

血脑屏障开放后动脉介入化疗对肺癌脑转移患者的临床疗效研究

高洪盛, 徐庆东, 贺光辉

作者单位: 261041 山东,潍坊市第二人民医院介入科

作者简介: 高洪盛(1961-),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:肿瘤介入治疗。E-mail:heguanghui712@163.com

[摘要] 目的 探讨血脑屏障开放后超选择性颅内动脉介入化疗的临床疗效。方法 将90例确诊肺癌脑转移患者随机分为三组,分别为甘露醇导管化疗组、导管化疗组和全脑放疗组。甘露醇导管化疗组用股动脉插管技术超选择性的向肿瘤供养动脉后分别依次灌注20%甘露醇、卡铂和吉西他滨化疗药物;导管化疗组仅依次灌注卡铂和吉西他滨;治疗1个月与全脑放疗组根据疗效判断标准比较三组的疗效,并通过电话随访判断比较三组的生存率。结果 在改善患者预后方面甘露醇导管化疗组总有效率为80.00%,明显高于导管化疗组的50.00%和全脑化疗组的16.67%。三者间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组生存率比较示甘露醇导管化疗组的1年生存率、2年生存率、3年生存率分别为56.67%、23.33%、6.67%,与导管化疗组和全脑放疗组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组中位生存期比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 应用甘露醇开放血脑屏障后颅内动脉灌注化疗药物治疗肺癌脑转移患者的方法操作简单、并发症少,药物可经导管直接进入肿瘤供养动脉,迅速杀死肿瘤细胞,值得临床推广。

[关键词] 肺癌脑转移; 超选择性动脉灌注; 卡铂; 吉西他滨

[中图分类号] R 734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)04-0321-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.04.12

The clinical research of artery interventional chemotherapy for brain metastases of lung cancer after opening blood-brain barrier GAO Hong-sheng, XU Qing-dong, HE Guang-hui. Department of Interventional Therapy, the Second People's Hospital of Weifang, Shandong 261041, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy of the interventional chemotherapy in super-selective intracranial artery after the opening blood-brain barrier. **Methods** Ninety confirmed lung cancer patients with brain metastases were randomly divided into three groups: mannitol catheter chemotherapy group, catheter chemotherapy group and whole brain radiotherapy group. In the mannitol chemotherapy group, 20% mannitol, carboplatin and gemcitabine chemotherapy were respectively infused into the super-selective tumor support arteries with catheter technique with femoral artery. In catheter chemotherapy group, carboplatin and gemcitabine were infused. One month after the treatment the efficacy were compared between three groups according to the efficacy judging criteria. The survival rate between three groups was compared by telephone follow-up survey. **Results** The total effective rate of the mannitol catheter chemotherapy group in the improvement of prognosis was 80.00% which was higher than the 50.00% of the catheter chemotherapy and the 16.67% of the whole brain chemotherapy group. There was statistically significant difference between three groups ($P < 0.05$). One-year survival rate, two-year survival rate, and three-year survival rate in mannitol catheter chemotherapy group were 56.67%, 23.33%, 6.67% respectively. The differences between the three groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was statistically significant difference in the median survival time between the three groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Mannitol catheter chemotherapy for brain metastatic tumor of lung cancer after the opening of blood-brain barrier has advantage of simple operation and less complications. During the treatment, chemical drugs can arrive at the tumor supportive arteries directly and kill the tumor cells rapidly, which was worthy of popularization.

[Key words] Lung cancer with brain metastases; Super-selective intraarterial infusion; Carboplatin; Gemcitabine

肺癌脑转移的发生率较高,约为 20% ~ 50%,是肺癌治疗失败的常见原因,自然病程 < 3 个月。目前肺癌脑转移患者的治疗大体分为外科手术、全身化疗、全脑放疗、立体定向放疗、介入治疗和姑息治疗等几大类。以上各种方法虽可使肺癌脑转移患者延长生存期,提高生存质量,但是各种治疗方案对肺癌脑转移患者生存期的影响仍有争议。因颅内动脉灌注治疗肺癌脑转移的临床效果确切^[1],已在部分医院推广应用。如何选择有效的化疗药,以及如何使药物通过血脑屏障已成为国内研究的焦点。本文对我院 2001-06 ~ 2007-06 收治的经细胞学证实的 90 例肺癌脑转移的患者采用颅内动脉灌注治疗和全脑放疗的疗效及预后进行分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2001-06 ~ 2007-06 经我院细胞学诊断为肺癌脑转移患者 90 例,随机分为甘露醇开放血脑屏障后超选择性导管化疗组(简称甘露醇导管化疗组)、单纯超选择性导管化疗组(简称导管化疗组)和单纯全脑放疗组各 30 例。其中男性 54 例,女性 36 例。年龄 29 ~ 78 岁,平均为 45.8 岁。三组的性别年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。依据病理分为腺癌 32 例、鳞癌 18 例、大细胞癌 12 例和小细胞肺癌 28 例。脑转移灶均经 CT、MR(强化)、脑血管造影和同位素扫描证实。其中单发脑转移 26 例,病灶分布以额叶、顶叶及颞叶好发;多发脑转移 64 例。临床症状和体征:以神经系统症状为多发,主要表现为颅内高压型、卒中型、精神异常型、癫痫型、脑膜脑炎型和无症状型。

1.2 治疗方法

1.2.1 动脉内灌注治疗 患者于手术前禁食 12 h,必要时可给予镇静剂和止吐剂。依据患者身高、体质量、病灶部位、肿瘤供养动脉的多少决定化疗药物的使用剂量,手术中经动脉给药 1 次。采用 Seldinger 技术设备(西门子 Angiostar Plus, 1 000 mA, DSA),经一侧股动脉穿刺,用导管经主动脉弓超选择性进入颅内动脉,分别行双侧颈内动脉、椎动脉以及支气管动脉血管造影,当脑血管造影图像清楚地显示出肿瘤染色,确认肿瘤供养动脉后,依次灌注 20% 甘露醇 20 ml、卡铂(CBP)(150 mg/m²)和吉西他滨(GEM)(500 mg/m²)联合化疗药物。每月治疗 1 次,3 次为 1 个疗程,间隔 3 个月后,可进行下一疗程。手术后股动脉穿刺点用砂袋加压包扎 2 h,同侧肢体制动 12 h,以防止股动脉穿刺点的皮下出血。同时给予保护胃黏膜、预防性应用抗生素等支

持治疗。监测肝、肾功能及血常规,手术后 1 个月复查头部 MRI 或胸部 CT,根据影像学检查结果制定下一步治疗方案。

1.2.2 全脑放射治疗 采用西门子 KD-II 型直线加速器,射线能量 6MV-X 线行全脑放射治疗(whole brain radiation therapy, WBRT),定位和照射均使用热塑面膜固定头部,模拟机下定位,照射野为两侧平行对穿行水平照射方式放射治疗,全脑照射野上界在头顶,下界沿眉弓上缘至眼眶后连线下拐至外眦水平,由外眦经外耳孔水平连线至后颅凹底部。定位时将两侧激光灯“+”字标记和射野中心标记在头罩上作记号,留作校野和摆位时使用。分割方式为 1.8 ~ 2.0 Gy/次,5 次/周,总剂量 28 ~ 50 Gy,2 ~ 4.5 周完成,所有患者在放疗期间均予甘露醇加地塞米松静脉滴注和补液治疗。

1.3 疗效评价 按照世界卫生组织实体肿瘤近期疗效标准^[2]分为可测量病变和不可测量病变两种评价标准。测量方法可采用双径测量或单径测量,双径测量包括单病灶肿瘤面积缩小 > 50%,多病灶面积之和减少 > 50%;单径测量为线状肿瘤面积测得数值减少 > 50%。(1)可测量病变。①完全缓解(CR):可见的病变完全消失,时间 > 1 个月;②部分缓解(PR):肿块缩小 > 50%,时间 > 4 周;③无变化(NC):肿瘤体积缩小 < 50% 或增大 < 25%;④进展(PD):一个或多个病灶增大 > 25% 或出现新病灶。(2)不可测量病变。①完全缓解(CR):患者所有症状、体征完全消失,时间 > 4 周;②部分缓解(PR):肿瘤大小缩小 > 50%,持续时间 > 4 周;③无变化(NC):病情无明显变化 > 4 周,肿瘤体积增大 < 25% 或缩小 < 50%;④进展(PD):新病灶出现或原有病变约增大 > 25%。根据上述评价标准,患者每次灌注治疗后 4 周复查胸部 CT、头部 MRI,通过对影像肿块的测量结果并结合患者的临床表现进行评定。总有效率为(CR + PR)。统计时间为结束后 1 个月。生存率以肺癌脑转移确诊算起。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,计量资料组间比较采用 F 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组治疗后预后情况比较 在改善患者预后方面甘露醇导管化疗组总有效率为 80.00%,明显高于导管化疗组的 50.00% 和全脑放疗组的 16.67%。三者间的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表1 三组治疗后预后情况比较[n(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无变化	加重	总有效率
甘露醇导管化疗组	30	11(36.67)	13(43.33)	4(13.33)	2(6.67)	24(80.00)
导管化疗组	30	8(26.67)	7(23.33)	11(36.67)*	4(13.33)	15(50.00)*
全脑放疗组	30	2(6.67)*	3(10.00)*	13(43.33)*	12(40.00)*	5(16.67)*
χ^2	-	7.826	8.877	6.947	11.667	24.101
<i>P</i>	-	0.020	0.012	0.031	0.003	0.000

注:与甘露醇导管化疗组比较,* $P < 0.05$

2.2 三组生存率比较 结果显示甘露醇导管化疗组的1年生存率、2年生存率、3年生存率分别为56.67%、23.33%、6.67%,与导管化疗组和全脑放疗组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组中位生存期比较差异有统计学意义($P < 0.05$),表明甘露醇导管化疗组能更好的提高患者的生存期。见表2。

表2 三组生存率的比较[n(%)]

组别	例数	中位生存期(月)	1年生存率	2年生存率	3年生存率
甘露醇导管化疗组	30	17.4	17(56.67)	7(23.33)	2(6.67)
导管化疗组	30	10.7*	12(40.00)	4(13.33)	1(3.33)
全脑放疗组	30	8.9*	6(20.00)*	3(10.00)	0(0.00)
F/χ^2	-	4.689	8.509	2.199	2.069
<i>P</i>	-	0.012	0.014	0.333	0.355

注:与甘露醇导管化疗组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

3.1 在原发性肺癌发展的不同阶段,约有23%~50%的患者可以通过血行转移途径出现脑转移^[3]。研究表明,在各型肺癌中,腺癌脑转移发生率最高,本组与以往的研究基本一致,腺癌占本组病例的35.6%,小细胞肺癌占31.1%,鳞癌及大细胞癌分别占20.0%及13.3%。肺癌一旦发生脑转移,其治疗效果差,生存质量低,患者往往在短期内死亡,自然(中位)生存期仅为1个月左右。近年来,随着肺癌诊疗技术的进步,肺癌患者的生存时间有了一定程度的延长,但存活期内出现远处转移的患者增多,从而增高了晚期肺癌转移发生率。

3.2 在肺癌脑转移的治疗方面,传统的静脉全身化疗起到了一定的效果,但也存在其化疗药物应用量大、全身毒副反应明显、病人耐受性差等缺点。从理论上讲,全脑放疗可以消灭潜在的亚临床病灶,降低复发率,减少新发病灶,但会产生如脱发、恶性呕吐等并发症,远期还会发生认知障碍甚至痴呆^[4]。如何在保证化疗效果的前提下减少其毒副反应,超选

择性颅内动脉内灌注化疗无疑为其提供了较好的途径。这种方法可使脑转移瘤局部药物浓度较全身化疗增高数倍至数十倍,使得肿瘤迅速缩小,临床症状如咳嗽、咯血、胸闷、憋气、头痛、头晕、半身瘫痪等症状很快减轻,甚至消失,总的有效率、中位生存期和生存率明显高于单纯全脑放疗,两者比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。表明超选择性颅内动脉内灌注化疗的确为晚期肺癌脑转移患者增加一条有效的治疗途径。从治疗机理来说,化疗药物送到肿瘤血管处后,因血脑屏障的自我保护功能使化疗药物很难通过血脑屏障进入病灶,从而达不到预期治疗效果^[5,6]。有研究表明^[7],经远端静脉输注甘露醇可以暂时渗透性开放血脑屏障。甘露醇注射后5~10 min起效,30 min左右消失,甘露醇只是使血管内皮细胞皱缩而不造成其不可逆损伤。关于血脑屏障开放的机理,目前大量的研究结果认为是由于脑毛细血管内皮细胞脱水、皱缩,从而使血管腔扩张,遂引起内皮细胞之间的紧密连接出现暂时性的开放。但也有人提出,颈动脉注射高渗液后,能直接引起脑小动脉与毛细血管扩张,脑血流增加,内皮细胞内出现吞饮小泡,并且饱饮作用加强,这些都被认为是渗透性血脑屏障开放的主要机理。有人用颈动脉注射甘露醇后造成内皮细胞的紧密连接增宽而开放血脑屏障^[8,9]。本研究表明,甘露醇导管化疗组的治疗总有效率、中位生存期和生存率明显高于单纯导管化疗组,两者比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这表明应用甘露醇后,能较明显的增强化疗药物的化疗效果,究其原理可能与其开放血脑屏障有关。

3.3 化疗药物卡铂是脂溶性药物,吉西他滨是水溶性化疗药物。卡铂作为第2代铂类抗肿瘤药,主要用于小细胞肺癌等的化疗,易通过血脑屏障,而吉西他滨作为新的胞嘧啶核苷衍生物,为水溶性药物,不能通过血脑屏障。甘露醇开放血脑屏障对脂溶性药物的化疗效果影响不大,所以使用脂溶性药物化疗时,可不使用甘露醇开放血脑屏障。而使用非脂溶

性的吉西他滨动脉化疗时,一定应用甘露醇暂时性开放血脑屏障,本组结果表明应用甘露醇后肿瘤的化疗效果明显提高。

参考文献

- 1 姜 镛,李笑更.超选择性颅内动脉灌注治疗肺癌脑转移[J].中国现代神经疾病杂志,2005,5(5):334-339.
- 2 孙 燕,白 莉,仁井谷久畅,等.主编.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001:994-995.
- 3 Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992, 23(1):229-238.
- 4 DeAngelis LM, Delattre JY, Posne JB. Radiation induced dementia in patients cured of brain metastases[J]. Neurology, 1989, 39(6):789-796.
- 5 Burt M, Wronski M, Arbit E, et al. Resection of brain metastases from

- non-small cell lung cancer: results of therapy[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 103(3):399-403.
- 6 Sause WT, Scott C, Krisch R, et al. Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28[J]. Int J Radio Oncol Biol Phys, 1993, 26(4):653-657.
- 7 孟 然,周 晋,王德生,等.甘露醇暂时渗透性开放血脑屏障的研究[J].中风与神经疾病杂志,2003,20(4):350-352.
- 8 Bhattacharjee AK, Nagashina T, Kondoh T, et al. The effects of the Na⁺/Ca⁺⁺ exchange blocker on osmotic blood-brain barrier disruption[J]. Brain Res, 2001, 900(2):157-162.
- 9 Rapoport SI. Advances in osmotic opening of the blood-brain barrier to enhance CNS chemotherapy[J]. Expert Opin Investing Drugs, 2001, 10(10):1809-1818.

[收稿日期 2010-07-26][本文编辑 刘京虹 韦 颖]

临床研究 · 论著

社区糖尿病危险因素聚集与 HbA_{1c} 变化的关联性

李永昆, 黄丽媛, 王 翠

作者单位: 650051 云南,昆明市延安医院社区卫生服务中心

作者简介: 李永昆(1965-), 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 全科医学。E-mail: lyk65@qq.com

[摘要] **目的** 了解社区2型糖尿病(T2DM)人群发病危险因素的聚集与糖化血红蛋白(HbA_{1c})变化的关联性。**方法** 在城市社区就诊患者中选取159例T2DM患者,进行糖尿病人群危险因素调查、体格指标测量和生化指标检测。**结果** (1)在159例T2DM患者中,诊断具有糖尿病危险因素者103人(占64.8%),其HbA_{1c}水平明显高于不伴有糖尿病危险因素者($P < 0.01$);(2)Logistic回归分析结果显示,有2个危险因素组、3个危险因素组、4个危险因素组和5个危险因素组的HbA_{1c}的OR值平均分别为1.942(1.063~3.514)、3.041(2.182~7.481)、3.900(2.091~9.562)和5.910(3.991~10.562)。**结论** 糖尿病危险因素不仅影响HbA_{1c}水平的变化,而且随着危险因素组分的聚集增高,HbA_{1c}呈阶梯式升高的趋势。

[关键词] 糖化血红蛋白; 社区糖尿病患者; 危险因素

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)04-0324-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.04.13

The relationship between accumulation of risk factor components and levels of glycated haemoglobin in diabetic patients in community LI Yong-kun, HUANG Li-yuan, WANG Cui. Community Health Service Center of Kunming Yanan Hospital, Yunnan 650051, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between different accumulations of risk factor components and levels of glycated haemoglobin(HbA_{1c}) in type2 diabetic patients. **Methods** One hundred and fifty-nine diabetic patients from community received epidemiology inquiry, anthropometric profile and blood biochemical tests. **Results** (1)In this population, diabetic patients with risk factor were 103(64.8%), and the level of glycated haemoglobin in those with risk factor was higher than in those without risk factor ($P < 0.01$);(2)Binary logistic regres-