

罗氟司特治疗慢性阻塞性肺疾病的研究进展

魏佳*,程德云#(四川大学华西医院呼吸内科,成都 610041)

中图分类号 R974 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4168-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.49

摘要 目的:为临床合理使用罗氟司特治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对罗氟司特治疗 COPD 的药效学、药动学、药物相互作用、临床有效性和安全性等方面的进展进行归纳和总结。结果:罗氟司特具有强大的抗炎作用和中等程度的支气管扩张作用,可以有效改善肺功能,显著降低中/重度 COPD 患者的平均恶化率,预防急性加重;其活性代谢产物 N-氧化物(RNO)在体内可以逆转糖皮质激素依赖,单用或与糖皮质激素联用均能发挥强大的抗炎效应,且不增加 COPD 患者严重不良心血管事件的发生率。结论:在充分评估患者严重程度和急性加重风险的基础上,罗氟司特联合支气管扩张剂治疗能使患者获益,但尚需进一步开展国际性、大规模、多中心综合临床研究。

关键词 慢性阻塞性肺疾病;急性加重;磷酸二酯酶-4 抑制剂;罗氟司特

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续性气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限呈进行性发展,与肺部对有害气体或颗粒的异常炎症反应有关。COPD 具有高死亡率和致残率,造成了严重的经济和社会负担。据世界卫生组织(WHO)估计,至 2020 年, COPD 可能成为全球第三大致死性疾病,位居世界疾病经济负担的第 5 位^[1]。COPD 有着明显的异质性,在病理上以小气道的炎症及重构、肺气肿和肺血管重构为特征,慢性炎症反应导致小气道重构、肺实质损伤、肺泡附件丧失,弹性回缩力下降、呼吸功能受损,炎症细胞、免疫细胞和平滑肌细胞参与了这一过程^[2]。急性加重是指咳嗽、咳痰、呼吸困难加重或痰量增加或脓性痰。感染是急性加重的常见原因,但非感染因素也可能引起急性加重,如空气污染、气候变化等^[3]。急性加重频率 > 2 次/年的患者预后不佳, COPD 患者反复出现急性加重,严重的气道炎症反应会加速肺组织损伤,加快肺功能恶化,缩短 COPD 的自然病程^[4]。因此,预防急性加重是治疗 COPD 的关键。

《GOLD 指南》(2011 年版)提出将患者按照 COPD 评估测试量表(CAT)评分、呼吸困难评估量表(mMRC)分级及疾病风险(肺功能、近 1 年急性加重史)分为 A、B、C、D 型,对不同分型患者制订药物治疗方案。2014 年版《GOLD 指南》对药物治疗方案作出了调整,推荐磷酸二酯酶-4(PDE-4)抑制剂作为第二选择方案,且在预防急性加重的药物选择中亦推荐使用该类药物,详见表 1。

表 1 《GOLD 指南》(2014 年版)中 COPD 药物治疗方案

患者类型	首选方案	第二方案	替代方案
A	SABA(pm)/SAMA(pm)	SABA+SAMA/LABA/LAMA	茶碱
B	LABA/LAMA	LABA+LABA	SABA/SABA+SAMA/ SAMA/茶碱
C	ICS+LABA/LAMA	LABA+LABA/LAMA+PDE-4 抑制剂/ LABA+PDE-4 抑制剂	SABA/SABA+ SAMA/SAMA/茶碱
D	LAMA/ICS+LABA/ICS+ LABA+LABA	ICS+LABA+LABA/ICS+LABA+ PDE-4 抑制剂/LAMA+PDE-4 抑制剂	羧甲基半胱氨酸/SABA/ SABA+SAMA/SAMA/茶碱

注: SABA: 短效 β_2 受体激动药; SAMA: 短效抗胆碱能药物; LABA: 长效 β_2 受体激动药; LAMA: 长效抗胆碱能药物; ICS: 吸入糖皮质激素

[16] 刘洁,刘昭前,刘英姿,等. β_1 肾上腺素受体与 CYP2D6 基因多态性对美托洛尔抗高血压治疗的药代动力学和药效学影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(10): 1 130.

[17] Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P₄₅₀ 2D6 and its clinical significance: Part I [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2009, 48(11): 689.

[18] Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RH, et al. Genetic variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower heart rate and blood pressure in beta-blocker users[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(1): 45.

[19] Voora D, Ginsburg GS. Clinical application of cardiovascular pharmacogenetics [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60

(1): 9.

[20] Dorfman R, Khayat Z, Sieminowski T, et al. Application of personalized medicine to chronic disease: a feasibility assessment[J]. *Clin Transl Med*, 2013, 2(1): 16.

[21] Bae JW, Choi CI, Lee HI, et al. Effects of CYP2C9*1/*3 and *1/*13 on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2012, 50(9): 683.

[22] Mörike K, Kivistö KT, Schaeffeler E, et al. Propafenone for the prevention of atrial tachyarrhythmias after cardiac surgery: a randomized, double-blind placebo-controlled trial[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, 84(1): 104.

[23] Cai WM, Xu J, Chen B, et al. Effect of CYP2D6*10 genotype on propafenone pharmacodynamics in Chinese patients with ventricular arrhythmia[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(11): 1 040.

* 博士研究生。研究方向:慢性阻塞性肺疾病。电话:028-85423331。E-mail:weijia08221@hotmail.com

通信作者:教授,博士生导师。研究方向:慢性阻塞性肺疾病与肺动脉高压基础与临床研究。电话:028-85423331。E-mail:chengdeyun@sohu.com

(收稿日期:2014-11-19 修回日期:2015-09-09)

(编辑:陶婷婷)

罗氟司特(Roflumilast)作为全球首个获准用于治疗COPD的新型选择性PDE-4抑制剂,具有广泛的抗炎作用,可减少急性加重次数,对以慢性咳嗽、咳痰为主要症状伴急性加重史的COPD亚型患者疗效较好,可减轻恶化风险^[5]。本文拟就罗氟司特治疗COPD的药效学、药动学、药物相互作用、临床有效性和安全性进行简要概述。

1 药效学

PDE-4是PDE的同工酶,主要表达于炎症细胞,如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、T淋巴细胞、巨噬细胞、气道上皮细胞、内皮细胞和纤维母细胞等。罗氟司特化学名称为:[3-环丙基甲氧基-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)苯甲酰胺],其活性代谢产物是高选择性PDE-4抑制剂,通过抑制细胞内环核苷酸(cAMP)水解为无活性的单磷酸甘氨酸(AMP),使cAMP在细胞内累积,激活蛋白激酶A,起到广泛的调节作用。罗氟司特及其活性代谢产物主要通过抑制多种炎症介质活性、诱导细胞凋亡、抑制白细胞活化、抑制细胞黏附因子的上调和表达、诱导具有抑制活性的细胞因子的生成[如白介素(IL)-6、核转录因子(NF)- κ B等]、诱导儿茶酚胺类物质和内源性激素的释放^[6]等机制发挥抗炎作用,可有效抑制炎症细胞聚集,降低肺泡灌洗液和肺组织中炎症因子前体水平,减少大鼠肺间质损伤^[7]。气道黏液高分泌是慢性支气管炎的重要病理特征之一。Milara J等^[8]的研究证明,罗氟司特可以阻止带纤毛的支气管上皮细胞的丢失,降低气道上皮细胞分泌主要黏液蛋白MUC5AC,阻止因暴露于香烟中引起的气道纤毛摆动频率下降。Martorana PA等^[9]的研究发现,罗氟司特不但可以减轻暴露香烟环境中7个月的小鼠肺气肿改变,而且可以防止暴露4个月后的小鼠肺气肿的进展。Hohlfeld JM等^[9]对37例健康受试者进行为期28 d的口服罗氟司特500 μ g/d或安慰剂治疗后予内毒素进行免疫诱导的研究发现,罗氟司特组的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞在气道的聚集明显减少,进一步证明了罗氟司特的抗炎作用。

2 药动学和药物相互作用

罗氟司特口服后在人体内吸收迅速,约1 h达到峰浓度(c_{max})。罗氟司特与其N-氧化物(RNO)的血浆蛋白结合百分率分别为99%和97%,口服罗氟司特500 μ g后生物利用度接近80%^[10]。罗氟司特主要通过肝脏代谢,进入机体后通过细胞色素P₄₅₀(CYP)、CYP3A4、CYP1A2代谢为RNO,其效力弱、效能强、半衰期长,约占罗氟司特活性的90%。单剂量给药后罗氟司特活性>90%;重复口服给药500 μ g后,两者的平均半衰期分别为17、30 h,主要与血浆蛋白结合通过尿液排出。罗氟司特有中/重度肝损伤,尚无肾损伤证据,尚无研究表明其与其他COPD治疗药物(如沙丁胺醇、布地奈德、福莫特罗、地高辛、华法林等)有相互作用,不推荐其与强CYP诱导剂(如利福平、苯巴比妥、苯妥英、卡马西平等)合用,与强CYP3A4和CYP1A2抑制剂(如酮康唑、琥乙红霉素、依诺沙星、西咪替丁等)合用时须减小剂量。

3 临床有效性和安全性

I期临床试验证明,罗氟司特单次口服给药的最大耐受剂量为1 000 μ g。Grootendorst DC等^[11]进行的一项双盲、交叉、对照研究中,38例COPD患者分别接受口服罗氟司特500 μ g/d或安慰剂治疗4周。结果显示,罗氟司特不仅可显著减少患者诱导痰中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞和嗜酸性粒细胞的绝对计数,还能降低炎症生物标志物如可溶性IL-8、嗜酸性

粒细胞趋化蛋白、中性粒细胞弹性蛋白酶水平。

Rabe KF等^[12]进行的一项为期24周的多中心、双盲、随机对照试验(M2-107),将1 141例中/重度COPD患者[1秒用力呼气容积(FEV1)30%~80%]随机分为罗氟司特250 μ g/d组($n=576$)、罗氟司特500 μ g/d组($n=555$)和安慰剂组($n=280$),观察指标为支气管扩张剂使用后FEV1(post-FEV1)、健康相关生活质量及COPD急性加重次数。结果显示,与安慰剂组比较,两罗氟司特组的post-FEV1均有显著改善,差异有统计学意义($P<0.01$);患者生活质量的圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分提高,COPD急性加重次数显著减少,但差异无统计学意义($P>0.05$)。对于极重度患者,罗氟司特在一定程度上可减少急性加重。

其后的两项随机、双盲、安慰剂对照试验M2-111^[13]和M2-112^[14]完成了对2 686例重/极重度的COPD患者(FEV1<50%预计值)的研究,研究对象分为罗氟司特500 μ g/d组和安慰剂组,主要疗效指标为FEV1较基线值的变化、SGRQ评分以及1年内急性加重次数。结果显示,罗氟司特组post-FEV1较安慰剂组提高,差异有统计学意义($P<0.01$);SGRQ评分增加,急性加重频率降低,差异无统计学意义($P>0.05$)。亚组分析显示,伴有慢性支气管炎、咳嗽咳痰症状评分较高或同时接受吸入型糖皮质激素治疗的中/重度COPD患者,罗氟司特可降低急性加重率,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,这些患者可以从治疗中获益。

Calverley PM等^[15]纳入了来自不同国家和地区人群共3 091例40岁以上重/极重度气流受限,并伴有慢性支气管炎症状,且入选前1年至少有1次急性加重史的COPD患者,随机分为罗氟司特500 μ g/d组($n=1 537$)和安慰剂组($n=1 554$),进行了为期52周的试验(M2-124和M2-125)。研究表明,与安慰剂组相比,罗氟司特组支气管扩张剂使用前FEV1(pre-FEV1)平均改善48 ml,差异有统计学意义($P<0.000 1$);中/重度COPD患者急性加重次数分别为每年1.14、1.37次/人,治疗组比对照组的急性加重次数降低了17%,差异有统计学意义($P=0.000 3$)。

Fabbri LM等^[16]为评价罗氟司特与其他长效支气管扩张剂联合使用的疗效,进行了两项双盲、多中心临床试验,观察已使用沙美特罗(M2-127)和噻托溴铵(M2-128)的中/重度COPD患者联合应用罗氟司特500 μ g/d治疗的疗效,共纳入1 676例40岁以上,烟龄 ≥ 10 年,post-FEV1占预计值40%~70%的中/重度COPD患者,随机分组并接受为期24周的罗氟司特或安慰剂治疗,观察pre-FEV1、post-FEV1、用力肺活量(FVC)、呼吸困难指数(TDI)评分、呼吸困难问卷(SOBQ)评分等。M2-127中,罗氟司特500 μ g/d+沙美特罗组的466例患者和安慰剂+沙美特罗组的467例患者相比,pre-FEV1和post-FEV1分别改善49 ml和60 ml。M2-128中,罗氟司特500 μ g/d+噻托溴铵组的371例患者和安慰剂+噻托溴铵组的372例患者相比,pre-FEV1和post-FEV1分别改善80 ml和81 ml,差异均有统计学意义($P<0.05$)。罗氟司特+噻托溴铵在改善呼吸困难、健康相关生活质量方面优于罗氟司特+沙美特罗,但在减少中/重度急性加重次数和延长至第1次急性加重的中位时间方面,罗氟司特+噻托溴铵组与安慰剂组相比,差异无统计学意义($P>0.05$);罗氟司特+沙美特罗治疗组与安慰剂组相比有明显优势,差异有统计学意义($P=0.031 5$)。结果可能与研究时间较短、无法有效观察急性加重发生率及纳入人群中含有中度

COPD患者有关。

以上研究主要集中在欧美人群,因此关于罗氟司特在亚洲人群中的有效性和安全性的研究很有必要。Zheng J等^[17]的一项纳入中国、马来西亚和印度的626例40~80岁重/极重度COPD的患者,进行为期24周的安慰剂对照、随机平行、双盲、多中心Ⅲ期临床试验结果发现,与安慰剂组相比,罗氟司特能显著改善pre-FEV1和post-FEV1水平,差异有统计学意义($P<0.0001$),其安全性和耐受性亚洲人群与欧洲人群相似。该研究显示,罗氟司特在亚洲人群的肺功能改善方面亦具有重要作用,且耐受较好,为重/极重度COPD患者的治疗展现了乐观的前景。

罗氟司特可改善肺功能,减少重/极重度COPD患者急性发作次数,尤其适用于有慢性支气管炎症状和频繁急性加重史患者的维持治疗。罗氟司特Ⅲ期临床试验中报道的发生率较高的不良反应是腹泻、体质量减轻、精神障碍(失眠、焦虑、抑郁和自杀行为)、呕吐、头痛、眩晕和食欲减退。Oba Y等^[18]和Yan JH等^[19]的研究显示,与安慰剂相比,罗氟司特治疗组发生胃肠道反应包括恶心、呕吐和食欲减退,神经系统症状包括头痛、眩晕和震颤,精神症状如失眠、焦虑,体质量下降等不良反应的频率较高,症状为轻/中度,发生在治疗的前期阶段,无需特殊处理,在继续治疗中逐渐消失。此外,其不良反应还包括上呼吸道感染、肺炎、急性支气管炎、高血压等,可能与cAMP升高、PDE-4D亚基的抑制作用有关,仍需进一步研究如何在保留或提高疗效的基础上提高药物选择性,减少不良反应。

4 结语

COPD临床表型复杂,传统的药物治疗效果有限。罗氟司特是经批准的在COPD治疗中唯一可以通过口服给药的PDE-4抑制剂,具有强大的抗炎作用和中等程度的支气管扩张作用,可以有效改善肺功能,显著降低中/重度COPD患者的平均恶化率,预防急性加重,尤其是在有重度急性加重风险的COPD患者的治疗应用上有广阔前景^[20]。罗氟司特的活性代谢产物RNO在体内可以逆转糖皮质激素依赖,单用或与糖皮质激素联用均能发挥强大的抗炎效应^[21],且不增加COPD患者严重不良心血管事件的发生率^[22]。因此,在充分评估患者严重程度和急性加重风险的基础上,罗氟司特联合支气管扩张剂治疗能使患者获益,但尚需进一步开展国际性、大规模、多中心综合临床研究来证实联合应用药物和复合制剂、双重抑制剂等能否提高疗效、减少药品不良反应等问题,为COPD的有效控制提供新途径。

参考文献

[1] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(11):442.

[2] Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2004, 364(9435):709.

[3] Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2007, 4(7):554.

[4] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbations frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease[J].

Thorax, 2002, 57(10):847.

[5] Tashkin DP. Roflumilast: the new orally active, selective phosphodiesterase-4 inhibitor, for the treatment of COPD[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(1):85.

[6] Hatzelmann A, Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 297(1):267.

[7] Martorana PA, Beume R, Lucattelli M, et al. Roflumilast fully prevents emphysema in mice chronically exposed to cigarette smoke[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(7):848.

[8] Milara J, Armengot M, Banuls P, et al. Roflumilast N-oxide, a PDE4 inhibitor, improves cilia motility and ciliated human bronchial cells compromised by cigarette smoke in vitro[J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(8):2243.

[9] Hohlfeld JM, Schoenfeld K, Lavae-Mokhtari M, et al. Roflumilast attenuates pulmonary inflammation upon segmental endotoxin challenge in healthy subjects: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21(4):616.

[10] Bethke TD, Lahu G. High absolute bioavailability of the new oral phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2011, 49(1):51.

[11] Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD[J]. *Thorax*, 2007, 62(12):1081.

[12] Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. Roflumilast—an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9485):563.

[13] Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(2):154.

[14] Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast: the importance of defining different subsets of patients with COPD[J]. *Respir Res*, 2011, 12:18.

[15] Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials[J]. *Lancet*, 2009, 374(9691):685.

[16] Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomized clinical trials[J]. *Lancet*, 2009, 374(9691):695.

[17] Zheng J, Yang J, Zhou X, et al. Roflumilast for the treatment of COPD in an Asian population: a randomized, double-blind, parallel-group study[J]. *Chest*, 2014, 145(1):44.

原发性肝癌发生机制及其治疗的研究进展

张金坤*,王燕燕#(三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院,湖北 宜昌 443003)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4171-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.50

摘要 目的:了解原发性肝癌的发生机制及其治疗的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对原发性肝癌的发病机制、诊断与分期及治疗的研究进展进行归纳、总结。结果:原发性肝癌发病机制复杂,组织病理学、细胞分子生物学以及影像学检测手段均被用来诊断早期肝癌,治疗方案应根据原发性肝癌分期来选择。结论:原发性肝癌的发病机制复杂,早期诊断困难,需实行个性化治疗并努力寻找多靶点药物的联合应用。

关键词 原发性肝癌;机制;诊断;分期;治疗

原发性肝癌(Primary liver cancer, PLC)简称肝癌,具有高发病率和死亡率的特点,是全球第五大常见的恶性肿瘤,居肿瘤致死原因第3位,全球每年有50多万人患有肝癌,其中一半以上在我国,且呈现明显上升趋势^[1]。我国《原发性肝癌诊疗规范》(2011年版)指出,肝癌包括肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管细胞癌(Intrahepatic cholangio-carcinoma, ICC)及肝细胞癌-肝内胆管细胞癌混合型等不同病理类型。其中,肝细胞癌较多见(约占90%)。本文就肝癌的发病机制、诊断与分期及治疗进展进行简要概述。

1 肝癌的发生机制

肝癌的发生是一个多因素累积的结果,其病因尚未完全清楚,主要与下列因素有关:(1)肝炎病毒:主要为乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV),特别是体内病毒感染与外界环境的共同作用^[2]。HBV的DNA和HCV的RNA是导致肝癌的主要原因^[3-4],患者血清的HBV表面抗体(HBsAg)与表面e抗体(HBeAg)与肝癌的发生密切相关^[5-6]。肝炎病毒的进一步恶化将导致肝纤维化,最终恶化为肝癌。(2)非病毒性因素:过度饮酒造成肝硬化后极易恶化为肝癌^[7];发霉食物中的较低剂量黄曲霉毒素(AFT)可使DNA遗传信息错误,导致基因突变而诱发肝癌;不洁饮水中的蓝绿藻类毒素污染也可诱导肝脏病变至肝癌。

肝癌的分子水平机制研究可能为肝癌的治疗提供新的尝试,是治疗肝癌的理论基础。由于肝脏特殊的生理特性,肝癌的分子机制较复杂,研究进展缓慢,现报道的主要包括:(1)原

癌基因激活与抑癌基因的失活^[8],常见的原癌基因主要包括N-ras和HBVx等^[9],抑癌基因主要包括p53、Rb、p21和PTEN^[10],原癌基因与抑癌基因在正常生理条件的体内保持动态平衡。(2)多种分子信号通路的异常活化:Wnt信号通路是目前肿瘤研究的热点通路,Wnt/ β -catenin信号通路异常活化可能会促进肝癌的发生^[11];Hedgehog信号通路在成熟的正常肝组织中不表达,但在肝癌细胞中却异常活跃地表达^[12];其他信号通路,如Notch信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、AKT信号通路以及外调节蛋白激酶(ERK)信号通路等,均为肝癌发生过程中重要的调控通路。(3)相关蛋白质表达:如,增殖细胞抗原和stathmin 1、14-3-3 γ 在肝癌细胞中高表达,同时肝脏的癌变可能与体内某些生长因子的异常表达有关。

2 肝癌的诊断与分期

肝脏具有特殊的生理结构及再生功能,其体积被破坏 \geq 80%才会产生代谢紊乱等症状,肝癌的早期诊断对其有效治疗尤为重要。血清甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein, AFP)和肝脏超声检查(Ultrasonography, US)为肝癌最普遍的监测、筛查指标,AFP在肝癌早期并不能得到有效检测,从而限制了应用^[13]。且AFP检测指标不能全面诊断所有的肝癌,有时需要借助于其他影像学检查,如电子计算机断层成像(CT)、磁共振(MRI)等来确诊^[14]。由于蛋白质组学及免疫组化相关学科的发展,多种有效的肝癌标记物被应用于临床,通过蛋白组学和免疫组化的联合诊断检测,可提高肝癌癌变检测诊断的准确性。

《原发性肝癌诊疗规范》(2011年版)中的巴塞罗那临床肝

- [18] Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2013, 7(1):13.
- [19] Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 27(1):83.

- [20] Tsung Y, Fain K, Boyd CM, et al. Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD[J]. *Thorax*, 2014, 69(7):616.
- [21] Milara J, Lluch J, Almudever P, et al. Roflumilast N-oxide reverses corticosteroid resistance in neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(2):314.
- [22] White WB, Cooke GE, Kowey PR, et al. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD[J]. *Chest*, 2013, 144(3):758.

*药师,硕士。研究方向:中西药物新剂型与新制剂。电话:0717-6486827。E-mail:yymzjk@163.com

#通信作者:主任药师,博士。研究方向:药理学。电话:0717-6486827。E-mail:wanggy1001@163.com

(收稿日期:2014-11-03 修回日期:2015-09-07)

(编辑:陶婷婷)