

·实验研究 Experimental research·

肝动脉灌注 3-溴丙酮酸阻断大鼠肝癌
能量代谢的实验研究

易长虹, 袁琳波, 钱 坤, 张 真, 郑传胜, 韩 萍

【摘要】 目的 体外检测 3-溴丙酮酸对 Walker256 细胞的抗肿瘤活性, 体内研究经肝动脉灌注 3-溴丙酮酸对大鼠肝癌的治疗作用。**方法** ① 体外研究采用二苯基四氮唑溴盐噻唑蓝比色法检测不同浓度 (1.5、10、25、50 $\mu\text{mol/L}$) 3-溴丙酮酸对 Walker256 细胞的抗肿瘤活性, 琼脂糖凝胶电泳检测肿瘤细胞凋亡。② 取 30 只雄性 Wistar 大鼠建立肝癌模型, 并于肿瘤种植后 11 d 行胃十二指肠逆行插管动脉灌注治疗, 随机分为动脉灌注 3-溴丙酮酸组 (A 组)、生理盐水组 (B 组) 和丝裂霉素联合碘油栓塞组 (C 组)。介入术前 1 d 和术后第 3 天进行磁共振成像 (MRI) 检测肿瘤体积, 之后处死大鼠, 病理检查肿瘤坏死情况。**结果** 体外研究显示, 1.5、10、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 3-溴丙酮酸对 Walker256 细胞抑制率分别为 $(10.9 \pm 0.9)\%$ 、 $(18.5 \pm 1.7)\%$ 、 $(24.2 \pm 1.3)\%$ 、 $(40.4 \pm 3.0)\%$ 、 $(55.1 \pm 2.4)\%$, 50 $\mu\text{mol/L}$ 3-溴丙酮酸能诱导 Walker256 细胞凋亡。3-溴丙酮酸治疗后第 3 天, A、B、C 组肿瘤平均体积分别为 $(482.98 \pm 103.88)\text{mm}^3$ 、 $(432.44 \pm 437.39)\text{mm}^3$ 、 $(569.79 \pm 268.89)\text{mm}^3$, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。A 组中 7 只 III 级坏死, 2 只 IV 级坏死和 1 只 I 级坏死, B 组 6 只均为 I 级坏死, C 组 5 只 III 级坏死和 1 只 II 级坏死, A 组肿瘤平均坏死率明显高于 B 组, 差异有统计学意义 ($P = 0.001$), A 组与 C 组间差异无统计学意义 ($P = 0.927$)。**结论** 肿瘤能量阻断剂 3-溴丙酮酸有较强的体内、外抗肿瘤作用。

【关键词】 肝细胞癌; 介入治疗; 3-溴丙酮酸; 大鼠

中图分类号: R735.7 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2013)-12-1027-06

Hepatic arterial infusion of 3 - bromopyruvate to block up the energy metabolism of hepatic carcinoma: an experimental study in rats YI Chang-hong, YUAN Lin-bo, QIAN Kun, ZHANG Zheng, ZHENG Chuan-shen, HAN Ping. Department of Radiology, Affiliated Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei Province 430022, China

Corresponding author: HAN Ping, E-mail: cjr.hanping@vip.163.com.

【Abstract】 Objective To assess the antitumor effect of 3-bromopyruvate on Walker256 cells, and to evaluate hepatic arterial infusion of 3-bromopyruvate in treating hepatocellular carcinoma in rat models. **Methods** MTT assay was applied to detect the antitumor activity of 3-bromopyruvate on Walker256 cells, and cell apoptosis was analyzed by using DNA ladder experiment in vitro. Walker256 carcinoma was implanted in the liver of rats to establish the tumor models. Rats in experimental groups (group A, $n = 10$) received arterial infusion of 3-bromopyruvate (1 ml in a 1.5 mg/kg concentration), rats in negative control group (group B, $n = 6$) received hepatic arterial infusion of saline (1 ml), and rats in positive control group (group C, $n = 6$) received infusion of mitomycin (0.1 mg) as well as embolization with Lipiodol (0.1 ml). Tumor volume was measured by MRI on the day before interventional treatment and the third day after interventional treatment. After completion of the MRI examination, all the rats were sacrificed, and the proportion of tumor necrosis was calculated based on histopathologic examination. **Results** The inhibition rates of Walker256 cells treated with 1, 5, 10, 25 and 50 mmol/L 3-bromopyruvate were $(10.9 \pm 0.9)\%$,

$(18.5 \pm 1.7)\%$, $(24.2 \pm 1.3)\%$, $(40.4 \pm 3.0)\%$ and $(55.1 \pm 2.4)\%$ respectively, and 50 mmol/L of 3-bromopyruvate could induce cell apoptosis. The mean tumor volume of group A, B and C after treatment was

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2013.12.016

作者单位: 430022 武汉 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科 (易长虹、钱 坤、张 真、郑传胜、韩 萍); 华中科技大学同济医学院基础医学院病理生理系 (袁琳波)

通信作者: 韩 萍 E-mail: cjr.hanping@vip.163.com

(482.98 ± 103.88) mm^3 , (432.44 ± 437.39) mm^3 and (569.79 ± 268.89) mm^3 , respectively. No significant difference in tumor volume existed between each other among the three groups ($P > 0.05$). In group A, tumor necrosis grade III was seen in 7 rats, grade IV in 2 rats and grade I in one rat. In group B, all 6 rats showed grade I necrosis. In group C, tumor necrosis grade III was seen in 5 rats and grade II in one rat. The mean tumor necrosis rate of group A was significantly higher than that of group B ($P = 0.001$), and no significant difference in mean tumor necrosis rate existed between group A and group C ($P = 0.927$).

Conclusion The tumor energy metabolism blocking up agent, 3-bromopyruvate, carries strong antitumor effect both in vivo and in vitro. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 1027-1032)

[Key words] hepatocellular carcinoma; interventional therapy; 3-bromopyruvate; rat

肝动脉化疗栓塞术是治疗中、晚期肝癌的重要手段,但介入栓塞后肿瘤往往坏死不彻底,残存肿瘤组织中肿瘤干细胞比率高,肿瘤缺氧诱导的肿瘤血管新生、转移和复发始终影响着介入治疗的疗效和患者长期生存率^[1-4]。

近年来,肿瘤缺氧与糖代谢引起越来越多研究者关注^[5],研究表明肝癌介入栓塞术后所致缺氧,一方面可诱导己糖激酶 II (HK-II) 抑制线粒体凋亡途径,并诱导肿瘤细胞缺氧诱导因子 1α (HIF- 1α) 合成,抑制肿瘤细胞凋亡;另一方面促进肿瘤血管新生,造成肿瘤细胞糖代谢转化、血管生成及耐药途径激活等一系列适应性反应,进而导致肿瘤细胞增殖和肿瘤复发转移^[6]。肝癌细胞主要是由葡萄糖酵解获得 ATP,针对肿瘤糖代谢和能量代谢的治疗是一种全新的治疗策略,3-溴丙酮酸是该类药物中的主导化合物,是第一种适合动脉灌注给药的高效广谱小分子靶向药物,能特异性阻断肿瘤细胞葡萄糖摄取和 ATP 生成^[7],并对肿瘤干细胞也有杀伤作用和能逆转肿瘤细胞耐药^[8]。Xiao 等^[9]、Tang 等^[10]和 Liu 等^[11]分别研究了 3-溴丙酮酸在体外对胰腺癌、结肠癌和乳腺癌的作用。但对 3-溴丙酮酸的体内研究较少,为此我们进行了以阻断肿瘤细胞能量代谢为靶点的实验研究。

1 材料与方法

1.1 材料

采用体重 (200 ± 20) g 的雄性 Wistar 大鼠 30 只,用于建立肝癌肿瘤模型;体重 100 g 左右的 Wistar 雄性幼鼠 1 只 (湖北省疾病预防控制中心),用于皮下种瘤。

1.2 建立大鼠肝癌模型

以 1 000 g 离心 Walker256 细胞 (上海索研生物科技有限公司),调节细胞密度为 4×10^6 个/ml,取 0.3 ml 细胞悬液种植于幼鼠项部皮下,第 10 天

长成直径约 1 cm 的肿瘤,腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉荷瘤幼鼠,剂量为 3 ml/kg,取出肿瘤组织块,在含培养基的器皿中将新鲜的肿瘤组织切成约 1.5 mm^3 组织块,分别将肿瘤组织块植入大鼠肝左叶包膜下;经肌肉注射 3 万 u 长效青霉素。大鼠饲养在无特定病原环境中,自由进食进水,隔日更换垫料。

1.3 动物分组

种植后第 11 天,将大鼠随机分为实验组、阴性对照组和阳性对照组。动物麻醉后采用经胃十二指肠动脉逆行插管至肝动脉 (Portex PE10 微导管,内径 0.28 mm,外径 0.61 mm),实验组经肝动脉灌注 1.5 mg/kg 3-溴丙酮酸,总量 1 ml;阴性对照组灌注 1 ml 生理盐水;阳性对照组灌注 0.1 mg 丝裂霉素和 0.1 ml 碘油。

1.4 方法

1.4.1 细胞培养 Walker256 细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液置于 37℃、5% CO_2 、饱和湿度培养箱中培养,取对数生长期细胞用于实验。

1.4.2 3-溴丙酮酸配制 精确称取 3-溴丙酮酸 (Sigma 公司),溶于生理盐水或 PBS 中,取适量 NaOH 溶液调节 pH 值为 7.5,定溶于实验所需浓度。

1.4.3 二苯基四氮唑溴盐 (MTT) 实验 收集对数期生长细胞,调节细胞密度为 1×10^6 个/ml,96 孔板每孔加入 100 μl 细胞悬液,于 37℃、5% CO_2 、饱和湿度条件下培养 1 d,实验组分别加入终浓度为 1、5、10、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 的 3-溴丙酮酸 100 μl ,对照组均加入 PBS 培养液 100 μl ,继续培养 5 d 后离心去培养液,每孔加入用无血清 RPMI 1640 培养液新鲜配制的 0.5% MTT 溶液 100 μl ,温育 4 h,再次离心去上清液,每孔加入二甲基亚砷 (DMSO) 200 μl ,摇匀后在波长 570 nm 处测吸光度值 (A)。抑制率 = (实验组 A 值 - 对照组 A 值) / 对照组 A 值,并计算 IC_{50} 。

1.4.4 琼脂糖凝胶电泳实验 ① DNA 提取: 收集对数期生长细胞, 调节细胞密度为 1×10^6 个/ml, 96 孔板每孔加入 100 μ l 细胞悬液, 于 37℃、5% CO₂、饱和湿度条件下培养 1 d, 实验组分别加入终浓度为 50 μ mol/L 的 3-溴丙酮酸 100 μ l, 药物作用后 72 h 后 1 500 g 离心, 去上清, 冰冷 TBS 清洗, 加入 RNA 酶和蛋白酶孵育, 最后加入 0.5 ml 酚氯仿, 13 000 g 离心 1 min, 取上层含 DNA 的液相, 重复加入等体积酚氯仿漂洗和离心 2 次, 加入 2 倍体积的 0℃纯乙醇和 1/10 体积的 3 mol/L 乙酸钠, 冰浴 0.5 h, 4℃ 13 000 g 离心 10 min, 然后以 1 ml 的 70%乙醇漂洗 1 次。② 琼脂糖凝胶电泳实验: 制备 1%琼脂糖凝胶板, 取 2 ~ 5 μ l DNA 样品与溴酚蓝混合后加入样孔中, 以标准 DNA、正常肿瘤细胞 DNA 作对照, 加入适量电泳液, 以 3 v/cm 恒压电泳 2.5 h 后紫外灯下 254 nm 处观察结果。

1.4.5 各组灌注前后磁共振(MR)检测 各组灌注前 1 d 和灌注后第 3 天行 MR 扫描检查 (Siemens, 3.0 T), 将动物麻醉后取仰卧位, 置于腕部线圈。FSE 序列, T₁WI: TE 3.7 ms, TR 8.3 ms; T₂WI: TE 62.0 ms, TR 3 000.0 ms; 矩阵 256 × 256, 层厚 2.0 mm。并根据 $V (\text{mm}^3) = ab^2/2$ 计算肿瘤治疗前后体积, a 为肿瘤最长径, b 为与 a 垂直最短径。

1.4.6 病理学分析 于 MR 检查完成后 24 h 内处死动物, 取肝脏肿瘤组织块, 用 4%甲醛溶液固定, 标本经石蜡包埋后行 5 μ m 厚度切片, 常规 HE 染色, 由 2 名经验丰富的病理科医师观察病理切片, 并计算肿瘤坏死率 (0 ~ 25% 为 I 级, 26% ~ 50% 为 II 级, 51% ~ 75% 为 III 级, 76% ~ 100% 为 IV 级)。用免疫组化法检测肿瘤组织增殖细胞核抗原 (PCNA) 表达, 每个标本检查 10 个高倍视野, 计算 PCNA 阳性细胞数 (棕色) 与总细胞数的比值, 用百分数表示 (PCNA I 级 0 ~ 25%, II 级 26% ~ 75%, III 级 76% ~ 100%)。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20 软件进行统计分析。MTT 数据以均数 ± 标准差表示, 采用单因素方差分析; 灌注前后肿瘤体积数据以均数 ± 标准差表示, 肿瘤体积和肿瘤坏死率采用 Mann-Whitney 非参数检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

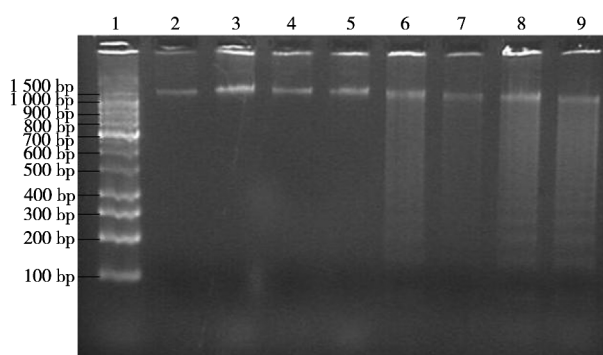
2.1 体外研究

3-溴丙酮酸对 Walker256 细胞生长的抑制作

用见表 1, 实验组与阴性对照组间对 Walker256 细胞抑制作用差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 3-溴丙酮酸对 Walker256 细胞的 IC₅₀ 浓度为 40.26 μ mol/L。50 μ mol/L 3-溴丙酮酸处理 Walker256 细胞 72 h 后 DNA 凝胶电泳出现明显的梯状条带, 而阴性对照组则无梯状条带 (图 1)。

表 1 3-溴丙酮酸对 Walker258 细胞的抑制作用 ($n = 9$)

分组	A 值	抑制率 (× 100%)
阴性对照组	0.99 ± 0.007	
实验组		
1 μ mol/L	0.882 ± 0.011	0.109 ± 0.009
5 μ mol/L	0.806 ± 0.018	0.185 ± 0.017
10 μ mol/L	0.749 ± 0.011	0.242 ± 0.013
25 μ mol/L	0.590 ± 0.029	0.404 ± 0.030
50 μ mol/L	0.444 ± 0.024	0.551 ± 0.024



注: 泳道 1 标志, 泳道 2 ~ 5 阴性对照组, 泳道 6 ~ 9 实验组

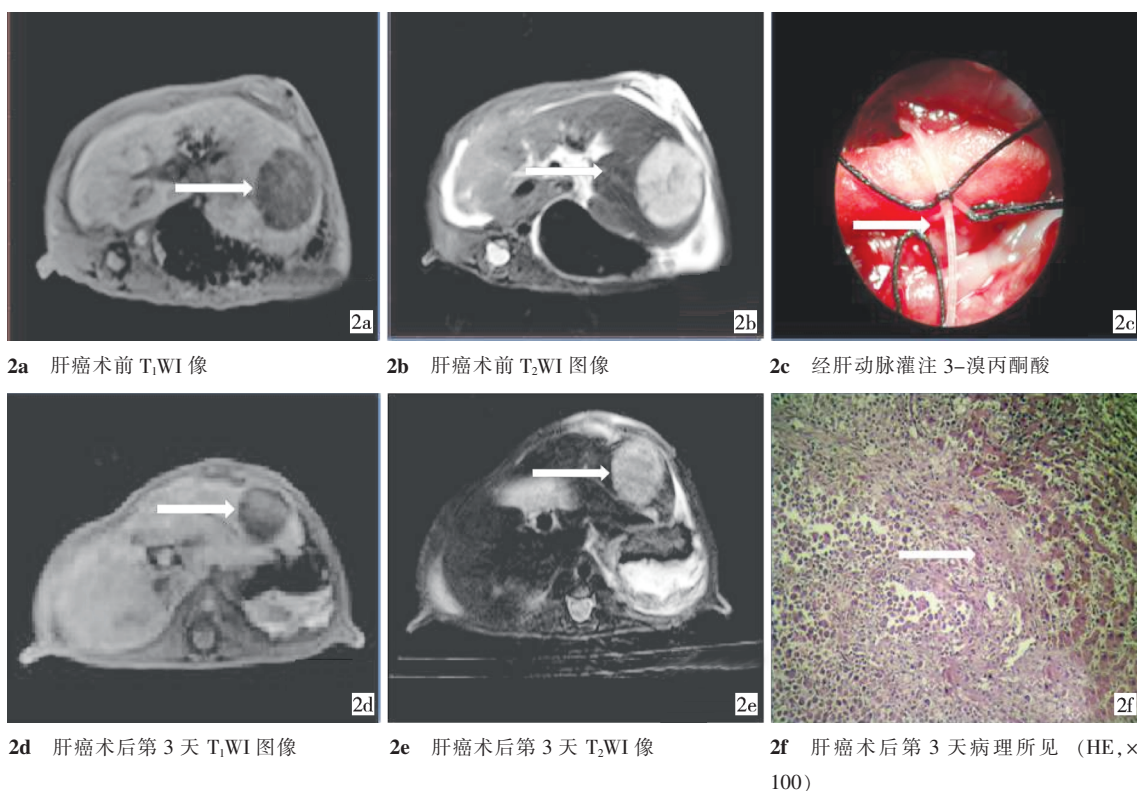
图 1 琼脂糖凝胶电泳实验图

2.2 体内研究

在造模过程中, 大鼠麻醉死亡 3 只, 其余 27 只大鼠均接种成功。实验中大鼠麻醉死亡 1 只, 灌注插管失败死亡 4 只, 共 22 只大鼠完成实验 (图 2), 实验组 10 只, 阴性对照组和阳性对照组各 6 只。

灌注前行肝脏 MRI 扫描, 大鼠肝癌在 T₁WI 呈均匀低信号, 在 T₂WI 上呈中高信号, 肿瘤与正常肝实质分界清晰, 边缘无转移灶, 腹腔可见少量液体信号 (图 2a, 2b), 灌注前体积见表 2, 实验组与两对照组肿瘤体积差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。灌注后第 3 天行 MRI 扫描, 在 T₁WI 和 T₂WI 序列上, 实验组和两对照组大鼠肝癌无明显信号差异, T₁WI 仍呈稍低信号, T₂WI 仍呈中高信号, 腹水稍增多, 肿瘤体积见表 2 (图 2d, 2e), 实验组中 6 只灌注后体积增大, 其中 1 只增大 857.59 mm³, 3 只体积减小, 其中 1 只减少 55.49 mm³, 1 只体积无明显改变。灌注术后阴性对照组 6 只体积均增大, 阳性对照组 4 只体积增大, 2 只缩小。三组间肿瘤体积差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

术后第 3 天处死大鼠, 实验组肝癌呈黄褐色,

图 2 实验组经肝动脉灌注 3-溴丙酮酸前后 T₁WI 像、T₂WI 像及病理图表 2 介入治疗前后各组肿瘤平均体积 ($\bar{x} \pm s$)

分组	样本数	肿瘤体积(mm ³)	
		治疗前	治疗后
实验组	10	305.48 ± 62.47	482.98 ± 103.88
阴性对照组	6	137.93 ± 93.93	432.44 ± 437.39
阳性对照组	6	439.62 ± 196.58	569.79 ± 268.89

与正常肝组织分界清晰, 细胞大面积坏死和凋亡, 实验组 10 只中, 7 只Ⅲ级坏死, 2 只Ⅳ级坏死, 1 只Ⅰ级坏死(图 2f)。阴性对照组肝癌呈鱼肉状, 湿润饱满, 细胞少许坏死, 6 只全为Ⅰ级坏死。阳性对照组肝癌呈白色, 与正常肝组织分界较清晰, 见细胞

少许坏死和大面积凋亡, 5 只Ⅲ级坏死, 1 只Ⅱ级坏死。实验组肿瘤平均坏死率明显高于阴性对照组, 差异有统计学意义($P = 0.001$), 实验组与阳性对照组间差异无统计学意义($P = 0.927$)。

灌注后, 实验组 PCNA 染色见 9 只Ⅰ级, 1 只Ⅲ级(图 3a); 阴性对照组 6 只均呈Ⅲ级(图 3b); 阳性对照组 5 只Ⅱ级, 1 只Ⅲ级(图 3c)。实验组 PCNA 染色阳性细胞数明显较阴性和阳性对照组低($P = 0.001$, $P = 0.003$), 但阳性对照组 PCNA 阳性细胞核增大浓染(图 3c)。

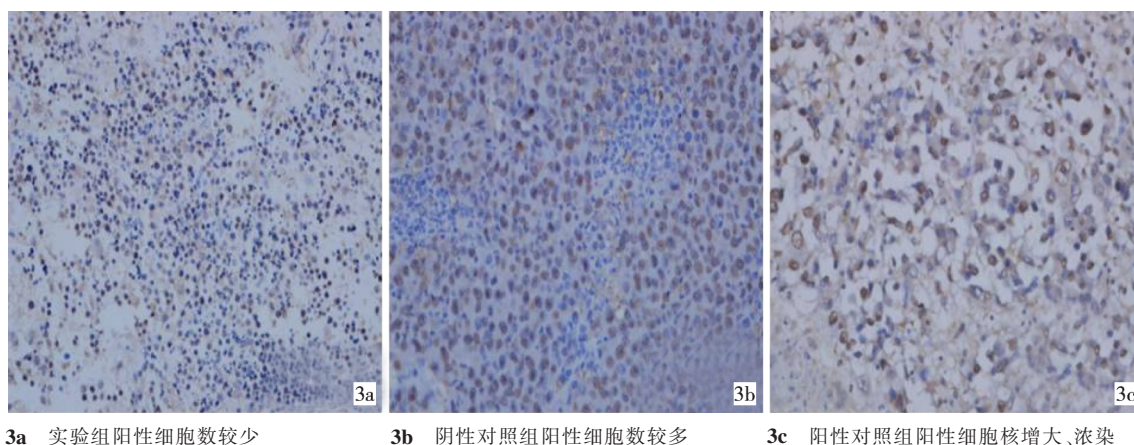


图 3 三组增殖细胞核抗原染色所见 (DAB, × 400)

3 讨论

肝癌细胞的糖代谢和能量代谢明显异于正常细胞,迅速增长的肝癌细胞对葡萄糖的摄取率增高,呈现高糖酵解,并依赖于糖酵解获得生长所需能量和合成代谢所需的前体物质^[12]。3-溴丙酮酸是新发现的肿瘤能量阻断剂,作用于细胞内含有巯基的蛋白质,目前研究证实其主要作用的靶蛋白有 GAPDH、HK-II,低浓度时主要作用于 GAPDH,高浓度时能同时阻断 GAPDH 和 HK-II,能特异性抑制肿瘤细胞糖酵解和 ATP 产生^[13]。3-溴丙酮酸在液态环境极不稳定和静脉给药首过效应大,因此较适合经动脉灌注给药。肝癌主要由肝动脉供血,经肝动脉灌注给药能减少正常肝组织毒性作用和避免全身给药的不良反应^[14]。目前文献中的研究均采用家兔模型,但大鼠肝癌模型有更好的种属相似性,因此我们进行了经肝动脉灌注 3-溴丙酮酸治疗大鼠肝癌的实验研究。

本研究中,3-溴丙酮酸对 Walker256 细胞的 IC₅₀ 为 40.26 μmol/L,并且 50 μmol/L 的 3-溴丙酮酸即能引起肿瘤细胞凋亡,表明 3-溴丙酮酸对 Walker256 细胞株有较强的抗肿瘤作用。Ganapathy-Kanniappan 等^[15]和 Marín-Hernández 等^[16]对其他肿瘤细胞系的研究结果与此类似。大鼠肝癌模型的建立有肿瘤细胞悬液肝脏注射法和瘤块接种法,其中以瘤块接种法为佳,成瘤时间短,生长快,形态较规则。Wistar 瘤株能稳定的在大鼠的几乎任何器官中成瘤,瘤块植入后能快速形成肿瘤,生长迅速,侵袭转移能力强,血供丰富,成瘤率高,种植术后 10 d 左右可形成直径约 1 cm 的肿瘤,并与肝癌具有高度相似的葡萄糖代谢特性,因此可作为研究肝癌糖酵解抑制剂的有效动物模型。

经大鼠肝动脉灌注 3-溴丙酮酸后第 3 天进行抗肿瘤疗效评价属于介入治疗早期疗效评价。与动脉灌注前比较,实验组中 6 只体积增大,3 只体积减小,1 只体积无明显改变;增大者肿瘤组织主要位于肝脏边缘,肿瘤治疗前后体积改变较小者主要位于肝脏中心。我们推测肿瘤位于肝组织周边时,肿瘤坏死伴随炎性水肿致肿瘤增大,并向肝脏周围阻力较小方向扩张,而当肿瘤位于肝实质中心时,瘤组织肿胀扩张受到较大的外周阻力;另外一种可能的原因是位于肝脏边缘的肿瘤较位于肝脏中心的肿瘤血液供应少,经肝动脉灌注抗肿瘤药物时,位于肝脏周边的肿瘤接受的药物剂量较少。阴性对

照组 6 只灌注生理盐水前后体积均明显增大,符合 Wistar 肿瘤细胞在大鼠肝脏生长的特性;阳性对照组中 4 只体积增大,2 只体积缩小。但三组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),表明并不能通过 MRI 测量肝脏肿瘤体积的改变评价 3-溴丙酮酸治疗肝癌的早期疗效。

肝动脉灌注后,实验组中 7 只Ⅲ级坏死,2 只Ⅳ级坏死,1 只Ⅰ级坏死;阴性对照组 6 只均为Ⅰ级坏死;阳性对照组中 5 只Ⅲ级坏死,1 只Ⅱ级坏死,实验组肿瘤平均坏死率明显高于阴性对照组,差异有统计学意义($P = 0.001$),但实验组与阳性对照组间差异无统计学意义($P = 0.927$)。Park 等^[17]和 Jae 等^[18]对兔 VX₂ 肝肿瘤的研究结果与我们相似,并且 Jae 等^[18]报道对兔 VX₂ 肝肿瘤以高浓度 3-溴丙酮酸(5 mmol/L)灌注后肿瘤坏死率达 $99\% \pm 2.7\%$,然而 Shin 等^[19]报道对兔 VX₂ 肝肿瘤,经肝动脉灌注 3-溴丙酮酸和生理盐水的肿瘤坏死率分别为 $49.4\% \pm 14.3\%$ 和 $44.8\% \pm 24.7\%$,差异无统计学意义。我们推测他们采用的灌注时间过短,只维持 5 min,而 Park 等^[17]和 Jae 等^[18]采用的灌注时间为 1 h,可能是治疗结果差异的原因。我们也注意到,本研究中实验组中 1 只Ⅰ级坏死,可能因为介入治疗时导管插入肝动脉周围血管鞘,经导管灌注药物时药物没有进入肝动脉;或者导管插入过深,而肝右动脉与肝固有动脉夹角较大,导管直接插入肝右动脉,而位于肝左叶的肿瘤未能接受到药物治疗。同时本实验也显示 3-溴丙酮酸单药动脉灌注疗效并不优于丝裂霉素加碘油栓塞。

治疗后肿瘤细胞主要以凋亡方式死亡,对治疗后残存肿瘤细胞常采用 PCNA 标记染色,PCNA 是反映细胞增殖的重要蛋白,是一种核蛋白,与细胞有丝分裂密切相关,也与肿瘤的复发和转移相关^[20]。本研究中,实验组细胞增殖指数 PCNA 最低,其次是阳性对照组,而阴性对照组最高;表明经肝动脉灌注 3-溴丙酮酸后,肿瘤细胞 GAPDH 酶被阻断,葡萄糖代谢被阻断,肿瘤能量供给不足,进入能量应激状态,最终导致肿瘤细胞凋亡^[7]。Ota 等^[21]对小鼠胰腺癌动物模型采用超声引导下肿瘤内注射 3-溴丙酮酸治疗,结果肿瘤 Ki67 指数降低和 TUNEL 指数升高。但我们同时也注意到,虽然丝裂霉素加碘油栓塞能降低残存肿瘤细胞增殖比率,但 PCNA 阳性细胞核明显增大,推测丝裂霉素加碘油栓塞后残存 PCNA 阳性细胞 DNA 合成明显增加。

本研究的不足之处有:只进行了 3-溴丙酮酸灌

注化疗的早期疗效研究,大鼠肝癌灌注化疗药时间较文献推荐的短,目前大鼠肝癌动脉灌注化疗药物的最佳浓度尚未确立。这将在后期的实验中继续改进和研究。

总之,经肝动脉灌注 3-溴丙酮酸治疗肝癌,具有疗效好、抗肿瘤作用起效快、并发症少等优点,显示了较好的应用前景。

[参考文献]

- [1] Liang B, Zheng CS, Feng GS, et al. Correlation of hypoxia-inducible factor 1alpha with angiogenesis in liver tumors after transcatheter arterial embolization in an animal model [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 806 - 812.
- [2] Zhao YB, Zhen CS, Wan Q, et al. Permanent and peripheral embolization: temperature-sensitive p (N-Isopropylacrylamide-co-butyl methylacrylate)nanogel as a novel blood-vessel-embolic material in the interventional Therapy of liver tumors [J]. Adv Funct Mater, 2011, 21: 2035 - 2042.
- [3] Brown DB, Gould JE, Gervais DA, et al. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria [J]. J Vasc Interv Radiol, 2009, 20: 425 - 434.
- [4] Li X, Feng GS, Zheng CS, et al. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10: 2878 - 2882.
- [5] Bhardwaj V, Rizvi N, Lai MB, et al. Glycolytic enzyme inhibitors affect pancreatic Cancer survival by modulating its signaling and energetics [J]. Anticancer Res, 2010, 30: 743 - 749.
- [6] Kim W, Yoon JH, Jeong JM, et al. Apoptosis - inducing antitumor efficacy of hexokinase II inhibitor in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6: 2554 - 2562.
- [7] Ganapathy - Kanniappan S, Kunjithapatham R, Geschwind JF. Anticancer efficacy of the metabolic blocker 3-bromopyruvate: specific molecular targeting[J]. Anticancer Res, 2013, 33: 13 - 20.
- [8] Wintzell M, Löfstedt L, Johansson J, et al. Repeated cisplatin treatment can Lead to a multiresistant tumor cell population with stem cell features and sensitivity to 3-bromopyruvate[J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13: 1454 - 1462.
- [9] Xiao H, Li S, Zhang D, et al. Separate and concurrent use of 2 - deoxy-D-glucose and 3-bromopyruvate in pancreatic cancer cells [J]. Oncol Rep, 2013, 29: 329 - 334.
- [10] Tang Z, Yuan S, Hu Y, et al. Over-expression of GAPDH in human colorectal carcinoma as a preferred target of 3 - bromopyruvate propyl ester [J]. J Bioenerg Biomembr, 2012, 44: 117 - 125.
- [11] Liu XH, Zheng XF, Wang YL. Inhibitive effect of 3 - bromopyruvic acid on human breast Cancer MCF-7 cells involves cell cycle arrest and apoptotic induction[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122: 1681 - 1685.
- [12] Yin C, Qie S, Sang N. Carbon source metabolism and its regulation in Cancer cells [J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2012, 22: 17 - 35.
- [13] Ganapathy-Kanniappan S, Vali M, Kunjithapatham R, et al. 3-bromopyruvate: a new targeted antiglycolytic agent and a promise for Cancer therapy [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2010, 11: 510 - 517.
- [14] Vali M, Vossen JA, Buijs M, et al. Targeting of VX2 rabbit liver tumor by selective delivery of 3 - bromopyruvate: a biodistribution and survival study [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 327: 32 - 37.
- [15] Ganapathy-Kanniappan S, Geschwind JF, Kunjithapatham R, et al. Glyceraldehyde - 3 - phosphate dehydrogenase (GAPDH) is pyruvylated during 3-bromopyruvate mediated Cancer cell death [J]. Anticancer Res, 2009, 29: 4909 - 4918.
- [16] Marín-Hernández A, Gallardo-Pérez JC, López-Ramírez SY, et al. Casiopeina II - gly and bromo - pyruvate inhibition of tumor hexokinase, glycolysis, and oxidative phosphorylation [J]. Arch Toxicol, 2012, 86: 753 - 766.
- [17] Park HS, Chung JW, Jae HJ, et al. FDG-PET for evaluating the antitumor effect of intraarterial 3-bromopyruvate administration in a rabbit VX2 liver tumor model [J]. Korean J Radiol, 2007, 8: 216 - 224.
- [18] Jae HJ, Chung JW, Park HS, et al. The antitumor effect and hepatotoxicity of a hexokinase II inhibitor 3-bromopyruvate: in vivo investigation of intraarterial administration in a rabbit VX2 hepatoma model[J]. Korean J Radiol, 2009, 10: 596 - 603.
- [19] Shin SW, Han H, Choo SW, et al. Hepatic intra - arterial injection of 3 - bromopyruvate in rabbit VX2 tumor [J]. Acta Radiol, 2006, 47: 1036 - 1041.
- [20] Kontzoglou K, Palla V, Karaolani G, et al. Correlation between Ki67 and breast Cancer prognosis[J]. Oncology, 2013, 84: 219 - 225.
- [21] Ota S, Geschwind JF, Buijs M, et al. Ultrasound-guided direct delivery of 3 - bromopyruvate blocks tumor progression in an orthotopic mouse model of human pancreatic Cancer [J]. Target Oncol, 2013, 8: 145 - 151.

(收稿日期:2013-06-11)

(本文编辑:侯虹鲁)