

替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床研究

陈红凯¹, 马玉斌²

1. 青海大学附属医院 药剂科, 青海 西宁 810000

2. 青海大学附属医院 胃肠外科, 青海 西宁 810000

摘要: **目的** 讨论替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌患者的临床疗效。**方法** 选取2016年3—2017年3月青海大学附属医院收治的晚期胃癌患者80例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各40例。对照组静脉滴注注射用奥沙利铂, 90 mg/m²溶于5%葡萄糖溶液500 mL, 持续3~4 h, 1次/14 d。治疗组在对照组的基础上口服替吉奥胶囊, 2粒/次, 2次/d。两组患者持续治疗28 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者生存质量及血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6) 和 IL-10 水平。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率和疾病控制率分别为52.5%、72.5%, 均分别显著低于治疗组的77.5%、92.5%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组躯体功能、情绪功能、认知功能和社会功能评分显著高于对照组, 食欲下降、便秘和睡眠障碍症状评分显著低于对照组, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后两组上述评分均显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平均显著低于治疗前, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组患者上述血清因子水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌临床疗效较好, 能改善患者的生存质量, 有效降低患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 的表达, 具有一定的临床应用价值。

关键词: 替吉奥胶囊; 注射用奥沙利铂; 胃癌; 临床疗效; 生存质量; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)02-0394-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.042

Clinical study on tegafur, gimeracil and oteracil potassium combined with oxaliplatin in treatment of advanced gastric cancer

CHEN Hong-kai¹, MA Yu-bin²

1. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China

2. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810000, China

Abstract: **Objective** To discuss the curative effect of tegafur, gimeracil and oteracil potassium combined with oxaliplatin in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (80 cases) with advanced gastric cancer in Affiliated Hospital of Qinghai University from March 2016 to March 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were iv administered with Oxaliplatin for injection, 90 mg/m² added into 5% glucose solution 500 mL, and maintained for 3 — 4 h, once every 14 d. Patients in the treatment group were *po* administered with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 28 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the quality of life, serum TNF- α , IL-6, and IL-10 levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the ORR and CBR in the control group were 52.5% and 72.5%, which were significantly lower than 77.5% and 92.5% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, physical function, emotional function, cognitive function, and social function scores in two groups were significantly increased, and the symptom of loss of appetite, constipation, and somnopathy scores significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And those scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the TNF- α , IL-6 and IL-10 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And these serum factors levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two

收稿日期: 2017-08-07

作者简介: 陈红凯, 女, 研究方向为西药学。Tel: 18997133019 E-mail: chenhongkai2001@163.com

groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tegafur, gimeracil and oteracil potassium combined with oxaliplatin can effectively reduce serum TNF- α , IL-6 and IL-10 levels and improve quality of life in treatment of advanced gastric cancer.

Key words: Tegafur, Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules; Oxaliplatin for injection; gastric cancer; clinical efficacy; quality of life; TNF- α

胃癌是消化道常见的一种恶性肿瘤,其发病率、死亡率呈逐年上升趋势^[1]。由于胃癌早期症状不明显,多数确诊时已处于晚期,失去了手术治疗的最佳时机,此时临床治疗则以药物化疗为主。目前临床上多采用5-氟尿嘧啶,虽取得一定疗效,同时也具有较大的副作用。替吉奥具有抗肿瘤作用,能有效提高患者生存质量^[2]。奥沙利铂能够抑制癌细胞复制,促进细胞凋亡^[3]。本研究采用替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌,分析其临床疗效及对患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取青海大学附属医院于2016年3月—2017年3月收治的80例晚期胃癌患者作为研究对象,均符合《胃癌诊断标准》^[4],且均已签订知情同意书。其中男41例,女39例,年龄44~75岁,病程1~5年,低分化腺癌35例,高分化腺癌45例。本研究获青海大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:依据国际TNM分期,所有患者胃癌临床分期均为III~IV期;经病理学确诊为晚期胃癌;Karnofsky评分 ≥ 80 分;入院前未接受任何药物或手术治疗;无化疗禁忌症。

排除标准:对本研究所用药物过敏者;有心、肝、肺等多脏器合并症者;有神经系统疾病者;有代谢障碍者。

1.3 药物

注射用奥沙利铂由杭州中美华东制药有限公司生产,规格50 mg/支,批号150403;替吉奥胶囊由山东新时代药业有限公司生产,规格20 mg/粒,批号023160404;替吉奥胶囊由江苏恒瑞医药股份有限公司生产,规格20 mg/粒,产品批号16022096

1.4 分组和治疗方法

随机将80例患者分为对照组和治疗组,每组各40例。其中对照组男20例,女20例;年龄44~75岁,平均年龄(52.64 $\pm$ 7.31)岁;病程1~5年,平均病程(3.65 $\pm$ 1.08)年;低分化腺癌18例,高分化腺癌22例。治疗组男21例,女19例;年龄45~

73岁,平均年龄(52.32 $\pm$ 7.28)岁;病程1~4.5年,平均病程(3.72 $\pm$ 1.13)年;低分化腺癌17例,高分化腺癌23例。两组比较差异无统计学意义,具有可比性。

治疗前,评估两组患者血常规、血糖、心功能、肺功能、肾功能等指标。对照组静脉滴注注射用奥沙利铂,90 mg/m²溶于5%葡萄糖溶液500 mL,持续3~4 h,1次/14 d。治疗组在对照组的基础上早晚餐后口服替吉奥胶囊,2粒/次,2次/d。两组患者持续治疗28 d。

1.5 疗效评判标准^[5]

完全缓解(CR):患者病灶消失;部分缓解(PR):患者病灶消失 $>30\%$;稳定(SD):患者病灶介于缓解与恶化之间;进展(PD):病灶进展 $>20\%$,或已转移。

客观缓解率(ORR) = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率(CBR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 生存质量 治疗后,采用欧洲癌症研究中心制定的临床量表(QLQ-C30评分法)^[6]评价其生存质量,躯体功能、情绪功能、认知功能、社会功能等功能量表项目QLQ-C30评分越高,表明患者生存质量越高;食欲下降、便秘、睡眠障碍等症状量表项目QLQ-C30评分越低,表明胃癌患者生存质量越高。

1.6.2 血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平测定 在治疗前后,采集两组患者空腹状态(禁食 ≥ 12 h)肘前静脉血5 mL,不抗凝玻璃管中室温静置60 min,4℃,3 000 r/min,离心15 min,分离上清-80℃保存,利用酶联免疫吸附法(ELISA),通过酶标仪同批次测定各样本血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 表达水平。

1.7 不良反应

记录两组出现恶心呕吐、皮疹、白细胞减少、腹泻不良反应发生情况。

1.8 统计学分析

运用SPSS 17.0统计学软件对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用 t 检验,计数资料用百分率表示。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组完全缓解 4 例, 部分缓解 17 例, 稳定 8 例, 进展 11 例, 客观缓解率为 52.5%, 疾病控制率为 72.5%; 治疗组完全缓解 8 例, 部分缓解 23 例, 稳定 6 例, 进展 3 例, 客观缓解率为 77.5%, 疾病控制率为 92.5%, 两组患者客观缓解率和疾病控制率比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者生存质量比较

治疗后, 治疗组躯体功能、情绪功能、认知功能和社会功能评分显著高于对照组, 食欲下降、便秘和睡眠障碍症状评分显著低于对照组, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后两组上述评分均显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平比较

治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水

平均显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 表达水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗后, 对照组发生皮疹 1 例, 白细胞减少 1 例, 不良反应发生率为 5.0%; 治疗组发生恶心呕吐 1 例, 皮疹 1 例, 白细胞减少 1 例, 不良反应发生率为 7.5%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

3 讨论

胃癌是一种发病率、死亡率较高的消化系统恶性肿瘤疾病, 主要由于胃黏膜上皮细胞异常病变所导致, 与患者的生活习惯、细菌感染、炎症反应等因素关系密切^[7]。胃癌早期症状不明显, 临床检出率低, 使得患者就诊时癌细胞已经严重扩散并转移, 发展为晚期胃癌, 其临床表现为恶心、呕吐、腹痛、便血、食欲下降、消瘦、乏力等症状。此时, 已不

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CPR/%
对照	40	4	17	8	11	52.5	72.5
治疗	40	8	23	6	3	77.5*	92.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存质量比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2 Comparison on quality of life between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	躯体功能评分	情绪功能评分	认知功能评分	社会功能评分	食欲下降评分	便秘评分	睡眠障碍评分
对照	治疗前	32.38 $\pm$ 3.29	32.77 $\pm$ 2.96	35.67 $\pm$ 2.86	26.59 $\pm$ 2.67	56.43 $\pm$ 2.78	58.45 $\pm$ 4.47	46.59 $\pm$ 4.67
	治疗后	62.84 $\pm$ 8.36*	73.81 $\pm$ 10.74*	76.21 $\pm$ 11.46*	43.92 $\pm$ 5.63*	40.28 $\pm$ 5.41*	43.67 $\pm$ 5.75*	32.72 $\pm$ 4.53*
治疗	治疗前	32.41 $\pm$ 3.27	32.73 $\pm$ 2.94	35.62 $\pm$ 2.84	26.45 $\pm$ 2.58	56.22 $\pm$ 2.66	58.57 $\pm$ 4.28	47.60 $\pm$ 4.32
	治疗后	70.36 $\pm$ 9.18* Δ	82.52 $\pm$ 12.65* Δ	87.35 $\pm$ 12.93* Δ	49.53 $\pm$ 6.28* Δ	27.32 $\pm$ 4.08* Δ	25.45 $\pm$ 4.36* Δ	19.61 $\pm$ 4.06* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after the treatment

表 3 两组血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum TNF- α , IL-6 and IL-10 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		IL-10/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	218.36 $\pm$ 25.67	124.57 $\pm$ 15.89*	165.84 $\pm$ 17.65	123.46 $\pm$ 14.62*	96.47 $\pm$ 12.78	84.64 $\pm$ 11.76*
治疗	40	219.14 $\pm$ 25.72	99.84 $\pm$ 12.76* Δ	166.23 $\pm$ 16.87	113.54 $\pm$ 13.84* Δ	97.31 $\pm$ 12.45	79.39 $\pm$ 9.67* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after the treatment

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	皮疹/例	白细胞减少/例	发生率/%
对照	40	0	1	1	5.0
治疗	40	1	1	1	7.5

适于手术切除, 仅能选择药物化疗, 以减少或抑制癌细胞的增殖、扩散, 改善患者生活质量^[8]。

替吉奥是一种复方氟尿嘧啶衍生物抗癌制剂, 由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成, 该药在血液中可长时间保持高浓度, 具有高效的生物利用度、较低的毒副反应、增强抗肿瘤作用等特点^[9]。资料显示, 替吉奥对进展期胃癌有较好的治疗效果^[10-11]。奥沙利铂是一种以二氨基环己烷为配体的第3代铂类抗癌药物, 它改善了顺铂、卡铂的毒副作用, 扩大了抗肿瘤活性谱, 其主要通过破坏细胞DNA来实现其抗肿瘤的作用, 可与DNA结合形成复合物, 进而抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡, 以此参与机体的免疫反应^[12]。资料显示, 奥沙利铂能够安全、有效的控制进展期胃癌^[13-14]。

本研究结果表明, 治疗后, 治疗组客观缓解率和疾病控制率均明显高于对照组, 且两组患者不良反应发生情况差异无统计学意义, 表明替吉奥联合奥沙利铂治疗胃癌晚期患者疗效显著, 安全性好。本研究结果中, 治疗组的QLQ-C30功能评分显著高于对照组, 其QLO-C30症状评分显著低于对照组, 表明治疗组治疗后的生存质量高于对照组。

肿瘤的发生、发展与机体慢性炎症关系密切, 当机体免疫能力低下时易感染病原菌, 如胃部损伤常感染的幽门螺杆菌是世界卫生组织国际癌症机构认证的“Ⅰ类致癌原”, 由此可引发炎症反应^[15]。炎症反应可刺激胃壁黏膜上皮细胞, 使其长期处于反复受损、过度修复的状态, 此时细胞生长、分化的调节信号发生改变, 使细胞朝向畸形方向发展而出现胃萎缩症, 最终导致胃部癌变。肿瘤炎症微环境中的炎性因子能够促进肿瘤细胞的生长、转移, 肿瘤患者血清炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-10水平高表达, 并与其预后呈正相关^[16-18]。TNF- α 是一种细胞毒性蛋白, 由单核细胞、巨噬细胞以自分泌的形式分泌, 在炎症反应中发挥着核心作用, TNF- α 可介导NO信号转导途径引起细胞DNA损伤, 此外, TNF- α 能够诱导血管重铸, 促进肿瘤细胞生长、转移, 其血清水平与胃癌临床分期呈正相关^[19]。IL-6

是一种具有多种生物学功能的细胞因子, 主要由单核巨噬细胞分泌, 参与调节机体免疫应答, 刺激T淋巴细胞、B淋巴细胞等细胞的增殖、分化。血清IL-6升高可加大机体细胞的肿瘤负荷, 而促进癌细胞的生长, 与浸润程度、肿瘤临床分期及预后等有密切关系^[20]。IL-10具有双重细胞功能, 主要由TH2细胞、巨噬细胞、活化的B淋巴细胞等分泌。IL-10作为一种抗炎细胞因子, 能够抑制炎症因子基因的表达、合成, 作为一种负调节因子, 可以调节肿瘤微环境, 抑制细胞程序性死亡, 促进肿瘤细胞增殖。胃癌进展期患者血清IL-10水平显著高于胃癌早期患者^[21]。本研究结果表明, 两组患者治疗后的血清TNF- α 、IL-6、IL-10表达水平均显著低于治疗前, 且治疗后治疗组患者血清TNF- α 、IL-6、IL-10表达水平显著低于对照组。

综上所述, 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌临床疗效较好, 能改善患者的生存质量, 有效降低患者血清TNF- α 、IL-6、IL-10的表达, 具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4): 408-415.
- [2] 林 萍, 李明春. 替吉奥在我国癌症患者中的临床研究进展 [J]. 中国药师, 2013, 16(10): 1586-1588.
- [3] 吴建军, 陈维荣. 新一代铂类药物奥沙利铂的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(12): 1906-1908.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 胃癌诊断标准 [M]. 北京: 中国标准出版社, 2010: 35-38.
- [5] Therasse P, Arbuck S G, Eisenhauer E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2000, 92(3): 205-216.
- [6] 孟 琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表EORTC QLQ-C30的应用 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2005, 14(3): 273-274.
- [7] 石岩岩, 丁士刚. 胃癌病因及发病机制的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(17): 7941-7944.
- [8] 张 微, 邹 玺, 沈 洁, 等. 培美曲塞联合奥沙利铂方案和紫杉醇脂质体联合替吉奥方案二线治疗晚期胃

- 癌的临床研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(20): 2973-2976.
- [9] 周春颜, 刘丽波, 谭爱萍. 替吉奥的作用机制及临床应用的研究发展 [J]. 中外医疗, 2012, 31(13): 109-110.
- [10] 徐 彬, 李智强, 喻晓娟, 等. 替吉奥胶囊治疗进展期胃癌临床观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(6): 617-618.
- [11] 朱洁品, 娄金书. 生长抑素联合多西他赛和替吉奥治疗进展期胃癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(1): 124-128.
- [12] 许凤杰, 刘瑞斯, 彪林海, 等. 抗癌药物奥沙利铂与DNA 分子相互作用的研究 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2016, 43(7): 684-690.
- [13] 展晓日, 刘玉艳, 李海峰, 等. 抗癌药物奥沙利铂的临床应用研究进展 [J]. 健康研究, 2012, 32(5): 375-377.
- [14] 辛海莉, 梁锦涓, 覃兴贵. 卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂对进展期胃癌的疗效及安全性比较 [J]. 中国药业, 2015, 24(19): 86-87.
- [15] Wroblewski L E, Jr P R, Wilson K T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(4): 713-739.
- [16] 陈 翀, 罗云萍. 慢性炎症对肿瘤干细胞的调控 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(1): 52-57.
- [17] 杜义安, 郭剑民. 相关炎症因子在胃癌进展中的研究进展 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23(5): 399-402.
- [18] Gabrilovich D I, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(3): 162-174.
- [19] He C, Yin L, Tang C, *et al.* Multifunctional polymeric nanoparticles for oral delivery of TNF- α siRNA to macrophages [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(11): 2843-2854.
- [20] Kobayashi T, Kakui M, Shibui T, *et al.* *In vitro* selection of a peptide inhibitor of human IL-6 using mRNA display [J]. *Mol Biotechnol*, 2011, 48(2): 147-155.
- [21] Noguchi S, Hattori M, Sugiyama H, *et al.* *Lactobacillus plantarum* NRIC1832 enhances IL-10 production from CD⁴⁺ T cells *in vitro* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76(10): 1925-1931.