

# 氟尿嘧啶血药浓度监测在进一步提高晚期胃癌化疗疗效及减少不良反应预测中的作用

庞允<sup>1\*</sup>, 李静<sup>2</sup>, 刘建虎<sup>1</sup>, 孙朝阳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>西安交通大学医院, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院药学部, 陕西 西安

收稿日期: 2022年3月22日; 录用日期: 2022年4月12日; 发布日期: 2022年4月22日

## 摘要

目的: 探讨氟尿嘧啶血药浓度监测在进一步提高晚期胃癌化疗疗效及减少不良反应预测中的作用。方法: 选择某院2015年1月~2017年1月接受DCF化疗方案(多西他赛 + 顺铂 + 氟尿嘧啶)的晚期胃癌患者90例作为研究对象, 依据随机数字表法将患者分为对照组、观察组各45例, 对照组根据体表面积计算化疗药物给药剂量, 观察组在第1个化疗周期同对照组, 第2个化疗周期至化疗结束均根据前1个化疗周期氟尿嘧啶血药浓度监测结果调整给药剂量, 比较两组的近期疗效、癌因性症状评分、血清肿瘤标志物水平、不良反应发生率、远期生存情况、生存质量评分。结果: 疾病控制率观察组为71.11%, 高于对照组的48.89% ( $P < 0.05$ )。两组的癌因性疼痛、癌因性疲乏评分, 血清CEA、CA125、CA199水平在治疗后均较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 而且观察组较对照组更低( $P < 0.05$ )。恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制、黏膜炎等不良反应发生率在观察组中均低于对照组( $P < 0.05$ )。观察组的1年存活率、2年存活率, 存活患者随访1年、2年时的生存质量评分均较对照组增高( $P < 0.05$ )。结论: 氟尿嘧啶血药浓度监测对晚期胃癌患者的化疗具有良好的指导作用, 可提高化疗疗效, 减少化疗不良反应, 有利于改善远期预后。

## 关键词

晚期胃癌, 氟尿嘧啶, 血药浓度, 化疗, 不良反应

## Role of Fluorouracil Blood Concentration Monitoring in Further Improving Chemotherapy Efficacy and Reducing Adverse Reaction Prediction of Advanced Gastric Cancer

\*通讯作者。

文章引用: 庞允, 李静, 刘建虎, 孙朝阳. 氟尿嘧啶血药浓度监测在进一步提高晚期胃癌化疗疗效及减少不良反应预测中的作用[J]. 世界肿瘤研究, 2022, 12(2): 74-80. DOI: 10.12677/wjcr.2022.122010

Yun Pang<sup>1\*</sup>, Jing Li<sup>2</sup>, Jianhu Liu<sup>1</sup>, Chaoyang Sun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Xi'an Jiaotong University Hospital, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Pharmacy Department, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2022; accepted: Apr. 12<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

**Objective:** To explore the role of fluorouracil blood concentration monitoring in further improving chemotherapy efficacy of advanced gastric cancer and reducing adverse reactions prediction. **Methods:** Choose a hospital from January 2015 to January 2017 to accept the DCF model chemotherapy (docetaxel + cisplatin + fluorouracil) of 90 patients with advanced gastric cancer as the research object, according to random number table method to divide the patients into control group and observation group 45 cases, control group according to body surface area calculation chemotherapy drugs to dose, observation group in the first cycle of chemotherapy with the control group, from the second cycle of chemotherapy to the end of chemotherapy, the dose was adjusted according to the monitoring results of serum fluorouracil concentration in the first cycle of chemotherapy, and the short-term efficacy, score of oncogenic symptoms, level of serum tumor markers, incidence of adverse reactions, long-term survival, and quality of life score of the two groups were compared. **Results:** The disease control rate in observation group was 71.11%, which was higher than 48.89% in control group ( $P < 0.05$ ). The scores of cancer-induced pain, cancer-induced fatigue, and serum CEA, CA125 and CA199 levels in both groups were lower after treatment than before ( $P < 0.05$ ), and lower in observation group than in control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions such as nausea and vomiting, diarrhea, myelosuppression and mucositis in the observation group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The 1-year survival rate and 2-year survival rate of the observation group and the quality of life score of the surviving patients after 1-year and 2-year follow-up were higher than those of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Monitoring the blood concentration of fluorouracil has a good guiding effect on chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. It can improve the curative effect of chemotherapy, reduce adverse reactions of chemotherapy, and is conducive to improving long-term prognosis.

## Keywords

Advanced Gastric Cancer, Fluorouracil, Blood Drug Concentration, Chemotherapy, Adverse Reaction

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

化疗是临床上治疗晚期胃癌的主要手段，但化疗药物具有一定的毒性，在化疗期间，患者易发生不良反应，对化疗效果和预后均会造成不利影响[1] [2]。氟尿嘧啶是晚期胃癌患者化疗时的常用药物[3]，有研究报道，在恶性肿瘤患者采用氟尿嘧啶化疗期间对其血药浓度进行监测，使其血药浓度维持稳定，可减少化疗毒副作用[4]，本研究为探讨氟尿嘧啶血药浓度监测对晚期胃癌化疗疗效及不良反应的影响，针对采取 DCF 化疗方案的晚期胃癌患者 90 例进行随机对照研究。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

于 2015 年 1 月~2017 年 1 月,选择我院接受 DCF 化疗方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)的晚期胃癌患者 90 例作为研究对象,依据随机数字表法将患者分为对照组 45 例、观察组 45 例,对照组:男 24 例,女 21 例,年龄为 27~74 岁,平均  $49.35 \pm 12.54$  岁,病程 3~5 年,平均  $4.02 \pm 0.67$  年;观察组:男 23 例,女 22 例,年龄为 26~73 岁,平均  $49.03 \pm 12.47$  岁,病程 3~5 年,平均  $4.07 \pm 0.64$  年。两组性别、年龄、病程比较后均得出  $P > 0.05$ , 研究可比。本研究经医学伦理学委员会批准,患者知情同意。

纳入标准:1) 经病理诊断,确诊为晚期胃癌;2) 施行 DCF 化疗,在 DCF 化疗期间,未使用其他辅助用药;3) 预计生存时间超过 6 个月;4) 既往无化疗史。

排除标准:1) 合并糖尿病、高血压等慢性基础疾病;2) 合并其他消化系统病变;3) 对化疗药物具有过敏反应;4) 中途失访,脱落研究。

### 2.2. 方法

对照组根据体表面积方式计算化疗药物给药剂量,多西他赛  $60 \text{ mg/m}^2$ , 静脉滴注,第 1 天;顺铂  $60 \text{ mg/m}^2$ , 静脉滴注,第 1 天;氟尿嘧啶  $500 \text{ mg/m}^2$ , 静脉滴注,第 1~5 天。3 周为 1 个化疗周期,持续治疗 4 个化疗周期。

观察组在第 1 个化疗周期根据体表面积方式计算化疗药物给药剂量,具体剂量参照对照组。3 周为 1 个化疗周期,持续治疗 4 个化疗周期,于每个化疗周期中氟尿嘧啶静脉滴注开始后 12 h 采集患者静脉血液 2ml,立即送检,检测方法为高效液相色谱法。第 2 个化疗周期至化疗结束均根据前 1 个化疗周期氟尿嘧啶血药浓度监测结果调整给药剂量,具体调整方案如下:1) 前 1 个化疗周期氟尿嘧啶血药浓度  $> 400 \text{ ng/ml}$ , 则减少氟尿嘧啶化疗剂量 30%;2)  $300 \text{ ng/ml} \leq$  血药浓度  $< 400 \text{ ng/ml}$ , 则减少氟尿嘧啶化疗剂量 20%;3)  $250 \text{ ng/ml} \leq$  血药浓度  $< 300 \text{ ng/ml}$ , 则减少氟尿嘧啶化疗剂量 10%;4)  $200 \text{ ng/ml} \leq$  血药浓度  $< 250 \text{ ng/ml}$ , 氟尿嘧啶化疗剂量无需调整;5)  $150 \text{ ng/ml} \leq$  血药浓度  $< 200 \text{ ng/ml}$ , 则增加氟尿嘧啶化疗剂量 10%;6)  $80 \text{ ng/ml} \leq$  血药浓度  $< 150 \text{ ng/ml}$ , 则增加氟尿嘧啶化疗剂量 20%;7) 血药浓度  $< 80 \text{ ng/ml}$ , 则增加氟尿嘧啶化疗剂量 30% [5]。

### 2.3. 观察指标

比较两组的近期疗效、癌因性症状评分、血清肿瘤标志物水平、不良反应发生率、远期生存情况、生存质量评分。

近期疗效评价标准[6]:1) 完全缓解(CR):肿瘤病灶消失,无新病灶出现;2) 部分缓解(PR):目标病灶直径之和减小幅度  $\geq 30\%$ , 无新病灶出现;3) 稳定(SD):目标病灶直径之和减小幅度不足 30%, 或增大幅度不足 20%;4) 进展(PD):目标病灶直径之和增大幅度  $\geq 20\%$ , 或出现新病灶。 $\text{CR} + \text{PR} + \text{SD} =$  疾病控制率。

癌因性症状评分:包括癌因性疼痛、疲乏症状,疼痛采用数字疼痛评分法(NRS)评估,疲乏采用简易疲乏量表评估,两种评分的总分均为 0~10 分,得分与疼痛程度、疲乏程度成正比。

血清肿瘤标志物:包括血清癌胚抗原(CEA)、糖类蛋白 125 (CA125)、糖类蛋白 199 (CA199)。

远期生存情况:随访 1 年、2 年统计患者存活情况。

生存质量评分:随访 1 年、2 年时对存活患者进行评估,选择中国癌症患者生存质量量表(QLQ-CCC),量表将癌症患者的生存质量划分为生理健康、心理健康、社会功能、总体感觉 4 个领域,每个领域最高分均为 100 分,得分与生存质量成正比。

## 2.4. 统计学方法

应用 SPSS 26.0 软件, 计数资料表示为率, 行  $\chi^2$  检验, 计量资料表示为( $\bar{x} \pm s$ ), 行 t 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 氟尿嘧啶血药浓度比较

对照组的氟尿嘧啶血药浓度为  $279.83 \pm 41.25$  ng/ml, 观察组的氟尿嘧啶血药浓度为  $224.15 \pm 21.87$  ng/ml, 观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。

### 3.2. 近期疗效比较

疾病控制率观察组为 71.11%, 对照组为 48.89%, 观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1:

**Table 1.** Comparison of short-term efficacy [cases (%)]

**表 1.** 近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病控制率
对照组	45	0 (0)	7 (15.56)	15 (33.33)	23 (51.11)	22 (48.89)
观察组	45	0 (0)	12 (26.67)	20 (22.22)	13 (28.89)	32 (71.11)*

注: 与对照组相比, \* $P < 0.05$ 。

### 3.3. 癌因性症状评分比较

两组的癌因性疼痛、癌因性疲乏评分在治疗后均较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 而治疗后的癌因性疼痛、癌因性疲乏评分在观察组中均较对照组更低( $P < 0.05$ )。见表 2:

**Table 2.** Comparison of scores of carcinogenic symptoms ( $\bar{x} \pm s$ , scores)

**表 2.** 癌因性症状评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	时间	癌因性疼痛评分	癌因性疲乏评分
对照组(n = 45)	治疗前	$7.58 \pm 1.82$	$7.35 \pm 2.07$
	治疗后	$5.77 \pm 1.36^{\#}$	$5.28 \pm 1.32^{\#}$
观察组(n = 45)	治疗前	$7.41 \pm 1.85$	$7.19 \pm 2.10$
	治疗后	$4.49 \pm 1.08^{\#\#}$	$3.95 \pm 1.13^{\#\#}$

注: 与本组治疗前相比,  $^{\#}P < 0.05$ ; 与对照组相比,  $^*P < 0.05$ 。

### 3.4. 血清肿瘤标志物水平比较

两组的血清 CEA、CA125、CA199 水平在治疗后均较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 而治疗后的血清 CEA、CA125、CA199 水平在观察组中均较对照组更低( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 3.5. 不良反应发生率比较

恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制、黏膜炎等不良反应发生率在观察组中均低于对照组( $P < 0.05$ )。见表 4。

**Table 3.** Comparison of serum tumor markers ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 3.** 血清肿瘤标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CEA (ng/ml)	CA125 (U/ml)	CA199 (U/ml)
对照组(n = 45)	治疗前	22.45 ± 4.23	35.06 ± 6.94	46.76 ± 9.37
	治疗后	18.19 ± 3.51 <sup>#</sup>	27.48 ± 5.13 <sup>#</sup>	36.53 ± 7.24 <sup>#</sup>
观察组(n = 45)	治疗前	22.27 ± 4.29	34.81 ± 6.87	46.42 ± 9.43
	治疗后	14.68 ± 3.04 <sup>#*</sup>	21.15 ± 4.56 <sup>#*</sup>	29.27 ± 6.05 <sup>#*</sup>

注：与本组治疗前相比，<sup>#</sup>P < 0.05；与对照组相比，\*P < 0.05。

**Table 4.** Comparison of incidence of adverse reactions [Cases (%)]

**表 4.** 不良反应发生率比较[例(%)]

组别	例数	恶心呕吐	腹泻	骨髓抑制	黏膜炎
对照组	45	17 (37.78)	16 (35.56)	11 (24.44)	13 (28.89)
观察组	45	8 (17.78) <sup>*</sup>	7 (15.56) <sup>*</sup>	4 (8.89) <sup>*</sup>	5 (11.11) <sup>*</sup>

注：与对照组相比，\*P < 0.05。

### 3.6. 远期生存情况比较

观察组的 1 年存活率、2 年存活率均较对照组增高(P < 0.05)，见表 5：

**Table 5.** Comparison of long-term survival [Cases (%)]

**表 5.** 远期生存情况比较[例(%)]

组别	例数	1 年存活率	2 年存活率
对照组	45	28 (62.22)	21 (46.67)
观察组	45	37 (82.22) <sup>*</sup>	31 (68.89) <sup>*</sup>

注：与对照组相比，\*P < 0.05。

### 3.7. 生存质量评分比较

观察组存活患者在随访 1 年、2 年时的生存质量评分均较对照组更高(P < 0.05)。见表 6：

**Table 6.** Comparison of quality of life scores ( $\bar{x} \pm s$ , scores)

**表 6.** 生存质量评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	时间(例数)	生理健康	心理健康	社会功能	总体感觉
对照组	1 年(28 例)	78.94 ± 6.51	77.28 ± 6.32	77.95 ± 6.19	78.46 ± 6.63
	2 年(21 例)	74.53 ± 6.42	73.35 ± 6.90	73.08 ± 6.21	73.37 ± 6.30
观察组	1 年(37 例)	86.47 ± 7.69 <sup>*</sup>	84.56 ± 7.21 <sup>*</sup>	85.29 ± 7.57 <sup>*</sup>	85.96 ± 7.24 <sup>*</sup>
	2 年(31 例)	82.18 ± 7.75 <sup>*</sup>	81.46 ± 8.13 <sup>*</sup>	81.65 ± 7.94 <sup>*</sup>	81.50 ± 8.09 <sup>*</sup>

注：与对照组相比，\*P < 0.05。

## 4. 讨论

胃癌是一种常见于临床的消化系统恶性肿瘤，其发病率较高，我国是胃癌发病大国，胃癌发病率及死亡率位于我国恶性肿瘤的第2位，胃癌已经成为严重危害我国居民生命健康的疾病之一[6] [7] [8]。胃癌早期阶段缺乏典型的临床症状，部分患者待肿瘤进展至晚期才确诊为胃癌，据统计，我国胃癌病例中早期胃癌的病例较低，约有50%的胃癌患者已经发展至晚期胃癌而失去根治性手术机会，其生存期限缩短[9]，如何治疗这类胃癌成为胃癌治疗的难点。

临床上针对失去根治性手术时机的胃癌患者，多采取化疗药物治疗，其治疗目标以延长生存期为主[10]。由多西他赛、顺铂、氟尿嘧啶组成的DCF方案是晚期胃癌的一线化疗方案，可有效控制患者肿瘤进展，发挥良好的抗肿瘤作用，但部分患者在化疗期间会出现恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制等化疗毒副作用，影响到化疗效果，甚至导致患者化疗被迫中断。临床上的化疗药物给药剂量通常是根患者体表面积进行决定，这一剂量选择方式主要考虑了患者的身高、体重等因素，但忽视了个体吸收、清除效率等因素对化疗效果及安全性的影响[11]。有研究报道指出，在恶性肿瘤患者化疗期间，大部分患者的血药浓度未能控制在最佳范围内[12]，还有研究报道指出，氟尿嘧啶作为恶性肿瘤化疗时的基本药物之一，当氟尿嘧啶的血药浓度处于稳态时，药物引起的毒副作用会相对减轻，有利于取得更好的化疗效果[13]。本研究针对氟尿嘧啶血药浓度监测是否能够更加合理地指导晚期胃癌患者化疗用药进行了探讨，研究发现，观察组氟尿嘧啶血药浓度低于对照组，疾病控制率观察组71.11%高于对照组48.89%，治疗后的癌因性疼痛评分、癌因性疲乏评分、血清肿瘤标志物水平在观察组中均较对照组更低，观察组的1年存活率、2年存活率均较对照组增高，观察组存活患者的生存质量评分均较对照组更高，各类不良反应发生率在观察组中均低于对照组，说明根据氟尿嘧啶血药浓度监测结果调整晚期胃癌患者的化疗药物给药剂量，可切实起到增强化疗疗效、减少化疗毒副作用等作用，本研究结果与龚星军[14]的研究报道部分一致，龚星军针对不同氟尿嘧啶血药浓度晚期胃癌患者的化疗效果进行了比较，研究发现，氟尿嘧啶高血药浓度组的不良反应发生率高于中等血药浓度组、低血药浓度组。由于氟尿嘧啶具有血药浓度个体差异大、胃肠道毒性大等特点，在采用氟尿嘧啶进行化疗时，根据氟尿嘧啶血药浓度调整给药剂量，可确保氟尿嘧啶血药浓度处于稳态，以获得更好的化疗应答效果，实现化疗药物的个体化治疗[15]。

综上所述，氟尿嘧啶血药浓度监测对晚期胃癌患者的化疗具有良好的指导作用，可提高化疗疗效，减少化疗不良反应，有利于改善远期预后。

## 参考文献

- [1] Petrioli, R., *et al.* (2015) Sequential Treatment with Epirubicin, Oxaliplatin and 5FU (EOF) Followed by Docetaxel, Oxaliplatin and 5FU (DOF) in Patients with Advanced Gastric or Gastroesophageal Cancer: A Single-Institution Experience. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **75**, 941-947. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2715-x>
- [2] Namikawa, T., Fukudome, I., Ogawa, M., *et al.* (2015) Clinical Efficacy of Protein-Bound Polysaccharide K in Patients with Gastric Cancer Undergoing Chemotherapy with an Oral Fluoropyrimidine (S-1). *European Journal of Surgical Oncology*, **41**, 795-800. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.02.012>
- [3] Martinez-Lago, N., Vieito-Villar, M., Vidal-Insua, Y., *et al.* (2015) Adjuvant Treatment with Infusional 5-Fluorouracil in High Risk Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *Clinical & Translational Oncology*, **17**, 856-861. <https://doi.org/10.1007/s12094-015-1314-y>
- [4] 梁淑影, 王峰, 王珺, 等. 5-氟尿嘧啶血药浓度对替吉奥联合紫杉醇治疗晚期胃癌疗效的评估价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(3): 339-343.
- [5] 周林平, 刘巧珍. 监测氟尿嘧啶血药浓度指导胃癌个体化治疗的应用效果分析[J]. 中国当代医药, 2018, 25(23): 13-16.
- [6] 刘传亮. 氟尿嘧啶注射剂联合紫杉醇注射液治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(15):

- 1428-1430.
- [7] 胡青, 肖志华. 贝伐珠单抗联合多西紫杉醇、5-FU 以及顺铂化疗治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(2): 225-227, 231.
- [8] Van Cutsem, E., Boni, C., Tabernero, J., *et al.* (2015) Docetaxel plus Oxaliplatin with or without Fluorouracil or Capecitabine in Metastatic or Locally Recurrent Gastric Cancer: A Randomized Phase II Study. *Annals of Oncology*, **26**, 149-156. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu496>
- [9] 杨兰, 邓颖, 胡洪林, 等. 奥沙利铂分别联合卡培他滨及 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 实用医院临床杂志, 2015, 12(2): 79-81.
- [10] 吴福道, 张小静, 蔡辉, 等. 替吉奥联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床疗效观察[J]. 重庆医学, 2015, 44(13): 1835-1837.
- [11] 陈庭富, 严琦敏. 注射用氟尿嘧啶对晚期胃癌患者亚甲基四氢叶酸还原酶、谷胱甘肽硫转移酶及肿瘤标志物的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(7): 85-88.
- [12] 韩惠娟, 高忠媛. 卡培他滨联合顺铂与氟尿嘧啶联合顺铂治疗晚期胃癌的对比研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(4): 450-452.
- [13] 章海斌, 王子安. FOLFOX6 方案中 5-氟尿嘧啶稳态血药浓度与个体药理差异及毒性相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(5): 582-584.
- [14] 龚星军. 氟尿嘧啶血药浓度监测对提高晚期胃癌化疗疗效及不良反应预测中的作用[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(4): 134-135.
- [15] 崔洁, 何涛, 蔡永梅, 等. 晚期结直肠癌患者血液中氟尿嘧啶浓度的检测与疗效及预后的关系[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(6): 450-455.