文章编号:1000-5404(2012)15-1487-05

论著

CD200/CD200R在大鼠脓毒症急性肺损伤中的表达

刘红云,王建春 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

[摘要] **目的** 研究脓毒症致大鼠急性肺损伤肺组织中CD200/CD200R的表达。**方法** 采用盲肠结扎穿孔术复制大鼠脓毒症急性肺损伤(ALI)模型,将36只大鼠随机分为急性肺损伤组和假手术组,每组设8、16、24 h 3个观察时间点,急性肺损伤组为A、B、C组,假手术组与之相对应的时间点分别为D、E、F组,各组大鼠在相应的时间点行动脉血气分析、检测IL-4、肺湿/干质量比测定、肺组织病理学观察,采用RT-PCR法检测肺组织CD200/CD200R mRNA表达、免疫印迹法检测肺组织CD200/CD200R的蛋白表达。**结果** ①CD200/CD200R蛋白及mRNA表达情况:急性肺损伤A、B组较相应对照D、E组表达显著降低($P<0.05$),而急性肺损伤C组与相应对照F组比较无显著差异($P>0.05$);B组较A组表达显著上升($P<0.05$),C组较B组表达显著上升($P<0.05$),急性肺损伤组随着病情进展CD200/CD200R的蛋白及mRNA逐渐恢复至假手术对照组水平,各组间差异有统计学意义($P<0.05$);②动脉血气分析:A组较相应对照D组无显著差异($P>0.05$),B、C组较相应对照E、F组显著降低($P<0.05$);急性肺损伤组随着病情进展动脉血氧分压逐渐降低;③IL-4检测:A组较相应对照D组无显著差异($P>0.05$),B、C组较相应对照E、F组显著升高($P<0.05$),急性肺损伤组随着病情进展IL-4浓度逐渐增加,差异有统计学意义($P<0.05$);④肺湿/干质量比:A组较相应对照D组无显著差异($P>0.05$),B、C组较相应对照E、F组显著升高($P<0.05$),急性肺损伤组随着病情进展肺湿/干质量比逐渐增加,差异有统计学意义($P<0.05$);肺组织病理变化:急性肺损伤组随病情进展,病理变化逐渐加重,假手术组病理学变化不明显。**结论** 急性肺损伤组大鼠肺组织CD200/CD200R蛋白及mRNA早期表达降低,至24 h恢复至假手组水平,IL-4呈逐渐升高趋势,参与肺损伤炎症反应,提示CD200/CD200R参与脓毒症ALI。

[关键词] 急性肺损伤;CD200/CD200R;脓毒症
[中图法分类号] R392.3; R563.02; R631.1 [文献标志码] A

Expression profiles of CD200/CD200R in rat septic acute lung injury

Liu Hongyun, Wang Jianchun (Institute of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the expression of CD200/CD200R in septic acute lung injury in rats. **Methods** Thirty-six Wistar rats were randomly divided into the sepsis group and sham-operation control group. Sepsis was induced by cecal ligation and perforation. Rats of the 2 groups were respectively sacrificed in 8, 16, and 24 h respectively after model establishment. Blood samples were collected from the abdominal artery of rats for blood gas analysis. Tissues from lung of rats were embedded for histological analysis, and wet/dry weight. The serum level of IL-4 were determined by ELISA. The expression of CD200/CD200R in the lung tissue at mRNA and protein levels was measured by RT-PCR and Western blotting. **Results** CD200/CD200R expression at mRNA and protein levels was significantly lower in septic acute lung injury group than in control group in 8 and 16 h after injury ($P<0.05$), but not in 24 h ($P>0.05$). In septic acute lung injury group, the levels were highest in 24 h, followed by those in 16 h and in 8 h (both $P<0.05$). The highest levels in 24 h were then decreased gradually to the levels of sham-operation control. Arterial blood gas analysis showed there was no significant in partial pressure of oxygen in 8 h between the 2 groups. The pressures in 16 and 24 h were respectively higher in septic acute lung injury group than in control group ($P<0.05$). As the disease progressed, the pressure of oxygen was reduced gradually in septic acute lung injury group. There was no significant difference in IL-4 level at 8 h between septic acute lung injury group and control group. IL-4 level was higher in 16 and 24 h in septic acute lung injury group than control group ($P<0.05$), which became higher with progress of the disease. There was no significant difference in lung wet/dry weight ratio in 8 h between

[基金项目] 国家自然科学基金(81170067)
[通信作者] 王建春,电话:(023)68774463,E-mail:wjc5577@126.com

septic acute lung injury group and control group. ratio was higher in 16 and 24 h in septic acute lung injury group than control group ($P<0.05$), which was increased with the progression of the disease ($P<0.05$). The pathological damage of septic acute lung injury group became severe with the disease progression, but no such change was found in the control group. **Conclusion** Expression of CD200/CD200R at mRNA and protein levels is decreased in the lung in rats at early stage of septic acute lung injury, and then restore to the levels of control group. CD200/CD200R is involved in the progression of septic acute lung injury.

[**Key words**] acute lung injury; CD200/CD200R; sepsis

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81170067). Corresponding author: Wang Jianchun, Tel: 86-23-68774463, E-mail: wjc5577@126.com

CD200属于白细胞分化抗原，是一种细胞表面跨膜糖蛋白，与其受体CD200R均属于免疫球蛋白超家族，CD200表达较广泛，CD200R主要表达于髓系细胞，有研究发现两者相互作用后可以传递抑制性信号降低髓样细胞活性，减少炎症介质和细胞因子的释放，从而降低炎症反应，使靶组织损害减轻，在自身免疫病动物模型中已得到证实[1-2]。急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的本质为炎症反应，我们既往的研究发现，多种炎症细胞和炎症介质参与ALI的发病，抗炎和促炎的失衡可能参与ALI/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的发病[3]，为此，本研究通过观察不同时间点CD200/CD200R mRNA及其蛋白在脓毒症肺损伤大鼠肺组织中的表达、炎症介质的释放，以及肺组织病理改变，初步探讨CD200/CD200R是否参与脓毒症致大鼠ALI的炎症调控。

1 材料与方法

1.1 材料

主要材料：HE染色试剂由新桥医院病理科提供，IL-4试剂盒购自博士德公司，DEPC购自罗氏公司，Tris碱(三羟甲基氨基甲烷)(北京鼎国)，Rever Tre Ace-a-逆转录试剂盒购自TOYOBO公司，PCR System 9700购自Applied Biosy Stems，2×*Taq* PCR Master Mix购自北京天根公司，50 bp Maker购自北京天根公司，CD200、CD200R引物由上海生工生物工程技术公司合成。CD200、CD200R一抗(美国Invitrogen公司)，组织蛋白提取试剂盒、二抗辣根酶标记山羊抗兔、GAPDH兔多克隆抗体均购自北京华肽先锋生物科技公司，二抗辣根酶标记驴抗山羊购自碧云天公司，BeyoECL plus(超敏ECL化学发光试剂盒)购自江苏碧云天生物技术有限公司。

1.2 动物分组与模型制备

SD大鼠36只，体质量180～200 g(第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供)，雌雄不拘。按照随机数字表将36只大鼠分成急性肺损伤组和假手术组，每组设3个观察时间点：8、16、24 h，急性肺损伤组为A、B、C组，假手术组与之相对应的时间点分别为D、E、F组，大鼠脓毒症模型采用盲肠结扎穿孔致急性肺损伤，大鼠经1%戊巴比妥钠40 mg/kg麻醉后，采用经腹正中切口，剃毛，消毒，沿腹正中线切开约2 cm，将盲肠移出，结扎其根部，以12号针头在盲肠末端刺3个孔后，将已结扎穿孔的盲肠送回腹腔，缝合腹部切口，常规消毒，动物放回鼠笼内自由活动，不限饮食，在相应的时间点取血、采集动脉血、肺组织；假手术各组除不结扎、不刺破、不切除盲肠外，余处理同脓毒症组。

1.3 标本收集及处理

在相应的时间点经腹主动脉取血用于动脉血气分析、IL-4检测，取肺组织测定肺湿/干质量比、观察肺组织的病理变化及检测肺组织CD200/CD200R蛋白及mRNA。留取小部分肺组织放入－80 ℃冰箱保存，取约5 mg肺组织置于容积10%中性甲醛溶液中，用于HE染色；经腹主动脉取血5 ml，部分用于动脉血气分析，部分用于IL-4检测。

1.4 RT-PCR检测肺组织CD200/CD200R mRNA表达

肺组织CD200/CD200R mRNA含量采用RT-PCR方法检测，取肺组织50 mg，使用Trizol(美国Invitrogen公司产品)提取总RNA，逆转录成cDNA，进行PCR对目的基因进行扩展。CD200、CD200R引物由上海生工生物工程技术公司合成。CD200引物序列：上游5′-TCTCTCCACCTACAGCC-3′，下游5′-GCTGGATTACAACCCCAT-3′，扩增产物为220 bp。CD200R引物序列：上游5′-GCACCAGACTTAGAATCACC-3′，下游5′-AAAGGTACTCTCCGAAGCTC-3′扩增产物为250 bp；待测标本每组设3个平行孔，各重复3次，各标本CD200、CD200R基因值与相应内参基因β-actin作为校准。

1.5 Western blot检测肺组织CD200/CD200R蛋白表达

各组大鼠部分肺组织在液氮中保存。取0.1 g肺组织置于4 ml离心管中，匀浆后冰浴20 min，经4 ℃、12 000 r/min离心20 min，取上清液。测浓度后，蛋白煮沸变性。制备SDS-PAGE凝胶，每孔加样40 μg进行电泳，再将凝胶中的蛋白转移到PVDF膜上。CD200蛋白：300 mA湿转30 min，将PVDF膜放入5%脱脂奶粉中室温封闭2 h后分别加入CD200抗体(1∶100)及兔抗GAPDH抗体(1∶5 000)的抗体稀释液中4 ℃过夜，用TBST洗涤3次，每次5 min，后放入二抗(辣根酶标记山羊抗兔，1∶5 000)室温孵育1 h，TBST洗涤3次，每次5 min，用ECL化学发光法检测CD200蛋白的表达水平。CD200R蛋白：300 mA湿转40 min，将PVDF膜放入5%脱脂奶粉中室温封闭2 h后分别加入CD200R抗体(1∶500)及兔抗GAPDH抗体(1∶5 000)的抗体稀释液中4 ℃过夜，用TBST洗涤3次，每次5 min，后放入二抗(辣根酶标记山羊抗兔，1∶5 000)室温孵育1 h，TBST洗涤3次，每次5 min，用ECL化学发光法检测CD200、CD200R蛋白

的表达水平。所得蛋白条带图片,使用 Image Pro Plus 10.0 对图像进行分析,以同一标本 GAPDH 的产物光密度值作为内参,校正各自目的蛋白的积分光密度值,按公式(相对值 = 目标蛋白表达强度/GAPDH 表达强度)计算出相对值。

1.6 肺组织病理学观察、动脉血气分析、IL-4 检测、肺湿/干质量比

取肺组织用常规方法行 HE 染色;从腹主动脉抽血,用血气分析仪检测动脉血氧分压;血气分析仪型号:IL-1620(美国)。在相应时点从腹主动脉采血,4 ℃低温离心(3 000 r/min),分离出血浆,按照 IL-4 ELISA 检测试剂盒说明书进行检测;取肺组织分别称湿重后,置入 80 ℃恒温烤箱中,48 h 后取出称干质量,计算湿/干质量比。

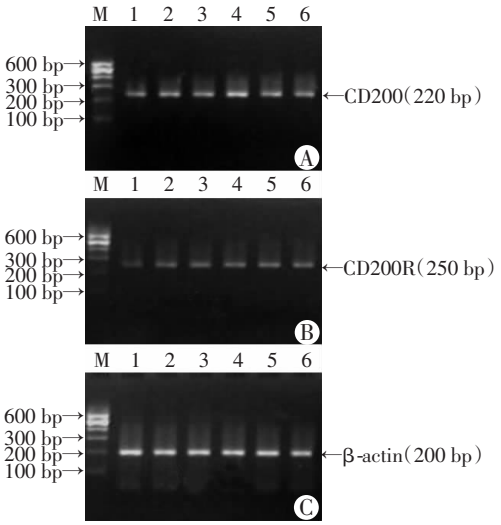
1.7 统计学分析

采用 SPSS 13.0 对数据进行分析,资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 肺组织 CD200/CD200R mRNA 表达

结果显示:肺组织 CD200 mRNA 表达情况:急性肺损伤 A、B 组较相应 D、E 组对照组表达显著降低($P<0.05$),而急性肺损伤 C 组与对照组 F 组比较无显著差异($P>0.05$);B 组较 A 组表达显著升高($P<0.05$),C 组较 B 组表达显著升高($P<0.05$),即随着病情进展,急性肺损伤组 CD200/CD200R mRNA 表达逐渐恢复至正常水平;假手术组之间表达无显著差异($P>0.05$);CD200R mRNA 表达:急性肺损伤 A、B 组较相应 D、E 组对照组表达显著降低($P<0.05$),而急性肺损伤 C 组与对照组 F 组比较无显著差($P>0.05$);B 组较 A 组表达显著升高($P<0.05$),C 组较 B 组表达显著升高($P<0.05$),即随着病情进展,急性肺损伤组 CD200/CD200R mRNA 表达逐渐恢复至正常水平;假手术组之间表达无显著差异($P>0.05$)(图 1)。

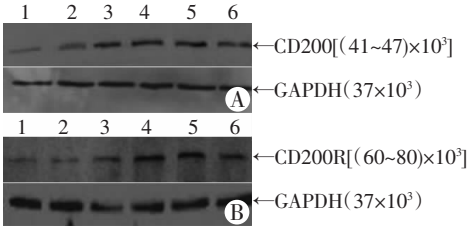


M:标准;1 ~ 6:A ~ F 组;A:CD200;B:CD200R;C:β-actin

图 1 RT-PCR 检测各组 CD200、CD200R mRNA 表达

2.2 肺组织 CD200/CD200R 蛋白表达

急性肺损伤 A、B 组较对照 D、E 组表达显著降低($P<0.05$),而急性肺损伤 C 组与对照 F 组比较无显著差异($P>0.05$);B 组较 A 组表达显著升高($P<0.05$),C 组较 B 组表达显著升高($P<0.05$),即随着病情进展,急性肺损伤组 CD200/CD200R 蛋白表达逐渐恢复至正常水平;假手术组之间表达无显著差异($P>0.05$);CD200R 蛋白表达:急性肺损伤 A、B 组较对照 D、E 组表达显著降低($P<0.05$),而急性肺损伤 C 组与对照 F 组比较无显著差异($P>0.05$);B 组较 A 组表达显著升高($P<0.05$),C 组较 B 组表达显著升高($P<0.05$),即随着病情进展,急性肺损伤组 CD200/CD200R 蛋白表达逐渐恢复至正常水平;假手术组之间表达无显著差异($P>0.05$);假手术组之间表达无显著差异($P>0.05$)(图 2)。



1 ~ 3:急性肺损伤 8、16、24 h 组;4 ~ 6:假手术 8、16、24 h 组;A:CD200;B:CD200R

图 2 Western blot 检测各组 CD200、CD200R 蛋白表达

2.3 肺组织病理变化

光镜下观察肺组织 HE 染色,急性肺损伤组可见:8 h 肺间质及肺泡腔可见中等量红细胞及炎症细胞浸润;16 h 炎症细胞浸润进一步增加,毛细血管充血、水肿,肺泡壁破坏,肺组织结构毁损;24 h 肺间质渗出、水肿、出血明显,炎症细胞大量浸润,肺泡间隔增厚,肺泡壁破坏更严重。假手术组肺间质可见少量炎性细胞浸润,肺泡壁完整,肺泡壁薄、光滑,肺泡腔内无渗出(图 3)。

2.4 血气分析结果

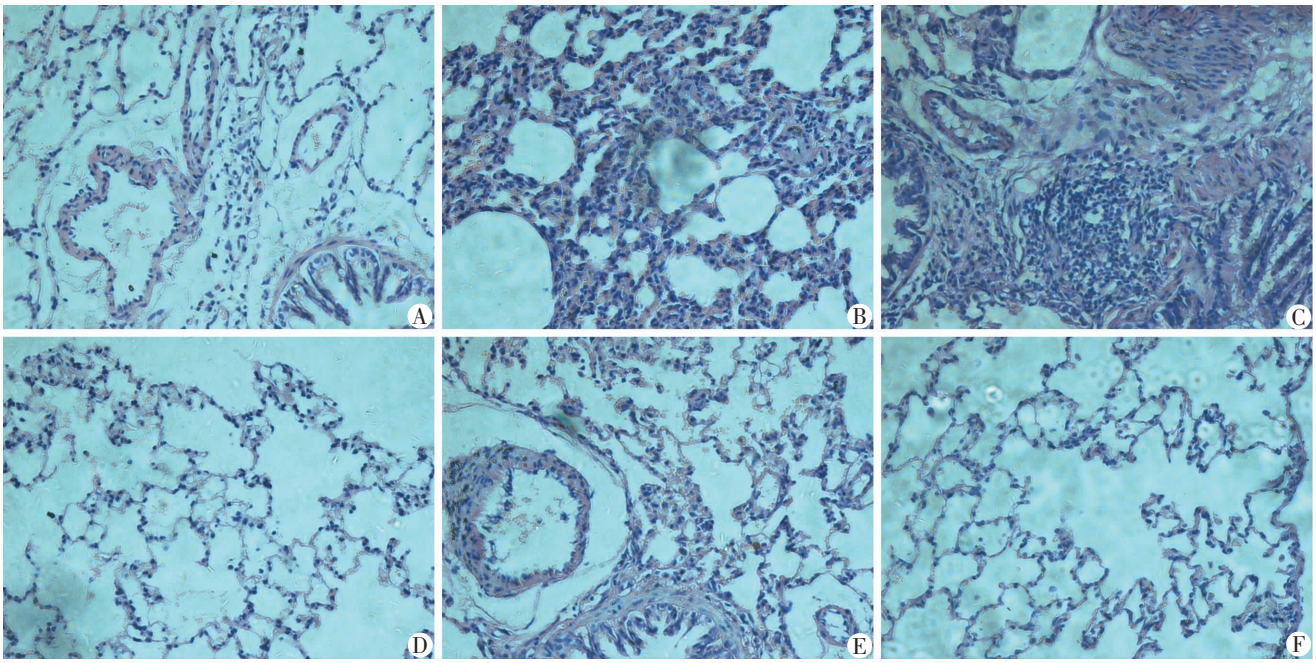
A、B、C 组动脉血氧分压检测结果分别为(84.8 ± 1.9)、(76.6 ± 2.93)、(72.97 ± 1.27) mmHg; D、E、F 组分别为(85.2 ± 0.4)、(84.7 ± 2.39)、(87.92 ± 7.56) mmHg。急性肺损伤 A 组较相应对照 D 组血氧分压下降无显著差异($P>0.05$),急性肺损伤 B、C 组较相应对照 E、F 组显著降低($P<0.05$);急性肺损伤组随病情进展,动脉血氧分压逐渐降低,差异有统计学意义($P<0.05$);假手术组之间无显著差异($P>0.05$)。

2.5 肺湿/干质量比结果

A、B、C 组肺组织湿/干质量比结果分别为(2.528 ± 0.169)、(2.681 ± 0.095)、(2.836 ± 0.12);D、E、F 组分别为(2.551 ± 0.149)、(2.378 ± 0.196)、(2.407 ± 0.222);急性肺损伤 A 组较相应对照 D 组无显著差异($P>0.05$),急性肺损伤 B、C 组较相应对照 E、F 组显著升高($P<0.05$);急性肺损伤组随病情进展,肺湿/干质量比逐渐增加,差异有统计学意义($P<0.05$);假手术组之间无显著差异($P>0.05$)。

2.6 IL-4 检测结果

A、B、C 组 IL-4 浓度检测结果分别为:(59.445 ± 1.401)、(105.391 ± 2.922)、(213.248 ± 15.391);D、E、F 组分别为(43.3528 ± 6.2167)、(68.169 ± 5.135)、(71.716 ± 0.919),急性肺损伤 A 组较相应对照 D 组无显著差异($P>0.05$),急性肺损伤 B、C 组较相应对照 E、F 组显著升高($P<0.05$),急性肺损伤组随病情进展,IL-4 浓度逐渐增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。假手术组之间无显著差异($P>0.05$)。



A、B、C:急性肺损伤8、16、24 h组;D、E、F:假手术8、16、24 h组

图3 各组肺组织病理观察 (HE ×100)

3 讨论

ALI是常见危重急症,其特征为:由毛细血管通透性增加及严重的持续低氧血症导致的肺部炎症、水肿[4]。ALI发病机制错综复杂,促炎因子的大量释放,抗炎因子分泌不足,炎症反应扩大化,导致机体免疫功能紊乱和肺组织严重损伤,进而导致AIL的发生[5-6]。CD200/CD200R两者相互作用参与机体免疫调节,抑制髓样细胞活性[7],是免疫系统重要的组成部分。给予CD200-Fc(融合蛋白)或CD200R单抗(OX110)激活CD200R,发现可减轻小鼠的体质量、降低肺内炎性细胞浸润,INF-γ、TNF分泌减少。证据还提示CD200/CD200R在清除病毒的过程中,对伴随的炎症组织具有保护作用[6]。本实验采用盲肠结扎穿孔术复制大鼠脓毒症致急性肺损伤模型[8],研究急性肺损伤大鼠肺组织CD200/CD200R蛋白及其mRNA表达的变化,探讨CD200/CD200R是否参与脓毒症急性肺损伤。

本实验结果提示:急性肺损伤组大鼠8 h动脉血氧分压下降、肺湿/干质量比增加、肺组织炎症细胞浸润及肺泡隔增厚表明急性肺损伤模型复制成功。急性肺损伤组大鼠肺组织CD200/CD200R及其mRNA表达在8、16 h显著降低,24 h恢复至相应对照组水平,IL-4浓度逐渐升高,机制为:正常大鼠肺泡内皮细胞表达大量CD200[9-10],CD200R mRNA高表达于极化的TH2细胞、肥大细胞、树突状细胞,脓毒症致肺组织炎症细胞浸润,肺泡内皮细胞大量丧失,CD200表达急剧下降,炎症反应逐渐加重,抗炎因子IL-4等分泌增多,临床研究显示SIRS及ARDS患者血浆IL-4浓度均增加,与正常对照组有显著差异,且ARDS患者较SIRS患者IL-4浓度增加更明显[11]。IL-4能正反馈调节TH细胞分化为TH2型细胞,下调Th1细胞的生成,抑制TNF-α、IL-1β、前列腺素E2的生成,降低核转录因子-κB(NF-κB)的转录活性,减少炎症介质的产生。IL-4能诱导CD200蛋白及CD200R mRNA表达[12],CD200表达增加促进T细胞与内皮细胞之间的黏附[13-14],抗炎因子分泌增加,抑制炎症反应。应用CD200:Fc在疾病早期能降低组织损伤的发生率及降低炎组织损伤的严重程度,但对已经发生的严重组织损伤无法起逆转作用,推测其原因可能跟组织的再生及修复能力有关[9],故虽然CD200/CD200R蛋白及其mRNA恢复至对照假手术组水平,急性肺损伤病理炎症程度仍较重。

本研究从蛋白水平及mRNA水平观察CD200/CD200R在急性肺损伤中的表达变化,证实CD200/CD200R参与了急性肺损伤的发生、发展,其相互作用能抑制炎症反应,降低肺组织损伤,对急性肺损伤肺组织起保护作用,为急性肺损伤的治疗提供了新的靶点。

参考文献:

[1] Reiss L K, Uhlig U, Uhlig S. Models and mechanisms of acute lung injury caused by direct insults[J]. Eur J Cell Biol, 2012, 91(6/7): 590-601.

[2] 郭楠, 李立营, 高嵩. CD200与CD200受体的研究进展[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2005, 31(6): 970-972.

[3] Goodman R B, Pugin J, Lee J S, *et al*. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14

(6): 523 -535.
[4] Fein AM, Calalang-Colucci M G. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock[J]. Crit Care Clin, 2000, 16(2): 289 - 317.
[5] 赵海金, 蔡绍曦. 脓毒症致急性肺损伤机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2004, 20(9): 1084 -1086.
[6] Cox F F, Carney D, Miller A M, *et al*. CD200 fusion protein decreases microglial activation in the hippocampus of aged rats[J]. Brain Behav Immun, 2011, [Epub ahead of print].
[7] Rijkers E S, de-Ruiter T, Baridi A, *et al*. The inhibitory CD200R is differentially expressed on human and mouse T and B lymphocytes[J]. Mol Immunol, 2008, 45(4) : 1126 1135.
[8] De-Campos T, Deree J, Coimbra R. From acute pancreatitis to end-organ injury: mechanisms of acute lung injury[J]. Surg Infect (Larchmt), 2007, 8(1): 107 -120.
[9] Sarangi P P, Woo S R, Rouse B T. Control of viral immunoinflammatory lesions by manipulating CD200: CD200 receptor interaction[J]. Clin Immunol, 2009, 131(1): 31 -40.
[10] Jiang-Shieh Y F, Chien H F, Chang C Y, *et al*. Distribution and expression of CD200 in the rat respiratory system under normal and endotoxin-induced pathological conditions[J]. J Anat, 2010, 216(3): 407 -416.
[11] 李琦, 钱桂生, 张青, 等. 急性呼吸窘迫综合征患者血浆白细胞介素 4 等含量变化的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(11): 661 -664.
[12] Lyons A, Downer E J, Crotty S, *et al*. CD200 ligand receptor interaction modulates microglial activation *in vivo* and *in vitro*: a role for IL-4 [J]. J Neurosci, 2007, 27(31): 8309 -8313.
[13] Ko Y C, Chien H F, Jiang-Shieh Y F, *et al*. Endothelial CD200 is heterogeneously distributed, regulated and involved in immune cell-endothelium interactions[J]. J Anat, 2009, 214(1): 183 -195.
[14] Lyons A, Griffin R J, Costelloe C E, *et al*. IL-4 attenuates the neuroinflammation induced by amyloid-beta *in vivo* and *in vitro*[J]. J Neurochem, 2007, 101(3): 771 -781.

(收稿:2012-01-05;修回:2012-03-07)
(编辑 邓强庭)

文章编号:1000-5404(2012)15-1491-01

个案与短篇

吉非替尼维持治疗晚期肺腺癌长期生存 1 例

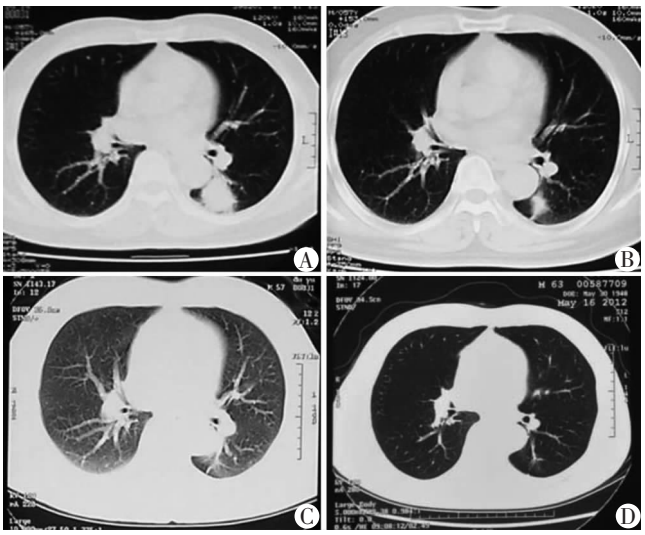
刘 翩*,王 斌*,吴国明 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军呼吸内科研究所,全军呼吸病研究重点实验室)

[关键词] 吉非替尼;晚期;肺腺癌;生存
[中图法分类号] R734.2 [文献标志码] B

吉非替尼是表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI),也是研究最为成熟的第 1 个非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)靶向药物。目前,研究表明,EGFR-TKIs 一线治疗 EGFR 突变的晚期 NSLCLC 患者中位无进展生存期(PFS)已达到 9 ~ 10 个月,总生存时间(OS)达 2 年以上;即使用于维持或二线及以上治疗,明显获益的也是 EGFR 突变患者[1]。我们经治 1 例吉非替尼维持治疗已生存 8 年的肺腺癌患者,现报告如下。

1 临床资料

患者,杜某,男性,63 岁。2004 年 6 月初患者因发现左胸部皮下结节来我院就诊,经活检诊断为转移性腺癌,6 月 8 日胸部 CT 检查发现左下肺 3.3 cm × 2.5 cm 的阴影(图 1A),经皮肺活检诊断为肺腺癌,确诊为左下肺腺癌伴皮下转移,Ⅳ期。经 6 个周期的吉西他滨联合顺铂化疗,左下肺病灶缩小为 2.3 cm × 1.5 cm(图 1B),缩小 30.3%,疗效为部分缓解(RECIST 标准)。从 2004 年 10 月 26 日开始口服吉非替尼 250 mg/d 至今(已存活 8 年),左下肺病灶在服吉非替尼 3 个月后即从 2.3 cm × 1.5 cm 变为纤维条索影(图 1C),近期复查仍为纤维条索影(图 1D)。目前无肿瘤复发和转移的征象,生活质量如常人。



A:治疗前;B:化疗 6 个周期后; C:吉非替尼治疗 3 个月;D:吉非替尼治疗 8 年

图 1 转移性腺癌患者吉非替尼治疗前与治疗后胸部 CT 表现

2 讨论

肺癌是全世界最常见的恶性肿瘤,其死亡率也居恶性肿瘤的首位。肺癌中的 85% 为 NSCLC,超过半数的 NSCLC 患者就诊时已发生转移,失去了手术机会。对这类晚期NSCLC传统

(下转 1500 页)

* 同等贡献者
[通信作者] 吴国明,E-mail: guoming_wu@ sina. com