

紫杉醇联合顺铂、氟尿嘧啶经留置肝动脉导管给药用于胃癌肝转移的临床观察[△]

胡彦辉*, 崔庆丽, 马东阳, 王怀璋*(郑州大学附属肿瘤医院中西医结合科, 郑州 450000)

中图分类号 R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0742-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.06

摘要 目的:观察紫杉醇联合顺铂、氟尿嘧啶经留置肝动脉导管给药用于胃癌肝转移的疗效和安全性。方法:56例胃癌肝转移患者随机分为对照组(28例)和观察组(28例)。对照组患者给予紫杉醇注射液 135 mg/m², d₁+顺铂注射液 75 mg/m², d₁+氟尿嘧啶注射液 750 mg/m², d₁₋₅, 均经中心静脉泵给药。观察组患者给予紫杉醇注射液 135 mg/m², d₁+顺铂注射液 75 mg/m², d₁+氟尿嘧啶注射液 750 mg/m², d₁₋₅, 均经留置肝动脉导管给药。两组均以3~4周为1个周期,最多治疗8个周期。两组患者治疗期间均静脉滴注异甘草酸镁注射液 200 mg/d 保肝治疗。观察两组患者的临床疗效,治疗前后血清癌胚抗原(CEA)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者近期总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗前,两组患者CEA、ALT、AST水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者CEA、ALT、AST水平均显著高于同组治疗前,且观察组ALT、AST水平显著高于对照组,但观察组CEA水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者骨髓抑制、恶心呕吐、发热发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:紫杉醇联合顺铂、氟尿嘧啶经留置肝动脉导管给药用于胃癌肝转移的疗效较好,但存在肝功能损伤的现象。

关键词 紫杉醇;顺铂;氟尿嘧啶;留置肝动脉导管;胃癌肝转移;疗效;安全性;肝功能

Clinical Observation of Paclitaxel Combined with Cisplatin and Fluorouracil for Gastric Cancer with Liver Metastases via Indwelling Hepatic Arterial Catheter

HU Yanhui, CUI Qingli, MA Dongyang, WANG Huaizhang (Dept. of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the efficacy and safety of paclitaxel combined with cisplatin and fluorouracil for gastric cancer with liver metastases via indwelling hepatic arterial catheter. **METHODS:** 56 gastric cancer patients with liver metastases were randomly divided into control group (28 cases) and observation group (28 cases). Control group received Paclitaxel injection 135 mg/m², d₁+Cisplatin injection 75 mg/m², d₁+Fluorouracil injection 750 mg/m², d₁₋₅, pumping administrated via central venous. Observation group received Paclitaxel injection 135 mg/m², d₁+Cisplatin injection 75 mg/m², d₁+Fluorouracil injection 750 mg/m², d₁₋₅, administrated via indwelling hepatic arterial catheter. 3-4 weeks were a course, it lasted 8 courses at most. Magnesium isoglycyrrhizinate injection 200 mg/d was intravenously infused for liver protection in 2 groups during treatment. Clinical efficacy, serum carcinoembryonic antigen (CEA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) levels before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups observed. **RESULTS:** Short-term clinical efficacy in observation group was significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.01$). Before treatment, there were no significant differences in CEA, ALT and AST levels ($P>0.05$). After treatment, CEA, ALT and AST levels in 2 groups were significantly higher than before, ALT and AST levels in observation group were significantly higher than control group, while CEA level in observation group was lower than control group, with statistical significances ($P<0.05$). The incidences of bone marrow suppression, nausea, vomiting and fever in observation group were significantly lower than control group, with statistical significances ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Paclitaxel combined with cisplatin and fluorouracil has good efficacy for gastric cancer with liver metastases via indwelling hepatic arterial catheter, while it exists liver dysfunction.

KEYWORDS Paclitaxel; Cisplatin; Fluorouracil; Indwelling hepatic arterial catheter; Gastric cancer with liver metastases; Efficacy; Safety; Live function

[△] 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(No.201304099)

* 主治医师,硕士。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。电话:0371-65588441。E-mail:15937108123@126.com

通信作者:主任医师,硕士。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。电话:0371-65588441。E-mail:doctor8123@126.com

胃癌肝转移是胃癌患者预后不良的主要因素,胃癌细胞极易通过血行转移的方式经血道转移至肝脏。胃癌肝转移是胃癌高死亡率的重要原因,但目前对于胃癌肝转移尚无规范化的治疗方案^[1]。有研究显示,正常肝脏营养血供主要由门静脉提供,而肝肿瘤主要由肝动脉

提供,因此动脉内灌注化疗及化疗栓塞对胃癌肝转移有一定疗效,且富血供的胃癌肝转移治疗效果较少数血供的胃癌肝转移疗效好,介入治疗效果远远高于传统的放疗^[2]。为此,在本研究中笔者观察了紫杉醇联合顺铂、氟尿嘧啶经留置肝动脉导管给药用于胃癌肝转移的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年5月—2014年4月我院中西医结合科收治的56例胃癌肝转移患者,其中男性27例,女性29例;肿瘤部位为贲门胃底、胃窦幽门和胃体,均经组织学或细胞学确诊。按随机数字表法将所有患者分为对照组(28例)和观察组(28例)。两组患者性别、年龄、肿瘤部位等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$,例)

Tab 1 Comparison of basic information between 2 groups($\bar{x}\pm s$, case)

组别	n	男性/女性	年龄,岁	肿瘤位置			肝功能Child-Pugh分级	
				贲门胃底	胃体	胃窦幽门	A级	B级
对照组	28	13/15	47.82±11.27	6	8	14	15	13
观察组	28	14/14	44.96±8.63	7	8	13	16	12

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)病理诊断原发病为胃恶性肿瘤,均经磁共振成像(MRI)、CT、B超等影像学或肝脏穿刺行细胞学检查证实为肝转移癌;(2)性别不限,年龄18~70岁;(3)不能手术切除的中晚期胃癌肝转移者;(4)无肝、肾功能严重障碍,无门静脉主干完全阻塞者;(5)外科手术失败或切除术后复发者;(6)肝功能Child-Pugh分级为A~B级者;(7)预计生存期>6个月者;(8)能耐受介入术者;(9)体力状况(ECOG)评分<3分者;(10)自愿参加临床试验者。排除标准:(1)门静脉主干完全阻塞者;(2)肝功能Child-Pugh分级为C级者;(3)肝转移癌肿块占全肝≥70%者;(4)已接受肝动脉化疗栓塞(TACE)术或其他抗肿瘤治疗者;(5)纳入本试验后再次进行肝转移癌手术治疗者;(6)伴有肾功能不全者,肌酐≥133 μmol/L;(7)严重心血管疾病者;(8)伴有影响本方案治疗的其他疾病者;(9)全身已发生广泛转移或伴有其他恶性肿瘤病史者;(10)正在参加其他药物试验者;(11)妊娠期、哺乳期妇女、过敏体质者或已知对本方案有不良反应或禁忌者;(12)原发肿瘤或转移灶无法明确

表2 两组患者治疗前后CEA、ALT、AST水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of CEA, ALT and AST levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CEA, ng/mL		ALT, U/L		AST, U/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	28	15.62±3.29	62.12±15.83*	34.68±9.04	58.46±12.03*	39.15±8.32	64.13±10.27*
观察组	28	16.38±4.03	47.34±12.15**	34.57±7.85	68.15±9.27**	38.76±6.25	72.94±12.46**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

诊断者,以及胃癌合并其他原发肿瘤者。

1.3 治疗方法

对照组患者给予紫杉醇注射液(哈药集团生物工程有限公司,规格:30 mg/支,批准文号:国药准字H20059962)135 mg/m²,d₁+顺铂注射液(江苏豪森药业股份有限公司,规格:30 mg/支,批准文号:国药准字H20040813)75 mg/m²,d₁+氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司,规格:500 mg/支,批准文号:国药准字H31020593)750 mg/m²,d₁₋₅,均经中心静脉泵给药。观察组患者给予紫杉醇注射液135 mg/m²,d₁+顺铂注射液75 mg/m²,d₁+氟尿嘧啶注射液750 mg/m²,d₁₋₅,均经留置肝动脉导管给药^[3-4]。两组均以3~4周为1个周期,最多治疗8个周期。两组患者治疗期间均静脉滴注异甘草酸镁注射液(正大天晴药业集团股份有限公司,规格:10 mL:50 mg,批准文号:国药准字H20051942)200 mg/d保肝治疗,治疗第2、4、6个周期后复查上腹多期增强CT及MRI增强。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后血清癌胚抗原(CEA)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平及不良反应发生情况。不良反应主要为骨髓抑制、恶心呕吐、发热等,按世界卫生组织(WHO)分级标准分为I~IV级——I级:轻微症状;II级:症状稍重,无需药物治疗,不影响正常工作;III级:症状较重,需要停药或对症处理,不能正常生活;IV级:症状严重,致死或致残,须立即停药和紧急处理^[5]。

1.5 疗效判定标准

按照实体瘤疗效评价标准(RECIST)分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)、进展(PD)^[6]。总有效率(RR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。

1.6 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后CEA、ALT、AST水平比较

治疗前,两组患者CEA、ALT、AST水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者CEA、ALT、AST水平均显著高于同组治疗前,且观察组ALT、AST水平显著高于对照组,但观察组CEA水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.2 两组患者近期临床疗效比较

观察组患者RR显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),详见表3。

表3 两组患者近期临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of short-term clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	NC	PD	RR, %
对照组	28	2(7.1)	13(46.4)	6(21.4)	7(25.0)	53.5
观察组	28	12(42.9)	14(50.0)	2(7.1)	0(0)	92.9*

注:与对照组比较, * $P<0.01$

Note: vs. control group, * $P<0.01$

2.3 不良反应

观察组患者骨髓抑制、恶心呕吐、发热发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较[例]

Tab 4 Comparison of the incidence of adverse reactions rate between 2 groups [case]

指标	观察组					对照组				
	I级	II级	III级	IV级	总发生率, %	I级	II级	III级	IV级	总发生率, %
骨髓抑制	8	3	2	0	46.4*	6	2	5	1	50.0
恶心呕吐	5	2	2	1	35.7*	7	4	1	0	42.9
发热	2	1	0	0	10.7*	1	2	1	0	14.3

注:与对照组比较, * $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

3 讨论

据2014年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐,胃癌肝转移采用化疗药物仍以氟尿嘧啶为基础,联合紫杉醇类或铂类为主的联合方案,对于原癌基因人类表皮生长因子受体2(HER-2)过表达患者可考虑采用曲妥珠单抗抗体。张明等^[7]研究发现,紫杉醇类联合氟尿嘧啶和顺铂双途径给药治疗晚期胃癌的总有效率为61.9%,中位生存时间为13.2个月,疗效显著,不良反应可耐受。临床研究表明,胃癌肝转移与肿瘤直径、组织学类型、血清CEA密切相关^[8]。CEA是黏附于癌细胞表面的活性因子,可参与癌细胞间的信号传递和相互识别,人体循环中的CEA主要经肝脏代谢,与肝细胞结合后,可吸附扩散的癌细胞,因此在胃癌肝转移过程中CEA具有关键作用。

紫杉醇是新型抗微管药物,通过促进微管蛋白聚合抑制解聚,保持微管蛋白稳定,抑制细胞有丝分裂。顺铂属细胞周期非特异性药物,具有细胞毒性,可抑制癌细胞的脱氧核糖核酸(DNA)复制过程,并损伤其细胞膜上结构,有较强的广谱抗癌作用。氟尿嘧啶是尿嘧啶的同类物,尿嘧啶是核糖核酸的一个组分;该药是以抗代谢物而起作用,在细胞内可转化为有效的氟尿嘧啶脱氧核苷酸后,通过阻断脱氧核糖核苷酸受细胞内胸苷酸合成酶转化为胸苷酸,而干扰DNA的合成。异甘草酸镁作为肝细胞的保护剂,具有保肝作用,可抗炎、解毒、保护肝细胞膜和抗氧化,机体吸收好、起效快,消除半

衰期较长^[9-10]。

本研究结果显示,观察组患者RR显著高于对照组,差异有统计学意义;观察组患者骨髓抑制、恶心呕吐、发热发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,经肝动脉导管给药治疗胃癌肝转移的疗效优于经中心静脉泵给药。本研究结果还显示,治疗后两组患者CEA、ALT、AST水平均显著高于同组治疗前,且观察组ALT、AST水平显著高于对照组,但观察组CEA水平显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,经肝动脉导管给药对胃癌肝转移患者的肝功能损伤较经中心静脉泵给药严重,虽然两组患者在治疗期间均给予了保肝治疗,但仍存在肝功能损伤的现象,这与目前“肝动脉化疗是以牺牲肝功能来换取肿瘤缩小”的观点较为契合^[11-12]。因此,建议在临床运用时,应选择适当的保肝类药物,以降低对肝功能的损伤。

综上所述,紫杉醇联合顺铂、氟尿嘧啶经留置肝动脉导管给药用于胃癌肝转移的疗效较好,但存在肝功能损伤的现象。由于本研究纳入的样本量较小,中心单一,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 徐宝国,李涛,于霞,等.胃癌肝转移危险因素的相关性分析[J].重庆医学,2010,39(4):420-424.
- [2] 朱明德,郝刚,张子敬,等.胃癌肝转移介入治疗疗效分析[J].潍坊医学院学报,2007,29(6):523-525.
- [3] Maruyama M, Takamatsu S, Nagahama T, et al. Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy for gastrointestinal malignancies with removable hepatoarterial catheter[J]. *J Surg Oncol*, 1999, 71(4):246-247.
- [4] 李泽,周云丽,张鹏,等.原发性与转移性肝癌患者血清学检测的临床应用[J].中国肿瘤临床,2013,40(16):971-974.
- [5] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2003:56-58.
- [6] James K, Eisenhauer E, Christian M, et al. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(6):523-528.
- [7] 张明,刘合代,丁罡,等.紫杉醇类联合氟尿嘧啶和顺铂双途径化疗42例晚期胃癌的临床观察[J].世界临床药物,2010,31(2):92-94.
- [8] 吴雯雯.胃癌肝转移危险因素的相关性分析[D].大连:大连医科大学,2012.
- [9] Joshi M, Pakhomov S, Pedersen T, et al. A comparative study of supervised learning as applied to acronym expansion in clinical reports[J]. *AMIA Annu Symp Proc*, 2006:399-403.
- [10] Painovich I, Herman PM. Acupuncture in the inpatient acute care setting a pragmatic randomized control trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012:309762.
- [11] 刘鹏,朱旭,杨仁杰,等.72例胃癌肝转移化疗后进展的

氟伐他汀联合阿司匹林对糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症患者相关指标的影响^Δ

康震^{1*},王宁²,王芳²,姚华强^{3#}(1.河北工程大学医学院康复治疗系,河北邯郸 056002;2.河北工程大学附属医院呼吸科,河北邯郸 056002;3.邯郸市第一医院内分泌科,河北邯郸 056002)

中图分类号 R543.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)06-0745-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.06.07

摘要 目的:探讨氟伐他汀联合阿司匹林对糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症(LEAOD)患者相关指标的影响。方法:80例糖尿病性LEAOD患者随机分为对照组(40例)和观察组(40例)。在常规治疗基础上,对照组患者每晚口服瑞舒伐他汀钙片5 mg+阿司匹林肠溶片100 mg;观察组患者每晚口服氟伐他汀钠胶囊40 mg+阿司匹林肠溶片100 mg。两组疗程均为3个月。观察两组患者治疗前后纤维蛋白原、血浆D-二聚体、血液黏度、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、颈动脉内膜厚度及TC、TG、HbA_{1c}、LDL-C、HDL-C达标情况、颈动脉内膜增厚、斑块形成、狭窄及闭塞患者例数,并记录不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者纤维蛋白原、血浆D-二聚体、血液黏度、TC、TG、HbA_{1c}、LDL-C、颈动脉内膜厚度均显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者HDL-C水平均显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者TC、TG、LDL-C、HDL-C达标率均显著高于对照组,颈动脉内膜增厚、斑块形成患者占比均显著少于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者HbA_{1c}达标率、颈动脉狭窄及闭塞患者占比、不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:氟伐他汀联合阿司匹林用于糖尿病性LEAOD,可显著改善患者血液黏度、血脂和血管内皮功能,减少血栓疾病的发生风险,且未增加不良反应的发生。

关键词 氟伐他汀;阿司匹林;糖尿病性下肢动脉硬化闭塞症;血脂;内皮功能

Effects of Fluvastatin Combined with Aspirin on the Related Indicators of Patients with Diabetic Lower Extremity Arteriosclerosis Occlusive Disease

KANG Zhen¹, WANG Ning², WANG Fang², YAO Huaqiang³(1.Dept. of Rehabilitation, Hebei University of Engineering Medical College, Hebei Handan 056002, China; 2.Dept. of Respiratory, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Hebei Handan 056002, China; 3.Dept. of Endocrinology, the First Hospital of Handan City, Hebei Handan 056002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of fluvastatin combined with aspirin on the related indicators of patients with diabetic lower extremity arteriosclerosis occlusive disease (LEAOD). METHODS: 80 patients with diabetic LEAOD were randomly divided into control group (40 cases) and observation group (40 cases). Based on conventional treatment, control group was given Rosuvastatin calcium tablet 5 mg+Aspirin enteric-coated tablet 100 mg every evening; observation group was given Fluvastatin sodium capsule 40 mg+Aspirin enteric-coated tablet 100 mg. They were treated for 3 months. Fibrinogen, plasma D-dimer, blood viscosity, cholesterol (TC), triglyceride (TG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), carotid intima-media thickness, compliance situation of TC, TG, HbA_{1c}, LDL-C and HDL-C, cases of carotid intima thickening, plaque formation, stenosis and occlusion before and after treatment were observed, and the incidence of adverse reactions was recorded. RESULTS: After treatment, fibrinogen, plasma D-dimer, blood viscosity, TC, TG, HbA_{1c}, LDL-C and carotid intima-media thickness in 2 groups were significantly lower than before treatment, and observation group was significantly lower than control group; HDL-C in 2 groups was significantly higher than before, and observation group was significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). Compliance rates of TC, TG, LDL-C and HDL-C in observation group were significantly higher than control group, proportion of carotid intima

介入治疗的回顾性分析[J].介入放射学杂志,2013,22

Δ 基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(No.1328108089-2)

* 讲师,硕士。研究方向:中西医结合康复。E-mail:171653262@qq.com

通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:糖尿病治疗。E-mail:huaqiangyao@126.com

(9):742-746.

[12] 苏连明,李海林,王加良,等.养正消积胶囊减轻胃癌术后化疗不良反应的临床观察[J].中国药房,2014,25(7):657-659.

(收稿日期:2016-05-16 修回日期:2016-11-17)

(编辑:陈宏)