

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

朱洁品¹, 娄金书^{2*}

1. 徐州市第一人民医院 药剂科, 江苏 徐州 221000

2. 中国人民解放军第八六医院 肿瘤科, 安徽 马鞍山 243100

摘要: **目的** 探讨注射用生长抑素联合多西他赛注射液和替吉奥胶囊治疗进展期胃癌的临床疗效。**方法** 抽取中国人民解放军第八六医院 2013 年 1 月—2015 年 12 月收治的胃癌患者 86 例, 随机数字表格法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组第 1 天静脉滴注多西他赛注射液 75 mg/m^2 ; 口服替吉奥胶囊 60 mg/m^2 , 2 次/d, 于早饭后和晚饭后服用, 连服 21 d, 之后停药 14 d, 作为 1 个周期, 干预 2 个周期。治疗组在对照组基础上第 1~5 天微泵注射用生长抑素 3 mg , 持续 6 h, 2 次/d, 连续 21 d, 作为 1 个周期, 干预 2 个周期。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后肿瘤标志物和血管内皮生长因子水平以及毒副反应情况。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组的近期有效率分别为 69.77%、88.37%, 两组近期有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CA199、CEA、CA724 水平均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 CA199、CA724 水平降低程度明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D 水平均明显下降, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组这些观察指标的降低程度明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者血小板减少、中性粒细胞减少、恶心呕吐、肝损伤、腹泻不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 注射用生长抑素联合多西他赛注射液和替吉奥胶囊治疗进展期胃癌具有较好的临床疗效, 明显降低肿瘤标志物、血清血管内皮生长因子水平, 减少不良反应, 具有一定的临床推广应用价值。**关键词:** 注射用生长抑素; 多西他赛注射液; 替吉奥胶囊; 进展期胃癌; 肿瘤标志物; 血管内皮生长因子

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)01-0124-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.030

Clinical study of somatostatin combined with docetaxel and Tegafur in treatment of advanced gastric cancer

ZHU Jie-pin¹, LOU Jin-shu²

1. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Xuzhou, Xuzhou 221002, China

2. Department of Oncology, No. 86 Hospital of PLA, Maanshan 243100, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical effect of Somatostatin for injection combined with Docetaxel Injection and Tegafur Capsules in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (86 cases) with advanced gastric cancer in No. 86 Hospital of PLA from January 2013 to December 2015 were divided into the control and treatment groups by random number table, and each group had 43 cases. The patients in the control group were iv administered with Docetaxel Injection in the first day, 75 mg/m^2 . And they were *po* administered with Tegafur Capsules after breakfast and after dinner, 60 mg/m^2 , twice daily, and treated for 21 d, then were repeated the next course of treatment after 4 d rest. The patients in the treatment group were micropump administered with Somatostatin for injection on the basis of the control group, 3 mg for 6 h, twice daily, 21 d for a course of treatment. The patients in two groups were treated for two courses. After treatment, clinical efficacy was evaluated, and tumor marker levels, serum VEGF levels and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the short-term efficacies in the control and treatment groups were 69.77% and 88.37%, respectively, and there was significant difference between groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CA199, CEA, CA724, serum VEGF-A, VEGF-C and VEGF-D were significantly decreased, and the differences were statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). There were

收稿日期: 2016-11-25

作者简介: 朱洁品 (1974—), 女, 江苏徐州人, 主管药师, 研究方向: 临床药学。Tel: 15996950835 E-mail: 314617838@qq.com

*通信作者 娄金书, 主管医师。E-mail: 812007491@qq.com

no significant on adverse reaction rates of thrombocytopenia, thrombocytopenia, nausea and vomiting, liver injury, and diarrhea between two groups. **Conclusion** Somatostatin for injection combined with Docetaxel Injection and Tegafur Capsules has a significant clinical efficacy in treatment of advanced gastric cancer, can decrease tumor marker levels, serum VEGF levels, and reduce adverse reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Somatostatin for injection; Docetaxel Injection; Tegafur Capsules; advanced gastric cancer; tumor marker; VEGF

目前临床治疗胃癌首选根治术, 其中早期胃癌患者术后 5 年生存率较高, 而进展期胃癌术后 5 年生存率很低。由于临床以进展期胃癌为主, 且老年患者多伴有免疫能力相对低下、耐受性差等特点^[1], 增加了手术风险; 同时单纯手术治疗进展期胃癌术后易复发或转移。在这种情况下多建议术前给予辅助化疗, 能有效地降低其临床分期, 以提高手术成功率, 降低肿瘤复发率。近年来以多西他赛为基础的化疗方案在胃癌治疗中应用较多。替吉奥为新型氟尿嘧啶类药物, 单独治疗晚期胃癌有效率为 30%~50%, 联合顺铂治疗效果比其单一用药高。研究表明, 多西他赛联合替吉奥比顺铂联合多西他赛对晚期胃癌治疗有效率、无进展生存率均有优势^[2]。另外, 有研究发现肿瘤转移与血管、淋巴管恶性增生密切相关, 典型指标为血管内皮生长因子 (VEGF) 及其受体^[3]。相关报道证实, VEGF 过表达可以导致肿瘤恶化, 认为 VEGF 为肿瘤治疗主要靶点之一。生长抑素属于内生性抑制因子, 有报道称其对肿瘤有丝分裂有一定的抑制作用, 尤其是存在内分泌功能恶性肿瘤。近年来有研究发现, 生长抑素可能通过对 VEGF 表达抑制以阻断肿瘤血管生成。因此本研究采取生长抑素联合多西他赛和替吉奥治疗进展期胃癌, 探讨其效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

抽取中国人民解放军第八六医院 2013 年 1 月—2015 年 12 月收治的胃癌患者 86 例, 其中男 52 例, 女 34 例; 年龄平均 (54.5 ± 8.5) 岁; 部位: 胃窦 64 例, 胃体、贲门部 22 例; 病理分期: II 期 58 例, III 期 28 例。

纳入标准: (1) 病理检查、影像学检查证实为进展期胃癌; (2) 术前无远处转移; (3) 年龄 30~75 岁; (4) 术前肝肾功能正常; (5) 满足辅助化疗、手术适应证; (6) 患者或家属知情并签订同意书。

排除标准: 排除肝肾功能严重障碍、化疗禁忌症、手术禁忌症、相关药物过敏、凝血系统疾病等患者。

1.2 分组和治疗方法

随机数字表格法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组中男 25 例, 女 18 例; 年龄平均 (54.8 ± 8.3) 岁; 部位: 胃窦 31 例, 胃体、贲门部 12 例; 病理分期: II 期 30 例, III 期 13 例。治疗组中男 27 例, 女 16 例; 年龄平均 (54.3 ± 8.8) 岁; 部位: 胃窦 33 例, 胃体、贲门部 10 例; 病理分期: II 期 28 例, III 期 15 例。对比两组患者年龄、肿瘤部位、病理分期等资料差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组第 1 天静脉滴注多西他赛注射液[江苏奥赛康药业股份有限公司生产, 规格 0.5 mL : 20 mg (以多西他赛计), 批号 070301] 75 mg/m²; 口服替吉奥胶囊 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格替加氟 20 mg, 吉美嘧啶 5.8 mg, 奥替拉西钾 19.6 mg, 批号 100831) 60 mg/m², 2 次/d, 于早饭后和晚饭后服用, 连服 21 d, 之后停药 14 d, 作为 1 个周期, 干预 2 个周期。治疗组在对照组基础上第 1~5 天微泵注射用生长抑素 (成都天台山制药有限公司生产, 规格 0.25 mg/支, 批号 053012) 3 mg, 持续 6 h, 2 次/d, 连续 21 d, 作为 1 个周期, 干预 2 个周期。两组用药前 1 d 口服地塞米松 8 mg/次, 2 次/d, 同时给予 5-羟色胺拮抗剂预防呕吐。疗程结束后休息 14 d, 行 CT 复查, 4 周后行手术干预。

1.3 近期疗效^[4]

以实体瘤疗效评价标准为依据, 2 周期结束后评价, 分为完全缓解 (CR, 目标灶消失且持续 1 个月以上)、部分缓解 (PR, 肿块缩小超过 50%且持续 4 周以上)、稳定 (SD, 肿瘤缩小 50%以下或增加 25%以下)、疾病进展 (PD, 病灶增大超过 25%, 或新病灶出现) 4 个等级, 计算近期有效率。

近期有效率 = (CR + PR) / 总例数

1.4 观察指标

治疗前后于清晨空腹抽取外周静脉血 6 mL, 2 000 r/min 离心 15 min, 血清分离后保存于 Ependoff 管中, -20 °C 冰箱中存放, 待测; 采用酶联免疫吸附法测定癌抗原 199 (CA199)、癌胚抗原 (CEA)、癌抗原 724 (CA724) 等肿瘤标志物以及 VEGF-A、

VEGF-C、VEGF-D 等血管内皮生长因子水平, 严格按照相关试剂盒说明书操作。

1.5 毒副反应

依据美国癌症研究所使用的 NCI CTC 3.0 常见毒副反应分级标准评价, 主要包括血小板减少、中性粒细胞减少、恶心呕吐、腹泻、肝损伤等。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件分析数据, 计数资料以百分数表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

治疗后, 对照组 CR 3 例, PR 27 例, 近期有效率为 69.77%; 治疗组 CR 5 例, PR 33 例, 近期有效率为 88.37%, 两组近期有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组 CA199、CEA、CA724 水平均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组 CA199、CA724 水平降低程度明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清血管内皮生长因子比较

治疗后, 两组血清 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D 水平均明显下降, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组这些观察指标的降低程度明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 毒副反应情况

两组患者血小板减少、中性粒细胞减少、恶心呕吐、肝损伤、腹泻不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	近期有效率/%
对照	43	3	27	13	0	69.77
治疗	43	5	33	5	0	88.37*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 2 Comparison on tumor marker levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	CA199/(U·mL ⁻¹)	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA724/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	87.88 ± 7.25	36.50 ± 3.40	57.38 ± 5.57
	治疗后	43.89 ± 4.13*	7.05 ± 1.53*	15.45 ± 1.68*
治疗	治疗前	87.90 ± 7.31	36.53 ± 3.42	57.35 ± 5.60
	治疗后	35.46 ± 3.68*#	6.47 ± 1.46*	8.43 ± 1.24*#

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清 VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

Table 3 Comparison on serum VEGF levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 43$)

组别	观察时间	VEGF-A/(pg·mL ⁻¹)	VEGF-C/(pg·mL ⁻¹)	VEGF-D/(pg·mL ⁻¹)
对照	治疗前	125.73 ± 10.72	108.54 ± 9.45	20.15 ± 2.30
	治疗后	57.12 ± 4.50*	55.32 ± 5.00*	8.47 ± 1.05*
治疗	治疗前	125.75 ± 10.80	108.60 ± 9.52	20.14 ± 2.29
	治疗后	40.03 ± 5.06*#	38.24 ± 5.06*#	6.42 ± 0.93*#

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应发生率比较 (n = 43)

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups (n = 43)

组别	血小板减少		中性粒细胞减少		恶心呕吐		肝损伤		腹泻	
	1~2 级/例	3~4 级/例	1~2 级/例	3~4 级/例	1~2 级/例	3~4 级/例	1~2 级/例	3~4 级/例	1~2 级/例	3~4 级/例
对照	7	0	13	5	0	0	5	0	5	0
治疗	5	0	6	6	0	2	6	0	2	0

3 讨论

进展期胃癌临床比较常见,单纯手术治疗效果不是很理想,术后 5 年生存率为 30%~50%,与肿瘤复发、转移密切相关。针对此类情况临床医生多建议给予辅助化疗联合手术治疗。多西他赛作为一种常见紫杉类抗肿瘤药物,主要是通过对微管解聚抑制、微管蛋白聚合增强以破坏肿瘤细胞有丝分裂,达到抗肿瘤的目的。替吉奥胶囊含有替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾,为复方抗肿瘤口服药物,抗癌作用强且半衰期长(12 h 左右)^[6],其中奥替拉西钾还对胃肠黏膜有一定的保护作用,能有效减少恶心呕吐、腹泻等胃肠道反应发生,口服方便。李文燕等^[5]研究表明,多西他赛联合奥沙利铂和替加氟治疗晚期胃癌的疗效较好。本研究患者术前均接受多西他赛联合替吉奥化疗。结果显示对照组治疗 2 个周期后有效率高达 69.77%,但治疗组联合生长抑素化疗干预后有效率高达 88.37%,表明生长抑制能明显增强多西他赛联合替吉奥的化疗效果。另外,结果还显示生长抑制治疗不增加化疗毒副反应,表明生长抑素联合多西他赛联合替吉奥化疗治疗进展期胃癌安全性好。

目前除了通过临床有效率评价治疗效果外,还从肿瘤标志物、血管内皮生长因子等方面入手评价疗效。CA 作为细胞膜上大分子糖蛋白,含有 CA199、CA724 等指标,其中 CA199 在胃、结肠等多种细胞组织中表达,其阳性临界值多为 37 U/mL,被认为是胰腺癌、胃癌等多种恶性肿瘤标志物,在肿瘤诊断、治疗效果评估上有重要指导作用^[7];CA724 主要在胃癌、胰腺癌等恶性肿瘤中存在,而在良性肿瘤、正常组织中不存在,为此可将 CA724 作为胃癌疗效判断重要指标之一^[8]。有研究表明 CA724 与 VEGF 密切相关,CA724 属于促血管内皮生长因子,有利于基质血管形成,增强 VEGF 活性^[9]。本研究结果显示对照组治疗后 CA199、CEA、CA724 水平均明显降低,表明化疗能明显降低进展期胃癌患者相关肿瘤标志物水平,而联合生长抑素

治疗在降低 CA199、CA724 水平方面更有优势,这可能与生长抑素抑制 VEGF 表达有关。文献报道^[10]内皮细胞有丝分裂、迁移经由 VEGF 增强,且 VEGF 通过促肿瘤细胞脱落帮助相关蛋白酶(肿瘤细胞分泌)进入血液循环,最终导致肿瘤细胞远处转移,患者预后差。生长抑素为调节性多肽,涉及神经内分泌细胞、免疫细胞,在肿瘤血管生成中有重要参与作用^[11]。赵滨等^[12]探究表明生长抑素主要是通过血清 VEGF 及其受体表达抑制达到抗血管生长、治疗胃癌的目的。本研究结果显示相比对照组治疗,联合生长抑素干预后患者血清 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-D 水平较治疗前下降幅度明显大,表明生长抑素能明显降低患者血清 VEGF 水平,这可能是生长抑素治疗进展期胃癌的作用机制之一。

综上所述,注射用生长抑素联合多西他赛注射液和替吉奥胶囊治疗进展期胃癌具有较好的临床疗效,明显降低肿瘤标志物、血清血管内皮生长因子水平,减少不良反应,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 何文真. 高龄胃癌患者的临床特点及围手术期处理 [J]. 广西医科大学学报, 2012, 29(5): 796-797.
- [2] Jeung H, Im C, Rha S, et al. A randomized phase II trial of docetaxel plus S-1 versus docetaxel plus cisplatin in advanced gastric cancer as a first-line treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 431-436.
- [3] 李 涛, 梁美霞, 冯道夫, 等. ERCC1 表达水平与以铂类药物为基础的胃癌新辅助化疗疗效相关性研究 [J]. 医学研究杂志, 2014, 43(3): 39-42.
- [4] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version.1) [J]. *Eur J Cancer* 2009, 45(2): 281-289.
- [5] 李文燕, 杨 峰. 多西他赛、奥沙利铂联合替加氟治疗晚期胃癌的临床疗效及对血浆 VEGF 的影响 [J]. 山东医药, 2011, 51(51): 74-75.
- [6] 邹弄瑜, 陈笑艳, 张逸凡, 等. 替吉奥胶囊(S-1)在中国癌症患者体内的药代动力学和生物等效性 [J]. 中国临

- 床药理学杂志, 2010, 26(5): 349-354.
- [7] 节可歌, 熊鹰飞, 刘春霞, 等. 肿瘤标志物癌胚抗原、CA199 对判断胃癌 TNM 分期的价值 [J]. 解放军医药杂志, 2014, 26(12): 58-60.
- [8] 黄星铭, 闵晓霞. 血清 CEA、CA199、CA724 联合检测在胃癌中的诊断价值 [J]. 热带医学杂志, 2012, 12(12): 1465-1466.
- [9] 高皓阳, 王 静. 胃癌患者术前新辅助化疗应用观察 [J]. 山东医药, 2015, 55(11): 86-88.
- [10] Aggarwal C, Somaiah N, Simon G R. Antiangiogenic agents in the management of non-small cell lung cancer: where do we stand now and where are we headed [J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(5): 247-263.
- [11] 张菁华, 张文侠. 生长抑素在肿瘤临床的研究与应用现状 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(9): 1890-1895.
- [12] 赵 滨, 杨 静, 杨培民, 等. 生长抑素对胃癌组织中 VEGF-C 及其受体的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(9): 2037-2040.