

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.19.019

3D-CRT 联合 DC-CIK 细胞治疗高原地区复发性小细胞肺癌的疗效观察

梁宏¹, 宋康², 南征³

(1. 青海大学医学院基础医学部, 西宁 810000; 2. 青海省人民医院糖尿病科, 西宁 810000;

3. 青海省第五人民医院肿瘤放疗科, 西宁 810000)

[摘要] **目的** 探讨三维适型放疗(3D-CRT)联合树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)回输治疗高原地区复发性小细胞肺癌(SCLC)的临床疗效,以及对血管内皮生长因子(VEGF)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)的影响。**方法** 选取 2012 年 5 月至 2014 年 4 月青海省第五人民医院肿瘤放疗科收治的复发性 SCLC 患者 85 例,按随机数字表法分为对照组(41 例)与观察组(44 例),分别给予单纯 3D-CRT 治疗,3D-CRT 联合 DC-CIK 细胞治疗,比较两组的疗效、不良反应发生率、治疗前后 VEGF 及 NSE 水平,并观察治疗前后两组各项肝、肾功能指标变化。**结果** 观察组的有效率(65.9%)及疾病控制率(79.5%)均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗 4、8 周后,血清 VEGF、NSE 水平及疼痛评分均下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗 8 周后,观察组 VEGF、NSE 水平及疼痛评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组各项不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗前及治疗后各项肝、肾功能指标水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 3D-CRT 联合 DC-CIK 细胞生物治疗高原地区复发性 SCLC 的疗效更明显,且对放(化)疗不良反应及肝、肾功能无明显影响。

[关键词] 小细胞肺癌;三维适形放疗;树突状细胞;细胞因子诱导的杀伤细胞**[中图分类号]** R734.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)19-2652-03

Observation on effect of 3D-CRT combined with DC-CIK cell in treatment of recurrent small cell carcinoma in high altitude regions

Liang Hong¹, Song Kang², Nan Zheng³

(1. Department of Basic Medicine, Medical College of Qinghai University, Xining, Qinghai 810000, China;

2. Department of Diabetes, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China;

3. Department of Tumor Radiotherapy, Qinghai Provincial Fifth People's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of 3-dimensional conformal radiotherapy(3D-CRT) combined with dendritic cell-cytokine induced kill (DC-CIK) cell in the treatment of recurrent small cell lung carcinoma(SCLC) in high altitude regions, and its influence on VEGF and NSE. **Methods** Eighty-five patients with recurrent SCLC in the tumor radiotherapy department of the Qinghai Provincial Fifth People's Hospital from May 2012 to April 2014 were selected and divided into the control group(41 cases) and observation group(44 cases) according to the random number table. The two groups were respectively treated by 3D-CRT treatment and 3D-CRT combined with DC-CIK treatment cell. The curative effect, incidence rate of adverse reactions, levels of VEGF and NSE, changes of liver and renal function indexes in the two groups were compared before and after treatment. **Results** The effective rate and sickness control rate of the observation group were 65.9% and 79.5% respectively, which were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The levels of serum EGF and NSE, and pain score at 4, 8 weeks after treatment were decreased, the differences were statistically significant($P < 0.05$). The levels of VEGF and NSE, and pain score at 8 weeks after treatment in the observation group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the two groups had no statistically significant differences after treatment($P > 0.05$). The levels of liver and renal function indexes had no statistically significant differences between before and after treatment($P > 0.05$). **Conclusion** 3D-CRT combined with DC-CIK cell in the treatment of recurrent SCLC in high altitude regions has more obvious curative effect, moreover has no obvious influence on radiotherapeutic adverse reactions, and liver and renal functions.

[Key words] small cell carcinoma; 3-d conformal radiotherapy; dendritic cell; cytokine induced kill cell

目前,全球肺癌的新发病例每年超过 120 万,其中 75%~80% 为非小细胞癌,而小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)所占百分比从 20%~25% 下降至目前的 15% 左右。SCLC 由于其生物学特征、临床表现及治疗方法的不同而被单独列出,按照美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的 SCLC 临床指南, SCLC 一线化疗采用依托泊苷联合顺铂(EP)方案,有效率达 60%~70%,但大多数患者会出现复发或转移,且复发后大多耐药^[1]。目前,二线治疗药物众多,疗效低,尚无统一的治疗方案。此外,复发性 SCLC 的临床疗效仍不尽人意,且各种治疗的不良反应是人们

关注的焦点。同时,近年来研究显示,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与肺癌的预后及转归关系密切^[2-3],但单一肿瘤标志物的测定对肺癌的诊断及预后仍有不少局限性。研究提示,肺癌的发生、发展与免疫失衡密切相关,免疫生物治疗作为一种新的治疗手段近年来备受关注^[4-6]。细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer cells, CIK)具有强大的体外增殖能力、高杀伤活性及低不良反应等特征。因此,本研究通过对 85 例复发 SCLC 患者的放疗和 CIK 细胞回输治疗结果进行分析,观察客观缓解率、主要不良反应及疗效,分析不同治疗模式对预后的影响,从而为临床

选择标准治疗方案提供依据。此外,本研究探讨了 SCLC 中 VEGF 及神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 表达与肿瘤治疗的相关性,为肿瘤的靶向治疗研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 5 月至 2014 年 4 月青海省第五人民医院肿瘤放疗科收治的 SCLC 患者 85 例,所有患者均长期(≥ 20 年)居住于高原地区(海拔高度大于或等于 2 700 m),均经病理学或细胞学检查证实为 SCLC,既往均接受 EP 方案化疗,均未接受局部放疗及生物治疗,复发时影像学 CT 均提示可见复发病灶,且经胸部、腹部 CT 及全身骨扫描证实无远处转移,预计生存期大于或等于 5 个月,Karnofsky 体力状况评分(KPS)大于或等于 80 分,治疗前无明显肝、肾功能损伤,白细胞计数大于 $3.5 \times 10^9/L$,血小板计数大于 $90 \times 10^9/L$ 。本研究方案获医院伦理委员会批准,受试者均签署书面知情同意书。将纳入的所有患者按随机数字表法分为对照组(41 例)与观察组(44 例)。两组治疗前性别、年龄、病程、疼痛评分、肿瘤体积等一般资料,以及复发部位及 TNM 分期比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予三维适形放疗(three dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT),具体如下:3D-CRT 采用热塑膜固定体位,CT 模拟扫描定位,3D-CRT 计划系统进行图像数字化传输、三维重建,勾画大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)包括原发病灶及转移淋巴结,将 GTV 均匀外扩 6~8 mm 为临床靶区(clinic tumor volume, CTV),CTV 外扩 5 mm 左右为计划靶区(planning target volume, PTV)。照射野包括原发灶、转移淋巴结及相应淋巴引流区的亚临床灶。观察组:细胞采集与 CIK 培养均由青海省第五人民医院细胞生物治疗中心完成;在 3D-CRT 治疗的同时,同步给予树突状细胞-细胞因子诱导的杀伤细胞(DC-CIK)细胞回输,患者均接受 4 个疗程的细胞回输,每个疗程间隔 14 d,DC-CIK 细胞回输前 30 min 给予盐酸异丙嗪 25 mg 肌肉注射,回输过程如有不适,及时对症处理。两组患者治疗期间每周至少复查血象 1 次,根据白细胞下降程度决定是否使用重组人粒细胞集落刺激因子,根据血小板下降程度决定是否使用重组人白细胞介素-11,并定期监测肝、肾功能及电解质等。治疗完成后通过复查胸部 X 线片、胸部 CT、磁共振成像(MRI)或核素

骨扫描等判断效果。

1.2.2 血清标本的采集 禁食 12 h,晨起空腹抽取肘静脉血 5 mL,立即加入预冷的乙二胺四乙酸(EDTA)促凝管,静置 2 h,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,置于-80 °C 冰箱待检。

1.2.3 VEGF 的检测 采用酶联免疫吸附试验检测 VEGF 水平,试剂盒由广东深圳新博盛生物科技有限公司提供。按试剂盒说明书进行操作,用采用德国 Bio-Rad Model550 酶标仪进行测定,检测波长为 450 nm。在标准坐标纸上手工绘制标准曲线,以标准品浓度为横坐标,吸光度值(A 值)作纵坐标,以平滑线连接各标准品的坐标点,通过标本 450 nm 处的吸光度值(A_{450} 值)在标准曲线上查出 VEGF 浓度。

1.2.4 其他相关指标的检测 (1)NSE、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)等均采用德国罗氏 Cobas 8000 型全自动生化分析仪(501 或者 601 模块)进行检测。(2)血常规监测:白细胞、红细胞及血小板计数,均采用日本 Sysmex XT-2000i 全自动全血分析仪。

1.2.5 疗效评价 按 2011 年 WHO 实体瘤疗效评价标准分为:完全缓解(CR),肿瘤病灶完全消失,并维持不少于 28 d;部分缓解(PR),肿瘤病灶的最大直径及其最大垂直横径的乘积缩小大于或等于 50%,并维持不少于 28 d;稳定(SD),肿瘤病灶体积减少小于 50%或增大小于 25%,无新病灶出现,并维持不少于 28 d;进展(PD),肿瘤病灶体积增加大于或等于 25%或新病灶出现。有效率(RR)=(CR+PR)/患者总例数 $\times 100\%$,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/患者总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 VEGF 水平比较 两组资料经过重复测量的方差分析发现,治疗 4、8 周后两组患者 VEGF 及 NSE 水平均下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 4 周后两组患者 VEGF 及 NSE 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 8 周后,观察组患者 VEGF 及 NSE 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组治疗前一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n/n</i>)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程($\bar{x} \pm s$, 年)	疼痛评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	肿瘤体积 ($\bar{x} \pm s$, mm ³)	体表面积($\bar{x} \pm s$, m ²)
对照组	41	23/18	53.20 \pm 10.31	4.33 \pm 1.21	5.33 \pm 1.75	29 781.01 \pm 21 365.00	1.77 \pm 0.47
观察组	44	20/24	54.27 \pm 8.71	5.60 \pm 1.28	5.67 \pm 1.63	30 671.03 \pm 20 476.00	1.83 \pm 0.40
<i>t</i> / χ^2		0.583	-0.306	-1.758	-1.189	-1.427	-0.172
<i>P</i>		0.445	0.762	0.109	0.652	0.156	0.864

表 2 两组患者治疗前后 VEGF 及 NSE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF(ng/mL)			NSE(ng/mL)		
		治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后
对照组	41	3.91 \pm 1.05	2.18 \pm 0.95*	1.61 \pm 0.45*#	57.5 \pm 7.8	31.0 \pm 7.1*	20.1 \pm 5.7*#
观察组	44	4.34 \pm 1.03	2.54 \pm 0.83*	1.37 \pm 0.57*# Δ	60.7 \pm 7.7	33.2 \pm 8.3*	17.1 \pm 4.9*# Δ

*: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; #: $P < 0.05$, 与同组治疗 4 周后比较; Δ : $P < 0.05$, 与对照组治疗 8 周后比较。

2.2 两组治疗前后疼痛评分比较 两组资料经过重复测量的方差分析发现,与治疗前比较,治疗 4、8 周后两组患者疼痛评分均下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 4 周后两组患者疼痛评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 8 周后,观察组患者疼痛评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后疼痛评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后
对照组	41	5.33±1.75	4.33±1.75*	1.63±0.14*#
观察组	44	5.67±1.63	3.83±1.48*	1.07±0.18*#△

*: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; #: $P < 0.05$, 与同组治疗 4 周后比较; △: $P < 0.05$, 与对照组治疗 8 周后比较。

2.3 两组治疗后 RR 及 DCR 比较 观察组 RR 及 DCR 均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组治疗后不良反应发生率比较 两组各种不良反应的

发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 两组治疗前后各项肝、肾功能指标水平比较 两组治疗前及治疗后各项肝、肾功能指标水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 6。

表 4 两组患者临床疗效比较

组别	n	疾病控制患者例数(n)		RR(%)	DCR(%)
		CR+PR	SD		
对照组	41	23	5	56.1	68.3
观察组	44	29	6	65.9*	79.5*

*: $P < 0.05$, 与对照组比较。

表 5 两组治疗后不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	放射性肺炎	放射性食管炎	骨髓抑制	心脏损伤
对照组	41	4(9.8)	2(4.9)	20(48.8)	1(2.4)
观察组	44	5(11.4)	3(6.8)	23(52.3)	1(2.3)
χ^2		0.058	0.144	0.104	0.003
P		0.810	0.704	0.748	0.960

表 6 两组治疗前后各项肝、肾功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

检测指标	对照组(n=41)					观察组(n=44)				
	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	F	P	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后	F	P
ALT(U/L)	30.00±13.65	31.60±11.84	29.60±13.00	0.035	0.965	28.60±10.21	31.40±9.83	29.40±8.11	0.117	0.891
AST(U/L)	20.60±10.01	21.80±5.54	21.00±6.56	0.032	0.968	22.60±6.50	21.40±4.62	19.00±3.94	0.637	0.546
GGT(U/L)	28.00±17.79	36.20±19.61	35.70±16.51	0.662	0.534	32.20±15.48	37.20±19.01	41.40±18.77	0.334	0.7233
ALP(U/L)	63.20±16.78	80.20±28.60	70.00±13.17	0.862	0.447	71.60±13.50	78.00±18.42	72.00±12.46	0.285	0.757
BUN(mmol/L)	5.83±0.23	5.95±0.38	4.54±0.10	1.975	0.181	7.39±0.52	6.98±0.53	6.80±0.06	0.196	0.825
Scr(μ mol/L)	77.47±12.65	73.60±10.74	73.00±15.32	0.181	0.983	74.82±12.79	78.66±11.27	80.00±10.74	0.078	0.925

3 讨论

SCLC 作为肺癌的一种未分化癌,其恶性程度较高、生物学行为恶劣、预后较差,容易复发和转移^[7],因此治疗 SCLC 成为一个棘手问题,尤以复发性 SCLC 的治疗最为突出。国内外关于 SCLC 二线治疗的研究报道更是众说纷纭。目前,有关 SCLC 二线治疗的研究多数以单一用药或联合化疗为主,但治疗效果不是很满意。20 世纪有研究报道,紫杉醇、伊立替康等药物对 SCLC 的治疗有效率不超过 30%^[8-9]。

随着分子生物学的发展和人类基因组学的重大突破,人们已注意到肿瘤机体某些基因功能的异常是影响其生物学活性的根本因素。国内研究表明,VEGF 作为一种高度特异和高效的血管调控因子已被公认与肿瘤的发生、发展息息相关;国外亦有文献报道,VEGF 高表达提示患者预后较差^[10]。同时,NSE 是神经源性细胞分泌的一种蛋白酶,血清 NSE 水平已作为 SCLC 的肿瘤标记物之一被人们所研究。有研究报道,血清 NSE 水平升高对肺癌的诊断、疗效评价和预后判断等方面也有重要作用^[11-12]。此外,NSE 在预测 SCLC 复发方面一直都是很好的指标,Pinson 等^[13]报道,复发患者血清 NSE 水平由复发前的 6.5 ng/mL 升高到复发后的 51.9 ng/mL。

目前,3D-CRT 技术已被广泛应用于肿瘤的临床治疗,为 SCLC 的治疗提供了新思路。但国内外学者大多认为,仍宜采用联合化疗。Simon 等^[14]认为,对 SCLC 的治疗应以化疗联合放疗为主,但治愈率仅 20% 左右,而且仅针对局限性 SCLC,对复发性肺癌更是意见不一,甚至束手无策。本研究以长期(≥ 20 年)居住于高原地区(海拔高度大于或等于 2 700 m)的复发性 SCLC 患者为研究对象,观察组采用 3D-CRT 联合 DC-CIK 细胞生物治疗,其有效率(65.9%)及疾病控制率(79.5%)均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且观察组患者治

疗后疼痛评分下降比对照组更明显。本研究还发现,观察组患者治疗 4、8 周后,血清 VEGF、NSE 水平均下降($P < 0.05$)。说明观察组的治疗模式不仅在临床症状改善上取得明显效果,而且在分子水平也发挥了作用,比单纯 3D-CRT 更具有说服力。此外,观察组发生放射性肺炎 5 例、放射性食管炎 3 例、骨髓抑制 23 例、心脏损伤 1 例,两组各项不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。通过监测两组患者治疗前及治疗后 4、8 周各项肝、肾功能指标发现,两组治疗前及治疗后各项肝、肾功能指标水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,笔者推测在高原地区 3D-CRT 联合 DC-CIK 细胞生物治疗复发性 SCLC 的疗效更优,且对放疗的不良影响无明显影响,具有一定的研究价值和临床意义。

参考文献

- [1] Bettington CS, Tripcony L, Bryant G. A retrospective analysis of survival outcomes for two different radiotherapy fractionation schedules given in the same overall time for limited stage small cell lung cancer[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2013, 57(1):105-112.
- [2] Alevizakos M, Kaltsas S, Syrigos KN. The VEGF pathway in lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 72(6):1169-1181.
- [3] Tanaka F, Ishikawa S, Yanagihara K, et al. Expression of angiopoietins and its clinical significance in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Res, 2002, 62(23):7124-7129.
- [4] Yamaguchi Y, Ohshita A, Kawabuchi Y, et al. Adoptive immunotherapy of cancer using activated(下转第 2657 页)

语言能力下降,这与既往相关研究结果相符。Gale 等^[1]在对 OSAS 并发及未并发低氧血症患者的对照研究中发现,并发低氧血症者的认知功能障碍发生率及严重程度均明显高于未并发者,尤其是语言掌握能力等,同时夜间缺氧越严重病情也越严重。这可能与缺氧导致的大脑皮层额叶和颞叶某些与语言相关的区域受损有关。长期存在的低氧血症还可慢性活化脑胶质细胞,使之分泌 S-100 β 蛋白,而对患者的认知功能产生影响。除低氧血症外,睡眠结构异常如睡眠片段化,也被认为是引发认知功能障碍的原因之一。Ayalon 等^[10]通过观察 OSAS 患者的持续注意力发现,其扣带回和额顶叶皮质激活程度减弱,而且大脑皮质激活程度和反应时间均与微觉醒指数明显相关。此外脑血流动力学异常及相关的生化代谢紊乱等可能也与 OSAS 患者的认知障碍有关^[11-12]。

Pearson 相关性分析还表明,MoCA 总分与 GFR 水平呈正相关,与血清肌酐水平呈负相关,可推断 CRF 患者的肾小球滤过率及血清肌酐水平与认知功能有关。国内外一些研究表明,CRF 患者的认知功能损伤主要表现为注意力不集中、定向力减退、表情淡漠、警觉能力下降、记忆力减退或近期记忆力丧失、反应迟钝等,并且肾功能衰退越严重这种损伤也越严重。其发病机制可能为:肌酐、尿素氮、胍类物质等由于肾小球滤过率下降,而在体内滞留蓄积,这些物质在水中可分解为氨、二氧化碳和氰酸盐,蛋白质与氰酸盐结合产生氨基甲酰衍生物,因此其三级结构被重构,从而酶的活性被抑制、细胞结构被破坏,引起外周和中枢神经系统功能障碍。除此之外,肌酐、尿素氮、胍类物质还可抑制氧和葡萄糖被组织细胞摄取、利用,缩短细胞的寿命,从而引起认知功能障碍。

综上所述,与不伴有 OSAS 的 CRF 患者相比,CRF 并发 OSAS 患者更易出现认知功能损伤,且与其严重程度相关。当然本研究样本量较小,结果尚需要大样本研究证实。使用 MoCA 对 CRF、OSAS 患者的认知功能进行测试,可提早发现患者的认知功能损伤,为临床进行早期防控及治疗提供依据。

参考文献

[1] Gale SD, Hopkins RO. Effects of hypoxia on the brain: neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea autologous lymphocytes-current status and new strategies [J]. Hum Cell, 2003, 16(4): 183-189.

[5] 王琦,任秀宝,蒋敬庭,等. 肿瘤免疫细胞治疗临床转化的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(3): 375-380.

[6] 韩锁利. DC-CIK 联合 EP 方案治疗广泛期小细胞肺癌疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(10): 1923-1924.

[7] Colaco RJ, Huh S, Nichols RC, et al. Dosimetric rationale and early experience at UFPT1 of thoracic proton therapy and chemotherapy in limited-stage small cell lung cancer [J]. Acta Oncol, 2013, 52(3): 506-513.

[8] Andersen M, Kristjansen PE, Hansen HH. Seconded line chemotherapy in small cell lung cancer[J]. Cancer Treat Rev, 1990, 17(4): 427-436.

[9] Kelly K. New chemotherapy agents for small cell lung cancer[J]. Chest, 2000, 117(4 Suppl 1): 156S-162S.

[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2004, 10(1): 60-71.

[2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1934-1935.

[3] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 柳州医学, 2012, 35(3): 162-165.

[4] 晋发, 施敏骅, 徐迅, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与认知功能[J]. 江苏医药, 2009, 35(9): 1040-1041.

[5] Miskowicz I, Klawe JJ, Tafil-Klawe M, et al. Prevalence of sleep apnea syndrome in hemodialyzed patients with end-stage renal disease [J]. J Physiol Pharmacol, 2006, 57 (Suppl 4): 207-211.

[6] Aloia MS, Illiczyk N, Di Dio P, et al. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea[J]. J Psychosom Res, 2003, 54(1): 71-76.

[7] Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP)[J]. Brain Res Bull, 2003, 61(1): 87-92.

[8] Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, et al. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea[J]. Eur Respir J, 2005, 25(1): 69-74.

[9] Tsai JC. Neurological and neurobehavioral sequelae of obstructive sleep apnea [J]. Neuro Rehabilitation, 2010, 26 (1): 85-94.

[10] Ayalon L, Ancoli-Israel S, Drummond SP. Altered brain activation during response inhibition in obstructive sleep apnea[J]. J Sleep Res, 2009, 18(2): 204-208.

[11] 郑庆, 杨宇. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与认知功能障碍及痴呆[J]. 中国老年学杂志, 2008, 12(23): 2392-2394.

[12] Nobili L, Schiavi G, Bozano E, et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2000, 22(1): 21-27.

(收稿日期: 2016-01-19 修回日期: 2016-03-27)

(上接第 2654 页)

[10] Zhan P, Wang J, Lv XJ, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with lung cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(9): 1094-1103.

[11] 张丽君, 齐为民. 神经元特异性烯醇化酶与小细胞肺癌研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2001, 28(2): 136-138.

[12] 李岱容. 应用 ROC 曲线评价神经元特异性烯醇化酶对肺癌诊断的意义[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(2): 198-200.

[13] Pinson P, Joos G, Watrion P, et al. Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of small-cell lung cancer [J]. Respiration, 1997, 64 (1): 102-107.

[14] Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer [J]. Chest, 2003, 123(Suppl 1): 259S-271S.

(收稿日期: 2016-01-24 修回日期: 2016-04-08)