

survivin 的表达依次增强,可以推测 survivin 与腮腺肿瘤的发生、发展有密切关系,对肿瘤的早期诊断具有潜在价值。由于 survivin 在腮腺正常组织中不表达,日后也可利用基因靶向治疗腮腺恶性肿瘤。

本研究同时对腮腺恶性肿瘤的 survivin 表达作了分析,发现 survivin 的阳性表达率与患者的年龄、性别及淋巴结转移无相关性,但与肿瘤的直径、TNM 分期及肿瘤的恶性程度等显著相关。肿瘤的直径越大,临床分期越晚,肿瘤的恶性程度越高则 survivin 的表达阳性率越高,survivin 的基因检测有利于对腮腺恶性肿瘤早诊断、早治疗。

综上所述,survivin 在腮腺肿瘤的发生、发展过程中发挥着重要作用,进一步明确其作用机制后可对腮腺肿瘤的诊断、基因靶向治疗及肿瘤预后评估提供新的选择。

参考文献

- 1 马大权. 腮腺肿瘤治疗探讨[J]. 中华口腔医学杂志, 2003, 38(2): 74-75
- 2 Nagliati M, Bolner A, Vanoni V, *et al.* Surgery and radiotherapy in the treatment of malignant parotid tumors: a retrospective multicenter study[J]. Tumori, 2009, 95(4): 442-448
- 3 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会涎腺疾病学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤外科专业委员会涎腺肿瘤协作组. 涎腺肿瘤的诊断和治疗指南[J]. 中华口腔医学杂志, 2010, 45(3): 131-134
- 4 Chandana SR, Conley BA. Salivary gland cancers: current treatments, molecular characteristics and new therapies[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8(4): 645-652

- 5 Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. Nat Med, 1997, 3(8): 917-921
- 6 Li F. Survivin study: what is the next wave? [J]. J Cell Physiol, 2003, 197(1): 8-29
- 7 Mita AC, Mita MM, Nawrocki ST, *et al.* Survivin: key regulator of mitosis and apoptosis and novel target for cancer therapeutics[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(16): 5000-5005
- 8 Li F, Ambrosini G, Chu EY, *et al.* Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin[J]. Nature, 1998, 396(6711): 580-584
- 9 Duffy MJ, O'Donovan N, Brennan DJ, *et al.* Survivin: a promising tumor biomarker[J]. Cancer Lett, 2007, 249(1): 49-60
- 10 Nikitakis NG, Scheper MA, Papanikolaou VS, *et al.* Immunohistochemical expression of the oncogenic molecules active Stat3 and survivin in benign and malignant salivary gland tumors[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2009, 107(6): 837-843
- 11 Yang Y, Zhu J, Gou H, *et al.* Clinical significance of Cox-2, Survivin and Bcl-2 expression in hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Med Oncol, 2011, 28(3): 796-803
- 12 Branca M, Giorgi C, Santini D, *et al.* Survivin as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus and a predictor of virus clearance and prognosis in cervical cancer[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 124(1): 113-121
- 13 Nassar A, Lawson D, Cotsonis G, *et al.* Survivin and caspase-3 expression in breast cancer: correlation with prognostic parameters, proliferation, angiogenesis, and outcome [J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2008, 16(2): 113-120

(收稿日期: 2013-11-06)

(修回日期: 2013-12-05)

立体定向放疗挽救治疗全脑放疗后颅内失败的脑转移瘤患者的临床观察

于 兰 徐 辉 王 刚 张佩娟 韩淑红

摘 要 目的 观察立体定向放疗(SRS)治疗全脑放疗后颅内失败的脑转移瘤的颅内无进展生存时间、总生存时间、预后影响因素以及不良反应,探讨 SRS 对全脑放疗后颅内失败的脑转移瘤的挽救治疗作用。**方法** 2007 年 9 月~2011 年 4 月笔者医院收治的 51 例全脑放疗后颅内失败的脑转移瘤患者接受颅脑挽救性 SRS。**结果** 全组患者近期有效率为 80.4%,中位颅内无进展生存时间 7.4 个月,1、2 年的颅内无进展生存率 41.2%、19.6%,中位生存时间 9.1 个月,1、2 年生存率分别是 25.5%、15.7%。单因素分析显示:KPS 评分、RPA 分级、总靶体积为疾病进展时间预测因素(P 均 < 0.05);而 KPS 评分、RPA 分级、原发病、总靶体积、颅外病变情况、WBRT 治疗后与 SRT 治疗间隔时间是生存时间预测因素(P 均 < 0.05)。多因素分析仅 RPA 分级

作者单位:266042 青岛市肿瘤医院放疗科(于兰、韩淑红);青岛市中心医院手术室(徐辉),放疗中心(王刚);青岛市肿瘤医院影像科(张佩娟)

通讯作者:韩淑红,电子信箱:shuhonghan@126.com

与颅内无进展生存时间相关,总靶体积和 KPS 评分与生存相关。不良反应患者均可耐受。**结论** 立体定向放疗挽救治疗全脑放疗颅内失败的脑转移瘤可获得较长的颅内无进展生存和生存时间,不良反应轻,是一种安全有效地治疗手段。

关键词 脑转移瘤 放射疗法 立体定向放射治疗 全脑放疗

[中图分类号] R739.4 [文献标识码] A

Clinical Observation of Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases after Failure of Whole Brain Radiation Therapy. Yu Lan, Xu Hui, Wang Gang, et al. Qingdao Tumor Hospital, Shandong 266042, China

Abstract Objective To investigate time to local failure (TTF), overall survival (OS) and toxicity of stereotactic radiosurgery (SRS) for brain metastases (BM) after failure of whole brain radiation therapy (WBRT). **Methods** From September 2007 to April 2011, totally 51 patients with BM after failure of WBRT were treated with SRS. **Results** The objective response rate was 80.4%. The median TTF was 7.4 months, whereas the median OS was 9.1 months. The 1-year, 2-year TTF and OS rates were 41.2%, 19.6% and 25.5%, 15.7%. Univariate analysis showed that the KPS score, RPA class and total target volume were predictive factors for TTF ($P < 0.05$). The KPS score, RPA class, total target volume, RPA class, the status of extracranial metastases and Interval from the end of WBRT to SRS were predictive factors for OS of the patients ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that RPA class was prognosis factor for TTF ($P < 0.05$) and total target volume and KPS score were prognosis factor for OS. The central nervous system toxicity was milder and all were well-tolerated. **Conclusion** SRS was effective and safe for patients with BM after failure of WBRT. This therapy can improve the clinical median time to LF and OS of the disease.

Key words Brain metastases; Radiation therapy; Stereotactic radiosurgery; Whole brain radiation therapy

约 20% ~ 40% 的恶性肿瘤可发生脑转移^[1]。全脑放疗 (whole brain radiation therapy, WBRT) 是脑转移瘤的标准治疗,但由于受正常脑组织耐受量的限制而作用局限,仍有 30% ~ 50% 的患者死于颅内肿瘤未控制或者复发^[2]。立体定向放疗 (stereotactic radiosurgery, SRS) 技术及其设备的出现和普及,提高了肿瘤的受照剂量,而且对正常组织损伤小,目前广泛应用于脑转移瘤的治疗。本研究通过观察 SRS 治疗 WBRT 后颅内失败的脑转移瘤患者的颅内无进展生存时间、总生存时间、预后影响因素以及不良反应,探讨 SRS 对 WBRT 后颅内失败的脑转移瘤的挽救治疗作用。

材料与方法

1. 一般资料:2007 年 9 月 ~ 2011 年 4 月笔者医院收治的 WBRT 后颅内失败的脑转移瘤患者 51 例,均符合以下条件:①原发肿瘤经病理学确诊;②脑转移瘤病灶经头颅 MRI 确诊;③颅内病灶未行手术;④脑转移瘤病灶最大径 ≤ 4 cm;⑤肝肾功能正常;⑥有可客观测量的脑转移瘤病灶;⑦患者均知情同意。其中男性 29 例,女性 22 例;患者年龄 28 ~ 84 岁,中位年龄 57 岁,其中 < 65 岁 32 例, ≥ 65 岁 19 例;KPS 评分 < 70 分 27 例, ≥ 70 分 24 例;单发病灶 9 例, 2 ~ 4 个病灶 27 例, > 4 个病灶 15 例,共 195 个病灶,中位病灶体积 0.55 ml;脑转移瘤总靶体积 $< 15.0 \text{ cm}^3$ 20 例, $\geq 15.0 \text{ cm}^3$ 31 例;WBRT 结束至 SRT 间隔时间 < 6 个月 22 例, ≥ 6 个月 29 例;原发非小细胞肺癌 14 例,小细胞肺癌 13 例,乳腺癌 10 例,消化道肿瘤 8 例,黑色素瘤 3 例,肾癌 3 例。所有患者以美国放射治疗肿瘤协作组 (RTOG) 的脑转移预后分级 (recursive partitioning a-

nalyses classes, RPA) 进行分级^[3]。RPA 1 级 10 例, 2 级 32 例, 3 级 9 例;5 例患者无颅外病变, 46 例患者合并颅外病变, 28 例颅外病变进展, 18 例颅外病变稳定, 病变稳定时间定义为 SRS 治疗前后 2 个月^[4]。

2. 治疗方法:SRS 为局部麻醉下钛合金头架固定方式,采用头颅增强 MRI 定位,大体肿瘤体积 (gross tumor volume, GTV) 为头颅增强 MRI 上通过 T_1 WI 和 Flair 确定的脑转移瘤。GTV 外放 5 mm 形成计划靶区 (planning target volume, PTV), 40% ~ 60% 等剂量线涵盖 PTV, 靶区周边平均剂量 10 ~ 24 Gy, 单次完成, 中位剂量 18 Gy。SRS 计划的设计过程由肿瘤放疗医师及放射物理师参与。治疗计划执行以及放疗实施均采用深圳 LUNA-260 月亮神全身伽玛刀设备。放疗期间根据病情变化给予甘露醇及地塞米松静脉滴注减轻患者颅脑放疗反应。全部患者均按计划完成放疗。

3. 疗效观察:治疗后定期随访,患者在 SRS 结束后 2 个月行头颅 MRI 增强检查,以后每 3 个月行头颅增强 MRI 检查 1 次。计算患者 1、2 年的颅内无进展生存率以及总生存率。颅内进展定义为颅内局部进展 (MRI 显示脑转移瘤病灶增大超过 25%) 或颅内远处转移 (出现新的脑转移瘤病灶或 40% 等剂量线以外病灶增大)。近期疗效据 RECIST 实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、无变化 (NC) 和病情进展 (PD) 4 个等级。近期有效 (RR) 率为完全缓解 (CR) 率 + 部分缓解 (PR) 率。生存时间定义为自 SRS 治疗开始至患者死亡或某次随访结束。患者至末次随访或死亡未出现颅内病灶增大或无新发病灶出现定义为无颅内进展。

4. 不良反应评价:采用美国放射肿瘤协作组 (RTOG) 急性放射损伤分级为评价标准评价急性及晚期不良反应放射反应。

5. 统计学方法:使用 SPSS 17.0 统计软件,计数资料组间比较用 χ^2 检验。颅脑无进展生存时间分析采用 *Kaplan - Meier* 生存曲线, *Log - rank* 检验分析组间差异,多因素分析采用 *Cox* 回归模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 近期疗效:本组 51 例患者全部完成治疗,均可评价疗效。颅内病灶的疗效为 CR 6 例,PR 35 例,SD 8 例,PD 2 例,RR 为 80.4% (41/51)。
2. 颅内无进展生存时间:患者随访时间 2 ~ 30 个

月,随访率 100%,中位随访时间 18.4 个月。全组患者中位颅内无进展生存时间 7.4 个月,1、2 年的颅内无进展生存率分别为 41.2%、19.6%。43 例颅内进展患者中 7 例为颅内局部失败,28 例为颅内远处转移,8 为颅内局部失败 + 颅内远处转移,其中 38 例患者接受了进步 SRS 挽救治疗。单因素分析结果显示,KPS 评分、RPA 分级、总靶体积为疾病进展时间预测因素(P 均 < 0.05),详见表 1。多因素分析仅显示 RPA 分级与颅内无进展生存时间相关(表 2)。

表 1 51 例脑转移瘤患者 *Log - rank* 法单因素预后分析结果

因素	<i>n</i>	中位颅内无进展生存时间(月)	χ^2	<i>P</i>	中位生存时间(月)	χ^2	<i>P</i>
性别			0.016	0.901		0.236	0.627
男性	29	7.1			9.0		
女性	22	9.1			9.1		
年龄(岁)			1	0.371		0.993	0.319
<65	32	7.4			9.3		
≥65	19	6.1			8.0		
KPS 评分(分)			4.877	0.027		5.170	0.023
<70	27	5.1			5.2		
≥70	24	12			9.9		
脑转移灶数目(个)			4.067	0.131		5.840	0.054
单发	9	12			12.2		
2~4	27	9.3			9.8		
>4	15	5.3			6.7		
总靶体积(cm^3)			5.170	0.024		6.212	0.013
<15	20	12.2			10.9		
≥15	31	6.0			7.1		
WBRT 结束与 SRT 间隔时间			0.218	0.641		7.535	0.006
<6 个月	22	6.0			7.0		
≥6 个月	29	9.8			9.9		
原发灶			9.225	0.100		16.357	0.006
非小细胞肺癌	14	6.0			9.3		
小细胞肺癌	13	5.3			6.1		
乳腺癌	10	13.0			10.5		
消化道肿瘤	8	5.6			6.7		
黑色素瘤	3	12.2			12.2		
肾癌	3	9.1			11.0		
RPA 分级			8.834	0.012		11.207	0.004
1 级	10	11.0			13.0		
2 级	32	9.0			9.3		
3 级	9	6.7			5.1		
颅外病变			0.223	0.637		5.110	0.024
进展	28	6.1			8.0		
稳定或无	23	12.0			10.5		

3. 生存时间:全组患者中位生存时间 9.1 个月,1、2 年生存率分别是 25.5%、15.7%。45 例患者死于随访结束前,21 例死于颅内进展,11 例死于颅外病变,9 例死于原发病变,4 例死于其他并发症(肺部感染、心血管疾病等)。41 例患者在 SRS 后接受了全身

系统治疗。单因素分析结果显示,KPS 评分、RPA 分级、原发病、总靶体积、颅外病变情况、WBRT 治疗后与 SRT 治疗间隔时间是生存时间预测因素(P 均 < 0.05 ,表 1)。多因素分析显示总靶体积和 KPS 评分与生存相关(表 2)。

表 2 51 例脑转移瘤患者 Cox 模型多因素预后分析结果

因素	颅内无进展生存时间			生存时间		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
KPS 评分	0.586	0.260 ~ 1.318	0.196	0.448	0.231 ~ 0.698	0.042
总靶体积	1.596	0.874 ~ 2.912	0.128	1.925	1.013 ~ 3.660	0.046
WBRT 结束与 SRT 间隔时间	1.391	0.641 ~ 3.091	0.404	0.503	0.240 ~ 1.053	0.068
原发灶	0.927	0.745 ~ 1.154	0.498	0.989	0.793 ~ 1.234	0.922
RPA 分级	2.584	1.476 ~ 4.523	0.001	1.675	0.907 ~ 3.093	0.099
颅外病变	1.086	0.311 ~ 2.105	0.299	1.399	0.708 ~ 2.764	0.334

4. 患者不良反应:患者不良反应主要表现为头痛、头晕、恶心、呕吐等中枢神经系统反应,其中 13 例患者出现Ⅰ~Ⅱ度中枢神经系统反应,3 例患者出现Ⅲ~Ⅳ度中枢神经系统反应,无放射性脑坏死发生。给予患者甘露醇及地塞米松静脉滴注后患者症状均可缓解。

讨 论

目前随着肿瘤的早期诊断以及肿瘤治疗手段的提高,患者的生存时间延长,从而脑转移瘤的发生率也增高。WBRT 是目前常用的初始治疗脑转移瘤方法。WBRT 治疗后颅内失败的脑转移瘤挽救治疗方法主要有再次 WBRT、手术、立体定向放疗(SRS)和化疗^[5-7]。由于受正常脑组织耐受量的限制,WBRT 治疗后颅内失败的患者再接受 WBRT 的疗效差、生存时间短,而且再行 WBRT 可导致严重并发症^[5,8]。而手术治疗仅限于用于单发转移瘤以及可耐受手术的患者,化疗对脑转移瘤疗效低。而 SRS 以其剂量优势及较低的不良反应,被认为是治疗 WBRT 治疗后失败的脑转移瘤的一种较好选择。

本研究中患者自 SRS 治疗开始的中位颅内无进展生存时间 7.4 个月,中位生存时间为 9.1 个月,而文献报道的重复 WBRT 治疗以及不治疗的脑转移瘤患者生存仅为 1~5 个月^[9,10]。Hanssens 等^[11]报道伽玛刀挽救治疗复发的脑转移瘤的中位无进展生存时间 7.5 个月,中位生存时间为 9.6 个月。Chao 等^[12]对 111 例脑转移瘤患者行 SRS 挽救治疗的中位生存时间为 9.9 个月,均与本组结果相似。本组患者的 1、2 年颅内无进展生存率及生存率分别为 41.2%、19.6% 和 25.5%、15.7%。而 Yomo 等^[13]对 77 例 SRS 挽救治疗 WBRT 失败的脑转移瘤患者的回顾性分析结果显示,患者中位生存时间 8.2 个月,1、2 年颅内无进展生存率及生存率分别为 76.6%、57.9% 和 41.0%、11.0%,与本组结果有差异,可能与不同研究组患者临床资料以及治疗剂量等不同有关,但均明显高于重复 WBRT 治疗以及不治疗的脑

转移瘤患者生存。提示对 WBRT 后颅内失败的脑转移瘤患者采用挽救性 SRS 治疗可取的较良好的局部控制率和生存率。

本组单因素分析年龄、性别、原发灶与疾病进展时间以及生存时间无关。这与 Hanssens 等^[11]报道的相似。而 KPS 评分、RPA 分级、总靶体积为疾病进展时间预测因素,KPS 评分、RPA 分级、原发病、总靶体积、颅外病变情况、WBRT 结束后与 SRS 治疗间隔时间是生存时间预测因素。目前对于脑转移瘤总靶体积及脑转移数目是否影响预后存在争议。本研究显示总靶体积与生存相关,这与文献报道的一致。Hanssens 等^[11]报道认为脑转移瘤数目与生存相关,而有较多文献认为脑转移数目并不是预后因素,这与本组结果一致^[14]。

Caballero 等对 310 例脑转移瘤患者生存预后分析显示脑转移数目不同者生存有差异,单发者生存时间 12.0 个月,多发者 7.9 个月,但差异无统计学意义,这与本研究结果一致。本研究中多因素分析仅总靶体积与 KPS 评分生存有关,RPA 与颅内局部进展生存有关。而其他学者报道与生存有关的的因素包括年龄、肿瘤体积、WBRT 治疗后与 SRT 治疗间隔时间、颅外病变控制情况、诊断原发灶和脑转移的间隔等。分析原因可能与本组病例数较少以及不同研究组患者构成因素不同有关。

本研究中患者不良反应较轻,主要为头痛、头晕、恶心、呕吐等中枢神经系统反应。其中 13 例患者出现Ⅰ~Ⅱ度中枢神经系统反应,3 例患者出现Ⅲ~Ⅳ度中枢神经系统反应,无放射性脑坏死发生。Kelly 等^[4]采用 SRS 治疗复发的脑转移瘤患者,3 级或以上的不良反应发生率为 0~7%。Harris 等对 47 例 WBRT 后失败的 SCLC 脑转移瘤患者行 SRS 挽救治疗研究显示,3 例患者出现明显毒性反应,2 例出现放射性脑坏死。可见 SRS 挽救治疗全脑放疗失败的脑转移瘤具有较低的不良反应。

SRS 以其剂量分布特点,提高了肿瘤的受照剂

量,并且可以提高患者生存和生活质量,尤其是对于<5个脑转移病灶,被认为是一种治疗脑转移瘤的有效选择。Lal等研究对于1~3个脑转移瘤患者的研究显示,1~3个脑转移瘤采用单纯SRS和WBRT+SRS无生存差异,且WBRT+SRS组的不良反应高于单纯SRS组,因此建议对于单发以及少发脑转移瘤初始治疗可选用SRS。但是有些医疗机构因为条件所限没有SRS治疗设备,被迫选用普通外照射进行WBRT也是当前存在的现实情况从而导致部分脑转移瘤患者全脑放疗后颅内失败。本研究可能提示单发或者少发的脑转移瘤初始治疗选用SRS比失败后采用SRS补救治疗效果更好。

本研究结果显示出与国内外研究相似疗效,SRS挽救治疗WBRT失败的脑转移瘤患者表现出较长的颅内无进展生存时间以及总生存时间,且不良反应可以接受,这表明SRS是治疗脑转移瘤的一种安全有效的治疗手段。对于远期疗效以及不良反应,尚需进行深入的研究。

参考文献

- 1 Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, *et al.* A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(3): 519-526
- 2 于兰,张小涛,张真,等.立体定向放疗联合全脑放疗和福莫司汀治疗脑转移瘤的临床观察[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(10): 718-721
- 3 Gaspar LE, Scott C, Murray K, *et al.* Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(4): 1001-1006
- 4 Kelly PJ, Lin NU, Claus EB, *et al.* Salvage stereotactic radiosurgery for breast cancer[J]. *Brain Metastases Cancer*, 2012, 118(8): 2014-2020
- 5 Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, *et al.* Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 34(3): 585-590
- 6 Kwon KY, Kong DS, Lee JI, *et al.* Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007, 109(2): 132-137
- 7 van den Bent MJ. The role of chemotherapy in brain metastases[J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(15): 2114-2120
- 8 Maranzani E, Trippa F, Pacchiarini D, *et al.* Reirradiation of brain metastases and metastatic spinal cord compression: clinical practice suggestions[J]. *Tumori*, 2005, 91(4): 325-330
- 9 Son CH, Jimenez R, Niemierko A, *et al.* Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2): e167-e172
- 10 Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases: results and effects of re-irradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 15(2): 433-437
- 11 Hanssens P, Karlsson B, Vashu R, *et al.* Salvage treatment of distant recurrent brain metastases with Gamma knife surgery[J]. *Acta Neurochir*, 2012, 154(2): 285-290
- 12 Chao TS, Barnett GH, Vogelbaum MA, *et al.* Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy[J]. *Cancer*, 2008, 113(8): 2198-2204
- 13 Yomo S, Hayashi M. The efficacy and limitations of stereotactic radiosurgery as a salvage treatment after failed whole brain radiotherapy for brain metastases[J]. *J Neuro Oncol*, 2013, 113(3): 459-465
- 14 James LF, Sachin B, Sumit K, *et al.* Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases: an institutional retrospective analysis of survival[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76(5): 1486-1492

(收稿日期:2013-11-26)

(修回日期:2013-12-02)

广东菲牛蛭中有效抗凝物质的分离纯化

卢舒凡 李庆国 许淑芹

摘要 目的 从广东菲牛蛭鲜体中分离纯化有效抗凝物质,并对其生化性质进行测定。方法 用水提醇沉、离子交换、反相层析法等分离纯化广东菲牛蛭中的抗凝物质,用SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳测定其蛋白的分子质量,并运用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS/MS)进行分析。结果 从广东菲牛蛭中分离出得到一种电泳纯的活性多肽,其相对分子质量为19.2kDa。所得菲牛蛭抗凝活性多肽每克蛋白所含单位抗凝活性 ≥ 2548000 ATU,活性回收率约为53%。结论 从广东菲牛蛭鲜体中分离出的活性抗凝多肽对凝血酶具有极强的抑制作用,开发应用前景广阔。

基金项目:广东省科技计划项目(2010A030100010);广州中医药大学校级科研基金资助项目

作者单位:510006 广州中医药大学中药学院

通讯作者:李庆国,副教授、硕士生导师,电子信箱:lqg8512@gzhtcm.edu.cn