

# 甘露聚糖肽联合吡柔比星膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的疗效观察<sup>△</sup>

王翔\*,刘征,丁克家#,曹庆伟(山东大学附属省立医院泌尿外科,济南 250000)

中图分类号 R737.14 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2229-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.06

**摘要** 目的:观察甘露聚糖肽联合吡柔比星膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的临床疗效和安全性。方法:将78例非肌层浸润性膀胱癌术后患者随机均分为治疗组和对照组,对照组采用吡柔比星30 mg膀胱灌注;治疗组采用40 mg甘露聚糖肽联合吡柔比星30 mg膀胱灌注。两组均每周灌注1次,共8次,后每月灌注1次,共8次。定期复查膀胱镜,观察两组患者的复发率和不良反应。结果:78例患者均获随访。治疗组患者复发率为5.13%,显著低于对照组的20.51%( $P<0.05$ )。治疗组患者类似流感症状的发生率显著高于对照组( $P<0.05$ ),而两组间其他不良反应的发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:甘露聚糖肽联合吡柔比星膀胱灌注能有效降低非肌层浸润性膀胱癌术后复发率,改善患者生存质量,且安全性较高,临床使用耐受性良好。

**关键词** 膀胱癌;术后复发;甘露聚糖肽;吡柔比星;膀胱;灌注;疗效;安全性

## Efficacy Observation of Mannatide Combined with Pirarubicin by Bladder Instillation on Postoperative Recurrence of Bladder Cancer

WANG Xiang, LIU Zheng, DING Ke-jia, CAO Qing-wei (Dept. of Urology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of mannatide combined with pirarubicin by bladder instillation on postoperative recurrence of bladder cancer. METHODS: A total of 78 patients underwent non-muscle invasive bladder cancer surgery were randomized into treatment group and control group. Control group received only pirarubicin (30 mg) by bladder instillation. Mannatide (40 mg) combined with pirarubicin (30 mg) was administered to treatment group. Both were given medicines once a week for 8 times, then once a month for 8 times. Periodical cystoscopy was performed, and the recurrent rate of bladder cancer and adverse drug reactions (ADR) were observed. RESULTS: A total of 78 cases obtained follow-up visit. The recurrent rate of bladder cancer in treatment group was 5.13%, which was significantly lower than 20.51% in control group ( $P<0.05$ ); the incidence rate of flu-like symptoms in treatment group was higher than in control group ( $P<0.05$ ). But the incidence of other ADR had no significant differences between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Mannatide combined with pirarubicin by bladder instillation can effectively reduce the recurrent rate of non-muscle invasive bladder cancer after surgery and improve the patients' quality of life. Meanwhile it has highly safety and well tolerance in the clinical application.

**KEY WORDS** Bladder cancer; Postoperative recurrence; Mannatide; Pirarubicin; Bladder; Instillation; Efficacy; Safety

膀胱癌是人类常见的恶性肿瘤之一,发病率居恶性肿瘤的第9位<sup>[1]</sup>,其中70%以上为非肌层浸润性尿路上皮癌。经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)术后的长期随访显示,膀胱癌复发率达40%~50%,而复发的病例约有30%伴有恶性程度增高或浸润能力增强。膀胱灌注化疗药物可以降低或延缓膀胱癌的复发,减少癌细胞发生浸润的机会,清除残余病变及原位癌,同时较少发生全身的毒副作用,有利于提高患者生存率及改善其生存质量<sup>[2]</sup>。目前,可预防膀胱癌复发的灌注药物很多,其中吡柔比星在临床使用相对较多。甘露聚糖肽是一种广谱双效的生物免疫增强剂,能够在多种恶性肿瘤的放化疗中起到增效作用,已在非小细胞肺癌、晚期胃癌及转移性乳腺癌等多种恶性肿瘤的临床治疗中得以证实<sup>[3-4]</sup>。为探讨甘露聚

糖肽联合吡柔比星方案预防膀胱癌术后复发的疗效,我科采用甘露聚糖肽联合吡柔比星膀胱灌注治疗非肌层浸润性膀胱癌术后患者39例,并与单纯使用吡柔比星膀胱灌注治疗的39例患者进行了比较。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择我院2010年2月—2011年5月符合标准的非肌层浸润性膀胱癌患者共78例。膀胱癌临床分期采用TNM分期系统,Ta期为非浸润性乳头状癌,Tis期为原位癌,T1期为癌侵及上皮下结缔组织。入选标准:①系新诊断的膀胱癌;②有可测量的病灶,最大直径 $\leq 5$  cm;③采用TURBT治疗;④经病理组织学证实为非肌层浸润性尿路上皮癌;⑤临床分期Ta~T1期;⑥年龄 $< 80$ 岁;⑦无血常规及心、肝、肾功能异常。排除标准:①不符合入选标准者;②对吡柔比星过敏者;③对甘露聚糖肽过敏者;④合并其他原发癌症;⑤患有阿尔茨海默病、中风等精神、表达、记忆力障碍疾病不能配合治疗及调查者。根据患者已有的病历资料,主要是泌尿系统B超,盆腔及腹部CT、磁共振成像(MRI),胸部X线片,膀胱镜检查报告,手术记录及术

△基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.Y2008C80)

\* 硕士研究生。研究方向:膀胱癌基础与临床治疗。E-mail: wangxiangfirst@163.com

# 通信作者:主任医师,博士研究生导师,博士。研究方向:泌尿系统肿瘤基础与临床治疗。电话:0531-68776310。E-mail:reallz\_77@163.com

后病理报告等,对患者的膀胱癌临床分期进行评价,以筛选符合入选标准的病例。膀胱癌组织学分级采用世界卫生组织(WHO)分级法,根据癌细胞的分化程度分为高分化、中分化和低分化三级,分别用G1级、G2级、G3级表示。入选患者中,男性69例,女性9例;年龄29~79岁,中位年龄58岁;病理组织学分级G1~G2期71例,G3期7例;单发肿瘤50例,多发肿瘤28例。所有入选患者均签署知情同意书。78例患者按就诊顺序随机均分(交叉分组)为甘露聚糖肽联合吡柔比星组(治疗组)和单独使用吡柔比星组(对照组)。两组患者性别、年龄、病理组织学分级及肿瘤数量等差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较(例)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups (case)

一般资料	治疗组	对照组
病例数	39	39
性别		
男性	34	35
女性	5	4
年龄范围,岁	29~78	31~79
中位年龄,岁	57	59
病理组织学分级		
G1~G2级	36	35
G3级	3	4
单发肿瘤	26	24
多发肿瘤	13	15

## 1.2 治疗方法

所有患者TURBT术后24 h内均给予1次膀胱灌注化疗,治疗组用甘露聚糖肽(国药一心制药有限公司)40 mg+吡柔比星(深圳万乐药业有限公司)30 mg溶解于30 ml 0.9%氯化钠注射液,对照组用吡柔比星30 mg溶解于30 ml 0.9%氯化钠注射液,两组患者药物均在膀胱保留30~45 min后排出。术后1周开始定期规律膀胱灌注化疗,每周1次,共8次,之后每月1次,共8次;后续灌注药物均与术后首次膀胱灌注所用药物相同。

## 1.3 观察项目及随访检查

所有患者均按约定时间于星期三下午来我院膀胱镜室行膀胱灌注,灌注操作均由同一医师完成。每次灌注前均询问患者上次灌注后的不良反应情况,主要涉及有无尿频、尿急、尿痛及尿道口烧灼感,有无排尿困难及尿失禁,有无肉眼血尿,是否出现类似流感症状如发热、乏力及肌肉酸痛等,是否出现严重的全身毒副反应如恶心及呕吐、过敏、皮疹等,并将结果予以记录。灌注期间每2周复查血常规,每月复查肝、肾功能。治疗结束后继续对患者进行随访。术后1年内每3个月复查1次膀胱镜,此后改为每6个月复查1次膀胱镜至术后2年,之后再每年复查1次膀胱镜。如果膀胱镜检查过程中发现可疑病变,镜下钳取可疑病理组织活检以证实是否为膀胱癌术后复发,记录病理检测结果以统计复发率。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行数据处理。计量资料比较采用秩和检验;计数资料比较采用Fisher确切概率法或 $\chi^2$ 检验,必要时Yates矫正。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

78例患者均获随访,随访时间12~27个月。随访期内,治

疗组复发2例,均为多发G3级患者,复发时间:1例于术后3个月复查膀胱镜发现,1例于术后1年复查膀胱镜发现;对照组复发8例,其中4例为多发G1~G2级患者,2例为多发G3级患者,1例为单发G2级患者,1例为单发G3级患者,复发时间:2例于术后3个月复查膀胱镜发现,4例于术后6个月复查膀胱镜发现,1例于术后1年复查膀胱镜发现,1例于术后1年半复查膀胱镜发现。治疗组患者复发率显著低于对照组,两组复发率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者的复发情况比较

Tab 2 Comparison of recurrence rate between 2 groups

组别	n	复发例数	复发率, %
治疗组	39	2	5.13
对照组	39	8	20.51
$\chi^2$			4.13
P			0.042

## 2.2 两组患者不良反应比较

在治疗期间,共有12例患者出现尿频、尿急、尿痛及尿道口烧灼感,症状分别发生于术后3~12周内。其中,治疗组5例,3例未予治疗的情况下膀胱刺激征自行消失,2例症状较重,经抗生素及M受体阻滞药解痉治疗后缓解;对照组7例,5例症状自行消失,1例给予抗炎、解痉及缩短药物保留时间在30 min内等治疗或处理后症状缓解,另有1例出现较为严重的膀胱痉挛,吡柔比星膀胱灌注后10 min内被排出体外,经给予琥珀酸索利那新后症状消失。在治疗期间共有3例复查膀胱镜发现膀胱黏膜充血水肿伴滤泡状改变,活检证实为膀胱黏膜炎性病变,其中治疗组1例,对照组2例,经对症处理后继续灌注未见明显不良反应。2例并发尿道狭窄,均发生在对照组,推测其与手术创伤有关,经定期尿道扩张后排尿基本通畅。治疗组1例患者灌注期间出现血尿(不伴血块),复查膀胱镜未见膀胱癌复发表现,给予口服止血药物后,血尿消失。此外,共有11例患者于灌注后1~3 d曾出现类似流感症状,主要表现为发热、乏力及肌肉酸痛,治疗组10例,对照组1例,发热一般为低热,很少超过38.5℃,大部分予以物理降温治疗,必要时给予退烧药物。所有患者灌注期间未出现恶心及呕吐、过敏、皮疹等严重的全身毒副反应。经统计学分析,治疗组与对照组类似流感症状发生率的差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其余不良反应的发生率两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者不良反应比较

Tab 3 Comparison of ADR between 2 groups

不良反应	治疗组		对照组		P
	例数	百分比, %	例数	百分比, %	
膀胱刺激征	5	12.82	7	17.95	0.530
膀胱黏膜滤泡状改变	1	2.56	2	5.13	1.000
尿道狭窄	0	0	2	5.13	0.474
血尿	1	2.56	0	0	1.000
类似流感症状	10	25.64	1	2.56	0.003

血常规检查结果:对照组有9例有血白细胞轻度升高的情况,包括7例发生膀胱刺激征的患者;治疗组患者均有血白细胞不同程度的升高,尤其在膀胱灌注密集期更为明显,提示甘露聚糖肽可能有升高血白细胞的作用。两组患者灌注前后定期复查肝、肾功能无明显改变。

## 3 讨论

膀胱癌是我国泌尿外科临床上最常见的肿瘤之一。其中,膀胱尿路上皮癌最为常见,占膀胱癌的90%以上<sup>[2]</sup>。非肌

层浸润性膀胱癌占初发膀胱癌的70%，其中Ta期占70%，T1期占20%，Tis期占10%<sup>[6]</sup>。TURBT既是非肌层浸润性膀胱癌的重要诊断方法，同时也是主要的治疗手段。TURBT的目的：一是切除肉眼可见的癌肿，二是获得膀胱癌的确切病理分级及分期<sup>[6]</sup>。笔者对TURBT有以下几点体会：(1)对于较小的膀胱癌(瘤体直径≤1.0 cm)，可直接从其基底部开始切割深至浅肌层；对于较大的膀胱癌(瘤体直径>1.0 cm)，先切除瘤体，再切割基底部直至显露正常的膀胱肌层，并电灼基底部及周围1.0~2.0 cm的膀胱黏膜。(2)切除癌肿后，可切取基底部组织进行活检，以便确认临床分期及下一步治疗方案。(3)当切除位于膀胱侧壁的癌肿时，应注意闭孔神经反射的发生，采用最小有效的电刀切割功率使用点击方式切割，必要时行闭孔神经封闭术，以避免膀胱穿孔的发生。(4)对于多发膀胱癌，应遵循先小后大、先易后难的原则逐一切除，切除深度应达膀胱肌层。(5)对于高复发及进展风险较大的膀胱癌，应在首次电切术后4~6周行再次电切术，经此间隔时间，电切所致膀胱炎症基本消退，但是对于再次电切的具体适用范围及手术部位仍无统一观点。笔者认为，再次电切应在首次电切的部位进行，切取包含膀胱肌层组织的标本送病理学检查，同时对其他部位的可疑病变进行活检；如果尿细胞学检查呈阳性，而膀胱镜下未见可疑病变，则应重点对原发部位及周边正常膀胱黏膜进行随机活检。但在临床治疗中，单纯TURBT不能很好地解决术后高复发和进展问题<sup>[7]</sup>。据国外文献<sup>[8]</sup>报道，即使分化较好的孤立小癌肿切除后若不及时采取预防复发的措施，其复发率也可高达50%~70%，分期进展率为4%~30%，分级进展率为10%~30%，膀胱灌注化疗药物则有杀死残留癌细胞、降低复发率、减少膀胱癌的进展机会等作用。因此，非肌层浸润性膀胱癌术后处理的重点是定期规律膀胱灌注。

膀胱灌注药物的理想选择应是，其不仅对膀胱癌有高敏感性，而且能在膀胱组织内快速达到有效的药物浓度，同时全身吸收量少，毒副作用小。目前，可用于膀胱灌注化疗的药物很多，常用药物包括羟基喜树碱、丝裂霉素、阿霉素、表柔比星、吡柔比星等。但这些药物在临床应用的最佳剂量、最适合的灌注频率、最有效的维持治疗时间等方面仍无一致意见。吡柔比星是一种半合成蒽环类抗恶性肿瘤药物，化学结构与阿霉素相似<sup>[9]</sup>。Akaza H等<sup>[10]</sup>在体外试验中证实，吡柔比星可直接嵌入DNA双链，抑制DNA聚合酶的活性，从而阻止DNA的合成，使细胞在增生周期的G2期终止，导致癌细胞死亡。Inoue K等<sup>[11]</sup>在药物膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌中通过三磷酸腺苷(ATP)敏感试验，发现吡柔比星的敏感性高于其他常用化疗药物。据国外文献<sup>[12]</sup>报道，吡柔比星膀胱灌注1年内非肌层浸润性膀胱癌复发率为5.9%~13.6%，2年内复发率为17.6%。吡柔比星膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发具有使用方便、疗效较好、全身吸收少、不良反应小等特点，已被临床广泛使用。但如何更有效地发挥其对癌细胞的杀伤作用，进一步降低非肌层浸润性膀胱癌术后复发率是亟待解决的问题。

随着肿瘤研究的推进，生物制剂越发受到重视，其可与其他化疗药物联合，起到较好的增效作用。溶血性链球菌制剂作为一种免疫调节剂，对癌细胞具有黏附性，同时对癌细胞膜表面具有修饰作用，并由此引发一系列非特异免疫反应，发挥抗肿瘤作用<sup>[13-16]</sup>。甘露聚糖肽是从溶血性链球菌H1S-33菌株经深层发酵提取出来的链球菌制剂<sup>[17]</sup>，平均分子量70 kDa，主要成分为高溶血性链球菌素复合物和 $\alpha$ -甘露聚糖肽类物质，分子结构是以溶血链球菌体为骨架的蛋白质四级空间结构。这种

结构能提供更大的接触面积，使菌体细胞中的活性蛋白和脂壁磷酸对效应细胞的黏附能力增强，能更好地引发抗肿瘤反应，同时使 $\alpha$ -甘露聚糖肽对效应细胞的免疫调节作用得以更好地发挥，起到协同效果。国内、外报道<sup>[18-22]</sup>的药效学及临床研究结果表明，甘露聚糖肽具有如下作用：(1)抗肿瘤作用：直接杀伤和抑制肿瘤细胞，使肿瘤细胞染色体断裂，激活P53基因，提高DNA甲基化酶的活性，抑制DNA聚合酶的活性；(2)免疫增强作用：激活巨噬细胞、NK细胞及T、B细胞亚群，增强网状内皮系统的吞噬功能，同时诱导干扰素(INF)、白介素(IL)和肿瘤坏死因子(TNF)等多种细胞因子，产生“细胞因子鸡尾酒效应”，间接地起到抑制肿瘤细胞的作用；(3)刺激集落刺激因子(CSF)的分泌，增加白细胞的数量；(4)与其他化疗药物联用，起到协同作用。本试验观察结果也显示，治疗组的非肌层浸润性膀胱癌的复发率是5.13%，显著低于对照组的20.51% ( $P<0.05$ )，表明甘露聚糖肽与吡柔比星联合应用可显著提高疗效，增强对肿瘤细胞的杀伤作用，显著降低复发率，改善患者生存质量。甘露聚糖肽膀胱灌注的主要不良反应为类似流感症状，表现为发热、乏力及肌肉酸痛，治疗组发生率25.64%，显著高于对照组( $P<0.05$ )，但症状相对较轻，多数能够自愈。两组间其他不良反应发生率的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )，提示甘露聚糖肽对化疗药物吡柔比星膀胱灌注所引起的毒副反应无明显影响。

本次研究采用了随机分组对比研究的试验方法，探讨了甘露聚糖肽联合吡柔比星膀胱灌注预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发的临床疗效和安全性，结果治疗组复发率显著低于对照组，表明甘露聚糖肽对吡柔比星具有确切的增效作用，且联合用药并未明显增加不良反应。综上所述，甘露聚糖肽与吡柔比星联合应用对预防非肌层浸润性膀胱癌术后复发具有较好的疗效，且毒副反应相对轻微，临床使用安全性和耐受性较好，值得进一步研究和探索。

## 参考文献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002[J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 74.
- [2] 顾方六. 尿路上皮肿瘤的诊治[M]//吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 1版. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 959-980.
- [3] 张弘钢, 孙燕. 力尔凡合并化、放疗治疗恶性肿瘤的多中心临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2001, 28(4): 282.
- [4] 蔡莉, 隋广杰, 陈公琰. 力尔凡对晚期非小细胞肺癌化疗的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 2003, 30(4): 286.
- [5] 张惟, 罗志刚, 丁卓. 非基层浸润性膀胱癌的治疗[J]. *现代生物学进展*, 2011, 11(7): 1 369.
- [6] 巢月根, 段强林, 鄱阳, 等. 经尿道电切联合气化处理浅表性膀胱肿瘤临床分析[J]. *同济大学学报: 医学版*, 2009, 30(1): 128.
- [7] Brausi M, Collette L, Kurth K, et al. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies[J]. *Eur Urol*, 2002, 41(5): 523.
- [8] Shimizu H, Nishimura T, Kimura G, et al. Effect of adjuvant transarterial infusion of anticancer agents after transurethral resection in patients with pT2a muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: five and ten-year outcome[J]. *J Nippon Med Sch*, 2004, 71(4): 263.

# 格列吡嗪致不良反应52例文献分析<sup>Δ</sup>

马满玲<sup>1\*</sup>, 邱晓红<sup>2</sup>, 杨丽杰<sup>1</sup>, 郭美华<sup>1</sup>, 马妍妍<sup>1</sup>, 刘世萍<sup>1</sup>(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院药学部, 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨市公安医院, 哈尔滨 150027)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2232-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.07

**摘要** 目的: 了解格列吡嗪致不良反应(ADR)的发生特点及规律, 为临床合理用药提供参考。方法: 对格列吡嗪所致的52例ADR文献进行统计, 分析格列吡嗪致ADR患者的性别、年龄、ADR史、用药情况、临床表现、用药原因及合并疾病等。结果: 格列吡嗪致ADR患者的男女性别比例为1:1.2, 平均年龄为(63.4±6.6)岁。有48.1%的患者存在不合理用药行为, 32.7%的患者联合用药。ADR临床类型以低血糖反应为主(占75.0%), 其中94.2%的患者可治愈或好转。结论: 格列吡嗪可引起较为严重的ADR, 甚至可致死, 使用时须慎重考虑患者年龄、用法用量及合并疾病等相关因素, 做到合理用药, 减少ADR的发生。

**关键词** 格列吡嗪; 不良反应; 合理用药

## Analysis of Adverse Drug Reactions Caused by Glipizide

MA Man-ling<sup>1</sup>, QIU Xiao-hong<sup>2</sup>, YANG Li-jie<sup>1</sup>, GUO Mei-hua<sup>1</sup>, MA Yan-yan<sup>1</sup>, LIU Shi-ping<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2. Harbin Public Security Hospital, Harbin 150027, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the general regularity and characteristics of adverse drug reaction of glipizide, and to provide reference for the rational use in the clinic. METHODS: 52 cases induced by glipizide were statistically analyzed in terms of patient's age, gender, ADR history, clinical manifestation, use reason and primary disease and so on. RESULTS: The ratio of male to female was 1:1.2, with average age of (63.4±6.6) years old. 48.1% of the patients use drugs unreasonably, and 32.7% combined use of drugs. Clinical types of ADR mainly were hypoglycemic (75.0%), and 94.2% of cases cured. CONCLUSIONS: Glipizide can cause severe adverse drug reactions, and even can cause death. We must be carefully considered about the age, usage and dosage and other factors when using. Rational drug use can reduce the incidence of ADR.

**KEY WORDS** Glipizide; Adverse drug reaction; Rational drug use

- [9] 李鸣, 王履宁, 王德明. 以吡柔比星和阿霉素为主的化疗方案治疗中晚期胃癌90例临床分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12(4): 336.
- [10] Akaza H, Nijima T, Hisamatsu T, et al. Comparative investigation on use of (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl-adriamycin and adriamycin as intravesical chemotherapy for superficial bladder tumors[J]. *Urology*, 1988, 32(2): 141.
- [11] Inoue K, Kasahara K, Inoue Y, et al. The efficacy of ATP sensitivity assay on intravesical prophylactic instillation for superficial bladder cancer[J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1996, 87(12): 1 281.
- [12] Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, et al. Randomized study of single early instillation of (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 94(9): 2 363.
- [13] 罗海波, 朱平, 李兰娟. 细菌毒素与临床[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 39.
- [14] 杨东亮, 叶嗣颖. 感染免疫学[M]. 1版. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998: 64.
- [15] 闻玉梅. 现代微生物学[M]. 1版. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 172.
- [16] 江明性. 新编实用药理学[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2005: 216.
- [17] 李运景, 李雪芹. 甘露聚糖肽注射液致不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2011, 22(10): 919.
- [18] 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学[M]. 2版. 天津: 天津科技出版社, 2005: 791.
- [19] 金宗浩, 党云文. 球菌类毒素联合内分泌药物治疗晚期复发性乳腺癌临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(1): 34.
- [20] Homma S, Sagawa Y, Komita H, et al. Mechanism of antitumor effect on mouse hepatocellular carcinoma by intratumoral injection of OK-432, a streptococcal preparation[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(8): 1 265.
- [21] 韩忠诚, 王芳, 柳江. 力尔凡联合NP方案治疗非小细胞肺癌疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2009, 22(4): 327.
- [22] 张朕华, 郭月芳, 盛雨辰, 等. 铂类抗肿瘤药联合甘露聚糖肽治疗恶性胸腔积液的系统评价[J]. 中国药房, 2011, 22(18): 1 691.

Δ 紫禁城国际药师论坛科课讲座

\* 主任药师, 硕士研究生导师。研究方向: 临床药学、药理学。电话: 0451-85555345

(收稿日期: 2012-10-14 修回日期: 2013-04-02)