

- [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(15):1~14
- [7] Lemme-Dumit JM, Polti MA, Perdigon G, et al. Probiotic bacteria cell walls stimulate the activity of the intestinal epithelial cells and macrophage functionality [J]. *Benef Microbes*, 2018, 9(1):153~164.
- [8] 张冰,王艳玲,李炳庆,等.四联疗法联合益生菌治疗幽门螺杆菌疗效观察[J].*河北医学*,2017,23(4):613~616.
- [9] Van Baal MC, van Rens MJ, Geven CB, et al. Association between probiotics and enteral nutrition in an experimental acute pancreatitis model in rats[J]. *Pancreatology*, 2014, 14(6):470~477.

【文章编号】1006-6233(2019)11-1798-05

## 同步放化疗治疗中晚期食管癌的疗效及对血清 TGF-β1 IGF-1 和预后的影响

王 鹏, 申文豪, 黄俊星, 戴圣斌, 肖淑珺, 孙光志

(江苏省泰州市人民医院, 江苏 泰州 225300)

**【摘要】目的:**分析同步放化疗治疗中晚期食管癌的疗效及其对其血清转化生长因子-β1(TGF-β1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和预后的影响。**方法:**选取我院2016年6月至2018年1月收治的中晚期食管癌患者98例,根据随机数字表法分为对照组(55例)和研究组(43例),对照组采用序贯放化疗,研究组采用同步放化疗,比较两组临床疗效,血清TGF-β1、IGF-1水平,安全性发生情况,生存情况。**结果:**研究组客观缓解率高于对照组,有统计学差异(79.09% vs 51.18%  $P < 0.05$ )。治疗后,两组血清TGF-β1、IGF-1水平均下降,研究组低于对照组[(139.09±14.29) vs (285.71±36.10) mg/L、(55.43±6.75) vs (80.21±10.43) μg/L,  $P < 0.05$ ]。研究组恶心、呕吐,白细胞下降率高于对照组(67.72% vs 86.04%、20.00% vs 39.53%,  $P < 0.05$ ),两组放射性食管炎、转氨酶上升率比较无统计学差异(9.09% vs 13.95%、5.45% vs 9.30%,  $P > 0.05$ )。随访期间,研究组中位生存时间长于对照组[26.8(95%CI:23.585~30.089)月 vs 23.0(95%CI:20.142~25.895)月,  $P < 0.05$ ]。**结论:**同步放化疗治疗中晚期食管癌具有良好的疗效,可降低血清TGF-β1、IGF-1水平,延长患者生存时间,毒副作用可耐受。

**【关键词】** 中晚期食管癌; 同步放化疗; 转化生长因子-β1; 胰岛素样生长因子-1

**【文献标识码】** A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.11.010

## Effect of Concurrent Chemoradiotherapy and Radiotherapy on Serum TGF-beta 1 IGF-1 and Prognosis of Advanced Esophageal Cancer

WANG Peng, SHEN Wenhao, HUANG Junxing, et al  
(Taizhou People's Hospital, Jiangsu Taizhou 225300, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the efficacy of concurrent chemoradiotherapy in the treatment of advanced esophageal cancer and its influences on serum transforming growth factor-1 (TGF-β1), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and prognosis. **Methods:** 98 patients from June 2016 to January 2018 with advanced esophageal cancer were divided into 55 control group and 43 research group according to the random number table method. The control group was treated with sequential chemoradiotherapy, and the research group was treated with concurrent chemoradiotherapy. **Results:** The objective remission rate of the study group was higher than that of the control group (79.09% vs 51.18%  $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum TGF-beta 1 and IGF-1 in both groups decreased, and the levels of serum TGF-beta 1 and IGF-1 in the study group were lower than those in the control group [(139.09±14.29) vs (285.71±36.10) mg/L, (55.43±6.75) vs (80.21±10.43) μg/L,  $P < 0.05$ ]. The rate of nausea, vomiting and leukocyte decrease in the study group was higher than that in the control group (67.72% vs 86.04%, 20.00% vs 39.53%,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the rate of radioesophagitis and transaminase increase between the two groups

【基金项目】江苏省卫生计生委科研课题,(编号:H201552);江苏省泰州市科技支撑计划(社会发展)项目,(编号:SSF20170215)

【通讯作者】孙光志

(9.09% vs 13.95%, 5.45% vs 9.30%,  $P > 0.05$ ). During the follow-up period, the median survival time of the study group was longer than that of the control group [26.8 (95% CI: 23.585–30.089) months vs 23.0 (95% CI: 20.142–25.895) months,  $P < 0.05$ ]. **Conclusion:** Concurrent chemoradiotherapy has a good effect in the treatment of advanced esophageal cancer. It can reduce the levels of serum TGF- $\beta$ 1 and IGF-1, prolong the survival time of patients, and tolerate the toxicity and side effects.

**【Key words】** Advanced esophageal cancer; Concurrent chemoradiotherapy; Transforming growth factor-1; Insulin-like growth factor-1

食管癌为消化道的常见肿瘤,发病隐匿,恶性程度较高,早期缺乏特异性症状,大部分患者确诊时已进展至中晚期,容易发生远处器官转移,失去手术根治性切除的可能性,生存期短,预后不甚理想。放疗、化疗是中晚期食管癌的重要治疗手段,相关研究发现<sup>[1]</sup>,单纯放疗仅对局部病灶有效,单纯化疗则难以控制体积较大的局部肿瘤组织,5年生存率相对较低。临床经过大量试验得出放化疗联合是此类患者的有效治疗方式,但临床有关放化疗的形式尚存争议,有关研究认为<sup>[2]</sup>,同步放化疗较序贯放化疗在提高近期疗效和远期生存率上有一定优势,但也有研究表明<sup>[3]</sup>,二者局部控制率和总生存率相似,且同步放疗可一定程度的加重毒副反应。近年来研究报道<sup>[4]</sup>,肿瘤的恶性生物学行为和多种细胞因子的异常表达有关,转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)具有多种细胞功能,在肿瘤发生、发展及凋亡中起到重要作用,可能为食管癌的疗效评价提供重要依据。本研究旨在分析同步放化疗治疗中晚期食管癌的疗效及其血清 TGF- $\beta$ 1、IGF-1 和预后的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**选择我院 2016 年 6 月至 2018 年 1 月收治的 98 例中晚期食管癌患者为研究对象,纳入标准:经病史、临床表现、血液检查、病理组织活检确诊为食管癌;拒绝手术或者无法进行手术;国际抗癌联盟(UICC)分期为 II~IV 期;有可测量病灶,客观的疗效评价指标;卡氏评分超过 70 分;病史、随访资料完整。排除标准:Karnofsky 功能状态(KPS)评分低于 60 分;预计生存期低于 3 个月;既往接受放化疗等治疗;金属物质过敏史;心电图、肝肾功能及血尿常规异常,无法耐受放化疗;妊娠或者哺乳阶段;本研究药物使用禁忌证。所有患者按随机数字表法分为对照组(55 例)和研究组(43 例)。对照组男 35 例,女 20 例;年龄 37~71 岁,平均(58.63 $\pm$ 8.41)岁;病灶直径 3~9cm,平均(5.13 $\pm$ 0.64)cm;UICC 分期 II 期 6 例、III 期 35 例、IV 期 14 例;原发灶位置:下段 8 例,中段 35 例,上段 12 例。研究组男 29 例,女 14 例;年龄 35~73 岁,平均(59.26 $\pm$ 7.33)岁;病灶直径 3~10cm,平均(5.16 $\pm$ 0.61)cm;UICC 分期 II 期 4 例、III 期 29 例、IV 期 10 例;原发灶位

置:下段 4 例,中段 32 例,上段 7 例。两组一般资料比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。

## 1.2 方法

**1.2.1 放疗:**所有患者均采用三维适形放疗,指导患者仰卧位,双手包头,用真空负压垫、立体定位框架固定,体表标记,增强 CT 扫描,用 CT 模拟定位,将 CT 图像传输至美国 CMS 计划系统。根据 CT 扫描图像,结合食管 X 线片和胃镜检查记录勾画靶区,采用 3~5 个适形共面射野,用 15MV-X 射线照射,DT60~65Gy,每次 2Gy,每天 1 次,每周 5d。

**1.2.2 化疗:**静脉滴注 20mg/m<sup>2</sup> 顺铂(批号:20120912,规格:6mL:30mg/支,厂家:江苏豪森药业集团有限公司),每周期第 1~5 天;静脉滴注 500mg/m<sup>2</sup> 氟尿嘧啶(批号:20121208,规格:10mL:0.25g,厂家:上海旭东海普药业有限公司),每周期第 1~5 天。1 个周期为 28d,总共 4 个周期。对照组进行序贯放化疗,放射治疗结束后 3 周再进行化疗;研究组采用同步放化疗,于放疗第 1 天开始进行化疗。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效分析:**于治疗结束进行疗效评价,完全缓解:病灶全部消失,同时维持时间超过 1 个月;部分缓解:可见肿瘤病灶缩小超过 50%,无新病灶出现,无其他病灶增大,且维持时间超过 1 个月;疾病稳定:可见肿瘤病灶增大低于 25%或者缩小低于 50%,无新病灶出现,且维持时间超过 1 个月;疾病进展:可见肿瘤病灶增大超过 20%或者可见新发病灶,客观缓解率=完全缓解率+部分缓解率。

**1.3.2 血液指标:**于治疗前后采集患者 4mL 空腹外周静脉血,常规分离血清,将上清液保存在-20 $^{\circ}$ C 低温箱中待检。采用酶联免疫法测定血清 TGF- $\beta$ 1、IGF-1 水平。

**1.3.3 毒副反应评价:**用药期间对血尿常规、肝肾功能等进行定期检查,并依据世界卫生组织拟定的不良反应评价标准评估毒副反应。

**1.3.4 随访情况:**所有患者均根据住院或门诊复查、电话随访等方式进行为期 3 年的随访,所有患者均进行有效随访,随访率 100%。

**1.4 统计学分析:**选用 SPSS18.0 软件统计分析。计

量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,行t检验;计数资料用(%)表示,行 $\chi^2$ 检验;用Kaplan-Meier法绘制生存曲线;用Log-rank检验比较生存率。以 $P<0.05$ ,表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 两组临床疗效比较:研究组客观缓解率高于对照组(79.09% vs 51.18%,  $P<0.05$ ),见表1。

表1 两组临床疗效比较 n(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	客观缓解率
对照组	55	0(0.00)	32(58.18)	18(32.73)	5(9.09)	32(58.18)
研究组	43	0(0.00)	34(79.07)	4(9.30)	5(11.63)	34(79.07)
$\chi^2$						4.788
P						0.029

**2.2** 两组治疗前后血清TGF- $\beta$ 1、IGF-1水平比较:治疗前,两组血清TGF- $\beta$ 1、IGF-1水平比较无统计学差异( $P>0.05$ );治疗后,两组血清TGF- $\beta$ 1、IGF-1水平

均下降,研究组低于对照组,有统计学差异( $P<0.05$ ),见表2。

表2 两组治疗前后血清TGF- $\beta$ 1、IGF-1水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TGF- $\beta$ 1(mg/L)		IGF-1( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55	803.11 $\pm$ 105.72	285.71 $\pm$ 36.10	282.96 $\pm$ 30.90	80.21 $\pm$ 10.43
研究组	43	833.75 $\pm$ 99.85	139.09 $\pm$ 14.29	271.15 $\pm$ 35.27	55.43 $\pm$ 6.75
t		1.459	25.116	1.764	13.515
P		0.148	0.000	0.081	0.000

**2.3** 两组安全性发生情况比较:研究组恶心、呕吐,白细胞下降率高于对照组( $P<0.05$ ),两组放射性食管

炎、转氨酶上升率比较无统计学差异( $P>0.05$ ),见表3。

表3 两组安全性发生情况比较 n(%)

毒副反应	对照组(n=55)			总不良 反应率	研究组(n=43)			总不良 反应率	$\chi^2$	P
	I度	II度	III度		I度	II度	III度			
恶心、呕吐	12(21.81)	17(30.90)	8(14.54)	37(67.27)	10(23.25)	20(46.51)	7(16.27)	37(86.04)	4.599	0.032
白细胞下降	6(10.90)	3(5.45)	2(3.63)	11(20.00)	9(20.93)	5(11.62)	3(6.97)	17(39.53)	4.513	0.034
放射性食管炎	2(3.63)	2(3.63)	1(2.82)	5(9.09)	2(4.65)	3(6.97)	1(2.32)	6(13.95)	0.573	0.449
转氨酶上升	1(1.81)	2(3.63)	0(0.00)	3(5.45)	2(4.65)	2(4.65)	0(0.00)	4(9.30)	0.539	0.463

**2.4** 两组生存情况分析:随访期间,对照组1年有39生存、2年有32例生存、3年有16例生存,中位生存时间为23.0(95%CI:20.142~25.895)月;研究组患者1年有35例生存,2年有29例生存,3年22例生存,中

位生存时间为26.8(95%CI:23.585~30.089)月,两组生存情况比较有统计学差异( $\chi^2=4.002$ ,  $P=0.045$ ),见图1。

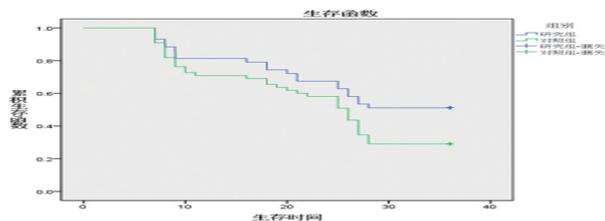


图1 两组中晚期食管癌患者的生存曲线图

### 3 讨论

食管癌是明显危及患者健康及生命安全的肿瘤之一,近年来,随着人们生活方式的改变,食管癌的发生率呈上升趋势<sup>[5]</sup>。食管癌的恶性程度高、侵袭性强,容易侵犯其他组织器官,预后不甚理想。手术是早期食管癌的首选治疗手段,但多数中晚期食管癌患者存在一定程度的远处转移,无法通过手术治疗。

国外研究表明<sup>[6]</sup>,中晚期食管癌的治疗模式不宜单一化,目前针对其治疗尚无最佳的标准方案,多学科综合治疗为临床公认的治疗手段。放化疗联合用于中晚期食管癌的疗效已得到多个研究证实,放化疗相互作用的可能机制为化疗药物可抑制肿瘤细胞对放射损伤的修复,增加放射线对细胞的作用,弥补局部放疗的局限性<sup>[7]</sup>。另外化疗药物又可减小肿瘤负荷,促进肿瘤细胞的再氧合,增加肿瘤放射敏感性,并可抑制放疗后肿瘤细胞潜在的损伤修复及亚致死性损伤作用<sup>[8]</sup>。此外化疗药物还可选择性作用于乏氧细胞,弥补乏氧细胞对放射线抗拒的不足。目前国内联合放化疗治疗中晚期食管癌主要分为序贯或同步放化疗,有研究认为<sup>[9]</sup>,同步放化疗的效果较序贯放化疗明显。本研究结果显示,同步放化疗组客观缓解率较序贯放化疗组高,可能是序贯放疗后食管血管床和淋巴管长时间闭塞,导致瘤体周围组织出现纤维化,降低瘤体局部组织化学药物成分,影响化疗药物效果,同步放化疗较序贯放化疗的治疗时间相对较短,因此可减少此现象的发生,从而更好的发挥抗肿瘤作用。

食管癌的发生发展受到多种因素的影响,近年来有研究报道,细胞因子在其发病中有重要作用。TGF- $\beta$ 1为多功能细胞因子,可通过旁分泌或自分泌作用促进血管生成,利于肿瘤生长、侵袭及转移,调控胞外基质金属蛋白酶,诱导肿瘤发展,另外其异常表达可引起肿瘤微环境改变,进一步促进肿瘤细胞增殖及肿瘤发展。IGF-1为细胞增殖调控因子,和机体细胞增殖分化、组织修复等生理活动有关,能够抑制肿瘤细胞凋亡,参与恶性肿瘤的发生及发展。已有研究表明<sup>[10]</sup>,TGF- $\beta$ 1、IGF-1可作为食管癌疗效及预后预测的重要指标。本研究结果显示,治疗前两组TGF- $\beta$ 1、IGF-1水平相对较高,表明其可能参与食管癌发病,治疗后同

步放化疗组以上指标下降更明显,说明其可通过抑制TGF- $\beta$ 1、IGF-1表达,促进肿瘤病灶的吸收,考虑与同步放化疗更能有效减小肿瘤负荷,从而提高疗效。

杨健荃等<sup>[11]</sup>对同步放化疗治疗中晚期食管癌的研究发现,同步放化疗患者恶心、呕吐,白细胞下降率发生率较序贯放化疗组高,二者放射性食管炎、转氨酶上升发生率相似,和本研究结果相近。两组患者放化疗所致副反应均可耐受,经相关对症处理后均得到有效缓解,未影响治疗进程。且同步放化疗患者随访生存率相对较高,说明其在提高患者生存率、延长中位生存时间上有一定优势。

综上所述,同步放化疗治疗中晚期食管癌具有良好的疗效,可降低血清TGF- $\beta$ 1、IGF-1水平,延长患者生存时间,毒副作用可耐受。但本研究存在研究时间较短,样本量较小等不足,可延长研究时间、加大样本数量的深入研究。

### 【参考文献】

- [1] Hamai Y, Emi M, Ibuki Y, Murakami Y, et al. Early recurrence and cancer death after trimodal therapy for esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(3): 1433~1440.
- [2] 杨燕, 李建成, 王胜强, 等. 同步放化疗与序贯放化疗治疗中晚期食管癌的临床观察[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2018, 23(3): 251~254.
- [3] 柯军, 路达, 成国建. 同步放化疗与序贯放化疗对晚期食管癌的临床疗效分析[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(12): 1495~1498.
- [4] 张娟, 曹婷婷. 食管癌患者血清血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子-1表达及其与临床病理特征的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(7): 1152~1155.
- [5] Ising MS, Marino K, Trivedi JR, et al. Influence of neoadjuvant radiation dose on patients undergoing esophagectomy and survival in locally advanced esophageal cancer[J]. *Gastrointest Surg*, 2019, 23(4): 670~678.
- [6] Katano A, Yamashita H, Nakagawa K. Successful definitive concurrent chemoradiotherapy in a patient with esophageal cancer and Child-Pugh B cirrhosis of the liver[J]. *Cancer Res Ther*, 2019, 15(1): 255~257.
- [7] 潘险峰, 龙健. 同步放化疗联合治疗晚期食管癌临床探讨[J]. *河北医学*, 2015, 21(4): 615~617.
- [8] 武静, 任筱璐, 李波, 等. 食管癌同步放化疗与序贯放化疗的疗效分析[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(11): 1634~1636.
- [9] 马兆明, 刘桂荣, 邵艳, 等. 中晚期食管癌同步放化疗与序贯性放化疗疗效对比[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(3): 397~400.
- [10] D'Haene N, Le Mercier M, Salmon I, et al. SMAD4 mutation in small cell transformation of epidermal growth factor receptor mutated lung adenocarcinoma [J]. *Oncologist*,

2019, 24(1): 9~13.

管癌预后影响的 Meta 分析[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(4): 588~594.

[11] 杨健筌, 郭文, 李光明. 同步放化疗与序贯放化疗对食

【文章编号】1006-6233(2019)11-1802-04

## 西洛他唑联合前列腺素 E1 治疗早期 2 型糖尿病肾病疗效及对血清 CysC $\beta$ 2-MG 和尿蛋白的影响

孙 田

(陕西省核工业二一五医院内分泌科, 陕西 咸阳 712000)

**【摘要】目的:**分析西洛他唑与前列腺素 E1 联合治疗早期 2 型糖尿病肾病患者的临床疗效及其血清胱抑素 C (CysC)、 $\beta$ 2-微球蛋白 ( $\beta$ 2-MG) 和尿蛋白 (ALB) 的影响。**方法:**选取 2016 年 5 月至 2018 年 5 月我院收治的早期 2 型糖尿病肾病患者 90 例为研究对象, 随机分为观察组、对照组各 45 例, 对照组予以西洛他唑及其他常规药物治疗, 观察组在此基础上予以前列腺素 E1 治疗, 比较两组治疗有效率、治疗前后血清 CysC、 $\beta$ 2-MG、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平、肾功能 [ALB、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)] 及不良反应。**结果:**观察组治疗有效率 93.33% 明显高于对照组 75.56% ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组血清 CysC、 $\beta$ 2-MG、HbA1c 水平降低幅度大于对照组 ( $P < 0.05$ ); 治疗后观察组血清 ALB、Scr、BUN 水平降低幅度大于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组不良反应发生率 13.33%、8.88% 比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:**早期 2 型糖尿病肾病患者采用西洛他唑联合前列腺素 E1 治疗可明显提高临床疗效, 改善患者血清 CysC、 $\beta$ 2-MG 及肾功能, 且安全可靠, 值得在临床推广实践。

**【关键词】** 2 型糖尿病肾病; 西洛他唑; 前列腺素; CysC;  $\beta$ 2-MG; 尿蛋白

**【文献标识码】** A **【doi】**10.3969/j.issn.1006-6233.2019.11.011

## Clinical Efficacy of Cilostazol combined with Prostaglandin E1 in the treatment of Early Type 2 Diabetic Nephropathy and its Effects on Serum CysC beta 2-MG and Urinary Protein

SUN Tian

(215 Hospital of Nuclear Industry of Shaanxi Province,  
Shaanxi Xianyang 712000, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the clinical curative effect of cilostazol combined with prostaglandin E1 on early type 2 diabetic nephropathy and the influence on serum cystatin C (CysC),  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG) and urine protein (ALB). **Methods:** A total of 90 patients with early type 2 diabetic nephropathy who were admitted to the hospital during the period from May 2016 to May 2018 were selected as subjects. They were randomly divided into the observation group and the control group, 45 cases in each group. The control group was treated with cilostazol and other conventional drugs. On this basis, the observation group was treated with prostaglandin E1. The treatment response rate, levels of serum CysC,  $\beta$ 2-MG and glycosylated hemoglobin (HbA1c), renal function indexes [ALB, serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN)] before and after treatment and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The treatment response rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (93.33% vs 75.56%) ( $P < 0.05$ ). The decrease of levels of serum CysC,  $\beta$ 2-MG and HbA1c, ALB, Scr and BUN in the observation group was significantly larger than that in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (13.33% vs 8.88%) ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The treatment of early type 2 diabetic nephropathy patients with cilostazol combined with prostaglandin E1 can significantly improve the clinical efficacy, improve the serum CysC, beta 2-MG and renal function, and is safe and reliable, which is worthy of clinical promotion and practice.

【基金项目】陕西省卫生厅科研基金项目, (编号: 2014JM210453)