

靶向药物治疗在肝脏疾病中的应用

王建军, 靳雪源, 赵平 (解放军第302医院 国际肝病诊疗中心, 北京 100039)

肝脏是人体最大的代谢器官, 参与体内各种化学物质的合成和代谢, 病毒感染、酒精、药物及自身免疫等因素可导致肝脏细胞的炎症、坏死, 常常导致肝纤维化, 病情进一步进展可导致肝硬化和肝癌。对于各种肝脏炎症所致的肝纤维化, 尤其是晚期进展期肝癌的治疗, 分子靶向治疗一直是研究的热点。通过肝脏靶向给药技术将化学治疗药物选择性地投放肝脏, 或者应用可选择性作用于肝脏病理过程的药物, 能够减轻或避免患者全身的不良反应。在先天性的基因缺陷所致的遗传代谢性疾病的治疗方面, 可以通过病毒性载体将治疗基因选择性投放于肝脏或直接注射治疗性基因, 可以实现遗传代谢性疾病的肝脏靶向治疗。下面就对有关肝脏靶向治疗的进展综述如下。

1 肝纤维化靶向治疗研究进展

肝纤维化为慢性肝脏疾病特征性的组织学改变, 是细胞外基质 (ECM) 显著增加的结果。肝纤维化进程最重要的细胞是肝脏星状细胞 (HSC) [12]。在正常静止状态下, 其代谢活性很低。当肝脏损伤发生时, 肝细胞、胆管细胞、单核细胞, 包括Kupffer细胞和其他炎性细胞、内皮细胞和血小板等释放多种因子, 促成HSC的活化, 其形态学和生物学活性发生显著改变, 体积增大, 并产生生长因子、促炎性反应因子、纤维蛋白溶酶原细胞活素及化学增活素等, 促进ECM的合成和分泌[3]。氧化应激是肝细胞损伤的常见方式, 并且在损伤区域释放Kupffer细胞活化因子或炎性细胞趋化

因子[4]。血小板、炎性细胞 (主要是巨噬细胞和Kupffer细胞) 和上皮细胞释放大量的细胞因子、化学增活素和生长因子, 这些因子是HSC增殖和活化必不可少的。巨噬细胞表达的NADPH氧化酶 (NOX) 与活性氧成分 (ROS) 引起的氧化应激联合作用可活化HSC[5]。此外, 内皮细胞分泌的纤连蛋白与位于HSC细胞膜的整联蛋白分子的相互作用, 触发细胞内信号系统的级联作用促进这些细胞的增殖、迁移、存活和活化[6]。基于促进HSC活化的机制, 提示特异性的抗炎性反应或抗氧化药物的可能阻止这些细胞的活化, 进一步阻止肝脏的纤维化。

1.1 抗炎性反应药物 有多项实验证明皮质类固醇激素可以通过多个环节抑制肝纤维化的形成。皮质类固醇激素不但可以缓解炎性反应, 还可以影响HSC的活化、ECM基因的转录和脯氨酸和赖氨酸羟化酶的活性。皮质类固醇激素治疗自身免疫性肝炎的临床试验取得了良好的治疗效果[7]。但是, 长期应用这些药物会发生不良反应。因此, 激素尚不能被用作常规治疗慢性肝脏疾病的抗纤维化药物。

白细胞介素-10 (IL-10) 可减少TNF- α 、IL-1、IFN- γ 和IL-2的生成, 使细胞因子从促炎性反应模式 (Th1) 转化为抗炎性反应 (Th2) 模式, 实现抗肝纤维化作用。IL-10曾被应用于治疗慢性丙型肝炎晚期肝纤维化患者的肝纤维化[8], 结果表明尽管IL-10治疗使纤维化的程度显著减轻, 但是病毒载量明显增加。这结果提示IL-10可能不适用于治疗病毒感染性肝脏疾病, 但适用于其他原因引起的肝纤维化, 如自身免疫性或酒精性。

尽管TNF- α 在成纤维细胞和HSC培养中有抗纤维化作用,但是由于其在动物实验中减少胶原基因的表达^[9,10]和增加MMPs的表达^[11],TNF- α 表现为强力的炎性细胞因子,因此实际上是纤维化因子。在CCl₄中毒小鼠和酒精性及非酒精性脂肪肝的实验中证实,TNF- α 抑制可引起炎症和纤维化水平降低^[12,13]。但是在临床试验中,抑制TNF- α 合成(喷托维林)^[14]或应用单克隆抗体(英夫利昔单抗,依那西普)^[15]抑制TNF- α 活性可减少炎症反应和肝细胞损伤的程度,但是对肝纤维化的程度或HSC的活化无影响。应用结合于可溶性TNF- α 的抗体依那西普联合激素治疗酒精性肝病的一组临床研究,由于感染并发症引起的病死率明显升高而中断治疗^[16]。这些结果表明应慎用TNF- α 治疗肝脏疾病(非病毒性),特别是酒精性和非酒精性脂肪肝。

1.2 抗氧化剂 在许多肝脏疾病中可以发现氧化应激作用,包括慢性丙型肝炎、血色病、酒精性相关性肝病、迟发型卟啉病、肝豆状核变性和扑热息痛中毒^[17]等。这些情况通常与肝纤维化相关。抗氧化剂的抗纤维化作用已经在体外和动物实验中证实^[18,19],但还需要进一步的临床试验来证实抗氧化剂的抗纤维化作用。

N-乙酰-半胱氨酸(NAC)通过还原胱氨酸为半胱氨酸、形成内源性的抗氧化剂还原型谷胱甘肽(GSH)、增加谷胱甘肽S-转移酶和捕获并中和ROS^[20]实现抗氧化作用。有许多细胞和动物实验证实NAC的抗氧化作用^[21-23],但是临床试验证实其抗氧化作用有限。也有研究结果表明,NAC联合应用二甲双胍可改善纤维化^[24],但由于其不易扩散到细胞内和半衰期短,所以其抗氧化能力有限。

Cu-Zn超氧化物歧化酶(SOD, Cu-Zn)是一种潜在的细胞内抗氧化剂,通过降低TGF- β 的表达和活性而发挥抗纤维化作用,这种抗纤维化作用不但在实验动物,在人体试验中也得到证实^[25,26]。

褪黑激素(N-乙酰-5-氧基色胺)是一种松果体分泌的激素,由于其可以中和ROS^[27]、增加3

种抗氧化剂即谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶^[28]和谷胱甘肽的表达、合成和活性,具有潜在的抗氧化作用。实验结果提示实验性肝损伤以后,褪黑素可减少成纤维细胞增殖、胶原的合成和肝纤维化的水平^[29]。

姜黄素是广为人知的咖喱中的成分,其作为亚洲国家的一种传统食物和治疗部分疾病,已经应用了几百年。最近以来,发现姜黄素具有抗炎性反应和抗氧化的作用,因此,亦被认为其可能是一种抗纤维化因子。姜黄素降低HSC的活化和增殖及细胞凋亡引起的细胞死亡及抗氧化因子的产生^[30]。水飞蓟素是由奶蓟(水飞蓟属)中提取的成分,具有潜在的抗氧化和抗炎性作用。多个肝损伤的动物模型研究发现,水飞蓟素为一种抗纤维化因子^[31]。然而,其对肝纤维化患者的抗纤维化作用仍存在争论。一些研究认为水飞蓟素可降低患者病死率^[32],而有的研究尚不支持这些结果^[33]。

有研究表明,一氧化氮(NO)分子可以抑制肝脏炎症发展及肝纤维化的形成,但是目前临床用于治疗肝硬化的有机硝酸酯类的NO释放药物,由于其在人体内分布的非特异性,从而产生比较广泛的全身不良反应^[34]。靳雪源等^[35]在动物实验中证实,新型肝脏靶向NO释放药物N-熊去氧胆酰-O-硝基-L-苏氨酸(NO-040527)能够显著降低CCl₄和对乙酰氨基酚所引起的小鼠转氨酶升高,为肝脏靶向治疗肝纤维化做了有益的尝试,但仍需进一步的临床试验来证明。

2 肝癌的靶向研究进展

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国常见的恶性肿瘤,多发生于慢性病毒性肝炎的患者,其病死率位居各种肿瘤的第二位。针对肝癌的分子靶向治疗是目前国内外研究的热点,该方法主要是针对肿瘤生长的关键分子,用单克隆抗体或化学合成小分子化合物特异性抑制该分子,就能够抑制肿瘤细胞增殖,甚至死亡;抑制肿瘤的转移,但对人体的毒性不大。针对原发性肝癌的分子生物学特性,研发出了一些分子靶向药物,包括表皮生长因子受体(epidermal

growth factor receptor, EGFR) 抑制剂、抗肿瘤血管生成剂、多靶点激酶抑制剂等。

2.1 表皮生长因子受体抑制剂 西妥昔单抗(IMC-C225)是人鼠嵌合型的EGFR单克隆抗体,通过与EGFR特异性结合,干预EGFR所介导的信号转导途径,从而抑制肿瘤生长。西妥昔单抗主要应用于晚期直肠癌,对于晚期HCC的治疗,目前还有争议。Zhu等^[36]在一项Ⅱ期临床试验中研究了30例进展期原发性肝癌,应用西妥昔单抗治疗后,仅5例病情稳定,故初步认为西妥昔单抗效果不佳。近年来,国内外研究也发现,西妥昔单抗与化疗药物联合应用^[37],GEMOX(即吉西他滨联合奥沙利铂)方案联合西妥昔单抗治疗晚期HCC的Ⅱ期临床研究^[38]均提示肝癌患者可从中受益。韦玮等^[39]研究发现,在体外实验中,西妥昔单抗联合厄洛替尼对人肝癌细胞具有协同抑制作用。Asnacios等^[40]的一项Ⅱ期临床研究结果显示,在45例接受西妥昔单抗联合GEMOX化疗方案的患者中,大部分患者可获益。因此,深入开展西妥昔单抗联合新一代细胞毒性药物(L-OPH、GEM和卡培他滨等)是治疗HCC的临床研究方向之一。

吉非替尼和厄洛替尼通过与ATP竞争EGFR胞内酪氨酸激酶结构域上的ATP结合位点,阻断由EGFR活化引起的一系列胞内级联酶促反应,阻止活化信号转导至核内。但其治疗HCC作用尚有争议。Thomas等^[41]在一项Ⅱ期临床试验中,对40例无法手术的HCC患者给予口服厄洛替尼单药治疗,疗程为16周,发现其中42.5%患者的肿瘤无进展,这个试验证实了厄洛替尼对HCC的治疗有效。Press等^[42]报道的吉非替尼治疗晚期原发性肝癌的Ⅱ期临床试验结果却不令人满意,故吉非替尼在原发性肝癌中的应用仍需进一步研究。

2.2 抗肿瘤血管生成剂 贝伐单抗为针对血管内皮生长因子(VEGF)的重组人源化IgG 1型单克隆抗体,其抗肿瘤作用为影响肿瘤新生血管的生成,发生机制为与血中VEGF结合,使VEGF与其受体结合受阻,从而影响肿瘤新生血管形成。

崔斐等^[43]在体外实验证实贝伐单抗对肝癌细胞株HepG2增殖的抑制作用。国外临床研究^[44,45]显示,应用单药贝伐单抗治疗晚期HCC,其有效率为12.5%~15.4%,临床效益为65%~80%,中位无进展生存期为6.5~6.9个月,第1、2、3年的总生存期分别为53%、28%和23%。贝伐单抗联合化疗具有明显的协同作用。Zhu等研究发现应用吉西他滨加奥沙利铂(GEMOX-B方案)联合贝伐单抗^[46]和卡培他滨联合贝伐单抗治疗晚期肝癌均取得良好效果,提示对于难治性HCC,联合方案为进一步研究的方向。

沙利度胺(thalidomide, TLD)具有抗肿瘤的潜能,可通过抑制碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和VEGF介导的血管生成,或通过特定的代谢产物起到抗血管生成作用^[47,48],但其效用有限。Hsu等^[49]针对68例肝癌患者应用沙利度胺治疗进行了临床研究,结果发现肝癌对沙利度胺治疗的反应率仅为6.3%(95%CI 0~12.5)。Wang等^[50]进行的99例晚期肝癌患者的研究中,仅有6例有效。

2.3 多靶点激酶抑制剂 索拉非尼(Sorafenib, BAY 43-9006, nexavar, 多吉美)是一种双芳基尿素类口服多激酶抑制剂,能同时抑制多种存在于细胞内和细胞表面的激酶,具有双重抗肿瘤作用。是目前惟一获得欧盟药品监督管理局(EMA)、美国食品药品监督管理局(FDA)和我国国家食品药品监督管理局(SFDA)等批准的用于晚期HCC的系统治疗药物,为晚期HCC系统治疗标准药物。一方面,索拉非尼可通过抑制RAF/MEK/ERK信号转导通路而直接抑制肿瘤生长;另一方面,又可通过抑制VEGFR和PDGFR而阻断肿瘤新生血管的形成,间接抑制肿瘤细胞的生长。2008年,Llovet等^[51]报告了经典的SHARP研究,是原发性肝癌治疗的重大突破,即索拉非尼治疗进展期原发性肝癌的Ⅲ期临床研究结果显示,索拉非尼可以延长晚期肝癌患者的平均生存时间(7.9~10.7个月),首次证实了分子靶向药物可以显著延长进展期原发性肝癌患者的生存

期。Abou-Alfa等^[52]在一项Ⅱ期临床试验中,采用索拉非尼单药治疗137例无法行手术切除的晚期肝癌患者,结果显示3例(2.2%)和8例(5.8%)患者经治疗后病情分别获部分和少部分缓解;46例(33.6%)患者疾病稳定超过16周,中位疾病无进展时间、总生存期分别为4.2和9.2个月。同时,联合介入治疗可明显延长患者的TTP时间,增加肿瘤治疗的反应率^[53]。

舒尼替尼(Sunitinib, sutent)为抑制多种酪氨酸激酶受体的小分子化合物,其对PDGFR-3 α 、PDGFR- β 、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、c-kit、Flt-3、集落刺激因子受体1(CSF-1R)和胶质细胞源性神经营养因子受体(RET)等均有抑制作用,可通过两种作用机制来对抗肿瘤,即阻断肿瘤生长所需的血液和营养物质供给和直接攻击肿瘤细胞。主要用于肾细胞癌的治疗,但目前也有学者认为其与索拉非尼类似,可应用于晚期HCC治疗。一项Ⅱ期、多中心的临床研究评估了舒尼替尼单药一线治疗晚期HCC患者的疗效和安全性^[54],21例可评估患者的初步研究数据显示,在治疗4~6周后,有48%的患者出现 $\geq 30\%$ 的肿瘤坏死,提示舒尼替尼在促进肿瘤组织坏死的作用方面作用更为强大。

3 肝脏靶向药物治疗遗传代谢性疾病

对于某些先天性的基因缺陷导致的遗传代谢性疾病,可通过特定的方式将治疗基因导入体内的分子靶向治疗来获得病情的缓解。有研究发现,通过作用于胎儿肝脏的靶向治疗可治疗一些遗传代谢性累积疾病。

第一种用于研究成年人基因治疗的代谢性疾病是鸟氨酸转氨甲酰酶(OTC)缺乏症。这种疾病在1周内重复出现可损害中枢神经系统,危及生命的高血氨^[55]。一项成年人的Ⅰ期临床试验结果表明,通过动脉注射腺病毒载体基因药物靶向作用于肝脏,在17例患者中,有1例可引起低水平的基因转移和胎儿的免疫反应^[56,57];其后有研究人员在动物实验中发现应用低免疫原性的腺病毒质粒或AAV可长期纠正代谢缺陷^[58,59]。OTC缺乏症在婴

儿出生后治疗困难且病情危险,在胎儿成熟早期发病,应该对于胎儿采取基因治疗。

有学者利用小鼠模型研究了基因治疗胆红素UDP葡萄糖醛酰基转移酶缺乏症的作用。UDP葡萄糖醛酰基转移酶缺乏症患者可分为Crigler-Najjar 1型综合征和儿童早期的脑损伤,由于胆红素的结合和排泄障碍引起。在Crigler-Najjar动物模型中,胎儿小鼠肝脏和腹腔腔内注射慢病毒基因药物,可使血清胆红素水平下降45%,可维持超过1年时间^[60]。除了长期表达治疗基因,治疗小鼠还产生了胆红素UDP葡萄糖醛酰基转移酶抗体^[61]。这可能与妊娠晚期行胎儿注射相关。

参考文献

- [1] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2008,134:1655-1669.
- [2] Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver[J]. *Physiol Rev*, 2008,88:125-172.
- [3] Hul NV, Lanthier N, Suñer RE, et al. Kupffer cells influence parenchymal invasion and phenotypic orientation, but not the proliferation, of liver progenitor cells in a murine model of liver injury[J]. *Am J Pathol*, 2011,179:1839-1850.
- [4] Novo E, Povero D, Busletta C, et al. The biphasic nature of hypoxia-induced directional migration of activated human hepatic stellate cells[J]. *J Pathol*, 2012,226:588-597.
- [5] Simula MP, De Re V. Hepatitis C virus-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction: a focus on recent advances in proteomics[J]. *Proteomics Clin Appl*, 2010,4:782-793.
- [6] Rodríguez-Juan C, de la Torre P, García-Ruiz I, et al. Fibronectin increases survival of rat hepatic stellate cells—a novel profibrogenic mechanism of fibronectin[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009,24:271-282.
- [7] Kirk AP, Jain S, Pocock S, et al. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis[J]. *Gut*, 1980,21:78-83.
- [8] Nelson DR, Tu Z, Soldevila-Pico C, et al. Long-term interleukin 10 therapy in chronic hepatitis C patients has a proviral and anti-inflammatory effect[J]. *Hepatology*, 2003,38:859-868.
- [9] Solis-Herruzo JA, Brenner DA, Chojkier M. Tumor necrosis factor alpha inhibits collagen gene transcription and collagen synthesis in cultured human fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 1988,263:5841-5845.
- [10] Hernández-Muñoz I, de la Torre P, Sánchez-Alcázar JA, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits collagen alpha 1(I) gene expression in rat hepatic stellate cells through a G protein[J]. *Gastroenterology*, 1997,113:625-640.
- [11] Xue H, Sun K, Xie W, et al. Etanercept attenuates short-term cigarette-smoke-exposure-induced pulmonary arterial

- remodelling in rats by suppressing the activation of TNF- α /NF- κ B signal and the activities of MMP-2 and MMP-9[J]. *Pulm Pharmacol Ther*,2012,25:208-215.
- [12] Bahcecioglu IH, Koca SS, Poyrazoglu OK, et al. Hepatoprotective effect of infliximab, an anti-TNF- α agent, on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis[J]. *Inflammation*,2008,31:215-221.
- [13] Sudo K, Yamada Y, Moriawaki H, et al. Lack of tumor necrosis factor receptor type 1 inhibits liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in mice[J]. *Cytokine*,2005,29:236-244.
- [14] Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, et al. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2007,22:634-638.
- [15] Menon KV, Stadheim L, Kamath PS, et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patients with alcoholic hepatitis[J]. *Am J Gastroenterol*,2004,99:255-260.
- [16] Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis[J]. *Hepatology*,2004,39:1390-1397.
- [17] Conde de la Rosa L, Moshage H, Nieto N. Hepatocyte oxidant stress and alcoholic liver disease[J]. *Rev Esp Enferm Dig*,2008,100:156-163.
- [18] Mezey E, Potter JJ, Rennie-Tankersley L, et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis[J]. *J Hepatol*,2004,40:40-46.
- [19] Xie G, Wang X, Wang L, et al. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats[J]. *Gastroenterology*,2012,142:918-927.
- [20] Downs I, Liu J, Aw TY, et al. The ROS scavenger, NAC, regulates hepatic V α 14iNKT cells signaling during fas mAb-dependent fulminant liver failure[J]. *PLoS One*,2012,7:e38051.
- [21] Baumgardner JN, Shankar K, Hennings L, et al. N-acetylcysteine attenuates progression of liver pathology in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Nutr*,2008,138:1872-1879.
- [22] Galicia-Moreno M, Rodríguez-Rivera A, Reyes-Gordillo K, et al. N-acetylcysteine prevents carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis: role of liver transforming growth factor-beta and oxidative stress[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*,2009,21:908-914.
- [23] Koksai M, Kurcer Z, Erdogan D, et al. Effect of melatonin and n-acetylcysteine on hepatic injury in rat induced by methanol intoxication: a comparative study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2012,16:437-444.
- [24] de Oliveira CP, Stefano JT, de Siqueira ER, et al. Combination of N-acetylcysteine and metformin improves histological steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatol Res*,2008,38:159-165.
- [25] Esco R, Valencia J, Coronel P, et al. Efficacy of orgetin in prevention of late side effects of pelvic irradiation: a randomized study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2004,60:1211-1219.
- [26] Emerit J, Samuel D, Pavio N. Cu-Zn super oxide dismutase as a potential antifibrotic drug for hepatitis C related fibrosis[J]. *Biomed Pharmacother*,2006,60:1-4.
- [27] Allegra M, Reiter RJ, Tan DX, et al. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species[J]. *J Pineal Res*,2003,34:1-10.
- [28] Ahmad A, Rasheed N, Chand K, et al. Restraint stress-induced central monoaminergic & oxidative changes in rats & their prevention by novel Ocimum sanctum compounds[J]. *Indian J Med Res*,2012,135:548-554.
- [29] Cruz A, Padillo FJ, Torres E, et al. Melatonin prevents experimental liver cirrhosis induced by thioacetamide in rats[J]. *J Pineal Res*,2005,39:143-150.
- [30] Rushworth SA, Ogborne RM, Charalambos CA, et al. Role of protein kinase C delta in curcumin-induced antioxidant response element-mediated gene expression in human monocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2006,341:1007-1016.
- [31] Lieber CS, Leo MA, Cao Q, et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons[J]. *J Clin Gastroenterol*,2003,37:336-339.
- [32] Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver[J]. *J Hepatol*,1989,9:105-113.
- [33] Parés A, Planas R, Torres M, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial[J]. *J Hepatol*,1998,28:615-621.
- [34] 孙群, 张强, 朱金水, 等. 一氧化氮、白介素、肿瘤坏死因子与肝硬化患者预后的关系[J]. *世界华人消化杂志*,2007,15:659-662.
- [35] 靳雪源, 王慧芬, 李宏武, 等. 肝靶向一氧化氮释放药物对肝损伤的抑制作用及其细胞毒性的评价[J]. *世界华人消化杂志*,2010,18:1588-1593.
- [36] Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*,2007,110:581-589.
- [37] 韦玮, 郭荣平, 李锦清, 等. 不同序贯的西妥昔单抗与化疗药物联合对HePG2和Bel-7402细胞的增殖抑制作用[J]. *中山大学学报(医学科学版)*,2008,29:556-561.
- [38] Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study[J]. *Cancer*,2007,109:1384-1390.
- [39] 韦玮, 郭荣平, 李锦清, 等. 西妥昔单抗联合厄洛替尼对人肝癌细胞的体外抑制作用[J]. *癌症*,2008,27:386-392.
- [40] Asnacios A, Fartoux L, Romano O, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase 2 study[J]. *Cancer*,2008,112:2733-2739.
- [41] Thomas MB, Chadha R, Glover K, et al. Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*,2007,110:1059-1067.
- [42] Press OW, Unger JM, Brazier RM, et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's

- lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911[J]. J Clin Oncol,2006,24:4143-4149.
- [43] 崔斐, 万聘, 郑航, 等. 贝伐单抗对肝癌细胞株HepG2增殖的抑制作用[J]. 沈阳药科大学学报,2009,26:483-487.
- [44] Schwartz JD, Sung M, Schwartz M, et al. Thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma with optional low-dose interferon-alpha 2a upon progression[J]. Oncologist,2005,10:718-727.
- [45] Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol,2008,26:2992-2998.
- [46] Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol,2006,24:1898-1903.
- [47] Palumbo A, Facon T, Sonneveld P, et al. Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later[J]. Blood,2008,111:3968-3977.
- [48] Varker KA, Campbell J, Shah MH. Phase II study of thalidomide in patients with metastatic carcinoid and islet cell tumors[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2008,61:661-668.
- [49] Hsu C, Chen CN, Chen LT, et al. Low-dose thalidomide treatment for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Oncology,2003,65:242-249.
- [50] Wang TE, Kao CR, Lin SC, et al. Salvage therapy for hepatocellular carcinoma with thalidomide[J]. World J Gastroenterol,2004,10:649-653.
- [51] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med,2008,359:378-390.
- [52] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol,2006,24:4293-4300.
- [53] 李枫, 王峰, 李军, 等. 多吉美联合介入治疗原发性肝癌20例[J]. 世界华人消化杂志,2010,18:517-520.
- [54] Bang YJ, Kang YK, Kang WK, et al. Phase II study of sunitinib as second-line treatment for advanced gastric cancer[J]. Invest New Drugs,2011,29:1449-1458.
- [55] Brajon D, Carassou P, Pruna L, et al. Ornithine transcarbamylase deficiency in adult[J]. Rev Med Interne,2010,31:709-711.
- [56] Raper SE, Yudkoff M, Chirmule N, et al. A pilot study of in vivo liver-directed gene transfer with an adenoviral vector in partial ornithine transcarbamylase deficiency[J]. Hum Gene Ther,2002,13:163-175.
- [57] Raper SE, Chirmule N, Lee FS, et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer[J]. Mol Genet Metab,2003,80:148-158.
- [58] Mian A, McCormack WM Jr, Mane V, et al. Long-term correction of ornithine transcarbamylase deficiency by WPRE-mediated overexpression using a helper-dependent adenovirus[J]. Mol Ther,2004,10:492-499.
- [59] Moscioni D, Morizono H, McCarter RJ, et al. Long-term correction of ammonia metabolism and prolonged survival in ornithine transcarbamylase-deficient mice following liver-directed treatment with adeno-associated viral vectors[J]. Mol Ther,2006,14:25-33.
- [60] Seppen J, van der Rijt R, Looije N, et al. Long-term correction of bilirubin UDPglucuronyltransferase deficiency in rats by in utero lentiviral gene transfer[J]. Mol Ther,2003,8:593-599.
- [61] Seppen J, van Til NP, van der Rijt R, et al. Immune response to lentiviral bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene transfer in fetal and neonatal rats[J]. Gene Ther,2006,13:672-677.

收稿日期: 2012-06-25

• 消息 •

《肝脏病和感染病诊疗指南2012》已出版

为了进一步规范肝脏病、感染病执业医师的临床实践,国内外陆续推出了一系列的指南。为了提供更为实用的临床指南性文件,《中华实验和临床感染病杂志(电子版)》、《中国肝脏病杂志(电子版)》、《Infection International(Electronic Edition)》和“中国传染病医院协作网”组织全国部分肝病、感染病学专家,就目前该领域中重要方向的最新进展,形成了一系列指南和专家共识,在以往的基础上,《肝脏病和感染病诊疗指南2012》又有了新的进展,以服务于广大的肝脏病、感染病执业医师。从2011年开始,由中国医师协会主办,首都医科大学附属北京地坛医院承办,以及全国112家传染病医院共同参与的“肝脏病、感染病指南百城巡讲”学术活动,将最新的知识和进展送到临床一线,共同提高全国肝脏病、感染病临床医师的知识和临床实践能力。这一活动仍在如火如荼地进行着。相信通过这一大型学术推广活动,30 000名肝脏病、感染病临床医师可获得培训,将极大地促进我国肝脏病、感染病临床水平的提高。