℃+PLD、43℃+PLD的CI值分别为25.25%、41.62%、49.29%、64.80%、71.89%、49.39%、76.39%、79.01%, 各组间进行完全随机的方差分析, 进行方差齐性检验P>0.05, 说明方差齐性, 组间比较采用LSD法。对两种细胞株, 单纯热疗组、ADM热疗组和PLD组对鼻咽癌细胞的杀伤作用43℃组、41℃组、37℃组呈递增趋势, P<0.05, 组间差异具有显著统计学意义, 但在PLD热疗组, 细胞杀伤作用在41℃和43℃之间的差异P=0.85>0.05, 没有统计学意义; 相同温度下, 对两种细胞组的杀伤作用, 在37℃条件下, ADM组和PLD组与单纯加热组比较均强于单纯热疗组, P<0.05差异具有显著统计学意义, 当ADM组与PLD组比较, P=0.984>0.05, 差异没有统计学意义, 在41℃和43℃条件下, 杀伤作用PLD组、ADM组、空白组呈递增趋势, P<0.05统计学具有显著差异。

结论:

1. 作用1小时阿霉素和脂质体阿霉素对鼻咽癌细胞株HNE的IC50分别为11.673 μg/ml、18.688 μg/ml(含阿霉素2.076 μg/ml);
2. 作用1小时阿霉素和脂质体阿霉素对食管癌细胞株EC9706的IC50分别为19.064 μg/ml、51.359 μg/ml(含阿霉素5.707 μg/ml);
3. 在热化疗作用上, 阿霉素和脂质体阿霉素对鼻咽癌细胞和食管癌细胞较单纯热疗具有更强的杀伤作用;
4. 单纯热疗和阿霉素热化疗对两种细胞杀伤作用为: 43℃>41℃>37℃;
5. 脂质体阿霉素在43℃与41℃加热对两种细胞的杀伤作用相同;
6. 在37℃条件下, 脂质体阿霉素对两种细胞的杀伤作用与阿霉素相近, 在41℃和43℃条件下脂质体阿霉素对细胞的杀伤作用强于阿霉素。

6. 期刊论文 [董人平, 蒋敬庭, Dong Renping, Jiang Jingting](#) [肿瘤浸润淋巴细胞治疗恶性胸腔积液病人的疗效观察及](#)

[护理](#) -[护理研究](#) 2005, 19(3)

在肿瘤病人中, 尤其是肺癌、乳腺癌晚期常伴有胸腔积液, 临床上常在胸腔内注射丝裂霉素、顺铂、阿霉素等, 由于病人耐受性较差, 疗效不理想, 副反应重[1], 尤其是老年人更明显。应用肿瘤病人的自体胸腔积液肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)治疗21例癌症病人恶性胸腔积液, 效果较好。现将疗效观察及护理报道如下。

7. 期刊论文 [荣伟华, 荣蔚宁](#) [放射性核素153Sm-EDTMP治疗骨转移癌疼痛86例分析](#) -[中国误诊学杂志](#) 2002, 2(7)

在常见的恶性肿瘤中, 肺癌、乳腺癌、前列腺癌等常发生骨转移, 肿瘤骨转移性疼痛是患者最难以忍受的疼痛, 严重影响患者的生命质量。为了缓解骨癌或骨转移癌晚期患者的剧烈疼痛, 利用亲骨的放射性药物进行体内辐照治疗, 效果非常理想, 并已被越来越多的临床医生所接受。其中153Sm-EDTMP在缓解疼痛消退肿瘤等方面占有很大优势。现将86例骨转移癌的治疗现状作以下报道。

8. 学位论文 [崔建国 辐射致癌相关蛋白质筛选及其表达研究](#) 2006

研究内容和方法：  
建立辐射致癌细胞模型：选取SV40病毒转染的永生化的人支气管上皮细胞株（BEAS-2B），利用 $\gamma$ 射线分3次进行照射诱导癌变，总剂量22Gy。细胞恶性程度利用裸鼠致瘤实验进行鉴定。  
筛选辐射致癌差异蛋白表达谱：利用2-D凝胶电泳技术对正常BEAS-2B细胞和辐射诱导癌变细胞的总蛋白进行电泳分离。ImageMasterPlatinum5.0图形分析软件对凝胶图谱进行分析，筛选出正常细胞与癌变细胞间的差异蛋白质点。选取部分差异表达蛋白点，利用MALDI-TOFMS对蛋白点进行肽指纹谱（PMF）鉴定。  
部分蛋白在辐射致癌不同阶段的表达变化情况：从正常细胞与癌变细胞差异表达蛋白谱中选取EN01、GPX1、Dyrk2Prx I作为代表，利用WesternBlot技术观察它们在辐射急性期、辐射致癌早期、辐射致癌中期和辐射致癌晚期蛋白表达量的变化。利用荧光定量PCR技术观察4种蛋白在辐射急性期、辐射致癌早期、中期和晚期mRNA拷贝数的变化情况，结合WesternBlot的结果，对这4种蛋白在辐射致癌发生、发展过程中的作用进行推测和讨论。

实验结果：裸鼠致瘤实验是判断细胞是否发生恶性转化的最终判断标准。分别取处于对数增殖期的BR22P35、BR22P45、BR22P50、BR22P60及正常对照组细胞注入到裸鼠颈背部皮肤，细胞注射量为 $1\times 10^7$ 个，结果种植BR22P35和BR22P45细胞的裸鼠直到自然死亡也未观察到肿瘤的形成（分别为6只、8只）。而在种植BR22P50细胞的8只裸鼠中，经过50天的潜伏期后观察到1只裸鼠的颈背部形成肿瘤。种植BR22P60细胞的8只裸鼠中，有4只裸鼠在注射1-2个月观察到肿瘤出现，其中1只裸鼠在肿瘤形成4周左右死亡。四只成瘤裸鼠的瘤体缓慢长大，表现了恶性表形的发展特点。经病理切片证实为中度恶性支气管鳞状上皮细胞转移癌。证明该细胞株已发生癌变，可作为后续实验细胞模型使用。

双向凝胶电泳分析正常BEAS-2B细胞和诱导癌变BEAS-2B细胞差异表达蛋白，正常组细胞凝胶共得到 $1102\pm 29$ 个蛋白点，诱导癌变组细胞共得到 $1058\pm 33$ 个蛋白点，电泳结果重复性良好，所有凝胶图谱的蛋白质点分布模式非常相似。癌变组与正常组比较，共得到877个匹配蛋白点，癌变组与正常组的点匹配率分别为79.58%和82.89%。

荧光定量PCR检测发现：（1）EN01的mRNA拷贝数在辐射癌变组、辐射癌变中期、辐射癌变早期、辐射急性期和正常组细胞中逐渐下降，除去正常细胞和辐射急性期细胞间及辐射急性期细胞和辐射癌变早期细胞间无明显差异（ $P>0.05$ ）外，其余各组之间存在统计学差异（ $P<0.05$ ）；其中辐射癌变组细胞与除辐射癌变中期细胞外的各组细胞间差异明显（ $P<0.01$ ）。（2）Prx I的mRNA拷贝数在辐射癌变组和辐射癌变中期细胞间无明显差异（ $P>0.05$ ）；辐射急性期细胞内Prx I的mRNA拷贝数高于正常组细胞（ $P<0.05$ ）；其余各组间差异显著（ $P<0.01$ ），且随着辐射剂量的增加和照后时间的延长而增加，其拷贝数在正常细胞中最少，辐射癌变组和辐射中癌变期细胞中拷贝数最高。（3）Dyrk2的mRNA拷贝数除辐射癌变组和辐射癌变中期细胞间无显著差异外（ $P>0.05$ ），其余各组间均存在显著差异（ $P<0.01$ ），且随着辐射剂量的增加和照后时间的延长而减少，其拷贝数在正常细胞中最多，辐射癌变组和辐射中癌变期细胞中拷贝数最少。其中正常细胞和辐射急性期细胞内的mRNA拷贝数与辐射癌变各期细胞之间差异变化较大。（4）GPX1的mRNA拷贝数在正常组、辐射急性期、辐射癌变早期、辐射癌变中期和辐射癌变组细胞中逐渐降低，除去辐射癌变组细胞与癌变中期细胞间无明显差异（ $P>0.05$ ）外，其余各组之间存在显著统计学差异（ $P<0.01$ ）。

讨论：EN01是参与糖酵解过程的一种催化酶，其主要催化2-磷酸甘油酸向磷酸烯醇丙酮酸的转化。近期对EN01在肿瘤中作用的研究结果比较矛盾，有研究表明EN01及其同基因表达产物MBP-1可以负向调控c-myc的表达，对肿瘤的发生有抑制作用，外源性引入EN01序列可引起成神经细胞瘤发生凋亡。在部分肿瘤中EN01的表达降低，与其肿瘤抑制功能的预测相符。但又有部分研究结果与其相反，RaczA等研究发现在人鳞状上皮细胞肺癌中EN01基因扩增明显增高，ZhangD等观察发现EN01蛋白的表达量在乳腺癌细胞中表达升高。本课题实验发现，无论是在蛋白水平还是在mRNA水平，辐射癌变细胞中的EN01表达量均明显升高，与RaczA等的观察结果相同。同时本课题的荧光定量PCR发现EN01的mRNA表达量在辐射急性期和辐射致癌早期时升高并不显著，而到辐射致癌中期时明显升高，提示EN01并未参与细胞的初期转化过程，而细胞在癌变中期时已逐步向恶性方向转化，增殖分裂加快，能量消耗增加，引起糖酵解过程逐步加强，这在一定程度上导致EN01的高表达。另外辐射诱导癌变的人支气管上皮细胞并未因EN01蛋白的高表达而发生凋亡，加之上述研究结果提示EN01的肿瘤抑制作用是由于对c-myc的负调控作用而实现的，因此考虑辐射诱导人支气管上皮细胞癌变的过程可能没有c-myc基因的参与。

Prx I是一种过氧化物酶，属于Peroxiredoxin抗氧化酶家族。Prx I的抗氧化与自由基清除作用主要通过硫氧还蛋白还原过氧化物或超氧化物，在清除代谢产生的过氧化物中具有重要作用。另外，该蛋白还与细胞增殖密切相关，可以促进多种细胞的增殖与分化。在辐射生物效应和癌变方面，有研究表明Prx I是一个可诱导的蛋白，在辐射引起的氧化应激条件下其表达显著增高，并且其表达水平与辐射的剂量和照射后时间呈正相关，另有研究发现Prx I高表达于一些恶性肿瘤细胞中，包括肺癌、乳腺癌、肝癌等，本课题的实验结果与上诉研究结果相符，因此Prx I的升高在一定程度上可能是由于辐射导致细胞内超氧化物增多，间接引起Prx I的表达升高。另有研究发现转染外源性的Prx I可增加肿瘤细胞对顺铂诱导凋亡作用的抗性，增加肿瘤细胞的存活率；ChenMF等研究发现，抑制Prx I在肺癌细胞中的表达导致肺癌细胞增殖缓慢且对辐射抗性降低，因此提示Prx I可能在促进肿瘤细胞的增殖、发展以及提高肿瘤细胞辐射抗性方面方面起重要作用。

Dyrk2是Dyrk蛋白家族的一个成员。该蛋白激酶家族对蛋白质丝氨酸/苏氨酸和酪氨酸片断均具有磷酸化活性。目前，该蛋白家族的细胞功能仍不十分清楚。有研究发现在肺及胃肠道的腺癌细胞中Dyrk2的蛋白和mRNA表达量均明显升高，ParkGH等发现利用抗癌剂8-Cl-cAMP处理成神经细胞后导致Dyrk2的mRNA表达量下降，提示Dyrk2可能在肿瘤的发生和增殖中起重要作用。但是本课题的研究发现在辐射诱导癌变的人支气管上皮细胞中Dyrk2的表达量却明显下降，与上述研究的结果完全相反，经检索也未发现与本研究相一致的结果报告。我们认为可能有以下几种原因：首先，上述几项研究主要在腺癌细胞中发现Dyrk2的表达升高，而本课题观察的是鳞状上皮细胞癌，Dyrk2是否存在组织表达特异性的可能目前尚不清楚。其次，上述研究并未引入辐射处理因素，Dyrk2的表达降低可能为辐射因素诱导的结果，但目前尚无相关文献支持，有待于进一步证实。再次，辐射效应和肿瘤的发生过程是一个多基因参与的复杂的信号网络调控过程，有诸多的细胞信号通路与肿瘤的发生有关，本课题中辐射诱导人支气管上皮细胞癌变的过程可能并没有Dyrk2所介导的信号通路参与，而同时由于细胞信号的网络化调控，细胞在癌变过程中对其余信号通路产生了负向调控作用，间接导致Dyrk2的表达量下降。总之，由于癌症发生及发展过程的高度复杂性，我们无法对很多基因的表达情况作出准确的预测，对矛盾结果的深入研究可能更加有助于我们对癌症发生机理的理解。

GPX1是一种含硒抗氧化酶，在细胞中的主要作用是通过还原性谷胱甘肽催化还原过氧化物和有机过氧化物，从而保护细胞和其它如DNA，蛋白及脂质等敏感生物分子免受氧自由基的损伤。近期研究发现硒元素可以降低很多肿瘤的发生率，有临床观察发现体内硒元素的水平与结肠癌的发病率呈显著负相关，临床补充硒元素可降低结直肠癌的发病率和死亡率。

通过本课题，我们成功建立了辐射致癌的细胞模型，利用二维凝胶电泳和生物质谱技术得到辐射致癌的蛋白表达改变谱，并对其中4个蛋白（EN01、Prx I、Dyrk2和GPX1）在辐射致癌不同阶段的表达情况进行了分析。经过对实验结果的分析，我们认为：EN01可能并未参与细胞的初期转化过程，其升高可能是由于细胞恶变过程中糖酵解加强所引起；Prx I可能在促进肿瘤细胞的增殖、发展以及提高肿瘤细胞辐射抗性方面起重要作用；Dyrk2的结果与其它研究者的结果截然相反，我们考虑Dyrk2可能存在组织表达特异性或者其表达降低是由辐射因素所引起；GPX1的降低可能与辐射诱导癌变的启动密切相关。

引证文献(1条)

1. [何文山, 曾颖, 蒋红兵, 何立民 乳腺肿块的钼铈双靶X线、彩色多普勒超声和定位穿刺\[期刊论文\]-介入放射学杂志](#)  
2006(3)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfxszz200402017.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfxszz200402017.aspx)

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: 542f48a6-6ca1-4758-8c1b-9e2b009990f1

下载时间: 2010年11月11日