DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.06.026
第22卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 6
2000年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2000

文章编号:1000-5404(2000)06-0575-03

论著

异烟肼预防食管良性狭窄的实验与应用研究

李志平,范士志,蒋耀光,王如文,何 勇 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所胸心外科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨异烟肼预防食管良性狭窄的作用。方法 分动物实验及临床应用两部分,动物实验采用家犬20只,分为3组,按Davis动物模型致伤为深II度食管腐蚀伤,采用异烟肼治疗;临床应用系对26例食管良性狭窄患者采取扩张术后异烟肼治疗以预防食管再狭窄。结果 动物实验组显示异烟肼具有显著抑制食管腐蚀伤后胶原合成的作用,治疗组食管管腔显著大于对照组($P<0.01$),食管顺应性明显优于对照组($P<0.01$)。临床病例除2例失访外其余均获得满意疗效。结论 异烟肼能够防治食管良性狭窄,在临床工作中有一定的推广价值。

关键词:异烟肼;食管良性狭窄;食管顺应性;家犬
中图法分类号:R571.1;R978.3 文献标识码:A

Experimental and clinical study of isoniazid in prevention of benign stricture of esophagus

LI Zhi-ping, FAN Shi-zhi, JIAN Yao-guang, WANG Ru-wen, HE Yong (Department of Thrcic Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To study the effects of isoniazid on the prevention of benign stricture of the esophagus. Methods The study was divided into 2 parts: In the first of animal experimentation, 20 dogs were divided into group A (normal; $n=6$), group B (positive control, $n=6$) and group C (isoniazid-treated, $n=8$). The dogs of group B and C were inflicted with alkali burns of the esophagus and those of group C were treated with isoniazid. 8 weeks later, all the dogs were killed to measure the diameter of the stricture and the compliance and collagen content of the esophagus. In the second part, 26 patients with benign stricture of the esophagus were treated with isoniazid after esophageal dilatation. Results In the dogs inflicted with esophageal burns, isoniazid showed an obvious effect of inhibition on the formation of collagen in the esophagus. The diameter of esophageal stricture was significantly larger and the esophageal complicance markedly better in group C than in group B ($P<0.01$). In the clinical study, satisfactory result was obtained in 24 cases and the other 2 dropped out of our follow up. Conclusion Isoniazid can prevent benign stricture of the esophagus and is worthy to be further tried clinically.

Key words: isoniazid; benign stricture; esophagus; compliance/esophageal; dog

食管良性狭窄一直是困扰胸科医师的一道难题,自1993年8月至1998年10月,我们根据异烟肼抗胶原代谢机制设计了异烟肼预防食管良性狭窄的动物实验及临床应用研究,现将结果报告如下。

1 动物实验资料

家犬20只随机分为3组,正常组(A组,$n=6$,未致伤)、对照组(B组,$n=6$,致伤后未治疗)、异烟肼治疗组(C组,$n=8$)。按Davis[1]模型采用20%氢氧化钠致伤颈段食管,使成深II度腐蚀伤,治疗组按异烟肼4 mg/kg、青霉素40万单位,肌注,每日1次,喂养7周后活杀,采用食管灌钡X线照片及腐蚀段食管墨汁拓片测量最狭窄管径,利用加载实验测定食管压力与容积关系,经过二次回归分析处理计算腐蚀段食管顺应性,测定组织中羟脯氨酸含量后计算其胶原含量,Masson染色病理切片图像分析胶原排列以及胶原密度。

结果所有动物均有不同程度体重下降,B组2只死于营养不良。食管最狭窄段管径、食管顺应性、胶原含量、胶原密度检测结果见表1。食管最狭窄段管径,C组显著大于B组,但是C组显著小于A组($P<0.01$);食管顺应性比较结果显示C组显

作者简介:李志平(1966—),男,湖北省仙桃市人,硕士,主治医师,讲师,主要从事食管疾病的诊断与外科治疗方面的研究。电话:(023)68757241

收稿日期:1999-11-05;修回日期:2000-03-17

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

著优于B组($P<0.01$)，但与A组相差非常显著($P<0.01$)；食管胶原含量结果C组非常显著低于B组，B、C组均非常显著高于A组；Masson染色法病理切片观察正常食管粘膜及粘膜下只有少量着色胶原纤维，C组可见大量排列有序的胶原纤维，纤细而染色浅淡与上皮平行，呈波浪状，而B组则为大量排列紊乱而粗大的胶原纤维，染色深呈絮状或结节状；C组胶原密度显著低于B组，正常食管上皮内胶原密度极低，图像分析难以检测出胶原密度，故图像分析中无A组资料。

表1 犬食管检测结果($\bar{x}\pm s$)

Fig 1 Esophageal examination of dogs($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Narrowest diameter of barium film(mm)	Narrowest diameter of rubbing(mm)	Collagen content(μg/mg)	Compliance($\times 10^{-2}$)	Density of collagen(%)
A	6	24.65±1.89 *▲	22.77±2.13 *▲	31.23±6.12 *▲	3.62±0.36 *▲	
B	6	5.12±1.38	4.86±1.44	82.06±6.19	1.77±0.60	18.62±3.70
C	8	10.52±1.71▲	9.78±1.10▲	49.77±4.56▲	3.15±0.21▲	7.93±1.56▲

*: $P<0.01$ *vs* group C; ▲: $P<0.01$ *vs* group B

2 临床资料

2.1 治疗对象

1994~1998年治疗26例食管良性狭窄病人，其中男18例，女8例，男女比2.25∶1，年龄9~63岁，平均36.9岁。其中食管腐蚀伤术后16例，食管癌胃代食管手术后10例。食管腐蚀伤中4例行胃造口循环式扩张18月以上，食管腐蚀伤食管腔内置管术后狭窄4例，食管腐蚀伤结肠代食管术后颈部吻合口狭窄5例，食管腐蚀伤胃代食管术后胸内吻合口狭窄3例。食管癌切除胃代食管手术后胸内吻合口狭窄4例，颈部吻合口狭窄6例。此26例均为狭窄后反复扩张的病例，自愿接受本治疗。病程9月至3年，平均23月，治疗前只能进食少量流质饮食，梗阻感明显，食管吞钡照片示狭窄段食管腔最小管径3 mm，狭窄部位单一。食管癌切除术后吻合口狭窄者食管镜活检未见肿瘤复发。

2.2 治疗方法

空腹条件下行硬质食管镜检查，插入导引钢丝，采用上海三优机电所生产的沙氏扩张器行食道扩张，最大直径至12~15 mm后保留扩张器15 min再予以拔除，术后4 h开始进食流质饮食并给予口服止血药物及消炎药物，同时给予异烟肼100 mg口服，每日3次，后者连续服用6~8周即停药，术后1月内进食半流质饮食。

2.3 治疗结果

24例获随访(92.3%)，随访6月至2年，20例能进食普通饮食(83.3%)，4例进食普通饮食时仍有梗阻感，能进食半流质饮食(16.7%)；其中1例食管癌术后吻合口狭窄扩张后异烟肼治疗3周出现返流性食管炎，住院治疗1周缓解。治疗半年后复查食管吞钡照片18例(69.2%)，原食管狭窄处明显增宽。从治疗前、后食管吞钡照片上测量狭窄部位管径，术前为(5.1±1.4)mm，术后为(10.2±1.6)mm，经t检验两组相差非常显著($P<0.01$)。

3 讨论

3.1 异烟肼防治食管良性狭窄的机制

食管良性狭窄在临床工作中并不少见，它是腐蚀伤后一种严重并发症，出此之外，瘢痕狭窄主要为食管重建手术后吻合口狭窄，常常需要反复扩张治疗甚至手术治疗[1,2]，病人痛苦大，也增加了医护人员工作量。1961年，Levene等[3]发现抗结核药物异烟肼(INAH，isoniazid)具有致山黧豆中毒样症状的作用。进一步研究发现异烟肼抑制赖氨酸氧化酶，导致胶原合成不足，胶原机械强度减弱，使得鸡胚骨骼发育畸形[4]。从本组动物实验结果看出，动物颈段食管碱性腐蚀伤后，给予异烟肼治疗组狭窄段食管顺应性及食管管径显著优于对照组；经胶原含量及密度测定，对照组显著高于治疗组；胶原排列顺序，治疗组明显优于对照组，治疗组胶原纤细，排列呈大波浪状，与上皮平行，而对照组纤维粗大，排列紊乱呈结节或巢状，这可能是造成大体标本管径小、食管顺应性差的原因。临床应用结果，食管良性狭窄患者(除外肿瘤复发)经过扩张后给予异烟肼治疗，较之前单纯扩张结果大相径庭，给予异烟肼治疗后患者进食状况显著改善，食管吞钡照片显示狭窄处管径显著扩大，与动物实验结果相吻合。说明异烟肼具有抑制胶原合成、减轻瘢痕收缩、食管良性狭窄形成的作用。这可能是因为异烟肼抑制了赖氨酸氧化酶的活性，使胶原肽链内及肽链间交联障碍，形成的交联数目减少，合成的胶原溶解度增加，稳定性下降，极易被组织中的胶原酶降解，使胶原沉积减少[4]。而伤口收缩动力来源于肌纤维母细胞的收缩，收缩后组织固定则有赖于胶原肽链间的交联，胶原肽链间交联障碍使肌纤维母细胞的每一次收缩得不到及时固定，因此组织不能进一步收缩，因而胶原重新排列的机会亦减少、空间构型保持良好不紊乱，从而使食管瘢痕收缩变窄的程度减轻，并致使狭窄段食管的顺应性增加。过去有人研究药物预防食管良性狭窄，如D—青霉胺、激素、β-氨基丙晴、氨硫脲等[5]，Bautista等[6] 1996年仍报道1组食管碱性腐蚀伤病人，采用强的松龙及地塞米松治疗，结果强的松龙治疗者66.7%发展为狭窄，地

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

塞米松治疗者为 38.9%，其中严重狭窄分别为55.6%、27.8%，疗效并不佳，加之这些药物长期应用毒副作用大，因此没能广泛应用于临床。研究表明异烟肼抑制胶原合成作用显著强于糖皮质激素[7]。异烟肼已为广大结核病人所应用，毒副作用较小。从本组动物实验及临床应用结果来看，其配合治疗食管良性狭窄疗效显著，可考虑应用于临床。

3.2 异烟肼应用中的注意事项及方法

由于异烟肼能够抑制赖氨酸氧化酶的活性，使创伤后胶原合成减少，胶原纤维排列改善，使创伤后瘢痕收缩减轻，但并不能使已经形成的瘢痕之胶原改变，因此异烟肼治疗需要在瘢痕形成以前即开始，食管腐蚀伤后、食管良性狭窄扩张后即开始服用异烟肼才可能起到预防食管良性狭窄的效果。异烟肼对赖氨酸氧化酶的抑制作用是可逆的，它能被磷酸吡哆醛逆转[3,5]，为了形成持续对赖氨酸氧化酶的抑制，需要使异烟肼的血液浓度维持一个相对稳定的水平，因此异烟肼的服用方法改抗痨时的每日顿服为 1 日 3 次较为合理。根据本组动物实验及临床应用结果，按抗痨时剂量(300 mg/d)已经能够达到预防食管良性狭窄的效果，不必使用更大剂量异烟肼，以免增加毒副作用。伤口愈合过程中胶原合成在伤后 3～4 周达到高峰，以后逐渐下降，因此异烟肼口服时间以 6～8 周为宜，这样创伤部位胶原含量维持在一个较低水平的平衡状态较为安全可靠。

参考文献：

[1] Davis W M, Madden J W, Peacock E E. A new approach to the control of esophageal stenosis[J]. Ann Surg, 1972, 176(4): 469－476.
[2] 黄孝迈，秦文瀚，孙玉鹗 主编. 现代胸外科学[M]. 第 2 版. 北京：人民军医出版社，1997，470.
[3] Leven C I. The lathyrogenic effect of isonicotinic acid hyodrazide (INAH) on the chick embryo and its reversal by pyridoxal[J]. Exp Med, 1961, 113(6): 795－810.
[4] Udupa S L. Inhibition of lysyl oxidase by isoniazid and its effect on wound healing[J]. Indian J Exp Biol, 1995, 33(4): 278－280.
[5] Levene C I, Sharman D F, Callingham B A. Inhibition of chick embryo lysyl oxidase by various lathyrogens and the antagonistic effect of pryridoxal[J]. Int J Exp Pathol, 1992, 73(5): 613－624.
[6] Bautista A, Varela R, Villanueva A, *et al*. Effects of prednisolone and dexamethasone in children with alkali burns of the oesophagus[J]. Eur J Pediatr Surg, 1996, 6(4): 198－203.
[7] 蒋耀光，杜东松，李志平，等. 糖皮质激素及异烟肼预防食管腐蚀伤后瘢痕狭窄的实验研究[J]. 中华创伤杂志，1995，11(3)：161－163.

（编辑 薛国文）

文章编号：1000-5404(2000)06-0577-01

经验与短篇

抗癌药物磺巯嘌呤钠的电化学控制释放

Study on electrochemically controlled release of antineoplastic agent tisupurine

邵 方，李明春，刘毅敏，赵先英 （第三军医大学基础医学部化学教研室，重庆 400038）

磺巯嘌呤钠((AT-1438)是我国创制的一种水溶性的抗代谢类抗癌药物，它对绒毛膜上皮癌和恶性葡萄胎、急性白血病和头颈部肿瘤等均有良好疗效[1]。电化学控制药物释放是 Miller 等人于 80 年代初提出的一种药物释放方法。据药物在载体聚合物上的负载方式不同分为共价键合法与离子键合法两类。其中离子键合法由于具有电极制备简单，释放率高，便于定量控制等优点，近年来引起了广泛的关注[4]。目前已成功地进行电化学控制释放的物质有：多巴胺、谷氨酸、γ-氨基丁酸、ATP、二甲基多巴胺、苄基烟酰胺、氟尿嘧啶等[5～7]。本实验首次用聚吡咯修饰电极研究了 FT-1438 控制释放。并对其释放量与还原电位、膜厚等因素的关系进行了探讨。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

HDV-7C 晶体管恒电位仪(福建省三明市无线电二厂)；DCD-3D 低频超低频函数发生器、3086 X-Y 函数记录仪(四川仪表四厂)；650 紫外-可见光谱仪(美国 Beckman 公司)；550 富里

作者简介：邵 方(1963－)，男，河南省南阳市人，硕士，副教授，主要从事生物电化学方面的研究，发表论文 18 篇。电话：(023)68752807

收稿日期：1999-08-20；修回日期：2000-03-11

(下转 581 页)

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