文章编号:1000-5404(2014)16-1703-06

论著

晚期非小细胞肺癌不同含铂两药方案一线化疗预后因素的分析

彭 宇,李 峥,熊艳丽,张诗珩,单锦露,卿 毅,仲召阳,杨雪琴,杨镇洲,李雪梅,王 东 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心)

[摘要] **目的** 比较5种含铂两药方案一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效,并进一步探讨影响患者预后的可能因素。**方法** 回顾性分析352例Ⅲ/Ⅳ期NSCLC患者第3代含铂方案一线化疗的临床资料。主要化疗方案为TP方案、DP方案、LP方案、GP方案和PP方案,每3周1次。主要观察指标为客观有效率,疾病控制率,无进展生存期,总生存期和毒副作用。**结果** 全组患者的中位年龄为59岁。整体一线化疗的有效率为36.36%,疾病控制率为69.03%,中位无进展生存期为7个月,中位生存期为13个月。各化疗方案组有效率、疾病控制率、无进展生存期及总生存期的比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。紫杉醇联合顺铂方案Ⅲ~Ⅳ级血液学副作用发生率比多西他赛联合顺铂方案或紫杉醇脂质体联合顺铂方案高,差异有显著统计学意义($P<0.05$)。分层分析发现,年龄与病理类型或许对择优用药有指导意义。Cox回归多因素分析显示:ECOG评分较低(0分)、临床分期较好(Ⅲ期)、化疗周期>4周期、接受过二线化疗、一线化疗有效或获得疾病控制的患者预后更好($P<0.05$)。**结论** 5种化疗方案之间有效率、疾病控制率、无进展生存期及总生存期的比较无明显差异。多西他赛、紫杉醇脂质体Ⅲ~Ⅳ级血液学副作用发生率比紫杉醇低。治疗前ECOG评分、临床分期、化疗周期,是否进行二线化疗和一线化疗后疗效是晚期NSCLC含铂两药方案一线化疗后的独立预后因素。

[关键词] 非小细胞肺癌;化疗;疗效;预后;毒副作用
[中图法分类号] R73.2;R969.4;R979.1 [文献标志码] A

Prognostic factors of platinum-based first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer

Peng Yu, Li Zheng, Xiong Yanli, Zhang Shiheng, Shang Jinlu, Qin Yi, Zhong Zhaoyang, Yang Xueqin, Yang Zhenzhou, Li Xuemei, Wang Dong (Center of Cancer, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To compare the efficacy of 5 kinds of platinum-based chemotherapy regimens in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), and to further explore the possible ways to improve the prognosis. **Methods** A retrospective study was conducted and included the clinical data of 352 patients (mean age 59) with stage Ⅲ and Ⅳ NSCLC. The patients received the third generation new drug-based platinum regimens, including 5 kinds of regimens, TP, DP, LP, GP, and PP. The primary endpoint was objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). **Results** The overall objective response rate was 36.36% and disease control rate was 69.03%. The median PFS was 7 months and the median OS was 13 months. There was no statistically significant difference in ORR, DCR, PFS, and OS among the 5 groups ($P>0.05$). The incidence of grade 3 to 4 hematologic toxicity was significantly higher in the patients received TP regimens ($P<0.05$). Stratified analysis showed that age and pathology perhaps guide preferential treatment. COX model regression analysis showed that ECOG PS, tumor stage, chemotherapy cycles, objective response rate, disease control rate and second-line chemotherapy had independent prognostic significance ($P<0.05$), but sex, age, pathology types and smoking had not. **Conclusion** The efficacy of the 5 platinum-based chemotherapy regimens in the treatment of NSCLC does not show any statistical difference. The incidence of grade 3 to 4 hematologic toxicity is significantly higher in the

[基金项目] 国家自然科学基金(81171904)
[通信作者] 王 东,电话:(023)68757151,E-mail: dongwang64@hotmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140516.0958.002.html(2014-05-16)

patients received TP regimen. The ECOG PS, tumor stage, chemotherapy cycles, effect after first-line chemotherapy and second-line chemotherapy are of independent prognostic significance.

[**Key words**] non-small cell lung cancer; chemotherapy, efficacy; prognostic

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81171904). Corresponding author: Wang Dong, Tel: 86-23-68757151, E-mail: dongwang64@hotmail.com

肺癌是当今世界发生率与死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占80%~85%,对人类生命健康有巨大危害[1]。约2/3的NSCLC患者确诊时已为晚期(ⅢB~Ⅳ期),失去手术治疗的机会,需采用化疗为主的综合治疗[2]。研究表明,含铂两药化疗方案是晚期NSCLC的标准一线治疗,较最佳支持治疗能显著改善晚期NSCLC患者的预后和生活质量[3]。然而晚期NSCLC患者一线化疗的有效率仅为30%~40%,5年生存率不足15%[3]。因此,在针对晚期NSCLC患者治疗的研究中,我们应当致力于寻找更加有效、靶向的治疗手段,研究影响患者生存的预后因素,并将这些预后因素用于指导临床治疗,以期达到延长患者的生存期和提高患者的生存质量的目的。本研究整理了近5年来在我院肿瘤中心收治的晚期NSCLC患者的临床资料,通过对各种临床因素的分析,比较不同含铂双药方案一线治疗晚期NSCLC的疗效、预后及毒副作用,总结临床经验,旨在更有效地进行个体化化疗,为日后晚期NSCLC患者的临床治疗指明方向。

1 资料与方法

1.1 病例资料

回顾性分析2007年1月至2012年8月本院肿瘤中心收治的352例晚期NSCLC患者,所有病例标本经细胞学或组织学确诊,且按美国癌症联合会(American Joint Commission for Cancer, AJCC)第7版的分期标准分为局部晚期(ⅢA~ⅢB期)或转移性晚期(Ⅳ期)。所有患者入院前未接受过手术或放疗,均在本院接受含铂两药方案一线化疗2周期以上。由本科室从患者入院治疗开始随访至2013年1月底,同时收集患者的临床资料,包括年龄、性别、ECOG评分、吸烟状况、临床分期、病理类型、接受治疗情况(化疗方案及二线治疗情况)、毒副作用及疗效评价等。

1.2 化疗方案

所有患者具有正常的造血功能和心肝肾功能,且患者体能状况评分(ECOG performance status,PS)均≤2分,适合进行两药的联合化疗。患者接受的一线含铂两药联合方案如下:①TP方案:紫杉醇(135 mg/m^2,d1)+顺铂(75 mg/m^2,d1);②DP方案:多西他赛(75 mg/m^2,d1)+顺铂(75 mg/m^2,d1);③LP方案:紫杉醇脂质体(80 mg/m^2,d1)+顺铂(75 mg/m^2,d1);④GP方案:吉西他滨(1 000 mg/m^2,d1、d8)+顺铂(75 mg/m^2,d1);⑤PP方案:培美曲塞(500 mg/m^2,d1)+顺铂(75 mg/m^2,d1);均为每3周1次,至少化疗2(2~7)周期。

1.3 疗效评价、预后及毒副作用

主要观察指标为患者的客观有效率(objective response rate,ORR),疾病控制率(disease control rate,DCR),无进展生存期(progression-free survival,PFS)和总生存期(overall survival,OS),常规每2周期化疗后以CT、MRI等影像学手段对目标病灶及非目标病灶进行疗效评价。按照2009年1.1版RECIST标准进行疗效评价,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD)。以CR+PR计算客观有效率(ORR),SD+PD计算无效,CR+PR+SD计算疾病控制率(DCR)。无进展生存(PFS)定义为患者开始治疗至疾病进展或疾病尚未进展的末次随访时间。总生存(OS)定义为患者开始治疗至患者死亡或末次随诊时间。6个月以前每月随访1次,6个月以后每3个月随访1次,直至患者死亡。随访同时对患者进行生活质量、体质量减轻等评估。截至2013年1月,失访或存活作为截尾数据(95例)。毒副作用按世界卫生组织(WHO,1979年)推荐的抗癌药物毒性作用标准判定为0~Ⅳ级。本研究中主要观察化疗期间Ⅲ~Ⅳ级的血液学副作用及胃肠道副作用。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件。化疗有效率和疾病控制率的比较采用Pearson χ^2检验和Fisher's精确概率检验进行分析;采用Logistic回归模型分析疗效相关因素。生存分析采用Kaplan-Meier法,各因素水平间比较用Log-rank检验,Cox回归模型(向前法)分析预后相关因素,计算每个因素的死亡相对风险值(odds ratios,OR)及其95% 置信区间(*CI*)。均为双侧检验。

2 结果

2.1 病例资料结果

352例晚期NSCLC患者其中位年龄为59岁,男性257例(73.01%),女性95例(26.09%)。其中腺癌202例(57.39%),鳞癌101例(28.69%),其他类型及未能明确分型的非小细胞肺癌49例(13.92%)。223例Ⅳ期病例中,Ⅳa期46例,Ⅳb期177例,发生骨转移97例,胸膜转移82例,肺内转移66例,脑转移25例,肝脏转移22例,远处淋巴结转移14例,肾上腺转移10例,心包转移8例,肾脏转移2例,眼球转移2例,皮肤转移2例,喉返神经累及1例。中位一线化疗为3(2~7)周期。

2.2 一线化疗疗效

352例患者一线化疗总体客观有效率(ORR)为36.36%(128/352),疾病控制率(DCR)为69.03%(243/352)。采用TP方案的患者115例(32.67%),有效率为32.17%,疾病控制率为66.96%;DP方案104例(29.54%),效率为42.31%,疾病

表1 5种不同含铂两药方案一线化疗的基线水平

化疗方案	*n*	性别		年龄(岁)	ECOG评分		临床分期		病理类型			吸烟史		化疗周期
		男	女		0	1~2	Ⅲ期	Ⅳ期	鳞癌	腺癌	其他	有	无	
TP方案	115	92	23	60(30-77)	61	54	52	63	43	51	21	79	36	3(2~7)
DP方案	104	72	32	57(29~83)	56	48	31	73	23	63	18	43	61	3(2~7)
LP方案	48	36	12	61(45~80)	27	21	18	30	15	27	6	27	21	2(2~6)
GP方案	64	42	22	56(35~84)	40	24	22	42	20	40	4	38	26	3(2~6)
PP方案	21	15	6	59(35~79)	12	9	6	15	0	21	0	11	10	2(2~4)

表2 5种不同含铂两药方案一线化疗疗效、预后及副作用

化疗方案	*n*	ORR *n*(%)	DCR *n*(%)	中位PFS(月) 95% *CI*	MST(月) 95% *CI*	Ⅲ~Ⅳ级副作用(%)	
						血液学	胃肠道
TP方案	115	37(32.17)	77(66.96)	6(4.645-7.355)	12(8.784-15.216)	56.52	16.52
DP方案	104	44(42.31)	76(73.08)	7(5.706-8.294)	13(10.451-15.549)	35.57	16.34
LP方案	48	16(33.33)	34(70.83)	7(4.739-9.261)	16(12.450-19.550)	31.25	14.58
GP方案	64	23(35.94)	43(67.19)	7(5.102-8.898)	12(10.756-13.244)	43.75	9.38
PP方案	21	8(38.10)	13(61.90)	11(4.202-17.798)	13(11.120-14.880)	33.33	9.52

控制率为73.08%;LP方案48例(13.64%),有效率为33.33%,疾病控制率为70.83%;GP方案64例(18.18%),有效率为35.94%,疾病控制率为67.19%;PP方案21例(5.97%),有效率为38.10%,疾病控制率为61.90%(表1、2)。5组化疗方案之间客观有效率和疾病控制率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic回归模型分析发现ECOG评分和临床分期是疗效相关因素(Adjusted OR 2.268, $P=0.001$; Adjusted OR 2.311, $P=0.001$)。

2.3 生存分析

352例患者失访19例,死亡257例,存活76例,生存期为1~70个月,中位PFS为7个月,中位生存期(median survival tinme, MST)为13个月。1、2年的生存率分别为58%和26%。TP方案中位PFS为6个月,MST为12个月;DP方案中位PFS为6个月,MST为13个月;LP方案中位PFS为7个月,MST为16个月;GP方案中位PFS为7个月,MST组为12个月;PP方案中位PFS1为11个月,MST为13个月。5组化疗方案之间中位PFS与MST比较差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

单因素分析发现ECOG 1~2分、化疗<4周期、临床分期Ⅳ期的患者其中位PFS和中位OS更短。Ⅲa期患者MST较Ⅲb期延长(22 *vs* 17个月, $P=0.032$),Ⅳa期患者中位PFS较Ⅳb期延长(7 *vs* 6个月, $P=0.047$),并且Ⅳa期患者MST较长(17 *vs* 11个月),但差异无统计学意义($P=0.094$)。一线化疗有效(CR+PR)的患者的中位PFS和MST均比无效组(SD+PD)长(12 *vs* 5个月, $P<0.001$;22 *vs* 10个月, $P<0.001$);疾病控制组(CR+PR+SD)的MST比疾病进展组(PD)长(17 *vs* 7个月, $P<0.001$);222例(63.07%)未进行二线化疗者MST更短(11 *vs* 17个月, $P<0.001$)。51例(14.49%)患者在化疗后曾接受过酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗,接受过靶向治疗者预后更好(17 *vs* 12个月),但差异无统计学意义($P=0.058$)。

多因素分析发现ECOG评分,临床分期,化疗周期,一线化疗是否有效是无进展生存期的独立预后因素;同时,ECOG评分,临床分期,化疗周期,一线化疗是否有效或控制以及是否进行二线化疗是总生存期的独立预后因素(表3)。

表3 无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的多因素分析

变量	危险比	95% 置信区间	*P*
PFS			
ECOG评分(0 *vs* 1~2)	1.502	1.193~1.891	0.001
临床分期(Ⅲ期 *vs* Ⅳ期)	1.495	1.180~1.893	0.001
化疗周期(<4周期 *vs* ≥4周期)	0.723	0.571~0.915	0.007
一线化疗疗效			
有效(CR+PR) *vs* 无效(SD+PD)	2.846	2.207~3.670	<0.001
OS			
ECOG评分(0 *vs* 1~2)	1.856	1.435~2.401	<0.001
临床分期(Ⅲ期 *vs* Ⅳ期)	1.327	1.014~1.737	0.039
化疗周期(<4周期 *vs* ≥4周期)	0.640	0.485~0.845	0.002
一线化疗疗效			
有效(CR+PR) *vs* 无效(SD+PD)	2.385	1.791~3.177	<0.001
控制(CR+PR+SD) *vs* 进展(PD)	2.921	2.206~3.866	<0.001
二线化疗(无 *vs* 有)	0.626	0.482~0.813	<0.001

2.4 毒副作用

Ⅲ~Ⅳ级血液学及胃肠道副作用的发生率为48.01%(169/352),其中Ⅲ~Ⅳ级血液学副作用152例(43.18%),Ⅲ~Ⅳ级胃肠道副作用51例(14.49%),34例(9.66%)二者兼有。采用DP方案的Ⅲ~Ⅳ级血液学副作用发生率比TP方案低,差异有统计学意义(35.57% *vs* 56.52%; $P=0.002$);LP方案的Ⅲ~Ⅳ级血液学副作用发生率低于TP方案,差异有统计学意义(31.25% *vs* 56.52%; $P=0.001$);PP方案的Ⅲ~Ⅳ级血液学副作用发生率低于TP方案,但未见显著统计学差异(33.33% *vs* 56.52%; $P=0.050$)。各化疗方案的胃肠道副作用未见明显差异(表2)。

2.5 分层分析

通过对性别、年龄、ECOG评分、吸烟状况、病理分型和临床分期进行分层,分析5种化疗方案在同一因素下化疗疗效、PFS和OS。研究发现,性别、ECOG PS评分、吸烟状况及临床分期对5种化疗方案的疗效、PFS和OS的比较差异均无统计学意义。年龄≥60岁的患者中,PP方案(12例)和TP方案(59例)的中位PFS分别为12个月和5个月,差异有统计学意

义($P=0.007$,图1);采用DP方案(44例)或LP方案(27例)的患者,其MST均比采用TP方案(59例)的患者长,差异有统计学意义(15 *vs* 9个月,$P=0.023$;17 *vs* 9个月,$P=0.040$;图2)。101例鳞癌患者中,采用LP方案和TP方案的患者,其MST分别为27个月和12个月,差异有统计学意义($P=0.026$;图3)。202例腺癌患者中,使用PP方案和TP方案化疗的患者其中位PFS分别为11个月和5个月,差异有统计学意义($P=0.029$;图4)。

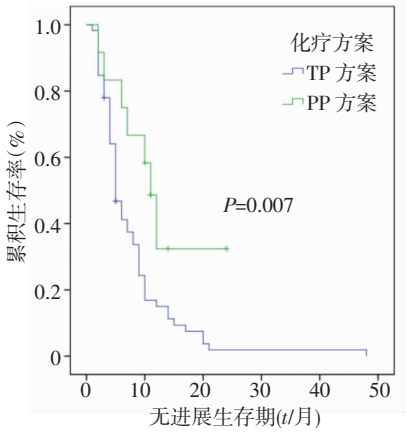


图1 年龄≥60岁患者中TP方案与PP方案PFS的比较

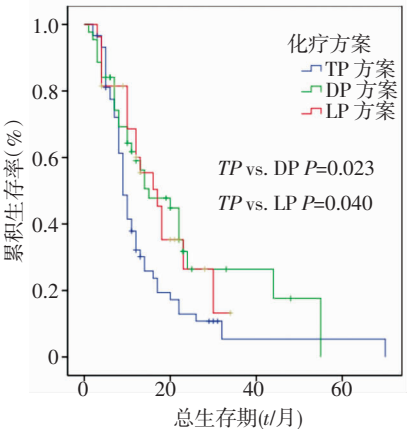


图2 年龄≥60岁患者中TP、DP与LP方案OS的比较

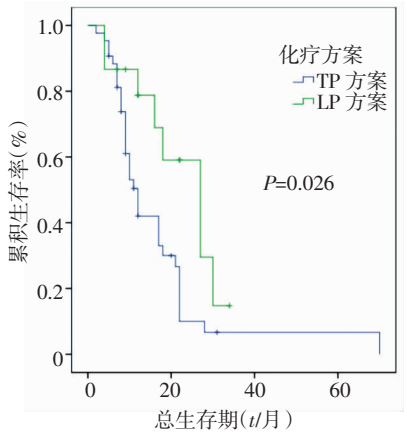


图3 鳞癌患者中TP方案与LP方案OS的比较

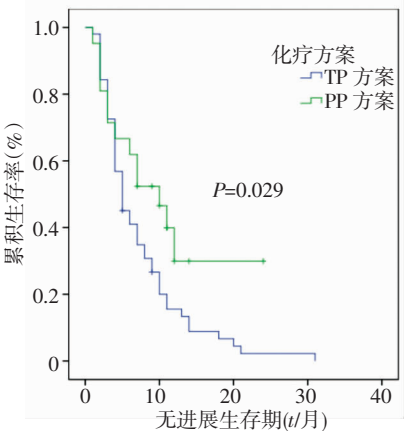


图4 腺癌患者中TP方案与PP方案PFS的比较

2.6 疾病进展后的二线治疗

352例患者中有130例(36.93%)疾病进展后进行了二线治疗,二线治疗方案包括有厄洛替尼11例,吉非替尼15例,埃克替尼8例,TP方案13例,DP方案35例,PP方案4例,GP方案14例,NP方案(长春瑞滨+铂类)6例,LP方案1例,多西他赛6例,培美曲塞7例,紫杉醇脂质体3例,尼莫司汀3例,紫杉醇1例,吉西他滨3例。二线治疗的1年生存率为43%,两年生存率为20%。二线治疗的总生存期与一线化疗的有效率密切相关(13 *vs* 8个月,$P=0.037$)。二线治疗选用TKI靶向治疗(吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼)的患者、选用含铂两药化疗方案(TP、DP、LP、GP、PP与NP方案)的患者与单药(紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、紫杉醇脂质体、培美曲塞和尼莫司汀)维持化疗的患者,其中位OS分别为10、10个月和6个月,3组之间无统计学差异($P>0.05$)。但与单药化疗的患者相比,含铂两药方案化疗的患者其Ⅲ~Ⅳ级血液学副作用发生率更高(38.36% *vs* 13.04%,$P=0.039$)。

3 讨论

本研究为单中心、回顾性大样本研究,对352例含铂方案一线化疗2周期以上的晚期NSCLC患者的临床病理资料和预后因素进行较为全面的分析,结果显示一线化疗有效率为36.36%,疾病控制率为69.03%,中位PFS为7个月,中位生存期为13个月,2年的生存率分别为58%和26%。352例患者分别接受TP方案、DP方案、LP方案、GP方案和PP方案进行一线化疗,5种化疗方案之间在有效率、疾病控制率方面比较均无差异,结果与国内外报道相似[4-6]。对第3代含铂方案患者进行生存分析,结果显示各化疗方案组在PFS和OS上差异均无统计学意义。单因素和多因素分析显示临床分期,ECOG评分,化疗周期,一线化疗是否有效或控制以及是否进行二线化疗是生存的独立预后因素。Ⅲ期患者的中位PFS和MST均明显长于Ⅳ期的患者,因此早诊断早治疗,仍然是肺癌诊治的首要目标。本研究中Ⅳ期患者中,单因素分析显示Ⅳa期与Ⅳb期中位生存期相差6个月,但未见明显的统

计学差异,未被证实为独立的预后因素。同时ECOG评分越差的患者,其化疗疗效及预后更差[7]。因此,ECOG评分是影响患者生存的一个重要因素。对Ⅲ~Ⅳ级副作用方面的研究发现,采用DP方案或LP方案的Ⅲ~Ⅳ级血液学副作用发生率均比TP方案低。并且在年龄≥60岁的患者中,采用DP方案或LP方案的患者相比于采用TP方案的患者预后更好;101例鳞癌患者中,采用LP方案者比采用TP方案者预后好。目前已有研究表明,年龄是肺癌的一个预后因素[8]。多西他赛的药理作用比紫杉醇强,在细胞内浓度比紫杉醇高3倍,与多西他赛相比采用含紫杉醇方案治疗的患者其疾病进展的风险更高[9]。紫杉醇脂质体是用脂质体将紫杉醇包裹起来,成功避免了聚氧乙基蓖麻油引起的变态反应,提升了药物的稳定性,从而能在脏器内长时间保持有效的血药浓度,同时其还具有抑制血管生成的作用,因此紫杉醇脂质体较紫杉醇抑制肿瘤的能力更强,患者的临床耐受性更好[10-11],这与我们的研究相呼应。202例腺癌患者中,单因素分析显示采用PP方案和TP方案化疗的患者其中位PFS相差6个月,差异有统计学意义。这一结果与国内的研究相符合[12]。同时,PP方案的Ⅲ~Ⅳ级血液学副作发生率比TP方案低,虽未见显著差异,但现有的研究已证实培美曲塞副作用的发生率更低[13]。Pereira等[14]有关培美曲塞治疗晚期NSCLC疗效和预后的Ⅲ期临床试验发现,PP方案应成为老年晚期非鳞癌非小细胞肺癌患者一线化疗合适的选择。相对培美曲塞而言,本研究样本量较小,主要为2010-2012年的患者,随访时间相对较短,初步的结果仅提示培美曲赛联合铂类方案在无疾病进展期上较紫杉醇联合铂类方案有优势,因此我们日后的研究需要通过增加样本量、延长随访时间来进一步证实在腺癌患者中采用培美曲塞的优越性。因此,对于晚期NSCLC患者,我们应可能地选择副作用小、疗效更好的化疗药物。一线化疗达到4个周期及以上的患者预后更好,中位PFS延长3个月,MST延长7个月。现有的证据显示,化疗周期的长短与预后有一定的关系[15]。一线化疗疗效是晚期NSCLC患者的独立预后因素,一线化疗有效或达到疾病控制的患者中位PFS均延长7个月,中位OS分别延长12个月和10个月。Hotta等[16]分析了143项Ⅲ期临床试验共计50 000余例晚期NSCLC患者的一线化疗疗效与预后的关系,结果显示一线化疗的客观有效率和疾病控制率与中位生存期相关,提示一线化疗疾病稳定可能是一个预后指标,这部分患者也可能从化疗中获益。本研究中还观察到一线化疗有效者,二线治疗的预后更好。Weiss等[17]分析了培美曲塞与多西紫杉醇二线治疗晚期NSCLC一线疗效对二线治疗的影响,证实了这一结果。这提示我们在今后的二线治疗临床研究中,应把一线治疗疗效作为不可忽视的预后因素。同时本组接受过二线化疗的患者预后更好,中位OS延长6个月,差别均具有统计学意义,这与国内外研究相一致[18]。接受过EGFR-TKI靶向治疗的患者生存期更长,但未见明显的统计学差异,这可能与本组患者采用EGFR-TKI作为二、三线治疗的比例不高有关。而二线化疗中单药方案与含铂两药方案之间中位OS无差异,可能与含铂两药方案副作用发生率更高有关,这一结果与既往临床研究结果相似[19]。

综上,对于晚期NSCLC患者,含铂两药方案化疗仍然是标准一线治疗,在晚期NSCLC肺癌一线化疗疗效和预后相对一般的背景下,应当充分考虑到各种影响因素对化疗疗效的影响,通过临床观察和实验研究发现有力的预后因素,并深入探讨其潜在的分子机制,进而更加有效地进行个体化化疗,将有利于延长晚期NSCLC患者的生存期和改善其生活治量,提高肺癌的整体诊治水平。

参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al*. Cancer statistics, 2008[J]. CA Cancer J Clin, 2008, 58(2): 71-96.

[2] Scheff R J, Schneider B J. Non-small-cell lung cancer: treatment of late stage disease: chemotherapeutics and new frontiers[J]. Semin Intervent Radiol, 2013, 30(2): 191-198.

[3] Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, *et al*. Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. J Thorac Dis, 2013, 5(Suppl 4): S389-S396.

[4] Brown T, Pilkington G, Bagust A, *et al*. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2013, 17(31): 1-278.

[5] 赵玲娣, 张湘茹, 李峻岭, 等. 不同三代新药与铂联合一线双药方案对晚期非小细胞肺癌的疗效分[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(22): 1527-1531.

[6] Kawahara M, Atagi S, Komuta K, *et al*. Carboplatin plus either docetaxel or paclitaxel for Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Res, 2013, 33(10): 4631-4637.

[7] Salloum R G, Smith T J, Jensen G A, *et al*. Survival among non-small cell lung cancer patients with poor performance status after first line chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2012, 77(3): 545-549.

[8] Tas F, Ciftci R, Kilic L, *et al*. Age is a prognostic factor affecting survival in lung cancer patients[J]. Oncol Lett, 2013, 6(5): 1507-1513.

[9] Grossi F, Aita M, Defferrari C, *et al*. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach[J]. Oncologist, 2009, 14(5): 497-510.

[10] 杨怡敏, 钱伟华, 潘迎英. 紫杉醇脂质体与紫杉醇联合顺铂治疗非小细胞肺癌的临床观察[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(6): 50-52.
[11] Bode C, Trojan L, Weiss C, *et al*. Paclitaxel encapsulated in cationic liposomes: a new option for neovascular targeting for the treatment of prostate cancer[J]. Oncol Rep, 2009, 22(2): 321-326.
[12] 王智辉, 吴庭安, 陈春花, 等. 培美曲塞和卡铂对比紫杉醇和卡铂同期放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2013, 19(16): 2527-2530.
[13] 麻青, 张军峰, 李建军, 等. 培美曲塞与多西他赛分别联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 肿瘤药学, 2013, 3(4): 293-296.
[14] Pereira J R, Cheng R, Orlando M, *et al*. Elderly subset analysis of randomized phase III study comparing pemetrexed plus carboplatin with docetaxel plus carboplatin as first-line treatment for patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. Drugs R D, 2013, 13(4): 289-296.
[15] Hirashima T, Suzuki H, Kobayashi M, *et al*. Long-term chemotherapy may prolong survival in advanced non-small-cell lung cancer among responders to first-line chemotherapy[J]. Med Oncol, 2012, 29(3): 1629-1637.
[16] Hotta K, Fujiwara Y, Kiura K, *et al*. Relationship between response and survival in more than 50, 000 patients with advanced non-small cell lung cancer treated with systemic chemotherapy in 143 phase III trials[J]. J Thorac Oncol, 2007, 2(5): 402-407.
[17] Weiss G J, Rosell R, Fossella F, *et al*. The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2007, 18(3): 453-460.
[18] Reinmuth N, Payer N, Muley T, *et al*. Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients[J]. Respir Res, 2013, 14: 139.
[19] Gridelli C, Perrone F, Gallo C, *et al*. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase Ⅲ randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(5): 362-372.

(**收稿**:2014-01-24;**修回**:2014-03-03)
(编辑 汪勤俭)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2014)16-1708-01

尖吻蝮蛇血凝酶致严重不良反应1例

陈晓英,隆滟丹,张 艳,唐小飞,魏华波 (408200 重庆,重庆市丰都县人民医院药剂科)

[**关键词**] 尖吻蝮蛇血凝酶;过敏反应;不良反应
[**中图法分类号**] R963 [**文献标志码**] B

1 临床资料

患者,男性,48岁,因"左锁骨骨折术后1年取内固定物"于2014年4月19日入住我院骨一科。入院查体:体温36.7 ℃,心率72/min,呼吸20次/min,血压120/80 mmHg,心肺腹部未见明显异常,左肩部有一长约15 cm的伤疤,局部无压痛,左肩关节活动正常。X线片示:左锁骨陈旧骨折,经内固定术后,两断端对位对线良好,有骨痂生长,骨折线稍模糊,内固定物在位。入院后完善了血常规、肝、肾功能、凝血5项等辅助检查,于4月21日在臂丛阻滞麻醉下行左锁骨骨折术后内固定物取出术,术后返回病房,生命体征平稳。给予注射用尖吻蝮蛇血凝酶(商品名:苏灵,北京康辰药业有限公司,批号:201311132)1单位(用0.9%氯化钠注射液3 mL溶解),静脉推注,患者诉头晕、气急、呼吸困难、恶心;立即给予吸氧,但上述症状无明显好转。心电监护提示心率41/min,血压71/42 mmHg,呼吸38次/min,出现呼吸困难加重,全身皮肤发绀,球结膜充血。诊断考虑:药物引起的过敏性休克;遂立即给予吸氧,心电监护,肾上腺素1 mg静脉推注,地塞米松5 mg肌内注射,异丙嗪25 mg肌内注射。患者头晕、气急、呼吸困难、恶心症状明显好转,皮肤无发绀表现,但球结膜仍充血,心率86/min,呼吸17次/min,血压95/58 mmHg,氧饱和度99%。继续予以吸氧、心电监护,密切观察病情变化;上述不适症状完全缓解。此后未再使用注射用尖吻蝮蛇血凝酶,其余药品不变,未再出现上述临床表现。

2 讨论

注射用尖吻蝮蛇血凝酶为国家Ⅰ类新药,是从我国特有的尖吻蝮蛇蛇毒中分离出的一种高纯度血凝酶。其机制主要是作用于纤维蛋白原而促凝血,对手术切口出血具有良好的止血效果,能够明显缩短手术切口止血时间,明显减少手术切口出血量和手术切口单位面积出血量。注射用尖吻蝮蛇血凝酶是一个相对分子质量为29 500的小分子蛋白质,属于异种蛋白,在机体内有发生过敏反应的可能性。

该患者无药物、食物等过敏史,在使用注射用尖吻蝮蛇血凝酶前各项生命体征平稳,用药10 min后即出现头晕,心率减慢,血压降低,呼吸频率增加,气急,呼吸困难,皮肤发绀,球结膜充血,恶心等临床表现;因此,考虑为注射用尖吻蝮蛇血凝酶引起的Ⅰ型变态反应,过敏性休克,主要累及到循环系统、呼吸

(下转1712页)

[**通信作者**] 隆滟丹,E-mail: xf_tang@126.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140807.1616.016.html(2014-08-07)