

替吉奥联合吉西他滨或长春瑞滨治疗 晚期乳腺癌的疗效分析

姜 敏 曾越灿 迟 峰 吴 荣

摘 要 **目的** 观察分析替吉奥联合吉西他滨或长春瑞滨治疗晚期乳腺癌的疗效和安全性。**方法** 选取笔者医院经病理确诊的 47 例晚期乳腺癌患者,随机分为吉西他滨组及长春瑞滨组。吉西他滨组 24 例:吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注 30min,第 1、8 天;替吉奥胶囊 $80\text{mg}/\text{m}^2$,每日分早晚 2 次,于餐后口服,连续口服 2 周;长春瑞滨组 23 例:长春瑞滨(盖诺,江苏豪森药业生产) $25\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注 30min,第 1、8 天;替吉奥用法用量同吉西他滨组。以上两方案均以 3 周为 1 个周期。**结果** 47 例均纳入分析,吉西他滨组与长春瑞滨组的有效率分别为 37.5%、43.4%,疾病控制率是 75%、69.5%,中位疾病进展时间分别为 5.3 个月及 4.9 个月,中位生存期均是 12 个月,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组主要不良反应多为轻度,重度不良反应主要为骨髓抑制,两组重度不良反应的发生率经比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 替吉奥联合吉西他滨或长春瑞滨治疗晚期乳腺癌临床疗效好,不良反应可耐受。

关键词 替吉奥 吉西他滨 长春瑞滨 乳腺癌

中图分类号 R735.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.016

Clinical Efficacy of Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsule Plus Gemcitabine or Vinorelbine in Treatment of Advanced Breast Cancer.

Jiang Min, Zeng Yuecan, Chi Feng, Wu Rong. Department of Medical Oncology, Shengjing Hospital of China Medical University, Liaoning 110022, China

Abstract Objective To assess and analyze the efficacy and safety of tegafur gimeracil oteracil potassium capsule plus gemcitabine or vinorelbine for the treatment of advanced breast cancer. **Methods** Totally 47 patients pathologically diagnosed advanced breast cancer were randomly divided into two groups: the gemcitabine group(24 cases) and the vinorelbine group(23 cases). The gemcitabine group was treated with gemcitabine $1000\text{mg}/\text{m}^2$ for 30 minutes on day 1, 8 and Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsule ($80\text{mg}/\text{m}^2$) orally, for 14 days continuously. The vinorelbine group was applied with vinorelbine $25\text{mg}/\text{m}^2$ for 30 minutes on day 1, 8 and Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsule of the same dose and duration. The two groups both used three weeks as a cycle. **Results** All 47 patients were included for analysis. The response rates were 37.5% and 43.4%, overall disease control rates were 75% and 69.5%, mean progression free survival time was 5.3 months and 4.9 months, mean survival time was 12 months and 12 months, respectively. There's no significant difference between the two groups. In both two groups, most adverse effects were mild and severe adverse effects happened in bone marrow. There was no statistically difference in the incidence of severe adverse effects between them. **Conclusion** Tegafur gimeracil oteracil potassium capsule plus gemcitabine or vinorelbine for the treatment of advanced breast cancer is effective and safe.

Key words Tegafur gimeracil oteracil potassium capsule; Gemcitabine; Vinorelbine; Breast cancer

乳腺癌是女性恶性肿瘤中发生率及病死率均居于首位的恶性肿瘤,是威胁全球女性生命健康的疾病^[1]。化疗是乳腺癌最常用的治疗手段,目前公认的一线治疗方案是以含蒽环类或紫杉类药物为主。而当患者应用一线治疗方案失败出现病情进展时,往往提示蒽环类或紫杉类药物耐药,因此在晚期乳腺癌患者

中,蒽环类及紫杉类药物耐药的患者的比例较高,此时仍需进一步化疗控制病情,针对此类患者,现并无明确的标准解救用药方案。考虑到晚期耐药患者常经过反复多次化疗,其骨髓功能、肝肾功能及心脏功能等均有不同程度的损伤,对进一步治疗的耐受性相对较差,因而对于此类人群,选择效果良好且不良反应小,患者可耐受的治疗方案是临床医师不断研究的问题^[2]。

替吉奥是氟尿嘧啶的口服制剂,药效持续时间长,与静脉持续泵入氟尿嘧啶(5-FU)的给药方式相比抗肿瘤作用无差别。口服的给药方式不仅方便患

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81201803)

作者单位:110022 沈阳,中国医科大学附属盛京医院肿瘤科

通讯作者:吴荣,电子信箱:war@sj-hospital.org

者服用,且避免静脉药物渗漏引起副损伤、静脉炎、静脉血栓等风险。替吉奥为复方制剂,消化道方面毒性不良反应更小,患者的耐受性好,依从性强。替吉奥在多种实体肿瘤的治疗方面取得了较好的效果,单药治疗乳腺癌效果也比较理想^[3-8]。吉西他滨和长春瑞滨均是指南推荐的用于晚期乳腺癌的化疗用药,尤其在一线蒽环类或紫杉类耐药时。本研究纳入笔者医院从2013年1月~2015年1月既往应用蒽环类或紫杉类或蒽环联合紫杉类治疗失败而更换治疗方案为吉西他滨联合替吉奥或长春瑞滨联合替吉奥的晚期乳腺癌患者47例,回顾性分析替吉奥分别联合吉西他滨与长春瑞滨方案的近期疗效及安全性观察。

材料与方法

1. 入组标准:入组47例患者均为女性,已经由细胞学或病理学明确诊断为乳腺癌;临床及影像学检查发现转移,确诊为IV期乳腺癌,且有至少1个符合RECIST标准可以测量的病灶;患者年龄 ≤ 75 岁,ECOG PS评分 ≤ 2 分,预测生存期在3个月以上;术后辅助治疗时应用蒽环和紫杉类药物,治疗结束后6个月内出现病情进展,复发或转移;初诊时分期即为晚期,一线应用蒽环类和紫杉类药物治疗后病情出现进展;入组前3周末行任何抗肿瘤治疗;全组患者用药前血常规、血生化、常规心电图等化验检查基本正常,排除化疗禁忌,并完善影像学检查作为疗效评价基线。所有患者接受2~8个周期化疗。入组患者签署知情同意书,自愿参与临床试验,并愿意配合治疗及日后随访。

2. 一般资料:入组47例蒽环类、紫杉类耐药的晚期乳腺癌患者,随机分为吉西他滨(G)组和长春瑞滨(N)组。患者年龄25~71岁,中位年龄54岁;2例ECOG评分2分;绝经前21例,绝经后26例;Luminal型乳腺癌25例(入组患者中既往均行内分泌治疗),Her-2阳性乳腺癌9例,三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)13例;浸润性导管癌38例,浸润性小叶癌5例,髓样癌1例,腺样囊腺癌2例,乳头状癌1例。单个部位转移者26例,两部位转移者11例,多个部位转移者10例。既往行手术治疗者36例,未行手术者11例。两组患者一般情况详见表1。

3. ECOG PS评分标准:0分:活动能力完全正常,较之病前没有明显差别;1分:具备自由行走、从事轻体力活动的的能力,但不具备从事较重体力活动的的能力;2分:虽可自由行走,生活能够自理,但不具备工作能力,日间超过一半的时间能够下床活动;3分:生

表1 患者一般资料[n(%)]

项目	吉西他滨组(n=24)	长春瑞滨组(n=23)
中位年龄(岁)	54	52
月经状态		
绝经前	11(45.8)	10(43.5)
绝经后	13(54.2)	13(56.5)
ECOG 评分		
0~1	23(95.8)	22(95.6)
2	1(4.2)	1(4.4)
激素受体		
Luminal 型	14(58.3)	11(47.8)
Her-2 阳性	4(16.7)	5(21.7)
TNBC	6(25)	7(30.5)
病理		
浸润性导管癌	20(83.4)	18(78.3)
浸润性小叶癌	2(8.3)	3(13.0)
其他类型	2(8.3)	2(8.7)
转移部位		
淋巴结	15(62.5)	17(73.9)
肝	9(37.5)	7(30.4)
肺	12(50.0)	8(34.8)
骨	10(41.7)	11(47.8)
脑	7(29.2)	8(34.8)
既往治疗		
单纯化疗	3(12.5)	4(17.4)
手术+放疗	4(16.7)	2(8.7)
手术+化疗	7(29.2)	5(21.7)
手术+放化疗	10(41.7)	12(52.2)

活仅能部分自理,日间超过一半时间卧床或需轮椅支撑;4分:卧床不起,生活不能自理;5分:死亡。

4. 治疗方法:吉西他滨组:替吉奥联合吉西他滨方案。具体用药:吉西他滨(泽菲,江苏豪森药业)1000mg/m²静脉滴注30min,第1、8天;替吉奥胶囊(维康达,山东新时代药业)80mg/m²,每日分早晚2次,于餐后口服,连续口服2周;21天为一个用药周期。长春瑞滨组:长春瑞滨(盖诺,江苏豪森药业)25mg/m²静脉滴注30min,第1、8天;替吉奥用法用量同吉西他滨组。需要说明的是,若患者在口服替吉奥期间发生呕吐、遗忘漏服的情况,告知其不需要再次补充服用。在化疗期间每周复查血常规、血生化等相关化验,并给予相应对症处理,以尽量保证患者按周期化疗。试验要求至少完成2个周期才可进行近期疗效和安全性的评价,否则仅可用于评价不良反应。

5. 疗效及安全性评价标准:(1)近期疗效评价:每行2个化疗周期后均依据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)判断两组患者的近期疗效,可分为:完全缓解(complete response, CR):病灶全部消失,无新

病灶出现,且肿瘤标志物正常并至少维持 4 周;部分缓解 (partial response, PR):病灶各最大径之和减小 $\geq 30\%$,持续至少 4 周;疾病稳定 (stable disease, SD):病灶最大径之和缩小未达 PR,或增大未达 PD;疾病进展 (progressive disease, PD):病灶最大径之和至少增加 20%,或出现新发病灶。以 CR 与 PR 累加计算有效率 (response rate, RR),以 CR、PR、SD 累加来计算疾病控制率 (disease control rate, DCR)。(2) 不良反应:两试验组每个用药周期均进行不良反应评价,并按周期连续给药直至出现临床及影像学确定的病情进展、患者无法耐受的 药物相关毒性,或者患者拒绝完成治疗要求中途退出。通过医师查房、护士护理及院外随访观察并记录两组患者每次化疗后出现的恶心、呕吐、乏力等不良反应,参照《美国国家癌症研究所—通用毒性标准》(NCI-CTC)3.0 版,将不良反应按照分级标准分为 0~Ⅳ度,其中Ⅲ~Ⅳ度为重度不良反应。

6. 随访:随访的方式主要为电话随访,时间是自

患者接受治疗开始计算,至末次随访或患者死亡、失访的时间,本研究的末次随访时间是 2015 年 5 月 31 日。

7. 统计学方法:所收集的数据采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学处理。分类变量用计数和百分数 (%)来表示,计数资料两组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 近期疗效评价:吉西他滨组 24 例患者,共化疗 93 个周期,平均为 3.8 个周期。长春瑞滨组 23 例患者,共化疗 89 个周期,平均为 3.9 个周期。两组患者化疗疗程经比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。入组的 47 例患者均可以进行疗效评价。其中无 CR 病例,PR 20 例 (42.6%),SD 14 例 (29.8%),PD 13 例 (27.6%),有效率为 42.6%,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),疾病控制率为 72.4%,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),疗效比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 患者近期疗效评价 [n(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	RR	P	DCR	P
吉西他滨组	0(0)	9(37.5)	9(37.5)	6(25.0)	9(37.5)	0.676	18(75.0)	0.677
长春瑞滨组	0(0)	10(43.4)	6(26.1)	7(30.5)	10(43.4)		16(69.5)	

2. 疾病进展时间与生存期:截止至 2015 年 5 月 31 日,随访时间是 4~27 个月。至随访结束时,34 例 (72.3%)患者病变进展,9 例 (19.1%)患者死亡。吉西他滨组中位疾病进展时间是 5.3 个月,中位生存期是 12 个月。长春瑞滨组中位疾病进展时间是 4.9 个月,中位生存期是 12 个月。疾病进展时间及生存期两组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. 不良反应评价:两组的常见不良反应为血液系统毒性如白细胞计数较少、血小板计数减少、贫血,大多为Ⅰ~Ⅱ度,对重度不良反应发生率进行比较,两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其他不良反应包括恶心、呕吐、腹泻、肝肾功能损伤、口腔黏膜炎、皮疹,均未发生重度不良反应,患者耐受性较好,见表 3。

表 3 患者不良反应评价 (n=47)

不良反应	替吉奥 + 吉西他滨组 (n=24)						替吉奥 + 长春瑞滨组 (n=23)						P
	0 度	Ⅰ 度	Ⅱ 度	Ⅲ 度	Ⅳ 度	Ⅲ 度 + Ⅳ 度 [n(%)]	0 度	Ⅰ 度	Ⅱ 度	Ⅲ 度	Ⅳ 度	Ⅲ 度 + Ⅳ 度 [n(%)]	
白细胞计数减少	3	4	13	3	1	4(16.7)	4	6	10	3	0	3(13.0)	0.727
血小板计数减少	6	5	8	4	1	5(20.8)	10	8	3	2	0	2(8.7)	0.448
贫血	13	8	3	0	0		12	6	5	0	0		
恶心、呕吐	13	9	2	0	0		14	8	1	0	0		
腹泻	17	5	2	0	0		18	3	2	0	0		
肝肾功能异常	19	2	3	0	0		20	1	2	0	0		
口腔黏膜炎	15	4	5	0	0		16	5	2	0	0		
皮疹	19	3	2	0	0		19	2	2	0	0		

讨 论

在女性恶性肿瘤中,乳腺癌的发生率高且有年轻

化趋势,致死率也是居于前列,严重威胁女性健康。如今针对乳腺癌的治疗手段主要有手术、放疗、化疗、

内分泌治疗和靶向治疗,而当患者进入到晚期转移性乳腺癌时,主要依靠化疗来控制癌细胞的进一步扩散。蒽环类及紫杉类药物在乳腺癌的治疗中应用广泛,疗效确切,是许多乳腺癌患者治疗的首选,但当患者经过以上两类药物治疗后病情进展,出现复发转移时,如何选择下一步治疗的药物仍有待于进一步研究。近些年来,对于蒽环类及紫杉类耐药患者的解救治疗用药的研究不断涌现,其中以联合铂类、联合卡培他滨的研究居多,取得了良好效果的同时,也出现了更多的不良反应,如重度恶心、呕吐、手足综合征等,严重影响患者生活质量^[9-12]。

氟尿嘧啶(5-FU)是经典的抗代谢类化疗药物,由于5-FU在体内代谢较快,临床应用时需要持续静脉输注以提高疗效,但持续静脉滴注的用药方式于患者而言很不便利,因此口服的氟尿嘧啶药物应运而生。替吉奥是复方氟尿嘧啶口服剂型,由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾以1:0.4:1摩尔比组成。替加氟是5-FU的前体,在体内经过酶系统的作用后生成5-FU,且化疗指数为普通5-FU的2倍,毒性与5-FU相比还大大减轻。吉美嘧啶可抑制5-FU分解代谢的关键酶活性,减缓5-FU的分解代谢,增加其在血浆和肿瘤组织中的浓度,延长5-FU半衰期达12h,进一步增强抗肿瘤作用。奥替拉西钾能选择性阻断5-FU磷酸化,从源头上降低5-FU磷酸化引起的胃肠道毒性,而不影响5-FU的抗肿瘤作用。替吉奥2005年在日本被批准用于乳腺癌的治疗,有大量临床研究发现替吉奥单药治疗晚期乳腺癌疗效良好,无论是用于一线治疗失败复发的乳腺癌还是晚期转移性乳腺癌,且不良反应大多可耐受,安全性高^[13-16]。联合用药效果更为显著,Otsuka等^[17]采用伊立替康联合替吉奥治疗晚期转移性乳腺癌的临床研究,中位疾病进展时间可达14个月,中位生存期达26个月,虽然疗效显著,但重度骨髓抑制及腹泻让患者生活质量明显降低。

吉西他滨是一种嘧啶类抗代谢物化疗药,在核苷酸激酶的作用下生成具有活性的二磷酸及三磷酸双氟脱氧胞嘧啶核苷。二者一方面抑制核苷酸还原酶的活性,导致合成DNA所必需的原料无法生成。另一方面,二磷酸及三磷酸双氟脱氧胞嘧啶核苷竞争掺入到DNA链中,甚至RNA分子中,且无法被修复,使得延伸的DNA链增加了1个核苷酸,从而阻碍掩蔽链的形成,可阻止细胞由G₁期进入S期,发挥抗肿瘤作用。有研究证实,吉西他滨与紫杉类及蒽环类无交叉

耐药,对于紫杉、蒽环类药物耐药后的晚期乳腺癌治疗效果显著,单药有效率可达12%~30%,联合用药效果更佳^[18-21]。

长春瑞滨是一种新型半合成长春花生物碱,主要作用机制是阻止微管蛋白二聚体的聚合,促进其解聚,破坏细胞内微管单位聚合和解聚的平衡,导致纺锤体结构和功能障碍,从而使细胞停留于有丝分裂中期,发挥抗肿瘤作用。长春瑞滨是目前治疗乳腺癌的有效药物之一^[22]。Cybulska-Stopa等^[23]对于以长春瑞滨为基础的化疗方案的患者103例,患者的RR达到17%,约1/2的患者病情稳定,重度不良反应少见。长春瑞滨用于紫杉、蒽环类耐药的晚期乳腺癌患者也有一定效果,与紫杉、蒽环类无交叉耐药^[24,25]。

目前吉西他滨及长春瑞滨联合顺铂的临床研究较多,但顺铂恶心、呕吐发生率高,且周围神经毒性及肾毒性往往令晚期乳腺癌患者难以耐受。因此本研究采用以替吉奥为主联合吉西他滨或长春瑞滨的方案来观察疗效及安全性。结果显示,吉西他滨组与长春瑞滨组的有效率分别为37.5%、43.4%,疾病控制率是75%、69.5%,中位疾病进展时间分别为5.3个月及4.9个月,中位生存期均是12个月,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。这些结果与其他方案治疗晚期乳腺癌的治疗效果基本一致,因此,替吉奥联合吉西他滨或长春瑞滨治疗晚期乳腺癌均可取得良好的临床效果,且毒性不良反应较低,患者易耐受。但本研究样本量较少,随访时间较短,患者的远期生活质量及生存时间仍需要今后扩大样本量,延长随访时间,进一步探索。

参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90
- 2 Tamás N, László L, Edina M, *et al.* Treatment possibilities in breast cancer progressing after anthracyclines and /or taxanes [J]. Magy Onkol, 2010, 54(1): 9-16
- 3 Feng D, Leong M, Li T, *et al.* Surgical outcomes in patients with locally advanced gastric cancer treated with S-1 and oxaliplatin as neo-adjuvant chemotherapy [J]. World J Surg Oncol, 2015, 13(1): 11
- 4 Fukushima M. Antitumor activity and function of S-1, a new oral tegafur-based formulation [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2006, 33(Suppl 1): 19-26
- 5 Yamamoto Y, Nishimura R, Tanigawa T, *et al.* Efficacy and safety of TS-1 monotherapy for advanced /metastatic breast cancer - an observational study by the Kumamoto Breast Cancer Cooperative Group (KBCCG) [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2014, 41(10): 1221-1225
- 6 Ito Y, Osaki Y, Tokudome N, *et al.* Efficacy of S-1 in heavily pre-

treated patients with metastatic breast cancer: cross - resistance to capecitabine[J]. Breast Cancer, 2009, 16(2): 126

- 7 Hara F, Kiyoto S, Takahashi M, *et al.* Efficacy and safety of S - 1 in patient with metastatic breast cancer[J]. Oncology, 2010, 79(3/4): 273 - 277
- 8 Saek T, Takashima S, Sano M, *et al.* A phase II study of S - 1 in patients with metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer, 2004, 11(2): 194 - 202
- 9 Canfeza S, Enderk, Turkan E, *et al.* Efficacy of lower dose capecitabine in patients with metastatic breast cancer and factors influencing therapeutic response and outcome [J]. South Med J, 2011, 100(1): 27 - 32
- 10 Joyce A. O'Shaughnessy, Manfred Kaufmann, capecitabine monotherapy: review of studies in first - line HER - 2 - negative metastatic breast cancer [J]. Oncologist, 2012, 17(4): 476 - 484
- 11 Ozkan M, Berk V, Kaplan MA, *et al.* Gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy in triple negative metastatic breast cancer previously treated with a taxane /anthracycline chemotherapy: multicenter experience [J]. Neoplasma, 2012, 59(1): 38 - 42
- 12 Maisano R, Zavettieri M, Azzarello D, *et al.* Carboplatin and gemcitabine combination in metastatic triple - negative anthracycline and taxane pretreated breast cancer patients: a phase II study [J]. J Chemother, 2011, 23(1): 40 - 43
- 13 Sato N, Sano M. Successful monotherapy with S - 1 in three cases of recurrent /advanced breast cancer non - responsive to anthracycline and taxane anticancer drugs[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2006, 33(1): 137 - 140
- 14 Fujii K, Kosaka J, Mouri Y, *et al.* Chemotherapy of a 2 - week S - 1 administration followed by 1 - week rest for advanced and metastatic breast cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2011, 38(9): 1467 - 1470
- 15 代醒, 李向柯, 吴海波, 等. 替吉奥单药治疗老年晚期乳腺癌的临床疗效与安全性[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(5): 481 - 483
- 16 Ishizuna K, Ninomiya J, Ogawa T, *et al.* Effectiveness and safety of Tegafur gimeracil oteracil potassium (TS - 1) for metastatic breast cancer: A Single - Center Retrospective Study [J]. Gan To Kagaku

Ryoho, 2014, 41(13): 2577 - 2582

- 17 Otsuka H, Fujii T, Toh U, *et al.* Phase II clinical trial of metronomic chemotherapy with combined irinotecan and tegafur - gimeracil - oteracil potassium in metastatic and recurrent breast cancer [J]. Breast Cancer, 2013, 7(2): 134 - 137
- 18 Modi S, Currie VE, Seidman AD, *et al.* A phase II trial of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane[J]. Clin Breast Cancer, 2005, 6(1): 55
- 19 Rha SY, Jeung H, Kim Y, *et al.* Efficacy of gemcitabine as a salvage treatment in breast cancer patients refractory to anthracycline and Taxane based regimen [J]. Proc ASCO, 2012, 21(12): 2038
- 20 Stemmler HJ, DiGioia D, Freier W, *et al.* Randomised phase II trial of gemcitabine plus vinorelbine vs gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine plus capecitabine in patients with pretreated metastatic breast cancer[J]. B J Cancer, 2011, 104: 1071 - 1078
- 21 Park JS, Jeung HC, Rha SY, *et al.* Phase II gemcitabine and capecitabine combination therapy in recurrent or metastatic breast cancer patients pretreated with anthracycline and taxane [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 74(4): 799 - 808
- 22 Xu YC, Wang HX, Tang L, *et al.* A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer[J]. Breast J, 2013, 19(2): 180 - 188
- 23 Cybulska - Stopa B, Ziobro M, Skoczek M, *et al.* Evaluation of vinorelbine based chemotherapy as the second or further - line treatment in patients with metastatic breast cancer[J]. Contemp Oncol, 2013, 17(1): 78 - 82
- 24 Campone M, Dobrovolskaya N, Tjulandin S, *et al.* A three arm randomized phase II study of oral vinorelbine plus capecitabine versus oral vinorelbine and capecitabine in sequence versus docetaxel plus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines[J]. Breast J, 2013, 19(3): 240 - 249
- 25 Jerusalem G, Rorive A, Collignon J. Chemotherapy options for patients suffering from heavily pretreated metastatic breast cancer [J]. Future Oncol, 2015, 11(12): 1775 - 1789

(收稿日期: 2016 - 03 - 21)

(修回日期: 2016 - 03 - 30)

(上接第 60 页)

- 5 Brodov Y, Behar S, Boyko V, *et al.* Effect of the metabolic syndrome and hyperuricemia on outcome in patients with coronary artery disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Study) [J]. Am J Cardiol, 2010, 106(12): 1717 - 1720
- 6 Yan L, Liu Z, Zhang C. Uric acid as a predictor of in - hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta - analysis[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(3): 1597 - 1601
- 7 李叶青, 杜建霖, 夏爽, 等. GRACE 风险评分联合 B 型利钠肽对急性冠脉综合征近期死亡风险的预测价值 [J]. 重庆医学, 2011, 260(14): 1424 - 1426
- 8 Neri L, Rocca Rey LA, Lentine KL, *et al.* Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical

cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(3): 398 - 408

- 9 Bhole V, Krishnan E. Gout and the heart[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2014, 40(1): 125 - 143
- 10 Kanbay M, Segal M, Afsar B, *et al.* The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease[J]. Heart, 2013, 99(11): 759 - 766
- 11 许婧, 张波, 徐勇, 等. 血尿酸水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死的相关性研究[J]. 海南医学, 2015, 26(10): 1412 - 1415
- 12 Richette P, Perez - Ruiz F. Serum uric acid and metabolic risk[J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(Suppl 3): 9 - 15

(收稿日期: 2016 - 04 - 28)

(修回日期: 2016 - 04 - 28)