

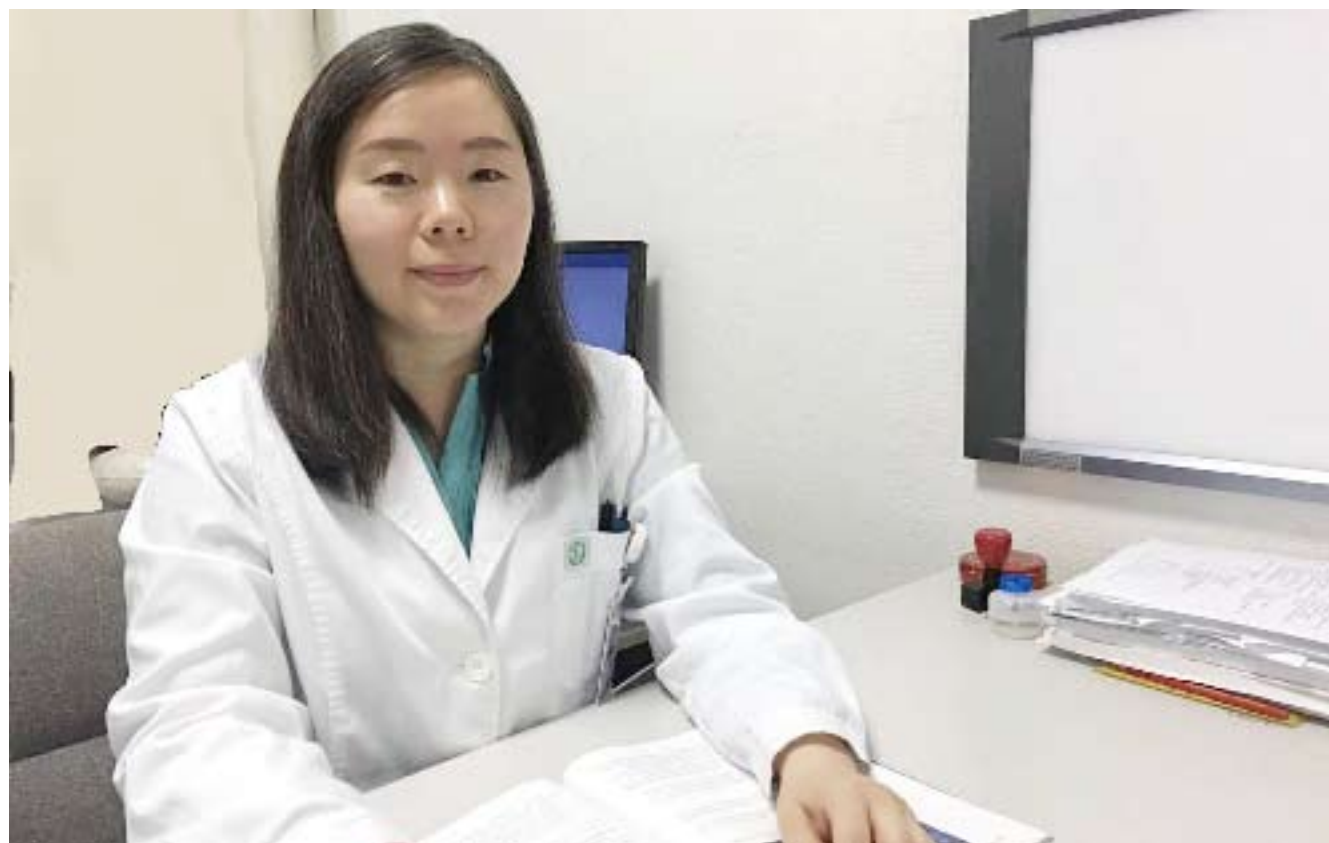
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 4 月 28 日 第 27 卷 第 8 期 (Volume 27 Number 8)



8/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



基础研究

- 477 姜黄素调节miR-133a表达对肝癌细胞迁移和侵袭的影响
袁洪波, 孟佩盈, 戚柳杰
- 485 不同浓度¹³¹I-ELP近距离放射治疗兔VX2肝癌模型的实验研究
李茜, 刘欣培, 王多伟, 申一鸣, 贾强, 刘文天
- 494 miR-181a-5p调控LIF的表达调节胰腺腺泡细胞凋亡的分子机制
龚倩倩, 陈铁江

临床研究

- 503 超声造影在射频消融治疗常规超声不显示原发性肝细胞癌中的临床应用价值
周华玲, 唐潮浪
- 509 根据*H. pylori*培养药敏治疗*H. pylori*感染无效患者危险因素分析
朱德斌, 吴金明

文献综述

- 515 细胞外囊泡在肝纤维化诊治中的研究进展
赵佳伟, 王玉刚, 施敏
- 521 肠神经胶质细胞形态学研究方法进展
许英, 谢明征

会议纪要

- 527 2019年第28届亚太肝病研究学会年会纪要
朱传武

临床实践

- 530 动态三维超声造影评估原发性肝细胞癌射频消融后的近期疗效
张丹, 周华玲, 唐潮浪

病例报告

- 535 ERCP处理Caroli's病合并胆道感染: 1例案例报告和文献综述
梅剑锋, 王征, 张筱凤, 陆磊

消 息

- 484 《世界华人消化杂志》修回稿须知
402 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
508 《世界华人消化杂志》正文要求
514 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
526 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

杨薇, 北京大学肿瘤医院主任医师, 教授. 北京大学医学部博士毕业, 美国哈佛医学院博士后. 以“影像引导射频治疗肝癌的精准治疗方案”为研究主线, 在肝癌的早期诊断, 胸肺肿瘤超声诊断, 射频消融与纳米靶向载药的联合治疗机制及临床转化方面进行系列创新性研究. 发表学术论文145篇, 以第一或责任作者发表SCI论文25篇. 主持国家级及北京市课题9项. 获得北京市科学技术二等奖2项, 北京市高层次创新创业领军人才以及国际学术奖励4项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

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

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-04-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

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: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

巴伊世登出版有限公司

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

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部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.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 8 Apr 28, 2019

BASIC RESEARCH

- 477 Curcumin up-regulates miR-133a expression to inhibit hepatocellular carcinoma cell migration and invasion
Yuan HB, Meng PY, Qi LJ
- 485 Brachytherapy using elastin-like polypeptide with different concentration of ^{131}I for treatment of VX2 liver tumor in rabbits
Li Q, Liu XP, Wang DW, Shen YM, Jia Q, Liu WT
- 494 MiR-181a-5p down-regulates LIF expression to inhibit apoptosis of pancreatic acinar cells
Gong QQ, Chen TJ

CLINICAL RESEARCH

- 503 Clinical value of contrast-enhanced ultrasound in radiofrequency ablation for primary hepatocellular carcinoma undetectable by conventional ultrasound
Zhou HL, Tang CL
- 509 Risk factors for treatment ineffectiveness in patients with *H. pylori* infection undergoing eradication treatment according to drug susceptibility testing results
Zhu DB, Wu JM

REVIEW

- 515 Role of extracellular vesicles in diagnosis and treatment of liver fibrosis.
Wang YG, Shi M
- 521 Advances in morphologic study of enteric glial cells
Xu Y, Xie MZ, Liang GG

Conference Summary

- 527 Summary of the 28th annual conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver
Zhu CW

CLINICAL PRACTICE

- 530 Evaluation of short-term efficacy of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma by dynamic three-dimensional contrast-enhanced ultrasound
Zhang D, Zhou HL, Tang CL

CASE REPORT

- 535 ERCP for treatment of Caroli's disease complicated with biliary infection: A case report and review of the literature
Mei JF, Wang Z, Zhang XF, Lu L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 8 Apr 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Wei Yang, Chief Physician, Professor of Peking University Cancer Hospital, 52 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date April 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

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: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

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

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

不同浓度¹³¹I-ELP近距离放射治疗兔VX2肝癌模型的实验研究

李茜, 刘欣培, 王多伟, 申一鸣, 贾强, 刘文天

李茜, 刘文天, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

刘欣培, 天津市第五中心医院消化科 天津市 300450

王多伟, 天津医科大学总医院普外科 天津市 300052

申一鸣, 贾强, 天津医科大学总医院核医学科 天津市 300052

李茜, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究.

基金项目: 本文受天津市科委慢性病防治科技重大专项, No. 17ZXMFSY00210; 天津市卫计委卫生行业重点攻关项目, No. 15KG149.

作者贡献分布: 本研究由刘文天提出设计理念并指导完成; 实验与数据分析由李茜、刘欣培、王多伟、申一鸣及贾强共同完成; 文章由李茜撰写.

通讯作者: 刘文天, 教授, 主任医师, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科. lwentian64@163.com
电话: 022-60363800

收稿日期: 2019-02-16

修回日期: 2019-03-13

接受日期: 2019-03-24

在线出版日期: 2019-04-28

Brachytherapy using elastin-like polypeptide with different concentrations of ¹³¹I for treatment of VX2 liver tumor in rabbits

Qian Li, Xin-Pei Liu, Duo-Wei Wang, Yi-Ming Shen, Qiang Jia, Wen-Tian Liu

Qian Li, Wen-Tian Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Xin-Pei Liu, Department of Gastroenterology, the Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

Duo-Wei Wang, Department of General Surgery, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Yi-Ming Shen, Qiang Jia, Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: Tianjin Science and Technology Commission's Major Project on Chronic Disease Prevention and Control, No. 17ZXMFSY00210; Tianjin Health and Family Planning Commission, No. 15KG149.

Corresponding author: Wen-Tian Liu, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. lwentian64@163.com

Received: 2019-02-16

Revised: 2019-03-13

Accepted: 2019-03-24

Published online: 2019-04-28

Abstract

BACKGROUND

Brachytherapy is a targeted radiation therapy for cancer. The elastin-like peptide (ELP) is a genetically engineered peptide that has unique advantages such as self-assembly, temperature responsiveness, and non-immunogenicity, which make it possible to become the carrier of the radionuclide ¹³¹I.

AIM

To evaluate the effectiveness of brachytherapy in a rabbit model of VX2 liver tumor using elastin-like polypeptide as a radionuclide ¹³¹I carrier and compare the effectiveness of ¹³¹I-ELP at different radioactive concentrations to provide evidence for its clinical application.

METHODS

ELP as a carrier was labeled with ¹³¹I by the iodogen method, and different concentrations of ¹³¹I-ELP were prepared. Under ultrasound guidance, different concentrations of ¹³¹I-ELP and ELP solution were

randomly injected into 15 rabbits with VX2 liver tumor for brachytherapy and blank control observation. The rabbits were divided into the following groups: high-dose radiation group (injection with 100 mCi/mL ¹³¹I-ELP; group H, $n = 5$); low-dose radiation group (injection with 50 mCi/mL ¹³¹I-ELP; group L, $n = 5$); and blank control group (injection with ELP solution; group C, $n = 5$). Periodic biochemical and sonographic examinations were performed to assess the therapeutic efficacy after treatment. Single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) was additionally performed in the treatment groups. The natural survival time of animals in the three groups was determined. In addition, histopathological examination was performed.

RESULTS

The survival time of animals was the longest in group H (61.4 d \pm 10.50 d) and the shortest (39.2 d \pm 5.63 d) in group C. The survival time of animals in group L was 52.6 d \pm 8.85 d. Significant differences were observed in the survival time among the three groups ($P < 0.05$). At 7 and 14 d after treatment, SPECT/CT showed that ¹³¹I-ELP was continuously localized in liver tumors in groups H and L. The tumor growth rates in groups H and L were significantly lower than that in group C ($P < 0.05$). Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) at 14 d after treatment in groups H and L were significantly lower than those in group C ($P < 0.05$). At 7 d after treatment, ALT level in group L was significantly lower than that in group H ($P < 0.05$). At 14 d after treatment, AST value in group L was significantly lower than that in group H ($P < 0.05$), suggesting that group L is better than group H with regard to ameliorating ALT and AST levels ($P < 0.05$). There were no significant differences in Hb or RBC levels between the three groups at 7 and 14 d after treatment. Histopathological examination showed that normal tissues around the tumor in group H were destroyed; proliferation of cord-like fibers, expansion of hepatic sinus, and dilatation of small bile ducts in the portal area were observed. In group L, no radioactive damage was observed in normal liver tissues around the tumor.

CONCLUSION

¹³¹I-ELP brachytherapy has curative effects in inhibiting tumor growth. ¹³¹I-ELP at a radiation dose of 100 mCi/mL inhibits tumor growth better than ¹³¹I-ELP at a radiation dose of 50 mCi/mL; however, the higher dose causes greater radiation damage to normal liver tissues around the tumor.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver tumor; Rabbit VX2 tumor model; ¹³¹I;

Elastin-like peptide; Radioactive concentration

Li Q, Liu XP, Wang DW, Shen YM, Jia Q, Liu WT. Brachytherapy using elastin-like polypeptide with different concentration of ¹³¹I for treatment of VX2 liver tumor in rabbits. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(8): 485-493

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i8/485.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i8.485>

摘要

背景

近距离放射治疗是治疗癌症的靶向放射疗法, 类弹性蛋白多肽(elastin-like peptide, ELP)是一种人工合成的弹性蛋白, 其具有的自组装性、温度响应性和非免疫原性等独特优势, 为其成为放射性核素¹³¹I的载体提供了可能。

目的

制备放射性核素¹³¹I标记的ELP, 研究不同放射性浓度¹³¹I-ELP对兔VX2肝癌模型近距离放射治疗的有效性及其差异性, 为其临床应用提供依据。

方法

应用Iodogen法对ELP进行¹³¹I碘化标记, 制备100 mCi/mL和50 mCi/mL放射浓度的¹³¹I-ELP; 在B超引导下将不同浓度¹³¹I-ELP药物及ELP溶液随机注入15只VX2模型兔的肝肿瘤内进行近距离放射性治疗及空白对照观察, 以注入100 mCi/mL ¹³¹I-ELP为高放射浓度治疗组(H组, $n = 5$); 注入50 mCi/mL ¹³¹I-ELP为低放射浓度治疗组(L组, $n = 5$)及注入ELP溶液为空白对照组(C组, $n = 5$)。治疗后, 定期行B超及血液学检查以观察治疗效果, 治疗组行单光子发射计算机断层扫描/计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography/computed tomography, SPECT/CT)检查, 观察三组动物的自然生存时间和病理学检查。

结果

H组的动物生存期最长(61.4 d \pm 10.50 d), L组的动物生存期为(52.6 d \pm 8.85 d), C组的动物生存期最短(39.2 d \pm 5.63 d), 三组之间有显著差异($P < 0.05$)。治疗后7 d、14 d, SPECT/CT示治疗组的放射性持续位于肿瘤内部。H和L组的肿瘤生长率显著低于C组($P < 0.05$)。H和L组治疗后7 d、14 d肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)显著低于C组($P < 0.05$)。治疗后7 d L组的ALT水平显著低于H组($P < 0.05$); 治疗后14 d, L组AST数值显著低于H组($P < 0.05$), 提示H组的肝功能受损更严重。治疗后7 d、14 d三组Hb、RBC计数无显著差异。病理组织学检查示H组癌旁正常肝组织存在小叶中央静脉淤血、肝窦及汇管区小胆管扩张、肝内纤维增生, 在肿瘤组织内发现大片状坏死。L组的癌旁正常组织则仅见少

量纤维增生。

结论

¹³¹I-ELP近距离放射疗法可杀伤肝癌细胞, 放射性浓度为100 mCi/mL的¹³¹I-ELP较50 mCi/mL的杀伤作用更强, 但其放射性损伤也更大。

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 兔VX2肿瘤模型; ¹³¹I; 类弹性蛋白多肽; 放射性浓度

核心提要: 类弹性蛋白多肽(elastin-like peptide, ELP)作为一种新型生物医学材料, 一直是近年来药物载体、药物控释研究领域的热点, 本研究拟探讨其作为放射性核素¹³¹I的载体近距离放射治疗兔的VX2肝癌模型的有效性及其不同放射性浓度¹³¹I-ELP疗效的差异性。

李茜, 刘欣培, 王多伟, 申一鸣, 贾强, 刘文天. 不同浓度¹³¹I-ELP近距离放射治疗兔VX2肝癌模型的实验研究. 世界华人消化杂志 2019; 27(8): 485-493

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i8/485.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i8.485>

0 引言

世界上每年约有75万肝癌新发病例, 其中一半发生在中国。原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 是和社会和人民沉重的负担^[1]。肝癌的治疗方法主要有手术、放疗、化疗、局部射频消融和肝移植等, 但其复发率高、预后差预示着现有治疗方法的局限性^[2]。放射性粒子植入是肝癌局部治疗的有效方法, 其通过持续低剂量辐射, 能最大程度杀伤肿瘤细胞^[3]。为使剩余正常肝组织能够得到再生, 放疗野的设计便成为放射性粒子植入的关键, 类弹性蛋白多肽(elastin-like peptide, ELP)因其可注射、可自组装、可降解及良好的生物相容性^[4,5], 有望成为新型核素载体。本实验拟探讨ELP作为放射性核素¹³¹I的载体近距离放射治疗兔VX2肝癌模型的有效性及其不同放射性浓度治疗效果的差异性。

1 材料和方法

1.1 材料 VX2荷瘤兔2只(南京市华兔生物有限公司); 健康新西兰大白兔18只, 雌雄各半, 平均体质量3.5-4.5 kg, 月龄3-4 mo(天津市奥臣实验动物销售有限公司); 1%碘化钾口服液(天津医科大学总医院); Na-I¹³¹溶液(天津医科大学总医院); ELP由美国Duke大学生物医学工程系设计合成, 分子量为50 kDa, 其含有120个五肽(VPGXG)重复序列, 相变温度为23.82 °C, 羧

基端添加7个酪氨酸残基以便于同位素的标记^[6]; 无菌实验台; 兔解剖台; 高压灭菌器; 动物手术器械包; 游标卡尺; ALOKA Prosound超声诊断仪; Discovery NM/CT 670单光子发射计算机断层扫描/计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography/computed tomography, SPECT/CT); 无菌纱布; 无菌洞巾; 注射器; 采血针等, 以上仪器由天津医科大学总医院提供。

1.2 方法

1.2.1 建立兔肝癌模型, 检测治疗前的基线指标: 采用直视下肿瘤组织小块包埋法建立兔VX2肝癌模型(图1), 应用B超监测肝脏肿瘤的生长情况, 将建模14 d经B超检查确认有肝癌生长的动物随机分为高放射浓度治疗(H)组($n = 5$), 低放射浓度治疗(L)组($n = 5$)和空白对照(C)组($n = 5$), 记录建模14 d后瘤体最长径(a)和最短径(b), 按照体积计算公式($V = 1/2 \times ab^2$)计算出肿瘤体积; 经耳缘静脉采取兔外周静脉血, 使用血液分析仪检测血常规, 使用全自动生化分析仪检测兔丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST); 于治疗前一周至治疗结束在动物饮用水中加入1%碘化钾, 以防其甲状腺摄取放射性碘。

1.2.2 制备¹³¹I-ELP并检测其稳定性: 依据造模后14 d B超量取的肿瘤体积, 计算出所需¹³¹I-ELP的体积($40 \mu\text{L}/150 \text{ mm}^3$)^[6], 计算公式为 $V_{\text{药}} = V_{\text{瘤}}/150 \times 40$, H组所需 $\text{Na-I}^{131} = V_{\text{药}} \times 100$, L组所需 $\text{Na-I}^{131} = V_{\text{药}} \times 50$, 具体注射体积见(表1), 采用iodogen法对ELP进行¹³¹I碘化标记并配置成放射性浓度为50 mCi/mL及100 mCi/mL溶液, 置于冰浴中备用; 使用同位素纸层析法分别于配置后0 h, 24 h, 48 h, 72 h和96 h测定¹³¹I-ELP的放射化学纯度, 以评估其体外稳定性。

1.2.3 放射治疗: 实验兔麻醉(10%水合氯醛溶液, 5 mL/kg腹腔注射), 在B超引导下定位肝脏肿瘤, 确定穿刺的部位、方向及深度, 避开血管, 分别将放射性浓度为50 mCi/mL、100 mCi/mL ¹³¹I-ELP溶液及ELP溶液注入肿瘤内, 停留60 s后拔针, 使用纱布进行加压包扎, 超声图像及治疗过程见(图2); H和L组动物注入药物后, 利用SPECT/CT扫描观察放射性药物是否成功植入。

1.2.4 影像学监测: 三组在治疗后7 d、14 d行B超检查, 量取肿瘤最长径和最短径, 得出肿瘤体积及肿瘤增长率; 分别于治疗后7 d、14 d为H、L组行SPECT/CT检查放射性¹³¹I的组织分布。

1.2.5 检测肝功能及血常规数值: 三组动物均于治疗后7 d和14 d在兔耳缘静脉取血, 采用全自动生化分析仪检测ALT与AST水平, 采用血液分析仪检测兔血常规。

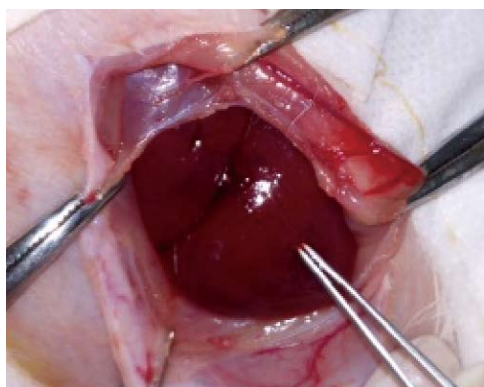


图1 直视下肿瘤组织小块包埋法建立肝癌模型。

1.2.6 记录动物生存期: 观察自肿瘤植入日起三组动物的自然生存时间。

1.2.7 病理组织学检查: 动物自然死亡后进行尸检, 离体观察肝脏肿瘤及其周围组织器官情况并进行组织病理学检查, 观察是否出现腹腔内出血及腹膜炎等并发症。

统计学处理 实验数据采用SPSS 23.0统计软件进行分析, 计量资料以mean±SD表示, 组间计量资料比较使用单因素方差分析; 两组间比较采用SNK(Student-Newman-Keuls)检验; $P<0.05$ 时有统计学意义。

2 结果

2.1 标记物体外稳定性 ¹³¹I-ELP在冰浴条件中存放96 h, 其放化纯度仍能维持在97.3%。

2.2 治疗前基线指标 H组、L组和C组治疗前(VX2肝癌建模后第14天)的肿瘤体积、肝功能(ALT、AST)和血常规(Hb、RBC)等基线指标无显著差异(表2和3)。

2.3 ¹³¹I在体内的分布 治疗后7 d、14 d的SPECT/CT结果显示治疗组的放射性持续位于肿瘤内部, 未见其它放射性摄取组织(图3)。

2.4 肿瘤生长变化 随着时间的推移, 治疗后三组肿瘤体积较治疗前均出现进行性增加(图4A和B), H组肿瘤生长率(tumor growth rate, TGR)最小, C组TGR最大, 三组比较有显著性差异($P<0.05$)。

2.5 生化检查 随着时间的推移, 治疗后H和L组动物的血清ALT、AST出现了先升高后降低的变化, C组ALT、AST数值则持续上升(图5)。治疗后7 d L组动物ALT数值最低, C组ALT数值最高, 三组差异有统计学意义($P<0.05$), C组AST数值显著高于H和L组($P<0.05$), 但H和L组的AST数值无显著差异; 治疗后14 d C组ALT数值显著高于H和L组($P<0.05$), 而H组和L组的ALT水平无显著差异, L组动物AST数值最低, C组AST数值最高, 三组差异具有统计学意义($P<0.05$)。三组动物Hb、RBC计数无显著差异(表4)。

2.6 动物自然生存期 分析自然生存时间(自肿瘤种植之日算起, 图6)发现, H组为 $61.4 \text{ d} \pm 10.50 \text{ d}$, L组为 $52.6 \pm 8.85 \text{ d}$, C组为 $39.2 \text{ d} \pm 5.63 \text{ d}$, 三组动物的生存期相比较有统计学差异($P<0.05$)。

2.7 尸体解剖 动物死亡后尸检发现, H组动物未见有腹膜炎和腹腔积液等并发症, L组一只(20%)出现腹膜炎, C组一只(20%)出现腹腔积液、一只(20%)出现肺转移。VX2肝癌与正常组织边界清晰, 瘤体呈圆形或椭圆形, 质硬, 切面中心可见黄白色干酪样坏死物(图7)。

2.8 病理组织学检查 H组可见肿瘤周围肝细胞变性坏死, 汇管区小胆管扩张, 肝窦及汇管区可见胶原纤维沉积, 肝内出现条索状纤维增生, 肿瘤组织内部见大片状坏死(图8A)。L组仅有少量纤维增生, 肿瘤组织内部见大片状坏死(图8B)。C组肿瘤组织被膜处可见明显纤维组织增生, 肿瘤组织内可见小片状坏死(图8C)。

3 讨论

肝癌是世界上癌症相关死亡的第二大原因, 过去二十年来, 与肝癌相关的年死亡率显著增加, 其中大多数来自亚太地区^[7]。因肝癌起病隐匿, 早期症状不典型, 有超过70%的肝癌患者发现即为中、晚期, 失去了手术切除的机会^[2], 这严重影响了肝癌患者的总体预后。因此, 肝癌的非手术治疗显得尤为重要。近距离放射治疗不受肿瘤位置和大小影响, 适用于大多数的肝癌患者^[8], 其植入的放射性粒子能够精准、持续地发出射线, 从而杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤的生长。¹³¹I因其可在短距离衰减并在目标部位保持较高的累计计量, 且能减少邻近正常组织损害等优点被广泛应用于肿瘤的治疗^[9]。有研究发现, 与单独应用射频消融术相比, 联合应用放射性¹²⁵I可显著降低小肝癌的复发率并延长其生存期^[10]。ELP是一种新型生物医学材料, 因其可逆温敏相变性、良好的组织相容性、可降解性等优点, 一直是近年来药物载体、药物控释研究领域的热点^[11,12]。我们的前期研究发现, 应用ELP作为一种内镜黏膜下剥离术的黏膜注射液, 可持久地维持黏膜厚度并减少出血量, 有利于黏膜的剥离和切除^[13]。凝胶状的ELP在体内可以存留7 d以上,¹³¹I的有效半衰期为3.5-5 d, 一般4个半衰期后放射性残留基本消失, 根据SPECT/CT显示, 治疗14 d后¹³¹I仍持续位于肿瘤内。ELP这一特性大大减少了放射性物质的迁移, 从而更精准地杀伤肿瘤细胞。使用¹³¹I-ELP对人前列腺癌裸鼠移植瘤进行近距离放射治疗, 发现植入一周后¹³¹I-ELP的瘤内保存率高达85%, ¹³¹I-ELP能有效延缓肿瘤生长及延长裸鼠的生存时间^[6]。动物实验发现, 以ELP为载体携带¹³¹I对兔VX2肝癌进行放射性治疗可显著抑制肿瘤生长并改善肝功能^[14]。本次研究在B超引导下将

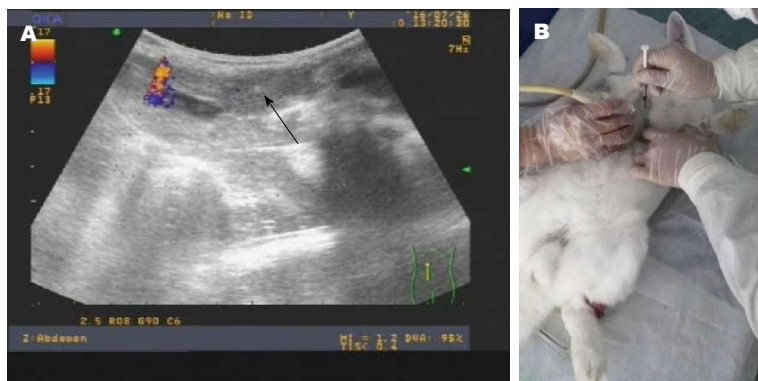


图 2 瘤内注射¹³¹I-类弹性蛋白多肽的过程. A: B超显示穿刺针已刺入肿瘤内部; B: 向瘤内注射药物的操作.

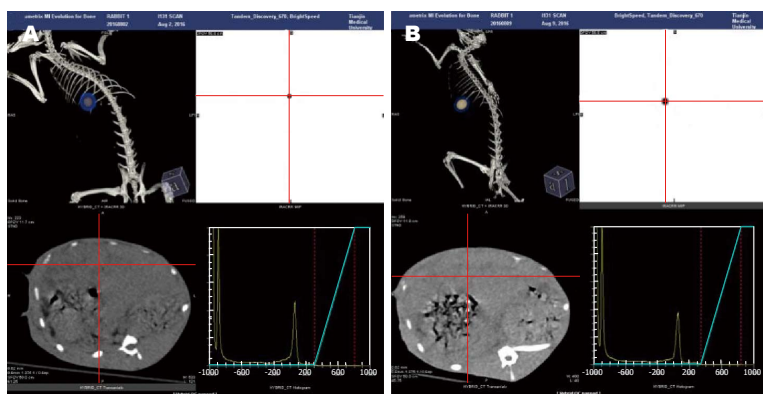


图 3 高放射性浓度治疗组和低放射性浓度治疗组治疗后的SPECT/CT图像. A: 治疗后7 d的SPECT/CT 图像; B: 治疗14 d后的SPECT/CT图像. H组: 高放射性浓度治疗组; L组: 低放射性浓度治疗组.

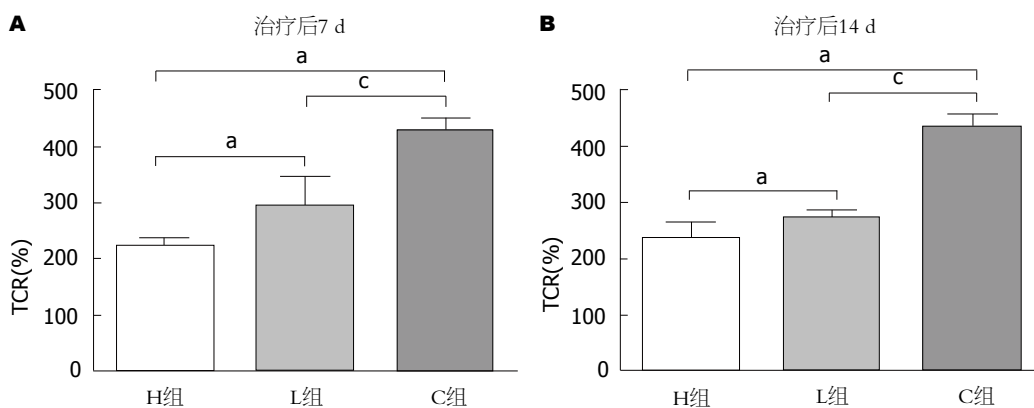


图 4 三组动物治疗后7 d(A)、14 d(B)的肿瘤增长率. TGR: 肿瘤增长率; H组: 高放射性浓度治疗组; L组: 低放射性浓度治疗组; C组: 对照组. * $P < 0.05$, 与H组比较; * $P < 0.05$, 与L组比较.

放射性¹³¹I-ELP直接注入动物的肝肿瘤内, 不经血液循环代谢, 提高了¹³¹I在肿瘤局部的治疗效果. 分析实验中的TGR结果发现, 与C组相比, 100 mCi/mL、50 mCi/mL两种放射性浓度的¹³¹I-ELP均可抑制肿瘤生长, 且放射性浓度较高的H组的肿瘤抑制效果更强. 分析治疗前后血中AST、ALT水平的变化, 发现在治疗后7 d, H、L组的AST、ALT水平升高而后在治疗后14 d下降, 原因可能为¹³¹I的有效半衰期为3.5-5 d, 放射性核素的第一个

半衰期杀伤作用最强, 使癌旁正常肝细胞变性坏死, 因此, ALT、AST出现短暂上升, 随着放射性核素的衰减, ALT、AST水平逐渐下降, 因此, 我们认为¹³¹I-ELP可改善肝功能的恶化, 其中放射性浓度为50 mCi/mL的L组的治疗效果更佳, 镜下观察病理组织切片发现, H组的癌旁正常肝组织破坏较L组严重, 分析原因可能为100 mCi/mL的H组对癌旁正常组织的损伤更大. 分析治疗前后血Hb、RBC含量发现, ¹³¹I-ELP无骨髓抑制等副作用. 比较

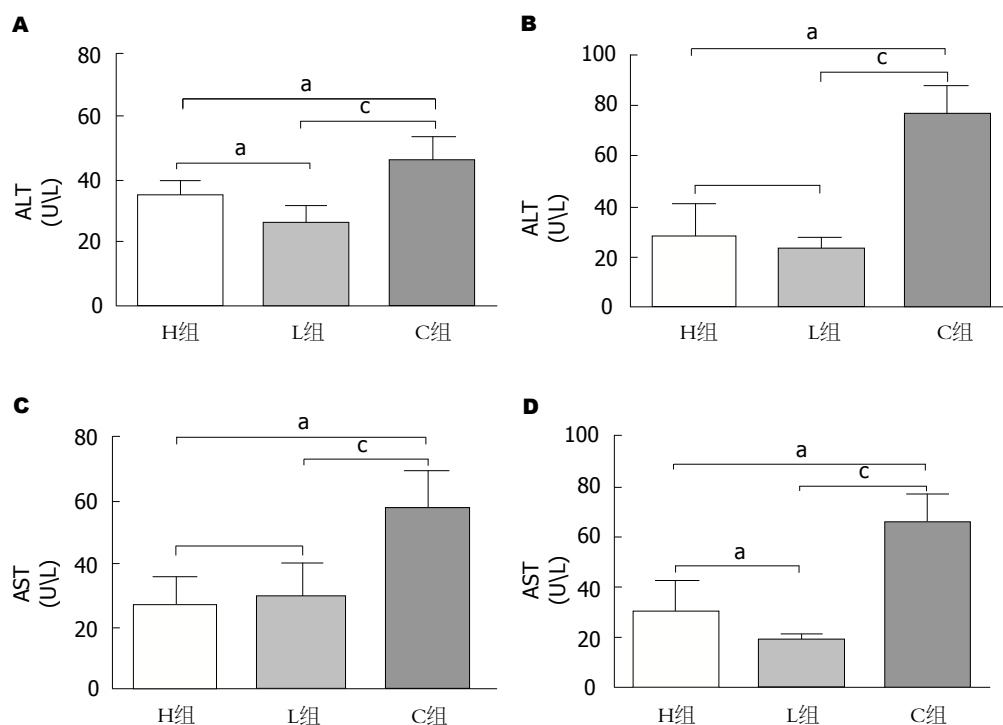


图 5 三组治疗后7 d、14 d的ALT与AST水平. A: 治疗后7 d ALT水平; B: 治疗后14 d ALT水平; C: 治疗后7 d AST水平; D: 治疗后14 d AST水平. AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; H组: 高放射性浓度治疗组; L组: 低放射性浓度治疗组; C组: 对照组. * $P < 0.05$, 与H组比较; * $P < 0.05$, 与L组比较.

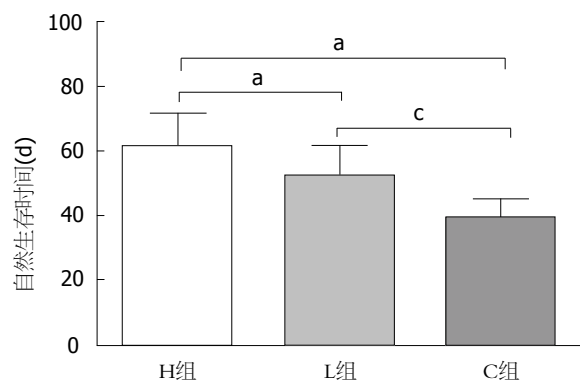


图 6 三组动物的自然生存时间. H组: 高放射性浓度治疗组; L组: 低放射性浓度治疗组; C组: 对照组. * $P < 0.05$, 与H组比较; * $P < 0.05$, 与L组比较.



图 7 肝脏肿瘤大体标本.

表 1 药物注射体积和¹³¹I的放射性活度

分组	放射性活度/mCi	¹³¹ I-ELP/ μ L
H组(100 mCi/mL ¹³¹ I-ELP溶液)	16.0	160
	15.2	152
	17.3	173
	14.4	144
	16.8	168
	8.8	176
L组 (50 mCi/mL ¹³¹ I-ELP溶液)	10.0	200
	10.4	208
	9.2	184
	9.6	192
	—	160
C组 (ELP溶液)	—	208
	—	189
	—	152
	—	181

ELP: 类弹性蛋白多肽; H组: 高放射性浓度治疗组; L组: 低放射性浓度治疗组; C组: 对照组.

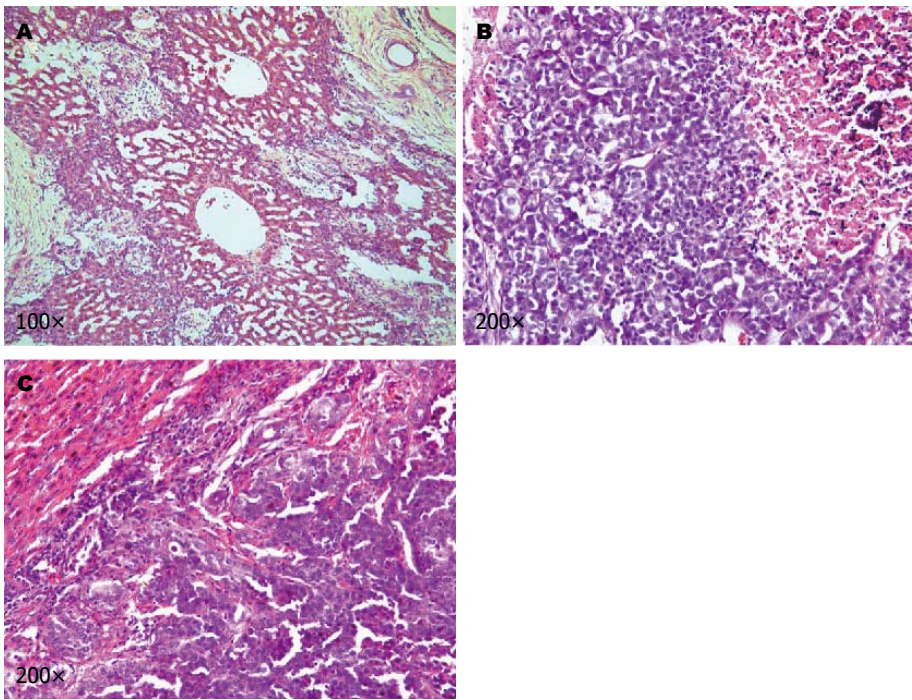


图 8 三组肝脏肿瘤HE染色结果. A: 高放射性浓度治疗组; B: 低放射性浓度治疗组; C: 对照组.

实验动物生存期可见, ¹³¹I-ELP放射性治疗可延长肝癌动物的生存时间, 且放射性浓度越高, 生存期越长.

总之, ¹³¹I-ELP可抑制肝癌细胞的生长、延缓肝功能的恶化、延长动物生存时间且无骨髓抑制等副作用, 说明¹³¹I-ELP近距离放射疗法对兔VX2肝癌具有肯定的

疗效; 其中放射性浓度为100 mCi/mL的¹³¹I-ELP抑癌效果更强, 但也对癌旁正常肝组织造成了更大的伤害. 因此, 还需进一步实验以优化放疗药物的浓度或增加治疗频率, 使¹³¹I-ELP对肝癌的近距离放射疗法的安全性和有效性达到平衡, 令患者获得最大的收益.

表 2 治疗前的肿瘤大小

治疗前基线指标	最大径(cm)	最小径(cm)	体积(cm ³)
H组	1.48 ± 0.09	0.90 ± 0.05	0.60 ± 0.06
L组	1.50 ± 0.12	0.99 ± 0.07	0.72 ± 0.06
C组	1.35 ± 0.05	1.00 ± 0.10	0.69 ± 0.14
F值			2.18
P值			0.16

H组: 高放射性浓度治疗组; L组: 低放射性浓度治疗组; C组: 对照组.

表 3 治疗前基线肝功能、血常规数值

治疗前基线指标	AST(U/L)	ALT(U/L)	Hb(g/L)	RBC(×10 ¹² /L)
H组	42.75 ± 15.88	35.25 ± 9.88	118.00 ± 5.89	5.92 ± 0.39
L组	34.25 ± 7.50	23.75 ± 5.32	121.50 ± 7.33	5.60 ± 0.36
C组	41.50 ± 11.82	36.00 ± 8.41	121.25 ± 7.37	5.89 ± 0.55
F值	0.56	2.88	0.32	0.65
P值	0.59	0.11	0.73	0.54

H组: 高放射性浓度治疗组; L组: 低放射性浓度治疗组; C组: 对照组; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; Hb: 血红蛋白; RBC: 红细胞.

表 4 治疗后7 d、14 d Hb和RBC计数

治疗前基线指标	治疗后7 d		治疗后14 d	
	Hb(g/L)	RBC(×10 ¹² /L)	Hb(g/L)	RBC(×10 ¹² /L)
H组	109.50 ± 11.79	5.43 ± 0.66	100.50 ± 10.02	4.50 ± 0.43
L组	117.00 ± 7.44	5.52 ± 0.22	102.50 ± 15.44	4.65 ± 0.61
C组	119.50 ± 8.27	6.07 ± 0.61	108.75 ± 14.97	5.77 ± 0.68
F值	1.28	1.70	0.40	3.87
P值	0.34	0.24	0.69	0.06

H组: 高放射性浓度治疗组; L组: 低放射性浓度治疗组; C组: 对照组; AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; Hb: 血红蛋白; RBC: 红细胞.

文章亮点

实验背景

近距离放射性治疗是一种将放射性粒子植入肿瘤组织内以精准杀伤肿瘤细胞的治疗手段, 但植入与移除操作复杂、植入粒子易迁移等缺点限制了它的应用, 因此, 迫切需要一种新的给药系统以替代传统的放射性治疗方法.

实验动机

本研究拟通过寻找一种植入和移除操作过程简便、安全性较高的物质作为放射性核素的载体, 以开发出传统

近距离放射治疗的替代方案.

实验目标

探索不同放射性浓度¹³¹I-类弹性蛋白多肽(elastin-like peptide, ELP)近距离放射治疗对VX2肝癌的有效性及其差异性, 为肝癌的治疗提供可靠的实验依据.

实验方法

本研究采用Iodogen法用¹³¹I对ELP标记, 在B超引导下将不同浓度的¹³¹I-ELP注入到兔的肝肿瘤内进行近距离放射性治疗, 定期进行影像学 and 生化监测以评估不同浓度¹³¹I-ELP的治疗效果. 该方法操作简便、定位精准, 安全

可靠, 有望成为近距离放射性治疗的新方法.

实验结果

影像学和生化监测结果表明, ¹³¹I-ELP进行近距离放射治疗可显著改善肝功能和抑制肿瘤生长, 高放射浓度治疗组抑制肿瘤的效果更强, 但其对癌旁正常组织的损伤也更大. 该研究为ELP作为¹³¹I的载体近距离放射性治疗肝癌的可行性和治疗剂量提供了实验依据.

实验结论

¹³¹I-ELP具有较高的标记率和体外稳定性, 应用¹³¹I-ELP进行肝肿瘤的近距离放射治疗是高效、安全的治疗方法. 100 mCi/mL的高放射浓度组抑制肿瘤的效果更佳, 但放射性损伤更大. 本研究为肿瘤的近距离放射治疗提供了新思路, 有潜在的应用价值.

展望前景

本研究发现高放射浓度组抑制肿瘤的效果更佳, 但放射性损伤更大, 应在后续实验中进一步优化放射性核素的剂量, 同时在分子水平等更深层次上探讨¹³¹I-ELP对肿瘤的影响.

4 参考文献

- 1 孙可欣, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 邹小农, 顾秀瑛, 夏昌发, 杨之洵, 李贺, 陈万青, 赫捷. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析. 中华肿瘤杂志 2018; 40: 5-13 [DOI: 10.3760/cma.jissn.0253-3766.2018.11.002]
- 2 Lee EW, Alanis L, Cho SK, Saab S. Yttrium-90 Selective Internal Radiation Therapy with Glass Microspheres for Hepatocellular Carcinoma: Current and Updated Literature Review. *Korean J Radiol* 2016; 17: 472-488 [PMID: 27390539 DOI: 10.3348/kjr.2016.17.4.472]
- 3 Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG); National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 Korean Liver Cancer Study Group-National Cancer Center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma. *Korean J Radiol* 2015; 16: 465-522 [PMID: 25995680 DOI: 10.3348/kjr.2015.16.3.465]
- 4 Despanie J, Dhandhukia JP, Hamm-Alvarez SF, MacKay JA. Elastin-like polypeptides: Therapeutic applications for an emerging class of nanomedicines. *J Control Release* 2016; 240: 93-108 [PMID: 26578439 DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.11.010]
- 5 Zhang W, Song Y, Eldi P, Guo X, Hayball JD, Garg S, Albrecht H. Targeting prostate cancer cells with hybrid elastin-like polypeptide/liposome nanoparticles. *Int J Nanomedicine* 2018; 13: 293-305 [PMID: 29391790 DOI: 10.2147/IJN.S152485]
- 6 Liu W, McDaniel J, Li X, Asai D, Quiroz FG, Schaal J, Park JS, Zalutsky M, Chilkoti A. Brachytherapy using injectable seeds that are self-assembled from genetically encoded polypeptides in situ. *Cancer Res* 2012; 72: 5956-5965 [PMID: 23155121 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2127]
- 7 Shariff MI, Cox IJ, Gomaa AI, Khan SA, Gedroyc W, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 353-367 [PMID: 19673623 DOI: 10.1586/egh.09.35]
- 8 Schnapauff D, Colletini F, Steffen I, Wieners G, Hamm B, Gebauer B, Maurer MH. Activity-based cost analysis of hepatic tumor ablation using CT-guided high-dose rate brachytherapy or CT-guided radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol* 2016; 11: 26 [PMID: 26911437 DOI: 10.1186/s13014-016-0606-x]
- 9 Jaber T, Waguespack SG, Cabanillas ME, Elbanan M, Vu T, Dadu R, Sherman SI, Amit M, Santos EB, Zafereo M, Busaidy NL. Targeted Therapy in Advanced Thyroid Cancer to Resensitize Tumors to Radioactive Iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 3698-3705 [PMID: 30032208 DOI: 10.1210/jc.2018-00612]
- 10 Chen K, Chen G, Wang H, Li H, Xiao J, Duan X, He J, He K, Xiang G. Increased survival in hepatocellular carcinoma with iodine-125 implantation plus radiofrequency ablation: a prospective randomized controlled trial. *J Hepatol* 2014; 61: 1304-1311 [PMID: 25064436 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.07.026]
- 11 Zai-Rose V, West SJ, Kramer WH, Bishop GR, Lewis EA, Correia JJ. Effects of Doxorubicin on the Liquid-Liquid Phase Change Properties of Elastin-Like Polypeptides. *Biophys J* 2018; 115: 1431-1444 [PMID: 30292393 DOI: 10.1016/j.bpj.2018.09.006]
- 12 Lin R, Wang S, Liu W. Protein-derived Smart Materials for Medical Applications: Elastin-like Polypeptides. *Curr Pharm Des* 2018; 24: 3008-3013 [PMID: 30179124 DOI: 10.2174/1381612824666180903122432]
- 13 Liu W, Zhao M, Liu W, Zheng Z, Zhang X. A feasibility study of a thermally sensitive elastin-like polypeptide for submucosal injection application in endoscopic resection in 3 animal models. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 944-952 [PMID: 26092617 DOI: 10.1016/j.gie.2015.05.011]
- 14 Liu X, Shen Y, Zhang X, Lin R, Jia Q, Chang Y, Liu W, Liu W. Brachytherapy Using Elastin-Like Polypeptides with (131)I Inhibit Tumor Growth in Rabbits with VX2 Liver Tumor. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 2921-2927 [PMID: 27295104 DOI: 10.1007/s10620-016-4212-4]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁





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
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

