

平明显低于模型组 ($P < 0.01$), 治疗组 MMP-1 mRNA 表达水平明显高于模型组 ($P < 0.01$)。结果显示, GbE 可通过提高 MMP-1 表达和抑制 TIMP-1 表达的作用。

综上所述, 抑制 TIMP-1 表达和增强 MMP-1 表达并进一步促进 I、III 型胶原的降解是 GbE 抗肝纤维化的作用机制之一。本研究为 GbE 应用于肝纤维化的临床防治提供了理论依据。

参考文献

- 1 邵海云, 盛延良, 李颖, 等. 银杏叶提取物的药理作用及临床应用[J]. 中医中药, 2007, 34(4): 43-44
- 2 李海龙, 李红. 银杏叶提取物的神经保护作用机制的研究进展[J]. 中医药导报, 2007, 13(7): 111-112
- 3 罗燕军, 于皆平, 罗和生, 等. 银杏叶提取物对四氯化碳诱发大鼠肝纤维化的预防作用[J]. 中华消化杂志, 2004, 24(5): 307-309
- 4 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣芳, 等. 银杏叶对慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗作用[J]. 世界感染杂志, 2004, 4(3): 225-227
- 5 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(2): 324
- 6 张春兰, 石亚玲. 肝纤维化指标与病毒含量及病理的关系[J]. 肝

- 脏病学杂志, 2000, 16(4): 15
- 7 贾乐陶, 邓素兰, 潘金水. 银杏叶提取物保肝降酶作用的实验研究[J]. 江苏中医药, 2002, 23(3): 39-40
- 8 Okazaki I, Watanabe T, Hozawa S, *et al.* Molecular mechanism of the reversibility of hepatic fibrosis; with special reference to the role of matrix metalloproteinase [J]. J Gastroenterology Hepatology, 2000, 15(suppl): 26-32
- 9 卢忠明. 银杏叶提取物药理作用的生理基础及其临床应用[J]. 广西中医学院学报, 2001, 4(1): 131-133
- 10 Bridi R, Crossetti FP, Steffen VM, *et al.* The antioxidant activity of standardized extract of ginkgo biloba (EGb 761) in rats [J]. Phytother Res, 2001, 15(5): 449-451
- 11 Zhang C, Zu J, Shi H, *et al.* The effect of ginkgo biloba extract (EGb 761) on hepatic sinusoidal endothelial cells and hepatic microcirculation in CCl₄ rats [J]. Am J Chin Med, 2004, 32(1): 21-31
- 12 蕲艾提取液对免疫性肝纤维化大鼠 I、III 型胶原及基质金属蛋白酶抑制因子-1 表达的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(4): 227-228
- 13 帅峰. 中药小柴胡汤对肝纤维化大鼠 MMPs 与 TIMPsn mRNA 的影响[J]. 安徽医药, 2009, 13(2): 139-141

(收稿: 2011-06-20)

(修回: 2011-07-07)

替莫唑胺对胶质母细胞瘤化疗的临床观察

王 樑 李 刚 李宝福 冯富强 冀培刚 高国栋

摘要 **目的** 探讨胶质母细胞瘤应用替莫唑胺化疗的疗效。**方法** 回顾性分析接受替莫唑胺化疗的 31 例胶质母细胞瘤患者的临床疗效。**结果** 所有患者均接受超过 3 个周期的替莫唑胺治疗, 6 个月有效率 29.0%, 无进展生存率 64.5%。仅 1 例出现 III 度骨髓抑制。**结论** 胶质母细胞瘤手术和放射治疗后可以应用替莫唑胺化疗。

关键词 胶质母细胞瘤 替莫唑胺 化疗

Clinical Observation of Chemotherapy with Temozolomide in Glioblastoma Multiforme. Wang Liang, Li Gang, Li Baofu, Feng Fuqiang, Ji Peigang, Gao Guodong. Glioma Research and Therapy Center, Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Shaanxi 710038, China

Abstract **Objective** To discuss clinical results of chemotherapy with temozolomide in glioblastoma multiforme. **Methods** The clinical results of 31 patients underwent chemotherapy with temozolomide in glioblastoma multiforme were retrospective analyzed. **Results** All of patients completed more than 3 circle chemotherapy with temozolomide. 6-mon effective rate was 29.0%, and 6-mon progression-free survival rate was 64.5%. Only one case appeared myelosuppression. **Conclusion** Chemotherapy with temozolomide is a good choice in glioblastoma multiforme after surgical and radical therapy.

Key words Glioblastoma; Temozolomide; Chemotherapy

胶质瘤是神经系统最常见的肿瘤, 其中恶性程度

最高的胶质母细胞瘤约占胶质瘤的半数左右。胶质瘤的治疗主要以手术以及术后辅助放疗为主, 但是对于恶性程度较高的胶质母细胞瘤需要联合化疗才能得到更好的效果。替莫唑胺是目前应用最广泛的胶质瘤化疗药物之一, 笔者回顾性分析应用替莫唑胺化

作者单位: 710038 西安, 第四军医大学唐都医院神经外科胶质瘤研究治疗中心

通讯作者: 高国栋, 电子信箱: ggudong@fmmu.edu.cn

疗的胶质母细胞瘤 31 例,观察其疗效。

对象与方法

1. 对象:回顾性分析自 2005 年 1 月~2011 年 12 月笔者医院应用替莫唑胺术后化疗的原发性胶质母细胞瘤 31 例的临床结果。其中男性 18 例,女性 13 例,年龄 19~63 岁,中位年龄 48 岁。病变额叶 12 例,颞叶 8 例,顶叶 2 例,枕叶 6 例,岛叶 1 例,背侧丘脑及基底核区 2 例,所有病例均行手术次全切除或完全切除,病理诊断均为原发性多形性胶质母细胞瘤(WHO-IV)。术后在 2 个月内行放射治疗。术后未行其他化学治疗。化疗前查血常规血细胞计数及肝肾功能指标符合化疗常规要求。化疗前所有患者 KPS 评分均 >60 分。复发胶质母细胞瘤及继发胶质母细胞瘤患者未纳入本研究。

2. 治疗方案:所有患者均采用替莫唑胺标准方案进行化疗,至少进行 3 个周期化疗。第 1 周期每天给予 $150\text{mg}/\text{m}^2$,连续 5 天服药,在化疗开始第 21 天和第 28 天复查血常规,未见严重骨髓抑制反应者,从第 2 周期开始每天给予 $200\text{mg}/\text{m}^2$,连续 5 天服药,随后每周期第 21 天和第 28 天复查血常规。每天要求在早空腹服用,辅助以轻度止吐药物(甲氧氯普胺 5mg ,2 次/日),呕吐严重者给予中枢性止吐药(昂丹司琼 8mg ,2 次/日)。

3. 疗效及不良反应评价标准:所有患者开始化疗前及开始化疗后每 2 个月复查磁共振增强扫描,与按照 WHO 疗效评价系统进行疗效分析,分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD)等 4 类。按照美国国立癌症研究所(NCI)不良反应评价标准对不良反应进行评价。

结 果

所有病例均完成至少 3 个周期替莫唑胺化疗,平均完成化疗周期 5.1 个。随访时间 >11 个月,最长 28 个月。根据磁共振结果评价疗效,6 个月后所有患者均生存,其中 9 例患者肿瘤明显缩小(PR:29.0%),11 例肿瘤稳定(SD:35.5%),总有效率(CR+PR)29.0%,无进展生存率(CR+PR+SD)64.5%。12 个月后随访 3 例死亡,2 例失随访,其余 26 例肿瘤明显缩小着 5 例(PR:16.1%),肿瘤稳定者 8 例(25.0%),总有效率(CR+PR)16.1%,无进展生存率(CR+PR+SD)41.1%。

化疗期间主要不良反应主要是恶心、呕吐,少量脱发,疲倦和骨髓抑制。本组病例有 23 例发生恶心和轻微呕吐(71.0%),经对症治疗后均缓解,19 例有疲倦等(61.3%),只有 1 例发生Ⅲ度骨髓移植(3.2%),经对症处理后缓解,并继续服用替莫唑胺直至完成 6 个周期标准治疗。所有患者中均未发现肝肾肺等其他重要脏器损害。

讨 论

胶质瘤是神经系统最常见的恶性肿瘤,约占到所

有脑肿瘤的半数以上,同时约占所有原发性恶性脑肿瘤的 80% 以上。传统的胶质瘤的治疗方法是尽可能切除肿瘤后进行放疗,控制肿瘤进展,但是治疗效果一直不尽如人意,尤其是胶质母细胞瘤的 2 年生存率仅为 10%,5 年生存率几乎为 0。胶质瘤的化学治疗一直广受争议,常用的化疗药物如亚硝基脲类的尼莫司汀、司莫司汀、洛莫司汀、卡莫司汀,顺铂,长春新碱等药物以及经典的 PCV 联合方案的临床试验都没有令人信服的证据证明其有效,仅有荟萃分析的结果表明亚硝基脲类药物对胶质母细胞瘤和间变星形细胞瘤的化疗有效^[1-3]。因此化学治疗在胶质瘤中治疗的地位一直受到怀疑。

胶质细胞的生长特性具有向多向分化的特点,因此多形性胶质母细胞瘤在病理上细胞形态多样性非常显著。这也从客观上造成胶质瘤尤其是胶质母细胞瘤对放化疗都不敏感,患者的预后比较差,复发成为不可避免的恶性事件。随着替莫唑胺这一新型烷化剂的诞生,胶质瘤常规手术和放射治疗后的化学治疗又多了一个新的选择,尤其是 2005 年欧洲癌症研究与治疗组织的脑瘤与化疗组及加拿大癌症研究中心的临床试验组的试验结果发表在新英格兰杂志上,引起了所有胶质瘤研究者的关注^[4]。研究共纳入 573 例病人,结果显示,中位随访 28 个月后,放疗+替莫唑胺组中位生存期为 14.6 个月,单纯放疗组为 12.1 个月($P<0.001$,HR=0.63)。联合治疗使得病人 2 年生存率由 10.4% 提高至 26.5%。该研究无可争议地表明,在替莫唑胺联合同步放疗后继以最长达 6 周期的替莫唑胺辅助化疗,可延长病人生存期,恶性胶质瘤术后的替莫唑胺化疗成为标准治疗方案。胶质瘤的术后的化疗进入了替莫唑胺时代。随后在 2009 年研究者又更新了该实验的 5 年随访结果,结果显示替莫唑胺同步放化疗+替莫唑胺辅助化疗模式不但中位生存期显著优于单独放疗(14.6 个月 vs 12.1 个月, $P<0.001$),而且其治疗下患者的 2、3、4 和 5 年生存率也均显著优于单纯放疗^[5]。与单纯放疗相比,替莫唑胺同步放化疗即可使预后良好者达到最大获益,也能使预后不良者明显受益。健康相关生活质量的随访结果显示,该治疗模式并未影响患者的生活质量。替莫唑胺同步化放疗期间 3~4 级血液学毒性发生率也仅为 7%。替莫唑胺在恶性胶质瘤术后的应用逐步推广。

然而该实验并未将组织类型有差异的间变型星形细胞瘤和多形性胶质母细胞瘤区别研究。鉴于间

变型星形细胞瘤与胶质母细胞瘤相比自然病程有更好的预后的现实,此研究中针对胶质母细胞瘤的结果仍值得商榷。本研究回顾性研究胶质母细胞瘤次全切除或全切除及放疗后替莫唑胺标准方案化疗的结果,有助于更进一步观察替莫唑胺对胶质母细胞瘤的疗效。结果显示,经过手术和放射治疗后的胶质瘤患者采用替莫唑胺标准治疗方案取得了半年有效率 64.5% 和 1 年有效率 35.5% 的疗效。证实替莫唑胺标准治疗方案在胶质母细胞瘤单病理研究组的结果也是十分有效的。

肿瘤细胞的化疗耐药性仍然是化学治疗最大的障碍之一。研究结果表明,替莫唑胺治疗的疗效与细胞内 O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT)的活性有关,若癌细胞的 MGMT 丧失活性,则替莫唑胺的治疗就有显著成效;反之,则治疗效果较差^[6,7]。MGMT 表达与肿瘤细胞对亚硝基脲类和 TMZ 的耐药有关,是产生耐药的主要原因。同时针对胶质瘤耐药基因替莫唑胺不同的给药方法的研究也逐步的深入, TMZ 和细胞 DNA 作用形成的 O^6 -甲基鸟嘌呤被 MGMT 修复,从而耗竭 MGMT 起到一定的自身克服耐药的作用, TMZ 低剂量连服 7 天或 21 天方案较常规 5 天用药可能更好地耗竭 MGMT 而自身增敏。在 TMZ 化疗前,先给予 DDP 或 PCZ,如 DDP + TMZ, TMZ 在首次 DDP 后 24h 开始服用; PCZ + TMZ, PCZ 在 TMZ 前 1h 给药可以耗竭 MGMT,也是克服 MGMT 耐药的措施之一。

恶性胶质瘤的化学治疗是胶质瘤手术和放射治疗的很好补充,替莫唑胺治疗原发性胶质母细胞瘤具有良好的疗效。胶质母细胞瘤术后可以选择我替莫唑胺进行化疗。选择替莫唑胺不同的给药方式或联合其他化疗药物的方法是解决耐药胶质瘤的选择。

参考文献

- 1 Fine HA, Dear KB, Loeffler JS. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults [J]. *Cancer*, 1993, 71(8): 2585-2597
- 2 Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials [J]. *Lancet*, 2002, 359(9311): 1011-1018
- 3 Theeler BJ, Groves MD. High-grade gliomas [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2011, 13(4): 386-399
- 4 Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 987-996
- 5 Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5): 459-466
- 6 Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(10): 997-1003
- 7 Oh J, Sahgal A, Sanghera P, et al. Glioblastoma: patterns of recurrence and efficacy of salvage treatments [J]. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38(4): 621-625

(收稿: 2012-05-13)

(修回: 2012-06-05)

大鼠煤工尘肺及其对认知功能的影响

吕敏丽 牛小媛

摘要 **目的** 建立煤工尘肺大鼠模型,并探讨其对认知功能的影响。**方法** 取体重为 180~200g 健康雄性 Wistar 大鼠 100 只,随机分为对照组和煤尘肺组。煤尘肺组经气管灌入煤尘生理盐水悬液 1ml,对照组灌入生理盐水 1ml。分别于 8 周和 20 周进行 Morris 水迷宫实验检测其学习和记忆能力,之后取腹主动脉血做血气分析,取肺、脑组织行 HE 染色观察形态学变化,并进行肺组织胶原纤维(van gieson, VG)染色观察纤维化程度。**结果** 血气分析发现,煤尘肺组大鼠随着染尘时间延长, PaO_2 逐渐降低, $PaCO_2$ 逐渐升高;肺组织纤维化指数随病程进展逐渐增高;煤尘肺组大鼠逃避潜伏期较对照组明显延长($F=51.879, P<0.05$), 20 周大鼠的逃避潜伏期较 8 周组明显延长($F=14.603, P<0.05$);煤尘肺组大鼠穿越平台次数和跨越目标象限时间占整个游泳时间的百分率较对照组大鼠明显减少($F=30.301, P<0.05; F=28.363, P<0.05$)。**结论** 煤工尘肺大鼠肺功能降低所引起的慢性缺氧,可能是导致神经组织损伤和认知功能障碍的重要机制。

作者单位: 030001 山西医科大学第一附属医院神经内科(吕敏丽、牛小媛); 037000 山西省大同市第五人民医院(吕敏丽)

通讯作者: 牛小媛, 电子信箱: niuxiaoyuan1958@163.com