鸡冠局部注射平阳霉素后的病理变化研究

林春男，宋会新，王田友，付兆臣
（哈尔滨医科大学附属第二医院口腔颌面外科，黑龙江 哈尔滨 150000）

摘要：目的 探讨公鸡鸡冠作为血管瘤体外模型的可行性及经平阳霉素局部注射后鸡冠的组织病理学变化。**方法** 取 6 月龄健康农家养雄性鸡 20 只，编号 1~20 后，随机抽取编号分为 A 组和 B 组，A、B 两组分别作为实验组及对照组，每组 10 只。A 组向鸡冠内注射平阳霉素，B 组向鸡冠内注射 0.9%的氯化钠注射液，比较第 14 天及第 28 天时两组鸡冠的外观及镜检下变化。**结果** A 组鸡冠与 B 组鸡冠比较，最终鸡冠颜色变浅；HE 染色光镜下观察血管腔变窄，血管壁结构消失，毛血管数目变少，A 组第 28 天时毛细管数为（14.40±1.14）条，B 组为（57.40±1.51）条，两组比较，差异具有统计学意义（P<0.05）。**结论** 鸡冠血管瘤模型经平阳霉素处理后有明显的外观及组织学变化，平阳霉素对治疗血管性病变有消退作用。

关键词：平阳霉素；血管性病变；鸡冠模型
中图分类号：R732.2　　**文献标识码：**A　　DOI：10.3969/j.issn.1006-1959.2019.21.022
文章编号：1006-1959（2019）21-0069-03

Pathological Changes after Local Injection of Pingyangmycin in Cockscomb

LIN Chun-nan，SONG Hui-xin，WANG Tian-you，FU Zhao-chen
（Department of Oral and Maxillofacial Surgery，the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University，Harbin 150000，Heilongjiang，China）

Abstract：Objective To investigate the feasibility of cock cockscomb as an in vitro model of hemangioma and the histopathological changes of cockscomb after local injection of pingyangmycin. **Methods** Twenty healthy male farm chickens of 6 months old were randomly divided into experimental group (group A) and control group (group B), with 10 rats in each group. Group A was injected with pingyangmycin into the cockscomb, and group B was injected with 0.9% sodium chloride injection as the control group. The appearance and microscopic changes of the cockscombs of the two groups were compared on the 14th and 28th day. **Results** Comparison of the crowns of group A and group B, finally, the color of the cockscomb became lighter; under the HE staining microscope, the vascular lumen was narrowed, the structure of the vessel wall disappeared, and the number of capillary vessels decreased. The number of capillaries in group A on day 28 was (14.40±1.14), and that in group B was (57.40±1.51), the difference between the two groups was statistically significant (P<0.05). **Conclusion** The cholangiocarcinoma model has obvious appearance and histological changes after treatment with pingyangmycin. Pingyangmycin has a regressive effect on the treatment of vascular lesions.

Key words：Pingyangmycin；Vascular disease；Cockscomb model

口腔颌面部血管瘤（oral and maxillofacial hemangioma）是血管良性肿瘤，是软组织常见的肿瘤之一。我国血管瘤的发病率为 3%~8%，其中口腔颌面部血管瘤约占血管瘤的一半[1]。血管瘤多在婴幼儿出生时及出生后不久出现，多数可逐步消退，但存在少部分患者不能自愈。尤其对于体积较大及位于头颈部等特殊部位的血管瘤，会影响患者的美观，引起疼痛、溃疡和出血，还可能压迫或侵犯重要组织器官，甚至影响生命[2,3]。平阳霉素是一种抗肿瘤药物，无骨髓抑制及免疫作用，瘤内注射可在局部聚集高浓度药物，对血管内皮细胞造成损伤，使瘤体纤维化，从而抑制血管性病变的发展[4]。本研究采用鸡冠作为血管性病变的动物模型，动态观察鸡冠经平阳霉素处理后其血管及组织的病理改变，探讨平阳霉素对血管性病变的疗效，为进一步的临床应用提供更多的理论参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组　取 6 月龄雄性农家鸡 20 只，随机分为 A 组和 B 组，A、B 两组分别作为实验组及对照组，每组 10 只。以鸡冠作为此研究的血管瘤模型，要求鸡健康无疾病，鸡冠饱满、无病损。实验方案经哈尔滨医科大学附属第二医院实验动物伦理委员会审议并批准。

1.2 实验方法

1.2.1 给药方法　实验开始前将平阳霉素 8 mg 溶于灭菌 4 ml 0.9%氯化钠注射液中备用。A 组：平阳霉素溶液 1 ml 鸡冠注射，每 7 d 注射 1 次，即首次，第 7 天，第 14 天，第 21 天。B 组：每次分别注射与 A 组对应的等剂量的 0.9%氯化钠注射液。常规碘伏消毒，每次注射后，消毒棉球压迫注射处 1 min，防止液体流出。

1.2.2 组织检查　两组均于开始处理后的第 14 天、28 天进行大体观察，并在实验区域内切取 1 cm×1 cm 大小的组织块，取材后，10%福尔马林溶液固定，石蜡包埋切片，常规 HE 染色。两组结果进行对比，在光学显微镜下分别随机选 5 个中倍镜视野（10×10 倍）并拍摄照片，观组织内变化情况，统计真皮内毛细血管数目，计算其平均值。

1.3 观察指标　比较两组在第 14 天及第 28 天时大体变化（鸡冠外形及颜色）及镜下的组织学变化（血

基金项目：黑龙江省教育厅课题资助项目（编号：12521188）
作者简介：林春男（1994.2-），女，山东烟台人，硕士，主要从事口外颌面外科工作
通讯作者：付兆臣（1977.3-），男，山东菏泽人，博士，副主任医师，主要从事口腔颌面外科工作

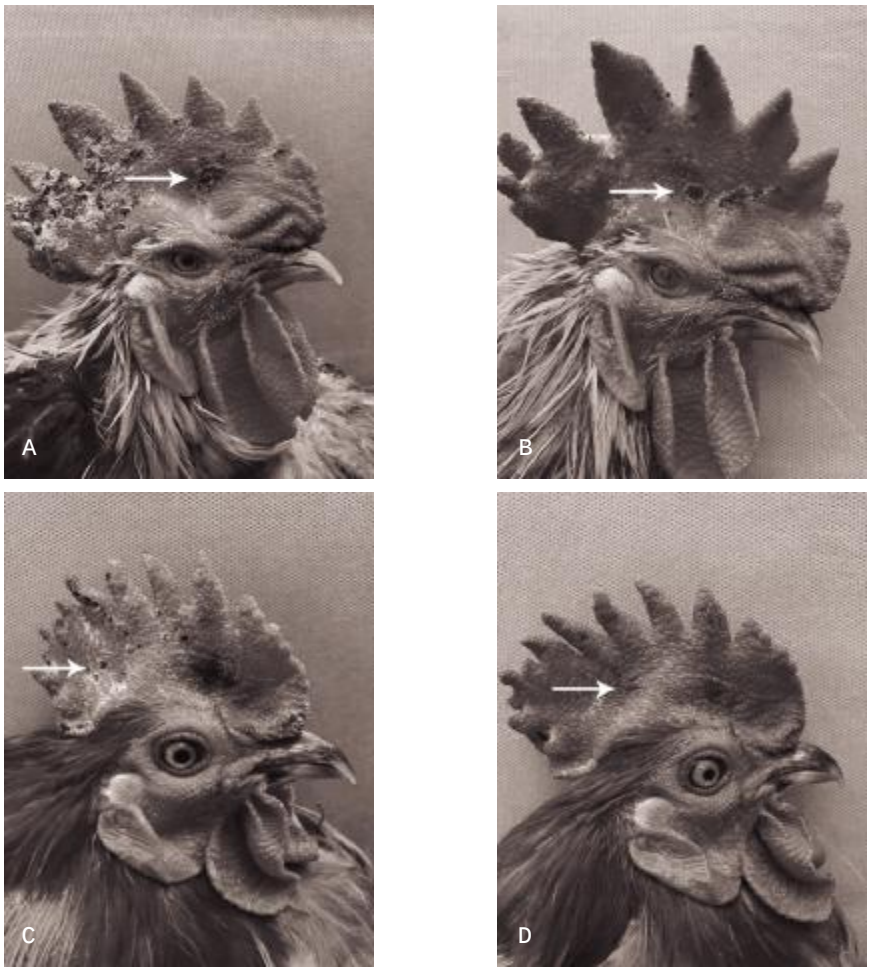
管形态及毛细血管数目)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学分析软件进行分析,计数资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,当 $P<0.05$,表示差异有统计学意义。

2 结果

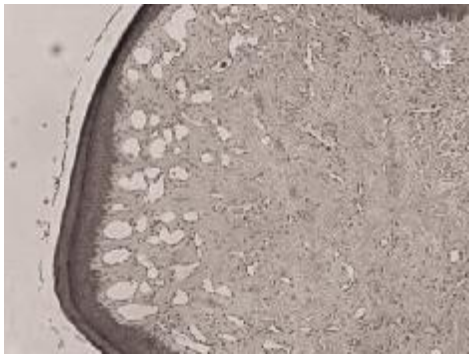
2.1 两组鸡冠外观比较 A 组注射后即刻均表现为鸡冠泛白,局部肿胀明显;第 14 天时,实验区域可见鸡冠表面形成浅黑色血痂(图 1A);第 28 天时,实验区域结较厚的黄黑色痂,不易脱落,鸡冠组织增厚变硬,褪红明显(图 1B);B 组鸡冠外形及颜色未见明显变化(图 1C,图 1D)。

2.2 两组鸡冠组织 HE 染色比较 各组分别于倒置显微镜下观察。B 组经动态观察可见鸡冠组织结构清晰,表皮结构完整,真皮浅层内可见大量毛细血管,管腔大小均一,管腔间胶原纤维比较稀疏(图 2)。A 组处理后 14 天可见部分角质层破坏, 炎性细胞增多,毛细血管较前稀疏,管腔缩小变窄,胶原纤维数量增多(图 3)。第 28 天炎性细胞相对减少,表皮组织增厚明显,毛细血管稀少,管腔狭窄,管腔间纤维组织增生(图 4)。



注:A:A 组第 14 天;B:A 组第 28 天;C:B 组第 14 天;D:B 组第 28 天

图 1 鸡冠外观变化



注:粗箭头所示为炎性细胞,细箭头为破坏的角质层

图 2 B 组倒置显微镜下(HE×100)

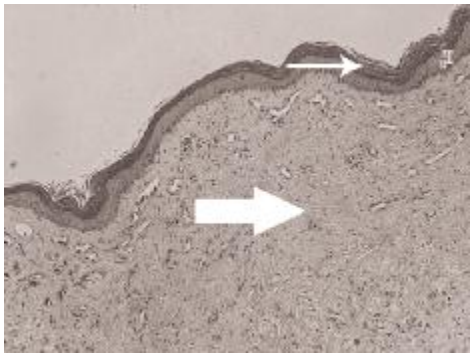
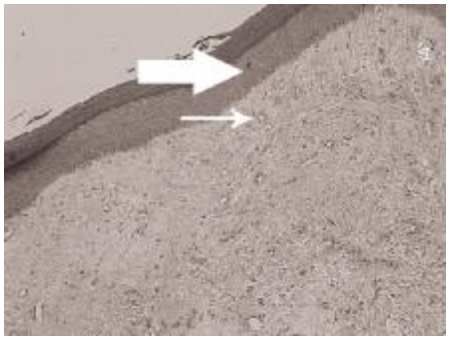


图 3 A 组第 14 天倒置显微镜下表现(HE×100)



注：粗箭头所示为增厚的表皮组织，细箭头所示为管腔狭窄的血管管腔

图 4 A 组第 28 天倒置显微镜下表现(HE×100)

2.3 真皮内毛细血管数目 A 组随着观察周期的变化，毛细血管均数变化不大，差异无统计学意义（$P>0.05$）；第 14 天、第 28 天观察，A 组毛细血管数目少于 B 组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

表 1 各组鸡冠毛细血管的数目变化($\bar{x}\pm s$,条)

组别	n	第 14 天	第 28 天
A 组	10	25.20±0.84	14.40±1.14
B 组	10	58.20±2.28	57.40±1.51

3 讨论

鸡冠表皮下的血管结构与人体血管瘤病毛细血管早形态及结构方面存在相似之处[5]，故本实验选择鸡冠作为血管瘤的动物模型。按照国际公认的分类方法，脉管类疾病分为血管瘤与血管畸形两大类。对于不同病变类型、位置、深浅的血管性病变，应采取不同的具体治疗方案。

平阳霉素是从我国浙江平阳县土壤中的放线菌培养液中分离得到的抗肿瘤药物，具有广谱性。该药可抑制肿瘤细胞 DNA 的合成，促使其 DNA 链断裂，从而起到抑制肿瘤细胞分裂、增殖的作用。并且在 DNA 降解过程中产生自由基，通过自由基对血管瘤内皮细胞的作用，损伤内皮细胞并抑制其生长，破坏血管壁的完整性，导致血管闭塞，血管瘤停止生长并逐渐消退，从而达到治疗血管瘤的目的[6]。有研究表明[7,8]，平阳霉素注射可能导致局部肿胀、溃疡、坏死，因此注射时不宜过多、过浅，需准确把握注射部位、剂量及浓度。研究表明[9]，由于平阳霉素的剂量与肺毒性密切相关，对于成人，平阳霉素每次最大剂量不可超过 8 mg，总剂量不可超过 40 mg。采取少量多次注射的方法，每次注射间隔一定的时间，可以在很大程度上减轻药物的不良反应[10]。同时，对于过敏体质患者，平阳霉素作为变应原被注射进入机体后，会使机体处于致敏状态。通常机体受变应原刺激后 2 周即可致敏，从而引起全身性过敏反应，因此患者注射治疗后需密切观察一定时间，并准备相关抢救措施[11]。

本研究发现，随着观察周期的延长，A 组的鸡冠在外观及镜下均存在明显的变化：①A 组鸡冠颜色变浅；②镜下观，真皮层内毛细血管管腔变小缩窄，血管壁结构消失，毛细血管数目较对照组减少，差异有统计学意义（$P<0.05$）。本研究结果表明鸡冠血管瘤模型经平阳霉素处理后有明显的外观及组织学变化，平阳霉素对治疗血管性病变有消退作用。

参考文献：

[1]Chang LC,Haggstrom AN,Drolet BA,et al.Growthcharacteristics of infantile hemangiomas:implications formanagement [J].Pediatrics,2008,122(2):360-367.

[2]Meng J,Zhuang Q W,Gu QP,et al.Digital subtraction angiography (DSA) guided sequential sclerotherapy for maxillofacial vein malformation [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2014,18(12):1709-1712.

[3]谭红梅,吴炜,赵居艳,等.婴幼儿血管瘤治疗进展[J].中国美容医学,2019,28(5):163-166.

[4]周子竣,张靖.口腔颌面部血管瘤诊治进展[J].中国口腔颌面外科杂志,2018,16(6):563-567.

[5]孙玉,韦强,陈宝峰,等.微针治疗浅表血管性病变的实验研究[J].微创医学,2010,5(6):560-562.

[6]张明强,陈桂军.口腔颌面部血管瘤药物治疗研究进展[J].医学综述,2011,17(13):1977-1979.

[7]唐军.用平阳霉素注药法治疗鼻咽部血管瘤的效果研究[J].当代医药论丛,2019,17(2):67-68.

[8]郭忠民,张迪添.平阳霉素治疗口腔颌面部血管瘤及脉管畸形的疗效观察[J].海峡药学,2016,28(2):214-215.

[9]Cheng C,Xi SL,Xu DP,et al.Mattress Cerclage Combined-With Electrochemical Therapy and Pingyangmycin Injection After Embolization for Management of Arteriovenous Malformation on Oral and Maxillofacial Region [J].J Craniofac Surg,2015,26(2):e110-e113.

[10]中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会脉管性疾病学组.平阳霉素治疗脉管性疾病规范[J].中国口腔颌面外科杂志,2011,9(1):68-69.

[11]雍熙,杨勤,王贤芝,等.平阳霉素治疗血管瘤临床研究:单中心 21 年回顾性分析[J].中国血管外科杂志(电子版),2017,9(4):279-282,292.

收稿日期：2019-7-25；修回日期：2019-8-5
编辑/肖婷婷