

颈动脉多普勒超声显示 CIMT 明显增厚的 93 例。运用 Logistic 回归法进行分析, 相关危险因素显示有统计学意义的变量是高血压史、糖尿病史、高脂血症史、吸烟史, 化验室检查(高血糖、高血脂、高同型半胱氨酸), 颈动脉多普勒超声检查发现颈动脉粥样硬化性狭窄。可以认为高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟史、高同型半胱氨酸症、颈动脉狭窄患者无症状性脑梗死发病率高。

表 1 所有患者无症状脑梗死相关危险因素的多元 Logistic 回归分析

危险因素	OR	95% CI	P 值
年龄(岁)	1.09	1.07-1.11	<0.01**
高血压(有/无)	1.08	1.03-1.48	0.021
糖尿病(有/无)	1.71	1.07-2.73	0.03*
甘油三酯(mmol/L)	1.04	1.01-1.59	0.046
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.84	1.11-3.06	0.02*
总胆固醇(mmol/L)	1.07	1.06-1.29	0.043
尿酸(u mol/L)	1.00	1.00-1.00	0.02*
颈动脉内中膜厚度(mm)	1.58	1.12-2.24	0.01*

注: OR: 优势比; 95%CI: 95%可信区间; * P<0.05; **P<0.01.

3 讨论

近些年随着人民生活水平的提高及活动量的减少, 人群因进食高脂肪、高蛋白、高热量的食物及劳动强度降低, 而导致疾病种类发生率出现扭转。随着人们自身卫生保健意识的逐渐加强, 更多的无症状性脑梗死患者被发现。^[5,6]该类患者会因为眩晕、记忆力减退、头晕、轻微头痛等不特异临床症状在门诊就治, 查体无相应的神经系统缺损体征, 但头颅 CT/MRI 中发现位于非优势半球枕叶、额叶、顶叶大脑皮质静区或放射冠、基底节区的腔隙性梗死灶, 随着近些年影像学的快速发展, 该病高发率也日益受到临床医师的关注。

该病发病机制考虑有如下几点(1)长期高血压使得深穿支小动脉微血管脑灌注量异常^[7], 血管通透性增高, 动脉壁脂质透明性变, 小动脉肌层和弹力层被内皮下胶原和透明质替代, 引起动脉管腔闭塞形成腔隙性梗死灶。(2)持续性高血压作用于脑小动脉引起动脉壁脂质透明变性及微动脉瘤的形成^[8,9], 引起小灶性出血, 血液被吸收后形成腔隙性病灶。(3)微栓子学说^[10], 颈内动脉, 椎基底动脉, 颅内大脑中动脉, 大脑前动脉粥样硬化斑块脱落的微栓子随血流至动脉远端。造成脑缺血。(4)糖尿病患者中无症状性脑梗死高发率, 糖尿病患者高血糖, 高血脂状态, 促进了小血管的粥样硬化形成, 动脉管壁中层及内膜发生胶原纤维增生及玻璃样物质沉积, 管壁变厚, 管腔狭窄, 小动脉因缺血缺氧坏死而阻塞, 出现腔隙性脑梗死灶。(5)血流动力学异常, 病人在血容量骤减或血压突然下降可使原本严重狭窄的动脉远端血流明显减少, 导致分水岭区的缺血, 导致腔隙性梗死灶。

水岭区的缺血, 导致腔隙性梗死灶。

有研究表明无症状性脑梗死的发生率为脑卒中的 12%~22%。流行病学调查显示其高发病人群常见如下疾病: 吸烟史、高尿酸血症、高血压病、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸症、颈动脉内膜增厚导致狭窄的患者, 与本研所得结果相似。该类患者既往无卒中史, 临床症状不典型, 无相应的神经系统缺损体征, 多在门诊就诊往往没能引起患者及医生的重视。由于未及时发现, 可能延误急性脑血管病的治疗, 且反复的发作造成多发的腔隙性脑软化灶, 是导致血管性痴呆、多梗死痴呆、假性球麻痹、血管性帕金森综合症的主要原因或因为基础疾病和病理基础相同可发展成有症状脑梗死。该病在人群的高发病率, 应引起患者及医疗工作者的重视, 对于有高危因素的患者及时进行必要的头颅 MRI/CT 的影像学检查, 及早诊断、及早积极治疗原发和基础病, 控制危险因素、有效阻止疾病的恶性进展。本研究由于样本量病偏小, 某些数据会存在偏差, 希望在以后能做出较大样本量的数据统计, 对无症状脑梗死患者的病因研究做出更深一步的探讨。

参考文献

- [1] 潘登, 师桂萍, 李保东, 薛朴, 狄柯坪: 无症状脑梗死危险因素及影像学特征的临床研究 [J]; 白求恩医学院学报; 2007 年 02 期
- [2] Kanellis J, Johnson R. Editorial Comment--Elevated Uric Acid and Ischemic Stroke: Accumulating Evidence That It Is Injurious and Not Neuroprotective. Stroke. 2003; 34:1956.
- [3] Bos M, Koudstaal P, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. Stroke. 2006; 37:1503.
- [4] 牛平: 无症状性脑卒中 [J]; 国外医学. 脑血管疾病分册; 1994 年 02 期.
- [5] 韩凤, 王明礼, 李英杰, 郑志虹: 无症状性脑梗塞与高血压 [J]; 中国神经精神疾病杂志; 1995 年 05 期.
- [6] Tatli E, Aktoz M, Buyuklu M, et al. The relationship between coronary artery disease and uric acid levels in young patients with acute myocardial infarction. Cardiology Journal (dawniej Folia Cardiologica). 2007; 15:21-25.
- [7] 向宇, 庞纪平, 赵建国: 无症状性卒中的危险因素研究进展 [J]; 中国慢性病预防与控制; 2005 年 02 期
- [8] Bos M, Koudstaal P, Hofman A, et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. Stroke. 2006; 37:1503.
- [9] Vermeer SE, Longstreth WT, Jr., Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurol. 2007; 6: 611-619.
- [10] 王雪晖: 老年无症状性脑梗死危险因素探讨 [J]; 安徽卫生职业技术学院学报; 2006 年 05 期.

晚期肺腺癌患者一线化疗后吉非替尼维持治疗临床观察

李君东 徐林丽 任晓安

(大连市第五人民医院肿瘤内科 辽宁 大连 116021)

[摘要] 目的 评价晚期肺腺癌患者一线予含铂两药联合化疗后予吉非替尼维持治疗的有效性及其安全性。方法 收集我院 2007 年 8 月-2009 年 2 月 23 例经病理组织学和(或)细胞学检查确诊的晚期肺腺癌患者, 男 7 例, 女 16 例, 中位年龄 63 岁(39 岁-73 岁), 均行含铂的三代药物(如紫杉醇, 多西紫杉醇, 培美曲赛, 长春瑞滨)两药联合方案化疗 2~4 周期, 疗效评价为部分缓解(PR)及稳定(SD)后, 予吉非替尼维持治疗, 吉非替尼 250mg 每日一次, 持续服药至疾病进展或出现不可耐受得毒副反应。结果 除 1 例患者服药 1 个月后因经济原因自行停药, 余 22 例患者均可评价疗效, 其中完全缓解(CR)1 例, 部分缓解(PR)7 例, 稳定(SD)10 例, 进展(PD)4 例, 有效率 36.4%, 临床获益率 81.8%, 中位中位无疾病进展生存期约为 9 个月, 1 年生存率 72.7%, 不良反应主要为皮疹及腹泻, 对症治疗后均可耐受。结论 予晚期肺腺癌患者一线予含铂两药联合化疗后予吉非替尼维持治疗获得了较好疗效, 且不良反应轻, 耐受性好。

[关键词] 吉非替尼; 肺腺癌; 维持治疗

[中图分类号] R969.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-0515(2011)-04-022-02

Clinical Observation of Continuous Maintenance Therapy (CMT) with Gefitinib After First-line Chemotherapy of Lung Adenocarcinoma

Lijundong Xu shuli Ren xiaolan

(The No.5 People's Hospital, Dalain 116021, P.R China)

[Abstract] Objective To evaluate the effects and security of Continuous Maintenance Therapy (CMT) with Gefitinib after first-line chemotherapy of Lung Adenocarcinoma. **Methods** Totally 23 patients were enrolled with adenocarcinoma of lung diagnosed by pathology. Clinical Observation of Continuous Maintenance Therapy (CMT) with Gefitinib After gy or cytology. 7 of patients were men, 16 were women, the median age was 63 years (from 39 to 73 years). The patients received combined region with third-generation platinum at least 2 cycles, after the evaluation of PR or SD, received CMT with Gefitinib at the dose of 250mg/m²/day till PD or couldn't tolerant in the side reaction. **Results** Among 23 patients, 22 were curative, 1 got CR, 7 were PR, 10 were SD and 4 got PD, the overall response rate (CR+PR) was 36.4%, the clinical benefit rate (CR+PR+SD) was 81.8%, the median TTP was 9 months, 1 year survival rate was 72.7%. The main side effects were gastrointestinal reaction and diarrhea, but were tolerable. **Conclusion** The regimen of CMT with Gefitinib after first-line chemotherapy of lung adenocarcinoma has well clinical benefit rate, slight adverse reaction.

[Keywords] gefitinib; lung adenocarcinoma; continuous maintenance therapy (CMT)

肺癌是一种常见的恶性肿瘤,具有高发病率及高死亡率,因此肺癌治疗越来越受到肿瘤界关注。约 70%~80% 肺癌患者就诊时已为晚期,失去手术时机,一线标准治疗为含铂的三代药物两药联合方案化疗,但有效率不高,且一旦停药短期内复发及转移,近年来提出的维持治疗因可能延缓肿瘤进展、延长生存成为关注热点,目前已开展了很多临床研究。吉非替尼为晚期非小细胞肺癌二线治疗药物,具有高效、低毒、服用方便特点,尤其对亚裔、女性、不吸烟、腺癌患者疗效好,为此我们对晚期肺腺癌患者一线予含铂两药联合化疗后予吉非替尼维持治疗,报告如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2007 年 8 月—2009 年 2 月于我院住院患者 23 例,男性 7 例,女性 16 例,年 39 岁—73 岁,中位年龄 63 岁,均经病理组织学和(或)细胞学证实为腺癌,临床分期为 IIIB 或 IV 期,至少有 1 个可测量病灶,ECOG—2 分,预计生存大于 3 月。

1.2 治疗方法 所有病例均经过一线含铂三代药物(紫杉醇,多西紫杉醇,培美曲赛,长春瑞滨)两药联合方案化疗 2—4 周期,经疗效评价为部分缓解(CR)及稳定(SD)后予吉非替尼口服,250mg (1 片)每日一次口服,服药 1 个月评价疗效,以后每 2 个月评价疗效一次,直至疾病进展或出现不可耐受副反应。

1.3 疗效评价 按入组基线检查结果为参照,根据 RECIST^[1] 标准分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),稳定(SD),进展(PD),以 CR+PR 计算有效率(RR),以 CR+PR+SD 计算临床获益率。中位无疾病进展生存期(PFS)及 1 年生存率。

2 结果

2.1 临床疗效 除 1 例患者服药 1 个月后因经济原因自行停药,余 22 例患者均可评价疗效,其中完全缓解(CR)1 例,部分缓解(PR)7 例,稳定(SD)10 例,进展(PD)4 例,有效率 36.4%,临床获益率 81.8%,中位无疾病进展生存期约为 9 个月,1 年生存率 72.7%。

2.2 毒副反应 全组病例毒副反应轻,常见不良发应为皮疹与腹泻。皮疹主要为座疮样皮疹,多发生于面部及躯干,占 45.5% (10/22),均为 I—II 级,与对症治疗不影响服药。发生腹泻 31.8% (7/22),与对症治疗均好转,另有甲沟炎 9% (2/22),与局部处理后好转,肝功转氨酶升高 13.6% (3/22),予保肝治疗后降至正常。未见有肺间质性疾病发生。

3 讨论

肺癌是当今世界上对人类健康与生命危害最大的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率逐年上升,其中非小细胞肺癌占 80%,因早期症状隐匿,70%—80% 的患者就诊时已为晚期,失去手术时机,五年生存率不足 5%^[2]。目前,化疗为晚期非小细胞肺癌的主要治疗手段之一,一线标准治疗为三代药物(如紫杉醇,多西紫杉醇,培美曲赛,长春瑞滨)联合铂类(顺铂或卡

铂)^[3] 有效率在 30%—40%,一年生存率大约 35%,但一线化疗后肿瘤的无进展生存期(PFS)仅 4—5 个月,因此,临床上不断探索一线化疗后临床获益的患者如何延缓肿瘤进展及延长生存时间的方法。Fidias^[4] 等研究多西他赛在化疗后维持治疗证实了多西他赛维持治疗可以改善无进展生存, JMEN 临床试验证实了培美曲赛维持治疗延长非鳞癌非小细胞肺癌患者的总生存,但化疗出现了相应的毒副反应,很多患者不愿意继续化疗,而表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂通过竞争性结合表皮生长因子受体酪氨酸激酶催化区 Mg—ATP 结合位点抑制酪氨酸激酶活性,阻断自身磷酸化及底物磷酸化,从而阻断 EGFR 信号传导来抑制恶性肿瘤增生,代表药物为吉非替尼及厄洛替尼,为晚期非小细胞肺癌标准二线用药。吉非替尼在 IDEL1 及 IDEL2 研究中证实对亚裔、女性、非吸烟、腺癌疗效高,日本开展的 WJOG0203 研究比较了一线化疗后吉非替尼维持与继续原化疗治疗的疗效与安全性,结果显示了在腺癌亚组中总生存期及无进展生存期均明显长于化疗组,证实了吉非替尼在一线化疗后作为维持治疗可以给晚期腺癌患者带来生存获益^[5]。本文选择临床确诊的晚期肺腺癌患者予一线标准化疗 2—4 周期,经疗效评价为临床获益后予吉非替尼口服维持治疗,有效率 36.4%,临床获益率 81.8%,中位无疾病进展生存期约为 9 个月,1 年生存率为 72.7%,毒副反应轻微,对症治疗后均可缓解,不影响用药,未见严重肺间质疾病发生,在疾病进展后患者大部分可接受二线治疗。

综上所述,对于晚期肺腺癌患者一线标准化疗后达临床获益的病人予吉非替尼维持治疗带来更好的生存获益,且安全性好,值得在临床中应用。

参考文献

- [1] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. Neuguideline to evaluate the response to treatment in Solid tumors [J]. J natl Cancer Ins8, 2000. 92(3): 205—216.
- [2] Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results [J]. J Clin Oncol, 2001, 19: 1734—1742.
- [3] Schiller JH, Harrington D. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2002, 346: 92—98.
- [4] Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27: 591—598.
- [5] Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203) [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 753—760.