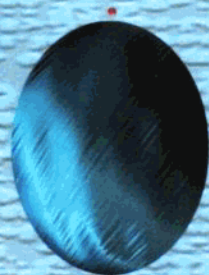


第五届全国肿瘤学术大会论文汇编

中国癌症研究基金会学术委员会编



R73-53
ZGA

北医大图书馆

军事医学科学出版社

目 录

全文部分

靶向于胰岛素样生长因子受体的基因导入系统·····	任常春等(1)
顺铂肾毒性的早期诊断·····	任 莉等(6)
黄曲霉毒素高暴露和体内 HPRT 基因突变频率升高 ·····	旷双远等(10)
浅表性胃炎、胃粘膜不典型增生及胃癌组织中 COX-1、COX-2、INOS 表达的意义 ·····	罗玉琴等(13)
99mTc-MDP 骨显像的骨外放射性集聚影分析 ·····	洪巧银等(18)
侵袭性垂体腺瘤及其复发与 Ki-67 LI 的相关性 ·····	陈 功(20)
肺癌外科治疗理论和外科治疗技术进展 ·····	周清华(24)
细胞增殖与肿瘤发生 ·····	刘建永等(32)

基础医学

抑癌基因 p53 及 p21(WAF1/Cip1)在大肠癌中的表达及意义 ·····	石雪君等(38)
血管内皮生长因子和微血管密度与舌鳞癌颈淋巴结转移的关系 ·····	王明国等(38)
幽门螺杆菌感染对不同阶段胃粘膜上皮细胞凋亡和 p53 蛋白表达的影响 ·····	张 忠等(39)
非均匀组织校正对食管癌放疗靶区剂量的影响 ·····	陈 元等(39)
CD44V6 基因编码蛋白表达与胃癌转移和预后的关系 ·····	辛 彦等(40)
胃癌细胞胰高血糖素(Glucagon)表达与胃癌肝脏转移的关系 ·····	辛 彦等(40)
遗传性胃癌的遗传学背景研究现状 ·····	宋永茂等(41)
EGFR 在人脑胶质瘤中的表达及其与增殖潜能的相关性研究 ·····	胡 苹等(41)
食管基底细胞样鳞癌临床病理及免疫组化研究 ·····	倪型灏等(42)
bcl-2、p53 表达与膀胱移行细胞癌预后的关系 ·····	才胜勇等(42)
bcl-Xs 基因治疗与羟基喜树碱对卵巢癌细胞生长抑制的协同效应·····	王 和等(43)
实体瘤患者以化疗加粒细胞集落刺激因子和粒-巨噬细胞集落刺激因子联合 动员自体外周血干细胞 ·····	崔秀珍等(43)
胃癌组织若干癌相关基因的表达与淋巴转移的关系 ·····	王 耕等(44)
茶多酚对肿瘤细胞 NDA 引物酶-多聚酶 α 复合体活性的抑制作用 ·····	谢冰芬等(44)
神经酰胺通过非 p53 依赖性途径诱导鼻咽癌细胞中 p21 ^{WAF1} 的表达 ·····	朱孝峰等(45)
CD44V6 在乳腺癌患者化疗前后的表达及意义 ·····	牛瑞芳等(45)
CXC 趋化因子 CRG-2 的真核表达对 Lewis 肺癌生长表型的影响 ·····	刘志国等(46)
细胞周期素 D ₁ 、P ₁₆ 、Rb 蛋白在骨肉瘤中的表达及其意义 ·····	高大新等(46)
KAI1/CD82 肿瘤转移抑制基因在不同转移潜能人癌细胞中的作用 ·····	李珊珊等(47)
原癌基因 C-met 和雌激素受体在子宫内膜癌中的表达及相关性研究 ·····	何跃东等(47)
病例队列研究设计及其相对危险度估计方法 ·····	项永兵等(48)

肺癌中 FHIT 基因缺失与吸烟关系的探讨	张 军等(49)
新维甲类化合物 R9158 的抗癌细胞侵袭作用	刘红岩等(49)
多药耐药基因在人非小细胞肺癌组织中的表达	伍建宇等(50)
TGF- β 对体外培养的人胶质瘤(星形细胞瘤)细胞增殖的影响	翟洪涛等(51)
人食管癌相关基因在亚硝酸诱导的食管癌细胞中的表达	王越英等(51)
一个新芳香化酶抑制剂——来屈唑抗肿瘤作用	李洪燕(52)
P16 蛋白与 PCNA 在非何杰金淋巴瘤的表达和相关性研究	徐锦屏等(52)
非同位素标记原位杂交在检测真核细胞转染结果中的应用	彭佳萍等(53)
Fas 基因表达与乳腺癌生长与转移关系	张 瑾等(53)
bc 1-2 蛋白在乳腺癌组织中的表达及其与 ER、PR 和预后的关系	傅西林等(54)
α -干扰素抑制 MA 737 乳腺癌生长的实验研究	孙 慧等(54)
一个与鼻咽癌负相关的新基因的克隆鉴定	田 芳等(55)
鼻咽癌中 D 型周期素的差异性表达及 cyclin D1 基因扩增的研究	肖 绘等(55)
鼻咽癌中 EB 病毒 LMP1 激活 TRAFs 的初步研究	王承兴等(56)
D 型周期素在鼻咽癌细胞系中的表达及功能分析的初步探讨	赵晓荣等(56)
应用 mRNA 差异显示法分离喉癌相关 cDNA 序列的初步研究	李友军等(57)
乳腺癌中 PS2 基因与 ER、PR 及其预后的关系	刘静贤等(57)
一种新的检测细胞转化基因方法的建立	段朝军等(57)
三氧化二砷对人肺癌细胞株 GLC-82 增殖的影响	董继华等(58)
端粒酶活化与肿瘤相关性研究的现状及思考——再论肿瘤的本质是代偿	吴秋芳(58)
大鼠肺癌模型诱癌前、诱癌中、肺癌形成后外周血淋巴细胞染色体改变过程的研究	余天明等(59)
乳腺癌 TK 表达及其与 PCNA 的关系	毛永荣等(59)
苦参碱对多药耐药细胞 K562/Vin、K562/Dox 耐药性的逆转作用研究	李旭芬等(60)
苦参碱诱导 K562 及其 MDR 细胞 K562/Vin、K562/Dox 凋亡作用的实验研究	李旭芬等(60)
成骨性肿瘤中 p27 基因 mRNA 与蛋白的表达及其意义	文 彬等(61)
转移性卵巢癌(克根堡氏瘤)光镜电镜观察	李永清等(61)
天丰素对 CCRF-VCR 1000 细胞株多向抗药性的逆转作用及其机理的初步探讨	冼励坚等(62)
大肠癌组织中胃泌素与癌基因 c-myc、c-fos 和 ras p21 表达的关系	何双梧等(63)
干扰素甲地孕酮配合 EP 方案与单纯 EP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的对比研究	谢 忠等(63)
p53 基因和 ER、PR 在乳腺癌中的表达及临床意义	章锦芳等(64)
蝎毒抗癌多肽对放疗后肝癌小鼠瘤重和一般状况影响的初步观察	孔天翰等(64)
对癌胚抗原酶联免疫测定试剂盒聚苯乙烯板凹孔法(Mc CEA-EIA Microfittr Plate) 的改进意见	杨娟宇等(65)
乳腺癌组织端粒酶活性表达及其与 p16 基因的关系	谢 平等(65)
金标抗菌肽 CM _{IV} 基因产物对 HeLa 癌细胞的作用研究	刘 丽等(66)

脂膜炎性 T 细胞淋巴瘤	石群立等(66)
人肺癌中 nm23 等位基因缺失的研究	陈 军等(67)
肺癌中 PTEN 蛋白表达的价值	张肖福等(67)
mtA1、nm23-H ₁ 基因在卵巢癌中的表达和突变与转移关系的研究	黄光琦等(68)
细胞凋亡,微血管生长在子宫内膜癌中的作用及其相互关系	姚 远等(68)
p16 在喉癌中的表达研究	沈 伟等(69)
活体内肿瘤新生血管形成过程的观察	黄 倩等(70)
Salvicine 抑制人白血病 K562 细胞生长及诱导其凋亡	卿 晨等(70)
藻复康对蛋白酪氨酸激酶、DNA 拓扑异构酶的抑制作用及诱导 HL-60 细胞凋亡	蒋 超等(71)
IL-1 和 IL-6 对多发性骨髓瘤细胞与骨髓基质细胞粘附效应调控	吕 鸣等(71)
凋亡相关基因 bax、bcl-xl 在乳腺癌中的表达	刘秋芳等(72)
顺铂诱导人卵巢癌细胞凋亡的形态学观察	刘 勤等(72)
凋亡相关基因 bak 在原发性肝癌中的表达	张传山等(73)
乙醇诱导肝细胞癌细胞凋亡的实验研究	杨连群等(73)
改良消减杂交法克隆人乳腺癌细胞凋亡相关新基因	晏 伟等(74)
星形细胞瘤分化与凋亡的关系的研究	叶 菁等(74)
用 cDNA 代表性差异分析克隆白血病细胞 HL-60 凋亡相关基因	张晓晖等(74)
人肾上腺皮质肿瘤中凋亡指数的检测	朱 翔等(75)

临床医学

人工蛹虫草子实体对荷瘤小鼠的抗癌效应	周景春等(76)
肺癌的多学科综合治疗进展	周清华等(76)
39 例高龄肺癌全肺切除临床分析	王通泽(76)
The treatment of early breast cancer in the Australian Capital Territory and south eastern New South Wales; A model for guideline implementation	Craft Paul 等(77)
99mTc-MIBI 核素化学显像对预测肺癌化疗疗效的探讨	韩宝惠等(78)
松弛区旋转随意皮瓣在体表肿瘤治疗中的应用	张如明等(79)
食管癌患者外周血淋巴细胞白介素 2 受体检测的临床意义	吕桂泉等(79)
癌基因 C-erbB2、抑癌基因 p53 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及其临床意义	胡 洪等(80)
大肠癌中表皮生长因子受体与转化生长因子 betal 型受体相关性及其临床意义	翟晓梅等(80)
化疗药物体外诱导急性髓性白血病细胞凋亡的临床意义	许小平等(81)
CD34 在肝细胞癌血窦中的表达——它的临床及预后意义	陈永红等(81)
KAI1 基因在胰腺癌病人转移中的作用	刘民培等(82)
CHOPE 方案治疗中、高度恶性非何杰金淋巴瘤 30 例疗效观察	李少梅等(82)
原发性胆囊癌的 CT 诊断研究	刘希明(83)
NM23 基因表达与进展期胃癌淋巴结转移的相关性研究	张小化等(83)
食管癌患者外周血粘附分子检测的临床意义	吕桂泉等(83)

声门上区癌颈淋巴结转移的临床及病理探讨	杨力珍(84)
顺铂化疗中止吐方案的探讨	任 莉等(85)
肿瘤体外三磷酸腺苷药敏试验	刘珊玲等(85)
早期胃癌的临床病理特征和术后生存率的研究	富克远等(86)
混合脐血输注对妇科恶性肿瘤患者化疗后造血及免疫功能的影响	潘小玲等(86)
乳腺癌术后放疗后胸壁大面积复发的再次放疗	金治宁等(87)
早期乳腺癌诊断研究	石治安(87)
食管癌单纯超分割放射治疗与常规放疗生存率及影响	郭 海等(88)
宫腔镜在诊断子宫内膜癌及癌前病变中的价值	白 萍等(88)
宫颈脱落细胞与 HeLa 细胞的红外光谱分析	高体玉等(89)
肺癌肉瘤与肺母细胞瘤的临床分析及文献复习	刘树库等(89)
绝经前乳腺癌手术时间与预后	崔永旺等(90)
纤维卵泡膜瘤及纤维瘤的 CT 诊断	戴景蕊等(90)
原发性食管小细胞瘤的特性探讨	朱建华等(91)
雌激素受体表达与癌家族史阳性乳腺癌的关系	石晓毅等(91)
致癌物代谢酶基因多态与食管癌易感性	谭 文等(91)
梗阻性直肠癌的术式选择(附 8 例临床报告)	吴金栋(92)
甲状腺结节的诊断与甲状腺癌	康炳善(93)
中西医结合防治肿瘤并发症的思路探讨	李佩文(93)
肺癌患者骨钙素骨矿含量 RIA 观察分析	解春生等(94)
白细胞介素 2 腔内注射治疗恶性胸水机理的研究	陈 岩等(94)
Rh ₂ 注射液的抗肿瘤作用研究	李 燕等(95)
羟基喜树碱治疗晚期消化道肿瘤 36 例临床观察	廖国清等(95)
中药长必安抗人大肠癌细胞的机理研究	钱丽娟等(96)
长必安协同顺铂治疗诱导裸鼠移植瘤凋亡研究	许沈华等(96)
宁夏回族乳腺癌的临床对比研究	孙 晗等(97)
对不能切除肝癌术中肝动脉栓塞化疗加超分割放疗的临床研究	彭开桂等(97)
早期胃癌的临床诊治体会(附 61 例报告)	张保宁等(98)
甲状腺癌病理类型及其预后分析	金 涛等(98)
羟基喜树碱为主联合化疗方案治疗中晚期消化道恶性肿瘤的临床观察	尹清云(99)
肿瘤病人变化趋势的分析和预测	侯世方等(99)
美施康定治疗晚期癌症疼痛疗效观察	李 星(99)
检测癌组织端粒酶活性的技术及其临床病理应用	沈宝茵等(100)
原发性双侧乳腺癌 27 例报告分析	张瑾熔等(100)
新疆汉、维吾尔族鼻咽癌组织 EBV-DNA、EBNA ₂ 及 LMP-1 检测比较研究	李同英等(101)
输卵管妊娠合并绒癌误诊分析	付凤芝(101)
乳腺 X 线立体钢丝定位引导下的外科活检	曹旭晨等(102)
胃癌卵巢转移的生物学特征探讨	李 强等(102)

阴道肉瘤 7 例临床治疗分析	周雷等(102)
前纵隔畸胎瘤的诊断和外科治疗	赵福元等(103)
低氧放疗的临床观察(附 46 例分析)	赵春艳等(103)
克炎肿治疗恶性肿瘤放疗后伴发局部淋巴水肿的疗效观察	魏世华等(104)
回盲部肿瘤误诊为急性阑尾炎 10 例分析	黄玉新等(104)
化疗与中药结合治疗肺癌 92 例疗效观察	岑笃才等(105)
谨防良性肿瘤恶化	顾泽圣等(105)
ELF 方案配合顺铂腹腔内灌注化疗晚期胃癌 22 例探讨	詹 颖等(106)
消化道肿瘤合并其他疾病的围手术期处理(附 56 例报告)	吴黎敏等(106)
异长春花碱联合化疗 3 例晚期睾丸肿瘤近期疗效分析	陈樟树等(107)
浅谈蒙医蒙药治疗肿瘤的点滴体会	包静波等(107)
鼻咽癌在口腔颌面外科的临床特点与诊断分析	斯 琴等(108)
慢性粒细胞白血病骨髓网状纤维与巨核细胞增生的观察	刘陶文等(108)
检测 EB 病毒 IgG/EA 抗体普查鼻咽癌	钟建明等(109)
10 户鼻咽癌高发家庭 EB 病毒感染情况调查报告	廖 建等(109)
CD ₃ AK 细胞治疗晚期恶性肿瘤疗效初步观察	罗小玲等(110)
鼻咽癌肺转移放化疗疗效对比研究	涂文勇等(110)
腹腔灌注化疗临床应用及护理	刘平新(111)
阿可达治疗恶性肿瘤骨转移性疼痛的临床观察	庄英帜(111)
Navelbine 联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究	徐建华等(112)
PVB 化疗配合放疗治疗中晚期食管癌 110 例临床观察	张占书等(113)
过氧化氢、甲硝唑、庆大霉素在直肠癌术中腹腔灌洗及术后骶前冲洗应用	王迁峻(113)
骨髓增生异常综合征转化为急性白血病有关因素探讨	徐蔼复等(113)
咪唑安定复合麻醉在老龄肿瘤患者中的临床应用观察	王新建(114)
叶状囊肉瘤 11 例诊治体会	赵 刚(114)
N-CWS 合并化疗治疗晚期恶性肿瘤 56 例	刘建国等(115)
腹腔内灌注顺铂、5-氟尿嘧啶、多巴胺和速尿治疗癌性腹水	闫 萍等(115)
提高剂量的 PCMF 方案联合化疗晚期乳腺癌 25 例近期疗效观察	刘利明等(115)
上腹转移皮瓣修复乳癌根治术后大面积表皮缺损	龚益平等(116)
胃癌淋巴结微转移与微累及的病理学研究	刘丽江等(116)
恶性淋巴瘤患者乙肝病毒和丙肝病毒感染分析	赵华山等(117)
联合化疗与对症治疗晚期乳腺癌	匡 黎等(117)
神经周浸润在乳腺癌中的意义	周木秀等(117)
5q-综合征及其转急性红白血病 1 例报告	郑天林等(118)
皮下埋植式动脉灌注顺铂及咖啡因治疗骨盆恶性肿瘤的近期报告	李鼎峰等(118)
食管贲门癌切除术后常见并发症防治体会(附 1 050 例分析)	崔克刚等(119)
贲门癌术后早期腹腔内化疗的临床研究	陈于平等(119)
鼻咽癌血清凝集因子检测的临床意义与抗 Epstein-Barr 病毒抗体水平比较	曹弃元等(119)

21 例原发性食管腺癌的外科治疗	杨卫平等(120)
手术治疗高位食管癌 306 例	杨捷生等(120)
肺硬化性血管瘤 29 例的诊治体会	吴 健等(121)
不能手术的原发性肝癌的综合治疗	周黎明等(121)
雄激素全部阻断综合治疗晚期前列腺癌(附 3 例报告)	郭德荣等(122)
局部扩散型直肠癌的综合治疗	许玉成等(122)
MVP 方案与 CAP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效对比研究	张国华等(123)
干扰素外用治疗肿瘤病人带状疱疹	梁君超等(123)
对 26 例晚期肺癌仅行单次经支气管动脉药物灌注的疗效观察	杨天德等(123)
胆囊梗阻的 CT 定位、X 线电视导向经皮(经肝)穿刺造影并介入治疗(附 5 例报告)	刘 龙等(124)
改良“隧道式”食管胃吻合术	柴大森等(124)
原发性阴道癌的合理治疗探讨	孙 蕊等(125)
晚期卵巢上皮性癌并腹水的积极处理探讨	李燕华等(125)
肿瘤细胞减灭术在晚期卵巢上皮性癌中的合理应用	王文福等(126)
颈廓清术的几点改进	王圣应等(126)
端粒酶在乳癌和癌旁增生性腺病的检测及其临床生物学意义	王益民等(126)
原发性椎管内肿瘤的放射治疗(附 3 例报告及文献复习)	左 云等(127)
经导管肝动脉化疗栓塞术治疗晚期原发性肝癌	朱永法等(127)
输尿管皮肤直接造口在膀胱癌手术中的应用	颜纯海等(128)
口服 Vp-16 联合 DDP 治疗老年人非小细胞肺癌	陈国瑾等(128)
胸腺肽对肺癌病人免疫功能的影响	章 颖(128)
肺癌病人的血清铁蛋白	江 然等(129)
肺癌常规治疗中辅助以卡介苗免疫治疗的临床意义	江 然等(129)
从肿瘤治疗失败病例中分析合理治疗肿瘤的原则	万柏新等(130)
肿瘤失控学说的反向思考	盛国林(131)
神经母细胞瘤常规治疗中加进卡介苗免疫治疗的临床意义:病例报告	江 然等(131)
自体瘤苗加卡介苗免疫治疗用作肿瘤辅助治疗的临床意义	江 然(132)
卡介苗或自体瘤苗加卡介苗对肿瘤病人免疫功能的影响	林 岩等(133)
淋巴瘤样丘疹病	石群立等(133)
直肠癌超低位前切除术	刘宝善等(134)
“双异”联合治疗晚期非小细胞肺癌初步临床报告	王继营等(134)
NP 方案与 MVP 方案治疗晚期非小细胞肺癌疗效比较	余 萍等(135)
人原发性肺癌组织 p53 基因突变与术后生存关系研究	周清华等(135)
泰素联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌	周清华等(136)
肺动脉支气管成形肺叶切除术治疗中心型肺癌	周清华等(137)
4 148 例支气管肺癌外科治疗结果分析	周清华等(137)
肺切除合并全上腔静脉切除人造血管重建术治疗肺癌上腔静脉综合征	周清华等(138)
直肠癌并肠梗阻一期切除 57 例报告	王崇树等(139)

肺鳞癌患者治疗前后血清可溶性白介素-2受体水平变化及临床意义	徐泳等(139)
去甲长春花碱联合化疗治疗晚期癌症 64 例	王更利等(140)
非何杰金淋巴瘤多药耐药逆转的临床研究	候梅等(140)
IP 方案和 TP 方案治疗晚期乳腺癌近期疗效比较	蔡晓虹等(141)
急性白血病患者 p53 和 bcl-2 表达的临床意义	许小平等(141)
食管癌放疗后手术分期施行的研究	信德和等(141)
以大剂量顺铂为主腹腔内化疗治疗晚期卵巢癌临床观察	肖菊香等(142)
以异环磷酰胺联合化疗晚期肺癌——44 例观察	耿熠等(142)
重组干扰素 γ 加顺铂治疗老年人恶性胸水临床观察	韩开红等(143)
胃癌 P-糖蛋白表达及其临床意义	韩军等(143)
血清 CA ₁₂₅ 、CA _{19.9} 水平检测对子宫内膜癌患者的临床价值	陈名声等(144)
胆总管置管内引流治疗肝门胆管癌	石于波等(144)
大肠癌患者 MDR ₁ 基因表达与临床疗效的关系	蔡莉等(145)
非吸烟女性肺腺癌病因因素的病例对照研究	石于波等(145)
肺癌切除术后生存 5 年以上与半年内死亡病例分析	王凤华(146)
56 例老年大肠癌梗阻临床特点与外科治疗	曲化远等(146)
CBEP 化疗方案相伴放疗治疗小细胞肺癌	杨友花(147)
脑膜瘤临床光镜电镜观察	陈东等(147)
高剂量率 ¹⁹² Ir 后装近距离放疗中晚期直肠癌(附 38 例分析)	贡海等(148)
益肺胶囊治疗原发性支气管肺癌的临床及实验研究	唐由君等(148)
海生素治疗晚期癌症患者疗效观察	夏放等(149)
去甲长春花碱加顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 32 例	张开贤(149)
胃病患者血浆内皮素- ₁ 测定及临床研究	李祖苾等(150)
黑枣叶茶对小鼠骨髓细胞微核的保护作用	唐竞(150)
Smoking, Lung cancer and Prevention	Wang Mingyao 等(151)
自体外周血造血干细胞移植在晚期肺癌治疗中的应用	刘宗印等(152)
血清酸性同工铁蛋白对原发性肝癌的诊断意义	邹岚等(152)
前列腺癌睾丸切除术前、术后放疗前、后变化观察及价值评析(附 30 例报告)	夏士安等(153)
肝癌的介入性诊断和治疗	宫泳松(153)
遗传、生活方式与胃癌发生的关系	徐耀初等(154)
列题部分	(155)

靶向于胰岛素样生长因子受体的基因导入系统

任常春 田培坤 曲淑敏 姚 明 顾健人

上海市肿瘤研究所癌基因及相关基因国家重点实验室 上海 200000

恶性肿瘤、心血管疾病、心脏疾病已成为现代人健康三大“杀手”，而肝癌在我国属高发而死亡率最高的恶性肿瘤之一。临床治疗除小肝癌外，疗效较差。而手术治疗后，复发与转移率亦较高。免疫治疗与其他生物治疗刚刚起步。恶性肿瘤本质上是一种细胞异常生长和分化的疾病，癌基因的激活和抑癌基因的失活，导致细胞分化受阻和分裂增殖，最后导致恶性肿瘤。因此基因治疗作为一种新的生物治疗方法，用于肝癌具有重要的现实意义，它有可能成为其他疗法的重要补充。

目前基因治疗亟待解决的关键问题有三：一是有效的治疗基因太少，这有待于基因组计划的成功，寻找到更多的有效的目的基因；二是基因导入系统的效率太低，无靶向性；三是导入基因难以调控。但对于恶性肿瘤的基因治疗最为首要的问题是没有高效的靶向性的基因导入系统。病毒型载体中逆转录病毒安全性较好，但体内导入率极低且无靶向性^[1]；腺病毒不但体内导入率低，无靶向性，并有引起体液免疫反应的潜在危险^[2]。非病毒型载体脂质体局部注射肿瘤的效率仍不高^[3]，也无靶向性。裸 DNA 体内导入率低且无靶向性。因此建立一种靶向于肿瘤的高效导入系统对于恶性肿瘤的基因治疗具有重要意义。

受体介导的基因转移利用细胞表面的受体特异性识别相应配体并将其内吞的机理，将与配体结合的外源 DNA 靶向地转移至特定类型的细胞。Wu 等利用去唾液酸糖蛋白(Asialoglycoprotein, ASG)或转铁蛋白(Transferrin, TF)与多聚赖氨酸形成复合多肽成功地将外源基因导入体外培养的肝细胞^[4,5]。该系统存在的一个问题是被细胞内吞的复合体可能在体内溶酶体系统中被降解。氯喹可改变溶酶体的 pH 值而抑制其酶活性^[6]，但不适用于体内导入。腺病毒与流感病毒的部分功能域可使内吞小泡释放其内吞物，从而辅助外源基因逃逸溶酶体的降解^[7]。本实验室首次组建了一个复合多肽系统，包括一段辨认特定细胞受体的寡肽——配体寡肽(Ligand oligopeptide, LOP)，多聚阳离子多肽(Polycationic polypeptide, PCP)及内吞小泡释放寡肽(Endosome releasing oligopeptide EROP)，三者以 LOP-PCP-EROP 或 LOP-PCP, PCP-EROP 的形式与外源基因质粒 DNA 形成复合物，构成一种新型的，以肿瘤细胞表面受体为靶向的基因导入系统。

根据胰岛素样生长因子 I 号及 II 号受体(IGF I R, IGF II R)在人原发性肝癌中过量表达^[8]，我们设计并合成了针对 IGF I R 及 IGF II R 的 14 肽 E5，同时合成了流感病毒血凝素功能域 20 肽 HA20 作为内吞小体释放寡肽 EROP，将它们分别与多聚阳离子多肽 PCP-多聚赖氨酸 PL 共价连接，通过静电效应与 DNA 形成受体介导的靶向性非病毒型基因导入系统，即 E5-PCP, PCP-HA20，以下简称 E5 基因导入系统。体外细胞实验与荷人瘤裸小鼠体内实验证明 E5 导入系统可高效地将外源基因导入人肝癌中并得到预期表达。应用此系统将细胞周期素依赖的蛋白激酶抑制物基因 p15, p16, p21 导入肝癌细胞 SMMC 7721，明显抑制肝癌细胞生长。体内将 p21 导入荷人肝癌细胞 SMMC 7721 瘤裸小鼠，能显著抑制裸小鼠皮下肿瘤的生长。

材料与方法

一、基因导入系统的设计与合成

1. E5, HA20 的设计与合成 根据配体与受体相互结合的机理, 采用电脑图像模拟设计了与 IGF I R, IGF II R 结合的一系列寡肽。用 HBI 公司的多肽合成仪 (Applied Biosystems 430 A Peptide Synthesizer) 按其多肽合成操作手册进行合成。经功能筛选, 得到能与 IGF I R, IGF II R 结合的有效寡肽 E5 (EPFRSPDLALETYG)。HA20 (GLFEIAEFIEGGWEGLIEG), 为一内吞小体释放寡肽, 根据流感病毒外膜血凝素 N-端氨基酸同源的病毒外膜相关蛋白功能域设计并合成。所有合成多肽均用 ABI 公司的 C8 反相柱 (10mm×250mm) 通过高效液相层析纯化。

2. E5-PCP, HA20-PCP 的合成

(1) 多肽-PDP 制备: PCP 即 PL (分子量 28 600, SIGMA), E5, HA20 均溶于 0.1 M PBS (pH 7.4), SPDP [N-succinimidy l 3-(2-pyridyldithio) propionate, SIGMA] 20 mM 溶于无水乙醇。PCP, E5, HA20 分别以摩尔数比 1:2, 1:8, 1:10 在 25℃, 反应 60 min, 反应产物分别置 MWCO 500 透析袋 (SPECTRUM®) 中, 用 Milli-Q 水透析至无游离 SPDP, 冷冻干燥, 重溶于 0.1 M PBS (pH=7.4) 即得 PCP-PDP, E5-PDP, HA20-PDP。

(2) PCP-SH 制备: 在 PCP-PDP 中加入终浓度 25 mM 的 DTT (Dithiothreitol, Boehringer Mannheim), 37℃ 反应 30 min, 反应产物置 MWCO 500 透析袋中, 用 Milli-Q 水透析至无游离 DTT, 冷冻干燥, 重溶于 0.1 M PBS (pH=7.4) 即得 PCP-SH。

(3) E5-PCP, HA20-PCP 制备: E5-PDP, HA20-PDP 分别与 PCP-SH 的摩尔数为 10:1, 37℃ 反应 24 h, 反应产物分别上 Sephadex G50 柱 (1.2cm×50cm), 收集第一峰, 冷冻干燥, 分别溶于 Milli-Q 水中即得到 E5-PDP, HA20-PDP。

3. pSV-β-gal 质粒 DNA 的提取与纯化 按 QIAGEN 公司的质粒 DNA 提取与纯化 Kit 操作进行操作。

4. 基因导入系统 (多肽/DNA 四元复合体) 的制备

(1) E5-PCP, HA20-PCP 分别与 pSV-β-gal 质粒 DNA 结合的最佳配比: 不同量的 E5-PCP, HA20-PCP 与一定量的 pSV-β-gal 质粒 DNA 混合, 25℃ 30 min, 取少量样品进行 1% 琼脂糖凝胶电泳阻抑实验, 观察 DNA 阻滞情况, 确定共价连接物与质粒 DNA 完全结合的最佳配比。

(2) 基因导入系统 (多肽/DNA 四元复合体) 的制备: 根据 E5-PCP 与 HA20-PCP 与质粒 DNA 的最佳配比, 将 E5-PCP 与 HA20-PCP 按相应质量数混合, 再用最佳配比的 pSV-β-gal 质粒 DNA 与其混合, 25℃ 30 min, 取少量样品进行 1% 琼脂糖凝胶电泳阻抑实验证实四元复合体的形成。

二、体外细胞实验

1. 细胞培养 SMMC 7721 人肝癌细胞株由上海第二军医大学培养建立, L02 正常肝细胞株由中科院细胞所提供, 均培养在含 10% 小牛血清的 DMEM (GIBCO) 中。R02 原代培养人正

常肝细胞,取人非肝癌正常组织(上医大中山医院肝癌研究所提供),按常规原代培养方法培养,培养液为含20%胎牛血清的DMEM(GIBCO)。

2. 体外基因导入实验 培养细胞(SMMC 7721, L02)提前24 h消化,并接种于培养瓶(R02 原代培养人正常肝细胞培养至一定满度),第二天满度为60%左右,弃培养液,换含 $2\text{ }\mu\text{g/ml}$ 的E5四元复合体(E5-PCP/ β -gal/HA20-PCP)的完全培养液, 37°C ,5% CO_2 培养转染过夜,更换新鲜完全培养液,继续培养48 h,进行 β -半乳糖苷酶组织化学染色检测 β -gal基因导入后的表达情况。

3. β -半乳糖苷酶组织化学染色^[9] 细胞以PBS($\text{pH}=7.4$)洗两遍,用固定液(2%甲醛,0.2%戊二醛溶于PBS, $\text{pH}=7.4$),于 4°C 固定10 min,再用相同PBS洗两遍,加入适量X-gal(Boehringerll Mannheim)组织化学反应液(5 mM 铁氰化钾,5 mM 亚铁氰化钾,2 mM MgCl_2 溶于PBS, $\text{pH}=7.4$,X-gal 终浓度为 1 mg/ml), 37°C 过夜,在光学显微镜下观察细胞染上兰色的情况,按着色细胞百分数评估基因导入率。

4. 体外有效实验 在培养瓶内将构建有目的基因p15,p16,p21的真核表达载体PCEI及无目的基因的空载体PCEP质粒分别转染SMMC 7721肝癌细胞,24 h后换液,48 h消化接种于24孔板,隔天消化计数1次,共数4次,每个样本3孔,每孔计数2次,取其平均值作生长曲线。另平行转染的细胞在转染后72 h抽提细胞DNA进行Southern杂交。

三、体内动物实验

1. 动物准备 动物准备5~6周龄小鼠,皮下接种大小为 $1.5\text{ mm}^3\pm$ 的SMMC 7721瘤块,当瘤长至直径约 $0.5\sim 1\text{ cm}$ 随机分组,开始给药。

2. E5四元复合体的制备 pSV- β -gal或p21 plasmid DNA $20\text{ }\mu\text{g}$ 按上文方法与相应配比的E5-PCP,HA20-PCP混合,总体积缩小至 $100\text{ }\mu\text{L}$,为每只小鼠注射用量。

3. 体内导入实验

实验分组:①pSV- β -gal;②E5四元复合体。皮下瘤周注射裸小鼠后,在不同的时间牺牲裸小鼠(12 h,24 h,48 h,60 h,72 h,96 h),迅速剥出瘤块,心、肝、肺、脾、肾,用PBS($\text{pH}=7.4$)漂洗3次,4%多聚甲醛(溶于PBS, $\text{pH}=7.4$)固定30 min,再用相同PBS漂洗3次,放入X-gal组织化学反应液(同上), 37°C 过夜,观察,拍照。

4. 体内有效实验

实验分组:①E5-PCP,PCP-HA20;②E5-PCP/p21/PCP-HA20。皮下瘤周注射,每星期2次,共注射4次,最后一次注射后3天牺牲裸小鼠,量瘤体大小,拍照,取其肿瘤块,称重,拍照。并取其心、肝、肺、脾、肾液氮速冻保存备用。肿瘤组织DNA按常规方法抽提,进行Southern杂交。

结 果

一、基因导入系统(多肽/DNA四元复合体)的制备

多肽-多聚赖氨酸共价连接物与DNA在低离子强度,接近中性pH值条件下,通过静电作用形成复合体,1%琼脂糖凝胶电泳阻抑实验可证实复合体的形成。共价连接物E5-PCP

与 β -gal 的最佳质量数比为 1:1.5, HA20-PCP 与 β -gal 的最佳质量数比为 1:1。

二、体外细胞实验

1. 不同方式导入 β -gal 基因

实验分组如下:①PBS 组(PBS);②pSV- β -gal 组(β -gal);③二元复合体(PCP/ β -gal);④三元复合体(E5-PCP/ β -gal);⑤三元复合体(HA20-PCP/ β -gal);⑥四元复合体(E5-PCP/ β -gal/HA20-PCP), 结果见表 1, 单纯 β -gal 不能导入, 三元复合体 E5-PCP/ β -gal 导入率 10%, 二元复合体与三元复合体 HA20-PCP/ β -gal 仅有 0.1%~0.2% 的导入, 而四元复合体导入率达 60%。

表 1 不同方式导入 β -gal 基因的导入率

实验分组	PBS	β -gal	PCP- β -gal	E5-PCP/ β -gal	HA20-PCP/ β -gal	E5-PCP/ β -gal/ HA20-PCP
β -gal 阳性细胞 百分数(%)	0	0	0.1	10	0.2	60

2. E5 基因导入系统靶向性导入 β -gal 基因至肝癌细胞 β -半乳糖苷酶染色结果显示 E5 四元复合体对 SMMC 7721 肝癌细胞导入率达 60%, 而对 L02 正常肝细胞与 R02 原代培养人正常肝细胞导入率仅 0%~1%, 说明 E5 基因导入系统能高效、靶向地转移外源基因进入富于 IGF I R, IGF II R 的肝癌细胞, 而 L02 正常肝细胞与 R02 原代培养人正常肝细胞由于该类受体表达低而导入率明显低于肝癌细胞。

3. 体外有效实验 生长曲线显示, 与空载体 PCEP 转染组对照, 3 种目的基因转染组细胞生长缓慢, 到第 6 天曲线下降, 说明细胞死亡速率大于细胞分裂速率, 第 8 天生长抑制率分别为: p15, 50%; p16, 30%; p21, 60%。

抽提转染后的细胞 DNA 进行 Southern 杂交, 证实外源性 p15, p16, p21 是导入 SMMC 7721 肝癌细胞^[10]。

三、体内动物实验

1. 体内导入实验 皮下瘤周注射荷人肝癌 SMMC 7721 裸小鼠 24 h 后, 对照组 pSV- β -gal(A), 实验组 E5 四元复合体(B)的 X-gal 染色肿瘤巨体标本, 证实 pSV- β -gal 对照组没有 β -gal 基因的表达, 而 E5 四元复合体实验组有 β -gal 基因的表达, 肿瘤组织块被染成蓝色。

E5 基因导入系统导入 β -gal 基因后 12 h, 即有少量 β -半乳糖苷酶表达, 24 h 达高峰(染色后 4 h 就观察到整个肿瘤组织块被染成蓝色), 48 h 表达开始下降, 一直持续至 96 h 仍有表达, 而其他脏器(心、肝、肺、脾、肾)没有表达。

2. 体内有效实验 体内有效实验结果显示, 实验组肿瘤明显小于对照组, 根据其重量(W)与体积(V)计算, 抑瘤率分别为 76.1% (W), 75.3% (V)。统计学处理(t 检验) $P < 0.05$, 认为有显著性(表 2)。

表 2 体内有效实验结果

分 组	观察项目	
	肿瘤体积 $\bar{V}(\text{cm}^3)$	肿瘤重量 $\bar{W}(\text{g})$
E5-PCP, PCP-HA20	0.85 ± 0.05	0.23 ± 0.006
E5-PCP/p21/PCP-HA20	0.21 ± 0.06	0.055 ± 0.02
抑瘤率	75%	76.1%
P 值	<0.05	<0.02

抽提肿瘤块组织 DNA, 进行 Southern 杂交, 结果表明 E5-PCP, PCP-HA20 转染组仅一条内源性 p21 杂交带, 而 E5-PCP/p21/PCP-HA20 转染组除内源性杂交带外, 另有一条外源性杂交带, 证实外源性 p21 基因已导入肝癌组织细胞。

讨 论

E5 为 IGF II 中的一个片断, 具有辨认与结合细胞表面相应受体的功能, 能携带外源基因进入细胞, 因此具有对富有 IGF II R 或 IGF I R 的细胞的靶向性, 同时流感病毒血凝素功能域寡肽 HA20 可防止复合体内吞后 DNA 的降解, 从而明显提高外源基因的表达。PCP 与外源基因质粒 DNA 通过正负电荷结合形成静电复合体, 在正常人体 pH 范围 (7.0~8.0), 该复合体是稳定的, 并可在 4℃ 保存 3 个月不解离。LOP, PCP, EROP 形成的复合多肽可能以 LOP-PCP-EROP 存在, 也可能以 LOP-PCP, PCP-EROP 的形式存在, 实验证明, 以上 3 种元件缺一不可, 单独 PCP, 或单独 LOP-PCP, PCP-EROP 与 DNA 形成的复合物, 肝癌细胞导入率极低 (表 1), 说明只有 3 种元件构成的基因导入系统才具有高效率与靶向性。该载体系统对外源基因质粒 DNA 的大小无限制, 还可同时导入两种不同的外源基因。

虽然 E5 导入系统是针对于 IGF II R 或 IGF I R 的肝癌细胞, 但生长因子受体表达并不仅限于肝癌或其他肿瘤细胞, 某些正常组织与介于正常与肿瘤之间的组织也会有生长因子受体的表达, 因此, 靶向性是相对的, 而不是绝对的。我们选择细胞周期素依赖的蛋白激酶 (CDK) 抑制物 (CKI) 类基因 p21、p15、p16 作为目的基因, 因为此类基因对正常细胞仅阻断于 G₀ 期, 对癌细胞则诱导其凋亡^[11], 还可能修复某些细胞的损伤, 同时可能提高放疗与化疗的敏感性。应用 E5 基因导入系统将 p21、p15、p16 导入人肝癌细胞 SMMC 7721, BEL 7402, 肝母细胞瘤 Hep G₂, 体外具有抑制细胞生长的作用, 而对于肝细胞 L02, 原代培养人正常肝细胞 R02 则无作用。同时, 我们观察到外源基因 p21 诱导肝癌细胞凋亡^[10]。p21 通过 E5 系统体内导入对裸小鼠移植的人肝癌 SMMC 7721 皮下肿瘤, 具有明显的抑制作用, 抑瘤率达 76%。

E5 载体系统将外源基因导入细胞的机理有待进一步实验研究, 从受体结合, 到内吞, 以及怎样逃逸溶酶体的降解等, 这部分工作已着手进行。根据目前的实验结果, 高效的、靶向性的 E5 基因导入系统与能抑制恶性肿瘤细胞生长, 而不杀伤正常细胞的 CKI 基因 DNA 结合的系统, 可能成为新的肝癌基因治疗方案, 具有应用前景。

参考文献

- 1 Mill AD, Law MF, Verma IM. Generation of helper-free amphotropic retroviruses that transduce a dominant-action, methotrexate-resistant dihydrofolate reductase gene. *Molecular Cellular Biology*, 1985; 5:431
- 2 McDonald RJ, Lukason MI, Raobe OG, *et al.* Safety of airway gene transfer with Ad2/CFTR2; Aerosol administration in the nonhuman primate. *Human Gene Therapy*, 1997; 8:411
- 3 Walther FJ. Uptake of antioxidants in surfactant liposomes is enhanced by SP-A. *American J. Physiol*, 1993; 265:1330
- 4 Wu GY, Wu CH. Receptor-mediated in vitro transformation by a soluble DNA carrier system. *J. Biol. Chem*, 1987; 262:4429
- 5 Wu CH. Targeting genes; delivery and persistent expression of a foreign gene driven by mammalian regulatory elements in vivo. *J. Bio. Chem.* 1989; 264:19685
- 6 Cotton M, Langle RF, Kirlappos H, *et al.* Transferrin-polycation-mediated introduction of DNA into human leukemic cells; stimulation by agents that affect the survival of transfected DNA or modulate transferrin receptor levels. *PNAS*, 1990; 87:4033
- 7 Midar P, Mendes C, Legrand A, *et al.* Specific gene transfer mediated by lactotated poly-L-lysine into hepatoma cells. *Nuc. Aci Res*, 1993; 21:871
- 8 周筱梅, 陈渊卿等. 人胰岛素样生长因子受体及其生长因子在原发性肝癌中同时过量表达. *肿瘤*, 1991; 11:241
- 9 Xu, Pirolo KF, Chang EH. Transferrin-liposome-mediate p53 sensitization squamous cell carcinoma of the head and neck to radiation in vitro. *Human Gene Therapy*, 1997; 8:467
- 10 任常春, 田培坤, 田淑敏等. 细胞周期素依赖的蛋白激酶抑制物诱导肝癌细胞凋亡. *科学通报*, 1997; 42(22):2428
- 11 Harper JW, Elledge SJ. CDK inhibitors in development and cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*, 1996; 6:56

顺铂肾毒性的早期诊断

任 莉¹ 周清华¹ 邱 萌¹ 李 敏² 易 成¹ 侯 梅¹

1. 华西医科大学附属第一医院肿瘤中心化疗科 成都 610041

2. 华西医科大学附属第一医院肿瘤中心内科 成都 610041

顺铂(DDP)是治疗实体肿瘤最有效和最常用的药物之一,其疗效与用药剂量呈正比,但其剂量的增加却受顺铂肾毒性(发生率 28%~36%^[1])的限制。为了更好地发挥顺铂的抗肿瘤作用,对其肾毒性的早期诊断尤为重要。为此,我们对大剂量顺铂(100~120 mg/m²)化疗后多项肾功能指标的动态变化进行观察,筛选出能早期诊断顺铂肾毒性的检测指标。现将结果报告如下:

对象与方法

一、观察对象

1998年3月至1999年4月我院肿瘤中心收治的恶性肿瘤患者48例,其中,男38例,女10例;年龄32~67岁,平均52.4岁;病种:肺癌32例,鼻咽癌4例,食管癌3例,乳腺癌、卵巢癌、软组织肉瘤和黑色素瘤各2例,骨肉瘤1例;Karnofsky评分>80分;化疗前三大常规,血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr),以及尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、白蛋白(Alb)、转铁蛋白(TRF)、维生素A₁结合蛋白(RBP)、N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG)和总氨基酸(TAA)等均正常。

二、方 法

48例患者采用含DDP 100~120 mg/m²的联合化疗方案。每例用两个周期。第1周期化疗结束时,上述各项检测指标未恢复正常者第2周期不纳入本实验。化疗第一天只用DDP,输液量2 000 ml/m²;其他化疗药于第2天开始用,输液量1 200 ml/m²·d。常规止吐,不用利尿剂、脱水剂、氨基糖苷类和头孢菌素类药物。

DDP用药前后第1、3、5、10、15及21天各采血2 ml,并收集DDP用药前和用药后第1~5天、10、15及21天的24 h尿。由我院内科实验室专人采样置于-20℃恒温培养箱中保存待测。

采用北京原子能研究所放免试剂盒,SN-68 γ -计数仪测定尿 β_2 -MG和 α_1 -MG;福建太阳生物技术公司ELISA法试剂盒,BIDRAO 550酶标测试仪测定尿Alb、TRF、RBP、NAG和TAA;生化常规测定血清BUN和Cr。

各项指标化疗周期异常率的比较采用 χ^2 检验,两标本间均数的比较采用t检验。

结 果

1. 大剂量DDP 化疗后尿的多项指标异常率动态观察(表1)。

表1 87个周期尿多项指标的异常率

时间 (天)	尿异常率(%)						
	β_2 -MG	α_1 -MG	Alb	TRF	RBP	NAG	TAA
1	54.0(47)	36.8(32)	5.7(5)	9.2(8)	0(0)	1.1(1)	2.3(2)
2	64.4(56)	54.0(47)	10.3(9)	9.2(8)	2.3(2)	0(0)	5.7(5)
3	65.5(57)	58.6(51)	16.1(14)	13.8(12)	8.0(7)	4.6(4)	4.6(4)
4	59.8(52)	49.4(43)	11.5(10)	10.3(9)	5.7(5)	6.9(6)	5.7(5)
5	41.4(36)	39.1(34)	9.2(8)	9.2(8)	5.7(5)	2.3(2)	4.6(4)
10	28.7(25)	29.1(26)	9.2(8)	4.6(4)	1.1(1)	0(0)	1.1(1)
15	19.5(17)	16.1(14)	1.1(1)	2.3(2)	0(0)	0(0)	0(0)
21	9.2(8)	8.0(7)	2.3(2)	1.1(1)	0(0)	0(0)	0(0)

注: * 第1~5天的 β_2 -MG和 α_1 -MG异常率明显多于其他指标($P<0.001$)。 * 括号内为异常周期数

2. 大剂量 DDP 化疗后不同时间血清 BUN 和 Cr 的异常率与尿 β_2 -MG 和 α_1 -MG 的异常率比较(表 2)。

表 2 87 个周期血与尿指标的异常率比较

时间(天)	血清异常率(%)		尿异常率(%)		P 值
	BUN	Cr	β_2 -MG	α_1 -MG	
1	8.0(7)	4.6(4)	54.0(47)	36.8(32)	<0.001
2	-	-	64.7(56)	54.0(47)	
3	11.5(10)	8.0(7)	65.5(57)	58.6(51)	<0.001
4	-	-	59.8(52)	49.4(43)	
5	16.1(14)	9.2(8)	41.4(36)	39.1(34)	<0.001
10	25.3(22)	19.5(17)	28.7(25)	29.1(26)	>0.05
15	19.5(17)	13.8(12)	19.5(17)	16.1(14)	>0.05
21	6.9(6)	2.3(2)	9.2(8)	8.0(7)	>0.05

注:(1)P 值为尿 β_2 -MG 及 α_1 -MG 分别与血清 BUN、Cr 之间异常率比较所得。

(2)括号内为异常周期数

3. 将化疗早期尿 β_2 -MG 或 α_1 -MG 增高者分为甲乙两组,甲组为化疗后期(第 10 天或第 15 天)出现 BUN 或 Cr 异常者,余者为乙组。比较两组间 β_2 -MG 和 α_1 -MG 的差异(表 3)。

表 3 化疗早期尿 β_2 -MG 和/或 α_1 -MG 异常程度比较

项目	甲组(n=23)	乙组(n=36)	P 值
β_2 -MG($\mu\text{g/L}$)	467.5 $\pm$ 74	192.4 $\pm$ 32	<0.05
α_1 -MG(mg/L)	25.4 $\pm$ 4.2	8.28 $\pm$ 3.6	<0.05

4. 有 12 例患者在第一周期化疗中,尿 β_2 -MG、 α_1 -MG 及血清 BUN 和 Cr 均异常增高,尽管在化疗后 21 天左右上述指标恢复正常,但第 2 周期化疗时,上述指标再度异常,且异常程度高于第一周期,甚至有 2 例出现血清 BUN、Cr 持续异常,以致后期化疗难以进行。

讨 论

DDP 的肾毒性为其主要毒副作用之一,表现为肾小管上皮细胞急性坏死、变性,间质水肿,肾小管扩张,严重时引起肾功能衰竭。肾损害的发生率和程度与 DDP 的剂量呈正相关,即肾毒性为 DDP 的剂量限制性毒性^[2]。长期以来,临床上将血清肌酐、肌酐清除率和尿素氮作为 DDP 肾毒性的监测指标,但上述指标主要反映肾小球滤过功能,而 DDP 若损害肾小球影响滤过功能时,常提示肾功能损害已达到相当严重的程度^[3~5]。血清肌酐、肌酐清除率和尿素

氮难以早期反映肾小管损害情况,从而可能延误治疗,造成严重的后果。因此,在加大 DDP 剂量以求提高疗效的同时,寻找更敏感、更特异的检测指标对 DDP 肾毒性进行早期诊断尤为重要。

β_2 -MG 和 α_1 -MG 均为低分子蛋白,它们均可自由通过肾小球滤过膜,绝大部分在肾近曲小管重吸收和降解,故正常人尿中仅含极少量。当 DDP 损害肾小管重吸收功能时,尿中 β_2 -MG 或 α_1 -MG 可明显升高,并与肾小管损害程度呈正相关^[5,6]。 α_1 -MG 在尿中稳定,不受酸碱度影响,尤其在低 pH 尿中亦稳定,此点优于 β_2 -MG,后者在酸性尿中不稳定。故有学者主张在反映早期肾小管损害方面,首推 α_1 -MG^[6,7]。

本研究通过对 48 例 87 个周期大剂量 DDP 化疗患者的血清和尿的多项指标的动态观察,发现在 DDP 化疗早期(d_{1-5}),大多数患者的尿 β_2 -MG 和/或 α_1 -MG 增高,尤其在化疗后第 3 天最明显,增高率分别达 65.5% 和 58.6%,而此时血清 BUN 和 Cr 及尿白蛋白等其他指标尚无明显变化。化疗早期 β_2 -MG 和/或 α_1 -MG 异常增高的 23 个化疗周期的患者,在化疗后期(d_{10} 或 d_{15})均出现血清 BUN、Cr 异常增高。这说明尿 β_2 -MG 和 α_1 -MG 能早期反映 DDP 的肾功能损害,有利于临床上 DDP 肾毒性的早期诊治。

此外,本组 12 例患者在化疗第一周期尿 β_2 -MG、 α_1 -MG 和血清 BUN、Cr 均异常增高,在化疗后 21 天左右上述指标均恢复正常,但在第二周期化疗时,这些指标不仅再度异常增高,且异常程度高于第一周期,甚至有 2 例患者表现为持续血清 BUN、Cr 异常,以致后期化疗难以继续进行。由此可见,尿 β_2 -MG 和 α_1 -MG 能预测 DDP 肾毒性的程度。若第一周期化疗中,尿 β_2 -MG $> (467.5 \pm 74) \mu\text{g/L}$ 或 $\alpha_1 > (25.4 \pm 4.2) \text{mg/L}$,应及时调整 DDP 剂量或停药,以免第二周期肾毒性加重,对肾功能造成不可逆的损害。

综上所述,尿 β_2 -MG 和 α_1 -MG 用于监测大剂量 DDP 化疗所致的肾功能损害,有以下特点:①二者增高较其他指标出现时间早,灵敏度高;②化疗早期尿 β_2 -MG 或 α_1 -MG 异常增高者,其化疗后期多有血清 BUN、Cr 异常;③当 β_2 -MG $> (467.5 \pm 74) \mu\text{g/L}$ 或 α_1 -MG $> (25.4 \pm 4.2) \text{mg/L}$ 时有可能导致不可逆的肾功能损害。

由此可见,尿 β_2 -MG 和 α_1 -MG 是两种较灵敏的监测顺铂肾毒性的指标,值得临床进一步观察应用。

参考文献

- 1 张兴,吴光瑛,黄维丽等.顺铂的肾毒性及 β_2 -MG 测定在肾毒性监测中的应用.癌症,1992;11(6):479
- 2 谢立平,C. Skrzek,H. Wand.顺铂肾毒性早期发病机理的初步研究.实用肿瘤杂志,1996;11(6):268
- 3 Kuhlmann MK,Burkhardt G,Kohler H. Insight into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and there clinical application [editorial].Nephrol-Dial-Transplant,1997;12(12):2478
- 4 丁大成,周际昌,贾莹莹等.顺铂肾毒性的临床多因素分析.中华肿瘤杂志,1992;14(1):64
- 5 吴先明,曹建湘. β_2 微球蛋白测定对肾脏疾病肾功能的评价.现代内科医生,1998;3(4):42
- 6 彭冬迪,李琼辉. α_1 微球蛋白与肾脏早期损害.临床荟萃,1997;12(3):97
- 7 Hayashi M,Numaguchi M,Watabe H,et al. Cisplatin induced nephrotoxicity and the protective effect of fosfomycin on it as demonstrated by using a crossover study of urinary metabolite levels. Acta-Obstet-Gynecol-Sand,1997;76(6):590