

低剂量化疗在肺癌治疗中的研究进展

宋本艳 王鸿程

【摘要】 化疗是肿瘤综合治疗的主要方式之一,多年来在肿瘤治疗中发挥着重要作用。但近年来低剂量化疗以其利用化疗药物的新靶点、采取合理的给药方式和计划,且相对于最大耐受量化疗具有毒副反应小、患者耐受性明显提高、疗效更佳等优势,已逐渐成为肺癌治疗研究的热点和新策略。本文就低剂量化疗的起源、作用机制、优势及存在问题等方面的研究进展作一综述。

【关键词】 化疗;低剂量;肿瘤;肺癌

Research progress of low-dose chemotherapy in treatment of lung cancer SONG Ben-yan, WANG Hong-cheng. Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

Corresponding author: WANG Hong-cheng, Email: whongcheng@163.com

【Abstract】 Chemotherapy is one of the main ways of comprehensive treatment of tumor, and it has played an important role in the treatment of tumor for many years. In recent years, low-dose chemotherapy has been a hot research and new strategy in the treatment of lung cancer, because it uses new target of chemotherapy drugs, takes reasonable manner of administration and plan, and has fewer toxic side effects, higher patient tolerance and better therapeutic effect compared with the maximum tolerated dose chemotherapy. This article reviews the research progress on the origin, mechanism, predominance and problems of low-dose chemotherapy.

【Key words】 Chemotherapy; Low-dose; Tumor; Lung cancer

肺癌是目前世界上死亡率最高的恶性肿瘤之一,平均每 30 秒就有 1 人死于肺癌,与 20 世纪初相比,现在肺癌已经成为威胁人类健康和生命的最大敌人之一。据统计,每年全球增加 120 万病例,而大多数肺癌患者在临床确诊时已经失去手术机会,化疗和放疗仍是目前主要的治疗手段。在过去的半个多世纪里应用最大耐受量的治疗方案是肿瘤综合治疗的重要组成部分,但这种方案至今未获得明显的突破,而且毒副作用大,费用昂贵;并且在化疗间歇期,未被杀死的肿瘤细胞重新恢复生长,从而使治疗效果不满意。因此,寻找新的突破口已势在必行。近年来,低剂量化疗(LDM)引起了人们的广泛关注,下面就此方面的研究进展作一简要回顾和综述。

1 LDM 的提出

19 世纪 40 年代 Coodman 和 Cilman 首次证实了肿瘤可以通过化学药物治疗。20 世纪初化疗开始应用于肺癌治疗。60 年代联合化疗观念提出并

应用于肺癌,但此后逐渐进入了一个平台期,即不管采用哪种化疗方案,其缓解率及生存期差异并无统计学意义。人们开始更多地关注和寻求可能与最大耐受量化疗同样有效而毒副作用更小的其他治疗方法。1978 年 Lotem 和 Sachs 相继提出急性白血病的某些克隆能在体外被低浓度的抗肿瘤药诱导分化。次年 Baccarani 首先用低剂量阿糖胞苷成功治疗 1 例白血病前期患者^[1]。80 年代体外试验证实低浓度阿糖胞苷具有分化诱导作用。90 年代在血液肿瘤的治疗中阿克拉霉素、去甲氧柔红霉素、足叶乙苷等采用低剂量方案并取得成功。90 年代后期在实体瘤的治疗中出现低剂量氟尿嘧啶治疗消化道肿瘤,低剂量诺维本治疗非小细胞肺癌的报道。2000 年 Hanahan 首次提出节律性化疗的概念,即持续规律给予低剂量水平的细胞毒药物,特异性抑制肿瘤细胞达到治疗目的的一种新颖的控制进展期肿瘤的方法,也称 LDM 或持续低剂量化疗^[2-3],而且还将低剂量化疗与许多靶向及相对非毒性抗肿瘤药联合使用,其增强了化疗疗效,延长了患者的生存率,由此打破了肿瘤治疗现存的这一僵局。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2010.010.012

作者单位:646000 泸州医学院附属医院呼吸内科

通信作者:王鸿程,Email:whongcheng@163.com

2 LDM 的作用机制

低剂量化疗的机制目前认为可能存在以下几种。

2.1 抗血管生成作用 200 多年前, Hunter 已提出血管生长的见解, 100 多年前学者们就注意到肿瘤中血管数多于正常组织的现象。1971 年, Folkman 正式提出“肿瘤生长依赖于血管生成”的观点, 并进一步研究发现, 实体肿瘤形成初生长缓慢, 其肿瘤细胞的营养获取及废物的排出依靠弥散实现; 当肿瘤直径超过 1~2 mm 时, 弥散方式已不能满足肿瘤存活和生长需要。此时, 如无新生血管长入, 肿瘤组织将发生退化; 一旦新生血管长入, 肿瘤将迅速生长, 且浸润和转移能力大大加强。Folkman 等把这一现象称为“血管生长切换机制”, 可见肿瘤血管生成是肿瘤发生、发展的必要条件, 也是所有实体肿瘤的共性^[4-5]。2004 年 ASCO 大会 Koto 报道长期口服抗代谢类抗肿瘤药优福定 2 年的随机 III 期临床试验使早期非小细胞肺癌 5 年生存率达 85%, 较对照组明显延长, 这种长期低剂量治疗结果很可能与抗血管生成有关。因此, 国外又将这种连续规律的 LDM 称为抗血管生成化疗。也有研究显示应用持续低剂量环磷酰胺 (CTX) 治疗肺癌, 免疫组织化学结果检测到肿瘤微血管密度较对照组和最大耐受剂量 CTX 组明显减小, 血管内皮生长因子、缺氧诱导因子-1 α 水平也较对照组显著下降 ($P < 0.05$), 凋亡细胞明显增多, 证实了 CTX 持续低剂量具有确切的抗血管生成作用, 其机制可能与下调 HIF-1 α 通路有关^[6]。

传统的最大耐受量化疗是通过抑制损伤肿瘤细胞 DNA 复制或代谢的酶来干扰细胞的分裂, 而低剂量密集式化疗是针对肿瘤血管内皮细胞。早在 1991 年 Kerbel 就报道对有的化疗药耐药的肿瘤细胞可通过该药的毒副作用使肿瘤血管内皮细胞减少或损伤, 达到抗肿瘤目的^[7]。近期实验显示, 活性增殖的血管内皮细胞较增殖的肿瘤细胞对 LDM 药物有高度特异性^[8], 将低浓度的化疗药物长期使用, 可诱导机体血管内皮细胞凋亡, 避免了常规化疗方案中内皮细胞在化疗间歇期的恢复, 增加其抗血管生成效果, 起到长期抑制肿瘤的作用。Browder 等在研究中也证实了给予环磷酰胺以最大耐受量的 1/3 皮下注射可引起已对该药耐药的鼠的皮下肿块消退, 分析原因是由于肿瘤内皮细胞的凋亡^[3]。但在 2~3 周的停药期可复发, 因此如果增加给药频率可以产生累积作用^[9]。最近还有研究观察到低剂量 CTX 注射 5 d, 可导致血小板反应素 1 (TSP1)

mRNA 和蛋白水平在内皮细胞中明显增加^[8,10]。TSP1 是一种内源性血管生成抑制剂, 由细胞外基质分泌进入外周循环, 结合到 CD36 受体被激活, 在内皮细胞上表达。这种复合物能阻断内皮细胞增殖和促进其凋亡。TSP1 也能绑定并隔绝血管内皮生长因子 (VEGF), 从而抑制内皮细胞的前血管生成活性。所以密集式 LDM 可能通过诱导内皮细胞特异性介质来间接发挥作用。Izumi 和 Garcia-Barros 相继报道证实抗 CerBb2 单抗赫赛汀既能抑制 VEGF 表达, 又可诱导 TSP1, 起到抑制血管生成的作用。

LDM 药物与抗血管生成药结合能增强化疗药对血管内皮细胞的作用。Klenment 给予 1/20~1/10 的最大耐受量长春新碱, 每周 2 次, 结合抗 VEGF-R2 抗体 (DC101) 在 SCID 小鼠中进行实验, 这一治疗可长达 7 个月。相反, 单独使用长春新碱或 DC101, 小鼠仅存活 1~2 个月^[11]。将低剂量 CTX、小剂量希罗达与另外一种抗血管生成药物联合应用于晚期乳腺癌、肺癌患者, 以内皮细胞为靶点, 给其持续低剂量用药。试验显示, 这种联合方式增加了其抗血管生成效果, 起到了长期抑制肿瘤的作用^[12]。也有研究显示在肺癌治疗中低剂量 CTX 合用抗血管生成中药人参皂甙 Rg3, 其抑制血管生成作用更为明显, 进而控制了肿瘤细胞增殖, 促进其凋亡, 而且合用时毒副作用未增加, 生存期更长^[13]。

2.2 放化疗协同增敏作用 Penland 等通过试验证实同步放化疗可通过不同治疗方法间的协同作用, 获得更好的局部控制率和生存率^[14]。有研究显示低剂量全身照射与小剂量阿糖胞苷联合治疗白血病具有明显的协同作用, 其机制可能与低剂量增加骨髓血管的通透性, 诱导骨髓基质细胞产生细胞因子, 促使白血病细胞进入增殖周期, 因而增加其化学敏感性有关^[15]。也有报道采用常规放疗伴同适形放疗及小剂量紫杉醇化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌, 结果化疗药物提高了肿瘤细胞对放疗的敏感性, 增强了肿瘤细胞的凋亡, 患者具有较好的近期疗效, 不良反应可以接受^[16]。

2.3 抗肿瘤转移作用 有研究显示节律化疗能明显地抑制小鼠肿瘤组织中 NF- κ B (核因子 κ B) 的表达, 而 NF- κ B 是联合趋化因子受体 (CXCR4) 的潜在诱导剂。CXCR4 为一种 G 蛋白耦联受体, 基质细胞衍生因子 1 (CXCL12) 是目前已知惟一与 CXCR4 结合并激活的天然趋化因子。CXCL12 作用于 CXCR4 促进肿瘤分泌基质金属蛋白酶 9 (MMP-9), 而 MMP-9 能降解破坏细胞外基质和骨髓, 与肿瘤

的浸润、转移密切相关, CXCL12-CXCR4 生物学轴在非小细胞肺癌的特异性转移中发挥重要作用^[17]。

有报道 CTX 节律化疗联合最大耐受量化疗对小鼠肺癌细胞株的肿瘤生长、血管生成和远处转移均有显著的抑制作用。可能是 CTX 节律化疗直接抑制了肿瘤组织和肺组织内 CXCR4 和 MMP-9 蛋白的表达, 从而抑制了基底膜的降解, 减少了肿瘤细胞的迁移, 同时破坏了肿瘤赖以生存的环境, 使转移至靶器官的肿瘤细胞难以存活而抑制了转移; 或者是抑制了 NF- κ B 的表达并通过 NF- κ B、CXCR4 和 MMP-9 之间的相互作用下调组织中 MMP-9 和 CXCR4 蛋白的表达而间接地发挥作用。

2.4 诱导肿瘤细胞的衰老 低剂量密集式化疗也可能具有诱导细胞衰老达到治疗肿瘤目的的机制。对于肿瘤相关衰老的机制, 众说纷纭, 有很多因素参与此过程, 其中最为广泛接受的是两种相互交叉的信号传导途径: ARF-P53-P21 和 P16INK4a-Rb 通路。至于端粒相关机制、致癌基因引发的衰老、应激或异常信号诱导的衰老, 都可归入这两条通路。

细胞衰老指细胞脱离细胞周期并不可逆地丧失增殖能力, 从一个活性的生长状态转变为相对稳定的生长停滞状态, 是正常细胞的必然归宿。细胞周期停滞是细胞衰老的一个关键特征。肿瘤细胞往往具有衰老障碍而表现出无限增殖的能力。以物理或化学形式作用于细胞的不良刺激能够促进细胞周期抑制子的表达, 使肿瘤细胞停滞于 G₁ 期, 引起细胞发生衰老。G₁ 期限制点是增殖细胞唯一能够接受外界增殖和抑制信息的调控点, 所以 G₁ 关卡有可能是衰老的关键调控点^[18]。衰老状态的细胞仍然是存活的, 但细胞的基因和蛋白的表达谱发生了很大改变, 并且由于细胞内部溶酶体中的内容物增多, 使衰老的细胞体积变大。尤其是由癌基因的激活诱导的细胞衰老, 其表型与一般的细胞衰老并没有区别, 称为早衰。细胞早衰是一种多基因的复合调控过程, 表现为衰老基因的高表达, 染色体端粒长度的改变、自由基的破坏引起线粒体基因损伤。衰老细胞的研究将为肿瘤的治疗和预防提供新的方法。

2.5 促进机体的防御适应性功能 国内外从不同角度进行了大量研究, 发现低剂量肿瘤化疗药物如丝裂霉素、CTX、博来霉素等可使细胞对继发于较大剂量的抗肿瘤药物诱发的损伤产生抗性, 称为适应性反应。如 CTX 除有抗肿瘤作用外, 高剂量时有免疫抑制作用, 低剂量时有免疫增强作用, 并能抑制封闭因子, 使 T 细胞在机体中发挥抗肿瘤的作用。徐玉珩应用超抗原高聚生配合 LDM 治疗晚期

恶性肿瘤临床观察的结果不仅证实了这一点, 而且显示低剂量的超抗原也可通过生物调节作用减轻抗肿瘤药物对机体正常组织的损伤, 改变宿主和肿瘤之间的关系, 达到治疗肿瘤的目的^[19]。超抗原可分为 2 大类: ①免疫调节剂, 如白介素 2、干扰素、肿瘤坏死因子、细胞毒素等; ②具有直接杀伤肿瘤细胞的细胞产物和免疫活性细胞。

2.6 抗击肿瘤的抗氧化能力 国外有研究显示肿瘤细胞的抗氧化能力增强是发生耐药的机制之一。在前列腺癌和肺癌的治疗中, 每日使用低剂量的 CTX 联合每周使用替拉扎明可加强抗击肿瘤的抗氧化能力, 延迟耐药并治疗耐药亚群, 疗效显著增强^[20]。

3 LDM 的优势

在常规化疗方案中, 处于化疗间歇期时, 内皮细胞得到恢复, 接受其供养的未被杀死的肿瘤细胞也在恢复和生长中, 从而增加了耐药肿瘤细胞的出现, 肿瘤突变耐药后, 加大化疗药物的剂量对肿瘤细胞也不会产生明显的杀伤效果。低剂量持续给药的方式则避免了这一问题, 因肿瘤内皮细胞较稳定, 不易发生突变。所以, 同一化疗药物对肿瘤细胞而言是耐药的, 但对内皮细胞则可能不是。

传统化疗在杀死肿瘤细胞的同时也会作用于正常细胞, 从而使机体免疫力下降, 器官功能减退。而正常成年人的血管形成基本停止, 内皮细胞常处于不分裂状态, 只有在妊娠、月经周期、炎症、外伤和肿瘤等特殊情况下, 血管形成才被启动, 因此抗血管生成治疗还具有良好的特异性, 对机体正常组织影响小。

毒副作用小, 患者耐受性明显提高^[21]。与传统的高冲击式化疗相比, 低剂量、短间歇期、频繁投药的密集式 LDM 的各种毒副反应发生率均低于高冲击式化疗组。特别是白细胞和血小板减少、血红蛋白降低、恶心呕吐及肌肉关节痛等毒副反应发生率, 高冲击式化疗组明显高于低密式化疗组 ($P < 0.005$); 高冲击式化疗组腹泻发生率亦高于低密式化疗组 ($P < 0.05$)^[22]。

联合低剂量化疗具有更强的抑制血管生成及抑制肿瘤生长作用; 将 LDM 与许多靶向药物及相对低毒性抗肿瘤药物联合或交替使用, 可以增强疗效, 延长患者的生存时间^[23-24]。

降低血栓的发生率。Ma 等研究表明血栓发生与使用化疗药物或抗血管形成药物结合治疗有关, 而 LDM 可降低血栓的发生率^[25]。

LDM 靶子是在肿瘤血管内激活的正常的遗传稳定的血管内皮细胞, 而肿瘤血管直接与全身循环

相连,治疗药物可以有效直接地送至目标。

4 LDM 在肺癌中的应用

这种低剂量密集式给药的化疗方式在肺癌治疗中目前较多用于:用标准的最大耐受量方案后紧接长期低剂量密集式化疗维持;多种药物耐药的晚期肺癌的治疗^[22];该方法改变了细胞毒化疗药物的常规用药方式,适合于体质弱、年龄大的患者,尤其适宜晚期已不能耐受常规化疗的肺癌患者。

5 LDM 存在的问题

目前相关的基础研究和临床试验对于确定药物的最低浓度和给药的频率带有一定盲目性和经验性,LDM 的最终剂量及给药时间、给药周期的确定,药物间的联合,以及 LDM 是否产生耐药或复发^[8,26],人体能够耐受的时间^[27],是否发生继发性肿瘤^[28]或正常组织器官早衰等问题,仍有待于进一步探讨。

6 结语与展望

近年来,LDM 已逐渐成为肿瘤治疗学方面研究的热点,一些新的观点认为肿瘤是一种长期的疾病,需要终生服药。在实体瘤中,治疗并不是使肿瘤消退而是达到一个稳定的状态。由此,可以通过终生口服 LDM 药物的方式治疗,使肿瘤处于一种长期稳定的状态,这已成为目前肿瘤治疗的一种新策略,在肺癌中的研究也取得了一定的进展。由于治疗靶向的换位思考,加上毒副作用小、花费低、前期临床试验的可行性等优势,LDM 有望为肺癌的治疗翻开新的一页。

参 考 文 献

- [1] 韩鹏,臧秦川. 开拓肿瘤治疗的新思路——密集式低剂量化疗的启示. 中华现代内科学杂志,2006,3:271-273.
- [2] Kerbel RS, Klement G, Pritchard KI, et al. Continuous low-dose anti-angiogenic/metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the oncology clinic. *Ann Oncol*,2002,13:12-15.
- [3] Browder T, Butterfield CE, Králing BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res*,2002,60:1878-1886.
- [4] 陶维阳,姜洪池. 节律性化疗的研究进展. 现代肿瘤医学,2008,16:1421-1424.
- [5] Stempak D, Gammon J, Halton J, et al. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*,2006,28:720-728.
- [6] 厉明,梅同华,张明川,等. CTX 小剂量化疗在抗肺癌血管生成中的作用. 肿瘤,2007,27:523-526.
- [7] Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly; metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest*,2002,105:1045-1047.
- [8] Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res*,2002,62:6938-6943.
- [9] Emmenegger U, Man S, Shaked Y, et al. A comparative analysis of low-dose metronomic cyclophosphamide reveals absent or low-grade toxicity on tissues highly sensitive to the toxic effects of maximum tolerated dose regimens. *Cancer Res*,2004,64:3994-4000.
- [10] Bertolini F, Paul S, Mancuso P, et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res*,2003,63:4342-4346.
- [11] Bocci G, Francia G, Man S, et al. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA*,2003,100:12917-12922.
- [12] 康欣梅,张清媛,佟丹丹,等. 低剂量化疗抑制肺癌血管生成的研究. 中国肺癌杂志,2005,8:181-185.
- [13] 康欣梅,张清媛,佟丹丹,等. 低剂量环磷酰胺联合人参皂甙 Rg3 抑制小鼠肺癌肿瘤血管生成的实验研究. 中国中西医结合杂志,2005,25:730-733.
- [14] Penland SK, Socinski MA. Management of unresectable stage III non-small cell lung cancer: the role of combined chemoradiation. *Semin Radiat Oncol*,2004,14:326-334.
- [15] 刘卫霞,褚建新,赵钧铭,等. 低剂量照射增强白血病化疗的疗效及其机理的研究. 中国实验血液学杂志,2001,9:62-66.
- [16] 杨艳,田玲玲,张健. 常规放疗伴同适形放疗和低剂量化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的近期疗效观察. 中国医药导报,2007,4:38-39.
- [17] 石新云,童永清,孙小军,等. CXCR4/CXCL12 在肺癌转移中的初步研究. 浙江临床医学,2007,9:27-28.
- [18] Schmitt CA. Senescence and chemotherapy. *AACR Education Book*,2006:268-272.
- [19] 徐玉珩. 高聚生配合低剂量化疗治疗晚期恶性肿瘤临床观察. 甘肃科技,2003,19:96-97.
- [20] Emmenegger U, Morton GC, Francia G, et al. Low-dose metronomic daily cyclophosphamide and weekly tirapazamine; a well-tolerated combination regimen with enhanced efficacy that exploits tumor hypoxia. *Cancer Res*,2006,66:1664-1674.
- [21] 石建华,刘硕新,朱志真,等. 替加氟持续低剂量口服治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察. 临床肿瘤学杂志,2008,13:800-802.
- [22] Socinski MA, Schell MJ, Bakri K, et al. Second-line, low-dose, weekly paclitaxel in patients with stage III B/IV nonsmall cell lung carcinoma who fail first-line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel. *Cancer*,2002,95:1265-1273.
- [23] 邱萌,易成,侯梅. 联合低剂量化疗对小鼠 Lewis 肺癌抗血管生成和抗肿瘤作用的研究. 四川大学学报(医学版),2006,

37;534-537.

[24] 魏涛, 邹三鹏, 宁宇, 等. 小剂量 5-氟尿嘧啶联合顺铂治疗低 KPS 评分晚期肿瘤. 基层医学论坛, 2009, 13: 675-676.

[25] Ma L, Francia G, Vilorio-Petit A, et al. In vitro procoagulant activity induced in endothelial cells by chemotherapy and antiangiogenic drug combinations; modulation by lower-dose chemotherapy. Cancer Res, 2005, 65: 5365-5373.

[26] Sweeney CJ, Miller KD, Sissons SE, et al. The antiangiogenic property of docetaxel is synergistic with a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor or 2-methoxyestradiol but antagonized by endothelial growth factors. Cancer Res, 2001, 61: 3369-3372.

[27] Klement G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. J Clin Invest, 2000, 105: R15-R24.

[28] 牟昆, 周庚寅. 细胞衰老与肿瘤发生及药物治疗. 生命的化学, 2005, 25: 320-321.

(收稿日期: 2010-01-06)

· 简讯 ·

国家级继续医学教育项目
“药物治疗的临床思维和临床决策”学习班报名通知
(项目编号: 2010-15-01-011)

药物是治疗疾病的重要武器, 对于内科疾病来说, 无疑是最重要的武器。但“水能泛舟, 水亦能复舟”, 药物显然是一把双刃剑, 既有疗效, 又有副作用, 甚至有致命性的副作用。如何合理用药, 是医药领域永恒的研究课题。合理用药的目的和期望是安全、有效、经济、迅速、方便。合理或不合理用药应当如何来判断呢? 我们认为主要从三个方面: 即合或不合“病”之理, 合或不合“人”之理, 合或不合“药”之理。

为了做到合理用药, 必须培养科学的临床思维和临床决策。思维是决策的过程, 决策是思维的结果。药物治疗临床决策的客观依据是诊治指南、医药知识、临床信息、设备条件和人文背景。影响决策的主观因素包括临床思维、临床经验和病家意愿。决策意味着选择, 决策需要比较, 决策容许犹豫, 决策可以反复。因此, 合理和不合理是相对的。往往需要经过斟酌损益、评估得失、扬长避短、趋利避害的思维过程才能作出科学决策。

一、学习班教学内容:

(1) 症状体征与药物治疗; (2) 实验室检查与药物治疗; (3) 临床信息的收集、分析、处理和判断与药物治疗; (4) 病情的分析和判断与药物治疗; (5) 药物治疗的临床思维; (6) 药物治疗的临床决策; (7) 不合理用药的表现及其判断; (8) 药学监护与药物治疗; (9) 循证医学与药物治疗; (10) 用药学知识指导用药; (11) 真性难治性疾病和假性难治性疾病; (12) 不合理处方分析; (13) 肺部感染治疗讨论会。

二、时间安排: 报到: 2010 年 6 月 9 日

学习: 2010 年 6 月 10 日至 2010 年 6 月 13 日

撤离: 2010 年 6 月 14 日上午

三、各类费用: 学费: 700 元/人, 包括讲义费。

住宿费(自理): 二人间: 200 元/间/天 三人间: 240 元/间/天

伙食(自理): 在中山医院食堂用膳

四、学分: 国家级 I 类学分 10 分

五、报名办法: 电话 021-64041990-2218, 郑玉英、余情、李哉萍

传真: 021-64041990-2524

Email: li_daiping@zs-hospital.sh.cn

邮寄: 上海市医学院路 136 号中山医院继续教育科 邮编 200032

六、报名截止日期 2010 年 5 月 25 日。收到报名信息后我们会发正式报到通知给您, 凭报到通知报到。

中山医院继续教育科
2010. 1