

# 301 例 IV a 期非小细胞肺癌的诊治与预后分析\*

邹 华, 李梦侠, 单锦露, 仲召阳, 杨镇洲, 肖 何, 卿 毅, 金 丰, 王 阁, 王 东<sup>△</sup>(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042)

**【摘要】** 目的 分析 IV a 期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床特征,探讨其临床诊治的特点及预后因素。方法 分析 2009 年 10 月至 2013 年 12 月收治的首次诊断为 IV a 期 NSCLC 患者 301 例,随访至 2014 年 11 月 30 日,分析其临床特征及诊治情况。主要观察指标为发生率、有效率、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。结果 IV a 期 NSCLC 的患者中位 PFS 为 3.3 个月(95% CI:2.808~3.792),中位 OS 为 7.8 个月(95% CI:6.700~8.900)。多变量 Cox 回归分析表明,体能状态(PS)评分、胸腔积液是否可控、能否接受 4 周期及以上化疗是影响疾病进展以及总生存的独立因素,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗亦是总生存的独立预后因素。结论 IV a 期 NSCLC 中位 OS 是 7.8 个月。对于表皮生长因子受体(EGFR)突变患者,应用 TKI 治疗;对于体能状态好的患者,积极控制胸腔积液和全身化疗有利于提高 IV a 期 NSCLC 患者的生存期。

**【关键词】** 非小细胞肺癌; IV a 期; 胸腔积液; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.21.002 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)21-3133-04

**Analysis of diagnosis, treatment and prognosis for 301 cases of IV a NSCLC\*** ZOU Hua, LI Meng-xia, SHAN Jin-lu, ZHONG Zhao-yang, YANG Zhen-zhou, XIAO He, QING Yi, JIN Feng, WANG Ge, WANG Dong<sup>△</sup> (Tumor Center, Daping Hospital, Research Institute of Field Surgery, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical features, characteristics of diagnosis and treatment, and prognostic factors of stage IV a non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** 301 patients with initially diagnosed stage IV a NSCLC in our hospital from October 2009 to December 2013 were analyzed on the clinical characteristics, diagnosis and treatment situation, including the main observation indicators of occurrence rate, effective rate, progression free survival(PFS) and overall survival(OS). **Results** The median PFS of stage IV a NSCLC was 3.3 months (95% CI: 2.808—3.792) and the median OS was 7.8 months (95% CI:6.700—8.900). The multivariable Cox regression analysis showed that the performance status(PS) score, whether pleural effusion(PE) controllable, whether accepting 4 weeks or more chemotherapy were the independent factors affecting the disease progress and OS, the tyrosine kinase inhibitor(TKI) therapy also was an independent prognostic factor of OS. **Conclusion** The median OS of stage IV a is 7.8 months. For patients carrying EGFR gene mutation, using the TKI treatment is beneficial. For patients with good PS, controlling PE and systemic chemotherapy are beneficial for improving OS.

**【Key words】** NSCLC; stage IV a; MPE; Prognosis

非小细胞肺癌(NSCLC)除原发病灶及区域淋巴结转移外,胸膜有肿瘤结节或恶性胸腔积液(或心包积液)者,临床分期为 IV a 期。胸腔积液或胸膜转移在首诊肺癌时发生的比例 11%~32%<sup>[1]</sup>。IV a 期肺癌患者生存期短,一般小于 6 个月,预后不佳,且严重影响患者生活质量<sup>[2]</sup>。因此,研究初诊 NSCLC 伴恶性胸腔积液或胸膜转移这一特定人群的患病特点、诊治现状及其预后具有重要意义。本研究分析了本院近 5 年来收治的 301 例初诊 IV a 期 NSCLC 患者的临床特征和诊治情况,探讨不同治疗方式的局部疗效,以及相关因素对患者病情进展和总生存预后的影响,为 IV a 期 NSCLC 的规范化诊治提供基础。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析 2009 年 10 月至 2013 年 12 月本院收治的有明确病理诊断的 IV a 期 NSCLC 患者 301 例,随访至 2014 年 11 月 30 日。患者的临床资料包括年龄、性别、体能状态(PS)评分、病理类型、胸腔积液量、胸腔积液颜色、胸腔积液分布、是否伴淋巴结转移、心包积液、是否进展为其他器官转

移,是否伴糖尿病、阻塞性肺炎,以及胸腔局部治疗、接受全身化疗情况、肺部放疗、分子靶向药物治疗。所有患者均行 64 排以上胸部 CT 检查、腹部超声及胸腔积液脱落细胞学检查,依靠胸腔积液或胸膜细胞学检查、纤维支气管镜活检、淋巴结活检、经皮肺穿刺活检等取得病理确诊。按照 NSCLC 诊断标准,明确诊断为 IV a 期 NSCLC。胸腔积液量以初诊时胸片影像判断为少量、中量、大量。以前肋、第 2 和第 4 前肋为界,第 4 肋下的是少量(一般小于 500 mL),2~4 肋之间的是中等量(约 1 000 mL),超过第 2 肋的是大量(一般大于 1 500 mL)。

**1.2 治疗方式** 患者胸腔穿刺或胸腔小导管引流后行胸腔内药物灌注,灌注药物分为铂类化疗药物、非铂类化疗药物、生物免疫制剂、中成药制剂、多种药物联合灌注,每周灌注 2 次,共 2~4 次。胸腔积液穿刺引流及控制基本稳定后行含铂双药方案的全身化疗。对接受了基因检测的表皮生长因子受体(EGFR)突变型腺癌患者予以酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗,部分患者行肺部肿瘤适形放疗。

**1.3 疗效判断** 胸腔积液局部控制疗效判断标准根据 WHO

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171904)。

作者简介:邹华,男,主治医师,医学硕士,主要从事肺癌的诊断与治疗。 △ 通讯作者,E-mail:dongwang64@hotmail.com。

疗效标准,分为(1)完全缓解(CR):患者经治疗后胸腔积液完全吸收,症状消失,经临床、胸片和 B 超检查未见胸腔积液,胸膜增厚小于原有胸腔积液范围的 1/2,维持 4 周以上。(2)部分缓解(PR):经临床、胸片和 B 超检查,胸腔积液减少 1/2 以上,或有较明显的胸膜增厚(>1/2 胸腔),症状改善,维持 4 周以上,不需要抽液。(3)无效(NC):胸腔积液仍继续或迅速增长,或胸腔积液量减少不到 1/2,治疗后 4 周内必须再次抽液者。有效率(ORR):CR+PR,为胸腔积液可控制。NC 为胸腔积液未控制。无进展生存期(PFS)定义为治疗至病情进展时间,总生存期(OS)OS 定义为确诊至患者死亡时间。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 软件包完成所有统计。组间率比较采用  $\chi^2$  检验,组间 PFS 和 OS 采用 Kaplan-Meier 绘图,Log-Rank 检验组间生存时间差异;多因素 Cox 回归分析进展风险和死亡风险因素;所有检验为双边检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 初诊 IVa 期肺癌患者的临床基线特征** 如表 1 所示,在有效随访的 301 例 IVa 期 NSCLC 患者中,男 187 例,女 114 例,男女比例为 1.64 : 1;年龄 28~91 岁,中位年龄 64 岁。肺癌 188 例(62.5%)最多见,其次为未明确分类癌 82 例(27.2%),肺鳞癌 31 例(10.3%)。经胸片影像判断,肺癌恶性胸腔积液初次诊断时恶性胸腔积液量以少量及中量多见,分别为 125 例(41.5%)和 120 例(39.9%)。部位分布以右侧胸腔积液最多见,139 例(46.3%)。并发症中,伴阻塞性肺炎 96 例(31.9%),伴 2 型糖尿病 24 例(8.0%)。本组资料中,截止 2014 年 11 月 30 日未死亡患者共 6 例。

**表 1 301 例 IVa 期 NSCLC 临床基线特征[n(%)]**

项目	构成比	
性别	男	187(62.1)
	女	114(37.9)
PS 评分	0~2 分	246(81.7)
	>2 分	55(18.3)
心包积液	无	247(82.1)
	有	54(17.9)
淋巴结转移	无	82(27.2)
	有	219(72.8)
组织学类型	腺癌	188(62.5)
	鳞癌	31(10.3)
	癌	82(27.2)
胸腔积液量	少量	125(41.5)
	中量	120(39.9)
	大量	56(18.6)
胸腔积液部位	左	101(33.7)
	右	139(46.3)
	双侧	60(20.0)
胸腔积液颜色	血性	118(39.6)
	黄色	179(60.1)
	乳糜样	1(0.3)
糖尿病	无	27(9.0)
	有	24(8.0)
阻塞性肺炎	无	205(68.1)
	有	96(31.9)

**2.2 治疗方法对控制胸腔积液的疗效比较** 胸腔内灌注不同药物的分类观察中,各胸腔内药物灌注在胸腔局部疗效上差异无统计学意义(Fisher 确切概率法  $\chi^2 = 8.178, P = 0.123$ )。见表 2。

**2.3 初诊 IVa 期 NSCLC 患者进展、并发症及治疗相关因素对**

患者总生存预后的影响 301 例 IVa 期 NSCLC 患者从治疗开始计算,中位 PFS 为 3.3 个月(95% CI:2.808~3.792),中位 OS 为 7.8 个月(95% CI:6.700~8.900)。不同进展部位亚组 PFS 及 OS 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。是否伴糖尿病及阻塞性肺炎对 PFS 及 OS 无影响。胸腔积液局部可控制患者的 OS 优于难控制者(OS:9.2 个月 vs. 3.8 个月, $P < 0.01$ )。未接受化疗、完成小于 4 个化疗周期以及完成 4 个及以上化疗周期患者的 PFS 和 OS 差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ ),其中完成 4 个周期以上化疗患者的中位 PFS 和 OS 分别达到 8.9 个月和 13.2 个月。是否接受 TKI 治疗患者 PFS 差异无统计学意义(PFS:5.6 个月 vs. 3.2 个月, $P = 0.056$ ),但接受 TKI 治疗患者 OS 明显长于无 TKI 治疗患者(OS:16.8 个月 vs. 7.3 个月, $P = 0.001$ )。但是,是否接受肺部放疗患者 PFS 和 OS 差异无统计学意义(PFS:5.3 个月 vs. 3.2 个月, $P = 0.102$ ;OS:10.8 个月 vs. 7.3 个月, $P = 0.266$ )。

**表 2 不同胸腔内局部治疗对胸腔积液控制疗效的比较[n 或 n(%)]**

胸腔局部治疗方案	n	控制	未控制
未用药	169	144(85.2)	25(14.8)
铂类化疗	21	17(81.0)	4(19.0)
非铂化疗	5	3(60.0)	2(40.0)
生物制剂	57	43(75.4)	14(24.6)
中成药	12	8(66.7)	4(33.3)
铂类+生物制剂	37	27(73.0)	10(27.0)
合计		242	59

**表 3 不同病理因素对 PFS 和 OS 的影响**

因素	n	PFS		OS		
		中位 (个月)	P	中位 (个月)	P	
肿瘤进展部位肺或胸腔	肺	232	3.2	0.725	7.3	0.246
	骨	37	5.2		11.2	
	脑	13	4.2		5.2	
	其他	19	5.2		7.8	
糖尿病	无	277	3.3	0.82	7.8	0.623
	有	24	5		8.9	
阻塞性肺炎	无	205	3.2	0.453	7.7	0.892
	有	96	3.5		8.2	
局部控制	受控	242	4.2	<0.01	9.2	<0.01
	未受控	59	2.1		3.8	
	化疗周期	158	2.2	<0.01	5.8	<0.01
TKI 治疗	<4 周期	81	3.3		7.2	
	≥4 周期	62	8.9		13.2	
	无	268	3.2	0.056	7.2	0.01
放射治疗	有	33	5.6		16.8	
	无	262	3.2	0.102	7.3	0.266
	有	39	5.3		10.8	

注:其他包括肝、肾上腺、腹腔。

**2.4 IVa 期 NSCLC 生存预后 Cox 回归结果分析** 多变量 Cox 回归分析表明,PS 评分、胸腔积液是否可控、能否接受 4 周期及以上化疗是进展风险的独立预测因素。PS 评分大于 2 分患者进展风险明显高于 PS 评分为 0~2 分患者( $HR = 2.512, P < 0.01$ ),胸腔积液 4 周内未控制患者进展风险显著高于可控制患者( $HR = 1.755, P < 0.01$ ),化疗 4 周期以内进展风险高于化疗 4 周期及以上患者( $HR = 0.453, P < 0.01$ )。对 OS 而言,PS 评分大于 2 分、胸腔积液 4 周内未控制、化疗少

于 4 周期及未行 TKI 治疗均是总生存的独立预后因素 ( $P < 0.01$ ), 而与胸腔积液量、性别无相关性。见表 4、5。

表 4 无进展生存 Cox 回归结果

项目	单变量分析			多变量分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
性别 (女 vs. 男)	0.780	0.616~0.986	0.038	0.875	0.683~1.121	0.291
PS 评分 (>2 分 vs. 0~2 分)	2.911	2.147~3.947	<0.01	2.512	1.808~3.491	<0.01
胸腔积液量 (中/大量 vs. 少量)	1.281	1.016~1.614	0.036	1.186	0.937~1.501	0.157
局部控制 (未控制 vs. 控制)	2.007	1.498~2.688	<0.01	1.755	1.288~2.392	<0.01
化疗周期 ( $\geq 4$ vs. $< 4$ )	0.453	0.339~0.604	<0.01	0.453	0.336~0.610	<0.01
TKI 治疗 (有 vs. 无)	0.712	0.495~1.024	0.067	0.728	0.498~1.064	0.101

表 5 总生存 Cox 回归结果

项目	单变量分析			多变量分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
性别 (女 vs. 男)	0.802	0.625~1.030	0.084	0.989	0.758~1.290	0.936
PS 评分 (>2 分 vs. 0~2 分)	4.783	3.495~6.547	<0.01	4.969	3.499~7.055	<0.01
胸腔积液量 (中/大量 vs. 少量)	1.328	1.035~1.703	0.026	1.248	0.965~1.613	0.091
局部控制 (未控制 vs. 控制)	2.354	1.750~3.168	<0.01	1.938	1.406~2.671	<0.01
化疗周期 ( $\geq 4$ vs. $< 4$ )	0.486	0.356~0.663	<0.01	0.479	0.347~0.662	<0.01
TKI 治疗 (有 vs. 无)	0.506	0.332~0.772	0.002	0.414	0.265~0.646	<0.01

### 3 讨论

肺癌恶性胸腔积液或胸膜转移可作为恶性肿瘤的首发症状出现, 生存时间最短<sup>[3-4]</sup>。据最近一项研究认为, 极少量胸腔积液 ( $< 10$  mm) 的存在可以提示 NSCLC 预后差<sup>[5]</sup>。

IV a 期肺癌的诊断可通过肺部病灶病理检查、胸腔积液或胸膜细胞病理学检查以及影像学检查来确定。X 线侧位摄片可检测 50 mL 胸腔积液, 胸部超声检查可检测到 5 mL 的胸腔积液, 并可作为胸腔穿刺或置管定位。胸部 CT 诊断特异性为 22%~56%, 敏感性为 88%~100%, 具体表现有胸膜环形增厚, 胸膜呈结节样改变, 脏层胸膜增厚大于 25 px 和纵膈胸膜受侵等<sup>[6]</sup>。胸腔积液脱落细胞学检查创伤小, 留取简单, 多次胸腔积液细胞学检查可提高阳性率。胸腔积液及时离心包埋后石蜡切片能提高病理细胞学检出阳性率<sup>[7]</sup>。应用 CT 或超声引导下的胸膜活检, 敏感性可达 86%~100%, 特异性达 100%, 且 CT 引导下穿刺可对小于 5 mm 胸膜增厚进行活检<sup>[8]</sup>。通常情况下, 恶性胸腔积液产生的风险包括腺癌或大细胞癌、肺癌体积大、淋巴结受累<sup>[9]</sup>。

为缓解患者呼吸困难等症状, 中量以上胸腔积液需局部治疗。局部治疗包括临床观察、治疗性胸腔穿刺引流术、置入肋间引流管引流和胸腔内灌注硬化剂、胸腔镜和胸膜固定术。单纯胸腔穿刺抽水暂时缓解症状, 一般 3 d 内积液再次出现, 而需多次抽液。胸腔置管闭式引流术, 选用小口径 (10-14 F) 引流管, 减少穿刺次数, 利于后续的腔内注药, 是目前临床最常用方法<sup>[10]</sup>。恶性胸腔积液传统治疗中, 胸膜固定术患者中位 OS 6.8 个月<sup>[11]</sup>。目前胸腔内应用的药物主要包括化疗药物、生物免疫制剂、基因治疗、中药制剂、其他如血管生成抑制剂、贝伐单抗等。报道称白细胞介素 (IL)-2 治疗胸腔积液总有效率为 76.7%, IL-2 联合顺铂治疗恶性胸、腹腔和心包积液的有效率达 92.3%<sup>[12]</sup>。但目前缺少多中心大样本随机临床试验证实胸腔局部药物灌注治疗的有效性, 尚无足够的循证医学证据支持胸腔内治疗。本研究为回顾性研究, 分类比较各类药物胸腔灌注在胸腔积液局部控制疗效中无明显差异, 也可能与单纯胸腔引流病例较多, 各分组病例数不均衡相关。

OS 为 7.8 个月, 提示 IV a 期预后差。胸腔积液局部是否可控与患者总生存预后相关, 胸腔积液局部可控制患者总生存优于难控制者, 中位 OS 9.2 个月。而另外 59 例 (19.6%) 肺癌恶性胸腔积液为难治性胸腔积液, 中位 OS 仅 3.8 个月, 提示预后更差。目前对这部分患者难治性胸腔积液的原因及治疗还缺少系统深入的研究。

骨是肺癌好发的转移部位, 30%~40% 患者在病情进展中发生骨转移<sup>[13]</sup>。本研究中, IV a 期肺癌除双肺或肺内、胸膜转移外, 远处转移最常见部位为骨转移, 其次为脑转移。IV a 期肺癌患者进展因素中, 出现脑转移预后最差, 中位 OS 仅 5.2 个月。其次为肺部或胸腔局部肿瘤进展, 中位 OS 7.3 个月。相对而言, 出现骨转移对患者预后影响较小。但各进展因素比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 可能需要更大样本的比较。

多变量 Cox 回归分析表明, PS 评分、胸腔积液是否可控、化疗周期是进展风险的独立预测因素, 提示患者体能状态、胸腔积液是否可控和有效全身治疗是影响 IV a 期 NSCLC 患者进展的重要因素。需要提出的是, 本研究 TKI 治疗患者中, 其中部分为化疗进展后才行 TKI 治疗, 而非 TKI 治疗后耐药导致进展, 影响了 TKI 在进展风险因素中的判断。

多变量 Cox 回归分析表明, PS 评分、胸腔积液是否可控、化疗周期、是否 TKI 治疗是总生存的独立预测因素。治疗前 PS 评分与 NSCLC 预后相关<sup>[14]</sup>。其原因在于 PS 评分大于 2 分的患者体能状态差, 同时进行有效治疗的概率相对较少, 对该部分患者加强支持对症治疗更为重要。胸腔积液 4 周内未能控制, 既影响患者生活质量, 也提示了该部分患者全身抗肿瘤治疗效果相对更差。患者化疗 4 周期及以上, 对肿瘤控制的有效性更强。本研究提示, IV a 期 NSCLC 中腺癌占比例最大, 其中进行了 TKI 治疗的患者 OS 最长, 为 16.8 个月。Wu 等<sup>[15]</sup>的研究中, IV a 期肺腺癌患者 OS 亦为 16.8 个月, 且认为伴恶性胸腔积液的肺腺癌患者比手术肺腺癌患者 EGFR 突变率高。IV a 期 NSCLC 伴 EGFR 突变并行 TKI 治疗的患者预后更好, 提示针对肿瘤驱动基因靶点的治疗能明显使患者生存获益。

本研究表明, NSCLC IV a 期中位 PFS 为 3.3 个月, 中位

基于上述研究, 对 IV a 期 NSCLC 应更关注患者体能状态、

胸腔积液能否控制、能否 TKI 治疗、选择有效化疗方案等方面,从而有利于疾病的控制和 OS 的延长。IV 期 NSCLC 的治疗应基于患者的症状、体能状况、肿瘤类型、药物治疗的有效性以及预期存活时间、患者经济状况等因素制订。随着对肺癌及肿瘤微环境等的深入认识和分子生物学的发展,特别是靶向药物包括单克隆中和抗体、可溶性受体和小分子抑制剂等的研究,相信对 IV 期肺癌的认识会更加深入,对该类患者的诊治会取得更大进步。

#### 参考文献

- [1] Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-smallcell lung cancer [J]. *Thorac Oncol*, 2012, 7(10): 1485-1489.
- [2] Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions; an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease[J]. *Chest*, 2000, 117(1): 73-78.
- [3] Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J, et al. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *Thorac Oncol*, 2012, 7(10): 1485-1489.
- [4] Thomas JM, Musani AI. Malignant pleural effusions: a review[J]. *Clin Chest Med*, 2013, 34(3): 459-471.
- [5] Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN, et al. Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small-cell lung cancer [J]. *Clin Oncol*, 2014, 32(9): 960-967.
- [6] Helm EJ, Matin TN, Gleeson FV. Imaging of the pleura [J]. *Magn Reson Imaging*, 2010, 32(6): 1275-1286.
- [7] Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, et al. Prospective

study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy[J]. *Chest*, 2010, 137(1): 68-73.

- [8] Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9366): 1326-1330.
- [9] Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 608: 1-22.
- [10] Bibby AC, Maskell NA. Pleural procedures: intercostal chest drains and indwelling pleural catheters [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2011, 72(6): 331-335.
- [11] İşik AF, Sanli M, Yilmaz M, et al. Intrapleural hyperthermic perfusion chemotherapy in subjects with metastatic pleural malignancies. [J]. *Respir Med*, 2013, 107(5): 762-767.
- [12] Musani AI. Treatment options for malignant pleural effusion[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2009, 15(4): 380-387.
- [13] Al Husaini H, Wheatley-Price P, Clemons M, et al. Prevention and management of bone metastases in lung cancer: a review[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(2): 251-259.
- [14] 顾晓芳, 蔡敏, 陈峰. 非小细胞肺癌患者生存时间与住院费用的关联性分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(5): 330-333.
- [15] Wu SG, Yu CJ, Tsai MF, et al. Survival of lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(6): 1409-1418.

(收稿日期: 2015-02-26 修回日期: 2015-07-13)

(上接第 3132 页)

- ocysteine levels and the metabolic syndrome in a Mediterranean population; a case-control study[J]. *Clin Hemorheol Micro*, 2011, 47(1): 59-66.
- [4] Boden G. Free fatty acids as target for therapy[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*, 2004, 11(5): 258-263.
- [5] Isomaa B O, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(4): 683-689.
- [6] Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women[J]. *Circulation*, 2003, 107(3): 391-397.
- [7] Baltali M, Gokcel A, Kiziltan HT, et al. Association between the metabolic syndrome and newly diagnosed coronary artery disease. [J]. *Diabetes Nut Betab*, 2003, 16(3): 169-175.
- [8] Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 167(1): 105-109.
- [9] Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome the framingham offspring study[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24

(8): 1403-1410.

- [10] 孙秀丽, 宋先锋. 2 型糖尿病患者血清脂质, CRP 及血浆 Hcy 检测及意义[J]. *山东医药*, 2010, 50(43): 62-63.
- [11] Al-Daghri NM. Hyperhomocysteinemia, coronary heart disease, and diabetes mellitus as predicted by various definitions for metabolic syndrome in a hypertensive Saudi population [J]. *Saudi Med J*, 2007, 28(3): 339-346.
- [12] Guven A, Inanc F, Kilinc M, et al. Plasma homocysteine and lipoprotein (a) levels in Turkish patients with metabolic syndrome[J]. *Heart Vessels*, 2005, 20(6): 290-295.
- [13] Garcin J, Cremades S, Garcia-Hejl CE, et al. Is hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome? [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2006, 4(3): 185-195.
- [14] Budak N, Yazici C, Öztürk A, et al. Is plasma homocysteine level associated with metabolic syndrome components in adolescents? [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009, 7(4): 357-362.
- [15] Nabipour I, Ebrahimi A, Jafari S M, et al. The metabolic syndrome is not associated with homocysteinemia: The Persian Gulf Healthy Heart Study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(5): 406-410.

(收稿日期: 2014-12-25 修回日期: 2015-08-24)