DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.11.009

3 讨论

肿瘤细胞中DNA MTase活性增强和表达增高被认为在DNA甲基化紊乱中起主要作用[3,4]。多种基因因启动子区域高甲基化而失活。大量的研究显示DNA MTase过表达先于高甲基化异常,是肿瘤细胞一个具有特征性的早期分子改变。因此,近年来DNA MTase已被作为肿瘤预防和治疗的新靶点。目前国内外研究中应用较多的是5-脱氧杂氮胞苷[5~8]。Cote等[9]应用全反式维甲酸和5-脱氧杂氮胞苷协同作用,有效地抑制了大肠癌细胞系DLD-1的生长。但5-脱氧杂氮胞苷有较强的细胞毒性等副作用。Macledod等[10]应用反义技术对肾上腺皮质肿瘤细胞系Y1的DNA MTase表达进行阻抑,导致Y1细胞总甲基化减低,细胞恶性表型发生逆转,细胞生长受抑制,凋亡增加。本研究以构建的DNA MTase反义基因片段真核表达载体转染肝癌细胞系SMMC-7721,以正义表达载体作为阴性对照,对细胞增殖及凋亡状况进行了检测。发现转染反义基因的细胞系对数生长期增殖减缓,FCM检测发现其亚二倍体峰值较7721增高,AI增高,提示凋亡增加。以上实验结果显示SMMC-7721细胞中凋亡基因可能因高甲基化而失活,而DNA MTase反义基因有可能通过减低DNA MTase活性使被高甲基化的凋亡基因恢复活性。因此有可能将DNA MTase作为肝癌治疗的靶位点。

参考文献:

[1] 张 宏,肖文华,梁后杰. 正反义人DNA(5-胞嘧啶)甲基转移酶基因片段真核表载体的构建[J]. 癌症,2001,20(11):1 325-1 326
[2] 张 宏,肖文华,梁后杰,等.人DNA MTase反义基因转染对肝癌细胞DNA MTase基因mRNA表达的影响[J].第三军医大学学报,2002,24(11):1 264-1 266.
[3] Simpson D J, Hibberts N A, McNicol A M, *et al*. Loss of pRb expression in pituitary adenomas is associated with methylation of the RB1 CpG island [J]. Cancer Res, 2000, 60(5): 1 211-1 216.
[4] Fujimoto J, Yasui W, Tahara H, *et al*. DNA hypermethylation at the pS2 promoter region is associated with early stage of stomach carcinogenesis[J]. Cancer Lett, 2000, 149(1): 125-134.
[5] Si H X, Tsao S W, Lam K Y, *et al*. E-cadherin expression is commonly downregulated by CpG island hypermethylation in esophageal carcinoma cells [J]. Cancer Lett, 2001, 173(1): 71-78.
[6] Nojima D, Nakajima K, Li L C, *et al*. CpG methylation of promoter region inactivates E-cadherin gene in renal cell carcinoma[J]. Mol Carcinog, 2001, 32(1): 19-27.
[7] Corn PG, Heath EI, Heitmiller R, *et al*. Frequent hypermethylation of the 5' CpG island of E-cadherin in esophageal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(9): 2 765-2 769.
[8] Liu L H, Xiao W H, Liu W W. Effect of 5-Aza-2'-deoxycytidine on the p16 tumor suppressor gene in hepatocellular carcinoma cell line HepG$_2$[J]. World J Gastroenterol, 2001, 7(1): 131-135.
[9] Cote S, Momparler RL. Activation of the retinoid acid receptor β gene by 5-Aza-2'-deoxycytidine in human DLD-1 colon carcinoma cells[J]. Anti Cancer Drugs, 1997, 8(1): 56-61.
[10] Macled A R, Szyf M. Expression of antisense to DNA methyltransferase mRNA induces DNA demethylation and inhibits tumorigenesis[J]. J Biol Chem, 1995, 270(14): 8 037-8 043.

(编辑 张 宁)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2002)11-1272-01

食管癌PF方案化疗发生频发室性早搏1例

A case report of frequent premature ventricular beats in treating esophageal carcinoma with PF regime chemotherapy

朱宇熹,陈绪元 (重庆医科大学附一院肿瘤科,重庆 400016)

患者,男,47岁,因进行性吞咽困难3月于2001年11月5日入院。既往无心脏及肺病史。查体:KPS评分80分,浅表淋巴结未扪及肿大。纤维胃镜发现食管新生物,活检诊为鳞癌。心电图及常规检查无手术禁忌,2001年11月9日行食管癌切除术,术后病检发现切缘阳性,3周后行放射治疗,总剂量50 Gy,常规分割,出院休息。于2002年3月4日再次入院,检查无化疗禁忌,予辅助化疗,PF+CF方案(第1~5天):顺铂(DDP)20 mg;氟尿嘧啶(5-Fu)750 mg;亚叶酸钙(CF)200 mg。化疗中出现轻度心悸、乏力,心电图发现偶发早搏,化疗后予心肌营养药物治疗约1周后症状及心电图好转。第2、3次化疗时又出现类似症状和心电图改变,相同治疗后好转,但第3次化疗结束后,随访心电图发现偶发早搏未消失。第4次化疗时症状加重,高枕卧位。双肺呼吸音清晰,无啰音,心率90次/min,律不齐,心电图提示频发室性早搏,二联律,S-T段及T、Q波正常,心肌酶谱正常,电解质正常,心脏彩色多谱勒检查,发现心脏左室射血功能下降。停化疗,采用利多卡因、心脏营养和扩张血管冠药物治疗3周后痊愈。

讨论

5-Fu的心脏毒性发生率较低,容易被忽视,一组1 083例的报道中其发生率为1.6%,DDP和CF对5-Fu心脏毒性的影响不大[1]。根本原因尚未完全清楚,研究发现了一些可能的机

作者简介:朱宇熹(1973-),男,重庆市人,硕士,医师,主要从事肿瘤放射治疗方面的研究。电话:(023)69012242
收稿日期:2002-06-07;修回日期:2002-09-29

(下转1275页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3　讨论

Dexter 骨髓长期培养体系的特点是培养中的粘附基质细胞层能够模仿造血微环境的多种功能特性, 不需添加任何外源性生长因子就能支持长期造血, 是一个被公认的能够模拟体内造血状态的体外造血模型[3]。故本实验体外培养的 BMSC 能够近似反映体内 BMSC 的功能。

BMSC 是造血微环境的重要组成部分, 对机体造血调控具有重要作用[2]。大剂量化疗可以大幅度提高化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用而达到根治某些肿瘤的目的, 但其骨髓抑制性毒性作用却限制了剂量强度的进一步提高。近年开展的造血干细胞移植和造血细胞因子支持治疗可明显缩短大剂量化疗后骨髓抑制期, 但不能完全恢复自主造血功能[1], 提示大剂量化疗不但对造血细胞造成损伤, 而且可能同时损伤到与造血调控密切相关的 BMSC。

Hall 及其同事在系列研究[6, 7]中发现: BMSC 在 100 μmol/L 浓度 VP-16 作用下, 核转录因子发生量的改变(p65∶p50 的比率下降)且与 DNA 结合的能力 6 h 后降低 50%, 同时 VCAM-1 mRNA 的水平在作用 4 h 后减低 65%且随作用时间延长而递减, 而 VCAM-1 mRNA 半衰期并未发生改变。提示 BMSC 在化疗药物作用下可通过核转录因子的变化而使表面粘附分子表达减少, 从而失去造血支持功能, 但大剂量化疗导致 BMSC 损伤的机制可能不仅限于粘附分子的改变。我们通过临床上广泛使用的化疗药物 MTX 对体外培养 BMSC 影响的研究结果发现: 较高浓度 MTX 可直接抑制 BMSC 的生长, 使其形态学、细胞组成发生改变, 并明显损伤 BMSC 的粘附功能和造血支持功能, 这种损伤作用在一定范围内具有浓度依赖性的特点。提示高浓度 MTX 可直接诱导 BMSC 损伤, 使其粘附造血细胞的功能受损、分泌的细胞外基质和造血细胞因子减少, 从而导致 BMSC 造血调控功能障碍, 结果影响自主造血功能的重建。

我们在实验中还观察到 BMSC 在离体条件下比在动物实验中受到 MTX 的损伤作用更大(待发表资料), 这可能与 BMSC 所处细胞周期不同有关。BMSC 在体内相对处于静止期, G_0 期细胞比例较大, 而在离体培养条件下, BMSC 处在 S 期的比例较大[8]。由于 MTX 属于 S 期特异性抗肿瘤药, 所以把 MTX 直接加入体外培养的 BMSC 中对其抑制作用强于把 MTX 注入动物体内对 BMSC 的作用。

BMSC 损伤可能是大剂量化疗后造血功能障碍的重要原因之一, 如何防治或改善大剂量化疗后 BMSC 的损伤值得进一步研究。

参考文献:

[1] Domenech J, Roingeard F, Binet C. The mechanisms involved in the impairment of hematopoiesis after autologous bone marrow transplantation[J]. Leuk Lymphoma, 1997, 24(3-4): 239—256.

[2] Deans R J, Moseley A B. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses[J]. Exp Hematol, 2000, 28(8): 875-884.

[3] Dexter T M, Allen T G, Lajtha L G. Conditions controlling the proliferation of hematopoietic stem cells *in vitro*[J]. J Cell Physiol, 1977, 91(3): 335—344

[4] 郑德先, 吴克复, 褚建新. 现代实验血液学研究方法与技术[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1999. 24—35

[5] 司徒镇强, 吴军正 主编. 细胞培养[M]. 第 2 版. 西安: 世界图书出版公司西安分公司, 1996. 175—177.

[6] Hall B M, Fortney J E, Gibson L F. Alteration of nuclear factor-κB (NF-κB) expression in bone marrow stromal cells treated with etoposide[J]. Biochem Pharmacol, 2001, 61(10): 1 243—1 252.

[7] Gibson L F, Fortney J E, Landreth K S, *et al*. Disruption of bone marrow stromal cell function by etoposide[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 1997, 3(3): 122—132.

[8] Banfi A, Muraglia A, Dozin B, *et al*. Proliferation kinetics and differentiation potential of ex vivo expanded human bone marrow stromal cell: Implications for their use in cell therapy[J]. Exp Hematol, 2000, 28(6): 707—715.

(编辑　张　宁)

(上接 1272 页)

制: 2 例发生心脏毒性反应患者的血浆内皮素含量明显增高, 内皮素是极强的缩血管物质, 引起冠状动脉痉挛, 继发心肌缺血[3]; 冠状动脉内膜损伤, 继发血栓形成, 引起狭窄; 动物实验, 放射治疗后光镜发现间质纤维化增加, 化疗后电镜观察到线粒体和肌浆网破坏, 同步放化疗时还观察到了凋亡细胞, 证明放射治疗加重了心肌和血管损伤[3]; 另外, 高剂量、年龄、基础心血管疾病等因素也可增加毒性反应。有作者提出了 5-Fu 心脏毒性反应的诊断标准, 包括 3 点: 化疗期间出现的 S-T 段、Q 波改变和心律失常等心电图异常; 心肌酶谱异常; 心脏功能下降的表现。患者出现其中的 2 项, 即可诊断[4]。

该患者无心脏病史, 但接受过纵隔放射治疗, 有危险因素, 每次化疗时出现室性早搏, 化疗结束后好转, 表现为急性心脏毒性反应, 多次化疗后有加重趋势, 出现严重的恶性室性早搏, 二联律, 伴有心脏功能下降, 心脏彩超证明左室功能下降, 符合上述诊断标准。5-Fu 的心脏毒性反应以严重室性早搏为主要表现尚未见报道。其原因可能与心肌缺血有关, 治疗应予心肌营养和扩冠状血管药物, 对于采用 5-Fu 化疗的患者, 尤其有高危因素的患者, 应该注意发生心脏毒性的可能, 积极处理, 能够恢复正常。

关键词: 食管癌; 氟尿嘧啶; 室性早搏

中图法分类号: R541.702　　文献标识码: B

参考文献:

[1] Schober C, Papageorgiou E, Harstrick A, *et al*. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer[J]. Cancer, 1993, 72(7): 2 242—2 247.

[2] Porta C, Moroni M, Ferrari S, *et al*. Endothelin-1 and 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity[J]. Neoplasma, 1998, 45(2): 81—82

[3] 崔亚利, 胡玉林, 高永君. 5-Fu 和 DDP 联合放疗对心脏损伤的观察[J]. 实用肿瘤学杂志, 2000, 14(1): 23—25

[4] 潘凌亚, 杨秀玉, 宋鸿钊, 等. 5-氟尿嘧啶对心脏损害的临床观察[J]. 中华妇产科杂志, 1996, 31(20): 86—89.

(编辑　陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net