

- [1] 孙 哲, 林成海, 刘相轲. 经桡动脉穿刺选择性全脑血管造影术[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15: 315 - 317.
- [2] 杨 锋, 李 易, 李建美, 等. 经桡动脉冠状动脉造影 618 例临床分析[J]. 实用医学杂志, 2006, 22: 800 - 801.
- [3] 李晓光, 杨 宁, 潘 杰, 等. 经桡动脉途径在血管介入诊疗中的应用[J]. 实用放射学杂志, 2006, 22: 76 - 79.
- [4] 吴玲玉, 邱原刚. 经桡动脉和 3 经股动脉途径行冠状动脉造影的对比分析[J]. 中国医师进修杂志, 2005, 29: 26 - 28.
- (收稿日期: 2006-08-31)

## ·临床研究 Clinical research·

### 术前动脉化疗对进展期胃癌细胞凋亡和增殖的影响

徐圣德, 高 斌, 文 刚, 李 华, 张宇东, 李劲松, 张秀珊

**【摘要】 目的** 评价术前动脉化疗对进展期胃癌细胞凋亡和增殖的影响。**方法** 应用原位末端标记法(TUNEL)及免疫组化技术对 56 例进展期胃癌肿瘤组织和局部淋巴结转移癌组织标本进行凋亡和细胞增殖检测; 其中 38 例行术前动脉化疗, 另 18 例胃癌组织作对照。**结果** 对照组胃癌组织细胞凋亡率为  $4.4\% \pm 1.5\%$ , 局部淋巴结转移癌细胞凋亡率为  $6.4\% \pm 3.5\%$ ; 而术前行动脉化疗组细胞凋亡率为  $10.6\% \pm 4.5\%$ , 局部淋巴结转移癌细胞凋亡率  $16.6\% \pm 5.5\%$ , 两者差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。增殖细胞核抗原(PCNA)的阳性率对照组为 77.8%(14/18), 而术前化疗组为 47.4%(18/38)。**结论** 术前动脉灌注化疗可促进进展期胃癌组织及局部淋巴结转移癌细胞的凋亡并抑制其增殖, 可作为进展期胃癌术前辅助化疗重要方法之一。

**【关键词】** 胃癌; 术前动脉化疗; 细胞凋亡; 细胞增殖

中图分类号: R735.2 文献标识码: B 文章编号: 1008-794X(2007)-05-0353-04

**The apoptosis and proliferative responses of preoperative intraarterial chemotherapy for advanced gastric carcinoma** XU Sheng-de, GAO Bin, WEN Gang, LI Hua, ZHANG Yu-dong, LI Jing-song, ZHANG Xiu-shan. Department of Interventional Radiology, Anhui Hefei First People's Hospital, Hefei 230061, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the apoptosis and proliferative response of preoperative intraarterial chemotherapy for advanced gastric carcinoma. **Methods** 56 patients with advanced gastric cancer and local metastatic lymph nodes were determined whether to have apoptosis and proliferation by TUNEL and immunohistochemical technology, including 38 cases treated by preoperative intraarterial chemotherapy and 18 cases used as controls. **Results** The rates of apoptosis of gastric cancer and local metastatic lymph nodes in control group and preoperatively treated group were  $4.4\% \pm 1.5\%$  and  $6.4\% \pm 3.5\%$ ;  $10.6\% \pm 4.5\%$  and  $16.6\% \pm 5.5\%$ , respectively. The difference between two groups had statistic significance( $P < 0.05$ ). The positive rates of PCNA for the control group and preoperative treated group were 77.8% (14/18) and 47.4% (18/38), respectively. **Conclusion** Preoperative intraarterial chemotherapy can promote apoptosis of advanced gastric carcinoma and local metastatic lymph nodes and restrain their proliferation, serving as an important useful adjunct for advanced gastric cancers. (J Intervent Radiol, 2007, 16: 353-356)

**【Key words】** Gastric carcinoma; Preoperative intraarterial chemotherapy; Apoptosis; Proliferation

胃癌是我国高发的恶性肿瘤之一, 死亡率居于

首位。手术切除仍是其主要治疗方法, 但中晚期胃癌, 即使施行根治性手术切除, 术后常易复发和远处转移。术前动脉灌注化疗是近年来临床较为推崇的恶性肿瘤综合治疗方法之一, 为了观察进展期胃癌术前动脉化疗的效果, 我院自 2001 年 6 月至

基金项目: 合肥市重点科研课题(2003-1005)

作者单位: 230061 安徽 合肥市第一人民医院介入放射科(徐圣德、高斌、李 华、张宇东、李劲松), 普外科(文 刚), 病理科(张秀珊)  
通讯作者: 徐圣德

2006 年 6 月为 38 例进展期胃癌采取术前动脉化疗, 其中 29 例进展期胃癌伴局部淋巴结转移进行肿瘤细胞的凋亡和细胞增殖的检测, 现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

56 例进展期胃癌, 男 35 例, 女 21 例, 年龄 25 ~ 79 岁, 平均 60 岁。所有病例均经气钡双重造影、胃镜及病理学确诊。其中胃底贲门癌 21 例, 胃体癌 16 例, 胃窦癌 19 例。其中 38 例行术前动脉灌注化疗 (32 例有我院胃镜病理标本), 病理类型: 低分化腺癌 22 例, 未分化腺癌 5 例, 黏液腺癌 9 例, 印戒细胞癌 2 例; 29 例伴局部淋巴结转移。根据全国胃癌协作组 TNM 分期法<sup>[1]</sup>, 其临床病理分期为:  $T_{2-3}N_0M_0$  9 例,  $T_{2-4}N_{1-2}M_0$  25 例,  $T_{3-4}N_{1-2}M_1$  4 例。对照组 18 例, 临床病理分期为:  $T_{2-3}N_1M_0$  13 例,  $T_{2-4}N_{1-2}M_0$  4 例,  $T_{3-4}N_{2-3}M_1$  1 例。病灶直径 3 ~ 5 cm 25 例, > 5 cm 31 例。以日本胃癌诊治公约为标准, 用术中淋巴图技术行术中胃周局部淋巴结解剖学定位。术中探索发现术前动脉化疗组 38 例共检出淋巴结 359 枚, 平均每例 9.5 枚 (0 ~ 32 枚)。对照组 18 例共检出淋巴结 182 枚, 平均每例 10.1 枚 (3 ~ 38 枚)。各站分布情况见表 1。

表 1 胃癌各站淋巴结数目 (枚)

侵犯淋巴结部位	术前化疗组 (%)	对照组 (%)
第一站淋巴结	30 (85.23%)	15 (86.26%)
第二站淋巴结	34 (9.47%)	19 (10.44%)
第三站淋巴结	19 (5.29%)	6 (3.30%)
合计	359 (100%)	182 (100%)

经卡方检验, 两组在三站淋巴结数目分布上无显著性差别 ( $\chi^2 = 1.172, P = 0.557$ )

标本经 4% 甲醛固定, 常规脱水、透明石蜡处理, 4  $\mu$ m 连续切片, 分别作 H-E 染色、原位末端标记及免疫组化染色。选取 10 个高倍视野, 用图像分析仪 (图像分析软件系惠州赛特电子产品公司) 定量计数肿瘤细胞凋亡数, 每个标本计数细胞总数不少于 200 个, 计算出凋亡指数 (apoptotic index, AI) = 凋亡细胞数目/计数细胞总数。各项数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 结果采用 *t* 检验比较两组间差异的显著性。根据文献<sup>[2]</sup>, 增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 结果判断标准为: 阳性细胞数 > 5% 为阳性, < 5% 为阴性。阳性率间的差异用  $\chi$  检验。

### 1.2 治疗方法

经股动脉穿刺插管, 行腹腔动脉 DSA 造影确定

肿瘤的供血动脉后, 实施超选择性动脉插管, 胃底部肿瘤采用胃左动脉造影, 胃体及胃窦部肿瘤采用胃右动脉和胃十二指肠动脉造影。造影导管用普通 5 F Cobra RH 导管, 对比剂为欧乃派克, 注入速度 3 ~ 5 ml/s, 压力为 300 ~ 500 psi。造影后经导管联合灌注化疗药物, 化疗方案采用 5-Fu + PDD + MMC 或 5-Fu + ADM/dADM + PDD; 药物用量根据肿块大小, 直径 3 ~ 5 cm 用 5-Fu 0.75 ~ 1.0 g、PDD 60 mg、ADM 30 mg/MMC 10 mg, 直径 > 5 cm 用 5-Fu 1.0 ~ 1.25 g、PDD 80 mg、ADM 40 mg/MMC 10 mg, 释稀后经导管持续低压灌注, 时间 30 min。介入术后卧床禁食 24 h, 予以补液抗感染及对症处理, 7 ~ 10 d 行二次手术切除。

## 2 结果

应用原位末端标记法 (TUNEL) 及免疫组化技术对 38 例经术前动脉化疗的进展期胃癌组织及 29 例局部淋巴结转移癌进行凋亡和细胞增殖检测, 并以未经治疗的 18 例进展期胃癌作对照。结果表明凋亡细胞在肿瘤组织内的分布在两组中均呈现明显的异质性, 但其特点似有不同, 在对照组 (术前未化疗) 以肿瘤中央为著, 而在术前化疗组, 似以肿瘤的周边部为甚 (表 2, 3 及图 1 ~ 6)。表 2 中可见, 胃镜活检组与对照组的细胞凋亡率无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), PCNA 阳性率亦无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 而术前化疗组与前两者有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。经统计学处理, 凋亡指数与 PCNA 阳性率两者呈负相关。表 3 中可见术前动脉化疗组与对照组的局部淋巴结转移癌的细胞凋亡率有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), PCNA 的分布在两组间亦具有异质性特点, 但未见两组间分布的差异。

表 2 术前动脉化疗对进展期胃癌细胞凋亡及增殖的影响

组别	例数	凋亡指数	PCNA 阳性	PCNA 阳性率 (%)
术前化疗	38	10.6% $\pm$ 4.5% <sup>①</sup>	18	47.4% <sup>④</sup>
胃镜活检组	32	5.9% $\pm$ 3.8% <sup>②</sup>	26	81.3% <sup>⑤</sup>
对照组	18	4.4% $\pm$ 1.5% <sup>③</sup>	14	77.8% <sup>⑥</sup>

①与②比较  $P = 0.038$ , ①与③比较  $P = 0.030$ , ②与③比较  $P = 0.579$ ; ④与⑤比较  $P = 0.003$ , ④与⑥比较  $P = 0.032$ , ⑤与⑥比较  $P = 0.087$

表 3 术前动脉化疗对胃癌局部淋巴结转移细胞凋亡及增殖的影响

组别	例数	凋亡指数	PCNA 阳性	PCNA 阳性率 (%)
术前化疗	29	16.8% $\pm$ 5.5% <sup>①</sup>	13	44.8% <sup>②</sup>
对照组	18	6.4% $\pm$ 3.5%	15	83.3%

两组间比较 ① $P = 0.089$ , ② $P = 0.009$



图 1、2 示超选择性胃左、右动脉插管显示肿瘤血供丰富,肿瘤染色明显

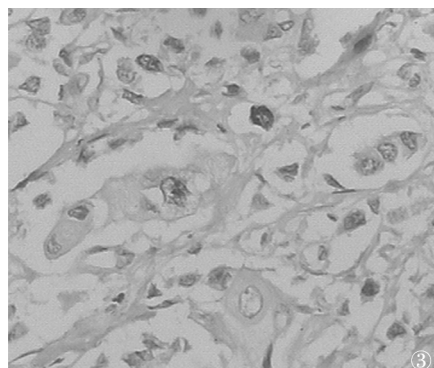


图 3 对照组(术前未化疗)肿瘤组织内仅见个别凋亡细胞和凋亡小体

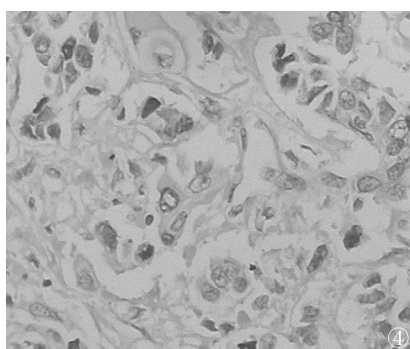


图 4 术前动脉化疗组肿瘤组织内可见大量凋亡细胞和凋亡小体

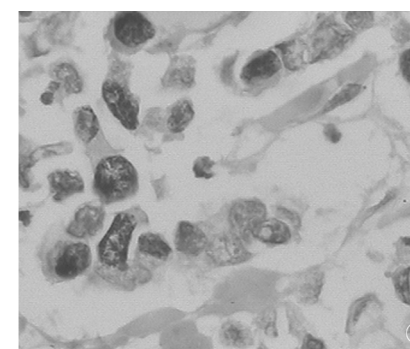


图 5 对照组(术前未化疗)肿瘤组织内可见大量的核分裂象

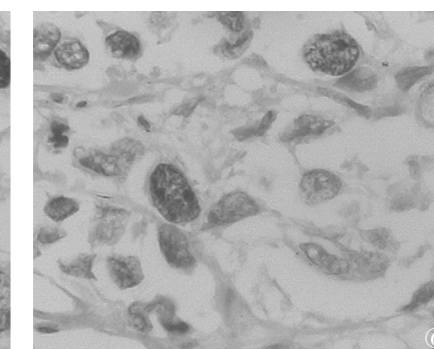


图 6 术前动脉化疗组肿瘤组织内可见少量的核分裂象

### 3 讨论

动脉灌注介入化疗是临床上应用较广的恶性肿瘤治疗方法之一,经动脉灌注抗肿瘤药物,药物直接经导管注入肿瘤供血动脉,药物浓度较静脉滴注要高得多。许多抗肿瘤药物的效价呈浓度依赖性,在一定浓度范围内,抗肿瘤药物浓度越高,疗效越好。与静脉化疗相比,经动脉灌注化疗,药物效价可提高 2 ~ 20 倍,疗效提高 4 ~ 10 倍<sup>[3]</sup>。

术前动脉化疗一方面是通过高浓度化学药物作用于小血管,其作用范围呈血管性分布。另一方面化疗药物的直接细胞毒作用,抑制肿瘤细胞增殖活性,启动肿瘤细胞凋亡<sup>[4]</sup>。使肿瘤缩小或退行性变,残存肿瘤细胞大量凋亡,无疑对提高肿瘤手术根治率,降低肿瘤复发和转移有积极的临床意义。本组进展期胃癌行术前动脉灌注化疗,患者临床症状明显缓解,肿瘤细胞凋亡明显增加。所以局部动脉介入化疗对于晚期不能手术的进展期胃癌也是一种有效的姑息治疗方法。

目前认为,肿瘤的发生发展是细胞丧失自发凋亡反应能力的最终结果,因此最有效的治疗可能是诱导肿瘤细胞凋亡。大多数抗癌药物能诱导凋亡<sup>[5,6]</sup>,

是通过发挥细胞毒作用,或通过损伤 DNA 诱导凋亡,或促使凋亡基因表达增高,或使凋亡抑制基因失活不表达,从而使凋亡增加<sup>[7]</sup>。5-Fu 是消化道恶性肿瘤化疗的首选药物,一般认为其通过干扰细胞 RNA 和胸腺嘧啶脱氧核苷酸合成酶而抑制肿瘤细胞 DNA 的合成,现在研究还表明,5-Fu 还具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[8]</sup>,无阈值的顺铂属细胞周期非特异性药物,其主要作用于 DNA 上的鸟嘌呤、腺嘌呤和胞嘧啶,形成 DNA 单链内或双链间两点的交叉连接,从而破坏 DNA 结构,最近研究表明顺铂具有诱导多种肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[9]</sup>。有报道 HCC 行 TACE 后,栓塞致肿瘤缺血、缺氧可促进凋亡基因表达增高,增加化疗药物剂量不能明显增加肿瘤细胞凋亡率<sup>[10]</sup>。多种材料联合栓塞肝癌细胞的增殖活性受抑制,而单一材料栓塞或单纯化疗肝癌细胞的增殖活性得到增强<sup>[11]</sup>。

本研究表明,进展期胃癌对照组细胞凋亡率为  $4.4\% \pm 1.5\%$ ,而术前动脉化疗组细胞凋亡率  $10.6\% \pm 4.5\%$ ,对照组淋巴结转移癌细胞凋亡率为  $6.4\% \pm 3.5\%$ ,术前动脉化疗组为  $16.8\% \pm 5.5\%$ ,两者均有统计学意义。PCNA 被认为是细胞活跃增生的指标



之一,推测肿瘤细胞生长抑制与 PCNA 表达下降有关。本研究表明 PCNA 阳性率进展期胃癌对照组为 77.3%(17/22),术前动脉化疗组为 47.4%(18/38),表明术前动脉化疗可明显抑制 PCNA 的表达。因此术前区域性动脉化疗可促进胃癌及局部淋巴结转移癌细胞凋亡并抑制其增殖,可作为一种有效的术前辅助治疗手段。

本研究还发现,凋亡细胞在肿瘤组织内的分布在两组中均呈现明显的异质性,但其特点似有不同,在对照组以肿瘤中央为著,而在术前动脉化疗组似以肿瘤的周边部为甚。对此现象,作者认为,前者可能与肿瘤中央组织缺血有关,而后者可能与肿瘤周围组织血供丰富,局部高浓度化疗药物有关。

#### [参 考 文 献]

- [1] 江绍基,陆汉明,徐家裕,主编. 临床胃肠病学[M]. 上海:上海科技出版社,1981. 345.
- [2] Xia EH, Li JQ, Huang JF. Effects of p53 on apoptosis and proliferation of hepatocellular carcinoma cells treated with transcatheter chemoembolization[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10: 190
- [3] 单 鸿,罗鹏飞,李彦豪,主编. 临床介入治疗学[M]. 广州:广东省科学技术出版社,1997. 49
- [4] Burger H, Noofer K, Boersma AWM, et al. Expression of p53, bcl-2 and Bax in cisplatin-induced apoptosis in testicular germ tumor cell lines[J]. Br Cancer, 1998, 77: 1562 - 1567.
- [5] Fulda S, Susin SA, Kromer G, et al. Molecular ordering of apoptosis induced by anticancer drugs in neuroblastoma[J]. Cells Res, 1998, 58: 4453
- [6] 张 伟,于颖彦. 5-FU、TNF 和干扰素联合诱导结肠癌细胞凋亡的研究[J]. 中华消化杂志, 1999, 19: 375
- [7] Hallar S, Basu A, Iroce CM. Serine-70 is one of the critical sites for drug-induced bcl-2 phosphorylation in cancer cells [J]. Cancer Res, 1998, 58: 1609 - 1615.
- [8] Backus HH, Dukers DF, Van Groeninge CJ, et al. 5-Fluorouracil induced Fas upregulation associated with apoptosis in liver metastases of colorectal cancer patients cells[J]. J Cell Physiol, 1999, 152: 639 - 45.
- [9] Velazquez M, Maldonado V, Melendez-Zajla J. Cisplatin-induced apoptosis of HeLa cells Effect of RNA and protein synthesis inhibitors,  $Ca^{2+}$  chelators and zinc[J]. J Exp Clin Cancer Res, 1998, 17: 277 - 284.
- [10] 卢 伟,李彦豪,李祖国,等. 小剂量和常规剂量化疗药物经导管动脉内化疗栓塞后肝癌细胞坏死及凋亡的比较研究 [J]. 中华放射学杂志, 2003, 37: 232 - 237.
- [11] 肖恩华,李锦清,黄洁夫. 术前经动脉化疗栓塞对肝癌细胞增殖的影响[J]. 介入放射学杂志, 2004, 13: 31 - 34.

(收稿日期:2006-08-15)