

# 时辰化疗在胃癌治疗中的应用概况

杨海丽\*,徐菁(湖北医药学院附属东风总医院药剂部,湖北十堰 442008)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2468-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.26

**摘要** 目的:为胃癌患者临床治疗提供一定的参考依据。方法:基于西药联合、中西药联合、介入治疗等不同的联合化疗方式,对时辰化疗在胃癌治疗中的应用进行综述。结果:时辰化疗在治疗胃癌的研究中已取得一定的进展,如以奥沙利铂或伊立替康为基础的西药联合、健脾扶正汤与FOLFOX方案联合的中西药联合及介入治疗联合时辰化疗等。与对照组相比,时辰化疗组的有效率较高,毒副反应亦低,且能提高患者的生活质量。结论:时辰化疗法值得进一步临床研究。

**关键词** 胃癌;时辰化疗;个体化;方案

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,其发病率日趋增长,主要治疗手段是以外科手术切除为中心的综合治疗,包括化疗、放疗及中西医结合等方法。但目前患者就诊时大多为中晚期,对于术后复发转移或不能手术切除的胃癌患者,宜采用以化疗为主的治疗手段。而基于时辰药理学成果开展的抗肿瘤药物时辰化疗,既可降低化疗药物毒副反应,又能提高患者对药物的耐受性,从而提高抗癌效果。因此,本文拟结合国内外相关文献,基于西药联合、中西药联合、介入治疗等不同的联合化疗方式,对时辰化疗在胃癌中的应用进行综述,旨在为临床治疗提供一定的参考依据,提高药物疗效,最大限度地减少不良反应,从而延长患者的生存期,提高生活质量。

## 1 西药联合的时辰化疗

### 1.1 以奥沙利铂(L-OHP)为基础的时辰化疗

L-OHP是继顺铂、卡铂后的第3代铂类抗癌药,与其他铂类药物相似,它可抑制脱氧核糖核酸(DNA)的合成及复制,从而产生细胞毒性,使肿瘤细胞死亡。此外,L-OHP含有二氨基环己烷基团,避开了顺铂的某些耐药机制,如错配修复缺陷、旁路复制等。因此,L-OHP与顺铂无交叉耐药性,具有广泛的抗癌活性,且毒副作用较低<sup>[1-3]</sup>。

1.1.1 FOLFOX方案。采用FOLFOX方案,即L-OHP+5-氟尿嘧啶(5-FU)+甲酰四氢叶酸(CF)的联合化疗。据5-FU代谢限速酶活性从0:00到10:00其活性较其他时间段增加40%以上的昼夜规律及与铂类药物有关的还原性谷胱甘肽分泌高峰期通常在下午的节律,确定了FOLFOX方案的给药方法,即L-OHP每天给药时间10:00-22:00,持续输注12 h,16:00达高峰;CF、5-FU每天给药时间22:00-10:00,持续输注12 h,4:00达高峰。14 d为1个周期,治疗2个周期。观察晚期胃癌治疗患者共48例,结果总有效率为50.6%,最常见毒副反应为以I~II度为主的骨髓抑制、恶心、呕吐、外周神经毒性、腹泻等<sup>[4]</sup>。瞿广桥等<sup>[5]</sup>采用同样的化疗方案,治疗III A期胃癌患者46例,结果1年无进展生存率为81.8%,3年无进展生存率为54.5%;而常规化疗组[第1天L-OHP 125 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,2 h;第2~6天亚叶酸钙(LV)200 mg(5-FU应用前静脉滴注),5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,4 h]1年无进展生存率为50.0%,3年无进展生存率为16.7%。二者有显著性差异( $P < 0.05$ )。

谭永刚等<sup>[6]</sup>采用FOLFOX方案对进展期胃癌患者行新辅助化疗(NC)治疗,总有效率为67.2%,与常规手术+术后化疗或直接化疗相比,毒副作用轻,手术切除率、根治率及3年生存率明显提高。

韦劲松等<sup>[7]</sup>将上述FOLFOX方案进行改良,保证药物高峰时间给予剂量的75%,即第1~4天L-OHP持续静脉滴注12 h(从10:00-22:00,其中75%的剂量于15:00-17:00内滴入);第1~4天5-FU、CF从Y型管同时输注,持续静脉滴注12 h(从22:00至次日10:00,其中75%的剂量于3:00-5:00内滴入),每3周重复。结果39例姑息化疗,总有效率达58.9%。提示改良后的FOLFOX方案治疗有效率提高、毒副反应轻。

1.1.2 Xelox方案。Xelox方案,即L-OHP联合卡培他滨(5-FU的前体药物)的时辰化疗方法:第1~14天口服卡培他滨1000 mg/m<sup>2</sup>,每日2次;第1天L-OHP 130 mg/m<sup>2</sup>+5%葡萄糖注射液500 ml(14:00-17:00给药),持续3 h静脉滴注。结果对胃癌的有效率为40%,不良反应轻<sup>[8]</sup>。

1.1.3 SOX方案。SOX方案,即L-OHP联合替吉奥(新一代氟尿嘧啶衍生物口服抗癌药,由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾组成)时辰化疗方案:第1~14天口服替吉奥40 mg/m<sup>2</sup>,每日2次;第1天静脉滴注L-OHP 100 mg/m<sup>2</sup>,21 d为1个疗程。观察治疗进展期胃癌患者31例,有效率为51.6%,不良反应大多为轻至中度骨髓抑制、胃肠道反应、周围神经病变等<sup>[9]</sup>。李贞<sup>[10]</sup>采用SOX方案,对58例晚期胃癌患者进行治疗,结果总有效率为46.4%,较采用L-OHP+5-FU治疗,不良反应发生率明显降低,患者依从性高。

张燕等<sup>[11]</sup>采用时辰化疗(第1~5天L-OHP 130 mg/m<sup>2</sup>,14:00-17:00,使用Melodie多通道编程输液泵控速输注,使其最大速度和给药浓度高峰时间控制在16:00;第1~5天LV 100 mg/m<sup>2</sup>,17:00-19:00匀速静脉滴注;联合替加氟栓2枚,分别于19:00和次日1:00塞入肛内,21 d为1个周期)与常规化疗组(L-OHP+LV+5-FU)治疗晚期胃癌的有效率分别为77.4%、43.8%( $P < 0.05$ ),且前者不良反应少。

1.1.4 TOFU/LV方案。TOFU/LV方案,即L-OHP联合吡喃阿霉素(THP)、CF、5-FU的时辰化疗方案,即:第1天L-OHP 125 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注(10:00-16:00给药),THP 35 mg/m<sup>2</sup>,上午10时后静脉冲管;第2~6天CF 200 mg在应用5-FU前静脉滴注;5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注(22:00-10:00给药),并于静脉滴注前静脉滴注250 mg/m<sup>2</sup>,21 d为1个周期,2个周期为1个疗

\* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0719-8272358。  
E-mail:2207095383@qq.com

程。观察12例治疗进展期胃癌患者,有效率为58.3%,主要毒性为外周神经毒性,如感觉迟钝或异常,停药后多可缓解<sup>[12]</sup>。

### 1.2 以伊立替康(Irinotecan, CPT-11)为基础的时辰化疗

伊立替康(喜树碱的半合成衍生物)是拓扑异构酶I的特异性抑制剂,其与复制酶、拓扑异构酶I-DNA相互作用,从而引起DNA双链断裂,产生细胞毒作用。以CPT-11为主的联合化疗方案已在欧美等国家作为治疗晚期结直肠癌的一线治疗方案。

周兆飞等<sup>[13]</sup>采用CPT-11联合5-FU、CF的时辰化疗方案,即第1天CPT-11 180 mg/m<sup>2</sup>,持续滴注6h(2:00—8:00给药);第2~5天5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>、CF 300 mg/m<sup>2</sup>(22:00—10:00给药,不同输液通道同时持续输注)。观察13例治疗晚期胃癌患者,有效率为38.4%,常见毒副反应是I~II度恶心、呕吐、中性粒细胞减少与迟发型腹泻。

## 2 中西药联合的时辰化疗

现代药理学研究表明,某些中药的有效成分具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡的作用,并能增强细胞免疫功能、提高机体的免疫力<sup>[14]</sup>。中药与化疗药物配合运用,不仅能提高抗癌疗效,而且明显减轻化疗药物的副作用,减少耐药的现象。

黄智芬等<sup>[15]</sup>采用健脾扶正汤(黄芪30g、党参15g、白术12g、茯苓12g、陈皮6g、半夏12g、竹茹9g、薏苡仁30g、枳壳12g、女贞子18g、石斛12g、甘草6g。随症加减:腹痛加木香9g(后下)、延胡索12g;纳差加麦芽15g、炒山楂12g。每日1剂,清水煎至200ml)择时用药(上午10:00服用)联合FOLF-FOX方案时辰化疗,14d为1个疗程,服用2个疗程。观察治疗40例晚期胃癌对患者生活质量及免疫功能的影响,结果75%患者食量增加,80%睡眠改善,CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>比值明显升高( $P<0.01$ );毒副反应为白细胞下降I~IV度20例,血小板下降I~III度10例,恶心呕吐I~III度23例,腹泻I~III度12例,低于单纯化疗( $P<0.05$ );提示该方案可减轻毒副反应、提高患者的生活质量及机体免疫功能。

## 3 介入治疗联合时辰化疗

介入治疗肿瘤的特点为其可避免常规静脉化疗时药物在接触肿瘤细胞前部分被排泄或同血浆蛋白结合失去活性,并且局部血药浓度明显高于静脉途径给药数倍,延长了药物与肿瘤细胞的接触时间,增加了局部肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,可克服耐药性,避免或者减轻化疗药物的全身毒性反应,增加疗效。

冯龙等<sup>[16]</sup>采用介入治疗联合L-OHP、5-FU、CF时辰输注的方法,即经股动脉穿刺确定肿瘤靶血管,灌注化疗,用药方案为:第1天L-OHP 130 mg/m<sup>2</sup>;5-FU 750 mg/m<sup>2</sup>(对伴肺转移者行肺支气管动脉灌注化疗,对伴肝转移者行灌注化疗后栓塞治疗);第2~5天采用微电脑控制的ZZB型全自动注药泵给药,CF100 mg/(m<sup>2</sup>·d),静脉滴注2h后再予5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注(20:00—10:00)。3~4周为1个周期,至少治疗2周期。治疗晚期胃癌患者22例,观察其疗效和毒性反应。结果有效率为50.0%,临床控制率为81.8%,不良反应多为腹泻、恶心、呕吐、白细胞减少和外周毒性等,对症处理后可恢复。

## 4 讨论

综上所述,时辰化疗在治疗胃癌的研究中已取得一定的进展,如以L-OHP或CPT-11为基础的西药联合、健脾扶正汤与FOLFOX方案联合的中西药联合及介入治疗联合时辰化疗

等。与对照组相比,时辰化疗组的有效率较高,毒副反应亦降低<sup>[17]</sup>,且能提高患者的生活质量。因此,笔者认为上述化疗方法值得进一步临床研究。但由于患者存在明显的个体差异,确定最佳的时辰给药方式应该根据患者的病情进展、身体时间、药动学参数等多个因素综合制订个体化的化疗方案。另外,某些特定影响治疗的生物节律因素亦有待进一步研究,从而协助制订最佳时辰治疗方案<sup>[18-20]</sup>,最终达到提高治疗效果、减少不良反应的目的。

## 参考文献

- [1] 林万隆,陈强.奥沙利铂的药理作用及临床应用[J].中国肿瘤临床,2000,27(11):872.
- [2] 王燕莉,邱日想,蔡晔芬,等.奥沙利铂的药理作用及临床应用研究[J].北方药学,2012,9(12):19.
- [3] 李洁,陆明,沈琳,等.以奥沙利铂为基础的化疗方案治疗晚期胃癌[J].中华肿瘤杂志,2009,31(12):933.
- [4] 刘伟先,杨焕莲,张玲玲,等.草酸铂联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙时辰化疗治疗晚期胃癌临床观察[J].山东医药,2010,50(5):67.
- [5] 瞿广桥,杨继洲.F/LVO方案时辰化疗治疗ⅢA期胃癌的临床观察[J].实用癌症杂志,2004,19(6):615.
- [6] 谭永刚,耿东华,苏拓,等.奥沙利铂联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙行新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床疗效研究[J].中国全科医学,2012,15(17):1937.
- [7] 韦劲松,曾爱屏,宋向群,等.草酸铂联合方案时辰化疗治疗晚期胃癌的临床观察[J].广西医科大学学报,2009,26(3):452.
- [8] 夏莉,李岚,迟艳飞,等.卡培他滨联合奥沙利铂时辰化疗晚期胃癌的临床观察[J].现代肿瘤医学,2011,19(5):974.
- [9] 傅国平,王薇,裘哲君,等.替吉奥联合奥沙利铂或顺铂治疗进展期胃癌的临床观察[J].中国癌症杂志,2012,22(4):291.
- [10] 李贞.替吉奥联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌疗效观察[J].山东医药,2011,51(33):92.
- [11] 张燕,苏喜改,吴琳,等.奥沙利铂联合亚叶酸钙和替力口氟时辰化疗治疗晚期胃癌的临床研究[J].中国药房,2006,17(22):1726.
- [12] 孙贵富.TOFU/LV时辰化疗方案治疗进展期胃癌的临床研究[J].现代肿瘤医学,2009,17(5):881.
- [13] 周兆飞,陆建伟,尹必俭,等.含CPT-11时辰化疗的联合方案治疗晚期恶性肿瘤的临床研究[J].中国肿瘤外科杂志,2009,1(3):144.
- [14] 黄爱萍.中药结合化疗治疗胃癌的临床疗效优势分析[J].中国中医药咨讯,2012,4(1):219.
- [15] 黄智芬,韦劲松,黎汉忠,等.健脾扶正汤择时用药联合时辰化疗对晚期胃癌患者生活质量及免疫功能的影响[J].世界中西医结合杂志,2012,7(7):590.
- [16] 冯龙,李凌,郭武华,等.介入治疗联合时辰化疗治疗晚期胃癌的临床观察[J].实用临床医学,2008,9(8):33.
- [17] 王如美.时辰化疗对胃肠道肿瘤术后患者毒副反应的影响[J].齐鲁护理杂志,2012,18(20):15.
- [18] Weigl Y, Peleg L, Dotan A, et al. Cisplatin effects on rhythmic functions of mice: strain and tissue dependence[J].



# 肿瘤联合化疗与用药顺序

王程程<sup>1,2\*</sup>, 彭媛<sup>1,2</sup>, 陈芙蓉<sup>3</sup>, 张志勇<sup>1#</sup> (1. 四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610041; 3. 四川大学华西临床医学院, 成都 610041)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)26-2470-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.26.27

**摘要** 目的: 为肿瘤联合化疗临床合理用药提供参考。方法: 按照抗肿瘤药物作用机制的不同介绍联合化疗的用药顺序, 检索 Medline 数据库中有关化疗用药顺序的文献, 并进行归纳与总结。结果: 不同给药顺序对化疗的疗效和毒性产生影响。结论: 临床实践中应关注化疗用药的先后顺序, 从而促进抗肿瘤治疗的合理用药。

**关键词** 肿瘤; 化疗; 用药顺序; 合理用药

为提高肿瘤的治疗效果, 临床上多采用两种或两种以上药物联合的化疗方案, 然而联合用药在提高疗效的同时可能会因为药物之间的相互作用或者抗癌药物作用的周期特异性对化疗的疗效和毒性产生影响, 并且临床实践中亦存在忽略用药顺序的现象, 因此正确的给药顺序是促进肿瘤合理用药的重要组成部分。

化疗方案的给药顺序应遵循以下三个原则<sup>[1]</sup>: 一是相互作用原则。化疗药物之间发生相互作用时, 应注意给药的先后顺序, 如紫杉醇和顺铂, 顺铂会延缓紫杉醇的排泄, 加重不良反应的发生, 联用时须先给予紫杉醇。二是细胞动力学原则。生长较慢的实体瘤处于增殖期的细胞较少, G<sub>0</sub>期细胞较多, 先用周期非特异性药物杀灭一部分肿瘤细胞, 使其进入增殖期再用周期特异性药物; 而生长较快的肿瘤应先用周期特异性药物大量杀灭处于增殖期的细胞, 减少肿瘤负荷, 然后用周期非特异性药物杀灭残存的肿瘤细胞。三是刺激性原则。使用非顺序依赖性化疗药物应根据药物的局部刺激性大小, 刺激性大者先用, 因为化疗开始时静脉的结构稳定性好, 药液渗出机会小, 对周围组织的不良刺激也小<sup>[2]</sup>。

本文通过检索 Medline 数据库中有关常见化疗方案用药顺序的文献依照不同的抗肿瘤药物分类对用药顺序进行阐述, 以期临床治疗肿瘤合理用药提供参考。

## 1 顺序依赖性的化疗方案

### 1.1 联合破坏脱氧核糖核酸(DNA)的铂类药物

1.1.1 紫杉醇。顺铂联合紫杉醇的化疗方案在肺癌、卵巢癌、宫颈癌等多种肿瘤中有广泛的应用, 研究<sup>[3]</sup>表明紫杉醇通过细胞色素 P<sub>450</sub> (CYP) 酶系代谢, 顺铂对 CYP 信使核糖核酸(mRNA)表达有调节作用, 可使紫杉醇清除率降低 25%~33%, 产生更为严重的骨髓抑制并且没有显示出更好的抗癌活性, 两者联用宜先给予紫杉醇。

1.1.2 氟尿嘧啶(5-FU)。顺铂与 5-FU 联合化疗在多种肿瘤的治疗中显示出了较好的疗效, 先给予顺铂可能具有更好的抗肿瘤活性。5-FU 发挥作用的机制为其代谢产物 5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸(FdUMP)与胸腺嘧啶合成酶(TS)、N<sub>5</sub>, N<sub>10</sub>-亚甲基四氢叶酸形成三联复合物, 阻滞脱氧尿嘧啶核苷酸

(dUMP)转变为脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dTMP), 从而抑制 DNA 的生物合成。最初的研究<sup>[4]</sup>表明小剂量的顺铂可以增加细胞内四氢叶酸的水平, 从而产生协同作用, 也有研究<sup>[5]</sup>认为顺铂降低 TS、二氢嘧啶脱氢酶(DPD)和多药耐药相关蛋白(MRP)的表达从而提高 5-FU 的抗癌活性。Koizumi W 等<sup>[6]</sup>进行了一项比较顺铂和 5-FU 不同用药顺序对化疗有效性和安全性影响的临床试验, 该研究将入组的 74 例胃癌患者分为 A、B 组, A 组患者化疗方案为第 1 天静脉滴注顺铂 80 mg/m<sup>2</sup>, 第 2~5 天持续静脉滴注 5-FU 700 mg/m<sup>2</sup>; B 组患者第 1~4 天给予 5-FU 700 mg/m<sup>2</sup>, 第 5 天给予顺铂 80 mg/m<sup>2</sup>。结果显示虽没有统计学差异, 但 A 组患者总体有效率(31.3%)、中位总生存期(239 d)、疾病进展时间(175 d)相对于 B 组患者的 13.9%、174 d、140 d 更高, 并且两组患者不良反应发生率没有统计学差异。

1.1.3 吉西他滨。研究<sup>[7-9]</sup>表明, 吉西他滨可抑制顺铂引起的 DNA 损伤的修复, 增加双链的断裂和顺铂-DNA 复合物的形成, 并且先给予吉西他滨的不良反应发生率也较低, 联用时宜先给药。

1.1.4 伊立替康。Han JY 等<sup>[10]</sup>进行的一项 II 期临床试验中, 80 例患者随机分组, 39 例患者接受伊立替康-顺铂(I-P)方案, 41 例患者接受相反顺序方案。两组患者化疗用药均为第 1、8 天静脉滴注伊立替康 80 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天静脉滴注顺铂 60 mg/m<sup>2</sup>, 21 d 为 1 个周期。结果表明 P-I 给药顺序( $P=0.047$ )及女性患者( $P=0.011$ )有较高的有效率。研究者认为先给予顺铂, 伊立替康的活性代谢产物 SN-38 清除率增加, 严重的恶心、呕吐、腹泻、中性粒细胞减少的发生率较低, 化疗有效率高。故两者联用时可先给予顺铂。

1.1.5 多西他赛。临床试验虽证明多西他赛和卡铂之间没有药理学相互作用, 但 Saka H 等<sup>[11]</sup>进行了一项 I 期临床研究, 将 46 例非小细胞肺癌患者随机分至两组, A 组患者先给予多西他赛, B 组患者先给予卡铂。结果, 相对于 B 组的 19 例患者中有 8 例对治疗有反应(42%), A 组 22 例患者中仅有 4 例有反应(18%)。研究者认为卡铂序贯多西他赛较之相反顺序的化疗方案可能有更低的毒性和潜在的更高的反应率。

## 1.2 联合作用于 DNA 及 RNA 的蒽醌类抗癌药物

\*\*\*\*\*

*Chronobiol Int*, 2012, 29(6): 724.

\* 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: wangcheng7176@126.com

# 通信作者: 主任药师, 硕士研究生导师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 028-85422667。E-mail: asg-yong@163.com

[19] 孙凤飞, 胡欣, 朱家媛, 等. 肿瘤时辰治疗的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2010, 23(4): 346.

[20] 崔一民. 时辰与合理用药[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 22.

(收稿日期: 2012-12-19 修回日期: 2013-02-20)