

新辅助化疗联合腹腔镜治疗进展期胃癌效果及 MMP、PG、VEGF 水平观察

杨兴业, 赵小军

(泰州市人民医院 普外科, 江苏 泰州 225300)

摘要:[目的]探究新辅助化疗联合腹腔镜治疗进展期胃癌的临床效果及对患者预后的影响。[方法]选取 2013 年 12 月~2015 年 1 月本院收治的 102 例进展期胃癌患者作为研究对象,利用随机数字表法分为对照组与观察组,每组各 51 例。对照组患者采取腹腔镜下胃癌根治术,观察组患者在行腹腔镜下胃癌根治术前先进行新辅助化疗。治疗 2 个疗程后,比较 2 组术后疗效及不良反应发生情况;比较 2 组围术期指标、生活质量情况及手术前后金属蛋白酶、胃蛋白酶原、血管内皮生长因子水平变化;比较 2 组术后 3 年生存率。[结果]观察组与对照组根治性切除率分别为 86.3% 和 70.6%,2 组切除率比较差异显著($P<0.05$)。2 组术后并发症、血液学毒性反应及消化系统毒性反应发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 组手术时间、出血量、淋巴结清扫数目、下床活动时间、肛门排气时间及住院时间等围术期指标均无显著差异($P>0.05$)。观察组生活质量恢复总有效率分别为 92.2% 和 80.4%,观察组生活质量恢复情况显著优于对照组($P<0.05$)。2 组治疗后较治疗前 MMP-2、MMP-9、PG II、VEGF-A 水平均显著降低($P<0.05$),且治疗后观察组较对照组 MMP-2、MMP-9、PG II、VEGF-A 水平更低($P<0.05$)。2 组治疗后 PG I、VEGF-D 水平均显著升高($P<0.05$),且治疗后观察组较对照组 PG I、VEGF-D 水平更高($P<0.05$)。对照组 3 年内生存率均显著低于观察组($P<0.05$)。[结论]新辅助化疗联合腹腔镜治疗进展期胃癌疗效显著、安全性较高,有助于患者生活质量的改善,提高患者生存率,且能够调节 MMP、PG、VEGF 的分泌水平,在进展期胃癌的临床治疗中具有重要意义。

关键词:胃癌;新辅助化疗;腹腔镜治疗;MMP;PG;VEGF

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2019.01.14

中图分类号:R735.2

文献标志码:A

Effect of neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopy in the treatment of advanced gastric cancer and the expression levels of MMP,PG and VEGF

YANG Xing-ye, ZHAO Xiao-jun

(Department of General Surgery, People's Hospital of Taizhou City, Taizhou 225300, China)

Corresponding author: YANG Xing-ye, E-mail: yangxingye0523@163.com

Abstract:[Objective] To explore the clinical effect of neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopy in the treatment of advanced gastric cancer. [Methods] 102 patients with advanced gastric cancer admitted to our hospital from December 2013 to January 2015 were enrolled in our study. The patients were randomly divided into the control group and the observation group by random number table method, 51 cases in each group. The patients in the control group were treated with laparoscopic radical gastrectomy, and the patients in the observation group were treated with new adjuvant chemotherapy before laparoscopic radical gastrectomy. The effect of two groups after operation and the occurrence of adverse reaction were compared, the indexes of perioperative period, quality of life in two groups and the changes of MMP, PG and VEGF before and after operation were compared. [Results] The radical resection rate of the observation group and the control group was 86.3% and 70.6% respectively. There was significantly difference in the radical resection rate between the observation and control groups ($P<0.05$). There were no signifi-

收稿日期:2018-08-01

作者简介:杨兴业,男,副主任医师,研究方向:腹腔镜外科

通讯作者:杨兴业, E-mail: yangxingye0523@163.com

cant difference in the incidence of postoperative complications, hematological toxicity and digestive system toxicity between the two groups ($P>0.05$). There were no significant difference in operative time, bleeding volume, lymph node dissection, ambulation time, anal exhaust time and hospitalization time between the two groups ($P>0.05$). The total effective rate of quality of life recovery in the observation group was 92.2% and 80.4% respectively. The recovery of quality of life in the observation group was significantly better than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of MMP-2, MMP-9, PG II and VEGF-A in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of MMP-2, MMP-9, PG II and VEGF-A in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the PG I and VEGF-D levels in both groups were increased significantly ($P<0.05$). The level of PG I and VEGF-D in the observation group was higher than that of the control group after treatment ($P<0.05$). The survival rate of the control group in three years was significantly lower than that in the observation group ($P<0.05$). [Conclusion] Neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic treatment of advanced gastric cancer is effective and safe, which is helpful to improve the quality of life of patients, improve the survival rate of patients, and regulate the secretion of MMP, PG and VEGF. The clinical treatment is of great significance.

Key words: gastric cancer; neoadjuvant chemotherapy; laparoscopic treatment; MMP; PG; VEGF

胃癌是发病率、死亡率均较高的恶性肿瘤,我国每年新发现的胃癌患者高达40万,而死于胃癌的患者达30余万^[1-3]。早期胃癌无明显的临床症状,导致大多数患者就诊时已处于胃癌中晚期。手术切除治疗仍然是目前治疗胃癌的主要手段,但患者术后5年内生存率较低,且易出现转移和复发^[4-5]。新辅助化疗指采取手术、放疗等局部治疗方案前给予患者全身化疗,以达到缩小肿块、杀灭转移细胞的作用,为后续的手术或放疗等治疗方法做铺垫^[6-7]。近些年的研究指出,肿瘤切除术前行新辅助化疗有助于患者的手术疗效、预后情况改善。随着腔镜技术在临床中的广泛应用,腹腔镜下行胃癌根治术可以实现减小创伤、精确止血的目的,给许多无法耐受手术的患者带来了福音^[8-9]。本研究旨在探究新辅助化疗联合腹腔镜治疗进展期胃癌的临床效果及对患者预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013年12月~2015年1月本院收治的102例进展期胃癌患者作为研究对象。纳入标准:符合进展期胃癌诊断标准^[10],并经术前病理学诊断结果确诊;患者均行腹腔镜下胃癌根治术;患者及家属签署知情同意书,经本院伦理委员会审核通过。排除标准:术前接受过放化疗或其他形式治疗者;合并有心、肝、肾等重要器官或其他系统严重疾病者;合并有严重精神类疾病的患者。利用随机数字表法将患者随机分为对照组与观察组各51例。2组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 2组患者一般资料

一般资料	对照组	观察组
男/女	29/22	30/21
年龄/岁	56.9±5.8	56.3±5.6
体重/kg	51.3±5.1	50.6±5.4
组织学类型/例		
低分化	36	38
高分化	15	13

1.2 治疗方案

对照组患者采取腹腔镜下胃癌根治术。将患者气管插管后全身麻醉,取截石位行术前消毒、建立人工气腹,建立操作与观察通道。观察患者肿瘤位置、大小,用超声刀切离后清扫淋巴结。术毕清洗腹腔,确定状况良好后留置引流管、关闭腹腔。术后常规行抗生素、胃肠减压等治疗。

观察组患者在行腹腔镜下胃癌根治术前先进行新辅助化疗,具体实施方案为:前14d给予患者奥沙利铂注射液;静脉滴注剂量为:130 mg/m²。3h后给予患者卡培他滨口服剂量为:2500 mg/m²,2次/d。15d作为1个化疗疗程,患者治疗2个疗程后查看化疗效果,若效果不理想则继续化疗2个疗程。待化疗结束后再参照对照组患者采用的腹腔镜下胃癌根治术方案进行手术治疗。

术后1周2组均给与人参皂苷胶囊,每日3次,2粒/1次。

1.3 观察目标及判定标准

比较 2 组术后疗效及不良反应发生情况,不良反应主要涉及化疗毒性反应如血液学毒性、消化系统毒性,以及术后并发症如切口感染、腹腔感染、肺部感染和肠梗阻等。观察并比较 2 组手术时间、出血量、淋巴结清扫数目、下床活动时间、肛门排气时间及住院时间等围术期指标。利用 KPS 评分比较 2 组生活质量恢复情况,改善:KPS 评分增加 ≥ 10 分;稳定:KPS 评分增加或减少 < 10 分;无效:KPS 评分减少 ≥ 10 分。总有效率=改善率+稳定率。

分别于治疗前后采集患者肘静脉血 5 ml,并采用化学发光法测定胃蛋白酶原 I (PG I)、胃蛋白酶原 II (PG II) 的水平,采用 ELISA 法测定血清内金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9)以及血管内皮生长因子(VEGF-A、VEGF-D)的水平。比较 2 组术后 3 年生存率。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 22.0 进行统计分析,计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料%表

示,组间比较用 χ^2 检验;等级分类资料用秩和检验;均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组疗效及不良反应比较

观察组根治性切除率为 86.3%(44/51),姑息性切除率为 13.7%(7/51);对照组根治性切除率为 70.6%(36/51),姑息性切除率为 29.4%(15/51);2 组切除率比较差异显著($P < 0.05$)。2 组术后并发症、血液学毒性反应及消化系统毒性反应发生率均无显著差异($P > 0.05$),见表 2。

2.2 2 组围术期指标比较

2 组手术时间、出血量、淋巴结清扫数目、下床活动时间、肛门排气时间及住院时间等围术期指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.3 2 组生活质量恢复情况比较

观察组生活质量恢复总有效率分别为 92.2%和 80.4%,观察组生活质量恢复情况显著优于对照组($P < 0.05$),见表 4。

表 2 2 组不良反应情况比较

例(%)

组别	例数	术后并发症				血液学毒性反应			消化系统毒性反应		
		切口感染	腹腔感染	肺部感染	合计	贫血	白细胞减少	合计	口腔黏膜炎	恶心呕吐	合计
对照组	51	3	2	1	6(11.8)	11	6	17(33.3)	7	5	12(23.5)
观察组	51	3	3	1	7(13.7)	10	6	16(31.4)	6	4	10(19.6)

表 3 2 组围术期指标比较

组别	例数	手术时间/min	出血量/ml	淋巴结清扫数目/个	下床活动时间/d	肛门排气时间/d	住院时间/d
对照组	51	178.6 $\pm$ 23.4	122.5 $\pm$ 18.9	18.2 $\pm$ 4.9	3.2 $\pm$ 0.7	4.0 $\pm$ 1.3	11.5 $\pm$ 3.9
观察组	51	176.2 $\pm$ 22.7	120.7 $\pm$ 18.4	19.6 $\pm$ 5.1	3.1 $\pm$ 0.8	4.0 $\pm$ 1.4	12.3 $\pm$ 3.7

表 4 2 组生活质量恢复情况比较

例

组别	例数	改善	稳定	无效	总有效率/%
观察组	51	27	20	4	92.2
对照组	51	22	19	10	80.4

2.4 2 组治疗前后 MMP、PG、VEGF 水平变化

2 组治疗后较治疗前 MMP-2、MMP-9、PG II、VEGF-A 水平均显著降低($P < 0.05$),且治疗后观察组较对照组 MMP-2、MMP-9、PG II、VEGF-A 水平更低($P < 0.05$)。2 组治疗后 PG I、VEGF-D 水平均显著升高($P < 0.05$),且治疗后观察组较对照组 PG I、VEGF-D 水平更高($P < 0.05$),见表 5。

2.5 2 组 3 年内生存率比较

对照组 3 年内生存率均显著低于观察组($P <$

0.05),见表 6。

3 讨论

如今社会现状人们因生活、饮食习惯的改变导致胃癌发病率逐步渐高,已成为我国发病率排名第一的消化道恶性肿瘤^[11]。进展期胃癌为临床上一种常见胃癌^[12-13]。目前,手术切除法仍然是治疗胃癌的重要手段,但单纯的根除术无法实现生物学意义的根治,患者术后复发、肿瘤转移风险高,导致患者远期生存状况十分不可观^[14]。新辅助化疗最早应用于乳腺癌、甲状腺癌等实体瘤的综合治疗,随着相关研究的不断深入,有学者认为新辅助化疗的有效实施有助于降低肿瘤分期、提高肿瘤根治术的效果^[15]。尽管新辅助化疗技术应用于早期胃癌患者已取得较好的临床疗效,但其在进展期胃癌患者中的应用研究尚且较少。

表 5 2 组治疗前后 MMP、PG、VEGF 水平变化

组别	时间	MMP-2/ (ng · ml ⁻¹)	MMP-9/ (U · ml ⁻¹)	PG I / (mg · ml ⁻¹)	PG II / (mg · ml ⁻¹)	VEGF-A/ (pg · ml ⁻¹)	VEGF-D/ (pg · ml ⁻¹)
对照组	治疗前	120.3±18.6	490.1±118.0	36.2±8.5	10.3±3.6	1610.3±628.4	350.8±158.4
	治疗后	81.7±10.5 ¹⁾	267.9±82.4 ¹⁾	41.6±9.6 ¹⁾	8.2±3.1 ¹⁾	1220.5±602.7 ¹⁾	410.9±207.6 ¹⁾
观察组	治疗前	119.2±18.3	485.7±110.2	35.8±8.3	10.5±3.2	1592.8±615.6	356.1±160.2
	治疗后	57.9±10.9 ¹⁾²⁾	106.1±45.6 ¹⁾²⁾	48.8±10.4 ¹⁾²⁾	7.0±2.9 ¹⁾²⁾	1026.3±539.4 ¹⁾²⁾	441.9±218.5 ¹⁾²⁾

与本组治疗前比较,¹⁾P<0.05;与对照组治疗后比较,²⁾P<0.05。

表 6 2 组 3 年内生存率比较 例(%)

组别	例数	1 年	2 年	3 年
对照组	51	36(70.6)	25(49.0)	17(33.3)
观察组	51	47(92.2) ¹⁾	44(86.3) ¹⁾	32(62.7) ¹⁾

与对照组比较,¹⁾P<0.05。

本研究结果显示,新辅助化疗使用后会大大提高进展期胃癌患者的腹腔镜下根治术切除率,且不会提高患者不良反应发生率;提示新辅助化疗在根治术前实施能够有效达到降低肿瘤分期、提高肿瘤根治术的效果,且安全性较好。本研究结果表明,2 组患者在手术时间、出血量、淋巴结清扫数目、下床活动时间、肛门排气时间及住院时间等围术期指标均无显著差异,提示围术期各指标可能更大程度上受手术方式的影响,而新辅助化疗的使用并不会对这些指标产生显著影响;总体来讲,腹腔镜下手术给患者造成的创伤较小,因而手术时间、术中出血量等指标能够维持在较低水平。本研究结果还指出,新辅助化疗联合根治术治疗的胃癌患者术后生活质量改善的情况更佳,这可能是由于患者经过联合治疗后获得的完全切除率更高,临床疗效更佳,身体、心理层面恢复的效果更好,也因此获得了更好的生活质量。上述结论与 Bălescu^[3]、吴梅青等^[10] 研究报道的结论相似。

MMP-2、MMP-9 是一类蛋白水解酶,在胃癌细胞的浸润、转移中发挥关键作用,能够促使癌细胞侵袭正常组织、穿过淋巴管及血管转移到其他组织^[16]。研究指出,胃癌患者血清内 MMP-2、MMP-9 水平显著高于正常人^[17]。PG I 与 PG II 水平可用于评估胃黏膜功能,胃癌患者一般表现为 PG I 分泌减少、PG II 分泌增多^[18]。VEGF-A、VEGF-D 是重要的血管内皮生长因子,VEGF-A 能够促进肿瘤血管生成,而 VEGF-D 能偶诱导肿瘤新生淋巴管、淋巴转移^[19-20]。因此,MMP-2 与 MMP-9、PG I 与 PG II、VEGF-A 与 VEGF-D 均是胃癌发生发展、转

移中的重要标志物,其水平的改变一定程度上反映着胃癌患者的状况。本研究结果提示,2 组治疗后 MMP-2、MMP-9、PG II、VEGF-A 水平均显著降低,PG I、VEGF-D 水平均显著升高;提示胃癌根治术的成功实施直接影响着这些重要标志物水平的改变,而使用新辅助化疗的患者其重要标志物水平的变化更为显著,提示新辅助化疗的应用有助于调节 MMP、PG、VEGF 等重要标志物的水平来达到杀死癌细胞、获得良好疗效的目的,也从侧面反映了新辅助化疗能够提高腹腔镜下胃癌根治术的临床疗效;我们获得的结论也有王曼等^[16]、杨云鹏等^[17] 研究结果的支持。

综上所述,新辅助化疗联合腹腔镜治疗进展期胃癌疗效显著、安全性较高,有助于患者生活质量的改善,且可以通过调节 MMP、PG、VEGF 的分泌水平来杀死癌细胞,在进展期胃癌的临床治疗中具有重要意义。

参考文献

[1] 左婷婷,郑荣寿,曾红梅,等.中国胃癌流行病学现状[J].中国肿瘤临床,2017,44(1):52-58.
[2] 李国新.中国腹腔镜胃癌外科临床研究现状[J].中华消化外科杂志,2016,15(1):27-30.
[3] Bălescu I, Godoroja D, Gongu M, et al. Laparoscopic HIPEC for Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer-Technique and Early Outcomes of Our First Cases[J]. Chirurgia(Bucur), 2017, 112(6): 714-725.
[4] Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells[J]. Science, 2004, 306(5701): 1568-1571.
[5] Fan B, Xiong B. Investigation of serum tumor markers in the diagnosis of gastric cancer[J]. Hepato-gastroenterology, 2016, 58(105): 239-239.
[6] 熊兵红,马利,罗华友,等.进展期胃癌新辅助化疗疗效评价:16 个随机试验的荟萃分析[J].中国肿瘤,2016, 25(7): 559-568.
[7] 杨娟,燕速.影响进展期胃癌新辅助化疗患者临床疗效的危险因素[J].实用癌症杂志,2017,32(5): 770-772.

- [8] Hao Y, Yu P, Feng Q, et al. Comparison of laparoscopy-assisted and open radical gastrectomy for advanced gastric cancer: A retrospective study in a single minimally invasive surgery center[J]. *Medicine*, 2016, 95(25):e3936.
- [9] Lin J X, Huang C M, Zheng C H, et al. Is All Advanced Gastric Cancer Suitable for Laparoscopy-Assisted Gastrectomy With Extended Lymphadenectomy? A Case-Control Study Using a Propensity Score Method[J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(4):1252-1252.
- [10] 吴梅青, 周旭坤, 李平, 等. 新辅助化疗联合腹腔镜辅助 D2 近端胃癌根治术治疗近端进展期胃癌[J]. *中国微创外科杂志*, 2014, 14(2):109-111.
- [11] 宋杰, 陈风格, 赵伟, 等. 胃癌的发病率现状与治疗研究进展[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(9):704-707.
- [12] Lee CM, Park DW, Park S, et al. Lymph Node Dissection Using Bipolar Vessel-Sealing Device During Reduced Port Laparoscopic Distal Gastrectomy for Gastric Cancer: Results of a Pilot Study from a Single Institute[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2017, 27(11):1101-1108.
- [13] 武梦娇, 王峰, 宋丽杰, 等. 紫杉醇脂质体或常规紫杉醇联合 S-1 治疗进展期胃癌: 药代动力学、疗效及安全性的比较[J]. *肿瘤*, 2016, 36(3):303-309.
- [14] Chen X Z, Wang S Y, Wang Y S, et al. Comparisons of short-term and survival outcomes of laparoscopy-assisted versus open total gastrectomy for gastric cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32):52366-52380.
- [15] Yoshikawa T, Tanabe K, Nishikawa K, et al. Induction of a pathological complete response by four courses of neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer: early results of the randomized phase II COMPASS trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(1):213-213.
- [16] 王曼, 朱振红, 朱正秋. MACC1 调节肝星状细胞表达 MMP-2、MMP-9 对胃癌细胞迁移侵袭能力的影响[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(7):765-768.
- [17] 杨云鹏, 刘莉, 李慧. MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 在胃癌患者中的表达及意义[J]. *局解手术学杂志*, 2016, 25(9):625-628.
- [18] Sjomina O, Pavlova J, Daugule I, et al. Pepsinogen test for the evaluation of precancerous changes in gastric mucosa: a population-based study[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2018, 27(1):11-17.
- [19] Min A, Kim J E, Kim Y J, et al. Cyclin E overexpression confers resistance to the CDK4/6 specific inhibitor palbociclib in gastric cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2018, 430:123-132.
- [20] Dai Y, Jiang J, Wang Y, et al. The correlation and clinical implication of VEGF-C expression in microvascular density and lymph node metastasis of gastric carcinoma [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(12):5741-5747.

(上接第 61 页)

- [5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2015, 8(6):504-525.
- [6] 黄俊何. 白眉蝮蛇毒血凝酶的药理作用和临床应用[J]. *蛇志*, 2010, 22(1):39-41.
- [7] 高红瑾, 王少明, 庄捷. 白眉蛇毒血凝酶治疗上消化道出血的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2015, 15(6):760-764.
- [8] Wang T, Wang D N, Liu W T, et al. Hemostatic effect of topical hemocoagulase spray in digestive endoscopy [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(25):5831-5836.