

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.16.015

## 局部晚期直肠癌术前与术后放化疗对比研究\*

程 婵<sup>1</sup>, 金 珊<sup>2</sup>, 彭 雯<sup>2</sup>, 蒋 莹<sup>2</sup>, 思雪莹<sup>2</sup>, 罗 旻<sup>2</sup>, 倪婷婷<sup>2</sup>, 谭诗生<sup>2Δ</sup>

(1. 贵州医科大学, 贵阳 550001; 2. 贵州省人民医院肿瘤科, 贵阳 550002)

**[摘要]** **目的** 比较术前及术后放化疗在局部晚期直肠癌患者的治疗效果。**方法** 回顾性分析贵州省人民医院 2011—2016 年收治的 76 例局部晚期直肠癌患者临床资料。其中, 术前放化疗加手术治疗共 30 例(A 组), 5 例同步放化疗期间联合贝伐单抗靶向治疗; 术后辅助放化疗 46 例(B 组)。A、B 两组患者均采用适形调强放疗技术(IMRT), 靶区中位剂量 50.4 Gy(45.0~55.8 Gy), 中位放疗次数 26 次(24~28 次), 放疗日口服卡培他滨片 825 mg/m<sup>2</sup>, 每天 2 次。比较两组患者的临床资料和随访结果。**结果** A、B 两组患者 5 年无瘤生存率分别为 66.7%、57.7%, 5 年总生存率分别为 81.8%、73.0%, 差异均无统计学意义( $P=0.599, 0.489$ )。肿瘤位于腹膜反折以下保肛率分别为 56.52%、25.00%, 差异有统计学意义( $P=0.045$ )。A 组患者术前临床分期与术后病理分期比较, 总降期率 86.6%, 病理学完全缓解 3 例。**结论** 局部晚期直肠癌患者行术前放化疗可使肿瘤降期, 一定程度上提高保肛率及局控率, 而术后并发症发生率并未增加。术前放化疗联合贝伐单抗靶向治疗可能提高患者降期效果。

**[关键词]** 局部晚期直肠肿瘤; 术前放化疗; 术后放化疗; 贝伐单抗**[中图分类号]** R735.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)16-2173-04

### Comparison of the therapeutic effect of preoperative and postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer\*

CHENG Chan<sup>1</sup>, JIN Shan<sup>2</sup>, PENG Wen<sup>2</sup>, JIANG Ying<sup>2</sup>, SI Xueying<sup>2</sup>,  
LUO Wen<sup>2</sup>, NI Tingting<sup>2</sup>, TAN Shisheng<sup>2Δ</sup>

(1. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China; 2. Department of Oncology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the therapeutic effect of preoperative chemoradiotherapy or postoperative adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. **Methods** The clinical data of 76 patients with locally advanced rectal cancer from 2011 to 2016 in Guizhou Provincial People's Hospital were retrospectively analysed. A total of 30 cases received preoperative chemoradiotherapy (group A), 5 of them received concurrent chemoradiotherapy combined with bevacizumab target treatment. The other 46 cases (group B) were given post-operative adjuvant chemoradiotherapy. Both group A and group B were treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT). The chemoradiotherapy regime was as follows: the median of target volume dose was 50.4 Gy (45.0—55.8 Gy); the median of chemotherapy sessions was 26 times (24—28 times). Capecitabine tablets (825 mg/m<sup>2</sup>, twice a day) were also given on the date of chemotherapy. The clinical data and follow-up results of all patients were compared between the two groups. **Results** The five-year disease free survival rates of group A and group B were 66.7% and 57.7%, respectively; and the five-year overall survival rates of group A and group B were 81.8% and 73.0%, respectively, no statistically significant difference was found between the two groups ( $P=0.599, 0.489$ ). The anus-preserving rates of patients with tumor below peritoneal reflection in group A and group B were 56.52% and 25.00%, there was statistically significant difference ( $P=0.045$ ). In the group A, 86.6% patients resulted in down-staging, including 3 cases with complete pathologic response. **Conclusion** Preoperative chemotherapy could down tumor stage and improve rates of anal preservation and local control without increasing possibility of postoperative complications. Preoperative chemotherapy in combination with bevacizumab target treatment may be more effective in lowering tumor stage.

**[Key words]** locally advanced rectal neoplasms; preoperative chemoradiotherapy; postoperative chemoradiotherapy; bevacizumab

\* 基金项目: 吴阶平基金会项目(320.6750.13321)。 作者简介: 程婵(1992—), 在读硕士, 主要从事消化道肿瘤的放疗化疗研究。

Δ 通信作者, E-mail: tssh18018@126.com。

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,据最新统计资料显示,结直肠癌的男女性发病率分别位居第 3、2 位,病死率分别为第 4、5 位<sup>[1]</sup>。我国统计资料显示,结直肠癌的发病率及病死率在逐年上升<sup>[2]</sup>。在治疗方面,根治切除术后行辅助放化疗(chemoradiotherapy, CRT)治疗提高了局部晚期直肠癌患者局控率及总生存率(overall survival, OS)<sup>[3]</sup>。近年来,不断有研究积极寻找局部晚期直肠癌更有效的治疗方式<sup>[4]</sup>,而术前新辅助 CRT(neoadjuvant CRT, nCRT)较术后 CRT 能更好地提高术后病理缓解率、局控率及保肛率已不断被证实<sup>[5]</sup>。目前,术前 CRT 已被作为局部晚期直肠癌的标准治疗方式。研究认为,术前 CRT 治疗后,原发肿瘤降期、淋巴结受累情况、术后病理缓解率是患者生存及复发相关的临床病理因素<sup>[6]</sup>,但在提高远期生存率方面并无明显优势<sup>[4-5]</sup>。本研究笔者将近年来临床实践中的治疗病例进行阶段性总结,评估局部晚期直肠癌术前与术后 CRT 治疗前后 TNM 分期、不良反应、保肛率、局部控制率,以及无疾病生存时间(disease-free survival, DFS)、OS,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析贵州省人民医院胃肠外科及肿瘤内科 2011—2016 年收治的 76 例局部晚期直肠癌患者的临床资料。行术前 CRT 患者 30 例(A 组),其中 5 例同时联合贝伐单抗靶向治疗,中位年龄 54 岁(25~74 岁);行术后 CRT 患者 46 例(B 组),中位年龄 56 岁(27~72 岁)。纳入标准:经病理学明确诊断为直肠癌,临床或病理分期为局部晚期(T<sub>3</sub> 或 T<sub>4</sub>);治疗前无任何化疗、放疗史;除外远处转移及合并其他恶性肿瘤病史者。患者的一般临床资料见表 1。A 组肿瘤靠近肛门边缘的比例高于 B 组(76.7% vs. 54.3%,  $P=0.049$ )。本研究经贵州省人民医院医学伦理委员会审批同意。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** (1)A 组:术前放化疗+手术,采用适形调强放疗技术(IMRT)进行放疗,靶区中位总剂量为 50.4 Gy(45.0~55.8 Gy),中位放疗次数为 26 次(24~28 次),放疗日同时口服卡培他滨片 825 mg/m<sup>2</sup>,每天 2 次同期化疗,其中 5 例患者放化疗期间予以贝伐单抗靶向治疗,贝伐单抗注射液每次 5 mg/kg(2 周),放疗期间使用,共 4~5 次。放化疗完成后 6~8 周行直肠癌根治术[全直肠系膜切除术(TME)],术后予 4~8 个周期以 5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础的辅助化疗。(2)B 组:手术+术后辅助放化疗,放疗靶区中位总剂量为 50.4 Gy(41.4~60.4 Gy),中位放疗次数 28 次(23~30 次)。放化疗结束后予 4~8 个周期以 5-FU 为基础的辅助化疗。

**1.2.2 疗效评价** 按实体瘤治疗疗效评价标准(RECIST)指南 1.1 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、

疾病进展(PD)、病变稳定(SD);不良反应以美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC)3.0 版评价,不良反应分为 0~4 级。术前根据 CT、磁共振成像(MRI)、直肠镜肛门指检等综合检查结果评估直肠肿块和淋巴结转移情况;术后根据大体标本肉眼和镜下组织学检查进行判定。

**1.2.3 随访** 随访内容包括查体、胸腹部 CT、盆腔 MRI、肿瘤标记物及血、尿、便常规。完成治疗后第 1 年内每隔 3 个月复查 1 次。第 2、3 年内每隔 3~6 个月复查 1 次,之后每隔 6 个月复查 1 次。

表 1 A、B 两组患者基线临床资料比较[n(%)]

临床资料	A 组(n=30)	B 组(n=46)	P
年龄(岁)			0.907
0~50	11(36.7)	15(32.6)	
>50	19(63.3)	31(67.4)	
性别			0.318
男	21(70.0)	27(58.7)	
女	9(30.0)	19(41.3)	
病理类型(腺癌)			0.153
管状	10(33.3)	14(30.4)	
黏液	15(50.0)	30(65.2)	
乳头状	5(16.7)	2(4.35)	
T 分期			0.513
T <sub>3</sub>	14(46.7)	25(54.3)	
T <sub>4</sub>	16(53.3)	21(45.7)	
淋巴结转移			0.300
有	16(53.3)	30(65.2)	
无	14(46.7)	16(34.8)	
肿瘤距肛门距离(cm)			0.049
0~7	23(76.7)	25(54.3)	
>7	7(23.3)	21(45.7)	

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS17.0 进行统计分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,无瘤生存率计算采用 Kaplan-Meier 法,并且进行 Logrank 检验,以 Cox 比例风险模型进行多因素分析;以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 手术方式及保肛率** 两组患者均完成手术及辅助治疗。A 组行腹会阴联合直肠根治术(Miles)8 例;直肠低位前切除术(Dixon)19 例;经腹直肠癌切除术,远端造口,近端封闭术(Hartman)术 3 例。B 组行 Miles 22 例,Dixon 21 例,Hartman 3 例。A、B 两组保肛率分别为 63.33%(19/30)、45.65%(21/46),差异无统计学意义( $\chi^2=2.277, P=0.131$ );肿瘤位于腹膜反折以下的患者保肛率分别为 56.52%(13/23)、25.00%(7/25),差异有统计学意义( $\chi^2=4.009, P=0.045$ )。

**2.2 围术期并发症** 两组患者均完成手术治疗,术

后 30 d 无死亡患者。A 组 1 例出现吻合口瘘,1 例出现吻合口出血,1 例出现伤口感染迁延不愈,2 例粘连性肠梗阻。A 组中 5 例联合使用贝伐珠的患者,无 1 例出现术后并发症。B 组患者 2 例吻合口出血,2 例术后伤口感染,2 例粘连性肠梗阻。A、B 两组术后并发症发生率分别为 16.7% (5/30)、13.0% (6/46),差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.193, P=0.661$ )。

**2.3 肿瘤标志物水平及同步放化疗不良反应** 两组患者放化疗不良反应主要为放射性皮炎、消化道反应、骨髓抑制等。1~2 度不良反应发生率: A 组 53.3% (16/30), B 组 45.6% (21/46), 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.429, P=0.513$ ); 3~4 度不良反应发生率: A 组 6.67% (2/30), B 组 6.52% (3/46), 差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.001, P=0.980$ )。A 组中联合使用贝伐珠靶向治疗的 5 例患者, 1 例出现 1 度消化道反应, 1 例出现 1 度骨髓抑制。

**2.4 术前放化疗降期效果** A 组 30 例患者新辅助治疗后均接受手术治疗, 术前临床分期及术后病理分期比较, 见表 2。肿瘤原发病灶分期(T 分期)降期、不变、升期比率分别为 53.3% (16/30)、43.4% (13/30)、3.3% (1/30), 区域淋巴结受累情况分期(N 分期)降期、不变、升期比率分别为 30.0% (9/30)、56.6% (17/30)、13.3% (4/30)。总降期率为 86.6% (26/30)。术后病理学证实病理学完全缓解(pCR) 3 例(10.0%); yp T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub> 7 例(23.3%); ypT<sub>3</sub>N<sub>0</sub> 7 例(23.3%); ypT<sub>4</sub>N<sub>0</sub> 2 例(6.6%); 其中 5 例术前贝伐珠靶向治疗+同步放化疗患者共 4 例降期, 其中 2 例达 pCR, 1 例分期未变。5 例患者术前临床分期及术后病理分期, 见表 3。

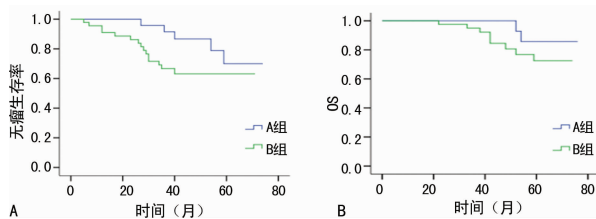
表 2 A 组术前临床分期与术后病理分期

分期	术前临床分期(例)	术后病理分期(例)
T <sub>0</sub> N <sub>0</sub>	0	3
T <sub>1</sub> N <sub>0</sub>	0	0
T <sub>2</sub> N <sub>0</sub>	0	7
T <sub>3</sub> N <sub>0</sub>	7	7
T <sub>4</sub> N <sub>0</sub>	8	2
T <sub>2</sub> N <sub>1-3</sub>	0	0
T <sub>3</sub> N <sub>1-3</sub>	6	4
T <sub>4</sub> N <sub>1-3</sub>	9	7

表 3 A 组 5 例联合贝伐珠靶向治疗的降期效果

患者编号	术前临床分期	术后病理分期
1	cT <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	ypT <sub>0</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
2	cT <sub>4b</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	ypT <sub>0</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
3	cT <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	ypT <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
4	cT <sub>4</sub> N <sub>2b</sub> M <sub>0</sub>	ypT <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
5	cT <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	ypT <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>

**2.5 远期疗效分析** 随访截至 2017 年 4 月 1 日, A、B 两组各有 1 例患者失随访, 总随访率 97.4%, 中位随访时间为 39 个月(13~75 个月)。A、B 两组 3 年样本量分别为 23、40 例, 5 年样本量分别为 12、26 例。A、B 两组 3 年无瘤生存率(87.0% vs. 65.0%)及 5 年无瘤生存率(66.7% vs. 57.7%)比较, 差异均无统计学意义 ( $P=0.059, 0.599$ )。3 年 OS (95.7% vs. 86.8%)及 5 年 OS (81.8% vs. 73.0%)比较, 差异均无统计学意义 ( $P=0.131, 0.489$ )。A、B 两组生存曲线见图 1。



A: 两组无瘤生存率; B: 两组 OS

图 1 两组生存曲线

**2.6 复发及转移情况** A、B 两组分别有 5、15 例出现复发及转移(16.7% vs. 36.2%,  $P=0.123$ ), A 组中 2 例(6.7%)发生肝转移, 2 例(6.7%)发生肺转移, 1 例(3.3%)局部复发。B 组中 4 例(8.7%)发生肝转移, 8 例(17.4%)发生肺转移, 3 例(6.5%)发生其他部位转移(脑、骨转移)。A、B 两组出现复发及转移时间分别为(40.0±11.4)个月、(18.2±13.3)个月, A 组较 B 组出现复发及转移时间明显延长, 差异有统计学意义 ( $P=0.04$ )。

**2.7 预后因素分析** 将年龄、性别、体质量指数(BMI)、肿瘤距肛门距离、治疗前癌胚抗原(CEA)水平、病理 T 分期、病理 N 分期、肿瘤分化程度、治疗方式进行单因素预后分析, 结果显示术前同步 CRT、病理 T 分期、病理 N 分期和治疗前 CEA、围术期 6 个月以 5-FU 为基础的化疗是影响总生存的因素。将上述因素带入多因素分析, 结果显示病理 N 分期是影响预后的因素 ( $P=0.014$ )。

### 3 讨论

德国 CAO/ARO/AIO-94 试验项目研究发现, 术前放化疗组患者的 5 年无复发生存时间及 4 年 OS 明显高于术后放化疗组<sup>[3]</sup>。泰国一项具有代表性的研究表明, 对于局部晚期直肠癌, 行术前同步放化疗比术后同步放化疗提高了局部控制率, 并且更保留了肛门括约肌, 而未增加放化疗不良反应<sup>[5]</sup>。基于这些研究, 新辅助治疗后行全直肠系膜切除术已在临床上广泛应用, 但新辅助治疗在提高远期生存率方面仍存在争议。LEE 等<sup>[7]</sup>比较了新辅助治疗后手术治疗及术后辅助放化疗, 10 年 OS 升高(71.8% vs. 65.3%,  $P=0.053$ ), 该项研究还报道了复发及转移的患者, 5 年 OS 别为 29.4% 和 22.3% ( $P=0.159$ )。接受复发及转移灶治疗后的患者, 5 年 OS 分别为 58% 和 44%

( $P=0.290$ )。TURAL 等<sup>[4]</sup>研究阐述术前新辅助治疗及术后辅助放化疗相比,5 年 OS 分别为 71.4% 和 64.4% ( $P=0.9$ )。本研究结果与文献[8-9]报道基本一致,术前新辅助治疗患者 OS 及无瘤生存率均高于术后放化疗组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在本组新辅助治疗患者中,术后经病理证实为 pCR 3 例(10.0%),与多项国外文献报道的术前放化疗研究结果相似<sup>[10]</sup>,在这些研究中,尚未分析治疗前淋巴结阳性的患者经过新辅助治疗后淋巴结分期情况的改变。本研究中,A 组 9 例(30.0%)患者经过新辅助治疗后 N 分期降期,SHWAARTZ 等<sup>[11]</sup>研究报道为 10.0%。本研究报道术前放化疗联合贝伐珠靶向治疗患者共 5 例,其中 1 例达 CR,2 例达 PR,2 例 TNM 分期未变,BENEVENTO 等<sup>[12]</sup>研究报道了 43 例术前放化疗联合贝伐珠靶向治疗的患者中,有 6 例患者达 pCR(13.9%),且并未增加治疗不良反应及围术期并发症发生率,提示术前放化疗联合贝伐珠靶向治疗可能提高患者降期效果,期待大样本随机临床试验进一步验证术前新辅助联合靶向药物治疗效果。

有研究显示,50%~60%的直肠癌患者会出现远处转移,尤其是容易转移至肝、肺、骨和大脑<sup>[13]</sup>。肝脏是结肠癌最常见的转移部位,肺是直肠癌最常见的转移部位<sup>[14]</sup>。目前的研究发现,中-低位直肠癌最易转移至肺,其次是肝及远处淋巴结,这与同步放化疗及手术的治疗时机选择无明显相关性,而与血液循环及淋巴引流有关<sup>[15]</sup>,本研究观察到,两种治疗方式后转移及复发的部位无明显差异,但是,新辅助治疗后,患者复发及转移时间较术后辅助放化疗组延长( $P=0.004$ ),与 TURAL 等<sup>[16]</sup>研究结果一致。

近年来,不断有研究证实术前新辅助治疗能提高手术保肛率<sup>[7]</sup>。本研究中观察到,位于腹膜返折以下的直肠癌,术前新辅助治疗及术后放化疗组保肛率分别为 56.52%、25.00%,差异有统计学意义( $P=0.045$ )。而两组术后并发症发生率分别为 16.7%、13.0%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.193, P=0.661$ )。治疗过程中 3~4 度不良反应发生率分别为 6.67%、6.52%,差异无统计学意义( $\chi^2=0.001, P=0.980$ )。这与 LEE 等<sup>[7]</sup>研究结果一致,术前新辅助治疗能提高保肛率,且并未增加手术并发症及不良反应发生率。

综上所述,虽然术前 CRT 较术后 CRT 治疗其 DFS 及 OS 无明显优势,但术前 CRT 治疗能提高局控率及术后病理缓解率,甚至达到 CR,并且提高了低位直肠癌保肛率,可改善患者生活质量,未增加不良反应及并发症的发生。本研究观察到,术前放化疗联合贝伐单抗靶向治疗能提高病理缓解率,且并未增加治疗不良反应、术后并发症及转移复发率,与 BENEVENTO 等<sup>[12]</sup>研究结果一致。但贝伐珠单抗在局部进展期直肠癌的新辅助放化疗中的远期效果仍有待研究。期待更多前瞻性的、大样本的临床研究进一步

证实。

## 参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] CHEN W, ZHENG R, ZENG H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 2-12.
- [3] SAUER R, BECKER H, HOHENBERGER W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (16): 1926-1933.
- [4] TURAL D, OZTURK M, SELCUKBIRIRIK F, et al. Preoperative chemoradiotherapy improves local recurrence free survival in locally advanced rectal cancer [J]. J BUON, 2013, 18(2): 385-390.
- [5] DARUNIKORN P, PUATAWEEPONG P, DHANACHAI M, et al. Long term outcomes of preoperative versus postoperative concurrent chemoradiation for locally advanced rectal cancer: experience from Ramathibodi Medical School in Thailand [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(16): 7315-7319.
- [6] ZHANG L N, XIAO W W, XI S Y, et al. Pathological assessment of the AJCC tumor regression grading system after preoperative chemoradiotherapy for chinese locally advanced rectal cancers [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(3): 2272.
- [7] LEE B C, PARK I J, KIM C W, et al. Matched case-control analysis comparing oncologic outcomes between preoperative and postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. Ann Surg Treat Res, 2017, 92(4): 200-207.
- [8] MADBOULY K M, HUSSEIN A M, ABDELZAHER E, et al. Long-term prognostic value of mesorectal grading after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. Am J Surg, 2014, 208(3): 332-341.
- [9] FREISCHLAG K, SUN Z, ADAM M A, et al. Association between neoadjuvant chemoradiation and survival for patients with locally advanced rectal cancer [J]. JAMA Surg, 2017, 152(6): 558-564.
- [10] GARLAND M L, VATHER R, BUNKLEY N, et al. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. Int J Colorectal Dis, 2014, 29(3): 301-307.
- [11] SHWAARTZ C, HAIM N, ROSIN D, et al. Regional lymph node status after neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer producing a complete or near complete rectal wall response [J]. Colorectal Dis, 2015, 17(7): 595-599.
- [12] BENEVENTO I, DE FELICE F, MUSIO D, et al. The addition of target therapy to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer: a review [J]. Chemotherapy, 2017, 62(5): 314-322. (下转第 2180 页)

必要时复查 MRI 提高病变的检出率。此外,MS 病灶有特征性白质病变的分布区域,以此也可以区别于血管性病变所致。特别是无明显血管病危险因素的患者,必要时完善颅脑增强扫描加以区别。

CAPLAN<sup>[11]</sup>报道的脑干梗死导致 INO 主要由小动脉深穿支梗死引起。本研究结果发现,大多数患者影像显示后循环血管动脉粥样硬化性狭窄或闭塞,提示发病机制可能与其相关。因 MLF 位于脑桥旁正中动脉深穿支的边缘区,动脉狭窄导致远端低灌注可造成 MLF 的孤立性损伤<sup>[12]</sup>。本研究 7 例(66.7%)患者为孤立性 MLF 病变,故推测该病既可以由小动脉深穿支病变引起,亦可由大动脉粥样硬化性狭窄引起。这与 KIM<sup>[6]</sup>研究结果一致。

本研究患者 7 例均在发病 3 个月内眼部症状消失,其中 6 例(85.7%)在住院期间症状消失,EGG-ENBERGER 等<sup>[10]</sup>研究结果显示 78.8% 的患者复视症状消失,平均消失时间为 2.25 个月。国内多项个案报道均提示脑干小灶引起的孤立性 MLF 损伤导致的脑梗死预后良好<sup>[13-15]</sup>。本研究结果与其一致,病变局限,临床预后良好。本研究总结了脑梗死致 INO 的临床及影像特点,一方面旨在引起临床医生对此类疾病的关注;另一方面旨在提示针对中青年复视首发症状患者鉴别诊断的重要性,其关系到临床治疗及患者预后。

## 参考文献

- [1] VIRGO J D, PLANT G T. Internuclear ophthalmoplegia [J]. *Pract Neurol*, 2017, 17(2): 149-153.
- [2] BASSETTI C, BOGOUSSLAWSKY J, BARTH A, et al. Isolated infarcts of the pons [J]. *Neurology*, 1996, 46(1): 165-175.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [4] 吴江. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 9-10.
- [5] KEANE J R. Internuclear ophthalmoplegia: unusual causes in 114 of 410 patients [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(5): 714-717.
- [6] KIM J S. Internuclear ophthalmoplegia as an isolated or predominant symptom of brainstem infarction [J]. *Neurology*, 2004, 62(9): 1491-1496.
- [7] BAE Y J, KIM J H, CHOI B S, et al. Brainstem pathways for horizontal eye movement: pathologic correlation with MR imaging [J]. *Radiographics*, 2013, 33(1): 47-59.
- [8] PIERROT-DESEILLIGNY C. Nuclear, internuclear, and supranuclear ocular motor disorders [J]. *Handb Clin Neurol*, 2011, 102(3): 319-331.
- [9] BÜTTNER-ENNEVER J A, HORN A K. Pathways from cell groups of the paramedian tracts to the floccular region [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1996, 781: 532-540.
- [10] EGGENBERGER E, GOLNIK K, LEE A, et al. Prognosis of ischemic internuclear ophthalmoplegia [J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(9): 1676-1678.
- [11] CAPLAN L R. Vertebrobasilar ischemia and hemorrhage: clinical findings, diagnosis, and management of posterior circulation disease [M]. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2015: 381-443.
- [12] AWERBUCH G, BROWN M, LEVIN J R. Magnetic resonance imaging correlates of internuclear ophthalmoplegia [J]. *Int J Neurosci*, 1990, 52(1/2): 39-43.
- [13] 孙慧, 迟松, 贾庆霞, 等. 孤立性核间性眼外肌麻痹起病的脑梗死 1 例 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(11): 1208.
- [14] 王志军, 杨金娥. 中脑导水管旁梗死致典型的前核间性眼肌麻痹 1 例报告 [J]. *临床神经病学杂志*, 2015, 28(4): 301.
- [15] 刘健, 李翔宇, 王金秋, 等. 桥脑梗死致孤立性单侧核间性眼肌麻痹 1 例报告 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(8): 748.

(收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-03-10)

(上接第 2176 页)

- [13] MEREDITH K L, HOFFE S E, SHIBATA D. The multidisciplinary management of rectal cancer [J]. *Surg Clin North Am*, 2009, 89(1): 177-215.
- [14] PARK J H, YOON S M, YU C S, et al. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer [J]. *Cancer*, 2011, 117(16): 3703-3712.
- [15] JAYASINGHE C, SIMIANTONAKI N, KIRKPATRICK

C J. Histopathological features predict metastatic potential in locally advanced colon carcinomas [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15, 14.

- [16] TURAL D, SELCUKBIRICIK F, YILDIZ Ö, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy in stage T3, N0 rectal cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(5): 889-896.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-03-18)