

# 替吉奥联合奥沙利铂治疗中晚期老年胃癌的疗效及其对血清 ESM-1、IGFBP3 表达的影响

胡波<sup>1a</sup>, 徐颖<sup>2\*</sup>, 朱琰琰<sup>1b</sup>(1.河南省人民医院, a.医务部, b.肿瘤中心, 郑州 450000; 2.中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院药剂科, 郑州 450000)

**摘要:** **目的** 探索替吉奥联合奥沙利铂治疗中晚期老年胃癌的疗效, 及其对患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP3)、内皮细胞特异性分子(Endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)水平的影响。**方法** 选取2016年4月—2017年10月河南省人民医院收治的124例中晚期老年胃癌患者为观察对象, 将其按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各62例。对照组患者采用卡培他滨与奥沙利铂治疗, 观察组患者采用替吉奥与奥沙利铂治疗, 观察并比较2组患者临床疗效、不良反应、生存率、肿瘤标志物水平及血清ESM-1、IGFBP3水平。**结果** 所有治疗疗程结束后, 观察组缓解率为41.94%, 显著高于对照组(25.81%,  $\chi^2=4.409$ ,  $P<0.05$ ); 观察组与对照组的MMP-2、MMP-9、CA125与CEA较治疗前均显著降低( $P<0.05$ ), 且观察组指标水平低于对照组( $P<0.05$ ); 与治疗前相比, 治疗后2组血清ESM-1水平明显降低( $P<0.05$ ), 而IGFBP3水平明显升高( $P<0.05$ ), 且观察组较对照组更明显( $P<0.05$ )。不良反应方面, 观察组患者发生呕吐腹泻的概率显著低于对照组( $P<0.05$ ), 观察组患者24个月的生存率为51.60%, 显著高于对照组(33.87%); **结论** 替吉奥联合奥沙利铂对老年中晚期胃癌患者有较好治疗作用, 可降低血清ESM-1水平, 升高血清IGFBP3水平, 提高患者生存期且不良反应较低。该疗法安全可靠, 值得推广。

**关键词:** 替吉奥; 胃癌; 内皮细胞特异性分子-1; 胰岛素样生长因子结合蛋白3

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)17-2138-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.017

引用本文: 胡波, 徐颖, 朱琰琰. 替吉奥联合奥沙利铂治疗中晚期老年胃癌的疗效及其对血清ESM-1、IGFBP3表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2138-2142.

## Effects of Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules Combined with Oxaliplatin in the Treatment of Advanced Gastric Cancer in the Elderly Patients and Their Effect on Serum Level of ESM-1 and IGFBP3

HU Bo<sup>1a</sup>, XU Ying<sup>2\*</sup>, ZHU Yanyan<sup>1b</sup>(1.Henan Provincial People's Hospital, a.Medical Department, b.Cancer Center, Zhengzhou 450000, China; 2.Pharmacy Department, 988 Hospital, Joint Logistic Support Force, PLA, Zhengzhou 450000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the effects of Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules combined with oxaliplatin in the treatment of advanced gastric cancer in the elderly and their effects on serum levels of endothelial cell specific molecule-1(ESM-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP3). **METHODS** From April 2016 to October 2017, 124 elderly patients with advanced gastric cancer who were treated in Henan Provincial People's Hospital were selected as observation objects, and they were divided into control group and observation group according to the random number table method, with 62 cases each group. Patients in the control group were treated with capecitabine and oxaliplatin, while patients in the observation group were treated with Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules and oxaliplatin. The clinical efficacy, adverse reactions survival rate, tumor marker level and serum ESM-1 and IGFBP3 levels of the two groups were observed and compared. **RESULTS** After all treatment courses, the remission rate of the observation group was 41.94%, which was significantly higher than that of the control group (25.81%). MMP-2, MMP-9, CA125 and CEA of the observation group and the control group were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ), and the index level of the observation group was lower than that of the control group ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the serum ESM-1 level of 2 groups after treatment was significantly reduced ( $P<0.05$ ), while IGFBP3 level was significantly increased ( $P<0.05$ ), and the observation group was more obvious than the control group. As for adverse reactions, the incidence of vomiting and diarrhea in the observation group was significantly lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). The 24-month survival rates of the observation group was 51.60%, which was significantly higher than that of control group (33.87%). **CONCLUSION** Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules combined with oxaliplatin has a good therapeutic effect on elderly patients with advanced gastric cancer, which can reduce the serum ESM-1 level, increase the serum IGFBP3 level, and improve the survival of patients with low adverse reactions. The therapy is safe and reliable, and worth promoting.

**KEYWORDS:** Gimeracil and Oteracil Potassium Capsules; gastric cancer; ESM-1; IGFBP3

基金项目: 河南省医学科技计划攻关计划项目(201702161)

作者简介: 胡波, 男, 硕士, 副主任医师 Tel: 18537148209 E-mail: Hubobobih@163.com \*通信作者: 徐颖, 女, 主管药师 Tel: 18697326930 E-mail: 172315852@qq.com

胃癌为消化系统恶性肿瘤,早期无明显症状,多发于中老年男性,且发病有地域性差异,发病率居于我国第2位<sup>[1-2]</sup>。胃癌由于早期症状不明显常被忽视,确诊时已为中晚期,此时胃癌的手术治疗成功率仅为20%,因此化疗方案为目前治疗中普遍采用的治疗方法。目前常用的化疗药物包括氟尿嘧啶类、铂类、紫杉醇类及拓扑异构酶抑制剂类等,临床治疗中常选择2~3种药物联用的治疗方案,但部分治疗方案不良反应较严重,患者依从性差<sup>[3-4]</sup>。本研究采取新型氟尿嘧啶类化疗药物替吉奥联合第3代铂类抗癌药奥沙利铂的治疗方案,对老年胃癌患者进行治疗,并结合对患者血清内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1, ESM-1)及胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3)的检测,进一步探索该方案治疗中晚期胃癌的作用机制,为胃癌的临床治疗提供数据支持。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取2016年4月—2017年10月河南省人民医院收治的124例中晚期老年胃癌患者为观察对象,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组62例。所有患者均经卫生部颁布的《胃癌诊疗规范》中的诊断标准确诊为胃癌<sup>[5]</sup>。其中男68例,女56例,对照组患者年龄62~74岁,平均年龄(68.37±4.11)岁,胃癌分期:IIA期21例,II B期17例,IIIA期12例,IIIB期8例,IIIC期4例;观察组患者年龄61~76岁,平均年龄(69.92±3.24)岁,胃癌分期:IIA期21例,II B期16例,IIIA期14例,IIIB期8例,IIIC期3例。2组患者一般资料经检验均无统计学差异,具有可比性,研究方案经医院伦理委员会审核批准(编号:KY-2016-03),所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 纳入和排除标准

纳入标准:经临床症状、CT或MRI检查及病理检查符合胃癌诊断标准<sup>[5]</sup>;年龄60~80岁;胃癌分期II~III期;所有患者均同意本研究采用的化疗方案,并签署知情同意书。

排除标准:消化道溃疡或出血的患者;合并患有严重的心脏、脑部疾病患者;肝、肾等脏器功能受损患者;精神疾病患者;治疗过程中病情恶化或发现其他严重疾病,需采用其他治疗手段干预的患者;依从性差,不签署知情同意书的患者。

## 1.3 治疗方法

对照组患者采用卡培他滨与奥沙利铂治疗,其中卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20073024),早晚餐后30 min各用药1次,每次口服1250 mg·m<sup>-2</sup>,连续用药2周后停药恢复1周,3周为1个疗程。奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20093487),按剂量85 mg·m<sup>-2</sup>缓慢滴注3 h,第1天,2周1个疗程,根据患者情况治疗4~6疗程;观察组患者采用替吉奥与奥沙利铂治疗,其中替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司,国药准字H20100150)早晚餐后30 min各用药1次。根据患者体表面积计算给药剂量:体表面积<1.25 m<sup>2</sup>,每次口服40 mg,体表面积为1.25~1.5 m<sup>2</sup>,每次口服50 mg,体表面积>1.5 m<sup>2</sup>的患者每次口服60 mg。连续用药2周后停药恢复1周,3周为1个疗程。奥沙利铂用药方式与对照组相同,根据患者情况治疗4~6疗程。

### 1.4 观察指标

1.4.1 2组患者化疗效果评价 化疗疗效评价标准分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。其中,CR患者可见病灶完全消失;PR患者肿瘤最大径缩小≥30%;PD患者肿瘤最大径增加≥20%或出现新病灶;SD患者介于PR和PD之间。

缓解率=(CR+PR)/本组患者总数×100%;

总有效率=(CR+PR+SD)/本组患者总数×100%。

1.4.2 2组患者的不良反应 化疗不良反应分为骨髓抑制、肝功能损伤、肾功能损伤、脱发及呕吐腹泻。统计2组患者治疗过程中发生的不良反应例数。

1.4.3 2组患者治疗前后肿瘤标志物检测 2组患者于治疗前与所有化疗疗程结束后1 d抽取清晨空腹外周静脉血,采用长沙湘锐离心机以3000 r·min<sup>-1</sup>速度离心10 min,取上层血清,-80℃条件下保存,检测肿瘤标志物及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)水平。肿瘤标志物包括癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)及糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125);MMPs包括基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9),其中CEA检测采用赛默飞电化学发光仪检测,MMP-2、MMP-9及CA125检测采用ELISA法,所有操作均严格遵循说明书进行,试剂盒均来自上海酶联生物科技有限公司。

**1.4.4 患者血清 ESM-1 及 IGFBP3 水平检测** 分别于患者入组时及所有治疗疗程结束后 1 d 抽取患者空腹肘静脉血约 5 mL, 赛默飞离心机以 3 000 r·min<sup>-1</sup>速度离心 12 min, 取上层血清, -70 °C 条件下保存, 采用 ELISA 法对血清 ESM-1 及 IGFBP3 水平进行检测, ESM-1 试剂盒购自上海将来实业股份有限公司, IGFBP3 试剂盒购自南京卡米洛生物工程有限公司。

### 1.5 统计学分析

数据处理采用 SPSS 19.0 统计软件, 计数资料以率[n(%)]的形式表示, 疗效比较采用秩和检验; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 比较采用配对资料 *t* 检验或独立资料 *t* 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者化疗疗效评价

治疗结束后 2 组患者 4, 5, 6 疗程病例数无统计学差异(观察组分别为 41, 16, 5 例; 对照组分别为 43, 15, 4 例)。其中, 观察组缓解率为 41.94%, 显著高于对照组(25.81%, *P*<0.05); 观察组总有效率为 90.32%, 对照组为 80.84%, 二者无统计学差异, 结果见表 1。

### 2.2 2 组患者不良反应评价

治疗过程中, 观察组患者发生呕吐腹泻的概率显著低于对照组(*P*<0.05), 2 组患者其余不良反应的发生率无统计学差异。对于不良反应程度的评价采用了 CTCAE 分级描述, 随着程度严重性的增加分为 I~IV 级, 根据患者自述与血液学检测进

行分级, 评价结果表明, 患者除呕吐腹泻外的不良反应程度基本一致, 观察组患者呕吐腹泻程度轻于对照组, 结果见表 2。

表 1 2 组患者化疗疗效比较( $\bar{x} \pm s, n=62$ )

Tab. 1 Comparison of the efficacy of chemotherapy between the two groups( $\bar{x} \pm s, n=62$ )

组别	CR	PR	SD	PD	缓解	总有效率
观察组	2(3.23)	24(38.71)	30(48.39)	6(9.68)	26(41.94)	56(90.32)
对照组	1(1.61)	14(22.58)	35(56.45)	12(19.35)	15(25.81)	50(80.84)
$\chi^2$ 值					4.409	2.340
<i>P</i> 值					0.036	0.126

### 2.3 2 组患者治疗前后肿瘤标志物比较

治疗前 2 组患者各标志物指标水平均无统计学差异, 所有治疗疗程结束后, 观察组与对照组的 MMP-2、MMP-9、CA125 与 CEA 较治疗前均显著降低(*P*<0.05), 且观察组指标水平低于对照组(*P*<0.05), 结果见表 3。

### 2.4 2 组患者血清 ESM-1 及 IGFBP3 水平比较

治疗前 2 组患者血清 ESM-1 及 IGFBP3 水平的比较均无统计学差异, 所有治疗疗程结束后, 观察组与对照组的 ESM-1 明显降低而 IGFBP3 明显升高(*P*<0.05), 且观察组 ESM-1 及 IGFBP3 水平优于对照组(*P*<0.05), 结果见表 4。

### 2.5 2 组患者生存期分析

观察组患者 24 个月的生存率为 51.60%(32/62), 对照组患者 24 个月时生存率为 33.87%(21/62)。观察组患者生存率显著高于对照组, 且 2 组患者生存期差异存在显著意义(*P* = 0.031), 结果见图 1。

表 2 2 组患者不良反应比较

Tab. 2 Comparison of adverse reactions between the two groups

不良反应	观察组						对照组					
	I 级/n	II 级/n	III 级/n	IV 级/n	I-IV 级/%	III-IV 级/%	I 级/n	II 级/n	III 级/n	IV 级/n	I-IV 级/%	III-IV 级/%
肝功能损伤	2	0	0	0	3.23	0.00	2	1	0	0	4.84	0.00
肾功能损伤	1	0	0	0	1.61	0.00	2	0	0	0	3.23	0.00
脱发	1	1	0	0	3.23	0.00	3	1	0	0	6.45	0.00
骨髓抑制	7	4	4	0	24.19	6.45	9	6	5	0	32.26	8.06
呕吐腹泻	13	9	7	0	46.77	11.29	13	17	14	2	74.19	25.81

表 3 2 组患者治疗前后肿瘤标志物比较( $\bar{x} \pm s, n=62$ )

Tab. 3 Comparison on tumor markers indexes between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, n=62$ )

组别	MMP-2/ng·L <sup>-1</sup>		MMP-9/ng·L <sup>-1</sup>		CA125/KU·L <sup>-1</sup>		CEA/ng·mL <sup>-1</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4 924.37±1 032.20	3 826.77±813.17 <sup>1)2)</sup>	2 587.62±491.14	1 762.18±363.11 <sup>1)2)</sup>	58.37±13.20	28.77±6.17 <sup>1)2)</sup>	45.62±8.14	8.18±4.11 <sup>1)2)</sup>
对照组	4 894.75±1 113.14	4 310.95±862.35 <sup>1)</sup>	2 652.56±521.10	2 073.06±315.23 <sup>1)</sup>	61.35±15.34	37.15±7.35 <sup>1)</sup>	46.56±9.10	16.76±3.23 <sup>1)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup>*P*<0.05; 与对照组比较, <sup>2)</sup>*P*<0.05。

Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup>*P*<0.05; compared with control group, <sup>2)</sup>*P*<0.05.

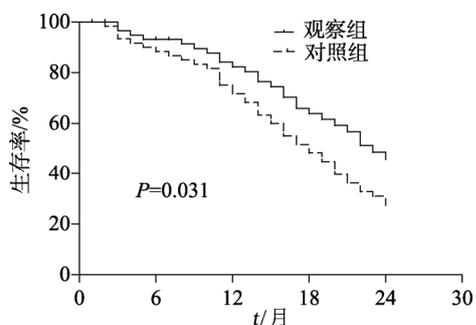


图1 2组患者总生存率  
Fig. 1 Overall survival of patients in 2 groups

表4 2组患者血清ESM-1及IGFBP3水平比较( $\bar{x} \pm s, n=62$ )

Tab. 4 Comparison of serum levels of ESM-1 and IGFBP3 between patients in the two groups( $\bar{x} \pm s, n=62$ )

组别	ESM-1/ng·mL <sup>-1</sup>		IGFBP3/μg·mL <sup>-1</sup>	
	入组时	治疗后	入组时	治疗后
观察组	1.37±0.65	0.84±0.32 <sup>1)2)</sup>	3.62±0.24	6.18±1.11 <sup>1)2)</sup>
对照组	1.24±0.54	1.07±0.27 <sup>1)</sup>	3.56±0.30	4.98±1.35 <sup>1)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; 与对照组比较, <sup>2)</sup> $P<0.05$ 。  
Note: Compared with before treatment, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; compared with control group, <sup>2)</sup> $P<0.05$ .

### 3 讨论

胃癌为常见的恶性消化系统肿瘤,在我国发病率较高。因其早期症状与胃炎、胃溃疡较为相似,易被患者忽视<sup>[6]</sup>。>80%的患者确诊时已为晚期,此时手术治疗的成功率较低,加之老年患者手术风险较高,因此临床针对老年中晚期胃癌患者的治疗多以化疗药物为主,主要包括氟尿嘧啶类、铂类、紫杉醇类及拓扑异构酶抑制剂类等<sup>[7-8]</sup>,临床治疗中常选择2~3种药物联用的治疗方案,但部分治疗方案不良反应明显,患者生存期较低,因此有必要寻找更为安全有效的治疗方案。

奥沙利铂为第3代铂类抗癌药物,是一种广谱抗癌药物,较顺铂更适宜治疗消化道癌症,且不良反应更低,铂原子能够与DNA快速结合,并与DNA形成交叉联结,拮抗细胞的复制和转录<sup>[9-10]</sup>。替吉奥为氟尿嘧啶类口服抗癌剂,是由吉美嘧啶氟、尿嘧啶前体替加氟及奥替拉西钾组成的复合抗癌制剂,具有生物利用度好,作用时间长,安全性高,患者耐受情况良好的特点<sup>[11-12]</sup>。本研究采用二者联合治疗的方案,并与目前对于晚期胃癌已有较好治疗效果的卡培他滨与奥沙利铂治疗方案比较,以期寻找更加安全有效的治疗方案,进一步通过对患者治疗前后肿瘤标志物水平及血清ESM-1、IGFBP3水平的检测,探索替吉奥联合奥沙利铂治疗老年胃癌的作用机制。

治疗疗程结束后,观察组缓解率为41.94%,显著高于对照组( $\chi^2=4.409, P<0.05$ );观察组总有效率为90.32%,对照组为80.84%,二者无统计学差异( $\chi^2=2.340, P>0.05$ ),表明2种治疗方法的疗效相当,但替吉奥联合奥沙利铂对胃癌有更好的缓解作用。比较2组患者的不良反应发生情况,观察组患者出现呕吐腹泻的概率与严重程度低于对照组,其余不良反应如脱发、骨髓抑制发生的情况相近,证实了胃癌患者对于替吉奥联合奥沙利铂治疗方案较卡培他滨联合奥沙利铂治疗方案的胃肠道反应较低,耐受性更好。这可能由于替吉奥中的奥替拉西钾分布在小肠<sup>[13]</sup>,能够抑制肠黏膜细胞中乳清酸磷酸核糖转移酶,从而阻断5-Fu磷酸化过程,保护患者胃黏膜,减轻对消化道的刺激。此外,对比2组患者的生存期,观察组患者6, 12, 24个月的生存期均高于对照组,其中观察组患者24个月的生存率为51.60%(32/62),对照组为33.87%(21/62),2组患者的生存期差异存在显著意义( $P<0.05$ ),表明替吉奥联合奥沙利铂对胃癌患者的治疗作用更为持久,能显著延长患者生存期。

结合文献进一步比较2组患者的胃癌相关检测指标,选取了与肿瘤细胞浸润与转移最为相关的MMP-2、MMP-9<sup>[14]</sup>及恶性肿瘤与胃癌特异性标志物CEA与CA125<sup>[15]</sup>进行检测。所有疗程结束后,观察组与对照组的MMP-2、MMP-9、CA125与CEA较治疗前均显著降低( $P<0.05$ ),且观察组指标水平低于对照组( $P<0.05$ ),表明替吉奥联合奥沙利铂能够更好地抑制肿瘤细胞的侵袭与转移,该方案能更好地缓解并控制肿瘤的发展。

ESM-1为近年来发现与癌症预后相关的标志物<sup>[16]</sup>,且与血管生成密切相关。所有疗程结束后,观察组与对照组的ESM-1均明显降低且观察组ESM-1水平显著低于对照组( $P<0.05$ ),表明替吉奥联合奥沙利铂能通过降低胃癌患者血清ESM-1表达水平,从而抑制肿瘤区域新血管的生成,减少癌细胞扩散,从而控制癌症发展,实现较好的治疗效果。此外,本研究还选取了患者治疗前后血清IGFBP3的表达水平进行评价。IGFBP3<sup>[17]</sup>具有调节肿瘤细胞生长的作用,与肿瘤细胞的增殖、死亡密切相关,同时,IGFBP3也是胃癌的肿瘤标志物,与肿瘤的大小、分期及转移均有密切联系<sup>[18]</sup>。治疗结束后,观察组与对照组

的 IGFBP3 均明显升高,且观察组 ESM-1 水平优于对照组( $P<0.05$ ),表明替吉奥联合奥沙利铂能够通过提高 IGFBP3 水平控制肿瘤的转移与发展,提高患者生存期。

综上所述,替吉奥联合奥沙利铂对中晚期老年胃癌患者有较好治疗作用,可通过降低血清 ESM-1 水平,升高血清 IGFBP3 水平控制肿瘤的发展,提高患者生存期且不良反应较低。该疗法安全可靠,值得临床推广。

## REFERENCES

- [1] JOU E, RAJDEV L. Current and emerging therapies in unresectable and recurrent gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(20): 4812-4823.
- [2] ZHENG X, SONG X, SHAO Y, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in gastric cancer: A meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 57386-57398.
- [3] 毛云飞, 赵于飞, 胡芑, 等. 奥沙利铂+卡培他滨联合放疗治疗胃癌术后局部复发临床疗效观察[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(11): 161-162, 164.
- [4] 马骥, 徐芳. 益气解毒法联合 FOLFOX4 方案对老年胃癌近期疗效及对胃蛋白酶原、T 淋巴细胞亚群、CA-724、CA-199 和 CEA 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(21): 5231-5234.
- [5] 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011 年版)[J]. *中国医学前沿杂志:电子版*, 2012, 4(5): 62-71.
- [6] NIKBAKHS N, SADEGHI M V, RAMZANI E, et al. Efficacy of olanzapine in symptom relief and quality of life in gastric cancer patients receiving chemotherapy [J]. *J Res Med Sci*, 2016(21): 88.
- [7] MA J, SHEN H, KAPESA L, et al. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(5): 2959-2964.
- [8] LI X, CAI H, ZHENG W, et al. An individualized prognostic signature for gastric cancer patients treated with 5-Fluorouracil-based chemotherapy and distinct multi-omics characteristics of prognostic groups [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 8743-8755.
- [9] 张立红. 紫杉醇联合替吉奥与奥沙利铂联合替吉奥用于胃癌术后辅助化疗的临床疗效对比[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(22): 170-171.
- [10] BO D F, HU X F. Clinical study of S-1 plus oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line treatment for elderly patients with advanced gastric cancer[J]. *J Int Transl Med*, 2015, 3(4): 238-242.
- [11] YAN J. Application of Tiggio Capsule in the treatment of elderly patients with advanced gastric cancer [J]. *China Health Standard Management*, 2019, 10(18): 83-85.
- [12] GUO S Y. Study on effect of tegafur gimeracil and oteracil porassium capsules and cisplatin injection in the treatment of advanced gastric cancer [J]. *Chin J Mod Drug Appl(中国现代药物应用)*, 2019, 13(18): 32-33.
- [13] WANG C, ZHU W, WANG F, et al. The effect and safety analysis of S-1 and oxaliplatin on serum tumor markers in patients with advanced gastric cancer [J]. *J Clin and Exp Med*, 2018, 17(15): 1630-1633.
- [14] LEE L Y, WU C M, WANG C C, et al. Expression of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 in gastric cancer and their relation to claudin-4 expression [J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23(5): 515-521.
- [15] SHEN M, WANG H, WEI K, et al. Five common tumor biomarkers and CEA for diagnosing early gastric cancer: A protocol for a network meta-analysis of diagnostic test accuracy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(19): e0577.
- [16] 刘晖杰. 胃癌患者中血清内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)水平及与预后的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(7): 1207, 1209.
- [17] XUE M, FANG Y, SUN G, et al. IGFBP3, a transcriptional target of homeobox D10, is correlated with the prognosis of gastric cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81423.
- [18] TAS F, KARABULUT S, ERTURK K, et al. Clinical significance of serum leptin level in patients with gastric cancer [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(4): 3125-3132.

收稿日期: 2019-12-28

(本文责编: 蔡珊珊)