

障碍、谵妄等中毒症状。根据收集的资料显示,最低血药浓度值0.22 $\mu\text{g/mL}$,最高47.08 $\mu\text{g/mL}$,从248例卡马西平血药浓度监测结果来看,大部分患者的卡马西平血药浓度处于最佳有效血药浓度范围内,症状并能得到控制,显示卡马西平的给药方案基本合理;血药浓度范围 $<4\mu\text{g/mL}$ 患者有54例,50例(92.6%)的患者症状得到有效控制,与文献^[4]报道相比略高,分析原因可能是联合用药和儿童的卡马西平血药浓度即使低于有效浓度症状也能得到控制,具体原因需要进一步分析;少数患者血药浓度超过了中毒范围,症状得到控制的同时不良反应也在增加;这些说明临床医师用药比较谨慎,与有效性相比,临床医师更注重安全性。

3.2 血药浓度与年龄、性别分析

表2显示对于不同年龄段的患者,血药浓度随着年龄的增加而增加,而且随着年龄的增加,血药浓度值的个体变异较大;监测的结果与文献报道一致^[5-7]。分析原因可能是老年人器官功能衰退,肝肾功能低下,卡马西平代谢缓慢,血药清除率下降,导致卡马西平血药浓度较一般成人高。所以,对于老年人来说卡马西平的使用剂量应该比一般成人的剂量小。

监测的结果分析显示,性别与血药浓度有关。按目前临床上卡马西平的常规用法,卡马西平的平均血药浓度男性高于女性,监测的结果与文献报道一致^[6,8],分析原因可能是由于卡马西平主要经CYP3A4代谢,而女性肝脏中CYP3A4的含量比男性高2倍以上^[8],提示服用相同剂量的卡马西平经肝脏代谢后,其在女性血液中的浓度可能低于男性。

3.3 联合用药对卡马西平的血药浓度影响

临床上治疗癫痫、症状性癫痫、三叉神经痛、脑梗死等多主张单一用药,但是对于难以控制症状者,不得不采取联合用药。由表3可见,本次统计248例患者中分别与妥泰、丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英钠合用患者共35例,低于有效浓度患者共9例(25.7%),其主要原

因是妥泰、丙戊酸、苯妥英钠和苯巴比妥加速了卡马西平的代谢,降低了卡马西平的血药浓度^[8],提示卡马西平与此类药物合用时应考虑药物相互作用对血药浓度的影响。

为了保证卡马西平药物治疗的安全、合理、有效,临床医师对于卡马西平不能仅凭经验用药,应该根据患者的基本情况实行个体化用药,用药后应积极对卡马西平血药浓度进行监测,并结合血药浓度监测结果,给患者制定出更合理的给药方案。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2003:209-211.
- [2] 李小军.卡马西平与托吡酯治疗癫痫的疗效比较[J].中国医药指南,2010,8(12):30-31.
- [3] 尹宗莹.卡马西平的药物相互作用[J].临床精神医学杂志,2008,8(3):208-209.
- [4] 田应彪,陈泽慧,汪世明,等.158例癫痫患儿血清卡马西平浓度监测[J].中国医院药学杂志,2008,28(7):563-565.
- [5] 曾志刚,任斌.244例抗癫痫药血药浓度监测结果分析[J].中国药师,2003,6(8):485-486.
- [6] 杨志福,文爱东,王志睿,等.820例癫痫患者卡马西平血药浓度的监测及合理用药探讨[J].中国临床药学杂志,2008,17(5):270-274.
- [7] 王兰君,李国兴.168例癫痫患儿卡马西平血药浓度监测结果分析[J].中国药业,2008,17(5):53-54.
- [8] Harden CL. Sexuality in men and women with epilepsy[J]. CNS Spectr, 2006, 11(9):13-18.
- [9] Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update[J]. Clin Pharmacokinet, 1996, 31(3):198-214.

舒尼替尼对转移性肾肿瘤的安全性和效果观察

刘京 赵正焱

(河南省鹤壁市第二人民医院肿瘤内科, 河南 鹤壁 453030)

【摘要】目的 观察舒尼替尼对转移性肾癌治疗的安全性和效果。**方法** 2008年1月至2009年12月,22例转移性肾癌患者纳入研究,舒尼替尼口服,剂量为50 mg/d。主要终点为治疗反应,次要终点为生存时间和药物的不良反应。**结果** 患者治疗的平均时间为17.4个月(5.7~23.1个月),11例患者治疗反应良好,1例完全缓解,10例患者部分缓解。中位无进展生存时间为13.4个月(95% CI, 21.8~34.4个月),总生存期为28.1个月。患者对治疗耐受良好。**结论** 舒尼替尼对转移性肾肿瘤治疗有效,耐受性良好。

【关键词】 肿瘤转移; 肾细胞癌; 舒尼替尼

中图分类号: R737.11

文献标识码: B

文章编号: 1671-8194 (2011) 09-0265-03

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是肾脏最常见的恶性肿瘤^[1]。手术治疗对局部病变治疗的主要方法,但30%的患者发生转移^[2],手术治疗效果不太满意。RCC对化疗药物不敏感,高剂量的白细胞介素2或 α -干扰素是治疗HCC的一线药物,其缓解率很低^[3]。因此,RCC转移患者的预后极差。5年总体生存率不足10%。

RCC的发生与Von Hippel-Lindau 蛋白功能丧失导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血小板衍生生长因子过度表达促使肿瘤血管生成^[4]有关。舒尼替尼是一种口服制剂,具有多种活性的酪氨酸酶抑制剂,特别是对VEGF受体(VEGFR)、

血小板衍生生长因子受体(PDEFR)、FMS样酪氨酸激酶3(fit-3)、c-kit受体等^[5]。舒尼替尼对转移性RCC可改善中位无进展生存时间(PFS),具有较高的反应率(RR)^[6]。因此,此药已成为转移性RCC的一线药物。但是,上述研究结果多为欧美地区的资料,而不同地区和人群对药物的治疗反应也不尽相同。本文对22例HCC患者应用舒尼替尼的资料进行分析,观察其安全性和治疗效果。

1 资料与方法

1.1 患者资料

2008年至2009年,共有22例转移性RCC患者接受舒尼替尼治疗。

入选标准:①组织学证实为RCC。②CT或MRI检查到转移的证据。③根据美国Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)标准患者一般状态为0~2级。如伴有脑转移者除外。

患者的人口统计资料、先前治疗、最佳反应、毒性反应资料由病例记录获得,生存数据由电话访谈采集。与短期生存相关的危险因素根据美国Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)危险分级:低血红蛋白水平、高血钙水平、高血清乳酸水平、一般状态不良、诊断和治疗间隔少于1年^[7]。

1.2 治疗方法

舒尼替尼的用法为50mg/d,连用4周,休息2周。如因不良反应患者不能耐受时改用37.5~25mg/d。

1.3 研究终点

本研究的主要终点为患者对药物治疗的反应(完全缓解、部分缓解、病情稳定、疾病进展)、应用常规物理检查、CT/MRI、骨扫描、按实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST)进行评价,每个治疗周期评价一次,直到治疗结束。次要终点为无进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)率。PFS是指开始治疗时到患者出现疾病进展或死亡的时间。OS指治疗开始到患者死亡时间。不良事件主要按美国国家癌症研究所(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE) 3.0版,分为1~5级。密切观察各种不良事件和不良反应,详细记录其发生时间、表现程度等结果,注意有无严重不良事件和不良反应发生。

1.4 统计学方法

PFS和OS和95% CIs估计根据Kaplan-Meier方法计算。所有统计分析均使用SPSS 12.0完成, $\alpha=0.05$ 为检验水准,双侧检验。

2 结果

2.1 患者特征

22例RCC患者,其中,男16例,女6例。平均年龄为64(46~75)岁。根据MSKCC危险度分级标准:4例患者为低度危险,11例为中度危险,7例为高度危险。曾经进行治疗包括:肾切除14例,细胞因子治疗7例,放射治疗3例。转移部位:肺转移16例,淋巴结9例,骨转移7例,肝转移3例。

2.2 治疗结果

全部患者的平均中位治疗时间为17.2(5.4~32.1)个月,仍存活者15例,继续治疗11例。2例患者因疾病进展中止治疗,另1例则因严重不良反应停止治疗。根据RECIST标准,11例患者缓解,其中1例完全缓解,10例患者部分缓解。PFS为13.1(95%CI为12.1~15.2)个月,平均OS27.7(95%CI, 21.8~34.4)个月。

2.3 不良反应

全部患者均有不同程度的不良反应,包括:恶心和(或)呕吐(14例)、腹泻(10例)、手足综合征(13例)、乏力(15例)、面部水肿(11例)、全身水肿(7例)、消化不良(8例)、胃及黏膜炎症(5例)、皮疹(4例)、皮肤变色(5例)、便秘(3例)、高血压(2例)、脱发(1例)。多数患者耐受良好。

2.4 实验室检查

最常见的异常结果为嗜中性白血球减少症、贫血。2例患者出现甲状腺功能减退,应用药物辅助治疗。6例患者因不良反应减量治疗。

3 讨论

肾细胞癌对放化疗均不敏感,因此,目前对于转移性RCC的主要治

疗手段为免疫治疗,其疗效并不理想。近年来随着研究的深入和新的分子靶向药物不断问世,肿瘤的治疗进入了分子靶向时代。针对肾细胞癌(RCC)独特发病机制的靶向药物取得了突破性进展,尤其是舒尼替尼(sunitinib, sutent)用于治疗转移性RCC取得了较大进展^[4]。

舒尼替尼是一种新型酪氨酸激酶抑制剂,其小分子量少,可作用于多个靶点,具有抑制血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、FLT和KIT的功能,对肿瘤的血管生成有很强的抑制,对肿瘤细胞增生也有明显的抑制效果。它主要通过细胞色素CYP3A4代谢,半衰期较长(41~86h),可每日单剂口服。

根据MSKCC标准,不良预后患者可将特瑞适(temsirolimus)作为一线治疗药物,舒尼替尼作为替代药物,但特瑞适因并非完全有效,而舒尼替尼可能会改善患者的预后。本研究结果显示:根据RECIST标准,11例患者缓解,其中1例完全缓解,10例患者部分缓解。PFS为13.1(95%CI为12.1~15.2)个月,平均OS27.7(95%CI, 21.8~34.4)个月。与先前的报道基本一致^[8]。全部患者均有不同程度的不良反应,包括:恶心和(或)呕吐(14例)、腹泻(10例)、手足综合征(13例)、乏力(15例)、面部水肿(11例)、全身水肿(7例)、消化不良(8例)、胃及黏膜炎症(5例)、皮疹(4例)、皮肤变色(5例)、便秘(3例)、高血压(2例)、脱发(1例)。多数患者耐受良好。

在Ⅲ期多中心随机对照试验中^[7],有750例MRCC患者随机接受舒尼替尼或IFN- α 治疗。结果表明,无论是总体疗效还是PFS,舒尼替尼均明显优于IFN- α 。而且舒尼替尼组患者生活质量明显优于IFN- α 组($P<0.001$)。但是,研究结果还显示半数以上的患者出现促甲状腺激素异常。本研究也发现有患者出现甲状腺功能异常。而且,促甲状腺激素异常的发生似乎与暴露于舒尼替尼相关。以上结果是舒尼替尼诱导抗甲状腺免疫反应,破坏甲状腺血供,还是干扰甲状腺稳态下VEGF的正常生理功能所致,尚有待阐明。

总之,舒尼替尼对转移性RCC有较好效果,患者能够良好耐受药物治疗。患者对治疗呈现良好反应,缓解率较高,PFS和OS较高。虽然舒尼替尼的不良反应发生率较高,但多数患者可以耐受药物不良反应而不断治疗。因此,舒尼替尼可用于转移性RCC的治疗。

参考文献

- [1] Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease[J]. Urol Clin North Am, 2003, 30(4): 843-852.
- [2] Lam JS, Shvarts O, Leppert JT. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy[J]. J Urol, 2005 173(6): 1853-1862.
- [3] Alatrash G, Hutson TE, Molto L, et al. Clinical and Immunologic Effects of Subcutaneously Administered Interleukin-12 and Interferon Alfa-2b: Phase I Trial of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma or Malignant Melanoma[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14): 2891-2900.
- [4] Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(15): 4991-5004.
- [5] Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients

- with metastatic renal cell carcinoma[J].J Clin Oncol,2006,24(1):16-24.
- [6] Motzer RJ,Rini BI,Bukowski RM,et al.Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J].JAMA,2006,295(21):2516-2524.
- [7] Cella D,Michaelson MD,Bushmakina AG,et al.Health-related quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma

treated with sunitinib vs interferon-alpha in a phase III trial: final results and geographical analysis[J].Br J Cancer,2010,102(4):658-664.

- [8] Motzer RJ,Hutson TE,Tomczak P,et al.Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma[J].N Engl J Med,2007,356(2):115-124.

严重胸外伤外科210例救治分析

周林太

(河南鹤壁市鹤煤公司第二职工医院,河南 鹤壁458010)

【摘要】目的 探讨如何提高严重胸部外伤的救治能力。**方法** 回顾性分析1999年8月至2009年9月210例严重胸部外伤的抢救治疗措施资料。**结果** 本组治愈195例,死亡15例(占7.14%)。**结论** 严重胸部外伤诊断一经明确及时纠正休克、保证呼吸道通畅,合理掌握优先处理的顺序及时手术、预防ARDS降低病死率的关键。

【关键词】 严重胸部外伤; 诊断; 综合治疗

中图分类号: R655

文献标识码: B

文章编号: 1671-8194 (2011) 09-0267-02

急性胸部外伤因损伤心、肺、大血管等而危险性较大,病死率高,因此准确诊断和迅速处理是抢救成功的关键。笔者对回顾性分析1999年8月至2009年9月210例有严重胸部外伤救治病例进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组患者210例,男167(占79.5%),女43例(占20.5%),年龄18~75岁,平均48岁。交通事故伤127例,矿难19例,高处坠落伤24例,机器挤压及撕脱伤16例,钝器伤9例,重物砸伤及跌伤10例,全身多处刀砍伤5例。受伤至就诊时间:平均8h,1h以内就诊者57例。

1.2 损伤脏器

本组开放性损伤94例,闭合性损伤116例。合并不同程度的失血性休克132例,其中肋骨骨折162例(连枷胸16例),中等量以上血气胸126例,肺挫伤67例,心脏大血管刀伤2例,气管、支气管断裂伤3例,膈肌损伤9例,胸骨骨折3例,脑挫裂伤15例,合并腹内脏器损伤经剖腹探查证实41例,合并肝破裂16例,合并脾破裂19例,合并膈肌破裂3例,合并肠破裂4例,左肾损伤1例,膀胱损伤1例。合并四肢、脊柱等损伤55例。

1.3 诊断

患者有明确胸部外伤史,患者均有不同程度胸部疼痛,表现为烦躁不安、胸闷、呼吸困难、发绀、心动过速、血压下降和意识障碍等。体检:呼吸频率32~43次/分,平均36次/min,创伤严重程度评分(ISS) 18~44分,平均(28.8±10.5)分。

1.4 治疗

患者入院后保持呼吸道通畅,建立2条以上静脉通道,扩容等治疗。必要时予气管插管,心电监护,密切观察呼吸、心率、血压及血氧饱和度变化。本组患者210例,146例肋骨骨折主要采用多头胸带包扎固定,严重的浮动胸壁行肋骨内固定术16例,210例血(气)胸行胸腔穿刺或胸腔闭式引流181例;开胸探查止血术29例,肺裂伤修补或肺叶切除术23例,心脏及大血管修补术2例,气管、支气管断裂修补术3例,膈肌破裂修补术9例。多发伤行剖腹探查证实41例,肝破裂

修补术16例,脾破裂切除术19例,肠破裂修补术4例,左肾破裂切除术1例,膀胱破裂修补术1例。颅内血肿清除术15例。应用呼吸机辅助呼吸治疗肺不张及ARDS56例。

2 结果

本组治愈195例;死亡15例(占7.14%)。其中成人呼吸窘迫综合征(ARDS)6例;失血性休克4例,其中心脏刺伤1例,主动脉破裂1例,颅脑损伤者2例;多脏器功能衰竭2例;气管、支气管断裂伤1例;合并多发伤2例。

3 讨论

3.1 严重胸部外伤常合并多发伤、休克以及重要脏器的损伤,这是死亡的主要因素之一。早期诊断及及时处理是提高患者生存率的关键。在血液动力学稳定时,应根据伤情行相应检查,如胸部CT检查能够准确显示胸廓骨骼的骨折,皮下血气肿、血气胸、纵膈支气管、血管及肺实质损伤等。对下胸部的肋骨骨折要警惕肝、脾破裂的可能,应行床边B超检查对胸部、腹部创伤的定位、定性诊断,要严格掌握开胸、剖腹探查指征,避免误诊、漏诊,尽早明确危及生命的创伤,确保对患者抢救快速及时,提高创伤救治水平。

3.2 心脏大血管损伤的治疗

严重胸外伤若有颈静脉怒张、心音遥远低钝、低血压、脉压小、静脉脉压升高、动脉压降低等心包压塞及休克表现,再由伤口位置等判定有心脏或大血管损伤时,应立即剖胸手术,术中争取行心脏或大血管修补。抢救及时,可挽救患者生命。本组2例心脏刺伤、主动脉破裂患者因受伤时间长,出血过多,手术抢救无效死亡。心脏大血管伤:该类患者伤情重,发展快,心脏锐器伤一旦穿透心脏可以导致严重致命性出血和心脏压塞^[1],对高度怀疑心脏大血管伤时,应边补充血容量,边快速气管插管后开胸探查,绝不要等待血压回升后再手术^[2],及时开胸止血及解除心脏压塞是抢救成功的关键。

3.3 肺挫伤与连枷胸的治疗

连枷胸是一种严重的胸部创伤,常合并心肺挫伤、血气胸等。如果软化区范围较广泛,呼吸时由于两侧胸膜腔压力不平衡,发生纵隔摆动,引起严重的呼吸、循环功能障碍,其病死率高达