DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.18.029
第25卷第18期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 18
2003年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2003

文章编号:1000-5404(2003)18-1659-03

论著

胃癌术前介入化疗的病理分析

黄 文,赵 瑜,罗 玲 (重庆医科大学附属第一医院普通外科,重庆 400016)

提 要:目的 评估胃癌术前介入的疗效。方法 对14例胃癌患者术前行经股动脉穿刺置管到达腹腔干或肝总动脉,注入化疗药氟尿嘧啶脱氧核苷(FUDR)0.8 g/m^2、表阿霉素40 mg/m^2、奥沙利铂80 mg/m^2,化疗后5~7 d行根治性切除术,将每例病人术前取的组织标本与术后取的组织标本进行病理学对照观察。结果 术后组的肿瘤细胞坏死程度明显高于术前组($P<0.001$),术后组肿瘤细胞坏死多位于血管周围,而术前组肿瘤细胞的坏死与血管没明显关系明显($P<0.05$)。术后组的细胞凋亡指数明显高于术前组($P<0.001$)。结论 术前介入化疗对胃癌明显的治疗作用,主要是通过引起肿瘤细胞坏死和诱导肿瘤细胞凋亡引起的。

关键词:胃癌;介入治疗;病理观察;细胞凋亡
中图法分类号:R730.53;R735.2 文献标识码:A

Effect of preoperative regional artery chemotherapy on gastric carcinoma

HUANG Wen, ZHAO Yu, LUO Ling (Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing, 400016, China)

Abstract: Objective To evaluate the effects of preoperative regional artery chemotherapy (PRACT) on gastric carcinoma. **Methods** Celiac arteriography was performed by transfemoral-artery catheter according to Seldinger's method and superselective catheterization proceeded to the supplying artery of focus of lesion. Antineoplastic agents of Fluorodeoxyuridine (FUDR)(0.8 g/m^2), epirubicin(40 mg/m^2), oxaliplatin(80 mg/m^2) were infused into regional artery by a single administration. The specimens from 14 cases of gastric carcinoma(GC) who received PRACT were separated into pre-operation group and post-operation group. Both microscopic study to observe the necrosis of cancer cell and TUNEL(TdT-mediated dUTP nick end labeling) method to detect the state of apoptosis were performed respectively in the two groups. Correlation of apoptosis index (AI) between the two groups, as well as correlation between the situation of necrotic tumor cell and the blood vessel, was analyzed. **Results** The severity of the necrosis of tumor cell was significantly higher in the PRACT group than that in the untreated group ($P<0.001$). The necrosis of tumor cell was mainly found near the blood vessel ($P<0.05$). The apoptosis index (AI) was significantly higher in the PRACT group (1.31 ± 0.432) than that in the untreated group (0.76 ± 0.343, $P<0.001$). **Conclusion** Preoperative regional artery chemotherapy has inhibitory effect on the growth of GC mainly by means of causing the necrosis of tumor cell and inducing the apoptosis of tumor cells.

Key words: gastric cancer; preoperative regional artery chemotherapy; pathological study; apoptosis

术前选择性腹腔动脉化疗是近几年开展起来的新技术,其疗效肯定,在临床上有较广的应用前途,我们自2001年8月至2002年9月,对14例胃癌患者进行了术前选择性动脉化疗,对介入化疗前、后的肿瘤细胞的病理改变进行观察,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

14例胃癌病人,男9例,女5例,年龄36~58岁,平均年龄为48岁。其中胃底贲门癌4例,胃窦胃小弯癌8例,胃大弯癌2例。病理组织学分类:乳头状腺癌2例,管状腺癌5例,低分化腺癌3例,印戒细胞癌4例。有淋巴转移的12例,无淋巴转移的2例;侵及横结肠2例,肝转移2例。

1.2 治疗方法

经皮股动脉穿刺(Seldinger法)一侧股动脉插管,导管插入腹腔动脉,根据病灶的部位超选插管,化疗方案:FUDR 0.8 g/m^2,表阿霉素40 mg/m^2,奥沙利铂80 mg/m^2,药物注射完毕后拔管,局部压迫30 min,弹力绷带加压包扎3 h。术后所有病人除少数呕吐外均无明显反应,给予补液,预防应用抗生素。

1.3 手术治疗

所有病人均于介入术后1周进行手术,有8例行根治性切除,6例行姑息性切除。术后病人均恢复良好,术后无吻合口漏

作者简介:黄 文(1966-),男,四川省开江县人,硕士,主治医师,主要从事血管疾病及肿瘤的介入化疗方面的研究。电话:(023)63861006
收稿日期:2002-10-17;修回日期:2002-11-07

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

及继发感染发生。

1.4 组织学观察

将病人术前胃镜所取组织标本及术后的组织标本福尔马林固定，常规石蜡切片，HE 染色，观察肿瘤坏死的程度、细胞结构的变化。根据肿瘤坏死的程度，将每个视野肿瘤的组织学改变分为 4 级：0 级无效，＋级轻度坏死，＋＋级表现中度坏死，＋＋＋表现为重度坏死。每个标本均随机选取 5 个高倍视野，根据该视野肿瘤细胞坏死情况，以视野为单位分级计数，同时观察每个视野的坏死灶与微小血管之间有无关系。

1.5 细胞凋亡的观察

细胞凋亡的观察采用TUNEL染色，细胞凋亡原位检测试剂盒（*In situ* cell death detection kit）为德国 Boehringer Mannheim 公司产品。切片常规二甲苯脱蜡，逐级水化，按说明书进行 TUNEL 染色，以不含 TdT 的标记液替代 TUNEL 反应液做阴性对照，切片经 *DNase* Ⅰ 预处理 10 min 作阳性对照。在光镜下观察切片的显色变化，数 5 个高倍视野数阳性细胞，总计不少于 500 个细胞。计算凋亡指数，以百分数表示。比较术前术后肿瘤细胞凋亡的情况

1.6 统计学方法

胃癌介入治疗前后病理改变对照观察结果采用秩和检验；胃癌组织坏死灶与血管的关系结果分析采用 χ^2 检验；介入治疗前后的凋亡指数比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 术前组与术后组的组织病理学观察

术后组的细胞的变化主要表现为细胞萎缩，核固缩，胞浆凝固，胞膜破裂。术后组细胞坏死较广泛且以中重度为主，术前组多数无细胞坏死或轻度坏死，见图 1、表 1。术前组炎症反应较轻，而术后组的组织均有明显炎症反应，炎性细胞浸润，可发现较多嗜酸性粒细胞浸润。术前组的坏死多与血管无关，而术后组的坏死多发生于血管周围，见图 2、表 2。

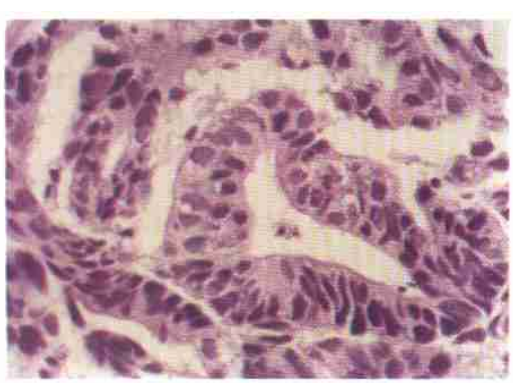


图 1 介入治疗前，肿瘤细胞无明显坏死 （HE× 400）

Fig 1 No obvious necrosis of tumor cell before chemotherapy （HE× 400）

2.2 细胞凋亡的观察

凋亡细胞的阳性信号主要表现为位于细胞核内的黄色颗粒。术前组胃癌组织中凋亡细胞少，术后组凋亡细胞明显增多，术前组凋亡指数是 0.76±0.343，术后组凋亡指数 1.31±0.432，*t* 检验显示术后组的凋亡指数显著高于术前组（$P<0.001$）

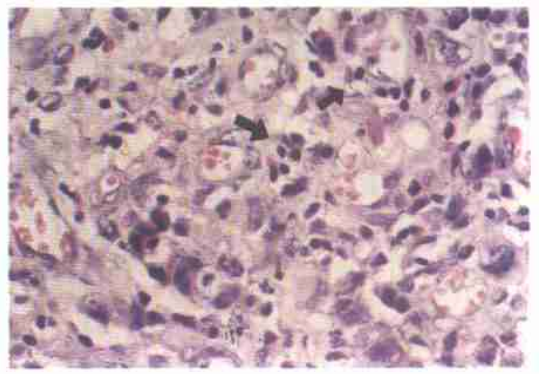


图 2 介入治疗后，小动脉周围的细胞坏死，核固缩（↑） （HE× 400）

Fig 2 Necrosis and pyknosis of tumor cell around the small artery after chemotherapy （HE× 400）

表 1 胃癌介入治疗前后病理改变对照观察

Tab 1 Comparison of the histopathological changes of gastric carcinoma between pre-PRACT and post-PRACT

Group	Condition of necrosis			
	0	＋	＋＋	＋＋＋
Pre-PRACT	49	13	7	1
Post-PRACT	13 *	24 *	27 *	6 *

*：$P<0.001$ *vs* Pre-PRACT

表 2 胃癌组织坏死灶与血管的关系

Tab 2 Relationship between the focus of necrotic tumor cell and the blood vessel

Group	Number of focus	Focus around blood vessol *	Focus not around blood vessel #
Pre-PRACT	21	5	16
Post-PRACT	57 *	31 *	26 *

*：$P<0.05$ *vs* pre-PRACT

3 讨论

术前介入化疗又称新辅助化疗（Neoadjuvant chemotherapy）。是在胃癌周围血管和淋巴管尚未被手术破坏且全身状况较好之前进行化疗，它通过选择或超选择肿瘤的主要供血动脉，一次高浓度化疗药直接注入肿瘤累及区域，其目的是：①促使瘤灶局限，甚至缩小，使临床分期提前，使不能切除的肿瘤变为可切除；②消除不能为手术发现的微小癌灶；③抑制术中癌扩散或预防癌细胞进入门静脉而引起肝转移，减少术后复发转移率[1]。

细胞坏死和细胞凋亡是肿瘤细胞死亡的两种基本方式，而介入治疗正是通过这两个途径产生治疗效果：①诱导凋亡。细胞的凋亡不同于细胞坏死，它是基因调控下细胞死亡，以清除异型和老化的细胞，是一种正常

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

生理现象。在肿瘤细胞中, 细胞增殖增高, 细胞凋亡明显减少, 导致肿瘤呈恶性生长趋势[2]。多数文献报道化疗药物如 5-Fu, EPI, CDDP, ADR 等可以诱导肿瘤细胞凋亡[3, 4], 从而达到其治疗目的。细胞凋亡也可作为检验化疗药物疗效的指标之一[5, 6], 本作者观察到术后组的凋亡指数明显高于术前组, 提示术前介入化疗对肿瘤细胞有显著的治疗作用。②促使肿瘤坏死。本研究显示介入化疗术后肿瘤细胞坏死明显较化疗前严重, 尤其在小血管周围出现明显灶性坏死, 甚至出现片状坏死。1 病例于介入化疗后肿瘤组织大片坏死, 甚至找不到肿瘤细胞。而术前组坏死程度较轻, 坏死灶少, 与血管无明显关系。因此, 术后组的肿瘤细胞坏死显然与化疗有关。文献[1] 报道大剂量、高浓度的化疗药可引起肿瘤区域小动脉炎症, 血管内膜水肿, 血栓形成, 引起肿瘤缺血坏死。术前肿瘤组织坏死与术后化疗引起坏死的机制显然不一样, 其坏死灶远离血管, 是由于肿瘤生长过快, 肿瘤相对供血不足引起的组织坏死。

介入治疗创伤小, 只要病人无严重的器官功能障碍, 均可以接受, 化疗药对肿瘤组织进行一次高浓度冲击化疗后, 药物进入全身血液循环, 药浓度明显降低, 对机体无明显影响, 不影响手术伤口愈合, 也不会延误手术时机[5]。本组所有患者均在介入治疗后一周进行手术, 术后病人均恢复良好, 无吻合口漏发生, 也没发生因为化疗后免疫力下降而发生严重感染并发症。化疗后的主要反应为轻度的胃肠道反应。本组病人术后无明显骨髓抑制现象, 血象正常, 或轻度下降, 给予升白细胞药物后好转。

术前介入化疗作为一种有效的辅助手段, 可以提高手术切除率, 结合术后辅助化疗可以提高病人生存率, 刘福坤等[1] 报道患者 1 年生存率为 92%, 3 年生存率为 57.1%, 5 年为 42.8%。总之, 术前胃癌介入化疗可以提高生存率。

参考文献:

[1] 刘福坤, 李国立, 陈忠豪, 等. 胃癌术前介入化疗的临床和病理观察[J]. 南京大学学报(自然科学), 1998, 34(2): 167－171.

[2] 万榕, 高美钦, 江淑萍, 等. 胃癌及癌前病变细胞的凋亡与增殖[J]. 福建医科大学学报, 2001, 35(3): 224－226.

[3] Kimura H, Konishi K, Kaji M, *et al*. Apoptosis, cell proliferation and expression of oncogenes in gastric carcinomas induced by preoperative administration of 5-fluorouracil[J]. Oncol Rep, 2000, 7(5): 971－976.

[4] Satomi D, Takiguchi N, Koda K, *et al*. Apoptosis and apoptosis－associated gene products related to the response to neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer[J]. Int J Oncol, 2002, 20(6): 1167－1171.

[5] Tao H Q, Zou S C. Effect of preoperative regional artery chemotherapy on proliferation and apoptosis of gastric carcinoma cells[J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(3): 451－454.

[6] Hen X B, Zhao X M, Hu J G, *et al*. Significance of cell apoptosis and proliferation in gastric cancer[J]. World Chin J Digestion, 2000, 8(9): 1050－1052.

（编辑　薛国文）

（上接 1658 页）

表 1　正畸治疗前、后两组牙根长度比较(mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	MX1	MD1	$MD6_{mesi}$	$MD6_{dist}$
治疗前				
青年病人	14.49±1.48	14.38±1.61	15.98±1.85	15.04±1.81
成年病人	15.61±1.99 *	14.88±1.38 *	15.75±1.98 *	14.52±2.20 *
治疗后				
青年病人	1.13±0.97	1.44±1.09	1.05±0.60	0.99±0.55
成年病人	1.99±0.98 *	1.99±1.18 *	1.55±0.87 *	1.41±0.86 *

*: $P < 0.01$ 与青年病人组比较

3　讨论

在正畸治疗中, 牙根吸收与年龄之间的关系尚在调查中。有一些研究表明在正畸治疗中牙根尖吸收与年龄无关。有学者认为即使不做正畸治疗, 牙根吸收的发生率也会随着年龄的增加而增加。也有一些不同的报道, 认为在成人正畸中牙根吸收较普遍存在, 在牙根吸收过程中所有参与的组织都会随着年龄而改变。

本研究结果显示, 青少年组和成年组在正畸治疗之前牙根长度值的组间差异进行比较, 结果是两组之间差异没有显著性意义($P > 0.05$), 表明在正畸治疗前牙根吸收的发生率虽然会随着年龄的增加而增加, 但是这种差异是没有统计学上的意义。然而随着正畸治疗的结束, 在正畸治疗中出现的青少年组和成年组的牙根吸收现象有明显的不同。成年组有比较强的趋势, 而且不同牙位表现不同, 上前牙吸收明显, 这与国外的研究报道相符[1]。有研究认为牙齿移动的距离及矫治力是牙根吸收的主要原因, 这就解释了上前牙等易出现牙根吸收的原因[2]。同时有研究表明牙周膜的血管变少, 牙周膜变窄, 再生出现障碍; 骨密度增加, 血管减少, 再生出现障碍; 牙骨质变宽。这些变化在成人牙根吸收中具有较高的敏感性。有专家镜下可见成年人牙根有很多的吸收孔和很少的吸收修复区。这是由于对牙根吸收的易感性增加, 而吸收和再生之间的周期增长的原因。

综上所述, 年龄因素对支抗牙根吸收有影响而且有牙位性, 这就为成人正畸治疗提供了良好的参考指标。

关键词: 牙根吸收; 牙根长度; 头颅侧位定位片; 正畸治疗
中图法分类号: R783.5　　文献标识码: B

参考文献:

[1] McNab S, Battistutta D, Taverne A, *et al*. External apical root resorption of posterior teeth in asthmatics after orthodontic treatment[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1999, 116(5): 545－551.

[2] Janson G R, De-Lucar-Canto G, Martins D R, *et al*. A radiographic comparision of apical root resorption after orthodontic treatment with 3 different fixed appliance techniques[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2000, 118(3): 262－273.

（编辑　薛国文）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net