

肺纤维化

特发性肺纤维化药物新进展

新药显著改善患者预后

▲ 南京大学医学院附属鼓楼医院呼吸与危重症医学科 曹孟淑

2014年5月,美国胸科学会(ATS)年会和《新英格兰医学杂志》共同公布了关于特发性肺纤维化(IPF)药物治疗的最新进展,即吡非尼酮和尼达尼布治疗IPF患者Ⅲ期临床试验结果,给IPF患者带来了希望和曙光。

吡非尼酮是一种口服生物合成分子,可调节TGF- β 及TNF- α 活性、抑制成纤维细胞的增殖及胶原合成、减少纤维化细胞内及组织学标记物的形成;具有抗炎、抗氧化、抗纤维化多种功能。

一项由多国参与的Ⅲ期临床试验共纳入555例IPF患者,随机分成口服吡非尼酮组(278例)及安慰剂组(277例),随访52周。结果显示,与安慰剂组相比,吡非尼酮可以延缓IPF患者肺功能用力肺活量(FVC)下降($\geq 10\%$),降低死亡事件发生率(47.9%),减缓疾病进展、运动耐受性和无进展生存期下降,治疗相关主要不良反应(胃肠道反应、皮疹等)可耐受。(N Engl J Med. 2014;22:2083)。

尼达尼布是细胞内多种酪氨酸激酶受体(如血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子及血小板源性生长因子)抑制剂。INPULSIS-1及INPULSIS-2是两项全球范围内的随机安慰剂研究,为期52周。结果表明:治疗组FVC下降幅度较安慰剂组分别减少125.3 ml及93.7 ml。INPULSIS-2中IPF患者急性加重的时间间隔较安慰剂组显著延长。同时,常见不良反应(如腹泻等)可耐受。(N Engl J Med. 2014;22:2071)。

专家点评

IPF是一种不明原因的慢性、进展性、致命性疾病,中位生存期仅为2-3年,缺乏有效的治疗措施。IPF患者呼吸困难不断恶化、肺功能进行性下降;FVC的下降与疾病进展一致,是生存时间的预测指标。吡非尼酮和尼达尼布作为新型抗纤维化药物,可用于治疗IPF,给IPF患者带来新希望,改善IPF患者预后、延长生存期。进而推动了IPF新药临床研究进展。

肺癌

PD-1/PD-L1: 肺癌免疫治疗新靶点

▲ 苏州大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 陈成

探求调控机体免疫应答控制肿瘤的研究一直是人类医学实践的重要部分。早期肿瘤免疫治疗主要采取的策略为活化机体免疫系统以杀伤肿瘤细胞,或增加抗原提呈。以上策略虽取得一些成效,但并未取得突破性进展。近十余年来,“免疫卡控点”理论的建立和丰富极大促进了肿瘤免疫治疗的进步,尤其是PD-1/PD-L1分子的发现及其转化研究使人们对抗体的治疗重拾信心。

1992年,日本学者发现PD-1分子,研究报道PD-1分子敲基因鼠中发生扩张型心肌病,引起对该分子的广泛关注。1999年,中国科学院客座研

究员陈列平教授团队发现PD-1配体PD-L1分子。随后多项研究表明,该信号在免疫应答过程中发挥着负性调控作用,并被证实是机体肿瘤免疫逃逸的重要机制。藉此,一种通过单克隆抗体抑制PD-1/PD-L1负性分子信号以增强机体免疫应答的治疗新策略应运而生(图1)。

目前,针对PD-1/PD-L1单抗的研究众多,临床试验瘤种多为实体瘤,也包括血液系统肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)为主要研究类型。肿瘤通过介导一组免疫卡控点分子失调而抑制免疫系统,介导免疫逃逸。因此,对包括CTLA4在内,PD-1/PD-L1等免疫

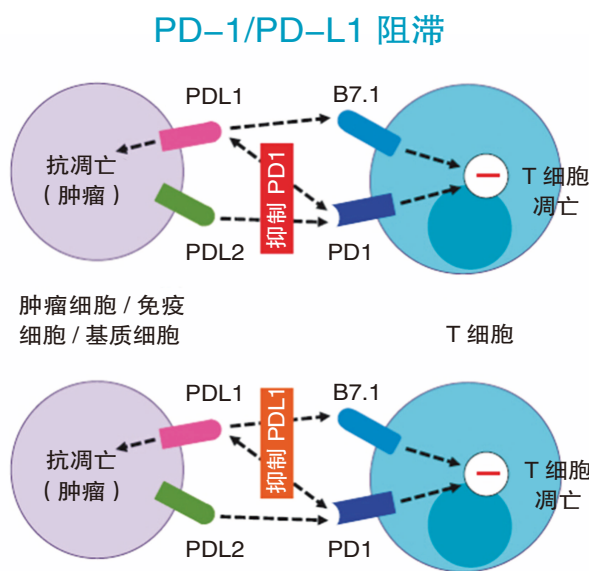


图1 PD-1/PD-L1分子作用示意图

卡控点抑制剂的研究将为NSCLC的治疗带来曙光。

未来研究将集中于免疫治疗药物与细胞毒性化

疗药物或放疗联合应用的探索,并在维持治疗、生物预测标记物等方面开展相关临床试验。

循环血内皮细胞和CD146或可判断肺癌患者预后

▲ 郑州大学人民医院呼吸与危重症医学科 张晓菊

循环血内皮细胞(CEC)是血管内皮损伤的标志,血管内皮损伤则能预测肿瘤患者的预后。法国一项研究表明,可溶性CD146分子(sCD146)水平升高提示血管生成过程激活,CEC和CD146水平或能预测肺癌患者预后。(Br J Cancer.2014;5:1236)

研究收集接受手术切除的NSCLC患者的术前血样(74例)。采用免疫磁珠法检测循环血内皮细胞,其分子标记为CD146⁺、CD105⁺、CD45⁻、DAPI⁺。采用酶联免疫吸附试验法检测血浆sCD146水平。选取健康人群(60例)、小细胞肺癌患者(20例)、慢性阻塞性肺疾病患者(23例)对照。

结果显示,NSCLC

患者CEC和sCD146水平显著高于各对照组。NSCLC患者中CEC数量与sCD146呈正相关,两者水平与性别、年龄、体力状况评分、第一秒用力呼气量、血红蛋白、吸烟史、肿瘤大小、组织学亚型、恶性程度、pTNM分期均无关。术前高CEC数量和高sCD146水平与总生存时间和无疾病进展生存期呈负相关。

研究者认为,术前高CEC数量和高sCD146水平预示NSCLC患者预后差,两项指标或可作为接受手术的NSCLC患者新的预后指标。进一步探讨CD146和CEC在肺癌复发、转移中新生血管生成的作用和机制,将成为肺癌预后判断和临床干预的新研究方向。

小肺腺癌越大淋巴结转移约显著

▲ 浙江大学附属第二医院呼吸与危重症医学科 王凯

随着常规体检和CT扫描的普及,小肺腺癌(<3 cm)的检出率越来越高,这对肺癌的早期诊断有重要意义。值得注意的是<3 cm的肺腺癌,也存在淋巴结转移,这对患者的分期以及治疗方式的选择存在较大影响。韩国一项研究探讨了影响小肺腺癌中发生淋巴结转移之间的相关因素。(J Thorac Oncol. 2014 ;6:818)

研究回顾性分析2004年1月至2012年12月的413例患者资料

(肺结节病理证实均为 ≤ 3 cm肺腺癌)。测量患者术前CT影像中结节的总尺寸和实性成分尺寸,根据肿瘤大小将其分组并计算肿瘤大小与淋巴结转移的相关性。结果表明,肿瘤越大则发生转移的可能性越大,且肿瘤实性成分的大小比总体大小更能精确预测与淋巴结转移的关系。此外,多变量分析显示,肿瘤实性成分大小,最大标化摄取值及淋巴管浸润与否是发生淋巴结转移的重要独立预测因素。



医师报

社址:北京市西城区西直门外大街1号西环广场A座17~18层 邮编:100044 广告经营许可证号:2200004000115

社长 王雁鹏
常务副社长兼常务副总编 张艳萍
总编辑 邢远翔
副社长 黄向东
副总编 杨进刚
新闻人文中心主编 陈惠 转6844

新闻人文中心助理 张雨 转6869
学术中心主编 许奉彦 转6866
学术中心助理 李玉梅 转6883
市场部总监 张新福 转6692
市场部常务副总监 李顺华 转6614
市场部副总监 张杨杨 转6629

外联与发行副总监 于永 转6674
美术副总监 林丽芬 转6889
新媒体副主管 宋攀 转6884
总编办副主任 王蕾 转6831
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

编委会名誉主任委员:殷大奎
编委会主任委员:张雁灵
名誉总编:杨民
执行总编:庄辉 蔡忠军 梁万年
胡大一 郎景和 王辰
马军 赵玉沛 张澍田
顾问:齐学进



卓信医学传媒集团《医师报》社出品

东北亚出版传媒主管、主办

网址:www.mdweekly.com.cn

邮箱:ysb@mdweekly.com

微信号:DAYI2006

每周四出版 每期24版

每份4元

各地邮局均可订阅

北京昊天国彩印刷有限公司

发行部电话:(010)58302970

总机:010-58302828