



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.027  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.027  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(9):1341-1344.

· 临床报道 ·

## 替吉奥胶囊与 5-氟尿嘧啶辅助治疗晚期直肠癌的疗效对比

张金书, 徐祥成, 裴磊

(山东省平邑县人民医院 普通外科, 山东 平邑 273300)

### 摘要

**目的:** 对比观察替吉奥胶囊与 5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗晚期直肠癌的疗效及安全性。

**方法:** 将 2012 年 2 月—2014 年 2 月的晚期直肠癌患者 89 例随机分为两组, 替吉奥组 45 例, 5-FU 组 44 例, 两组患者均给予奥沙利铂静脉滴注, 替吉奥组在此基础上给予替吉奥胶囊口服治疗, 5-FU 组在此基础上给予 5-FU 静脉滴注, 两组均接受 2 个周期以上的全身静脉化疗, 在 3~6 个化疗周期后评价两组临床疗效, 统计记录两组化疗期间不良反应情况。

**结果:** 两组均完成 5 个化疗周期, 两组总有效率 65.17% (58/89), 其中替吉奥组总有效率为 68.89%, 5-FU 组为 61.36%, 疾病控制率分别为 91.11%、86.36%, 两组疗效差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。5-FU 组不良反应较替吉奥组重, 其在恶性、呕吐、静脉炎以及口腔黏膜炎方面的不良反应发生率高于替吉奥组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

**结论:** 替吉奥胶囊联合 5-FU 用于晚期直肠癌疗效均可靠, 但替吉奥胶囊不良反应较轻, 更为安全。

### 关键词

直肠肿瘤 / 化学治疗; 替吉奥胶囊; 5-氟尿嘧啶; 奥沙利铂

中图分类号: R735.3

直肠癌早期发病无特异性, 当患者就诊时往往已发展为中晚期, 且老年患者较多, 化疗为主

要治疗手段之一, 在目前化疗方案中, 5-氟尿嘧啶(5-FU)是较早应用于临床的一线化疗用药, 但随着临床的不断应用, 其在不良反应方面的劣势不断显现。替吉奥胶囊是口服氟尿嘧啶类抗癌新型药品, 为替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾三种药物的复合制剂, 在理论上其不良反应较 5-FU 少, 临床也有文献证实, 在胃癌、食管癌的治疗

收稿日期: 2015-05-06; 修订日期: 2015-08-07。

作者简介: 张金书, 山东省平邑县人民医院副主任医师, 主要从事普通外科方面的研究。

通信作者: 张金书, Email: pwzhangjinshu@163.com

with conventional instruments and ports: the way forward?[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2011, 21(6):497-503.

[16] Weiss HG, Brunner W, Biebl MO, et al. Wound complications in 1145 consecutive transumbilical single-incision laparoscopic procedures[J]. Ann Surg, 2014, 259(1):89-95.

[17] 程晓剑, 章安庆, 叶显道, 等. 经脐单孔与传统腹腔镜胆囊切除术的比较研究[J]. 安徽医药, 2013, 17(7):1180-1182.

[18] Hamabe A, Takemasa I, Uemura M, et al. Feasibility of single-port laparoscopic surgery for sigmoid colon and rectal cancers and preoperative assessment of operative difficulty[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(5): 977-985.

[19] 徐龙, 徐家法, 沈华强. 经脐单孔腹腔镜胆囊切除术临床应用分析[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(6):918-920.

[20] Sodergren MH, Aslanyan A, Mcgregor CG, et al. Pain, well-being, body image and cosmesis: a comparison of single-port and four-port laparoscopic cholecystectomy[J]. Minim Invasive Ther Allied Technol, 2014, 23(4):223-229.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 范宇华. 经脐单孔与三孔法腹腔镜胆囊切除术治疗结石性胆囊炎效果比较[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(9):1338-1341. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.026

Cite this article as: FAN YH. Transumbilical single-port and three-port laparoscopic cholecystectomy for calculus cholecystitis: a comparative efficacy study[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(9):1338-1341. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.026

中,替吉奥胶囊较5-FU更有优势<sup>[1-3]</sup>。但在晚期直肠癌中的疗效及安全性,仍需大量的临床试验进行观察。为此本研究选择我院2012年2月—2014年2月的晚期直肠癌患者89例,对比观察替吉奥胶囊与5-FU联合奥沙利铂的疗效及安全性,以期为临床提供有效的数据支持。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

收集入住平邑县人民医院放疗科的晚期直肠癌患者89例,其中男58例,女31例;年龄40~75岁,平均(54.5±5.0)岁。病理类型:高分化腺癌9例,中分化腺癌50例,低分化腺癌17例,黏液腺癌6例,乳头状腺癌7例。初次接受化疗者52例,复发患者接受辅助化疗时间<1年者26例,不规则化疗11例。体力状况评分(ECOG)0~2分,预计生存期>1年。晚期直肠癌的诊断及复发的判断均经内窥镜检查、病理活检或术后病理、MRI、PET-CT等辅助检查确诊,均符合2010年《结直肠癌诊疗规范(2010年版)》的诊断标准;纳入本研究的患者化疗前肝、肾功能、心电图以及血、尿常规等均无明显异常,并排除骨髓抑制、合并感染、糖耐量异常、心脏病、肺炎、肝炎以及消化道溃疡或出血等患者。患者或家属均签署化疗知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 分组方法** 将入选的89例晚期直肠癌患者随机分为两组,替吉奥组45例,5-FU组44例,化疗前两组一般资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性(表1)。

**1.2.2 研究用化疗药品信息** 本研究采用联合化疗方案,主要用到药物有替吉奥胶囊、5-FU以及奥沙利铂,替吉奥胶囊选自齐鲁制药有限公司(批准文号:国药准字H20100151,规格:每粒含替加氟25 mg、吉美嘧啶7.25 mg、奥替拉西钾24.5 mg);5-FU购自西安海欣制药有限公司(批准文号:国药准字H20050511;规格:0.25 g/支);注射用奥沙利铂购自南京制药厂有限公司(批准文号:国药准字H20000686,规格:50 mg/支)。

**1.2.3 化疗方法** 两组患者均给予奥沙利铂200 mg+5%葡萄糖注射液500 mL静脉滴注,输注2~3 h,每3周给药1次,观察患者不良反应情况;替吉奥组

在此基础上给予替吉奥胶囊口服治疗,80 mg/m<sup>2</sup>,每日早、晚餐后服用(2次/d),连续给药2周,每3周为1个周期。各周期开始前及给药期间,每2周进行1次临床检查(包括血液学、肝肾功能等检查),密切观察患者状态。5-FU组在静脉滴注奥沙利铂的基础上给予5-FU静脉滴注(或泵入),5-FU 0.5 mg/d,1次/周,连续2周,每4周1个周期,其他治疗及护理方法同替吉奥组。两组均接受2个周期以上的全身静脉化疗,对于两组化疗期间出现的不良反应均给予对症处理,并做好记录。

表1 两组一般资料比较

资料	替吉奥组 (n=45)	5-FU组 (n=44)	P
性别			
男	30 (66.67)	28 (63.63)	>0.05
女	15 (33.33)	16 (36.36)	
年龄(岁)	53.47±4.50	55.60±4.00	>0.05
病理类型			
高分化腺癌	5 (11.11)	4 (9.09)	>0.05
中分化腺癌	24 (53.33)	26 (59.09)	>0.05
低分化腺癌	9 (20.00)	8 (18.18)	>0.05
黏液腺癌	3 (6.67)	3 (6.82)	>0.05
乳头状腺癌	4 (8.89)	3 (6.82)	>0.05
化疗史(n)			
初次化疗	26 (57.78)	26 (59.09)	>0.05
复发后化疗	13 (28.89)	13 (29.55)	>0.05
不规则化疗	6 (13.33)	5 (11.36)	>0.05
ECOG评分(分)	0~2	0~2	—

注:“—”未进行统计学比较

### 1.3 疗效及安全性评价

每周期化疗前后常规检查血、尿常规、肝肾功能、心电图以及电解质检查。在3~6个化疗周期后评价两组临床疗效,统计记录两组化疗期间不良反应情况。实体瘤疗效包括疾病进展(progressive disease, PD),疾病稳定(stable disease, SD),部分缓解(partial response, PR),完全缓解(complete response, CR)。PD患者出现新的病灶或基线病灶长径总和增加>20%;SD患者介于PR与PD之间,PR患者治疗未达到CR患者标准,基线病灶长径总和缩小>30%,维持1个月;CR患者目标病灶均消失,维持1个月。有效率=(CR+PR)/总例数×100%,疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数×100%。以上疗效评价标准参考世界卫生组织实体瘤疗效评价标准<sup>[4]</sup>。不良反应分为0~Ⅳ级,评定按照常用药物毒性标准评价和记录<sup>[5]</sup>。

## 1.4 统计学处理

应用SPSS 19.0软件包,例如两组有效率、疾病控制率等计数资料均采用 $\chi^2$ 检验,而平均年龄等计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )的形式统计,组间比较行 $t$ 检验,本研究以 $P\leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组化疗结束后疗效比较

两组均完成5个化疗周期,虽然92.13% (82/89)

的患者未达到完全缓解,但总有效率两组均较高,两组总有效率达65.17% (58/89)。两组比较,替吉奥组和5-FU组化疗结束后总有效率及疾病控制率经 $\chi^2$ 检验,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),疗效相当(表2)。

### 2.2 两组不良反应情况比较

两组主要不良反应为胃肠道、周围神经毒性、血小板减少等,但5-FU组不良反应更为严重,与替吉奥组比较,其在恶性、呕吐、静脉炎以及口腔黏膜炎方面的不良反应发生率明显增高,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ) (表3)。

表2 两组化疗结束后疗效比较 [n (%)]

组别	n	PD	SD	PR	CR	总有效率	疾病控制率
替吉奥组	45	4 (8.89)	10 (22.22)	27 (60.00)	4 (8.89)	31 (68.89)	41 (91.11)
5-FU组	44	6 (13.64)	11 (25.00)	24 (54.55)	3 (6.82)	27 (61.36)	38 (86.36)
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表3 两组化疗期间不良反应统计及比较 [n (%)]

组别	替吉奥组		5-FU组		P
	I-II级	III-IV级	I-II级	III-IV级	
胃肠道不良反应					
恶性	16 (35.56)	6 (13.33)	23 (52.27)	10 (22.73)	<0.05
呕吐	15 (33.33)	3 (6.67)	20 (45.45)	8 (18.18)	<0.05
腹泻	13 (28.89)	0	15 (34.09)	2 (4.55)	>0.05
骨髓抑制	7 (15.56)	0	6 (13.64)	0	>0.05
皮肤色素沉着	8 (17.78)	1 (2.22)	5 (11.36)	0	>0.05
周围神经毒性					
静脉炎	14 (31.11)	3 (6.67)	18 (40.91)	1 (2.27)	<0.05
口腔黏膜炎	15 (33.33)	0	20 (45.45)	3 (6.82)	<0.05
血液检查					
白细胞下降	9 (20.00)	1 (2.22)	11 (25.00)	2 (4.55)	>0.05
中性粒细胞减少	8 (17.78)	2 (4.45)	9 (20.45)	1 (2.27)	>0.05
血小板计数减少	10 (22.22)	3 (6.67)	13 (28.89)	3 (6.82)	>0.05
电解质紊乱	11 (24.44)	5 (11.11)	14 (31.82)	2 (4.55)	>0.05
肾功损害	10 (22.22)	2 (4.45)	11 (25.00)	3 (6.82)	>0.05
肝功损害	7 (15.56)	0	9 (20.45)	1 (2.27)	>0.05

## 3 讨论

5-FU一直是治疗胃肠道肿瘤的基础药物,但5-FU可产生骨髓抑制、静脉炎和胃肠道不适等严重不良反应,患者不宜耐受。本研究采用替吉奥胶囊替代5-FU用于直肠癌的治疗,并采用对比分析的方法,比较两种药物的药效及安全性,认为替吉奥胶囊较5-FU更为安全。

替吉奥胶囊是口服氟尿嘧啶类抗癌新型药品,替吉奥胶囊商品名称:维康达,由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾三种药物组成的复合制

剂,最早由日本Taiho制药公司研制,主要作用机制<sup>[6-7]</sup>: (1) 替加氟为5-FU前体药,口服给药后,在小肠吸收,在体内替加氟在肝脏线粒体P-450代谢酶的作用下缓慢转变为5-FU而发挥抗肿瘤作用。(2) 吉美嘧啶主要在肝脏分布,对5-FU分解代谢酶“双氢嘧啶脱氢酶(DPD酶)”具有选择性拮抗作用,减慢5-FU活化物的分解,增加上述(1)的作用,使肿瘤内5-FU的磷酸化代谢产物5-FUMP以高浓度持续存在,增强了抗肿瘤作用,并且DPD酶的抑制可降低 $\alpha$ -氟- $\beta$ -丙氨酸聚集数量,减轻药物的神经毒性。(3) 替吉奥胶囊加入无抗癌活性的奥替拉西钾,主要起到保护胃肠黏膜的作用,可抑制抗肿瘤药物替加氟的毒副作用。

替吉奥胶囊在肺癌、胃癌方面的临床疗效均较好<sup>[1-2,8-9]</sup>。在结直肠癌的治疗方面,替吉奥也具备较好的疗效及较轻的毒副作用<sup>[10-13]</sup>。替吉奥胶囊不仅给药方便,价格适中,作为单药三线治疗老年晚期结直肠癌,研究<sup>[11]</sup>显示:PR+SD百分率为53.57%,其中PR 7.14%,SD 46.43%。在单药或联合药物治疗结直肠癌的对比分析中,替吉奥胶囊也显现出其的临床价值。其中傅红专等<sup>[12]</sup>研究显示:采用国产替吉奥胶囊单药治疗老年晚期直肠癌,有效率达37.5%,与采用卡培他滨片的对照组比较,虽然疗效相当,但替吉奥胶囊在不良反应方面具有优势。另外,吴雪松等<sup>[13]</sup>研究显示:替吉奥胶囊单药使用,腹泻、口腔黏膜炎发生率

低于亚叶酸钙+奥沙利铂,在不良反应方面,替吉奥胶囊具有优势。同样也有结果显示<sup>[14]</sup>,替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗老年晚期结直肠癌疾病控制率可达89.7%,1年生存率达58.6%。说明替吉奥胶囊在减少结直肠癌化疗期间的不良反应的同时,也提高了患者的生存率及生活质量。

**5-FU的作用机制:**5-FU是胸苷酸合成酶抑制剂,其在细胞内转变为5-FU脱氧核苷酸,而抑制脱氧胸苷酸合成酶,阻止脱氧尿苷酸甲基化转变为脱氧胸苷酸,从而影响DNA的合成。此外,5-FU在体内可转化为5-FU核苷,以伪代谢产物形式掺入RNA中干扰蛋白质的合成,故对其他肿瘤各期细胞也有作用。但在不良反应方面,5-FU不如替吉奥胶囊安全。在本研究中,虽然两组均有较好的疗效,疾病控制率均大于85%,总有效率分别可达68.89%(替吉奥组),61.36%(5-FU组),但在不良反应方面,5-FU组不良反应更为严重,与替吉奥组比较,其在恶性、呕吐、静脉炎以及口腔黏膜炎方面的不良反应发生率明显较高,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。说明在治疗晚期直肠癌同效价的化疗药品中替吉奥胶囊更具优势。

奥沙利铂为第三代铂类化合物,以DNA为靶作用部位,铂离子与DNA链形成交联,从而阻断其复制和转录。奥沙利铂与替吉奥胶囊联合抗肿瘤治疗,增强化疗耐受性,可协同抗肿瘤。具备临床疗效明确、患者依从性好、毒副作用少、用药安全等特点<sup>[15-16]</sup>。临床总有效率可达50%以上,疾病控制率也较高<sup>[14,16]</sup>。值得注意的是,周围神经毒性为奥沙利铂常见不良反应,发生机制尚不明确,在治疗期间应密切关注患者的呼吸、肢体感觉等状态,注意保暖。

替吉奥胶囊联合奥沙利铂用于晚期直肠癌疗效可靠,较5-FU安全。本研究存在样本量小、给药方式不同等缺陷,今后仍需扩大样本继续研究。

## 参考文献

- [1] 彭方慧,王峰,何炜,等.替吉奥与5-氟尿嘧啶联合奈达铂治疗晚期食管癌的疗效比较[J].郑州大学学报:医学版,2013,48(2):160-162.
- [2] 吴宏菊,王静迦,许崇安.替吉奥联合顺铂与5-氟尿嘧啶联合顺铂治疗晚期胃癌对照研究的Meta分析[J].中华肿瘤防治杂志,2012,18(2):134-138.
- [3] 林争.替吉奥胶囊治疗三线及以上晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].医学信息,2014,27(15):615-615.
- [4] 张贺龙.实体瘤疗效评价标准及演变[J].现代肿瘤医学,2010,18(5):839-841.
- [5] 皋文君,刘视燕,袁长蓉.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准4.0版[J].肿瘤,2012,32(2):142-144.
- [6] 明红霞,王跃,武兵,等.替吉奥单药治疗32例老年晚期结直肠癌疗效观察[J].中外健康文摘,2013,10(28):195.
- [7] 刘俊才,朱红静.替吉奥治疗老年结直肠癌疗效观察[J].中国现代药物应用,2012,6(20):51-52.
- [8] 武秀丽.替吉奥胶囊单药治疗老年晚期胃癌的临床观察[J].中外健康文摘,2014,11(7):119.
- [9] 陈春建.替吉奥胶囊联合奥沙利铂治疗老年胃癌近期疗效观察[J].中国伤残医学,2014,22(8):76-77.
- [10] 杨科,李晓芳.伊立替康联合替吉奥胶囊与伊立替康联合5-氟尿嘧啶治疗晚期直肠癌的疗效对比观察[J].中国医药导刊,2013,15(7):1278-1279.
- [11] 卜丽佳,吴锦,笪洁,等.替吉奥胶囊单药三线治疗老年晚期结直肠癌的临床观察[J].安徽医学,2012,33(4):416-418.
- [12] 傅红专,施兵.国产替吉奥胶囊单药治疗老年晚期结直肠癌临床观察[J].实用临床医药杂志,2011,15(21):113-114.
- [13] 吴雪松,王华,孙锋,等.替吉奥单药对比奥沙利铂、5-Fu/亚叶酸钙在大肠癌患者姑息手术后化疗的临床研究[J].昆明医科大学学报,2014,35(9):88-90.
- [14] 陈晓梅.两种药物联合治疗老年晚期结直肠癌的临床研究[J].检验医学与临床,2013,10(4):392-393.
- [15] 刘伟先,赵靛,刘晶,等.替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期大肠癌的疗效观察[J].实用临床医药杂志,2010,14(24):54-55.
- [16] 宋法云,徐勤朴.奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗晚期结直肠癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2012,19(12):934-935.

(本文编辑 宋涛)

**本文引用格式:**张金书,徐祥成,裴磊.替吉奥胶囊与5-氟尿嘧啶辅助治疗晚期直肠癌的疗效对比[J].中国普通外科杂志,2015,24(9):1341-1344. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.027  
**Cite this article as:** ZHANG JS, XU XC, PEI L. Comparison of therapeutic effects of tegafur, gimeracil and oteracil (TGO) potassium capsules and 5-fluorouracil for adjuvant treatment of advanced rectal cancer [J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(9):1341-1344. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.09.027