元免受缺氧损伤,减少了神经元凋亡。然而,雌激素对离体神经元的缺氧保护作用是否涉及直接机制,以及到底通过哪些途径使SOD活性提高,都还没有实验证实。进一步研究雌激素的神经保护作用及其机制,将为其临床应用及新药开发提供广阔的前景。

(致谢:感谢滨州医学院杨成教授、张慧副教授、张丽霞老师等给予的无私帮助!)

参考文献:

[1] Murphy S J, McCullough L D, Smith J M. Stroke in the female: role of biological sex and estrogen[J]. ILAR J,2004,45(2):147-159.
[2] Niewada M, Kobayashi A, Sandercock P A, *et al*. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17,370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial[J]. Neuroepidemiology,2005,24(3):123-128.
[3] 周 烜,邬力祥,刘发益,等. 低氧预适应对离体星形胶质细胞缺氧/复氧耐受性的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(8): 681-684.
[4] 向 强,杨 娟,文 亮,等. 内毒素预处理对大鼠前脑缺血再灌注后海马神经元保护效应的研究[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(19): 1762-1764.
[5] Liu L X, Chen W F, Xie J X, *et al*. Neuroprotective effects of genistein on dopaminergic neurons in the mice model of Parkinson's disease[J]. Neurosci Res, 2008, 60(2):156-161.
[6] Lu G, Shimizu I, Cui X, *et al*. Antioxidant and antiapoptotic activities of idoxifene and estradiol in hepatic fibrosis in rats[J]. Life Sci,2004, 74(7):897-907.
[7] Terui K, Enosawa S, Haga S, *et al*. Stat3 confers resistance against hypoxia/reoxygenation-induced oxidative injury in hepatocytes through upregulation of Mn-SOD[J]. J Hepatol, 2004, 41(6): 957-965.
[8] Kii N, Adachi N, Liu K, *et al*. Acute effects of 17beta-estradiol on oxidative stress in ischemic rat striatum[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2005, 17(1): 27-32.
[9] Angoa-Perez M, Jiang H, Rodriguez A I, *et al*. Estrogen counteracts ozone-induced oxidative stress and nigral neuronal death[J]. Neuroreport, 2006, 17(6): 629-633.
[10] Wallace D R, Dodson S, Nath A, *et al*. Estrogen attenuates gp120- and tat1-72-induced oxidative stress and prevents loss of dopamine transporter function[J]. Synapse, 2006, 59(1): 51-60.
[11] Green P S, Gordon K, Simpkins J W. Phenolic A ring requirement for the neuroprotective effects of steroids[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 1997, 63(4-6): 229-235.

(编辑 张 维)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2009)07-0588-01

吉西他滨联合顺铂方案治疗局部晚期非小细胞肺癌近期疗效观察

王 言 (襄樊市中心医院肿瘤科,湖北 襄樊 441021)

近年来,肺癌的发病率和病死率呈逐步上升趋势[1],其中80%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。大多数患者就诊时已丧失手术机会,化疗则在NSCLC的综合治疗中占据重要地位。2005年5月至2007年5月我科予GP[吉西他滨(GEM)+顺铂(DDP)]方案治疗局部晚期NSCLC 30例,观察其疗效和毒副反应,现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

晚期初治的NSCLC 30例,均经组织病理学或细胞学确诊,可评价疗效。其中男性21例,女性9例;年龄36~70岁,中位年龄47岁;鳞癌13例,腺癌16例,腺鳞癌1例。所有患者Karnofsky评分大于70分,预计生存期3个月以上,有可测量的影像学指标,近3个月未接受抗肿瘤治疗。治疗前血常规、肝肾功能、心电图基本正常,要求患者签署知情同意书。

1.2 治疗方案

GEM和DDP均为江苏豪森医药公司生产,GEM 1 000 mg/m^2,加入250 ml生理盐水中,治疗第1、8天静脉滴注30 min;DDP 30 mg/m^2,第1~3天静脉滴注;同时给予静脉补液,每日不停于2 000 ml。21 d为1个周期,至少化疗2个周期后评定疗效。

作者简介:王 言,男,湖北省襄樊市人,主治医师,主要从事恶性肿瘤化放疗方面的研究。电话:(0710)3912621,E-mail:wangyan0666@126.com

收稿日期:2008-04-21;修回日期:2008-08-19

1.3 评价标准

近期疗效按WHO实体瘤疗效评定标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以CR+PR为有效。药物毒性反应按WHO抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准分为0~Ⅳ度。

2 结果

2.1 疗效

患者均完成治疗,可评价疗效。30例中,CR 2例,PR 14例,SD 7例,PD 7例,有效率为53.3%。

2.2 毒副反应

毒性反应以骨髓抑制、消化道反应最常见。Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少发生率为30.0%,Ⅲ~Ⅳ度血小板减少发生率为10.0%(表1)。

表1 患者毒副反应发生情况(例)

毒副反应	0度	Ⅰ度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度
白细胞减少	3	6	12	7	2
贫血	14	8	7	1	0
血小板减少	19	5	3	3	0
恶心呕吐	8	11	6	5	0
腹泻	26	2	2	0	0
肝功能异常	25	3	2	0	0
肾功能异常	25	2	3	0	0
脱发	24	3	3	0	0
发热	27	2	1	0	0

(下转591页)

异性的杀伤性 T 细胞(CTL)可以向表达 GPC3 的肿瘤组织发生定向迁移,而不引起自身免疫性的破坏。因此,将 GPC3 的 CTL 表位替换 HBsAg 的内源性 CTL 表位,为具有抗肿瘤作用的多功能乙肝多肽疫苗的研制提供了有效的手段,将在治疗 HCC、肝母细胞瘤及黑素瘤中起重要作用。而且,以 GPC3 为靶向的多功能乙肝疫苗也可能作为预防手术治疗后 HCC、肝母细胞瘤及黑素瘤复发,以及肝炎、肝硬化等可能发生 HCC 高危人群的一种有效的治疗手段。

SOEing PCR 的引物设计是 CTL 表位替换成功与否的关键因素。本研究优化了 SOEing PCR 反应条件,并筛选得到了一系列针对 HBsAg 不同内源性 CTL 表位的引物对。将 GPC3 的 1 个 CTL 表位 EYILSLEEL 成功引入 pcHBsAg 构建 HBsAg/GPC3 载体,为下一步实现 GPC3 不同表位的替换,以及构建替换 pcHBsAg 不同 CTL 表位的单拷贝,甚至多拷贝的 DNA 疫苗研究奠定了实验基础。

参考文献:

[1] 谭　虎,杨天德,粟永萍,等. 修饰 GLP2 分泌性表达载体的构建及促增殖活性测定的实验研究[J]. 第三军医大学学报,2007,29(17):1650 - 1653.

[2] 卓勤强,刘　昕,钱春荣,等. 带有不同亚型 HPVL1 基因片段的哺乳动物细胞克隆的建立[J]. 第三军医大学学报,2006,28(5):469 - 471.

[3] Chen D, Gould A, Mather M, *et al*. HBsAg-vectored DNA vaccines elicit concomitant protective responses to multiple CTL epitopes relevant in human disease[EB/OL]. Nature Precedings, [2009-01-10]. http://precedings. nature. com/documents/1910/version/1.

[4] Haigh O, Guo H, Edgtton K, *et al*. Multiple copies of a tumor epitope in a recombinant hepatitis B surface antigen (HBsAg) vaccine enhance CTL responses, but not tumor protection[J]. Virology, 2007, 368(2): 363 - 375.

[5] Woo W P, Doan T, Herd K A, *et al*. Hepatitis B surface antigen vector delivers protective cytotoxic T-lymphocyte responses to disease-relevant foreign epitopes[J]. J Virol, 2006, 80(8):3975 - 3984.

[6] Peters M G, Farias E, Colombo L, *et al*. Inhibition of invasion and metastasis by glypican-3 in a syngeneic breast cancer model [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 80(2):221 - 232.

[7] Xiang Y Y, Ladeda W, Filmus J. Glypican-3 expression is silenced in human breast cancer [J]. Oncogene, 2001, 20(50):7408 - 7412.

[8] Sung Y K, Hwang S Y, Farooq M, *et al*. Growth promotion of HepG2 hepatoma cells by antisense-mediated knockdown of glypican-3 is independent of insulin-like growth factor 2 signaling [J]. Exp Mol Med, 2003, 35(4):257 - 262.

[9] Nakatsura T, Komori H, Kubo T, *et al*. Mouse homologue of a novel human oncofetal antigen, glypican-3, evokes T-cell-mediated tumor rejection without autoimmune reactions in mice [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(24):8630 - 8640.

[10] Motomura Y, Senju S, Nakatsura T, *et al*. Embryonic stem cell-derived dendritic cells expressing glypican-3, a recently identified oncofetal antigen, induce protective immunity against highly metastatic mouse melanoma, B16-F10 [J]. Cancer Res, 2006, 66(4): 2414 - 2422.

(编辑　王小寒)

(上接 588 页)

3　讨论

GEM 是一种新型脱氧胞苷类似物,其代谢产物二磷酸及三磷酸双氟脱氧胞嘧啶核苷在细胞内参入 DNA,主要作用于 G_1/S 期,还能抑制核苷酸还原酶,导致细胞内脱氧核苷三磷酸酯减少,而抑制脱氧胞嘧啶脱氨酶,减少细胞内代谢物降解,有自我增效作用。DDP 与 GEM 有协同作用:GEM 促使 DNA 合成前体耗竭,并导致 DNA 修复障碍,促使 DDP 在 DNA 内浓度积聚,增强 DDP 抗肿瘤作用;DDP 增强 GEM 所致断裂 DNA 双链的复性[1];GEM 单药有效率为 20%,与 DDP 合用有效率为 42% ~58%[2]。

本组应用 GP 方案治疗局部晚期 NSCLC,有效率为 53.3%,与文献[3-6]报道相似。其中Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少发生率为 30.0%,Ⅲ~Ⅳ度血小板减少发生率为 10.0%,此外恶心呕吐、贫血发生率亦较高。随着剂量的加大和化疗周期的延长,出现该毒性的患者就越多,程度也越重。经临床综合处理后,患者血象恢复良好,提示骨髓抑制为剂量限制性毒性,无蓄积性毒性。本组病例无明显心、肝、肾功能损害。联用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)可以预防和治疗白细胞减少,使患者的安全性和耐受性进一步提高。

综上所述,GP 方案治疗局部晚期 NSCLC 有较高的有效率,不良反应主要为可耐受的骨髓抑制、消化道反应,可作为晚期 NSCLC 的一线治疗方案,值得临床推广。本方案治疗过程中重度骨髓抑制的发生率较高,尚须调整用药剂量,必要时,应联用 G-CSF。对于复治的晚期 NSCLC 疗效尚须进一步研究。本方案的远期疗效还需继续随访观察。

关键词: 吉西他滨;顺铂;肺肿瘤/化学疗法;非小细胞肺癌
中图法分类号: R734.2　　**文献标识码:** B

参考文献:

[1] 孙　燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001: 662.

[2] 周建明,谭清和,龚振夏,等. 长春瑞宾不同输注法加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 实用肿瘤杂志,2003,18(1):59 - 61.

[3] 刘永利,高德杰,王晓燕. GP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复,2005,12(5):459 - 460.

[4] 卞伟钢. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期肺癌 30 例临床观察[J]. 实用临床医药杂志,2006,10(3):95 - 96.

[5] 马耀先,赵宏亮. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 28 例[J]. 郑州大学学报:医学版,43(3):608 - 609.

[6] 姚成才,林丛尧,安公明. 吉西他滨联合铂类治疗 64 例晚期非小细胞肺癌临床疗效研究[J]. 现代肿瘤医学,2007,15(11):1600 - 1602.

(编辑　栾　嘉)