

具有以下优势:①一方面增加了胸管的长度,另一方面增加了侧孔的数量,使得胸管既有足够的长度到达胸顶残腔又不易脱出,且残肺膨胀时不会全部堵塞侧孔影响引流效果;②在放置胸管时,于腋中线第 7 肋间打孔入胸,此处只有较薄的前锯肌和肋间肌,避开了胸大肌、胸小肌和脂肪层,因而创伤更小,更易操作;③只有 1 个侧胸壁切口,只需外接 1 个引流瓶,既节省了资源和费用,又利于术后康复及临床护理,且符合美观要求。

综上所述,我们通过对单根胸管的改良,在带管时间、日平均引流量、住院天数及术后并发症出现率与传统上、下双胸管引流比较均无统计学差异,但在术后康复、临床护理、减小患者痛苦及美观等方面具

有明显优势,总体效果优于传统双管引流,可作为肺上叶切除术后置管引流的一种常规方式。

#### 参考文献

- 1 Okur E, Baysungur V, Tezel C, *et al.* Comparison of the single or double chest tube applications after pulmonary lobectomies[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2009, 35(1): 32-35
- 2 时辉, 梅龙勇, 车国卫. 肺癌术后胸腔闭式引流术应用的新观念[J]. *中国肺癌杂志*, 2010, 13(11): 999-1003
- 3 唐历, 周勇安. 肺上叶切除术后胸腔上引流管的位置对残腔闭合的影响[J]. *同济大学学报:医学版*, 2004, 25: 303-304
- 4 Bertholet JW, Joosten JJ, Keemers - Gels ME, *et al.* Chest tube management following pulmonary lobectomy: change of protocol results in fewer air leaks[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2011, 12(1): 28-31

(收稿日期:2013-04-19)

(修回日期:2013-06-03)

## 高压氧联合<sup>32</sup>P 胶体对大鼠种植瘤生长及血清 VEGF 表达的影响

李 丽 杨志杰

**摘 要** **目的** 探讨高压氧(HBO)治疗后立即行放射性药物<sup>32</sup>P 胶体治疗对大鼠种植瘤生长及血管内皮生长因子(VEGF)表达的影响。**方法** 完成大鼠乳腺癌 Walker-256 细胞种植性肿瘤模型的制作 1 周后,将 80 只实验动物随机分为 A、B、C、D4 组,即对照组、高压氧治疗组(HBO 组)、<sup>32</sup>P 胶体治疗组、胶体<sup>32</sup>P 后高压氧治疗组(联合治疗组),每组 20 只。A、C 组通过瘤体内直接注射法分别给予相同体积的生理盐水、<sup>32</sup>P 胶体;B 组注入生理盐水后连续高压氧治疗 14 天;D 组注射<sup>32</sup>P 胶体后行高压氧治疗持续 14 天。测定各组肿瘤 7、12、20 天时的体积,并计算生长率;通过免疫组化技术检测肿瘤组织的血管内皮生长因子(VEGF)的表达。**结果** A、B、C、D 组第 12、20 天时的肿瘤生长率分别为 232.12% ± 67.52%、878.64% ± 425.36%;208.23% ± 78.78%、845.02% ± 632.67%;145.65% ± 55.37%、502.06% ± 312.96%;104.18% ± 43.75%、113.86% ± 42.38%,联合治疗组明显小于其他各组( $P < 0.05$ )。A、B、C、D 组肿瘤组织中 VEGF 阳性表达率分别为 90.0% (18/20)、80.0% (16/20)、30.0% (6/20)、10.0% (2/20),A、B 组之间无统计学差异( $P > 0.05$ ),A、B 组的阳性表达率明显高于 C、D 组( $P < 0.05$ ),A 组尤为明显,C、D 组之间存在明显差异( $P < 0.05$ )。**结论** 高压氧联合放射性药物<sup>32</sup>P 胶体可显著抑制大鼠种植瘤的生长,其机制可能与抑制 VEGF 的表达、肿瘤血管新生,从而抑制癌细胞增殖有关。

**关键词** 高压氧 <sup>32</sup>P 胶体 种植性肿瘤 血管内皮生长因子

**Effect of Hyperbaric Oxygen in Combination with<sup>32</sup>P - colloid on Implanted Tumor Growth and Serum VEGF Expression in Rats.** Li Li, Yang Zhijie. Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150001, China

**Abstract Objective** To investigate the effect of <sup>32</sup>P - colloid therapy immediately after hyperbaric oxygen treatment on implanted tumor growth and serum VEGF expression in rats. **Methods** Immediate Walker-256 cancerous ascetic injection was used to make a rat tumor-bearing model, then the 1w later 80 rats were randomly divided into control group(A group), hyper-baric oxygen group(B group), <sup>32</sup>P - colloid group(C group), cooper-ration of hyperbaric oxygen and <sup>32</sup>P - colloid group(D group), with 20 in each group. Rats in A and C group by the direct injection of tumors in vivo were respectively given the same volume of saline and <sup>32</sup>P - colloid. Rats in B group were treated with hyperbaric oxygen therapy for 14 days after the injection of saline. Rats in D group were given hyperbaric oxygen

基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究基金资助项目(11531189)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院核医学科

therapy for 14 days after the injection of  $^{32}\text{P}$ -colloid. Rats in Every group were measured tumor volume on 7th, 12th and 20th day to calculate its growth rate. The vascular endothelial growth factor (VEGF) was performed by immunohistochemistry method. **Results** The tumor growth rates of the 12th and 20th day in A, B, C and D groups were  $232.12\% \pm 67.52\%$  and  $878.64\% \pm 425.36\%$ ,  $208.23\% \pm 78.78\%$  and  $845.02\% \pm 632.67\%$ ,  $145.65\% \pm 55.37\%$  and  $502.06\% \pm 312.96\%$ ,  $104.18\% \pm 43.75\%$  and  $113.86\% \pm 42.38\%$  respectively. The rate of D group was significantly less than those of A, B and C groups ( $P < 0.05$ ). The rate of C group was obviously less than those of A and B groups ( $P < 0.05$ ). There was no distinguished difference between the rates of A and B groups ( $P > 0.05$ ). The VEGF positive expression rates in A, B, C and D groups were 90.0% (18/20), 80.0% (16/20), 30.0% (6/20), 10.0% (2/20). There was no significant difference between A and B groups ( $P > 0.05$ ). The positive expression of A and B groups was significantly higher than that of C and D groups ( $P < 0.05$ ). There was distinguished difference between C and D groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The tumor growth was inhibited significantly after the treatment of hyperbaric oxygen in combination with  $^{32}\text{P}$ -colloid. The mechanism may be the expression and the angiogenesis of blood vessel being inhibited, then the proliferation of cancer cells being inhibited.

**Key words** Hyperbaric oxygen;  $^{32}\text{P}$ -colloid; Implanted tumor; VEGF

乏氧可促进肿瘤的生长并使其对治疗的耐受性增强, 高压氧改变肿瘤的乏氧环境可能成为治疗肿瘤的有效手段<sup>[1]</sup>。 $^{32}\text{P}$ 胶体介入治疗具有杀伤效果集中, 对正常组织损害小等优点。本研究采用 HBO 联合  $^{32}\text{P}$ 胶体方法, 以大鼠乳腺癌 Walker-256 细胞种植瘤为研究对象, 检测对肿瘤生长及血管内皮生长因子 (VEGF) 表达的影响, 探讨其可能的作用机制, 以探索出一条疗效确切、不良反应小的新的治疗思路。

### 材料与方法

1. 实验动物与肿瘤株: 健康 Wistar 大鼠 80 只, 体重 110 ~ 130g, 购自哈尔滨医科大学附属第一医院动物实验中心, 实验动物许可证号: SCX (黑) 2006-010, Walker-256 大鼠乳腺癌细胞由哈尔滨医科大学附属第二医院中心实验室提供。

2. 试剂: 放射性核素  $^{32}\text{P}$  胶体购自北京原子高科有限公司, 颗粒直径 20 ~ 50nm, 放化纯度  $\geq 99\%$ , pH 值 6.0 ~ 8.0; 兔抗大鼠 VEGF 多克隆抗体及相应二抗、显色剂购自北京博奥森生物技术有限公司。

3. 实验仪器: 动物实验舱采用 GY3200 型高压氧舱, 由烟台宏远氧业有限公司制造。

4. 制作肿瘤模型: 将 Walker-256 癌性腹腔积液 0.2ml 以 2 倍无菌生理盐水稀释 (约  $10^7$  个瘤细胞) 注射入消毒过的大鼠右后肢外侧根部皮下。

5. 实验动物分组及治疗方法: 造模 7 天后将 80 只大鼠随机分为 4 组, 每组 20 只。对照组 (A 组): 向瘤体内分 3 点注入 0.2ml 生理盐水; 高压氧治疗组 (B 组): 瘤体内注入 0.2ml 生理盐水后, 将大鼠放入高压氧舱内, 先以纯氧洗舱 5min, 然后升压 25min, 舱内压在 250kPa 下保持 60min, 经 25min 减压后出舱, 连续治疗 14 天;  $^{32}\text{P}$  胶体治疗组 (C 组): 向瘤内注入 0.2ml  $^{32}\text{P}$  胶体 (共 0.3mCi); 联合治疗组 (D 组): 注入放射性药物  $^{32}\text{P}$  胶体 (同 C 组) 后, 高压氧治疗 (同 B 组) 持续 14 天。注射时, 注射器进入瘤体内缓慢退针边推注药液, 待瘤体内压力降低后退出针头, 以免压力过高导致瘤体损伤或药液从注射点溢出。

6. 肿瘤体积及生长率变化测定: 观察各组肿瘤生长情况, 测定肿瘤治疗前后的最长径 (a) 和垂直方向的最大横径 (b), 计算肿瘤体积 (V),  $V = 1/2ab^2$ , 肿瘤生长率 ( $f = V_{\text{治疗后}} / V_{\text{治疗前}} \times 100\%$ ), 比较肿瘤第 12、20 天时的生长率。

7. 免疫组化方法测定 VEGF 值及结果判断: 应用链霉素抗生素蛋白-过氧化物酶法 (S-P 法), 石蜡切片二甲苯脱蜡, 梯度乙醇脱蜡, 3% 过氧化氢甲醇处理 30min 灭活内源性过氧化物酶, 水洗, pH 值 9.0 EDTA 修复抗原, TBS 冲洗后滴加 VEGF 一抗 50 $\mu\text{l}$ , 室温孵育 60min, PBS 缓冲液冲洗, 加入通用型生物素标记羊抗兔 IgG 50 $\mu\text{l}$ , TBS 冲洗, 室温孵育 20min, 经 DAB 显色后, 苏木素复染, 中性树胶封片。阴性对照用 PBS 代替一抗。VEGF 结果判定: 200 倍光镜下选取 3 个视野计数, 以  $\geq 5\%$  瘤细胞的细胞膜和细胞质染色呈棕黄色为 VEGF 蛋白表达阳性。

8. 统计学方法: 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。肿瘤的生长率采用方差分析进行检验, 生长率两两比较采用 LSD 进行统计分析, VEGF 采用 Fisher 精确检验的方法进行阳性样本的两两比较, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 各组大鼠肿瘤生长率 (f) 的变化: 第 12、20 天肿瘤体积的生长率联合治疗组与其他各组相比明显下降, 具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ),  $^{32}\text{P}$  胶体治疗组的肿瘤生长率明显小于对照组和 HBO 治疗组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 对照组与高压氧治疗组的肿瘤生长率差别不明显, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 详见表 1。

2. 各组大鼠肿瘤组织中 VEGF 的阳性表达: 联合治疗组中 VEGF 的阳性表达率明显低于其他各组, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),  $^{32}\text{P}$  胶体治疗组的阳性表达率低于对照组和 HBO 治疗组 ( $P < 0.05$ ), 对照组和 HBO 治疗组比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 详见表 2、图 1。

表 1 各组不同时间肿瘤生长率的变化( $\bar{x} \pm s$ )

| 组数                    | 例数<br>(只) | 肿瘤生长率( $f$ , %)                   |                                    |
|-----------------------|-----------|-----------------------------------|------------------------------------|
|                       |           | 12 天                              | 20 天                               |
| 对照组                   | 20        | 232.12 $\pm$ 67.52 <sup>abc</sup> | 878.64 $\pm$ 425.36 <sup>abc</sup> |
| HBO 治疗组               | 20        | 208.23 $\pm$ 78.78 <sup>ab</sup>  | 845.02 $\pm$ 632.67 <sup>ab</sup>  |
| <sup>32</sup> P 胶体治疗组 | 20        | 145.65 $\pm$ 55.37 <sup>a</sup>   | 502.06 $\pm$ 312.96 <sup>a</sup>   |
| 联合治疗组                 | 20        | 104.18 $\pm$ 43.75                | 113.86 $\pm$ 42.38                 |

与联合治疗组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; <sup>32</sup>P 胶体治疗组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>c</sup> $P > 0.05$

表 2 治疗后大鼠肿瘤组织中 VEGF 的变化 [ $n$ (%), 只]

| 分组                    | 例数 | 阳性大鼠                    | 阴性大鼠 |
|-----------------------|----|-------------------------|------|
| 对照组                   | 20 | 18(90.0) <sup>abc</sup> | 2    |
| HBO 治疗组               | 20 | 16(80.0) <sup>ab</sup>  | 4    |
| <sup>32</sup> P 胶体治疗组 | 20 | 6(30.0) <sup>a</sup>    | 14   |
| 联合治疗组                 | 20 | 2(10.0)                 | 18   |

与联合治疗组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; <sup>32</sup>P 胶体治疗组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>c</sup> $P > 0.05$

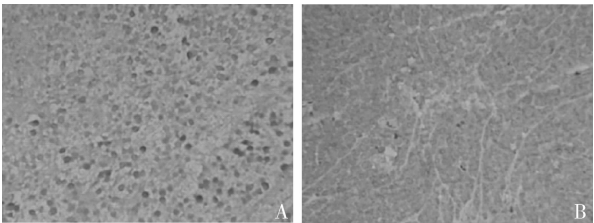


图 1 VEGF 检测(HE 染色,  $\times 200$ )

A. 对照组 DAB 显色后见大量 VEGF 阳性表达; B. 联合治疗组 DAB 显色后 VEGF 少量阳性表达

讨 论

Walker-256 肿瘤细胞来源于大鼠自发性乳腺癌,具有部分肉瘤性质,该模型性质稳定、制作方法简单,成功率高( $>95\%$ )、周期短(7~10 天),自然生存时间为 3~4 周。目前广泛地应用于肝癌影像学诊断实验及肝癌介入治疗。

高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗是指在密闭的特殊环境中,压力  $>101\text{kPa}$ ,吸高浓度氧或纯氧来治疗疾病的方法<sup>[2]</sup>。HBO 治疗现已广泛应用于临床,对某些恶性肿瘤放化疗的增敏及相关疾病的治疗均取得了显著的效果。从理论上讲,高压氧改变肿瘤的乏氧环境可能成为治疗肿瘤的有效手段<sup>[3]</sup>。它可提高血液氧分压,使氧在血浆内溶解量增加,有效地改善肿瘤的氧合状况,纠正肿瘤细胞内的缺氧微环境,增强肿瘤细胞对放化疗的敏感度。增效的机制可能是<sup>[4]</sup>: ①HBO 增加氧的弥散距离,进而使肿瘤乏氧细胞数目减少;②使休止期细胞( $G_0$ )进入增殖期,

并可在某一期细胞聚集;③改善微循环,使进入肿瘤的药物浓度增加;④增加细胞膜通透性,使肿瘤药物更容易进入细胞内发挥杀伤效力。

内皮生长因子是促进肿瘤血管生成最重要的生长因子,其作用机制是通过旁分泌机制高效特异地作用于血管内皮细胞,促进新生血管的形成<sup>[5-7]</sup>。本研究中 HBO 治疗后移植瘤经免疫组化检测显示反映肿瘤血管生成的 VEGF 联合治疗组与 <sup>32</sup>P 胶体治疗组存在显著差异( $P < 0.05$ ),表明 HBO 对 <sup>32</sup>P 胶体治疗有增强疗效的作用。

<sup>32</sup>P 是一种发射纯  $\beta$  射线的核素,射线能量 0.695MeV,半衰期 14.3 天,组织中射程 3~4mm,是常用的治疗核素之一。它具有颗粒大(0.6~2.0 $\mu\text{m}$ )、能长时间在局部滞留(性质稳定),非靶器官分布少,其  $\beta$  射线射程短,半衰期较长,这些优点使得小剂量的 <sup>32</sup>P 也能够产生明确的抑瘤效果,同时有效降低了对正常组织的损伤。<sup>32</sup>P 胶体的抑瘤作用主要通过以下三个方面实现的<sup>[8]</sup>: ①对肿瘤细胞的直接杀伤作用: <sup>32</sup>P 胶体注入瘤内后,经淋巴引流入血少,主要滞留于肿瘤组织内,因此肿瘤组织内的放射性活度能够达到数倍于邻近组织,这样既可给予肿瘤组织致死性的吸收剂量,又可避免邻近组织受到不可逆的辐射损伤;②诱导肿瘤细胞凋亡;③对肿瘤血管的生成具有一定抑制作用: <sup>32</sup>P 胶体与纯离子型溶液相比,具有较大的颗粒直径,更容易滞留在新生血管局部,射线持续照射可导致病灶内及周围血管内皮细胞损伤,减少肿瘤组织因重建侧支循环而获得生长和复发的机会。本研究中 <sup>32</sup>P 胶体治疗组较对照组肿瘤生长率降低、VEGF 的阳性表达率下降,验证了 <sup>32</sup>P 胶体的治疗作用。

在研究中,高压氧与 <sup>32</sup>P 胶体的联合应用在移植瘤的治疗中取得了较理想的效果。放射性损伤是限制肿瘤治疗的主要因素,高压氧的应用减少了射线的损伤作用,为肿瘤治疗开辟了一条疗效确切、不良反应小的新治疗思路。

参考文献

1 Cankar K, Finderle Z, Jan J. The effect of hyperbaric oxygenation on postradiation xerostomia and saliva in patients with head and neck tumours[J]. Caries Res, 2011, 45(2):136-141  
2 吴钟琪. 高压氧临床医学[M]. 长沙:中南大学出版社, 2003:9  
3 Chiche J, Ilc K, Laferrière J, et al. Hypoxia-inducible carbonic Anhydrase IX and XII promote tumor cell growth by counter-acting acidosis through the regulation of the intracellular pH[J]. Cancer Res, 2009, 69(1):358-368

- 4 李东娟. 高压氧在肿瘤治疗中的作用[J]. 中国康复, 2008, 23(3): 194-195
- 5 Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors[J]. Nat Med, 2003, 9: 669-676
- 6 Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen [J]. Science, 1989, 246(4935): 1306-1309
- 7 Straume O, Akslen LA. Increased expression of VEGF-receptors (FLT-1, KDR, NRP-1) and thrombospondin-1 is associated with glo-

- meruloid microvascular proliferation, all aggressive angiogenic phenotype, in malignant melanoma[J]. Angiogenesis, 2003, 6(4): 295-301
- 8 Chong KT, Hampson NB, Bostwick DG, et al. Hyperbaric oxygen does not accelerate latent in vivo prostate cancer; implication for the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis [J]. BJU Int, 2004, 94(9): 1275-1278

(收稿日期: 2013-05-18)

(修回日期: 2013-06-17)

## 超声弹性成像技术对肝局灶性病变的诊断意义

姚亚辉 李 航

**摘 要** **目的** 研究超声弹性成像技术对肝局灶性病变良恶性鉴别的诊断意义。**方法** 对 163 例患者共 163 个肝脏局灶性病变进行常规超声检查及超声弹性成像 5 分法评定, 对比病理结果后进行分析。**结果** ①常规超声诊断肝恶性局灶性病变的敏感度 74.8%, 特异性 70.7%, 准确度 69.9%, 阳性预测值 89.5%, 阴性预测值 64.4%, 约登指数 0.455; ②超声弹性成像 5 分法诊断肝恶性局灶性病变的敏感度 86.7%, 特异性 87.8%, 准确度 86.5%, 阳性预测值 94.6%, 阴性预测值 68.6%, 约登指数 0.745。弹性成像 5 分法准确性高于常规超声, 其差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 超声弹性成像 5 分法与常规超声相比较在肝脏局灶性病变诊断中有着明显的差异及显著优势, 为肝脏局灶性病变的鉴别诊断提供了一种全新的方法, 有着广阔的应用前景及临床意义。

**关键词** 弹性成像 肝脏局灶性病变 超声

**Significance of Ultrasound Elastography in Diagnosis of Local Liver Lesions.** Yao Yahui, Li Hang. Guangxi Medical University, Guangxi 530021, China

**Abstract** **Objective** To evaluate the diagnostic value of ultrasound elastography in differentiating benign and malignant hepatic lesions. **Methods** One hundred and sixty-three patients with 163 focal liver lesions were included in the study. Conventional ultrasound and ultrasonic elastography were performed on each patient. Pathological results were as the golden standard. The diagnostic agreements of the 2 methods were analyzed. **Results** The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, negative predictive value and Youden index of ultrasonic elastography were 86.7%, 87.8%, 86.5%, 94.6%, 68.6%, 0.745, respectively and 74.8%, 70.7%, 69.9%, 89.5%, 64.4%, 0.455 of conventional ultrasonography. Ultrasonic elastography was significantly accurate compared with conventional ultrasonography ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ultrasonic elastography in the diagnosis of local liver lesions has obvious advantages compared with the conventional ultrasound. Ultrasonic elastography may be more helpful in differentiating malignant from benign hepatic lesions.

**Key words** elastography; Local liver lesions; Ultrasound

肝脏局灶性病变主要包括以肝血管瘤为代表的良性病变和以肝癌为代表的恶性病变, 这两种病变对人体的影响和需要接受的治疗有着巨大的差异, 肝脏局灶性病变良、恶性的早期鉴别诊断有着重要的临床

意义。现行的超声检查主要通过病变的形态、边界、内部回声、血流信号及彩色多普勒来判断病变的性质, 具有一定的局限性。1991 年 Ophir 等<sup>[1]</sup>提出了与以往超声成像原理不同的“弹性成像”(ultrasonic elastography, UE)的概念, 它主要依据组织自身软硬度的差别, 对组织本身进行特征性成像, 为探索一种新的鉴别肝脏局灶性病变良恶性的方法打开了新思路。本研究希望能够通过多病例的临床研究, 探讨超声弹性成像技术对肝局灶性病变的诊断意义。

基金项目: 广西壮族自治区自然科学基金资助项目(0832228)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学(姚亚辉); 广西医科大学附属肿瘤医院物理诊断中心(李航)

通讯作者: 李航, 电子信箱: jiayouhui21@163.com