

无法做生存曲线的图示,但在Ⅲ~Ⅳ期中H2A阴性和H2A阳性表达对患者生存的影响显而易见。(3) Spearman相关分析结果显示,H2A的表达强度与TNM分期呈负相关($r = -0.242, P = 0.026$)。TNM分期越早,H2A表达的越活跃,表达强度越高。总结以上分析结果,H2A的低表达则常常预示着TNM分期晚,更趋于恶性,并且在TNMⅢ~Ⅳ期中H2A的低表达预示着生存率更低。随着样本的积累和随访时间的延续,可能进一步明确H2A对患者预后的影响。因此H2A蛋白的表达可能成为对乳腺癌恶性潜能甄别的指标。

当前在上海地区,乳腺癌诊断时分期约1/3为I期患者,II期患者接近50%,III、IV期患者合计约占15%。对比美国相关资料,其主要差别在于美国I期患者所占比例低10%^[3],因此患者诊断时的分期还有提早的空间。并且也为我们今后的研究及临床工作提出了新的目标和挑战。希望今后继续严密随访,获得更多的临床数据,深入研究H2A蛋白及其不同结构修饰方式的相关分子机制,更早地发现、诊断乳腺癌,确切地评估预后。

参考文献

- 1 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base N0. 10. [EB/OL]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 10/05/2013
- 2 张敏璐,黄哲宙,郑莹. 中国2008年女性乳腺癌发病、死亡和患病情况的估计及预测[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(10): 1049-1051
- 3 郑莹,吴春晓,张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(8): 561-569
- 4 冯川,田杰. 组蛋白乙酰化对细胞分化的调控及其机制[J]. 国际

- 遗传学杂志, 2009, 32(1): 32-36
- 5 Krusche CA, Wufing P, Kersting C, et al. Histone deacetylase-1 and -3 protein expression in human breast cancer: a tissue microarray analysis[J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 90(1): 15-23
- 6 黄强,谢明均. 组蛋白去乙酰化与乳腺癌的影响研究进展[J]. 西南军医, 2013, 15(3): 288-291
- 7 张志华,刘鹏,赵蕾,等. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂抗血管新生机制的体内研究[J]. 江苏医药, 2013, 39(14): 1630-1632, 封3
- 8 Fuino L, Bali P, Wittmann S, et al. Histone deacetylase inhibitor LAQ824 down-regulates Her-2 and sensitizes human breast cancer cells to trastuzumab, taxotere, gemcitabine, and epothilone B[J]. Mol cancer Ther, 2003, 2(10): 971-984
- 9 Cheung N, Chan LC, Thompson A, et al. Protein arginine methyltransferase dependent oncogenesis[J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(10): 1208-1215
- 10 Mathioudaki K, Papadokostopoulou A, Scorilas A, et al. The PRMT1 gene expression pattern in colon cancer[J]. Br J Cancer, 2008, 99(12): 2094-2099
- 11 谢洪强,张轶文,张伟,等. 组蛋白甲基化调控淋巴瘤PRDM1基因表达的研究[J]. 内科理论与实践, 2011, 6(1): 44-47
- 12 赵俊龙,秦鸿雁,韩骅. 组蛋白甲基转移酶的研究进展[J]. 国际遗传学杂志, 2011, 34(3): 141-147
- 13 Wang GG, Song JK, Wang ZX, et al. Haematopoietic malignancies caused by dysregulation of achromatin-binding PHD finger[J]. Nature, 2009, 459(11): 847-851
- 14 Lu J, Wei Q, Bondy ML, et al. Genetic variants in the H2AFX promoter region are associated with risk of sporadic breast cancer in non-Hispanic white women aged < or = 55 years [J]. Breast Cancer Res Treat, 2008, 110(2): 357-366
- 15 陈丽萍,朱小年. DNA损伤修复过程中H2AX磷酸化的调控及其意义[J]. 癌变·畸变·突变, 2011, 23(2): 148-151

(收稿日期: 2014-03-27)

(修回日期: 2014-04-16)

抗菌骨修复材料 HAPw/n - ZnO 在拔牙位点保存中的实验研究

李 洋 王 刚 金建烽 袁艳波 张文云 黄明华 陈庆华

摘 要 目的 探讨局部应用 HAPw/n - ZnO 对兔拔牙创愈合的影响。**方法** 选用健康大耳白兔 45 只,雌雄不限,随机分为实验组(HAPw/n - ZnO)15 只、阳性对照组(Bio - oss 骨粉组)15 只和阴性对照组(空白组)15 只;拔除右下颌中切牙后,实验组即刻植入 HAPw/n - ZnO 复合材料,阳性对照组植入 Bio - oss 骨粉,阴性对照组不作任何处理,术后于 1、2、4、8、12 周分别处死 3

基金项目:国家自然科学基金资助项目(619220120058)

作者单位:650032 中国人民解放军成都军区昆明总医院口腔科、昆明医科大学教学医院(李洋、王刚、金建烽、袁艳波、张文云);650041 昆明理工大学(张文云、黄明华、陈庆华)

通讯作者:张文云,博士,主任医师,电子信箱:wenyunzh88@126.com

只兔子,行大体观察、影像学观察及组织病理学观察。**结果** 实验组与阴性对照组,阳性对照组与阴性对照组之间剩余牙槽嵴相对长度的比较有统计学意义($P < 0.05$),而实验组与阳性对照组之间剩余牙槽嵴相对长度的差异无统计学意义($P > 0.05$)。组织学结果显示实验组和阳性对照组比同期阴性对照组的成骨活跃且新生骨成熟度高,实验组与阳性对照组间无明显差别。**结论** 局部应用 HAPw/n - ZnO 复合材料或 Bio - oss 骨粉均具有保存拔牙后剩余牙槽嵴长度的作用,HAPw/n - ZnO 复合材料可单独应用于拔牙位点保存的骨移植材料。

关键词 拔牙位点保存 骨修复材料 HAPw/n - ZnO Bio - oss 骨粉

[中图分类号] R78 [文献标识码] A

Experiment Research of Antibacterial Bone Repair Materials HAPw/n - ZnO at a Tooth Site Preservation. Li Yang, Wang Gang, Jin Jianfeng, et al. Department of Stomatology, Kunming General Hospital of PLA, Teaching Hospital of Kunming Medical University, Yunnan 650032, China

Abstract Objective To investigate the effects of local application HAPw/n - ZnO on healing after tooth extraction in rabbits. **Methods** Totally 45 rabbits, male and female unlimited, were divided into experimental groups (HAPw/n - ZnO), positive control groups (Bio - oss) and the negative control group (The blank) (15 rabbits/in each group). Rabbits in experimental groups were immediately implanted HAPw/n - ZnO in extraction sockets of the mandibular incisor, Bio - oss in positive control groups. Nothing was made in negative control group. The clinical, the radiology, and the histopathological were then observed and analyzed at 1, 2, 4, 8 and 12 weeks postoperative. **Results** Compared with the negative control groups, the relative length of residual alveolar ridge of the experimental groups and the negative control groups was statistical significance ($P < 0.05$), but no statistical significance ($P > 0.05$) between the experimental groups and positive control groups. Histological results revealed that in the same period the osteogenesis active and the new bone's maturation of the experimental groups and the positive control groups was higher than the negative control groups, but there was no evident difference between experimental groups and the positive control groups. **Conclusion** HAPw/n - ZnO and Bio - oss have the effect of protecting the residual alveolar ridge. HAPw/n - ZnO can be applied alone in the tooth extraction sites preservation.

Key words Tooth sites preservation; Bone repair materials; HAPw/n - ZnO; Bio - oss

长久以来牙槽嵴的吸收被认为是拔牙后不可避免的结果,并且一些较复杂的病例往往涉及上颌窦或鼻腔,这种情况下需先行广泛的骨重建手术如上颌窦提升术、牙槽嵴增高术等后才能进行传统或种植修复,但由于涉及适应证的范围、手术创伤的范围及植骨来源等问题且修复效果也无法预期,患者多半也无法接受。本实验通过在拔牙窝内植入纳米氧化锌 - 羟基磷灰石晶须(HAPw/n - ZnO)复合材料来保存拔牙后剩余牙槽嵴的骨量。本实验所用的羟基磷灰石晶须不仅改善了羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)脆性大、强度低等力学上的缺陷,而且通过溶胶凝胶法加入了纳米氧化锌(n - ZnO)使传统的骨修复材料具有了抗菌作用。有关 HAPw/n - ZnO 复合材料在骨修复方面的应用在国内尚未有类似报道,因此本实验通过在新鲜拔牙窝内植入 HAPw/n - ZnO 复合材料,结合测量剩余牙槽嵴相对长度和脱钙骨组织切片等方法,初步探讨 HAPw/n - ZnO 复合材料对拔牙窝愈合的影响,为今后 HAPw/n - ZnO 复合材料在拔牙位点保留中的进一步应用提供参考。

材料与方法

1. 实验动物:选用1月龄大耳白兔[购自昆明医科大学,饲养于成都军区昆明总医院医学动物研究中心,实验动物许

可证号:SYXK(滇)K2013 - 0011]45只,体重1.5~2.0kg,雌雄不限,口腔检查无疾患。

2. 实验分组:大耳白兔随机分为 HAPw/n - ZnO 组(实验组)15只,Bio - oss 骨粉组(阳性对照组)15只及阴性对照组(空白组)15只。实验组、阳性对照组及阴性对照组3组中再随机将每组的15只大耳白兔按处死时间不同分为1、2、4、8及12周共5组。

3. 试验方法:实验白兔常规饲养1周后按30mg/kg的3%的戊巴比妥钠注射液(昆明鼎国生物技术有限公司)经耳缘静脉全麻,参照吴哲等^[1]的方法,所有动物在生理盐水降温下用台式打磨机(韩国 SAESHIN)将下颌右侧中切牙磨除约其牙冠1/2,磨除过程中需避免穿髓,防止感染,4天后,待其切牙恢复近原长但未达到咬合时再次磨除其牙冠的1/2,如此反复4次直至其松动。最后一次磨除后第4天,全身麻醉动物,待其角膜反射消失后仰卧位固定于动物手术台上。常规碘酒消毒口内外,盐酸利多卡因局麻下,用牙龈分离器小心分离牙龈并缓慢撬动,避免损伤牙槽嵴骨壁,待其完全松动后,用持针器沿唇舌方向夹住右下颌中切牙,并沿其牙体长轴方向将其完整拔除,保留拔牙窝,实验组拔牙窝即刻植入 HAPw/n - ZnO 复合材料(本实验课题组制造),阳性对照组植入 Bio - oss 骨粉(瑞士盖氏),阴性对照组不做任何处理。术后连续3天肌内注射青霉素(80万U/天,昆明鼎国生物技术有限公司)。术后观察兔子的饮食状态,伤口愈合情况等,一周后拆线。

4. 标本处理:3组白兔分别于拔牙后1、2、4、8、12周各处死3只,完整取下颌骨并置于4%的甲醛溶液中固定48h。

5. X线测定牙槽嵴长度:所有的动物标本固定后,将分离的下颌骨进行X线摄片(美国Gendex),使其颊侧向下与X线片平行,在统一的投照条件下(65kV、7mA、0.050s),胶片与投照管的距离为6cm,使用Adobe Photoshop CC图像分析软件分别测定拔牙侧和非拔牙侧X线片中下颌第一磨牙近中牙槽骨最高点到同侧舌侧牙槽突之最前上点之间的距离^[2],如图1所示,每一标本测3次取平均值,计算拔牙侧和非拔牙侧剩余牙槽嵴长度的比值,得出拔牙后剩余牙槽嵴的相对长度^[3]。

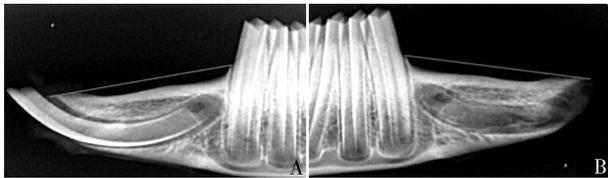


图1 牙槽嵴长度

A. 非拔牙侧牙槽嵴长度;B. 拔牙侧牙槽嵴长度

本块后通过脱钙、流水冲洗、脱水透明、浸蜡包埋。然后以拔牙窝区域为中心水平位沿颌骨长轴做矢状面组织切片,切片厚0.5 μ m,分别行HE染色和Masson三色染色,二甲苯透明中性树胶封固,光镜下观察。

7. 统计学方法:全部数据均用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用SPSS 17.0软件进行统计学分析,各组间样本均数差异比较采用单因素方差检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 大体观察:所有实验动物术后同一条件下分笼饲养,其活动、进食、精神状态良好,拔牙窝创口均为一期愈合,无明显感染及材料脱落现象。术后1~5天,实验组及阳性对照组拔牙创表面黏膜色泽正常,而阴性对照组拔牙创表面黏膜略充血发红;术后1周所有动物拔牙创表面完全为上皮组织所覆盖。

2. 剩余牙槽嵴相对长度:术后1、2、4、8、12周,实验组与阳性对照组的剩余牙槽嵴相对剩余长度均大于阴性对照组,差别有统计学意义($P < 0.05$);但实验组和阳性对照组的剩余牙槽嵴相对长度的结果差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

6. 组织学观察:不同时期处死的标本固定完成并修整标

表1 各组剩余牙槽嵴相对长度($n = 3, \bar{x} \pm s$)

分组	剩余牙槽嵴相对长度				
	1周	2周	4周	8周	12周
实验组	0.9967 \pm 0.002	0.9875 \pm 0.006	0.9803 \pm 0.004	0.9719 \pm 0.010	0.9620 \pm 0.003
阳性对照组	0.9964 \pm 0.001	0.9877 \pm 0.005	0.9800 \pm 0.002	0.9716 \pm 0.004	0.9623 \pm 0.004
阴性对照组	0.9947 \pm 0.001	0.9733 \pm 0.005	0.9608 \pm 0.010	0.9535 \pm 0.000	0.9447 \pm 0.008

3. HE染色结果:术后1周实验组的整个拔牙窝由大量幼稚纤维结缔组织所充满,其中含有少量成熟纤维结缔组织及细小的骨小梁(图2A),拔牙窝骨壁表面可见规则排列着成骨细胞。阳性对照

组拔牙窝骨壁周边排列的成骨细胞较实验组少,骨小梁较实验组少(图2B)。阴性对照组拔牙窝内充满幼稚纤维结缔组织,可见纤维状小梁结构(图2C),有成骨趋势。

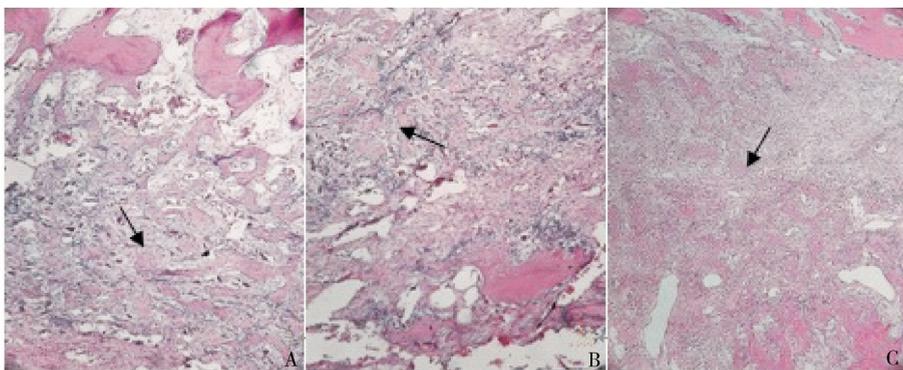


图2 术后1周HE染色($\times 100$)

A. 实验组;B. 阳性对照组;C. 阴性对照组。↓所示为新生骨

术后 2 周实验组 (HAPw /n - ZnO 组) 拔牙窝内可见大量成熟纤维结缔组织, 拔牙窝中央显微结缔组织数量减少, 成骨细胞成排排列在骨基质表面, 生长活跃, 骨小梁数量增加 (图 3A)。阳性对照组 (Bio -

oss 骨粉组) 骨粉周边可见新骨形成, 新生骨排列不规则 (图 3B), 成骨细胞生长活跃。阴性对照组 (空白组) 拔牙窝内出现成熟纤维结缔组织, 新生骨及成骨细胞数量较实验组少 (图 3C)。

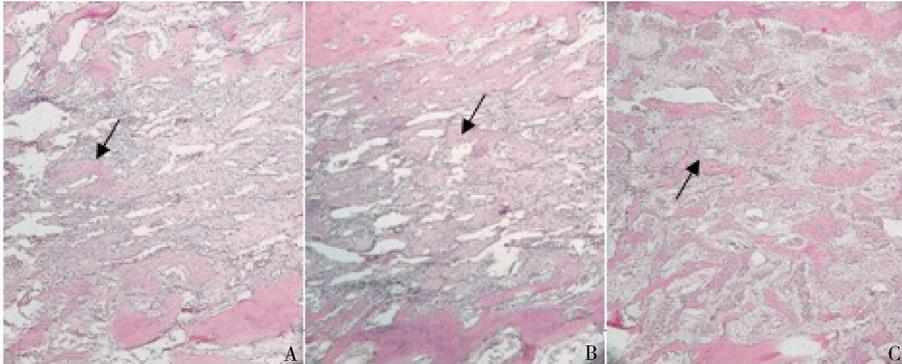


图 3 术后 2 周 HE 染色 (×100)

A. 实验组; B. 阳性对照组; C. 阴性对照组。↓ 所示为新生骨

术后 4 周实验组 (HAPw /n - ZnO 组) 拔牙窝内骨小梁间相互连接成片新生骨量进一步增加, 大量骨细胞被埋入新生骨组织中形成骨陷窝 (图 4A), 毛细血管丰富, 结缔组织变少。阳性对照组 (Bio - oss 骨

粉组) 纤维结缔组织减少, 新生骨量增加向骨粉中心生长 (图 4B)。阴性对照组 (空白组) 中新生骨量增多 (图 4C), 但与实验组和阳性对照组相比较数量较少。

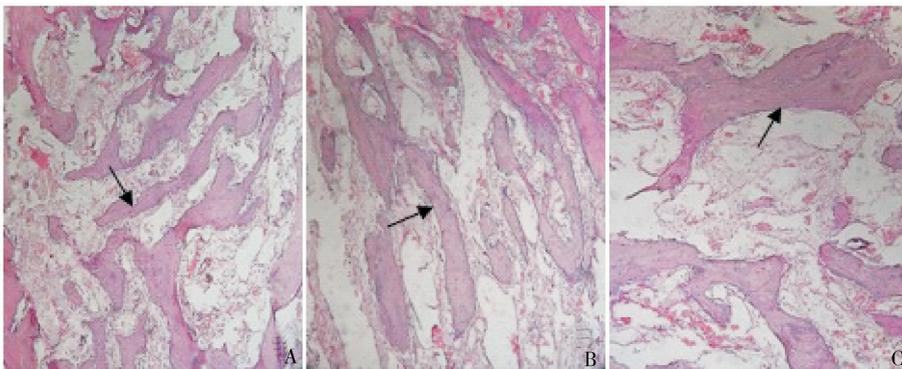


图 4 术后 4 周 HE 染色 (×100)

A. 实验组; B. 阳性对照组; C. 阴性对照组。↓ 所示为新生骨

术后 8 周实验组 (HAPw /n - ZnO 组) 拔牙窝内新生骨继续增加并趋于成熟, 骨小梁开始改建, 部分已成熟为板层状骨 (图 5A)。阳性对照组 (Bio - oss 骨粉组) 可见明显的新骨形成, 拔牙窝内充满新生的骨小梁, 亦可见成熟的板层状结构 (图 5B)。阴性对照组 (空白组) 成骨细胞增生活跃, 成骨明显, 新生骨量增多 (图 5C), 但骨组织的层次性较实验组与阳性对照组差。

状新骨 (图 6A), 但是仍然可见植入物遗留空隙。阳性对照组 (Bio - oss 骨粉组) 已形成成熟的骨组织, 可见致密板层骨。阴性对照组 (空白组) 新生骨趋向成熟, 骨质钙化程度高, 可见明显的板层状结构 (图 6B 和 C)。

术后 12 周实验组 (HAPw /n - ZnO 组) 拔牙窝内骨组织改建基本完成, 其中可见细小的毛细血管网规则排列, 骨小梁钙化程度高, 已形成明显的板

4. Masson 三色染色结果: 术后 1 周与术后 2 周, 实验组 (HAPw /n - ZnO 组) 显示新生骨组织中胶原呈蓝色, 成熟度低。阳性对照组 (Bio - oss 骨粉组) 及阴性对照组 (空白组) 以蓝色为主, 但可见绿色区域, 成熟度较实验组低。术后 4 周, 实验组 (HAPw /n - ZnO 组) 新生骨组织的蓝色区域中可见淡红色染色

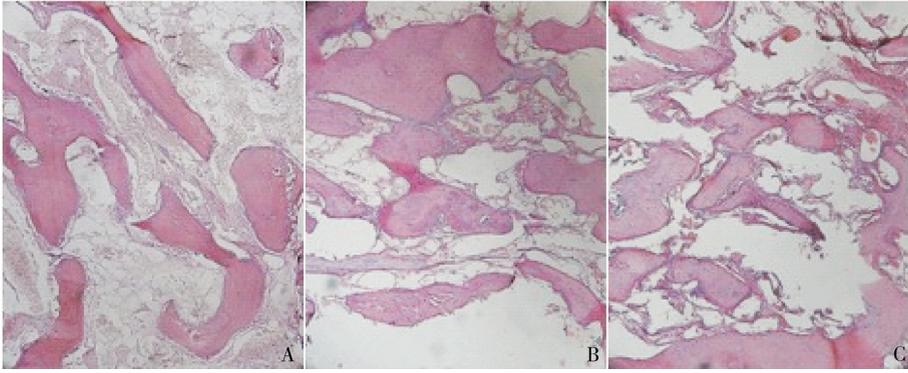


图5 术后8周 HE 染色(×100)

A. 实验组;B. 阳性对照组;C. 阴性对照组。↓所示为新生骨板层结构

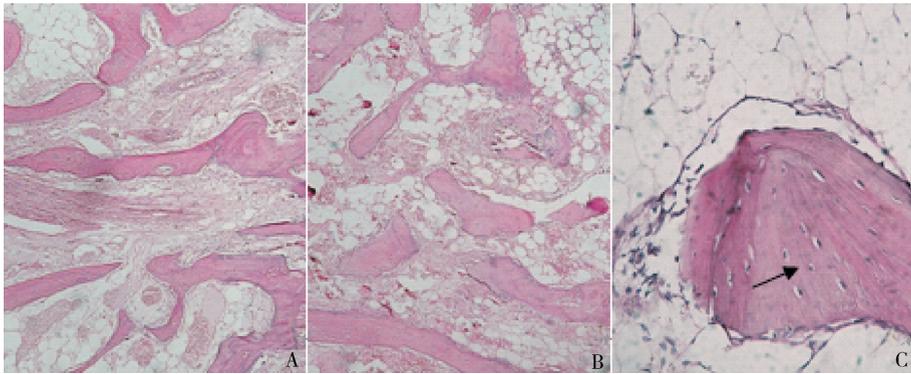


图6 术后12周 HE 染色

A. 实验组(×100);B. 阳性对照组(×100);C. 阴性对照组(×400)。↓所示为新生骨板层结构

(图7A和B),提示新生骨组织开始成熟;阳性对照组(Bio-oss骨粉组)中亦可见红染区域,但较实验组少(图7C);阴性对照组(空白组)新生骨组织胶原仍呈蓝色(图7D)。术后8周实验组(HAPw/n-ZnO组)与阳性对照组(Bio-oss骨粉组)中胶原呈红-

蓝相间染色,阴性对照组(空白组)中蓝染较红染多。术后12周,实验组(HAPw/n-ZnO组)主要表现为红色(图8A),阳性对照组(Bio-oss骨粉组)红色为主可见少许蓝染(图8B),阴性对照组(空白组)以红色为主,可见仍在成骨的蓝色区域(图8C和D)。

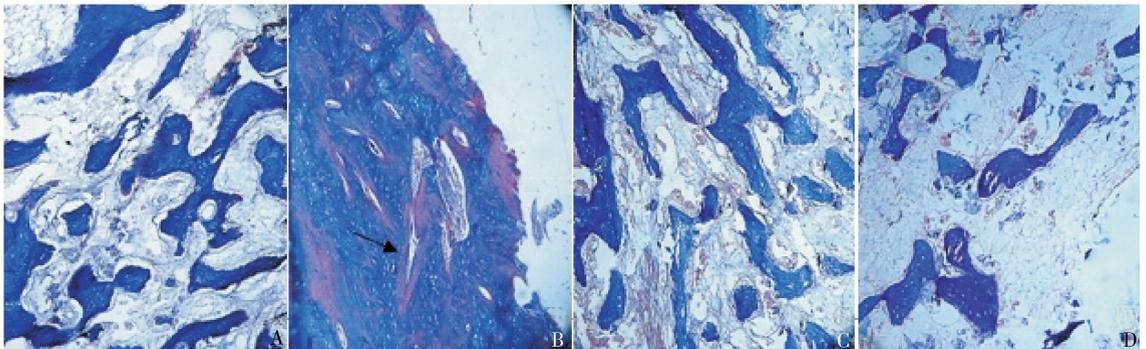


图7 术后4周 Masson 三色染色

A. 实验组(×40);B. 实验组(×100);C. 阳性对照组(×40);D. 阴性对照组(×40)。↓所示为红染区

讨 论

羟基磷灰石(HAP)是人体骨组织的主要组成成

分,通过人工合成的羟基磷灰石晶体与人体骨中的晶体十分类似,具有良好的生物相容性及生物活性,

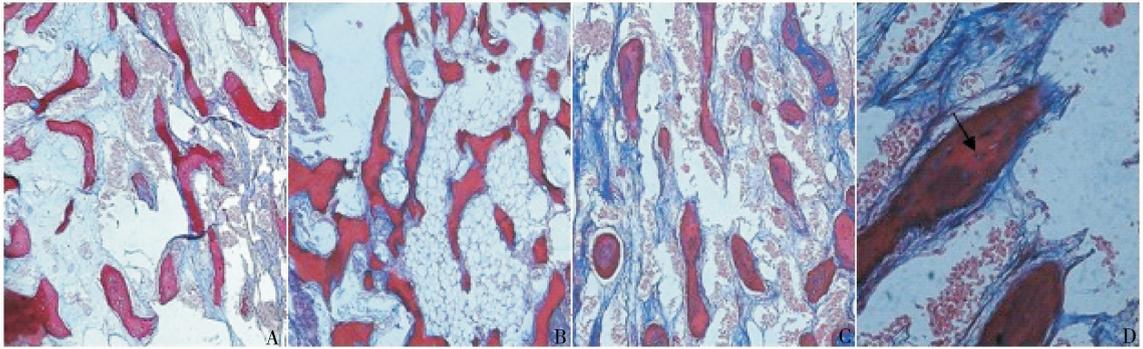


图8 术后12周 Masson 三色染色

A. 实验组($\times 40$); B. 阳性对照组($\times 40$); C. 阴性对照组($\times 40$); D. 阴性对照组($\times 100$)。↓所示为蓝染区

能为新骨的形成提供理想的支架材料,并可以与骨组织形成骨性结合是目前临床上应用较为广泛的人工合成骨移植材料,尤以复合材料的形式在临床及实验中应用最为广泛^[4-11]。晶须因为其单晶结构完整,内部几乎无缺陷,强度高,模量高等特性因而被广泛应用于增强聚合物基质复合材料。常见的有碳化硅晶须、硼酸铝晶须、硫酸钙晶须等。崔永顺^[12]对 HAP 晶须复合支架进行了孔隙率,抗压强度、体外降解率以及细胞毒性进行测试,研究结果表明复合材料除了有一定的降解性外亦无细胞毒性,且能增加材料的力学性能。Yan 等^[13]通过对多孔硫酸钙/羟基磷灰石晶须复合材料行电镜扫描、X 射线衍射及浸泡测试技术得出,多孔硫酸钙/羟基磷灰石晶须是可降解的理想骨支架材料。

纳米氧化锌是一种无机纳米材料,具有较强的抗氧化能力、生物学活性及吸收率高、安全稳定等特性,而且不需要光照即可表现出抗菌性,并且来源丰富、价钱便宜,是近年来的研究热点之一^[14],而且已经有实验证明纳米氧化锌晶须抗菌剂对常见的口腔致病菌有强大的抑制杀灭作用^[15]。本实验课题组前期利用溶胶-凝胶工艺制备纳米氧化锌,并熔附于羟基磷灰石晶须上,制备出纳米氧化锌-羟基磷灰石晶须(HAPw/n-ZnO)熔附体,将骨修复材料与抗菌剂结合在一起制成既具有骨修复作用又具有抗菌作用的复合材料,而且通过对 HAPw/n-ZnO 复合材料的体外极限降解情况进行研究,发现该复合材料的降解率为 25.44%,浸泡后在扫描电镜下可明显观察到断裂的羟基磷灰石晶须,其表面的纳米氧化锌颗粒明显减少。

在本实验中通过大体观察,发现实验组和阳性对照组的拔牙创口黏膜愈合情况较阴性对照组良好,推

测原因是试验组所用 HAPw/n-ZnO 复合材料内的 n-ZnO 起到了抗菌作用,减轻了炎症反应;阳性对照组由于 Bio-oss 骨粉具有良好的生物相容性在实验中亦无明显感染;阴性对照组的炎症反应则为正常组织的应激反应,随着拔牙创的愈合慢慢减轻。经过测量剩余牙槽嵴的相对长度和组织学观察显示 HAPw/n-ZnO 复合材料及 Bio-oss 骨粉可以促进拔牙创的愈合,对拔牙后牙槽嵴的骨量亦有保存作用;而且通过 Masson 染色笔者发现实验组及阳性对照组新生骨的胶原成熟度要比同期的阴性对照组高,而且实验组又比阳性对照组新生骨胶原的成熟度稍高,可能原因是实验组中的 n-ZnO 随着拔牙创的愈合有着持续的抗菌作用,使成骨必需的胶原纤维等在拔牙窝内增殖、变性及钙化等提供良好的环境,对加速骨创愈合起一定作用。但是 HAPw/n-ZnO 复合材料对拔牙窝骨组织改建的作用机制及影响新生骨成熟的具体原因需要进一步的研究。

参考文献

- 1 吴哲,孙宏晨,车彦海.大鼠下颌切牙拔出后剩余牙槽嵴吸收模型的建立[J].实验口腔医学杂志,2007,23(1):36-39
- 2 Maki K, Nishioka T, Shioiri E. Effects of dietary consistency on the mandible of rats at the growth stage: computed X-ray densitometric and cephalometric analysis [J]. Angle Orthod, 2002, 72 (5): 468-475
- 3 吴哲.载辛伐他汀聚合物对剩余牙槽嵴骨修复影响的实验研究[D].长春:吉林大学,2007
- 4 Redepenning J, Venkataraman G, Chen J, et al. Electrochemical preparation of chitosan/hydroxyapatite composite coatings on titanium substrates [J]. Biomed Mater Res A, 2003, 66(2):411-416
- 5 Johnson EO, Troupis T, Soucacos PN. Tissue-engineered vascularized bone grafts, basic science and clinical relevance to trauma and reconstructive microsurgery [J]. Microsurgery, 2011, 31(3):176-182
- 6 Goshima J, Goldberg VM, Caplan AI. The osteogenic potential of culture-expanded rat marrow mesenchymal cells assayed in vivo in calci-

- um phosphate ceramic blocks [J]. *Biomaterials*, 1991, 12(2):253 - 258
- 7 Yang Z, Yuan H, Zou P, *et al.* Osteogenic response to extraskelentially implanted synthetic porous calcium phosphate ceramics: An early stage histomorphological study in dogs [J]. *Mater Sci: Mate Med*, 1997, 8 (11): 697
 - 8 王芳. PRF 与纳米羟基磷灰石植入对兔拔牙创牙槽嵴保存影响的实验研究[D]. 济南:山东大学, 2013
 - 9 Myron N, Marc L, Nevins PS, *et al.* A prospective, randomized controlled preclinical trial to evaluate different formulations of biphasic calcium phosphate in combination with a hydroxyapatite collagen membrane to reconstruct deficient alveolar ridges. [J]. *Journal of Oral Implantology*, 2013, 39(2):133 - 139
 - 10 Shinto Y, Uchida A, Korkusuz F, *et al.* Calcium hydroxyapatite ceramic used as a delivery system for antibiotics [J]. *Bone Joint Surg Br*, 1992, 74(4):600 - 604
 - 11 尚新华. 明胶-羟基磷灰石-米诺环素纳米复合物与富血小板血浆复合修复拔牙窝及种植体周围骨缺损[D]. 合肥:安徽医科大学, 2011
 - 12 崔永顺. 羟基磷灰石晶须材料人工骨支架的制备与性能研究 [D]. 昆明:昆明理工大学, 2010
 - 13 Tingting Yan, Xiaopei W, Yongshun C, *et al.* Porous calcium sulfate/hydroxyapatite whiskers scaffold for bone tissue engineering [J]. *Advanced Materials Research*, 2013:738(38); 38 - 41
 - 14 Wang ZJ, Zhang HM, Wang ZJ, *et al.* Structure and stong ultraviolet emission characteristics of amorphous ZnO films grown by electrophoretic deposition [J]. *J Mater Res*, 2003, 18(1):151 - 157
 - 15 Ming F, Feng C, J IHC, *et al.* Antibacterial functionalization of an experimental self - etching primer by inorganic agents; microbiological and biocompatibility evaluations [J]. *Biomol Eng*, 2007, 24(5): 483 - 488

(收稿日期:2014-03-17)

(修回日期:2014-04-16)

DOF 方案一线治疗晚期胃癌的疗效观察

熊安穩 王建松 应明真 王雅杰

摘要 目的 评价 DOF 方案一线治疗晚期胃癌患者的有效性与安全性。方法 收集笔者所在科室 2010 年 1 月 ~ 2012 年 12 月收治的 51 例初治晚期胃癌患者,在一线治疗中选用 DOF 方案化疗。多西他赛 75mg/m²,第 1 天,奥沙利铂 135mg/m²,第 1 天,氟尿嘧啶 2400mg/m²,用化疗泵持续点滴 46h,亚叶酸钙 200mg/m²,第 1 ~ 3 天,每 21 天重复。化疗 2 ~ 3 个周期后影像学检查评价疗效,每周期评价不良反应。结果 化疗总有效率为 41.2%,其中完全缓解组 0 例,部分缓解组 21 例(41.2%),病情稳定组 19 例(37.2%),疾病进展组 11 例(21.6%)。中位无进展生存期为 5.2 个月,主要不良反应为胃肠道反应及骨髓抑制。结论 DOF 方案用于治疗晚期初治胃癌疗效确切,耐受性好。

关键词 晚期胃癌 一线治疗 奥沙利铂

[中图分类号] R735.2 [文献标识码] A

Clinical Observation of DOF Regimen in Treatment of Advanced Gastric Cancer as First Line Chemotherapy. Xiong Anwen, Wang Jiansong, Ying Mingzhen, Wang Yajie. Department of Oncology, Changhai Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract Objective To investigate the efficacy and safety of docetaxel and oxaliplatin plus fluorouracil (DOF) against advanced gastric cancer patients. **Methods** Fifty - one advanced or metastatic gastric cancer patients were treated by docetaxel 75mg/m² (day 1) and oxaliplatin 135mg/m² (day 1) plus fluorouracil 2400mg/m² (IV over 46h), Leucovorin 200mg/m² (day 1 to 3) every 2 - 3 weeks from January 2010 to December 2012. Response evaluation was performed every three cycles and toxicity was observed every cycle. **Results** The response rate was 41.2%. No complete response (CR) was seen, and partial response (PR) was seen in 21 patients (41.2%). Stable disease (SD) was seen in 19 patients (37.2%). Progressive disease (PD) was seen in 11 patients (21.6%). The median progressive free survival was 5.2 months. The most frequent adverse reaction were bone marrow depression and gastrointestinal tract reaction. **Conclusion**

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81372854; 81102010);上海市科委基础研究重点项目(13NM1401504);上海市重点学科建设项目(B905);第二军医大学附属长海医院 1255 学科建设特色培育项目

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,教授,博士生导师,电子信箱:yajiewa0459@163.com