Caveolin-1 表达在 HBV 感染中下调的具体机制还有待进一步研究。

参考文献：

[1] Liu P, Rudick M, Anderson R G. Multiple functions of caveolin-1 [J]. J Biol Chem, 2002, 277(44): 41295 - 41298.

[2] Williams T M, Lisanti M P. The caveolin proteins[J]. Genome Biol, 2004, 5(3): 214.

[3] 邸辉,焦保华. Caveolae、Caveolin-1 的功能及在肿瘤中的作用研究进展[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(22): 11 - 12,27.

[4] Cokakli M, Erdal E, Nart D, *et al*. Differential expression of Caveolin-1 in hepatocellular carcinoma: correlation with differentiation state, motility and invasion[J]. BMC Cancer, 2009, 9: 65.

[5] 赵伊遐, 付蕾, 席蕾, 等. 肝癌及癌旁肝组织中 caveolin-1 表达及其意义[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(9): 867 - 871.

[6] 万涛, 张小花, 张磊, 等. HBV 对肝癌细胞中 AKR1C1 基因表达的影响[J]. 第三军医大学学报,2010, 32(3): 297 - 299.

[7] 杞少华, 彭芳芳, 张百芳, 等. PHLCX Nflag3/小窝蛋白-1 重组质粒的构建及融合基因在 293T 细胞中的表达[J]. 生命科学研究, 2005, 9(4): 331 - 335.

[8] 李菊, 苏宝山, 吴静. Caveolin-1 在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(4): 784 - 786.

[9] 徐阳炎, 杨慧龄, 涂剑, 等. pcDNA3.1/NT-GFP 小凹蛋白 1 及突变体表达载体的构建及功能分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(3): 297 - 300.

[10] 张胜权, 胡道军, 朱娟娟, 等. TLR7 激活对 HepG2.2.15 细胞株炎症因子 TNF-α 和 IL-6 表达的上调作用[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(9): 934 - 937.

[11] Ravid D, Leser G P, Lamb R A. A role for caveolin 1 in assembly and budding of the paramyxovirus parainfluenza virus 5[J]. J Virol, 2010, 84(19): 9749 - 9759.

[12] Brown G, Aitken J, Rixon H W, *et al*. Caveolin-1 is incorporated into mature respiratory syncytial virus particles during virus assembly on the surface of virus-infected cells[J]. J Gen Virol, 2002, 83(Pt 3): 611 - 621.

[13] Yerian L M, Anders R A, Tretiakova M, *et al*. Caveolin and thrombospondin expression during hepatocellular carcinogenesis[J]. Am J Surg Pathol, 2004, 28(3): 357 - 364.

[14] 闫军, 卢倩, 蔡磊, 等. 凹陷蛋白-1 基因在乙型肝炎相关性肝癌中的表达及其意义[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(46): 3272 - 3274.

(收稿:2010-10-29 修回:2010-11-30)

(编辑 张 维)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2011)07-0718-01

过量误服甲磺酸伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病达到遗传学缓解 1 例

李 明,席亚明,张 豪,邓 伟,李 培 (730000 兰州,兰州大学第一医院血液科,血液病研究所)

【关键词】 伊马替尼;慢性粒细胞白血病

【中图法分类号】 R979.1 【文献标志码】 B

甲磺酸伊马替尼(商品名:格列卫)是慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia,CML)的分子靶向性药物,对慢性粒细胞白血病慢性期患者剂量为 400 mg/d,对急变期和加速期患者剂量为 600 mg/d。我院收治的 1 例 CML 慢性期患者过量误服甲磺酸伊马替尼 1200 mg/d,连续 10 d,并无明显的药物副反应发生,且快速达到部分细胞遗传学缓解,现报告如下。

1 病例资料

患者,男性,27 岁,藏族,因"腰困、乏力 2 个月"在当地县医院就诊。查血常规:白细胞 116×10^9/L,红细胞 3.82×10^{12}/L,血红蛋白 146 g/L,血小板 386×10^9/L,疑白血病,遂到我院诊治。入院查血常规:白细胞 75.20×10^9/L,中性中幼粒 23%,中性晚幼粒 3%,中性分叶核 62%,嗜碱中幼粒 1%,嗜碱分叶核 5%,成熟淋巴细胞 6%,血红蛋白 110 g/L,血小板 260×10^9/L。骨髓涂片检查:骨髓增生明显活跃,粒:红=31.33:1,粒系以中晚幼粒细胞为主,占 57%,原粒 4.5%,早幼粒 4%;红系明显受抑,中幼红 0.5%,晚幼红 2.5%,成熟红细胞大小不一,填充欠佳;淋巴细胞相对偏低,2.5%;单核细胞未见异常;巨核细胞 117 个,幼巨 19 个,产板巨 5 个,其余为成熟颗粒巨;NAP 积分 3 分。染色体分析:46,XY,t(9;22)。bcr/abl 融合基因阳性,为 b3a2 型。FISH 检测 bcr/abl(+)细胞占 84.51%。腹部 B 超示:脾脏增大,厚度约 67 cm,肋缘下未探及。诊断:慢性粒细胞白血病(慢性期)。给予羟基脲降白细胞、水化、碱化等对症支持治疗,患者白细胞逐渐下降。当白细胞为 39×10^9/L 时,开始给予甲磺酸伊马替尼 400 mg,1 次/d,口服。患者因语言沟通及翻译障碍,将甲磺酸伊马替尼误服为 400 mg,3 次/d,口服,即 1 200 mg/d,连续服用 10 d。患者误服甲磺酸伊马替尼期间,无恶心、皮疹、肌肉痉挛、骨痛、关节痛、腹泻、水肿等不良反应。误服后第 3 天查血常规:白细胞 2.75×10^9/L,中性粒细胞 53%,血红蛋白 110 g/L,血小板 290×10^9/L。误服后第 10 天查血常规:白细胞 1.85×10^9/L,中性粒细胞 54%,血红蛋白 110 g/L,血小板 105×10^9/L。骨髓无明显抑制,粒:红=1.72:1。FISH 检测 bcr/abl(+)细胞占 34%。血生化:丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、胆红素(直接、间接)、尿素氮、肌酐正常。尿常规:蛋白质 2+,亚硝酸盐阳性。误服后第 16 天白细胞上升至 3.15×10^9/L,继续给予甲磺酸伊马替尼 400 mg,1 次/d,口服。1 个月后复查血生化正常。心电图正常。心脏彩超:左心收缩功能正常,EF 65.64%。肺功能:通气功能正常。尿常规正常。骨髓:增生尚活跃,粒:红=2.27:1,中幼粒 7.5%,晚幼粒 3%;红系比例略偏高,中幼红 5.5%,晚幼红 15%,成熟红细胞大小轻度不一,部分略偏大,填充尚好;淋巴细胞相对偏高,29.5%;单核细胞未见异常;幼巨 1 个,成熟颗粒巨 2 个,血小板散在成簇分布。

【通信作者】 席亚明,E-mail:xiyaming02@163.com

(下转 722 页)

囊泡之间、囊泡与水分子之间等分别带有不同的电荷，可以发生团聚现象[12]。团聚现象将导致我们检测得到的并非是单一、分散的乙醇脂质体囊泡的粒度。但是我们观察所得的曲线，底面积较小，曲线波峰较尖锐，说明待测溶液分布较为均匀。

综上所述，成功制备了mEGF乙醇脂质体，建立了测定包封率的色谱方法，该给药系统稳定性较好，乙醇脂质体囊泡粒径分布均匀，发现原子力显微镜和透射电镜是研究乙醇脂质体囊泡物理性质的有效仪器。

参考文献：

[1] Mak K K, Chan S Y. Epidermal growth factor as a biologic switch in hair growth cycle[J]. J Biol Chem, 2003, 278(28): 26120-26126.

[2] Hong J P, Jung H D, Kim Y W. Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers[J]. Ann Plast Surg, 2006, 56(4): 394-398.

[3] Tarnawski A S, Jones M K. The role of epidermal growth factor (EGF) and its receptor in mucosal protection, adaptation to injury, and ulcer healing: involvement of EGF-R signal transduction pathways[J]. J Clin Gastroenterol, 1998, 27(Suppl 1): S12-S20.

[4] Touitou E, Dayan N, Bergelson L, *et al*. Ethosomes-novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties[J]. J Control Release, 2000, 65(3): 403-418.

[5] 陈文浩，刘玉玲. 含醇脂质体ethosomes的特性、透皮机制及应用[J]. 中国药学杂志，2003，38(7)：490-493.

[6] 何颖娜，尚京川，张晓萍，等. 高效液相色谱法测定人血浆中甲苯咪唑含量[J]. 第三军医大学学报，2005，27(20)：2086-2087.

[7] 桂莉，田洪，郑健，等. 高效液相色谱荧光法同时测定小鼠脑组织中4种氨基酸类神经递质[J]. 第三军医大学学报，2009，31(8)：675-678.

[8] Dave V, Kumar D, Lewis S, *et al*. Ethosome for Enhanced Transdermal Drug Delivery of Aceclofenac[J]. International Journal of Drug Delivery, 2010, 2(1): 81-92.

[9] Godin B, Touitou E. Mechanism of bacitracin permeation enhancement through the skin and cellular membranes from an ethosomal carrier[J]. J Control Release, 2004, 94(2/3): 365-379.

[10] Verma D D, Fahr A. Synergistic penetration enhancement effect of ethanol and phospholipids on the topical delivery of cyclosporin A[J]. J Control Release, 2004, 97(1): 55-66.

[11] Lieb L M, Liimatta A P, Bryan R N, *et al*. Description of the intrafollicular delivery of large molecular weight molecules to follicles of human scalp skin *in vitro*[J]. J Pharm Sci, 1997, 86(9): 1022-1029.

[12] 王雪梅，吴敏，张雄. 脂质体在鼻腔给药中的应用[J]. 医药导报，2006，25(1)：46-48.

（收稿：2010-10-26 修回：2010-12-08）

（编辑 张 维）

（上接718页）

2 讨论

甲磺酸伊马替尼是慢性粒细胞白血病患者的第一线治疗方案[1]。甲磺酸伊马替尼是BCR-ABL酪氨酸激酶的抑制剂，半衰期为18 h，主要通过肝脏代谢，CYP3A4诱导剂（如地塞米松、利福平、苯巴比妥等）可使甲磺酸伊马替尼的血浆浓度降低，体质量和性别对药物代谢动力学无影响。临床常见药物副作用为恶心、皮疹、肌肉痉挛、骨痛、关节痛、腹泻、水肿，这些反应大多轻微，对症处理后可控制；重度骨髓抑制、严重肝脏毒性罕见[2]。

Ⅰ期研究结果显示甲磺酸伊马替尼的最低有效剂量为300 mg/d[3]；当剂量≥800 mg/d时，剂量相关的副作用增加，如恶心、呕吐、水肿和皮疹；最大用量可以达到1 000 mg/d，并不出现显著的毒副作用，但是随着剂量的增大，恶心、呕吐、水肿、乏力、腹泻等不良反应发生率增大[4]。

根据NCCN 2010指南，对新诊断的CML慢性期患者推荐甲磺酸伊马替尼的初始剂量为400 mg/d[1]。Cortes等[5]对CML慢性期患者进行了甲磺酸伊马替尼800 mg/d *vs* 400 mg/d作为初始剂量的Ⅲ期随机对照试验，发现与400 mg/d治疗的结果相比，接受800 mg/d治疗的患者能更快地获得完全细胞遗传学反应和主要分子学反应，但是1年的主要分子学反应2组剂量没有明显差异。

本例患者因为语音沟通障碍，误服甲磺酸伊马替尼1 200 mg/d，并且未服用任何影响甲磺酸伊马替尼血药浓度的药物，误服期间患者无明显不良反应，误服10 d后bcr/abl(+)细胞明显下降，达到部分细胞遗传学缓解；1个月后骨髓正常，非血液学实验室检查无异常。该患者bcr/abl(+)细胞下降明显，且骨髓迅速缓解，可能与服用甲磺酸伊马替尼的剂量大有关；患者误服后无明显药物副作用，可能与患者个体、种族差异有关。

总之，甲磺酸伊马替尼临床应用安全性较高，对于慢性粒细胞白血病慢性期患者是否可以提高初始剂量使其更早达到遗传学和分子学缓解，缓解速度是否是长期无事件生存的重要因素还有待进一步的临床试验研究。

参考文献：

[1] National Comprehensive Cancer Network (2010). NCCN clinical practice guidelines in oncology—Chronic myelogenous leukemia, v. 2. 2010.

[2] Mughal T I, Schrieber A. Principal long-term adverse effects of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase[J]. Biologics, 2010, 4: 315-323.

[3] Peng B, Hayes M, Racine-Poon A, *et al*. Clinical investigation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship for Glivec (STI571): a novel inhibitor of signal transduction[J]. Am Soc Clin Oncol, 2001, 280.

[4] Druker B J, Talpaz M, Resta D J, *et al*. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2001, 344(14): 1031-1037.

[5] Cortes J E, Baccarani M, Guilhot F, *et al*. Phase Ⅲ, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(3): 424-430.

（收稿：2011-01-08 修回：2011-02-20）

（编辑 张 维）