

· 研究简报 ·

氦-氖激光治疗大鼠慢性萎缩性胃炎的病理学研究

邵雪辉 杨跃平 王建国 戴洁 薄爱华

慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 是消化系统的常见疾病。患者胃粘膜腺体萎缩, 胃窦 G 细胞等分泌细胞减少、功能减弱, 胃酸分泌降低, 特别是病变上皮常伴有肠上皮化生和不典型增生, 因而常被视为胃癌的癌前病变。目前, 临床上尚无完善、有效的治疗方案。

氦-氖激光是波长为 632.8 nm 的低强度红色激光, 具有方向性好、强度大、单色性、相干性好等特点^[1], 其对生物体的作用主要是光化学反应及热效应。利用低强度激光的光化学作用对疾病进行治疗 (低强度激光疗法) 是目前常用的方法之一。为研究和评价其疗效, 我们以慢性萎缩性胃炎大鼠为实验对象, 用不同剂量的氦-氖激光对其进行照射, 通过观测大鼠胃粘膜形态学的改变, 探讨氦-氖激光对慢性萎缩性胃炎大鼠的治疗作用及其机制。

材料与方法

一、材料

成年雄性 Wistar 大鼠 57 只, 体重 180 ~ 230 g, 由北京首都医科大学动物室提供; 水杨酸钠干燥粉剂, 批号为 890720, 由北京市芳草医药化工研制公司生产; 氦-氖激光器, HJ-3DB 型, 由南京激光仪器厂生产。

二、方法

1. 造模与治疗: 57 只大鼠在常规标准颗粒饲料喂养 1 周后, 其中 8 只作为正常对照组, 其余 49 只大鼠进行造模。造模需要 8 周, 步骤为①给药, 将水杨酸钠用蒸馏水和酒精配制成 2% 水杨酸钠和 30% 酒精的混合溶液后, 给造模大鼠灌胃, 每日 1 次, 每次每只 2.5 ml, 共 8 周; ②跑步, 在造模的第 4 周让大鼠在转笼中跑步, 每日 1 次, 每次 10 min, 连续 4 周; ③禁食, 每天上午 10 点给药, 给药前、后各 1 h 禁食、禁水, 前 4 周足量喂食, 后 4 周单日禁食, 双日足量喂食, 均自由饮水。8 周后, 随机从 49 只造模大鼠中抽取 5 只进行胃粘膜病理组织学检查, 确认造模成功后, 将另外 44 只造模大鼠分成非治疗组 (11 只) 与激光治疗组 (33 只)。氦-氖激光经束束镜扩束后, 垂直照射大鼠胃部投影区 (将大鼠胃部投影区的毛剃去, 使激光能够有效照射在该区), 光斑直径为 1 cm, 功率密度为 8 mW/cm²。根据剂量 (剂量 = 功率密度 × 时间) 的不同将激光治疗组又分为 3 组, 即小剂量激光组 (11 只), 每次照射 7 min, 剂量为 3.36 J/cm²; 中剂量激光组 (11 只), 每次照射 10 min, 剂量为 4.80 J/cm²; 大剂量激光组 (11 只), 每次照射 13 min, 剂量为 6.24 J/cm²。

以上治疗均为每日 1 次, 20 d 为 1 个疗程。各组大鼠均常规饲养, 治疗结束后活体动物取材, 进行肉眼及病理组织学观察。实验期间, 每 4 周称体重 1 次, 实验结束后比较各组大鼠

体重的变化。

2. 取材及处理: 取材前各组大鼠禁食 24 h, 不限饮水。大鼠被乙醚麻醉后, 立即剖腹, 结扎贲门, 摘出全胃, 洗去表面血污, 用滤纸吸干, 沿胃大弯剪开胃腔, 用 5 ml 蒸馏水冲洗, 并收集此稀释胃液 (供测胃酸 pH 值用, 详见参考文献[2]); 然后平行于胃小弯取前、后胃窦部及部分胃体胃壁组织约 3 mm × 10 mm, 中性福尔马林固定, 石蜡包埋常规切片, HE 染色, 作光镜观察。每例取 3 张切片, 每一片取 3 个视野 (即体部、体窦交界和窦部)。光学显微镜观察全层胃粘膜, 分以下几个方面: ①胃粘膜炎症细胞浸润程度, 浸润程度分 2 个等级; 即“-”表示无炎症或在胃粘膜有少量散在的炎细胞, “+”表示胃粘膜有较多的炎细胞或粘膜内有聚集成堆的炎细胞浸润。根据每个视野的炎症级数, 分别取其阳性率进行比较。②测胃粘膜的厚度, 用显微镜测微尺测量粘膜厚度, 以 μm 为单位, 每组取 5 只大鼠, 计算粘膜厚度的平均值, 以此反映组织增生的情况。③壁细胞观察, 观察壁细胞的形态、结构、排列等。

三、统计学分析

实验数据用 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 多样本均数的比较及均数的两两比较用 SPSS 统计分析软件中的单因素方差分析检验 (one-way ANOVA), 均数的两两比较用方差分析的最小显著差法 (LSD) 做差异显著性分析; 非参数多样本的组间比较采用 χ^2 检验。

结 果

一、体重、毛色及反应

造模大鼠从第 4 周末开始, 其体重增长较正常对照组逐渐下降 ($P < 0.05$), 外观毛色干燥、消瘦、萎靡、反应迟钝、爱扎堆、常有稀便。激光治疗组大鼠经 20 d 治疗后, 虽体重较非治疗组增长不明显 (表 1), 但外观毛色渐光、精神、反应较敏捷、偶有稀便。

二、胃粘膜观察

1. 肉眼观察: 正常对照组大鼠胃粘膜呈粉红色, 表面平整光滑, 全层胃壁较厚, 胃肌收缩明显, 皱襞清晰、隆起, 手感弹性好; 非治疗组大鼠胃粘膜颜色较淡, 有的呈灰白色, 表面附有疏松的苔状物, 胃壁变薄, 呈扩张状态; 激光治疗组大鼠胃粘膜呈暗红色或浅红色, 有的也附有少量苔状物, 但趋于或接近正常, 其中以小剂量激光组效果最好, 中剂量组次之, 大剂量组较差。

2. 病理组织学观察: 光镜下观察正常对照组大鼠胃粘膜较厚, 上皮完整, 固有膜内有密集排列的腺体, 仅散在极少数炎细胞, 无明显炎细胞浸润 (表 2, 图 1), 其壁细胞体积大, 呈锥形, 细胞边缘圆滑、饱满、数量多、排列整齐, 在一个胃底腺中占 2/3 以上 (图 2); 非治疗组大鼠胃粘膜较正常对照组明显变薄 ($P < 0.01$), 可见大量炎细胞浸润 ($P < 0.01$), 主要为淋巴细胞和浆细胞 (图 3), 胃粘膜壁细胞体积小, 细胞边缘呈不规则多边形, 胞浆皱缩, 排列不整齐, 细胞间隙增大, 核浆比相对增大, 腺腔增宽, 并有大量壁细胞呈空泡样变性 (图 4); 激光治疗组

作者单位: 075000 张家口, 河北北方学院医学物理教研室 (邵雪辉、杨跃平、薄爱华); 张家口教育学院 (王建国); 首都医科大学教务处 (戴洁)

大鼠胃粘膜较非治疗组增厚($P < 0.01$),炎细胞明显减少,尤其以小剂量激光组效果显著($P < 0.05$,图 5),其壁细胞形态、体积、结构均接近正常,排列整齐(图 6)。正常对照组、非治疗组及小剂量组大鼠的胃粘膜及腺体无明显炎性水肿,而中剂量组和大剂量组大鼠的壁细胞变性,水肿明显。

讨 论

CAG 的病因及发病机制尚未完全清楚,一般认为是多因素综合作用的结果,主要与免疫因素、胆汁返流、幽门螺杆菌感染及饮食、烟酒、药物等有关。研究表明:水杨酸钠具有损伤胃粘膜和抑制胃粘膜细胞生长等作用^[3];酒精对胃粘膜具有刺激作用,能够影响胃粘膜的屏障与组织变化。本实验长期以水杨酸钠和酒精给大鼠灌胃,并结合劳累、饥饱失常等因素,使大鼠胃粘膜出现 CAG 病变^[4]。大鼠胃粘膜壁细胞数目减少及变性,引起胃粘膜分泌酸及消化酶的产生发生障碍,表现为一系列消化吸收功能减弱症状,壁细胞胃酸分泌减少^[2],腺体变小,萎

缩,胃粘膜肠上皮化生等。

本实验应用的氦-氖激光为低强度激光。低强度激光具有改变细胞的增殖活力、吞噬作用、免疫反应和细胞呼吸等生物学作用^[5],但用于治疗上消化道疾病,国内外仅有少量报道^[6,7]。由于低强度激光经皮和经内镜治疗胃溃疡的效果相比差异无显著性意义($P > 0.05$)^[8],并且体外照射操作简单,患者痛苦小,易接受,故本实验采用氦-氖激光外照射方式,将氦-氖激光扩束后垂直照射 CAG 大鼠胃部投影区,对其进行治疗。结果表明小剂量激光组大鼠胃酸分泌量明显增加($P < 0.05$)^[2],光镜下可见胃粘膜变厚,炎症减轻及壁细胞增生等。我们认为氦-氖激光对大鼠 CAG 治疗机制为:改善局部微循环;增强机体免疫力;促进胃粘膜组织生长;消炎作用。在实验中我们还发现 3 种不同剂量的氦-氖激光对 CAG 大鼠的治疗效果不同,以小剂量激光的治疗效果最好,中剂量、大剂量激光次之。这是因为激光的生物学效应与激光对生物组织的作用时间、功率密度密切相关。在同样功率密度(8 mW/cm^2)下,由于

表 1 大鼠体重变化观察($\text{g}, \bar{x} \pm s$)

组 别	只数	第 1 周末	第 4 周末	第 9 周末	第 12 周末
正常对照组	8	204.00 ± 16.20	275.50 ± 18.46	335.38 ± 33.70	389.50 ± 31.18
非治疗组	11	200.91 ± 11.07	252.18 ± 16.50 *	260.00 ± 18.75 **	300.18 ± 23.76 **
小剂量激光组	11	205.82 ± 11.97	258.00 ± 22.00 *	257.36 ± 31.45 **	325.91 ± 27.44 **
中剂量激光组	11	213.73 ± 16.74	256.91 ± 6.93 *	285.45 ± 21.47 **	344.64 ± 32.24 **
大剂量激光组	11	205.27 ± 18.09	258.09 ± 17.07 *	282.55 ± 23.72 **	331.00 ± 26.81 **

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 光镜下胃粘膜厚度变化、水肿变性炎细胞浸润情况

组 别	只数	胃粘膜厚度($\mu\text{m}, \bar{x} \pm s$)	炎细胞浸润程度			水肿变性	
			- (例)	+ (例)	阳性率(%)	+ (例)	- (例)
正常对照组	8	525.17 ± 57.52 **	7	1	13 **	0	8
非治疗组	11	387.21 ± 51.60	1	10	91	0	11
小剂量激光组	11	499.06 ± 57.25 **	6	5	45 *	0	11
中剂量激光组	11	456.77 ± 47.56 **	1	10	91	11	0
大剂量激光组	11	475.62 ± 53.75 **	2	9	82	11	0

注:与非治疗组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

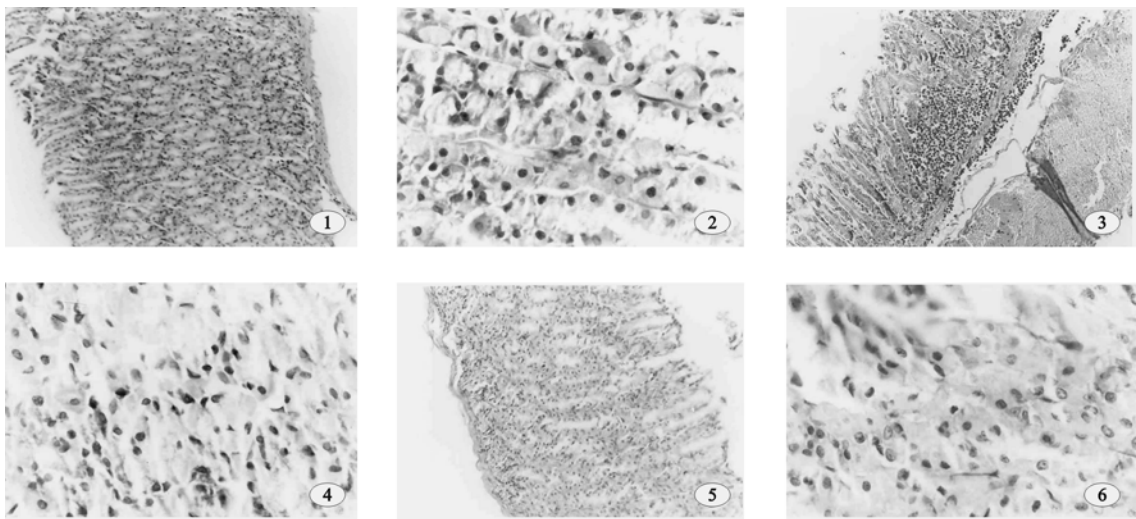


图 1 正常大鼠胃粘膜(HE 染色 $\times 100$); 图 2 正常大鼠壁细胞(HE 染色 $\times 400$); 图 3 非治疗组大鼠胃粘膜(HE 染色 $\times 100$); 图 4 非治疗组大鼠壁细胞(HE 染色 $\times 400$); 图 5 小剂量激光治疗后大鼠胃粘膜(HE 染色 $\times 100$); 图 6 小剂量氦-氖激光治疗后大鼠胃粘膜壁细胞(HE 染色 $\times 400$)

作用时间不同,其对组织细胞的生理刺激不同,作用效果也就不同。由此可见:小剂量氩-氟激光对生物组织的刺激有正性作用,大剂量则为抑制作用。另外,HE 光镜下观察大鼠胃粘膜,中剂量激光组、大剂量激光组可见细胞有些损伤,个别细胞肿胀,胞浆变性,胃粘膜呈炎性水肿,这可能是氩-氟激光的光动力损伤所致,进而说明大剂量氩-氟激光对组织有毁坏作用。我们认为剂量为 3.36 J/cm^2 的氩-氟激光是体外照射刺激生命体的有效剂量,对大鼠 CAG 有显著的治疗作用。

通过本实验我们体会到:氩-氟激光治疗操作简单,疗程短,疗效好,易于被患者接受,值得在临床上加以应用。

参 考 文 献

- 1 胡新珉,主编. 医用物理学. 第五版. 北京:人民卫生出版社, 2002. 351-352.
- 2 邵雪辉,杨跃平,王建国,等. 红外线、氩氟激光对 CAG 大鼠胃酸的影响.

中国医学物理学杂志,2004, 21:17-18.

- 3 南京药学院. 药物化学. 北京:人民卫生出版社,1978. 172.
- 4 邵雪辉,王建国. 大鼠实验性慢性萎缩性胃炎的建立. 张家口医学院学报,2002, 19:11-13.
- 5 汪霞节. 低功率激光疗法. 国外医学物理医学与康复学分册,1994, 12:106.
- 6 陈琳,董为人. 低能量 He-Ne 激光血管内照射治疗上消化道疾病 30 例临床观察. 应用激光,1995, 15:239-240.
- 7 Overholt BF, Danjchpour M, Haydek JM. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow - up in 100 patients. Gastrointest Endosc, 1999,49:1-7.
- 8 王昆润. 经内镜和经皮激光照射治疗溃疡病疗效比较. 国外医学物理医学与康复学分册,1997,17:188.

(收稿日期:2004-04-13)

(本文编辑:郭正成)

· 短篇论著 ·

调 Q-Nd:YAG 激光治疗 112 例不当文眉及文身患者的疗效观察

李莲花 金顺福 王鹏 金哲虎

我科于 2001 年 9 月~2003 年 12 月间采用调 Q-Nd:YAG 激光治疗不当文眉患者 94 例,文身患者 18 例,并进行追踪观察,发现疗效满意。现报道如下。

一、资料与方法

共选取在我院门诊就诊的女性患者 112 例,其中不当文眉患者 94 例,不当文身患者 18 例;年龄 22~66 岁,平均 33.54 岁;文眉时间为 0.5~7.5 年,文身时间为 1~3 年。

采用吉林产调 Q-Nd:YAG 激光治疗机对上述患者进行治疗。首先对患者不当文眉或文身部位进行常规消毒处理,根据皮损大小及患者疼痛耐受程度进行局部麻醉(采用 2%利多卡因),严格按照本机使用说明进行操作。根据患处颜色的深浅,调节激光输出能量。治疗时,设置激光波长为 1 064 nm,能量密度为 $5\sim6 \text{ J/cm}^2$,脉冲宽度为 5~10 ns,各治疗光斑间重叠部分不超过 30%,直至治疗部位皮肤变白为止。患者术中可有局部渗血发生,可压迫止血或外搽“百多邦”等抗生素软膏,同时应注意术后 1~2 周内避免接触水,直至创面自然干燥、结痂、脱落。

疗效判定标准:治愈——病变颜色基本或全部消退;显效——病变颜色显著变淡或面积减少超过 60%;有效——病变颜色较前变淡或面积减少(30~60)%;无效——皮损颜色无明显变化或面积变化小于 30%,总有效率=治愈率+显效率,于治疗结束 1 个月后观察疗效。

二、结果

94 例不当文眉患者中,经 1~2 次治疗即治愈者有 63 例(67.02%),剩下的患者经 3~4 次治疗后,治愈者 15 例

(15.95%),显效者 12 例(12.77%),有效者 4 例(4.26%),总有效率为 95.74%。18 例文身患者经 1~6 次治疗后,治愈者 12 例(66.67%),显效者 3 例(16.67%),有效者 2 例(11.11%),无效 1 例(5.56%),总有效率为 83.33%。

大部分患者在治疗过程中仅有轻微疼痛,但因治疗时间较短,患者均可耐受。常见的不良反应为轻微发红、疼痛、肿胀及渗血等,一般经对症处理 1~2 d 后均能缓解,无一例患者产生继发性瘢痕。

三、讨论

由于调 Q-Nd:YAG 激光能被黑色素选择性吸收,故可在不损伤正常组织结构的情况下,有目的地破坏组织中的黑色素颗粒,在随后的炎症反应中,细小的色素颗粒可被吞噬细胞清除出体外,从而达到治疗目的,而且还能避免术后瘢痕形成^[1]。本研究使用的激光治疗仪采用了先进的 Q 开关技术,使激光能量能在很短的时间内(<10 ns)释放出来,可对病变色素组织产生高能量密度的巨脉冲效应,形成局部冲击波,使色素组织破碎并被人体吸收、排出。该机采用掺钕钇石榴石固体激光器作为光源,利用黑色素细胞、血红细胞及染料颗粒(文身、文眉)等最佳吸收光谱各异的特点,选择与其吸收峰相对应的激光进行治疗,就能有效地去除色素病变组织,同时还能尽量避免影响周围的正常组织。在治疗过程中,该仪器输出的激光(波长为 1 064 nm)对人体皮肤组织的穿透力较强,可作用到位于皮肤深层的黑色素细胞及黑色、蓝色染料颗粒,从而能够去除色素病变组织,但该型激光对咖啡色染料颗粒不够敏感。94 例不当文眉患者中,总有效率为 95.74%,4 例有效患者经激光治疗后,其皮损部位颜色呈咖啡色,再行 1 064 nm 波长的 YAG 激光治疗后则无明显疗效。该仪器去除文身的效果也比较满