

经胃左动脉灌注热化疗药物对 家兔胃壁超微结构影响的实验研究

李任飞,申宝忠,杨 光,刘 岩,尚明异,张国福

摘 要:目的 通过观察经胃左动脉热灌注化疗药物对正常胃组织超微结构的影响研究其安全性。方法 家兔 30 只,随机分为 6 组,手术经胃左动脉插入 0.038 英寸导管,分别以不同温度灌注化疗药物,取胃组织做病理和电镜检查。结果 53 组出现可恢复性细胞损伤,56 组出现细胞凋亡及坏死等不可恢复性损伤。结论 53 组胃壁组织的温度达到了 43 左右的治疗温度,损伤是可恢复性的。56 以上会造成胃壁正常细胞不可恢复损伤。

关键词:热灌注化疗;介入;胃;超微结构

中图分类号:R815;R361 +.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-8578(2002)06-0433-03

Effect of intra-left gastric artery thermochemotherapy on ultrastructure of gastric tissue of rabbit

LI Ren-fei, SHEN Bao-zhong, YANG Guang, et al

Department of Radiology, The Third Affiliated

Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150040, China

Abstract: **Objective** To study the safety of intra-left gastric arterial thermochemotherapy by examination of ultrastructure of gastric tissue. **Methods** This paper involved 30 rabbits which was randomly divided into 6 groups and was infused with 5-Fu, MMC and DDP through the left gastric artery. The chemotherapy temperature was warmed to 44, 47, 50, 53, 56 and 60 respectively. The cardia lesser curvature of stomach and left gastric artery were resected and examined with pathology and electron-microscope. **Results** There was no evident injury in groups 44 ~ 50. With the examination under electron-microscope, the restoration of injury was found in group 53, and the unrecoverable injury was found in group 56. **Conclusion** The temperature of gastric tissue was warmed up to 43 in group 53 and the injury was restorable. The temperature of gastric tissue was higher in group 56 but the injury was unrecoverable.

Keywords: Thermochemotherapy; Interventional; Gastric; Ultrastructure

高温联合化疗已成为中晚期恶性肿瘤综合治疗的重要手段之一^[1],目前,临床上已开始将血管介入治疗与热化疗结合,用动脉热灌注化疗治疗消化系统的恶性肿瘤^[2,3],但灌注药液的温度各家学者报道不一。我们通过观察经胃左动脉热灌注化疗药物对正常胃组织超微结构的影响来研究热灌注的适合温度及其安全性。

1 材料与方法

1.1 家兔 30 只,雌雄兼用,体重 2.5 ~ 3kg。自制内径 0.038 英寸导管,长 10cm。测温针 3 只(中国航天二院 207 所生产)。

1.2 将 30 只家兔随机分为 6 组,每组 5 只。家兔由戊巴比妥钠静脉全麻(30mg/kg),行气管插管,呼吸机辅助呼吸,血压心电监测。行上腹部左侧旁正中切口开腹,游离胃左动脉,夹闭胃左动脉近端,远端插入内径为 0.038 英寸导管。将 5-Fu 150mg、丝裂霉素-C 1mg、顺铂 5mg 分别溶于 30ml 生理盐水中,总量 90ml,分别加热至 44、47、50、53、56 和 60,将 6 组家兔分别用上述温度药液以 40ml/min 的速度灌注,同时分别测定贲门、胃小弯处胃壁及胃左动脉内温度,测定结果取均值。灌注完毕后拔管,结扎胃左动脉。观察 1 小时后处死动物,取贲门、胃小弯处胃壁及胃左动脉做病理检查及电镜观察。

1.3 病理检查 标本经 10% 福尔马林溶液固定,石蜡包埋,切片,HE 染色,400 倍光镜下观察粘膜上皮细胞及间质情况。根据光镜检查结果选取两组细胞

收稿日期:2002-04-15;修回日期:2002-06-27

基金项目:黑龙江省科委九五计划资助项目(L97-20)

作者单位:150040 哈尔滨医科大学第三临床医学院介入科

结构轻度改变的组织(53 组、56 组)做电镜观察。

1.4 电镜 将选定的组织切成 1mm 厚的薄片,经 2.5% 戊二醛固定,缓冲液洗涤后再经 1% 四氧化钨 4 后固定 1h, 双蒸水漂洗,逐级丙酮脱水,环氧丙烷置换,Epon812 包埋。聚合过程:37 12h 45 24h 60 24h。聚合完成后,先做半薄切片,甲苯胺蓝染色,JEM-1220 电镜下观察摄影。

2 结果

2.1 灌注温度及结果见表 1。

表 1 灌注温度及结果			
灌注温度	贲门	胃小弯	胃左动脉
44.0	38.6	38.3	42.8
47.0	39.8	40.6	46.1
50.0	41.2	41.9	48.8
53.0	42.9	43.4	50.5
56.0	44.5	44.3	53.0
60.0	46.2	46.5	55.8

术中、术后各组动物血压、心率平稳,无一例死亡。60 组有 2 例出现呼吸急促,停止灌注后好转。

2.2 光镜结果 胃左动脉:44 ~ 47 组未见明显异常,50 ~ 56 组血管内皮结构不清,弹力膜和平滑肌层尚清晰,60 组血管内皮结构不清,弹力膜变形肿胀,肌层排列不清。

贲门及胃小弯:44 ~ 50 组未见明显异常。53 组粘膜上皮和腺上皮结构清晰,间质血管丰富,有充血。56 ~ 60 组可见腺上皮细胞胞质内有空泡状结构,部分细胞坏死。

2.3 电镜结果 53 组:贲门部粘膜上皮和腺上皮细胞表面可见少量的微绒毛,质膜下线粒体膜结构清晰,基质密度大。糖原颗粒散在分布,质膜下管泡状饮泡丰富,腺上皮底部相嵌联接清晰可见。游离核蛋白体减少。间质内血管腔呈收缩状。胃小弯部粘膜表层上皮细胞核体积大,电子密度低,线粒体肿胀,游离核蛋白体丰富,细胞间联接清晰可见,细胞表面微绒毛脱失。胃左动脉血管内皮细胞核呈圆形,核周可见线粒体减少,内质网扩张脱颗粒,部分线粒体空泡变。弹力膜清晰,结构正常,平滑肌细胞发育正常,肌丝密斑密体清晰。

56 组:贲门部上皮细胞表面微绒毛脱失,部分细胞胞质内细胞器消失,电子密度变低,呈水肿状,细胞轮廓不清,可见坏死的细胞。间质结缔组织细胞丰富,血管内充血。胃小弯部上皮细胞胞质内,内质网扩张脱颗粒,游离核蛋白体减少,可见低电子密度区,偶见凋亡细胞,核染色质块状边集核膜下,线粒体空胞变,间质内可见较多的吞噬细胞。

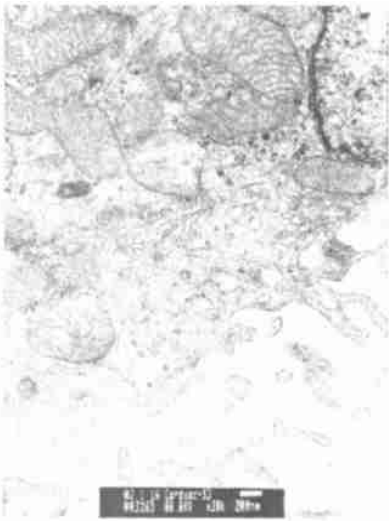


图 1 53 组电镜:2 万倍,上皮细胞表面可见少量的微绒毛,线粒体结构清晰,基质密度大。糖原颗粒散在分布。

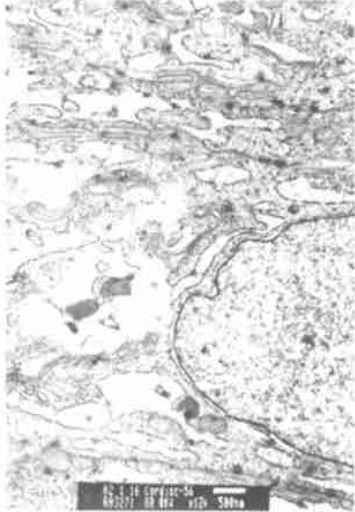


图 2 56 组电镜:1 万 2 千倍,内质网扩张脱颗粒,游离核蛋白体减少,线粒体空泡变,核染色质块状边集核膜下。

3 讨论

目前,高温联合化疗已成为中晚期恶性肿瘤综合治疗的重要手段之一^[1]。体外实验研究表明,加热能显著增加某些化疗药物的细胞毒性^[5],热疗与化疗同时进行,这种相互影响的作用最大^[5]。临床上已开始将血管介入治疗与热化疗结合,用于动脉热灌注化疗治疗消化系统的恶性肿瘤^[2-4],但灌注药液温度以及到达相关血管及组织内的温度各家学者报道不一,左藤忠比古^[3]等在动物实验中采用 44 的药液,测得肿瘤血管内的温度为 42 ,而肿瘤组织内的温度达 39 ~ 40 。在临床应用时,采用注入药液的温度为 47 ,同时测得肿瘤血管内的温度为 44 。国内学者^[7]在动物实验中采用注入药液的温度为 60 。但以上实验均是针对肿瘤组织进行研究,其灌

注速度、导管长度、环境温度均有不同,而且对正常组织能够耐受的温度尚无定论。

3.1 灌注温度对正常胃组织的影响

光镜下观察,44 ~ 50 各组胃壁组织未见异常改变,表明正常胃壁组织在该温度下未出现损伤性改变,因此未做电镜观察。在 53 组中,电镜下见胃粘膜细胞间联接清晰,游离核蛋白体丰富,贲门部细胞线粒体结构清晰,基质密度大,仅胃小弯处可见细胞线粒体肿胀,但未见空泡状改变,这种损伤一般为可复性改变^[8]。该组胃左动脉的主要改变为内皮细胞线粒体减少,部分线粒体空泡变,而弹力膜及平滑肌均未见异常改变。可见该组的组织损伤较轻,均为可复性的。在 56 组中可见细胞染色质块状边集于核膜下,这是核碎裂的特征之一^[8],在贲门及胃小弯处均可见线粒体空泡变,并可见凋亡细胞,证实该组的损伤较 53 组明显加重,已出现了细胞凋亡等不可复性改变。此外,在该组胃左动脉内,除内皮细胞损伤较重外,弹力膜和平滑肌也出现了损伤性改变,可能会造成管腔狭窄或闭塞的后果。因此我们认为 53 组所达到的温度是安全的,高于此温度则可能造成严重的胃组织损伤。

3.2 灌注温度与目标组织温度之间的关系

国内学者^[9]报告,在细胞培养实验中,43 加温联合化疗细胞毒性作用是两者单独作用乘积的 16 倍,44 加温联合化疗的细胞毒作用是两者单独作用乘积的 218 倍。因此,在热灌注时理想的结果是使目标组织的温度升高到 43 ~ 44。在我们的实验中,当胃左动脉温度为 50.5 时,贲门和胃小弯温度

达到了 42.9 和 43.4 (53 组);当胃左动脉温度为 53.0 时,则分别达到了 44.5 和 44.3 (56 组)。

综上所述,我们认为 44 ~ 50 组胃组织细胞无明显损伤,是安全的,但目标组织的温度仅能达到 38.3 ~ 41.9。56 组的胃壁组织温度达到了 44.5,但损伤性改变明显加重,出现了细胞凋亡、坏死等改变,因此,高于这个温度会造成胃壁正常细胞不可恢复的损伤。53 组胃壁组织的温度达到了 43 左右,虽然对胃壁组织粘膜细胞造成了损伤,但这种损伤是可复性的,因此是可以耐受的理想温度。

参考文献:

- [1] 周正端,齐德林,黄祥成,等.热疗在中晚期胃肠道肿瘤综合治疗中的应用[J].普外临床,1992,7(4):281-283.
- [2] 杨继金,孔庆德,田建明,等.经动脉热化疗治疗肝癌的临床应用[J].中华消化杂志,1999,19(6):401-404.
- [3] 左藤忠比古.热エネルギー动注による温熱化学療法[J].癌と化学療法,1990,17(8):1763-1768.
- [4] 曹玮,王执民,梁志会,等.动脉热灌注化疗治疗中晚期肝癌的疗效评价[J].临床放射学杂志,2001,20(7):530-531.
- [5] Marmor JB. Interaction of hyperthermia and chemotherapy in animal models[J]. Cancer Res, 1979, 39(6 Pt 2): 2269-2276.
- [6] Matsuda K, Baba K, Kitamura K, et al. Hyperthermic chemoradiotherapy for patients with early gastric cancer[J]. HepatoGastroenterol, 1993, 40(3): 217-221.
- [7] 杨继金,朱永法,左长余,等.经动脉热化疗治疗大鼠肝肿瘤[J].中华放射学杂志,1995,29(5):331-333.
- [8] 武忠弼.病理学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,1997:17.
- [9] 李骈耕,沈国莉,张虹,等.加温和抗癌药物消瘤芥对恶性 Hep-2 细胞的毒性作用[J].中华肿瘤杂志,1989,11(1):31-33.

(贺文校对)

《抗癌》杂志征稿、征订启事

《抗癌》杂志是上海市科协主管、上海市抗癌协会主办的国内第一家肿瘤防治医学科普期刊(季刊),亦是上海市科协系统科普类优秀期刊,1988 年创刊。国际刊号:ISSN1008-3065,国内刊号:CN31-1664/R,全国邮发代号:4-531。本刊网络电子版[抗癌前线网站]:WWW.SinoCancer.com。

《抗癌》杂志设有以下栏目:热点聚焦、诊疗析疑、病因探讨、癌症探源、医苑经纬、用药之道、咨询门诊、康健广角、饮食与癌、肿瘤与性、康复之路、心海导航、事象写真、视点论坛、前卫医技、人间真情、祖国医学、信息采撷、环球搜巡、国内动态、广闻博见等。

《抗癌》杂志以通俗的语言,告诉人们怎样预防肿瘤发生阻断癌变、发现早期肿瘤及时诊治和缓解病情及早康复。

读者对象:肿瘤患者及家属、社会各界人士、基层医务工作者。

定价每本 5 元,全年四期 20 元。欢迎读者到当地邮局订阅

地址:上海市东安路 270 号《抗癌》杂志社 邮编:200032

电话:(021) 64175590-3235

传真:(021) 64042258

本刊广告服务热线:(021) 64042258