

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.12.024

乌苯美司联合 FOLFOX4 方案治疗原发性胃癌近期疗效评价*

王 斌, 张永健[△], 郭学海, 高秀凤, 赵宏阳

(开滦总医院林西医院, 河北 唐山 063103)

摘要:目的 探讨乌苯美司联合 FOLFOX4 方案治疗原发性胃癌的近期临床疗效及对患者 S 期激酶相关蛋白 2(Skp2)与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白(P27kipl)水平的影响。方法 选取医院 2015 年 6 月至 2018 年 6 月收治的原发性胃癌患者 98 例,按奇偶数法分为观察组和对照组,各 49 例。两组患者均予 FOLFOX4 方案治疗,观察组患者加服乌苯美司胶囊。两组均连续治疗 3 个周期。结果 观察组总有效率为 83.67%,显著高于对照组的 65.31% ($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后的 CD₃⁺和 CD₄⁺细胞阳性率、CD₄⁺/CD₈⁺及 P27kipl 水平均显著升高,CD₈⁺细胞阳性率及 Skp2 水平均显著降低,观察组患者上述指标及改善程度均显著优于对照组 ($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(26.53% vs 18.37%, $\chi^2 = 0.938$, $P = 0.333 > 0.05$)。结论 乌苯美司联合 FOLFOX4 方案治疗原发性胃癌,能提升患者的免疫功能,调节 Skp2 与 P27kipl 蛋白表达水平。

关键词:原发性胃癌;化学治疗;FOLFOX4 方案;乌苯美司;临床疗效;生物标记蛋白

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)12-0084-03

Ubenmex Combined with FOLFOX4 Regimen for Primary Gastric Cancer

WANG Bin, ZHANG Yongjian, GUO Xuehai, GAO Xiufeng, ZHAO Hongyang

(Linxi Hospital, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei, China 063103)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of ubenmex combined with FOLFOX4 regimen for primary gastric cancer and its effect on the protein expression of S phase kinase-associated protein 2(Skp2) and protein kinase inhibitor P27kipl. **Methods** A total of 98 patients with primary gastric cancer admitted to the hospital from June 2015 to June 2018 were selected and divided into the observation group and control group according to odd or even numbers, 49 cases in each group. The control group was treated with FOLFOX4 chemotherapy regimen, while the observation group was added with ubenmex on the basis of the control group. Both groups were treated for 3 continuous cycles. **Results** The total effective rate of the observation group was 83.67%, which was significantly higher than 65.31% of the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the positive rate of CD₃⁺, CD₄⁺ cells, the ratio of CD₄⁺/CD₈⁺, and the P27kipl protein levels were significantly increased, while the positive rate of CD₈⁺ cells and the Skp2 protein levels were significantly reduced in both groups; the improvements of the above indicators in the observation groups were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions in the observation group and the control group were equivalent (26.53% vs. 18.37%, $\chi^2 = 0.938$, $P = 0.333 > 0.05$). **Conclusion** Ubenmex combined with FOLFOX4 regimen is effective for primary gastric cancer. It can improve the immune function of patients, regulate the expression of Skp2 and P27kipl protein.

Key words: primary gastric cancer; chemotherapy; FOLFOX4 regimen; ubenmex; clinical efficacy; biomarker protein

原发性胃癌癌变主要起源于胃黏膜上皮细胞恶性增生,进而浸润到整个胃部组织。早期胃癌发病并无明显症状,少数出现恶心呕吐等消化道症状而易被忽视,常被漏诊或误诊^[1]。确诊时多已处于中晚期,此时应以控制肿瘤病灶、延缓病情进展和改善预后为主要目的^[2-3]。化学治疗(简称化疗)是胃癌治疗的常规手段,其中 FOLFOX4 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)最常用,临床多用于降低胃癌分期、控制病灶大小^[4]。多种化疗药物联用,存在明显毒副作用,损伤机体正常组织,减弱机体免疫功能,故在化疗期间有必要给予辅助治疗。乌苯美司,在各型肿瘤的辅助治疗中可提高机体免疫力,改善预后^[5]。S 期激酶相关蛋白 2(Skp2)与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白(P27kipl)表达与胃癌病情进

展相关,可为病情监测、疗效评估提供依据^[6]。本研究中观察了 FOLFOX4 方案联合乌苯美司治疗原发性胃癌的临床疗效及对患者 Skp2 和 P27kipl 蛋白表达的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经 CT、核磁共振(MRI)、组织病理学检查确诊,且符合日本《胃癌治疗指南》(第 5 版)诊断标准^[7];卡氏评分不低于 60 分;预计生存周期长于 6 个月;对本研究拟用药物无严重过敏史。本研究内容符合《赫尔辛基医学宣言》中的伦理学要求,患者家属对本研究知情同意。

排除标准:严重心、肝、肾功能不全;精神状态、认知功能异常,不能配合治疗;入组前已接受其他治疗;治疗

*基金项目:河北省医学科学研究课题[20191348]。

第一作者:王斌,男,大学本科,主治医师,研究方向为外科学,(电子信箱)gaipin377270@163.com。

[△]通信作者:张永健,男,副主任医师,研究方向为外科学,(电子信箱)yongjianboxiao@sina.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=49$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病灶 ($\bar{X} \pm s$,cm)	TNM分期(例)		肿瘤位置(例)		
				Ⅱ期	Ⅲ期	胃窦	胃体	胃底
观察组	29/20	56.18 ± 10.26	3.27 ± 1.23	31	18	12	23	14
对照组	24/25	55.02 ± 10.27	3.35 ± 1.78	34	15	14	24	11
χ^2/t 值	1.027	0.559	0.259	0.411		0.535		
P 值	0.311	0.577	0.796	0.521		0.765		

期间并发自身免疫性疾病、炎性疾病。

脱落剔除标准:中途自愿退出本研究;随访期间失访;未按治疗方案连续接受治疗;检测结果缺失或不完善。

病例选择与分组:选取医院2015年6月至2018年6月收治的原发性胃癌患者98例,按住院先后顺序进行编号,奇数号纳入观察组,偶数号纳入对照组,各49例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予FOLFOX4方案治疗,即第1天子注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20000337,规格为每支50 mg)85 mg/m²,加入250 mL 5%葡萄糖注射液中,静脉滴注2 h;第1,2天子注射用亚叶酸钙(悦康药业集团有限公司,国药准字H20044158,规格为每支按C₂₀H₂₃N₇O₇计100 mg)200 mg/m²,加入250 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注;第1,2天和第14天子注射用氟尿嘧啶(山西普德药业股份有限公司,国药准字H20051113,规格为每支250 mg)400 mg/m²,加入500 mL 0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注20 h。观察组患者加服乌苯美司胶囊(成都苑东生物制药股份有限公司,国药准字H20094031,规格为每粒10 mg),每次3粒,每日1次。两组患者均以4周为1个治疗周期,连续治疗3个周期。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:治疗前后采集患者空腹静脉血各5 mL,离心,分离得血清。采用Attune NxT型流式细胞仪(美国Thermo Fisher公司)检测患者血清中免疫功能指标CD₃⁺,CD₄⁺,CD₈⁺细胞的阳性率,并计算CD₄⁺/CD₈⁺。以酶联免疫吸附法,采用SpectraMax Paradigm型全自动多功能酶标仪(美谷分子仪器有限公司)检测患者血清中Skp2和P27kipl水平,试剂盒均购于北京奥维亚生物技术有限公司,严格按说明书操作。

近期疗效判定^[8]:完全缓解(CR),病灶完全消失持续超过1个月,各项生命指标检查均正常;部分缓解(PR),病灶减少不少于50%,持续超过1个月,各项生命指标检测有显著改善,接近正常值;稳定(SD),病灶缩小不超过50%,增大不超过25%,持续超过1个月,各项检测指标有一定改善;进展(PD),病灶增大超过

25%,生命体征指标进一步恶化。总有效=CR+PR。

安全性:观察患者治疗期间恶心呕吐、脱发、消化道出血、骨髓抑制等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

3 讨论

原发性胃癌是我国最常见的恶性肿瘤,每年有大量的患者因其死亡。中晚期胃癌患者的癌细胞迅速进展和转移,难以对其实施根治性手术,临床常采取化疗。FOLFOX4方案包括奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶3种化疗药物^[9]。奥沙利铂为第3代铂类抗肿瘤药物,通过作用于细胞的DNA而抑制癌细胞的生长增殖,与顺铂、卡铂等比较,对癌细胞靶点的作用更强、起效更快。氟尿嘧啶主要作用于细胞S期,抑制癌细胞的合成和增殖。亚叶酸钙增强了氟尿嘧啶在体内的代谢物活性,从而增强了氟尿嘧啶在体内的细胞毒作用^[10]。因此,该方案可

表2 两组患者近期临床疗效比较[例(%), $n=49$]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	22(44.90)	19(38.78)	5(10.20)	3(6.12)	41(83.67)*
对照组	17(34.69)	15(30.61)	10(20.41)	7(14.29)	32(65.31)

注:与对照组比较, $\chi^2=4.350$, $^*P=0.037<0.05$ 。

表3 两组患者肿瘤相关蛋白水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=49$)

组别	Skp2(pg/mL)		P27kipl(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	82.34 ± 9.19	42.46 ± 6.14*	65.34 ± 8.11	91.54 ± 9.72*
对照组	81.07 ± 9.35	49.22 ± 7.05*	63.92 ± 8.03	85.76 ± 9.16*
t 值	0.678	5.062	0.871	3.029
P 值	0.499	0.000	0.386	0.003

注:与本组治疗前比较, $^*P<0.05$ 。表5同。

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=49$]

组别	恶心呕吐	脱发	消化道出血	骨髓抑制	合计
观察组	5(10.20)	4(8.16)	2(4.08)	2(4.08)	13(26.53)*
对照组	3(6.12)	3(6.12)	2(4.08)	1(2.04)	9(18.37)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.938$, $^*P=0.333<0.05$ 。

表5 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=49$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	47.32 ± 5.47	55.21 ± 5.72*	34.33 ± 4.67	45.39 ± 5.02*	32.90 ± 4.22	26.24 ± 2.18*	1.04 ± 0.18	1.73 ± 0.25*
对照组	48.53 ± 5.34	52.03 ± 5.41*	33.90 ± 4.71	40.24 ± 5.57*	33.55 ± 4.17	28.97 ± 2.69*	1.01 ± 0.16	1.42 ± 0.21*
t 值	1.108	2.827	0.454	4.808	0.767	5.519	0.872	6.646
P 值	0.271	0.006	0.651	0.000	0.445	0.000	0.385	0.000

良好地控制肿瘤病灶,也成了临床胃癌化疗的首选方案。但FOLFOX4方案中多种化疗药物的合用,在增强疗效的同时也增加了毒副作用,会损伤机体正常细胞及免疫功能^[11]。因此,在化疗期间应给予相应辅助治疗。近些年乌苯美司在肿瘤的辅助治疗中发挥了良好的效果。

本研究中,相比于对照组,观察组临床疗效得到了进一步提升,表明乌苯美司能进一步提高胃癌的化疗效果,抑制病灶,控制病情进展。乌苯美司是高效免疫调节剂,是从链霉菌属中培养分离得到的二肽类化合物,可强效抑制氨基肽酶活性,并与癌细胞上的氨基肽酶位点结合,从而抑制癌细胞的正常生长、繁殖,促进其凋亡^[12]。另外,乌苯美司还能特异性地作用于淋巴细胞和单核巨噬细胞,加速对癌细胞的吞噬,从而进一步缩小肿瘤病灶,延缓癌细胞的增殖扩散^[13]。观察组患者的CD₃⁺和CD₄⁺阳性率,CD₄⁺/CD₈⁺均高于对照组,CD₈⁺阳性率低于对照组,充分表明乌苯美司对胃癌患者的免疫功能具有保护作用。其原因为乌苯美司可阻断肿瘤细胞CD₁₃的细胞活性,增强白细胞介素的敏感性,从而增强T淋巴细胞功能,刺激吞噬细胞和骨髓干细胞发挥免疫防御功能,恢复重建损伤的免疫功能^[14]。Skp2在各种肿瘤细胞中呈高表达状态,是调控肿瘤细胞转化、增殖的重要蛋白,Skp2表达水平升高,提示癌细胞进展快,易发生转移和复发^[15]。P27kip1在肿瘤的进展过程中呈异常表达,通过调节肿瘤细胞周期蛋白依赖性激酶的阈值而抑制其增殖,是一种重要的抑癌基因蛋白,在胃癌患者机体中呈低表达状态^[16]。因此,通过对Skp2和P27kip1表达水平的判断可评估胃癌的治疗效果。本研究中,观察组Skp2水平低于对照组,P27kip1水平高于对照组,表明乌苯美司对胃癌化疗的辅助效果较好,能调节Skp2和P27kip1水平。此外,观察组加用乌苯美司治疗,不良反应未明显增加。

综上所述,乌苯美司联合FOLFOX4方案治疗原发性胃癌,能提升患者的免疫功能,调节Skp2与P27kip1水平。

参考文献:

- [1] 黄莎,戴璠,高娟娟,等. 胃癌分子流行病学研究进展[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(1):22-27.

- [2] GRAHAM DY, ZOU WY. Guilt by association: intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer[J]. Current Opinion in Gastroenterology, 2018, 34(6): 1-9.
- [3] 辛海莉,梁锦涓,覃兴贵. 卡培他滨或替吉奥联合奥沙利铂对进展期胃癌的疗效及安全性比较[J]. 中国药业, 2015, 24(19): 86-87.
- [4] 刘阳,刘文,刘念. 参一胶囊联合FOLFOX4方案治疗胃癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1754-1758.
- [5] 胡承波,傅亚,孙向卫. 乌苯美司抗癌作用的研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(32): 3061-3063.
- [6] 姚宏亮,杨竹林,李永国,等. 胃癌及癌旁组织中SKP2和p27蛋白表达及相互关系研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2017, 14(3): 308-311.
- [7] 所剑. 第5版日本《胃癌治疗指南》更新要点[J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(4): 402-405.
- [8] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 原发性胃癌诊疗指南(2018年版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018: 3-5.
- [9] 苏利萍,陈静,朱波,等. XELOX和FOLFOX4新辅助化疗方案治疗局部晚期胃癌的安全性和有效性[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(4): 538-542.
- [10] DELGADO FIGUEROA N, CASASJUNCO P, TORRESJASSO JH, et al. Risk factors associated to diffuse gastric cancer and intestinal histological patterns in an adult population from Western Mexico[J]. Gaceta Medica De Mexico, 2017, 153(2): 173-178.
- [11] ZHUANG K, ZHANG L, ZHANG X, et al. Gastrin induces multidrug resistance via the degradation of p27Kip1 in the gastric carcinoma cell line SGC7901[J]. International Journal of Oncology, 2017, 50(6): 2091-2100.
- [12] 朱斌,谢海伟,曹秀峰. 乌苯美司联合XELOX方案治疗胃癌的疗效[J]. 江苏医药, 2017, 43(20): 1485-1487.
- [13] 李炜,姚忠强,柳仲秋,等. 乌苯美司联合SOX化疗对晚期胃癌患者的临床疗效研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4495-4497.
- [14] 倪隽,陈淑珍. 乌苯美司抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2018, 13(5): 70-73.
- [15] 贺海燕,张森,李晶,等. TRIM29、SKP2、MLH1在早期胃癌及癌前病变表达意义的临床研究[J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(8): 679-681.
- [16] WANG L, MATKAR S, XIE G, et al. BRD4 Inhibitor IBET Upregulates p27kip1/cip Protein Stability in Neuroendocrine Tumor Cells[J]. Cancer Biology Therapy, 2017, 18(4): 46-52.

(收稿日期:2019-08-08;修回日期:2019-10-28)