

引用本文:王可武,胡琴,凌林,等.奥沙利铂联合卡培他滨序贯替吉奥方案在Ⅲ期胃癌术后辅助化疗中的疗效观察[J].安徽医药,2021,25(2):385-390.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.02.042.



◇ 药物与临床 ◇

奥沙利铂联合卡培他滨序贯替吉奥方案在Ⅲ期胃癌术后辅助化疗中的疗效观察

王可武^a,胡琴^a,凌林^b,张涛^a,朱凌燕^a,殷飞^a

作者单位:芜湖市第二人民医院,^a肿瘤内二科,^b普外科,安徽 芜湖 241000

摘要: **目的** 观察奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)序贯替吉奥方案作为Ⅲ期胃癌术后辅助化疗的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析2012年1月至2016年12月芜湖市第二人民医院Ⅲ期胃癌术后辅助化疗病人128例,分为观察组58例和对照组70例,观察组接受XELOX序贯替吉奥方案,对照组仅接受XELOX方案。比较两组肿瘤复发率、总生存时间(OS)、无复发生存时间(RFS)、无局部复发生存时间(LRRFS)和无远处转移生存时间(DMFS),并比较两组不良反应。**结果** 观察组复发率低于对照组(53.4%比74.3%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组局部复发率比较,差异无统计学意义(18.9%比20.0%, $P > 0.05$),观察组远处转移的发生率低于对照组(31.3%比48.6%, $P < 0.05$)。观察组和对照组的中位OS分别为53.9月和46.2月($P < 0.05$),观察组和对照组的中位RFS分别为33.0个月、27.3个月($P < 0.05$),观察组和对照组的中位LRRFS分别为30.2个月和30.5个月($P > 0.05$),观察组和对照组中位DMFS分别为32.3月和24.8月($P < 0.05$),观察组的DMFS高于对照组。无治疗相关性死亡病例,两组主要血液学不良反应发生率差异无统计学意义;两组色素沉着症发生率观察组比对照组发生率高($P < 0.05$),两组其余非血液学毒性比较,均差异无统计学意义。**结论** XELOX序贯替吉奥方案作为Ⅲ期胃癌术后辅助化疗方案能降低远处转移的复发率、推迟复发的发生、延长病人的生存时间、不良反应可耐受,值得进一步研究。

关键词: 胃肿瘤; 化学疗法,辅助; 替吉奥; 奥沙利铂; 卡培他滨

Clinical study of XELOX sequential compound tegafur capsule regiment as adjuvant chemotherapy in the treatment of stage III gastric cancer post radical gastrectomy

WANG Kewu^a, HU Qin^a, LING Lin^b, ZHANG Tao^a, ZHU Lingyan^a, YIN Fei^a

Author Affiliation:^aDepartment of Oncology, ^bDepartment of General Surgery, The Second People's Hospital of Wuhu, Wuhu, Anhui 241000, China

Abstract: **Objective** To study the efficacy and safety of XELOX sequential compound tegafur capsule regiment as adjuvant chemotherapy for stage III gastric cancer post radical gastrectomy. **Methods** 128 patients with stage III gastric cancer after adjuvant chemotherapy were studied in the Second People's Hospital of Wuhu from January 2012 to December 2016, including 58 cases in study group and 70 cases for control. The study group received the XELOX sequential compound tegafur capsule regiment, and the control group only received the XELOX regiment. The tumor recurrence rate, overall survival time (OS), relapse-free survival (RFS), locoregional recurrence-free survival (LRRFS) and distant metastasis-free survival (DMFS) were investigated, meanwhile, the occurrence of adverse events between the two groups were also compared and analyzed. **Results** The recurrence rate of the study group was lower than that of the control group (53.4% vs. 74.3%), indicating the significant difference between the two groups ($P < 0.05$), and the locoregional recurrence rate between the two groups shows no difference (18.9% vs. 20.0%, $P > 0.05$). Furthermore, the incidence of distant metastasis in the study group, according to the datas, was lower than that in the control group with the rate 31.3% vs. 48.6% ($P < 0.05$). The median OS of the study group and the control group were 53.9 months and 46.2 months respectively ($P < 0.05$), coupled with median RFS between the two group were 33.0 months and 27.3 months respectively ($P < 0.05$). The median LRRFS of the study group and the control group were 30.2 months and 30.5 months respectively ($P > 0.05$) with the median DMFS were 32.3 months and 24.8 months of the two groups ($P < 0.05$). The DMFS of the study group was higher than that of the control group. Importantly, there were no treatment-related deaths in this study. There was no significant difference in the incidence of major hematologic adverse events between the two groups. The incidence of hyperpigmentation in the study groups was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There were no statistical differences between the other non-hematologic adverse events. **Conclusion** Taken together, this study demonstrates that the XELOX sequential compound tegafur capsule regiment as a postoperative adjuvant chemotherapy for stage III gastric cancer can reduce the recurrence rate of distant metastasis, delay recurrence, prolong the survival time, and the adverse events can be tolerated, which indicates the worth for further study.

Key words: Stomach neoplasms; Chemotherapy, adjuvant; Compound tegafur capsule; Oxaliplatin; Capecitabine

胃癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,我国是胃癌的高发区域,也是死亡率高发的恶性肿瘤^[1-2],手术是治疗胃癌的主要手段,手术主要切除原发肿瘤病灶与区域性淋巴结,但并不能根治手术区域外的散在微转移病灶,这些微转移病灶常常成为肿瘤复发的原因。胃癌术后复发的方式包括局部复发与远处转移,在欧美胃癌的复发通常为局部复发与血行转移,在亚洲复发的方式通常为腹膜转移、淋巴结转移与血行转移,因此在欧美术后辅助治疗主要为同步放化疗,而在我国主要为术后辅助化疗^[3-6]。ACTS-GC和CLASSICA研究使单药替吉奥和奥沙利铂联合卡培他滨(XELOX)方案成为Ⅱ~Ⅲ期胃癌术后常用辅助化疗方案。研究证明Ⅱ~Ⅲ期胃癌术后单药替吉奥方案降低了淋巴结转移和腹膜转移的发生,却未能降低血行转移的风险,奥沙利铂联合卡培他滨方案可以降低远处转移的风险,然而对腹膜转移的作用甚微^[4-5]。作者考虑到替吉奥方案与XELOX方案在胃癌术后辅助化疗中各自优势,自2012年1月起对Ⅲ期胃癌术后病人采用XELOX序贯替吉奥方案辅助化疗,现探讨该方案作为Ⅲ期胃癌术后辅助化疗的临床效果与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2012年1月至2016年12月芜湖市第二人民医院Ⅲ期胃癌根治术后接受辅助化疗病人128例,其中观察组58例,采用XELOX序贯替吉奥方案辅助化疗,对照组70例,仅采用XELOX方案辅助化疗。所有病人或其近亲属均签署化疗知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入标准:①食管胃结合部或胃腺癌;②接受了根治性手术切除;③淋巴结清扫数量≥15枚;④术后病理分期为Ⅲ期(参照分期标准AJCC第八版);⑤辅助化疗开始时间在术后6周内;⑥血常规、肝肾功能、心电图等无化疗禁忌证。排除标准:①同时存在其他恶性肿瘤;②接受了术前新辅助化疗或放疗;③不能控制的腹泻、糖尿病、肺纤维化、心脏病、肠梗阻等。两组性别、年龄、肿瘤部位、病理分期、肿瘤大小、淋巴结转移、组织分化程度等临床资料比较,结果见表1。

1.2 治疗方法 观察组奥沙利铂130 mg/m² D1,卡培他滨1 000 mg/m² D1~14,每21天为一周期,共6周期;随后序贯替吉奥胶囊,替吉奥剂量根据体表面积原则为:<1.25 m²(80 mg/d)、1.25~1.5 m²(100 mg/d)、≥1.5 m²(120 mg/d),每口服4周休息2周,共4周期。对照组仅术后联合使用奥沙利铂和卡培他滨,两药具体剂量计算同观察组。两组均未接受辅助化疗外的任何抗肿瘤治疗。两组药物剂量原则

表1 Ⅲ期胃癌根治术后接受辅助化疗128例临床资料比较/例

临床资料	观察组 (n = 58)	对照组 (n = 70)	χ ² 值	P值
性别			0.026	0.872
男	39	48		
女	19	22		
年龄			0.269	0.604
≥70岁	15	19		
<70岁	43	51		
肿瘤部位			4.899	0.179
食管胃交界区	19	21		
胃体	11	11		
胃底	8	10		
胃窦	20	28		
病理分期			0.529	0.768
ⅢA	21	29		
ⅢB	24	25		
ⅢC	13	17		
原发肿瘤(T)			1.073	0.784
T2	7	9		
T3	13	17		
T4a	21	29		
T4b	17	15		
淋巴结转移			0.610	0.962
N0	3	4		
N1	10	12		
N2	11	15		
N3a	21	27		
N3b	13	12		
组织分化程度			0.198	0.906
G1	6	9		
G2	21	25		
G3	31	36		

上遵循上述方案,但治疗期间如出现严重的不良反应,根据病人具体情况适当减量,如减量超过标准剂量的30%,则停止该方案使用,XELOX方案治疗周期数少于4周期,替吉奥治疗周期数少于2周期,剔除在本研究之外。

1.3 随访与疗效评价 所有病人均进行电话随访或来院就诊随访,随访截止日期2019年4月30日。随访内容包括术后3年内每3个月一次的体格检查与实验室检查(血常规、肿瘤标记物、肝肾功能等),术后5年内每6个月一次的体格检查与实验室检查;术后5年内每6个月一次胸部与腹腔的增强CT,每年1次的内窥镜检查与全身骨扫描。如随访过程中临床症状与体征提示肿瘤复发与转移可能,按肿瘤可疑复发部位选择合适的检查(包括超声、CT、MR或PET-CT)。

本研究的主要考察指标为总生存时间(Over

Survival, OS)和无复发生存时间(Relapse-free Survival, RFS)。OS定义为诊断到死亡或随访截止;RFS定义为病人术后到病人复发或随访截止。记录首次出现复发或转移的部位和间隔手术的时间,将吻合口、残胃、瘤床部位、局部淋巴结出现复发时间称为无局部复发生存时间(locoregional recurrence-free survival, LRRFS),将出现肝、腹膜、远处淋巴结或任何腹腔外的转移时间称为无远处转移生存时间(distant metastasis-free survival, DMFS)。

参照美国卫生及公共服务部常见不良反应评价标准(CTCAE 5.0)。当出现3级血液学毒性或2级以上非血液学毒性时考虑化疗中止或减量,血液学毒性包括贫血、白细胞减少、血小板减少、总胆红素增高、谷氨酸氨基转移酶增高、天冬氨酸氨基转移酶增高、肌酐增高等。非血液学毒性包括食欲减退、口腔炎、恶心、呕吐、腹泻、皮肤色素沉着过多等。分别记录两组不良反应。

1.4 统计学方法 采用IBM SPSS Statistics 21.0软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法,两组间生存时间比较采用log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组随访结果比较 截止随访日期2019年4月30日,对所有病人进行了随访,随访时间为16~75个月,中位随访时间52个月,其中观察组随访时间为21~75个月,中位随访时间为56个月,对照组随访时间为16~68个月,中位随访时间为50个月。观察组共完成化疗515周期,平均8.88周期,其中前半程XELOX方案312周期,平均5.38周期,后半程替吉奥203周期,平均3.50周期;对照组共完成化疗周期数为381周期,平均5.44周期。两组XELOX方案完成率分别为53.4%和58.6%,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.418, P = 0.492$),两组XELOX剂量减量发生率分别为18.9%和20.0%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.022, P = 0.883$)。观察组中替吉奥完成率为63.7%,剂量减量发生率为22.4%。

2.2 两组肿瘤复发情况比较 随访期间两组发生复发与转移83例,总发生率为64.8%,其中观察组复发和转移31例,发生率为53.4%,对照组为52例,发生率为74.3%,两组差异有统计学意义($\chi^2 = 6.041, P = 0.014$)。首次发生转移的形式为局部复发为25例(19.5%),远处转移为52例(40.6%),两者并存为6例(4.7%)。两组局部复发比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.022, P = 0.088$),观察组远处转移的发生率(31.3%)低于对照组(48.6%),特别是腹膜转移的发生率观察组明显低于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.453, P = 0.035$)。局部复发与远处转移并存的发生率较低,6例局部复发与远处转移并存的病人中首次为局部淋巴结与血行转移共存2例,局部淋巴结与腹膜转移共存3例,其它多部位复发1例,观察组和对照组分别为3.4%和5.7%,差异无统计学意义。观察组与对照组复发与转移状况对比见表2。

2.3 两组生存时间比较 截止随访日期2019年4月30日两组共有死亡病例70例,其中观察组29例,对照组41例。观察组和对照组的中位OS分别为53.9月和46.2月,差异有统计学意义($\chi^2 = 10.286, P = 0.001$)。观察组中首次出现复发或转移时间为9个月,对照组中首次出现转移时间为7个月,观察组中位RFS为33.0个月,对照组中位RFS为27.3个月,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.283, P = 0.038$)。观察组首次出现局部复发时间为9个月,对照组为15个月,两组中位LRRFS分别为30.2个月和30.5个月,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.089, P = 0.766$),观察组LRRFS高于对照组。观察组首次出现远处转移时间为9个月,对照组为7个月,两组中位DMFS分别为32.3月和24.8月,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.852, P = 0.028$),观察组DMFS高于对照组。

2.4 两组不良反应比较 两组无治疗相关性死亡病例,分别比较两组间不良反应的发生率(即I~IV级发生率)和 \geq III级不良反应发生率。两组血液学不良反应发生率前3位依次为贫血、白细胞减少、

表2 III期胃癌根治术后接受辅助化疗128例肿瘤复发情况比较/例

复发情况	观察组(n=58)	对照组(n=70)	χ^2 值	P值
局部复发	11	14	0.022	0.883
吻合口	4	5		1.000 ^①
局部淋巴结	7	9	0.018	0.893
远处转移	18	34	4.044	0.044
血行	7	10	0.135	0.713
腹膜	7	19	4.453	0.035
远处淋巴结	4	5		1.000 ^①
局部复发与远处转移并存	2	4		0.689 ^①

注:①采用Fisher确切概率法。

胆红素增高,其中贫血与白细胞减少的发生率超过了50%,肌酐增高的发生率最低,发生Ⅲ级以上不良反应主要为白细胞减少,经过粒细胞集落刺激因子治疗后均治愈,两组发生Ⅲ级以上不良反应比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.003, P = 0.955$)。两组非血液学不良反应发生率前3位依次为食欲减退、皮肤色素沉着过多和恶心,发生率最低的为口腔炎,其中皮肤色素沉着过多的发生率,观察组高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.261, P = 0.004$),其余非血液学毒性两组比较,均差异无统计学意义。两组Ⅲ级以上非血液学毒性发生率均较低,差异无统计学意义。两组不良反应比较见表3。

3 讨论

胃癌在我国是第二常见恶性肿瘤,死亡率位居第三^[2],我国的胃癌发现多为中晚期,手术是胃癌治疗的最重要手段,国内一项研究纳入4 435例胃癌根治术后,其中术后病理分期Ⅲ期以上者占46.8%,Ⅲ期病人5年生存率仅为39.5%^[7]。胃癌根治术后主要的死亡风险是肿瘤的复发,术后病理的肿瘤大小、肿瘤浸润的深度、淋巴结转移的数目多少以及肿瘤有无血管的侵犯等影响肿瘤复发的模式,如肿瘤浸润深度和淋巴结转移数目是腹膜转移的危险因素、淋巴结转移数目和血管受侵是血行转移的危险因素,研究证明Ⅲ期胃癌术后肿瘤具有高复发风险,复发模式主要为远处转移(包括腹膜转移、血行转移、远处淋巴结转移等),局部复发率相对较低^[6,8-10]。如何降低Ⅲ期胃癌根治术后复发是围手术期治疗的重要课题,研究发现胃癌新辅助化疗虽然提高了肿瘤R0切除率,但并没有提高病人的长期生存时间,甚至对于

化疗不敏感病人而延误了手术时机的可能,胃癌新辅助化疗多采用三药联合的强烈化疗方案,病人化疗后严重不良反应发生率高,术后并发症增加,新辅助化疗在胃癌中临床价值备受争议^[11-14],所以胃癌术后辅助化疗成为影响病人预后的关键。

胃癌根治术后辅助化疗方案的选择与开始的时机直接影响了临床疗效,Nakanishi等^[15]研究表明胃癌术后辅助化疗6周内开始实施的复发率明显低于8周后开始的病人(30.0%比49.2%),本研究收集的病人都于术后6周内开始实施辅助化疗。替吉奥、奥沙利铂和卡培他滨等是目前胃癌术后辅助治疗最常用细胞毒性药物,不同的化疗药物药理学特性不同而表现出抗肿瘤效应的差异,研究表明不同化疗方案影响着胃癌术后复发的模式^[4,5,16-20],ACTS-GC研究^[4]选用替吉奥作为辅助化疗药物,术后辅助治疗降低了复发与转移的发生(30.6%比41.7%),也提高了5年生存率,术后单药替吉奥方案淋巴结转移发生率从10.2%降低至5.7%,腹膜转移从18.9%降低至14.6%,然而血行转移的风险在术后辅助化疗组与单独外科手术组间并无差异,近年Mitani等^[18]研究胃癌术后辅助化疗单独使用替吉奥存在早期复发风险。CLASSIC研究^[5]辅助化疗采用XELOX方案治疗6个月,5年随访结果显示,XELOX组同时提高了5年无复发生存率(68%比53%)和总生存时间率(78%比69%),奥沙利铂联合卡培他滨方案降低了远处转移(19.8%比12.1%),并没有降低腹膜转移的风险(11.7%比10.2%)。结合以上研究的优劣性,考虑Ⅲ期胃癌术后病人转移的高风险性,

表3 Ⅲ期胃癌根治术后接受辅助化疗128例不良反应比较/例

不良反应	I ~ IV级				≥ III级			
	观察组(n = 58)	对照组(n = 70)	χ^2 值	P值	观察组(n = 58)	对照组(n = 70)	χ^2 值	P值
血液学毒性								
贫血	49	64	1.479	0.224	3	2		0.658 ^①
白细胞减少	33	41	0.036	0.849	11	13	0.003	0.955
血小板减少	26	30	0.05	0.823	4	5		1.000 ^①
总胆红素增高	29	32	0.234	0.629	1	1		1.000 ^①
谷氨酸氨基转移酶增高	22	26	0.008	0.927	0	0		
天冬氨酸氨基转移酶增高	22	27	0.006	0.941	0	0		
肌酐增高	6	6	0.107	0.732	0	0		
非血液学毒性								
食欲减退	41	46	0.361	0.548	5	7	0.710	0.790
口腔炎	17	22	0.067	0.795	4	4		1.000 ^①
恶心	31	38	0.009	0.925	3	3		1.000 ^①
呕吐	19	26	0.267	0.605	2	3		1.000 ^①
腹泻	27	30	0.175	0.675	3	2		0.658 ^①
皮肤色素沉着过多	39	34	8.261	0.004				

注:①采用 Fisher 确切概率法。

尤其远处转移的高发生率,认为多药联合辅助化疗对于降低Ⅲ期胃癌术后复发必要性,多项研究也证明替吉奥联合其他化疗药物作为胃癌术后辅助化疗方案的优越性^[21-22],然而目前单独研究Ⅲ期胃癌术后辅助化疗的少见。本研究显示了观察组和对照组中XELOX方案执行相比差异无统计学意义,且在观察组中并没有因为前期XELOX方案的使用而影响后续替吉奥的使用,观察组中辅助化疗方案的整个疗程完成率为63.7%,剂量减少率仅为22.4%,显示了良好的临床依从性。本研究中相对于对照组观察组明显降低肿瘤的复发率(74.3%比53.4%),尤其是远处转移的发生明显下降(31.3%比48.6%),在远处转移发生率下降中主要的贡献是降低了腹膜转移的发生(12.0%对比27.1%)。胃癌术后辅助治疗的目的不但能降低肿瘤复发的发生率,还能推迟肿瘤复发的发生时间,观察组RFS较对照组增加了5.7个月(33.0个月比27.3个月),然而两组间LRRFS差异无统计学意义,两组间FRS的差异主要来自DMFS的差异,观察组DMFS较对照组增加了7.5个月(32.3个月比24.8个月)。肿瘤复发率的下降和复发时间的推迟使得病人的生存时间明显延长,观察组较对照组延长了7.7个月(53.9个月比46.2个月)。替吉奥、奥沙利铂和卡培他滨具有副反应小的特点,虽然本研究不良反应统计数据显示贫血的发生率高,观察组和对照组分别为84.5%和91.4%,但对比病人治疗前的血红蛋白数据,考虑造成贫血的主要因素是胃癌根治术,并非化疗所致,且观察组和对照组间差异无统计学意义。本研究中超过半数的病人发生了白细胞减少、胆红素增高、食欲减退、色素沉着症和恶心,但Ⅲ级以上的不良反应发生率却较低,发生率最高的是白细胞减少在观察组和对照组中为18.9%和18.5%,但经过临床处理后均达到治愈,本研究结果说明了XELOX序贯替吉奥方案作为胃癌术后辅助治疗的安全性。

本研究存在的主要不足:①属于回顾性研究,观察组和对照组样本间虽然进行了临床资料统计检验,因选择方案时的非随机性,存在人为选择偏倚;②样本量较少;③样本来源于单一中心;④对于根治性手术的淋巴结清扫方式没有统计;⑤随访时间较短,至随访日期,终点目标数据不全。

XELOX序贯替吉奥方案在Ⅲ期胃癌术后辅助治疗中的应用,能降低远处转移的复发率,推迟肿瘤复发的发生,从而延长病人的生存时间,该方案病人依从性好,不良反应小,临床适用性强。

参考文献

- [1] RAWLA P, BARSOUK A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention[J]. *Prz Gastroenterol*, 2019, 14(1):26-38.
- [2] 曹毛毛,陈万青.中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(3): 145-149.
- [3] SMALLEY SR, BENEDETTI JK, HALLER DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(19):2327-2333.
- [4] SASAKO M, SAKURAMOTO S, KATAI H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4387-4393.
- [5] NOH SH, PARK SR, YANG HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1389-1396.
- [6] LIU D, LU M, LI J, et al. The patterns and timing of recurrence after curative resection for gastric cancer in China[J]. *World J Surg Oncol*, 2016, 14(1):305.
- [7] 林建贤,黄昌明,郑朝辉,等.腹腔镜胃癌根治术的临床疗效分析(附4435例报告)[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(3): 235-243.
- [8] NISHIBEPPU K, KOMATSU S, ICHIKAWA D, et al. Venous invasion as a risk factor for recurrence after gastrectomy followed by chemotherapy for stage III gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):108.
- [9] ZHU BY, YUAN SQ, NIE RC, et al. Prognostic factors and recurrence patterns in T4 gastric cancer patients after curative resection[J]. *J Cancer*, 2019, 10(5):1181-1188.
- [10] WANG QW, ZHANG XT, LU M, et al. Impact of duration of adjuvant chemotherapy in radically resected patients with T4bN1-3M0/TxN3bM0 gastric cancer[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2018, 10(1):31-39.
- [11] MIRZA A, PRITCHARD S, WELCH I. The postoperative component of MAGIC chemotherapy is associated with improved prognosis following surgical resection in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas [J]. *Int J Surg Oncol*, 2013, 2013: 781742. DOI: 10.1155/2013/781742.
- [12] AL-BATRAN SE, HOFHEINZ RD, PAULIGK C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(12):1697-1708.
- [13] HOSODA K, AZUMA M, KATADA C, et al. A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1, followed by gastrectomy with D2 lymph node dissection for high-risk advanced gastric cancer: results of the KDOG1001 trial[J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(3):598-606.
- [14] SCHUHMACHER C, GRETSCHEL S, LORDICK F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: european organisation for research and treatment of cancer randomized trial 40954[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35):5210-5218.
- [15] NAKANISHI K, KANDA M, ITO S, et al. Delay in initiation of postoperative adjuvant chemotherapy with S-1 monotherapy and prognosis for gastric cancer patients: analysis of a multi-institu-

- tional dataset[J].Gastric Cancer,2019,22(6):1215-1225.
- [16] KIM DW, KWON OK, YOO MW, et al. Actual compliance to adjuvant chemotherapy in gastric cancer [J]. Ann Surg Treat Res, 2019, 96(4): 185-190.
- [17] YOSHIKAWA T, TERASHIMA M, MIZUSAWA J, et al. Four courses versus eight courses of adjuvant S-1 for patients with stage II gastric cancer (JCOG1104 [OPAS-1]): an open-label, phase 3, non-inferiority, randomised trial [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2019, 4(3): 208-216.
- [18] MITANI S, KADOWAKI S, HASEGAWA H, et al. Systemic chemotherapy for gastric cancer with early recurrence after adjuvant S-1 monotherapy: a multicenter retrospective study [J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(10): 1197-1203.
- [19] XUE K, YING X, BU Z, et al. Oxaliplatin plus S-1 or capecitabine as neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer with D2 lymphadenectomy: 5-year follow-up results of a phase II-III randomized trial [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(5): 516-525.
- [20] CHENG X, YU S, WANG Y, et al. The role of oxaliplatin in the adjuvant setting of different Lauren's type of gastric adenocarcinoma after D2 gastrectomy: a real-world study [J]. Gastric Cancer, 2019, 22(3): 587-597.
- [21] NAKAMURA Y, YAMANAKA T, CHIN K, et al. Survival outcomes of two phase 2 studies of adjuvant chemotherapy with s-1 plus oxaliplatin or capecitabine plus oxaliplatin for patients with gastric cancer after D2 gastrectomy [J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(2): 465-472.
- [22] YOSHIDA K, KODERA Y, KOCHI M, et al. Addition of docetaxel to oral fluoropyrimidine improves efficacy in patients with stage iii gastric cancer: interim analysis of JACCRO GC-07, a randomized controlled trial [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15): 1296-1304.
- (收稿日期: 2019-08-19, 修回日期: 2019-10-11)

引用本文: 王刚, 王欢欢, 张晓敏, 等. 长春西汀联合阿加曲班治疗椎基底动脉供血不足性眩晕症[J]. 安徽医药, 2021, 25(2): 390-393. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.02.042.



◇ 药物与临床 ◇

长春西汀联合阿加曲班治疗椎基底动脉供血不足性眩晕症

王刚, 王欢欢, 张晓敏, 程怡, 龚珊珊

作者单位: 河北北方学院附属第一医院神经内科, 河北 张家口 075000

基金项目: 河北省卫生厅科研基金项目(20180840); 张家口市级科技计划项目(1921063D)

摘要: **目的** 探讨长春西汀、阿加曲班及长春西汀联合阿加曲班在椎-基底动脉供血不足性眩晕症(VBIV)治疗中的效果。**方法** 选取2018年1月至2019年3月河北北方学院附属第一医院收治的VBIV病人90例,采用随机数字表法分为观察1、2、3组,每组各30例,分别给予长春西汀、阿加曲班及长春西汀联合阿加曲班治疗;使用彩色多普勒超声(TCD)检查治疗前后椎动脉血流参数的改变;使用羟胺法检测检测治疗前后三组超氧化物歧化酶(SOD)水平;使用硫代巴比妥酸法(TBA法)测定丙二醛(MDA)含量变化,并对比临床疗效,并对比临床疗效。**结果** 治疗前观察1、2、3组间左椎动脉、右椎动脉及基底动脉血流速度差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$),治疗后上述动脉血流速均较治疗前明显提高($P < 0.05$);观察1、2组治疗后上述动脉血流速比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察3组治疗后上述动脉血流速均高于观察1、2组[左椎动脉(38.4±4.6)cm/s比(31.1±4.1)cm/s、(31.5±4.1)cm/s,右椎动脉(38.0±4.9)cm/s比(31.8±4.6)cm/s、(31.3±4.6)cm/s,基底动脉(38.0±4.0)cm/s比(32.4±4.7)cm/s、(32.5±4.1)cm/s] ($P < 0.05$);治疗前三组间SOD、MDA水平差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$),治疗后SOD水平较治疗前明显提高($P < 0.05$),MDA水平较治疗前明显下降($P < 0.05$);观察1、2组治疗后SOD、MDA水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察3组治疗后SOD[(73.5±12.8)U/mL比(56.3±10.1)U/mL、(55.1±9.7)U/mL]及MDA[(3.5±1.1)nmol/mL比(4.9±1.9)nmol/mL、(4.8±1.8)nmol/mL]水平改善优于观察1、2组($P < 0.05$);观察3组治疗1疗程后总有效率为96.7%,观察1、2组分别为76.7%及73.3%;观察3组治疗总有效率高于观察1、2组($P < 0.05$);观察1、2组间治疗总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 长春西汀联合阿加曲班可迅速缓解VBIV病人临床症状,改善椎-基底动脉血供,疗效优于单纯用长春西汀及阿加曲班治疗,值得临床推广应用。

关键词: 椎底动脉供血不足; 眩晕; 长春西汀; 阿加曲班; 超氧化物歧化酶; 丙二醛

Clinical observation on vinpocetine in combined with argatroban in the treatment of vertebrobasilar insufficiency vertigo

WANG Gang, WANG Huanhuan, ZHANG Xiaomin, CHENG Yi, GONG Shanshan

Author Affiliation: Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China