

化和细胞增殖,但 PDGF 的刺激积极地逆转了 caveolin - 1 的抗丝裂作用,caveolae 和 caveolin - 1 调节致使肌细胞增殖的 PDGF 受体信号,抑制 p42/p44MAPK 的活化从而维持细胞静止<sup>[10]</sup>。本研究 caveolin - 1 的表达与 Wam/Pbm 呈显著负相关,间接支持 caveolin - 1 在维持细胞静止及抑制气道重塑的作用。

大环内酯类抗生素具有抗炎作用,长期小剂量的大环内酯类抗生素治疗已被应用于弥漫性泛细支气管炎、慢性支气管炎、支气管哮喘等慢性气道疾病。Stamatiou 等<sup>[11]</sup>对兔气管平滑肌细胞培养时发现,阿奇霉素可诱导气道平滑肌细胞自噬,可逆性地减少平滑肌细胞的增殖,并呈剂量依赖性。可见除了抗感染及抗炎作用外,还具有抗细胞增殖作用。Stamatiou 等对人支气管平滑肌的研究也有类似的发现。罗红霉素作为新一代大环内酯类抗生素,其在哮喘中的作用已经受到关注。吴立琴等<sup>[3]</sup>研究发现,罗红霉素干预后大鼠气道重塑有所减轻,提示其抑制气道重塑的作用。本研究罗红霉素组大鼠气道重塑指标 Wat/Pbm、Wam/Pbm 高于对照组,但低于哮喘组,电镜下 caveolae 数量较少,形态较为单一,介于对照组与哮喘组之间,caveolin - 1 的表达亦高于哮喘组,由此推测罗红霉素可能通过 caveolae 及 caveolin - 1 调节与此相关的信号转导、细胞凋亡等从而抑制气道重塑。

综上所述,本研究发现 caveolae 与哮喘气道重塑的关系密切,caveolae 及 caveolin - 1 可能是抑制气道重塑的基础,罗红霉素可能通过 caveolae 而抑制气道重塑,但其具体机制目前尚不明确,有待进一步研究。

## 参考文献

- 1 Janssen LJ. Airway smooth muscle as a target in asthma and the beneficial effects of bronchial thermoplasty[J]. J Allergy (Cairo),2012,59:3784
- 2 Sowa G. Caveolae, caveolins, cavins, and endothelial cell function: new insights[J]. Front Physiol,2012,2:120
- 3 吴立琴,戴元荣,夏晓东. 磷脂酰肌醇 3 - 激酶途径对支气管哮喘大鼠气道平滑肌细胞增殖的影响及罗红霉素的干预[J]. 中华结核和呼吸杂志,2009,32(4):304 - 306
- 4 张勤勤,孙润广,李连启. caveolae 及其蛋白家族的生物学结构和功能的研究现状[J]. 北京生物医学工程,2011,30(2):219 - 220
- 5 Halayko AJ, Tran T, Gosens R. Phenotype and functional plasticity of airway smooth muscle: role of caveolae and caveolins[J]. Proc Am Thorac Soc,2008,5(1):80 - 88
- 6 Thomas CM, Smart EJ. Caveolae structure and function[J]. J Cell Mol Med,2008,12(3):796 - 809
- 7 Thyberg J, Roy J, Tran PK, et al. Expression of caveolae on the surface of rat arterial smooth muscle cells is dependent on the phenotypic state of the cells[J]. Lab Invest,1997,77(1):93 - 101
- 8 Maniatis NA, Chernaya O, Shinin V, et al. Caveolins and lung function[J]. Adv Exp Med Biol,2012,729:157 - 179
- 9 Gosens R, Dueck G, Gerthoffer WT, et al. p42/p44 MAP kinase activation is localized to caveolae - free membrane domains in airway smooth muscle[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2007,292(5):L1163 - 1172
- 10 Gosens R, Stelmack GL, Dueck G, et al. Role of caveolin - 1 in p42/p44 MAP kinase activation and proliferation of human airway smooth muscle[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2006,291(3):L523 - 534
- 11 Stamatiou R, Paraskeva E, Boukas K, et al. Azithromycin has an antiproliferative and autophagic effect on airway smooth muscle cells[J]. Eur Respir J,2009,34(3):721 - 730

(收稿日期:2013 - 07 - 05)

(修回日期:2013 - 07 - 28)

# 64 例常规全脑全脊髓放疗患者的急性血液学毒性

杨美玲 黎 静 李志强 钟 毓 王 彦 李 重 徐艳红

**摘 要 目的** 了解全脑全脊髓放疗对患者血象的影响,分析其危险因素。**方法** 回顾性地分析 64 例中枢神经系统肿瘤患者在接受全脑全脊髓放疗期间血象变化,按照下降程度分为正常、轻度抑制(Ⅰ/Ⅱ)和重度抑制(Ⅲ/Ⅳ),分析性别、年龄、诱导化疗、γ 刀、脊髓剂量与血液学毒性的相关性。**结果** 白细胞下降的发生率为 85.9%(55/64),血小板为 62.5%(40/64),血红蛋白为 29.7%(19/64),其中Ⅲ~Ⅳ级白细胞、血小板、血红蛋白为 32.8%、9.4%、1.6%。68% 的患者在放疗开始 3 周内出现白

作者单位:510010 广州军区广州总医院螺旋断层放疗中心

通讯作者:黎静,电子信箱:jameslijing@163.com

细胞减少,放疗3周后达到最低;单因素分析结果显示性别、年龄、 $\gamma$ 刀、脊髓剂量与骨髓抑制的影响差异无统计学意义,而诱导化疗患者的骨髓抑制情况较单纯放疗者重( $P < 0.05$ )。结论 全脑全脊髓照射期间出现骨髓抑制情况常见,诱导化疗可加重全中枢放疗骨髓抑制的程度,放疗期间应密切观察血象变化,发生血液学毒性时应及时处理。

**关键词** 全脑全脊髓照射 骨髓抑制 影响因素

**Haematological Toxicity in 64 Cases of Craniospinal Irradiation.** Yang Meiling, Li Jing, Li Zhiqiang, et al. Tomotherapy Center, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangdong 510010, China

**Abstract Objective** To determine the haematological toxicity of craniospinal irradiation and evaluate its risk factors. **Methods** A retrospective study involving changes in hematology during craniospinal irradiation was conducted. Patients were divided into normal / mild suppression group ( I / II ) and severe suppression group ( III / IV ) according to the decline in the degree. The correlation of gender, age, induction chemotherapy, gamma knife, radiation dose and haematological toxicity was examined. **Results** The incidence of leucopenia was 85.9% ( 55/64 ) while that of thrombocytopenia was 62.5% ( 40/64 ) and 29.7% for hemoglobin. Severe suppression of them were 32.8% , 9.4% , 1.6% . Leucopenia appeared with in 3 weeks from the beginning of radiotherapy. Chemotherapy was correlated with haematological toxicity. **Conclusion** Hematologic toxicity is normal in craniospinal irradiation. Induction chemotherapy before radiation can increase the blood toxicity. It is important to investigate the changes in hematology during radiotherapy. Hematologic toxicity should be treated in time.

**Key words** Craniospinal irradiation; Haematological toxicity; Factors

全脑全脊髓照射 (craniospinal irradiation, CSI) 主要用于治疗脑髓母细胞瘤、生殖细胞瘤和分化差的室管膜母细胞瘤等。骨髓抑制是全中枢放疗主要且常见的不良反应之一,传统的全脑全脊髓照射采用常规二维放疗,笔者所在科室从2000年7月~2012年1月采用常规放疗实施全脑全脊髓照射治疗了74例中枢神经系统肿瘤患者,现将其中具有完整血液学资料的64例急性不良反应报告如下,以期为临床的安全治疗提供依据。

### 对象与方法

1. 对象:行常规二维全脑全脊髓放疗患者,年龄5~72岁(中位年龄16.5岁),男性45例,女性19例,男女性别比例为2.37:1。诊断为髓母细胞瘤患者23例,生殖细胞瘤40例,室管膜母细胞瘤1例,所有髓母细胞瘤及室管膜母细胞瘤均经病理确诊,生殖细胞瘤患者经病理确诊12例,其余诊断根据影像学及诊断性放疗。

2. 方法:全组31病例曾行原发部位肿瘤的全切或次全切除手术,13例患者放疗前曾行 $\gamma$ 刀治疗(12例为颅内生殖细胞瘤患者,1例为髓母细胞瘤),联合化疗者35例,其中诱导化疗15例,辅助化疗20例。所有病例均行常规全脑全脊髓照射:患者取俯卧位,全脑照射以左右两侧野对穿照射,下界在C4水平,上界开放致颅骨外3cm,每照射10Gy,缩一次野,全脑照射野在Y轴方向上、下各缩小1cm,脊髓照射野采用俯卧位电子线垂直照射野,根据脊髓长度分2~3段,每段中间间隔1cm,上界为全脑射野的下界(即C2或C6、C7处),下界在脊髓圆锥部(即L2、L3处),两侧外界在椎弓根的外缘1cm处,骶骨区域采用铲形野照射,下界包括MRI显示的影膜囊下界。CSI Dt 24~36Gy,其中20例患者仅行CSI照射,余44

例行CSI+局部推量,局部推量至36.6~62.0Gy,DT 1.5~2.0Gy/次,中位分次剂量为1.8Gy,64例患者平均治疗时间为35.7天。

3. 统计学方法:以住院病例为基础,记录放疗期间监测出现的最严重骨髓抑制的情况,依据美国国立癌症研究所常用毒性标准CTC AE3.0版,差异比较应用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 骨髓抑制发生情况:全脑全脊髓放疗期间,64例患者中53例出现白细胞减少,其中减低程度为I度的有8例占12.5%,II度有26例占40.6%,III度有18例占28.1%,IV度有3例占4.7%。有40例出现血小板减少,其中减低程度为I度的有15例占23.4%,II度有19例占29.7%,III度有5例占7.8%,IV度有1例占1.6%。19例出现血红蛋白下降,I度的有11例占17.2%,II度有7例占10.9%,III度有1例占1.6%。白细胞、血小板、血红蛋白3~4级骨髓抑制分别为32.8%、9.4%、1.6%。8例(12.5%)患者因血液学毒性中断治疗,中断时间2~9天(中位5天),1例在放疗至20Gy时终止治疗,治疗中断的比率为15.6%。其余患者及时应用足量重组人粒细胞集落刺激因子后在1周内血象均恢复正常,未因骨髓抑制造成治疗中断或延误。68%的患者在放疗开始前3周时即开始白细胞下降,82%的患者在放疗3周以后达到最低水平,对应的累积放疗剂量为30Gy以上。另有8例(12.5%)患者放疗期间血象完全正常。

表 1 64 例患者全中枢放疗的血液学毒性情况[*n*(%) ]

| 分级   | 0        | I        | II       | III      | IV     |
|------|----------|----------|----------|----------|--------|
| 白细胞  | 9(14.1)  | 8(12.5)  | 26(40.6) | 18(28.1) | 3(4.7) |
| 血小板  | 24(37.5) | 15(23.4) | 19(29.7) | 5(7.8)   | 1(1.6) |
| 血红蛋白 | 45(70.3) | 11(17.2) | 7(10.9)  | 1(1.6)   | 0      |

2. 一般情况对骨髓抑制影响的单因素分析: 将 64 例患者按性别、年龄、是否诱导化疗、手术、 $\gamma$  刀、脊髓剂量大小分组, 比较组间骨髓抑制发生情况, 性别、年龄、手术、脊髓剂量是否大于 30Gy 对骨髓抑制的发生情况差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 放疗前是否化疗对骨髓抑制情况差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

3. 化疗 + 放疗与单纯放疗的血液学毒性情况: 诱导化疗组与单纯放疗组白细胞、血小板及血红蛋白 I ~ IV 度骨髓抑制发生率分别为 100%、60%、53.3% 及 67.4%、55.1%、22.4%, 两组在白细胞、血小板抑制方面差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 其中化疗组 III ~ IV 度白细胞抑制占 46.7%, III ~ IV 级血小板减抑制 20%, 单纯放疗组 III ~ IV 度白细胞抑制

28.6%, III ~ IV 度血小板抑制均为 6.1% (表 3)。

表 2 一般情况对骨髓抑制的影响

| 影响因素       | <i>n</i> | <i>P</i> (白细胞) | <i>P</i> (血小板) | <i>P</i> (血红蛋白) |
|------------|----------|----------------|----------------|-----------------|
| 性别         |          |                |                |                 |
| 男性         | 45       | 0.605          | 0.427          | 0.356           |
| 女性         | 19       |                |                |                 |
| 年龄(岁)      |          |                |                |                 |
| <18        | 38       | 0.087          | 0.683          | 0.130           |
| ≥18        | 26       |                |                |                 |
| 诱导化疗       |          |                |                |                 |
| 是          | 15       | 0.021          | 0.001          | 0.050           |
| 否          | 49       |                |                |                 |
| 手术         |          |                |                |                 |
| 是          | 30       | 0.977          | 0.904          | 0.713           |
| 否          | 34       |                |                |                 |
| $\gamma$ 刀 |          |                |                |                 |
| 是          | 51       | 0.753          | 1.000          | 0.225           |
| 否          | 13       |                |                |                 |
| 脊髓剂量≥30Gy  |          |                |                |                 |
| 是          | 49       | 0.058          | 0.752          | 0.472           |
| 否          | 15       |                |                |                 |

表 3 化疗 + 放疗与单纯放疗的血液学毒性[*n*(%) ]

| 诱导化疗 | <i>n</i> | 正常      |          |          | I ~ II   |         |          | III ~ IV |        |      |
|------|----------|---------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|--------|------|
|      |          | WBC     | PLT      | Hb       | WBC      | PLT     | Hb       | WBC      | PLT    | Hb   |
| 是    | 15       | 0       | 1(6.0)   | 7(46.7)  | 8(53.3)  | 6(40.0) | 8(53.3)  | 7(46.7)  | 3(20)  | 0    |
| 否    | 49       | 9(18.4) | 23(46.9) | 38(77.6) | 19(38.8) | 24(49)  | 10(20.4) | 14(28.6) | 3(6.1) | 1(2) |

讨 论

全脑全脊髓放疗包括全脑照射野和全脊髓照射野, 通常给予全脑 30 ~ 36Gy, 全脊髓 24 ~ 30Gy, 根据患者年龄大小适当调整, <6 岁儿童给予 18 ~ 24Gy 或者合并化疗, 肿瘤区域推量在 50 ~ 54Gy 左右。由于放疗照射范围大, 大范围骨髓在放射野内, 如胸骨、肋骨、骨盆等, 骨髓为辐射敏感组织, 骨髓血窦微循环创伤引起骨髓造血功能障碍, 抑制骨髓内细胞的增殖、成熟和释放, 因此, 全中枢放疗出现骨髓抑制常见。赵向飞等<sup>[1]</sup>报道髓母细胞瘤全中枢放疗的白细胞骨髓抑制率达 96.7%, 血小板抑制发生率为 63.3%。骨髓抑制可引发致死性感染与出血, 并限制了放疗的如期进行, 是导致放疗时间延长的首要因素<sup>[2]</sup>。本组中有 8 例患者因骨髓抑制造成治疗的中断或终止, 这可能对患者的预后产生不良影响, 严重的甚至威胁到患者的生命, 临床需引起重视。

Jeffries 等<sup>[3]</sup>在 1998 年首次综合分析了全脑全脊髓的血液学毒性, 发现 33% 放疗患者出现 III ~ IV 级

的血液学毒性, 本组骨髓抑制的总发生率达 85.9%, III ~ IV 级骨髓抑制率 32.8%, 与文献报道相符。本组中, 白细胞下降发生率最高, 其次为血小板, 血红蛋白的影响较小, 这是由于白细胞对辐射最为敏感, 其次为血小板, 而红细胞的半衰期较长, 因此短时间内红细胞并不出现明显的减少及血红蛋白的变化。从骨髓抑制发生的时间上看, 大多数患者在放疗开始 3 周内即开始出现骨髓抑制, 放疗 3 周以后出现最低值较常见, 占 82%, 4 周以后者占 32%, 提示随着放疗时间的延长, 剂量的累积, 出现重度骨髓抑制的风险越高, 在此阶段要特别关注血象。

如何减轻全中枢放疗骨髓抑制的发生鲜见于文献报道, 多数研究通过改善射野设计及采用新型放射技术如采用三维适形技术、调强技术等可避免常规放疗中因射野衔接困难出现的剂量“热点”、“冷点”, 使剂量分布的均匀性得以提高, 减轻了远期不良反应发生风险<sup>[4,5]</sup>。Thornton 等<sup>[6]</sup>报道, 用适形放疗比用常规平行对穿野的治疗计划, 正常组织受量明显减少, 3D

- CRT 治疗计划中 95% 等剂量线包括的体积比常规治疗减少 50% 以上,但是否能因此减轻血液学毒性尚无定论。因此,全中枢放疗期间密切监测血常规,尽早发现骨髓抑制,及时干预仍是目前预防重度骨髓抑制、保证放疗顺利进行的首要手段。一旦发生重度骨髓抑制后,应缩短复查血常规的间隔时间,甚至暂停放疗。

目前的研究多倾向于通过联合化疗来减少放疗的范围和剂量,特别是对年幼患者。但亦有认为化疗并无益处,化疗可导致的骨髓原始细胞的损伤,使得骨髓的应激能力下降,在一项放疗相关骨髓抑制原因分析报道里,同期化疗后放疗较单纯放疗骨髓抑制发生的相对危险度(OR 值)高达 48.6<sup>[7]</sup>。Yen 等<sup>[8]</sup>分析了 38 名颅内生殖细胞瘤全中枢放疗患者资料,患者中 26 例接受单纯放疗,12 例采用诱导化疗后联合放疗,结果显示化疗对生存期的影响没有统计学意义,却与治疗相关的毒性发生率较高有关。另一项研究对比了 80 名患者不同模式治疗后的 5 年无复发生存率,结果与前相仿<sup>[9]</sup>。本组中,经诱导化疗患者的骨髓抑制程度明显较单纯放疗者重, $P < 0.05$ ,这与 Jeffries 等<sup>[3]</sup>的报道亦是一致的。考虑化疗相关重度骨髓抑制发生的风险,笔者认为临床全脑全脊髓放疗前进行化疗应慎重选择。

全脑全脊髓照射期间出现骨髓抑制情况常见,放疗期间要密切监测血常规。诱导化疗的应用应慎重,以降低重度骨髓抑制发生的风险,对出现重度骨髓

抑制的患者,经对症处理后大多数患者均可恢复正常。

### 参考文献

- 1 赵向飞,康静波,聂青,等.髓母细胞瘤患者全脑全脊髓放疗的血液学毒性观察[J]. 军事医学,2012,36(5):385-387
- 2 Paulino AC, Wen BC, Mayr NA, *et al.* Protracted radiotherapy treatment duration in medulloblastoma[J]. Am J Clin Oncol, 2003, 26(1): 55-59
- 3 Jeffries S, Rajan B, Ashely S, *et al.* Haematological toxicity of cranio-spinal irradiation[J]. Radiother Oncol, 1998, 48(1): 23-27
- 4 徐韬,古模发,李群,等.一种新型全脑全脊髓放疗技术[J]. 中国神经肿瘤杂志,2008, 6(1): 48-51
- 5 Sakanaka K, Mizowaki T, Hiraoka M. Dosimetric advantage of intensity-modulated radiotherapy for whole ventricles in the treatment of localized intracranial germinoma. [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82(2): 273-280
- 6 Thornton AF, Hegarty TJ, Ten Haken RK, *et al.* Three-dimensional treatment planning of astrocytomas: a dosimetric study of cerebral irradiation[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 20(6): 1309-1315
- 7 Mac MM, Lamborn K, Khan W, *et al.* Radiotherapy-associated neutropenia and thrombocytopenia: analysis of risk factors and development of a predictive model[J]. Blood, 1997, 89(7): 2303-2310
- 8 Yen SH, Chen YW, Huang PI, *et al.* Optimal treatment for intracranial germinoma: can we lower radiation dose without chemotherapy? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(4): 980-987
- 9 Chen YW, Huang PI, Ho DM, *et al.* Change in treatment strategy for intracranial germinoma: long-term follow-up experience at a single institute[J]. Cancer, 2012, 118(10): 2752-2762

(收稿日期:2013-07-15)

(修回日期:2013-07-24)

## 培哌普利联合胺碘酮治疗阵发性心房颤动的 Meta 分析

唐其柱 袁潇频 刘文卫

**摘要** **目的** 评价培哌普利联合胺碘酮与单独使用胺碘酮治疗阵发性心房颤动的疗效。**方法** 计算机检索 Embase、Medline、PubMed、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、万方数据库 2001~2013 年中关于培哌普利联合胺碘酮治疗阵发性心房颤动的随机对照研究,依据纳入、排除标准选择文献,对纳入文献中的参考文献进行筛选,对文献质量进行严格评价和资料提取,对符合质量标准的 RCT 采用 Review Manager 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** Meta 分析显示,培哌普利联合胺碘酮后对心房颤动患者窦律维持的 OR 为 2.54 (95% CI: 1.83~3.53,  $P = 0.000$ ),左心房内径比单纯胺碘酮组减少 0.31 (95% CI: 0.07~0.56,  $P = 0.010$ )。**结论** 心房颤动患者联合服用培哌普利与胺碘酮可降低心房颤动发生率及复发率,并更好的维持窦律,同时,对延缓心房颤动患者左心房扩大及改善心功能均有一定作用。

**关键词** 培哌普利 胺碘酮 心房颤动 Meta 分析

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科(唐其柱、袁潇频);441000 湖北省襄阳市中心医院心内科(袁潇频、刘文卫)

通讯作者:刘文卫,医学博士,教授、主任医师、硕士生导师,电子信箱:liuwenwei@medmail.com.cn