

抗-VEGF 和抗-EGFR 药物治疗非小细胞肺癌的临床疗效分析

王喜个

【摘要】 目的 研究抗-VEGF 和抗-EGFR 药物吉非替尼治疗非小细胞肺癌的安全性及其临床疗效。**方法** 选择 2009 年 8 月到 2009 年 11 月在我院就诊的 36 例非小细胞肺癌患者,其中女性患者 19 例,男性患者 17 例,每人每天均口服吉非替尼,每次 250 mg,每日 1 次。直到患者不能耐受时停止服药,观察患者生存期和不良反应情况,肿瘤无进展的时间,近期疗效。**结果** 36 例患者最少服药一个月,其中服药后 6 例患者病情加重,17 例患者胸痛等症状有缓解,8 例患者咳嗽,5 例患者胸痛没有缓解。服药后不良反应有皮疹,厌食,恶心呕吐等。**结论** 吉非替尼药物治疗非小细胞肺癌临床疗效较好,能提高多数患者的生存及生活质量。

【关键词】 非小细胞肺癌;吉非替尼药物

在世界范围内,肺癌是最常见也是导致死亡人数最多的恶性肿瘤,其死亡数几乎占了所有癌症死亡人数的 30%,之前传统的系统化疗仍是治疗非小细胞肺癌的主要手段,虽然这些治疗方法有一定缓解症状的疗效,但其中晚期非小细胞肺癌的中位生存率最多也是 10~12 个月的时间。目前临床上对非小细胞肺癌进行治疗的方法主要有药物化学治疗,放射治疗或者是进行手术三种手段,但是治疗效果并不都是令人非常满意,特别是经过放疗或者化疗治疗及手术失败的非小细胞肺癌患者,病情发展不仅没有被迅速控制住,甚至连症状都没有得到缓解,因而这类患者的生存质量和生活质量都比较差。近几年来分子靶向药物治疗的研究进展为非小细胞肺癌治疗开辟了新的途径。近几年来应用于临床的分子靶向药物吉非替尼)是 EGFR 的小分子 TK 抑制剂,其作用靶点也是 EGFR-TK。经科学研究发现吉非替尼对于晚期非小细胞肺癌治疗效果良好,能提高晚期非小细胞肺癌患者的生存期及生活质量。本文通过对 2009 年 8 月到 2009 年 11 月在我院就诊的 36 例非小细胞肺癌患者使用吉非替尼治疗进行回顾性分析,现分析报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 36 例患者都经过病理确诊是非小细胞肺癌,资料完整。肾、肝等重要器官功能都正常。服药时间超过 3 个月。女性患者 19 例,都没有吸烟史,其中 7 例腺癌,12 例鳞癌。男性患者 17 例,8 例吸烟患者均为鳞癌,9 例不吸烟患者均为腺癌。年龄 37~80 岁,平均年龄 57 岁。以往都有两到四周时间的联合化疗史,部分患者序贯或者同时进行局部放疗,治疗有所缓解后治疗或进展。

1.2 治疗方法 36 例患者复查时心电图,肝功能和血常规均正常。进行腹部 B 超检查及胸、脑部 CT 检查并且记录转移灶的范围和大小。开始治疗后每人每月进行常规复查 1 次。口服吉非替尼片,每人每天 1 次,直到患者出现肿瘤进展或者是不能耐受药物毒性而停止服药。

2 结果

2.1 服药后的症状 36 例患者在服药最少一个月后,其中服药后 6 例患者病情加重,17 例患者胸痛等症状有缓解,8 例患者咳嗽,5 例患者胸痛没有缓解。服药后不良反应有皮疹,

厌食,恶心呕吐等。服药后有不良反应的,3 例消化道反应患者,主要反应是腹泻,用黄连素和甲地孕酮等药物对症治疗症状都有不同程度的缓解或得到控制,因而不需要停止治疗。2 例皮疹患者。丘疹为皮疹主要表现,面部常多见,有时全身都可见,搔痒都不严重,症状比较轻,没有进行特殊治疗,一例患者颜面有色素沉着。全部患者进行心电图检查,肝肾功能检查及复查血常规均正常,胸部 CT 检查没有发现新的肺间质病变。

2.2 进行回访 本研究的 36 例患者全部进行回访,回访时间为 3~18 个月。至随访结束时,29 例生存,死亡 7 例。回访统计资料显示,女性生存时间长于男性($P < 0.05$)。既往的化疗或者手术史对治疗的效果没有显著的影响($P > 0.05$)。

2.3 评价方法 依据国际晚期非小细胞肺癌评价标准对患者缓解率进行客观评价,分为疾病进展,疾病稳定,部分缓解及完全缓解四部分。患者生存时间指的是从确诊为晚期非小细胞肺癌到死亡或者是最后一次失访时间。

3 讨论

近几年来,随着空气污染越来越严重及工作、生活压力的增大,肺癌发病率都呈上升趋势,是临床上一种高发病率极高的恶性肿瘤疾病,其中非小细胞肺癌约占肺癌 80%,目前临床上治疗非小细胞肺癌的首选方法多数是对患者进行手术,但是大多数的患者发现时都已经是晚期,并且由于非小细胞肺癌向远处转移倾向的较高,因此一些患者胸腔内部的肿瘤即便暂时被控制了,最终时间一长还是无法控制其向远处转移。

近几年来靶向 EGFR 药物已成为肿瘤治疗的新热点,抗 EGFR 和抗 VEGF 治疗亦是近几年来肺癌治疗的一个突破性新领域,它的优点是不受肿瘤细胞周期限制,不易产生耐药性及特异性强。EGFR 和 VEGF 因其是导致肿瘤血管生成的重要因素所以也成为抗肿瘤血管生成的重要靶点,前景应用良好,不过抗肿瘤血管生成只能把肿瘤细胞的转移和生长暂时控制住,并不能完全把肿瘤细胞彻底根除,患者一旦停止服药的话,肿瘤细胞则又会恢复增殖并迅速生长,并且抗血管生成治疗的药物靶向性问题,药效监测问题,与细胞毒药物联合使用的问题及最佳用药时间等这些问题都尚有待进一步评价,不过相信随着对肺癌 EGFR 和 VEGF 的深入研究及其相关学科的发展,这些问题一定都将会得到解决,血管靶向药物治疗

也将会成为治疗非小细胞肺癌最有前途的方法之一^[1-8]。

本组研究证明对女性患者来说,吉非替尼的治疗效果要比男性好,这和国外的报道文献,吉非替尼对于肺腺癌的患者,女性有治疗明显是一致的。不过并非所有的非小细胞肺癌患者服用吉非替尼都有效,36 例患者服用吉非替尼后出现像消化道反应及皮疹等副作用,皮疹没有经过特殊治疗症状自行消失,消化道副作用反应的患者经过对症治疗,都能耐受住,没有因为服用后产生的药物副作用而停止治疗,这和以往报道文献也是一致的。综上所述,本组研究临床证明吉非替尼治疗非小细胞肺癌,特别是对肺腺癌的治疗,疗效较好并且安全性也好,患者毒性反应较轻,能提高多数患者的生存及生活质量,在临床上值得推广应用。

参 考 文 献

- [1] 黄方. EGFR、VEGF 及 Ki-67 在非小细胞肺癌中的表达及意义. 南方医科大学, 2008, 28(6).
- [2] 元宪银. 非小细胞肺癌中 VEGF-C、VEGFR-3 mRNA 表达对淋巴结转移和预后的研究. 青岛大学, 2008, 23(2).
- [3] 马玲. 吉非替尼治疗复治的晚期非小细胞肺癌的临床观察. 新疆医科大学, 2008.
- [4] 翁洁. 非小细胞肺癌表皮生长因子基因突变的临床意义. 中南大学, 2009.
- [5] 尹光浩, 刘伟, 刘国津, 李光虎, 吴勇. 非小细胞肺癌的 EGFR 表达与 EGFR 基因突变的比较. 中国实验诊断学, 2009, 13(2): 200-202.
- [6] 雷亚丽, 李代强. 非小细胞肺癌表皮生长因子受体及其靶向治疗研究进展. 国际病理科学与临床杂志, 2009, 29(1): 59-63.
- [7] 王翠红. 肺癌功能性抗原的分离鉴定及其与肺癌临床相关性研究. 青岛大学, 2010.
- [8] 张志红, 于敏, 倪聚聚, 陆友金. EGFR 在非小细胞肺癌组织中的表达及其初步临床意义. 临床肺科杂志, 2010, 15(8): 1079-1081.

消化系统用药 PPIS 的安全性 with 合理应用

吴璟

【摘要】 对质子泵抑制剂的作用特点、药代动力学、相互作用进行综合比较, 为临床安全合理用药提供依据。

【关键词】 质子泵抑制剂; 药代动力学; 相互作用

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 是目前治疗消化性溃疡最先进的一类药物, 临床上广泛用于治疗胃及十二指肠溃疡、返流性食管炎、卓-艾综合征, 它通过高效快速抑制胃酸分泌和清除幽门螺旋杆菌达到快速治愈溃疡, 是近十几年来临床应用广泛、疗效显著、复发率较低的药物。

PPIs 即 H^+/K^+-ATP 酶抑制剂, 其抑酸作用强, 特异性高, 持续时间长。PPIs 通过特异性地作用于胃黏膜壁细胞, 阻断了胃壁细胞内质子泵驱动细胞内 H^+ 与小管内 K^+ 交换, 抑制 H^+/K^+-ATP 酶的活性即可阻断胃酸分泌。与以往临床应用的抑制胃酸药物- H_2 受体拮抗剂相比较, 作用位点不同且有着不同的特点, 即夜间的抑酸作用好、起效快, 抑酸作用强且时间长、服用方便, 所以能抑制基础胃酸的分泌及组胺、乙酰胆碱、胃泌素和食物刺激引起的酸分泌。目前几种上市的 PPIs 多为苯并咪唑类衍生物, 它通过对吡啶环或苯并咪唑环进行不同的修饰而增强其抑制胃酸的功能。

PPIs 体内均迅速代谢, 血浆半衰期 $< 2\text{ h}$, 蛋白结合率较高 ($> 90\%$), 该类药在组织中分布很少, PPIs 主要通过细胞色素 P450-系统在肝内代谢 (雷贝拉唑除外), 主要经肾清除 (兰索拉唑除外)。雷贝拉唑和埃索美拉唑等新一代 PPIs 较少受 CYP2 c19 基因多态性的影响, 因此, 单独使用时个体差异少, 抑酸作用更可靠。兰索拉唑、泮托拉唑及雷贝拉唑多剂量给药后在药动学方面无明显变化。奥美拉唑和埃索美拉唑在多剂量长期服药时应注意蓄积作用。临床研究表明, 老年人、肾功能衰竭或轻中度肝功能不全患者及健康的慢代谢人群并不需要调整剂量。但严重的肝硬化患者因为其半衰期及 AUC 变化较显著, 需注意剂量调整。

PPIs 与弱酸、弱碱性药物及通过 CYP450 代谢的药物同服时, 尤以治疗窗狭窄的药物 (如地高辛、苯妥英、华法林等) 需要考虑调整给药剂量。近期上市的泮托拉唑和雷贝拉唑对其他药物的代谢影响相对较小。

在短期缓解疼痛方面, 兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑均优于奥美拉唑。对于胃食管反流性疾病治疗, 维持 $PH > 4$ 的时间不少于 18 h。奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑维持胃内 $PH > 4$ 的时间较雷贝拉唑、埃索美拉唑短, 因此后者在治疗此类疾病上具有更大优势。并且雷贝拉唑和埃索美拉唑抑酸速度快, 可迅速缓解症状, 因此在维持治疗或按需治疗时的效果优于其他 PPIs。上消化道出血的治疗, 需要胃内 $PH > 6$, 因此采用静脉给予 PPIs 的方法较口服更好。但使用时应注意病因, 有报道奥美拉唑在治疗十二指肠溃疡、黏膜病变引起的出血时疗效最佳, 糜烂性胃炎、胃溃疡次之, 而对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的疗效较差。

泮托拉唑为合成的二烷氧基吡啶化合物, 在吡啶环 4 位上去甲基并与硫酸盐结合, 形成复合物使酶失活。其生物利用度比奥美拉唑提高 7 倍, 对壁细胞的选择性更专一。在肝脏内代谢, 但不与细胞色素 P450 相互作用, 所以它不影响其他药物在肝脏内的代谢。泮托拉唑具有较高的选择性和生物利用度。

雷贝拉唑是一个部分可逆的 H^+/K^+-ATP 酶抑制剂, 并在酸性的胃壁细胞内被活化, 不象其他 PPIs 有特异性的细胞色素 P450 同工酶效应, 所以与其他药物的相互作用较小。雷贝拉唑缓解日间和夜间疼痛的能力优于奥美拉唑品是一种抗分泌作用的可逆性 001 , 在体外其抗分泌活性比奥美拉唑强 2 ~ 10 倍口服可在体内快速活化, 与质子泵结合发挥抑酸作用兰索拉唑为一新型抑制胃酸分泌药物, 其结构特点是侧链中