

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年7月15日 第11卷 第7期

(Volume 11 Number 7)



7/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 7 月 15 日 第 11 卷 第 7 期 (总第 111 期)

述 评

- 881 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征 聂青和, 罗新栋, 惠武利
888 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制 成军
897 老年消化系疾病的中西医结合治疗 张万岱

肝 癌

- 900 经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤 凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强
904 大鼠肝癌形成过程中癌基因表达变化的意义 薛玲, 廖冰, 赵国强, 胡瑞德, 车丽洪, 董郡
908 参白胶囊诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 吴苏冬, 刘长利, 王慧川, 鲍德虎
912 肝细胞癌肝动脉化疗栓塞后 PCNA 和 nm23-H1/NDPK 的研究 冯勇, 赵玲, 张爱华, 刘康达, 刘来村, 王彦辉, 尹进强, 杨秉辉
916 TDI-FP 法分析肝细胞癌组织中 HBV 核心启动子双突变 吕贯廷, 卢冰, 白玉杰, 张剑, 阎小君

病毒性肝炎

- 920 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
925 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
930 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
935 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
939 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
943 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
947 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
951 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
955 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林
959 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 上调新生多肽相关复合物 α 多肽基因的表达 杨倩, 刘妍, 成军, 李克, 王建军, 洪源, 张树林
963 乙型肝炎肝纤维化及癌变时脾脏超声影像, HBV e 系统及 APF 水平 柯伟民, 林国莉, 叶一农, 赖菁, 李建国
966 乙型肝炎病毒核壳蛋白变异株在 HepG₂ 细胞的 HLA-I 表达 陈伟红, 何海棠, 张明霞, 刘志华, 周永兴

基础 研究

- 970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明
975 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉
979 选择性环氧合酶-2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响 谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大
982 早期肠道营养减轻烧伤后肠黏膜损伤的机制研究 彭毅志, 袁志强, 肖光夏
986 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力
990 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭
994 肠三叶因子在胃黏膜应激性损伤中的修复作用 李兆申, 聂时南, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭
997 p⁵³ 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用 李庆明, 余谦, 闵存云

焦 点 论 坛

- 1001 乙型和丙型肝炎病毒蛋白反式激活作用机制及其意义的研究进展 成军
1002 乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I 结构及调节研究 李强, 成军, 程明亮, 钟彦伟
1004 乙肝病毒表面抗原基因启动子 II 的结构及调节研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮
1006 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军
1008 乙型肝炎病毒增强子的结构和调控研究 王建军, 成军, 刘妍, 张忠东, 杨倩, 杨艳杰
1011 丙型肝炎病毒核心蛋白反式激活作用的研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 钟彦伟, 张忠东, 李强

焦点论坛	1014 丙型肝炎病毒复制子的研究 纪冬, 成军, 王建军 1018 丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白的反式激活作用研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰 1020 丙型肝炎病毒 5' - 非翻译区的结构与功能研究 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林 1023 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响 成军 1027 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林
课堂讨论	1031 北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要 吕有勇, 许小青
文献综述	1035 骨髓源性肝干细胞的研究进展 杨明智, 彭志海 1037 ERK 信号传导通路与肝星状细胞周期调控 蒋明德, 马洪德, 解方为 1040 趋化因子与肝病的研究进展 胡迎宾, 田德安, 刘南植 1043 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎 高志强, 陆付耳 1046 KAI1 基因在胰腺癌中抗转移作用的研究 任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义 1050 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势 谢正勇, 卿三华 1054 微阵列技术及其在消化系疾病研究中的应用进展 李新华, 张万岱, 肖冰, 张振书 1059 NO 和 VIP 与胃肠电 - 机械活动的关系 章敏, 曲瑞瑶 1064 TK 基因治疗胃肠道肿瘤的研究进展 刘占奎, 张超 1068 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用 陶惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎
消 息	907 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 915 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 946 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册 950 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 954 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次 985 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单 993 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1030 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊 1053 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1058 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版 1063 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 附 1 Journal Citation Reports 2002-China 附 2 Journal Citation Reports 2002-GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 附 3 2003 年 Index Medicus 收录中国期刊 附 4 2003 年 ISI 收录中国科技期刊
封面故事	970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2003-07-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀	张金哲
黄象谦	张学庸
黄志强	赵东海
黎介寿	周殿元
刘耕陶	社长总编辑 马连生
裘法祖	中文编辑 潘伯荣
汤钊猷	王瑾晖
王宝恩	英文编辑 张建中
危北海	排 版 李少华
吴孟超	校 对 李天华
吴咸中	

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录
美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤

凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强

凌昌全, 李琦, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院中医科 上海市 200433
刘晓华, 陈庆华, 上海医药工业研究院 上海市 200437
凌昌全, 男, 1957-07-12 生, 安徽安庆市人, 汉族。1992 年上海中医药大学博士研究生毕业, 教授, 博士生导师。主要从事中西医结合防治肝癌的研究。军队九五重点课题, No.98JD3269
上海市卫生局百人计划, No.97BR044
项目负责人: 凌昌全, 200433, 上海市长海路 174 号, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院中医科。zyk@hotmail.com
电话: 021-25070606 传真: 021-65562275
收稿日期: 2002-05-07 接受日期: 2002-06-26

Infusion of Melittin-poly lactic-co-glycolic acid microspheres via hepatic artery for hepatocarcinoma in rats

Chang-Quan Ling, Qi Li, Xiao-Hua Liu, Qing-Hua Chen, Yong-Hai Peng, Ruo-Yin Luo, Xue-Qiang Huang

Chang-Quan Ling, Qi Li, Yong-Hai Peng, Ruo-Yin Luo, Xue-Qiang Huang, Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital Affiliated Second Military Medical University, 174 Changhai Road, Shanghai 200433, China
Xiao-Hua Liu, Qing-Hua Chen, Shanghai Institute of pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China
Supported by the 95 Important Scientific Research of PLA, No. 98JD3269. and Shanghai Scientific Development Foundation, No. 98XD14020
Correspondence to: Dr. Chang-Quan Ling, Chang-Quan Ling, Department of Traditional Chinese Medicine, Changhai Hospital Affiliated Second Military Medical University, 174 Changhai Road, Shanghai 200433, China. zyk@hotmail.com
Received: 2002-05-07 Accepted: 2002-06-26

Abstract

AIM: To observe the therapeutic effects of poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) microspheres containing Melittin (M-MS) infused via artery on hepatocarcinoma in rats.

METHODS: M-MS was prepared with biodegradable poly lactic-co-glycolic acid by multiple emulsions in liquid evaporation process. Rats bearing transplanted hepatoma were established and were randomly divided into control group, melittin group, blank microsphere (B-MS) and M-MS group with 16 rats in each group, in each respective group, normal saline (NS, 1.5 mL/kg), melittin (0.35 mg/kg), blank microspheres (10 mg/kg), and M-MS (10 mg/kg) were infused via gastro duodenal artery into hepatic artery. The tumor growth, severity of necrosis and survival of rats were documented.

RESULTS: Compared with control group, the tumor growth in melittin and B-MS groups were significantly inhibited (12.4 ± 7.1 , 10.1 ± 8.2 vs 28.3 ± 13.6 , $P < 0.01$) and the tumor necrosis degree were dominantly in low- and moderate-grade, but the survival were not prolonged obviously (15.8 ± 2.0 d, 16.5 ± 3.0 d vs 13.7 ± 2.2 , $P > 0.05$). Meanwhile, the tumor

growth in M-MS group (1.1 ± 1.1) was much slower than that of other 3 groups and tumor necrosis degree were mainly in severe and the survival (31.0 ± 3.9 d) of rats was also significantly prolonged ($P < 0.01$).

CONCLUSION: The anti-tumor effect of M-MS administered via hepatic artery is much higher than that of melittin and B-MS.

Ling CQ, Li Q, Liu XH, Chen QH, Peng YH, Luo RY, Huang XQ. Infusion of Melittin-poly lactic-co-glycolic acid microspheres via hepatic artery for hepatocarcinoma in rats. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(7): 900-903

摘要

目的: 观察蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球(M-MS)经动脉给药对大鼠肝肿瘤的疗效。

方法: 采用改良的复乳-液中蒸发法制备蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球, 建立大鼠移植性肝癌模型并随机分为对照组, 蜂毒素组, 空白微球组和蜂毒素微球组, 每组 16 只。分别经肝动脉注入生理盐水(NS, 1.5 mL/kg)、蜂毒素(Melittin, 0.35 mg/kg)、空白聚乳酸/羟乙酸微球(B-MS, 10 mg/kg)和蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球(M-MS, 10 mg/kg)。比较治疗后各组大鼠的肿瘤生长情况、肿瘤坏死程度和生存时间。

结果: 治疗后, 与对照组比较, 蜂毒素组和空白微球组肿瘤生长率均显著降低(12.4 ± 7.1 , 10.1 ± 8.2 vs 28.3 ± 13.6 , $P < 0.01$), 肿瘤坏死程度以轻中度为主, 但两组动物生存时间均未能明显延长(15.8 ± 2.0 d, 16.5 ± 3.0 d vs 13.7 ± 2.2 d, $P > 0.05$)。M-MS 组肿瘤生长率(1.1 ± 1.1)明显低于其他 3 组($P < 0.01$), 肿瘤坏死更广泛, 更彻底, 且与对照组比较经蜂毒素微球治疗的大鼠生存期(31.0 ± 3.9 d)显著延长($P < 0.01$)。

结论: 蜂毒素以药物微球的剂型经肝动脉给药, 抗肿瘤效果明显优于单纯的蜂毒素和空白微球。

凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强。经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤。世界华人消化杂志 2003;11(7):900-903
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/900.asp>

0 引言

目前肝癌的手术切除率仅有 20 %^[1], 对于不能手术切除的肝癌, 肝动脉化疗栓塞(TACE)是首选的治疗方法^[2-12]。药物微球作为一种新剂型通过肝动脉介入, 可栓塞至

肝动脉末梢, 有效的阻断肝癌的营养来源, 而且在肿瘤局部缓释其包裹的药物, 具有控释、末梢栓塞、靶向等多重作用, 能够提高药物肝动脉介入的抗肿瘤效果^[13-15]. 我们参照文献^[16], 采用改良的复乳-液中干燥法制备蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球, 经肝动脉灌注治疗大鼠移植性肝癌, 取得了初步的研究结果, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料

蜂毒素(melittin)由第二军医大学长海医院中西医结合肿瘤实验室从中华蜜蜂毒中分离、纯化(纯度>95%). 蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球(M-MS)、聚乳酸/羟乙酸空白微球(B-MS)由上海医药工业研究院采用改良的复乳-液中蒸发法制备, 微球粒径均为40-100 μm, M-MS载药量为3.5%. 微球经 1.0×10^6 Gy剂量的⁶⁰Co照射灭菌, 照射后经检测其形态、蜂毒素生物活性、含量等无改变. 体外溶出试验: 首日释药15%, 以后以2.6%/d的速度持续释放5 wk以上. 双人双目手术显微镜、显微外科手术包购自苏州医疗器械总厂. ♂ SD大鼠, 质量200-250 g, 购自第二军医大学实验动物中心. 大鼠Walker-256瘤株由上海长海医院上海市中西医结合肿瘤实验室提供. 大鼠移植性肝癌模型的制作参照Trubenbach et al^[17]的方法而有所改进: Walker-256瘤株从液氮中复苏后培养扩增, 调整细胞悬液浓度至 1×10^6 /L细胞, 注入质量为100 g左右SD幼鼠腹腔1 mL. 1 wk后幼鼠出现腹水, 抽取腹水, 以1 000 r/min的速度离心3 min, 生理盐水洗涤2遍后再离心, 吸弃上清, 得糊状细胞匀浆, 备用. SD大鼠术前禁食12 h, 用20 g/L戊巴比妥钠40 mg/kg剂量腹腔注射麻醉, 仰卧位固定于手术板上, 术区常规消毒, 无菌条件下, 在剑突下, 沿腹白线切开1.5 cm左右, 暴露肝脏, 托出肝左外叶, 用1 mL一次性注射器抽取细胞匀浆, 针头与肝脏成30°角斜刺入肝脏0.5 cm, 注入细胞匀浆0.05 mL, 拔除针头, 棉签压迫, 检查无渗血后关腹.

1.2 方法

参照Lindell et al (Eur Surg Res 1988;9:347-352)的肝动脉插管方法, 大鼠造模后7 d, 无菌下再次剖腹, 暴露肝脏. 在手术显微镜下: 用游标卡尺测定肿瘤最大长径和最短径; 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, 血管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0.4 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, 分别缓慢注入不同制剂, 拔出导管, 结扎胃十二指肠动脉近端, 放开肝总动脉上的血管夹, 关腹分笼饲养. 随机分为对照组、melittin组、B-MS组和M-MS组, 每组16只. 分别经肝动脉灌注生理盐水1.5 mL/kg, melittin 0.35 mg/kg, B-MS 10 mg/kg, M-MS 10 mg/kg. 后3组药物均溶于生理盐水, 大鼠肝动脉灌注体积均为1.5 mg/kg. 各组随机取6只大鼠于治疗后次日起观察生存天数, 并以生理

盐水组为对照组计算生命延长率(%). 生命延长率(%)=(治疗组平均存活天数/对照组平均存活天数-1)×100%. 各组余下动物于治疗后8 d处死, 测量肿瘤长径(a)和短径(b), 按公式 $V=ab^2/2$ ^[18]计算肿瘤体积, 再根据治疗前后的肿瘤体积比计算肿瘤生长率(growth rates, GR)^[19,20]. GR=治疗后的肿瘤体积/治疗前的肿瘤体积. 完整切取以上处死的大鼠瘤块, 置40 g/L甲醛液中固定, 常规石蜡包埋, 取瘤体最大剖面作2-3处病理切片, HE染色, 光镜下, 根据坏死组织所占整个瘤体的比例分为3度: 轻度(0-30%)、中度(31-70%)及重度(71-100%), 比较各组肿瘤坏死程度.

统计学处理 运用SPSS10.0统计软件, 采用student t, rank sum test, SNK 检验方法进行统计分析. P<0.05具有显著性差异.

2 结果

2.1 蜂毒素微球对大鼠肝肿瘤生长的影响

由于手术操作损伤血管, 4组64只大鼠术中及术后有5只出血死亡. 治疗前各组肿瘤体积无显著性差异(P>0.05)具有可比性. 对照组治疗后肿瘤体积显著增大(P<0.01), 部分大鼠出现肿瘤侵袭腹壁、胃等周围组织及腹水形成; Melittin组和B-MS组肿瘤体积较治疗前也明显增大(P<0.01), 两组肿瘤生长率均低于对照组(P<0.01); M-MS组肿瘤体积与治疗前相比无明显改变(P>0.05), 其中治疗后1例肿瘤消失, 1例无明显改变, 4例缩小, 其余4例均有不同程度的增大, 肿瘤生长率明显低于其他3组(P<0.01, 表1, 图1).

表1 各组治疗前后肿瘤体积比较

组别	n	肿瘤体积(cm ³)		肿瘤生长率
		治疗前	治疗后	
对照组	10	0.07 ± 0.02	1.82 ± 0.83 ^c	28.3 ± 13.6
melittin 组	7	0.06 ± 0.03	0.83 ± 0.69 ^{ac}	12.4 ± 7.1 ^a
B-MS 组	8	0.08 ± 0.05	0.65 ± 0.4 ^{ac}	10.1 ± 8.2 ^a
M-MS 组	10	0.08 ± 0.04	0.07 ± 0.06 ^{abd}	1.1 ± 1.1 ^{ab}

^aP<0.01vs 对照组; ^bP<0.01 vs melittin 组, B-MS 组; ^cP<0.01, ^dP>0.05 vs 治疗前.

2.2 蜂毒素微球对荷瘤大鼠生存时间的影响

治疗后各组荷瘤大鼠平均生存时间有显著差异(F=46.0626, P<0.01, 表2). M-MS组与对照组、B-MS、Melittin组相比, 生存时间明显延长(P<0.01). 经B-MS、Melittin治疗的荷瘤大鼠生存时间虽长于对照组, 但其差异均无统计学意义.

2.3 蜂毒素微球经肝动脉灌注对大鼠肿瘤坏死程度的影响

病理结果显示: 治疗后对照组肿瘤坏死程度以轻度坏死为主(图2), Melittin组和B-MS组肿瘤坏死程度以轻中度为主(图3, 4), M-MS组肿瘤坏死程度以重度为主(表2, 图5).

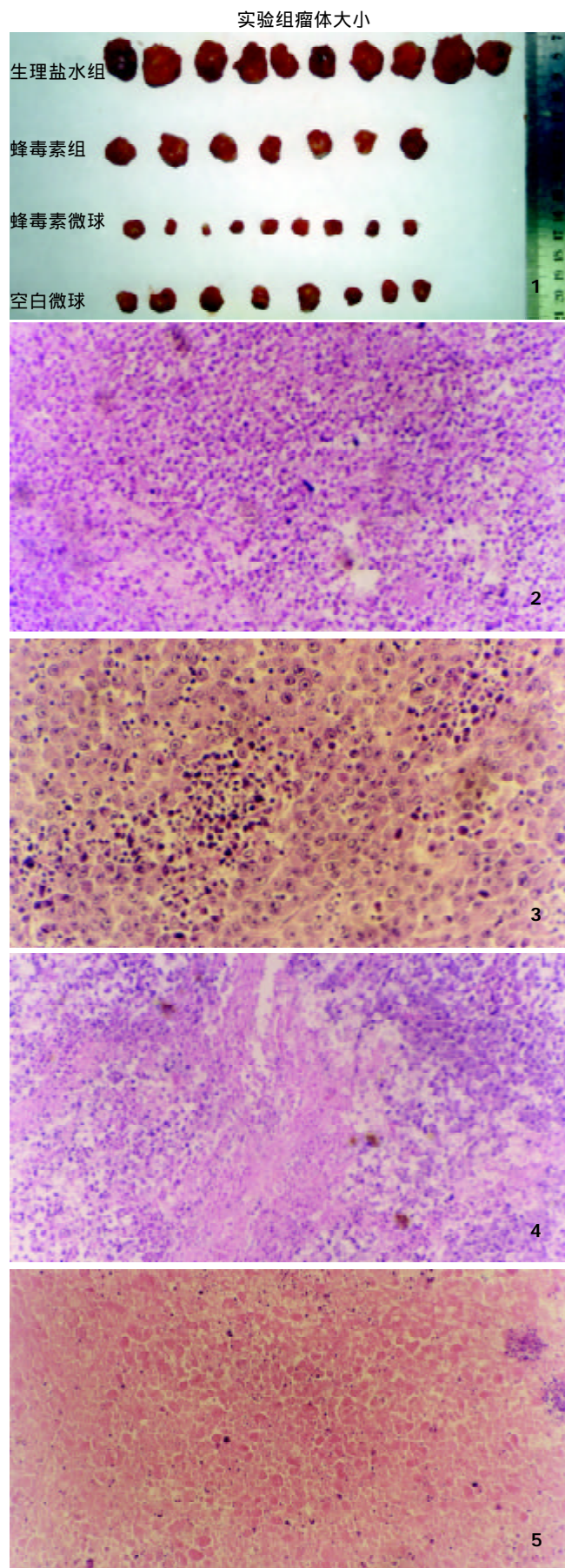


图1 治疗后各组瘤体体积比较。
图2 对照组肿瘤组织轻度坏死(15 × 10)。
图3 蜂毒素组肿瘤组织中度坏死(15 × 20)。
图4 空白微球组肿瘤组织中度坏死(15 × 10)。
图5 蜂毒素微球组肿瘤组织重度坏死(15 × 20)。

表2 治疗后各组生存时间和肿瘤坏死程度的比较

组别	生存时间			组别	肿瘤坏死程度			
	n	生存时间(d)	生命延长率		n	轻度	中度	重度
对照组	6	13.7 ± 2.2	-	对照组	10	8	1	0
melittin 组	6	15.8 ± 2.0 ^a	15.8 %	melittin 组 ^c	7	2	5	0
B-MS 组	6	16.5 ± 3.0 ^a	20.7 %	B-MS 组 ^c	8	2	5	1
M-MS 组	6	31.0 ± 3.9 ^b	126.8 %	M-MS 组 ^d	9	1	2	7

^aP > 0.05 vs 对照组; ^bP < 0.01 vs 对照组, melittin 组, B-MS 组; ^cP < 0.05 vs 对照组, M-MS 组; ^dP < 0.01 vs 对照组。

3 讨论

对不能手术切除的肝癌, 肝动脉化疗栓塞(TACE)是首选的治疗方法。临床上常用的栓塞剂碘油, 作为药物载体虽然可选择性滞留在肿瘤组织, 具有缓释性, 但碘油只能到达较细的血管分支, 无法栓塞微血管网^[1], 且碘油与化疗药相溶性差, 药物释放不稳定; 明胶海绵仅能栓塞至肝动脉 2-3 级分枝, 栓塞后, 侧支循环容易建立^[21], 以及常规 TACE 存在的毒副作用^[22,23], 致使 TACE 近期疗效显著, 远期疗效并不理想^[24-28]。提高肝癌介入的效果, 除改进导管操作技术外, 研制栓塞、抗癌、低毒高效的介入新制剂, 是该领域研究的重要发展方向之一。药物微球是近二十年来研制的一种新剂型, 由于微球粒径可以按照人为的需要制备, 通过肝动脉栓塞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, 所以能很好的切断肿瘤的营养来源。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, 使局部保持较高的浓度, 起到良好的被动靶向抗癌作用, 能显著降低系统毒性, 具有控释、末梢栓塞、靶向的多重功效^[29-32]。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。

蜂毒素为蜜蜂毒液中的一种多肽, 由 26 个氨基酸组成, 以往临床上主要用于治疗自身免疫性疾病。但近 20a 来, 先后发现对多种实验性肿瘤有强烈的杀灭作用^[33,34], 引起了人们的极大关注。蜂毒素能使肿瘤细胞微粒体膜溶解, 使其呼吸受到抑制, 从而发挥抗肿瘤作用。但蜂毒素具有溶血等毒副作用, 限制了在临床上的应用, 至今未见有用于治疗肿瘤的临床报道。我们在体外细胞试验和局部注射治疗肿瘤取得了肯定疗效的基础上, 将蜂毒素以药物微球的方式, 经肝动脉介入给药, 药物在肿瘤局部缓慢释放, 局部药物浓度高, 全身浓度低, 起到了很好的减毒增效作用。蜂毒素微球在抑制肿瘤生长, 延长荷瘤大鼠生存时间方面明显的优于蜂毒素和空白微球。一方面是蜂毒素微球通过选择性栓塞肿瘤血管引起肿瘤缺血、缺氧坏死, 另一方面蜂毒素从微球中缓慢释放, 局部药物浓度高, 对肿瘤组织的作用时间长, 缺氧状态的癌细胞对药物更敏感, 使治疗效果增强。单纯蜂毒素动脉灌注, 虽然也能提高局部药物浓度,

但由于肝脏存在门静脉、肝动脉双重血供, 血流量大, 经肝动脉灌注的药物易被血流冲洗, 使局部停留时间短, 故单纯蜂毒素动脉灌注, 抗癌效果不理想。另外, 实验中未发现溶血等毒副作用, 可能与药物主要分布在肿瘤组织, 全身浓度较低有关。我们以聚乳酸羟乙酸作为载体, 制成的蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球, 国内外尚未见报道。我们的研究结果表明, 将蜂毒素以微球的剂型肝动脉给药治疗肝癌是可行的, 而且能够达到“祛邪而不伤正”的目的。有关蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球的抗癌确切机制尚有待于进一步研究。

4 参考文献

- Qi YY, Zou LG, Bian XW. Angiogenesis and transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:960-965
- Gao ZE, Zhang CX, Pang MX, Sun P. Characteristics of blood donation in liver cancer and significance in conventional treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:1449-1451
- Lau WY. Management of hepatocellular carcinoma. *J R Coll Surg Edinb* 2002;47:389-399
- Achenbach T, Seifert JK, Pitton MB, Schunk K, Junginger T. Chemoembolization for primary liver cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:37-41
- Alsowmely AM, Hodgson HJ. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1-15
- Lin Z, Ren Z, Xia J. Appraisal of postoperative transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for prevention and treatment of hepatocellular carcinoma recurrence. *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2000;22:315-317
- Sakon M, Nagano H, Nakamori S, Dono K, Umeshita K, Murakami T, Nakamura H, Monden M. Intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma after hepatectomy: analysis based on tumor hemodynamics. *Arch Surg* 2002;137:94-99
- Liu L, Huang PL, Tong GS. Experimental study of the antitumor effect of phosphorus-32 glass microspheres on the tumor loaded nude mice. *World J Gastroenterol* 2000;6(Suppl 3):58
- Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(Suppl 9):S211-221
- Maeda S, Fujiyama S, Tanaka M, Ashihara H, Hirata R, Tomita K. Survival and local recurrence rates of hepatocellular carcinoma patients treated by transarterial chemolipiodolization with and without embolization. *Hepatol Res* 2002;23:202-210
- Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94:1747-1752
- Georgiades CS, Ramsey DE, Solomon S, Geschwind JF. New nonsurgical therapies in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Tech Vasc Interv Radiol* 2001;4:193-199
- Kyotani S, Nishioka Y. The development of embolizing materials for chemo-embolization therapy of hepatocellular carcinoma. *Yakugaku Zasshi* 2000;120:1173-1184
- Takeuchi I, Ishida H, Inokuma S, Nakada H, Oosawa T, Sakimoto T, Hashimoto D, Kashimada A, Osada H. Hepatic arterial injection of degradable starch microspheres (DSM) combined with adriamycin (ADM) and mitomycin C (MMC) in patients with liver metastasis of colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000;27:1904-1906
- Kumada T, Nakano S, Sone Y, Kiriyaama S, Hisanaga Y, Rikitoku T, Tamoto A, Honda T. Clinical effectiveness of degradable starch microspheres (DSM) in patients with liver cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999;26:1678-1683
- Qu W, Chen QH, Zhao RQ, Li N, Zhou MH. Study on biodegradable sustained release alarelin microspheres injection. *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* 2000;31:14-18
- Trubenbach J, Graepler F, Pereira PL, Ruck P, Lauer U, Gregor-M, Claussen CD, Huppert PE. Growth characteristics and imaging properties of the morris hepatoma 3 924 A in ACI rats: a suitable model for transarterial chemoembolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2000;23:211-217
- Zhang JS, Wang H, Huang WQ, Sun L, Huang GS, Zhang YQ. Growth inhibition of luteinizing hormone-releasing hormone analog on hHCC hepatocarcinoma cell xenografts in nude mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10:759-764
- Minamimura T, Sato H, Kasaoka S, Saito T, Ishizawa S, Takemori S, Tazawa K, Tsukada K. Tumor regression by inductive hyperthermia combined with hepatic embolization using dextran magnetite-incorporated microspheres in rats. *Ant J Oncol* 2000;16:1153-1158
- Cao W, Wang ZM, Liang ZH, Zhang HX, Wang YQ, Guan Y, Li WX, Pan BR. Effects of angiogenesis inhibitor TNP-470 with lipiodol in arterial embolization of liver cancer in rabbit model. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:629-632
- Wu W, Deng R, Ou Y. Therapeutic efficacy of microsphere-entrapped curcuma aromatica oil infused via hepatic artery against transplanted hepatoma in rats. *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2000;8:24-26
- Lu CD, Peng SY, Jiang XC, Chiba Y, Tanigawa N. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas: retrospective analysis of 120 cases. *World J Surg* 1999;23:293-300
- Huang YS, Chiang JH, Wu JC, Chang FY, Lee SD. Risk of hepatic failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: predictive value of the monoethylglycylglycidylidide test. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1223-1227
- Chan AO, Yuen MF, Hui CK, Tso WK, Lai CL. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94:1747-1752
- Kim YB, Park YN, Park C. Increased proliferation activities of vascular endothelial cells and tumor cells in residual hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial embolization. *Histopathology* 2001;38:160-166
- Lee JK, Chung YH, Song BC, Shin JW, Choi WB, Yang SH, Yoon HK, Sung KB, Lee YS, Suh DJ. Recurrences of hepatocellular carcinoma following initial remission by transcatheter arterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:52-58
- Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171
- Loewe C, Cejna M, Schoder M, Thurnher MM, Lammer J, Thurnher SA. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of cyanoacrylate and lipiodol. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:61-69
- Pohlen U, Berger G, Binnenhei M, Reszka R, Buhr HJ. Increased carboplatin concentration in liver tumors through temporary flow retardation with starch microspheres (Spherex) and gelatin powder (Gelfoam): an experimental study in liver tumor-bearing rabbits. *J Surg Res* 2000;92:165-170
- Tamura T, Fujita F, Tanimoto M, Koike M, Suzuki A, Fujita M, Horikiri Y, Sakamoto Y, Suzuki T, Yoshino H. Anti-tumor effect of intraperitoneal administration of cisplatin-loaded microspheres to human tumor xenografted nude mice. *J Control Release* 2002;80:295-307
- Kumada T, Kiriyaama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Fujita M, Hasegawa T, Kitabatake S, Miyazaki K, Ishiguro Y, Yamamoto T. A new embolic agent--DSM(degradable starch microsphere). *Nippon Rinsho* 2001;59:539-544
- Nijssen F, Rook D, Brandt C, Meijer R, Dullens H, Zonnenberg B, de Klerk J, van Rijk P, Hennink W, van het Schip F. Targeting of liver tumour in rats by selective delivery of holmium-166 loaded microspheres: a biodistribution study. *Eur J Nucl Med* 2001;28:743-749
- Kubo H, Loegering DA, Adolphson CR, Gleich GJ. Cytotoxic properties of eosinophil granule major basic protein for tumor cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;118:426-428
- Lee SY, Park HS, Lee SJ, Choi MU. Melittin exerts multiple effects on the release of free fatty acids from L1210 cells: lack of selective activation of phospholipase A2 by melittin. *Arch Biochem Biophys* 2001;389:57-67



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

