

· 实验研究 Experiment research ·

# 经动脉导管热灌注体外模拟实验

樊树峰 , 李 政 , 顾伟中 , 汝复明

【摘要】 目的 探讨深部脏器肿瘤经动脉导管热灌注加温的影响因素。方法 模拟临床条件 , 将 55 ~ 68℃ 之间不同温度的液体以 10 ~ 40ml/min 不同速度 , 经临床常用不同型号和长度的导管灌注 , 用数字温度计检测导管流出热灌注的温度 , 用多元回归分析临床条件下影响导管口流出液体温度的主要因素。结果 在与临床相似的条件下 , 灌注温度、速度及所用导管长度是影响灌注液从导管流出温度的主要因素。以 20 ~ 40ml/min 的速度经 80 cm 长 5F 导管灌注 60 ~ 65℃ 液体 , 液体从导管口流出温度的均数为 (47.55 ± 0.44)℃ , 其 95% 可信区间为 44.61 ~ 48.49℃。结论 通过调节灌注温度和速度可对特定导管流出热液的温度进行有效调控。

【关键词】 肿瘤 ; 温热 ; 介入

中图分类号 : R73.36 文献标识码 : B 文章编号 : 1008-794X(2006)02-0105-03

**Analog experiment of transarterial catheter hyperthermic infusion *in vitro*** FAN Shu-feng , LI Zheng , GU Wei-zhong , RU Fu-ming . Department of Radiology , Taizhou Hospital , Linhai 317000 , China

【Abstract】 **Objective** To investigate the factors related to the heating effect by transarterial catheter hyperthermic infusion with the evaluation of the feasibility in controlling the tumor temperature. **Methods** Infusing 55-68℃ liquid at the speed of 10-40 ml/min through 6F , 5F or 3F catheter with different length respectively under the similar clinical condition. The liquid temperature at the terminal exit of the catheter was measured with a digital thermometer. The factors related to the liquid temperature at the exit of the catheter were analyzed by multiple regression analysis. **Results** The infusion temperature , rate and the catheter length were the main related factors to the liquid temperature at the exit of the catheter as the condition similar in clinical use. When 60-65℃ liquid was infused at the rate of 20-40 ml/min through 5F catheter with length of 80 cm , the mean and 95% confidential interval of the liquid temperature at the catheter exit were (47.55 ± 0.44)℃ and 44.61-48.49℃ respectively. **Conclusions**

The liquid temperature at the exit of infusion catheter can be regulated and controlled through adjusting the liquid perfusion temperature and speed. (J Intervent Radiol 2006 , 15 : 105-107)

【Key words】 Neoplasms ; Hyperthermia ; Intervention

肿瘤治疗的介入性热化疗 (interventional thermochemotherapy) 技术中 , 灌注液的温度既不宜过高也不宜过低 , 过高会造成灌注区正常血管、组织严重损伤 , 过低则不利于发挥温热的作用<sup>[1-3]</sup>。由于缺乏深部脏器无创测温技术 , 目前尚无指导临床经导管进行有效的热灌注加温的方法。我们在体外模拟临床实验 , 分析临床条件下影响导管流出热灌注液温度的主要因素 , 探讨如何加温和灌注 , 才能使灌注液由导管口的流出温度利于发挥介入性热化疗的协同作用。

作者单位 317000 浙江省台州医院放射科 (樊树峰) , 消化科 (李 政) ; 上海同济大学附属第十人民医院放射科 (顾伟中 , 汝复明)  
通讯作者 樊树峰

## 1 材料与方法

上海医疗器械五厂生产单列双孔 CR 型水浴锅 (温度波动 ≤ ± 0.5℃) 1 台 , 温度计 2 枚 , 天津立文电子有限公司生产 JM222 型便携式数字测温仪 1 台 (温度波动 ≤ ± 0.1℃) , 自制环绕加热管 1 个 , 上海森信实验仪器有限公司 DKB-600A 型电热恒温水槽 (温度波动 ≤ ± 0.1℃) 1 个 , 50、20 ml 注射器各 2 支 , 临床 TACE 治疗时常用的 80、60 cm 长 6F 导管 , 100、80 cm 长 5F 导管 , 130、100 cm 长 3F 导管各 1 支。按照图 1 所示连接 (调整环绕加热管的长度 , 可使灌注液得到充分加温 , 保证将 20℃ 左右的液体以 10 ~ 40 ml/min 的速度灌注时 , 液体从另一端流出的温度与水浴锅加热的温度相同 ; 电热恒温水槽内的液体保持在生理温度 , 动脉导管浸于其中模拟人体热灌注

加温 )。

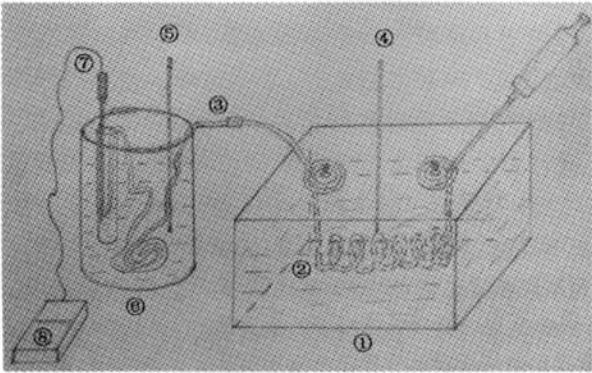


图 1 体外模拟实验示意图

①水浴锅 ;②环绕加热管 ;③灌注导管 ;④、⑤温度计 ;⑥恒温水槽 ;⑦测温探针 ;⑧数字测温仪

室温 20℃ ,把水浴槽温度分别调至 55 ~ 68℃ 之间的不同温度 ,分别以每分钟 10、20、30 和 40 ml 的速度由上述不同导管灌注经环绕加热管加热的液体 ,用数值温度仪测量导管口流出灌注液的温度 ,重复实验 3 次 ,取三者均值做多元线性回归分析 ,评价在模拟条件下导管型号、导管长度、灌注温度和速度对热灌注液由导管口流出温度的影响。

2 结果

不同导管在不同条件下分别重复 3 次 ,取所测值的均数列表 1。用 80 cm 长 5F 导管所做实验结果见表 2。

表 1 不同导管、温度和速度灌注 ,导管流出灌注液温度均数

例次	导管型号	导管长度	灌注速度	灌注温度	流出温度均数(℃)
	X1	X2	X3	X4	Y
1	6	80	10	55	38.0
2	6	80	20	55	39.4
3	6	80	30	55	42.1
4	6	80	40	55	44.4
...	...	...	...	...	...
53	5	100	10	60	38.4
54	5	100	20	60	41.4
55	5	100	30	60	43.8
56	5	100	40	60	47.7
...	...	...	...	...	...
96	3	100	40	68	51.2

对表 1 的数据做多元回归分析 ,结果见表 3。由表 3 可见各因素对导管口流出温度值影响由大到小的顺序依次为 :灌注速度 > 灌注温度 > 导管长

表 2 80 cm 长 5F 导管不同温度与速度  
模拟灌注检测结果(均值 ,℃)

速度( ml/min )	55℃	60℃	65℃	68℃
10	38.2	40.3	41.8	45.2
20	40.1	44.9	47.1	49.9
30	42.1	46.4	47.6	50.9
40	44.4	48.6	50.7	53.7

度 > 导管型号 ;其中灌注速度、灌注温度和导管长度的影响差异有显著性 ,不同型号导管影响差异无显著性。

对表 2 的数据做统计学分析可得出以下结果 :当以 20 ~ 40 ml/min 的速度将 60 ~ 65℃ 的液体经 80 cm 长 5F 导管灌注时 ,从导管口流出液体温度的均数为( 47.55 ± 0.44 )℃ ;其均数 95% 可信区间为 44.61 ~ 48.49℃。

表 3 影响导管口流出因素统计分析结果

模型	非标准 化系数 B	标准误	标准化 系数 Beta	t 值	P 值
I( Constant )	7.202	6.909		1.042	0.302
X1( 型号 )	-0.319	0.403	-0.092	-0.792	0.432
X2( 长度 )	-6.168	0.023	-0.316	-2.737	0.009
X3( 速度 )	0.254	0.023	0.704	11.142	0.000
X4( 温度 )	0.618	0.084	0.474	7.388	0.000

3 讨论

临床肿瘤介入治疗通常是在 20℃ 左右的室温下进行 ,所用导管通常有 :60 ~ 100 cm 长 6F、5F 导管 ,100 ~ 130 cm 长 3F 导管。因深部脏器无创测温和控温技术不成熟 ,目前只能通过控制灌注液温度的方法来实现介入性热疗的有效加温。由于室温、人体生理温度与加温的液体之间存在温差 ,在操作过程中必然有部分灌注液的热量通过传导、对流等方式散发丢失 ,导致灌注温度下降。在室温和人体温度相对恒定的情况下 ,操作中灌注液温度下降主要由所用导管的型号、长度、灌注速度和温度决定。本研究结果表明在临床条件下 ,以 10 ~ 40 ml/min 的速度灌注 55 ~ 68℃ 的液体时 ,导管的型号对结果的影响无统计意义 ,当用特定长度的导管进行温热灌注时 ,灌注液由导管口流出的温度主要由灌注速度和温度决定。

温热治疗肿瘤的有效温度范围为 41 ~ 45℃<sup>[ 1-3 ]</sup> ,鉴于热灌注时靶血管内非加温血流的稀释作用 ,灌

注液由导管口流出的温度最好不低于 45℃。Horikawa 等<sup>[4]</sup>研究表明,人肝能很好的耐受温热灌注 43℃ 的液体以 90 ml/min 的速度经门静脉持续灌注 30 min 只产生轻微肝毒性,无全身毒性。但人体血管和肝组织一定时间内所能耐受的最高温度是多少,文献迄今未见有确切报道,多数认为 50℃ 以下的液体灌注数十分钟不会造成严重的血管内膜损伤。因此,灌注液由导管口的流出温度界于 45 ~ 50℃ 之间,可能是临床应用相对安全有效的温度范围。以往文献经导管灌注液体的温度多在 43 ~ 65℃ 之间,未见由此引起严重不良反应的报道,但文献均未提及灌注速度对灌注效果的影响<sup>[1-6]</sup>。本研究表明:当其他条件相同时,灌注速度越快,液体由导管口流出的温度越高。如以 20 ~ 40 ml/min 的速度经 80 cm 长 5F 导管灌注 60 ~ 65℃ 液体,液体从导管口流出温度的均数为(47.55 ± 0.44)℃;其 95% 可信区间为 44.61 ~ 48.49℃,接近临床所希望的效果。由于临床具体应用时所用导管、灌注温度和速度不可能完全相同,做温热灌注时最好参考模拟实验结果和肿瘤局部的血流动力学情况,控制灌注温度和速度,调控由导管口流出的灌注液温度。另外以往

临床研究还表明:在热疗过程中,患者常有不同程度的疼痛,这也可作为过热的一个重要信号来调控灌注温度和速度,以免造成患者难以忍受的过热损伤<sup>[2-7]</sup>。

#### [参 考 文 献]

- [1] Dahl O, Dalene R, Schem BC, et al. Status of clinical hyperthermia [J]. Acta Oncol, 1999, 38: 863-873.
- [2] 张家兴,樊树峰,郑家平,等.肝癌的介入性热化疗:最佳灌注温度的探讨[J].介入放射学杂志,2004,13: 450-452.
- [3] 樊树峰,顾伟中,叶强.经动脉灌注温热化疗药治疗肝脏肿瘤[J].介入放射学杂志,2002,11: 224-226.
- [4] Horikawa M, Nakajima Y, Kido K, et al. Simple method of hyperthermo-chemo-hypoxic isolated liver perfusion for hepatic metastases [J]. World J Surg, 1994, 18: 845-851.
- [5] 杨继金,孔庆德,田建明,等.经肝动脉热化疗治疗肝癌的临床应用[J].中华消化杂志,1999,19: 401-404.
- [6] 梁志会,王执民,张洪新,等.经动脉介入性热疗对犬肝功能的影晌[J].第四军医大学学报,2000,21: 430-432.
- [7] 汝复明,樊树峰,奚顺法,等.吐温 80 温热灌注化疗栓塞治疗转移性肝癌的临床研究[J].介入放射学杂志,2004,13: 46-49.

(收稿日期 2005-08-26)

## · 消息 ·

### 第四次重庆肿瘤影像诊断和介入新技术学术年会暨第三军医大学国家级继续医学教育项目召开

第四次重庆肿瘤影像诊断和介入新技术学术年会暨第三军医大学国家级继续医学教育项目(肝癌影像诊断和介入治疗新进展、非血管介入治疗新进展)于 2005 年 10 月 15 - 17 日在重庆万州三峡中心医院百安分院召开,到会有 9 个省市的正式代表共 151 人,听讲人数达到 250 多人。会议收到学术文章 63 篇,其中讲座 40 篇,论文 23 篇;会议安排继续教育讲座 28 篇,安排论文报告 9 篇,会议基本上反映了重庆介入放射学的现状和水平。会议邀请全国介入放射学组名誉组长肖湘生教授,顾问李麟荪教授,副组长杨建勇教授,委员王建华、王峰、郑传胜教授,中华放射学杂志编辑部任晓黎副主任,国内及西南地区专家张小明、张德仁、茅爱武、陈世晞、周石、刘栋志、李玉伟教授以及本市丁仕义、巫北海教授等专家作专题讲座,同时还进行学术交流和手术表演,并展示国内外介入放射学新产品、新设备,会议获得圆满成功。本次会议为重庆介入学界邀请国内著名影像学、介入放射学专家最多、层次最高,参会的领导最多,参会的代表最多的一次地区级学术会议,既起到推动重庆及周边地区肿瘤影像诊断和介入新技术学术活动的开展和普及,又起到支持和帮助三峡库区卫生事业的作用,受到当地党政、卫生行政、医院领导、医务人员和广大患者的欢迎。

作者：[樊树峰](#)，[李政](#)，[顾伟中](#)，[汝复明](#)，[FAN Shu-feng](#)，[LI Zheng](#)，[GU Wei-zhong](#)，[RU Fu-ming](#)

作者单位：[樊树峰](#),[FAN Shu-feng](#)(317000, 浙江省台州医院放射科)，[李政](#),[LI Zheng](#)(317000, 浙江省台州医院消化科)，[顾伟中](#),[汝复明](#),[GU Wei-zhong](#),[RU Fu-ming](#)(上海同济大学附属第十人民医院放射科)

刊名：[介入放射学杂志](#)[ISTIC PKU](#)

英文刊名：[JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY](#)

年，卷(期)：2006, 15(2)

被引用次数：0次

参考文献(7条)

1. [Dahl O](#),[Dalene R](#),[Schem BC](#) [Status of clinical hyperthermia](#) 1999
2. [张家兴](#),[樊树峰](#),[郑家平](#) 肝癌的介入性热化疗:最佳灌注温度的探讨[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2004
3. [樊树峰](#),[顾伟中](#),[叶强](#) 经动脉灌注温热化疗药治疗肝脏肿瘤[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2002
4. [Horikawa M](#),[Nakajima Y](#),[Kido K](#) [Simple method of hyperthermo-chemo-hypoxic isolated liver perfusion for hepatic metastases](#) 1994
5. [杨继金](#),[孔庆德](#),[田建明](#) 经肝动脉热化疗治疗肝癌的临床应用 1999
6. [梁志会](#),[王执民](#),[张洪新](#) 经动脉介入性热疗对犬肝功能的影响 2000
7. [汝复明](#),[樊树峰](#),[奚顺法](#) 吐温80温热灌注化疗栓塞治疗转移性肝癌的临床研究[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2004

相似文献(10条)

1. 期刊论文 [张安平](#),[刘宝华](#),[张连阳](#),[Zhang AP](#),[Liu BH](#),[Zhang LY](#) [温热治疗肿瘤的基础研究进展](#) -[世界华人消化杂志](#)2006, 14(17)

在肿瘤治疗学中,温热治疗是指运用不同方法对恶性肿瘤进行热治疗,他常与放疗、化疗联用,肿瘤的温度常在40~43℃.现综述温热治疗的细胞死亡、体内温热治疗的特征以及温热治疗的效应器等方面的研究进展.

2. 期刊论文 [张安平](#),[刘宝华](#),[张连阳](#) [温热治疗肿瘤的分子学研究进展](#) -[华国防医学杂志](#)2006, 20(3)

在肿瘤治疗学中,温热治疗是指运用不同方法对恶性肿瘤进行热治疗,它常与放疗、化疗联用,肿瘤的温度常在40~43℃.本文主要综述了温热治疗的细胞死亡、体内温热治疗的特征,以及温热治疗的效应器等方面的研究进展.

3. 会议论文 [王智彪](#) [超声温热技术和超声热切除技术治疗肿瘤的研究进展](#) 2003

本文主要对超声温热治疗肿瘤技术和超声热切除治疗肿瘤技术的治疗机理、技术特征、应用及其前景等进行综述.

4. 学位论文 [王晓光](#) [吡柔比星与温热协同治疗胃癌的研究](#) 2006

胃癌占消化道肿瘤死亡人数的一半和各种恶性肿瘤死亡总数的1/5,死亡原因在于术后患者容易发生腹腔转移和复发.术中、术后彻底消灭腹腔内游离细胞和微小癌灶是预防复发,提高生存率的关键.腹腔内温热灌注化疗直接作用于腹腔内复发和转移部位,对预防胃肠道恶性肿瘤根治术后复发有一定作用.目前,术中、术后腹腔内温热灌注化疗已逐渐成为大多数学者公认的目前治疗进展期胃肠道肿瘤的有效方法.吡柔比星(Pirarubicin, THP)日前主要应用于乳腺癌、小细胞肺癌、白血病和淋巴瘤的全身治疗以及膀胱癌腔内灌注,但在腹腔内灌注温热化疗方面的研究很少,特别是在术中使用时进行温热化疗方面的研究更少.本课题拟研究吡柔比星对胃癌细胞、组织的温热协同效应和作用机制以及对裸鼠生存的影响.以了解吡柔比星在腹腔灌注化疗中的应用可能,指导临床应用.

目的:研究吡柔比星和温热协同对胃癌细胞和组织的体外作用,以及对胃癌细胞的增殖和侵袭的影响,探讨吡柔比星和温热协同作用机制及对裸鼠生存率的影响.

方法:

第一章吡柔比星与温热协同对胃癌细胞的体外作用研究.(1)人类胃癌细胞系MGC-803细胞培养至对数生长期后,使用THP、顺铂(DDP)、丝裂霉素(MMC)和氟尿嘧啶(5FU)处理进行实验研究. THP浓度设定为25 μg/ml、32 μg/ml和40 μg/ml,摸索THP腹腔灌注化疗的最佳作用浓度;(2)在确定合适浓度的THP后,通过37.5℃、39℃、41℃、43℃和45℃五个温度梯度处理,MTS-PMS比色法检测细胞活性,研究THP的热效应;(3)处理温度设定为43℃和45℃,43℃处理时间为30min、60min、90min和120min;45℃处理时间30min、45min和60min;(4)在37℃和43℃加或不加32 μg/ml THP作用后,测定MGC-803细胞的生长曲线并计算细胞倍增时间,研究THP作用的时间效应;(5)MGC-803细胞经37℃、41℃、43℃、37℃+THP(32 μg/ml)、41℃+THP(32 μg/ml)、43℃+THP(32 μg/ml)处理60min后,使用流式细胞仪测定荧光强度,Cellquest分析软件进行细胞周期分析;(6)AnnexinV-FITC方法测定细胞凋亡.

第二章吡柔比星与温热协同对胃癌细胞增殖和侵袭的作用研究.(1)对数生长期MGC-803细胞经37℃或43℃,32 μg/ml THP处理60min后,做软琼脂克隆形成实验,评价温热化疗协同处理对胃癌细胞的克隆增殖抑制作用;(2)使用流式细胞仪检测不同处理组的MGC-803细胞PCNA核蛋白的表达水平;(3)RT-PCR扩增分析不同处理组的MGC-803细胞CyclinEmRNA表达水平;(4)Transwell小室模型测定37℃或43℃,32 μg/ml THP处理60min后的MGC-803细胞侵袭潜能.

第三章吡柔比星与温热协同对胃癌组织的体外作用研究.(1)收集病理学确诊的胃癌手术切除组织36例,建立人胃癌组织体外立体培养作用模型;(2)分别在37℃和42℃两种温度条件下研究THP、DDP、MMC和5FU的抑瘤效果.胃癌组织块放入预加培养基培养板中,培养箱37℃培养过夜,第二天加入含有药物的培养基,42℃处理组42℃培养1h,37℃组则不需要. THP浓度设定为32 μg/ml,DDP处理浓度为50 μg/ml,MMC浓度为15 μg/ml,氟尿嘧啶为350 μg/ml,利用MTS-PMS比色法检测细胞活性;(3)组织形态学HE染色研究评价药物对胃癌组织的杀伤效应.

第四章吡柔比星与温热协同的动物实验研究.对数生长期MGC-803细胞在37℃或43℃,32 μg/ml THP处理60min后注射裸鼠腹腔.记录腹水出现时间,绘制各处理组存活曲线.计算中位生存时间,分析温热及化疗药物处理对裸鼠产生腹水和生存率的影响.

结果:

第一章吡柔比星与温热协同对胃癌细胞的体外作用研究。THP对MGC-803细胞的杀伤具有较强的温度依赖关系，其作用在39-45℃温度区间内随温度升高而加强，在45℃达到最大；THP的杀伤作用具有剂量和时间依赖关系，随药物浓度增加或处理时间的延长，药物杀伤作用均增强；43℃以上THP32 μg/ml和40 μg/ml两浓度组杀伤作用接近并进入平台期；热杀伤效应在高于43℃时效应明显；在确定温度条件下，THP对MGC-803细胞的杀伤作用具有时间依赖关系，随处理时间的延长，药物杀伤作用增强；其中，43℃时药物作用在90min后逐渐进入平台期；45℃时THP作用60min杀伤作用强于43℃作用90min；THP在确定温度的各个时点的细胞杀伤作用均强于顺铂；THP和温热处理后，细胞生长速度减慢，细胞倍增时间延长(P<0.01)；MGC-803细胞经43℃THP作用10min后，细胞增殖能力下降，未加药对照组、单纯THP组和43℃+THP组的MGC-803细胞倍增时间从20.4±3.0h减慢至54.3±7.0h和65.5±9.6h；细胞周期研究表明，THP和温热协同处理对处于各细胞周期的细胞均具有良好的杀伤作用，导致处于G2/M期的细胞比例减少，处于S期的细胞比例增多，并出现大量的坏死和凋亡，与加温或加药处理组比较均有显著差异(P<0.05)，并出现大量的坏死和凋亡；细胞凋亡比例随温度升高而增加，THP温热协同处理组为35.6%±3.9，与单纯加温或单纯加药组相比差异显著(P<0.01)。

第二章吡柔比星与温热协同对胃癌细胞增殖和侵袭的作用研究。THP与温热协同处理能够显著抑制MGC-803细胞的克隆形成能力(P值<0.01)。37℃对照组集落数为126±12.2个/孔，43℃处理组为92±10.7个/孔，37℃+THP处理组为36±9.6个/孔，43℃+THP处理组为9.67±4.2个/孔；43℃、37℃+THP和43℃+THP处理组克隆形成抑制率分别为27.0%、71.4%和92.3%；能够显著下调PCNA细胞增殖核蛋白的表达水平和CyclinEmRNA表达水平，从而减少肿瘤复发潜能；37℃对照组细胞表达PCNA阳性率和CyclinEmRNA水平分别为93.7±4%、1.243±0.072，43℃处理组为62.3±2.1%、1.256±0.088，37℃+THP处理组为29.7±1.5%、0.848±0.052，43℃+THP处理组为3±1%、0.056±0.023(P值均<0.01)；Transwell小室侵袭研究表明，THP与温热协同处理能够显著减少侵袭细胞数量(P值<0.01)，37℃对照组侵袭细胞数为92.0±12.1个/视野，43℃处理组为85.7±10.0个/视野，37℃+THP处理组为45.7±8.3个/视野，43℃+THP处理组为10±4个/视野；3个处理组侵袭抑制率分别为6.5%、50.0%和89.1%，统计学分析表明P均<0.01，显著地抑制了MGC-803细胞的侵袭潜能。

第三章吡柔比星与温热协同对胃癌组织的体外作用研究。DDP、MMC和THP对胃癌组织的杀伤均具有较强的温热协同关系(P=0.000)；其42℃作用均较37℃显著增强(P<0.05)；其中THP在37℃和42℃均体现出较强的杀伤效应；THP单独处理和温热协同处理均具有较强的抑制作用，和其它3种药物抑制率比较具有显著性差异(P<0.05)；HE染色表明，药物和温热协同对肿瘤组织作用均可造成肿瘤细胞变性，坏死，细胞核固缩，并有大量核碎片化现象；THP和温热处理后，胃癌组织大部崩解，细胞变性坏死，细胞核固缩，胞浆散失；临床因素分析表明，THP和温热协同处理效果和胃癌病例的组织分级有关(P=0.000)，而与年龄、性别、临床分期、肿瘤大小和术前癌胚抗原(CEA)水平无关(P>0.05)。

第四章吡柔比星与温热协同的动物实验研究。吡柔比星和温热协同能延迟裸鼠产生腹水的时间，提高裸鼠的生存率。正常37℃培养MGC-803细胞情况下裸鼠腹水平均出现时间为7.2天，43℃处理后裸鼠腹水平均出现时间为9.3天，使用THP处理后裸鼠腹水平均出现时间为21.3天，温热协同组(43℃+THP)的大部分裸鼠在第6周实验结束时仍然没有出现腹水。THP处理组腹水生成时间远远长于对照组和单纯温热组(P=0.00)。经THP+43℃处理MGC-803细胞后，MGC-803细胞接种裸鼠，全部裸鼠存活；而单纯THP处理后至实验截止时有3只裸鼠未死亡；中位生存时间为31.0±2.37天；未经THP处理过的MGC-803细胞接种裸鼠后，至第6周结束时裸鼠全部死亡；中午生存时间19.0±1.05天。

结论：THP对胃癌细胞具有良好的温热协同效应和肿瘤杀伤效果。THP与温热协同处理能够通过显著下调胃癌细胞PCNA和CyclinE表达水平，同时抑制其侵袭能力，THP对胃癌组织具有良好的温热协同效应和肿瘤杀伤效果，可以减少裸鼠腹水的生成并提高裸鼠的生存率。具有术中或术后腹腔内温热灌注化疗的研究应用价值。

5. 期刊论文 [黄立中. 何欣. 肖雅. 伍参荣. Huang Li-zhong. He Xin. Xiao Ya. Wu Can-rong 益气散结泄水复方中配伍温热药对癌性胸水小鼠生存期及胸水中相关免疫细胞因子的影响 - 中国临床康复2005, 9\(6\)](#)

目的:探讨在益气散结泄水复方中配伍温热药对癌性胸水模型小鼠生存期的影响及对胸水中白细胞介素2(IL-2)、γ干扰素含量的影响.方法:实验于2003-09/12在湖南中医学院完成.在用艾氏腹水癌细胞瘤株对昆明种小白鼠进行胸腔注射的方法复制癌性胸水模型72只,随机分为:益气散结泄水复方组(简称复方组),复方+低温热组,复方+高温热组,温热药组,环磷酰胺对照组(简称化疗组),荷瘤对照组(简称模型组),给药9 d后计算各组平均生存天数及生命延长率.相同方法造模、分组、给药,9 d后断头处死小鼠,ELISA法测胸水中IL-2、γ干扰素含量.结果:复方+高温热组、复方+低温热组、复方组、化疗组小鼠生存期分别为(19.3±1.3)、(19.0±2.0)、(16.9±2.2)、(14.2±2.9)d,模型组为(11.8±1.9)d,差异有显著性意义(P<0.01);复方+高温热组、复方+低温热组小鼠生存期较复方组显著延长,差异有显著性意义(P<0.05);单用温热组小鼠生存期为(11.2±1.9)d,未见延长.复方+高温热组、复方+低温热组胸水中γ干扰素含量为(16.23±2.81)、(16.67±2.55)ng/L,较复方组[(11.60±2.89)ng/L]显著增加,差异有显著性意义(P<0.01);复方加高温热组胸水中IL-2含量为(129.50±21.13)ng/L,较复方组[(113.41±15.82)ng/L]增加,差异有显著性意义(P<0.05);单用温热组胸水中γ干扰素、IL-2较模型组升高,但差异无显著性意义.结论:在益气散结泄水复方中配伍温热药较单用该复方更能延长癌性胸水模型小鼠的生存期,提高胸水中IL-2、γ干扰素含量,而单用温热药未见此效果.

6. 期刊论文 [林珍平. 严赛叶. 张群. Lin Zhenping. Yah Saiye. Zhang Qun 肿瘤根治术中温热蒸馏水的制备及使用 - 护理研究2000, 14\(5\)](#)

手术过程中癌细胞的脱落、种植是术后肿瘤复发的重要因素。术中执行无瘤操作，再用含有抗癌药物的温热蒸馏水灌洗，来杀灭脱落癌细胞，对防止肿瘤术后复发有重要作用。从1997年开始，我院在肿瘤根治术中均采用温热蒸馏水灌洗，效果满意。现将温热蒸馏水的制备及使用介绍如下：1 资料与方法1.1 一般资料：本组共392例，其中食管癌23例，肺癌13例，贲门癌17例，胃癌40例，大肠癌29例，甲状腺癌64例，乳腺108例，术中用温热蒸馏水2 000 ml~4 000 ml加15-氟尿嘧啶750 mg、环磷酰胺600 mg稀释灌洗。卵巢癌21例，术中用温热蒸馏水加顺铂60 mg、地塞米松10 mg稀释灌洗。子宫颈癌77例，单用温热蒸馏水灌洗。本组中除9例为卵巢癌晚期，其他均属进展期恶性肿瘤。1.2 温热蒸馏水的制备：按照大输液生产要求，先将蒸馏水装于500 ml的输液玻璃瓶中，盖上涤纶薄膜、胶塞、铝盖、轧口密封，高压蒸气灭菌。再按注射用水标准检验，符合规定后待用。临用前1天置于隔水加温恒温箱中至45℃恒温备用。若需加入抗癌药物，可在灌洗前将药物溶于蒸馏水中备用。1.3 使用方法：手术切除肿

7. 期刊论文 [林珍平. 严赛叶. 张群 温热蒸馏水在肿瘤根治术中的制备及应用 - 医学文选2000, 19\(3\)](#)

手术过程中癌细胞的脱落、种植是术后肿瘤复发的重要因素。术中执行无瘤操作，再用含有抗癌药物的温热蒸馏水灌洗以杀灭脱落癌细胞，对防止肿瘤术后复发起重要作用。从1997年开始，我院对肿瘤根治术中均采用温热蒸馏水灌洗，效果满意。现将温热蒸馏水的制备及应用介绍如下。

8. 学位论文 [张安平 抑制p53对热化疗损伤肠上皮细胞的保护作用及机制研究 2005](#)

腹腔内恶性肿瘤特别是来源于胃肠道和卵巢的低分化恶性肿瘤，常常由于肿瘤细胞的脱落或者通过淋巴管、血管等形成腹腔肿瘤播散，从而导致术后肿瘤的复发，降低肿瘤病人术后的生存率。腹腔温热灌注化疗(IHCP)是临床上治疗腹腔肿瘤播散的有效措施，它可有效杀灭腹腔播散的肿瘤细胞，提高病人的生存率。但是它同放疗、化疗一样，在杀伤肿瘤细胞的同时，对于增生活跃的组织或细胞，如肠上皮细胞、淋巴细胞、造血组织等也会产生毒副作用，因而限制了它们的抗肿瘤效应。腹腔温热灌注化疗对于肠上皮细胞的损伤引起诸如恶心、呕吐和腹泻等不良反应而引起研究者的重视，研究发现这种损伤通常是p53依赖诱导的肠上皮细胞凋亡所致。因此如何降低腹腔温热灌注化疗诱导的肠上皮细胞凋亡成为减轻其抗肿瘤治疗副效应的重要措施。有研究报道p53特异性抑制剂PFT-α (PFT-α)通过抑制p53而使小鼠能够耐受致死剂量的放疗，并且不会诱发新的肿瘤形成。PFT-α通过抑制p53依赖诱导的凋亡，成为治疗抗肿瘤副效应的手段而受到研究者的关注。PFT-α是否能够对热化疗诱导的肠上皮细胞损伤具有保护作用以及保护机制如何则成为值得研究的课题之一，从而为通过抑制p53而减轻抗肿瘤副效应探索新的治疗手段。

目的：一、探讨p53特异性抑制剂PFT-α对肠上皮细胞增殖以及对热化疗抗肿瘤作用的影响。研究PFT-α对热化疗损伤肠上皮细胞后细胞凋亡、细胞周期影响以及调控细胞周期的机制。二、研究PFT-α对热化疗损伤肠上皮细胞后，p53在亚细胞结构的定位和蛋白表达，以及p53靶基因Bax、MDM2、p21WAF1/CIP1蛋白和mRNA表达变化，探讨PFT-α对热化疗损伤肠上皮细胞的保护机制。三、研究PFT-α对腹腔温热灌注化疗诱导大肠癌细胞系DLD1(突变型p53)腹腔播散BALB/c鼠小肠上皮细胞凋亡的影响，同时观察小肠上皮细胞Bax、Bcl-2、MDM2和p21WAF1/CIP1基因转录和蛋白表达的变化，以及细胞色素C(cytochromeC, CytC)在小肠上皮细胞线粒体和细胞质中的蛋白表达，探讨PFT-α对腹腔温热灌注化疗损伤BALB/c鼠小肠上皮细胞产生保护效应的机制。

方法：原代培养采用手术切除的结肠粘膜，运用I型胶原酶和噻唑菌蛋白酶进行体外人结肠上皮细胞分离培养。采用MTT法分析不同浓度的PFT-α对结肠上皮细胞以及热化疗抗肿瘤作用的影响；热化疗以及PFT-α联合热化疗作用结肠上皮细胞后，流式细胞仪检测细胞周期分布；AnnexinV-FITC/PI双

染色流式细胞仪检测细胞凋亡率。蛋白印迹法(Westernblot)和逆转录聚合酶链反应(Reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)检测结肠上皮细胞CyclinB1的蛋白和mRNA表达, Westernblot检测结肠上皮细胞的Cdc2(Tyr15)蛋白表达。免疫细胞化学和Westernblot观察热化疗以及PFT- $\alpha$ 联合热化疗对结肠上皮细胞p53在亚细胞结构的定位、蛋白表达变化。Westernblot检测结肠上皮细胞Bax、MDM2和p21WAF1/CIP1在不同处理因素下蛋白含量的变化。RT-PCR检测结肠上皮细胞Bax、MDM2和p21WAF1/CIP1 mRNA表达水平的变化。运用大肠癌细胞系DLD1(突变型p53)腹腔播散BALB/c鼠模型, TUNEL法观察了PFT- $\alpha$ 对腹腔温热灌注化疗诱导BALB/c鼠小肠上皮细胞凋亡的影响, Westernblot检测BALB/c鼠小肠上皮细胞Bax、Bcl-2、MDM2、p21WAF1/CIP1以及细胞色素C在小肠上皮细胞线粒体和细胞质中的蛋白表达。RT-PCR检测BALB/c鼠小肠上皮细胞Bax、Bcl-2、MDM2、p21WAF1/CIP1 mRNA的表达。

结果: 一、PFT- $\alpha$ 的浓度低于50  $\mu$ M时, 对结肠上皮细胞的生长不产生影响, 而当其浓度达到60  $\mu$ M时, PFT- $\alpha$ 可抑制结肠上皮细胞的生长。当浓度达到70  $\mu$ M时, PFT- $\alpha$ 对结肠上皮细胞的生长抑制效应更加明显( $P<0.01$ )。当PFT- $\alpha$ 浓度在5  $\mu$ M~40  $\mu$ M之间时, PFT- $\alpha$ 对DLD1细胞的生长并不产生任何影响, 当浓度达50  $\mu$ M时, PFT- $\alpha$ 对肿瘤细胞的生长具有一定的抑制效应( $P<0.05$ ), 浓度达60  $\mu$ M, 则这种抑制效应更趋明显( $P<0.01$ ), PFT- $\alpha$ 自身表现出细胞毒效应。当PFT- $\alpha$ 联合热化疗处理DLD1细胞时, PFT- $\alpha$ 的浓度低于40  $\mu$ M, 对于热化疗杀伤DLD1细胞无增强或减弱效应, 而当浓度达到50  $\mu$ M和60  $\mu$ M, PFT- $\alpha$ 可以增加热化疗对于DLD1细胞的杀伤效应, 表现出细胞毒副作用的叠加效应。

二、在热化疗损伤后, 结肠上皮细胞的凋亡率升高, 凋亡率显著高于正常对照组( $P<0.01$ )。PFT- $\alpha$ 联合热化疗处理结肠上皮细胞后, 细胞的凋亡率逐渐下降, 细胞停滞于G2/M期, 与热化疗组比较凋亡率显著下降, G2/M期显著延长( $P<0.01$ ), 呈浓度依赖性。同时CyclinB1蛋白、mRNA表达水平以及Cdc2(Tyr15)蛋白表达随PFT- $\alpha$ 浓度增大而逐渐升高。PFT- $\alpha$ 抑制热化疗诱导的结肠上皮细胞p53核转位, 降低热化疗诱导的p53在细胞核中的蛋白表达水平, 随PFT- $\alpha$ 浓度增大, 结肠上皮细胞Bax、MDM2、和p21WAF1/CIP1蛋白和mRNA表达逐渐降低。

三、随PFT- $\alpha$ 剂量增加, PFT- $\alpha$ 对腹腔温热灌注化疗诱导的BALB/c鼠小肠上皮细胞凋亡的抑制作用逐渐增强, 凋亡指数显著低于腹腔温热灌注化疗组( $P<0.01$ )。Bax、MDM2、p21WAF1/CIP1蛋白和mRNA表达水平逐渐降低, 而Bcl-2蛋白和mRNA表达则上升。PFT- $\alpha$ 抑制腹腔温热灌注化疗导致的BALB/c鼠小肠上皮细胞线粒体细胞色素C蛋白向细胞质的释放, 使细胞质中细胞色素C蛋白表达水平随PFT- $\alpha$ 剂量的升高而降低。

结论: 一、PFT- $\alpha$ 在低于50  $\mu$ M时对结肠上皮细胞增殖无任何影响, 高于60  $\mu$ M则对该细胞的增殖产生抑制效应。PFT- $\alpha$ 在低于40  $\mu$ M时对于热化疗抗肿瘤作用无影响, 高于50  $\mu$ M时则与热化疗具有协同效应, 增强热化疗的抗肿瘤作用。

二、PFT- $\alpha$ 对于热化疗导致的结肠上皮细胞损伤具有保护作用, 通过抑制热化疗诱导结肠上皮细胞的凋亡, 保护效应呈浓度依赖性增强。PFT- $\alpha$ 通过增强CyclinB1蛋白和mRNA的表达水平, 同时Cdc2(Tyr15)磷酸化水平升高, 降低CyclinB1/Cdc2的活性, 使细胞停滞于G2/M期。PFT- $\alpha$ 抑制p53的核转位, 使p53主要位于细胞质中, 同时在蛋白和转录水平抑制p53靶基因Bax、MDM2和p21WAF1/CIP1的表达, 从而降低热化疗导致的结肠上皮细胞凋亡, 发挥保护结肠上皮细胞的作用。

三、PFT- $\alpha$ 作用于腹腔温热灌注化疗损伤DLD1腹腔播散BALB/c鼠小肠上皮细胞后, 其小肠上皮细胞的凋亡显著降低。Bax、MDM2、p21WAF1/CIP1的蛋白和mRNA表达水平降低, Bcl-2蛋白和mRNA表达增强。同时降低细胞色素C从BALB/c鼠小肠上皮细胞线粒体向细胞质中的释放。因此PFT- $\alpha$ 可使BALB/c鼠小肠上皮细胞免受腹腔温热灌注化疗损伤, 其保护效应机制是PFT- $\alpha$ 不仅通过调控凋亡基因和促凋亡基因的表达, 而且调控细胞色素C的表达, 通过线粒体通路发挥保护BALB/c鼠小肠上皮细胞的作用。

9. 会议论文 [杨耀琴, 杨虎川, 陶惠红. Tween-80增强温热体外和体内抗肿瘤作用的研究](#) 2000

本文作者探讨膜活化剂吐温-80合并温热对小鼠实体瘤的抗肿瘤效应, 以及吐温-80与温热作用的协同机理。

10. 期刊论文 [杨耀琴, 杨虎川, 陶惠红, 朴文姬. Tween-80在体内、对外对温热抗肿瘤作用的影响](#) -中国肿瘤临床与康复

2001, 8(5)

目的研究Tween-80在体内外与41℃温热协同对B16黑色素瘤细胞的抗肿瘤作用及机理;方法将B16黑色素瘤细胞接种至BALB/C小鼠, 建立荷瘤鼠模型, 观察Tween-80与41℃温热作用后荷瘤鼠死亡率、存活时间、肿瘤生长曲线以及经血行转移的肺部瘤灶数的变化;用免疫组织化学方法, 观察B16细胞在Tween-80与41℃温热作用后即时、4小时和72小时, c-fos、Ubiquitin(Ub)表达的改变, 进行定量分析;结果Tween-80合并41℃温热能明显地抑制荷瘤小鼠黑色素瘤的生长, 延长荷瘤小鼠平均存活时间, 使荷瘤小鼠死亡率显著下降;小鼠肺部转移瘤灶数降低有极显著意义;但Tween-80和温热单独作用时均无此效果。免疫组织化学染色显示Tween-80与41℃温热合并作用后4小时, c-fos、Ub表达明显增加, 并持续至72小时, 其它各组经测定均无显著变化。结论Tween-80能使温热在低于临界温度时即发挥有效的抗肿瘤效应, 明显提高温热的抗肿瘤效应, 可成为一种较理想的温热抗肿瘤协同药物。其协同机制可能与诱导肿瘤细胞凋亡有一定关联。

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200602013.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200602013.aspx)

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: f0c7256d-dde8-4963-a1a9-9e1f000086cc

下载时间: 2010年10月30日