维普资讯 http://www.cqvip.com

236—239 胃肿瘤; 肠肿瘤; 药物疗法; 10345(9)

重庆医科大学学报 1992年第17卷第3期

胃肠道肿瘤化疗的近展

第一医院外科 时 德 R735.05

中图分类号 R730.53

目前许多材料表明，各种类型的实体瘤，有2/3病例在初诊时已有癌转移，所谓"早期"局限性癌，实际上已是全身性疾病，使传统的概念发生了改变，目前已公认化疗是治疗肿瘤的三大手段之一。

Devita等人的研究表明，死于癌症的病人中，绝大多数是因为在发现原发灶之前，体内已有微小转移灶存在，说明癌是全身病，肿瘤化疗的合理性恰在于它是全身疗法。

消化系统的细胞对放射线的敏感性取决于细胞的分裂速度和分化程度，快速分裂的细胞对放射线非常敏感。1000rads可以杀死胃肠腺体隐窝中的增殖细胞，而杀死一个分化高的绒毛表面的上皮细胞，则需要这个剂量的30倍。多数胃肠道肿瘤的放射敏感性低，甚至是抗放射的。还有一些胃肠道肿瘤与周围组织同样敏感。腺癌细胞需要较大剂量才可能抑制或杀灭。此外，胃肠道肿瘤的腹腔淋巴结转移难以估计，给放射野的设计带来困难，因此，胃肠道肿瘤的放疗并不理想，从而人们对化疗寄予了越来越大的期望。

综合治疗在胃肠道肿瘤治疗中占有重要地位。根据肿瘤的种类、性质、病期和发展趋势，有计划地综合利用现有的几种治疗手段，以期较大程度地提高治愈率。由于目前临床所见到的胃肠道肿瘤，多数为中、晚期病例，单纯手术切除疗效不能令人满意，而早期病例，在手术治疗后辅以化疗或/和免疫治疗，可取得较好的效果。胃肠道肿瘤治疗目前已进入综合治疗的阶段。医生的任务是如何更好地掌握、安排各种有效的治疗手段，治愈更多的病人，而化疗本身已从姑息治疗向根治过渡，在综合治疗中愈来愈占有重要地位。免疫治疗虽处于实验阶段，人们寄希望于通过调节免疫功能消灭残存的，数量不多的，然而正是手术、放疗或化疗难以解决的那些肿瘤细胞，从而在一定程度上提高治愈率。近20年来，综合治疗已取代了传统的单一治疗，使某些病人即使有了肿瘤播散仍可能治愈。

祖国医学从理论和实践上都重视扶正祛邪两方面，在调动机体的抗病能力，减轻化疗和放疗反应方面有较好作用，但对肿瘤的局部控制作用较差。

免疫治疗目前正处于更新过程，根据对肿瘤免疫学的认识，新一代的生物反应调节剂（BRM）正在临床试用，其作用属于0级动力学，即一定的免疫活性细胞或中间物质可以消灭一定数量的肿瘤细胞，它们与化疗作用不同。化疗多属于1级动力学，即只能杀灭一定比例的肿瘤细胞。但现有的免疫治疗方法只能在残存肿瘤数量很少的条件下发挥作用，因此，多作为辅助手段使用。

在综合治疗中，要根据肿瘤不同发展阶段和趋向采取适当的治疗措施。胃肠道肿瘤应采用以手术治疗为主的综合治疗。早期病

维普资讯 http://www.cqvip.com

例应争取根治性手术辅以化疗、免疫等，不宜单独使用化疗。另一方面，晚期肿瘤如晚期直肠癌，单独使用化疗效果亦不佳，应在经化疗取得一定程度的控制后，如能手术切除则可以提高治愈率。从免疫角度来看，肿瘤发展迅速，说明机体免疫功能处于抑制或"麻痹"状态，手术后无疑易发生播散。而若经其他治疗措施（如化疗），待肿瘤稳定后再手术，则播散机会将大大减少。

近年来，在胃肠道肿瘤化疗策略上的进展很快，现从临床实用观点略作介绍。

1. 数量概念

肿瘤细胞的增殖是按指数方式增长，抗肿瘤细胞的化疗药物也是按指数方式杀灭。当机体内肿瘤细胞数量较少时，化疗的效果最好。化疗的效果与肿瘤细胞的数量成反比。临床上一个肿瘤在开始治疗时，细胞数量可达10^{10-12}，如能使肿瘤细胞数量减少2—3个对数级，就可达到完全缓解，但要消灭99%—99.9%的肿瘤细胞，在临床上并非易事，因为在完全缓解时，残存的肿瘤细胞仍可达10^{9-10}。如对这些亚临床的肿瘤不加妥善处理，在一定时间内必然复发。因此，在病人达到完全缓解时，只要取得了根治的第一步，仍需给以强化治疗。

2. 药物的选择

应考虑肿瘤的组织类型，倍增时间和生长系数。近年来报道较多的有表阿霉素(Epirubicin)和异环磷酰胺(Ifosfamide)。

（1） 表阿霉素

表阿霉素是蒽环类抗癌抗生素的一个新的衍生物，它与阿霉素的区别是在氨基醣部分4′位的OH基由顺式变成了反式，这种立体结构上的细微变化，使对骨髓和心脏的毒性较阿霉素有所降低，对胃肠道肿瘤有较好的疗效。Feld报告，经Ⅰ期临床试验证明，表阿霉素的最大耐受量（MTD）为55mg/m²/日，连用3天，即每3周165mg/m²。故使用其低一个剂量级，即50mg/m²/日，连用3天（总量150mg/m²），每3周一疗程。表阿霉素的作用机制是直接嵌入DNA核碱对之间，干扰转录过程，阻止mRNA的形成而起到抗肿瘤作用，既抑制DNA的合成，又抑制RNA的合成，所以对细胞周期各阶段均有作用。

（2） 异环磷酰胺

异环磷酰胺是环磷酰胺的同构异分体，其抗瘤谱与环磷酰胺类似，但骨髓毒性略轻，与环磷酰胺无交叉抗药性。为避免其代谢产物排出时引起泌尿系化学性炎症，须并用Mesna，一般在用药同时，及4、8、12h各静注一次，每次剂量为异环磷酰胺日剂量的20%，并注意补充液体。大剂量应用时，约10%可出现短暂中枢神经系毒性，尤其在肾功能障碍时，这可能与其去氯乙烯化后的代谢产物2—氯醋乙烯有关。

3. 每一疗程覆盖数个细胞增殖周期

根据细胞动力学的研究表明，绝大多数人体肿瘤的细胞周期与其相应正常组织细胞周期相同或较长。在一个增殖周期内反复给予2～3个增殖周期特异性药物，其抗癌效应明显增强，反之，如每隔2～3个增殖周期给予一个剂量，则其杀伤作用很低，对正常组织的效应也是这样。因为肿瘤细胞的增殖周期比正常细胞略长，所以就可以利用这种现象策略地安排化疗，来提高对肿瘤的杀伤作用，而降低对正常组织的毒性。

4. 带瘤生存和根治的概念

目前化疗正从姑息向根治过渡。一般需要更多的疗程才能使瘤细胞数降低到10^{6}以下而被机体正常或强化了的免疫细胞消灭。对胃肠道肿瘤来说，应采取强化治疗→巩固治疗。强化治疗虽可采用化疗，但对机体损害较大，因而多主张采用手术方式达到强化治疗的目的。手术可达到最大限度地消灭肿瘤细胞，是一种毒性较小的诱导缓解手段，

维普资讯 http://www.cqvip.com

在大多数情况下，外科手术能减少瘤体积90—99%，对机体损伤较小，且恢复迅速。残留的癌细胞再用化疗进行杀灭，以达到巩固治疗而根治。

临床上要全部杀灭肿瘤细胞（包括增殖细胞和非增殖细胞群）是困难的。非增殖细胞群能否被杀灭，是肿瘤能否取得长期缓解的关键。由于目前化疗药物对非增殖细胞不太敏感，即使化疗能将处于增殖的细胞全部杀灭，一但非增殖细胞重新进入增殖，仍能造成复发，因而治疗上需要设法诱使非增殖细胞转入增殖，随即用细胞周期特异性药物加以杀灭。事实上，探讨肿瘤细胞增殖与非增殖相互转化的规律及其影响因素是一项很有意义的工作，设法使非增殖细胞转入增殖，有助于化疗的杀灭，以取得根治的效果，如不能达到此目的，也可使增殖细胞长期转入非增殖状态，则可使患者长期带瘤生存，两者都具有重要的临床意义。

对于肿瘤异质性或不均一性的认识揭示，肿瘤细胞数量愈多，出现变异、耐药的机会也愈大。所以最大限度地消除瘤块，降低肿瘤负荷也逐渐成为肿瘤治疗的原则之一，在胃肠道肿瘤治疗中尤为重要。目前已打破了只有能全部彻底切净才作手术的肿瘤外科基本原则。而代之以除去肿瘤巨块(debulky)⟶化疗⟶二次手术的方法治疗较晚期的病人，并已取得相当成功。

5. 单克隆抗体导向药物治疗肿瘤

单克隆抗体的出现，给肿瘤诊断和治疗带来了新的希望，使多年来以特异性抗体制导抗肿瘤药物的设想有了实现的可能性，这种方法称为"导弹疗法"。目前用作"弹头"的物质有三类：即放射性核素、化疗药物和毒素。现正集中力量研究高活性弹头药物。大量研究结果表明，单抗与化疗药物偶联物在体外对肿瘤细胞显示选择性杀伤作用，对表达有关抗原的肿瘤细胞作用强，对抗原性无关细胞的作用弱。对阿霉素、表阿霉素具有抗药性的肿瘤细胞，使用阿霉素或表阿霉素单抗偶联物可部分地克服其抗药性，显示对肿瘤细胞的杀伤作用，这提示单抗偶联物不仅对靶细胞显示选择性杀伤作用，还可能改变抗药性细胞的敏感性。合并使用干扰素可提高肿瘤对单抗的摄取。

"导弹疗法"虽令人鼓舞，但还有许多问题需要解决，例如：（1）怎样使药物抗体结合物质顺利进入细胞；（2）进入细胞时，药物与抗体的共价结合是否牢固；（3）这种结合在病人体内的分布如何？这些问题有待进一步研究解决。单克隆抗体导向药物的研究有可能为肿瘤治疗开辟新途径。

胃肠道肿瘤的综合治疗中，手术治疗是首选疗法，但单纯依赖手术，不能达到根治目的，需辅以化疗等综合治疗，其目的是减少术后复发或转移。实验证实在化疗中肿瘤细胞负荷与抗癌药杀灭作用呈负相关关系。在切除原发肿瘤后，应用辅助化疗可以杀灭微小转移灶，从而达到治愈。胃肠道肿瘤化疗的禁忌证是：（1）年令过大（>65岁）；（2）一般状况<40%（Karnofsky评分）；（3）二周内有过病毒感染；（4）急性感染；（5）严重营养不良及电解质紊乱；（6）白细胞计数$<3.0\times10^9$/L或血小板计数$<80\times10^9$/L；（7）肝肾功能异常；（8）腰椎、骨盆放疗结束不久；（8）大手术后未满二周。

临床化疗虽然取得了一定的成功，但它只是根治的一个方面，必需尽可能利用其他根治肿瘤的一切途径，特别是调动机体的免疫功能来消灭残存的癌细胞。相信在不久的将来，恶性肿瘤的疗效一定会取得令人满意的效果。

参 考 文 献

[1] Kalse MH. Arch Surg 1985; 120:899

[2] Abbrazzese JL. Cancer Bull 1988; 40 (4):238

[3] Cantrell JE, et al. Cancer Treat Rep 1987; 71:615

维普资讯 http://www.cqvip.com

239—243 髓鞘碱性蛋白；抗体；测定 10346(20)
脑脊液；神经病学

重庆医科大学学报 1992年第17卷第3期

髓鞘碱性蛋白和抗髓鞘碱性蛋白抗体的临床意义研究进展

第一医院神经科 向 敬 综述 董为伟 审校

R446.62

R741.04

中图分类号 R446.62

髓鞘碱性蛋白(Myelin Basic Protein，MBP)是髓鞘的主要蛋白成份之一，分子量约1.8万，含170个氨基酸，可诱发实验性自身免疫性脑炎（EAE）——一种理想的多发性硬化动物模型。当神经髓鞘受到破坏时，MBP可释放入脑脊液(Cerebral Spinal Fluid，CSF)和血中，最后可降解并经尿排出[1][8][23]。检测体液中各种形式MBP和抗髓鞘碱性蛋白抗体（MBPA）对神经疾病尤其是脱髓鞘疾病的诊断，预后等有重要价值。近年尿中MBP片段检测的成功，揭开了MBP研究领域的新篇章，为脱髓鞘疾病诊断提供了更为方便可行的客观生化指标，有重要的临床价值。本文综述有关MBP和MBPA检测的临床意义如下。

1. 脑脊液MBP

关于CSF MBP检测临床意义的报道较多。Cohen(1976,1980)[1][2]应用放射免疫法测定846例CSF标本，初步拟定4ng/ml以下为阴性，5-8ng/ml为弱阳性，大于9ng/ml为阳性。60例恶化型多发性硬化(Multiple Sclerosis，MS)(恶化型指观测前2周内出现一个以上新的神经受损症状和/或体征并持续24小时以上)患者中56例CSF MBP增高（>8ng/ml），其余4例弱阳性。81例进展型MS(病情加重一月甚或一年以上者)中45例弱阳性，稳定型MS病例(有神经受损体征或症状但一年以上未再加重)均<4ng/ml。Thomson(1985)[3]观察221例MS表明其MBP增高的阳性率为84%，其中稳定型仅28%阳性，进展型75%阳性，恶化型88%阳性。Warren(1983)[4]发现MBP增高最明显的是症状较多的恶化型MS（阳性率为96%），症状少的MS仅76%阳性，进展型为50%。Warren认为CSF MBP含量是MS脱髓鞘活动的客观指标，可反映脱髓鞘的程度、范围和时间，亦可评价药物疗效，并有助于MS的诊断。

CSF游离型（Free）MBP（FMBP）和结合型（Bound）MBP（BMBP）的同步检测结果表明[5]，MS恶化型主要是FM-

[4] Machover D,et al.J Clin Oncol 1986;4(5):685
[5] Laufman LR,et al,J Clin Oncol 1987;5:1384
[6] Hines JD.et al.J Clin Oncol 1988,6:142
[7] Comezoglu FT,et al.Cancer Res 1989;30:401
[8] Bonadonna G.Advances in anthracycline chemotherapy:Epirubicin. Milano:Masson Italin Eitor.1984

（收稿日期 1991-01-05）