

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.41

◆ 论著 ◆

TP联合替吉奥胶囊对中晚期食管癌患者的临床疗效及血清 VEGF、VEGFR-1 的影响

魏磊, 唐正中, 强铭, 蔡树华

(联勤保障部队第901医院, 安徽 合肥 230031)

【摘要】目的: 探讨 TP 化疗方案联合替吉奥胶囊对中晚期食管癌患者的临床疗效。**方法:** 选取确诊为晚期食管癌的 80 例患者作为研究对象, 随机均分为观察组与对照组, 每组各 40 例。对照组采用 TP 化疗, 观察组采用 TP 化疗联合替吉奥胶囊口服治疗, 比较两组患者临床疗效, 治疗前后血管内皮因子 (VEGF)、血管内皮因子受体 (VEGFR-1) 水平, 毒副反应发生情况、生存质量以及 1 年内无进展生存率。**结果:** 观察组总有效率为 75.0%, 对照组总有效率为 47.5%, 差异比较有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组 VEGF、VEGFR-1 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组毒副反应发生率为 42.5%, 对照组毒副反应发生率为 57.5%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组生命质量 QLQ-C30 评分优于对照组 ($P < 0.05$); 对照组 1 年内无进展生存率为 50.0%, 观察组 1 年内无进展生存率为 72.5%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** TP 化疗联合替吉奥胶囊治疗能够显著提高中晚期食管癌患者的无进展生存期及生命质量, 降低 VEGF、VEGFR-1 水平, 毒副作用小, 临床疗效良好。

【关键词】 TP 化疗; 晚期食管癌; VEGF; VEGFR-1

【中图分类号】 R735.1 **【文献标志码】** A

Clinical curative effect of TP combined with S-1 capsules on patients with middle and late esophageal cancer and their influences on serum VEGF and VEGFR-1

WEI Lei, TANG Zheng-zhong, QIANG Ming, CAI Shu-hua

(The 901th Hospital of Joint Services Troop, Hefei 230031, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To explore the clinical curative effect of TP chemotherapy regimen combined with Tegafur, Gimeracil and Oteracil Porassium (S-1) capsules on patients with middle and late esophageal cancer. **Methods:** 80 patients who were confirmed with advanced esophageal cancer were enrolled as the research objects. They were randomly and averagely divided into observation group and control group, and 40 cases in each group. The control group was treated with TP chemotherapy, while observation group was treated with TP chemotherapy combined with oral S-1 capsules. The clinical curative effect, levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) before and after treatment, incidence of toxic and side effects, quality of life and progression-free survival (PFS) rate within 1 year were compared between the two groups. **Results:** The total response rate in observation group was significantly higher than that in control group (75.0% vs. 47.5%), the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, levels of VEGF and VEGFR-1 in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). There was significant difference in incidence of toxic and side effects between observation group and control group (42.5% vs. 57.5%, $P > 0.05$). After treatment, the score of QLQ-C30 in observation group was superior to that in control group ($P < 0.05$). There were significant differences in 1-year progression free survival (PFS) rate between control group and observation group (50.0% vs. 72.5%, $P < 0.05$). **Conclusion:** TP chemotherapy combined with capsules can significantly improve PFS and quality of life in patients with middle and late esophageal cancer, reduce levels of VEGF and VEGFR-1, with few toxic and side effects and good clinical curative effect.

【Key words】 TP chemotherapy; Advanced esophageal cancer; VEGF; VEGFR-1

我国是世界上食管癌高发国之一, 食管癌属于消化系统的一种恶性肿瘤, 该疾病导致患者吞咽梗

阻而不能正常进食, 严重者发生呼吸困难。长期食用亚硝酸胺类化合物、抽烟、饮酒、食用过烫或霉变

食物等不良生活习惯均与食管癌的发病相关^[1]。食管癌早期一般采取手术治疗,据调查显示中晚期食管癌患者接受手术治疗的5年生存率不超过40%^[2]。中晚期食管癌患者大多需要接受化疗,常规化疗药物有多种,包含紫杉醇、氟尿嘧啶、顺铂等。紫杉醇是一种天然抗癌药物,在临床上被广泛用于食管癌、乳腺癌、卵巢癌等治疗中,顺铂是一种能够破坏DNA功能的广谱抗肿瘤药,TP为紫杉醇与顺铂联合化疗方案,常被运用于食管癌中晚期,然而该方案仍存在疗效不佳、毒副作用较明显等问题。替吉奥胶囊是一种能抑制癌细胞扩散、副作用小的口服抗癌药物。本研究探讨了TP化疗方案联合替吉奥胶囊对中晚期食管癌患者的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取联勤保障部队第901医院2017年6月至2019年2月确诊为中晚期食管癌患者80例作为研究对象,按照随机数字法将80例患者分成观察组与对照组,每组各40例。纳入标准^[3]:(1)经纤维食管镜检查,刷片细胞学或活检确诊为食管癌;(2)经钡餐造影、胃镜检查、CT、B超等确诊为食管癌的鳞癌;(3)TNM分期:Ⅲ-Ⅳ期;(4)年龄≥18岁;(5)卡氏评分≥70分;(6)无化疗禁忌症。排除标准:(1)肝肾功能异常者;(2)食管穿孔或出血者;(3)对紫杉醇、顺铂过敏或口服替吉奥胶囊出现过敏者;(4)有控制不良的糖尿病、急性感染性疾病能等;(5)哺乳期或妊娠期妇女;(6)入组1个月内进行过其它治疗者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者采用TP化疗方案,连续给患者静脉滴注紫杉醇(海口奇力制药)和顺铂(江苏豪森药业)化疗,具体方法:第1天予以紫杉醇140 mg/m²溶于500 mL生理盐水中静脉滴注给药,滴注时间为3 h,第1~4天予以顺铂75 mg/m²,静脉滴注3 h,每21 d为1个疗程,至少治疗2个疗程。观察组在对照组基础上口服替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司),40 mg/次,2次/d。密切观察两组患者肝肾功能、血常规变化,若患者出现严重毒副作用,则立即停止化疗。

1.2.2 疗效评定 参照《实体肿瘤近期疗效的分级标准》^[4]。(1)完全缓解(CR):病灶完全消失且未出现新病变,持续时间超过1个月;(2)部分缓解(PR):病灶两径乘积减少≥50%且持续时间超过1个月;(3)稳定(SD):病灶两径乘积缩小范围<50%或增大程度≤25%,无新病灶出现;(4)进展(PR):

病灶两径乘积增大>25%或出现新病灶。有效率=(CR+PR)例数/总例数×100%。

1.2.3 观察指标 (1)观察两组患者化疗前后血管内皮因子(VEGF)、血管内皮因子受体(VEGFR-1)水平,检测方法:分别于化疗前、后抽取患者肘静脉血4 mL,进行离心、分离上清液,提取对照组、观察组患者的血清2~3 mL,加入0.25%胰酶,用酶联免疫吸附法检测血清VEGF、VEGFR-1含量。(2)观察两组患者毒副反应发生情况,记录两组患者出现肝肾功能衰竭、贫血、恶心呕吐、骨髓抑制、放射性肺炎等毒副反应发生率。(3)比较两组患者治疗后1个月生命质量差异,通过专用生命质量评定表(QLQ-C30)评定患者躯体、角色、情绪等功能以及疼痛、恶心等总体症状评分,总分100分,其中功能评分中分数越高代表生命质量越好,症状评分分数越低代表生命质量越好。(4)对两组患者进行为期1年的门诊随访,记录患者从开始治疗到疾病进展或患者死亡的时间,制作无进展生存期的生存曲线,比较治疗后两组患者的无进展生存率。

1.3 统计学分析

采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

观察组与对照性别、年龄、TNM分期、原发病灶部位比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 性别(例) | | 年龄(岁) | TNM分期(例) | | 部位(例) | | |
|-----------|-------|----|------------|----------|----|-------|------|------|
| | 男 | 女 | | Ⅲ期 | Ⅳ期 | 食管上段 | 食管中段 | 食管下段 |
| 观察组(n=40) | 25 | 15 | 61.36±6.47 | 18 | 22 | 8 | 17 | 15 |
| 对照组(n=40) | 28 | 12 | 59.46±7.63 | 17 | 23 | 9 | 18 | 13 |

2.2 治疗后两组临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率为75.0%,对照组总有效率为47.5%,差异比较有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 两组患者治疗后血清VEGF、VEGFR-1水平比较

治疗前,两组VEGF、VEGFR-1水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,两组VEGF、VEGFR-1水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组(P<0.05)。见表3。

2.4 两组患者毒副反应比较

观察组毒副反应发生率为42.5%,对照组毒副反应发生率为57.5%,差异比较有统计学意义(P<0.05)。见表4。

表2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

| 组别 | 完全缓解 | 部分缓解 | 稳定 | 进展 | 总有效率 |
|-----------|------|------|----|----|-----------|
| 观察组(n=40) | 8 | 22 | 7 | 3 | 30(75.0%) |
| 对照组(n=40) | 6 | 13 | 16 | 5 | 19(47.5%) |

表3 两组患者治疗前后血清 VEGF、VEGFR-1 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

| 组别 | VEGF | | VEGFR-1 | |
|-----------|-----------------|------------------|----------------|-----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 观察组(n=40) | 983.26 ± 163.14 | 585.36 ± 78.45*# | 135.26 ± 31.05 | 98.42 ± 33.15*# |
| 对照组(n=40) | 972.14 ± 158.42 | 626.39 ± 92.63* | 129.63 ± 27.64 | 118.25 ± 35.62* |

*P < 0.05, 与治疗前相比;#P < 0.05, 与对照组比较。

表4 两组患者毒副反应比较[n(%)]

| 组别 | 肝肾功能异常 | 呕吐 | 骨髓抑制 | 贫血 | 放射性食管炎 | 毒副反应发生率 |
|-----------|--------|----|------|----|--------|-----------|
| 观察组(n=40) | 1 | 2 | 1 | 2 | 11 | 17(42.5%) |
| 对照组(n=40) | 2 | 3 | 2 | 3 | 13 | 23(57.5%) |

2.5 治疗后两组患者生命质量 QLQ-C30 评分比较

治疗前两组生命质量评分比较($P > 0.05$);治疗后,观察组生命质量评分明显优于对照组($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患者治疗前后生命质量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

| 项目 | 对照组(n=40) | | 观察组(n=40) | |
|-------|------------|-------------|------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 躯体功能 | 82.1 ± 6.8 | 85.1 ± 7.1 | 82.3 ± 6.9 | 89.2 ± 7.3* |
| 角色功能 | 53.2 ± 7.2 | 60.2 ± 8.0 | 52.6 ± 7.2 | 63.2 ± 8.2* |
| 情绪功能 | 87.3 ± 9.2 | 91.2 ± 11.1 | 86.7 ± 8.4 | 93.2 ± 11.3* |
| 认知功能 | 65.4 ± 5.3 | 71.0 ± 7.5 | 65.2 ± 5.4 | 73.4 ± 8.0* |
| 社会功能 | 85.2 ± 8.5 | 89.2 ± 9.3 | 85.1 ± 8.5 | 91.4 ± 9.6* |
| 总健康状况 | 52.1 ± 8.6 | 58.4 ± 7.3 | 51.0 ± 8.6 | 61.3 ± 7.5* |
| 疲乏 | 43.3 ± 5.3 | 38.6 ± 5.1 | 43.4 ± 5.5 | 34.5 ± 5.0* |
| 恶心呕吐 | 37.8 ± 4.2 | 26.3 ± 3.7 | 37.7 ± 4.3 | 23.4 ± 3.6* |
| 疼痛 | 23.5 ± 3.8 | 21.3 ± 3.6 | 23.5 ± 4.0 | 19.4 ± 3.8* |
| 气促 | 27.9 ± 4.7 | 24.5 ± 4.3 | 27.7 ± 4.7 | 21.5 ± 4.2* |
| 失眠 | 32.3 ± 4.6 | 29.7 ± 4.3 | 32.4 ± 4.6 | 26.6 ± 4.0* |
| 食欲差 | 35.4 ± 3.8 | 31.2 ± 3.6 | 34.8 ± 3.8 | 29.3 ± 3.4* |
| 便秘 | 31.1 ± 3.5 | 27.3 ± 3.6 | 31.3 ± 3.0 | 25.0 ± 3.5* |
| 腹泻 | 33.2 ± 3.0 | 29.1 ± 3.0 | 34.0 ± 3.1 | 27.1 ± 3.1* |
| 经济困难 | 58.8 ± 6.4 | 56.6 ± 6.0 | 58.5 ± 6.3 | 54.7 ± 6.1* |

*P < 0.05, 与对照组治疗后相比。

2.6 两组患者无进展生存率比较

观察组1年无进展生存率为72.5%,明显高于对照组1年无进展生存率50.0%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

食管癌是我国发病率一直居高不下的消化系统常见肿瘤,该病与我国部分居民的饮食、生活习惯等不规律相关,并且发病率随年龄的增长而升高^[5]。食管癌常常引起并发症,严重者会造成呼吸困难^[6]。由于早期患者并无明显不适感而不被察觉,大多数患者确诊时均处于食管癌中晚期,错过了最

佳手术时机。为了及时阻止病灶继续发展,化疗成为了主要治疗手段。

紫杉醇是一种广谱抗肿瘤药物^[7],能够阻止肿瘤细胞微管重新组合并使其异常排列而抑制肿瘤细胞的细胞分裂。此外,紫杉醇能够加速肿瘤细胞凋亡并抗肿瘤血管生成。顺铂^[8]能够抑制DNA复制,损坏细胞膜。董俊林等^[9]研究发现单纯放疗后,患者会产生较强副作用,而联合TP化疗治疗食管癌对患者的恢复具有积极作用。紫杉醇联合顺铂的联合化疗即TP方案被提出以后一直被广泛运用于食管癌治疗中。临床上体质较弱者常常在化疗期间因毒副作用不能耐受,严重者可能死亡,因此寻找到最佳化疗方案是食管癌治疗的焦点所在。

第4代氟尿嘧啶类药物替吉奥胶囊是一种不良反应少、抗癌活性强的口服抗癌药物。替吉奥由三种成分混合而成,能够降低二氢嘧啶脱氢酶的活性,使患者体内5-氟尿嘧啶保持较高的血药浓度,由于成分中含有能够减缓胃肠道反应的药物,使得替吉奥不仅能发挥抗肿瘤作用,还能降低对消化系统的毒性刺激^[10-11]。陈昭君^[12]比较两种联合方案治疗晚期食管癌患者疗效差异,分别是替吉奥联合顺铂化疗方案,顺铂、5-氟尿嘧啶联合方案,结果显示替吉奥联合顺铂化疗组总有效率、临床获益率均显著大于顺铂、5-氟尿嘧啶组。本研究采用TP联合替吉奥口服化疗,治疗后观察组总有效率为75.0%,显著高于单用TP治疗对照组的总有效率47.5%,说明TP联合替吉奥治疗较单用TP治疗具有更好的疗效,与既往研究结果一致。

血管内皮因子是一种在消化系统疾病中被广泛应用的恶性肿瘤标志物^[13],VEGF水平与恶性肿瘤的生长、增殖、转移具有密切联系,VEGF高水平表达大多预示恶性肿瘤患者预后不良,因此临床上通过观察VEGF水平来预测肿瘤患者预后情况。VEGF-1是与病理、生理性血管均相关的血管内皮因子受体,该受体通过激活相关配体使得肿瘤细胞侵袭力增强。本研究治疗后观察组外周血VEGF、VEGF-1水平明显低于对照组,表明TP化疗联合替吉奥治疗较TP化疗更有助于降低血清肿瘤标志物水平。

本研究探讨了TP化疗联合替吉奥胶囊治疗中晚期食管癌患者的临床疗效,治疗后观察组总有效率为75.0%,明显高于对照组总有效率47.5%,且观察组1年无进展生存率显著高于对照组,VEGF、VEGFR-1水平显著低于对照组,表明治疗后观察组临床疗效、无进展生存率优于对照组,其机制可能与降低血清肿瘤标志物VEGF、VEGFR-1水平有关。观察组毒副反应发生率为42.5%,略低于对照组毒副反应发生率57.5%,可能与替吉奥胶囊中有效成分具有降低药物对消化道刺激,降低患者毒性反应

相关。治疗后观察组生命质量 QLQ-C30 评分中功能评分显著高于对照组,症状评分显著低于对照组,表明 TP 化疗联合替吉奥胶囊治疗后患者生命质量明显优于 TP 化疗对照组。

综上所述,TP 化疗联合替吉奥胶囊能够显著提高中晚期食管癌患者的无进展生存期,提高患者生命质量,降低 VEGF、VEGF-1 水平,毒副作用较轻,临床疗效良好,值得进一步扩大病例研究。

参考文献

[1] 陈万青,左婷婷. 中国上消化道癌防控初显成效[J]. 中华预防医学杂志,2017,51(5):378-380.

[2] 闻朋浩,贺利民,张振. 同期放化疗治疗 I-II 期食管鳞癌[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(12):71-74.

[3] 陈广家,黄德波. 周剂量紫杉醇联合顺铂同步调强放疗治疗局部晚期食管癌的疗效分析[J]. 临床肿瘤学杂志,2016,9(21):800-802.

[4] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J cancer,2009,45(2):228-247.

[5] 崔力,王伟明,鲁光平. 替吉奥胶囊口服同步三维适形放疗治疗老年食管癌近期疗效观察[J]. 现代肿瘤医学,2018,26

(20):77-80.

[6] 许涛,景红霞. 调强放疗联合替吉奥同步化疗及 DC-CIK 治疗不能手术的局部进展期老年胃癌患者的临床疗效[J]. 中国老年学杂志,2018,38(19):33-36.

[7] 苏卓彬,王国强,杨永江. 胃癌细胞 miR-30a 的表达对紫杉醇联合卡铂新辅助化疗敏感性的影响[J]. 中国临床研究,2019,21(11):1466-1470.

[8] 刘广国,罗文娟. 小剂量顺铂联合恩度胸腔灌注和局部微波热疗治疗恶性胸水的临床观察[J]. 川北医学院学报,2016,6(20):111-112.

[9] 董俊林,刘珺,钟军. 应用调强放疗和紫杉醇与顺铂联合化疗方案治疗食管癌的临床效果[J]. 中国医学工程,2016,8(24):98-99.

[10] 蒋丽媛,李华,井磊. 替吉奥胶囊在晚期大肠癌患者维持治疗中的临床观察[J]. 临床与病理杂志,2016,36(4):393-396.

[11] 沙莎,霍明昌,王茂玉. 替吉奥联合 3D-CRT 与微波热疗治疗老年局部晚期食管癌的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(26):132-133.

[12] 陈昭君. 替吉奥联合顺铂治疗晚期食管癌疗效评价探讨[J]. 临床研究,2019,27(5):102-103.

[13] 潘振华,郭小奇,单娟. 替吉奥联合调强放疗治疗老年食管癌的临床效果[J]. 中国民康医学,2019,31(3):59-60.

(收稿日期:2020-03-16 学术编辑:赵妍丽)

(上接第 712 页)

本研究显示,UCG 和 SPECT 检测 107 例 CHD 患者的 LVEDV、LVESV、LVEF 接近,二者评估心功能相关性较好,说明 UCG 和 SPECT 均能较好评估心功能。SPECT 不仅能获得 CHD 心肌血流灌注图像,还能清晰显示左心室的边界,提供心肌缺血和心脏收缩同步性参数,便于准确客观评价心功能,在经皮冠状动脉介入术治疗中亦有重要指导价值。综上所述,UCG 和 SPECT 均是诊断 CHD 和评估心功能的有效手段,二者各有优势和不足,临床中应根据患者的主观意愿、实际情况和检查目的选择检查方法。

参考文献

[1] 宋小英,张伟,高波. 冠心病介入术后再狭窄危险因素的多因素 Logistic 分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(4):65-67.

[2] 王中娟,倪建明,吴文娟,等. CT 冠状动脉造影联合 SPECT 心肌灌注显像诊断冠状动脉狭窄的互补价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2017,37(12):789-790.

[3] Hess PL, Shaw LK, Fudim M, et al. The prognostic value of mechanical left ventricular dyssynchrony defined by phase analysis from gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging among patients with coronary heart disease [J]. Journal of Nuclear Cardiology Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology,2016,24(2):482-490.

[4] 李镒冲,刘世炜,曾新颖,等. 1990~2016 年中国及省级行政区心血管病疾病负担报告[J]. 中国循环杂志,2019,34(8):729-740.

[5] 杨仁东. 全容积三维超声心动图对评估冠心病患者左心室局部结构和收缩功能的临床意义[J]. 中国心血管病研究,2018,16(5):420-423.

[6] 张芬,梁仪,徐良洁,等. 舒张性心力衰竭患者左心室舒张功能的超声心动图评估与实时心导管测压的对比研究[J]. 中华超声影像学杂志,2019,28(3):218-223.

[7] 崔博,刘保平,谢新立,等. 门控心肌灌注显像负荷总积分及相位分析对冠状动脉病变程度的评估价值[J]. 国际放射医学核医学杂志,2018,42(2):115-120.

[8] 唐军. IQ-SPECT 201Tl 心肌灌注显像:使用正常人数据进行定量分析的效果[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2018,38(2):150-151.

[9] 张娟,姚雅明,郭悦,等. 门控心肌灌注显像左室舒张功能对不良心脏事件的预测价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2017,37(6):326-330.

[10] 孙某某,李剑明. PET 心肌灌注显像及其定量分析的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志,2017,41(6):423-429.

[11] 唐平,赵艳军,华茜,等. SPECT/CT 心肌灌注显像中低剂量衰减校正 CT 发现心外病变的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2018,38(1):29-32.

[12] 尤淑春. SPECT 核素心肌灌注显像在稳定型心绞痛定位及诊断中的应用价值探讨[J]. 基层医学论坛,239(19):2756-2757.

[13] 杨杰栋,郝洁. 三维超声心动图与核素心肌灌注显像对冠心病的诊断价值比较[J]. 中华心脏与心律电子杂志,2019,7(1):53-55.

[14] 宋小英,张伟,高波. 冠心病介入术后再狭窄危险因素的多因素 Logistic 分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(4):65-67.

(收稿日期:2020-02-20 学术编辑:刘丽萍)