将结果分为脑动脉硬化、脑动脉狭窄、脑供血不足、脑血管痉挛四种改变。①脑动脉硬化：糖尿病组 31 例，对照组 16 例；②脑动脉狭窄：糖尿病组 25 例，对照组 3 例；③脑供血不足：糖尿病组 7 例，对照组 2 例；④脑血管痉挛：糖尿病组 9 例，对照组 3 例。

表 1　两组各检测动脉收缩期流速(Vs)的结果　($\bar{x}\pm s$, cm/s)

	例数	MCA	ACA	PCA	ICA	VA	BA
糖尿病组	90	13.4±28.5**	88.4±16.7	56.3±13.4	106.9±26.5**	60.1±15.8*	68.3±17.5*
对照组	80	93.7±12.4	82.3±11.5	52.7±12.8	91.3±10.6	52.3±11.2	55.6±10.7

注：** $P<0.01$，* $P<0.05$

表 2　两组各检测动脉 PI 的结果($\bar{x}\pm s$)

	例数	MCA	ACA	PCA	ICA	VA	BA
糖尿病组	90	1.26±0.25**	1.21±0.23**	1.16±0.18**	1.23±0.20**	1.19±0.16**	1.20±0.19**
对照组	80	0.87±0.10	0.90±0.09	0.85±0.07	0.81±0.10	0.83±0.08	0.78±0.9

注：** $P<0.01$

3　讨　论

糖尿病是脑血管意外的高危因素，而脑血管意外又是糖尿病患者致死的主要原因之一。临床上反复发作的脑缺血性卒中者 10%～30%有糖尿病，糖尿病脑梗塞发生率较非糖尿病人群显著增高[2]。经颅多普勒超声对糖尿病引起的脑血管病变有较高的敏感性，在大脑未出现脑功能损害前就可表现异常[3]。糖尿病大血管病变的主要病理基础是动脉粥样硬化所致的动脉狭窄。当动脉狭窄或痉挛时，在经颅多普勒超声中表现为血流速度增高，动脉血流速度与管径狭窄程度呈负相关。从本组病例发现糖尿病患者中绝大多数有脑底动脉血流速度的异常，以脑血流速度增高尤为明显。MCA、ICA、VA、BA 的收缩期流速较对照组相比有显著性差异($P<0.05$ 及 $P<0.01$)。说明经颅多普勒超声对糖尿病脑血管早期病变的检测相当灵敏。糖尿病缺血性脑血管病约为同年龄组人群的 2～4 倍。检测中发现有部分糖尿病患者脑血流速度增高，并伴涡流频谱，声频粗糙，表现为脑动脉狭窄。这与国内李玉荣等[4]报道相符。正常人脑动脉硬化随年龄增高而发病率逐渐上升，糖尿病病人随年龄增长脑动脉硬化更显著，出现更早。从检测中还发现，有 7 例 45 岁以下患者出现脑动脉硬化。这进一步证实糖尿病是脑动脉硬化的危险因素，故对糖尿病患者应该严格控制血糖，特别对隐匿性糖尿病积极进行防治，以减少动脉硬化的发生。

PI 值是反映血管顺应性和弹性的重要参数。本组糖尿病患者血管 PI 值与对照组相比有显著性差异($P<0.01$)，说明糖尿病脑动脉硬化，血管顺应性下降，脑部血管外周阻力增加，脑血管病理改变较广泛，同时影响颈内动脉系和椎基底动脉系统。糖尿病患者长期处于高血糖状态导致血管内皮功能障碍，血管基底膜增厚糖原沉积，呈脂肪样和透明样变[5]，造成血管阻力增高，加之糖尿病患者脑动脉硬化伴血管狭窄，故易发生缺血性脑卒中。

综上所述，经颅多普勒超声对 2 型糖尿病脑血管病的诊断有较高的敏感性，可提供颅内血流动力学资料，对糖尿病脑血管病早期诊断具有重要的参考价值。

参　考　文　献

1　徐绍彦，陈保健，张聿武，等．经颅多普勒超声与临床[M]．南京：南京大学出版社，1991.107.

2　韩仲岩，唐盛孟，石秉霞．实用脑血管病学[M]．上海：上海科学技术出版社，1994.92.

3　顾慎为．经颅多普勒与临床[M]．上海：上海医科大学出版社.1993.78.

4　李玉荣，金秀平，刘斌．糖尿病的经颅多普勒超声检测及临床分析[J]．临床荟萃，2003,18(3)：129.

5　胡绍文，郭瑞林主编．实用糖尿病学[M]．北京：人民军医出版社，1998.203.

高聚生配合诺维本为主联合化疗晚期乳腺癌探讨

广西医科大学附属肿瘤医院　(南宁 530021)　于起涛　蒙志斌

【摘要】　目的　探讨高聚生配合诺维本为主联合化疗晚期乳腺癌的疗效。**方法**　比较分析 31 例晚期乳腺癌采用高聚生配合以诺维本为主联合化疗(治疗组)和 31 例晚期乳腺癌采用以诺维本为主联合化疗传统方案(对照组)的疗效、毒副反应、免疫水平。**结果**　治疗组化疗缓解率 67.7%，显著优于对照组化疗缓解率 51.6%($P<0.05$)。高聚生治疗的患者在化疗一周后免疫功能提高和没有用高聚生治疗的患者一周后明显下降相比较有显著差异($P<0.05$)。治疗组化疗骨髓抑制低于对照组。**结论**　高聚生配合诺维本为主联合化疗的综合治疗晚期乳腺癌可以取得预期的最佳疗效。

【关键词】　高聚生；联合化疗；晚期乳腺癌

【中图分类号】　R737.9

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

高聚生是超抗原 SEC，是从金黄色葡萄球菌肠毒 SE (staphylococcal entrotoxin)中提取的 C 型蛋白。可对抗放疗、化疗引起的白细胞减少，能抑制和杀伤肿瘤细胞，能显著增强机体的免疫功能。超抗原联合抗癌药物治疗恶性肿瘤是国内外最近研究的热门话题[1]。自 1998 年 2 月至 2002 年 7 月。我们以高聚生配合诺维本为主联合化疗晚期乳腺癌，报告如下。

1 资料与方法

1.1 *一般资料* 本组 62 例病人均为女性，年龄 22～70 岁，中位年龄 43 岁，没有行手术切除 23 例，并有同侧腋窝淋巴结转移，胸膜转移，10 例有肺转移，13 例肝转移，17 例手术切除后复发，胸壁种植转移癌及有远处转移。62 例均经病理诊断，Ⅲ期 28 例，Ⅳ期 34 例。治疗前均有明确的可测量客观疗效观察指标，一般状况评分＞60 分(Karnofsky 评分)，肝、肾功能，血象正常，心电图表现正常。随机分 31 例行高聚生治疗配合诺维本为主联合化疗为治疗组，31 例以诺维本为主联合化疗为对照组。

1.2 *治疗方法* 高聚生素剂由沈阳协合生物制药股份有限公司提供产品。(1)对照组用表阿霉素或阿霉素(ADM)50mg 静注(第 1 天)，诺维本 40mg 静注(第 1、8 天)，环磷酸胺(CTX) 0.8g 静注(第 1、8 天)，5-氟尿嘧啶(5-Fu)4g＋生理盐水1 500ml 置一输液瓶和甲酰四氢叶酸钙注射液(CF)200mg 配 5%葡萄糖注射液1 500ml，分别接到三通输液管，用输液泵进行适速、均匀、连续静脉滴注 48 小时(第 2、3 天)，21 天为 1 周期。(2)治疗组在对照组基础上联合高聚生，化疗前 1 周连用 10 天(每天静注高聚生剂1 000μ～2 000μ(2～4 支)。

1.3 *免疫水平指标* 患者化疗前及化疗后第 1 周外周血行血细胞计数，肝肾功能检查并测定 NK 活性和 T 淋巴细胞水平，两组进行比较。

1.4 *疗效评价* 评定疗效标准参照 1997 年 WHO 实体瘤评价标准评定疗效[2]，分为完全缓解(CR)，部分缓解(PR)，无变化(NC)，恶化(PD)，总缓解率为 CR＋PR。

1.5 *毒副反应评价* 毒副反应按 WHO 抗癌药急性、恶急性毒性分级标准为 O(无)、Ⅰ°(轻度)、Ⅱ°(中度)、Ⅲ°(高度)、Ⅳ°(威胁病人生命)。

1.6 *统计学方法* 计量资料 t 检验，计数资料 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 *疗效* 治疗组 CR 率 41.9%，总缓解率 67.8%；对照组 CR 为 28.9%，缓解率为 51.6%，差异有显著性，($P<0.05$)。

2.2 *毒性作用* 根据 WHO 化疗药物反应标准Ⅱ°以上毒副反应进行对比；治疗组白细胞、血小板下降率较对照组低，有显著差异($P<0.05$)。恶心、呕吐、心肌毒性、肝功能和肾功能损害发生率，血色素下降率较对照组无显著差异($P>0.05$)。

2.3 *NK 活性* 对照组化疗后第一周未 NK 活性显著下降($n=31$, $P<0.05$)，而治疗组($n=31$)则超过化疗前水平($P<0.05$)。

2.4 *T 细胞亚群变化* 化疗后治疗组 CD_3、CD_4 水平明显高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组化疗前后 T 细胞亚群变化($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	化疗前				化疗后			
		CD_3	CD_4	CD_8	CD_4/CD_8	CD_3	CD_4	CD_8	CD_4/CD_8
治疗组	31	60.13±7.35	42.27±6.76	32.6±7.12	1.12±0.07	65.17±6.13	46.21±8.10	32.46±5.22	1.37±1.55
对照组	31	58.18±7.55	40.70±7.12	32.81±7.30	1.15±1.02	40.38±6.46	24.68±7.39	23.38±6.76	1.07±0.94
化疗前后比较 P 值				<0.01				<0.01	

3 讨 论

乳腺癌是女性最好发的恶性肿瘤之一，每年死于乳腺癌约为 25 万人[2]。临床期乳腺癌是一种全身性疾病，以局部治疗和全身治疗并重，才能达到预期的最佳疗效。目前，综合治疗的合理性问题已成为人们研究的热点[3]。人体的免疫状态跟肿瘤发生、发展有着密切关系，在抗肿瘤的免疫中，T 淋巴细胞、NK 细胞具有重要作用[4]。检测 T 淋巴细胞亚群是目前观察细胞免疫水平重要的方法之一[5]。高聚生素主要有效成份为金葡菌肠毒素 C(SEC)，药理毒理药效研究显示无毒副作用，LD50＞500mg/kg，可对抗放疗、化疗引起的白细胞减少，能抑制和杀伤肿瘤细胞，能显著增强机体的免疫功能，是一种超抗原生物制剂，具有直接和间接抗癌作用，明显提高乳腺癌患者 CD_3、CD_4、CD_4/CD_8 比值，降低 sIL-2R 水平[1]，部分解除患者免疫抑制。因此诺维本为主联合化疗同时进行高聚生治疗，可以优势互补。其次，高聚生能介导化疗药物抗癌作用，提高机体对化疗副反应的耐受性，从而提高治疗效果。我们资料显示，A 组患者免疫抑制状态明显恢复，B 组患者免疫抑制状态进一步加深；A 组患者 1、2 年生存率均高于 B 组，差异显著($P<0.05$)。可见诺维本为主联合化疗与高聚生联合治疗晚期乳腺癌，能明显改善患者的免疫抑制，提高缩主的免疫功能，明显地提高治疗效果。

肿瘤化疗的合理性在于它的整体治疗。环磷酰胺(CTX)属细胞周期非特异性药物，主要作用细胞增殖期和非增殖期。阿霉素或表阿霉素属细胞周期非特异性药物，主要作用于 RNA 和 DNA。诺维本属细胞周期特异性药物，主要抑制细胞分裂时纺垂体的形成，使有丝分裂终止在中期，5－Fu 属细胞周期特异性药物，主要干扰细胞正常代谢物的生成和作用，抑制细胞增值，导至细胞死亡。CF 作为一种生化调节剂和 5－Fu 联用可增加 5－Fu 的抗肿瘤作用。治疗组采用以维本为主联合化疗与高聚生联合治疗方案，总有效率为 67.7%，较对照组总有效率(51.8%)高。从临床治疗、观察两组病例，我们根据 WHO 抗癌药物毒副反应评定标准，两组病例Ⅱ°以上副反应对比，治疗组白细胞、血小板下降率较对照组低，有显著差

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

异($P>0.05$)。通过两组疗效,血细胞变化、免疫水平变化、毒性作用综合分析。治疗组具有疗效好、免疫水平稳定提高,副作用低的优点,可做治疗晚期乳腺癌的一种手段。对高聚生治疗的时间安排,及化疗药物给药剂型、剂量、方法、给药时辰,更为合理尚未完全统一,以及可否常规做术前的新辅助化疗、术后辅助化疗,仍需在今后的临床工作中进一步总结探讨。

参 考 文 献

1 陈廷祥. 对高聚金葡素的学术评论[J]. 中国肿瘤临床 1998, 25(3): 236.

2 贺国辉主编. 恶性肿瘤的诊断与治疗[M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 1999. 124.

3 王洪海, 李立, 张少云, 等. 综合治疗乳腺癌 82 例报告[J]. 齐鲁肿瘤杂志, 1999, 6(2): 136.

4 苏燎原, 钟君明, 黄海, 等. 淋巴细胞亚群与肿瘤免疫的初探[J]. 免疫学杂志, 1992, 8(4): 251.

5 爱战生, 黄立宏, 贺夏, 等. T 淋巴细胞亚群的检测及临床意义[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 1992, 13(4): 157.

● 综述与讲座

Ⅱ相代谢酶基因多态性与肝癌遗传易感性研究进展

广西医科大学一附院肝胆外科 (南宁 530021) 叶新平 黎乐群

原发性肝癌(简称肝癌)是威胁人类健康的恶性肿瘤之一,流行病学研究表明,乙肝病毒、黄曲霉素、饮水污染和亚硝胺是我国肝癌的主要危险因素[1]。但人群共同暴露于环境,仅部分人群易患肿瘤的事实表明,个体是否患肝癌并非单纯取决于环境因素,在很大程度上还取决于个体的遗传易感性。毒物代谢酶的遗传多态现象是肿瘤易感性的重要方面。它决定了个体对环境中致癌剂、致突变剂的不同易感性。本文就近几年国内外关于Ⅱ相毒物代谢酶与肝癌遗传易感性的研究现状作一综述。

1 毒物代谢酶分类及作用

据生物转化反应的类型,毒物代谢酶相应分为Ⅰ相和Ⅱ相代谢酶。Ⅰ相代谢酶主要有细胞色素 P450(CYP)超家族;Ⅱ相代谢酶主要有谷胱甘肽 S-转移酶(GST)、N-乙酰化转移酶(NAT)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)、环氧化物水解酶(EH)等。体内的致癌物一般先由Ⅰ相代谢酶氧化、还原、水解等作用,改变毒物的功能基团,使其降解或转变为亲电子极团而具致癌作用;Ⅱ相代谢酶则催化毒物或Ⅰ相代谢酶的代谢产物与其极性基团结合,增加其水溶性,利于排出体外,或被活化为亲电子致突变剂或致癌剂。进入体内的化学物质,不论是否经过Ⅰ相反应,大多要在Ⅱ相酶作用下与体内其他一些化学基团进行结合反应。目前认为,Ⅱ相酶中的 NAT、GST 和 EH 基因多态与肝癌易感性有关[2]。

2 Ⅱ相毒物代谢酶生物学特征及与肝癌关联

2.1 *N-乙酰基转移酶(NAT)* NAT 是最早发现在人群中呈多态性分布的代谢酶,定位于人染色体 $8_p21.1\sim23.1$,包含能编码有功能 NAT 蛋白的 NAT1,NAT2 和不编码有功能 NAT 蛋白的 NATP3 基因。人体内 NAT 能催化大量芳香胺类致癌物的灭活和活化,人群对化学物质的乙酰化作用存在快乙酰化型(EM)和慢乙酰化型(PM)两种表型多态。所谓快慢型是指乙酰化同工酶活性的明显差异。乙酰化的表型和肿瘤易感性之间的关系十分复杂,不同的表型与不同组织的肿瘤相关。近年,边建超等报道 PM 与肝癌易感性有关[3]。NAT1 和 NAT2 基因的多态性由其编码区和非编码区的点突变所造成,这些点突变能够导致表达降低、酶活性下降和酶的不稳定性。边建超等人从 NAT2 基因、基因型和表型 3 个角度均发现 NAT2 基因与肝癌的发生有关,而且 NAT2 的不同基因型与肝癌间还存在剂量反应关系,携带慢乙酰化型基因者,个体患肝癌的危险性可增加 1.16 倍[3]。Yu 等对台湾地区人群研究发现,NAT2 基因多态性与 HBsAg 阳性的吸烟男性患肝癌的危险性有关[4]。

2.2 *谷胱甘肽 S-转移酶(GSTs)* GSTs 是一组具有解毒功能的蛋白超基因家族,可分为胞浆型、胞膜型、线粒体型和 LTC4 合成酶。几乎在所有细胞和组织中都有表达,以肝脏、结肠和生殖腺中表达最高[5]。GSTs 能催化谷胱甘肽与多种亲电子的化合物(包括致癌物)反应,在多数情况下是一种解毒过程。因此,由于基因多态使 GST 缺乏或活性低下可能导致宿主对一些毒物和致癌物作用的敏感性增高,从而增加肿瘤发生的遗传危险性。目前胞浆型 GSTs 同工酶可分为 α(A)、μ(M)、π(P)和 θ(T)4 个亚家族[5]。其中与肝癌关系研究较多的主要是 GSTM1 和 GSTT1。

2.2.1 GSTM1 GSTM1 是目前研究最多的 GSTM 家族,该家族有 5 个(GSTM1-M5)基因,均定位于人类染色体 1_p13[5,6],其中 GSTM1 是体内生物转化第Ⅱ时相重要的转移酶,它通过直接结合于化学致癌物或通过与谷胱甘肽结合而发挥解毒功能。GSTM1 有 GSTM1a、GSTM1b 和 GSTM1-null 共 3 个等位基因。具有 GSTM1-null 基因型的个体,缺乏 GSTM1 活性,在肝脏中不能表达,因而不具备对肝脏有毒物质如 AFB1 的解毒功能,使个体患肝癌的危险性增加[7]。在不同种族的正常人群中,GSTM1 空白基因型频率范围很大,一般在 31%~66%[8],新加坡华人为 58.33%,上海人为 47.17%[7]。

Chen 在 1997 年报道[9] GSTM1-null 个体存在 AFB1 暴露与 HCC 发生的剂量-效应关系。胡应等报道原发性肝癌患者 GSTM1-null 基因型频率高于正常人群[10]。边建超等人的研究发现,同一肝癌患者肝癌组织 GSTM1 空白基因型频率与

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net