DOI:10.16016/j.1000-5404.1995.05.023

不同胃大部切除术后大鼠残胃对亚硝基胍诱发胃癌的影响

陈 华 晏才杰* (第三军医大学附属西南医院普通外科) 重庆,630038

提 要 对120只Wistar大鼠行3种胃大部切除术:Billroth Ⅰ、Ⅱ式和PAFPG式,并以假手术作对照组,均喂以致癌剂(MNNG)。观察胃粘膜电位差(PD)、还原型谷胱甘肽(GSH)和胃粘膜病变情况。结果发现,Billroth Ⅰ、Ⅱ式之PD和GSH明显低于对照组,胃癌前病变则明显多于对照组,Billropth Ⅱ式残胃癌发生率最高(47.0%);PAFPG式则接近对照组。表明残胃癌前病变和癌变与胃手术改变胃内环境有关,其中十二指肠、空肠内容物向胃返流,以及胃粘膜屏障和胃粘膜抗氧化能力受损可能起着重要作用。

关键词 胃肿瘤/化学诱导;胃/外科手术
中图法分类号 R735

传统的Billroth胃大部切除术治疗胃、十二指肠溃疡迄今仍被广泛应用,该术式并发残胃癌的报道近年来已日渐增多。本研究着重观察了不同的胃手术后胃内环境改变对N-甲基-N-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)诱发大鼠胃癌前病变及癌变的影响,以及胃粘膜电位差和还原型谷胱甘肽的变化,探讨残胃癌的发生机理,并为临床上选择胃手术的方式提供依据。

1 材料与方法

1.1 动物分组与手术

选用Wistar大鼠120只,鼠龄2~3个月,体重100~150g,雌雄不拘。随机分为:PAFPG组(Pylorus and antroserosa-mucular flap-preserving gastrectomy)、Billroth Ⅰ组、Billroth Ⅱ组、对照组。

大鼠术前禁食1 d,以1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔麻醉,胃部分切除要求切除腺胃的1/2~2/3。PAFPG组参照Yan氏[1]法。Billroth Ⅰ、Ⅱ式按传统方法操作。肠胃吻合用6~0无损伤尼龙线,均采用一层间断缝合。

从术后1个月起在大鼠饮水中加入MNNG溶液,浓度为120mg/L。喂药满1个月死亡的大鼠均作常规尸检及病理学切片检查。喂药满7个月之大鼠均在麻醉条件下测定指标和取材。

1.2 观测指标及方法

1.2.1 动物一般情况 观察大鼠饮MNNG溶液量和吻合口愈合状况。

1.2.2 胃粘膜电位差(PD)测定 仪器:探测、参比Ag-AgCl电极,PHS-3C型酸度计;操作:大鼠禁食1 d,麻醉后开腹剪开胃大弯,以探测电极轻触于胃粘膜上,参比电极触于腹部皮下,即可测定。

1.2.3 胃粘膜还原型谷胱甘肽(GSH)测定 取20~40 mg胃粘膜组织,匀浆后取上清液,用分光光度法测定。

1.2.4 病理学检查 解剖检查各重要脏器,重点观察胃肠道病变,沿胃纵轴方向取宽约0.5 cm条状组织,中性福尔马林固定,石蜡包埋,间断连续切片,常规HE染色和AB(pH2.5)/PAS染色,根据全国胃癌协作组制定的标准[2]进行病理学诊断。

1.3 统计学处理

计数资料阳性率比较用X^2检验,计量资料(以$\bar{x} \pm s$表示)作单因素方差分析。

2 结果

2.1 动物一般情况

在实验过程中,各组MNNG溶液每日饮用量无差异。各组吻合口均愈合良好、通畅。最早发生胃癌的1例是术后喂药第18周时之Billroth Ⅱ组大鼠,故将18周后存活的72只大鼠作为有效动物计入实验组。

2.2 病理学改变

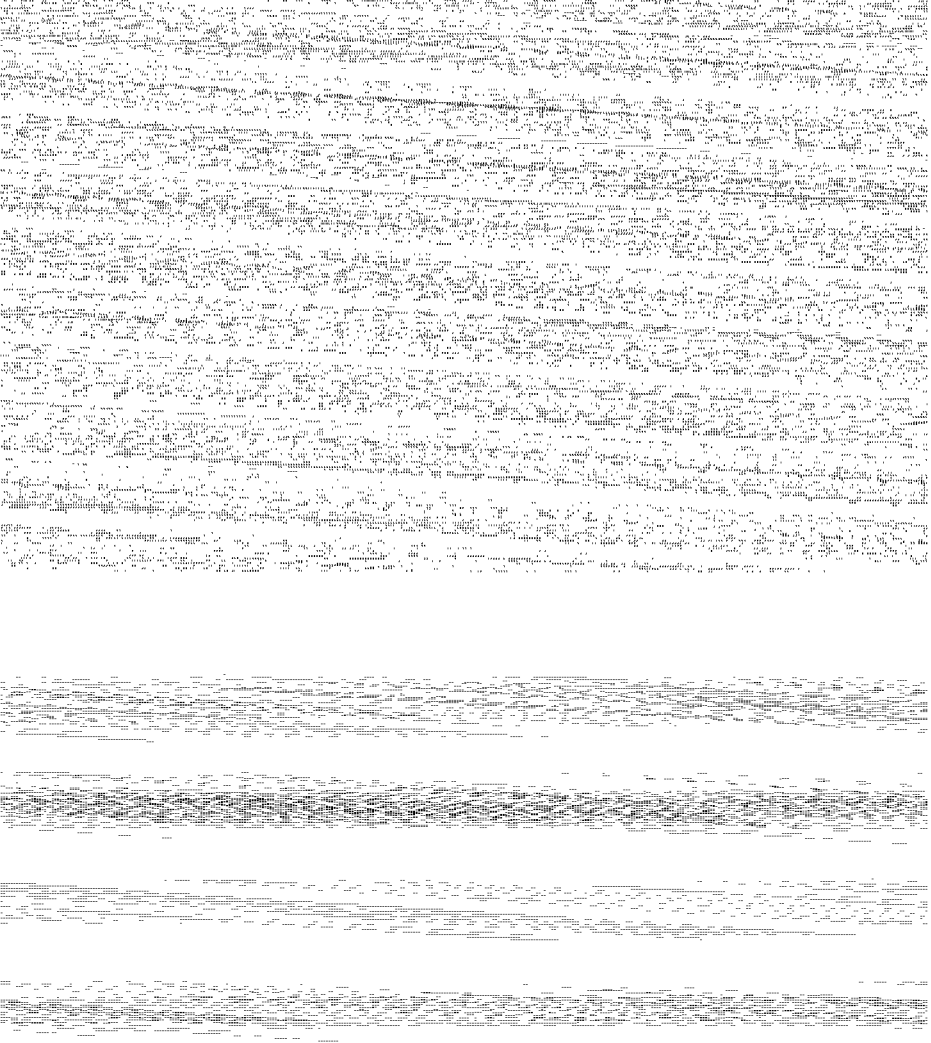
2.2.1 肉眼观察 术后12周内腺胃粘膜出现散在出血点和小片状糜烂。12周后,部分大鼠腺胃可见单发或多发小溃疡和灰白色结节样病灶,主要分布于吻合口旁。18周后,16例大鼠发生胃癌,肿瘤多为不规则肿块,有的中央有溃疡,有2例浸润到浆膜且与肝有粘连。

2.2.2 光镜观察 各组胃粘膜病变见表1。

2.2.2.1 癌前病变 胃粘膜上皮异常可见胃小凹增生,表现为胃小凹轮廓扭曲、伸长,其中有分泌酸性(AB阳性)和中性(PAS阳性)的柱状细胞发生,且常伴有主细胞减少(即粘膜萎缩)。在粘膜下层有腺体囊性扩张,表现为腺管弯曲、扩张、内衬扁平和立方状细胞。在肠化粘膜和延长的腺颈部可见酸性粘液分泌。在19例异型增生中,有7例增生的腺管已达粘膜下层,活跃增生的腺管内可见共壁、背靠背改变,细胞核位置上移,顶部胞质减少。上述病变多发生在吻合口旁。

* 附属新桥医院外科教研室 重庆,630037

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



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

2.3 腺胃 PD 及 GSH 改变（见表3）

表 3　不同胃手术后胃粘膜电位差（PD、$\bar{x}\pm s$ 单位：－mV）和胃粘膜 GSH 含量（$\bar{x}\pm s$，单位：μg/100 mg 组织）

Tab 3　PD（－mV）and GSH（μg/100 mg mucosa）level in gastric mucosa from four selected groups

Groups	PD		GSH	
	Anastomosis	Body	Anastomosis	Body
Control	15.2±1.5	16.4±1.4	101.2±4.2	112.0±6.1
PAFPG	14.8±1.2	16.3±2.1	96.6±11.6	106.6±4.7
B I	11.1±1.3△△	15.6±1.2	83.4±4.4△△	94.6±4.0△△*
B II	7.9±1.4△△	14.1±1.5△△	66.8±5.0△△	84.4±4.0△△*

△：$P<0.05$，△△：$P<0.01$ *vs* control group；*：$P<0.05$ *vs* body in each postgastroectomy group

3　讨论

自1967年日本学者 Sugimura 等[3]以 MNNG 溶于饮水中，成功地诱发 Wistar 大鼠的胃腺癌后，国内业已有类似报道，但均有诱发期长、诱癌率低等不足，本实验发现 Billroth II 式胃切除术后可明显增加诱癌率，缩短诱癌周期，且癌前病变及癌变组织学类型与人类相似，故为一种较理想的实验性胃癌模型。

胃粘膜萎缩可能是 MNNG 诱发胃癌的一种癌前病变，因为粘膜萎缩与残胃癌发生部位一致，多见于吻合口。其发生可能因 MNNG 损伤胃小凹增殖细胞所致，胃小凹上皮增生常发生于胃手术后残胃吻合口周围，Bechi 等[4]认为是残胃组织学的一种特征性病变，是由于胆汁损伤性作用引起的胃粘膜过度增生，它反映了胃小凹的增殖活力增强和胃小凹增殖细胞增生有潜在癌变可能。在胃癌病人中腺体囊性扩张明显多于胃良性疾病患者，其有助于癌变细胞长期生存并最终发展为癌[5]。异型增生是公认的癌前病变，Satio 等[6]发现 MNNG 引起的粘膜糜烂边缘有粘膜腺体再生性增生，当有异型腺体增生并侵及粘膜下层时即为胃粘膜早期癌变现象。在本实验中仅有少量肠上皮化生发生，表明其可能在本模型中不是一种重要的癌前病变。本研究发现，发生残胃癌的大鼠胃粘膜萎缩、胃小凹增生、腺体囊性扩张和异型增生明显增加，同时这些病变也多发生于吻合口周围，与残胃癌发生部位一致，表明上述病变均有癌变可能。

残胃是公认的胃癌前状态，Larghans 等[7]认为残胃癌的发生与胃手术改变胃内生理环境密切相关。本实验发现胃手术后残胃粘膜组织学异常的严重程度与十二指肠胃返流呈平行关系，残胃粘膜萎缩、胃小凹增生和腺体囊性扩张的发生率，Billroth I 式和 Billroth II 式手术均明显高于对照组，异型增生和残胃癌的发生率，Billroth II 式明显高于对照组，PAFPG 式术后残胃粘膜组织学度变化接近对照组，可能在于该术式保留了正常幽门括约肌的功能，防止了胆汁和胰液由十二指肠向胃内返流。

本研究还发现 Billroth II 式胃粘膜 PD 和 GSH 下降最明显，Billroth I 式次之，PAFPG 式接近正常对照组，且下降程度均以吻合口周围较胃体部明显。这种变化规律表明了残胃粘膜屏障的损伤和残胃粘膜抗自由基损伤能力变化与病理变化的一致性，提示它们与残胃恶变有关。其可能的机制是：①十二指肠内容物中的胆酸、胆盐和溶血卵磷脂等胃粘膜损伤因子，可导致胃粘膜表面上皮细胞层、粘液层及生化完整性受损，胃粘膜电位差降低，使粘膜主动转运功能受到抑制，进而造成毒性物质大量进入粘膜细胞内并滞留，以致损伤细胞内 DNA 而发生癌变[8]。②残胃粘膜 GSH 的减少，使得胃粘膜抗活性氧作用降低，导致粘膜细胞通透性改变，毒性物质进入细胞内。另一方面，GSH 本身可与致癌物经微粒体代谢后的毒性物质结合成无毒物 GSH 的减少使得这一作用减弱[9]。

参考文献

1 Yan C, Zhou HW, Max et al. Pylorus and antroseromuscular flap－preserving gastrectomy——A new type of reconstruction after subtotal gastrectomy for treatment of gastroduodenal ulcer: Clinical and experimental study. Surgery, 1991;169:756

2 全国胃癌防治研究协作组病理组. 胃及十二指肠粘膜活检病理. 沈阳：辽宁人民出版社，1991:134～136

3 Sugimura T, Fujimura S. Tumour production in glandular stomach of rats by N－methyl－N^1－nitro－N－nitrosoguanidine. Nature, 1967;216:943

4 Bechi PA. Amorosi A, Buccarelli D et al. Short－term effects of bile diversion on postgastrectomy gastric histology.

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

Dig Dis Sci,1988;33:1288
5 Ruibio CA, Ohman U. The intramucosal cysts of the stomach: I In swedisn subjects with gastric or duodenal ulcers. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand[A],1982;90:363
6 Satio T, Inokuchi K, Takayama S et al. Seguential morphological changes in N — methyl — N′ — nitro — N — nitrosoguanidine carcingenesis in the glandular stomach of rats. J Nath Cancer Inst,1970;44:769
7 Langhas P, Bues M, Bunate H. Morphological changes in the operated stomach under the influence of duodenogastric reflux. Clincal follow—up over 20 years. Scand J Castroenterol,1984;19(suppl 92):145
8 Kuwahara A, Saito T, Kobayashi M. Bile acids promote carinogenesis in the remnaht stomach of rats. J Cancer Clin Oncol,1989;115:423
9 Meister A. Glutathione. Ann Rev Biochem,1983;52:711

(收稿:1995-04-14;修回:1995-08-10)

Study of the effects of different types of gastrectomy on the carcinogenesis of gastric stump induced with N-methyl-N′-nitro-N-nitroguaidine in rats

Chen Hua, Yan Caijie (Department of General Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract One hundred and twenty Wistar rats were operated on with pylorus and antroseromuscular preserving gastrectomy (PAFPG) and subtotal gastrectomy of BIllroth I or Billroth II type and gastric carcinoma was induced to the gastric stump with N-methyl-N′-nitro-N-nitroguaidine. The rats with sham operation severd as the control. Gastric transmucosal potential difference (PD) and mucosal content of reduced glutathione (GSH) were determined and the histopathological changes of the gastric mucosa studied. It was found that both PD and GSH were significantly lower after Billorth I and II gastrectomies and significantly higher in the precancerous lesions of the stump than in the control. The incidence of gastric stump carcinoma was the highest (47%) in the BIllroth II group among the 3 operated groups. There was no significant difference of PD, GSH and histopathological findings between the PAFPG group and the control. Our findings suggest that the development of precancerous lesions and carcinoma in the gastric stump is possible to result from the alterations of the physiological environment after gastrectomy. Duodenogastric reflux, the injury of gastric mucosa barrier and the decrease of antioxidant ability of the gastric mucosa can be used to explain why gastric cancer occurs.

Key words carcinogenesis; gastric stump; transmucosal potential difference; glutathionine

141例循环呼吸异常病人纤维支气管镜检查术前的准备及麻醉

Preparetion and anesthesia of the fiberoptic bronchoscopy of 141 cases with circulation-respiration disturbance

谢义霞 杨肇亨 王志强 (第三军医大学附属大坪医院呼吸内科) 重庆,630042

纤维支气管镜检查术(简称纤支镜术)目前已成为呼吸内科及胸外科不可缺少的检查手段。我院纤支镜室从1983年4月至1994年1月共开展纤支镜术2504例次,其中合并有高血压、心动过速、心动过缓、低氧血症、剧烈咳嗽者141例。我们采用地卡因和利多卡因复合表面麻醉[1],同时配合吸氧,静脉推注712(科研新药,为复方中草药制剂)镇咳等方法,保证了术中安全,无意外发生。

1 临床资料

(1)141例中年龄最小10岁,最大84岁。伴有高血压的52例,心动过速15例,心动过缓3例,低氧血症31例,剧烈咳嗽30例。

(2)对收缩压在20～22.7 kPa,舒张压在13.3～16 kPa 的52例高血压病人,将心痛定10 mg 压成粉沫沾在生理盐水湿棉签上舌下含化,5 min 后测血压,血压一般降低1.3～2.7 kPa,如降压不理想,可依上法再追加10 mg 心痛定,若两次降压无效,则取消检查。纤支镜检查术中禁用去甲肾上腺素止血。

(3)心动过速者15例,其心率在110～120次/min,个别患者高达140次/min,单用2%利多卡因麻醉,心率减慢至正常范围,无心律紊乱发生。心动过缓3例,心率在50次/min以下,单用

(下转 436 页)

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