

## •肿瘤介入 Tumor intervention•

## 双路动脉化疗治疗头颈部鳞状细胞癌

范新东, 朱 凌, 董敏俊, 张 霖, 蔡以理, 郭 伟

**【摘要】 目的** 总结动脉直接灌注大剂量化疗药物顺铂,同时静脉注射硫代硫酸钠进行中和的双路动脉化疗治疗头颈部鳞状细胞癌的临床经验。**方法** 头颈部鳞状细胞癌患者 16 例,采用股动脉经路进入病变的供血动脉,以供血动脉的血流速度为灌注速度,按  $150 \text{ mg/m}^2$  的顺铂每周进行 1 次动脉灌注,4~6 次为一疗程。静脉同时予以注射硫代硫酸钠进行解毒。**结果** 头颈部鳞状细胞癌常有明确的血供,表现为病变局部的异常血管团着色。该组晚期头颈部鳞状细胞癌患者中,动脉化疗近期有效率 100%,表现为肿瘤在化疗后当日或第 2 日疼痛和肿胀感缓解,口、鼻腔内出现分泌物或坏死组织脱落。在可随访的病例中,CR 4 例,PR 8 例,NR 1 例。**结论** 双路动脉化疗是治疗头颈部鳞状细胞癌的有效手段之一,可以作为手术治疗的重要补充。

**【关键词】** 头颈部;鳞状细胞癌;动脉化疗;硫代硫酸钠

中图分类号:R739.91 文献标识码:A 文章编号:1008-794X(2006)-06-0339-03

**“Double route arterial chemotherapy” in treatment for head and neck cancer** FAN Xin-dong, ZHU Ling, DONG Ming-jun, ZHANG Lin, CAI Yi-li, GUO Wei. Department of Radiology, Ninth People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the treatment for head and neck cancer by direct arterial perfusion of high dose CDDP with intravenous administration of its antagonist thiosulfate simultaneously. **Methods** Twelve cases of head and neck cancer were administrated with  $150 \text{ mg/m}^2$  CDDP for each as weekly through trans-femoral catheterization perfusion with a velocity coinciding to the feeding artery. The thiosulfate infusion was given 30 seconds before CDDP perfusion. **Results** The tumor blush and nutrient artery were demonstrated on angiograms with effective therapeutic rate of 100%, featuring as relief of swelling and pain, together with necrotic tissue expectorating from nose and mouth after perfusion of CDDP. Four cases showed complete response, 12 partial response and 2 cases of tumor decreased less than 50%. **Conclusion** “Arterial chemotherapy perfusion with double route” is an effective method for head and neck cancer, and serves as an important adjunct to surgery. (J Intervent Radiol, 2006, 15: 339-341)

**【Key words】** Head and neck; Squamous cell carcinoma; Arterial chemotherapy; Cisplatin thiosulfate

20 世纪 60~70 年代,采用动脉化疗治疗头颈部鳞状细胞癌,由于需长期动脉内埋管、治疗效果不著以及并发症较大,曾一度销声匿迹。近年,我们采用双路动脉化疗方法,即供血动脉直接灌注大剂量化疗药物顺铂,同时静脉注射硫代硫酸钠进行中和以减少毒性,取得了较好的疗效。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般临床资料

1999 年 10 月—2003 年 10 月,头颈部鳞状细胞癌患者 16 例,男 9 例,女 7 例,年龄 24~72,平均 54 岁,单纯采用双路动脉化疗治疗。其中 12 例为放疗后复发患者,无再放疗的适应证;4 例为进展迅速病例,手术前行诱导化疗。该组患者均无远处转移,为 T4M0 期病例。

### 1.2 方法

采用 Selinger 法穿刺股动脉,将导管引至患侧颈外动脉主干并交换直头导管行造影,以显示病变血供和主要供血动脉,并同时确定动脉灌注化疗药物的速度,其应与供血动脉的血流速度一致。测定供血动脉的血流速度方法如下:首先,以颈外动脉的平均血流速度  $3 \text{ ml/s}$  行造影,观察是否有血液反

作者单位:200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科(范新东,朱 凌,董敏俊);口腔颌面外科(张 霖,蔡以理,郭 伟)  
通讯作者:范新东

流入颈内动脉。如有反流,则需每次降低 0.5 ml/s 行再次造影,直至无反流出现的最大速度,则为该患者颈外动脉的血流速度(图 1)。同法测定颈外动脉其他分支的血流速度。病变范围广泛或病变无明确的供血动脉,可将灌注导管置于颈外动脉主干;如病变有明确颈外动脉分支供血,则需采用同轴技术引入微导管进行灌注。

头颈部晚期鳞癌每周进行 1 次动脉化疗,4~6 次为一疗程,每次顺铂用量为 150 mg/m<sup>2</sup>。硫代硫酸钠与顺铂的剂量比为 100:1。动脉灌注顺铂前 30 s 高压静脉注射硫代硫酸钠。

## 2 结果

12 例放疗复发患者中,4 例施以 6 次动脉化疗,6 例 4 次动脉化疗、放疗后复发,2 例施以 2、3 次动脉化疗。4 例术前经诱导化疗患者,行 2 次动脉灌注化疗。

头颈部鳞状细胞癌根据部位常有明确的血供,如甲状腺上动脉供应喉癌、舌动脉供应舌癌、上颌动脉供应上颌窦癌等。一些鳞状细胞癌表现为病变局部明显异常血管团着色,无引流静脉;另一些口腔颌面部软组织和咽侧壁鳞状细胞癌常无明显异常血管团着色。

本组晚期头颈部鳞状细胞癌患者中,动脉化疗后均表现为肿瘤在化疗后当天或第 2 天疼痛和肿胀感缓解,口、鼻腔内出现分泌物或坏死组织脱落。本组 16 例患者中,3 例失访,其余 13 例随访患者中,CR 4 例,PR 8 例,NR 1 例。

大剂量动脉化疗的并发症包括:呕吐、胃部不适、病变局部皮肤色素沉着、颞部肿痛、肝功能出现变化、抽搐和栓塞动脉堵塞。

化疗过程中的随访影像显示,肿瘤中心首先出现液化,增强 CT 上表现为低密度灶;MR T2WI 上表现为高信号影。随后肿瘤组织脱落,渐变小,消

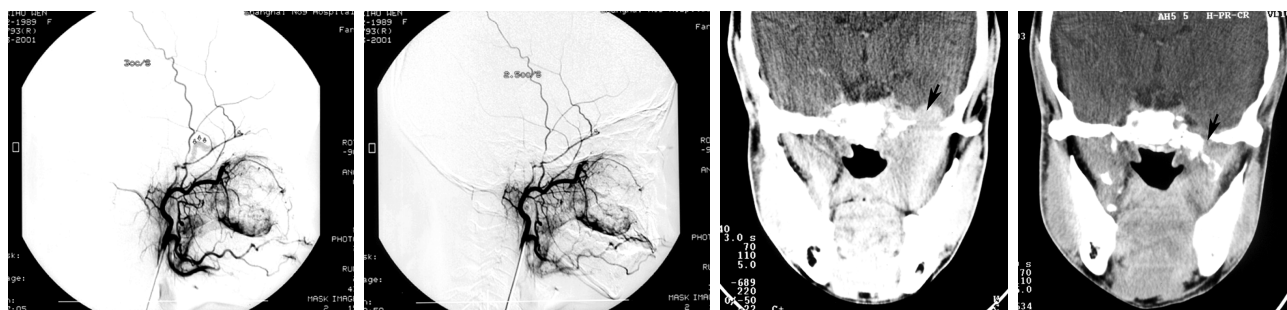


图 1A 颌面部的血管造影侧位图像 图 1B 右上颌窦鳞癌,颌面部的血管造影侧位图像上显示以 2.5 ml/s 速度显示右上颌窦部呈明显的异常血管团着色,当以 3 ml/s 速度行颈外动脉行颈外动脉造影时,颈内动脉未见显示,颈内动脉显示

图 2A 左颅底区鳞癌 治疗前 图 2B 左颅底区鳞癌 治疗后  
增强 CT 冠状面显示左颅底区的异常软组织占位,破坏侵入颅内 增强 CT 冠状面显示原左颅底区的异常软组织占位消失,破坏的颅底骨质部分修复

失,原先为肿瘤破坏的骨质再生、骨化(图 2)。

## 3 讨论

### 3.1 “双路动脉化疗”的理论基础

鳞状细胞癌占头颈部恶性肿瘤 90%。鳞状细胞癌大多对顺铂敏感,而顺铂是剂量依赖性药物,即剂量越高,疗效越好;而另一方面,剂量越高,不良反应越严重。“双路动脉化疗”的优势是在提高化疗药物剂量同时,应用该药物解毒剂降低其毒性。采取等于或大于供血动脉血流速度进行药物灌注,可以避免化疗药物在达到肿瘤之前被中和<sup>[1-3]</sup>。头颈部病变因血流及侧支循环丰富,一般不主张行栓塞化疗。与传统的颞浅动脉逆行插管化疗相比,该方法重复性好,局部用药剂量大,药物的灌注方向与血

流同向,而无灌注导管被阻塞之虞。本组患者动脉化疗有效率高,而且是在化疗后当日便可见效。

### 3.2 “双路动脉化疗”的常见并发症及其预防

大剂量的顺铂 4~6 次“双路动脉化疗”后,患者均有较好耐受,可以同时配合放疗。最常见的并发症为胃部不适和呕吐,经对症治疗,可以恢复。曾有 1 例患者出现一过性肝功能异常,经保肝治疗,完全恢复。较少见并发症为颞部肿痛和抽搐。颞部肿痛的原因为大剂量化疗药物进入颞浅动脉和脑膜中动脉并刺激所致,将灌注导管跨越这 2 支血管进行灌注可避免该并发症。药物灌注过程中出现抽搐是非常严重的并发症,多为化疗药物进入颈内动脉所致。我们曾遇到 1 例灌注过程中发生抽搐的病例,事后仔细阅片发现脑膜中动脉与颈内动脉系统

存在异常交通吻合。将该异常交通栓塞后再行灌注,未发生抽搐。栓塞动脉堵塞往往是由于灌注用顺铂粉剂溶解不全所致,改用顺铂注射液或使用微导管到达灌注动脉远端,可有效避免此并发症。

### 3.3 双路动脉化疗应用的注意事项

动脉化疗中导管置位是治疗的关键,面部中 1/3 区鳞状细胞癌的动脉化疗常需将导管置于上颌动脉内。但由于上颌动脉和面横动脉在侧位图像上走行近似,需注意鉴别。鉴别要点包括:①面横动脉起始于颞浅动脉,而上颌动脉起于颈外动脉;②面横动脉走行较直,而上颌动脉有较固定的弯曲;③正位影像上面横动脉位于外侧,而上颌动脉位于内侧,容易鉴别;④面横动脉支配颧颊部皮肤,如果动脉化疗后引起面颊部皮肤明显肿胀,常是灌注导管误入面横动脉所致。

动脉灌注药物需用可控制注射速度的高压注射器进行,灌注过程中需观察导管在血管中的位置,如发现移位应及时停止灌注。颈外动脉灌注化疗药物需用直头导管,以避免导管头端在灌注过程中刺激血管壁引起痉挛。如需进入颈外动脉以下的分支血管进行药物灌注,需使用微导管。动脉灌注前 30 s,静脉予以硫代硫酸钠高压注入,其目的为

保证全身循环血中有足量解毒剂<sup>[4,5]</sup>。

### 〔参考文献〕

- [1] Spring PM, Valentino J, Arnold SM, et al Long-term results of hyperfractionated radiation and high-dose intraarterial cisplatin for unresectable oropharyngeal carcinoma [J]. Cancer, 2005, 104: 1765 - 1771.
- [2] Rohde S, Kovacs AF, Turowski B, et al. Intra-arterial high-dose chemotherapy with cisplatin as part of a palliative treatment concept in oral cancer [J]. AJNR, 2005, 26: 1804 - 1809.
- [3] Robbins KT, Kumar P, Harris J, et al. Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615 [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 1447 - 1454.
- [4] Samant S, Robbins KT, Vang M, et al. Intra-arterial cisplatin and concomitant radiation therapy followed by surgery for advanced paranasal sinus cancer [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004, 130: 948 - 955.
- [5] Balm AJ, Rasch CR, Schornagel JH, et al. High-dose superselective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for advanced head and neck cancer [J]. Head Neck, 2004, 26: 485 - 493.

(收稿日期:2006-02-21)

# 双路动脉化疗治疗头颈部鳞状细胞癌

作者: [范新东](#), [朱凌](#), [董敏俊](#), [张霖](#), [蔡以理](#), [郭伟](#), [FAN Xin-dong](#), [ZHU Ling](#), [DONG Ming-jun](#), [ZHANG Lin](#), [CAI Yi-li](#), [GUO Wei](#)

作者单位: [范新东, 朱凌, 董敏俊, FAN Xin-dong, ZHU Ling, DONG Ming-jun \(200011, 上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科\)](#), [张霖, 蔡以理, 郭伟, ZHANG Lin, CAI Yi-li, GUO Wei \(200011, 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科\)](#)

刊名: [介入放射学杂志](#) **ISTIC** **PKU**

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

年, 卷(期): 2006, 15(6)

被引用次数: 3次

## 参考文献(5条)

1. [Spring PM, Valentino J, Arnold SM](#) Long-term results of hyperfractionated radiation and high-dose intraarterial cisplatin for unresectable oropharyngeal carcinoma 2005
2. [Rohde S, Kovacs AF, Turowski B](#) Intra-arterial high-dose chemotherapy with cisplatin as part of a palliative treatment concept in oral cancer 2005
3. [Robbins KT, Kumar P, Harris J](#) Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615 2005
4. [Samant S, Robbins KT, Vang M](#) Intra-arterial cisplatin and concomitant radiation therapy followed by surgery for advanced paranasal sinus cancer 2004
5. [Balm AJ, Rasch CR, Schomagel JH](#) High-dose superselective intra-arterial cisplatin and concomitant radiation (RADPLAT) for advanced head and neck cancer 2004

## 相似文献(10条)

1. 学位论文 [莫耀禧](#) 头颈部鳞状细胞癌的比较基因组杂交分析 2007

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是临床上常见的头颈部恶性肿瘤,其中以咽部鳞状细胞癌(pharyngealsquamous cell carcinoma, PSCC),喉部鳞状细胞癌(laryngeal squamouscell carcinoma, LSCC)与口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)最为常见。约占全身恶性肿瘤的5%~10%,平均发病率约为10~15/10万。据研究报道,近年来,此类恶性肿瘤的发病率呈上升趋势。尽管医疗科技的高速发展,头颈部鳞状细胞癌的早期诊断技术得到不断提高,临床上晚期病例仍占50%左右。在过去20多年中,手术方法、放疗、化疗技术都得到了很大提高,但是头颈部鳞状细胞癌,特别是晚期患者的五年生存率并没有明显提高。

比较基因组杂交(comparative genomic hybridization, CGH)是1992年Kallioniemi创立的基于荧光标记和分子生物学、细胞遗传学技术鉴定基因组DNA的获得、缺失和扩增,并且可以把这些遗传变异定位在正常的中期染色体上的一种技术,其基本原理是用不同的荧光染料分别标记正常基因组DNA和肿瘤细胞DNA,然后与正常人中期染色体杂交,通过检测染色体上两种荧光信号的相对强度比率,了解肿瘤组织DNA拷贝数的改变,并能同时在染色体上定位。该技术的主要特点是在一次实验中,用1张中期染色体涂片(metaphase spread),就能在全基因组范围内分析DNA拷贝数的不平衡改变,检测和定位DNA序列拷贝数的获得和缺失,以提供一个全基因组的扫描图。近年来,随着分子生物学技术的进步,比较基因组杂交技术也有了很大的发展,在了解人类基因组的组织结构、基因定位和遗传病的诊断等方面发挥着越来越重要的作用。

本实验通过对72例头颈部鳞状细胞癌(其中有17例咽部鳞状细胞癌,23例喉部鳞状细胞癌与32例口腔鳞状细胞癌)的比较基因组杂交分析,发现HNSCC的主要DNA序列扩增区为3q, 7q, 8q, 9q, 11 q13, 17q, 22q, 5p, 7p与12p, 在3p, 9p, 4q, 13q和11q而表现为DNA序列缺失。其分支咽部鳞状细胞癌的主要DNA序列扩增区在3q, 8q, 5p, 7q, 17q与11q12-13, 主要DNA序列缺失区在3p, 9p 13q, 4q和11q14-25, 喉部鳞状细胞癌的主要DNA序列扩增区在3q, 8q, 5p, 7q, 17q, 7p与9q, 主要DNA序列缺失区在3p和9p, 口腔鳞状细胞癌在3q, 8q, 5p与11q12-13表现为DNA序列扩增,而在3p表现为DNA序列缺失。总体显示头颈部鳞状细胞癌的分支咽部鳞状细胞癌,喉部鳞状细胞癌和口腔鳞状细胞癌染色体变化有着显著的差异(p<0.05)。本实验通过CGH研究HNSCC染色体变化的基本规律,为临床分子诊断提供一定的依据,为更深入探讨染色体主要变化区域可能包含的癌基因或抑癌基以及揭示HNSCC发病机理,对其分支的差异分析为肿瘤分型提供一定基础。

2. 期刊论文 [陈峻岭](#), [刘平平](#), [单晋杰](#), [宋太民](#) 颈外动脉灌注化疗治疗中晚期头颈部鳞状细胞癌的近期疗效观察 -现代口腔医学杂志

2009, 23(2)

目的 探讨颈外动脉灌注化疗治疗中晚期头颈部鳞状细胞癌的疗效及影响疗效的因素.方法 本组67例患者,全部经病理学检查证实为头颈部鳞状细胞癌患者.采用Seldinger技术,选择性地将导管插入颈外动脉的肿瘤供应支,经导管分次灌注化疗药物.结果 67例患者近期临床疗效总有效率(CR+PR)为73.1%,其中多次治疗疗效(79.4%)优于单次治疗(66.7%),多血管型肿瘤的疗效(76.7%)优于少血管型肿瘤(66.7%).结论 中晚期头颈部鳞状细胞癌患者,采用颈外动脉灌注化疗疗效显著,全身副作用小,可以作为中晚期头颈部癌瘤综合治疗的一种重要治疗手段.治疗中要注意肿瘤的血供类型及强调肿瘤的治疗次数.

3. 期刊论文 [丁玉梅](#), [张汉东](#), [DING Yu-mei](#), [ZHANG Han-dong](#) Galectin-1在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展 -口腔颌面外科杂志2009, 19(2)

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是常见的头颈部疾病,其发病率居恶性肿瘤第六位[1].目前,手术联合放疗、化疗是HNSCC的主要治疗手段.肿瘤免疫治疗是在现代肿瘤免疫学理论的基础上,结合免疫生物学、分子生物学等诸学科的发展而形成的一种治疗手段.

4. 学位论文 [李秀国](#) cFLIP在头颈部鳞状细胞癌中的表达及其在Luteolin诱导Hep-2细胞凋亡中的作用 2008

第一部分: cFLIP在头颈部鳞状细胞癌中的表达以及其临床意义

目的: Fas(Apo-1, CD95)信号通路在诱导肿瘤细胞凋亡、维持机体免疫监视功能中发挥着重要作用。虽然头颈部鳞状细胞癌(Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)细胞均不同程度地表达Fas蛋白,但是,体内、外实验证实头颈部鳞状细胞癌细胞对Fas受体介导的细胞凋亡并不敏感,这意味着在头颈部鳞状细胞癌细胞中可能存在着可以抑制Fas受体介导的细胞凋亡的因子。cFLIP(细胞型FLICE样抑制蛋白cellular FLICE-like inhibitory protein, cFLIP)是近年来发现的一类新型凋亡调控蛋白,它可以抑制Fas及其它死亡受体介导的细胞凋亡,并且其表达水平与多种肿瘤的发生、发展存在一定的相关性。而关于cFLIP在头颈部鳞状细胞癌中表达的研究尚未见报道。因此,本实验的目的旨在明确cFLIP在头颈部鳞状细胞癌中的表达情况,并探讨其表达与肿瘤临床病理参数、Fas蛋白表达情况的相关性。

方法: 运用免疫组织化学染色方法检测了58例头颈部鳞状细胞癌组织及30例形态学正常的、肿瘤周围粘膜组织中cFLIP、Fas蛋白表达情况;运用逆转录多聚酶链式反应(RT-PCR)技术检测了30例癌组织及正常粘膜组织中cFLIP两种蛋白亚型的mRNA表达水平;另外,应用Western blot方法进一步明确了cFLIP两种蛋白亚型在头颈部鳞状细胞癌组织及正常粘膜组织中的表达情况。

结果: 1. cFLIP在头颈部鳞状细胞癌组织中的表达明显高于在正常粘膜;肿瘤组织中的阳性表达率为94.8%(55/58),然而仅有15.0%(3/20)的正常粘膜呈现出轻微的cFLIP阳性反应,并且两者染色积分间的差异具有显著性(P<0.01)。

2. 虽然在mRNA水平, cFLIP的两种蛋白亚型: cFLIPL mRNA、cFLIPs mRNA在头颈部鳞状细胞癌组织中均有表达,并且两者的表达水平均高于其在正常粘膜中的表达(P<0.01),但是利用Western blot方法仅检测到cFLIPL蛋白的表达。

3. 由于cFLIPL mRNA和cFLIP蛋白表达水平之间存在明显的相关性, Western blot方法仅检测到cFLIPL蛋白的表达,因此,可以认为cFLIPL是cFLIP蛋白在头颈部鳞状细胞癌中的主要表



达亚型。

4. cFLIP蛋白的表达水平与患者的年龄、性别、肿瘤原发部位和组织学分级之间无相关性，但是与肿瘤TNM分期(P<0. 01)以及有无淋巴结转移密切相关(P=0. 01)。

5. 虽然，所有的正常粘膜组织和89. 7% (52/58) 肿瘤组织均不同程度的表达Fas蛋白，但是，Fas蛋白染色积分在两组间的差异无统计学意义。并且，Fas蛋白在肿瘤组织中的表达与患者的年龄、性别、肿瘤原发部位、组织学分级、TNM分期以及淋巴结转移情况等临床病理学参数均无相关性。虽然，所有Fas蛋白阳性表达的肿瘤组织均不同程度的表达cFLIP蛋白，但是，两者的染色积分无任何相关性(P>0. 05)。

结论：cFLIPL，蛋白高表达在头颈部鳞状细胞癌中是常见现象，并且cFLIPL蛋白的表达情况与肿瘤。TNM分期以及有无淋巴结转移密切相关。由此可见，高表达的cFLIPL蛋白可以通过抑制Fas或其它的死亡受体介导的细胞凋亡从而在头颈部鳞状细胞癌的发生、发展过程中发挥着重要作用。

第二部分：Luteolin诱导Hep-2细胞凋亡的途径以及cFLIP的作用

目的：木犀草素(Luteolin)是一种很具有代表性的天然黄酮化合物，具有多种生物学功能。近年来，其抗癌活性引起人们的关注。Luteolin可以抑制多种肿瘤细胞的增殖或诱导细胞凋亡，但是，关于其对头颈部鳞状细胞癌(Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)细胞的作用尚未见报道，并且其抗癌机制也有待于进一步研究。虽然有研究表明Luteolin可以通过增加Caspase-8的活性、上调死亡受体表达而诱导细胞凋亡，但是，未见有关死亡受体信号通路阻断剂cFLIP在Luteolin诱导细胞凋亡中作用的研究报道。本课题第一部分的实验结果表明cFLIPL在头颈部鳞状细胞癌肿瘤组织中呈现高表达，并且与肿瘤的临床分期及淋巴结转移情况密切相关。并且，有研究表明：可能正是由于缺少了Caspase-8的活化而造成Hep-2细胞系对顺铂等化疗药物的不敏感。因此，我们拟研究Luteolin是否可以抑制头颈部鳞状细胞癌细胞系—Hep-2细胞的增殖活性、诱导细胞凋亡及可能途径以及cFLIP的作用。

方法：Luteolin作用于Hep-2细胞不同时间阶段后用MTT法测定Luteolin对Hep-2细胞增殖活性的抑制作用；利用流式细胞仪检测Luteolin对Hep-2细胞的细胞周期的影响；以形态学、细胞凋亡标记物检测确定Luteolin是否可以诱导Hep-2细胞凋亡；利用流式细胞仪检测Caspase家族活性变化；利用Western blot方法从蛋白水平研究Luteolin对Hep-2细胞cFLIP、Fas表达的影响；应用RT-PCR技术从分子水平探讨Luteolin对Hep-2细胞cFLIP、Fas蛋白表达影响的机制，并探讨cFLIP在Luteolin诱导细胞凋亡中的可能作用。

结果：1. Luteolin能有效抑制体外培养的Hep-2细胞的增殖活性，并且具有浓度和时间依赖性，药物作用24h的半数抑制浓度(IC50)为52. 69  $\mu$ mol/L。

2. Luteolin不仅可以诱导Hep-2细胞发生细胞周期阻滞，细胞主要被阻滞于G1期；并且，这种细胞周期阻滞效应存在剂量依赖性。

3. Annexin-V/PI双染法的结果表明Luteolin可以诱导Hep-2细胞发生凋亡，并且随作用时间延长、细胞凋亡率增加。而DAPI染色法的结果进一步从形态学上证实Luteolin不仅可以诱导Hep-2细胞发生凋亡，而且细胞凋亡率随药物浓度增大而增加。

4. 在Luteolin诱导Hep-2细胞发生凋亡的过程中Caspase-3、Caspase-8和Caspase-9均被激活，三者的活性均随着作用时间延长而增加，但是，药物作用1 2小时后以Caspase-8的活性增加最为突出并占居主导地位。

5. Luteolin可以降低Hep-2细胞内cFLIPL蛋白的表达，并且与Caspases活化、Annexin-V/PI双染法检测到细胞凋亡的时间相吻合。随着Luteolin作用时间延长cFLIP蛋白和mRNA的表达水平均下降，而Fas蛋白及其mRNA的表达水平均升高。

结论Luteolin作为一种很具有代表性的天然黄酮化合物，不仅可以抑制体外培养的Hep-2细胞的增殖活性、引起细胞周期阻滞，并可诱导Hep-2细胞发生凋亡；Caspase-8和Caspase-9引导的信号通路均参与了Luteolin诱导的Hep-2细胞凋亡；而Luteolin可以通过降低cFLIP的mRNA和蛋白表达、上调Fas的mRNA和蛋白表达，从而活化Fas介导的信号通路在这一凋亡过程中发挥着重要作用。总之，Luteolin作为一种新型抗癌药物有望用于包括头颈部鳞状细胞癌在内的多种肿瘤的治疗。

## 5. 期刊论文 乙酰肝素酶与头颈部鳞状细胞癌侵袭、转移和血管生成的关系 -中华实验外科杂志2009, 26 (10)

目的 探讨乙酰肝素酶(HPA)mRNA与头颈部鳞状细胞癌(HNSCCs)侵袭、转移和血管生成之间的关系. 方法 应用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)技术检测HPA mRNA在70例HNSCCs组织、20例癌旁黏膜组织中的表达情况, 免疫组织化学染色(S-P法)检测70例HNSCCs组织中CD34的表达情况, 并结合HNSCCs临床病理特征, 分析HPA mRNA与HNSCCs侵袭、转移和肿瘤微血管密度(MVD)之间的关系. 结果 70例HNSCCs组织中HPA mRNA阳性表达41例, 30例癌旁组织中仅3例HPA mRNA呈微弱表达, 不同组织中HPA的表达差异有统计学意义(P<0. 05). HPA mRNA阳性表达与HNSCCs病理分级、侵袭程度和颈淋巴结转移有关(P<0. 05), 即原发肿瘤分化程度越差、侵袭程度越深, HPA阳性表达率就越高; 有颈淋巴结转移者HPA阳性表达率显著高于无颈淋巴结转移者. HPA mRNA阳性者的MVD值(57. 65 $\pm$ 4. 46)显著高于阴性者(35. 23 $\pm$ 4. 16, P<0. 05). 结论 HPA促进HNSCCs的侵袭、转移和血管生成, 可作为反应HNSCC生物学行为的客观指标.

## 6. 学位论文 吕梅 染色体畸变、中心体扩增、端粒功能失调在头颈部鳞状细胞癌的研究和意义 2004

第一部分头颈部鳞状细胞癌细胞系染色体畸变的检测和分析

目的：检测和分析头颈部鳞状细胞癌染色体核形，探讨染色体变异与头颈部鳞状细胞癌基因组变异的关系，及其在肿瘤发生、发展过程中的重要作用。方法：18个来源于头颈部不同位置的鳞状细胞癌细胞系进行细胞培养，收集分裂中期细胞，进行染色体“G”带染色，分析核型。并以3例来源于头颈部正常上皮组织细胞作为阴性对照。结果：头颈部鳞状细胞癌细胞系核型主要表现为大量复杂的、但并非任意性的染色体结构重排和数目改变。1. 染色体丢失的机率显著高于染色体成分、数目的增加；染色体/臂成分的失衡主要表现为：2q, 3p, 4, 8p, 9p, 13, 14, 15, 17, 18, 21, 22染色体成分的缺失；及3q, 7, 8q, 11q13, 20染色体成分的增加。2. 大部分的染色体断裂点位于着丝粒区域。结论：HNSCC染色体非任意性数目、结构的不断变异造成癌基因活化、扩增，抑癌基因的抑制和缺失；这种多基因改变的不断积累促进了头颈部鳞状细胞癌的发生及发展。

第二部分中心体在头颈部鳞状细胞癌细胞中扩增表达的研究

目的：通过对HNSCC细胞系中心体表达和细胞分裂形态的研究，探讨中心体通过对细胞分裂过程的调控，在促进HNSCC染色体不断变化、发展机制过程中的作用。方法：8个HNSCC细胞系和6例头颈部正常组织上皮细胞培养。收获细胞经苏木素和伊红染色，观察分裂中期细胞核形态，计算核多极分裂像细胞百分比。应用抗 $\gamma$ -微管蛋白抗体免疫荧光染色检测细胞中心体，计算含异常中心体细胞数的百分比。二组数据行直线相关分析。HNSCC组和对照组两组数据平均值行T检验。结果：HNSCC细胞系多极核分裂像细胞平均占分裂中期细胞的9. 9 $\pm$ 4. 8%，含中心体扩增的细胞平均占总体细胞的6. 7 $\pm$ 3. 1%。且二者呈显著正相关，r=0. 857, P<0. 01。而正常对照组细胞仅偶尔出现异常分裂中期形态及异常的中心体数目，其平均植分别为0. 8 $\pm$ 0. 9%和1. 2 $\pm$ 1. 4%。HNSCC组和对照组两组数据平均值行T检验，HNSCC组显著高于对照组，T值分别为4. 50和4. 01, P<0. 01。结论：中心体的异常扩增及其导致的细胞多极分裂是HNSCC病程中的重要体现，在促进HNSCC染色体畸变及其基因变异过程中起重要作用。

第三部分端粒功能失调与染色体断裂-融合-桥周期在头颈部鳞状细胞癌的研究

目的：通过对HNSCC细胞系染色体端粒的表达和细胞分裂形态的检测和分析，研究端粒功能失调和染色体断裂-融合-桥(BFB)现象是否存于HNSCC，探讨二者之间潜在的关系及在促进肿瘤染色体变异的重要作用。方法：8个HNSCC细胞系和6例头颈部正常组织上皮细胞培养。收获细胞经苏木素和伊红染色，分析分裂后期细胞形态，计算分裂后期染色体桥细胞占分裂后期细胞的百分率。用荧光结合(CCCTAA)3核酸探针以荧光原位杂交方法检测细胞分裂中期染色体末端端粒表达，计算平均每个细胞中端粒缺失染色体末端数。HNSCC组端粒缺失染色体末端数/细胞与分裂后期染色体桥百分率直线相关分析。肿瘤组与对照组数据平均值T检验。结果：HNSCC细胞系分裂后期染色体桥现象细胞平均占分裂后期细胞的百分率为22. 7 $\pm$ 9. 9%；缺失TTAGGG重复DNA序列的染色体末端数/细胞的平均数为12. 8 $\pm$ 5. 4。两者之间呈显著的正相关，r=0. 797, P<0. 01。而正常对照组上皮细胞不表现或仅偶尔出现细胞分裂后期染色体桥及端粒缺失现象，二者平均值分别为1. 6 $\pm$ 1. 4%和0. 3 $\pm$ 0. 3。肿瘤组和对照组的两组数据平均植比较均有显著差异，T值分别为4. 43, 5. 68, P<0. 005。结论：HNSCC染色体端粒功能失调造成双着丝粒及环状染色体形成，促使癌细胞进入BFB周期，致使HNSCC染色体不断变异，进而导致大量基因组失衡。

## 7. 期刊论文 魏昕,周学东,陈谦明 染色体异常与口腔和头颈部鳞状细胞癌 -国外医学(口腔医学分册)2003, 30 (3)

现已查明在口腔癌和头颈部鳞状细胞癌中存在着多种肿瘤相关基因的异常改变,特别是染色体1, 3, 8, 9, 11, 13, 17区域的基因改变,包括杂合子丢失、等位基因失调以及相应的抑癌基因和癌基因的异常表达等.

## 8. 期刊论文 黄静,陈新明 单核苷酸多态与头颈部鳞状细胞癌发生风险的研究进展 -国外医学(口腔医学分册)2005, 32 (4)

核苷酸切除修复是人类最重要的DNA损伤修复机制, ERCC2/XPD和XPC是重要的核苷酸切除修复基因产物, 在遗传组学的研究上发挥重要作用. 本文就ERCC2/XPD和XPC单核苷酸多态与头颈部鳞状细胞癌发生风险的研究进展作一综述.

## 9. 学位论文 张祖平 CD-DST在头颈部鳞状细胞癌中的应用研究 2009

目的：

肿瘤原代细胞胶原凝胶体埋化疗药敏检测技术(Collagengeldroptembeddedculture-drugsensitivitytest, CD-DST)是一种先进的化疗药物敏感性检测技术可准确预测化疗药物的敏感性，本研究通过CD-DST检测头颈部鳞状细胞癌对5种化疗药物的敏感性的差异并用于临床，初步探讨CD-DST在头颈部鳞状细胞癌临床应用中的价值。然后将CD—DST技术用于头颈部鳞状细胞癌的基础研究，探讨Notch1表达水平及活性对头颈部鳞状细胞癌顺铂敏感性的影响。

方法：

1收集天津医科大学附属肿瘤医院2007年1月至2008年9月间诊治的28例头颈部鳞状细胞癌新鲜手术标本，采用CD—DST法检测其对5种化疗药物(紫杉醇、顺铂、5—Fu、博来霉素、诺维本)的敏感性。分析不同性别、年龄、淋巴结转移情况、T分期、组织学分级及是否行术前化疗之间化疗药物敏感性的差异；分析术前化疗反应与术后化疗药物敏感性之间的关系。

2收集天津医科大学附属肿瘤医院2007年1月至2008年5月间诊治25例新鲜手术标本及其存档蜡块标本；CD-DST技术检测其对顺铂敏感性；复苏人舌鳞状细胞癌细胞株Tb3. 1，并行细胞爬片；免疫化学染色检测头颈部鳞状细胞癌、正常鳞状上皮和舌鳞状细胞癌细胞株(Tb3. 1)Notch1的表达水平；将经DMSO、DAPT分别处理后的Tb3. 1细胞分为4组(DMSO组，DAPT组，DMSO+DDP组，DAPT+DDP组)，经2  $\mu$ g/ml顺铂作用后，CD-DST检测各组吸光度值，分析DAPT作用对Tb3. 1细胞顺铂敏感性的影响。

结果：

1CD—DST检测成功率较高，为89. 3% (25/28例)；头颈部鳞状细胞癌患者对化疗药物的敏感性存在着个体差异。化疗药物的敏感性在不同性别、年龄、淋巴结转移情况、T分期、组织学分级及是否行术前化疗之间的差异无统计学意义(P>0. 05)；头颈部鳞状细胞癌患者对5种化疗药物的敏感性不同，由大到小依次为紫杉醇(40%)、顺铂(32%)、5-Fu(32%)、博来霉素(24%)、诺维本(20%)，与临床报道有效率基本相符；术前化疗的反应与术后CD-DST结果相关(r=0. 624, P<0. 05)。

2CD-DST检测的顺铂有效率为32%，与临床报道有效率(27%—40%)相符合；头颈部鳞状细胞癌组织Notch1阳性表达，阳性部位在细胞浆，表达水平明显高于正常鳞状上皮(P<0. 001)，且Notch1表达水平与顺铂敏感性呈负相关(r=—0. 705, P<0. 01)；Tb3. 1细胞Notch1阳性表达，阳性部位在细胞浆，DMSO组(155. 4 $\pm$ 2. 3)与DAPT组(154. 7 $\pm$ 1. 2)吸光度值无统计学差异(P>0. 05)，而DMSO+DDP组(33. 9 $\pm$ 1. 3)与DAPT+DDP组(26. 6 $\pm$ 1. 1)吸光度值具有统计学差异(P<0. 05)。

结论：

1CD-DST检测成功率高，头颈部鳞状细胞癌对化疗药物敏感性存在显著个体差异。性别、年龄、淋巴结转移情况、T分期、组织学分级及是否行术前化疗对化疗药物的敏感性无影响；CD-DST检测可为头颈部鳞状细胞癌的个体性化疗提供指导。

2Notch1在头颈部鳞状细胞癌中高表达，且表达水平与顺铂敏感性呈负相关，Notch1可用于预测头颈部鳞状细胞癌顺铂的敏感性；DAPT阻断Notch1信号通路可提高Tb3. 1细胞顺铂的敏

感性。

10. 期刊论文 [殷德涛](#), [董明敏](#), [卢秀波](#) [头颈部鳞状细胞癌组织中脆性组氨酸三联体基因的表达](#) -[郑州大学学报\(医学版\)](#) 2003, 38(4)

目的:研究头颈部鳞状细胞癌组织(HNSCC)中脆性组氨酸三联体(FHIT)基因的表达及其与淋巴结转移的关系.方法:应用免疫组化SP法,检测80例HNSCC及41例正常鳞状上皮标本中FHIT的表达.结果:HNSCC及正常鳞状上皮组织中FHIT的阳性表达率分别为53.75%(43/80),100%(41/41),差异有统计学意义( $P<0.01$ ).HNSCC中,有淋巴结转移组与无淋巴结转移组FHIT的阳性率分别为37.1%(13/35)和66.7%(30/45),差异有统计学意义( $P<0.01$ ).结论:HNSCC的发生、演进中FHIT起重要作用,FHIT的检测有助于HNSCC转移潜能的判定.

#### 引证文献(3条)

1. [许卫国](#), [彭秀斌](#), [李鹤平](#), [王于](#), [陈加源](#), [程光森](#) [动脉插管化疗治疗晚期舌癌](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2008(4)

2. [丁爱萍](#), [李子祥](#), [王松](#), [孙成建](#), [王岩青](#), [李宁毅](#) [动脉化疗治疗头颈部恶性肿瘤的临床研究](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2007(11)

3. [李吉辰](#), [王巍](#), [张斌](#), [张冰](#) [双路动脉化疗治疗上颌窦癌的近期疗效观察](#)[期刊论文]-[中国口腔颌面外科杂志](#) 2007(3)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200606007.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200606007.aspx)

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: db75395f-fded-4651-b878-9e1f000640cc

下载时间: 2010年10月30日