

[文章编号] 1007-385X(2008)03-0284-02

· 短篇论著 ·

重组人白细胞介素-11 治疗吉西他滨引起肿瘤患者血小板减少的临床观察**Recombinant human interleukin-11 for gemcitabine-induced thrombocytopenia in cancer patients: a clinical observation**

傅强*, 王宁, 杨林军, 王雅杰(第二军医大学附属长海医院肿瘤科, 上海 200433)

[摘要] 目的: 评价重组人白细胞介素-11(rhIL-11, 吉巨芬)治疗吉西他滨引起肿瘤患者血小板减少的疗效和安全性。方法: 开放性、非随机平行对照的临床研究, 按 NCI-CTC 毒性分级标准对含吉西他滨化疗后血小板减少者(即 $< 100 \times 10^9/L$) 进行观察治疗, 治疗组给予 rhIL-11 $50 \mu g/(kg \cdot d)$, 皮下注射, 连续给药 2~14 d 或至血小板 $> 100 \times 10^9/L$ 时停药; 治疗过程中如血小板 $\leq 30 \times 10^9/L$ 或有出血倾向时, 给予血小板输注。随机选择未使用 rhIL-11 的化疗后血小板减少者作为平行对照, 观察 28 d。结果: 治疗组与对照组各 32 例, 治疗组血小板升至 $\geq 100 \times 10^9/L$ 中位时间 \pm 四分位数间距为 $(5.0 \pm 3.0) d$; 而对照组为 $(9.5 \pm 5.0) d$, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组中血小板输注次数为 2 次, 对照组为 9 次, 两组差异无统计学意义 ($P = 0.249$)。rhIL-11 不良反应主要为: 乏力、水肿、结膜充血、注射部位红肿、肌肉、关节痛、头痛、心动过速、发热、胸闷等, 多为 I~II 级, 无严重不良反应发生。结论: rhIL-11 治疗吉西他滨所致血小板减少具有良好的疗效和安全性, 为临床安全应用吉西他滨提供了保障。

[关键词] 重组人白细胞介素-11; 肿瘤; 血小板减少; 吉西他滨; 化疗**[中图分类号]** R730.6; R730.54**[文献标志码]** A

吉西他滨(gemcitabine, 商品名为健择)是恶性肿瘤常用的化疗药物之一, 广泛用于肺癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌等肿瘤, 取得了良好疗效, 但用药后引起血小板减少, 是其常见的不良反应之一, 常常导致化疗疗程延长或中止, 影响化疗效果^[1]。重组人白细胞介素-11(rhIL-11)具有较强的促血小板生成活性, 可促进骨髓抑制后血小板的恢复, 减少血小板降低的幅度及其持续时间, 近年来逐渐广泛应用于临床^[2]。本研究于 2005 年 3 月至 2007 年 12 月对国产 rhIL-11(商品名为吉巨芬)治疗吉西他滨引起肿瘤患者血小板减少进行临床观察, 并评价其安全性。现将结果报告如下。

1 材料与方法**1.1 病例选择**

收集 2005 年 3 月至 2007 年 12 月长海医院住院接受含吉西他滨方案化疗的肿瘤患者, 全组均为病理学或细胞学证实的恶性肿瘤患者, 主要为肺癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌、胆管癌等; KPS 评分 ≥ 70 分, 肝肾功能基本正常, 心电图基本正常; 无血液系统疾病及肝硬化脾亢病史。化疗方案主要为吉西他滨单药或吉西他滨联合顺铂、卡铂、奥沙利铂及卡培他滨, 其中吉西他滨用量为 $1 g/m^2$ 第 1、8 天。化疗后血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 者给予 rhIL-11 治疗。选择同期未使用 rhIL-11 的化疗后血小板减少者作为平行对照。本研究为开放性、非随机平行对照研究。

治疗组与对照组患者的一般情况见表 1。

表 1 rhIL-11 治疗组与对照组患者的一般情况

项目	治疗组	对照组
例数	32	32
性别(男/女)	18/14	17/15
年龄(岁, 中位年龄)	26~70(50)	30~68(53)
肿瘤类型(肺癌/胰腺癌/其他)	15/8/9	17/7/8
血小板减少	I、II度	20
	III、IV度	12

#NCI-CTC 毒性分级: 血小板减少 I、II 度为 $> 50 \times 10^9/L$, III、IV 度为 $\leq 50 \times 10^9/L$ **1.2 药品来源**

rhIL-11 注射剂(吉巨芬)由浙江九源基因工程有限公司生产, 规格为 3 mg/支; 吉西他滨, 由美国礼来公司生产, 规格为 1 g/支和 200 mg/支。

1.3 治疗方案

接受含吉西他滨方案化疗后发生血小板减少的肿瘤患者, 分为两组, 治疗组即给予 rhIL-11, 按每天

[基金项目] 上海市科委医学重大项目资助项目(No. 06D219505)。Supported by the Key Medicine Science Program of Shanghai (No. 06D219505)

[作者简介] 傅强(1966-), 男, 江苏省镇江市人, 博士, 主治医师, 主要从事肿瘤内科方面的研究

* Corresponding author. E-mail: fumaye66@163.com

50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量用药,皮下注射 2 ~ 14 d,如血小板 $> 100 \times 10^9/\text{L}$ 时应立即停药;对照组仅给予支持治疗(口服利血生、养血饮等)。两组在治疗过程中如血小板 $\leq 30 \times 10^9/\text{L}$ 或有出血倾向时,给予血小板输注。两组在治疗过程中如白细胞 $< 4 \times 10^9/\text{L}$ 可使用 G-CSF,但不可使用 GM-CSF。

1.4 观察指标

观察两组血小板低于 $100 \times 10^9/\text{L}$ 的持续天数及血小板输注次数,观察到化疗后 28 d。治疗前后检查肝肾功能、凝血功能、胸片、心电图,并每周至少监测 1 次血常规。记录不良反应,按照 NCI-CTC 药物不良反应标准进行评价。

1.5 统计学处理

统计分析软件采用 SAS9.1.3。两组从血小板减少到恢复正常的时间不服从正态分布,故其统计描述采用中位数 \pm 四分位数间距;不良反应的统计描述采用例数(百分比)。治疗组与对照组的疗效对比,采用 Wilcoxon 秩和检验。

2 结果与讨论

64 例患者中,治疗组 4 例胰腺癌患者,对照组 3 例胰腺癌患者接受了吉西他滨单药化疗,化疗后出现血小板减少中位时间为 15 d,且血小板减少均为 I、II 度;其余患者均接受含吉西他滨的联合化疗,化疗后出现血小板减少中位时间为 9 d。治疗组和对照组从血小板减少到恢复正常的时间,治疗组为 (3 ~ 15) d,中位时间 \pm 四分位数间距为 (5.0 \pm 3.0) d;对照组为 (4 ~ 28) d,其中 2 例观察到 28 d 时血小板仍未恢复正常,中位时间 \pm 四分位数间距为 (9.5 \pm 5.0) d,两组差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗组中 1 例患者接受血小板输注,次数为 2 次;对照组 3 例患者接受血小板输注,次数为 9 次,两组差异无统计学意义 ($P = 0.249$)。

与 rhIL-11 有关的主要不良反应为:乏力 9 例(占 28.1%),水肿 8 例(占 25.0%),结膜充血 10 例(占 31.3%),注射部位红肿 4 例(占 12.5%),肌肉、关节痛 6 例(占 18.7%),头痛 5 例(占 15.6%),心动过速 4 例(占 12.5%),发热 2 例(占 6.3%),胸闷 2 例(占 6.3%),多为 I 度和 II 度,可自行缓解。1 例患者出现 III 度乏力,对症处理后可缓解。

骨髓抑制是肿瘤患者化疗后最常见的毒性反应之一,主要表现为外周血白细胞降低、血小板减少和贫血,其为化疗限制性毒性,如不及时处理,影响化疗疗效。集落刺激因子的应用降低了化疗后白细胞减少症的发生率,输血及促红细胞生成素的应用能

较好地纠正贫血;而血小板减少症既往主要靠血小板输注,但来源困难、费用高、疗效维持时间短,易发生输血反应和感染,无法在临床广泛应用。因此,血小板减少是长期困扰肿瘤化疗的难题。吉西他滨属阿糖胞苷类药物,主要作用于 DNA 合成期的肿瘤细胞,即 S 期细胞,具有抗癌谱广、疗效好等特点,但其限制性毒性为骨髓抑制,尤其是血小板减少^[1]。白细胞介素-11 与人生长激素、粒细胞集落刺激因子及白细胞介素-6 同属人生长因子超家族成员,主要由骨髓基质细胞产生,能够刺激造血干细胞及巨核细胞前体细胞增殖,诱导巨核细胞成熟,使外周血小板增加^[2]。国外临床研究^[3-6]表明, rhIL-11 的使用均能有效地治疗血小板减少,减少血小板的输注,同时没有观察到严重的不良反应。近年来国内多个临床研究^[7-8]同样证实了 rhIL-11 能预防和治疗化疗引起的血小板减少,缩短血小板减少持续时间。

本研究采用非随机平行对照研究的方法,观察国产 rhIL-11 治疗吉西他滨引起血小板减少的疗效。结果显示,血小板减少持续的时间治疗组中位时间为 (5.0 \pm 3.0) d,对照组中位时间为 (9.5 \pm 5.0) d,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。同时 rhIL-11 可减少血小板的输注,但由于病例较少,入选患者血小板减少较轻,两组差异无统计学意义。本结果与国内外报道基本一致^[3-8]。本研究表明 rhIL-11 主要的不良反应主要为:乏力、水肿、结膜充血、注射部位红肿、肌肉、关节痛、头痛、心动过速、发热、胸闷等,多为 I 度和 II 度,对症处理后可缓解,与国内外同类产品一致^[3-8]。对既往做过肺切除手术、放疗和患严重心肺疾病的患者,建议减少 rhIL-11 每天用量。rhIL-11 具有良好的疗效和安全性,为临床安全应用吉西他滨提供了保障。

[参考文献]

- [1] Cassidy CA, Peterson P, Cirera L, et al. Incidence of thrombocytopenia with gemcitabine-based therapy and influence of dosing and schedule [J]. *Anticancer Drugs*, 2001; 12(4): 383-385.
- [2] Reynolds CH. Clinical efficacy of rhIL-11 [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2000, 14(9 Suppl 8): 32-40.
- [3] Bhatia M, Davenport V, Cairo MS. The role of interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors, lymphoma, acute myeloid leukemia and bone marrow failure syndromes [J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(1): 9-15.
- [4] Tsimberidou AM, Giles FJ, Khouri I, et al. Low-dose interleukin-11 in patients with bone marrow failure: update of the M. D. Anderson Cancer Center experience [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(1): 139-145.

[文章编号] 1007-385X(2008)03-0286-03

· 短篇论著 ·

姜黄素水溶性制剂对小鼠黑素瘤自发性转移的抑制作用

Inhibitory effect of water-soluble preparation of curcumin on spontaneous metastasis of B16F10 melanoma in mice

李剑明¹, 杨和平², 白中红¹, 许软成¹ (1. 解放军第91医院肿瘤中心 河南 焦作 454003; 2. 第三军医大学附属西南医院呼吸科, 重庆 400038)

[摘要] 目的: 观察姜黄素水溶性制剂对小鼠黑素瘤转移的抑制作用。方法: 以羟丙基-β-环糊精(hydroxypropyl-β-cyclodextrin, HP-β-CD)为包合剂制备姜黄素水溶性制剂——姜黄素-羟丙基-β-环糊精包合物(C-HP-β-CD), 采用小鼠黑素瘤细胞B16J10建立小鼠移植瘤伴自发性转移模型, 于移植瘤细胞的第2日开始以腹腔注射药物进行治疗, 共分低剂量姜黄素组(30 mg/kg)、高剂量姜黄素组(60 mg/kg)、阴性对照组及阳性对照TNP-470组(30 mg/kg)4组, 隔日1次, 连给7次。观察各组小鼠成瘤及腹腔淋巴结转移情况, 以免疫组化法检测移植组织的微血管密度(MVD)。结果: 制备的C-HP-β-CD易溶于水, 不加任何有机溶剂即可用于腹腔注射给药。两个C-HP-β-CD治疗组的肿瘤移植瘤均明显小于阴性对照组($P < 0.05$), 移植瘤组织MVD均明显低于阴性对照组($P < 0.05$)。高剂量姜黄素组的腹腔淋巴结转移程度显著低于阴性对照组($P < 0.05$), 但低剂量姜黄素组则与阴性对照组无显著差异($P > 0.05$)。结论: 姜黄素水溶性制剂经腹腔注射给药时可显著抑制小鼠黑素瘤移植瘤转移, 且其抗转移作用与抗血管生成作用密切相关。

[关键词] 姜黄素; 水溶性制剂; 黑素瘤; 肿瘤转移; 血管生成

[中图分类号] R739.5; R730.52 **[文献标志码]** A

姜黄素(curcumin, Cur)是姜黄属中药姜黄的主要活性成分, 具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化和降血脂等作用^[1-5]。由于姜黄素难溶于水, 不便于注射给药; 口服给药不易吸收, 且极易降解, 其生物利用度极低^[6-7]。因此, 增加姜黄素水溶性从而改变给药途径是急待解决的难题之一^[8]。

环糊精包合技术是解决药物水溶性的良好方法之一^[9]。本研究以羟丙基-β-环糊精(hydroxypropyl-β-cyclodextrin, HP-β-CD)为包合剂, 采用环糊精包合技术制备姜黄素的水溶性制剂——姜黄素-羟丙基-β-环糊精包合物(C-HP-β-CD), 通过腹腔注射给药以观察其抗肿瘤转移的作用, 为姜黄素水溶性制剂的临床抗肿瘤应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

姜黄素提自中药姜黄(购自重庆沙坪坝区桐君阁大药房), 纯度为97.2%(色谱法)。HP-β-CD购自山东桓台新大精细化工公司。阳性对照药曲霉毒素醇(TNP-470)由日本TAKEDA公司惠赠。小鼠黑素瘤细胞株B16J10荷瘤鼠由重庆第三军医大学西南医院肿瘤科阮志华博士惠赠。C57/BL小鼠60只, SPF级, 购自重庆大坪医院实验动物中心[动物合格证号为SCXK(渝)-0011160]。

1.2 C-HP-β-CD包合物的制备与鉴定

(1)包合物的制备方法: 参照文献[10]制备。(2)包合物的鉴定: 分别称取C-HP-β-CD、姜黄素、HP-β-CD及姜黄素与HP-β-CD的混合物(姜黄素: HP-β-CD = 1: 4)样品各5 mg, 以DSC141型差示扫描量热仪进行量热分析, 温度范围为50℃~500℃。分别称取上述样品适量, 经溴化钾压片后采用Nicolet 550 II型FT-IR光谱仪进行红外扫描分析。(3)包合物中姜黄素含量测定: 采用紫外扫描分析法。

1.3 B16J10移植瘤伴自发转移模型的制作

颈椎脱臼法处死荷瘤鼠, 剥离瘤体, 生理盐水冲洗2次; 瘤体剪碎后于研磨器中研磨5 min, 200目筛过滤, 滤液用吸管反复抽吸使成单细胞悬液, 调密度至 5×10^6 /ml。每只小鼠右后肢皮下注射0.2 ml、左后足垫注射0.05 ml, 共接种60只C57/BL小鼠。

1.4 分组及给药

于植入瘤细胞的次日将小鼠随机分为4组, 分别为阳性对照组、高剂量组姜黄素包合物组(60 mg/kg)、低剂量组姜黄素包合物组(30 mg/kg)及阴性对照组, 每组15只。阳性对照组腹腔注射TNP-

[作者简介] 李剑明(1965-), 男, 河北省滦县人, 博士, 副主任医师, 主要从事肿瘤的分子靶向治疗方面的研究

* Corresponding author. E-mail: goldswordman@163.com

470, 30 mg/kg, 隔日 1 次, 连用 7 次; 阴性对照组给予 HP- β -CD; 各组给药方法同阳性对照组。

1.5 C-HP- β -CD 治疗后移植瘤及其转移灶的组织病理学观察

于植入瘤细胞后的第 18 天采用颈椎脱臼法处死小鼠, 剥离移植瘤、局部转移灶及腹腔淋巴结, 留取标本并称重。观察各组小鼠腹腔淋巴结大小、瘤细胞转移程度并分级。肉眼观察腹腔淋巴结内黑色转移灶的转移程度大体上分为 5 级: 0 级, 腹主动脉旁淋巴结未见确切的转移灶。1 级, 腹主动脉旁单侧淋巴结偶见散在黑色转移灶, 所占体积不足淋巴结的 1/2; 淋巴结大部分呈白色。2 级, 腹主动脉旁单侧淋巴结中有大量散在黑色转移灶, 所占体积大于淋巴结的 1/2; 淋巴结呈浅黑色。3 级, 黑色转移灶融合为一体且占据腹主动脉旁单侧整个淋巴结; 淋巴结完全呈深黑色。4 级: 腹主动脉旁双侧淋巴结出现转移灶(受侵袭程度不限)。

标本以 4% 多聚甲醛固定、石蜡包埋切片, H-E 染色后镜下观察。

1.6 免疫组化检测移植瘤组织内 MVD 的变化

以 CD31 的多克隆抗体为一抗标记瘤组织内微血管内皮细胞, 计算 MVD。每组小鼠各取 10 张切片, 每张切片低倍视野($\times 100$)下选取 1 处血管密度最高处, 再在高倍视野($\times 400$)下计数 MVD。

1.7 统计学处理

以 SPSS11.0 软件对各组等级资料进行秩和分析, 对计量资料行方差分析。

2 结果

2.1 C-HP- β -CD 对小鼠移植成瘤与转移的抑制

非肿瘤性原因死亡 10 只小鼠不计入观察结果。实验小鼠解剖结果表明, 阴性对照组的右后肢移植瘤的成瘤率及左后足垫移植瘤伴发的左后肢局部转移灶的发生率均为 100%。

阳性对照组小鼠移植瘤重量为(3.2 ± 1.29) g, 高剂量姜黄素组为(3.2 ± 1.57) g, 低剂量姜黄素组为(6.0 ± 1.06) g, 阴性对照组为(5.1 ± 1.33) g。阳性对照组及高剂量姜黄素组移植瘤重量明显低于阴性对照组($P < 0.05$)。

阳性对照组左后肢转移瘤发生率为 33.33%, 高剂量姜黄素组为 18.18%, 低剂量姜黄素组为 12.5%, 阴性对照组为 45.45%。两个姜黄素治疗组的发生率明显低于阴性对照组($P < 0.05$)。

2.2 C-HP- β -CD 对小鼠移植瘤腹腔淋巴结转移的抑制

B16J10 移植瘤极易侵袭腹主动脉旁淋巴结, 尤其是同侧淋巴结。解剖结果表明, 高剂量姜黄素组(60 mg/kg)小鼠腹腔淋巴结转移程度与阴性对照组比较相差明显, 但低剂量组及阳性对照组则与阴性对照组无明显差异(表 1)。

表 1 C-HP- β -CD 对荷瘤小鼠腹腔淋巴结转移的抑制

组别	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	总计
高剂量姜黄素组*	3	5	2	0	2	12
低剂量姜黄素组	2	1	2	4	4	13
阳性对照组	2	1	2	4	4	13
阴性对照组	0	1	2	4	5	12

* $P < 0.05$ 与阴性对照组比较

2.3 C-HP- β -CD 作用后各组移植瘤 MVD 比较

免疫组化检测小鼠移植瘤组织中微血管生成情况, 结果显示: 高剂量姜黄素组小鼠移植瘤 MVD 为(19.50 ± 3.92), 阴性对照组小鼠移植瘤 MVD 为(26.60 ± 4.53), 前者显著低于后者($P < 0.01$, 图 1)。

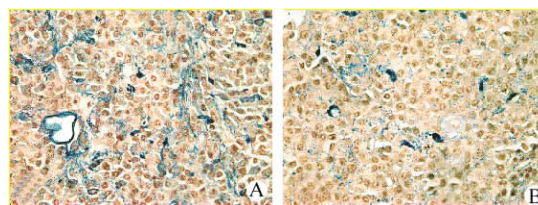


图 1 小鼠移植瘤组织中微血管内皮细胞的免疫组织化学染色($\times 400$)

A: 阴性对照组; B: 高剂量姜黄素组

3 讨论

作为恶性肿瘤的常规治疗手段, 手术与放、化疗的治疗均难免伤及肿瘤周围的正常组织或器官。与手术、放化疗不同, 肿瘤生物治疗具有极强的特异性, 不会或极少伤及机体正常组织或细胞, 已迅速发展为继手术、放化疗之后的第四大治疗手段。

研究表明, 肿瘤血管生成是肿瘤生物治疗的重要靶点, 抗血管生成治疗是肿瘤生物治疗手段之一^[11]。筛选或研制具有明确抗血管生成作用的新型生物制剂成为肿瘤学家们的关注热点。姜黄素对肿瘤血管生成的抑制作用已被大量研究所证实, 可望作为一种新型生物制剂应用于临床^[12-14]。

本研究以环糊精包合技术制备姜黄素的水溶性

制剂 C-HP- β -CD,使姜黄素由难溶于水变为易溶于水,解决了因水溶性不佳而不便于应用的难题。

本实验采用 C57/BL 小鼠右后肢皮下注射结合左后足垫注射法成功建立了小鼠黑素瘤移植伴自发转移模型。观察发现,这一模型同时伴发左后肢局部转移癌及腹主动脉旁淋巴结转移癌的发生率达 80% 以上,十分便于观察药物的抗肿瘤转移作用。

观察发现,小鼠左后足垫注射瘤细胞的部位无一例形成肿瘤病灶,与右后肢肌内注射部位移植瘤灶发生率为 100% 形成强烈对比。究其原因,可能系小鼠足垫处血运不丰富,不利于肿瘤形成,但目前尚未找到能够解释这一现象的直接证据。

本研究结果表明,姜黄素水溶性制剂可显著抑制小鼠黑素瘤诱发的局部转移及淋巴结转移,同时,姜黄素治疗组的移植瘤组织 MVD 显著低于阴性对照组,与本课题的前期实验结果一致^[15-16],说明姜黄素抗肿瘤转移作用与其抗肿瘤血管生成作用密切相关。

[参 考 文 献]

- [1] Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(13): 1955-1968.
- [2] Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curcumin": from kitchen to clinic[J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(4):787-809.
- [3] Shishodia S, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Role of curcumin in cancer therapy[J]. *Curr Probl Cancer*, 2007, 31(4): 243-305.
- [4] Ferguson LR, Philpott M. Cancer prevention by dietary bioactive components that target the immune response[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2007, 7(5): 459-464.
- [5] Singh S, Khar A. Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2006, 6(3): 259-270.
- [6] Weber WM, Hunsaker LA, Abcouwer SF, *et al.* Anti-oxidant

activities of curcumin and related enones[J]. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(11): 3811-3820.

- [7] Sharma RA, Steward WP, Gescher AJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 453-470.
- [8] Safavy A, Raisch KP, Mantena S, *et al.* Design and development of water-soluble curcumin conjugates as potential anticancer agents [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(24): 6284-6288.
- [9] Kopecky F, Kopecka B, Kaclik P. Dissolution of nimodipine in an aqueous solution of hydroxyethyl-beta-cyclodextrin and a review of solubility of nimodipine with cyclodextrins[J]. *Ceska Slov Farm*, 2003, 52(1): 33-38.
- [10] Tønnesen HH, Már Mátsson M, Loftsson T, *et al.* Studies of curcumin and curcuminoids. X XII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability[J]. *Int J Pharm*, 2002, 244(1-2): 127-135.
- [11] Perkins S, Verschöyle RD, Hill K, *et al.* Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the Min/+ mouse, a model of familial adenomatous[J]. *Cancer Epidemio Biomarkers Prev*, 2002, 11(6): 535-540.
- [12] Singh S, Khar A. Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2006, 6(3): 259-270.
- [13] Yoysungnoen P, Wirachwong P, Bhattarakosol P, *et al.* Effects of curcumin on tumor angiogenesis and biomarkers, COX-2 and VEGF, in hepatocellular carcinoma cell-implanted nude mice[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006, 34(1): 109-115.
- [14] Shankar S, Ganapathy S, Chen Q, *et al.* Curcumin sensitizes TRAIL-resistant xenografts: molecular mechanisms of apoptosis, metastasis and angiogenesis[J]. *Mol Cancer*, 2008, 7(1): 16.
- [15] 李剑明,杨和平,刘松青. 三种姜黄素单体抑制人内皮细胞作用的实验研究[J]. *重庆医学*, 2002, 31(9): 804-805.
- [16] 李剑明,杨和平,白中红,等. 姜黄素可溶性制剂对小鼠结肠癌 C26 细胞在体诱导血管生成的抑制作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2007, 15(1): 56-59.

[收稿日期] 2008 - 02 - 21 [修回日期] 2008 - 04 - 15

[本文编辑] 韩 丹

(上接第 285 页)

- [5] Cairo MS, Davenport V, Bessmertny O, *et al.* Phase I / II dose escalation study of recombinant human interleukin-11 following ifosfamide, carboplatin and etoposide in children, adolescents and young adults with solid tumours or lymphoma: a clinical, haematological and biological study[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(4): 1361-1367.
- [6] Tepler I, Elias L, Smith JW 2nd, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy[J]. *Blood*, 1996, 87(9): 3607-3614.

[7] 曹军宁,许立功,吴 晴,等. 重组人白细胞介素-11 治疗化疗引起的血小板减少症的 II 期临床研究[J]. *中国癌症杂志*, 2005, 15(2): 141-144.

[8] 李 洁,沈 琳,李 燕,等. 重组人白细胞介素-11 治疗消化道肿瘤化疗后血小板减少症的临床研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(22): 1297-1299.

[收稿日期] 2008 - 02 - 21 [修回日期] 2008 - 04 - 15

[本文编辑] 韩 丹