

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)13-1216-03

## 肝癌致梗阻性黄疸时丹参对 ICAM-1 表达的影响

夏荣龙<sup>1</sup>, 郑兰东<sup>1</sup>, 刘青光<sup>2</sup>, 潘承恩<sup>2</sup>( <sup>1</sup> 河南大学第一附属医院肝胆外科, 河南 开封 475001; <sup>2</sup> 西安交通大学第一附属医院肝胆科, 陕西 西安 750061 )

### Effects of Danshen injection on ICAM-1 expression in hepatocellular carcinoma with malignant biliary obstruction

XIA Rong-Long<sup>1</sup>, ZHENG Lan-Dong<sup>1</sup>, LIU Qing-Guang<sup>2</sup>, PAN Cheng-En<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, First Hospital, Henan University, Kaifeng 475001, China, <sup>2</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, First Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 750061, China

**【Abstract】** AIM: To establish a malignant biliary obstruction model of SD rats and to study the effects of Danshen injection on the diameter of tumor, inhibitory rates and metastatic rates of hepatocellular carcinoma and on the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in carcinoma and peri-carcinoma tissues, adjacent lobes (left-internal lobe) as well as lung tissues. **METHODS:** Malignant biliary obstruction model of SD rats was made by vaccination of transplanted tumor in liver near the porta hepatis with walker-256 hepatocarcinoma cell line infiltrating and metastasizing to proximal common bile duct. The SD rats were divided into four groups and each group were treated respectively by 0.9% NS ( $n=24$ ), by inosine + Vitamin C ( $n=40$ ), by Danshen ( $n=40$ ) and by 5-FU ( $n=40$ ). Observations were made on the diameter of the tumors, the inhibitory rates, the metastatic rates of hepatocellular carcinoma and the expression of ICAM-1 in carcinoma and peri-carcinoma tissues, adjacent lobes (left-internal lobe) as well as lung tissues. Statistical analysis was conducted. **RESULTS:** The diameters of tumors were reduced and both the tumor and metastasis inhibitory rates of hepatocellular carcinoma were enhanced after the treatment of Danshen injection, compared with those in rats treated by 0.9% NS and inosine combined with Vitamin C ( $P<0.01$ ). The inhibitory rates (41.7%) and liver's and lung's metastatic

rates (59.7% and 81.1%) of hepatocellular carcinoma in rats treated by Danshen injection were similar to those in rats treated by 5-FU ( $P>0.05$ ) except lung's metastatic rates ( $P<0.01$ ). The expression of ICAM-1 in carcinoma, peri-carcinoma adjacent lobe tissues as well as lung tissues was significantly reduced after treatment of Danshen injection compared with that in rats treated by 0.9% NS and inosine combined with Vitamine C ( $P<0.01$ ) and in rats treated by 5-FU ( $P<0.05$ ). **CONCLUSION:** In SD rat model of malignant biliary obstruction, Danshen, can inhibit the growth of hepatocarcinoma through reducing proliferation of hepatocarcinoma cells, increasing the reversion of hepatocarcinoma cells and decreasing the expression of ICAM-1 in carcinoma, peri-carcinoma adjacent lobe tissues as well as lung tissues.

**【Keywords】** malignant biliary obstruction model; liver neoplasm; neoplasms transplanted; intercellular adhesion molecule-1; DanShen

**【摘要】**目的: 建立恶性梗阻性黄疸模型, 通过对模型鼠腹腔内注射丹参注射液, 观察其对肝癌瘤体大小、抑癌率及抑转移率和肝癌、癌周、临近肝叶及肺组织中细胞间黏附分子(ICAM-1)表达的作用。方法: 用 Walker-256 肝癌株近肝门部肝实质内种植致移植性肝癌侵袭高位胆管, 造成胆道癌性狭窄, 以建立 SD 大鼠恶性梗阻性黄疸模型。将模型鼠分成四组, 通过对模型鼠腹腔内分别注射等量的生理盐水( $n=24$ )、肌苷 + 维生素 C ( $n=40$ )、丹参 ( $n=40$ ) 和 5-FU ( $n=40$ )。观察肝癌瘤体大小、抑癌率及抑转移率和肝癌、癌周、临近肝叶及肺组织中 ICAM-1 的表达, 并对其结果进行统计学分析。结果: 丹参组与生理盐水组和肌苷 + 维生素 C 组相比, 肝癌平均瘤体减小、抑癌率及抑转移率增高 ( $P<0.01$ ); 与 5-FU 组相比, 平均瘤体却较大 ( $P<0.01$ )。在抑癌率及抑转移率方面, 丹参组除抑肺转移率外与 5-FU 组相比无显著性差异 ( $P>0.05$ )。丹参组 ICAM-1 的表达明显低于生理盐水组 ( $P<0.01$ )、肌苷 + 维生素 C 组 ( $P<0.01$ ) 和 5-FU 组 ( $P<0.05$ )。结论: 在肝癌致梗阻性黄疸时, 丹参通过促进肝癌细胞成熟分化、抑制肝癌细胞增殖, 降低肝癌、癌周、临近肝叶及肺组织中 ICAM-1 的表达, 而对肿瘤发展起抑制作用。

**【关键词】** 恶性梗阻性黄疸; 肝肿瘤; 肿瘤移植; 细胞间黏附分子-1; 丹参

**【中图分类号】** R735.5 **【文献标识码】** A

收稿日期 2004-11-24; 修回日期 2004-12-06

基金项目 河南大学基金(XK03YBDYX16)

通讯作者: 夏荣龙(1963-)男(汉族)上海市人。副教授, 硕士, 硕士生导师, 科主任。Tel. (0378) 5661598 Email. xiaronglong63092@163.com

## 0 引言

用 Walker-256 肝癌株近肝门部肝实质内种植致移植性肝癌侵袭高位胆管,造成胆道癌性狭窄,以建立 SD 大鼠恶性梗阻性黄疸模型,并通过对模型鼠腹腔内注射不同的药物,了解肝癌、癌周、临近肝叶及肺组织中细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达情况,对其结果进行统计学分析。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 恶性梗阻性黄疸模型的建立<sup>[1]</sup>:将 Walker-256 瘤株从液氮中复苏,在传代鼠腹腔内进行瘤株扩增后,注入传代 SD 幼鼠下肢内侧皮下。5 d 后,在无菌条件下摘出实体瘤,取边缘生长活跃的鱼肉样癌组织,切成 1 mm<sup>3</sup> 大小瘤块,置于冰生理盐水中漂洗后备接种用。将 SD 大鼠用 20 g/L 戊巴比妥钠(1.3 mL/kg ip)麻醉后,常规消毒,行腹正中切口进腹,充分显露肝门,置手术放大镜视野下,在肝右叶与肝中叶的交界部距肝门 5 mm 处,用眼科镊逆胆管走行方向潜行造隧深约 3 mm 植入备用的瘤块后,用棉签压迫止血。依次关腹,结束手术。常规饲养 7 d,即可完成模型鼠的复制。将不合格的模型鼠剔除(接种失败、腹腔接种及无黄疸者)后,随机分成四组:A 组(生理盐水治疗组)24 只,腹腔注射生理盐水,剂量为 10 mL/kg × 7 d;B 组(肌苷 + 维生素 C 治疗组)40 只,腹腔注射肌苷和维生素 C 各 5 mL/kg × 7 d;C 组(丹参治疗组)40 只,腹腔注射丹参 10 mL/kg × 7 d;D 组(5-FU 组)40 只,腹腔注射 300 mg/kg × 7 d。结果实际得到观察数为 A 组 16 只、B 组 26 只、C 组 34 只及 D 组 30 只。

**1.2 方法** 四组实验鼠分别腹腔注射不同药物 7 d 后,用乙醚开放吸入麻醉后,行正中十字切口入腹,沿胸骨正中打开胸腔,迅速剪开心包行左心室插管,先快后慢灌注生理盐水 100 mL 和 40 g/L 多聚甲醛(0.1 mol/L)PB 固定液 300 mL,剪开右心耳放血。待全身灌注固定完全后,切取肝脏及肿瘤、肺脏标本。将组织块放入 40 g/L 多聚甲醛溶液中,选材、脱水及石蜡包埋。记录肿瘤体积,肝内转移灶数目及肺转移情况,并计算相应抑癌率 = (对照组平均瘤体 - 实验组平均瘤体) / 对照组平均瘤体 × 100%,抑转移率 = (对照组平均转移率 - 实验组平均转移率) / 对照组平均转移率 × 100%。将选取肝癌组织、瘤周组织、邻近肝叶(肝左内叶)及肺组织行 HE 染色,进行组织病理学检查;同时选取肝癌、癌周中 ICAM-1 表达的免疫组化检查。

统计学处理:定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,统计学分析采用 SPSS 10.0 分析软件处理。组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验。方差检验不齐时,采用秩和检验。

## 2 结果

**2.1 形态学观察** A 组瘤体平均体积(1.2 ± 0.5) cm<sup>3</sup>,存活率 66.7%、肝内转移率 87.5% 及肺部转移率 62.5%。肝癌生长良好,异型性高,瘤体大于 1 cm<sup>3</sup> 时,才可见瘤体中心部干酪样坏死。癌周血管丰富,管径大小不一,分布密集。B 组瘤体平均体积(1.0 ± 0.6) cm<sup>3</sup>,存活率 72.2%、肝内转移率 69.2% 及肺部转移率 46.2%。肝癌生长良好,异型性高,瘤体大于 1 cm<sup>3</sup> 时,才可见瘤体中心部干酪样坏死。癌周血管丰富,管径大小不一,分布密集。C 组瘤体平均体积(0.7 ± 0.3) cm<sup>3</sup>,存活率 94.4%,肝内转移率 35.3% 及肺部转移率 11.8%。肝癌生长不良,异型性低,成熟分化比率高,肝癌组织中肝癌细胞呈片状病变区,周边部以细胞凋亡为主,中心部以细胞坏死为主。瘤体小于 1 cm<sup>3</sup> 时就可可见瘤体中心部干酪样坏死。癌周血管稀少,管径大小均一,散在分布。D 组瘤体平均体积(0.5 ± 0.2) cm<sup>3</sup>,存活率 83.3%、肝内转移率 33.3% 及肺部转移率 26.7%。肝癌生长不良,但异型性高。瘤体大于 1 cm<sup>3</sup> 时才可见瘤体中心部干酪样坏死。癌周血管稀少,管径大小不一,分布集中。

**2.2 抑癌率方面** 丹参组抑癌率(41.7%)明显高于肌苷 + 维生素 C 保肝对照组(16.7%,  $P < 0.01$ )。而与 5-FU 抗癌对照组抑癌率(58.3%)相比,丹参组虽在数值上较低,但无统计学意义。丹参组抑制肝内转移率和抑制肺部转移率分别为(59.7%, 81.1%)明显低于肌苷 + 维生素 C 保肝对照组(20.9%, 26.1%,  $P < 0.01$ )。而与 5-FU 抗癌对照组(59.3%, 57.8%)相比,在抑制肝内转移率方面,丹参组虽数值上稍高,但尚无统计学意义。而在抑制肺部转移率方面,丹参组明显高于 5-FU 抗癌对照组,且有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**2.3 肝癌、癌周、临近肝叶(肝左内叶)及肺组织中 ICAM-1 的表达** 丹参组在肝癌、癌周、临近肝叶(肝左内叶)及肺组织中 ICAM-1 的阳性表达率(25%, 18%, 12% 及 13%)均低于生理盐水组(69%, 60%, 45% 及 28%)和肌苷 + 维生素 C 保肝对照组(68%, 60%, 45% 及 25%),且有显著性差异( $P < 0.01$ );与 5-FU 抗癌对照组(50%, 48%, 32% 及 20%)相比,同样具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

恶性梗阻性黄疸是普外科常见症候群,因其发病肝脏局部而危及全身脏器,引起不可逆的病理生理改变,故在围手术期处理方面历来受到医学界的高度重视。浸润和转移是肝癌发展的基本特征。肝癌中 ICAM-1 的高表达与肝癌的转移密切相关, ICAM-1 的含量是反映肝癌转移程度的重要指标<sup>[2]</sup>。

以往对丹参的非瘤疾病的药理作用研究较彻底<sup>[3]</sup>,如抗血小板聚集、改善微循环、调节血液流变学、增强机体免疫、逆转慢性肝病纤维化作用、调节血脂等,因此,丹参在临床得到广泛应用,取得较满意的疗效。但对丹参对肿瘤细胞的细胞毒杀伤作用、诱导肿瘤成熟分化、促进肿瘤细胞凋亡等机制的研究甚少。近年来随着抗癌中药研究的日益深入,丹参抗肿瘤的基础和临床研究得以重视。本结果表明,丹参用于肝癌致梗阻性黄疸实验模型中,通过促进肝癌细胞成熟分化、抑制肝癌细胞增殖<sup>[4]</sup>;丹参抗血小板聚集,抑制癌性血栓的形成,阻止癌栓的着床<sup>[5]</sup>;降低肝癌、癌周、临近肝叶及肺组织中 ICAM-1 的表达,使肝癌平均瘤体减小、抑癌率及抑转移率增高,而对肿瘤发展起抑制作用。

### 【参考文献】

- [1] 夏荣龙,刘青光,姚英民,等. 恶性梗阻性黄疸实验模型建立及评价[J]. 西安医科大学学报, 2001, 22(5): 480-481.  
Xia RL, Liu QG, Yao YM, et al. The establishment and evaluation of malignant biliary obstruction model on the SD rats[J]. *J Xi'an Med Univ*, 2001, 22(5): 480-481.
- [2] 孙婧,周信达,刘银坤,等. 肝癌细胞中细胞间粘附分子的表达与肝癌侵袭转移关系的研究[J]. 中国癌症杂志, 1997; 3: 161-164.  
Sun J, Zhou XD, Liu YK, et al. The effect of the expression of ICAM-1 in inter-hepatocellular carcinoma and the infiltration and metastasis of liver carcinoma[J]. *Chin Oncol*, 1997; 3: 161-164.
- [3] Lau WY, Leung KL, Tomas WT, et al. A logical approach to hepatocellular carcinoma presenting with jaundice[J]. *Ann Surg*, 1997; 225(3): 281-285.
- [4] 夏荣龙,刘青光,宋涛,等. 丹参对肝癌致梗阻性黄疸时增殖细胞核抗原表达的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2004, 25(3): 247-249.  
Xia RL, Liu QG, Pan CE, et al. The effect of Danshen on the expression of PCNA during malignant biliary obstruction[J]. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2004, 25(3): 247-249.
- [5] 梁勇,羊裔明,袁淑兰. 丹参酮药理作用及临床研究进展[J]. 中草药, 2000; 31(4): 304-306.  
Liang Y, Yang YM, Yuan SL. Advances in pharmacological effect and clinical use of Tanshinone[J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2000; 31(4): 304-306.

编辑 袁天峰

· 经验交流 · 文章编号 1000-2790(2005)13-1218-01

## 电脑终端视疲劳原因及防治

黄滨娜 郭宝华 杨斌 严欣  
(西北工业大学医院, 陕西 西安 710072)

【关键词】电脑终端; 视疲劳; 防治  
【中图分类号】R771 【文献标识码】B

**0 引言** 操作电脑终端(video display terminal, VDT)过久有时会头昏、头胀、颈和腰背酸痛、四肢酸麻、食欲减退、便秘和视疲劳,称为 VDT 综合征(video display terminal syndrome, VDTs)<sup>[1]</sup>。因操作电脑而引起的视疲劳(眼干、胀、酸、痛、视力下降)在学校日益增多。现将 70 例电脑终端操作者出现的视疲劳眼部表现分析如下。

**1 临床资料** 随机调查操作 VDT 有 2 a 或 2 a 以上,平均每日 2 h 或以上患者 70(男 50,女 20)例。年龄 14~18 岁,中学生 5 例,18~25 岁大学生 35 例,大学教师 20 例,计算机系工程师及操作员 10 例。主要询问并记录操作 VDT 2 h 后,眼部有哪些不适症状,然后做眼局部的常规检查,所有病例除屈光不正、慢性结膜炎(轻微)外,无其他眼病患者。眼部不适症状主要有视物模糊(62 眼)、眼胀(53 眼)、眼干(24 眼)、眼睑沉重感(18 眼)及眼痛(12 眼),其中以视物模糊、眼胀为最多。

**2 讨论** 人眼为保持接近正常的有效视力进行一系列的眼部代偿活动以进行视作业,必然会引起眼紧张(其中主要是调

节紧张)。此种眼紧张持续到一定时间和一定程度时,由于尚不能满足进行正常视作业的需要或眼紧张达到极限不能再坚持时,这种代偿可能会突然放弃,眼紧张转变为松弛,以致视力模糊,并出现一些相关的眼症状,主要表现为眼干、眼酸、眼痛、视力减退、假性近视等<sup>[2]</sup>。

**2.1 VDT 操作者视疲劳的原因** ①客观因素:VDT 的眩光和闪烁;VDT 室内空气流通不良,使用空调的室内空气质量更差,空气中负离子减少,CO<sub>2</sub> 浓度增加;VDT 操作人员长时间静坐,挺腰弯腿两臂前伸,手指不停,双眼注视,精神集中,长时间的强迫体位。②主观因素:屈光不正、矫正不良或没有矫正;有隐斜视;调节功能衰退或过强,调节和集合不能协调一致,合像功能不定;眼部有影响视功能的器质性病变;身体疲劳缺少休息,体力没有恢复;营养不良或营养不足;身体虚弱或有全身性疾病。

**2.2 VDT 操作者视疲劳的预防** VDT 不要放在窗口的附近,操作者不宜面对窗口。室内要有适当的照明,屏幕上的亮度和背景的明暗反差不要过大,键盘上要有适度的照明,不能太暗。屈光不正要验光配镜。有隐斜视者在眼镜上要加适当的棱镜。操作 VDT 的时间不要持续过长,间歇时避免视近物(阅读、写作及其他近距离作业),最好到室外漫步远眺 5 m 以外的景物。每日要有适当户外活动,保持身体健康。操作 VDT 者戴上浅黄色防疲劳眼镜可以减轻视疲劳。室内要有良好的通风,室内禁止吸烟,夏天勿在室内点蚊香或喷杀虫剂,室内要免除噪音。

### 【参考文献】

- [1] 徐广第. 屈光学(修订版)[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2001: 267-283.
- [2] 杨敬文. 视疲劳的防治[J]. 眼外伤职业眼病杂志, 1995; 5: 17-18.

编辑 袁天峰

收稿日期 2005-06-07; 修回日期 2005-06-16  
作者简介 黄滨娜(1959-),女(汉族),陕西省西安市人,主治医师。Tel. (029)88493838 Ext. 9119