

以,这些患者可以从siRNA修饰的造血干细胞治疗中受益。

目前,肿瘤免疫疗法主要强调的是利用免疫反应来消除癌细胞,但是除了免疫刺激之外,自体耐受也是一个不得不考虑的问题,因此可以使用siRNA来抑制那些能够下调免疫功能,促进肿瘤逃逸的可溶性因子,如 TGF-β 等。通过向骨髓细胞或肿瘤细胞从活体内转移抗 TGF-β siRNA,然后再移植到患者体内有可能增强免疫反应。

6 结语

各种体内、体外实验研究表明,siRNA的确可以有效沉默疾病相关基因。尽管目前临床前研究资料已十分丰富,但是 RNAi 用于治疗人类疾病的临床试验尚存在两个关键问题待解决:(1)合适的传输方式问题;(2)siRNA的特异性及其对人体的安全性问题。虽然目前有关反义寡核苷酸及核酶的临床试验结果令人失望,但是由于 RNAi 的作用比这两种方法更强,因此有理由相信其临床疗效可能会更好。

重组人促红细胞生成素倍他依泊汀在治疗癌症贫血中的应用

黄世杰编译

(军事医学科学院毒物药物研究所,北京 100850)

摘要:重组人促红细胞生成素倍他依泊汀可增加网织红细胞数、血红蛋白水平和红细胞容积。倍他依泊汀在实体瘤化疗和血癌引起的贫血治疗中已显示疗效。每周1次给药方式既便利病人,又较经济。癌症病人对此药耐受良好,皮下给药注射部位疼痛轻微。为确保疗效,用该药预防化疗引起的贫血是重要选择。这对癌症或化疗引起的贫血的输血治疗是有效而有价值的替代。

关键词:贫血;癌症;重组人促红细胞生成素;倍他依泊汀

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2004)05-0272-03

1 概述

许多癌症病人会发生贫血,其发生率随恶性肿瘤的种类而不同。发生严重贫血(血红蛋白 < 80 g·L⁻¹)的结直肠癌或乳腺癌病人中占 10% ~ 20%,在卵巢癌、肺癌、非何杰金淋巴瘤及多发性骨髓瘤病人中占 50% ~ 60%。癌症引起的贫血特点是不能恰当利用贮存的铁,红细胞活存时间缩短及各种细胞因子的过量释放而使促红细胞生成素分泌不足。然而,贫血也可能是失血,这是由于肿瘤细胞入侵骨髓,发生溶血和营养不良的结果。此外,也因化疗对骨髓的直接抑制和肾损伤而引发和加重贫血。

癌症病人贫血的临床表现是各个器官系统缺氧损害所引起。其症状有疲乏、嗜睡、头晕、注意力难以集中、抑郁、呼吸困难、心跳加快、眩晕、厌食和对冷过敏等。此外,贫血使生活质量下降。这些效应使病人的耐受性和治疗反应发生变化。

传统输血方法能最快改变癌症或化疗引起的贫血症状。然而,输血对病人和医疗提供者均不方便。另外还带来众多危险,例如传播炎症、改变免疫状态

(如刺激肿瘤生长)等。最近,重组人促红细胞生成素给癌症病人提供治疗贫血的另一种选择;从克隆人促红细胞生成素基因于中国仓鼠卵细胞中表达得到重组人红细胞生成素倍他依泊汀(epoetin β),已确定为慢性肾衰竭病人贫血的治疗药。本文评价了倍他依泊汀用于癌症或化疗引起的贫血的疗效和耐受性。

2 药效学特点

倍他依泊汀与内源性促红细胞生成素的作用机制相同,它防止祖细胞凋亡,使其增殖、分化和成熟为正常成红细胞。12名实体瘤贫血患者中10名每周皮下注射倍他依泊汀 75 ~ 150 IU·kg⁻¹ 5次,血红蛋白水平 > 100 g·L⁻¹,在第15天平均网织红细胞从1.1%升至2.4%。同样,对健康成年志愿者或慢性肾衰竭病人12个月皮下或静脉用药,网织红细胞数也明显增加。16名健康志愿者静脉给单剂 10 ~ 1 000 IU·kg⁻¹,与安慰剂比较,显示效果与剂量成正比。网织红细胞增长的同时,血红蛋白和红细胞容积的增加均与剂量成正比。22 ~ 262名癌症贫血病

人,随机临床试验中皮下注射每周 450 ~ 900 IU·kg⁻¹或 10 000 IU·d⁻¹,与安慰剂比较,明显增加平均血红蛋白水平($P < 0.01$ 和 < 0.05)。146 例血癌病人,多中心 8 周随机试验,皮下注射 2 000 ~ 10 000 IU·d⁻¹,平均血红蛋白水平增加与剂量成正比。血癌或严重胃肠癌病人血红蛋白的升高与红细胞容积增高平行。多发性骨髓瘤、非何杰金淋巴瘤或慢性淋巴细胞白血病 343 例,首剂每周 450 IU·kg⁻¹,2 ~ 16 周后与安慰剂比较,红细胞容积水平明显提高($P < 0.005$)。

化疗贫血病人在用倍他依泊汀后,有 $\leq 10\%$ 的患者发生高血压,故该药说明书中对用药期间监视血压作出要求。皮下注射该药直到每毫升 8 000 IU 基本无痛,较皮下注射倍他依泊汀(含枸橼酸缓冲液)产生的注射疼痛为少。

3 药代动力学特点

成年慢性肾衰竭病人,血或腹腔透析条件下($n = 8 \sim 12$),单剂倍他依泊汀 40 ~ 120 IU·kg⁻¹,皮下注射后 12 ~ 18 h 达到峰浓度 c_{max} (40.5 ~ 176 IU·L⁻¹)。相应的药物时间曲线下面积(AUC)为 1 372 ~ 9 610 IU·h·L⁻¹。

在 9 名健康志愿者,随机、双盲、交叉试验中皮下注射 100 IU·kg⁻¹ 获得结果相同; c_{max} , t_{max} 和 $AUC_{0-\infty}$ 值与已报道的 100 IU·kg⁻¹($n = 9$)的结果无区别。

慢性肾衰竭病人,肾或腹腔透析条件下,倍他依泊汀的绝对生物利用度较低(21.5% ~ 46.4%)。慢性肾衰竭病人,肾或腹腔注射透析下,皮下注射 40 IU·kg⁻¹每周 3 次或每周平均 78.5 IU·kg⁻¹给药 6 周或 4 ~ 17 个月的吸收参数没有显著差别。单剂静脉注射 10 ~ 1 000 IU·kg⁻¹,健康人的表观分布容积为 0.04 ~ 0.09 L·kg⁻¹($n = 12$),肾功能不全病人($n = 8$ 和 $n = 10$)为 0.03 ~ 0.07 L·kg⁻¹,是血浆容积的 1 ~ 2 倍。在初始分布相后,皮下注射 40 IU·kg⁻¹的慢性肾衰竭病人,肾或腹腔透析条件下,平均 $t_{1/2\beta}$ 为 16.1 h 或 11.2 h;较静脉给药长(6.7 h 或 8.8 h)。每周 3 次皮下注射 40 IU·kg⁻¹ 6 周,结果 $t_{1/2\beta}$ 值并无显著改变。

倍他依泊汀的排泄机制尚不清楚,虽然大鼠实验提示有肝脏参与,早期的动物与病人研究提示,内源性促红细胞生成素在尿中排泄量占每日总排泄量的 $\leq 10\%$ 。

4 治疗效果

倍他依泊汀 30 000 IU 皮下注射每周 1 次的疗效(通过多终点,包括用时间校正的 5 ~ 16 周曲线下血红蛋白浓度面积)与随机、非盲 241 例血癌病人每周 3 次 10 000 IU 皮下注射的疗效相当。

随机、双盲或非盲 12 ~ 24 周,121 ~ 343 例实体瘤或血癌病人,皮下注射首剂每周 450 IU·kg⁻¹或 2 000 ~ 10 000 IU·d⁻¹,结果病情改善(血红蛋白水平增高),输血减少。

血癌贫血病人每周用 14 000 ~ 70 000 IU,较安慰剂或无治疗组病人的治疗反应率高(≥ 2.5)倍,输血减少 18% ~ 46%。血红蛋白水平从基线值上升 ≥ 20 g·L⁻¹,即认为有治疗反应,在此期间不需要输血。

此外,该药对复发淋巴瘤化疗病人也能减少输血和维持血红蛋白水平。该药皮下注射对实体瘤化疗贫血病人也是有效的;用药 5 000 IU·d⁻¹或每周 450 或 900 IU·kg⁻¹,与无治疗病人比,降低 37% ~ 90% 的输血需要。随机、非盲 8 ~ 24 周,34 ~ 189 例病人,每周 3 000 ~ 30 000 IU,结果血红蛋白水平从基线增加 8.9 ~ 27 g·L⁻¹。

倍他依泊汀对所有肿瘤引起的贫血均有效,对血癌病人,不管是否用化疗均有治疗反应;而在实体瘤化疗贫血病人中以铂类化疗病人的治疗反应更明显。血癌病人基线血小板计数 $\geq 100 \times 10^9$ L⁻¹,血红蛋白水平 ≥ 90 g·L⁻¹或促红细胞生成素低水平者较其他病人的治疗反应好。

卵巢癌患者的促红细胞生成素观察值对预测值之比(O/P) ≤ 0.8 者,其首次疗程中血红蛋白增加 ≤ 10 g·L⁻¹者,提示在下一疗程中可减少输血需要。但在另 2 次实体瘤化疗贫血病人中未观察到血清促红细胞生成素或 O/P 比例与治疗反应的相关关系。

12 ~ 16 周皮下注射每周 450 IU 的实体瘤或血癌病人的生活质量明显改善(多种量表测量结果)。对该药有治疗反应者较无反应者改善更显著,且与血红蛋白水平变化有相关性。

5 耐受性

癌症与化疗贫血病人在临床试验中皮下注射倍他依泊汀的耐受性均良好;大部分不良反应与用药无关。注射部位疼痛是暂时的,且不常见。首剂每周 450 IU·kg⁻¹ 皮下注射,不良反应发生率与对照

(输血)或安慰剂组相似;给予倍他依泊汀的病人引起不良反应的为33%和42%,安慰剂组为32%,输血组33%。每周给药1次与每周给药3次的耐受情况相同。在2次随机癌症病人临床试验中,给药后10%发生高血压,稍高于安慰剂组或未治疗组,但各剂量组间则无区别。

治疗与随访期或因不良反应撤药者,癌症病人与安慰剂组中的死亡率没有区别。在所有临床试验中均未观察到临床化验结果的改变或对倍他依泊汀或促红细胞生成素产生了抗体。

6 剂量及给药

倍他依泊汀的适应证:预防和成人实体瘤铂类化疗引起的贫血,在抗肿瘤治疗时血红蛋白水平 $\leq 130 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($8.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),及用于治疗相对促红细胞生成素缺乏的成年血癌接受抗肿瘤治疗引起的贫血。推荐的倍他依泊汀剂量,皮下注射首剂每周 $450 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$;4周后如血红蛋白增长不满意每周可增至 $900 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。血癌病人按规定每周1次给药,但若需要或为实体瘤病人,每周剂量也可分成3~7次单剂给予。给药应持续到化疗结束后3~4周。如果血红蛋白水平超过说明书标明的程度,可以降低剂量或暂时停药。

倍他依泊汀的禁忌证:对难以控制的高血压病人、顽固性贫血、合并癫痫、血小板增多症或慢性肝衰竭者应谨慎使用。

给药前要纠正叶酸和维生素 B_{12} 缺乏,并应定期监测血清钾水平、血压、血小板计数和铁含量。所有血清铁含量低于 $100 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 或运铁蛋白低于20%的病人推荐补充铁剂($200 \sim 300 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$)。

7 倍他依泊汀在癌症与化疗引起的贫血治疗中的地位

输血是传统治疗癌症或化疗引起贫血的方法,是缓解贫血最快的方法。但输血有许多危险,如急性输血反应、输血急性肺损伤、菌血症、传播病毒、引起同种免疫和免疫减弱等。因而可能延误病人的治疗或刺激肿瘤生长。

倍他依泊汀治疗后早期血红蛋白水平的变化有助于检测药物的治疗反应,铂类化疗的卵巢癌病人临床试验说明,化疗早期用此药,血红蛋白水平升高 $< 10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 者,在以后的疗程中可减少输血需要。

倍他依泊汀每周只需给药1次,既便利病人,又可节省费用。病人对药物耐受性良好,皮下注射局部疼痛轻微。故该药预防治疗化疗引起的贫血是替代输血治疗的有效而有价值的方法。

环氧合酶在神经病理性疼痛中作用的研究进展

路志红综述 梅其炳审校

(第四军医大学基础部药理学教研室, 陕西 西安 710032)

摘要:环氧合酶(COX)是前列腺素(PG)合成的限速酶,至今已发现其至少具有三个亚型:COX-1, COX-2及COX-3。神经病理性疼痛是由于外周或中枢神经系统的直接损伤和功能紊乱而引起的疼痛,其发病机制不明,缺乏有效治疗措施。COX抑制剂已在炎性疼痛治疗方面得到了广泛应用,但其在神经病理性疼痛的治疗中尚处于起步阶段。研究表明,PG,特别是脊髓所产生的PG,作为致痛物质在神经病理性疼痛中起作用。虽然COX-2在中枢的表达较COX-1强得多,但两者在神经病理性疼痛中的地位都不容忽视。前者在神经病理性疼痛的早期发展中起主要作用,而后者与神经病理性疼痛的维持有关。COX抑制剂可能通过减少PG的合成或改变神经病理性疼痛后中枢可塑性和敏感性等途径而起到治疗神经病理性疼痛的作用。

关键词:环氧合酶; 前列腺素; 疼痛,神经病理性

中图分类号: R971 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0971(2004)05-0274-05

环氧合酶(cyclooxygenase, COX)或称前列腺素H

合成酶(PGHS),是花生四烯酸(AA)代谢、前列腺素(prostaglandin, PG)和血栓素 A_2 (TXA_2)生物合成