

# 左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合表柔比星对胃癌患者应激反应及 VEGF 水平的影响

刘岩峰 郭辉 孙喜艳

济宁医学院附属湖西医院肿瘤科, 单县 274300

通信作者: 刘岩峰, Email: 350729191@qq.com

**【摘要】** 目的 探究左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合表柔比星对胃癌患者应激反应及血管内皮生长因子(VEGF)水平的影响。方法 选取济宁医学院附属湖西医院 2016 年 4 月至 2018 年 3 月收治的 160 例胃癌患者作为研究对象,采用随机数表法分为对照组和研究组,每组各 80 例,给予对照组患者表柔比星治疗,研究组则采用左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合表柔比星治疗。比较两组患者临床疗效及不良反应情况,并对两组患者治疗前后的血清 VEGF 水平及生命质量进行比较,同时检测应激反应指标皮质醇(Cor)、去甲肾上腺素(NE)、总抗氧化能力(TAC),对比两组患者的应激水平。结果 研究组患者总有效率为 67.5% (54/80),明显优于对照组的 45.0% (36/80),差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.229, P = 0.004$ )。治疗后两组患者的生命质量均较治疗前显著升高,且研究组患者生命质量评分显著高于对照组(均  $P < 0.001$ )。治疗后研究组患者 Cor、NE、TAC 分别为  $(239.27 \pm 19.63) \mu\text{g/L}$ 、 $(258.46 \pm 18.31) \text{ng/L}$ 、 $(11.01 \pm 0.77) \text{KIU/L}$ ,明显低于对照组的  $(286.35 \pm 20.63) \mu\text{g/L}$ 、 $(294.18 \pm 21.95) \text{ng/L}$ 、 $(12.73 \pm 1.58) \text{KIU/L}$ ,差异均具有统计学意义( $t = 10.003, P < 0.001$ ;  $t = 9.476, P < 0.001$ ;  $t = 6.984, P < 0.001$ )。治疗后两组患者 VEGF 水平均较治疗前降低,且研究组患者 VEGF 水平明显低于对照组患者[分别为  $(39.4 \pm 0.9) \text{pg/ml}$ 、 $(42.3 \pm 1.1) \text{pg/ml}$ ,  $t = 18.251, P < 0.001$ ]。对照组和研究组患者不良反应总发生率分别为 82.5% (66/80) 和 48.8% (39/80),对照组不良反应发生率明显高于研究组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 20.197, P < 0.001$ )。结论 左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合表柔比星治疗胃癌患者具有良好的临床疗效,不仅可以改善患者血清 VEGF 水平,还可以提高患者的生命质量,降低不良反应的发生率及机体应激反应,具有广泛的应用前景,值得在临床上进一步推广应用。

**【关键词】** 胃肿瘤; 血管内皮生长因子类; 应激反应; 表柔比星; 左亚叶酸钙

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.08.006

## Effects of calcium levofolinate and 5-fluorouracil combined with epirubicin on stress response and VEGF level in patients with gastric cancer

Liu Yanfeng, Guo Hui, Sun Xiyuan

Department of Oncology, Huxi Hospital Affiliated to Jining Medical College, Shanxian 274300, China

Corresponding author: Liu Yanfeng, Email: 350729191@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of calcium levofolinate and 5-fluorouracil combined with epirubicin on stress response and vascular endothelial growth factor (VEGF) level in patients with gastric cancer. **Methods** A total of 160 patients with gastric cancer treated in Huxi Hospital Affiliated to Jining Medical College from April 2016 to March 2018 were selected as research objects. All the patients were divided into two groups according to the random number table method and each group consisted of 80 cases. The control group was treated with epirubicin, while the study group was treated with calcium levofolinate and 5-fluorouracil combined with epirubicin. The clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were observed and compared. The levels of VEGF and quality of life were compared before and after the treatment. The stress response indexes such as cortisol (Cor), norepinephrine (NE) and total antioxidant capacity (TAC) were detected, and the stress levels of the two groups were compared. **Results** The total effective rate of the study group was 67.5% (54/80), which was significantly better than that of the control group [45.0% (36/80)], and the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 8.229, P = 0.004$ ). The quality of life of the two groups after the treatment was significantly higher than that before the treatment, and the quality of life scores of the study group

were significantly higher than those of the control group (all  $P < 0.001$ ). After the treatment, the levels of Cor, NE and TAC of the study group were  $(239.27 \pm 19.63) \mu\text{g/L}$ ,  $(258.46 \pm 18.31) \text{ng/L}$ ,  $(11.01 \pm 0.77) \text{KIU/L}$ , which were significantly lower than those of the control group [ $(286.35 \pm 20.63) \mu\text{g/L}$ ,  $(294.18 \pm 21.95) \text{ng/L}$ ,  $(12.73 \pm 1.58) \text{KIU/L}$ ], and the differences were statistically significant ( $t = 10.003$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 9.476$ ,  $P < 0.001$ ;  $t = 6.984$ ,  $P < 0.001$ ). After the treatment, the VEGF levels of the two groups were lower than those before the treatment, and the VEGF level of the study group was significantly lower than that of the control group [ $(39.4 \pm 0.9) \text{pg/ml}$  vs.  $(42.3 \pm 1.1) \text{pg/ml}$ ,  $t = 18.251$ ,  $P < 0.001$ ]. The total incidences of adverse reactions in the control group and the study group were 82.5% (66/80) and 48.8% (39/80), respectively. The incidence of adverse reactions in the control group was significantly higher than that in the study group, and the difference was statistically significant ( $\chi^2 = 20.197$ ,  $P < 0.001$ ). **Conclusion** Calcium levofolate and 5-fluorouracil combined with epirubicin has a good clinical effect in treating patients with gastric cancer. It can not only improve the level of VEGF in the serum of patients, but also can improve the quality of life of patients, reduce the incidence of adverse reactions and body stress response. It has broad application prospects and is worthy of further promotion and application in clinic.

**[Key words]** Stomach neoplasms; Vascular endothelial growth factors; Stress response; Epirubicin; Calcium levofolate

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2019.08.006

胃癌是消化系统恶性肿瘤中常见的一种疾病,起源于胃黏膜上皮,在我国恶性肿瘤的发生率与致死率中位于前列,预后较差,具有较高的病死率,对我国居民生命质量造成了严重威胁<sup>[1]</sup>。胃癌患者体内肿瘤细胞会影响机体正常代谢,造成营养物质流失,同时肿瘤病灶也会影响胃肠道吸收能力,降低患者食欲,因此可降低患者的自身细胞免疫功能。研究表明,临床上胃癌的发病以及病情的发展与机体内多种抑癌基因失活或原癌基因激活而导致的机体细胞生物行为发生变化有一定关系,胃癌的整个发展过程是一个多基因、多因素的动态演变过程<sup>[2-3]</sup>。尽管目前医学技术水平不断提高,但是大部分患者在就诊时已进入晚期胃癌阶段,对于不能通过手术切除的进展期或者转移性胃癌,化疗是目前临床上主要的治疗方法,对于胃癌化疗的治疗方案至今尚无统一标准<sup>[4-5]</sup>。铂类、5-氟尿嘧啶等药物都是临床上治疗胃癌的主要药物,本研究针对左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合表柔比星对胃癌患者应激反应及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响进行了研究,现将有关情况总结如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取济宁医学院附属湖西医院 2016 年 4 月至 2018 年 3 月收治的 160 例胃癌患者作为研究对象,按照随机数表法,将所有患者分为对照组和研究组,每组各 80 例。纳入标准:①根据病理组织学以及影像学检查诊断为胃癌;②患者的预计生存期限超过 3 个月;③患者不存在手术适应证;④患者自愿参与本次研究,并签署知情同意书。排除标准:①患者具

有严重的肝肾功能损害;②患者有精神障碍,无法配合治疗;③对左亚叶酸钙或表柔比星过敏的患者;④患者具有严重骨髓抑制;⑤患者处于妊娠期或哺乳期;⑥患者不愿意接受本次治疗研究。对照组患者男 45 例,女 35 例,年龄 $(48.6 \pm 2.9)$ 岁,年龄范围 25 ~ 75 岁,病程为 $(1.4 \pm 0.5)$ 年,病程范围 0.3 ~ 2 年;研究组患者男 48 例,女 32 例,年龄 $(47.5 \pm 2.6)$ 岁,年龄范围 24 ~ 74 岁,病程 $(1.6 \pm 0.6)$ 年,病程范围 0.4 ~ 2 年。本研究已通过医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

在对患者进行化疗之前,给予所有患者 5-羟色胺受体阻滞剂预防患者恶心呕吐,口服 100 mg 维生素 B<sub>6</sub> 和维生素 B<sub>1</sub>, 3 次/d,并且在手足位置涂抹尿素霜软膏防止出现手足综合征,根据患者的具体病情进行判断是否需要给予促红细胞生成素等常规治疗。

1.2.1 对照组患者治疗方法:给予对照组患者注射用盐酸表柔比星治疗(商品名:艾达生,国药准字 H20030260,剂型:注射剂,规格:50 mg,瀚晖制药有限公司),将  $60 \text{ mg/m}^2$  注射用盐酸表柔比星置于 100 ml 生理盐水中进行静脉滴注,1 次/3 周。

1.2.2 研究组患者治疗方法:研究组患者在注射完表柔比星后给予左亚叶酸钙治疗,将 100 mg 的左亚叶酸钙(国药准字 H20090047,剂型:注射剂,规格:50 mg,山西普德药业股份有限公司)加入 100 ml 0.9% 氯化钠注射液中进行静脉滴注,将滴注的时间维持在 1 h,接着给予患者 5-氟尿嘧啶  $375 \sim 425 \text{ mg/m}^2$  行静脉滴注,滴注时间维持在 4 ~ 6 h,1 次/3 周。

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效的评定标准:临床疗效的评定依据

WHO 实体瘤疗效评价标准<sup>[6]</sup>,完全缓解(CR)为通过治疗后患者的病灶完全消失或者肿瘤的直径在 10 mm 以下;部分缓解(PR)为通过治疗后患者的病灶体积较治疗前缩小程度超过 30%;病情稳定(SD)为治疗后患者的病灶无显著增长,且病灶体积较治疗前缩小程度低于 50%;疾病进展(PD)为治疗后患者病灶体积较治疗前增长程度超过 20%。总有效率 = (CR + PR)/总例数 × 100%。

1.3.2 生活质量评分标准:观察患者治疗前后食欲、精神、睡眠、疲倦、疼痛及生活能力等方面的情况,食欲、精神、睡眠、疲倦、疼痛的满分为 5 分,生活能力的满分为 20 分,每一项评估的分数越高,则说明患者生活质量越高<sup>[4]</sup>。

1.3.3 应激指标:通过酶联免疫试剂盒分别于治疗前及治疗 4 周后检测两组患者相关指标皮质醇(cortisol, Cor)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC),相关操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 VEGF 水平的检测:治疗前及治疗 4 周后清晨抽取所有研究对象空腹时 5 ml 肘部静脉血,并将其置于无菌的肝素抗凝的聚丙烯试管内,3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 13.5 cm),提取上层血清,将患者编号、时间及分组标注,放入 -80 °C 环境保存待用,VEGF 水平检测采用 ELISA 法,所用试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,所有操作均按照试剂盒要求严格进行。

1.3.5 不良反应评定标准:依据 WHO 不良反应评价标准(CTCAE)<sup>[7]</sup>,观察并记录两组患者在治疗过程中出现的不良反应情况,主要的不良反应包括恶心呕吐、贫血、神经毒性和血小板减少等。

#### 1.4 统计学方法

数据应用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,定性资料采用例数和率描述,进行  $\chi^2$  检验;定量资料符合正态分布,用  $\bar{x} \pm s$  表示,组内及组间比较分别采

用配对样本 *t* 检验和独立样本 *t* 检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效对比

研究组患者 CR 12 例,PR 42 例,SD 24 例,PD 2 例;对照组患者 CR 3 例,PR 33 例,SD 35 例,PD 9 例。研究组总有效率为 67.5% (54/80),明显优于对照组的总有效率 45.0% (36/80),两组患者总有效率比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.229, P = 0.004$ )。

### 2.2 两组患者生活质量对比

治疗前,两组患者的生活质量水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者的生活质量水平均显著升高,研究组患者生活质量评分显著高于对照组( $P < 0.05$ ),具体情况见表 1。

### 2.3 两组患者应激反应指标对比

治疗前,两组患者应激反应指标 Cor、NE、TAC 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后两组患者应激反应各项指标均较治疗前升高( $P < 0.05$ ),但研究组患者应激反应各项指标均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.4 两组患者 VEGF 水平对比

治疗前,对照组和研究组患者血清 VEGF 水平分别为  $(46.5 \pm 1.4)$  pg/ml、 $(46.2 \pm 1.3)$  pg/ml,差异无统计学意义( $t = 1.404, P = 0.162$ );治疗后,两组患者的血清 VEGF 水平均显著降低,分别为  $(42.3 \pm 1.1)$  pg/ml、 $(39.4 \pm 0.9)$  pg/ml,且研究组患者治疗后 VEGF 水平明显低于对照组( $t = 18.251, P < 0.001$ )。

### 2.5 两组患者不良反应情况对比

对照组患者不良反应总发生率为 82.5% (66/80),研究组为 48.8% (39/80),对照组不良反应发生率明显高于研究组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 20.197, P < 0.001$ )。两组患者不良反应具体发生情况见表 3。

表 1 两组胃癌患者生活质量评分情况的比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

| 项目   | 治疗前        |            |        |       | 治疗后                     |                         |        |        |
|------|------------|------------|--------|-------|-------------------------|-------------------------|--------|--------|
|      | 对照组(n=80)  | 研究组(n=80)  | t 值    | P 值   | 对照组(n=80)               | 研究组(n=80)               | t 值    | P 值    |
| 食欲   | 1.5 ± 0.4  | 1.5 ± 0.3  | 0.000  | 1.000 | 2.4 ± 0.6 <sup>a</sup>  | 3.6 ± 1.2 <sup>a</sup>  | 8.000  | <0.001 |
| 精神   | 1.6 ± 0.7  | 1.4 ± 0.7  | -1.807 | 0.073 | 2.5 ± 0.8 <sup>a</sup>  | 4.4 ± 0.5 <sup>a</sup>  | 18.014 | <0.001 |
| 睡眠   | 1.2 ± 0.4  | 1.3 ± 0.9  | 0.908  | 0.365 | 2.1 ± 1.0 <sup>a</sup>  | 3.6 ± 1.5 <sup>a</sup>  | 7.442  | <0.001 |
| 生活能力 | 10.6 ± 3.3 | 10.1 ± 3.1 | -0.988 | 0.325 | 14.7 ± 4.5 <sup>a</sup> | 17.8 ± 4.1 <sup>a</sup> | 4.555  | <0.001 |
| 疲倦   | 1.7 ± 0.6  | 1.7 ± 0.8  | 0.000  | 1.000 | 2.4 ± 0.9 <sup>a</sup>  | 3.2 ± 1.2 <sup>a</sup>  | 4.770  | <0.001 |
| 疼痛   | 1.5 ± 0.7  | 1.4 ± 0.6  | -0.970 | 0.333 | 2.2 ± 1.2 <sup>a</sup>  | 4.2 ± 0.7 <sup>a</sup>  | 12.876 | <0.001 |

注:<sup>a</sup> 为与治疗前比较  $P < 0.05$ ;对照组给予注射用盐酸表柔比星治疗,研究组给予左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶和注射用盐酸表柔比星治疗



表 2 两组胃癌患者应激反应指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标                     | 治疗前                |                    |       |       | 治疗后                             |                                 |        |        |
|------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------|---------------------------------|---------------------------------|--------|--------|
|                        | 对照组( $n=80$ )      | 研究组( $n=80$ )      | $t$ 值 | $P$ 值 | 对照组( $n=80$ )                   | 研究组( $n=80$ )                   | $t$ 值  | $P$ 值  |
| Cor( $\mu\text{g/L}$ ) | 234.22 $\pm$ 18.17 | 229.96 $\pm$ 19.23 | 1.411 | 0.151 | 286.35 $\pm$ 20.63 <sup>a</sup> | 239.27 $\pm$ 19.63 <sup>a</sup> | 10.003 | <0.001 |
| NE( $\text{ng/L}$ )    | 252.35 $\pm$ 21.43 | 253.47 $\pm$ 22.56 | 0.327 | 0.747 | 294.18 $\pm$ 21.95 <sup>a</sup> | 258.46 $\pm$ 18.31 <sup>a</sup> | 9.476  | <0.001 |
| TAC(KIU/L)             | 10.19 $\pm$ 1.13   | 9.86 $\pm$ 0.97    | 1.983 | 0.057 | 12.73 $\pm$ 1.58 <sup>a</sup>   | 11.01 $\pm$ 0.77 <sup>a</sup>   | 6.984  | <0.001 |

注:Cor 为皮质醇;NE 为去甲肾上腺素;TAC 为总抗氧化能力;<sup>a</sup> 为与治疗前比较  $P < 0.05$ ;对照组给予注射用盐酸表柔比星治疗,研究组给予左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶和注射用盐酸表柔比星治疗

表 3 两组胃癌患者不良反应情况[例(%)]

| 组别            | 恶心呕吐     | 贫血       | 神经毒性     | 血小板减少    |
|---------------|----------|----------|----------|----------|
| 对照组( $n=80$ ) | 22(27.5) | 16(20.0) | 15(18.8) | 13(16.3) |
| 研究组( $n=80$ ) | 12(15.0) | 10(12.5) | 9(11.3)  | 8(10.0)  |

注:对照组给予注射用盐酸表柔比星治疗,研究组给予左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶和注射用盐酸表柔比星治疗

### 3 讨论

胃癌是临床上常见的消化道恶性肿瘤,对患者的生命质量造成了严重的威胁<sup>[8]</sup>。近几年来,胃癌的发病率逐渐呈现上升趋势。由于胃癌患者在早期无明显的临床症状,且临床表现与胃炎或者胃溃疡等疾病的症状相似,使得患者常常忽略胃癌的发病,从而导致胃癌患者大多数在临床确诊时已经发展为晚期。对于胃癌晚期患者通常采用化疗、放疗等方式可明显改善胃癌患者预后<sup>[9]</sup>。

表柔比星是一种细胞周期非特异性药物,在临床上常用于治疗乳腺癌、食管癌、淋巴瘤、胃癌等,其在胃癌治疗中被广泛应用,是常用的药物之一<sup>[10]</sup>。相关研究报道,若将表柔比星加入到体外培养的细胞中,其可以迅速进入细胞内,作用于细胞核并与 DNA 结合,从而对核酸的形成以及有丝分裂的过程产生抑制作用<sup>[11]</sup>。长期使用表柔比星会出现脱发、肠胃功能紊乱、寒颤等不良反应<sup>[12]</sup>。左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合化疗方法可降低患者治疗过程中不良反应的发生率,减轻毒性反应,具有良好的应用价值。亚叶酸与 5-氟尿嘧啶结合可以增强其治疗肿瘤的毒性作用以及临床治疗效果,并且亚叶酸与 5-氟尿嘧啶结合并不会影响 5-氟尿嘧啶的血流动力学,亚叶酸在患者的机体内会逐渐转变成亚甲基四氢叶酸,具有较强的稳定性,可增强对肿瘤细胞内胸苷酸合成酶的抑制作用<sup>[13]</sup>。本研究结果显示研究组总有效率为 67.5% (54/80),明显优于对照组的总有效率 45.0% (36/80),差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.229, P = 0.004$ );治疗后,两组患者的生命质量均明显升高,且研究组患者生命质量评分显著高于对照组( $P <$

0.05),说明左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合表柔比星对胃癌患者有较好的临床疗效。本研究发现对照组不良反应发生率明显高于研究组。钟锡明等<sup>[14]</sup>研究发现,奥沙利铂联合亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶方案治疗晚期胃癌安全有效,不良反应发生情况明显降低。娄光学<sup>[15]</sup>研究发现,表柔比星 + 顺铂 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶方案治疗晚期胃癌的有效率与 ECF 方案(表柔比星 + 顺铂 + 5-氟尿嘧啶)相似,但是患者的耐受性好,住院时间短,不良反应轻微,大多数能通过对症处理改善,患者的依从性好、生命质量较高,值得临床推荐使用。这与本研究结果相似,化疗联合亚叶酸钙可提高患者生命质量,降低不良反应发生率。

VEGF 对血管的产生及生长具有一定的调节作用,可以与受体结合以促进血管的生成,肿瘤细胞在机体内的生长以及转移过程均依赖于新血管的形成,VEGF 是促进血管形成最有效的因子<sup>[16]</sup>。因此,抑制 VEGF 的表达可能降低胃癌患者的病死率。左亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶联合表柔比星治疗胃癌具有良好的效果,并且可通过治疗改善患者的 VEGF 水平,具有良好的应用价值。研究表明 FOLFOX4 方案(奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 氟尿嘧啶)联合表柔比星治疗晚期胃癌,相对 FOLFOX4 方案具有一定优势,治疗后患者 VEGF 水平显著低于对照组<sup>[17]</sup>。应激反应主要通过儿茶酚胺进行调节,患者应激水平能够通过血流动力学变化反映出,在控制和激发应激反应过程中肾上腺轴发挥着重要作用<sup>[18]</sup>,所以肾上腺分泌的 Cor 能够将患者应激状态直接反映出来。左亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶、表柔比星均具有抑制肿瘤细胞生长的作用,可减轻患者机体应激反应<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,治疗后两组患者的 VEGF 水平均显著降低,得到有效改善,而且研究组患者 VEGF 水平明显低于对照组( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者应激反应指标差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后研究组患者应激反应的各项指标(Cor、NE、TAC)明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

综上所述,左亚叶酸钙联合 5-氟尿嘧啶、表柔比

星治疗胃癌患者具有良好的临床疗效,不仅可以改善患者血清中 VEGF 水平,减轻机体应激反应,还可以提高患者的生命质量,降低不良反应的发生率,具有广泛的应用前景,值得在临床上进一步推广和应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Hassanilou T, Ghavamzadeh S, Khalili L. Curcumin and gastric cancer: a review on mechanisms of action[J]. J Gastrointest Cancer, 2019, 50(2): 185-192. DOI: 10.1007/s12029-018-00186-6.
- [2] Graziosi L, Marino E, Donini A. Multimodal treatment of locally advanced gastric cancer: will the West meet the East[J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(3): 918. DOI: 10.1245/s10434-018-07141-6.
- [3] Li L, Kang D, Huang Z, et al. Multimodal multiphoton imaging for label-free monitoring of early gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 295. DOI: 10.1186/s12885-019-5497-4.
- [4] 胡岑, 李书玲, 袁柳. 动机性访谈联合 IKAP 模式对晚期胃癌癌性疼痛老年患者遵医行为及生活质量的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15(10): 177-181. DOI: CNKI:SUN:YYCY.0.2018-10-045.
- [5] Hu SB, Liu CH, Wang X, et al. Pathological evaluation of neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer [J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 3. DOI: 10.1186/s12957-018-1534-z.
- [6] Wen F, Zheng H, Wu Y, et al. Cost-effectiveness analysis of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in patients with advanced gastric adenocarcinoma [J]. Sci Rep, 2016, 6: 36060. DOI: 10.1038/srep36060.
- [7] Kautio AL, Haanpää M, Kautiainen H, et al. Oxaliplatin scale and National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria in the assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Anticancer Res, 2011, 31(10): 3493-3496.
- [8] Tanahashi T, Yoshida K, Yamaguchi K. Current status and future perspective of the chemotherapy for gastric cancer [J]. Nippon Shokakibyo Gakkai zasshi, 2018, 115(6): 500-506. DOI: 10.11405/nisshoshi.115.500.
- [9] Brenkman HJF, van Putten M, Visser E, et al. Timing of postoperative chemotherapy in patients undergoing perioperative chemotherapy and gastrectomy for gastric cancer[J]. Surg Oncol, 2018, 27(3): 421-427. DOI: 10.1016/j.suronc.2018.05.026.
- [10] Seo S, Ryu MH, Park YS, et al. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3) [J]. Gastric Cancer, 2019, 22(3): 527-535. DOI: 10.1007/s10120-018-0891-1.
- [11] 蔡习强, 张翠, 尹芳. 胃癌 SGC7901 表柔比星耐药细胞亚系的建立与耐药机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(14): 2658-2662.
- [12] Felipe AV, Oliveira J, Moraes AA, et al. Reversal of multidrug resistance in an epirubicin-resistant gastric cancer cell subline [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(5): 1237-1242. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1237.
- [13] Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer [J]. Cancer, 1993, 72(1): 37-41.
- [14] 钟锡明, 范钰, 经小珍, 等. 奥沙利铂联合亚叶酸钙和 5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌 31 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2009, 9(1): 192-193.
- [15] 娄光学. 左亚叶酸钙联合 5-氟尿嘧啶、奥沙利铂治疗晚期或复发胃、结直肠癌 II 期的临床研究 [J]. 中外医学研究, 2018, 16(1): 163-165. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2018.1.082.
- [16] 方瑜, 王琳, 李桂梅, 等. c-Met、VEGF、EGFR 和 HER-2 在 AFP 阳性胃癌中的表达研究 [J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(8): 662-669. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.08.004.
- [17] 黄艳芳. 紫杉醇联合 5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙方案一线治疗晚期胃癌的临床研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
- [18] Nguyen HG, Conn CS, Kye Y, et al. Development of a stress response therapy targeting aggressive prostate cancer [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(439). pii: eaar2036. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar2036.
- [19] Koh MJ, Jeung HC, Namkoong K, et al. Influence of the BDNF Val66Met polymorphism on coping response to stress in patients with advanced gastric cancer [J]. J Psychosom Res, 2014, 77(1): 76-80. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.04.008.

(收稿日期:2018-10-15 修回日期:2019-05-10)

(本文编辑:孙娜)