

• 肿瘤专题

白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胃癌患者的效果观察

陆 晓, 符 炜

[苏州大学附属常熟医院(常熟市第一人民医院)肿瘤科, 江苏 苏州 215500]

【摘要】目的 探究白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥对晚期胃癌患者生活质量、血清肿瘤标志物的影响及安全性, 为提升该疾病的临床治疗效果提供依据。**方法** 采用随机数字表法将 2020 年 1 月至 2022 年 6 月苏州大学附属常熟医院(常熟市第一人民医院)收治的 48 例晚期胃癌患者分为对照组(24 例, 给予患者替吉奥治疗)和观察组(24 例, 给予患者白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗)。42 d 为 1 个疗程, 均治疗 2 个疗程。比较两组患者临床疗效, 治疗前后中国癌症患者化学生物治疗生活质量量表(QLQ-CCC)评分、肿瘤标志物(血清糖类抗原 724、糖类抗原 199、癌胚抗原、糖类抗原 125)水平, 以及不良反应发生情况。**结果** 观察组患者客观缓解率显著高于对照组; 与治疗前比, 治疗后两组患者 QLQ-CCC 各维度评分均显著升高, 且观察组显著高于对照组; 两组患者血清糖类抗原 724、糖类抗原 199、癌胚抗原、糖类抗原 125 水平均显著降低, 且观察组显著低于对照组(均 $P < 0.05$); 治疗期间两组患者疲劳乏力、血小板减少、肌肉酸痛、恶心呕吐、血小板减少、中性粒细胞减少等不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥应用于晚期胃癌患者能够提高临床治疗效果, 降低肿瘤标志物水平, 改善患者生活质量。

【关键词】 晚期胃癌; 白蛋白结合型紫杉醇; 替吉奥; 肿瘤标志物; 生活质量

【中图分类号】 R735.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.12.0010.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.12.004

早期胃癌患者会出现饱胀不适、消化不良、上腹痛等轻微不适, 因与普通胃炎症状相似常被患者忽视, 若未及时发现并给予有效治疗, 随病情进展可导致疾病进展至晚期胃癌, 进而对患者的生活质量、心理健康等造成严重影响。与早期胃癌患者常采用的胃切除术、胃空肠吻合术等手术治疗方法不同, 对于晚期胃癌患者临床常给予化疗治疗, 以延长患者的生存时间, 改善其生活质量。替吉奥作为一种常见的化疗药物, 由吉美嘧啶、替加氟、奥替拉西组成, 其可通过干扰细胞 DNA 合成, 阻碍肿瘤细胞增殖, 具有较高的生物利用度^[1]。随着化疗的进行, 肿瘤患者对化疗药物的敏感性下降, 临床多联合用药以改善患者临床症状, 延长患者生存期。白蛋白结合型紫杉醇作为一种新型紫杉醇制剂, 可在肿瘤局部产生高浓度紫杉醇, 增强抗肿瘤活性, 是近年来被广泛应用于临床的恶性肿瘤治疗药物, 替吉奥与白蛋白结合型紫杉醇的药理作用靶点不同, 两者联用可增强抗肿瘤作用^[2]。基于此, 本研究旨在探究白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胃癌患者的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 1 月至 2022 年 6 月苏州大学附属常熟医院(常熟市第一人民医院)收治的 48 例晚

期胃癌患者以随机数字表法分为对照组(24 例)和观察组(24 例)。对照组中男、女患者分别为 19、5 例; 年龄 41~84 岁, 平均(68.46±10.66)岁; 病程 2~20 个月, 平均(9.45±2.51)个月; 美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分^[3]: 0 分 10 例, 1~2 分 14 例。观察组中男、女患者分别为 18、6 例; 年龄 46~74 岁, 平均(65.25±7.36)岁; 病程 2~19 个月, 平均(9.43±2.55)个月; ECOG 评分: 0 分 11 例, 1~2 分 13 例。两组间性别、年龄、病程、ECOG 评分等资料对比, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 组间可比。纳入标准: 符合《胃癌规范化诊疗指南(试行)》^[4]中的相关诊断标准, 且经组织病理学检查确诊者; ECOG 评分为 0~2 分者; 至少有 1 个可评估病灶者; 血小板计数 $> 100 \times 10^9$ 个/L 者; 血红蛋白 > 90 g/L 者; 肌酐清除率 > 50 mL/min 者; 白细胞计数 $> 3.50 \times 10^9$ 个/L 者等。排除标准: 对本研究所用治疗方法不耐受者; 心、肝、肾等功能不全或合并其他恶性肿瘤者; 有内分泌系统或免疫系统疾病者; 意识障碍无法进行此研究相关指标评价者等。此研究已经苏州大学附属常熟医院(常熟市第一人民医院)医学伦理委员会批准, 且所有患者均已签署知情同意书。

1.2 治疗方法 给予对照组患者口服替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20100150, 规格: 20 mg/粒)

作者简介: 陆晓, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 胃癌、肺癌的诊治。

治疗,2粒/次,2次/d,连续给药28d,停用14d,42d为1个疗程,治疗2个疗程。观察组患者服用替吉奥胶囊,其剂量、频次及用药时间同对照组,在此基础上,每个疗程的第1天与第8天静脉滴注注射用紫杉醇(白蛋白结合型)(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20183044,规格:100mg/瓶),125mg/m²,30min/次,1次/d,42d为1个疗程,治疗2个疗程。

1.3 观察指标 ①临床疗效。其中完全缓解为病灶消失,并维持4周;部分缓解为病灶最长径之和缩小≥30%,维持时间为4周;疾病稳定为病灶最长径之和缩小<30%或增大≤20%;疾病进展为出现新的病灶或病灶最长径之和增大>20%^[5]。客观缓解率=完全缓解率+部分缓解率。②生活质量评分。使用中国癌症患者化学生物治疗生活质量量表(QLQ-CCC)^[6]评分从社会、躯体、心理、其他等方面评估患者治疗前后生活质量水平,上述方面分别含5、18、9、3个条目,各条目分值范围为1~4分,总分140分,得分越高,生活质量越好。③肿瘤标志物。分别于治疗前后取两组患者3mL空腹静脉血,离心处理后(3500r/min,10min)取血清,采用化学发光法检测血清糖类抗原724、糖类抗原199、癌胚抗原、糖类抗原125水平。④不良反应。记录两组患者治疗期间疲劳乏力、血小板减少、肌肉酸痛、恶心呕吐、神经毒性、中粒细胞减少等的发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件分析数据,计数资料(临床疗效与不良反应发生情况)以[例(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料(QLQ-CCC评分与肿瘤标志物水平)经S-W法检验证实均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者客观缓解率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	病情稳定	疾病进展	客观缓解
对照组	24	1(4.17)	8(33.33)	10(41.67)	5(20.83)	9(37.50)
观察组	24	4(16.67)	12(50.00)	7(29.17)	1(4.17)	16(66.67)
χ^2 值						4.090
P 值						<0.05

2.2 两组患者QLQ-CCC评分比较 与治疗前比,治疗后两组患者社会、躯体、心理、其他方面评分均显著升高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.3 两组患者肿瘤标志物水平比较 与治疗前比,治疗后两组患者血清糖类抗原724、糖类抗原199、癌胚抗原、糖类抗原125水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 用药期间两组患者疲劳乏力、血小板减少、肌肉酸痛、恶心呕吐、血小板减少、中性粒细胞减少等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表4。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	疲劳乏力	血小板减少	肌肉酸痛	恶心呕吐	神经毒性	中性粒细胞减少
对照组	24	6(25.00)	7(29.17)	0(0.00)	12(50.00)	0(0.00)	16(66.67)
观察组	24	6(25.00)	6(25.00)	4(16.67)	14(58.33)	5(20.83)	20(83.33)
χ^2 值		0.000	0.105	2.455	0.336	3.572	1.778
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表2 两组患者QLQ-CCC评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	社会方面		躯体方面		心理方面		其他方面	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	24	10.33±2.49	13.09±3.67*	48.98±5.22	54.63±5.07*	18.75±3.97	28.45±2.05*	6.47±2.05	7.63±1.85*
观察组	24	10.31±2.51	15.23±2.88*	48.95±5.25	58.11±4.20*	18.77±4.02	31.27±2.16*	6.48±2.02	8.99±2.05*
t 值		0.028	2.247	0.020	2.589	0.017	4.639	0.017	2.413
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。QLQ-CCC:中国癌症患者化学生物治疗生活质量量表。

表3 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	糖类抗原724(U/mL)		糖类抗原199(kU/L)		癌胚抗原(ng/mL)		糖类抗原125(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	24	55.19±7.43	30.28±4.87*	113.99±10.51	56.07±6.13*	36.02±9.05	31.20±6.44*	30.89±12.33	26.30±10.55*
观察组	24	56.01±7.45	26.85±3.12*	112.75±10.40	33.47±6.41*	36.49±8.96	27.56±5.29*	33.05±11.48	18.42±6.02*
t 值		0.382	2.905	0.411	12.483	0.181	2.140	0.628	3.178
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P<0.05$ 。

3 讨论

胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,可发生于任何年龄段。胃癌早期多无症状或仅有轻微症状,如上腹部不适、隐痛、嗝气、泛酸、食欲减退、轻度贫血等,当临床症状明显时,如出现腹部肿块、左锁骨上淋巴结肿大、黑便、腹水等,病变已属晚期。替吉奥经口服后替加氟在体内转化为 5-氟尿嘧啶,发挥抗肿瘤作用;吉美嘧啶可提高 5-氟尿嘧啶活性,增强替加氟的药效;奥替拉西钾可在不影响 5-氟尿嘧啶抗肿瘤活性的同时减轻胃肠道不良反应。替吉奥可直接抑制机体肿瘤细胞 DNA 的合成与复制,发挥抗肿瘤作用,但单一替吉奥治疗易对机体的肝功能、造血功能造成影响,使机体出现抗药性,临床应用存在局限性。

白蛋白结合型紫杉醇作为新型紫杉醇纳米制剂,与机体血管内皮细胞表面对应的受体结合更快,可将药物中的有效成分快速地分布至病变组织内,提高紫杉醇对组织的亲和力,进而提高临床治疗的效果。本研究发现,治疗后观察组患者客观缓解率与 QLQ-CCC 各项评分均显著高于对照组,提示白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥具有协同抗肿瘤的作用,两者联用有助于提高患者生活质量。替吉奥可直接抑制机体肿瘤细胞 DNA 的合成与复制,白蛋白结合型紫杉醇具有良好的水溶性,可以通过跨膜转运进入肿瘤细胞,直接杀伤肿瘤细胞,从而延缓肿瘤进展,改善患者生活质量^[7]。

肿瘤标志物作为反映肿瘤性质的化学类物质,可帮助临床对肿瘤的诊断、分类、预后判断及治疗进行指导。糖类抗原 724、糖类抗原 199、癌胚抗原、糖类抗原 125 作为临床胃癌检测中常见的血清指标,其在血清中的表达水平可直接反映胃部组织病变程度。其中糖类抗原 724 为在血清中含量极低的高分子量蛋白,其水平升高多见于恶性肿瘤,当肿瘤生长转移至消化道时也会导致其水平升高;糖类抗原 199 为黏蛋白类的抗体,当其水平升高时,表明患者的病情加重;癌胚抗原为肿瘤细胞表面的结构抗原,病变晚期,患者癌胚抗原浓度较高;糖类抗原 125 为机体胚胎发育阶段生成的多聚糖蛋白,在正常机体中含量极低,当其水平升高时,表明患者肿瘤细胞已生长分化^[8]。本研究发现,经治疗后两组患者血清糖类抗原 724、糖类抗原 199、癌胚抗原、糖类抗原 125 水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,提示白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥使机体肿瘤细胞的增殖和转移均受到抑制,可有效抑制肿瘤生长。白蛋白结合型紫杉醇是采用纳米技术将紫杉醇与白蛋白颗粒混合制成凝胶状悬浮粒子,能够提高血清中药物浓度,抑制肿瘤细胞增殖,有效地降低了机体肿瘤标志物水平^[9-10]。此外,治疗期间两组患者疲劳乏力、血小板减

少、肌肉酸痛、恶心呕吐、血小板减少、中性粒细胞减少等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义,表明联合白蛋白结合型紫杉醇治疗并不会明显增加药物不良反应,安全性良好。替吉奥中经口服分布于消化道的奥替拉西钾可选择性抑制氟尿嘧啶的毒性代谢物在消化道产生,降低了消化道不良反应的发生;白蛋白结合型紫杉醇可利用白蛋白的特性直接将药物作用于肿瘤细胞,相比于常规的紫杉醇可发挥增效减毒的作用,且其不需要使用溶剂,滴注时间短,给药前无需进行抗过敏预防用药^[11]。

综上,白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胃癌患者效果好,能够降低肿瘤标志物水平,抑制肿瘤生长,提升患者生活质量,且不会明显增加药物不良反应,应用安全性良好,具有临床应用推广价值。

参考文献

- [1] 刘子田,王晓阳,祝新,等.白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂和替吉奥在局部不可切除的进展期胃癌转化治疗中的应用[J].中国现代普通外科进展,2021,24(5):374-377,383.
- [2] 孙丹阳.白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥对比 DCF 方案一线治疗进展期胃癌的临床分析[D].天津:南开大学,2016.
- [3] 刘东雷,吴恺,吉浩哲,等.血清肿瘤标志物水平及美国东部肿瘤协作组评分在评估非小细胞肺癌根治术后的预后价值[J].中华实验外科杂志,2019,36(10):1896.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.胃癌规范化诊疗指南(试行)[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(8):56-63.
- [5] 陈智伟,廖美琳.RECIST 标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用[J].中国肿瘤,2004,13(10):616-618.
- [6] 罗健,孙燕,周生余.中国癌症患者化学生物治疗生活质量量表的编制[J].中华肿瘤杂志,1997,19(6):437-441.
- [7] 黄万中,刘燕文,郑薇,等.白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥治疗晚期胃癌术后复发的临床效果研究[J].中国肿瘤外科杂志,2021,13(4):397-400,405.
- [8] 杨凤,俞善春,张宏侠,等.血清 CA199 及 CEA 联合检测在 IV 期胃癌化疗疗效评估中的临床价值[J].长春中医药大学学报,2022,38(9):1031-1034.
- [9] 朱万里,王鹏,王晖,等.白蛋白结合型紫杉醇联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的临床观察[J].中国药房,2022,33(13):1630-1634.
- [10] 方科,张战民.白蛋白结合型紫杉醇联合替吉奥一线治疗晚期胃癌的回顾性分析[J].中国医学创新,2020,17(7):40-44.
- [11] 陈磊,王玉琴,曹齐生,等.白蛋白紫杉醇治疗老年晚期胃癌患者临床疗效及安全性[J].中国老年学杂志,2021,41(21):4660-4662.