临床研究 文章编号:0253-3626(2010)03-0436-03

不同剂量吉西他滨辅助化疗根治术后胰腺癌的随机对照临床研究

禹旭平

（湖南省邵阳市中心医院普外科，邵阳 422000）

【摘 要】目的：比较标准剂量和小剂量吉西他滨对根治术后胰腺癌辅助化疗的疗效及安全性。方法：采用随机双盲平行对照的临床试验方法，以疾病相关症状改善、生存分析及毒副反应为结局终点指标，比较标准剂量（1 000 mg/m²）和小剂量（500 mg/m²）吉西他滨辅助化疗根治术后胰腺癌的疗效及安全性。结果：2005 年 1 月至 2007 年 3 月间符合标准的患者共 83 例，随机分组后患者性别、年龄等具有基线可比性（$P>0.05$）。意向性治疗分析和方案分析均显示标准剂量组和小剂量组疾病相关症状改善及术后生存均相当（$P>0.05$），而毒副反应，尤其是血液系统毒性在标准剂量组高于小剂量组（$P<0.05$）。结论：小剂量吉西他滨对根治术后胰腺癌辅助化疗的疗效和标准剂量相当，而毒副反应减少。

【关键词】胰腺癌；根治术；化疗；吉西他滨；随机对照临床研究

【中国图书分类法分类号】R735.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-11-02

Different doses of gemcitabine chemotherapy after radical resection of pancreatic cancer: a randomized controlled clinical study

YU Xu-ping

(*Department of Surgery, Shaoyang Central Hospital of Hunan Province*)

[Abstract] *Objective*: To compare standard-dose and low-dose gemcitabine adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer after radical operation, assessing its efficacy and safety. *Methods*: A randomized double-blind, parallel-controlled clinical trial was used in this study, disease-related symptoms improved, survival analysis and toxicity as the end point for the outcome indicators to compare standard-dose (1 000 mg/m²) and low-dose (500 mg/m²) gemcitabine adjuvant chemotherapy after radical resection of pancreatic cancer. *Results*: From January 2005 to March 2007, 83 patients who meet the criteria were enrolled in the study. The baseline in two groups was the same ($P>0.05$). Intention to treat analysis and per-protocol analysis have shown that disease-related symptom improvement and survival were the same in two groups ($P>0.05$), but toxicity, especially hematologic toxicity in standard-dose group was higher than that in the low-dose group ($P<0.05$). *Conclusion*: Low-dose gemcitabine was efficacy for pancreatic cancer after radical resection, but the toxicity reduced compared with standard-dose chemotherapy.

[Key words] Pancreatic cancer; Radical resection of pancreatic cancer; Chemotherapy; Gemcitabine; Randomized controlled clinical study

根据世界卫生组织公布的统计资料（GLOBO-CAN 2002）[1]，2002 年全球胰腺癌新发病例占全部恶性肿瘤的 2.1%，居第 13 位；同年胰腺癌死亡例数与发病例数接近，占全部恶性肿瘤死亡的 3.4%，位居第 8 位。而我国胰腺癌男女性标化发病率分别为 2.5/10 万和 1.2/10 万，并且，近年来随着经济的发展，生活条件改善和人口的老龄化，胰腺癌的发病率呈持续上升的趋势[2]。胰腺癌侵袭性强，恶性程度高，手术切除率低，预后极差，死亡率接近 100%。近期很多随机对照临床研究（Randomized controlled trial，RCT）以及 meta 分析都证实吉西他滨对根治术后的胰腺癌有很好的辅助化疗效果[3,4]。因此吉西他滨的辅助化疗在临床胰腺癌的治疗中得到广泛应用。目前吉西他滨应用的标准剂量为 1 000 mg/m²，而在此剂量范围内，存在较为明显化疗毒副作用，以血液学毒性反应尤为明显。本研究采用前瞻性 RCT 设计，比较标准剂量和小剂量吉西他滨对根治术后胰腺癌的辅助化疗效果，为临床治疗提供参考。

作者介绍：禹旭平（1968- ），男，副主任医师，

研究方向：肝胆胰肿瘤及肝胆微创外科。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以 2005 年 1 月至 2007 年 1 月我院普外科收治的胰腺癌患者为研究对象。纳入标准：①有确切的病理学和 CT、MRI 等

影像学证据，确诊为胰腺癌的患者；②根治性切除术后的患者；③既往未接受过任何放疗、化疗和激素治疗；④Karnofsky 评分≥60；⑤白细胞计数不低于 3×10^9 个/L，血小板计数不低于 80×10^9 个/L，血红蛋白水平不低于 90 g/L；⑥对本研究知情同意者。排除标准：①广泛远处转移者；②伴有严重的心血管疾病、精神疾病、严重的肠梗阻或其他系统疾病者；③伴有急性感染；④Karnofsky 评分 <60 分；⑤预计生存期 <2 个月。

1.2 研究目标

采用随机双盲平行对照的临床试验方法，比较标准剂量（1 000 mg/m²）和小剂量（500 mg/m²）吉西他滨辅助化疗根治术后胰腺癌的疗效及安全性。

1.3 干预方法

标准剂量组：吉西他滨 1 000 mg/m²，加入生理盐水 100 ml，静脉点滴 30 min，第 1、8 d；亚叶酸钙 200 mg，加入生理盐水 250 ml，静脉点滴，第 1~5 d；5- 氟尿嘧啶 500 mg/m²，加入 5%葡萄糖 500 ml，第 1~5 d，静脉点滴（大于 4 h）；小剂量组：吉西他滨剂量为 500 mg/m²，其余方案和标准剂量组一致。化疗期间给以格拉司琼、胃复安、地塞米松等辅助治疗，21 d 为 1 周期，化疗 2 周期后评价疗效。

1.4 结局指标

1.4.1 疾病相关症状改善（Disease-related symptoms improv ed，DRSI） 对患者疼痛、体力状况及体重改变做出综合评价，一般为临床受益反应率。评价标准包括：（1）镇痛药用量减少≥50%（每日记录）；（2）疼痛程度减轻≥50%，需每日评定，采用疼痛记忆评定卡评定，记分范围为 0 ~ 100；（3）体力状况改善≥20%，需每周测定，采用卡氏评分法评定；（4）患者上述 3 个指标评价稳定，体重增加≥7%（非液体潴留，需每日称量）。具有以上 1 项指标改善，持续 4 周以上，无其它指标恶化者，评价为临床受益病例。

1.4.2 生存分析 中位生存期（Median survival time，MST）为治疗开始至死亡或末次随访时间的中位数；生存期计算为治疗日至死亡或末次随访日，以失访、死于其他疾病和到达研究终止期为截尾数据。

1.4.3 毒副反应 毒副反应按 WHO（1981 年）抗癌药物急性和亚急性毒性反应标准进行评价，分为 0 ~ Ⅳ度。

1.5 样本含量估算

以公式 $N=(u_\alpha+u_\beta)^2\sigma^2/\delta^2$ 计算出需要 31 例样本，增加 20%的剔除和脱落病例数，则计划本组接受病例数为标准剂量组、小剂量组各至少达 40 例。

1.6 随机方案

采用区组随机法，由专职统计人员使用计算机软件，按次序对试验组与对照组以 1:1 的比例产生随机编码。由与本试验无关的人员根据此随机数对两种化疗方案进行编码。相关数据密封于盲底中，以隐藏分配方案。入选患者按先后次序依次使用化疗方案，根据编码随机入组。

1.7 统计学方法

连续变量以均数 ± 标准差表示，组间比较采用 t 检验；计数资料组间比较采用 χ^2 检验。同时采取意向性治疗分析（Intention to treat，ITT）和方案分析（Per-protocol analysis，PP），以最大限度保留随机化信息。采用 Kaplan-Meier 描述法计算术后生存，Log-rank 检验比较组间差异。以 $P\leq0.05$ 为差异有统计学意义。统计软件为 SPSS 15.0。

2 结 果

2.1 入组情况和患者基线资料

2005 年 1 月至 2007 年 3 月间符合标准的患者共 83 例。男性 52 例，女性 31 例；年龄 49 ~ 78 岁，中位年龄 63 岁；肿瘤直径 <5 cm 者 35 例，5 ~ 6 cm 者 25 例，>6 cm 者 23 例。按照 1997 年 UICC 第 5 版肿瘤分期法：Ⅱ期 51 例，Ⅲ期 32 例；肿瘤位于胰头部 47 例，胰体部 19 例，胰尾部 17 例。胰头癌采用胰十二指肠切除术（Whipple 术）32 例、保留胃和幽门的胰十二指肠切除术（PPPD 术）9 例、扩大的胰十二指肠切除术 6 例；胰体尾癌采用单纯胰体尾切除术 28 例、扩大的胰体尾切除术 5 例、联合脏器切除术 3 例。随机分组后两组患者性别构成、年龄、肿瘤大小、肿瘤分期、肿瘤部位和手术方式差异均无统计学意义，具有基线可比性（见表 1）。

2.2 随机对照试验流程

见图 1。

2.3 疾病相关症状改善评价

排除失访的 9 例患者，全组 74 例患者镇痛药用量减少≥50%及疼痛程度减轻≥50%的共 38 例，疼痛缓解率 51.4%（38/74）；32 例体力状态改善≥20%，改善率 43.2%（32/74）；23 例患者体重≥7%，体重改善率 31.1%（23/74）。共 47 例患者获得临床受益，获益率在标准剂量组和小剂量组相当，详见表 2。

2.4 生存分析

全组 83 例患者中位生存期（Median survival time，MST）为 10.2 月。6 个月生存率为 71.2%，1 年生存率为 43.2%，2 年生存率为 21.9%。标准剂量组和小剂量组术后生存相当（$\chi^2=0.334$，$P=0.563$），详见图 2。

2.5 毒副反应

全组 74 例患者毒副反应以血液系统毒性反应为主：Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少 16 例（21.6%），Ⅲ/Ⅳ度贫血 8 例（10.8%），Ⅲ/Ⅳ度血小板减少 25 例（33.8%）。总Ⅲ/Ⅳ度血液系统毒性反应为 32 例（43.2%）。而恶心呕吐、肾功能损害、肝功能损害及外周神经炎反应较轻，均未有Ⅲ/Ⅳ度发生。而总Ⅲ/Ⅳ度血液系统毒性反应小剂量组发生率低于标准剂量组，差异有统计学意义，详见表 2。

3 讨 论

胰腺癌起病隐匿、进展快、恶性度高，长期以来被认为是化疗不敏感、化疗有效率低的恶性肿瘤。吉西他滨是美国

表 1 入组患者的基线情况比较

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	大小(a)	分期(Ⅱ/Ⅲ)	部位(b)
标准剂量组(n=42)	29/13	63.4 ± 5.7	18/11/13	27/15	23/11/8
小剂量组(n=41)	23/18	64.1 ± 6.1	17/14/10	24/17	24/8/9
$t(\chi^2)/P$	1.487/0.223	0.540/0.591	0.768/0.681	0.290/0.591	0.542/0.763

注:a 为 <5 cm/5 ~ 6 cm/>6 cm;b 为胰头 / 胰体 / 胰尾

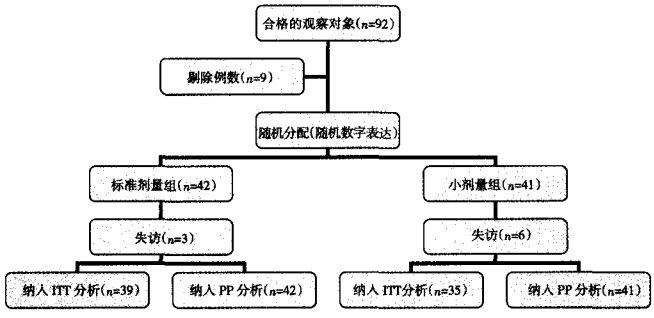


图 1 随机对照试验流程

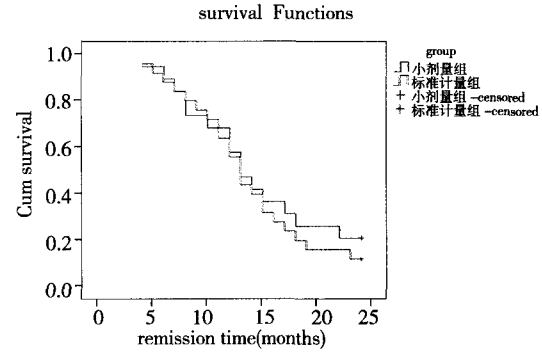


图 2 不同剂量吉西他滨化疗组患者生存的比较

表 2 2 组患者的疗效及毒副反应比较

分组	临床获益率%		Ⅲ/Ⅳ度血液系统毒性%	
	PP 分析	ITT 分析	PP 分析	ITT 分析
标准组	23.1 (9/39)	21.4(9/42)	56.4(22/39)	52.4(22/42)
小剂量组	20.0(7/35)	17.1(7/41)	28.6(10/35)	24.4(10/41)
χ^2/P	0.103/0.748	0.251/0.615	5.825/0.016	6.862/0.009

FDA 批准的第 1 个用于治疗胰腺癌的药物,单药吉西他滨具有良好的治疗有效率和较低的毒副反应发生率[5]。M Reni 等[6]报道吉西他滨和 5-Fu 等联合应用,会有更好的临床疗效和较低的毒副作用。本研究采用吉西他滨和 5-Fu 联合方案对根治术后胰腺癌进行辅助化疗。

Kiani 等[7]报道吉西他滨静脉给药后,该药及其代谢产物以二室模型消除。推荐剂量 1 000 mg/m^2,给药方法静脉滴注 30 min。因此目前吉西他滨化疗采用的常规标准剂量为 1 000 mg/m^2,但在该剂量浓度下,仍存在比较明显的毒副反应,以血液系统毒性尤为明显。本组比较 500 mg/m^2 小剂量浓度和常规标准剂量为 1 000 mg/m^2 的疗效和安全性,结果发现 2 组患者疾病相关症状改善及术后生存率等方面疗效均相当。最大限度保留随机化信息的意向性治疗 ITT 分析也反应了这一趋势。而患者的血液系统毒性反应在小剂量组明显减轻,Ⅲ/Ⅳ度中性粒细胞减少、Ⅲ/Ⅳ度贫血和Ⅲ/Ⅳ度血小板减少发生率减少。结果表明 500 mg/m^2 小剂量吉西他滨在没有降低临床疗效的前提下改善了化疗毒副作用,提高了患者化疗的耐受性。Grnncwald R 等[8]在Ⅰ期临床对 22 例病人的研究中发现,当以每 30 min 滴注 350 mg/min 的给药速度时,血浆中吉西他滨的药物浓度在 10~20 mmol/L 之间,此时细胞内吉西他滨三磷酸盐的积聚和浓度达到最大饱和的稳定状态。同时本组研究对象为根治术后胰腺癌患者,手术的切除使瘤负荷明显降低,这也是 500 mg/m^2 小剂量可以取得与标准剂量相同疗效可能的原因之一。Sakamoto 等[9]选取 25 例经组织学确诊的晚期原位或转移性胰腺癌患者,分别于 d_1、d_8、d_{15} 接受吉西他滨 1 000 mg/m^2 标准剂量治疗和 250 mg/m^2 小剂量治疗,结果小剂量组的中位存活时间为 7.2 个月,而标准剂量组为 5.2 个月;小剂量组治疗失败时间为 5.6 个月,而标准剂量组为 3.4 个月。2 组在存活时间、治疗失败时间及临床疗效方面没有显著性差异(P>0.05),但小剂量组不良反应的发生率显著低于标准剂量组(P<0.05),特别是在血液学毒性反应方面。这一结果和本研究相似。

总之,本研究结果表明,小剂量吉西他滨对根治术后胰腺癌辅助化疗的疗效和标准剂量相当,而毒副反应减少。因此对于Ⅱ期、Ⅲ期根治术后的胰腺癌患者应用 500 mg/m^2 的小剂量吉西他滨在不降低临床疗效的基础上,可以有效减少化疗毒副作用。

参 考 文 献

[1] Parkin D M, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.

[2] 吕 楠, 张宏艳, 刘端祺. 胰腺癌流行病学研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(23): 1368-1373.

[3] 石颖文, 戴海燕, 刘鲁明. 吉西他滨单药及联合用药治疗晚期胰腺癌的疗效对比:一项针对Ⅲ期随机对照临床试验的荟萃分析[J]. 中

临床研究 文章编号:0253-3626(2010)03-0439-03

基质金属蛋白酶 -2 及其抑制因子与心房颤动的相关性研究

李树民[1],孙艳霞[2],冉华全[3],孙玉鸿[1],王泽宇[1]
(1. 佳木斯大学临床医学院医学检验系,佳木斯 154002;2. 鸡西矿业总医院医疗集团内二科,鸡西 158100;3. 重庆医科大学现代教育技术中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨血清中基质金属蛋白酶 -2(Matrix Metalloproteinases-2,MMP-2)及其抑制因子(Tissue inhibitor of metalloproteinase 2,TIMP-2)与心房颤动(房颤)患者心功能、左房内径的关系。方法:选择 49 例持续性(持续时间大于 7d)房颤患者和 47 例窦性心律患者,分为房颤组和窦律组。采用 ELISA 测定两组血清 MMP-2、TIMP-2 水平,并用彩超测量两组患者左房内径的大小。结果:(1)房颤组血清 MMP-2 水平明显高于窦律组($P<0.05$),且与左房内径大小呈直线正相关关系($r=0.345$,$P<0.05$)。TIMP-2 水平在房颤组与窦律组间无差异($P>0.05$)。(2)房颤组患者左房内径水平明显高于窦律组($P<0.01$)。结论:房颤组患者的 MMP-2 水平较窦律组高,且随心功能恶化而升高,可能是导致持续性房颤患者左心房内径扩大的原因之一。

【关键词】心房颤动;基质金属蛋白酶
【中国图书分类法分类号】R541.7 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-09-03

Relationship between matrix metalloproteinases-2 (MMP-2) and atrial fibrillation

LI Shu-min, et al
(*Faculty of Laboratory Medicine, Clinical Medical College of Jiamusi University*)

【Abstract】*Objiective*: To investigate the relationship between matrix metalloproteinases-2 (MMP-2) and atrial fibrillation, also to investigate the relationship between MMP-2, cardiac function and left atria diameter of patients with atrial fibrillation. *Methods*: 49 patients with persistent atrial fibrillation were included in the atrial fibrillation groups, and 47 patients with sinus rhythm were selected in the control group, the serum concentration of MMP-2 and TIMP-2 were measured with ELISA. The size of left atria diameter were detected with Doppler Ultrasonic cardiogram. *Results*: (1) The level of MMP-2 in atrial fibrillation group was significantly higher than that in control group($P<0.05$), there was a positive correlation between left atria diameter and serum MMP-2 levels in the atrial fibrillation group($r=0.345$, $P<0.05$). The level of the serum TIMP-2 showed no difference between the atrial fibrillation group and the control group ($P>0.05$). (2) The size of left atria diameter in atrial fibrillation group was significant higher than that in the control group ($P<0.01$). *Conclusions*: The levels of serum MMP-2 increased in patients with persistent atrial fibrillation, both rose with severity of chronic heart failure. Rising of MMP-2 levels is one of the reason that left atria enlarged in persistent atrial fibrillation.

【Key words】Atrial fibrillation; Matrix metalloproteinase

作者介绍:李树民(1975-),男,
研究方向:医学检验诊断学。

国癌症杂志,2008,18(10):913-918.

[4] 杨 琼,江志敏,郭双双,等.吉西他滨固定剂量率输注一线治疗晚期胰腺癌随机对照试验的 Meta 分析[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(1):57-61.

[5] Prost P, Ychou M, Azria D. Gemcitabine et cancer du pancreas[J]. Bull Cancer, 2002, 89: 91-95.

[6] Reni M, Cereda S, Aprile G, et al. Adjuvant PEFG (cisplatin, epirubicin, 5-fluorouracil, gemcitabine) or gemcitabine in pancreatic cancer: a randomized phase II trial[J]. European Journal of Cancer Supplements, 2009, 7(2): 390.

[7] Kiani A, Kohnc C H, Franz T, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine in a patient with end-stage renal disease: effective clearance of its main metabolite by standard hemodialysis treatment[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 51(3): 266-270.

[8] Grnncwald R, Ahhruzzcs, Tarassoff P, et al. Satnration of 2'nm Ia-Tion 2'-diflnorodcoxycytidinc 5'-triphosphatc by mononuclear cells Burin a phase I trial of gemcitabine[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1991, 27(4): 258-2562.

[9] Sakamoto H, Kitano M, Suetomi Y, et al. Comparison of standard-dose and low-dose gemcitabine regimens in pancreatic adeno carcinoma patients: A prospective randomized trial[J]. J Gastroen Terol, 2006, 41(1): 70-76.

(责任编辑:冉明会)