

·临床研究·

紫杉醇联合卡培他滨对晚期胃癌患者血清 G-17、PGR、CA199 水平及预后的影响分析

邢士超 田炳如 侯树峰 赵静 鲁文权

[摘要] 目的 分析紫杉醇联合卡培他滨对晚期胃癌患者血清胃泌素-17(G-17)、胃蛋白酶原比值(PGR)、糖类抗原199(CA199)水平及预后的影响。方法 将80例晚期胃癌患者作为研究对象,随机分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$),对照组给予多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶治疗,观察组采用紫杉醇+卡培他滨治疗,比较两组临床疗效,治疗前后血清G-17、PGR、CA199水平,不良反应及预后等情况。结果 观察组客观有效率(ORR)与对照组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.46, P>0.05$)。治疗前,两组血清G-17、PGR、CA199水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.51、0.13、0.73, P 均 >0.05);治疗后,观察组血清G-17、CA199水平均低于对照组(t 分别=2.28、2.19, P 均 <0.05), PGR水平高于对照组($t=-2.03, P<0.05$)。观察组恶心/呕吐、腹泻、白细胞减少、脱发发生率均低于对照组(χ^2 分别=5.50、4.18、5.00、16.05, P 均 <0.05)。观察组治疗完成后1年累积生存率为50.00%,高于对照组的32.50%($\chi^2=4.21, P<0.05$)。结论 紫杉醇联合卡培他滨可以更好地改善晚期胃癌患者血清G-17、PGR、CA199水平,减少不良反应,改善患者预后。

[关键词] 晚期胃癌; 紫杉醇; 卡培他滨; 胃泌素-17; 胃蛋白酶原比值; 糖类抗原199; 预后

Effect of paclitaxel combined with capecitabine on serum G-17, PGR, CA199 levels and prognosis in patients with advanced gastric cancer XING Shichao, TIAN Bingru, HOU Shufeng, et al. Department of Medical Oncology, Yuyao People's Hospital of Zhejiang Province, Yuyao 315400, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the effects of paclitaxel combined with capecitabine on serum gastrin (G-17), pepsinogen ratio (PGR), carbohydrate antigen 199 (CA199) and prognosis in patients with advanced gastric cancer. **Methods** Totally 80 cases of patients with advanced gastric cancer were enrolled as the research object and randomized into control group ($n=40$) and observation group ($n=40$). The control group was given doreseyhe + cisplatin + fluorouracil therapy, the observation group was treated with paclitaxel + capecitabine. The clinical curative effect, serum G-17, PGR, CA199 levels, adverse reactions and prognosis before and after treatment between two groups were compared. **Results** The ORR between the two groups was not statistically different ($\chi^2=0.46, P>0.05$). Before treatment, there was no statistical difference in the G-17, PGR, and CA199 levels between two groups ($t=0.51, 0.13, 0.73, P>0.05$). After treatment, serum G-17 and CA199 levels in observation group were lower than those in control group ($t=2.28, 2.19, P<0.05$), while the PGR level was higher than that in control group ($t=-2.03, P<0.05$). The incidences of nausea and vomiting, diarrhea, leucopenia and alopecia in the observation group were lower than those in the control group ($\chi^2=5.50, 4.18, 5.00, 16.05, P<0.05$). The 1 year cumulative survival rate of the observation group after treatment was 50.00%, which was higher than 32.50% of the control group ($\chi^2=4.21, P<0.05$). **Conclusion** Paclitaxel combined with capecitabine can improve the levels of serum G-17, PGR and CA199 in patients with advanced gastric cancer, prolong the survival time, reduce adverse reactions.

[Key words] advanced gastric cancer; paclitaxel; capecitabine; gastrin-17; pepsinogen ratio; carbohydrate antigen 199; prognosis

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2023.004.010

作者单位: 315400 浙江余姚, 余姚市人民医院肿瘤内科(邢士超、侯树峰、赵静、鲁文权), 检验科(田炳如)

由于胃癌早期症状不明显, 待临床发现、确诊时多已发展至中晚期, 治疗棘手, 尤其是晚期患者,

无法达到手术指征,多采用化疗干预。目前,多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶是临床治疗晚期胃癌首选方案,国外研究显示,该方案治疗晚期胃癌的有效率可达到40%^[1]。但是其治疗过程中产生的毒副反应明显,使得患者治疗减量或延迟,影响疗效。因此,选择更安全有效的治疗方案,对提高患者临床疗效和生活质量具有重要意义。紫杉醇为抗微管药物,其通过抑制微管蛋白解聚而保持其稳定,继而抑制细胞分裂,阻止肿瘤生长^[2]。卡培他滨在体内能够转变成5-氟尿嘧啶,可抑制细胞分裂,并干扰RNA及蛋白质生成,主要用于晚期乳腺癌、胃癌、结直肠癌的治疗^[3,4]。有研究显示,将紫杉醇联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌患者,可以有效提升治疗效果^[5]。胃泌素-17(gastrin-17,G-17)被认为是G细胞功能的生物学标志,与胃癌发生存在关联性^[6]。胃蛋白酶原比值(pepsinogen ratio,PGR)为胃蛋白酶原(pepsinogen,PG) I与PG II的比值,研究表明,PGR在胃癌诊断中具有应用价值,可在一定程度上反映胃癌发生情况^[7]。糖类抗原199(carbohydrate antigen 199,CA199)为临床常用血清肿瘤标志物。本次研究采用紫杉醇联合卡培他滨治疗晚期胃癌患

者,探讨其临床疗效及对患者血清G-17、PGR、CA199水平和预后的影响,以期临床晚期胃癌的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年7月至2020年6月余姚市人民医院肿瘤内科收治的80例晚期胃癌患者,其中男性44例、女性36例;年龄43~78岁,平均(62.42±5.05)岁;病理学分型:腺癌74例、印戒细胞癌6例;临床分期为ⅢB期42例、Ⅳ期38例;组织病理学分类:低分化23例、中分化26例、高分化31例。纳入标准为:①病理检查确诊为胃癌;②胃癌病理学分期为ⅢB期~Ⅳ期;③卡氏评分≥60分;④对本研究知情同意。排除标准为:①预计生存时间<3个月;②合并其他类型恶性肿瘤;③合并心、肝、肾功能不全;④伴有急性感染;⑤存在血液系统疾病;⑥对相关药物不耐受或过敏;⑦合并言语或精神障碍;⑧合并甲状腺疾病。本次研究通过医院伦理委员会审批,所有患者按随机数字表法分为对照组($n=40$)和观察组($n=40$),两组性别、年龄、病理学类型及临床分期等资料比较见表1。两组比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组一般资料比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	病理学类型/例		临床分期/例		组织病理学分类/例		
				腺癌	印戒细胞癌	ⅢB期	Ⅳ期	低分化	中分化	高分化
观察组	40	23/17	62.96±5.13	36	4	22	18	13	11	16
对照组	40	21/19	61.88±4.97	38	2	20	20	10	15	15

1.2 方法 观察组采用紫杉醇+卡培他滨治疗,紫杉醇注射液(由哈尔滨三联药业股份有限公司生产)150 mg/m²,第1天静脉滴注;卡培他滨片(由上海罗氏制药有限公司生产)1000 g/m²,第1~14天口服。对照组给予多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶治疗,多西他赛注射液(由齐鲁制药有限公司生产)60 mg/m²,第1天静脉滴注;顺铂注射液(由江苏豪森药业集团有限公司生产)70 mg/m²,第1天静脉滴注;氟尿嘧啶注射液(由天津金耀药业有限公司生产)500 mg/m²,第1~5天静脉滴注。21 d为1个周期,两组均治疗4个周期。

1.3 观察指标 ①于治疗前及治疗4个周期后检测血清G-17、PGR、CA199水平。②记录治疗期间两组化疗毒副反应,包括胃肠道反应、白细胞减少、血小板减少、肝功能损害、肾功能损害、神经毒性等。③两组患者均进行随访,计算其治疗完成后1年累积生存率。④疗效评估。完全缓解(com-

plete remission, CR):病灶消失且维持时间>1个月;部分缓解(partial remission, PR):肿瘤最大两条垂直直径之积较治疗前减小≥50%,且维持时间>1个月;疾病稳定(stable disease, SD):肿瘤最大两条垂直直径之积较治疗前减小<30%,且维持时间>1个月;疾病进展(progression disease, PD):肿瘤最大两条垂直直径之积较治疗前增大>25%。计算客观有效率(objective response rate, ORR)。

$$ORR = (CR + PR) / \text{总例数} \times 100\%$$

1.4 统计学方法 所有数据均采用SPSS 20.0软件分析,计数资料以例(%)描述,采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,采用 t 检验;采用Kaplan-Meier生存分析计算不同组胃癌患者治疗完成后1年累积生存率,组间比较采用Log-rank检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较见表2

表2 两组疗效比较/例(%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR
观察组	40	3(7.50)	22(55.00)	9(22.50)	6(15.00)	25(62.50)
对照组	40	1(2.50)	21(52.50)	8(20.00)	10(25.00)	22(55.00)

由表2可见,观察组 ORR 与对照组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.46, P>0.05$)。

2.2 两组治疗前后血清 G-17、PGR、CA199 水平比较见表3

表3 两组治疗前后血清 G-17、PGR、CA199 水平比较

组别		G-17/pmol/L	PGR	CA199/U/ml
观察组	治疗前	19.42±3.85	6.65±2.19	36.91±6.64
	治疗后	13.08±3.16* [#]	9.94±2.25* [#]	26.25±5.02* [#]
对照组	治疗前	18.99±3.70	6.71±2.03	35.87±6.18
	治疗后	14.71±3.24*	8.86±2.17*	28.63±5.45*

注: *: 与组内治疗前比较, $P<0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,治疗前,两组患者的血清 G-17、PGR、CA199 水平比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.51、0.13、0.73, P 均 >0.05);治疗后,观察组血清 G-17、CA199 水平均低于治疗前, PGR 水平高于治疗前,差异均有统计学意义(t 分别=8.05、6.63、-8.10, P 均 <0.05);治疗后,对照组血清 G-17、CA199 水平均低于治疗前, PGR 水平高于治疗前(t 分别=5.50、4.58、-5.56, P 均 <0.05);且治疗后观察组血清 G-17、CA199 水平均低于对照组, PGR 水平高于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.28、2.19、-2.03, P 均 <0.05)。

2.3 两组毒副反应比较见表4

表4 两组毒副反应比较/例

组别	n	恶心/呕吐	腹泻	白细胞减少	血小板减少	肝功能损害	肾功能损害	手足综合征	脱发	周围神经毒性	过敏反应
观察组	40	21*	12*	15*	2	14	1	14	3*	11	3
对照组	40	31	21	25	4	17	3	7	19	14	8

注: *: 与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表4可见,两组血小板减少、肝功能损害、肾功能损害、手足综合征、周围神经毒性、过敏反应发生率比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.18、0.47、0.26、3.16、0.52、1.69, P 均 >0.05),观察组恶心/呕吐、腹泻、白细胞减少、脱发发生率均低于对照组(χ^2 分别=5.50、4.18、5.00、16.05, P 均 <0.05)。

2.4 两组预后比较 观察组治疗完成后1年累积生存率为50.00%,高于对照组的32.50%($\chi^2=4.21, P<0.05$)。

3 讨论

晚期胃癌手术难以根治,且预后差。有研究报道,对于未经治疗的晚期胃癌患者,其中位生存时间不足半年^[8]。化疗是晚期胃癌首选治疗方法,而最常用的化疗方案为多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶,但是三药联用所产生的不良反应明显,尤其是胃肠道症状,导致患者难以耐受。

紫杉醇属于三环二萜类化合物,上世纪70年代末其独特的抗肿瘤机制被发现,并被证实在多种恶性肿瘤中均有作用。紫杉醇抗肿瘤机制较为复杂,

目前认为有以下几种机制:①微管解聚稳定机制;②免疫机制:紫杉醇可以激活巨噬细胞,减少肿瘤坏死因子受体,杀伤肿瘤细胞;③诱导细胞凋亡:紫杉醇能够在细胞凋亡受体途径的 Fas/FasL 通路中发挥作用,诱导细胞凋亡;④抑制细胞迁移^[9-11]。众多研究显示,紫杉醇在胃癌患者治疗中能取得一定效果^[12,13]。赵妍等^[14]研究也表明,对于一线治疗(氟尿嘧啶联合铂类化疗)效果不佳的晚期胃癌患者,采用紫杉醇治疗后疾病控制率可达到66.67%。卡培他滨为新型酶激活剂,是5-氟尿嘧啶前体药物,其通过口服进入人体后能够在肠道内被快速吸收,经过胸苷磷酸化酶作用后转化成5-氟尿嘧啶,是临床胃癌晚期治疗有效药物^[15]。且不同于多数需静脉滴注给药的化疗药物,卡培他滨的口服用药模式更适用于需进行长期维持治疗的患者。卡培他滨的用药优点也是紫杉醇联合卡培他滨治疗晚期恶性肿瘤的优势。

本次研究将紫杉醇联合卡培他滨用于晚期胃癌患者的治疗,结果显示,观察组患者的 ORR 与对

照组无明显差异($P>0.05$),这可能与样本量少有关,而治疗后观察组血清G-17、CA199水平均低于对照组,PGR水平高于对照组(P 均 <0.05),表明紫杉醇联合卡培他滨治疗有提高晚期胃癌患者治疗效果的趋势。对比两组不良反应结果显示,观察组恶心/呕吐、腹泻、白细胞减少、脱发发生率均低于对照组($P<0.05$),提示紫杉醇联合卡培他滨治疗可减少化疗毒副作用。分析原因,由于胸苷磷酸酸化酶在肿瘤组织中的浓度高于正常组织,故而卡培他滨在肿瘤组织中转变速度和水平要高于正常组织,这使得卡培他滨抗肿瘤活性增强,提高了抗肿瘤效果,也降低了药物产生的不良反应发生风险。另外,本次研究结果还显示观察组治疗完成后1年累积生存率高于对照组($P<0.05$),表明紫杉醇联合卡培他滨治疗可以有效提高晚期胃癌患者生存率,改善其预后。

综上所述,对晚期胃癌患者予以紫杉醇联合卡培他滨治疗,可以更好地改善其血清G-17、PGR、CA199水平,降低不良反应发生率,提升患者预后。考虑到本次研究纳入病例数较少,会对结果准确性产生一定影响,加之化疗耐受性好能否延长生存时间尚不明确,因此还需扩大样本量开展多中心随机对照研究。

参考文献

- 1 Teker F, Yilmaz B, Kemal Y, et al. Efficacy and safety of docetaxel or epirubicin, combined with cisplatin and fluorouracil, (DCF and ECF) regimens as first line chemotherapy for advanced gastric cancer: A retrospective analysis from Turkey[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(16):6727-6732.
- 2 姜洁.《妇科恶性肿瘤紫杉类药物临床应用专家共识》解读[J].实用妇产科杂志, 2020, 36(2):111-114.
- 3 罗静, 陈杰, 庾有林. TAC方案联合卡培他滨对晚期乳腺癌患者的疗效分析及对血清肿瘤标志物的影响[J]. 川北医学院学报, 2018, 33(5):125-128.
- 4 宗明珠, 冯婉婷, 于伟勇, 等. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥治疗晚期结直肠癌临床疗效的比较[J]. 肿瘤, 2018, 38(3):229-234.
- 5 杜瀛瀛, 张以若, 笪洁, 等. 初治晚期乳腺癌紫杉醇卡铂周方案序贯卡培他滨治疗单臂单中心Ⅱ期临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2018, 25(17):1258-1260.
- 6 郭浩, 关晓辉. 胃泌素17与CA7-24联合检测在胃癌诊断中的价值[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2019, 20(6):775-777.
- 7 钟华, 吴雪艳, 刘迪群. 血清胃蛋白酶原Ⅰ、Ⅱ及比值联合Hp抗体检测对早期胃癌的诊断价值[J]. 重庆医学, 2017, 46(6):821-823.
- 8 屈淑贤, 邱佳宁, 张译丹, 等. 紫杉醇脂质体联合卡培他滨与DCF方案治疗晚期胃癌近期疗效比较[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(11):790-793.
- 9 刘元芬, 周咏梅. 紫杉醇与吉西他滨联合抗肿瘤作用机制及共载给药系统的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(9):61-66.
- 10 叶磊, 陈文. 紫杉醇腹腔灌注化疗治疗晚期胃癌合并恶性腹水的临床疗效观察[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(9):1279-1284.
- 11 燕飞虎, 王燕, 冉浩南, 等. 紫杉醇联合拉帕替尼对晚期胃癌的疗效及外周血中FGF、FGFR和免疫功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(8):833-836.
- 12 彭涛, 姜展, 张育, 等. 紫杉醇联合卡铂新辅助化疗治疗Ⅲ期胃癌的疗效及安全性[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(10):118-121.
- 13 詹周伟, 王晓杰, 余家密, 等. 氟尿嘧啶联合紫杉醇和奥沙利铂方案一线治疗晚期胃印戒细胞癌的疗效及安全性评价[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(12):2103-2107.
- 14 赵妍, 张明晖, 孙雅丽, 等. 紫杉醇联合阿帕替尼对比单药紫杉醇二线治疗胃癌的真实世界前瞻性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(15):784-787.
- 15 肖成华, 阚捷, 李海燕, 等. 晚期胃癌一线化疗后卡培他滨维持治疗的疗效和安全性[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(5):436-440.

(收稿日期 2022-01-07)

(本文编辑 葛芳君)