

文章编号:1005-6947(2005)05-0355-06

· 实验研究 ·

## 5-氟尿嘧啶缓释剂瘤内注射治疗胰腺癌的 实验研究和临床研究

杜卫东<sup>1</sup>, 袁祖荣<sup>1</sup>, 倪泉兴<sup>2</sup>, 华鲁纯<sup>2</sup>, 沈达明<sup>1</sup>, 唐健雄<sup>1</sup>, 张群华<sup>2</sup>, 竺越<sup>3</sup>

(上海市华东医院 1. 普通外科 3. 消化科, 上海 200040; 2. 上海市华山医院 胰腺诊治中心, 上海 200040)

**摘要:**目的 观察 5-氟尿嘧啶(5-FU)缓释剂对荷胰腺癌裸鼠肿瘤细胞及胰腺癌患者血清肿瘤标记物和细胞免疫的影响。方法 (1)5-FU 缓释剂的体外释放实验和体外抑瘤实验:测定浸出液药物的浓度,计算释放量;检测其浸出液对人胰腺癌细胞株 PC3 的抑制作用。(2)将荷胰腺癌细胞株 PC3 裸鼠 60 只,随机分成静脉对照组(A组)、5-FU 静注组(B组)、基质植入组(C组)、大剂量 5-FU 缓释剂植入组(D组)和小剂量 5-FU 缓释剂植入组(E组)。治疗前及治疗后 14 d 测肿瘤大小。治疗 2 周后观察肿瘤组织学变化。免疫组化法测定 bcl-2 和 Bax 的蛋白表达水平;TUNEL 法检测凋亡指数(AI)。(3)手术探查不能切除之胰腺癌 69 例随机分成 3 组。将 5-FU 缓释剂瘤内植入治疗组(治疗组)、术后行 5-FU 静脉化疗组(化疗组)和对照组。分别于术前 1 d 和术后第 14 天采血,测定各组血清中 NK 细胞, T 细胞亚群和 CEA, CA50, CA19-9, CA125, CA242 血清肿瘤标记物水平。结果 (1)5 mg 5-FU 缓释剂第 1 天释放量最大,为 0.85 mg,第 3 天为 0.45 mg,其后在 0.25 mg 水平维持稳定的缓慢释放;释放时间长达 14 d 以上。(2)5-FU 缓释剂第 1 天的浸出液对人胰腺癌细胞株 PC-3 的抑制率达 60.27%,第 3 天为 34.25%,以后稳定在 25.00% 左右。5-FU 缓释剂瘤内注射治疗组裸鼠移植瘤生长速度减慢,bcl-2 基因表达明显低于其他各组,而 Bax 基因表达明显高于其他各组,肿瘤细胞的 AI 明显高于其他各组。D 组和 E 组肿瘤组织中炎症反应和血管内膜增厚程度明显高于其他各组。术后治疗组 CD4+ / CD8+ 和 NK 细胞水平高于化疗组,而血清中上述 5 种肿瘤标记物低于对照组和化疗组。结论 5-FU 缓释剂能在 2 周内体外较稳定地持续释放,对人胰腺癌细胞株 PC3 有持续抑制作用。该剂瘤内注射可明显抑制荷胰腺癌裸鼠瘤体的生长,其作用机制与药物在肿瘤组织中引起的炎症反应和血管内膜增厚等因素有关;并可能与诱导肿瘤细胞的凋亡有关。该剂植入患者胰腺癌实体内,能明显降低 5 种血清肿瘤标记物水平,同时对患者的细胞免疫功能影响较小,5-FU 缓释剂可望成为治疗不能切除之胰腺癌的较好的制剂。

**关键词:**胰腺肿瘤/药物疗法; 氟尿嘧啶/治疗应用; 氟尿嘧啶/投药和剂量

**中图分类号:** R735.9; R977

**文献标识码:** A

### Experimental and clinical study on intra-tumor injection of slow-release 5-FU to treat pancreatic carcinoma

DU wei-dong<sup>1</sup>, YUAN Zu-rong<sup>1</sup>, NI Quan-xing<sup>2</sup>, HUA Lu-chun<sup>2</sup>, SHEN Da-ming<sup>1</sup>, TANG Jian-xiong<sup>1</sup>, ZHANG Qun-hua<sup>1</sup>, ZHU Yue<sup>3</sup>

(1. Department of Surgery, 3. Department of Digestion, Hua-dong Hospital, Shanghai 200040, China;  
2. Center of Pancreatic Carcinoma, Hua-shan Hospital, Shanghai 200040, China)

**Abstract: Objective** To study the effect of intra-tumor injection of slow-release 5-FU on pancreatic carcinoma cells in nude mice, and on changes in serum tumor markers and cellular immunity of patients with pancreatic carcinoma. **Methods** (1) In vitro experiments, the releasing action and anti-tumor effect of slow-release 5-FU were studied. Measurement of the concentration of effused fluid, calculation of amount of drug released, and observation of the inhibitory effects of effused fluid on PC3 strains of pancreatic cancer cells

收稿日期:2004-11-15; 修订日期:2005-03-25。

作者简介:杜卫东(1967-),男,江苏江都人,上海市华东医院副主任医师,硕士,主要从事胃肠、胰腺方面的研究。

通讯作者:杜卫东 电话:020-62483180-81201, E-mail:duzhuyi@sh163.net。

were performed. (2) Human pancreatic carcinoma strain PC-3 cells were cultured and inoculated into 60 nude mice, and were randomly divided into 5 groups according to various treatments received: NS injection as control group (A group), 5-FU (10 mg/kg) IV injection group (B group), stroma implant group (C group), intra-tumor injection of high dose slow-release 5-FU (4 mg/kg) group (D group) and intra-tumor injection of low dose slow-release 5-FU (1 mg/kg) group (E group). Tumor size were measured before and 14 days after treatment. On week 2, histological changes of the tumors were examined. The apoptotic index (AI) of the tumor cells was detected by terminal-deoxynucleotide transferase mediated d-UTP nick end labeling (TUNEL) and expression of bcl-2 and Bax by immunohistochemistry. (3) 69 cases of unresectable pancreatic carcinoma were divided into 3 groups randomly: intra-tumor injection of slow-release 5-FU treated group (treatment group), intra-venous injection of 5-FU group (chemotherapy group), and control group. The serum values of CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD8+, NK cells, CEA, CA50, CA19-9, CA125 and CA242 were measured in all patients 1 day before and 14 days after operation. **Results** (1) There was 0.85 mg 5-FU released in the 1st day and 0.45 mg 5-FU released in the 3rd day. The release remained constant at 0.25 mg and continued for about 14 days. (2) The tumor growth suppression rate on the 1st day by effusion fluid of slow-release 5-FU was 60.27% and on the 3rd day was 34.25%. Later, it remained at about 25.00%. The tumor growth rate was slower in D and E group than in other groups ( $P < 0.05$ ). The expression of bcl-2 was markedly decreased but that of Bax remarked increased in D and E group than in the other groups ( $P < 0.05$ ). The extent of local inflammation and degree of thickness of blood vessel endothelium was more pronounced in D and E groups than in other groups ( $P < 0.05$ ). AI was significantly higher in D and E group than in other groups ( $P < 0.05$ ). In patients of intravenous injection of 5-FU treated group, the serum levels of CD4+/CD8+ and NK cells were much lower than in H patients of treatment group and the control group ( $P < 0.05$ ); and the serum values of CEA, CA50, CA19-9, CA125 and CA242 in patients of treatment group were much lower than in patients the intravenous injection of 5-FU group and the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Slow-release 5-FU can constantly maintain drug-release during 2 weeks of in vitro experiment and has inhibitory action against human pancreatic cancer cell strain PC 3. Intra-tumor injection of slow-release 5-FU can inhibit the growth of pancreatic carcinoma by inducing local inflammation and thickening of blood vessel endothelium and up-regulating apoptosis of pancreatic cancer cells. Intra-tumor embedding of slow-release 5-FU into the pancreatic cancer tissue of patients causes minimal damage of cellular immunity, but can decrease the serum values of CEA, CA50, CA19-9, CA125 and CA242, and might become a useful method for treating patients with unresectable pancreatic carcinoma.

**Key words:** Pancreatic Neoplasms/drug ther; Fluorouracil/ther use; Fluorouracil/admin

**CLC number:** R735.9; R977

**Document code:** A

近年来缓释制剂的研究有了很大的进展,并发展了控释给药系统和靶向给药系统<sup>[1,2]</sup>。笔者将5-氟尿嘧啶(5-FU)缓释剂植入荷胰腺癌瘤体的裸鼠肿瘤内,观察其对肿瘤细胞的抑制作用,探讨其抑制胰腺肿瘤的机制,并观察该制剂瘤内植入对胰腺癌患者血清肿瘤标记物和细胞免疫的影响,旨在探讨5-FU缓释剂临床应用的前景。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

5-FU缓释剂由安徽中人科技有限责任公司提供。氟胞嘧啶(FC)片(瑞士进口)。上海三科仪器有限公司318MC酶联免疫检测仪。美国SP-8000高效液相色谱仪。细胞株:人胰腺癌细胞株PC3由北京协和医院提供。实验动物:雄性无胸腺裸小鼠(balb/c),4~6周龄,体重18~22g,购自中科院实验动物中心,饲养于复旦大学实验动物部,于无特定病原体(SPF)环境下饲养。

### 1.2 方法

**1.2.1 5-FU缓释剂的体外释放实验** 取5mg 5-FU缓释剂置于10mL刻度试管中,加入5mL 0.1mol PBS,37℃恒温下浸泡24h,取出试样,吸取摇匀后的浸出液,试管用PBS液冲洗3次,更换试管中PBS液,继续浸泡;按浸泡后每天留取浸出液标本。取0.5mL加入200mg/L的内标液5-FU100 $\mu$ L中,加入硫酸铵0.5g,加乙醚:乙丙醇(8:2)混合液8mL,振荡提取30min;离心后取有机层6mL在50℃水浴中空气吹干,残渣加入0.1mL流动相溶解后,取10 $\mu$ L进样。在此条件下,空白血清对5-FU和氟胞嘧啶(FC)均不产生干扰。以加入的5-FU浓度为横坐标,以5-FU和FC的峰高比值为纵坐标绘制标准曲线( $n = 6$ ),得方程 $Y = 0.0071942 \pm 0.28383X$ ( $r = 0.9993$ )。5-FU缓释剂的体外抑瘤实验采用MTT比色法检测。抑制率 = (1 - 浸出液组OD值/对照组OD值)  $\times$  100%。

### 1.2.2 动物实验

1.2.2.1 胰腺癌裸鼠移植瘤模型制定及分组 胰腺癌细胞株 PC3 培养。  $2 \times 10^6$  个细胞分别接种于 70 只裸鼠右侧腋窝皮下,移植后 4 周肿瘤生长至约  $4\text{mm} \times 4\text{mm} \times 4\text{mm}$ 。挑选肿瘤大小一致的裸鼠 60 只,随机分成 5 组,每组各 12 只。(1) 静脉对照组(A 组):经裸鼠内眦静脉注射生理盐水  $0.1\text{mL}/$  每只。(2) 5-FU 静注组(B 组):5-FU  $10\text{mg}/\text{kg}$ , 溶入生理盐水至  $0.1\text{mL}$ , 经裸鼠内眦静脉注射。(3) 基质植入组(C 组)。(4) 5-FU 缓释剂植入组(D 组):将 5-FU 缓释剂均匀地植入胰腺肿瘤实体内 ( $4\text{mg}/\text{kg}$ )。 (5) 5-FU 缓释剂植入组(E 组):将 5-FU 缓释剂均匀地植入胰腺肿瘤实体内 ( $1\text{mg}/\text{kg}$ )。

1.2.2.2 检测项目及方法 治疗前后测量肿瘤大小。2 周后处死小鼠,病理检查。光镜观察对比各组肿瘤范围内炎症反应,血管内膜增厚,纤维组织增生程度,按无变化和轻度变化(I 级)以及中度变化和重度变化(II)级进行统计。用免疫组化法测定 bcl-2 和 Bax 的蛋白表达水平。用脱氧核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TUNEL)检测肿瘤细胞凋亡指数(AI)。

1.2.3 临床研究 病例来源于 2000 年 1 月 ~ 2003 年 2 月上海华山医院和华东医院收治的胰腺癌患者 69 例,男 42 例,女 27 例;年龄 27 ~ 89 岁(中位年龄 62 岁)。按 1987 年国际抗癌联盟 TNM 法分期:III 期 53 例,IV 期 16 例。所有患者均系剖腹探查,病理证实为胰腺癌,而手术无法切除者。HE 染色分型:高分化癌 31 例,中等分化癌 17,低分化癌 21 例。将病例随机分成 3 组。5-FU 缓释剂瘤内植入治疗组(治疗组):手术中在胰腺肿瘤实体内注入 5-FU 缓释剂  $200\text{mg}$ 。5-FU 静脉化疗组(静脉化疗组):术后予 5-FU 静脉滴注  $500\text{mg}/\text{d}$ , 连续 5d。对照组:手术后 2 周内未予化疗或其他抗肿瘤治疗。各组病例的性别、年龄、病理和分期等差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。

### 1.3 统计学处理

结果以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,用 SPSS 10.0 统计软件处理,采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  被认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 5-FU 缓释剂的体外释放实验

5mg 5-FU 缓释剂第 1 天释放量最大,为 0.85

mg,第 3 天为 0.45 mg;其后在 0.25 mg 水平维持稳定的缓慢释放,释放时间长达 14 d 以上(图 1)。

图 1 5-FU 缓释剂的体外释放曲线

### 2.2 5-FU 缓释剂的体外抑瘤实验

5mg 5-FU 缓释剂第 1 天释放量最大,为 0.85 mg,第 3 天为 0.45 mg,其后在 0.25 mg 水平维持稳定的缓慢释放;释放时间长达 14 d 以上。5-FU 缓释剂第 1 天的浸出液对人胰腺癌细胞株 PC3 的抑制率达 60.27%,第 3 天为 34.25%,以后稳定在 25% 左右(表 1)。

表 1 5-FU 缓释剂浸出液对胰腺癌细胞的抑制率

时间(d)	5-FU 含量(mg)	OD 值	抑制率(%)
1	0.85	0.29	60.27
3	0.45	0.48	34.25
5	0.32	0.53	27.40
8	0.26	0.54	26.03
10	0.25	0.56	23.29
14	0.24	0.55	24.66
对照	0	0.73	-

### 2.3 荷瘤裸鼠肿瘤体积的变化

用一般线性模型重复测量方差分析处理,得到各时点边缘均数(图 2)。用药后 2 周内各组肿瘤体积均值的变化见表 2。

图 2 用药前后肿瘤体积的变化

表2 用药前后肿瘤体积的变化 ( $\text{mm}^3$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	用药后			
		3d	6d	10d	14d
A	61.3 ± 8.0	82.8 ± 18.4	117.8 ± 20.8	146.4 ± 23.4	168.0 ± 10.8
B	60.5 ± 9.1	71.3 ± 13.6	94.6 ± 20.1 <sup>1)</sup>	105.7 ± 18.9 <sup>1)</sup>	119.5 ± 15.6 <sup>1)</sup>
C	59.7 ± 8.2	84.5 ± 10.2	124.4 ± 16.5	152.6 ± 14.7	176.0 ± 23.2
D	59.3 ± 9.0	63.1 ± 14.5 <sup>1)</sup>	74.0 ± 8.7 <sup>2)</sup>	79.4 ± 18.7 <sup>2)</sup>	83.7 ± 8.9 <sup>2)</sup>
E	58.6 ± 8.5	62.7 ± 6.2 <sup>1)</sup>	76.9 ± 9.4 <sup>2)</sup>	82.5 ± 9.6 <sup>2)</sup>	86.7 ± 13.4 <sup>2)</sup>

注:1)与A,C组相比,  $P < 0.05$ , 2)与A,C组相比,  $P < 0.01$

## 2.4 荷瘤裸鼠肿瘤组织学变化

各组荷瘤裸鼠的纤维组织增生程度差异无显著性 ( $P > 0.05$ ); 而D组和E组肿瘤组织中炎症反应和血管内膜增厚程度明显高于其他各组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (表3)。

表3 PC3裸鼠移植瘤组织学检查情况

组别	炎症反应		血管内膜增厚		纤维组织增生	
	I级	II级	I级	II级	I级	II级
A	8	4	10	2	0	12
B	7	5	9	3	1	11
C	7	5	9	3	1	11
D	4	8 <sup>†</sup>	4	8 <sup>†</sup>	0	12
E	3	9 <sup>†</sup>	4	8 <sup>†</sup>	0	12

注:†与A,B,C组比较,  $P < 0.05$

## 2.5 荷瘤裸鼠的生长指标变化

D组和E组荷瘤裸鼠的肿瘤重量、肿瘤增长速度均小于其他各组, 其差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 细胞分裂指数亦均低于其他各组 ( $P < 0.05$ ) (表4)。

表4 PC3裸鼠移植瘤生长情况 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	增长速度 ( $\text{mm}^3/\text{d}$ )	肿瘤重量 (mg)	分裂指数 (%)
A	7.62 ± 0.49	0.23 ± 0.06	1.3 ± 0.2
B	4.21 ± 0.64	0.18 ± 0.03	1.2 ± 0.3
C	8.30 ± 0.78	0.25 ± 0.04	1.4 ± 0.2
D	1.74 ± 0.28 <sup>†</sup>	0.12 ± 0.01 <sup>†</sup>	0.9 ± 0.2 <sup>†</sup>
E	2.01 ± 0.29 <sup>†</sup>	0.11 ± 0.02 <sup>†</sup>	0.9 ± 0.1 <sup>†</sup>

注:†与A,B,C组比较,  $P < 0.05$

表6 各组病人手术前后细胞免疫水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别		CD3+ (%)	CD4+ (%)	CD8+ (%)	CD4+ / CD8+	NK (%)
治疗组 ( $n = 25$ )	手术前	50.14 ± 4.22	31.61 ± 3.28	30.72 ± 5.46	1.02 ± 0.09	24.26 ± 4.07
	手术后	49.10 ± 3.64	30.17 ± 4.29	29.04 ± 5.04	1.03 ± 0.17 <sup>†</sup>	23.79 ± 4.62 <sup>†</sup>
静脉化疗组 ( $n = 22$ )	手术前	50.43 ± 5.34	31.65 ± 7.86	30.54 ± 6.25	1.03 ± 0.23	23.96 ± 7.06
	手术后	52.29 ± 8.14	24.15 ± 8.31	33.41 ± 3.30	0.72 ± 0.43	16.85 ± 5.06
对照组 ( $n = 22$ )	手术前	49.93 ± 6.29	30.52 ± 4.96	31.07 ± 4.54	0.99 ± 0.12	24.04 ± 3.20
	手术后	48.93 ± 3.79	29.40 ± 4.77	30.72 ± 2.40	0.97 ± 0.18 <sup>†</sup>	24.92 ± 4.03 <sup>†</sup>

注:†与化疗组比较,  $P < 0.05$

## 2.6 荷瘤裸鼠肿瘤细胞凋亡比较

D组和E组荷瘤裸鼠的 bcl-2 基因蛋白表达明显低于其他各组, 而 Bax 基因的蛋白表达明显高于其他各组, 其肿瘤细胞 AI 明显高于其他各组 ( $P < 0.05$ ) (表5)。

表5 PC3裸鼠移植瘤 bcl-2 和 Bax 的表达率 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	bcl-2	Bax	AI
A	60.67 ± 10.54	18.83 ± 3.48	0.62 ± 0.09
B	57.94 ± 14.97	19.21 ± 2.18	0.71 ± 0.11
C	61.83 ± 13.48	18.95 ± 1.72	0.68 ± 0.10
D	36.60 ± 9.27 <sup>†</sup>	37.23 ± 3.26 <sup>†</sup>	1.02 ± 0.17 <sup>†</sup>
E	37.45 ± 9.17 <sup>†</sup>	40.04 ± 4.32 <sup>†</sup>	1.06 ± 0.23 <sup>†</sup>

注:†与A,B,C组比较,  $P < 0.05$

## 2.7 手术前后细胞免疫水平比较

各组病例治疗前各项细胞免疫指标水平差异无显著性 ( $P > 0.05$ ); 治疗组和对照组的各项细胞免疫指标差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 但治疗组和对照组的 CD4+ / CD8+ 和 NK 细胞水平明显高于静脉 5-FU 化疗组 (表6)。

## 2.8 手术前后血清肿瘤标记物水平

各组病例手术前各血清肿瘤标记物水平无显著差异 ( $P > 0.05$ )。手术后治疗组上述血清肿瘤标记物水平明显低于对照组和化疗组 ( $P < 0.05$ ) (表7)。

表7 各组病例手术前后血清肿瘤标记物水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CEA ( $\mu\text{g/L}$ )	CA50 (IU/ML)	CA19-9 (IU/ML)	CA125 (IU/ML)	CA242 (IU/ML)
治疗( $n=25$ )	手术前	32.45 $\pm$ 11.54	132.41 $\pm$ 11.06	142.64 $\pm$ 12.58	97.90 $\pm$ 14.52	66.06 $\pm$ 8.73
	手术后	15.22 $\pm$ 4.72 <sup>†</sup>	52.65 $\pm$ 10.78 <sup>†</sup>	61.39 $\pm$ 7.92 <sup>†</sup>	46.48 $\pm$ 9.02 <sup>†</sup>	31.47 $\pm$ 9.63 <sup>†</sup>
静脉化疗( $n=22$ )	手术前	34.21 $\pm$ 7.24	139.48 $\pm$ 14.91	149.34 $\pm$ 19.38	90.48 $\pm$ 18.72	59.53 $\pm$ 9.54
	手术后	32.36 $\pm$ 7.83	127.67 $\pm$ 19.74	152.06 $\pm$ 21.85	87.52 $\pm$ 17.53	54.20 $\pm$ 10.73
对照( $n=22$ )	手术前	29.43 $\pm$ 9.46	144.11 $\pm$ 65.27	150.59 $\pm$ 43.67	89.73 $\pm$ 19.81	62.21 $\pm$ 9.69
	手术后	31.72 $\pm$ 11.89	132.68 $\pm$ 39.68	147.46 $\pm$ 36.48	85.32 $\pm$ 16.48	59.03 $\pm$ 8.39

注:† 与其他组手术后比较,  $P < 0.05$

### 3 讨论

选择性地大剂量应用抗肿瘤药物以杀灭肿瘤,是抗肿瘤治疗追求的目标。实体肿瘤生长过程存在着一定的生理特征,如间质张力高,血液灌注不良等。这给肿瘤的药物治疗带来困难。常规的全身性系统化疗往往无法在肿瘤组织中达到有效的药物浓度。有的肿瘤组织所在的脏器与人体的内环境之间存在着一些屏障,如血脑屏障等,故即使行区域性动脉灌注化疗,有时也不一定能达到疗效。肿瘤内直接注射抗肿瘤药有可能克服现有化疗方法的许多不足之处。

目前胰腺癌的化疗以5-FU或以5-FU为主的方案为治疗的标准方案。多年的实验和临床证实,5-FU的持续用药较一次大剂量静脉注射更为有效。笔者根据控释给药系统理论研制的5-FU缓释剂进行体外释放实验和体外抑瘤实验,发现5-FU缓释剂能在2周内体外较稳定地持续释放,对人胰腺癌细胞株PC-3有持续抑制作用。实验中还发现小剂量的5-FU缓释剂瘤内局部注射可明显地抑制荷瘤裸鼠胰腺癌瘤体的生长,其原因与5-FU缓释剂在肿瘤组织中引起的炎症反应和血管内膜增厚等因素有关。

有研究表明许多化疗药物对胰腺癌细胞的杀伤作用与诱导细胞的凋亡有关<sup>[3,4]</sup>。bcl-2基因是20世纪80年代发现于造血系统肿瘤的一个原癌基因,位于第18号染色体上,对其它许多因素引起的细胞凋亡具有抑制作用<sup>[5]</sup>。Bax是1993年克隆成功的基因,其过量表达可抑制bcl-2的功能而

促进细胞凋亡<sup>[6]</sup>。bcl-2与Bax两种蛋白之间可形成异二聚体,两种蛋白的比例与细胞凋亡关系密切。Bax是极其重要的促细胞凋亡基因<sup>[7]</sup>。bcl-2和Bax基因在胰腺癌细胞凋亡中起十分重要的作用,二者之间的比例决定细胞的命运,并可能与胰腺导管内乳头状腺瘤的癌变密切相关<sup>[8]</sup>。有学者<sup>[9]</sup>提出Bax基因是影响胰腺癌预后的重要因素。本研究显示5-FU缓释剂瘤内注射可通过增加肿瘤组织局部Bax的表达和减少bcl-2的表达,而达到抑制肿瘤细胞的治疗目的。

文献<sup>[7]</sup>报道CEA,CA50,CA19-9,CA125,CA242等5种血清肿瘤标记物联合检测有较好的敏感度和特异度。本文发现5-FU缓释剂瘤内植入治疗组患者手术后2周上述肿瘤标记物水平明显降低,提示5-FU缓释剂胰腺癌瘤内植入后可使肿瘤释放的标志物明显减少,其机制可能与缓释剂在局部缓慢持续释放5-FU从而大量杀伤或抑制肿瘤细胞有关。

胰腺癌患者存在着严重的细胞免疫的受损<sup>[10]</sup>,化疗本身会抑制机体的免疫,同时肿瘤患者机体免疫功能的全面抑制在很大程度上与肿瘤的负荷程度有关<sup>[11]</sup>。有效的化疗可以减少肿瘤的负荷,从而缓解由肿瘤细胞直接诱导的免疫抑制,有利于患者免疫状况的改善<sup>[12]</sup>。本研究显示采用5-FU缓释剂瘤内植入化疗对胰腺癌患者细胞免疫功能的影响较小,有利于免疫功能的及时恢复。

综上所述,5-FU缓释剂瘤内注射可明显抑制荷胰腺癌瘤裸鼠瘤体的生长,其作用机制与药物在肿瘤组织中引起的炎症反应和血管内膜增厚等

因素有关;并能诱导肿瘤细胞的凋亡。5-FU 缓释剂瘤内植入治疗人体胰腺癌,能明显地降低患者血清肿瘤标记物水平,有助于改善预后。因此,对不能通过手术切除胰腺肿瘤的患者来说是一种较理想的治疗方法。

#### 参考文献:

- [1] Kozuch P, Petryk M, Evans A, *et al.* Therapy for regionally unresectable pancreatic cancer [J]. *Surg Clin North Am*, 2001, 81(3): 691 - 693.
- [2] Doorter RL, Bakker PJ, Veenhof CH. Continuous infusion of chemotherapy: focus on 5-fluorouracil and fluorodeoxyuridine [J]. *Pharm World Sci*, 1998, 20(2): 45 - 59.
- [3] Clark JW, Glicksman AS, Wanebo HJ, *et al.* Systemic and adjuvant therapy for patients with Pancreatic carcinoma [J]. *Cancer*, 1996, 78 (Suppl 3): 688 - 693.
- [4] Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV, *et al.* Apoptosis: Its significance in cancer and cancer therapy [J]. *Cancer*, 1994, 74(4): 2013 - 2026.
- [5] Keane S, Ettenberg SA, Nau MM, *et al.* Chemotherapy augments TRAIL-induced apoptosis in breast cell lines [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(3): 734 - 741.
- [6] Ding XZ, Adrian TE. Resveratrol inhibits proliferation and in-

duces apoptosis in human pancreatic cancer cells [J]. *Pancreas*, 2002, 25(4): 71 - 76.

- [7] Marriott JB, Clarke IA, Czajka A, *et al.* A novel subclass of thalidomide analogue with anti-solid tumor activity in which caspase-dependent apoptosis is associated with altered expression of bcl-2 family proteins [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(3): 593 - 599.
- [8] Miyamoto Y, Hosotani R, Wada M, *et al.* Immunohistochemical analysis of bcl-2, Bax, bcl-x and mcl-1 expression in pancreatic cancers [J]. *Oncology*, 1999, 56(1): 73 - 82.
- [9] Friess H, Lu Z, Gradbert M, *et al.* Bax, but not bcl-2, influence the prognosis of human cancer [J]. *Gut*, 1998, 43(2): 414 - 421.
- [10] 傅德良,倪泉兴,虞先浚,等. 围手术期胰腺癌患者细胞免疫功能的表达 [J]. *中国临床医学*, 2001, 8(4): 339.
- [11] Takeuchi H, Maehara Y, Tokunaga E, *et al.* Prognostic significance of natural killer cell activity in patients with gastric carcinoma: a multivariate analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(2): 574 - 579.
- [12] Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, *et al.* A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer [J]. *Acta Oncol*, 2001, 40(2-3): 309 - 312.

## 欢迎订阅 2006 年《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》(ISSN 1005 - 6947/CN43 - 1213/R)由国家教育部主管,中南大学主办,中南大学湘雅医院承办。公开发刊。主编吕新生教授,顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、郑树森、夏家辉、黄志强、裘法祖、黎介寿等十多位国内外著名普通外科专家担任,编委会由全国各地普外资深专家、学科带头人近 80 人组成。出版周期短,时效性强。以传播现代普外科的新理念、新技术、新方法,以及普通外科领域的理论、实践、基础研究和相关方面的最新进展为宗旨,以开展国内外学术交流,促进普通外科学科发展为己任,服务于普外临床、教学、科研工作者。

《中国普通外科杂志》为中国科技论文核心期刊,设有栏目为述评、专家论坛、专题研究、实验研究、临床研究、综述、简要论著、临床报道、病例报告、病例讨论等,目前本刊已进入多个国内外重要检索系统和数据库,如美国化学文摘(CA),俄罗斯文摘(AJ),中国科技论文与引文数据库,中国学术期刊综合评价数据库,中国期刊网全文数据库,中文科技期刊数据库,中文生物医学期刊文献数据库(CMCC),万方数据-数字化期刊群,中国生物医学期刊光盘版等。创刊 14 年,多次获奖,2004 年获全国高校优秀期刊,湖南省十佳科技期刊。

2006 年《中国普通外科杂志》(月刊),国际标准开本(A4),每期 80 页,每月 15 日出版。内芯采用进口亚光铜版纸印刷,封面美观大方。定价 9.50 元/册,全年 114 元。欢迎到全国各地邮局订购,邮发代号:42 - 121;编辑部可办理邮购。

编辑部地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号(湘雅医院内) 邮政编码:410008 电话(传真):0731 - 4327400  
主页: <http://www.periodicals.net.cn> E-mail: [jcgxxyh@hotmail.com](mailto:jcgxxyh@hotmail.com) [jcgxxyh@126.com](mailto:jcgxxyh@126.com) [jcgxxyh@public.cs.hn.cn](mailto:jcgxxyh@public.cs.hn.cn)