

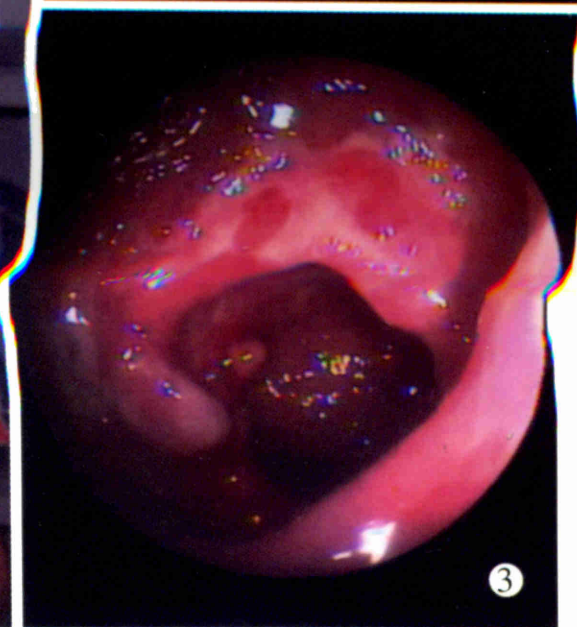
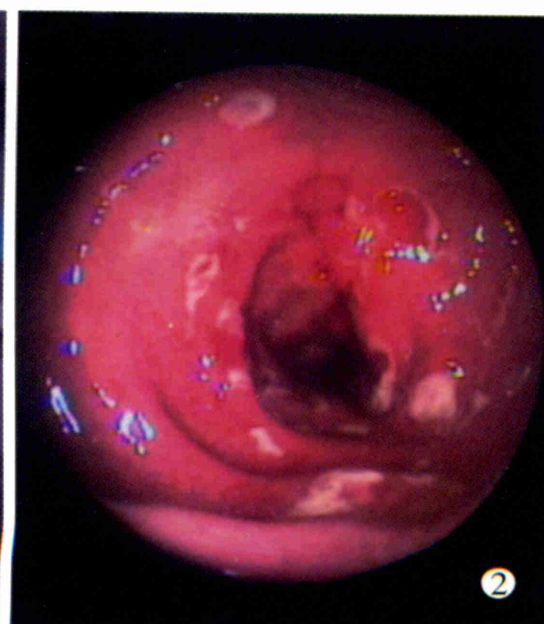
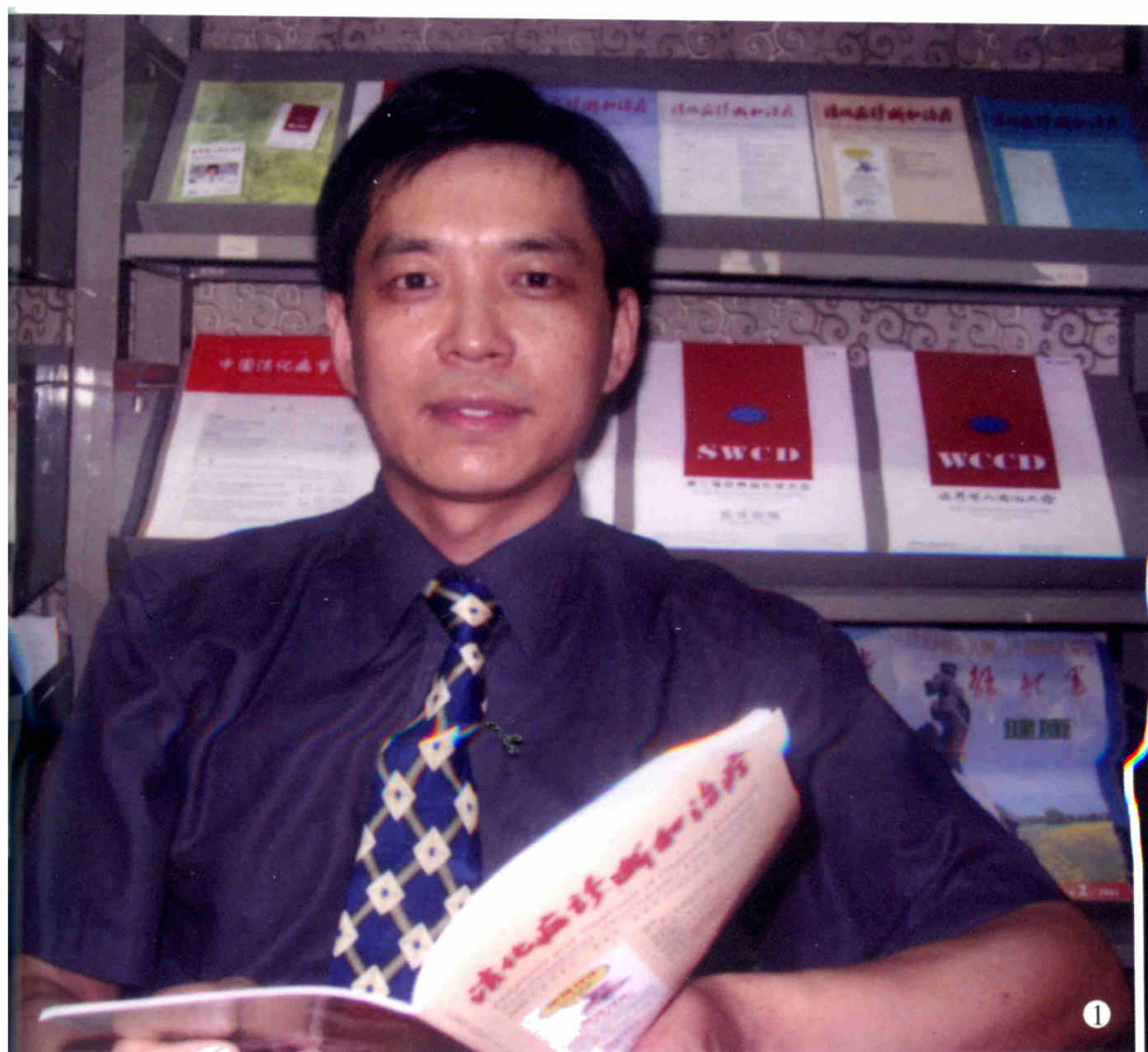
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年8月15日 第11卷 第8期

(Volume 11 Number 8)



8/2003

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 8 月 15 日 第 11 卷 第 8 期 (总第 112 期)

述 评

- 1073 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的新认识 成军, 董菁
1081 重视溃疡性结肠炎的诊断和个体化规范化治疗 江学良

病毒性肝炎

- 1083 乙型肝炎病毒中国流行株全基因的克隆与序列分析 成军, 董菁, 洪源, 钟彦伟, 刘妍, 王刚, 王琳
1091 乙型肝炎病毒基因组中前-S 区编码基因的界定 董菁, 成军
1097 乙型肝炎病毒基因组中前-X 编码基因的界定 董菁, 成军
1102 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活基因 1 的克隆化研究 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克
1107 乙型肝炎病毒 X 蛋白激活基因 1 的克隆化与序列分析 刘妍, 成军, 王琳, 王建军, 陆荫英, 李克
1114 乙型肝炎病毒前-S2 蛋白结合蛋白基因 S2-29 的克隆化研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 李克, 张健, 邵清, 张玲霞
1118 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒 e 抗原结合蛋白 E-19 的研究 陆荫英, 邵清, 成军, 陈天艳, 王琳, 梁耀东, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞
1122 酵母双杂交技术筛选鉴定乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白新基因 C-12 的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 邵清, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 李克, 张玲霞
1126 乙型肝炎病毒 X 蛋白与去唾液酸糖蛋白受体 2 突变体相互作用的研究 陆荫英, 陈天艳, 成军, 梁耀东, 王琳, 刘妍, 张健, 邵清, 李克, 张玲霞
1131 羧肽酶 N 调节乙型肝炎病毒核心启动子表达活性的研究 张忠东, 成军, 钟彦伟, 杨倩, 王业东, 董菁, 杨艳杰, 张树林
1135 丙型肝炎病毒 NS5A 基因变异与干扰素疗效的关系 张琳, 赵桂珍, 石理兰, 曹丽
1139 汉族人 IL-12b 和 IL-10 启动子区基因多态性与 HBV 感染的相关性 李永纲, 刘明旭, 王福生, 金磊, 洪卫国

基础 研 究

- 1144 肝外胆管癌组织 BAG-1 与 BAD 表达与凋亡调控的原位定量研究 闫庆国, 师建国, 黄高昇, 张传山, 李青, 胡沛臻, 王文亮
1148 牛磺酸脱氧胆酸损伤线粒体诱导 HepG2 细胞凋亡 李光明, 谢青, 周霞秋, 俞红, 郭清, 廖丹, 李定国
1152 肝硬化大鼠肝部分切除后肝细胞生长周期的调控 陈平, 李昆, 董家鸿, 韩本立
1156 苦参碱对大鼠原位肝移植冷缺血再灌注中肝窦内皮细胞损伤的影响 仇毓东, 朱新华, 史敏科, 丁义涛
1160 犬肝动脉输注阿霉素联合血液灌流的研究 张志友, 张文怡, 钱绍诚
1164 中国人金属基质蛋白酶组织抑制因子-1 基因的克隆与表达 刘双虎, 谭德明, 侯珏, 胡国龄
1168 卡托普利对肝纤维化模型鼠 MMP-2, 3 TIMP-2, 3 表达的影响 李乾, 张桂英, 李新华, 徐美华
1172 垂体后叶素和特利加压素降低门胆汁性肝硬化大鼠门静脉高压对肝组织氧分压的影响 祝建波, 邓利群, 王思元
1175 电泳法检测肝和血清中醇脱氢酶同工酶 宓庆梅, 曹鲁宁, 高春芳
1178 肝细胞生成素核受体的确定及特性 王阁, 陈东风, 胡铭, 王军, 樊丽琳, 张晓荣
1182 PD98059 对乙醛刺激的大鼠肝星状细胞增生的影响 马洪德, 蒋明德, 钟显飞, 解方为, 曾维政
1185 雌二醇对肝纤维化大鼠 I, III 型胶原及 TGF β_1 表达的影响 许君望, 龚均, 冯新利, 茆新明, 罗金燕, 董蕾, 贾皓, 徐贵平
1189 大鼠急性酒精性脂肪肝造模方法的改进 冯志强, 沈志祥, 谭诗云, 罗和生, 漆楚波, 郭洁, 李海霞
1193 丁酸钠联合穿琥宁对人大肠癌细胞 HCT-8 增生的影响 布立民, 纪欣, 韩英, 陈刚, 王志红, 孙淑红
1197 大肠癌组织胸苷磷酸化酶 / 血小板衍生内皮细胞生长因子的表达及意义 余细球, 邓长生, 朱尤庆, 程芳洲
1200 多粘菌素 B 及其模拟肽体外抗内毒素的实验研究 万志红, 王宇明, 刘国栋
1203 肥大细胞在胃嗜酸性肉芽肿发病中的作用 高振军, 罗和生, 操寄望, 余保平, 宋刘来

临床研究	1207 鱼腥草治疗初发型溃疡性结肠炎的临床研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1211 奥沙拉秦钠治疗慢性反复发作型溃疡性结肠炎随机对照研究 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1214 抗栓灵含片治疗伴有血小板活化的难治性溃疡性结肠炎 江学良, 权启镇, 孙自勤, 王要军, 尚瑞莲, 齐凤 1219 胃癌前病变演变过程中凋亡相关蛋白和PCNA的表达意义 伍银桥, 王孟薇, 吴本俨, 尤纬缔, 祝庆孚 1223 汉防己甲素抑制肝癌细胞增生的作用 荆绪斌, 李涛, 杨绮华, 郭光华, 胡辉, 陈素钻 1227 美蓝染色放大电子结肠镜观察结肠息肉与组织病理学的关系 苏鲁, 潘洪珍, 翁敬飏, 徐艺华, 陈芳, 洪梅燕 1230 肝硬化患者血浆胃动素、胆囊收缩素、生长抑素及其胃电的改变 张蓉, 闻勤生, 黄裕新, 赵海峰, 田力 1234 肠易激综合征 402 例发病时间分布及症状特征 许小幸, 李定国, 宋光辉, 周惠清, 刘清华
焦点论坛	1237 乙型肝炎病毒基因组结构与功能复杂性的研究进展 成军 1238 准种是乙型肝炎病毒存在的基本方式 成军, 董菁, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1240 乙型肝炎病毒 X 基因启动子结构及调节研究 邵清, 成军, 白雪帆 1242 乙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白的研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮 1245 羧基末端截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式激活作用的研究 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1248 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活作用的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 洪源, 张树林 1250 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对于细胞周期素 A 的调节研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚 1255 乙型和丙型肝炎病毒对细胞周期素及细胞周期素依赖性蛋白激酶的调节 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩 1258 乙型和丙型肝炎病毒对 MAPKK 信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林 1261 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 1264 RNA 干扰与抗肝炎病毒治疗前景的研究 成军, 刘妍, 王琳, 钟彦伟, 王刚
临床经验	1222 一氧化碳中毒伴筋膜间隙综合征的综合治疗 邹淑杭, 马丽萍, 金镇勋, 贺红, 王一玲, 李冰 1267 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 21 例 樊丽琳, 陈东风
病例报告	1143 成人不典型郎格罕组织细胞增生症 1 例 王巍峰, 黄启阳, 王志强, 杨云生 1147 慢性酒精性肝损伤致 Gilbert 综合征样改变 1 例 张文瑾, 王晓峰, 赵景民 1192 小肠血管结构不良 2 例 冯瑞娥, 赵大春, 陈杰
消 息	1080 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 1090 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 1130 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1155 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 1226 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台
封面故事	1138 溃疡性结肠炎的基础和临床研究

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 2003-08-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 朱丽虹
排版 李少华
校对 李天华

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元

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(PJ)》
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.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262

国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营 14010040

50

www.wjgnet.com

犬肝动脉输注阿霉素联合血液灌流的研究

张志友, 张文怡, 钱绍诚

张志友, 天津医科大学内分泌研究所 天津市 300070
张文怡, 天津医科大学药理教研室 天津市 300070
钱绍诚, 天津市第三中心医院消化科 天津市 300170
张志友, 男, 1971-05-20 生, 天津市人, 汉族, 1994 年天津医科大学本科毕业, 1997 年天津医科大学硕士研究生毕业 助教 博士生 发表论文 4 篇.
天津市卫生局科技基金资助课题, No.95KY-GG7
项目负责人: 钱绍诚, 300170, 天津市河东区大桥道 78 号, 天津市第三中心医院消化科. zhangzhiyou@yahoo.com
电话: 022-24315150
收稿日期: 2000-03-14 接受日期: 2002-11-06

Hepatic artery infusion of adriamycin combined with hemoperfusion in dogs

Zhi-You Zhang, Wen-Yi Zhang, Shao-Chen Qian

Zhi-You Zhang, Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
Wen-Yi Zhang, Department of Pharmacology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China
Shao-Chen Qian, Department of Gastroenterology, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China
Supported by the Fund of the Health Bureau of Tianjin, No.95KY-GG7
Correspondence to: Dr.Zhi-You Zhang, Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, Tianjin 300070, China. zhangzhiyou@yahoo.com
Received: 2000-03-14 Accepted: 2002-11-06

Abstract

AIM: To observe the concentration of circulating ADM and its side effects by hepatic artery infusion of Adriamycin (ADM) combined with hemoperfusion (HP).

METHODS: ADM was infused through the dogs' hepatic artery. At the same time, the femoral artery and femoral vein catheters were inserted and HP(NK-107 resin (HPI) and Japanese activated charcoal(HP II) as adsorbents) was performed. The concentration of circulating blood ADM was determined and blood routine, myocardial enzymes, liver and kidney function were observed.

RESULTS: The plasma concentration of ADM at 1 h, 2 h; 3 d and 14 d in HP I, II groups (89 ± 9 , 60 ± 15 , 21 ± 5 , 10 ± 2 ; 99 ± 14 , 61 ± 13 , 26 ± 5 , 12 ± 2 mg·L⁻¹) were decreased apparently as compared with the control group (312 ± 23 , 237 ± 12 , 116 ± 15 , 58 ± 8 mg·L⁻¹) ($P < 0.01$). After HP 24 h (0.9 ± 0.4 , 11.9 ± 6.4 , 1.0 ± 0.3 ; 1.1 ± 0.3 , 4.3 ± 3.7 , 1.9 ± 0.6 μkat·L⁻¹) and 72 h (0.9 ± 0.4 , 8.2 ± 4.5 , 0.8 ± 0.3 ; 1.1 ± 0.1 , 2.6 ± 2.3 , 2.7 ± 2.3 μkat·L⁻¹), myocardial enzymes (LDH, CPK-MB, α-HBDH) had no change ($P > 0.05$). But in control group, after HP 24 h (1.6 ± 0.2 , 23.9 ± 12.9 , 2.7 ± 0.3 μkat·L⁻¹), they began to increase ($P < 0.05$) and increased markedly after 72 h (3.1 ± 0.1 , 33.7 ± 10.4 , 8.5 ± 0.3 μkat·L⁻¹) ($P < 0.01$) as compared with before HP (0.8 ± 0.1 , 11.1 ± 10.7 , 1.4 ± 0.1 μkat·L⁻¹). Before and after HP, the peripheral WBC, RBC, Hb and Pt at 3, 7 and 14 d had no significant change ($P > 0.05$). But in the control group WBC, Pt, RBC and Hb were lower than before ($16.3 \pm 4.2 \times 10^9/L$, $131 \pm 38 \times 10^9/L$,

$5.9 \pm 1.6 \times 10^{12}/L$, 131 ± 28 g/L) at 7 d ($8.5 \pm 5.4 \times 10^9/L$, $77 \pm 35 \times 10^9/L$, $4.8 \pm 1.2 \times 10^{12}/L$, 94 ± 27 g/L) ($P < 0.05$) and much lower than before at 14 d ($6.2 \pm 4.4 \times 10^9/L$, $69 \pm 39 \times 10^9/L$, $5.2 \pm 1.6 \times 10^{12}/L$, 109 ± 28 g/L) ($P < 0.01$). Before and after HP, no obvious changes were found in liver function (ALT, AST and TBil) and kidney function (BUN and Cr) ($P > 0.05$).

CONCLUSION: ADM hepatic artery infusion combined with HP, using NK-107 resin and Japanese activated charcoal as adsorbents, can decrease the concentration of circulating blood ADM and its side effects.

Zhang ZY, Zhang WY, Qian SC. Hepatic artery infusion of adriamycin combined with hemoperfusion in dogs. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(8):1160-1163

摘要

目的: 采用阿霉素肝动脉输注与血液灌流二者联合应用, 以 NK107 树脂, 日本活性炭作为黏附剂, 观察杂种犬外周循环血液中阿霉素浓度及其副作用.

方法: 采用杂种犬肝动脉输注阿霉素, 同时杂种犬股动、静脉插管以 NK107 树脂 (灌流组 I), 日本活性炭 (灌流组 II) 作为黏附剂进行血液灌流, 测定血中阿霉素浓度, 观察外周血象、心肌酶、肝、肾功能.

结果: 灌流组 I, II 在灌流 1 h, 2 h; 3 d, 14 d 血浆阿霉素浓度 (89 ± 9 , 60 ± 15 , 21 ± 5 , 10 ± 2 ; 99 ± 14 , 61 ± 13 , 26 ± 5 , 12 ± 2 mg·L⁻¹) 明显低于对照组 (312 ± 23 , 237 ± 12 , 116 ± 15 , 58 ± 8 mg·L⁻¹) ($P < 0.01$) 时; 心肌酶 (LDH, CPK-MB, α-HBDH) 在灌流 24 h (0.9 ± 0.4 , 11.9 ± 6.4 , 1.0 ± 0.3 ; 1.1 ± 0.3 , 4.3 ± 3.7 , 1.9 ± 0.6 μkat·L⁻¹), 72 h (0.9 ± 0.4 , 8.2 ± 4.5 , 0.8 ± 0.3 ; 1.1 ± 0.1 , 2.6 ± 2.3 , 2.7 ± 2.3 μkat·L⁻¹) 无显著性变化 ($P > 0.05$), 而对照组 24 h (1.6 ± 0.2 , 23.9 ± 12.9 , 2.7 ± 0.3 μkat·L⁻¹) 后高于灌流前 ($P < 0.05$), 72 h (3.1 ± 0.1 , 33.7 ± 10.4 , 8.5 ± 0.3 μkat·L⁻¹) 后明显高于灌流前 (0.8 ± 0.1 , 11.1 ± 10.7 , 1.4 ± 0.1 μkat·L⁻¹) ($P < 0.01$). 外周血白细胞 (WBC), 血小板 (Pt), 红细胞 (RBC), 血红蛋白 (Hb) 灌流后 3, 7, 14 d 灌流组无明显变化 ($P > 0.05$), 而对照组在第 7 天 ($8.5 \pm 5.4 \times 10^9/L$, $77 \pm 35 \times 10^9/L$, $4.8 \pm 1.2 \times 10^{12}/L$, 94 ± 27 g/L) 低于灌流前 ($16.3 \pm 4.2 \times 10^9/L$, $131 \pm 38 \times 10^9/L$, $5.9 \pm 1.6 \times 10^{12}/L$, 131 ± 28 g/L) ($P < 0.05$), 14 d ($6.2 \pm 4.4 \times 10^9/L$, $69 \pm 39 \times 10^9/L$, $5.2 \pm 1.6 \times 10^{12}/L$, 109 ± 28 g/L) 明显低于灌流前 ($P < 0.01$). 肝、肾功能在灌流前, 灌流后无显著变化 ($P > 0.05$).

结论: 以 NK107 树脂, 日本活性炭作为黏附剂, 肝动脉输注阿霉素与血液灌流二者联合应用能够减低外周血阿霉素浓度, 降低其副作用。

张志友, 张文怡, 钱绍诚. 犬肝动脉输注阿霉素联合血液灌流的研究. 世界华人消化杂志 2003;11(8):1160-1163

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1160.asp>

0 引言

肝癌是常见的恶性肿瘤之一, 国内患者 90 % 以上为晚期^[1]. 在晚期肝癌治疗中, 以介入疗法效果最好, 最常用^[2-18], 但要提高抗癌疗效需要加大局部抗癌药物用量, 随之而来也会带来更大的副作用, 尤其是骨髓抑制^[19, 20]. 为达到使肝中药物浓度较高以更好的抑制或杀伤肿瘤细胞, 而同时减低外周药物浓度, 以达到减少外周药物副作用的目的, 需对溢出肝外的抗肿瘤药物予以清除. 血液灌流技术作为一种清除血中药物的方法已在临床应用, 但用于清除抗肿瘤药物的报道较少. 目前我们已在体外实验证实 NK107 树脂和日本活性炭两种黏附剂对阿霉素的黏附效果较好^[21], 为进一步深入研究我们以杂种犬为实验动物, 采用阿霉素肝动脉输注与血液灌流联合应用, 观察阿霉素血药浓度及其副作用以期临床治疗肝癌提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 材料 杂种犬 9 只, 雌雄兼用 (天津市肝胆疾病研究所提供), 体重(14 ± 2) kg, 根据黏附剂的种类随机分成 3 组. 盐酸阿霉素标准品(浙江海门制药有限公司), 盐酸阿霉素(明治医药有限公司), 柔红霉素(意大利爱宝大药厂), 盐酸氯胺酮注射液(上海新冈制药厂), 复方泛影葡胺注射液(上海淮海制药厂), 肝素钠(天津市生物化学制药厂), 色谱纯甲醇(天津四友公司), 50 g/L 火棉胶, 冰醋酸, 无水醋酸钠(天津市化学试剂二厂) Beckman332 型高效液相色谱仪(美国 Beckman 公司), 色谱柱 μ Bondapak C18 (200 × 4 mm) (大连伊利特科学仪器有限公司), F-800 型血细胞计数仪(日本东亚公司), Cobasmira 自动生化分析仪(瑞典 Cobas 公司), X- 线机 (800MA) (日本岛津公司), 犬股动脉、股静脉插管、球囊导管及灌流管路(上海医疗诊断仪器厂), NK-107 树脂(南开大学提供), 日本活性炭(天津市肝胆疾病研究所提供)。

1.2 方法

1.2.1 血浆阿霉素的测定^[21, 22] 色谱条件 流动相: 甲醇: 0.01 mol·L⁻¹ 醋酸钠溶液: 冰醋酸 (体积比 70 : 30 : 1) 混合液 pH:8.6, 流速: 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 254 nm, 灵敏度 0.1 Auts, 纸速 0.25 cm·min⁻¹, 室温. 取血浆 1.0 mL 加入内标液 (柔红霉素水溶液 200 mg·L⁻¹) 20 μ L, 加入氯仿: 甲醇(体积比 4 : 1)混合液 5.0 mL, 在液体快速混合器上震荡 5 min, 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取全部氯仿层, 37 °C 氮气吹干, 残渣用 200 μ L 双蒸水

溶解, 进样 50 μ L. 阿霉素标准曲线的制备: 取空白血浆 1.0 mL 分别加入盐酸阿霉素, 使阿霉素的质量浓度分别为 50, 100, 200, 500, 750, 1 000, 2 000 mg·L⁻¹, 加入内标液 20 μ L (柔红霉素水溶液 200 mg·L⁻¹) 在上述样品处理与检测条件下以样品中阿霉素峰面积与内标峰面积的比值为横坐标(x), 样品中阿霉素浓度为纵坐标(y(mg·L⁻¹))得直线回归方程: $y = -0.0859 + 3.5971x$ ($r = 0.9796$), 血浆阿霉素浓度在 0.05-2 μ g/mL 范围内呈良好的线性关系。

1.2.2 杂种犬血液灌流黏附实验 将杂种犬 9 只根据灌流所用黏附剂不同, 随机分成 3 组 (每组 3 只). 血液灌流组 I (简称灌流组 I): 杂种犬经盐酸氯胺酮注射液(0.5 mL·kg⁻¹) 肌肉注射麻醉后, 于腹股沟处常规消毒, 行股动脉穿刺插入导丝, 在导丝致导下插入导管. X- ray 监视下将导管插入肝动脉. 同样, 在 X- ray 监视下, 行股静脉插管, 将带有球囊的导管插入肝静脉开口与右心房之间. 经导管给肝素 10 mg·kg⁻¹ 使之肝素化. 然后, 再经股静脉插入另一个非球囊导管至球囊导管下作为灌流流出道. 在灌流血泵下建立灌流通道, 体外循环血流方向: 股静脉非球囊导管 - 灌流泵 - 灌流装置(含 200 gNK-107 树脂) - 股静脉球囊导管 - 返回血液循环. 血液灌流组 II (简称灌流组 II): 除灌流装置内装有 200 g 日本活性炭 (火棉胶包膜) 外, 其余均与灌流组 I 相同. 对照组: 除灌流装置内无黏附剂外, 其余均与灌流组相同. 将股静脉球囊导管注入 760 g·L⁻¹ 复方泛影葡胺, 使球囊膨胀阻塞下腔静脉, 同时经肝动脉插管, 30 min 内缓慢注入盐酸阿霉素, 剂量为 5 mg·kg⁻¹, 稀释容量为生理盐水 50 mL. 输注的同时进行灌流, 流速为 200 mL·min⁻¹, 灌流 2 h, 测定指标: 血药浓度: 分别于灌流前、灌流后 1 h, 2 h; 3 d, 14 d 取血测血浆阿霉素浓度. 外周血象: 分别于灌流前、灌流后 3 d, 7 d, 14 d 取血测血常规. 心肌毒性: 分别于灌流前、灌流后 24, 72 h 取血测心肌酶. 肾功能: 分别于灌流前、灌流后 14 d 取血测 BUN、肌酐. 肝功能: 分别于灌流前、灌流后 14 d 取血测肝功能。

统计学处理 采用方差分析, t 检验方法及直线回归对数据进行处理. 结果以均数 ± 标准差表示。

2 结果

2.1 血浆阿霉素 犬血液灌流中, 灌流组 I (NK-107 树脂), 灌流组 II (日本活性炭) 对阿霉素有较好的黏附性. 灌流 1, 2 h; 3, 14 d 血浆阿霉素浓度明显低于对照组 ($P < 0.01$, 表 1)。

表 1 灌流犬血浆阿霉素浓度变化 ($n = 3$, $\bar{x} \pm s$, mg·L⁻¹)

分组	1 h	2 h	3 d	14 d
灌流组 I	89 ± 9 ^b	60 ± 15 ^b	21 ± 5 ^b	10 ± 2 ^b
灌流组 II	99 ± 14 ^b	61 ± 13 ^b	26 ± 5 ^b	12 ± 2 ^b
对照组	312 ± 23	237 ± 12	116 ± 15	58 ± 8

^b $P < 0.01$, vs 对照组.

2.2 心肌酶 灌流组 I, 灌流组 II 在灌流 24, 72 h 心肌酶: 乳酸脱氢酶(LDH), 肌酸激酶(CPK-MB), α -羟丁酸(α -HBDH)无显著性变化($P > 0.05$). 而对照组在灌流 24 h 后, 心肌酶(LDH, CPK-MB, α -HBDH)高于灌流前($P < 0.05$), 72 h 后, 明显高于灌流前($P < 0.01$, 表 2).

2.3 血常规 灌流组 I, 灌流组 II 在血灌流后 3, 7, 14 d 外周血白细胞(WBC), 血小板(Pt), 红细胞(RBC), 血红蛋白(Hb)无明显变化($P > 0.05$). 对照组在灌流后 3 d 无明显变化($P > 0.05$), 而在第 7 天低于灌流前($P < 0.05$), 在灌流后 14 d 明显低于灌流前($P < 0.01$, 表 3).

2.4 肝肾功能 灌流组 I, 灌流组 II 在灌流前, 灌流后 14 d 肝功能: 丙氨酸氨基转移酶(ALT), 门冬氨酸氨基转移酶(AST), 总胆红素(TBIL)无显著差异($P > 0.05$). 而对照组在灌流前, 灌流后 14 d ALT, TBil 无显著变化($P > 0.05$), AST 较灌流前明显升高($P < 0.05$, 表 4). 灌流组 I, 灌流组 II 及对照组在灌流前, 后肾功能: 尿素氮(BUN), 肌酐(Cr)无显著变化($P > 0.05$, 表 4).

3 讨论

肝癌的营养供给绝大部分来源于肝动脉^[20, 23], 所以, 从肝动脉输注抗癌药物后, 肝组织血管内抗癌药物浓度高, 抗癌作用强^[24, 25]; 和从静脉注入抗癌药物比, 肝动脉注入后所引起的外周血管和其他组织器官内抗癌药物浓度低得多, 因而从肝动脉输注抗癌药物治疗肝癌的副作用又比从静脉输注抗癌药物轻的多, 且其疗效明显优于外周静脉化疗^[26-29]. 但肝动脉输注抗癌药物后, 仍有一些药物自肝静脉溢出至外周血及其他器官造成副作用, 如心肌毒性、骨髓抑制等, 进而影响其疗效. 我们通过犬肝动脉注入阿霉素的同时使用静脉血液灌流, 观察动脉输注抗癌药物后, 外周血中抗癌药物浓度及其副作用, 结果证明: 对照组的犬周围血中阿霉素浓度明显高于加入NK-107树脂及日本活性碳装置进行血液灌流的实验组, 且其外周血中WBC, RBC, Hb, Pt明显降低, 心肌酶显著升高, 提示用阿霉素动脉输注治疗肝癌的同时进行装有NK-107树脂及日本活性碳装置

表 2 犬灌流前, 后心肌酶变化($n=3$, $\bar{x} \pm s$, $\mu\text{kat} \cdot \text{L}^{-1}$)

分组	LDH			CPK-MB			α -HBDH		
	0 h	24 h	72 h	0 h	24 h	72 h	0 h	24 h	72 h
灌流组 I	0.8±0.4	0.9±0.4	0.9±0.4	16.8±11.2	11.9±6.4	8.2±4.5	0.9±0.3	1.0±0.3	0.8±0.3
灌流组 II	1.0±0.3	1.1±0.3	1.1±0.1	9.7±9.3	4.3±3.7	2.6±2.3	1.4±0.5	1.9±0.6	2.7±2.3
对照组	0.8±0.1	1.6±0.2 ^a	3.1±0.1 ^b	11.1±10.7	23.9±12.9 ^a	33.7±10.4 ^b	1.4±0.1	2.7±0.3 ^a	8.5±0.3 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, vs 灌流前.

表 3 犬灌流前, 后外周血 WBC, Pt, RBC, Hb 比较($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

分组	0 d				3 d				7 d				14 d			
	WBC Pt ×10 ⁹ ·L ⁻¹		RBC Hb ×10 ¹² ·L ⁻¹ g·L ⁻¹		WBC Pt ×10 ⁹ ·L ⁻¹		RBC Hb ×10 ¹² ·L ⁻¹ g·L ⁻¹		WBC Pt ×10 ⁹ ·L ⁻¹		RBC Hb ×10 ¹² ·L ⁻¹ g·L ⁻¹		WBC Pt ×10 ⁹ ·L ⁻¹		RBC Hb ×10 ¹² ·L ⁻¹ g·L ⁻¹	
灌流组 I	12.2±1.6	155±14	5.7±1.5	126±14	11.3±2.1	131±12	5.4±2.3	111±12	10.3±2.0	144±10	5.5±2.6	123±13	11.5±1.7	156±11	5.7±1.6	125±12
灌流组 II	15.5±3.5	141±38	5.7±2.4	115±7	12.8±1.9	126±26	5.0±1.2	100±9	13.6±2.1	136±28	5.5±2.4	108±24	14.7±2.3	142±27	5.6±2.3	118±33
对照组	16.3±4.2	131±38	5.9±1.6	131±28	13.6±2.1	136±29	5.5±2.7	108±49	8.5±5.4 ^a	77±35 ^a	4.8±1.2 ^a	94±27 ^a	6.2±4.4 ^b	69±39 ^b	5.2±1.6 ^b	109±28 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, vs 灌流前

表 4 犬灌流前, 后肝, 肾功能比较($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

分组	ALT($\text{nkat} \cdot \text{L}^{-1}$)		AST($\text{nkat} \cdot \text{L}^{-1}$)		TBil($\text{nkat} \cdot \text{L}^{-1}$)		BUN($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		Cr($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	
	0 d	14 d	0 d	14 d	0 d	14 d	0 d	14 d	0 d	14 d
灌流组 I	589±141	645±178	917±449	978±403	267±33	272±35	2.6±0.8	2.6±0.5	69±11	77±18
灌流组 II	733±333	789±386	817±335	845±187	256±19	278±10	2.4±0.7	3.2±0.7	64±7	67±20
对照组	322±54	411±123	417±232	2 473±284 ^a	233±33	283±17	2.7±1.1	4.1±0.5	39±21	59±16

^a $P < 0.05$, vs 灌流前.

进行静脉血液灌流. 对降低阿霉素的毒副作用有较好效果.

1980年以来, 国外学者逐步开展了血液净化技术与抗癌治疗的联合应用, 证明在抗癌药物外周血浓度减轻副作用方面起一定作用. 但报道较少, 需进一步深入研究. 抗癌药物的选择会直接影响抗癌疗效, 因此选择抗癌药物很关键. 自从 Olweny 应用阿霉素(adriamycin, ADM) 治疗肝癌有效以来, 被国内学者广泛应用^[30-35], 并被普遍认为是最有效的药物, 但是其化疗副作用严重限制了临床应用. 因此血液灌流降低外周血药浓度, 减少药物在肝外组织累积, 对于减轻阿霉素的毒性作用有重大意义. 我们证实: 杂种犬血液灌流中, 在灌流组 I, 灌流组 II 由于由肝静脉溢出的 ADM 被充分黏附, 从而进入体循环较少, 对外周产生的副作用会减低, 包括心肌毒性、骨髓抑制均低于对照组, 而肝肾功能两组无显著性差异, 对照组 AST 显著高于灌流前, 这是由于 AST 不仅存在于肝细胞中更主要存在于心肌细胞中, 由于对照组外周血阿霉素浓度较高, 对心肌细胞损伤所致. 因此可以认为灌流组及对照组对肝功能损伤轻微. 故我们认为阿霉素肝动脉输注与血液灌流二者联合应用, 能够减低外周血阿霉素浓度, 降低其毒副作用, 为临床对晚期肝癌的治疗提供了实验理论依据, 特别是开辟了一条降低抗癌药物毒副作用治疗晚期肝癌的新途径.

4 参考文献

- 1 汤钊猷. 中国肝癌临床研究进展. 华人消化杂志 1998;6:1013-1016
- 2 Fan J, Wu ZQ, Tang ZY, Zhou J, Qiu SJ, Ma ZC, Zhou XD, Ye SL. Multimodality treatment in hepatocellular carcinoma patients with tumor thrombi in portal vein. *World J Gastroenterol* 2001;7:28-32
- 3 Johnson PJ. Systemic chemotherapy of liver tumors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:116-124
- 4 Fan J, Ten GJ, He SC, Guo JH, Yang DP, Wang GY. Arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 1998;4:33-37
- 5 Li L, Yan LN, Chen XL, Lu WS, Xie XD, Wu YT. Hepatic adenylate energy charge levels in patients with hepatoma after hepatic artery embolization. *World J Gastroenterol* 1998;4:109-111
- 6 Li L, Wu PH, Li JQ, Zhang WZ, Lin HG, Zhang YQ. Segmental transcatheter arterial embolization for primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 1998;4:511-512
- 7 Sangro B, Rios R, Bilbao I, Belouqui O, Herrero JJ, Quiroga J, Prieto J. Efficacy and toxicity of intra-arterial cisplatin and etoposide for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62:293-298
- 8 程剑华, 吴万垠, 刘伟胜, 常钢, 刘宇龙, 杨志刚, 李柳宁, 周红. 莪术油肝动脉灌注栓塞治疗原发性肝癌 17 例. 世界华人消化杂志 1999;7:92
- 9 李柳宁, 徐凯, 吴万垠, 朱迪盈, 罗海英, 汤湘江, 王峻松. 加味甘露消毒丹方对原发性肝癌介入治疗后毒副反应 34 例. 世界华人消化杂志 2000;8:483-484
- 10 贾雨辰, 田建明, 王振堂, 陈栋, 叶华, 刘崎, 杨继金, 孙飞, 林琳, 陆建平, 王飞, 程红岩. 肝癌万次介入治疗的回顾. 华人消化杂志 1998;6:2-3
- 11 Liu L, Jiang Z, Teng GJ, Song JZ, Zhang DS, Guo QM, Fang W, He SC, Guo JH. Clinical and experimental study on regional administration of phosphorus 32 glass microspheres in treating hepatic carcinoma. *World J Gastroenterol* 1999;5:492-505
- 12 Wu ZQ, Fan J, Qiu SJ, Zhou J, Tang ZY. The value of postoperative hepatic regional chemotherapy in prevention of recurrence after radical resection of primary liver cancer. *World J Gastroenterol* 2000;6:131-133
- 13 凌昌全, 陈吉吉, 朱德增, 俞超芹, 黄雪强, 翟笑枫, 万旭英, 李瑾,

- 陈坚, 沈峰, 杨广顺, 吴孟超. 中西医结合治疗中晚期原发性肝癌 313 例. 世界华人消化杂志 2001;9:114-115
- 14 Kemeny N, Fata F. Hepatic-arterial chemotherapy. *Lancet Oncol* 2001;2:418-428
- 15 卢云, 石景森. 肝动脉化疗栓塞术后死亡病例 31 例. 华人消化杂志 1998;6:6
- 16 Sithinamsuwan P, Piratvisuth T, Tanomkiat W, Apakupakul N, Tongyoo S. Review of 336 patients with hepatocellular carcinoma at songklanagarind hospital. *World J Gastroenterol* 2000;6:339-343
- 17 王红梅, 廖国清, 李虎城, 戴海峰, 解国清, 邹建军, 许红兵. 肝动脉灌注化疗 / 栓塞治疗中晚期肝癌 32 例. 世界华人消化杂志 1999;7:684
- 18 罗运权, 王义, 陈汉, 吴孟超. 术前肝动脉化疗栓塞对可切除肝癌患者术后生存率的影响. 世界华人消化杂志 2001;9:468-469
- 19 Barnett KT, Malafa MP. Complications of hepatic artery infusion: a review of 4580 reported cases. *Int J Gastrointest Cancer* 2001;30:147-160
- 20 Ensminger WD. Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy: pharmacologic principles. *Semin Oncol* 2002;29:119-125
- 21 张志友, 钱绍诚. NK107 树脂、日本活性炭对外周血中阿霉素黏附效果的实验研究. 天津医科大学学报 2000;6:6-9
- 22 张志友, 张文怡, 李宏伟, 钱绍诚. 反相高效液相色谱法检测组织中阿霉素含量的实验研究. 武警医学院学报 2000;9:37-40
- 23 Guo WP, Zhang HX, Wang ZM, Wang YQ, Ni DH, Li WX, Guan Y. DSA analysis of hepatic arteriovenous fistula concurrent with hepatic cancer and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2000;6:872-876
- 24 陈江浩, 王执民, 吴道澄, 徐山淡, 陈海微, 文爱东. 肝动脉灌注阿霉素毫微粒在荷肝癌鼠体内的药物分布及药效研究. 华人消化杂志 1998;6:1048-1051
- 25 Tokairin Y, Maruyama M, Baba H, Yoshida T, Kure N, Nagahama T, Ebuchi M. Pharmacokinetics of "subselective" arterial infusion chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:1795-1798
- 26 Seno H, Ito K, Kojima K, Nakajima N, Chiba T. Efficacy of an implanted drug delivery system for advanced hepatocellular carcinoma using 5-fluorouracil, epirubicin and mitomycin C. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:811-816
- 27 Hwu WJ, Salem RR, Pollak J, Rosenblatt M, D' Andrea E, Leffert JJ, Faraone S, Marsh JC, Pizzorno G. A clinical-pharmacological evaluation of percutaneous isolated hepatic infusion of doxorubicin in patients with unresectable liver tumors. *Oncol Res* 1999;11:529-537
- 28 Sturgill MG, Brenner DE, August DA. Augmentation of hepatic doxorubicin extraction with extracorporeal filtration avoids the dose-dependent, nonlinear increase in AUC observed with systemic administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;41:193-200
- 29 刘宇虎, 钮振. 不同途径给表阿霉素及联用血液灌流的临床意义. 华人消化杂志 1998;6:510-513
- 30 毛华, 宋卫生, 赵敏芳, 袁爱力. TAE 加³²P 内照射治疗原发性肝癌肝血液动力学变化. 华人消化杂志 1999;7:87-88
- 31 Wang W, Qin SK, Chen BA, Chen HY. Experimental study on antitumor effect of arsenic trioxide in combination with cisplatin or doxorubicin on hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2001;7:702-705
- 32 Uotani H, Yamashita Y, Masuko Y, Shimoda M, Murakami A, Sakamoto T, Tazawa K, Tsukada K. A case of resection under the IVC-atrial venovenous bypass of a hepatoblastoma after intraarterial chemotherapy. *J Pediatr Surg* 1998;33:639-641
- 33 Ku Y, Tominaga M, Iwasaki T, Fukumoto T, Muramatsu S, Kusunoki N, Sugimoto T, Suzuki Y, Kuroda Y, Saitoh Y. Efficacy of repeated percutaneous isolated liver chemoperfusion in local control of unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1961-1965
- 34 Tanaka K, Shimada H, Togo S, Takahashi T, Endo I, Sekido H, Yoshida T. Use of transcatheter arterial infusion of anticancer agents with lipiodol to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1083-1088
- 35 Link KH, Kornmann M, Butzer U, Leder G, Sunelaitis E, Pillasch J, Salonga D, Danenberg KD, Danenberg PV, Beger HG. Thymidylate synthase quantitation and in vitro chemosensitivity testing predicts responses and survival of patients with isolated nonresectable liver tumors receiving hepatic arterial infusion chemotherapy. *Cancer* 2000;89:288-296



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

