

• 实验研究 Experiment research •

去甲斑蝥素微球对兔肝动脉栓塞作用的研究

李 琦, 范忠泽, 孙 珏, 李先茜, 刘晓华, Paul Heng, 张闽光

【摘要】 目的 观察去甲斑蝥素-海藻酸/聚酸酐微球(NAPMS)对兔肝动脉的栓塞作用。**方法** 新西兰兔 18 只,在 DSA 下,行肝动脉造影后,以 8 mg/kg 的剂量经肝动脉注入 NAPMS,注入后 10 min、1、7、14、21 和 30 d 各取 3 只再次造影,观察肝动脉栓塞情况,并处死,取心、肝、肾、脾、肺、胰、胃等组织,观察病理变化,同时作肝、肾功能、血常规检查。**结果** 兔肝动脉栓塞前,肝脏血管造影清晰,栓塞后 10 min 造影,远端微血管消逝,肝动脉增粗、迂曲。介入栓塞后第 1、7、14、21 和 30 天造影远端血管均未显影。肝脏病理结果显示微球栓塞于肝窦前小动脉。栓塞后出现一过性肝功能损害,AST、ALT 均在栓塞后 1 d 达最高值,以后逐渐下降,7 d 左右恢复正常水平($P > 0.05$)。栓塞后白细胞出现一过性升高,第 3 天达最高值,第 7 天接近正常水平($P > 0.05$)。**结论** 去甲斑蝥素微球具有良好的肝动脉末梢栓塞作用,栓塞时间在 1 个月以上,是较理想的介入栓塞剂。

【关键词】 介入治疗;去甲斑蝥素;栓塞;微球

中图分类号:R735.7 文献标识码:A 文章编号:1000-794X(2006)-06-0360-04

Effect of norcantharidin microspheres on embolization of hepatic artery in rabbits LI Qi, FAN Zhong-ze, SUN Jue, LI Xian-qian, LIU Xiao-hua, Paul Heng, ZHANG Min-guang. Department of Tumor, Putuo Hospital Affiliated, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

【Abstract】 Objective To observe the effect of norcantharidin-alginate acid-polyacid anhydride microspheres (NAPMS) on embolization of hepatic artery in rabbits. **Methods** Under digital subtracted angiography (DSA), hepatic angiographies were performed in 18 New Zealand white rabbits with injection of norcantharidin microspheres (8 mg/kg) via hepatic artery. At 10 minutes and on the 1st, 7th, 14th, 21st and 30th day, three rabbits from each group were taken angiography again to display the hepatic embolization status. After sacrificing these rabbits, the tissues of their hearts, livers, kidneys, spleens, lungs, pancreases and stomachs were obtained for examination of their pathological changes. With simultaneously functional tests of liver and kidney in addition of blood routine. **Results** Before hepatic embolization, the angiographic images showed clear delineation of hepatic vessels. The disappearance of distal microvessels with thicker and twisted hepatic arteries occurred at 10 min after the embolization. There was no visualization of distal vessels on the 1st, 7th, 14th, 21st and 30th day after embolization. The pathological analysis revealed that the microspheres were mainly present in presinusoidal arterioles after the embolization. The transient liver function damage occurred after embolization with both AST and ALT reaching the peak levels on the 1st day, which decreased gradually and then returned to normal at 7th day ($P > 0.05$). Simultaneously, the transient elevation of white blood cells occurred, approaching the peak level on 3rd day and back to the normal on 7th day ($P > 0.05$). **Conclusions** NAPMS possesses a better embolitic action on the terminal hepatic arteries, lasting for more than one month and providing as an ideal interventional embolizing agent. (J Intervent Radiol, 2006, 15: 360-363)

【Key words】 Interventional therapy; Norcantharidin; Embolization; Microspheres

基金项目:上海市自然科学基金资助项目(03ZR14083);上海市卫生局青年基金资助项目(034y41);中新(新加坡)国际合作项目(NUS-SPT 200402)

作者单位:200062 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科(李琦、范忠泽、孙珏、李先茜);新加坡国立大学药理学系(刘晓华,Paul Heng);上海中医药大学附属曙光医院放射科(张闽光)

通讯作者:李琦

药物微球是近年来新兴的介入栓塞剂,具有肿瘤血管栓塞、靶向和控释药物等作用。本研究采用乳化—化学交联法制备去甲斑蝥素-海藻酸/聚酞酐微球(norcantharidin alginic acid poly acid anhydride microspheres, NAPMS),体外抗肿瘤实验显示对肿瘤细胞具有良好的杀伤作用。为进一步研究 NAPMS 的作用,以新西兰兔为实验对象,探讨其血管栓塞作用,为介入治疗肿瘤提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 雄性新西兰大白兔 18 只,体重($2\,000 \pm 200$ g),购于中科院上海实验动物中心。

1.1.2 药物与试剂 去甲斑蝥素(norcantharidin, NCTD)购自山东平原制药厂,纯度为 98.5%(批号:0312072)。与新加坡国立大学药理学系 Paul Heng 教授合作,采用乳化-化学交联法制备 NAPMS,微球粒径(46.9 ± 5.4) μm ,NAPMS 中 NCTD 含量为 4.3%。盐酸氯胺酮注射液上海中西药业股份有限公司(H31022247)。0.5%羧甲基纤维素生理盐水(NaCMC)上海医药工业研究院配制,用于微球助悬。NAPMS 用 0.5%羧甲基纤维素钠(NaCMC)助悬。

1.1.3 主要实验仪器 SSW-3 显微外科手术器械包(上海手术器械厂);眼科手术器械(苏州医疗器械厂);MA-110 电子天平(上海第二天平仪器厂);数字减影血管造影机(DSA,飞利浦公司);全自动生化血液分析仪(美国 Abbott AEROSSET)。

1.2 方法

兔肝动脉介入栓塞方法,参照文献[1]的肝动脉介入插管方法。实验兔 18 只,术前禁食 12 h,以 25 mg/kg 剂量后肢肌肉注射盐酸氯胺酮麻醉,耳静脉注入 5%葡萄糖注射液 250 ml+地西洋注射液 2.5 mg/kg + 庆大霉素注射液 1 ku/kg 持续麻醉。在剑突下,沿腹白线切开 5 cm 左右,暴露肝胃韧带并剪开,充分暴露肝门区,分离胃十二指肠动脉、肝总动脉和肝固有动脉。结扎胃十二指肠动脉远端,动脉夹暂时阻断肝总动脉,在胃十二指肠动脉上作一小切口,由此插入外径为 1 mm 的自制硅胶导管,上行至肝固有动脉,用 9-0 缝合线固定,回血后,在 DSA 下,以 0.1 ~ 0.2 ml/s 速度注入造影剂,连续摄片。造影后以 8 mg/kg 剂量注入 NAPMS 2 ml 栓塞肝动脉。栓塞后,拔除导管并结扎胃十二指肠动脉近端,放开肝总动脉上的动脉夹,逐层缝合。

栓塞后 10 min、1、7、14、21 和 30 d 各取 3 只再

次造影,观察肝动脉栓塞情况;栓塞后第 1、3、7、14、21 和 30 天各处死 3 只,取心、肝、肾、脾、肺、胰、胃等组织,10%的甲醛溶液固定,HE 染色观察病理变化。各组肝动脉介入给药后 1、3、7、14 和 21 d 耳静脉采血,作肝、肾功能、血常规检查。

2 结果

2.1 NAPMS 微血管栓塞作用

兔肝血管栓塞前,肝脏血管造影清晰,栓塞后 10 min 造影,远端微血管消失,肝动脉增粗、迂曲。介入栓塞后 7、14 和 21 和 30 d 造影远端血管均未显影,提示 NAPMS 肝动脉栓塞时间在 1 个月以上。

肝脏病理结果显示微球大多栓塞于肝窦前小动脉,HE 染色下 NAPMS 呈粉红色,一般一粒微球可将血管腔完全阻塞,少部分血管腔一侧留有空隙。栓塞后 1 d,被阻塞的动脉周围有大量淋巴细胞浸润,微球表面和动脉血管腔有红细胞黏附淤积,被栓塞的动脉扩张,3 d 后栓塞动脉血管壁水肿,管壁增生增厚。7 d 栓塞血管炎性反应减轻。14 d 可见微球被巨噬细胞吞噬以及自身降解呈现不规则形状以后随着时间的延长,动脉内的微球逐渐被吞噬、降解,但未梢动脉在 30 d 时仍可见栓塞的微球。肺、脾、肾、心脏等器官未见微球栓塞。

2.2 栓塞后相关脏器病理改变

2.2.1 大体改变 NAPMS 介入栓塞后可见肝脏轻微肿胀,颜色变淡,3 d 恢复正常,部分肝叶边缘出现黄色梗死灶。

2.2.2 镜下改变 NAPMS 栓塞后 1、3 d 汇管区肝组织及部分肝窦表现为急性炎性反应,大量淋巴细胞浸润。可见少数肝细胞混浊肿胀样变和小片状坏死,坏死仅在栓塞血管汇管区,肝窦充血,同时可见门静脉扩张。以上变化 3 d 时最明显。7 d 后肝细胞混浊肿胀明显减轻。栓塞后第 14 天,可见小片状坏死灶,仅汇管区有少量炎性细胞浸润,21 d 坏死的肝细胞胞质凝固,纤维肉芽增生。心、脾、肾等其他脏器未见明显改变(图 1 ~ 4)。

2.2.3 NAPMS 肝动脉介入栓塞后对肝、肾功能、血常规的影响 兔肝动脉栓塞后肝功能出现一过性损害,AST,ALT 均在栓塞后第 1 天达最高值,以后逐渐下降,7 d 左右接近正常水平($P > 0.05$)。栓塞后白细胞出现一过性升高,24 h 达最高值,第 7 天接近正常水平($P > 0.05$)。肝功能其他指标 ALP, γ -GT, ALB,T-Pro,Tbil,肾功能 Cr,BUN,以及 Hb,RBC,PLT 等与栓塞前比较无明显差异($P > 0.05$)

(图 5,6)。

3 讨论

对不能手术切除的肝癌,经肝动脉介入化疗栓塞(TACE)是首选的治疗方法^[2,4]。临床上常用的栓塞剂碘油,作为药物载体虽可选择性滞留在肿瘤组织,但碘油只能到达较细的血管分支,无法栓塞微血管网^[5],且碘油与化疗药混溶性差,药物释放不稳定;明胶海绵仅能栓塞至肝动脉 2、3 级分支,栓塞后,侧支循环容易建立^[1],致使 TACE 近期疗效显著,远期疗效并不理想^[6,7]。提高肝癌介入疗效,除改进导管操作技术外,研制栓塞、抗癌、低毒高效的新栓塞制剂,是该领域研究的重要发展方向之一。药物微球是近 20 年来研制的一种新剂型,由于微球粒径可以按需要制备,通过肝动脉注入能栓塞至肝窦前小动脉水平,与其他栓塞剂相比栓塞更彻底,侧支循环不易形成,所以能很好的阻断肿瘤的营养来源。在发挥栓塞作用的同时,微球内药物可在肝癌局部持续缓慢释放,使局部较长时间保持较高浓度,具有控释、末梢栓塞、靶向的多重功效^[8]。业已证实药物微球具有抗癌效果好,使用方便,用量小,末梢栓塞作用强等优点,栓塞后对抑制肿瘤血管侧支循环的建立优于明胶海绵和碘油^[9,10]。

肝癌内丰富的血管存在广泛的动-静脉短路,一

旦动脉主支栓塞,门静脉血经短路反流到动脉末支,癌组织重新获得血液供应,只有栓塞至接近动静脉吻合支 200 μm 以下窦前小动脉水平,才能较彻底地阻断肝癌的血供^[11]。Doppman^[12]通过动物实验发现肝动脉栓塞向末梢延伸能有效地防止侧支循环产生。微球的出现使肝动脉栓塞末梢栓塞成为可能。

正常肝脏终末小动脉内径 20 ~ 50 μm ,肝窦宽 7 ~ 15 μm ,毛细血管腔径 1 ~ 8 μm ,肝脏动静脉吻合支腔径小于 40 μm ^[13]。因此在肝动脉栓塞微球的粒径选择上,小于 40 μm 的微球则容易通过动静脉吻合支进入体循环引起非靶器官栓塞,过大则达不到末梢栓塞的效果^[14]。究竟微球粒径应在多大范围,目前尚无统一认识,Anderson 等^[15]和 Meadl 等^[16]对不同粒径微球的栓塞作用进行了比较,认为 40 μm 的微球能使肿瘤血流减少与正常肝血流减少的比保持最佳,既能有效地阻断肿瘤血流,又能保持较正常肝血流灌注。Dakhil^[17]发现微球栓塞 100 μm 以下小动脉水平使肝血流减少 80% ~ 100%,因此,本实验在 NAPMS 的粒径选择上,筛取 40 ~ 100 μm 的用于栓塞实验。

NAPMS 肝动脉栓塞,阻断肝动脉末梢后,作为微球的材料 ALG/PLGA 在体内多种酶、电解质、激素等作用下,尤其肝脏丰富的网状内皮系统(RES)

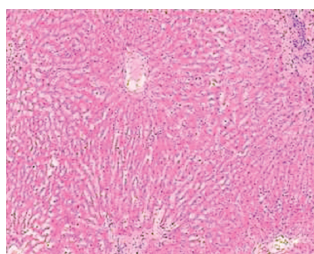


图 1 正常兔肝脏肝细胞混浊肿胀,汇管区小肺状坏死明显 HE $\times 40$

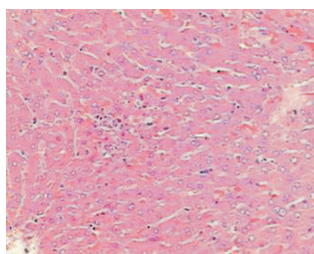


图 2 栓塞后 3 d 肝细胞混浊肿胀,汇管区小片状坏死明显 HE $\times 100$

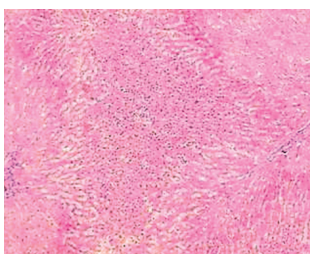


图 3 栓塞 14 d 可见小片状坏死灶汇管区炎性细胞浸润 HE $\times 40$

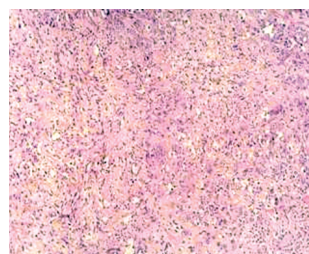


图 4 栓塞 21 d 坏死肝细胞凝固纤维肉芽增生 HE $\times 40$

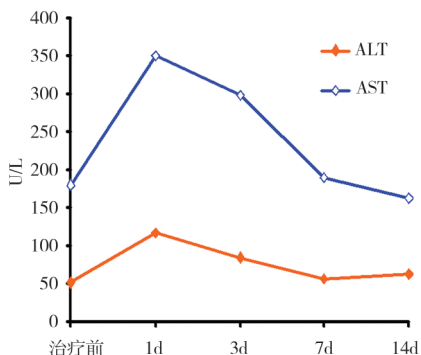


图 5 栓塞后 ALT、AST 变化

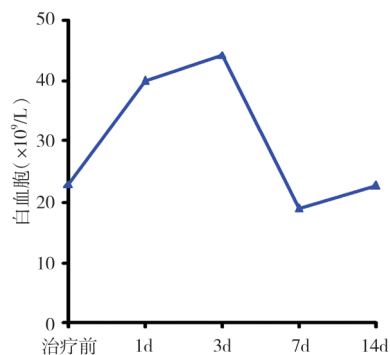


图 6 栓塞后白细胞变化

的吞噬作用,聚酯水解,首先被降解为乳酸和羟乙酸,最终被完全降解为 CO_2 和水。病理结果显示 30 d 造影血管仍未显影,提示微球栓塞作用在 1 个月以上,因此可以推断 NAPMS 栓塞在缺乏 RES 的肿瘤血管中,持续时间更长,而微球对肿瘤血管的阻断比阻断正常血管更有效,因为血流在肿瘤组织中的减少比正常肝组织减少更显著^[18]。

一般认为虽然肝组织主要由门静脉供血(约占 75%),但在末梢动脉血流完全阻断的情况下,侧支循环不能建立,门静脉不能迅速有效地代偿,其供血不足以防止肝损害^[12];正常肝细胞血供虽然主要来自门静脉,但肝细胞代谢所消耗的氧则主要来自肝动脉^[19],NAPMS 肝动脉栓塞阻断肝动脉末梢后,一方面肝组织缺血缺氧,另一方面被巨噬细胞包裹,形成炎症反应。两者使肝细胞混浊肿胀水样变甚至坏死,静脉回流受阻,门脉扩张。本实验表现为微球栓塞后,肝功能一过性异常。但这种损害能在较短时间内恢复。

微球栓塞后引起肝功能的一过性损害和肝组织病理改变,提示临床介入治疗肝癌肝动脉超选和术后保肝的重要性。

[参考文献]

- [1] 李琦,刘晓华,陈庆华.蜂毒素微球经动脉介入治疗大鼠肝癌的实验研究[J].浙江中西医结合杂志,2004,14:72-76.
- [2] 李琦,凌昌全.原发性肝癌的介入治疗临床研究进展[J].临床消化病学杂志,2001,13:94-96.
- [3] Achenbach T, Seifert JK, Pitton MB, et al. Chemoembolization for primary liver cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2002, 28: 37-41.
- [4] Georgiades CS, Ramsey DE, Solomon S, et al. New nonsurgical therapies in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2001, 4: 193-199.
- [5] Qi YY, Zou LG, Bian XW. Angiogenesis and transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma [J]. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi, 2002, 10: 960-965.
- [6] Chan AO, Yuen MF, Hui CK, et al. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Cancer, 2002, 94: 1747-1752.
- [7] Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2002, 35: 1164-1171.
- [8] Tamura T, Fujita F, Tanimoto M, et al. Anti-tumor effect of intraperitoneal administration of cisplatin-loaded microspheres to human tumor xenografted nude mice [J]. J Control Release, 2002, 80: 295-307.
- [9] Taguchi T. Chemo-occlusion for treatment of liver cancer, A new technique using degradable starch microspheres [J]. Clin Pharmacokinet, 1994, 26: 275-277.
- [10] 郝楠馨,肖湘生,韩希年,等.药物微球化疗栓塞治疗肝癌的临床疗效比较[J].肿瘤,2000,20:375-378.
- [11] 廖工铁,主编.靶向给药制剂[M].成都:四川科技出版社.1997:102.
- [12] Doppman JL. Proximal versus peripheral hepatic artery embolization: experimental study in monkeys [J]. Radiology, 1978, 128: 577-588.
- [13] Verrij R. Reduction of systemic exposure and toxicity of cisplatin by encapsulation in polylactide-co-glycolide [J]. Cancer Res, 1992, 52: 6653-6656.
- [14] Bartkowski R, Kohler H, Bastian P, et al. Novel microspheres for chemoembolization for liver metastases: experimental studies of novikoff hepatoma in the rat [J]. Langenbecks Arch Chir, 1997, 114: 319-323.
- [15] Anderson JH, Angerson W J, Willmott N, et al. Is there a relationship between regional microsphere distribution and hepatic arterial flow [J]? Cancer, 1992, 66: 287-289.
- [16] Meadl VM, Button MA, Gray BN, et al. Distribution of different sized microspheres in experiment hepatic tumors [J]. Eur J Cancer Clin Oncol, 1987, 23: 37-41.
- [17] Dakhil S. Improve regioned selectivity of hepatic arterial BCNU with degradable microspheres [J]. Cancer, 1982, 50: 631-635.
- [18] Thulin L. Reduction of hepatic arterial flow by degradable microspheres in patients with liver tumor [J]. Acta Clin Scand, 1986, 152: 447-451.
- [19] 孙宏训,主编.肝脏病学[M].南京:江苏科学技术出版社,1990:10-482.

(收稿日期:2006-01-18)

去甲斑蝥素微球对兔肝动脉栓塞作用的研究

作者: [李琦](#), [范忠泽](#), [孙珏](#), [李先茜](#), [刘晓华](#), [Paul Heng](#), [张闽光](#), [LI Qi](#), [FAN Zhong-ze](#), [SUN Jue](#), [LI Xian-qian](#), [LIU Xiao-hua](#), [Paul Heng](#), [ZHANG Min-guang](#)

作者单位: [李琦, 范忠泽, 孙珏, 李先茜, LI Qi, FAN Zhong-ze, SUN Jue, LI Xian-qian \(200062, 上海中医药大学附属普陀医院肿瘤科\)](#), [刘晓华, Paul Heng, LIU Xiao-hua, Paul Heng \(新加坡国立大学药理学系\)](#), [张闽光, ZHANG Min-guang \(上海中医药大学附属曙光医院放射科\)](#)

刊名: [介入放射学杂志](#) [ISTIC](#) [PKU](#)

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

年, 卷(期): 2006, 15(6)

被引用次数: 2次

参考文献 (19条)

1. [李琦, 刘晓华, 陈庆华](#) 蜂毒素微球经动脉介入治疗大鼠肝癌的实验研究[期刊论文]-[浙江中西医结合杂志](#) 2004
2. [李琦, 凌昌全](#) 原发性肝癌的介入治疗临床研究进展[期刊论文]-[临床消化病学杂志](#) 2001
3. [Achenbach T, Seifert JK, Pitton MB](#) Chemoembolization for primary liver cancer 2002
4. [Georgiades CS, Rarnsey DE, Solomon S](#) New nonsurgical therapies in the treatment of hepatocellular carcinoma 2001(04)
5. [Qi YY, Zou LG, Bian XW](#) Angiogenesis and transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma[期刊论文]-[世界华人消化杂志](#) 2002
6. [Chan AO, Yuen MF, Hui CK](#) A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma 2002
7. [Lo CM, Ngan H, Tso WK](#) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma 2002
8. [Tamura T, Fujita F, Tanimoto M](#) Anti-tumor effect of intraperitoneal administration of cisplatin-loaded microspheres to human tumor xenografted nude mice 2002
9. [Taguchi T](#) Chemo-occlusion for treatment of liver cancer, A new technique using degradable starch microspheres 1994
10. [郝楠馨, 肖湘生, 韩希年](#) 药物微球化疗栓塞治疗肝癌的临床疗效比较[期刊论文]-[肿瘤](#) 2000
11. [廖工铁](#) 靶向给药制剂 1997
12. [Doppman JL](#) Proximal versus peripheral hepatic artery embolization: experimental study in monkeys 1978
13. [Verrij R](#) Reduction of systemic exposure and toxicity of cisplatin by encapsulation in polylactide-co-glycolide 1992
14. [Bartkowski R, Kohler H, Bastian P](#) Novel microspheres for chemoembolization for liver metastases: experimental studies of novikoff hepatoma in the rat 1997
15. [Anderson JH, Angerson W J, Willmott N](#) Is there a relationship between regional microsphere distribution and hepatic arterial flow 1992
16. [Meadl VM, Button MA, Gray BN](#) Distribution of different sized microspheres in experiment hepatic tumors 1987
17. [Dakhil S](#) Improve regioned selectivity of hepatic arterial BCNU with degradable microspheres 1982
18. [Thulin L](#) Reduction of hepatic arterial flow by degradable microspheres in patients with liver tumor 1986
19. [孙宏训](#) 肝脏病学 1990

相似文献 (5条)

1. 会议论文 [李琦, 范忠泽, 孙珏, 李先茜, 高虹, heng Paul, 刘晓华](#) 去甲斑蝥素控释微球的制备及其介入治疗大鼠肝癌和机制的研究 2006
目的:建立去甲斑蝥素微球(N-MS)的制备方法,观察N-MS介入治疗对大鼠肝癌和对肝细胞增殖和凋亡相关基因表达的影响。
方法:乳剂-化学交联法制备建立N-MS的制备方法:制作大鼠肝癌模型,随机分为对照组,去甲斑蝥素(Norcantharidin, NCTD)组,空白微球(Blank microspheres, B-MS)组,去甲斑蝥素加碘油(NCTDLipiodol, N-Lipi)组和N-MS组。分别经肝动脉注入生理盐水(NS), 1.5ml • kg⁻¹, NCTD0.43mg • kg⁻¹, B-MS10mg • kg⁻¹, NCTD0.43mg • kg⁻¹加Lipi0.8ml • kg⁻¹, N-MS10mg • kg⁻¹。介入治疗后每组取8只观察生存时间,治疗后第8天处死余下大鼠,取肿瘤组织采用TUNEL标记法检测细胞凋亡指数,免疫组化S-P法检测肝组织caspase-3, Bcl-2, Ki-67的表达,初步探讨N-MS抗肿瘤机理。
结果:治疗后N-MS组生存期明显长于其它各组,肿瘤体积小于其它各组。介入治疗后N-MS组凋亡指数均明显高于其它各组(P<0.01)。N-MS组Bcl-2阳性率、Ki-67表达明显低于其它各组(P<0.01)。N-MS组caspase-3表达阳性率高于其它各组(P<0.01)。
结论:去甲斑蝥素微球经肝动脉介入对大鼠肝癌具有较好的治疗作用。其机理与其栓塞肿瘤血管和缓释去甲斑蝥素有关;其介入治疗肝癌的机制与抑制Ki-67、Bcl-2基因表达,上调Caspase-3表达,从而抑制肝细胞增殖和促进细胞凋亡有关。
2. 期刊论文 [李琦, 范忠泽, 李先茜, 刘晓华, 孙珏, 顾伟, Paul HENG, 高虹, Qi LI, Zhong-Ze FAN, Xian-Qian LI, Xiao-Hua LIU, Jue SUN, Wei GU, Paul HENG, Hong GAO](#) 去甲斑蝥素微球介入治疗大鼠肝癌疗效及其机制研究 -[中西医结合学报](#) 2006, 4(4)
目的:探讨去甲斑蝥素-海藻酸/聚酞微球(norcantharidin-alginate acid/poly acid anhydride micro-spheres, N-MS)介入治疗大鼠肝癌的作用及其机制。方法:采用乳剂-化学交联

法制备N-MS.建立大鼠肝癌模型,将荷瘤大鼠随机分为空白对照组、去甲斑蝥素(norcantharidin,NCTD)组、空白微球(blank micro-sphere,B-MS)组、NCTD-碘油组和N-MS组.各组荷瘤大鼠分别经肝动脉注入生理盐水、NCTD、B-MS、NCTD-碘油和N-MS.治疗后,观察各组大鼠生存时间、肝肿瘤体积和肝肿瘤坏死程度;采用TUNEL法检测各组大鼠肝肿瘤细胞凋亡指数;采用免疫组化化学链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法(streptavidin-biotin peroxidase method,SP)检测各组大鼠肝肿瘤细胞Ki-67的表达.结果:治疗后,N-MS组大鼠的生存期较其他各组明显延长;肝肿瘤体积小于其他各组;肿瘤生长率和肝肿瘤细胞Ki-67的表达明显低于其他各组;肿瘤坏死程度和肝肿瘤细胞凋亡指数均高于其他各组,差异均有统计学意义.结论:N-MS经肝动脉介入对大鼠肝癌具有较好的治疗作用,其作用机制与栓塞肿瘤微血管、缓慢释放NCTD、诱导肿瘤细胞凋亡和下调Ki-67的表达,从而抑制肿瘤细胞增殖有关.

3. 期刊论文 [李琦](#). [范忠泽](#). [孙钰](#). [李先茜](#). [刘晓华](#). [顾伟](#). [Paul Heng](#). [盛霞](#). [高虹](#). [LI Qi](#). [FAN Zhong-ze](#). [SUN Jue](#). [LI Xian-qian](#). [LIU Xiao-hua](#).

[GU Wei](#). [Paul Heng](#). [SHENG Xia](#). [GAO Hong](#) [去甲斑蝥素微球介入治疗对大鼠肝癌细胞凋亡和细胞增殖相关基因表达影响的研究](#) - [肿瘤](#)

2006, 26(8)

目的:探讨去甲斑蝥素微球介入治疗对大鼠肝癌细胞增殖和凋亡相关基因表达的影响.方法:89只肝癌大鼠随机分组后,分别经肝动脉注入生理盐水,去甲斑蝥素,空白微球,去甲斑蝥素加碘油,去甲斑蝥素微球.治疗后每组取8只观察生存时间,治疗后第8天处死余下大鼠,取肿瘤组织采用TUNEL标记法检测细胞凋亡指数,免疫组化SP法检测肝组织caspase-3,bcl-2,Ki67的表达.结果:治疗后N-MS(去甲斑蝥素微球)组大鼠生存期明显长于其他各组(P<0.01).N-MS组凋亡指数和caspase-3阳性率均高于其他各组(P<0.01);N-MS组bcl-2阳性率和Ki67表达率低于其他各组(P<0.01).结论:去甲斑蝥素微球介入治疗能够延长肝癌大鼠的生存期;其介入治疗肝癌的机制与抑制Ki-67、bcl-2基因表达,上调caspase-3表达,从而抑制肝细胞增殖和促进细胞凋亡有关.

4. 期刊论文 [凌昌全](#). [李柏](#). [陈坚](#). [王文俭](#). [郑晓梅](#). [林万和](#). [黄雪强](#). [潘瑞萍](#). [Ling Changquan](#). [Li Bai](#). [Chen Jian](#). [Wang Wenjian](#). [Zheng Xiaomei](#).

[Lin Wanhe](#). [Huang Xueqiang](#). [Pan Ruiping](#) [去甲斑蝥素缓释制剂毒性与疗效的实验研究](#) - [第二军医大学学报](#)1999, 20(9)

目的:初步探讨去甲斑蝥素缓释制剂的减毒增效作用.方法:选择泊洛沙姆407作为去甲斑蝥素局部用药的载体,将去甲斑蝥素制成缓释剂型,在初步证实该制剂兔肝内注射后确能缓慢释放的前提下,比较不同剂型的去甲斑蝥素的毒性及对荷W256肿瘤大鼠的抗肿瘤效果.结果:(1)去甲斑蝥素缓释制剂肝内注射后在局部至少能停留4 h;(2)去甲斑蝥素缓释制剂的毒性明显低于单纯去甲斑蝥素;(3)去甲斑蝥素缓释剂型治疗组大鼠肿瘤生长受到显著抑制,肿瘤组织坏死广泛,治疗后平均生存期延长(与单纯去甲斑蝥素组相比,P<0.05),综合疗效优于单纯去甲斑蝥素组.结论:去甲斑蝥素缓释制剂肝内局部注射能够通过延缓去甲斑蝥素的释放速度,增加其与肿瘤细胞直接作用的时间等途径达到减毒增效的目的.

5. 学位论文 [李柏](#) [去甲斑蝥素-泊洛沙姆407缓释制剂局部注射治疗肿瘤的实验研究](#) 1997

为进一步增强去甲斑蝥素的抗癌效果、减轻其毒副作用,该实验选择泊洛沙姆407凝胶作为去甲斑蝥素局部用药的载体,将去甲斑蝥素制成缓释剂型,观察了泊洛沙姆407凝胶兔肝内注射后的动态变化,比较了不同剂型去甲斑蝥素的毒性及对荷W₂₅₆肿瘤大鼠的抗肿瘤效果.结论:泊洛沙姆407是一个理想的抗癌药物控释载体,肝内注射方便可行;去甲斑蝥素-泊洛沙姆407缓释制剂瘤内注射,通过延缓药物释放,保持肿瘤内有效药物浓度,并避免峰值血药浓度出现而起到增效减毒作用.该研究结果为去甲斑蝥素缓释剂型的临床应用提供了科学的实验依据,而且对于进一步研制介入治疗使用的抗癌中药新剂型具有重要的理论和实际意义.

引证文献(2条)

1. [欧阳墉](#) [经导管动脉灌注术和栓塞术在我国的发展历程及其现状](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2008(12)

2. [刘宁宁](#). [李琦](#) [中药经肝动脉介入治疗原发性肝癌的回顾与展望](#)[期刊论文]-[上海中医药杂志](#) 2008(9)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200606013.aspx

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: b1dbcf98-19b5-4c40-bef7-9e1f00076fff

下载时间: 2010年10月30日