

吉西他滨联合长春瑞滨治疗 铂类耐药中晚期非小细胞肺癌 23 例

陈学东¹, 张华满²

[摘要] 目的:评价吉西他滨(GEM)与长春瑞滨(NVB)联合(GN 方案)治疗对铂类方案耐药的晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的疗效及毒副反应。方法:23 例既往接受铂类治疗 2 周期以上无效的中晚期 NSCLC 患者,改为 GN 方案治疗。具体为吉西他滨 1 000 mg/m² 静脉滴注 d₁、d₈;长春瑞滨 25 mg/m² 静脉滴注 d₁、d₈。结果:23 例对铂类耐药的晚期 NSCLC 患者经本方案治疗后,总有效率 39.1%,中位生存期 9.8 个月,疾病进展时间为 5.7 个月,1 年生存率 45.8%,主要不良反应是血液学毒性,表现为 I ~ II 度白细胞减少 78.3%, III ~ IV 度白细胞减少 13.0%, I ~ II 度血小板减少和红细胞减少分别为 43.5% 和 30.4%;非血液学毒性包括 I ~ II 度的恶心、呕吐、局部静脉炎等。结论:GN 方案对铂类方案耐药的晚期 NSCLC 疗效较好,毒副反应可以耐受,值得在临床上推广和应用。

[关键词] 肺肿瘤;癌,非小细胞肺;肿瘤/药物疗法;吉西他滨;长春瑞滨

[中国图书资料分类法分类号] R 734.2;R 730.53 **[文献标识码]** A

Clinical observation on gemcitabine associated with navelbine in the treatment of 23 cases with advanced non-small cell lung cancer resistant to platinum

CHEN Xue-dong¹, ZHANG Hua-man²

(1. Department of Respiratory Diseases, 2. Department of Oncology, Xuancheng People's Hospital, Xuancheng Anhui 242000, China)

[Abstract] **Objective:** To value the efficacy and toxicities of gemcitabine (GEM) associated with navelbine (NVB) (GN protocol) on treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) resistant to platinum. **Methods:** Twenty-three cases of NSCLC anciently treated with platinum for two cycles with no obvious therapeutic effect were treated with GN. The details on the therapy are as follows: GEM was taken through the intravenous dripping at 1 000 mg/m² on the day 1st and day 8th while NVB was taken through the intravenous dripping at 25 mg/m² on the day 1st and day 8th. **Results:** These patients who were treated with GN were acquired 39.1% of the total effective rate, 9.8 months of the median survival time, 5.7 months of the illness advancing time and 45.8% of one-year survival rate. The major toxicity lies with the hematology, it is manifested by 78.3% of the decrease on the white cell I ~ II, 13.0% of the decrease on the white cell III ~ IV, 43.5% of the I ~ II decrease on the platelet and 30.4% of anemia. The toxicity in the non-hematology includes vomiting, nausea and local phlebitis and so on. **Conclusions:** GN protocol with GEM associated with NVB has a superior therapeutic effect on advanced NSCLC resistant to Platinum with endurable side effects, which is worth popularizing and applying in the clinic.

[Key words] lung neoplasms; cancer, non-small cell lung; neoplasms/drug therapy; gemcitabine; navelbine

肺癌的发病率和死亡率近年来呈明显的上升趋势,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌发病率的 80% 以上,在全球范围内已是临床上最常见的恶性肿瘤,恶性程度高,容易复发、转移,预后较差^[1]。半数以上的患者在被确诊时已达中晚期,失去手术时机,主要依赖于化疗和生物治疗等^[2]。目前公认含铂(主要是顺铂和卡铂)的两药联合方案治疗中晚期 NSCLC 疗效较高,有效率在 30% ~ 47%,业已成为一线标准治疗方案,但顺铂(DDP)和卡铂的毒性较大,临床应用受到一定限制^[3]。另有部分患者对铂类药物耐药,因

此非铂类方案治疗 NSCLC 引起人们关注。2005 年 9 月至 2007 年 9 月,我科采用吉西他滨联合长春瑞滨治疗对铂类药物耐药的晚期 NSCLC 23 例,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 中晚期 NSCLC 23 例,均经病理或细胞学证实,且符合以下条件:(1)既往曾接受过铂类化疗 2 周期以上病灶仍有进展者;(2)有可测量的病灶;(3)KPS 评分在 60 分以上,预计生存期在 3 个月以上;(4)年龄 ≤ 75 岁;(5)骨髓造血功能及肝肾功能正常者。其中男 16 例,女 7 例;年龄 38 ~ 75 岁。鳞癌 12 例,腺癌 10 例,鳞腺癌 1 例;Ⅲ期 14 例,Ⅳ期 9 例。

[收稿日期] 2008-11-04

[作者单位] 安徽省宣城市人民医院 1. 呼吸内科, 2. 肿瘤科, 242000

[作者简介] 陈学东(1972-),男,主治医师。

1.2 治疗方法 国产吉西他滨 $1\ 000\ \text{mg}/\text{m}^2$, 静脉滴注 30 min, d_1, d_8 ; 国产长春瑞滨 $25\ \text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注 15~30 min, d_1, d_8 ; 为防止出现静脉炎, 在应用长春瑞滨前后常规静脉滴注或静脉注射地塞米松 5 mg, 化疗过程中注意补液和止吐等处理, 21~28 天为 1 周期, 治疗期间, 每周查血常规 2 次, 肝肾功能 1 次, 2 周期后行胸部 CT 及其他相关检查, 所有病例均完成 2 周期以上的化疗。

1.3 疗效评定标准 客观疗效按照 WHO (1981 年) 统一标准, 疗效分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)。如果获得病情缓解 (CR 或 PR) 应于 4 周后进行疗效再确认。从纳入治疗的第 1 天起至出现疾病进展的时间为疾病进展时间 (TTP)。有效率为 CR + PR 占治疗人数的百分率, 疾病控制率 (DCR) 为 CR + PR + SD 占治疗人数的百分率。毒副反应按 WHO 抗癌药毒性反应分度, 分为 0~IV 度。化疗达 2 周期或以上者方可评定疗效及毒副反应。

2 结果

2.1 疗效 23 例分别完成 2~4 个周期化疗, 共化疗 57 周期。全组 23 例均可评价疗效, 无 CR 病例, PR 9 例, 总有效率 39.1%, SD 8 例 (34.8%), DCR 17 例 (73.9%), PD 6 例 (26.1%), 中位生存期 9.8 个月, 疾病中位进展时间 5.7 个月, 随访至 2008 年 9 月, 1 年生存率为 45.8%。

2.2 毒副反应 主要毒副反应是血液学毒性, 表现为 I~II 度白细胞减少 18 例 (78.3%), III~IV 度白细胞减少 3 例 (13.0%); I~II 度血小板减少和红细胞下降分别为 10 例 (43.5%) 和 7 例 (30.4%); 非血液学毒性包括 I~II 度的恶心、呕吐 10 例 (43.5%), 2 例 (8.9%) 出现局部静脉炎, 1 例 (4.3%) 有脱发现象等, 程度较轻。肝、肾功能无明显影响。

3 讨论

中晚期 NSCLC 已丧失手术治疗的机会, 主要治疗手段是化疗, 含铂的化疗方案仍然是目前治疗 NSCLC 的最有效及首选方案^[4]。但铂类药物有严重的消化道反应、肾毒性和血液学毒性, 故临床应用受到了一定的限制, 且部分患者可出现原发性和继发性耐药。吉西他滨是一种新型人工合成的嘧啶核苷类似物, 进入体内后, 双氟脱氧嘧啶为其主要活性产物, 主要作用于 DNA 合成期和晚 G_1 期, 并阻止细胞由 G_1 期进入 S 期, 可以完全抑制 DNA 链继续延

长, 并通过独特的掩蔽链干扰 DNA 自我修复机制, 并可阻止 RNA 合成, 导致细胞凋亡, 从而产生其细胞毒作用^[5]。吉西他滨与传统药物相比, 具有疗效高、毒性低的优点。长春瑞滨属于第 3 代长春碱类抗癌药, 主要通过阻止微管蛋白聚合成微管和诱导微管解聚, 使细胞分裂停止于有丝分裂中期。药代动力学研究表明, 长春瑞滨血浆清除率较高, 分布容积较大, 半衰期长, 尤其在肺内浓度较高, 是较为理想的治疗 NSCLC 的药物, 其毒副作用恶心、呕吐轻微, 少见有脱发、周围神经毒性, 骨髓抑制与剂量有关^[6]。吉西他滨和长春瑞滨均为第 3 代抗癌新药, 具有不同作用机制和不同的骨髓叠加毒性, 如吉西他滨主要抑制血小板, 长春瑞滨则主要抑制粒细胞, 此外由于两药作用不同位点抑制肿瘤细胞增长, 故有协同作用。已有一些国际多中心的研究表明, 吉西他滨联合长春瑞滨有较好的疗效, 与铂类联合用药疗效无显著差异^[7]。已有多组报道有效率在 20%~40%, 为毒副作用轻微非铂方案之一, 有望作为老年或体质略差的中晚期 NSCLC 的一线方案^[8,9]。本组采用吉西他滨联合长春瑞滨治疗对铂类方案耐药的中晚期 NSCLC, 总有效率 39.1%, 疾病控制率 73.9%, 中位生存期 9.8 个月, 疾病中位进展时间 5.7 个月, 1 年生存率 45.8%。主要不良反应是血液学毒性, 表现为 I~II 度白细胞减少 78.3%, III~IV 度白细胞减少 13.0%, I~II 度血小板减少和红细胞下降分别为 43.5% 和 30.4%; 非血液学毒性包括 I~II 度恶心、呕吐、局部静脉炎等, 所有毒副反应经对症处理及支持治疗后均恢复正常。

因此, 吉西他滨与长春瑞滨联合治疗对铂类方案耐药的中晚期 NSCLC 疗效较好, 毒副反应低, 患者耐受性好, 有助于改善生存质量, 延长生存期, 临床值得推广。

[参 考 文 献]

- [1] 夏晓阳. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌 42 例观察 [J]. 蚌埠医学院学报, 2007, 32(9): 551-553.
- [2] 杨柳青, 施毅, 秦叔逵, 等. 洛铂联合长春瑞滨治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 临床肿瘤杂志, 2006, 11(12): 890-894.
- [3] 于春虎, 张魁宁. 晚期非小细胞肺癌的化疗进展 [J]. 实用全科医学, 2005, 3(1): 74-75.
- [4] 董海燕, 陈公琰, 李小莉. 吉西他滨联合长春瑞滨治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(8): 607-608.
- [5] 孙清, 毛永杰, 华军, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗晚期非小细胞肺癌 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(2): 154-156.
- [6] 胡兴胜, 张湘茹, 储大同. 长春瑞滨联合卡铂治疗老年晚期非

女性 2 型糖尿病患者骨密度及临床相关因素分析

时照明¹, 章秋², 王长江², 王佑民², 张晓梅¹

[摘要] 目的:探讨女性 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的骨密度(BMD)变化及临床相关因素对 BMD 的影响。**方法:**采用双能 X 线骨密度仪测定 127 例女性 T2DM 患者和 78 例非糖尿病对照者正位腰椎(L₂~L₄)及股骨近端(Neck, Ward's 区, G. T.)的 BMD,按年龄和病程分组进行比较,并对糖尿病患者的 BMD 与年龄、绝经年限、体重指数(BMI)、病程、糖化血红蛋白 A_{1c}(HbA_{1c})、血脂等指标进行多元逐步回归分析。**结果:**50~59 岁组女性 T2DM 患者各部位 BMD 均高于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$);60~69 岁和 70~79 岁组 L₂、股骨近端 BMD,以及 70~79 岁组 L₃ BMD 均高于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$);各年龄组 Ward's 区 BMD 测定值明显低于腰椎、Neck 和 G. T. ($P < 0.01$)。T2DM 病程 ≤ 5 年、6~10 年和 > 10 年组各部位 BMD 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。T2DM 患者年龄与腰椎 BMD 均呈负相关($P < 0.05 \sim P < 0.01$),绝经年限与 Neck、Ward's 区、G. T. BMD 呈负相关($P < 0.01$),BMI 与 Neck、Ward's 区、G. T. BMD 呈正相关($P < 0.01$),病程、HbA_{1c}、血脂与 BMD 无显著相关。**结论:**女性 T2DM 患者绝经后各部位 BMD 明显高于或不低于非糖尿病对照者;年龄大、绝经年限长是 T2DM 患者 BMD 降低的危险因素;BMI 是 T2DM 患者 BMD 的保护性因素。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 骨密度; 骨质疏松症

[中国图书资料分类法分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A

Analysis of bone mineral density and clinical related factors in female patients with type 2 diabetes mellitus

SHI Zhao-ming¹, ZHANG Qiu², WANG Chang-jiang², WANG You-min², ZHANG Xiao-mei¹

(1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui 230022, China)

[Abstract] Objective:To investigate the changes of bone mineral density (BMD) in female patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the possible clinical related factors involved. **Methods:**The BMD was measured with the dual-energy X-ray absorptiometry technique at the lumbar (L₂ - L₄) and proximal femur of 127 female patients with T2DM and 78 non-diabetic controls. The patients and controls were divided into groups according to the age and diabetic duration. The correlation of BMD with the age, duration of menopause, body mass index (BMI), course, HbA_{1c} and serum lipids was studied by multivariate stepwise regression analysis. **Results:** The T2DM patients in 55 - 59 years-old group had a higher BMD than the controls ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); the patients in 60 - 69 and 70 - 79 year-old groups had a higher BMD at L₂ than the controls ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); and the patients in 70 - 79 year-old group had a higher BMD at L₃ than the controls ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The BMD at Ward's triangle was lower than that at lumbar, neck and G. T. in each group ($P < 0.01$). The BMD had no significant difference in T2DM patients with a diabetic course of less than 5 years, between 6 - 10 years and more than 10 years ($P > 0.05$). Stepwise regression analysis showed that BMD at lumbar was negatively correlated with the age ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); BMD at neck, Ward's triangle and G. T. was negatively correlated with the duration of menopause ($P < 0.01$), and positively correlated with BMI ($P < 0.01$). Diabetic duration, HbA_{1c} and serum lipids had no correlation with BMD in T2DM patients. **Conclusions:** BMD in postmenopausal T2DM patients is significantly higher than or similar to that in the controls. Aging and long duration of menopause are risk factors for decreased BMD in T2DM patients. BMI may be a protective factor for bone loss.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; bone mineral density; osteoporosis

[收稿日期] 2008-12-06

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院内分泌科, 安徽蚌埠 233004; 2. 安徽医科大学第一附属医院内分泌科, 安徽合肥 230022

[作者简介] 时照明(1973-), 男, 硕士, 讲师, 副主任医师。

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与骨质疏松(OP)均为老年人的常见病和多发病。目前有关 T2DM 患者骨密度(BMD)改变及 OP 的风险仍有争论。为此,本研究测定 127 例女性 T2DM 患

小细胞肺癌[J]. 临床肿瘤学杂志, 2006, 11(3): 177-178.

- [7] Katakami N, Sugiura T, Nogami T, et al. Combination chemotherapy of gemcitabine and vinorelbine for patients in stage III B - IV nonsmall cell lung cancer: a phase II study of the West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG) 9908 [J]. Lung Cancer, 2004, 43(1): 93-100.

- [8] 方健, 刘叙仪, 安彤, 等. 吉西他滨为基础的三种不同化疗方案治疗 126 例晚期 NSCLC 疗效观察[J]. 癌症进展杂志, 2005, 3(6): 596-601.

- [9] 刘叙仪, 方健, 王洁, 等. 吉西他滨联合长春瑞滨一线治疗 40 例晚期非小细胞肺癌[J]. 中国癌症杂志, 2002, 12(4): 347-349.