DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.06.051
第23卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 6
2001年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2001

即迅速上升。对80例恶性肿瘤治疗前后的自身对比研究,进一步证明TSGF在恶性肿瘤疗效监测中起重要作用。经过治疗后,若TSGF检测值仍高于正常,或TSGF下降后复又升高,则高度提示肿瘤的复发和转移。因此,TSGF检测有望成为肿瘤疗效观察及转移监测的有效指标。

值得注意的是,急性肺部炎症患者TSGF检测有较高的阳性值和假阳性率,但抗炎治疗后TSGF值均很快下降至接近或低于本组阳性值水平,有助于与肺癌的鉴别。因此,对诊断不明的阳检患者进行TSGF动态观察有助于明确诊断。

总之,作为一种恶性肿瘤标志物,TSGF检测操作简便、快捷,实验结果稳定,对实验仪器的要求不高,可用于恶性肿瘤的辅助诊断及病情监控,值得进一步推广。

参考文献:

[1] 徐世洲,田雪玲,李海霞.肿瘤特异生长因子检测在肿瘤诊断与疗效观察中的应用[J].河南肿瘤学杂志,2000,13(4):264-265.
[2] 黄介花,王秀钦,蔡 桦.肿瘤特异性生长因子(TSGF)检测分析[J].肿瘤防治研究,2000,27(3):205-206.
[3] 曾贤铭,杨 琳,陈汗美.血清九项肿瘤标志物组合检测原发性肝癌初步评价[J].中华肿瘤杂志,1993,15(6):427-430.
[4] 柏 华,丁康生.血清肿瘤标记物对肺癌的诊断价值[J].中华肿瘤杂志,1995,17(1):23.
[5] 黄志清,冯晓玲,张世能 等.血清肿瘤标志物联合检测对胰腺癌诊断价值的评估[J].广州医药,2000,31(5):39-40.

(编辑 薛国文)

文章编号:1000-5404(2001)06-0733-01

个案与短篇

7,12-二甲基苯蒽/巴豆油诱发小鼠皮肤乳头状瘤过程中表皮细胞凋亡的研究

Study on apoptosis of the DMBA/corton oil-induced skin papillomas of mice

刘仲荣,张国威,何云志 (第三军医大学附属新桥医院皮肤科,重庆 400037)

接触致癌性化学物质是皮肤癌发生的重要因素,目前认为,细胞凋亡的异常是肿瘤发生的重要机制。本研究利用7,12-二甲基苯蒽(DMBA)/巴豆油两步法诱发小鼠皮肤乳头状瘤模型,研究了化学诱癌过程中细胞凋亡及其相关基因表达的变化。

1 材料与方法

动物为健康6~9周龄昆明小鼠80只,按时间0、21、42、140 d分为4组,每组动物20只,雌雄各半,小鼠皮肤乳头状瘤诱发按Bollag[1]法有所改进。所有动物于实验第1、8、15天背部脱毛区涂DMBA丙酮液200 μl(150 μg);第21天起在相同部位涂0.25%巴豆油丙酮液200 μl(500 μg),每周2次;分别在0、21、42、140 d引颈处死小鼠,皮肤标本4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,7 μm连续切片。

TUNEL法主要步骤如下:切片常规脱蜡水化;20 μg/ml蛋白酶K消化15 min;0.3% H_2O_2室温处理20 min;标记缓冲液(含0.03 U/μl TdT,0.04 nmol/μl生物素-11-dUTP)37 ℃温育90 min;POD溶液37 ℃温育30 min;DAB显色,苏木精复染,封片镜检[2]。

免疫组化研究采用标准ABC过氧化物技术,P53,bcl-2,bax抗鼠单抗为Santa Cruz公司产品,分别1∶80,1∶50,1∶50稀释,染色前标本均进行微波抗原修复。

计算机图像分析:采用Ziess VIDAS图像分析系统及软件程序。本实验选取以下指标:①平均透光值(值越小代表阳性反应程度越高);②阳性反应区域与阴性反应区域比值(PNarea),PNarea与反应的强度无关,反应阳性着色颗粒在切片上的相对面积,可以反映细胞阳性率。

2 结果

动物皮肤乳头状瘤诱发率140 d为89.5%(17/19);每鼠平均荷瘤数为7.02±2.97;平均潜伏期分别为:(56.31±19.65)d。TUNEL法检测细胞核中有棕黄色颗粒者即为凋亡细胞。免疫组化bcl-2,bax阳性反应定位于胞浆,P53阳性反应定位于胞核,各阶段试验组凋亡指数、阳性率、图像定量分析平均透光值、PNarea结果如表1。

表1 表皮细胞凋亡及P53、bcl-2和bax的表达检测($n=20$)

项 目	0 d	21 d	42 d	140 d
细胞凋亡				
凋亡指数(%)	4.60±1.21	4.43±1.30	3.95±1.01 *	1.74±0.85 **
平均透光值	179.36±20.38	173.52±21.04	190.31±23.11 *	216.57±20.70 **
PNarea	4.63±1.37	4.71±1.34	4.59±1.08	3.41±0.93 **
P53				
阳性率(%)	0.0	0.0	30.0 **	75.0 **
平均透光值	—	—	83.75±8.34 **	76.59±8.86 **
PNarea	—	—	3.87±1.12 **	6.56±1.50 **
bcl-2				
阳性率(%)	20.0	20.0	55.0 **	80.0 **
平均透光值	196.50±13.23	180.79±11.31 **	173.21±14.03 **	149.92±12.27 **
PNarea	5.58±1.81	6.33±1.46 **	7.72±1.65 **	9.53±1.96 **
bax				
阳性率(%)	40.0	30.0	45.0	20.0
平均透光值	118.57±10.39	131.20±11.74 **	112.33±12.09	159.21±13.53 **
PNarea	5.66±1.31	4.21±1.09 **	6.08±1.77	3.59±1.02 **

*:$P<0.05$, **:$P<0.01$ 与0 d比较

作者简介:刘仲荣(1971-),男,福建省泉州市人,博士研究生,主治医师,主要从事皮肤光老化方面的研究,发表论文5篇。电话:(023)68755629

收稿日期:2000-01-20;修回日期:2000-11-03

(下转735页)

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

2　结果

2.1　疗效

静脉、腹腔联合化疗组的近期疗效(完全缓解率及部分缓解率)明显优于单纯静脉化疗组。代表远期疗效的 5 年生存率 A 组(30.49%)稍高于 B 组(28.57%), 经统计学处理无显著差异, 见表 2。

表 2　两组疗效比较

Tab 2　Comparison of therapeutic effect of 2 group

Group	Complete remission		Partial remission		5 year survival	
	n	%	*n*	%	*n*	%
A	58	70.73 *	17	20.73 *	25	30.49
B	24	57.14	4	9.52	12	28.57

*: $P<0.05$ *vs* group B

2.2　腹水控制情况

化疗期间 A 组患者腹水均得到控制; B 组 7 例(7/42)出现严重腹水。

2.3　化疗反应

全部患者都完成了 6 个疗程化疗。A 组 2 例出现较严重的口腔溃疡, 不能进食, 经治疗后缓解, 但均按时完成化疗; B 组有 1 例因尿蛋白+++, 2 例因白细胞$<2.0\times10^9$/L 而延长化疗间隔时间达 5~8 周。

3　讨论

铂类制剂在卵巢癌的化疗中占据重要地位[2]。在 CAP 方案中选择将 DDP 经腹腔给药是基于以下腹腔化疗的优点: (1)针对卵巢癌原发灶在盆腔且以盆腹腔弥漫性种植为主要转移途径的特点, 腹腔给药可使局部药物浓度高于静脉给药的 10~1 000 倍[3]; (2)硫代硫酸钠与 DDP 分别经静脉及腹腔给药可避免解毒药硫代硫酸钠降低 DDP 的药效; (3)全身毒副作用轻, 可望增加 DDP 量。Matsumoto 等[4]的研究证明, DDP 单次剂量强度与患者 5 年生存率呈正相关, 而与总量不相关。Lucas[5]报道腹腔给 DDP 100~200 ml/m^2 可提高患者总有效率。由于腹腔内化疗药物对肿瘤组织作用深度仅约 0.1~2.0 cm[6], 因此, 满意的肿瘤细胞减灭术是腹腔化疗取得较好疗效的前提。本观察显示, 静脉、腹腔联合化疗近期疗效有效率为 91.46%(完全缓解率 70.73%+部分缓解率 20.71%), 明显优单纯静脉化疗的有效率 66.66%(57.14%+9.52%)。两组的 5 年生存率分别为 30.49%、28.57%, A 组略高于 B 组, 但统计学处理并无显著差异, 可能是由于受药物对肿瘤组织穿透深度的限制以及用药剂量偏低的影响。A 组患者 DDP 用量为 50 mg/m^2, 无严重副反应发生, 说明用药剂量还有增加的空间。但对不理想的肿瘤细胞减灭术患者, 任何方式的化疗对改善患者的 5 年生存率都受到局限[7]。

腹腔化疗对腹水的控制作用在本观察中得到进一步的肯定, 是恶性腹水患者化疗的理想给药途径。然而, 尸检发现, 晚期卵巢癌患者在肝实质、肺、胸膜、心包等也有较高转移率[8], 所以, 静脉、腹腔等多途径给药是必要的。静脉、腹腔联合化疗对提高患者疗效、控制腹水、减轻化疗副反应较单纯静脉化疗有明显优势。如何增加腹腔用药量以及寻找对肿瘤细胞更具杀伤力和穿透性的抗癌药物, 制定卵巢癌化疗的理想方案尚待妇科肿瘤医生不断探索。

参考文献:

[1] 郎景和 主编. 卵巢癌的基础与临床研究[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版, 1995. 527—528.

[2] Omura G. A randomized trial of cyclophosphamice and doxorubicin with or without cisplatin in advanced ovarian carcinoma[J]. Cancer, 1986, 57(9): 1 725—1 730.

[3] Markman M, Reichman B, Hares T, *et al*. Intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer. Cancer, 1993, 71(1): 1 565—1 570.

[4] Matsumoto Y, Deguchi M, Ishiko O, *et al*. Retrospective study of the prognostic factors of remission induction for single-agent chemotherapy[J]. Oncol Rep, 2000, 7(2): 311—313.

[5] Lucas W E, Markman M, Honuell S B. Intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer[J]. Am J Obstet Gynecol, 1985, 15(4): 474—478.

[6] 连利娟. 卵巢癌化疗的现状与趋势向[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(1): 67—70.

[7] Petru E, Lahousen M, Tamussino K, *et al*. Prognostic implications of residual tumour volume in stage III ovarian cancer patients undergoing adjuvant cytotoxic chemotherapy[J]. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 1989, 3(1): 109—117.

[8] Reed E, Zerbe C S, Brawley O W, *et al*. Analysis of autopsy evaluations of ovarian cancer patients treated at the National Cancer Institute. 1972~1988[J]. Am J Clin Oncol, 2000, 23(2): 107—116.

(编辑　潘式文)

(上接 733 页)

3　讨论

接触致癌性化学物质是诱发皮肤癌的重要因素之一, 7, 12-二甲基苯蒽(DMBA)/巴豆油诱发小鼠皮肤乳头状瘤是常用的动物模型。本研究利用 DMBA/巴豆油两步法诱发小鼠皮肤乳头状瘤模型, 研究了诱癌过程中细胞凋亡及其相关基因表达的变化。结果表明, 从肿瘤发生的启动阶段第 21 天致癌组的小鼠表皮细胞的凋亡率就出现了明显的下降, 并且随着时间的推移和肿瘤诱发的进展呈逐渐下降的趋势, 在第 21、42 和第 140 天, 致癌对照组的凋亡指数分别为 13.4‰、8.3‰、4.7‰, 和正常小鼠皮肤表皮细胞的凋亡指数(16‰)有非常显著性差异($P<0.01$), 这提示细胞凋亡的障碍很可能是肿瘤发生的重要机制[3]。

关键词: 7, 12-二甲基苯蒽; 皮肤乳头状癌; 细胞凋亡
中图法分类号: R739.502　　文献标识码: B

参考文献:

[1] Bollag W, Peck R. Modulation of human immune functions *in vitro* by temarotene and its metabolite[J]. Skin Pharmacol, 1991, 4(3): 142—149.

[2] Gorczyca W, Gong J, Darzynkiwiecz Z. Detection of DNA strand breaks in individual apoptotic cells by the *in situ* terminal deoxynucleotidyl transferase and nick translation assay[J]. Cancer Res, 1993, 53(8): 1 945—1 951.

[3] Thompson C B. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease[J]. Science, 1995, 267(5 203): 1 456—1 462.

(编辑　谢义霞)

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