

他莫昔芬对高血压脑出血模型大鼠早期脑损伤的神经保护作用研究

刘波^{1*}, 姚鸿萍^{2#}, 杨晓玲¹(1.武警宁夏总队医院药械科, 银川 750004; 2.西安交通大学医学院第一附属医院药学部, 西安 710061)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1940-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.07

摘要 目的:研究他莫昔芬对高血压脑出血模型大鼠早期脑损伤的神经保护作用。方法:取大鼠随机分为假手术组、模型组和高、中、低剂量实验(他莫昔芬10、5、2.5 mg/kg)组,每组48只,除假手术组外其余各组大鼠建立高血压脑出血模型,建模后分别腹腔注射相应药物,每24 h给药1次。考察给药后4、8、12、24、72 h和7 d时各组大鼠血肿周围脑组织中Fas相关死亡域蛋白(FADD)的阳性细胞数、凋亡细胞数、脑水肿情况以及脑组织形态学变化情况。结果:与假手术组比较,其余各组大鼠不同时间的脑组织中FADD阳性细胞数、凋亡细胞数、脑水肿比例均明显增加($P<0.05$);与模型组比较,低剂量实验组大鼠的FADD阳性细胞数(给药后24、72 h)、凋亡细胞数(给药后24、72 h和7 d)和脑组织含水量(给药后72 h)均明显减少($P<0.05$),中、高剂量实验组大鼠的FADD阳性细胞数(给药后8、12、24、72 h)、凋亡细胞数(给药后12、24、72 h和7 d)和脑组织含水量(给药后12、24、72 h和7 d)均明显减少($P<0.05$),各剂量实验组大鼠血肿周围组织水肿范围变小、程度减轻,炎症细胞的浸润减轻,固缩细胞减少,肿胀细胞增多,细胞周围间隙变小,且均呈剂量依赖性。结论:他莫昔芬能够呈剂量依赖性抑制高血压脑出血模型大鼠的FADD阳性细胞表达,减少脑组织细胞的凋亡,同时减轻脑出血后的脑水肿,发挥显著的神经保护作用。

关键词 他莫昔芬;高血压脑出血;大鼠;神经保护

Neuroprotection of Tamoxifen on Early Brain Injury in Rats with Hypertensive Cerebral Hemorrhage

LIU Bo¹, YAO Hong-ping², YANG Xiao-ling¹(1.Dept. of Drug and Instruments, Armed Police Ningxia Corps Hospital, Yinchuan 750004, China; 2. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University Medical College, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the neuroprotection of tamoxifen on early brain injury in rats with hypertensive cerebral hemorrhage. METHODS: Rats were randomly divided into sham operation group, model group, high-dose, medium-dose and low-dose trial (tamoxifen 10, 5, 2.5 mg/kg) groups with 48 rats in each group. Hypertensive cerebral hemorrhage model was established in those groups except sham operation group. After modeling, they were given relevant medicine intraperitoneally every 24 h. The amount of FADD positive cell and apoptotic cell, cerebral edema and morphological change in cerebral tissue around hematoma in rats were investigated 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, 72 h and 7 d after medication. RESULTS: Compared with sham operation group, the amount of FADD positive cell and apoptotic cell, the proportion of cerebral edema in cerebral tissue of rats were increased in each group at different time points ($P<0.05$). Compared with model group, the amount of FADD positive cell (24 h, 72 h after medication) and apoptotic cell (24 h, 72 h and 7 d after medication), the proportion of cerebral edema (72 h after medication) were significantly decreased in low-dose trial group ($P<0.05$); the amount of FADD positive cell (8 h, 12 h, 24 h, 72 h after medication) and apoptotic cell (12 h, 24 h, 72 h and 7 d after medication), the proportion of cerebral edema (12 h, 24 h, 72 h and 7 d after medication) were significantly decreased in medium-dose and high-dose trial groups ($P<0.05$); in trial groups, the edema of cerebral tissue around hematoma was relieved in scope and degree; the infiltration of inflammatory cells reduced; pyknotic cells decreased, while cell swelling increased; the peripheral clearance of cells became smaller in dose-dependant manner. CONCLUSIONS: Tamoxifen can inhibit the expression of FADD positive cells in rats with hypertensive cerebral hemorrhage in dose-dependant manner, reduce the apoptosis of cerebral cell, and relieve cerebral edema after cerebral hemorrhage to play a neuroprotective role.

KEYWORDS Tamoxifen; Hypertensive cerebral hemorrhage; Rats; Neuroprotection

高血压脑出血是目前临床最为常见的一种致死性疾病,发病率和患病率均较高^[1]。患者发生高血压脑出血后出现水肿的占位效应是造成其预后不佳的主要因素^[2]。有文献报道,

* 主管药师。研究方向:药理学。E-mail:1730586761@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:029-85323243。E-mail: yaohp2005@126.com

他莫昔芬对脑出血模型大鼠有较好的神经保护作用,但其确切的作用机制仍存在争议。Fas相关死亡域蛋白(Fas-associated with death domain protein, FADD)是死亡受体介导凋亡途径中的一个重要启动子^[3],在细胞凋亡中具有十分重要的作用。本文拟就他莫昔芬用于高血压脑出血模型大鼠后其血肿周围脑组织中FADD的表达情况、凋亡细胞数、脑水肿比例以

及脑组织形态学变化情况进行研究,以探讨他莫昔芬对高血压脑出血模型大鼠早期脑损伤的神经保护作用。

1 材料

1.1 仪器

H8-202AN显微镜(美国Nikon公司)。

1.2 药品与试剂

枸橼酸他莫昔芬片(扬子江药业集团有限公司,批号:H32021472,规格:每片10 mg);兔抗鼠FADD多克隆抗体、二抗试剂盒、二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒以及TUNEL细胞凋亡试剂盒均购于重庆江合生物科技有限责任公司。

1.3 动物

健康清洁级成年SD大鼠240只,♂,体质量250~320 g,由西安交通大学医学院实验动物中心提供,合格证号:陕动证字08-005号。

2 方法

2.1 高血压脑出血模型的建立

取大鼠,腹腔注射10%水合氯醛麻醉,麻醉后进行头、颈部备皮,碘伏消毒。切开大鼠右股部皮肤,分离神经和肌肉组织,将股动脉暴露后将其固定在立体定位仪上。切开大鼠头部正中皮肤,3%双氧水剥蚀骨膜,暴露前后囟,在中线右侧旁开3.5 mm、前囟前0.02 mm处钻一个小孔,使用微量注射器抽取大鼠50 μ l未凝血,将微量注射器固定在立体定位仪上,然后从钻孔处垂直进针,进针深度5.5 mm,向大鼠尾状核内匀速缓慢推注,推注完毕后留针20 min,退针,封闭钻孔,缝合切口。

2.2 分组与给药

将大鼠随机分为假手术组、模型组和高、中、低剂量实验(他莫昔芬10、5、2.5 mg/kg)^[9]组,每组48只,再根据给药后4、8、12、24、72 h和7 d分为6个小组,每个小组8只大鼠。除假手术组大鼠行假手术外,其余各组大鼠建立高血压脑出血模型,建模后立即腹腔注射相应药物,每24 h给药1次,连续给药7 d;假手术组和模型组大鼠同时时间点注射等量的0.9%氯化钠注射液(生理盐水)。

2.3 标本的制备

根据“2.2”项下给药后各时间点取各组大鼠,麻醉后开胸暴露主动脉和心脏,将12号针头磨钝后由左心室插入到主动脉,然后划破右心房,注入200 ml 37 $^{\circ}$ C的生理盐水至大鼠体循环,当右心房流出无色液体后,换成4%多聚甲醛磷酸缓冲溶液灌注,直至大鼠的尾巴以及四肢僵硬为止。将出血灶周围大约100 mg的脑组织取出进行脑水肿测定,其余的大脑组织使用4%多聚甲醛磷酸固定1 d以上,在-20 $^{\circ}$ C恒冷箱切片机中进行连续切片,备用。

2.4 脑组织中FADD的阳性细胞数检测

采用免疫组织化学染色,将各组大鼠脑组织切片进行逐步梯度脱蜡成水后,置于3%双氧水中20 min,封闭30 min,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤,加入兔抗鼠FADD多克隆抗体,37 $^{\circ}$ C湿盒下反应1 h,加入二抗,再于37 $^{\circ}$ C湿盒下孵育1 h,再PBS洗涤,37 $^{\circ}$ C下过氧化物酶反应30 min,滴加DAB显色试剂将组织覆盖,避光显色5 min,用水洗使反应终止,苏木素复染,用水洗使反应终止,充分蓝化后使用树脂胶封片。在40倍高倍镜下检测,细胞浆系棕黄色为FADD阳性细胞,细胞未染色为FADD阴性细胞,取5个视野分别进行计数,取平均值。

2.5 脑组织细胞凋亡情况

采用TUNEL细胞凋亡试剂盒检测各组大鼠各时间点脑组织细胞的凋亡情况,按照试剂盒说明书进行操作。细胞核中有棕黄色颗粒的细胞为凋亡细胞,在20倍镜下随机选取6个互不重叠的视野分别进行凋亡细胞计数,取平均值。

2.6 脑水肿的测定

将预先编号的EP管放入105 $^{\circ}$ C的恒温箱内烘烤48 h,取出后称质量并记录各空EP管的质量,使用滤纸吸去各组大鼠各时间点脑组织标本的脑脊液以及残余的血液,再将其置于EP管内,快速称质量,此质量减去空EP管的质量则为大鼠脑组织的湿质量。将装有脑组织的EP管置于105 $^{\circ}$ C恒温箱内烘烤48 h,取出后称质量3次,取平均值再减去空EP管的质量,即为大鼠脑组织的干质量。计算脑组织含水量(%)=(湿质量-干质量)/湿质量 \times 100%,即为脑水肿情况。

2.7 脑组织病理形态学检测

取各组大鼠各时间点的脑组织切片,苏木精-伊红(HE)染色,20倍显微镜下观察其病灶周围的组织及细胞的形态变化。

2.8 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行分析处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用*t*检验,多组间用单因素方差分析(One-way ANOVA)。*P*<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 FADD阳性细胞数检测结果

与假手术组比较,其余各组大鼠不同时间点脑组织中FADD阳性细胞数均增加,差异具有统计学意义(*P*<0.05);与模型组比较,低剂量实验组大鼠给药后24、72 h的脑组织中FADD阳性细胞数和中、高剂量实验组大鼠给药后8、12、24、72 h的脑组织中FADD阳性细胞数均减少,差异具有统计学意义(*P*<0.05),且均呈剂量依赖性。各组大鼠不同时间点脑组织中FADD阳性细胞数比较见表1。

表1 各组大鼠不同时间点脑组织中FADD阳性细胞数比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 1 Comparison of FADD positive cells in cerebral tissue of rats at different time points($\bar{x} \pm s, n=8$)

时间	假手术组	模型组	低剂量实验组	中剂量实验组	高剂量实验组
4 h	1.7 \pm 0.2	4.7 \pm 0.3*	4.6 \pm 0.4*	4.2 \pm 0.5*	4.2 \pm 0.2*
8 h	2.5 \pm 0.3	9.0 \pm 1.0*	8.9 \pm 1.0*	8.0 \pm 1.1**	8.1 \pm 1.2**
12 h	2.8 \pm 0.6	18.7 \pm 1.3*	18.0 \pm 1.6*	16.1 \pm 1.2** Δ	16.0 \pm 1.3** Δ
24 h	3.2 \pm 0.5	24.8 \pm 2.6*	21.6 \pm 1.9**	19.7 \pm 2.2**	17.2 \pm 2.0** Δ *
72 h	3.0 \pm 0.4	29.3 \pm 3.0*	19.8 \pm 2.4**	17.1 \pm 1.2**	16.9 \pm 2.6** Δ *
7 d	1.9 \pm 0.2	4.1 \pm 0.3*	4.0 \pm 0.5*	3.7 \pm 0.4*	3.6 \pm 0.3* Δ

与假手术组比较:**P*<0.05;与模型组比较:***P*<0.05;与低剂量实验组比较: Δ *P*<0.05;与中剂量实验组比较:**P*<0.05

vs. sham operation group: **P*<0.05; vs. model group: ***P*<0.05; vs. low-dose trial group: Δ *P*<0.05; vs. medium-dose trial group: **P*<0.05

3.2 脑组织细胞凋亡情况比较

与假手术组比较,其余各组大鼠不同时间点脑组织细胞凋亡数均增加,差异具有统计学意义(*P*<0.05);与模型组比较,低剂量实验组大鼠给药后24、72 h和7 d的脑组织细胞凋亡数和中、高剂量实验组大鼠给药后12、24、72 h和7 d的脑组织细胞凋亡数均减少,差异具有统计学意义(*P*<0.05),且均呈剂量依赖性。各组大鼠不同时间点脑组织细胞凋亡数比较见表2。

表2 各组大鼠不同时间点脑组织细胞凋亡数比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 2 Comparison of the number of apoptotic cells in cerebral tissue of rats at different time points($\bar{x} \pm s, n=8$)

时间	假手术组	模型组	低剂量实验组	中剂量实验组	高剂量实验组
4 h	3.4±0.4	6.7±0.6*	6.13±0.2*	5.9±0.5*	5.4±0.4*
8 h	4.0±0.7	16.9±1.7*	16.68±0.5*	15.7±0.6*	15.0±0.9*
12 h	4.4±0.5	44.7±2.9*	42.95±1.6*	37.6±1.7** Δ	36.9±2.1** Δ
24 h	4.8±0.7	64.8±3.6*	61.02±2.6**	58.6±1.9** Δ	56.0±2.0** Δ *
72 h	4.6±0.6	93.8±4.2*	82.46±3.5**	79.7±3.0** Δ	75.9±2.8** Δ *
7 d	3.5±0.5	61.7±3.5*	51.42±1.8**	47.9±1.6** Δ	46.3±1.2** Δ

与假手术组比较: * $P<0.05$;与模型组比较: # $P<0.05$;与低剂量实验组比较: $\Delta P<0.05$;与中剂量实验组比较: * $P<0.05$

vs. sham operation group: * $P<0.05$; vs. model group: # $P<0.05$;
vs. low-dose trial group: $\Delta P<0.05$; vs. medium-dose trial group: * $P<0.05$

3.3 脑水肿情况比较

与假手术组比较,其余各组大鼠除给药后4 h外其余各时间点脑组织含水量均增加,差异具有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,低剂量实验组大鼠给药后72 h的脑组织含水量和中、高剂量实验组大鼠给药后12、24、72 h和7 d的脑组织含水量均减少,差异具有统计学意义($P<0.05$),且均呈剂量依赖性。各组大鼠不同时间点脑组织含水量比较见表2。

表3 各组大鼠不同时间点脑组织含水量比较(% , $\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab 3 Comparison of the proportion of cerebral edema in rats at different time points(% , $\bar{x} \pm s, n=8$)

时间	假手术组	模型组	低剂量实验组	中剂量实验组	高剂量实验组
4 h	77.3±1.8	78.0±1.6	77.6±2.0	78.1±1.8	79.0±2.1
8 h	77.8±1.9	79.9±1.7*	79.5±1.9*	79.1±1.5*	78.8±2.2*
12 h	78.0±1.7	81.6±2.1*	80.6±2.5*	79.8±1.7**	78.4±1.4** Δ
24 h	77.0±1.9	85.4±1.8*	83.1±2.3*	81.4±1.8** Δ	79.6±1.6** Δ *
72 h	77.2±1.5	84.6±1.4*	82.0±2.0**	81.1±1.5**	78.7±1.9** Δ *
7 d	76.9±1.9	80.1±1.7*	79.3±2.5*	77.3±1.8**	77.0±2.0** Δ

与假手术组比较: * $P<0.05$;与模型组比较: # $P<0.05$;与低剂量实验组比较: $\Delta P<0.05$;与中剂量实验组比较: * $P<0.05$

vs. sham operation group: * $P<0.05$; vs. model group: # $P<0.05$;
vs. low-dose trial group: $\Delta P<0.05$; vs. medium-dose trial group: * $P<0.05$

3.4 脑组织病理形态学变化

假手术组大鼠大脑基底节细胞形态结构完整,排列整齐,组织未发生水肿,同时无炎性细胞浸润。模型组大鼠给药后24 h,在其血肿的周围组织中可见明显水肿,胶质细胞以及神经细胞均出现明显肿胀,同时细胞间隙变大;随着出血时间的增加,其病理变化加重,在72 h时大鼠脑组织水肿以及其细胞间隙最为明显,并可见大量炎性细胞浸润,部分神经细胞出现坏死、消失;7 d时,在其血肿的周围以及血肿内部可见胶质细胞增生,炎症细胞的数目有所减少,且水肿带出现消退。高、中、低剂量实验组大鼠与同时时间点的模型组大鼠比较,其血肿周围的组织水肿范围变小、程度减轻,炎症细胞的浸润减轻,固缩细胞减少,肿胀细胞增多,细胞周围间隙变小,且呈剂量依赖性。各组大鼠脑组织的形态学变化见图1。

4 讨论

他莫昔芬是一种人工合成的非类固醇类雌激素受体调节剂,主要用于乳腺癌的治疗^[5]。但是,近年研究显示,他莫昔芬也是一种较强的神经保护剂^[6]。此外,他莫昔芬在脂多糖诱导而激活的小鼠或者大鼠小胶质细胞中同样能够发挥较好的抗炎作用,能够减轻周围神经的炎症反应以及脊髓损伤后诱导

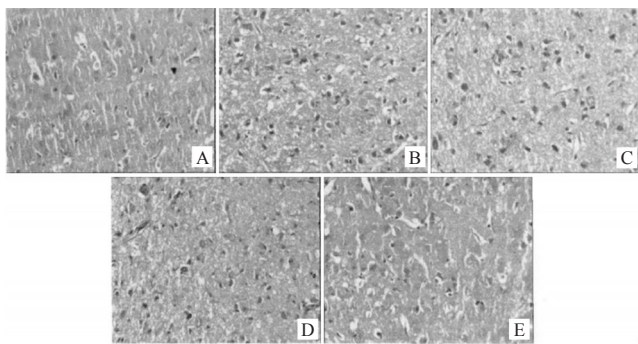


图1 各组大鼠脑组织的形态学变化(HE,×200)

A.假手术组;B.模型组;C.低剂量实验组;D.中剂量试验组;E.高剂量实验组

Fig 1 Morphological change of cerebral tissue in rats(HE,×200)

A. sham operation group; B. model group; C. low-dose trial group; D. medium-dose trial group; E. high-dose trial group

的炎症损伤^[7]。

高血压脑出血后继发脑水肿加重了对机体神经元的损害,因此脑水肿是患者病情恶化以及造成患者死亡的主要原因^[8]。根据脑水肿的发生机制,可将其分为4个类型:细胞毒性脑水肿、血管源性脑水肿、渗压性脑水肿以及间质性脑水肿^[9]。在本研究中,采用自体血脑内注射法建立高血压脑出血模型。结果显示,建模后8 h,模型组大鼠的脑水肿显著高于假手术组($P<0.05$);中、高剂量实验组大鼠给药后12 h后脑水肿显著低于模型组($P<0.05$),表明他莫昔芬能明显缓解模型大鼠的脑水肿。

FADD是一种死亡域蛋白,当FADD与Fas的死亡域相互作用,能激活半胱氨酸蛋白酶级联反应进而导致细胞凋亡。本研究结果显示,中、高剂量实验组大鼠给药后8~72 h的FADD阳性细胞数显著低于模型组大鼠($P<0.05$),表明他莫昔芬能显著地抑制FADD阳性细胞的表达,进而减少机体细胞的凋亡。

综上所述,他莫昔芬能够呈剂量依赖性地抑制高血压脑出血模型大鼠的FADD阳性细胞表达,减少脑组织细胞的凋亡,同时减轻脑出血后的脑水肿,发挥显著的神经保护作用。

参考文献

- [1] Dezentjé VO, van Blijderveen NJ, Gelderblom H, *et al*. Effect of concomitant CYP2D6 inhibitor use and tamoxifen adherence on breast cancer recurrence in early-stage breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14): 2423.
- [2] Wang Z, Meng CJ, Shen XM, *et al*. Potential contribution of hypoxia-inducible factor-1 α , aquaporin-4, and matrix metallo-proteinase-9 to blood-brain barrier disruption and brain edema after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 48(1): 273.
- [3] Davies C, Godwin J, Gray R, *et al*. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 378(9793): 771.
- [4] 孙雪波,马超.他莫昔芬在大鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤中的神经保护作用[J]. *江苏医药*, 2013, 39(16): 1888.
- [5] Wang Z, Zuo G, Shi XY, *et al*. Progesterone administra-

12种实验室保存菌种对常用消毒剂的抗性分析

吴 静*(福建卫生职业技术学院医学技术系,福州 350101)

中图分类号 R187*.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)21-1943-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.21.08

摘要 目的:了解本实验室所存菌种对常用消毒剂的抗性,从而合理使用消毒剂,避免实验室感染。方法:采用悬液定量杀菌试验分别测定75%乙醇、3%过氧化氢、碘伏和533消毒液对12种实验室保存菌种的平均杀灭对数值,采用K-B纸片法测定碘伏和533消毒液对12种菌种及其标准株的最低抑菌浓度(MICs)。结果:碘伏作用1 min时对12种菌种的杀灭对数值均>5.00;而533消毒液需作用8 min、75%乙醇和3%过氧化氢需作用40~50 min才能达到同样效果。碘伏和533消毒液对12种菌种的MICs分别为37.2~173.6、548~1 307 mg/L,其中533消毒液对12种菌种均表现出比标准株更高的MICs。结论:12种菌种对碘伏均未产生抗性,部分菌种对75%乙醇、3%过氧化氢和533消毒液产生抗性,说明应根据不同的消毒对象选择不同的消毒剂,且配制准确的浓度,才能达到良好的消毒效果。

关键词 消毒剂;悬液定量杀菌试验;K-B纸片法;杀灭对数值

Analysis of Resistance to Common Disinfectants of 12 Kinds of Laboratory Stored Strains

WU Jing(Dept. of Medical Technology, Fujian Health College, Fuzhou 350101, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To detect the resistance to common disinfectants of 12 kinds of laboratory stored strains in our laboratory so as to use disinfectants rationally and avoid laboratory infection. METHODS: Suspension quantitative germicidal test was used to determine average germicidal logarithmic value of 75% ethanol, 3% H₂O₂, iodophor and "533" disinfectants to 12 kinds of laboratory stored strains. K-B method was applied to test the minimal inhibitory concentrations (MICs) of iodophor and 533 disinfectants to 12 kinds of laboratory stored strains and standard strains. RESULTS: The average germicidal logarithm values of iodophor in 1 min were above 5.00, so did by "533" disinfectants in 8 min, 3% H₂O₂ and 75% alcohol in 40-50 min. MICs of iodophor and "533" disinfectant to 12 kinds of strains were 37.2-173.6 mg/L and 548-1 307 mg/L, respectively. "533" disinfectants have higher MICs value to 12 kinds of strains, compare with standard strains. CONCLUSIONS: 12 kinds of strains have no resistant to iodophor, while some strains are resistant to 75% ethanol, 3% H₂O₂ and "533" disinfectants. The disinfectants should be selected according to different objects, and sound disinfection effect can be achieved by accurate concentration.

KEYWORDS Disinfectants; Suspension quantitative germicidal test; K-B method; Germicidal logarithm values

我院微生物实验室(BSL-2)承担着全院医学检验技术专业微生物检验的全部教学任务,所存菌种均为第三类病原微生物(参见原卫生部2006年发布的《人间传染的病原微生物名录》)。作为教学的菌株对人体有一定的致病性,因此每次实验后环境及手部的消毒极为关键。细菌对消毒剂的抗性问

近年来逐渐成为热点^[1],消毒剂的滥用、用量不足或处理方法不当等是细菌对消毒剂产生抗性的主要原因^[2]。但目前报道都集中于临床菌株对消毒剂抗性的研究,而实验室所存菌种经长期保存及传代后,对常用消毒剂的抗性如何未见报道。为了解实验室所存菌种对常用消毒剂的敏感性,本文就本实

tion modulates cortical TLR4/NF- κ B signaling pathway after subarachnoid hemorrhage in male rats[J]. *Mediators Inflamm*, 2011; 848 309.

[6] Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 378(9 788): 338.

[7] Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast

cancer: 10-year analysis of the ATAC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1 135.

[8] Goetz MP, Schaid DJ, Wickerham DL, et al. Evaluation of CYP2D6 and efficacy of tamoxifen and raloxifene in women treated for breast cancer chemoprevention: results from the NSABP P1 and P2 clinical trials[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21): 6 944.

[9] Sestak I, Distler W, Forbes JF, et al. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(21): 3 411.

(收稿日期:2013-11-19 修回日期:2014-02-22)

* 副教授, 硕士。研究方向:病原微生物。E-mail: 693401983@qq.com