

## 卡培他滨联合奥沙利铂治疗不同病理类型结直肠癌的疗效观察

殷瑛

作者单位: 无锡市第九人民医院门诊药房, 江苏 无锡 214000

**摘要:** **目的** 探究卡培他滨和奥沙利铂联合应用对不同型别结直肠癌的治疗效果。**方法** 选取2011年1月至2013年1月于无锡市第九人民医院术后接受治疗的36例印戒细胞癌病人和36例黏液腺癌病人,按照癌症类型分为黏液腺癌组和印戒细胞癌组。均给予两组病人卡培他滨与奥沙利铂联合药物治疗,3周为1个疗程,共8个疗程。每个疗程前2周病人连续口服卡培他滨,每日两次,早晚各1 250 mg/m<sup>2</sup>,停药1周;每个疗程第1天将奥沙利铂按130 mg/m<sup>2</sup>剂量,溶于300~500 mL葡萄糖溶液静脉滴定,每个疗程仅用药1次。观察近期治疗效果和治疗后不良反应的情况,记录治疗后病人干扰素 $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、血清转化生长因子 $\alpha$ (TGF- $\alpha$ )、3种白细胞介素(IL-10、IL-4、IL-2)和胰岛素生长因子II(IGF-II)的水平值,并观察药物治疗前后变化情况,8个疗程后观察临床疗效,进行5年随访并记录。**结果** 治疗后,血清IGF-II、TGF- $\alpha$ 、IL-10和IL-4水平均有所下降,但是黏液腺癌组下降水平高于印戒细胞癌组,血清IFN- $\gamma$ 和IL-2均有所上升,但黏液腺癌组上升水平高于印戒细胞癌组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组临床疗效比较,黏液腺癌组有效率为91.7%,印戒细胞癌组有效率为69.4%,黏液腺癌组治疗效果明显高于印戒细胞癌组( $\chi^2 = 4.876, P = 0.032$ )。5年内存活率比较,黏液腺癌组和印戒细胞癌组存活时间超过1年的存活率分别为91.7%和66.7%,超过3年的分别为75.0%和30.6%,超过5年的分别为33.3%和5.6%,黏液腺癌组存活率明显比印戒细胞癌组高,以上3组数据进行比较,均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 卡培他滨联合奥沙利铂治疗结直肠癌,能提高体液免疫,遏制癌细胞增殖,治疗黏液腺癌的效果明显优于印戒细胞癌。

**关键词:** 结直肠肿瘤; 卡培他滨; 奥沙利铂; 存活率; 干扰素 $\gamma$ ; 转化生长因子 $\alpha$

## Therapeutic effect of capecitabine and oxaliplatin on different pathological types of colorectal cancer

YIN Ying

Author Affiliation: Department of Outpatient Pharmacy, The Ninth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu 214000, China

**Abstract:** **Objective** To explore the therapeutic effects of capecitabine and oxaliplatin on different types of colorectal cancer. **Methods** Thirty-six postoperative patients with signet ring cell carcinoma and 36 postoperative patients with mucinous adenocarcinoma who were treated at The Ninth People's Hospital of Wuxi City from January 2011 to January 2013 were assigned into mucinous adenocarcinoma group and signet ring cell carcinoma group according to the type of cancer. Both groups were given a combination of capecitabine and oxaliplatin for a total of 8 courses with 3 weeks as a course of treatment. Two weeks before each course of treatment, patients were given oral capecitabine twice daily, 1 250 mg/m<sup>2</sup> in the morning and evening, and then the treatment discontinued for 1 week. On the first day of each course of treatment, oxaliplatin was dosed at 130 mg/m<sup>2</sup>, which titrated intravenously in 300-500 mL glucose solution, only once per course of treatment. The recent treatment effect and adverse reactions after treatment were observed, and the levels of interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), serum transforming growth factor alpha (TGF- $\alpha$ ), three interleukins (IL-10, IL-4, IL-2) and insulin growth factor II (IGF-II) in patients after treatment were recorded. Changes were observed before and after drug treatment. The clinical efficacy was observed after 8 courses of treatment and followed up and recorded for 5 years. **Results** After treatment, serum IGF-II, TGF- $\alpha$ , IL-10 and IL-4 levels decreased, which were lower in mucinous adenocarcinoma group than in signet ring cell carcinoma group; serum IFN- $\gamma$  and IL-2 levels increased, which were higher in the mucinous adenocarcinoma group than in the signet ring cell carcinoma group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The clinical efficacies of the two groups were 91.7% in the mucinous adenocarcinoma group and 69.4% in the signet ring cell carcinoma group. The treatment effect in the mucinous adenocarcinoma group was significantly better than that in the signet ring cell carcinoma group ( $\chi^2 = 4.876, P = 0.032$ ). The 5-year survival rates were compared between the two groups. The survival rates over 1 year, 3 years and 5 years in the mucinous adenocarcinoma group and the signet ring cell carcinoma group were 91.7% and 66.7%, 75.0% and 30.6%, and 33.3% and 5.6%, respectively. The survival rate of mucinous adenocarcinoma group was significantly higher than that of signet ring cell carcinoma group. The differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Capecitabine combined with oxaliplatin in the treatment of colorectal cancer can improve humoral immunity and suppress cancer cell proliferation.

The treatment effect of mucinous adenocarcinoma is better than that of signet ring cell carcinoma.

**Key words:** Colorectal neoplasms; Capecitabine; Oxaliplatin; Survival rate; Interferon gamma; Transforming growth factor alpha

结直肠癌是目前临床常见恶性肿瘤之一,发生部位在乙状结肠和直肠交界处<sup>[1]</sup>。研究发现,其近年发病率在逐渐上升,且年轻化趋势明显<sup>[2]</sup>。由于结直肠细胞癌易变成印戒细胞癌和黏液腺癌,两种病理类型均会分泌出大量的黏液,因此又被称作是浸润性结直肠癌<sup>[3]</sup>。黏液腺癌和印戒细胞癌不同在于,前者黏液分泌是在细胞外进行,分化程度高,而后者黏液分泌是在细胞内,分化程度低。结直肠癌在采用手术方案后效果并不明显且再次复发率较高,为使结直肠癌病人病情好转甚至康复,延长其生命时间,采用化疗治疗结直肠癌成为主要方法。化疗是应用化学药物阻止癌细胞的进一步浸润、增殖或转移,直至杀死癌细胞。但化疗对机体的免疫功能具有极大影响,且不同化疗药物对机体免疫功能的影响不同,因此,寻求安全有效的化疗药物极为重要。近年来相关研究表明,卡培他滨与奥沙利铂联合应用于化疗能够提高病人的免疫功能,从而协助有效降低结直肠癌病人复发率,提高预后并延长其生存时间<sup>[4-5]</sup>。本次研究探讨卡培他滨与奥沙利铂联合应用对于不同型别结直肠癌病人的治疗效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2011年1月至2013年1月于无锡市第九人民医院接受结直肠癌根治术后病理型别为印戒细胞癌和黏液腺癌病人共72例,按照癌症类型分为黏液腺癌组36例和印戒细胞癌组36例。黏液腺癌组男20例,女16例,年龄(63.02±6.54)岁;印戒细胞癌组男17例,女19例,年龄(61.27±7.02)岁。纳入标准:年龄在18岁以上;预计存活时间超过3个月;无严重精神疾病及其他严重病情;肝肾功能正常;诊断确诊为黏液腺癌和印戒细胞癌,肿瘤50%由黏液组成确诊为黏液腺癌,肿瘤细胞质中50%成分由黏蛋白组成为印戒细胞癌。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 方法** 黏液腺癌组和印戒细胞癌组病人均采

用卡培他滨(瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司,生产批号SH1426)和奥沙利铂(江苏恒瑞股份有限公司,生产批号14052215)联合的化疗方案。3周为1个化疗疗程,共8个疗程,每个疗程前2周病人每天早晚餐0.5 h后口服卡培他滨1 250 mg/m<sup>2</sup>,停药1周;奥沙利铂在每个疗程第1天按130 mg/m<sup>2</sup>剂量,加入300~500 mL葡萄糖溶液静脉滴注,每个疗程仅用药1次。治疗前后均取5 mL静脉血和2 mL外周静脉血于抗凝管,转速3 000 r/min,静脉血离心10 min,外周静脉血离心5 min,得到血清置于-20℃保存,检测时再恢复到4℃。胰岛素生长因子Ⅱ(IGF-Ⅱ)和血清转化生长因子α(TGF-α)的水平检测使用放射免疫法,白细胞介素(IL-10、IL-4、IL-2)和干扰素γ(IFN-γ)的水平检测使用酶联免疫吸附法。

**1.3 观察指标** 对手术前后IGF-Ⅱ、TGF-α、IL-10、IL-4、IL-2、IFN-γ水平变化记录观察,观察病人近期疗效和不良反应情况,并进行5年随访跟踪记录病情。疗效评价标准按WTO标准<sup>[3]</sup>,分为恶化、稳定、部分缓解和完全缓解。总有效=稳定+部分缓解+完全缓解。

**1.4 统计学方法** 研究数据采用SPSS 18.0软件进行统计分析。用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,组间比较用两独立样本 $t$ 检验,组内治疗前后比较用配对样本 $t$ 检验。计数资料用例数及百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 两组病人一般资料比较** 两组病人性别、年龄、肠壁癌变位置和直肠癌变部位等基本资料比较,均差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

**2.2 两组病人化疗前后各血清因子水平变化比较** 治疗后,血清IGF-Ⅱ、TGF-α、IL-10和IL-4水平均有明显下降( $P<0.05$ ),但是黏液腺癌组下降水平优于印戒细胞癌组,两组差异有统计学意义( $P<0.05$ );血清IFN-γ和IL-2均有明显上升,黏液腺癌组上升水平优于印戒细胞癌组,亦差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表2。

表1 两组结直肠癌一般资料比较

| 组别            | 例数 | 性别(男/女)/<br>例 | 年龄/<br>(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 肠壁癌变位置/例(%) |          |          | 直肠癌变部位/例(%) |          |
|---------------|----|---------------|------------------------------|-------------|----------|----------|-------------|----------|
|               |    |               |                              | 肠内皮         | 肠壁内部     | 肠外皮      | 中上段         | 下段       |
| 黏液腺癌组         | 36 | 20/16         | 63.02±6.54                   | 11(30.1)    | 15(41.7) | 10(27.8) | 21(58.3)    | 15(41.7) |
| 印戒细胞癌组        | 36 | 17/19         | 61.27±7.02                   | 10(27.8)    | 13(36.1) | 13(36.1) | 23(63.9)    | 13(36.1) |
| $\chi^2(t)$ 值 |    | 0.500         | (1.094)                      |             | 0.344    |          | 0.234       |          |
| $P$ 值         |    | 0.479         | 0.278                        |             | 0.842    |          | 0.629       |          |

表2 两组结直肠癌化疗前后血清因子水平比较/(ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别              | 例数 | IGF-Ⅱ              | IFN- $\gamma$      | TGF- $\alpha$    | IL-10              | IL-4               | IL-2               |
|-----------------|----|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 黏液腺癌组           | 36 |                    |                    |                  |                    |                    |                    |
| 化疗前             |    | 159.89 $\pm$ 26.12 | 90.89 $\pm$ 15.27  | 13.66 $\pm$ 3.97 | 185.87 $\pm$ 14.98 | 100.98 $\pm$ 11.20 | 82.71 $\pm$ 7.98   |
| 化疗后             |    | 101.22 $\pm$ 22.21 | 131.57 $\pm$ 17.23 | 9.09 $\pm$ 2.37  | 151.76 $\pm$ 13.88 | 67.75 $\pm$ 8.40   | 112.89 $\pm$ 10.51 |
| 差值              |    | -58.67 $\pm$ 59.54 | 40.68 $\pm$ 15.37  | -4.57 $\pm$ 2.04 | -34.11 $\pm$ 9.70  | -33.23 $\pm$ 9.44  | 30.18 $\pm$ 8.62   |
| 配对 $t$ , $P$ 值  |    | 5.912, 0.000       | 15.880, 0.000      | 13.441, 0.000    | 21.099, 0.000      | 21.121, 0.000      | 21.007, 0.000      |
| 印戒细胞癌组          | 36 |                    |                    |                  |                    |                    |                    |
| 化疗前             |    | 160.11 $\pm$ 26.21 | 92.98 $\pm$ 14.98  | 13.32 $\pm$ 3.85 | 189.21 $\pm$ 14.45 | 98.89 $\pm$ 11.02  | 83.31 $\pm$ 8.10   |
| 化疗后             |    | 131.21 $\pm$ 25.89 | 116.01 $\pm$ 15.74 | 10.98 $\pm$ 2.41 | 171.23 $\pm$ 15.12 | 84.81 $\pm$ 9.28   | 95.21 $\pm$ 11.84  |
| 差值              |    | -28.90 $\pm$ 15.81 | 23.03 $\pm$ 31.04  | -2.34 $\pm$ 3.96 | -17.98 $\pm$ 19.29 | -14.08 $\pm$ 11.34 | 11.90 $\pm$ 16.94  |
| 配对 $t$ , $P$ 值  |    | 10.968, 0.000      | 4.452, 0.000       | 3.545, 0.001     | 5.593, 0.000       | 7.450, 0.000       | 4.215, 0.000       |
| 化疗前 $t$ , $P$ 值 |    | 0.036, 0.971       | 0.586, 0.560       | 0.369, 0.713     | 0.963, 0.339       | 0.798, 0.428       | 0.317, 0.752       |
| 化疗后 $t$ , $P$ 值 |    | 5.275, 0.000       | 4.000, 0.000       | 3.355, 0.001     | 5.692, 0.000       | 8.178, 0.000       | 6.700, 0.000       |

注: IGF-Ⅱ为胰岛素生长因子Ⅱ, IFN- $\gamma$ 为干扰素 $\gamma$ , TGF- $\alpha$ 为血清转化生长因子 $\alpha$ , IL-10、IL-4、IL-2为白细胞介素

**2.3 临床效果比较** 两组病人临床效果的有效率进行比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 两组结直肠癌临床效果比较/例(%)

| 组别     | 例数 | 恶化       | 稳定       | 部分缓解    | 完全缓解    | 总有效                   |
|--------|----|----------|----------|---------|---------|-----------------------|
| 黏液腺癌组  | 36 | 3(8.3)   | 17(47.2) | 9(25.0) | 7(19.5) | 33(91.7)              |
| 印戒细胞癌组 | 36 | 11(30.6) | 15(41.7) | 8(22.2) | 2(5.5)  | 25(69.4) <sup>a</sup> |

注: a与对照组比较,  $\chi^2 = 4.876$ ,  $P = 0.032$

**2.4 两组病人5年内存活率比较** 对两组病人进行5年跟踪记录发现, 黏液腺癌组病人在5年内的存活率明显高于印戒细胞癌组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 两组结直肠癌5年内存活率比较/例(%)

| 组别         | 例数 | 1年                 | 3年       | 5年       |
|------------|----|--------------------|----------|----------|
| 黏液腺癌组      | 36 | 31(91.7)           | 27(75.0) | 12(33.3) |
| 印戒细胞癌组     | 36 | 24(66.7)           | 11(30.6) | 2(5.6)   |
| $\chi^2$ 值 |    |                    | 14.266   | 8.867    |
| $P$ 值      |    | 0.047 <sup>a</sup> | 0.000    | 0.003    |

注: a采用Fisher确切概率法

### 3 结论

结直肠癌是常见的消化道类恶性肿瘤, 多发于直肠及其与乙状结肠交接部位<sup>[6]</sup>。早期无明显症状, 当肿瘤直径达到1~2 cm后, 肠黏膜受到肿瘤侵袭, 分泌物增加, 主要附着在粪便表面或者前部<sup>[7-8]</sup>。肿瘤继续增大, 出现肠溃疡、坏死和排便不规律并伴有血液等胃肠疾病。结直肠癌癌细胞可以到处转移, 如果出现肝肿大、黄疸和腹水等是由于癌细胞转移到了肝脏所致<sup>[9]</sup>。在诊断过程中, 结直肠癌容易发生误诊, 早期症状易误诊为肠胃炎、痔疮和痢疾等疾病, 从而失去早期治疗的关键时机<sup>[10-11]</sup>。浸润性结直肠癌中主要是印戒细胞癌和黏液腺癌,

在治疗方面除手术外, 主要是化疗治疗。手术治疗主要是为了最大程度地局部控制肿瘤及部分淋巴结, 提高病人生存质量, 降低复发率, 而化疗主要是为了消灭手术治疗后机体内存留的肿瘤细胞。同时, 以往相关研究还表明, 肿瘤的产生与发展与机体自身的免疫功能存在密切关系, 若机体免疫功能较差, 则会影响病人辨认及杀死肿瘤细胞, 进而使得肿瘤细胞不断扩散和增殖<sup>[12-13]</sup>, 由此可见, 免疫功能对机体抵抗肿瘤细胞具有重要作用, 主要是以细胞免疫为主导, 辅之以体液免疫。临床以往研究表明, 化疗对病人的细胞免疫具有一定的影响, 对体液免疫研究相对较少<sup>[14-15]</sup>。本次研究主要是探讨卡培他滨与奥沙利铂在不同型别结直肠癌中的治疗效果。

本次研究中, 通过取两组病人治疗前后的静脉血和外周静脉血进行血清因子水平检测, 在治疗后血清IGF-Ⅱ、TGF- $\alpha$ 、IL-10和IL-4水平均有所下降, 但是黏液腺癌病人血清水平降低程度低于印戒细胞癌病人。血清IGF-Ⅱ和TGF- $\alpha$ 在细胞中的主要作用是促进细胞增殖, 癌症病人接受药物治疗后IGF-Ⅱ和TGF- $\alpha$ 水平均下降, 主要原因是接受卡培他滨和奥沙利铂化疗后, 两种药物共同作用抑制尿嘧啶形成胸核苷酸, 进而抑制胸腺嘧啶核苷三磷酸的合成, 干扰RNA转录和蛋白质加工过程, 癌细胞增殖受到遏制, 同时奥沙利铂可从源头控制癌细胞, 转变其生长方式提高癌细胞对化疗的敏感度。体内出现病变细胞后, 机体免疫开始运作, 由于IL-10和IL-4是介导体液免疫的血清因子, 所以在癌症病人体内水平较高, 接受卡培他滨和奥沙利铂化疗后中性粒细胞或者白细胞数目减少, 二者水平随之降低。血清IFN- $\gamma$ 和IL-2均有所上升, 由于IFN- $\gamma$ 和IL-2在结直肠癌病人体内具有消灭细胞毒性作

用,卡培他滨和奥沙利铂在发挥抗肿瘤作用的同时,也存在细胞毒性,致使机体血清IFN- $\gamma$ 和IL-2水平上升且黏液腺癌病人体内二者水平升高程度高于印戒细胞癌病人。此外,血清因子IL-10、IL-4、IGF-Ⅱ以及TGF- $\alpha$ 作为炎症细胞因子,在判定机体免疫功能中具有重要作用,对体液免疫亦具有高度敏感性,以上因子水平升高,即表明机体内炎症反应活跃,免疫功能紊乱。本研究病人化疗后各项血清因子水平均有所降低,表明病人免疫功能有所提升,炎症反应有所减少。

两组病人在临床疗效方面,黏液腺癌病人有效率为91.7%,印戒细胞癌病人仅有69.4%,两组治疗后均有疗效产生,但卡培他滨和奥沙利铂对黏液腺癌作用明显优于印戒细胞癌。卡培他滨可以将氟尿嘧啶(5-FU)代谢为5-氟-2-脱氧尿苷酸单磷酸和5-氟尿苷三磷酸对细胞进行损伤,主要是抑制尿嘧啶形成胸核苷酸,进而抑制胸腺嘧啶核苷三磷酸的合成,干扰RNA转录和蛋白质加工过程<sup>[16]</sup>。奥沙利铂为广谱抗癌药物,其水化衍生物可以抑制DNA的合成,发挥细胞毒性作用和抗肿瘤作用,从而使得机体肿瘤细胞减少,炎症因子水平降低,本研究中病人血清IGF-Ⅱ、TGF- $\alpha$ 、IL-10和IL-4水平均有所降低,从而病人自身免疫功能提高<sup>[17]</sup>。

在治疗后对病人进行5年的跟踪记录发现,在接受卡培他滨和奥沙利铂化疗后,黏液腺癌病人存活率明显高于印戒细胞癌病人,表明黏液腺癌病人的预后优于印戒细胞癌病人,相关研究表明该化疗方案在不同结直肠癌病人中的疗效不同可能与肿瘤自身的预后有关<sup>[18]</sup>,但相关报道仍较少。通过对以上3组数据进行比较,卡培他滨和奥沙利铂对黏液腺癌中的5-FU作用强,抑制尿嘧啶形成胸核苷酸和胸腺嘧啶核苷三磷酸合成的作用强,强烈干扰RNA转录和蛋白质加工的过程,提示卡培他滨与奥沙利铂对黏液腺癌的治疗效果明显优于印戒细胞癌。

综上所述,卡培他滨与奥沙利铂可以降低结直肠癌病人血清IGF-Ⅱ、TGF- $\alpha$ 、IL-10和IL-4水平,升高血清IGF-Ⅱ和TGF- $\alpha$ 水平,遏制癌细胞增殖,提高体液免疫,在对不同型别结直肠癌的治疗中,治疗黏液腺癌的效果优于印戒细胞癌,值得临床在治疗黏液腺癌应用。

### 参考文献

[1] 杨晓利,王峰,夏金,等.替吉奥或卡培他滨联合奥沙利铂一线治疗晚期结直肠癌效果对比分析[J].郑州大学学报(医学版),2013,57(5):687-690.

- [2] 卢国春,方复,李德川.卡培他滨联合奥沙利铂与5-氟尿嘧啶亚叶酸钙联合奥沙利铂在Ⅲ期结直肠癌辅助化疗中的疗效和安全性比较[J].中华肿瘤杂志,2010,32(2):152-155.
- [3] 高永红,李柳英.结直肠癌患者应用奥沙利铂联合卡培他滨辅助化疗的护理[J].广东医学,2012,33(10):1521-1522.
- [4] 孙志丹,高博,许世伟.奥沙利铂联合卡培他滨用于结直肠癌的药学监护[J].中国医院药学杂志,2014,34(14):1224-1226.
- [5] 刘崇远,吕鲁闽,徐宝康.卡培他滨联合奥沙利铂或伊立替康治疗转移性结直肠癌的疗效与安全性[J].中国临床药理学杂志,2014,30(10):907-908,918.
- [6] 李云霞,高茜,王琳琳.奥沙利铂联合替吉奥或卡培他滨治疗结直肠癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(11):978-980.
- [7] 魏振,章志翔.沙利度胺联合奥沙利铂和卡培他滨化疗方案治疗转移性结直肠癌临床研究[J].中国临床药理学杂志,2014,30(10):904-906.
- [8] 陈燕,陈国明,詹莹,等.3种化疗方案治疗转移性结直肠癌的成本-效果分析[J].中国药房,2015,26(32):4465-4467.
- [9] 林丹丹,张一桥,陈能,等.卡培他滨联合奥沙利铂对比氟尿嘧啶联合奥沙利铂治疗结直肠癌疗效与安全性的Meta分析[J].中国肿瘤,2016,25(11):927-932.
- [10] 严伟凤.卡培他滨或氟尿嘧啶联合奥沙利铂治疗结直肠癌疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(21):2346-2348.
- [11] 李大鹏,任红,李建柱.奥沙利铂联合卡培他滨方案和伊立替康联合卡培他滨方案一线治疗K-ras突变型结直肠癌的疗效对比分析[J].中国临床医生杂志,2016,44(12):72-75.
- [12] 刘慧燕,张斌.奥沙利铂或伊立替康联合卡培他滨治疗晚期结直肠癌的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2013,29(4):243-245.
- [13] 罗秦英,罗敏娜,唐露,等.奥沙利铂或伊立替康联合卡培他滨治疗转移性结直肠癌的临床研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(17):76-79. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.17.024.
- [14] JOHNSTONE TC. The crystal structure of oxaliplatin: A case of overlooked pseudo symmetry[J]. Polyhedron, 2014, 67:429-435.
- [15] GALLINELLA B, BUCCIARELLI L, ZANITTI L, et al. Direct separation of the enantiomers of oxaliplatin on a cellulose-based chiral stationary phase in hydrophilic interaction liquid chromatography mode[J]. J Chromatogr A, 2014, 1339:210-213.
- [16] ESNAOLA NF, CHAUDHARY UB, O'BRIEN P, et al. Phase 2 trial of induction gemcitabine, oxaliplatin, and cetuximab followed by selective capecitabine-based chemoradiation in patients with borderline resectable or unresectable locally advanced pancreatic cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(4):837-844.
- [17] LILA AS, KIWADA H, ISHIDA T, et al. Selective delivery of oxaliplatin to tumor tissue by nanocarrier system enhances overall therapeutic efficacy of the encapsulated oxaliplatin [J]. Biological Pharmaceutical Bulletin, 2014, 37(2):206-211.
- [18] PÉREZ-RUIXO C1, PERIS JE, ESCUDERO-ORTIZ V, et al. Rate and extent of oxaliplatin absorption after hyperthermic intraperitoneal administration in peritoneal carcinomatosis patients [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2014, 73(5):1009-1020.

(收稿日期:2018-08-02,修回日期:2018-11-19)