

inating IAP inhibition[J]. *Cell*,2000,102(1):33-42.

[2] Verhagen AM,Paul GE,Pakusch M,*et al*. Identification of DI-BLO,a mammalian protein that promotes by binding to and an-
tagonizing IAP proteins[J]. *Cell*,2000,102(1):43-53.

[3] Green DR. Apoptotic pathways:paper wraps stone blunts scis-
sors[J]. *Cell*,2000,102(1):1-4.

[4] Deveraux QL, Reed JC. IAP family protein-suppressors of
apoptosis[J]. *Gene Dev*,1999,13(3):239-252.

[5] Verhagen AM,Vaux DL. Cell death regulation by the mam-
malian IAP antagonist Diablo/Smac[J]. *Apoptosis*,2002,7(2):
163-166.

[6] Srinivasula SM,Hegde R,Saleh A,*et al*. A conserved XIAP-
interaction motif in caspase-9 and Smac/DIABLO regulates
caspase activity and apoptosis[J]. *Nature*,2001,410(6824):
112-116.

[7] Adrain C,Creagh EM,Martin SJ. Apoptosis-associated release
of Smac/DIABLO from mitochondria requires active caspases
and is blocked by Bcl-2[J]. *EMBO J*,2001,20(23):6627-
6636.

[8] Srinivasula SM,Datta P,Fan XJ,*et al*. Molecular determinants
of the caspase-promoting activity of Smac/DIABLO and its
role in the death receptor pathway[J]. *J Biol Chem*,2000,275
(46):36152-36157.

[9] Fisher DE. Pathways of apoptosis and the modulation of cell
death in cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*,2001,15
(5):931-956.

[10] Wiley SR,Schooley K,Smolak PG,*et al*. Identification and
characterization of a new member of the TNF family that in-
duces apoptosis[J]. *Immunity*,1995,3(6):673-682.

[11] Pitti RM,Marsters SA,Ruppert S,*et al*. Induction of apoptosis
by Apo-2 ligand,a new member of the TNF cytokine family
[J]. *J Biol Chem*,1996,271(22):12687-12690.

[收稿日期] 2003-06-17 [修回日期] 2003-11-20
[本文编辑] 余党会

• 研究简报 •

STI571 联合异基因外周血干细胞移植治疗加速/急变期慢性髓细胞白血
血病两例

Imatinib mesylate(Glivec) preceding allogeneic peripheral blood stem cell transplantation(Allo-PBSCT) in
treatment of 2 patients with accelerated phase or blast phase chronic myelogenous leukemia

陈少谊,章卫平,王健民,许晓巍(第二军医大学长海医院血液科,上海 200433)

[关键词] 甲磺酸伊马替尼;异基因造血干细胞;细胞移植;慢性髓细胞性白血病
[中图分类号] R 733.72 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2004)01-0089-01

我科采用STI571[甲磺酸伊马替尼,商品名:格列卫(Glivec)]治疗加速期及急变期慢性髓细胞性白血病(CML)患者各1例,达临床缓解后,再进行异基因外周血造血干细胞移植(Allo-PBSCT),获得良好治疗效果,特报道如下。

1 临床资料

病例1:患者男性,29岁,自2001年底始感左上腹胀不适,触之有硬物感,未在意。2002年11月4日因反复出现四肢乏力、盗汗,体质量进行性下降(共减轻约15kg)而就诊我院。体检:贫血貌,胸骨压痛,脾肿大平脐,血常规:WBC $110 \times 10^9/L$,Hb 79 g/L,Plt $280 \times 10^9/L$ 。骨髓象:有核细胞增生明显活跃,原粒细胞0.08,早幼粒细胞0.19,提示CML加速期(AP)。Ph¹染色体(+),bcr/abl融合基因(+).骨髓活检提示有骨髓纤维化表现。腹部B超显示:肝大,巨脾。予白细胞分离术,羟基脲1g口服3次/d,并给予阿糖胞苷(Ara-C)100mg静滴(连用5d)化疗,治疗后白细胞恢复正常。2002年12月18日起予STI571 400mg/d。2003年2月20日复查骨髓象:提示CML完全缓解。患者与其兄HLA配型相合。2003年2月15日行Allo-PBSCT,预处理方案为环磷酰胺(CTX)4.6g(连用2d)+全身照射(TBI)6.0Gy。供者采用非格司亭(商品名:格拉诺赛特)动员,共回输单个核

细胞(MNC) $6.0 \times 10^8/kg$,CD34⁺细胞 $6.0 \times 10^6/kg$,造血重建顺利,复查bcr/abl融合基因阴性。移植后37d,患者出现腹泻,无皮疹,肝酶谱轻度增高,考虑为Ⅰ度急性移植物抗宿主病(GVHD),给予甲泼尼龙、环孢素、霉酚酸酯治疗好转。

病例2:患者男性,21岁,自2001年1月6日无诱因出现上腹疼痛,伴黑便、头痛、低热。体检:一般情况可,胸骨压痛明显,脾肋下2cm,血常规:WBC $240 \times 10^9/L$,早幼粒细胞0.03,中晚幼粒细胞0.22,Plt $210 \times 10^9/L$,骨髓象:CML慢性期(CP),Ph¹染色体(+),bcr/abl融合基因(+).即予羟基脲1g口服3次/d,2001年2月1日始用干扰素300万U皮下注射,隔日1次,共10个月。2001年3月22日起予三尖杉酯2mg×5d/月。2002年4月8日来我院就诊,复查骨髓象:有核细胞增生明显活跃,原粒细胞0.13,早幼粒细胞0.37,红系、巨核系受抑,早期细胞过氧化物酶(POX)多数阳性至强阳性,提示CML进入急变期(BC)。4月10日起予STI571 400mg/d。4月30日复查骨髓象:CML慢性期。6月

(下转第100页)

[作者简介] 陈少谊(1971-),男(汉族),硕士生,主治医师。
E-mail:chenshaoyi168@sohu.com

恶性胶质瘤的基因治疗现状

陈志刚^{1*}, Broaddus WC², 朱 诚¹

(1. 第二军医大学长征医院神经外科,上海市神经外科研究所,上海 200003; 2. Department of Neurosurgery, MCV Hospitals, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond VA 23298, USA)

[摘要] 目前胶质瘤仍然是一个难以治愈的恶性疾病。近 20 年来,尽管在临床上对胶质瘤已经有了一系列积极的综合治疗措施,但胶质瘤患者的死亡率仍高居不下。随着医学分子生物学技术的发展,有关胶质瘤基因治疗的实验研究已经取得了令人振奋的有一定价值的实验结果,并已经过渡到进行临床 I 期研究。但在胶质瘤基因治疗的动物实验和临床研究中仍然会遇到有关有效性问题,因此如何有效地克服阻碍基因治疗的一些屏障和尽可能最大程度地发挥基因治疗的生物学治疗作用是一个重大的研究课题。为了更好和全面地了解目前所开展的胶质瘤基因治疗工作情况,我们对有关胶质瘤基因治疗的基本范畴和阻碍基因治疗的生理屏障作一综述。

[关键词] 恶性胶质瘤;基因治疗;综述文献

[中国分类号] R 730.264

[文献标识码] A

[文章编号] 0258-879X(2004)01-0096-05

(上接第 89 页)

26 日骨髓象:CML 急变 CR。患者在此期间从深圳造血干细胞库找到一 HLA 配型完全相合的无关供者。2002 年 10 月 15 日行 Allo-PBSCT,预处理方案为 CTX 4.6 g(连用 2 d)+抗胸腺球蛋白(ATG) 200 mg(连用 3 d)+TBI 7.0 Gy(肺部 6.5 Gy)。供者采用非格司亭动员,共回输 MNC 5.0×10^8 /kg,CD34⁺细胞 6.5×10^6 /kg,造血重建顺利,复查 bcr/abl 融合基因阴性。移植后 35 d,患者出现发热,体温 38℃。全身散在红色丘疹,伴瘙痒,考虑为 I 度急性 GVHD,给予甲泼尼龙、环孢素治疗后好转。

2 讨论

CML 临床病程可分为慢性期、加速期和急变期^[1]。一般自然病程约 3~4 年。目前认为 Allo-HSCT 几乎是彻底治愈 CML 的惟一手段,也是 CML 治疗的最佳方法。

CML-CP 期进行移植约 50%~60% 患者可获得长期生存,但在 AP 期为 35%~40%,BC 期仅为 10%~20%。同样在 CP 期,诊断后 1 年内移植的效果好于 1 年以上,所以通常建议在 CML 慢性期诊断后 1 年内移植^[2]。尤其是对 35 岁以下的患者应首选 Allo-HSCT,有 HLA 相合的同胞供体者能在 CML 确诊后 1~2 年内进行 Allo-HSCT;如患者无同胞供者,可先用化疗加 IFN 治疗或用 STI571 治疗,同时积极寻找 HLA 相合的无关供者,力争进行 Allo-HSCT。

CML 的细胞遗传学特征是 t(9;22)(q34;q11)的 Ph¹ 染色体。bcr/abl 融合基因转录为 8.5 kb 的 mRNA,并翻译一种新的相对分子质量为 210 000 的融合蛋白(即 P210),具有酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase,PTK)活性,在 CML 发病机制中起主要作用。

STI571 是人工合成的 PTK 抑制剂,可使 CML 细胞分化并促进其凋亡,对正常造血功能几无抑制作用。II 期临床

试验证明 STI571 对 AP 期和 BC 期 CML 患者有显著疗效^[3],但并不能完全取代其他化疗或生物制剂,特别是造血干细胞移植在 CML 治疗中的地位。

本文 2 例患者收入我院时已分别进入 AP 及 BC 期,经 STI571 治疗,较短时间内达到骨髓象缓解,但复查 Ph¹ 染色体及 bcr/abl 融合基因仍为阳性;抓住这个有利时机再进行 Allo-PBSCT 治疗,都获得了成功。提示 STI571 联合异基因造血干细胞移植对 CML-AP 或 BC 患者有较好疗效,同时避免了在 AP 或 BC 期直接进行移植所带来的严重并发症。在急性髓细胞白血病中,缓解期移植比非缓解期移植疗效明显,且并发症少,复发率低^[4],值得临床进一步验证。

[参考文献]

- [1] 张之南 主编.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出版社,1998.219-221.
- [2] 董陆佳,叶根耀 主编.造血干细胞移植治疗学[M].北京:人民军医出版社,2001.377-379.
- [3] Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study[J]. *Blood*, 2002, 99(6):1928-1937.
- [4] Greinix HT, Nachbaur D, Krieger O, et al. Factors affecting long-term outcome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukaemia: a retrospective study of 172 adult patients reported to the Austrian Stem Cell Transplantation Registry[J]. *Br J Haematol*, 2002, 117(4):914-923.

[收稿日期] 2003-05-09

[修回日期] 2003-10-26

[本文编辑] 李丹阳