doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.12.015

胃癌患者围术期血清 TNF-α, NO 及 IGF-Ⅱ水平变化及意义

周思欣 卢灿荣 彭 正 李 晨 宋 舟 陈 凛△

（解放军总医院外科临床部普通外科 北京 100853）

摘要 目的：探讨胃癌患者围手术期血清肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、一氧化氮（NO）及胰岛素样生长因子 -II（IGF-II）水平的变化及其临床意义。**方法**：收集 2014 年 8 月至 2016 年 8 月于我院收治的 117 例行胃癌根治术的胃癌患者（病例组），随机选取的 60 例健康体检者（对照组）为研究对象，采用酶联免疫测定法（ELISA）测定两组的血清 TNF-α 水平，硝酸还原法测定 NO 水平，双抗体放射免疫法测定 IGF-II 水平。**结果**：病例组患者术前血清 TNF-α、IGF-II 水平均高于对照组，NO 水平低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。病例组术后 3 d、7 d、10 d 血清 TNF-α、IGF-II 水平均呈逐渐下降趋势，且均低于术前，差异有统计学意义（P<0.05），术后 10d 血清 TNF-α、IGF-II 水平与对照组比较无差异（P>0.05）；而血清 NO 水平在术后 3 d、7 d、10 d 均呈逐渐上升趋势，且均高于术前，差异有统计学意义（P<0.05），术后 10d 血清 NO 水平与对照组比较无差异（P>0.05）。经 Pearson 积矩相关分析，术前病例组患者 TNF-α、IGF-II 之间呈正相关关系（r=0.733，P<0.05），TNF-α、IGF-II 与 NO 之间均呈负相关关系（r=-0.681、-0.716，P<0.05）。**结论**：胃癌患者术前血清 TNF-α、IGF-Ⅱ呈高表达，NO 呈低表达，术后随着时间的延长，TNF-α、IGF-Ⅱ、NO 逐渐趋于正常，联合检测围手术期血清 TNF-α、NO、IGF-Ⅱ有助于早期评估胃癌病情及判断预后。

关键词：胃癌；围手术期；肿瘤坏死因子 -α；一氧化氮；胰岛素样生长因子 -II

中图分类号：R735.2 **文献标识码**：A **文章编号**：1673-6273（2017）12-2264-03

Expression of Perioperative Serum TNF-α, NO, IGF-Ⅱ in Patients with Gastric Cancer and its Significance

ZHOU Si-xin, LU Can-rong, PENG Zheng, LI Chen, SONG Zhou, CHEN Lin△

(Department of General Surgery, Division of Surgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT Objective: To explore the expression of perioperative serum tumor necrosis factor-alpha (TNF-α),nitric oxide(NO), insulin-like growth factor II(IGF-Ⅱ)in patients with gastric cancer and its clinical significance. **Methods:** 117 patients with gastric cancer underwent radical gastrectomy (case group) and 60 healthy volunteers (control group) selected randomly in our hospital from August 2014 to August 2016 were collected. The TNF-α level of two groups was detected by the enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), the NO levels was detected by the nitrate reduction, the IGF-II level was detected by the double-antibody radioimmunoassay. **Results:** The serum TNF-α, IGF-II levels of case group before operation were higher than those of control group, and the NO level was lower than that of control group, the differences were statistically significant(P<0.05). The serum TNF-α, IGF-II levels showed a declining trend at 3 d, 7 d, 10 d after operation, and which were lower than those before operation, the difference was statistically significant (P<0.05). Compared with the control group, the serum levels of TNF-α, IGF-II at 10 d after operation were not different (P>0.05). And serum NO levels at 3 d, 7 d, 10 d after operation were gradually increased, which were higher than that before operation, the difference was statistically significant (P<0.05), there was no difference in serum NO level between the control group and 10d after operation(P>0.05). By the Pearson product-moment correlation analysis, a positive association between TNF-α and IGF-II before operation was found(r=0.733, P<0.05). There was a negative relationship between NO and TNF-α, IGF-II.(r=-0.681, -0.716, P<0.05). **Conclusion:** The serum TNF-α, IGF-II preoperative in patients with gastric cancer show high expression, and low expression of NO, with the extension of time, TNF-α, IGF- II, NO gradually became normal. Combined detection of serum TNF-α, NO and IGF- in the perioperative period is helpful to evaluate the prognosis of gastric cancer.

Key words: Gastric cancer; Perioperative; Tumor necrosis factor-α; Nitric oxide; Insulin-like growth factor II

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)12-2264-03

前言

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤，我国每年胃癌的新发病例数约为 40 万，占全世界总发病例数的 42%，随着人们生活方式的改变，胃癌的发病率呈不断上升的趋势[1,2]。研究显示[3]，细胞免疫功能的紊乱在胃癌的发生发展过程中有重要作用，并且其

作者简介：周思欣（1982-），男，硕士，主治医师，从事胃肠道肿瘤综合治疗方面的研究，E-mail: 35060555@qq.com

△ 通讯作者：陈凛（1962-），男，硕士，主任医师、教授，从事胃肠道肿瘤综合治疗方面的研究

（收稿日期：2016-10-17 接受日期：2016-11-11）

与胃癌预后也有密切关系。手术是目前临床治疗胃癌的重要手段，它能有效改善患者病情，延长生存时间。手术前后患者体内的免疫学指标是否会随着病情的改善而改变，目前相关的研究相对较少。肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）是由单核 - 巨噬细胞合成并分泌的内源性细胞因子，主要参与机体的炎症性反应，同时具有调节机体免疫功能以及介导抗肿瘤的功能[4]；胰岛素样生长因子 -II（insulin-link growth factor-II，IGF-II）主要由肝细胞分泌，具有促进细胞增殖及抗凋亡的作用，与胃癌的发生发展密切相关[5]；一氧化氮（nitric oxide，NO）通过一氧化氮合酶催化 L- 精氨酸所产生，在肿瘤的转移及侵袭过程中发挥作用，具有诱导肿瘤细胞凋亡的功能[6]。本研究旨在通过检测胃癌患者围手术期血清 TNF-α、IGF-II、NO 水平来探讨其临床意义。现报道结果如下：

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2014 年 8 月至 2016 年 8 月我院收治的 117 例行胃癌根治术的胃癌患者作为病例组，纳入标准：① 胃镜结合术后病理组织学检查证实为胃癌的患者；② 术前无放、化疗以及免疫治疗史者；③ 无手术禁忌症者；④ 患者及家属知情同意并且均签署了知情同意书；⑤ 符合医院伦理学要求。排除标准：① 妊娠期、哺乳期的妇女；② 心脏功能不全的患者；③ 肝、肾功能有障碍的患者；④ 感染性疾病、恶性肿瘤及其它可能影响本研究结果的疾病；⑤ 近 3 个月内未接受过免疫抑制剂等可能影响本研究结果的药物治疗者。其中男 65 例，女 52 例；年龄 35~76 岁，平均（43.8± 5.5）岁；TNM 分期[7]：I 期 18 例，II 期 59 例，III 期 33 例，IV 期 7 例；组织分化程度：高分化 37 例，中、低分化 80 例；有淋巴结转移 42 例，无淋巴结转移 75 例；手术方式：57 例行全胃切除术，41 例行远端胃大部切除术，19 例行近端胃大部切除术。并于同期随机选取 60 例健康体检者作为对照组，其中男 37 例，女 23 例；年龄 30~77 岁，平均（41.5± 6.9）岁。两组研究对象的性别构成比、年龄比较，差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。

1.2 方法

分别在术前、术后 1 d、3 d、7 d、10 d 的清晨空腹收集病例组患者肘静脉血 3 mL，对照组于入院体检时采集清晨空腹肘静脉血 3 mL，以 2000 r/min 的离心 10 min，将分离得到的血清置于 -20℃环境下保存留待检测。酶联免疫吸附法（ELISA）测定两组的血清 TNF-α 水平，试剂盒从深圳晶美公司购买；硝酸还原酶法测定两组的血清 NO 水平，试剂盒从南京建成生物工程研究所购买；双抗体放射免疫法测定两组的血清 IGF-II 水平，试剂盒从解放军总医院东亚免疫技术研究所购买。严格按照试剂盒上的说明进行所有相关操作。

1.3 统计学处理

所有数据均经 SPSS22.0 录入并进行统计分析，采用（$\bar{x}\pm s$）描述定量资料，成组 t 检验比较两独立样本数据，配对 t 检验比较治疗前后数据，采用率（%）描述定性资料，比较采用 X^2 检验，TNF-α、NO、IGF-II 之间的相关性采用 Pearson 积矩相关分析，P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TNF-α、NO、IGF-II 水平比较

病例组患者术前血清 TNF-α、IGF-II 水平比对照组高，而 NO 水平比对照组低，差异均有统计学意义（P<0.05）。病例组患者术后 1d 的血清 TNF-α、IGF-II 水平与术前比较，差异无统计学意义（P>0.05），术后 3d、7d、10d 的血清 TNF-α、IGF-II 水平均呈逐渐下降的趋势，并且均低于术前，差异均有统计学意义（P<0.05），术后 10d 的血清 TNF-α、IGF-II 水平与对照组比较，差异无统计学意义（P>0.05）；术后 1d 的血清 NO 水平与术前比较，差异无统计学意义（P>0.05），术后 3d、7d、10d 的血清 NO 水平均呈逐渐上升的趋势，并且均高于术前，差异均有统计学意义（P<0.05），术后 10d 的血清 NO 水平与对照组比较，差异无统计学意义（P>0.05）。见表 1。

表 1 两组血清 TNF-α、NO、IGF-II 水平比较

Table 1 Comparison of serum TNF-α, NO, IGF-II levels of two groups

Groups	Time	TNF-α（pg/mL）	NO（μmol/L）	IGF-II（μg/L）
Case group(n=117)	Before operation	295.68± 37.15#	43.27± 11.82#	3.54± 0.21#
	1d after operation	278.13± 39.22	44.64± 12.27	3.23± 0.19
	3d after operation	234.52± 35.57*	56.18± 11.09*	2.42± 0.22*
	7d after operation	203.67± 36.06*	62.93± 12.23*	1.57± 0.25*
	10d after operation	176.24± 36.91*	68.02± 11.94*	0.65± 0.21*
Control group(n=60)		156.24± 32.36	69.51± 9.96	0.36± 0.17

Note: Compared with control group, #P<0.05; Compared with before operation,*P<0.05.

2.2 TNF-α、NO、IGF-II 的相关性分析

经 Pearson 积矩相关分析，术前病例组患者 TNF-α、IGF-II 之间呈正相关关系（r=0.733，P<0.05），TNF-α、IGF-II 与 NO 之间均呈负相关关系（r=-0.681、-0.716，P<0.05）。

3 讨论

胃癌在我国各种恶性肿瘤中居首位，好发于 50 岁以上的中老年人，男女发病率比例为 2:1，胃癌发病早期无典型症状，多数患者仅有轻度的上腹部隐痛不适、恶心、轻微饱胀等消化

道不良症状，一旦出现明显症状有可能已进入到胃癌中晚期，从而延误了治疗的最佳时机[8,9]。手术是目前临床治疗中晚期胃癌最有效的的方式，它能有效改善病情，延长患者的远期生存时间。胃癌的发生由多种因素共同作用所致，其中炎症性细胞因子在胃癌的发生发展过程中有重要作用[10]。在手术治疗胃癌的过程中对围手术期各炎症因子的变化进行动态监测，可为患者的针对性治疗提供指导，进而更好的帮助患者改善病情，促进预后。

TNF-α 是由活化的单核 - 巨噬细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞等合成并分泌的具有生物活性的细胞因子，具有杀伤和抑制肿瘤细胞生长等作用，TNF-α 水平升高可造成内皮细胞的损伤以及血管功能的紊乱，继而损伤血管和形成血栓以阻断肿瘤组织的局部血流，引起出血和缺氧坏死[11,12]。Chang PH 等[13]、Oshima H 等[14]研究显示 TNF-α 参与了结直肠癌、肝癌等恶性肿瘤的发生发展过程。de Oliveira JG 等[15]的研究表明在慢性胃炎中，TNF-α 的表达率为 75.6%，Hirahashi M 等[16]发现 TNF-α 在正常胃黏膜组织细胞质中无明显表达。提示，TNF-α 可能在胃癌的发病机制中有重要作用。内源性 NO 是 L- 精氨酸在一氧化氮合酶的催化作用下合成的细胞因子，参与了免疫、循环等系统的病理生理过程，包括增强免疫系统的防御功能、调节血管的通透性等等。NO 作为重要的生物信使，在肿瘤的转移、侵袭过程中发挥重要作用，可诱导肿瘤细胞的凋亡[17]。IGF-II 是胰岛素样生长因子（IGFs）中的一种单链弱酸性多肽，参与了促进恶性肿瘤细胞的增殖恶化、抑制凋亡以及促进肿瘤血管的形成等过程，其机制为[18,19]：① 恶性肿瘤细胞自身可以分泌大量的 IGF-II，并作用于自身或者邻近细胞表面的 IGF-II 受体；② 肿瘤基因过度表达使 IGF-II 水平升高破坏了细胞因子网络的动态平衡，反过来促使恶性肿瘤细胞过度生长，细胞增殖失去控制而发生癌性病变。有研究证实[20]，IGF-II 与胃癌、食管癌等人体多种恶性肿瘤的发生发展关系密切。

本研究中病例组患者手术前的血清 TNF-α、IGF-II 水平比对照组高，NO 水平比对照组低，表明 TNF-α、IGF-II 在胃癌组织中表达明显升高，而 NO 表达明显降低，提示 TNF-α、IGF-II、NO 通过介导胃癌的免疫功能紊乱状态而参与了胃癌的发生发展。动态监测胃癌患者围手术期的血清 TNF-α、IGF-II、NO 水平，结果显示，术后 1 d 患者的血清 TNF-α、IGF-II、NO 水平与术前均无明显差别，提示术后 1 d 患者病情无显著改善，需要进一步观察和维持治疗。术后 3 d、7 d、10 d，胃癌患者的血清 TNF-α、IGF-II 水平呈逐渐下降趋势，并且均低于术前，而 NO 水平呈逐渐上升趋势，且均高于术前，提示随着手术切除胃癌病变组织后，患者的病情逐渐改善，机体的免疫功能逐渐得到恢复，进一步说明手术切除治疗胃癌的临床效果显著。值得注意的是，术后 10 d，虽然胃癌患者的血清 NO 水平略低于而 TNF-α、IGF-II 水平略高于对照组，但是差异无统计学意义，提示手术切除病变组织后患者的免疫功能可逐渐恢复至正常水平。进一步的相关性分析结果显示，TNF-α、IGF-II 之间呈正相关关系，TNF-α、IGF-II 与 NO 之间均呈负相关关系，提示 TNF-α、IGF-II、NO 之间通过相互作用参与了胃癌的发生发展过程。

综上所述，TNF-α、IGF-II、NO 通过相互作用参与了胃癌的发生发展过程，联合监测围手术期胃癌患者的血清 TNF-α、IGF-II、NO 水平变化情况，对判断胃癌的病情，评估预后有重要意义。

参 考 文 献（References）

[1] Lee CM, Park S, Park SH, et al. A comparison between two methods for tumor localization during totally laparoscopic distal gastrectomy in patients with gastric cancer [J]. Ann Surg Treat Res, 2016, 91(3): 112-117

[2] 王竞,崔贵荣,霍晓红,等.血清胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ、铁蛋白及肿瘤坏死因子 -α 对胃癌的诊断价值 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(35): 6908-6910, 6993
Wang Jing, Cui Gui-rong, Huo Xiao-hong, et al. Analysis of the Clinical Value of Combined Examination of Serum Pepsinogen, Ferritin, Tumor Necrosis Factor-α in the Diagnosis of Gastric Cancer [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(35): 6908-6910, 6993

[3] Wang M, Busuttil RA, Pattison S, et al. Immunological battlefield in gastric cancer and role of immunotherapies[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(28): 6373-6384

[4] Sun Z, Meng Y, Liu G, et al. Effect of interleukin-1β and tumor necrosis factor α gene silencing on mouse gastric cancer cell proliferation and migration[J]. Oncol Lett, 2016, 11(4): 2559-2565

[5] Kim HJ, Kim GE, Lee JS, et al. Insulin-like growth factor-II? mRNA-binding protein 3 expression in effusion cytology: a marker for metastatic adenocarcinoma cells and a potential prognostic indicator in gastric adenocarcinoma [J]. Acta Cytol, 2014, 58 (2): 167-173

[6] Yao X, Wu Y, Zhu M, et al. Nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate inducers sodium nitroprusside and L-arginine inhibit the proliferation of gastric cancer cells via the activation of type II cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase [J]. Oncol Lett, 2015, 10(1): 479-484

[7] Zeraati H, Amiri A. Estimating postoperative survival of gastric cancer patients and factors affecting it in Iran:Based on a TNM-7 staging system[J]. Acta Med Iran, 2016, 54(2): 114-118

[8] Kanda M, Kodera Y. Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22 (30): 6829-6840

[9] Park JY, Kook MC, Eom BW, et al. Practical intraoperative pathologic evaluation of sentinel lymph nodes during sentinel node navigation surgery in gastric cancer patients - Proposal of the pathologic protocol for the upcoming SENORITA trial [J]. Surg Oncol, 2016, 25 (3): 139-146

[10] Chen L,Yuan W, Chen Z, et al. Vasoactive intestinal peptide represses activation of tumor-associated macrophages in gastric cancer via regulation of TNFα, IL-6, IL-12 and iNOS [J]. Int J Oncol, 2015, 47(4): 1361-1370

[11] Erturk K, Tastekin D, Serilmez M, et al. Clinical significance of serum interleukin-29, interleukin-32, and tumor necrosis factor alpha levels in patients with gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2016, 37(1): 405-412

（下转第 2274 页）

diabetes and insulin resistance [J]. Chinese journal of gerontology, 2012, 32(5): 933-934

[5] Du G, Song Z ,Zhang Q. Gamma-glutamyltransferase is associated with cardiovascular and all-cause mortality:a mata-analysis of prospective cohort studies[J]. Prev Med, 2013, 57(1): 31-37

[6] Kim KM, Kim BT, Lee DJ, et al. Serum gamma-glutamyltransferase as a risk factor for general cardiovascular disease prediction in Koreans [J]. J Investig Med, 2012, 60(8): 1199-1203

[7] Kim NH, Huh JK, Kim BJ, et al. Serum gamma-glutamyltransferase level is an independent predictor of incident hypertension in Korean adults[J]. Clin Exp Hypertens, 2012, 34(6): 402-409

[8] Liu CF, Gu YT, Wang HY, et al. gamma-glutamyltransferase level and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e48878

[9] Wang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, et al. Serum gamma-glutamyltransferase and the risk of heart failure in men and women in Finland[J]. Heart, 2013, 99(3): 163-167

[10] Tekin G, Tekin YK, Senarslan DA, et al. Serum gamma-glutamyltransferase activity in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Angiology, 2013, 64(2): 157-160

[11] 齐永帅,杜丽,迟晓华,等.放射性核素肝胆显像联合总胆汁酸、谷氨酰转肽酶检测对婴儿持续性黄疸的诊断价值[J].中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(19): 1459-1462
Qi Yong-shuai, Du Li, Chi Xiao-hua, et al. Radioactive nuclide liver combined total bile acid, GGTP test value to the diagnosis of infant persistent jaundice[J]. The practical pediatric clinical magazine, 2014, 29 (19): 1459-1462

[12] Bradley R, Fitzpatrick AL, Jenny NS, Lee DH, Jacobs DR. Associations between total serum GGT activity and metabolic risk: MESA[J]. Biomark Med, 2013, 7: 709-721

[13] Fraser A, Harris R, Sattar N, et al. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27: 2729-2735

[14] 徐敏,顾水明,张鹏,等.冠心病患者血清谷氨酰转肽酶水平及临床意义[J].第二军医大学学报, 2011, 32(8): 918-920
Xu Min, Gu Shui-ming, Zhang Peng, et al. GGTP level in serum and clinical significance of coronary heart disease patients [J]. Journal of second military medical university, 2011, 32 (8): 918-920

[15] Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians [J]. Arch Intern Med, 2001, 161: 242-247

[16] Tasci I, Dogru T, SonmezA, et al. Soluble CD40 Ligand Levels in oth2 erwise healthy subjects with impaired fasting glucose [J]. Mediators Inflamm, 2006, 2006(5): 32508

[17] Niccoli G, Montone RA, Cataneo L, et al.Morphological-biohumoral correlations in acute coronary syndromes: pathogenetic implications [J]. Int J Cardiol, 2014, 171(3): 463-466

[18] Kunutsor SK, Seddoh D. Alanine aminotransferase and risk of the metabolic syndrome: A linear dose-response relationship [J]. PloS One, 2014, 9: e96068

[19] Dimitrijevic-Sreckovic V, Soldatovic I, Culafic D, et al. Liver function test changes in centrally obese youth with metabolic syndrome in a Serbian population [J]. Metab Syndr Relat Disord, 2013, 11: 427-433

[20] Bradley RD, Fitzpatrick AL, Jacobs DR, et al. Associations between γ-glutamyltransferase (GGT) and biomarkers of atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. Atherosclerosis, 2014, 233: 387-393

(上接第 2266 页)

[12] Azar SS, Mansoori M, Attar M, et al. Tumor Necrosis Factor Alpha 308 G/A Single Nucleotide Polymorphism and Susceptibility toHepatocellular Carcinoma Via Hepatitis B Infection[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(7): 3381-3384

[13] Chang PH, Pan YP, Fan CW, et al. Pretreatment serum interleukin-1β, interleukin-6, and tumor necrosis factor-α levels predict the progression of colorectal cancer[J]. Cancer Med, 2016, 5(3): 426-433

[14] Oshima H. Role of inflammatory cytokine TNF-α and microenvironment in mouse gastric tumorigenesis [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 2014, 143(6): 279-282

[15] de Oliveira JG, Rossi AF, Nizato DM, et al. Influence of functional polymorphisms in? TNF-α, IL-8, and IL-10 cytokine genes on mRNA expression levels and risk of gastric cancer [J]. Tumour Biol,2015, 36 (12): 9159-9170

[16] Hirahashi M, Koga Y, Kumagai R, et al. Induced nitric oxide synthetase and peroxiredoxin expression in intramucosal poorly differentiated gastric cancer of young patients[J]. Pathol Int, 2014, 64 (4): 155-163

[17] Yuasa Y, Nagasaki H, Oze I, et al. Insulin-like growth factor 2 hypomethylation of blood leukocyte DNA is associated with gastric cancer risk[J]. Int J Cancer, 2012, 131(11): 2596-2603

[18] Koizumi Y, Hiraoka A, Michitaka K, et al. Severe hypoglycemia associated with insulin-like growth factor II-producing liver metastasis fromgastric carcinoma treated with overnight total parenteral nutrition via a central vein catheter reserve port [J]. Clin J Gastroenterol, 2011, 4(2): 68-72

[19] Kuang RG, Wu HX, Hao GX, et al. Expression and significance of IGF-2, PCNA, MMP-7, and α-actin in gastric carcinoma with Lauren classification[J]. Turk J Gastroenterol, 2013, 24(2): 99-108

[20] Mahipal A, Shibata D, Siegel E, et al. Phase I trial of combination of FOLFIRI and pasireotide, a somatostatin analogue, in advanced gastrointestinal malignancies [J]. Invest New Drugs, 2015, 33 (5): 1093-1099