

吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗胆囊癌的作用探讨

文 / 李锋

【摘要】目的：探究分析吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗胆囊癌的作用。方法：从2019年10月至2021年10月我院收治的胆囊癌患者中抽选80例作为本次研究对象，采用随机数字表法分为两组，观察组患者例数为40例，接受吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗，对照组患者例数为40例，接受吉西他滨联合奥沙利铂治疗，对比两组临床治疗效果。结果：治疗前，两组患者肿瘤标志物包括癌胚抗原（CEA）、可溶性白细胞介素-2受体（aIL-2R）、Dickkopf-1、血清血管内皮细胞生长因子（VEGF）等肿瘤标志物水平差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗后，观察组患者肿瘤标志物包括癌胚抗原（CEA）、可溶性白细胞介素-2受体（aIL-2R）、Dickkopf-1、血清血管内皮细胞生长因子（VEGF）等肿瘤标志物水平分别为（ 16.58 ± 5.67 ）ng/mL、（ 558.69 ± 101.53 ）IU/mL、（ 1.56 ± 0.33 ）ng/mL、（ 296.33 ± 77.85 ）ng/mL，数据表明观察组患者肿瘤标志物包括癌胚抗原（CEA）、可溶性白细胞介素-2受体（aIL-2R）、Dickkopf-1、血清血管内皮细胞生长因子（VEGF）等肿瘤标志物水平明显低于对照组，差异存在统计学意义（ $P<0.05$ ）。观察组患者疾病缓解率为80.00%，对照组患者疾病缓解率为57.50%，观察组患者疾病缓解率明显高于对照组，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。观察组患者手足综合征、蛋白尿、血压升高等不良反应发生率为5.00%，对照组患者手足综合征、蛋白尿、血压升高等不良反应发生率为20.00%，观察组患者手足综合征、蛋白尿、血压升高等不良反应发生率明显低于对照组，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。观察组患者三个月生存率为92.50%、半年生存率为82.50%、一年生存率为70.00%，对照组患者三个月生存率为75.00%、半年生存率为55.00%、一年生存率为45.00%，观察组患者三个月生存率、半年生存率、一年生存率均明显高于对照组，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。结论：在胆囊癌患者中采取吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗可以较好提升生存期，改善患者血清肿瘤指标，促进患者康复，治疗安全性高，值得临床应用。

【关键词】吉西他滨；奥沙利铂；阿帕替尼；胆囊癌

胆囊癌是最常见的胆囊恶性肿瘤，发病率和恶性度都相对较高，且这类疾病起病比较隐匿，在发病后，肿瘤病灶会在短时间内快速生长，从而严重威胁患者的身体健康和生命安全。因此，临床上针对胆囊癌的治疗重视度相对较高，在众多的治疗方式中，药物治疗属于主要治疗手

段之一^[1]。想要更好地保证治疗效果，临床上还需要更加重视治疗药物的选择，根据患者的实际情况，科学地选择相应的治疗药物，更好地保证疾病的治疗效果^[2]，其中吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗是当前胆囊癌的常见药物治疗方案之一，为了更好地探究吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗的优势，本次研究主要探究分析吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗胆囊癌的作用，具体内容如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

【作者单位】湖南省湘潭市第一人民医院

【作者简介】李锋（1988 ~），女，本科，肿瘤内科主治医师，研究方向为临床医学。

表1 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	观察组 (n=40)	对照组 (n=40)	t	P
CEA (ng/ml)	治疗前	34.88±10.11	34.81±10.15	0.031	0.975
	治疗后	16.58±5.67	19.77±6.79	2.281	0.025
aIL-2R (IU/ml)	治疗前	752.63±133.44	752.11±133.52	0.017	0.986
	治疗后	558.69±101.53	633.12±108.93	3.161	0.002
Dickkopf-1 (ng/ml)	治疗前	2.42±0.45	2.40±0.48	0.192	0.848
	治疗后	1.56±0.33	1.88±0.36	4.144	0.000
VEGF (ng/ml)	治疗前	587.69±108.96	587.11±108.23	0.024	0.981
	治疗后	296.33±77.85	333.15±85.99	2.008	0.048

表2 两组患者临床治疗效果对比 [n(%), 例]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	疾病缓解率
观察组	40	20	12	7	1	32 (80.00)
对照组	40	12	11	11	6	23 (57.50)
χ^2	-	-	-	-	-	4.713
P	-	-	-	-	-	0.030

表3 两组患者不良反应发生率对比 [n(%), 例]

组别	例数	手足综合征	蛋白尿	血压升高	不良反应发生率
观察组	40	0	1	1	2 (5.00)
对照组	40	2	3	3	8 (20.00)
χ^2	-	-	-	-	4.114
P	-	-	-	-	0.043

从2019年10月至2021年10月期间我院收治的胆囊癌患者中抽选80例作为本次研究对象,采用随机数字表法分为两组,观察组患者例数为40例,其中男性患者例数为23例,女性患者例数为17例,患者最大年龄66岁,最小年龄41岁,平均年龄(55.36 ± 1.24)岁,患者最长病程15个月,最短病程2个月,平均病程(7.33 ± 1.02)个月,对照组患者例数为40例,其中男性患者例数为22例,女性患者例数为18例,患者最大年龄65岁,最小年龄42岁,平均年龄(55.42 ± 1.29)岁,患者最长病程14个月,最短病程3个月,平均病程(7.39 ± 1.14)个月。两组临床资料进行统计学分析,结果显示差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

两组患者入院后,均需要及时进行治疗,对照组患者的治疗方案选择吉西他滨(国药准字H20113397,由哈药集团生物工程有限公司生产,规格为0.2g)联合奥沙利铂(国药准字H20020648,由成都长青制药有限公司生产,规格为50mg)治疗,其中吉西他滨的治疗方式选择静脉滴注,在配置静脉滴注液的时候,选择100ml注射用生理盐水然后吉西他滨加入其中,吉西他滨的用量为 $1000\text{mg}/\text{m}^2$,加入药物后,充分混合均匀,然后在30min内完全滴注完,每周治疗一次(两次治疗之间需要间隔7d)。奥沙利铂治疗方式选择静脉滴注,在配置静脉滴注液的时候,选择5%的葡萄糖溶液250ml和奥沙利铂,奥

表4 两组患者生存情况对比 [n(%), 例]

组别	例数	三个月生存率	半年生存率	一年生存率
观察组	40	37 (92.50)	33 (82.50)	28 (70.00)
对照组	40	30 (75.00)	22 (55.00)	18 (45.00)
χ^2	-	4.501	7.040	5.115
P	-	0.034	0.008	0.024

沙利铂用量为 $100\text{mg}/\text{m}^2$, 两者充分混合均匀, 开始静脉滴注, 要求在 3h 内滴注完成, 每周治疗一次 (两次治疗之间需要间隔 7d)。将三周作为一个疗程, 完成一个疗程的治疗后, 需要休息一周, 再进行下一个疗程的治疗, 连续治疗两个疗程。观察组患者接受吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼 [国药准字 H20140105, 由江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格为 0.425g (以阿帕替尼计)] 治疗, 其中吉西他滨和奥沙利铂用法用量与对照组相同, 阿帕替尼治疗方式为口服, 1 次/d, 每次一片, 每次服药时间在用餐后半小时, 连续治疗四个月。对比两组临床治疗效果。

1.3 观察指标

将两组患者治疗前后肿瘤标志物水平、临床治疗效果、不良反应发生率、生存情况等作为观察指标, 其中肿瘤标志物包括癌胚抗原 (CEA)、可溶性白细胞介素-2 受体 (aIL-2R)、Dickkopf-1、血清血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 等; 临床治疗效果包括完全缓解 (持续一个月以上病灶完全消失)、部分缓解 (肿瘤病灶最大垂直直径与最大直径乘积缩小不小于 50%)、疾病稳定 (肿瘤病灶最大垂直直径与最大直径乘积缩小在 25%~50%)、疾病进展 (肿瘤病灶最大垂直直径与最大直径乘积增大超过 25%), 疾病缓解率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数) / 总例数 $\times 100\%$; 不良反应包括手足综合征、蛋白尿、血压升高; 生存情况包括三个月生存率、半年生存率、一年生存率等^[3]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS27.0 处理, 用 t/χ^2 检验, 当 ($P < 0.05$) 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平对比

治疗前, 两组患者肿瘤标志物包括癌胚抗原 (CEA)、可溶性白细胞介素-2 受体 (aIL-2R)、Dickkopf-1、血清血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 等肿瘤标志物水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 观察组患者肿瘤标志物包括癌胚抗原 (CEA)、可溶性白细胞介素-2 受体 (aIL-2R)、Dickkopf-1、血清血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 等肿瘤标志物水平明显低于对照组, 差异存在统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者临床治疗效果对比

观察组患者疾病缓解率明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者不良反应发生率对比

观察组患者手足综合征、蛋白尿、血压升高等不良反应发生率明显低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者生存情况对比

观察组患者三个月生存率、半年生存率、一年生存率均明显高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

近年来, 因为环境因素、饮食作息等多方面因素的影响, 各类恶性肿瘤的发生率呈现逐年上升趋势^[4], 其中胆囊癌属于恶性程度较高的肿瘤, 为了更好地提升胆囊癌治疗效果, 临床上还需要及时确诊疾病, 并且结合患者的实际情况, 选择科学合理的治疗方案进行治疗, 更好地保证治疗效果^[5]。当前治疗胆囊癌的方式中, 手术治疗属于治愈率高的方式, 不过也有很大一部分患者没有手术适应证, 针对这类患者则需要选择相应的药物进行治疗, 通过药物治疗抑制肿瘤细胞的扩散, 更好地保证患者的生存期^[6]。市面上治疗胆囊癌的药物种类非常多, 不同的治疗

药物作用也不相同,其中吉西他滨、奥沙利铂、阿帕替尼均为当前常见的治疗药物^[7]。吉西他滨属于新的胞嘧啶核苷衍生物,该药物作用于人体后,可以由脱氧胞嘧啶激酶活化,由胞嘧啶核苷脱氨酶代谢,从而更好地抑制肿瘤细胞复制和分化,起到抑制肿瘤细胞扩散的效果^[8]。奥沙利铂属于铂类抗癌药,该药物作用于人体时,可以通过产生水化衍生物作用于DNA,形成链内和链间交联,从而抑制DNA的合成,更好地抑制肿瘤细胞活性^[9]。阿帕替尼属于小分子抗血管生成靶向药物,作用于人体的时候,可以抑制小分子血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)活动,更好地消除肿瘤标志物,从而有效地延长患者的生存期^[10]。因此,在胆囊癌患者中采取吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗可以起到很好的治疗效果,临床应用价值较高。

本次研究选择80例胆囊癌患者进行对比,研究结果显示,采取吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗的患者经过治疗后,肿瘤标志物包括癌胚抗原(CEA)、可溶性白细胞介素-2受体(aIL-2R)、Dickkopf-1以及血清血管内皮细胞生长因子(VEGF)等肿瘤标志物水平明显更低,疾病缓解率、三个月生存率、半年生存率以及一年生存率均明显更高,手足综合征、蛋白尿、血压升高等不良反应发生率明显更低,表明采取吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗可以消除患者肿瘤标志物,提升患者的生存率,临床治疗效果较好,且患者治疗期间不容易出现不良反应。该研究结果与王志平,刘霞,罗娟^[11]在吉西他滨联合替吉奥或顺铂在治疗晚期胆囊癌中的疗效评估中相关研究结果相似度较高。

综上所述,在胆囊癌患者中采取吉西他滨和奥沙利铂联合阿帕替尼治疗可以更好提升生存期,改善患者血清肿瘤指标,促进患者康复,治疗安全性更高,值得临床推广应用。

【参考文献】

- [1] 刘涛,白浪,高永涛.槲皮素金属配合物抑制胆囊癌细胞增殖、侵袭及增强化疗敏感性的机制分析[J].实用癌症杂志,2022,37(11):1741-1744.
- [2] Cui X, Li X, Cui J, et al. Modified FOLFIRINOX for unresectable locally advanced or metastatic

gallbladder cancer, a comparison with GEMOX regimen.[J]. Hepatobiliary surgery and nutrition, 2021, 10(4):498-506.

- [3] 李仁锋,罗凯,张旭东.阿司匹林联合吉西他滨对胆囊癌GBC-SD细胞增殖及凋亡的影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(9):889-893.

- [4] Heo W G, Chon H K, Choi K H, et al. Primary Squamous Cell Carcinoma of the Gallbladder Diagnosed by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Biopsy[J]. Korean Journal of Medicine, 2019, 94(4):371-374.

- [5] 任广利,袁方水,李晓峰.盐酸吉西他滨联合替吉奥化疗对晚期胆管癌患者的疗效及对细胞免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2019,26(2):141-143.

- [6] Kamei K, Shindoh J, Kiya Y, et al. Conversion surgery after extensive chemotherapy for stage IV mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) of the gallbladder: clinical implications from the patterns of response and recurrence[J]. Clinical Journal of Gastroenterology, 2020, 13(2):240-246.

- [7] 吴超涛.晚期胆囊癌患者应用甲磺酸阿帕替尼治疗的效果及安全性研究[J].中外医学研究,2019,17(36):31-33.

- [8] 王忠亮.蒿芩清胆汤联合吉西他滨与顺铂化疗方案对晚期胆囊癌患者健康状态评分及免疫功能的影响[J].中国民间疗法,2019,27(8):67-69.

- [9] O' Brien K M, Bankoff B J, Rosenstein P K, et al. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of 13 cases of canine gallbladder neuroendocrine carcinoma:[J]. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 2021, 33(2):294-299.

- [10] 杨洋,肖海娟,王鑫,等.甲磺酸阿帕替尼二线治疗晚期胆囊癌的疗效与安全性分析[J].现代肿瘤医学,2019,27(11):1945-1949.

- [11] 王志平,刘霞,罗娟.吉西他滨联合替吉奥或顺铂在治疗晚期胆囊癌中的疗效评估[J].肿瘤药学,2019,9(2):256-260+266.