

## ·实验核医学·

## $^{32}\text{P}$ -胶体灌注治疗慢性上颌窦炎动物模型的实验研究

计学理 王胜利 杨靖 肖来华 耿建 赵晓宇 刘建功

**【摘要】目的** 探讨  $^{32}\text{P}$ -胶体灌注治疗慢性上颌窦炎动物模型的作用机制及治疗效果。**方法** 选择雄性绵羊慢性上颌窦炎动物模型 24 只, 采取上颌窦前外侧壁开窗术, 按不同剂量分组将  $^{32}\text{P}$ -胶体注入动物模型上颌窦腔内, 注药后定期观察窦内细菌变化和黏膜的组织学变化, 以体征、细菌培养、病理检查等项指标判定治疗效果。**结果**  $^{32}\text{P}$ -胶体灌注治疗后, 窦腔内菌种及慢性炎性细胞数量消失或明显减少, 纤毛上皮结构基本完好。灌注治疗 6 个月后, 治愈率达到 83.3%, 各组间比较具有非常显著性差异。**结论** 实验证明了  $^{32}\text{P}$ -胶体的抑菌作用和促进慢性炎症消退的作用, 并确定了  $^{32}\text{P}$ -胶体窦内用药的适宜剂量。放射生物学分布监测显示, 对其他重要组织器官无任何影响。

**【关键词】** 磷放射性同位素; 胶体类; 上颌窦炎; 绵羊

**【中图分类号】** R817.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)04-0206-04

### The experimental study of $^{32}\text{P}$ -colloid perfusion therapy in the animal-models of chronic maxillary sinusitis

Ji Xue-li<sup>1</sup>, WANG Sheng-li<sup>2</sup>, YANG Jing<sup>1</sup>, XIAO Lai-hua<sup>2</sup>, GENG Jian<sup>1</sup>, ZHAO Xiao-yu<sup>2</sup>, LIU Jian-gong<sup>2</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, 2. Department of Otolaryngology, Datong 7th People's Hospital, Datong 037005, China)

**【Abstract】Objective** To search for the mechanism of  $^{32}\text{P}$ -colloid perfusion therapy in the animal-models of chronic maxillary sinusitis. **Methods**  $^{32}\text{P}$ -colloid were injected into the male sheep maxillary sinuses of the animal-models of chronic maxillary sinusitis in different dosage group. The changes of bacteria and mucosael pathomorphology were observed by periodic germiculture and pathology in 1, 3, 6 months after injection. **Results** After  $^{32}\text{P}$ -colloid perfusion therapy, the amounts of bacterial species and chronic phlogistic cells were remarkable reduced, and the structure of cilia cells did not change. The curable rate was 83.3% in 6 months. There were remarkable difference in groups. **Conclusions**  $^{32}\text{P}$ -colloid was provided with antibiosis and reducing chronic phlogistic responses. We had found the optimal dose of  $^{32}\text{P}$ -colloid perfusion in the maxillary sinuses through the study. The curable rate of single dose of  $^{32}\text{P}$ -colloid perfusion in the maxillary sinuses was higher than other therapy,  $^{32}\text{P}$ -colloid perfusion was simple and convenient. There was high selectivity of  $^{32}\text{P}$  in the target organ, when there was no effect on other important organs through radiobiological measurement.

**【Key words】** Phosphorus radioisotope; Colloids; Maxillary sinusitis; Sheep

慢性上颌窦炎(chronic maxillary sinusitis, CMS)是耳鼻咽喉科的常见多发病, 该病具有病程长、反复发作、迁延难愈的特点, 治疗上较为棘手, 传统的保守治疗方法尚无新的突破。自 1998 年 6 月我院尝试用  $^{32}\text{P}$ -胶体灌注治疗 CMS, 收到较好的临床效果<sup>[1]</sup>。为继续深入探讨核素作用于窦内病变黏膜后愈合过程中的动态变化、黏膜纤毛上皮的病理改

变及核素应用于窦腔内的安全性, 为临床开展这一新方法提供较为科学严谨的理论依据, 2002 年 6 月~12 月采用  $^{32}\text{P}$ -胶体灌注治疗 CMS 动物模型进行实验研究, 介绍如下。

### 1 材料与方法

#### 1.1 动物模型

选择我们制备成功的 CMS 动物模型(雄性绵羊)24 只作为实验对象<sup>[2]</sup>, 平均体质量为(30±5.5) kg, 饲养方式按二级动物标准实行圈内混合饲养。

**基金项目:** 铁道部北京铁路局科研基金资助项目(2002 YL04)

**作者单位:** 037005, 大同市第七人民医院核医学科(计学理, 杨靖, 耿建), 耳鼻咽喉科(王胜利, 肖来华, 赵晓宇, 刘建功)

**通讯作者:** 计学理 (E-mail: jixueli@126.com)

## 1.2 核素及治疗活度选择

$^{32}\text{P}$ -胶体由北京中国原子能研究院提供, 颗粒0.6~1.3  $\mu\text{m}$ , 放化纯度 $\geq 98\%$ , pH 值为6.0~8.0。

## 1.3 病理检查

采用石蜡包埋切片, 苏木精-伊红染色法, 光学显微镜观察。

## 1.4 实验设备

日产 Olympus 纤维鼻咽喉镜及全套摄录像系统、国产鼻窦内窥镜、国产 GZA-B 型伽玛照像机、井型  $\gamma$  计数器。

## 1.5 治疗方法

无菌操作下将建立成功的动物模型在原上颌窦前外侧壁开窗处“U”型切开皮瓣, 暴露上颌窦腔, 观察窦腔内黏膜情况, 取黏膜活检和分泌物细菌培养, 生理盐水冲净窦腔内分泌物后多角度注入  $^{32}\text{P}$ -胶体, 皮瓣复位、缝合、包扎进入观察阶段。实验羊 24 只分为 4 组, 每组 6 只(12 个窦腔), A(1.11 MBq/ $\text{m}^3$ , 14.43 MBq/窦)、B(2.22 MBq/ $\text{m}^3$ , 28.86 MBq/窦)、C(3.33 MBq/ $\text{m}^3$ , 43.29 MBq/窦)组作为  $^{32}\text{P}$ -胶体治疗组, D(生理盐水)组作为对照组, 注入核素后 1、3、6 个月分别打开窦腔, 取病理活检及细菌培养, 进行炎症转归动态观察。注入硫酸庆大霉素  $8 \times 10^4$  U, 地塞米松磷酸钠 2 mg, 窦内置入硅胶管, 每日生理盐水冲洗后注药一次, 连续 7 d 后拔管, 进入临床观察。综合全部实验羊的症状、体征、术中肉眼观察所见、病理结果、细菌培养结果等多项内容并参考文献[3-5]拟订 CMS 动物模型的疗效判定标准(见表 1)。

## 1.6 放射生物学分布观察

实验后期选择 D 组模型绵羊 6 只, 按实验 C 组剂量左、右窦腔分别给予 43.29 MBq  $^{32}\text{P}$ -胶体, 采取上颌窦前壁直接穿刺注入, 分别于给药后 6 h、1 d、2 d、7 d 采取不同体位进行韧致辐射显像观察核素分布情况, 使用低能平行孔准直器, 能峰 695 keV, 预置计数 400 k, 辉度 1.0。于给药 1 周后将羊处以安乐死、解剖, 对靶器官及重要脏器分别等量取样 1 g, 用井型  $\gamma$  计数器测放射性计数, 计算上颌窦/非上颌窦放射性计数(M/N)比值。

## 1.7 统计学方法

检测数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 本组资料疗效分析组间比较采用卡方检验。

## 2 结果

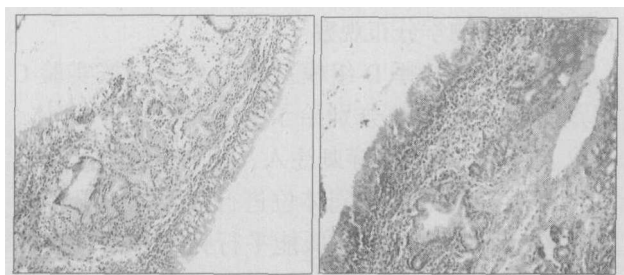
### 2.1 治疗前

先期通过羊尸头(10 只)解剖及影像学检查, 获取绵羊上颌窦解剖数据。通过注水法, 测得上颌窦容积为  $(13.0 \pm 2.2) \text{ml}$ 。建立的 CMS 动物模型鼻黏膜均有不同程度的慢性充血、水肿、鼻道内积液, 体温(正常  $39.0^\circ\text{C} \pm 2.2^\circ\text{C}$ )、食欲、活动力无异常。肉眼观察: 48 窦腔内均可见黏膜充血、水肿或肥厚, 黏脓性分泌物聚集。镜下结果见图 1。

动物模型 48 窦全部为有菌窦腔, 均以混合菌种形式存在。其中双菌种存在 15 窦, 三菌种存在 26 窦, 四菌种存在 7 窦。细菌种类为: 金黄色葡萄球菌、奈瑟菌属、大肠杆菌、溶血性链球菌、流感杆菌。

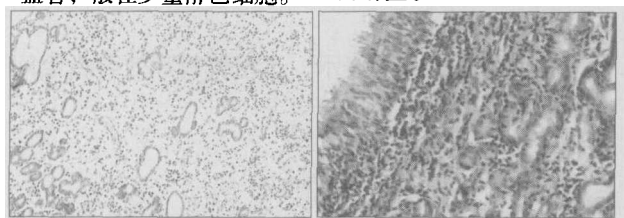
表 1 CMS 动物模型疗效判定标准

	治愈	显效	无效
体征	鼻黏膜光滑、湿润、柔软, 各鼻道无分泌物积聚	鼻分泌物明显减少, 无喷嚏(黏液性), 鼻腔黏膜轻度水肿	喷嚏, 鼻脓性分泌物仍增多, 鼻腔黏膜仍充血、水肿或肥厚
菌培	无细菌生长或部分细菌生长, 但窦内黏膜无炎症改变, 无脓性分泌物	有部分细菌生长	与治疗前培养结果大致相同
病理	肉眼: 鼻窦黏膜光滑、湿润、柔软而具弹性, 无渗出 镜下: 组织结构明显改变或部分改变, 表面纤毛上皮正常或部分改变, 腺体萎缩, 慢性炎性细胞性明显减少	肉眼: 鼻窦黏膜充血、水肿消失, 渗出明显减少, 呈黏液性 镜下: 组织结构部分改变或正常, 表面纤毛上皮正常或部分改变, 腺体部分萎缩, 慢性炎性细胞减少	肉眼: 鼻窦黏膜充血、水肿、肥厚, 黏脓性分泌物渗出仍多 镜下: 组织结构部分改变, 表面纤毛上皮大部排序紊乱、缺失, 腺体萎缩, 慢性炎性细胞未减少



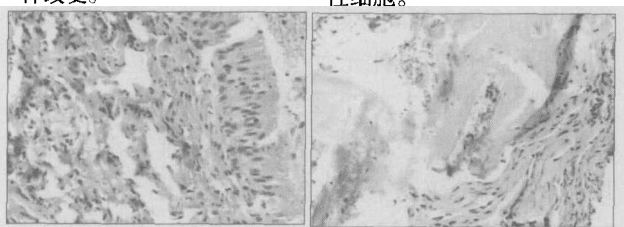
正常上颌窦黏膜：被覆假复层纤毛柱状上皮，少许杯状细胞。间质为黏膜腺体及纤维结缔组织、血管，散在少量淋巴细胞。

CMS 上颌窦黏膜：表面纤毛上皮排紊乱、部分缺失，间质有大量炎性细胞浸润，纤维组织增生。



CMS 上颌窦黏膜：间质疏松水肿，血管丰富，腺体及腺上皮萎缩，呈息肉样改变。

A 组治疗后 6 个月：上皮及间质组织结构未受损，其内仍有大量慢性炎性细胞。



B 组治疗后 6 个月：纤毛上皮组织尚完好，慢性炎性细胞及间质腺体数量减少，轻度纤维化。

C 组治疗后 6 个月：纤毛上皮、腺体消失，纤维化伴玻璃样变性。

图 1  $^{32}\text{P}$ -胶体灌注治疗前后慢性上颌窦炎动物模型的镜检结果

## 2.2 $^{32}\text{P}$ -胶体灌注治疗后结果

各组实验羊的体温、脉搏、进食量、活动度及性格等观察指标给药前后未见明显变化。治疗组给药后 1 周内羊鼻腔分泌物均呈黄色黏脓性，1~2 周后脓量逐渐减少，分泌物逐渐变为稀薄液性分泌物，惟 A 组仍呈黄色黏脓性分泌物。各组治疗 6 个月后病理变化见图 1，细菌培养结果见表 2，疗效分析见表 3。

## 2.3 $^{32}\text{P}$ -胶体显像及放射生物学分布监测结果

$^{32}\text{P}$ -胶体上颌窦腔内注入后 6 h、1 d、2 d、7 d 分别进行切致辐射显像，绝大部分聚集在上颌窦部位，呈现放射性浓聚区，其次鼻腔近上颌窦口处有轻微放射性显影，其他部位均未见到放射性显影。注入  $^{32}\text{P}$ -胶体后 24 h 取棉拭子沾取两侧鼻腔分泌物进行放射性测量，双侧计数均接近本底。

对绵羊的各重要组织器官取样测量(每克组织内的放射性计数)，上颌窦内的放射性计数显著高于其他脏器，非上颌窦组织或器官放射性计数均为本底计数(见表 4、表 5)。

## 3 讨论

(1) 关于放射性核素治疗组织或器官慢性炎症的报道甚少，我们根据放射性核素所具有的抗炎作用，借鉴核素治疗其他疾病的剂量选择<sup>[6]</sup>，自 1998 年以来开展了  $^{32}\text{P}$ -胶体灌注治疗 CMS 的临床应用，收到了良好的效果<sup>[1]</sup>。但核素注入上颌窦腔后，对窦内黏膜纤毛上皮产生何种变化无直观结果，也无法对人体进行有创性检查；另外，核素的活度剂量

表 2 CMS 动物模型  $^{32}\text{P}$ -胶体治疗 6 个月各组观察细菌情况

细菌类型	A 组	B 组	C 组	D 组
未见细菌生长	4 窦	10 窦	11 窦	2 窦
奈瑟菌属	3 窦	2 窦	1 窦	2 窦
溶血性链球菌	1 窦	0 窦	0 窦	3 窦
金黄色葡萄球菌	1 窦	0 窦	0 窦	2 窦
大肠杆菌	4 窦	2 窦	1 窦	5 窦
流感杆菌	1 窦	1 窦	0 窦	1 窦

表 3  $^{32}\text{P}$ -胶体治疗 CMS 动物模型疗效分析

给药后 (窦)	1 个月				3 个月				6 个月			
	治愈	显效	无效	有效率 (%)	治愈	显效	无效	有效率 (%)	治愈	显效	无效	有效率 (%)
A 组	0	4	8	33.3 <sup>△</sup>	1	3	8	33.3 <sup>△△#</sup>	1	1	10	16.7 <sup>△△##</sup>
B 组	0	6	6	50.0	4	6	2	83.3 <sup>*</sup>	7	3	2	83.3 <sup>**</sup>
C 组	6	4	2	83.3	9	3	0	100 <sup>**</sup>	10	2	0	100 <sup>**</sup>
D 组	0	10	2	83.3	0	4	8	33.3 <sup>△△#</sup>	0	2	10	16.7 <sup>△△##</sup>
$\chi^2$				9.6				18.13				27.86
P				<0.05				<0.01				<0.01

注：与 D 组比较，<sup>\*</sup>：P<0.05，<sup>\*\*</sup>：P<0.01；与 C 组比较，<sup>△</sup>：P<0.05，<sup>△△</sup>：P<0.01；与 B 组比较，<sup>#</sup>：P<0.05，<sup>##</sup>：P<0.01

表4 上颌窦注射<sup>32</sup>P-胶体后7d绵羊体内的放射性分布( $\bar{x}\pm s$ , n=6)

	上颌窦	鼻腔	血	脑	心	肺	肝胆	脾	肾	肌肉	骨	胃	肠	睾丸
放射性计数/min	664488±662	350±54	55±0.02	92±5.1	21±2.2	102±13.0	58±2.5	24±1.8	60±2.8	31±3.7	36±4.2	84±4.2	18±1.9	16±1.6

组织或脏器存留

放射性占总放射性的百分数 (%)	99.3±24.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
------------------	-----------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

表5 注射<sup>32</sup>P-胶体后7d上颌窦与非上颌窦组织器官放射性分布比值(n=6)

窦/鼻	窦/血	窦/脑	窦/心	窦/肺	窦/肝胆	窦/脾	窦/肾	窦/肌肉	窦/骨	窦/胃	窦/肠	窦/睾丸
1898.5	12081.6	7222.7	31642.3	6514.6	11456.7	27687.0	11074.8	21435.1	18458.0	7910.6	36916.0	41530.5

选择是否最佳化,核素应用于上颌窦对机体的其他重要组织器官有无不良影响无观察结果。本实验通过CMS动物模型对这一课题进行了有益的探讨,得出了初步的结论。

(2) 放射性核素治疗投药量的原则是最大限度地破坏病变组织或改变组织的代谢,同时尽可能地保护正常组织功能,使其少受辐射伤害。在实验中通过分组给予不同活度的<sup>32</sup>P-胶体,定期观察上颌窦腔的细菌变化和窦内黏膜的病理生理变化。<sup>32</sup>P-胶体灌注治疗6个月后的结果显示,窦内菌种数量明显减少,有菌窦腔由48窦减少为21窦;窦腔内分泌物消失或显著减少,黏膜充血、水肿消失24窦,减轻12窦,无变化者12窦;慢性炎性细胞明显减少,纤维细胞轻度增多,有7窦出现纤维化,间质内血管和腺体不同程度减少,纤毛上皮结构基本完好41窦,结构破坏7窦。以上结果充分证明了<sup>32</sup>P-胶体的抑菌作用和促进炎症消退的作用。

经统计学分析,治疗后1个月,各组疗效比较有显著性差异,治疗后3个月和6个月,各组疗效比较有高度显著性差异。以治疗后6个月疗效分析:B、C二组总有效率分别为83.3%、100%,C组总有效率虽显著高于B组,但从病理结果看,上颌窦黏膜的组织结构失去正常形态占58.3%(7/12),表现为纤毛排序紊乱或缺失、血管腺体的减少和纤维化改变,而B组仅占33.3%(4/12),表明大剂量<sup>32</sup>P-胶体对窦内纤毛上皮组织是有破坏作用的。A组与D组总有效率均为16.7%,疗效明显低于B、C二组。通过组间对比,我们认为,给予2.22 MBq/m<sup>3</sup>(B组)是治疗慢性上颌窦炎的适宜剂量,可作为指导剂量投入临床应用。但是,在选择治疗剂量的过程中,仍不能忽视辐射敏感性方面存在的个体差异。本实验C组虽给予了较高剂量,但

仍有2只实验羊未完全治愈。A组治愈率虽低,但仍有1只实验羊被治愈。因此,放射性核素治疗还需考虑“个体化”因素,在临床治疗实践中应根据具体情况制定治疗计划。

(3) 本实验上颌窦及各重要脏器的放射生物学分布以及韧致辐射显像结果也证实:靶器官高度浓聚,放射生物学分布具有高度选择性,对周围组织及重要器官无任何影响。

(4) 通过实验研究我们观察到,绵羊的机体抵抗力及手术耐受能力较强,在实验过程中,模型建立成功后进入<sup>32</sup>P-胶体灌注治疗期间,为观察<sup>32</sup>P-胶体对窦腔内炎性黏膜的影响,全组实验羊曾四次打开窦腔进行观察(肉眼观察、分泌物培养、黏膜活检),手术创伤相对较大,但24只实验羊全部存活,且未发生任何并发症。

志谢 本研究得到山西医科大学第一附属医院核医学科李思进教授及山西医科大学第二附属医院耳鼻喉科赵长青教授的指导和帮助

## 参 考 文 献

- 1 王胜利,计学理,肖来华,等.核素<sup>32</sup>P-胶体灌注治疗慢性上颌窦炎22例报告.临床耳鼻喉科杂志,2001,15(11):494-495.
- 2 肖来华,王胜利,计学理,等.绵羊上颌窦解剖及上颌窦慢性炎症模型制作的实验研究.临床耳鼻喉科杂志,2004,18(11):685-687.
- 3 武汉医学院病理学教研室,中山医学院病理学教研组.外科病理学(上册),第一版.武汉:湖北人民出版社,1978.287-307.
- 4 黄选兆,汪吉宝.实用耳鼻喉科学.北京:人民卫生出版社,1998.214-219.
- 5 魏新邦,刘秉寿,陆书昌,等.耳鼻喉科医师进修必读.北京:人民军医出版社,1997.331-332.
- 6 卢倜章,秦明秀,王永,等.放射性核素治疗学.天津:天津科学技术出版社,1994.240-290.

(收稿日期:2005-11-28)