

ACEI/ARB类药物对晚期胃癌合并高血压患者预后的影响[△]

戚雅君^{1,2*}, 丁海樱², 杨国浓², 王增², 罗沛华^{1#}(1. 浙江大学药学院, 杭州 310058; 2. 浙江省肿瘤医院药剂科, 杭州 310022)

中图分类号 R735.2; R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4517-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.14

摘要 目的: 探讨血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)类药物对晚期胃癌合并高血压患者预后的影响。方法: 采用回顾性研究法, 收集2009年1月1日—2012年12月31日在浙江省肿瘤医院接受过至少2个周期含氟类药物的一线化疗方案, 且经组织学证实为Ⅲ~Ⅳ期胃癌合并高血压患者的临床资料进行汇总分析。将其中服用ACEI/ARB类降压药物的患者设为试验组, 服用其他降压药物的患者设为对照组, 并进行电话随访。结果: 符合入组条件的患者共124例, 其中试验组患者(23例)与对照组患者(101例)除饮酒史外, 在年龄、性别、吸烟史、体力状况评分、疾病家族史、肿瘤家族史、TNM分期、病理类型、肿瘤部位和化疗方案方面, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者一线化疗的有效率为73.9%, 明显高于对照组的41.6%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组患者的1年和3年生存率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 试验组患者的中位生存时间为669 d, 明显长于对照组患者的410 d, 差异有统计学意义($P<0.05$)。COX回归分析结果表明, 一线化疗疗效对于不同降压药物组患者的生存有影响($P<0.05$)。结论: 与其他降压药物相比, ACEI/ARB类药物使晚期胃癌合并高血压患者一线化疗的有效率显著提高, 中位生存时间也显著延长, 但对于生存率的影响并不明显; 同时, 尚缺乏对患者具体饮酒量的统计比较, 有待于多中心、前瞻性、大样本的研究进一步证实。

关键词 晚期胃癌; 高血压; 血管紧张素转化酶抑制剂; 血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂; 预后

Effects of ACEI/ARB Agent on the Prognosis of Patients with Advanced Gastric Cancer Complicated with Hypertension

QI Yajun^{1,2}, DING Haiying², YANG Guonong², WANG Zeng², LUO Peihua¹(1. School of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. Dept. of Pharmacy, Zhejiang Provincial Tumor Hospital, Hangzhou 310022, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)/angiotensin II receptor blockers (ARB) on the prognosis in patients with advanced gastric cancer complicated with hypertension. **METHODS:** By retrospective study, clinical information of histologically confirmed III-IV stage advanced gastric cancer patients with hypertension receiving 2 cycles of first-line chemotherapy plan containing fluorouracil at least were collected from Zhejiang Tumor Hospital during Jan. 1st, 2009-Dec. 31th, 2012. The data were summarized and analyzed. The patients receiving ACEI/ARB drugs were included in trial group, and the patients receiving other antihypertensive drugs were included in control group. Telephone follow-up was conducted in 2 groups. **RESULTS:** A total of 124 patients meeting the inclusion criteria were enrolled in this study. There was no statistical significance in age, gender, smoking history, ECOG score, family history of disease, family history of tumor, TNM staging, pathological type, tumor site or chemotherapy plan between trial group (23 cases) and control group (101 cases), except for history of alcohol intake ($P>0.05$). Total response rate of first-line chemotherapy was 73.9% in trial group, which was significantly higher than 41.6% of control group, with statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in 1-year or 3-year survival rate between 2 groups ($P>0.05$). Median survival time of trial group was 669 d, which was significantly longer than 410 d of control group, with statistical significance ($P<0.05$). Results of COX regression analysis showed that therapeutic efficacy of first-line chemotherapy influenced the survival of patients in different antihypertensive agent groups ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Compared with other antihypertensive drugs, ACEI/ARB agents significantly improve response rate of first-line chemotherapy in patients with advanced gastric cancer complicated with hypertension, significantly prolong median survival time, but have no significant effect on survival rate; at the same time, statistical comparison of definite drinking amount are absent. It needs to be further confirmed by multi-center, prospective and large-scale sample.

KEYWORDS Advanced gastric cancer; Hypertension; ACEI; ARB; Prognosis

△基金项目: 浙江省药学会医院药学专项科研资助项目 (No.2013ZYY06)

* 主管药师。研究方向: 医院药学、肿瘤内科学。电话: 0571-88122203。E-mail: Aya.F.z@163.com

通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 药理学。电话: 0571-88122203。E-mail: cnpeihualuo@zju.edu.cn

心脑血管疾病和恶性肿瘤是当前人类死亡的两个最主要病因。其中, 肿瘤血管在肿瘤的生长、转移中起着重要作用; 而近年来逐渐发现心脑血管疾病中的高血压患者也存在明显的血管异常^[1-2], 这使得研究者们开始思考降压药物在肿瘤治疗中是否也可能起着相关的作

用。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)类药物一直以来都被用于心脑血管和高血压疾病的治疗,毒副作用较少,且有大型流行病学研究表明其具有潜在降低癌症风险的作用^[3-4]。研究发现,ACEI/ARB类药物有较强的抗血管生成活性,临床所用剂量就可以抑制实验肿瘤生长^[5-6]。Lever AF等^[7]最早提出ACEI可能具有抗癌作用,长期使用ACEI(如卡托普利、赖诺普利、依那普利等)的患者乳腺癌的发生率明显低于使用其他降压药物治疗的患者。目前,已有相关研究报道了ACEI/ARB类药物对晚期乳腺癌、晚期胰腺癌、晚期非小细胞肺癌合并高血压患者化疗及其生存的影响,然而,这些研究结果对ACEI/ARB类药物是否能改善晚期恶性肿瘤患者的预后仍然存在争议^[8-10]。因此,本研究探讨了ACEI/ARB类药物对晚期胃癌合并高血压患者化疗疗效及生存的影响,旨在寻找更为有效的协同治疗方案,改善晚期胃癌患者的预后。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经组织学证实的Ⅲ~Ⅳ期胃癌;(2)至少接受2个周期含氟尿嘧啶类药物的一线化疗;(3)体力状况(ECOG)评分 ≤ 2 分,预计生存期 > 6 个月;(4)年龄18~80岁;(5)肝、肾、骨髓功能符合要求(血转氨酶 ≤ 2 倍正常值,白细胞计数 $\geq 4.0 \times 10^9 L^{-1}$,中性粒细胞绝对值计数 $\geq 1.5 \times 10^9 L^{-1}$,血红蛋白 $\geq 9.0 g/dL$,血小板计数 $\geq 100 \times 10^9 L^{-1}$,总胆红素 \leq 正常值上限的1.5倍,血肌酐 ≤ 1.5 倍正常值或血清肌酐清除率 $\geq 50 mL/min$);(6)合并高血压(如用降压药物治疗,要求化疗之前至少服用半年以上)。

排除标准:(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)严重感染、器官功能受损的患者;(3)治疗依从性差者;(4)收缩压 $> 180 mmHg$ ($1 mmHg = 0.133 kPa$)和/或舒张压 $> 105 mmHg$ 者。

1.2 研究对象

采用回顾性研究法,收集2009年1月1日—2012年12月31日浙江省肿瘤医院符合上述纳入与排除标准的患者的临床资料进行汇总分析,并进行电话随访。将其

中服用ACEI/ARB类降压药物(卡托普利、缬沙坦、厄贝沙坦等)的患者设为试验组;服用其他降压药物的患者设为对照组。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效 化疗2周期结束后,根据胃镜、CT和磁共振成像(MRI)等检查结果,依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)对患者进行疗效评价——完全缓解(CR):肿瘤完全消失,至少维持4周;部分缓解(PR):肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达50%,其余病变无增大,至少维持4周;稳定(SD):肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小不超过50%,增大不超过25%,至少维持4周;疾病进展(PD):肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积增大超过25%。有效率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 生存时间 从治疗第1天开始计算,所有患者均随访至死亡或首次化疗后3年以上。总生存时间(OS)指用上述方案治疗第1天开始至死亡或末次随访的时间;并计算1年和3年生存率。

1.4 统计学方法

应用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。组间近期疗效、不良反应发生率、卡氏评分等计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;生存时间比较采用非参数检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用COX回归模型评价各因素对患者生存的影响。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

共有130例患者符合纳入和排除标准,其中6例无法随访到,故最终有124例患者的临床资料纳入研究。其中,试验组患者有23例,对照组患者有101例。两组患者除饮酒史外,在年龄、性别、吸烟史、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、疾病家族史、肿瘤家族史、TNM分期、病理类型和肿瘤部位方面,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者临床资料比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical information of patients between 2 groups [case(%)]

组别	n	年龄/岁		性别		吸烟史		饮酒史		ECOG评分/分		疾病家族史		肿瘤家族史		TNM分期		病理类型				肿瘤部位				
		> 65	≤ 65	男	女	无	有	无	有	1	2	无	有	无	有	T ₁	T ₂	中分化腺癌	低分化腺癌	黏液细胞癌	印戒细胞癌	贲门	胃体	胃窦	胃底	全胃
对照组	101	32(31.7)	69(68.3)	74(73.3)	27(26.7)	50(49.5)	51(50.5)	51(50.5)	50(49.5)	80(79.2)	21(20.8)	62(61.4)	39(38.6)	62(61.4)	39(38.6)	40(39.6)	61(60.4)	49(48.5)	41(40.6)	11(10.9)	0(0)	44(43.6)	35(34.7)	16(15.8)	1(1.0)	5(4.9)
试验组	23	7(30.4)	16(69.6)	15(65.2)	8(34.8)	15(65.2)	8(34.8)	17(73.9)	6(26.1)	14(60.9)	9(39.1)	18(78.3)	5(21.7)	18(78.3)	5(21.7)	10(43.5)	13(56.5)	9(39.1)	11(47.8)	2(8.7)	1(4.3)	11(47.8)	6(26.2)	3(13.0)	2(8.7)	1(4.3)
χ^2		0.002		0.599		1.854		4.148		3.435		2.330		2.330		0.117		5.064				5.200				
P		0.907		0.439		0.173		0.042		0.064		0.127		0.127		0.732		0.167				0.267				

所有患者均接受过至少2个周期以含氟类药物为基础的一线化疗,化疗方案主要为FOLFOX(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)、SOX(奥沙利铂+替吉奥)和XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)。两组患者选择的化疗方案比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

2.2 两组患者临床疗效与生存情况比较

试验组患者一线化疗后的有效率为73.9%,明显高于对照组的41.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组

患者的1年和3年生存率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

试验组患者的中位生存时间为669 d,明显长于对照组患者的410 d,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见图1。

COX回归分析结果表明,一线化疗疗效对于不同降压药物组患者的生存是有影响的($P < 0.05$),详见表4。

3 讨论

胃癌是我国发病率和病死率均较高的恶性肿瘤。

表2 两组患者化疗方案比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of chemotherapy plans between 2 groups [case (%)]

组别	n	FOLFOX	SOX	XELOX
对照组	101	15(14.9)	35(34.7)	51(50.5)
试验组	23	3(13.0)	5(21.7)	15(65.3)
χ^2			1.774	
P			0.412	

表3 两组患者临床疗效与生存情况比较

Tab 3 Comparison of clinical efficacies and survival between 2 groups

组别	n	CR, 例(%)	PR, 例(%)	SD, 例(%)	PD, 例(%)	有效率, %	1年生存率, %	3年生存率, %
对照组	101	3(3.0)	0(0)	39(38.6)	59(58.4)	41.6	50.2	21.5
试验组	23	2(8.7)	0(0)	15(65.2)	6(26.1)	73.9	60.9	31.7
χ^2			8.303			19.171	18.719	9.343
P			0.016			<0.001	0.601	0.547

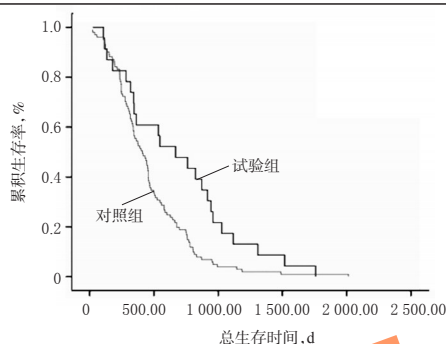


图1 两组患者总生存情况比较

Fig 1 Comparison of overall survival situation between 2 groups

表4 晚期胃癌患者基本信息 COX 回归分析

Tab 4 COX regression analysis of general information of patients with advanced gastric cancer

项目	B	SE	Wald	P	OR
性别	-0.027	0.020	1.833	0.176	0.973
年龄	-0.334	0.276	1.456	0.227	0.716
吸烟史	0.505	0.330	2.343	0.126	1.658
饮酒史	-0.043	0.293	0.021	0.884	0.958
ECOG评分	0.195	0.241	0.656	0.418	1.216
疾病家族史	-0.116	0.205	0.322	0.570	0.890
肿瘤家族史	0.193	0.249	0.602	0.438	1.213
TMN分期	0.221	0.233	0.893	0.345	1.247
病理类型	0.088	0.100	0.766	0.382	1.092
肿瘤部位	-0.094	0.093	1.024	0.312	0.910
一线化疗疗效	0.692	0.201	11.880	0.001	1.998

大多数胃癌患者确诊时均为晚期,失去了手术根治的机会,因而化疗在其治疗中起着至关重要的作用;但迄今尚无晚期胃癌的标准化疗方案。近年来,文献报道含卡培他滨或替吉奥的化疗方案对晚期胃癌有较好疗效^[11]。临床研究证实,使用ACEI的患者肿瘤的患病及病死危险度均有所下降^[12-13]。ACEI/ARB类药物是目前广泛应用的降压药,已有多个研究证实其对肿瘤有抑制作用^[14],然而其确切的抗肿瘤作用及机制尚存在争议。有研究表明,肿瘤血管生成在肿瘤的发生、发展过程中具有关键作用,ACEI/ARB类药物具有抗肿瘤血管生成活性,所以

其具有抑制肿瘤生长的作用^[15]。另有研究表明,ACEI/ARB类药物可以抑制多种癌症,包括乳腺癌、肺癌和前列腺癌,其抗肿瘤的作用与该类药物通过抑制AT2R-AT1R途径减少血管生长、肿瘤生长及转移有关;同时,ACEI/ARB类药物可降低血管内皮生成因子(VEGF)和其他血管生成因子在肿瘤细胞的表达^[16]。其对肿瘤的作用机制有待进一步研究。

基于以上背景,本研究探讨了ACEI/ARB类药物对晚期胃癌合并高血压患者预后的影响。结果表明,与对照组比较,试验组患者不仅一线化疗的总有效率显著提高,中位生存时间也显著延长,与Wilop S等^[8]的报道一致。一项综合分析中表明,当患者的饮酒量控制在一定的范围内,饮酒与胃癌的发病及患者生存期无关;但当饮酒量超过50 g/d时,随着饮酒量的升高,胃癌发病风险也随之增加,这种相关性在非贲门癌中尤为明显^[16]。本研究的临床资料数据中,两组患者的饮酒史差异有统计学意义($P < 0.05$),但未就具体饮酒量做统计比较,需后期进一步完善试验。本研究也发现,ACEI/ARB类药物对患者生存率的影响并不明显;此外,本研究是单中心、回顾性的,并且样本量不大,故有待于多中心、前瞻性、大样本的临床研究进一步确证ACEI/ARB类药物对晚期胃癌合并高血压患者的预后影响。

参考文献

- [1] Zeng F, Harris RC. Epidermal growth factor: from gene organization to bedside[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 28: 2-11.
- [2] Evans T. Utility of hypertension as a surrogate marker for efficacy of antiangiogenic therapy in NSCLC[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(11): 4629-4638.
- [3] Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Perindopril: possible use in cancer therapy[J]. *Anticancer Drugs*, 2002, 13 (3) : 221-228.
- [4] Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Angiotensin- I -converting enzyme inhibitors may be an alternative anti-angiogenic strategy in the treatment of liver fibrosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Tumor Biol*, 2002, 23(6) : 348-356.
- [5] Molteni A, Heffelfinger S, Moulder JE, et al. Potential deployment of angiotensin I converting enzyme inhibitors and of angiotensin II type 1 and type 2 receptor blockers in cancer chemotherapy[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2006, 6(5): 451-460.
- [6] Wang L, Cai S, Zhang C, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on lymphangiogenesis of gastric cancer in a nude mouse model[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121 (21): 2167-2171.
- [7] Lever AF, Hole DJ, Gillis CR, et al. Do inhibitors of angiotensin- I -converting enzyme protect against risk of cancer? [J]. *Lancet*, 1998, 352(9123): 179-184.
- [8] Wilop S, von Hobe S, Crysandt M, et al. Impact of angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on survival in patients with ad-

复方益母草膏联合屈螺酮炔雌醇片对药物流产后患者血清孕酮及Th1/Th2细胞因子的影响^Δ

李玉霞*,刘丽平#,周 燕(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院/武汉市妇幼保健院妇产科,武汉 430016)

中图分类号 R719.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4520-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.15

摘要 目的:探讨复方益母草膏联合屈螺酮炔雌醇片对药物流产后患者血清孕酮、辅助性T细胞(Th)1/Th2细胞因子的影响。方法:选取2013年3月—2015年7月我院产科门诊行药物流产的228例患者作为研究对象,按照随机数字表法将患者分为对照组(109例)和观察组(119例)。对照组患者在药物流产致胎囊排除后给予头孢唑啉酯片0.25 g, po, bid,连续服用6 d抗感染+屈螺酮炔雌醇片1片, po, qd,连续服用21 d为1个周期,间隔8 d后开始第2个服药周期,共给药3个周期。观察组患者在对照组基础上加用复方益母草膏10 g, po, bid, 7 d为1个疗程,连续给药2个疗程。观察两组患者血清孕酮、Th1细胞因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素2(IL-2)]和Th2细胞因子(IL-4、IL-6、IL-10)水平,并记录不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者血清孕酮、Th1/Th2细胞因子水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者血清孕酮、TNF- α 、IL-2和IL-6水平均显著降低,且观察组显著低于对照组;两组患者IL-4、IL-10水平均显著升高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者IFN- γ 水平均显著降低,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者在治疗过程中均未见明显的不良反应发生。结论:复方益母草膏联合屈螺酮炔雌醇片可调节药物流产后患者机体的免疫功能,维持Th1/Th2细胞因子的动态平衡,且安全性较高。

关键词 复方益母草膏;屈螺酮炔雌醇片;药物流产;Th1细胞因子;Th2细胞因子;孕酮

Effects of Compound *Leonurus artemisia* Ointment Combined with Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets on Serum Progesterone and Th1/Th2 Cytokine after Medical Abortion

LI Yuxia, LIU Liping, ZHOU Yan (Dept. of Gynecology and Obstetrics, Wuhan Children's Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology/Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital, Wuhan 430016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of Compound *Leonurus artemisia* ointment combined with Drospirenone and ethinylestradiol tablets on serum progesterone and T helper (Th) 1/Th2 cytokine after medical abortion. **METHODS:** A total of

- vanced non-small-cell lung cancer undergoing first-line platinum-based chemotherapy[J]. *J Cancer Res Clin*, 2009, 135(10): 1429-1435.
- [9] Chae YK, Brown EN, Lei X, *et al.* Use of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers and primary breast cancer outcomes[J]. *J Cancer*, 2013, 4(7): 549-556.
- [10] Holmes S, Griffith EJ, Musto G, *et al.* Minut. Antihypertensive medications and survival in patients with cancer: a population-based retrospective cohort study[J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(6): 881-885.
- [11] Chao Y, Hsieh JS, Yeh HT, *et al.* A multicenter phase II study of biweekly capecitabine in combination with oxaliplatin as first-line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic gastric cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(4): 799-806.
- [12] Huang CC, Chan WL, Chen YC, *et al.* Angiotensin II receptor blockers and risk of cancer in patients with systemic hypertension[J]. *Am J Cardio*, 2011, 107(7): 1028-1033.
- [13] Sjöberg T, Rodríguez LAG, Lindblad M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and risk of esophageal and gastric cancer: a nested case-control study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007, 5(10): 1160-1166.
- [14] Di Lauro L, Vici P, Belli F, *et al.* Docetaxel, oxaliplatin and capecitabine combination chemotherapy for metastatic gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(4): 718-724.
- [15] Zhao YT, Li PY, Zhang JQ, *et al.* Angiotensin II receptor blockers and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled Trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(18): e3600.
- [16] Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, *et al.* A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(1): 28-36.

^Δ基金项目:武汉市卫生计生委医疗卫生科研项目(No. WG15C10)

*副主任医师,硕士。研究方向:妇产、计划生育。电话:027-82433331。E-mail:784418494@qq.com

#通信作者:主任医师,硕士。研究方向:优生优育。电话:027-82433331。E-mail:liulipingyyyx@163.com

(收稿日期:2016-12-05 修回日期:2017-06-30)
(编辑:胡晓霖)