DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.10.022

K^+-ATP酶并影响Ca^{2+}, PO_4^{3-}和Mg^{2+}重吸收的作用,对维持内淋巴Ca^{2+}平衡可能有重要意义。

术后2周和4周积水对照耳SMA分别增加46.32%和89.49%,同期积水耳经间断加压作用后,SMA分别增加30.31%和68.54%。说明间断加压可减缓膜迷路积水的发展,但不能消除已有的积水。积水减轻有几种可能的原因:①中耳压力提高导致外淋巴压力增加,有助于内淋巴排出。②外耳道加压有助于氧向内耳弥散,改善血管纹Na^+, K^+-ATP酶及细胞色素氧化酶的活性,使内淋巴Ca^{2+}浓度降低及渗透压下降,从而减轻积水。文献[5]报道,向积水模型动物的中耳放入通气管,可以减轻膜迷路积水的发展。这可能与中耳氧张力增加有关。③有实验表明,内耳可能存在容量感受器。ANP在螺旋神经节、耳蜗神经的表达提示其与神经传导有关,而且已在外侧网状核、孤束核、蓝斑、中间纵束以及下丘脑发现ANP阳性神经元。内耳压力变化是否会通过这些ANP阳性神经元来调节内耳液体的稳定,有待进一步研究。

参考文献:

[1] Sakikawa Y, Kimura R S. Middle ear overpressure treatment of endolymphatic hydrops in guinea pigs[J]. ORL, 1997, 59(1): 84—90.
[2] Densert B, Densert O, Arlinger S, *et al*. Immediate effects of middle ear pressure changes on the electrocochleographic recordings in patients with Meniere's disease: A clinical placebo-controlled study[J]. Am J Otol, 1997, 18(6): 726—733.
[3] Gyo K, Nishhara S, Yanagihara N. Pressure transmission properties from the external ear canal to the inner ear[J]. Acta Otolaryngol (Stockh), 1988, 456(Suppl): 87—91.
[4] Sakikawa Y, Wall C, Kimura R S. Vestibular responses of normal and hydropic ears of the guinea pig to middle ear pressure application[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1999, 108(3): 271—276.
[5] Kimura R S, Hutta J. Inhibition of experimentally induced endolymphatic hydrops by middle ear ventilation[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1997, 254(5): 213—218.

(编辑 潘式文)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2001)10-1182-01

大剂量甲氨蝶呤治疗成人急性淋巴细胞白血病的临床观察

Clinical observation on the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with high-dose methotrexate

张 曦,陈幸华,王庆余,刘 林,彭贤贵 (第三军医大学附属新桥医院血液内科,重庆 400037)

我院自1997年5月至2000年10月,采用大剂量甲氨蝶呤(High-dose methotrexate, HDMTX)与吡喃阿霉素(Piranubicin, THP)、长春新碱(Vincristine, VCR)、环磷酰胺(Cytoxan endoxan, CTX)、强的松(Prednison, Pred)组成联合化疗方案HDMTX+CTOP(环磷酰胺、吡喃阿霉素、长春新碱、强的松)治疗成人急性淋巴细胞性白血病(急淋)32例,取得较好疗效,现报告如下。

1 材料和方法

病例选择:32例住院病人,均符合急淋诊断标准[1]。男21例,女11例,年龄16~48岁,平均28岁。按FAB分型,L1型7例,L2型21例,L3型4例;初治22例,复发6例,难治4例,其中并发中枢神经系统白血病(Centre nervous system leukemia, CNSL)14例。复发与难治病例均使用过标准的"VDLP(长春新碱,柔红霉素,左旋门冬酰胺酶,强地松)"方案无效。

化疗方案:VCR 2 mg静注第1天,CTX 400~600 mg静滴第2天,THP 20~30 mg静注第3~5天,Pred 60 mg/d口服第1~7天,MTX 1~3 g静滴第8天,持续静滴4 h,间隔24 h后用甲酰四氢叶酸钙6 mg肌注1/6 h解救治疗3 d。前后疗程间歇14~21 d,2疗程未达完全缓解(Complete remission, CR)者更换方案。CNSL病人化疗同时行鞘内注射MTX 10 mg+阿糖胞苷(Cytosine arabinoside, Ara-C)50 mg+地塞米松5 mg,2次/周,直到脑脊液检查连续3次正常。

缓解后治疗:完全缓解后,使用同方案强化1~2个疗程,再分别换用"CMOP(环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、强的松)"、"VTLP(长春新碱、吡喃阿霉素、左旋门冬酰胺酶、强的松)"等方案交替行巩固治疗。有条件者行造血干细胞移植。

支持治疗:化疗期间,给予止吐、保肝、补充能量、液体。体温>38.5 ℃达2 h以上,排除非感染因素外经验使用广谱抗生素(舒普深+丁胺卡那、复达欣、泰能等)。WBC<1.0×10^9/L时用惠尔血针(150 μg/d),并酌情给予成分输血、止血等治疗。采用成纤维细胞生长因子(贝复剂)局部喷洒治疗口腔溃疡。

疗效标准:按文献[1]标准判定。

2 结果

2.1 缓解率

完全缓解(CR)率62.5%(20/32),部分缓解(PR)率18.8%(6/32),总有效率81.3%。其中初治者CR率68.2%(15/22),PR率18.2%(4/22),有效率86.4%;复发、难治者CR率50%(5/10),PR率20%(2/10),有效率70%。14例中枢神经系统白血病患者13例脑脊液缓解,缓解率92.9%。

(下转1185页)

作者简介:张 曦(1972—),男,重庆市人,主治医师,讲师,主要从事造血干细胞移植、造血重建方面的研究,发表论文5篇。电话:(023)68755300

收稿日期:2001-03-26;修回日期:2001-06-20

?1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

现在 ERRα-1 和辅活化子 GRIP1 的共转染细胞中, CAT 的活性显著增高, 并且毒杀芬可能干扰了 ERRα-1 和辅活化子的相互作用。尽管我们发现在没有配体加入的情况下, 辅活化子 GRIP1 显著地增加了 ERRα-1 的转录活性, 但也不能完全排除细胞中本身就存在尚未被发现的具有高亲和力的配体。

根据 Vanader 等[7] 的发现, ROS D/218 细胞在被处理的血清中培养时, ERRα-1 失去了在该细胞中的转录激活活性, 实验结果认为 ERRα-1 的配体可能存在于血清中。

我们实验室已经证明芳香族化酶基因上的 S1 元件是一个负调节元件, 当 ERRα-1 与 S1 相互作用时, 出现正向调节效应[4]。S1 元件的负调节效应主要是由于另外一些孤儿受体与之结合或是 ERRα-1 与细胞内的辅阻遏子相互作用所致。如我们结果所示, ERRα-1 的正向调节作用也可被拮抗剂所抑制。

许多工业、化工和环境中存在的化合物, 具有类似或拮抗以及非直接地改变一些激素(主要是类固醇类激素)的活性, 这些化合物被称为内分泌紊乱剂, 通常它们被认为与雌激素或雄激素的受体结合, 并诱发许多雌激素或雄激素的活性。我们认为这些化合物可能以一种非直接的方式抑制芳香族化酶活性, 从而降低细胞中雌激素水平而增高雄激素水平; 也可能改变芳香族化酶的表达水平, 从而改变组织细胞中雄激素与雄激素的比例。杀虫剂毒杀芬与这类化合物相似, 它通过抑制 ERRα-1 的正向转录调节活性, 抑制芳香族化酶的表达, 从而调节雌激素的生物合成。

综上所述, 我们应用分子生物学技术发现了毒杀芬是孤儿核受体 ERRα-1 的拮抗剂, 芳香族化酶的表达可被毒杀芬通过 ERRα-1 的介导而被抑制, 由于ERRα-1 可与雌激素受体 ER 相互作用, 调节芳香族化酶的表达, 从而影响雌激素的生物合成, 暴露于如毒杀芬一类的杀虫剂环境中可能会影响正常的内分泌功能, 并且有可能在乳腺癌的发病机制中起作用。

参考文献:

[1] Giguere V, Yang N, Segui S, *et al*. Identification of a new class of steroid hormone receptors[J]. Nature, 1988, 331(6 151): 91—94.

[2] Yang C, Zhou D, Chen S. Modulation of aromatase statement in the breast tissue by ERRα1 orphan receptor[J]. Cancer Res, 1998, 58(24): 5 695—5 700.

[3] Johnston S, Liu X, Zuo F, *et al*. Estrogen-related receptor-α-1 functionally binds as a monomer to extended half-site sequences including ones contained within estrogen-response elements[J]. Mol Endocrinol, 1997, 11(3): 342—352.

[4] Zhou D, Chen S. Characterization of a silencer element in the human aromatase gene[J]. Arch Biochem Biophys, 1998, 353(2): 213—220.

[5] Hong H, Kohli K, Trivedi A, *et al*. GRIP1, a novel mouse protein that serves as a transcriptional coactivator in yeast for the hormone binding domain of steroid receptors[J]. Proc Natl Acad Sci, USA, 1996, 93(10): 4 948—4 952.

[6] Parks D J, Blanchard S G, Bledsoe R K, *et al*. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor[J]. Science, 1999, 284(5 523): 1 365—1 368.

[7] Vanader J M, Bonnelye E, Chopin-Delannoy S, *et al*. Transcriptional activities of the orphan nuclear receptor ERRα (estrogen receptor-related receptor-α)[J]. Mol Endocrinol, 1999, 13(5): 764—773.

(编辑　冯崇英)

(上接 1182 页)

2.2　缓解所需疗程

22 例患者均在 1～2 疗程内达 CR, 第 1 疗程达 CR 占 71.3%, 第 2 疗程达 CR 占 28.7%, 平均 1.24 个疗程。

2.3　缓解期与生存期

CR22 例中 3 例失访, 余 19 例缓解期 5～32 月, 中位缓解期为 16.8 月, 生存期 6～36 月。6 例复发, 其中 1 例死于感染, 1 例带病生存。

2.4　毒副反应及并发症

65.6%(21/32)病人出现消化道反应, 主要为恶心、呕吐、纳差、腹痛等。在使用 HDMTX 过程中, 口腔溃疡发生率为 81.3%(26/32)。骨髓抑制 62.5%(20/32), 其中骨髓增生减低 35%(7/20), 明显减低 55%(11/20), 极度减低 10%(2/20)。骨髓抑制发生于化疗后 5～18 d, 在 8～30 d 内恢复。WBC＜1.0×10^9/L 占 43.8%(14 例), 最低 WBC 0.2×10^9/L。PLT＜20×10^9/L 占 43.8%(14 例), 最低 PLT 3×10^9/L。肝功能轻度受损 9.3%(3/32), 肾功能轻度受损 3.1%(1/32), 心肌酶谱增高 6.3%(2/32), 脱发 34.3%(11/32)。

3　讨论

成人急淋的治疗尚未达满意的疗效, 肿瘤细胞产生的耐药可能是其主要原因之一。采用大剂量 MTX 治疗, 药物可通过被动扩散的方式直接进入细胞内且可抑制游离 MTX 从胞内向胞外流动, 从而保持胞内足够的药物浓度, 达到逆转耐药的目的; HDMTX 可透过血脑、血眼、血睾屏障, 杀伤隐蔽的白血病细胞, 从而有效防治中枢神经系统白血病[2]。我们采用 HDMTX 与 THP 等组成大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)＋CTOP 联合化疗方案治疗急淋的结果表明: ①本方案治疗成人急淋初治病例有较高缓解率(68.2%), 毒副反应较小, 是诱导缓解的较理想方案; ②对复发、难治性病例的完全缓解率为 50%, 较高; ③可获得较长的缓解期和生存期; ④治疗中枢神经系统白血病有较好疗效; ⑤81.3%的病例在使用 HDMTX 后出现程度不同口腔溃疡, 以轻度溃疡居多, 使用表皮细胞生长因子、口腔溃疡油后短期内缓解, 不影响治疗。

关键词: 甲氨蝶呤; 白血病, 急性淋巴细胞性; 化疗
中图法分类号: R733.710.5　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 张之南 主编. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 1998. 184—194.

[2] 叶　辉, 顾龙君. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 1999, 20(2): 110—111.

(编辑　潘式文)

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