DOI: 10.16016/j.1000-5404.1996.05.035

3 讨论

近年来初步的研究资料显示,某些遗传或生化标志的确定,可以使医生预测肿瘤患者对治疗的反应性,或决定一个患者的预后情况[4]。如能利用这些分子标志筛选有术后复发高危险的肺癌病人,从而给予更积极的治疗,对于改善肺癌患者的术后生存情况,具有较大的临床应用价值。

尽管 ras基因表达增高在肺癌发病机理中的意义还不十分明确,但它却是有意义的预后指标。为排除病理分期对预后的影响,我们分别分析病理早期(TNM分期Ⅰ~Ⅱ期)和晚期(TNM分期Ⅲa~Ⅲb期)的NSCLC患者 p21 ras免疫组化结果与术后存活时间的关系,发现无论是病理分期早期或晚期的患者,p21 ras免疫组化阳性组的术后存活时间均较 p21 ras免疫组化阴性组短,且相差有显著性意义($P < 0.05$)。我们的实验结果提示:病理晚期患者的 p21 ras组化阳性程度高于病理早期患者,且 p21 ras表达增高是独立于病理 TNM分期的有意义的阴性预后指标,与国外文献[5,6]报道一致。

我们认为对 NSCLC患者手术切除标本常规进行 p21 ras免疫组化染色,为临床医生提供了一种方便、可行的预后判断指标。

关键词 p21 ras;非小细胞肺癌;预后
中图法分类号 R734.2

参考文献

1 Minna J D. The molecular biology of lung cancer pathgenesis. Chest, 1993; 103(suppl): 445s
2 Slebos R J C, Habets G G M, Evers SG *et al*. Allel-specific detection of k-ras oncogene expression in human non-small-cell lung carcinomas. Int J Cancer, 1991; 48(1): 51
3 Harada M, Dosaka-Akita H, Miyamoto H *et al*. Prognostic significance of the expression of ras oncogene product in non-small-cell lung cancer. Cancer, 1992; 69(1): 72
4 Kern J A, Filderman A E. Oncogenes and growth factors in human lung cancer. Clin Chest Med, 1993; 14(1): 31
5 Gulbis B, Galand P. Immunodetection of the p21 ras products in human normal and preneoplastic tissues and solid tumors: a review. Hum Pathol, 1993; 24(12): 1271
6 Lorenz J, Friedberg T, Paulus R *et al*. Oncogene over expression in non-small-lung cancer tissues: prevalence and clinicopathological significance. Clin Investig, 1994; 72(2): 156

(收稿: 1995-12-23;修回: 1996-09-25)
(编辑 冷怀明)

单磷酸阿糖腺苷联合胸腺肽肌注治疗慢性乙型病毒性肝炎的疗效观察

Observation on the therapeutic effect of intramuscular injection of adenine arabinoside monophosphate combined with thymopeptide on chronic viral hepatitis B

何念海 顾长海 王宇明 马巧玉 王小红 张绪清 (第三军医大学附属西南医院传染病中心)重庆,630038

慢性病毒性肝炎的治疗尤其是抗病毒治疗是目前病毒性肝炎治疗中至为重要的环节,但迄今为止,仍未筛选出高效、价廉、使用方便又无明显毒副作用的抗病毒药物。国内外文献报道单磷酸阿糖腺苷(ARA-AMP)有抗乙肝病毒活性,加用胸腺肽可能提高抗病毒疗效。我们自1994年5月至1995年3月观察了 ARA-AMP联合胸腺肽肌注治疗32例慢性乙型病毒性肝炎的疗效,并以未用 ARA-AMP的32例慢性乙型病毒性肝炎病人作为对照,现将结果报告于后。

1 材料与方法

1.1 病例选择

选择住院的慢性乙型病毒性肝炎共64例,诊断和分型均符合1990年上海第六届病毒性肝炎会议制定的《病毒性肝炎防治方案》标准,包括慢性活动性肝炎(CAH)45例,慢性迁延性肝炎(CPH)19例。治疗组32例,CAH 23例,CPH 9例,男19例,女13例,年龄22岁~52岁,平均30.7岁;对照组32例,CAH 22例,CPH 10例,男21例,女11例,年龄24岁~55岁,平均31.6岁。全部病例 HBsAg、HBeAg、抗 HBc、HBV-DNA均阳性,ALT异常52

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

例,治疗组 28例,对照组 24例。所有病例过去均无抗病毒药物应用史。两组病例在病型、年龄、性别及 ALT等方面皆有可比性。

1.2 治疗方法

两组基础治疗相同,治疗组肌注 ARA-AMP和胸腺肽 28 d,第 1天~ 5天每天肌注 ARA-AMP 10 mg/kg,分 2次肌注,第 6天~ 28天每天肌注 ARA-AMP 5 mg/kg,ARA-AMP由广东省药物研究所提供;胸腺肽每天肌注 10 mg。

1.3 观察方法

全部病例治疗前、治疗结束以及部分病例在治疗结束后 3、6个月查 HBsAg、抗 HBs、HBeAg、抗 HBe、抗 HBc、HBV-DNA、ALT、TBA/G、HBVM采用 ELIA法,HBV-DNA采用生物素探针斑点杂交法(部分采用 PCR法)。治疗前后留置血清,HBVM和 HBV-DNA由专人负责检测,检测试剂、检测仪器和检测方法统一。治疗前后检查心电图和血尿素氮,每月查一次血常规和尿常规。

1.4 统计学处理

两组数据结果比较用 χ检验。

2 结果

2.1 对 HBVM的作用见附表

附表　两组 **HBVM**和 **HBV-DNA**变化比较(%)

	治疗结束时		结束后 3个月		结束后 6个月	
	治疗组(%)	对照组(%)	治疗组(%)	对照组(%)	治疗组(%)	对照组(%)
HBsAg阴转率	2/32 (6.3)	0/32 (0.0)	2/30 (6.7)	0/29 (0.0)	3/29 (0.0)	0/28 (0.0)
HBeAg阴转率	14/32 (43.8)※	4/32 (12.5)	13/30 (43.3)※	3/29 (10.3)	11/29 (37.9)※	2/28 (7.1)
抗 HBe阳转率	6/32 (18.8)	2/32 (6.3)	13/30 (43.3)※	2/29 (6.9)	11/29 (37.9)※	2/28 (7.1)
抗 HBc阴转率	4/32 (12.5)	2/32 (6.3)	5/30 (16.7)	2/29 (6.9)	4/29 (13.8)	1/28 (3.6)
HBV-DNA阴转率	12/32 (37.5)※	3/32 (9.4)	13/30 (43.3)※	3/29 (10.3)	10/29 (34.5)※	2/28 (7.1)

※:与对照组相比 $P < 0.01$

治疗组 HBsAg和抗 HBc阴转率在治疗结束时、结束后 3个月和 6个月与对照组相比差异均无显著性(P均 > 0.05)。HBeAg和 HBV-DNA阴转率在治疗结束时、结束后 3个月和 6个月均显著高于对照组($P < 0.01$)。抗 HBe阳转率在治疗结束时与对照组相比差异无显著性($P > 0.05$),治疗结束后 3个月和 6个月则显著高于对照组($P < 0.01$)。

观察 HBeAg和 HBV-DNA同时阴转情况发现,治疗结束时、结束后 3个月和 6个月治疗组的同时阴转率分别为 37.5%(12/32)、43.3%(13/30)和 34.5%(10/29);而对照组分别为 9.4%(3/32)、10.3%(4/29)和 7.1%(2/28);治疗组显著高于对照组($P < 0.01$)。

2.2 对 ALT的影响

治疗前血清 ALT异常率治疗组为 87.5%(28/32),对照组为 75%(24/32),两组比较差异无显著性($P > 0.05$)。治疗结束时和结束后 3个月及 6个月两组 ALT复常率比较差异均无显著性($P > 0.05$)。慢性乙型病毒性肝炎病人 HBVM阳性,ALT不一定异常,部分病毒指标阴性者 ALT仍可异常,而 HBeAg和 HBV-DNA同时阴转者 ALT多较快恢复正常。

2.3 毒副作用

治疗组未发现特殊反应,所有病例均完成疗程。治疗前后血、尿常规,血尿素氮和心电图均无明显异常变化。

3 讨论

HBV在体内的持续存在并引起一系列变化是乙型病毒性肝炎慢性化的主要原因。因此积极进行抗病毒治疗是防止乙型病毒性肝炎慢性化的主要措施,也是防止慢性乙型病毒性肝炎重型化的重要方法。目前各种抗病毒药物的临床疗效不尽一致,因此在临床上严密观察抗病毒药物的疗效,以便能筛选出高效而又无明显毒副作用的抗病毒药物。ARA-AMP对 HBV-DNAP有抑制作用,国外用每天 10 mg~ 15 mg/kg,连用 7 d~ 14 d显示对 HBV-DNAp有明显抑制作用,但停药后有回升现象。亦有用每天 10 mg~ 15 mg/kg,长时间应用(4周至 9个月),虽然有明显抑制 HBV-DNAp的作用,但毒副作用较多,其原因可能是用量较大而且静脉滴注所致,因而限制了临床广泛使用。国内曾报道静滴加肌注国产 ARA-AMP治疗慢性乙型病毒性肝炎取得较好的疗效,HBeAg阴转率在治疗结束后半年为 45%,但毒副作用仍较明显[1]。为了进一步提高疗效而减少毒副作用,国内学者[2,3]在 ARA-AMP治疗用量和疗程不变的前提下将静滴加肌注全部改为肌肉注射,采用较大剂量冲击治疗 5 d,中小剂量维持的方法,从而使血液药物浓度稳定而持久,因而抗病毒作用持久。

由于慢性乙型病毒性肝炎病人 HBV复制持续,因而抗病毒药物必须持续保持足够的浓度才能达到抗 HBV的目的,改为肌肉注射既不会使血中药物浓度突然升高而出现明显的毒副作用,又不会使血药浓度很快消失而减少抗 HBV作用,从而取得较好的疗效。本

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

文结果提示肌注国产 ARA-AMP取得了国内学者相似疗效,且大大降低了毒副作用,为扩大临床应用提供了机会。

乙型病毒性肝炎慢性化除 HBV 持续复制外,机体免疫功能异常也是重要原因。因此联合抗病毒药物和免疫调节剂在理论上可能增强抗病毒作用,临床上可能作为抗乙型病毒型性肝炎的重要治疗方法。国内学者[2,3]报道联合 ARA-AMP和胸腺肽治疗慢性乙型病毒性肝炎取得较好效果。本文结果也提示联合 ARA-AMP和胸腺肽肌注治疗慢性乙型病毒性肝炎取得了一定的效果。有关 ARA-AMP和胸腺肽联合应用的作用机理有待进一步探讨。

关键词 单磷酸阿糖腺苷;胸腺肽;肌注治疗;慢性乙型肝炎
中图法分类号 R512.6205

参考文献

1 仉洪田,李承美,马翠萍等.阿糖腺苷单磷酸治疗慢性乙型肝炎的疗效观察.中华内科杂志,1990;29(2):191
2 仉洪田,马翠萍,任文伟等.单磷酸阿糖腺苷合用免疫调节剂治疗慢性乙型肝炎.中华医学杂志,1993;73(5):492
3 张平清,张洪乐,仉洪田等.单磷酸阿糖腺苷联合胸腺肽治疗慢性乙型肝炎临床观察.中华内科杂志,1993;32(2):179

(收稿:1995-12-27;修回:1996-09-16)
(编辑 刘 鹏)

常规剂量化疗和 G-CSF对外周血造血细胞的动员作用观察

Observation on the mobilization of peripheral stem/progenitor cells induced by routine-dose chemotherapy and combination of routine-dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor

戴光熙* 张一军 张林生 周成康 (第三军医大学附属西南医院血液内科)重庆,630038

应用外周血造血细胞(PSC)移植治疗白血病及其它恶性肿瘤已受到血液学界广泛关注,对 PSC动员剂选择及应用成为近年来的研究热点之一。本研究采用混合脐血浆、甲基纤维素体外细胞培养技术,观察常规剂量化疗和常规剂量粒细胞集落刺激因子(G-CSF)对 PSC的动员作用,力求寻找符合我国国情,有较好的效果及适合临床应用的动员方案,为外周血造血细胞移植提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 标本

1.1.1 骨髓 正常骨髓标本5例。

1.1.2 外周血 本院住院病人15例,经临床、实验室检查,按张之南《血液病诊断及疗效标准》确诊急性白血病9例,恶性淋巴瘤(II + III期)5例和多发性骨髓瘤1例,其中男性8例,女性7例,中位数年龄39岁。按半随机原则及根据临床实际情况,将病人分为常规化疗组10例,常规化疗+ G-CSF组5例,常规化疗方案为三尖杉酯碱(H)、阿克拉霉素(ACR)和吡喃阿霉素(THP)为主 HOA ACROA或 ACRCOP和 THPOA或 THP-COP方案。G-CSF为日产惠尔血150 μg/d×(3~5) d,化疗结束后第2天开始应用,受试病人在化疗开始前(0期)、化疗开始后10 d(I 期)和化疗开始后20 d(II 期)分别采肝素抗凝静脉血4 ml备检,同时进行外周血单核细胞计数,记录化疗后外周血白细胞数变化情况。

1.2 方法

造血细胞集落培养参考 Messner[1]和李梅生[2]的方法进行改良。基本培养体系在 IMDM培养液中含:去血小板混合脐血乐30%、2.2%甲基纤维素40%、2-巯基乙醇 5×10^{-5} mol/L、3% L-谷氨酰胺1%和(1~4)$\times10^{6}$/ml细胞悬液10%。在3个35 mm直径玻璃培养皿加入培养体系1 ml,待其铺平后即置37℃ 5% CO_2全湿孵育。培养14 d后,在倒置显微镜下计数粒-巨噬细胞集落形成单位(CFU-GM),再根据加入的细胞悬液浓度算出产率=集落数/1×10^{5}。

1.3 统计学分析

以II 期是0期的 CFU-GM 增值倍数(FIN)为计量资料,两组资料比较用 t 或 t' 检验,相关分析为直线相关分析。

2 结果

2.1 CFU-GM 产率($\bar{x}\pm s$ /1×10^{5})

正常骨髓为55.70±7.88 外周血0期1.64±0.66 I 期4.92±1.03 FIN 3.83±1.15 II 期7.42±2.13 FIN 5.65±1.38 III期的产率、FIN显著高于I 期的($P<0.01$)。

* 基金班学员,北京军区264医院血液内科 太原市,030000

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