

DOI: 10.3781 / j.issn.1000-7431.2008.03.017

Clinical Research · 临床研究

## 吉非替尼治疗晚期复治性非小细胞肺癌的疗效和生存相关因素分析

简红, 廖美琳, 成柏君, 叶云

(上海交通大学附属胸科医院, 上海市肺部肿瘤临床医学中心, 上海 200030)

**[摘要]** 目的: 分析吉非替尼治疗晚期复治性非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的疗效、中位生存期、疾病进展时间及对症状的控制, 同时分析与疗效和生存期可能相关的因素。方法: 91 例经病理或细胞学证实的复治性 b~ 期 NSCLC, 口服吉非替尼 250 mg/d, 直至出现严重不良反应或病灶进展, 服药前及服药后每 6 周进行肿瘤和全身评估。结果: 病灶总缓解率 44%, 症状改善率为 59.3%, 1~3 年累计生存率分别为 50.6%、32.9% 和 24.9%。中位生存期 12 个月, 疾病进展时间 6 个月。女性、小病灶、弥漫性病灶或肺内无病灶、有症状改善、出现皮疹和腹泻的患者疗效较好, 女性患者在缓解率上的优势并未在疾病进展的时间和中位生存时间上得到体现。腺癌和含腺癌的混合亚型、症状明显改善、出现皮疹的患者中位生存期显著延长。吸烟状况在疗效、长期生存中未见差异。结论: 吉非替尼对本研究中复治的局部晚期和转移性非小细胞肺癌有较好近期疗效和生存益处。腺癌和含腺癌的混合亚型、症状明显改善、出现皮疹的患者可能是生存有益的标志。

**[关键词]** 癌, 非小细胞肺; 治疗结果; 吉非替尼**[中图分类号]** R730.53; R734.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1000-7431(2008)03-0246-05

### Efficacy of gefitinib on advanced refractory non-small cell lung cancer and analysis of survival-associated factors

JIAN Hong, LIAO Mei-lin, CHENG Bai-jun, YE Yun (Shanghai Lung Tumor Clinical Medical Centre, Chest Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To evaluate the efficacy of gefitinib on the median survival time, time to progression, and clinical symptoms of patients with advanced refractory non-small cell lung cancer (NSCLC) and to identify the survival-associated factors. **Methods:** A total of 91 cases of stage b~ NSCLC confirmed by pathological and cytological examination were recruited in this study. They were given gefitinib at 250 mg/d, po, until severe adverse reaction and progressive disease occurred in the patients. We evaluated the tumor size and whole body condition before and every 6 weeks after administration of gefitinib. **Results:** The overall response rate was 44% and disease-related symptom improvement was observed in 59.3% patients. The cumulative 1-, 2-, and 3-year survival rate was 50.6%, 32.9%, and 24.9%, respectively. The median survival time was 12 months and the time to progression was 6 months. Female patients and those patients who had small or diffused lesion, lesion-free in lung, the disease-related symptom improvement, and the occurrence of rash and diarrhea had better clinical outcome. The disease-progression time and median survival time had no significant difference between male and female patients. The patients who had adenocarcinoma or adenocarcinoma mixed type, the disease-related symptom improvement, and the occurrence of rash had significantly longer median survival time. Gender and smoking status had no significant effects on the clinical outcome and long-term survival time. **Conclusion:** Single oral administration of gefitinib had better short-term efficacy on the survival of patients with advanced refractory or metastatic NSCLC. Adenocarcinoma or adenocarcinoma mixed type, symptom improvement, and occurrence of rash may be useful markers for predicting survival of patients.

**[KEY WORDS]** Carcinoma, non-small-cell lung; Treatment outcome; Gefitinib

[Tumor, 2008, 28(3): 246-250]

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占肺癌的 80%, 65% 的患者诊断时已为局部晚期或晚期, 临床采用以铂类为基础的二线药物联合化疗, 仅能使 b~ 期的患者死亡风险率下降 26%~32%<sup>[1]</sup>, 并对正常细胞也有杀伤作用。小分子的酪氨酸激酶抑制剂与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 酪氨酸激酶竞争性结合, 可阻止肿瘤细胞信号的转导, 从而抑制肿瘤细胞的增殖与转移, 促进凋亡<sup>[2-3]</sup>。本研究报告了上海市肺部肿瘤临床医学中心 2002 年 9 月—2006

年 1 月用吉非替尼 (易瑞沙) 治疗 b~ 期的 NSCLC 共 91 例, 均为中国人, 以分析吉非替尼近期疗效和生存状况及可能的影响因素。

### 1 材料与方法

1.1 一般资料 91 例 b~ 期 NSCLC 患者均经病理或细胞学证实。其中 38 例为细胞学诊断, 经锁骨上淋巴结穿刺、气管镜毛刷的冲洗液涂片或胸液涂片, 痰中找到癌细胞也为本组入选标准。男性 48 例, 女性 43 例, 年龄 34~78 岁, 中位年龄 53 岁; 腺癌 68 例, 肺泡细胞癌 2 例, 鳞癌 8 例, 鳞腺癌 9 例, 腺癌伴肺泡细胞癌 4 例; b 期 3 例, 期 88 例。肺内病灶 >3 cm 定义为大病灶, 3 cm 定义为小病

**[作者简介]** 简红 (1964—), 女 (汉族), 硕士, 主任医师

Correspondence to: JIAN Hong (简红)

E-mail: janechest@yahoo.com.cn

灶,多发或二肺结节定义为弥漫性病灶,仅有其他脏器转移定义为肺内无病灶;吸烟 20 包/年为重度, <20包/年为轻度,一生吸烟 100 支为从不吸烟。所有患者均为复治,既往已经历全身化疗 1~23 次,平均化疗周期 5.2 次,化疗药物均含有铂类,联合长春新碱、泰素、健择和泰素帝。其中 1 例为化疗 1 个疗程后不能耐受,1 例为化疗 4 个疗程达部分缓解 (PR),但不能继续耐受化疗,其余均为化疗无效或综合治疗后复发转移的患者。

1.2 治疗方法 患者入组时均停用全身化疗 1 个月以上,口服吉非替尼 250 mg/d,直至出现严重不良反应或病情进展,患者要求退出或医生认为继续治疗不利。服药前及服药后 6 周,定期复查血常规、尿常规、肝肾功能及血生化、心电图、胸片及胸 CT。根据基线状况,出现症状患者复查脑 CT、骨扫描、上腹部 CT。7 例患者在口服吉非替尼的过程中同时进行姑息性骨软组织放疗,1 例进行心包穿刺,心包腔内注射丝裂霉素 (MMC)、顺铂 (DDP)。入组患者随访至 2007 年 4 月,中位随访期 32 个月,死亡 66 例。

1.3 疗效评价 按照实体瘤疗效评价标准,疗效分为完全缓解 (CR),部分缓解 (PR),稳定 (SD)和进展 (PD)。生存期从口服吉非替尼的第 1 天至死亡时间或末次随访时间,疾病进展时间从服药至病情或病灶进展或有新发病灶的时间。

1.4 统计方法 采用 SPSS 11.0 软件包,组间比较采用 <sup>2</sup> 检验, Kaplan-Meier 生存分析, COX 多因素回归分析。

2 结 果

2.1 临床疗效 91 例患者中可评价疗效的为 90 例,1 例在首次评价疗效时已死亡。CR 2 例, PR 38 例, CR + PR 44%, SD 23 例 (25.3%), PD 27 例 (29.7%),疾病控制率 68.3%,症状改善率 59.3%。

<sup>2</sup> 检验显示性别、肺内病灶大小、症状是否改善、有无皮疹和腹泻与缓解率有关。女性、有症状改善、肺内病灶小、有皮疹和腹泻的患者近期疗效好。而男性、肺内病灶大、无症状改善的患者近期疗效差。病理类型、吸烟状况与疗效无关。见表 1。

2.2 中位疾病进展时间 (medial time to progression, MTTP)和相关临床因素分析 MTTP 为 6 个月。男女性别与 MPPT 无关 ( $P=0.5213$ ),男性 MPPT 为 3 个月,女性则为 8 个月。不同的病理类型之间,吸烟与否,MPPT 无差异;肺内病灶的大小与 MTTP 有关 ( $P=0.045$ ),大病灶的 MTTP 与其他类型相比差异

有统计学意义;疗效、症状改善、有无皮疹和腹泻,与 MTTP 密切相关,见图 1。COX 多因素回归分析显示, MTTP 是疗效的唯一有意义的标志, CR 患者 MTTP 明显延长,与 PD 比较,  $HR=49.752$ ,  $95\% CI=8.835 \sim 280.156$ ,  $P=0.000$ 。

表 1 患者资料和疗效  
Table 1 General characteristics and objective response

General characteristic	N	CR + PR	P
[n(%)]			
Gender			
Male	48	15 (31.3)	0.032
Female	43	25 (58.1)	
Clinical stage			
Ib	3	1 (33.3)	
II-IV	88	39 (44.3)	
Pathology			
Ad	68	32 (47.1)	0.777
Sq	8	2 (25)	
BAC	2	1 (50)	
BAC + Ad	4	1 (25)	
Ad + Sq	9	4 (44.4)	
Smoking history (pack/yr)			
≥20	28	7 (25)	0.061
<20	13	6 (46.2)	
Never	50	27 (54)	
Tumor size d/cm			
>3	9	0 (0)	0.006
≤3	8	3 (37.5)	
Diffuse nodules	53	31 (58.5)	
No lesion	21	6 (28.6)	
Symptom improvement			
Yes	54	38 (70.4)	0.000
No	37	2 (5.4)	
Rash			
Yes	59	29 (49.2)	0.010
No	32	11 (34.4)	
Diarrhea			
Yes	61	18 (29.5)	0.045
No	30	22 (73.3)	

Ad: Adenocarcinoma; Sq: Squamous carcinoma; BAC: Bronchoalveolar carcinoma

2.3 年生存率、中位生存期 (median survive time, MST)和相关临床因素分析 本组患者 1~3 年累计生存率分别为 50.6%、32.9%和 24.9%,MST 12 个月。男性 10 个月,女性 12 个月,  $P=0.726$ ;不同的病理类型之间,其 MST 存在差异,腺癌为 12 个月,鳞腺癌 22 个月,腺癌合并肺泡细胞癌为 7 个月,鳞癌和肺泡细胞癌均为 3 个月,  $P=0.001$ ;吸烟与否, MST 无差异,从不吸烟者 MST 12 个月,少量吸烟者 MST 为 22 个月,大量吸烟者 MST 6 个月,  $P=0.101$ ;不同的肺内病灶 MST 不同,小病灶者 MST 38 个月,弥漫性病变和肺内无病变的 MST 均为 12 个月,大病灶者 MST 仅为 3 个月,  $P=0.001$ ,大病灶患

者 MST 明显差于其他类型患者。疗效、症状改善、有无皮疹和腹泻与 MST 密切相关, CR 者 MST 明显优于 PR、SD, 而 PD 较前三者差, 分别为 46、17、11 和 4 个月,  $P=0.001$ ; 有症状改善者 MST 16 个月, 无症状改善者 MST 6 个月,  $P=0.003$ ; 有皮疹者 MST 长于无皮疹者, 分别是 22 个月和 7 个月,  $P=0.000$ ; 腹泻者 MST 比无腹泻者长, 分别是 18 个月和 10 个月, 但差异无统计学意义,  $P=0.098$ 。COX 多因素回归分析显示, MST 与病理类型、症状改善、

皮疹密切相关。腺癌与肺泡细胞癌相比, MST 明显延长,  $HR=7.752$ ,  $95\% CI=1.668 \sim 36.07$ ,  $P=0.009$ ; 腺癌与鳞癌比较, MST 也显著延长,  $HR=3.437$ ,  $95\% CI=1.498 \sim 7.887$ ,  $P=0.004$ ; 而腺癌与含有腺癌成分的肺泡细胞癌或鳞腺癌比较, 无生存优势; 症状改善者, MST 明显优于无症状改善者,  $HR=1.915$ ,  $95\% CI=1.122 \sim 3.266$ ,  $P=0.017$ ; 有皮疹者 MST 比无皮疹者显著延长,  $HR=2.447$ ,  $95\% CI=1.445 \sim 4.142$ ,  $P=0.001$ 。见图 2。

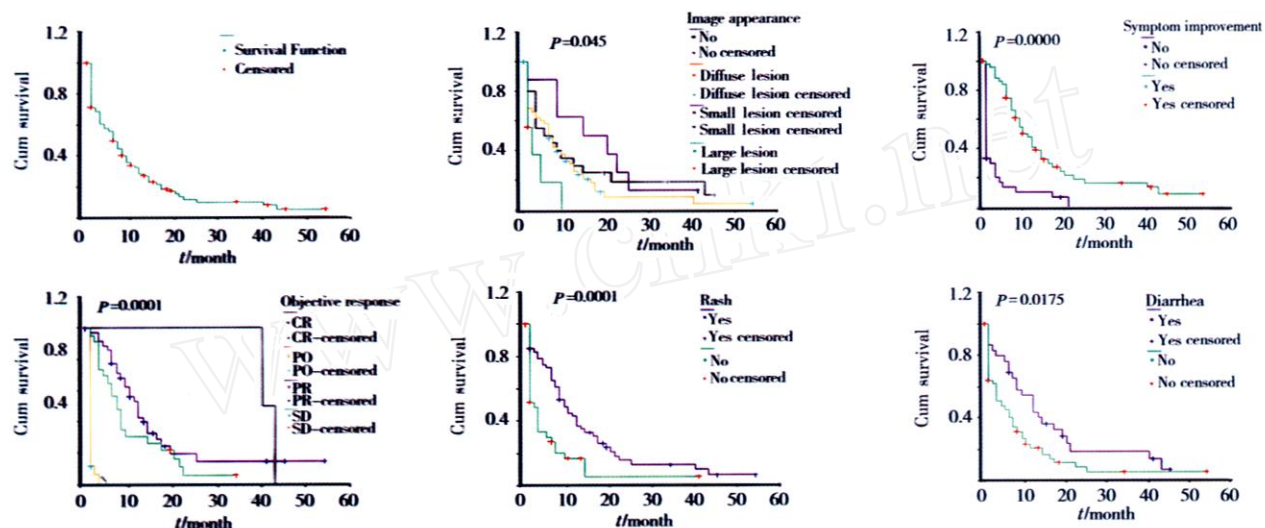


图 1 中位疾病进展时间和相关临床因素

Fig. 1 Median time to progression and related clinical factors

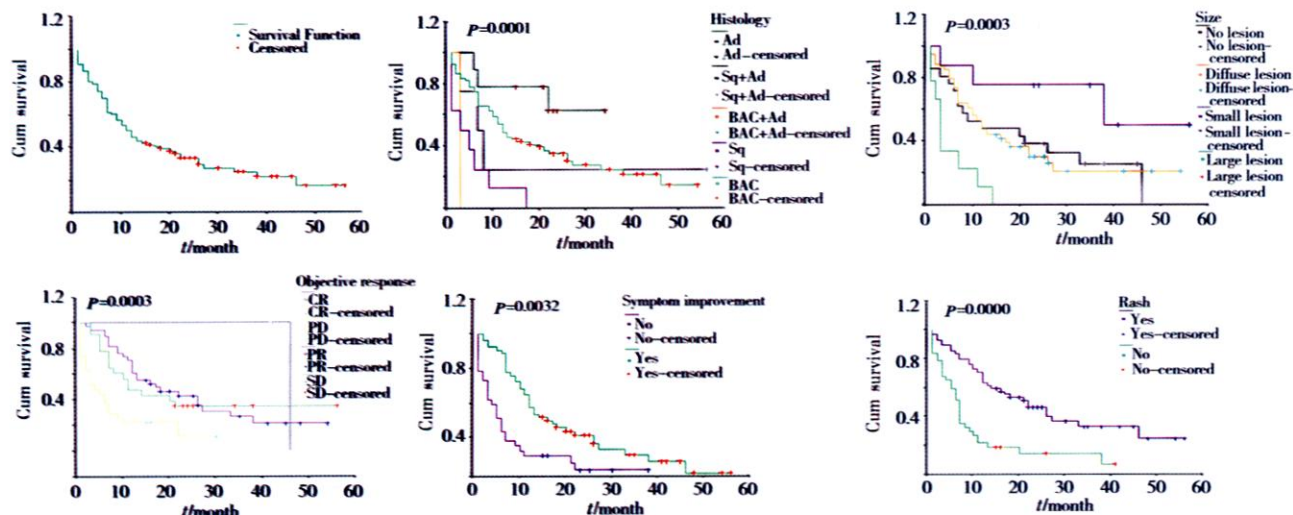


图 2 中位生存期和相关临床因素

Fig. 2 Median survive time and related clinical factor

### 3 讨论

吉非替尼 (Gefitinib) 是一种有效的 EGFR 酪氨酸激酶的选择性抑制剂。可与 EGFR-TK 催化区域的 ATP 结合位点竞争性结合, 阻断细胞内信号的传

递。在既往的临床试验中, 吉非替尼二、三线治疗晚期 NSCLC 的有效率为  $11\% \sim 18\%$ , 疾病控制率为  $50\% \sim 55\%$ , 症状改善率  $37\% \sim 82.6\%$ , MST 为  $5.1 \sim 9.9$  个月<sup>[4-7]</sup>。腺癌、女性、不吸烟者疗效显著。Chang 等<sup>[8]</sup>研究发现, 与安慰剂比较, 吉非替尼

能够使肿瘤缩小,有效控制症状,但不能延长生存期,亚组分析显示亚洲人群具有一定的生存优势。

本组患者 96.6%为 期,既往平均化疗次数为 5.2次,腺癌或含有腺癌成分的混合亚型占 89%,男性 48例,女性 43例,与我国非小细胞肺癌人群中男女比例 2.17~2.51<sup>[9]</sup>及 ISEL 男女性别构成比 2:1 相比,本组的女性病例数相对较高,不吸烟患者的比例也明显高于 ISEL 研究的 22%,高达 55%。

本组吉非替尼的总有效率达 44%,1年生存率 50.6%,显著高于大样本的临床试验,我国和亚洲有类似报道<sup>[10]</sup>,其原因可能是吉非替尼在亚洲人种中效果显著,入组患者 89%为腺癌或含有腺癌的混合亚型,女性和不吸烟患者的比例较高,而在 ISEL 试验中,男女性别比是 2:1,不吸烟者只占 22.1%。另外,本组 91.2%为小病灶、弥漫性病灶或肺内无病灶。在本研究的结果中可见缓解率与性别、肺内病灶类型、症状是否改善、有无皮疹和腹泻有关。女性、小病灶、弥漫性病灶、或肺内无病灶者、有症状改善、出现皮疹和腹泻的患者疗效明显好于男性、肺内病灶大、无症状改善、无皮疹和腹泻发生者,差异有统计学意义。不同的病理类型和吸烟状况在疗效上无差异。这可能是本组疗效较高的原因。

女性患者在缓解率上的优势,并未体现在 MTTP 和 MST 上,单因素和多因素分析发现,不同性别,在 MTTP 和 MST 上无差异。吸烟与否一直以来被认为是吉非替尼的疗效和长期生存相关的因素,在本组中也未得到证实,无论是缓解率,还是中位疾病进展时间和生存期,不同的吸烟状况都未表现出统计学上的差异。Chang 等<sup>[11]</sup>也指出性别和吸烟状况与吉非替尼长期生存无关,因此作者认为在东方人群中,性别和吸烟是否作为筛选吉非替尼疗效尚有待进一步证实。不同的病理类型在吉非替尼治疗的缓解率和 MTTP 上无差异,但在 MST 上有显著差异,单因素和 COX 回归分析显示,腺癌明显优于鳞癌和肺泡细胞癌,腺癌与肺泡细胞癌和鳞癌相比,MST 明显延长。而腺癌与含有腺癌的混合亚型之间无差异。腺癌优于其他病理类型的报道在众多临床研究中证实,同时肺泡细胞癌也被证实吉非替尼治疗有效,本研究中,肺泡细胞癌仅 2例,样本的偏倚可能是本组肺泡细胞癌长期生存差的原因。

值得注意的是,肺内病灶大小在疗效和 MTTP、MST 上存在差异,大病灶缓解率低,MTTP 和 MST 短,单因素分析显示出统计学上差异,提示吉非替尼作为细胞生长阻止剂,不同于细胞毒药物,它们能否

发挥作用可能与单个瘤体的体积、密度有关,小病灶、弥漫性病灶、其他脏器转移而肺内无病灶的患者,虽然总的肿瘤负荷量大,但单个病灶小、密度相对较低,吉非替尼更易发挥作用。

本研究结果显示,有症状改善、出现皮疹和腹泻的患者,缓解率高,MTTP 和 MST 都显著高于无症状改善、无皮疹和腹泻患者。Dudek 等<sup>[12]</sup>也报道过皮疹预示吉非替尼治疗临床受益。笔者认为,症状改善和皮疹出现某种程度上反映了机体对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的应答,提示在东方人中,这种应答可能是吉非替尼治疗非小细胞肺癌的近期和远期效果的标志。

综上所述,在本组中吉非替尼治疗晚期复发的非小细胞肺癌有较好的疗效和长期生存率。这可能得益于腺癌比例高,女性和弥漫病灶多。腺癌和含有腺癌的混合亚型有益于长期生存,可能是筛选吉非替尼预后的指标。用药后是否出现症状改善和皮疹也可能有助于判断预后,而女性性别尽管在近期疗效上明显优于男性,但长期生存未见获益。吸烟与否在近期和远期疗效上均不能作为筛选吉非替尼是否有效的依据。

## [参考文献]

- [1] JEMAL A, MURRAY T, SAMUELS A, et al. Cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2003, 53 (1): 5-6.
- [2] PARKIN DM, BRAY F I, DEVESA S S. Cancer burden in the year 2000. The global picture [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37 (Suppl 8): S4-S66.
- [3] BUNN PA. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with two-drug combinations [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (17): 3565-3567.
- [4] FUKUOKA M, YANO S, GIACCONE G, et al. Multi-institutional randomized phase trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (12): 2237-2246.
- [5] KRIS M G, NATALE R B, HERBST R S, et al. A phase trial of ZD1839 (Iressa) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (DEAL-2) [C]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21 (Abstract 1167): 292a.
- [6] CUFER T, VRDOLJAK E. SIGN: A phase open-label randomized study comparing gefitinib with docetaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17 (4): 401-409.
- [7] GIACCONE G, HERBST R S, MANEGOLD C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A phase trial-NTACT 1 [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (5): 777-784.
- [8] CHANG A, PARIKH P, THONQPRASERT S, et al. Gefitinib (IRESSA) in patients of Asian origin with refractory advanced

- non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study [J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1 (8): 847-855.
- [9] KEXN C, PEIZHONG PW, BAOCUN S, *et al* Twenty-year secular changes in sex specific lung cancer incidence rates in an urban Chinese population [J]. *Lung Cancer*, 2006, 51 (1): 13-19.
- [10] 吴一龙, 杨衿记, 林嘉颖, 等. 吉非替尼靶向治疗非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30 (2): 98-102.
- [11] CHANG GC, TSAICM, CHEN KC, *et al* Predictive factors of gefitinib antitumor in East Asian advanced non-small cell lung cancer patient [J]. *J Thorac Oncol*, 2006, 1 (6): 520-525.
- [12] DUDEK A Z, KMAK KL, KOOPMENNERS J, *et al* Skin rash and bronchoalveolar histology correlates with clinical benefit in patients treated with gefitinib as a therapy for previously treated advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer Jan*, 2006, 51 (1): 89-96.
- [收稿日期] 2007-09-18 [修回日期] 2007-11-30
- [本文编辑] 万曙光

(上接第 237 页)

3种中药多糖作用于 S-180肉瘤细胞的结果显示: PB和 PPS在作用 1 h和 8 h能使 S-180肉瘤细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  离子浓度升高, 与对照组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); PPS高剂量组与中低剂量组相比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );而 APS在作用 1 h和 8 h后影响 S-180肉瘤细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的变化与对照组相比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。这表明, PB和 PPS均能在短时间内迅速升高 S-180肉瘤细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 并能延续一段时间, 且与浓度呈剂量效应关系, APS则不能引起 S-180肉瘤细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的升高。因此本研究结果提示, 当第一信号的刺激强度达到一定的阈值时就可以影响与细胞膜相关的受体和通道的变构, 激活第二信号, 即能提高 S-180细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 而  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的升高又可以诱发细胞的凋亡<sup>[16]</sup>。

综上所述, 中药多糖可能是通过  $\text{Ca}^{2+}$  的信使作用而影响细胞的信号转导, 进而激活底物蛋白质磷酸化、转录因子的活化、基因的调控表达等一系列功能活动诱发细胞的凋亡, 这尚待进一步求证。

## [参考文献]

- [1] 许杜娟, 陈敏珠. 黄芪多糖的抑瘤作用及其机制 [J]. *中国医院药学杂志*, 2005, 25 (10): 923-925.
- [2] 赵莲华, 李清, 林芑, 等. 黄芪多糖协同顺铂对 BEL7404 人肝癌细胞的杀伤作用 [J]. *实用癌症杂志*, 2005, 20 (1): 34-35.
- [3] 山广志, 叶兴涛. 注射用黄芪多糖联合化疗治疗 84 例晚期恶性肿瘤临床疗效观察 [J]. *中国肿瘤临床*, 2007, 34 (6): 355-356.
- [4] 吴波, 梁谋, 佟丽, 等. 茯苓多糖抗肿瘤作用与机理的实验 [J]. *中国药理学通报*, 1994, 10 (4): 300-304.
- [5] 徐红薇, 李波, 田景先, 等. 猪苓多糖与 L-2 协同诱导 PBMC 杀伤肿瘤细胞活性的实验研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 1998, 14 (2): 109-111.
- [6] 杨江苏, 秦旭平, 张娜, 等. 两种真菌多糖对 HL260 细胞酪氨酸蛋白磷酸化作用的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2000, 35 (5): 303-305.
- [7] 章国来, 曾星, 梅玉屏, 等. 猪苓多糖对膀胱癌细胞内钙离子浓度的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2001, 6 (3): 204-206.
- [8] 张晓丽, 高宁, 卓鉴波, 等. 环境癌物阻断细胞间隙连接通讯与细胞内游离钙离子关系初探 [J]. *第三军医大学学报*, 1995, 17 (5): 405-407.
- [9] 吴俊芳, 刘天培, 王金唏, 等. 小柴碱对培养大鼠神经细胞内游离  $\text{Ca}^{2+}$  的影响 [J]. *药学报*, 1977, 32 (1): 15-18.
- [10] 王斌, 杜冠华, 陈敏珠. 用 Fura-2/AM 检测巨噬细胞  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  影响因素分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 1997, 32 (1): 83-84.
- [11] 常波, 衣雪洁, 张孟红, 等. 钙荧光探针 (Fura-2) 在活细胞和线粒体钙利用中的应用 [J]. *中国运动医学杂志*, 1999, 4 (18): 342-344.
- [12] 马克里, 刘彦, 崔肇春, 等. GM3 抑制人白血病 J6-2 细胞肌醇磷脂代谢循环 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 1995, 22 (3): 249-253.
- [13] 陈慧黎. 生物大分子的结构和功能 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 2001 (1): 323-324.
- [14] 朱迅. 免疫学新进展 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002 (1): 451-470.
- [15] 李明春, 雷林生, 王庆彪, 等. 灵芝多糖对小鼠巨噬细胞内三磷酸肌醇和二酰基甘油的作用研究 [J]. *中国药理与临床*, 1999, 15 (5): 20.
- [16] 冯刚, 罗利琼, 孔庆志, 等. 中药多糖在信号转导中诱导细胞凋亡的探讨 [J]. *肿瘤防治研究*, 2005, 32 (9): 557-559.
- [收稿日期] 2007-10-12 [修回日期] 2007-11-21
- [本文编辑] 瞿永华