

文章编号: 1672-3384 (2009) -05-0014-06

## 进展期胃癌化疗现状与进展

【作者】 张国伟 宋丽杰

郑州大学第一附属医院肿瘤科 (郑州 450052)

【摘要】 胃癌是全球范围内发病率最高的癌症之一,致死率居各类肿瘤的第2位。大部分患者在确诊时已失去了手术机会,即便是早期胃癌根治术后的患者,术后复发及转移率也很高。因此,进展期胃癌的化疗在整个胃癌的治疗中占了重要的地位。本文拟就近年来进展期胃癌化疗的现状和进展进行阐述。

【关键词】 胃癌;进展期;化疗;靶向药物

【中图分类号】 R735.2; R453

【文献标识码】 A

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤,同时也是全球发病率最高的癌症之一,致死率居各类肿瘤的第2位<sup>[1]</sup>。我国则是胃癌的高发区,胃癌年患病率和死亡率均是世界平均水平的2倍多。就目前而言,手术仍是可能治愈胃癌的唯一手段,但大约2/3患者的病情在确诊时已属于不可切除的进展期,即使是早期胃癌根治术后的患者,术后复发及转移率也很高。因此,进展期胃癌的化疗在整个胃癌的治疗中占了重要的地位,是不容忽视的。虽然目前对于进展期胃癌化疗仍没有一个统一的、标准的治疗方案,但近年来多种新药的应用,已经为进展期胃癌的临床研究提供了更多的可能性。

### 1 最佳支持治疗、单药化疗和联合化疗的利弊

进展期胃癌迄今为止还是不能治愈的,化疗的目的仅仅是为了延长生存、改善生存质量,因此化疗的获益和毒副作用孰轻孰重值得仔细权衡。20世纪90年代,已经有多项临床试验证实,与最佳支持治疗(best supportive care, BSC)相比,进展期胃癌的联合化疗在提高患者的生活质量及延长总生存时间方面均具有明显的优势。最近的数据支持来自于2006年Anna D. Wagner教授<sup>[2]</sup>进行的一项大型荟萃分析,进一步证实了既往的实验结论。该分析荟萃了3项临床试验,共184名患者,结果显示联合化疗较BSC具有明显的总生存率优势平均约增加6个月的生存获益。该荟

萃分析同时也进行了单药化疗和联合化疗的对照研究,综合了11项临床试验共计1472名进展期胃癌患者的研究数据。分析表明,联合化疗组具有生存优势(HR 0.83; 95% CI 0.74~0.93),平均生存获益较单药组增加1个月。虽然联合化疗组的相关毒副作用高于单药组,但治疗相关死亡率两组间并无差异。

因此,可以说胃癌是一种对化疗相对较敏感的恶性肿瘤,体力状况较好的进展期胃癌患者,是很有可能从化疗特别是联合化疗当中受益的。在美国国家综合癌症网络(The National Comprehensive Cancer Network, NCCN)的胃癌临床实践指南中,明确将化疗作为体力状况评分(performance status, PS) ≤ 2的进展期胃癌患者的首选治疗方案。

### 2 进展期胃癌的化疗

#### 2.1 标准化疗方案的寻求

20世纪60年代,氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)开始应用于胃癌治疗,是为现代胃癌化疗的开端。之后多个以蒽环类、氟尿嘧啶和(或)顺铂(cisplatin, DDP)为基石的化疗方案逐渐开始应用于临床。其中影响较为广泛的当属FAM(氟尿嘧啶、阿霉素、丝裂霉素),FAMTX(氟尿嘧啶、阿霉素、甲氧蝶呤)与FUP方案(氟尿嘧啶、顺铂)。FAM方案以其超过40%的有效率曾一度被作为20世纪80年代早期的标准方案。但

美国北部肿瘤治疗组 (North Central Cancer Treatment Group, NCCTG) 于 1985 年发表的临床研究表明, FAM 方案与 FA 方案 (氟尿嘧啶、阿霉素) 及单药氟尿嘧啶比较, 并未能延长生存时间<sup>[3]</sup>。一项对照 FUP 方案、FAM 方案与单药氟尿嘧啶的Ⅲ期临床试验表明, FUP 方案在有效率 (FUP 51%; FAM 25%; 5-FU26%) 及疾病进展时间上 (FUP 21.8 周; FAM 12 周; 单药氟尿嘧啶 9.1 周) 具有显著的优势<sup>[4]</sup>, 因此至今在某些国家仍被作为首选的一线方案。而由 FAM 方案衍生而来的 FAMTX 方案从某种意义上讲, 具有里程碑的价值, 因为它是首个被证实不但具有较高的有效率, 同时也延长了中位生存期的化疗方案<sup>[5]</sup>。2000 年欧洲癌症研究与治疗组织 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) 发表的一项Ⅲ期临床试验结果证实, FUP、ELF (亚叶酸钙、依托泊苷、氟尿嘧啶) 及 FAMTX 3 种方案在有效率及中位生存期上均无差异<sup>[6]</sup>。

1997 年 Webb A 等发表了一项随机临床研究, 将 ECF (表阿霉素  $50\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1; 顺铂  $60\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1; 氟尿嘧啶  $200\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  连续静脉滴注 24h, d1 ~ d21) 与 FAMTX 方案进行对照, ECF 较之 FAMTX 方案获得了更高的有效率 (45% 对 21%) 和中位生存时间 (8.9 个月对 5.7 个月)<sup>[7]</sup>。欧洲建议将 ECF 作为治疗进展期胃癌的标准化疗方案。

20 世纪 90 年代开始, 新药多西紫杉醇 (docetaxel, DTX) 开始被尝试应用于进展期胃癌的治疗, 多项临床研究均证实, DTX 单药可获得约 20% 的客观缓解率, 鉴于此, 多项临床研究开始评估包含 DTX 的联合方案的临床价值。2006 年发表的 V325 实验将未经治疗的 445 名进展期胃癌患者随机分组, 分别接受 DCF (DTX  $75\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1; DDP  $75\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1; 5-FU  $750\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  连续静脉滴注, d1 ~ d5) 及 FUP 方案 (DDP  $100\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1; 5-FU  $1000\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  连续

静脉滴注, d1 ~ d5) 的治疗, 结果表明 DCF 较之 FUP 方案获得了更长的疾病进展时间 (5.6 个月对 3.7 个月; 95% CI) 以及中位生存时间 (9.2 个月比 8.6 个月,  $P=0.02$ )。两年生存率分别为 18% 及 9%<sup>[8]</sup>。基于该项研究结果, 美国食品药品监督管理局已于 2006 年批准 DCF 方案作为进展期胃癌的一线治疗方案。

总之, 从单药到 FAM, 到 FAMTX、FUP, 再到 ECF、DCF, 从单纯追求有效率到以延长生存时间和改善生存质量为最终目标, 40 年来推陈出新, 对于进展期胃癌标准化疗方案的寻求从未停止, 但到目前为止尚无定论。而如上述, 通过高水平的Ⅲ期临床实验, ECF、DCF 在现行化疗方案中的优势地位已被确立, 从某种程度上讲, 可以作为现阶段的标准方案。对此, 美国国立综合癌症网络 (NCCN) 胃癌临床实践指南已达成 1 类共识。

## 2.2 ECF、DCF 改良方案的研究

虽然目前 ECF、DCF 方案的优势地位已经确立, 但在临床应用中, 一些实际问题值得慎重考虑。如 V325 实验在证实了 DCF 方案有效性的同时, 也暴露了该方案严重的不良反应, 尤其是 3、4 级粒细胞减少, 导致患者难以耐受。另外在 ECF、DCF 方案中, 氟尿嘧啶需要长时间持续静脉滴注, 增加了静脉炎、静脉置管并发症等不良反应, 患者依从性差, 同时也增加了治疗费用。因此, ECF、DCF 方案的改良方案的设计和研究得到重视。

REAL-2 实验是近年来一项影响广泛的随机多中心Ⅲ期临床试验<sup>[9]</sup>, 比较卡培他滨 (capecitabine, CAP) 和氟尿嘧啶以及奥沙利铂 (oxaliplatin, OXA) 和 DDP 治疗进展期胃癌和食管癌的差异, 试图阐明在进展期胃、食管癌的治疗上, CAP 和 OXA 能否代替氟尿嘧啶和 DDP。共有 1003 例经病理学证实的腺癌、鳞癌或未分化癌患者入组, 病灶部位为食管、胃食管结合部或胃, 随机分为 4 组, 分别接受 ECF、EOF (ECF、OXA、5-FU)、

ECX (EPI、DDP、CAP)、EOX (EPI、OXA、CAP) 4种方案的化疗。结果显示 ECF、EOF、ECX、EOX 方案有效率分别为 41%、42%、46%、48%，差异没有显著性。CAP 与氟尿嘧啶毒副作用相似，OXA 较之 DDP 粒细胞减少、肾毒性等明显减少，但腹泻及神经毒性发生率有轻度增加。REAL-2 实验的结论是，在治疗晚期胃、食管癌时，奥沙利铂可以代替顺铂，卡培他滨可以代替氟尿嘧啶。因此，EOF、ECX、EOX 都能作为可选的 ECF 的改良方案。

紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 与多西他赛同属紫杉类，但二者不良反应谱及疗效并非完全一致。2006 年一项 II 期临床研究将 PTX + 5-FU (PF) 与多烯紫杉醇 + 5-FU (DF) 进行临床对比，发现二者的近期疗效和远期生存都相似，但前者的耐受性和生活质量似乎更佳，提示紫杉醇代替多西他赛亦是 DCF 一种可选的改良方案<sup>[10]</sup>。2008 年 1 月英国发表了一项值得关注的 II 期临床研究，评价紫杉醇与卡培他滨联合作为一线方案治疗晚期胃癌的疗效，共入组 45 人，方案组成为 PTX  $175\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1; CAP  $825\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , bid, po, d1 ~ d14, d21 重复”，结果显示有效率 48.9%，其中两人达完全缓解 (CR)，中位疾病进展时间 5.6 个月，中位总生存时间 11.3 个月，耐受性良好<sup>[11]</sup>。

另外其他的一些改良方法包括如改为以多西紫杉醇为基础的两药联合方案 (DC 或 DF)，或将给药方法改为每周给药。2007 年一项 II 期临床研究将 DC 与 DCF 方案对比，结果显示中位总生存期分别为 11.0 个月和 10.4 个月，而 DC 方案的不良反应较 DCF 明显降低<sup>[12]</sup>。而同年的美国临床肿瘤学会 (The American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会上，Tebbutt 等报告的 ATTAX 研究的结果表明：DTX 调整为每周给药后，联合 DDP，氟尿嘧啶或卡培他滨的化疗方案治疗食管、胃癌患者，仍然有较好的抗肿瘤活性且明显降低了毒性，提高了治疗的耐受性<sup>[13]</sup>。

基于以上研究数据的支持，ECF、DCF 改良

方案因其相对较小的毒副反应以及更为便捷的给药方式，可能具有更大的临床应用价值，也更符合我国国情，为临床医师提供了更多可能的选择性。

### 2.3 替吉奥与伊立替康的研究

近年来对进展期胃癌的研究中，替吉奥 (S-1) 与伊立替康这两种药物十分引人注目，在现有的临床研究中表现优秀，有可能成为进展期胃癌化疗一线方案的新选择。

S-1 是一种新一代的口服氟尿嘧啶类药物，它由氟尿嘧啶的前体药物替加氟以及两种生化调节剂吉美嘧啶、奥替拉西钾组成，两种生化调节剂通过发挥对酶的抑制作用，使氟尿嘧啶的有效浓度保持更长时间，并减小对胃肠道的毒副作用。S-1 单药治疗转移性胃癌时客观有效率约 32% ~ 49%。日本一项 III 期临床试验将 305 名进展期胃癌患者随机分为 2 组，分别接受 S-1/DDP (S-1  $80\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1 ~ d21; DDP  $60\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d8, d35 重复) 及 S-1 单药方案化疗 (S-1  $80\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1 ~ d28, 间歇 14d 后重复)，结果证实联合组获得了更长的中位总生存时间 (13.0 个月对 11.0 个月) 及中位无进展生存时间 (6.0 个月对 4.0 个月)<sup>[14]</sup>。但由于缺乏与现行标准方案对照的大型随机临床试验数据，临床地位尚不确切。目前一项对比 S-1/DDP 与氟尿嘧啶/DDP 方案的 III 期临床试验正在进行中。

伊立替康 (CPT-11) 是一种半合成水溶性喜树碱衍生物，为 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂。在体内组织中被羧酸酯酶代谢为 SN-38，CPT-11 及 SN-38 通过抑制细胞 DNA 复制所必需的拓扑异构酶 I，诱导 DNA 单链损伤、阻断 DNA 复制而产生细胞毒性。在一些较早期的临床研究中，伊立替康在进展期胃癌的初治或二线治疗上均被证实有效<sup>[15-16]</sup>。另外，伊立替康的作用机制独特，不易与其他化疗药物产生交叉耐药性，因此在与其他药物联合应用方面具有较高的预期值。目前已发表的临床研究主要是与氟尿嘧啶<sup>[17-18]</sup>或 DDP<sup>[19-20]</sup>联

合。2004年一项Ⅱ期临床试验比较了CPT-11/氟尿嘧啶联合方案(CPT-11  $80\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , LV  $500\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 氟尿嘧啶  $2000\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 持续22h静脉输注,每周1次,共6周,每7周重复)与CPT-11/DDP联合方案(CPT-11  $200\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1; DDP  $60\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1。每4周重复)<sup>[21]</sup>,结果证实前者较后者具有更高的有效率(42.4%对32.1%)、更长的疾病进展时间(6.5个月对4.2个月)、更长的中位生存期(10.7个月对6.9个月),以及更轻的毒副作用。因此2008年发表的与之相序贯的Ⅲ期临床试验采用了CPT-11/氟尿嘧啶联合方案(组成同上)与DDP/5-FU方案(DDP  $100\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1; 氟尿嘧啶  $1000\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 连续静脉滴注24h, d1~d5。每4周重复)对比<sup>[22]</sup>,共入组337例初治的晚期胃或胃食管结合部腺癌患者,结果显示IF组具有较高的有效率(31.8%对25.8%),较长的疾病进展时间(5.0个月对4.2个月),但在总生存时间上并无明显差异。但值得注意的是,CPT-11组除了腹泻以外,其他各项毒副作用发生率均较对照组明显降低。因此,CPT-11/氟尿嘧啶以其比DDP/氟尿嘧啶方案更优越的疗效及明显降低的毒副使用,可能成为进展期胃癌不含铂类治疗的新选择。其他含CPT-11的化疗方案如FORFIRI、联合卡培他滨或S-1等尚有待高水平的随机Ⅲ期临床试验的研究。

### 3 靶向药物联合化疗

如上所述,虽然紫杉类、口服氟尿嘧啶、伊立替康等新药的研究为进展期胃癌的化疗提供了更多的选择,但总体而言,中位生存时间仍维持在10个月左右,并未获得根本性的突破。因此,人们希望能将靶向药物与化疗联合,以进一步提高有效率和生存时间。

2006年一项Ⅱ期临床试验将贝伐单抗与伊立替康、顺铂联合(贝伐单抗  $15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , d1; 伊立替康  $65\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1, d8; 顺铂  $30\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , d1, d8),获得了65%的有效率,8.3个月的中位疾病进展时间和10个月的中位总生存时间<sup>[23]</sup>。

但是仍存在一些安全问题,如肠穿孔、高血压、血栓栓塞等。目前,一项试图阐明贝伐单抗联合化疗的价值的Ⅲ期临床试验正在进行中。

在2007年发表的一项Ⅱ期临床研究获得了令人欣喜的结果<sup>[24]</sup>,该实验将西妥昔单抗与FORFIRI方案联合,入组34名进展期胃或胃食管结合部腺癌患者,均未经治疗。结果显示总有效率为44.1%,疾病进展时间为8个月,中位总生存期16个月。2008年一项Ⅱ期临床试验将索拉非尼与DC方案(DTX/DDP)联合,结果表明效果优良,中位总生存时间和疾病进展时间分别为14.9个月和5.8个月<sup>[25]</sup>。

虽然上述研究展现了靶向药物联合化疗的美好前景,但仍缺乏高水平的随机Ⅲ期临床试验结果的支持。同时我们也注意到,上述实验所选择的方案均不是目前推荐的临床上应用较广泛的化疗方案,如ECF、DCF等,那么如果靶向药物与这些方案结合是否会取得更大的临床获益呢?毒副反应如何呢?这都值得进一步研究。目前有几项正在进行中的Ⅲ期临床研究值得关注,比如AVAGAST实验正在将贝伐单抗联合卡培他滨、顺铂方案,与卡培他滨、顺铂、安慰剂组对比,REAL-3实验正在观察将帕尼单抗(panitumumab)与EOX方案联合的临床疗效。

### 4 结语

目前现行的一线化疗方案,中位总生存时间均在10个月左右,未取得本质性的突破,仍未能筛选出一个被广泛认可的标准一线化疗方案。纵观目前的临床研究,许多化疗方案正在进行Ⅲ期临床试验,以及靶向药物与化疗的联合研究,我们相信在不远的将来,被广泛认可的标准化疗方案将会确立,进展期胃癌的治疗将更加规范化,患者的生存获益也将跨上一个新的台阶。

### 【参考文献】

- [1] Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin, 1999, 49 (1): 33-64

- [2] Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and Meta - analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (18): 2903-2909
- [3] Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA*, 1985, 253 (14): 2061-2067
- [4] Kim NK, Park YS, Heo DS, et al. A phase III randomized study of 5 - fluorouracil and cisplatin versus 5 - fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5 - fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer*, 1993, 71 (12): 3813-3818
- [5] Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high - dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin - a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 1991, 9 (5): 827-831
- [6] Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high - dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 2000, 18 (14): 2648-2657
- [7] Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*, 1997, 15 (1): 261-267
- [8] Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first - line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (31): 4991-4997
- [9] Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008, 358 (1): 36-46
- [10] Park SH, Lee WK, Chung M, et al. Paclitaxel versus docetaxel for advanced gastric cancer: a randomized phase II trial in combination with infusional 5 - fluorouracil. *Anticancer Drugs*, 2006, 17 (2): 225-229
- [11] Kang HJ, Chang HM, Kim TW, et al. A phase II study of paclitaxel and capecitabine as a first - line combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Br J Cancer*, 2008, 98 (2): 316-322
- [12] Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (22): 3217-3223
- [13] Tebbutt N ST, Strickland A, Strickland G, et al. ATTAX: Randomised phase II study evaluating weekly docetaxel - based. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Meeting Abstracts 2007 25: 4528
- [14] Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first - line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*, 2008, 9 (3): 215-221
- [15] Futatsuki K, Wakui A, Nakao I, et al. [Late phase II study of irinotecan hydrochloride (CPT-11) in advanced gastric cancer. CPT-11 Gastrointestinal Cancer Study Group]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1994, 21 (7): 1033-1038
- [16] Hecht JR, Blanke CD, 3rd BAB, et al. Irinotecan and paclitaxel in metastatic adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Oncology (Williston Park)*, 2003, 17 (9 Suppl 8): 13-5
- [17] Assersohn L, Brown G, Cunningham D, et al. Phase II study of irinotecan and 5 - fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol*, 2004, 15 (1): 64-69
- [18] Blanke CD, Haller DG, Benson AB, et al. A phase II study of irinotecan with 5 - fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol*, 2001, 12 (11): 1575-1580
- [19] Ajani JA, Baker J, Pistors PW, et al. Irinotecan/cisplatin in advanced, treated gastric or gastroesophageal junction carcinoma. *Oncology (Williston Park)*, 2002, 16 (5 Suppl 5): 16-18
- [20] Boku N, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Phase II study of a combination of irinotecan and cisplatin against metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (1): 319-323
- [21] Pozzo C, Barone C, Szanto J, et al. Irinotecan in combination with 5 - fluorouracil and folinic acid or with cisplatin in patients with advanced gastric or esophageal - gastric junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol*, 2004, 15 (12): 1773-1781

(下转第41页)

抗菌药物,出院时基本不需再用。这一点还应进一步的对住院期间的病人抗菌药物使用进行进一步的研究,以便更深入地了解抗菌药物的使用情况。另外,有些手术本身就不需使用抗菌药物,如甲状腺、乳腺等清洁手术。只有清洁-污染手术或污染手术才需要抗菌药物预防,从这一角度看计划生育和妇科,抗菌药物使用率高相对来说还是合理的。

从表2看出,出院带药使用抗菌药物的时间基本大于5d,这一点与2004年卫生部颁布《抗菌药物临床应用指导原则》规定相差很远,该指导原则要求对于手术预防用药:术前0.5~2h内,或麻醉开始时首次给药;手术时间超过3h或失血量大于1500mL,术中可给予第二剂;总预防用药时间一般不超过24h时,个别情况可延长至48h。因此,该院抗菌用药的疗程过长,这给抗菌药物的耐药带来很大的耐药压力,应该加强管理和宣传。

### 3.2 不同手术科室抗生素品种的选择和用量

头孢呋辛为第二代头孢菌素,对 $G^+$ 菌和 $G^-$ 菌有一定的作用,因此作为预防用抗菌药物比较合理;而头孢克肟为第三代头孢菌素,主要针对 $G^-$ 杆菌,对 $G^+$ 菌较弱,作为预防用抗菌药物抗菌谱不能覆盖,而对 $G^-$ 杆菌预防起点又有些高;阿奇霉素主要应用于非典型性病原体感染如支原体、衣原体和军团菌感染等。因此,头孢克肟、阿奇霉素一般不用于预防感染。

《卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》(卫办医发〔2009〕38号)明确

指出要严格控制氟喹诺酮类药物临床应用:“氟喹诺酮类药物的经验性治疗可用于肠道感染、社区获得性呼吸道感染和社区获得性泌尿系统感染,其他感染性疾病治疗要在病情和条件许可的情况下,逐步实现参照致病菌药敏试验结果或本地区细菌耐药监测结果选用该类药品。应严格控制氟喹诺酮类药物作为外科围手术期预防用药”<sup>[1]</sup>。

从表2看出,该院除了妇科首选头孢呋辛外,其他科室多数选择头孢克肟和左氧氟沙星。该院各手术科室抗菌药物的品种选择有待于进一步的宣传和调整。另外,从表2各手术科室实际用抗菌药的日剂量比标准日剂量高,这也是不合理的。高剂量往往用于中症感染和多重耐药均引起的感染,对于预防和轻症感染,一般的标准剂量就已经足够。因为剂量过大不但造成浪费,还会引起毒性,药物的毒性往往与其剂量成正比。

### 结论

该院各手术科室出院带药抗菌药物品种选择不合理;抗菌药物使用时间过长,剂量过高。该资料来源于北京市一家三级医院,数据具有一定的代表性。进一步完善医药管理制度,做好抗菌药物合理使用的宣传和监督工作具有重要的意义。

### 【参考文献】

- [1] 卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知(卫办医发〔2009〕38号)
- [2] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学(16版).北京:人民卫生出版社,2007:44-112

(上接第18页)

- [22] Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol*, 2008, 19 (8): 1450-1457
- [23] Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (33): 5201-5206

- [24] Pinto C, Di FF, Siena S, et al. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol*, 2007, 18 (3): 510-517
- [25] W. Sun MEP, P. O' Dwyer, III. A phase II study: Combination of sorafenib with docetaxel and cisplatin in the treatment of metastatic or advanced unresectable gastric and gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (ECOG 5203). *J Clin Oncol*, 2008, 26 (153): 4535