

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.03.018

胃癌根治术后腹腔热灌注化疗对患者血清 CEA、CA19-9 水平及免疫功能的影响

周志林 梅 勇 戴 军 杨旭辉 赵志辉[△]

(华中科技大学同济医学院附属梨园医院普通外科 湖北 武汉 430077)

摘要目的:探讨胃癌根治术后腹腔灌注化疗对患者血清 CEA(血清癌胚抗原, carcinoembryonic antigen)、CA19-9(糖链抗原 19-9, carbohydrate antigen19-9)水平及免疫功能的影响。**方法:**回顾性 2015 年 2 月至 2017 年 4 月我院收治的胃癌患者临床资料,依据接受治疗方案不同分为全身静脉化疗组(对照组)和全身静脉化疗联合腹腔热灌注化疗组(观察组),每组各 41 例。检测和比较两组患者化疗前(治疗前)与化疗 1 个月后(治疗后)血清肿瘤标志物 CEA、CA19-9 与免疫功能指标水平的变化,治疗后毒副作用发生情况及治疗前后生活质量的改善情况。**结果:**治疗前,两组间血清 CEA、CA19-9、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后血清 CEA、CA19-9 及 CD8⁺ 水平显著低于对照组,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);两组骨髓抑制、恶心呕吐、腹痛腹泻及肠梗发生率比较差异均不显著无统计学意义($P=0.478, 0.668, 0.315, 0.552$);观察组生活质量改善总有效率为 85.37%,显著高于对照组(70.73%, $P=0.017$)。**结论:**与单纯全身化疗相比,胃癌根治术后腹腔灌注化疗可更有效降低患者血清 CEA、CA19-9 水平,改善患者免疫功能,提高其生活质量,且安全性较高。

关键词:腹腔热灌注化疗;胃癌;CEA;CA19-9;免疫功能

中图分类号:R735.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2019)03-477-05

Effect of Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion Chemotherapy on the Serum CEA, CA19-9 Levels and Immune Function of Gastric Cancer Patientst after Radical Gastrectomy

ZHOU Zhi-lin, MEI Yong, DAI Jun, YANG Xu-hui, ZHAO Zhi-hui[△]

(Department of general surgery, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430077, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy on serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen19-9 (CA19-9) and immune function in patients with gastric cancer. **Methods:** The clinical data of gastric cancer patients treated in our hospital from February 2015 to April 2017 were reviewed, according to the treatment scheme they were divided into systemic venous chemotherapy group (control group) and systemic venous chemotherapy combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy group (observation group), 41 cases were selected for each group. The changes of serum tumor markers CEA, CA19-9 and immune function indexes of two groups of patients before and after chemotherapy (before treatment) and after 1 months of chemotherapy (after treatment), the occurrence of toxic side effects after treatment and the improvement of quality of life before and after treatment were detected and compared. **Results:** There were no significant difference in the levels of serum CEA, CA19-9, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ between the two groups before the treatment ($P>0.05$). After treatment, the levels of serum CEA, CA19-9 and CD8⁺ in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of bone marrow suppression, nausea and vomiting, abdominal pain, diarrhea and intestinal stem loss between the two groups ($\chi^2=0.502, 0.184, 1.008, 0.355, P=0.478, 0.668, 0.315, 0.552$). The total effective rate of the observation group was 85.37% significantly higher than that of the control group (70.73%, $P=0.017$). **Conclusion:** Compared with simple systemic chemotherapy, intraperitoneal infusion chemotherapy after radical gastrectomy for gastric cancer can reduce serum CEA and CA19-9 levels, improve immune function and quality of life, and has high safety.

Key words: Intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy; Gastric cancer; CEA; CA19-9; Immune function

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

Article ID: 1673-6273(2019)03-477-05

作者简介:周志林(1981-), 硕士, 主治医师, 主要从事胃肠外科方面的研究, 电话: 13469980074, E-mail: zhouzhilin468@163.com

△通讯作者:赵志辉(1966-), 本科, 副主任医师, 主要从事胃肠外科方面的研究, E-mail: zhao381827331@163.com

(收稿日期:2018-04-30 接受日期:2018-05-24)

前言

我国是胃癌的高发国,其发病率及致死率均约占世界胃癌发病和致死率的 50%,是当前癌症防治的重点^[1]。手术切除及清理淋巴结是治疗胃癌的最佳方式,也是治愈胃癌的唯一手段,但由于多数患者在确诊时病情已发展至晚期,增加了治疗难度,因此化疗是胃癌综合治疗的关键^[2]。

全身化疗是当前提高患者生活质量及延长生存时间最为有效手段之一,但全身化疗方案中到达腹腔的化疗药物浓度较低,因此腹腔肿瘤的杀伤效果有限^[3]。腹腔热灌注化疗是临床上较为常用的胃肠道恶性肿瘤治疗方案,是一种直接将化疗药物灌注于腹腔内的方法,可弥补腹腔局部化疗药物浓度低的不足,具有作用时间长、对机体毒副作用小等优点^[4,5]。本研究主要探讨了腹腔热灌注化疗联合全身化疗对胃癌的疗效,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性 2015 年 2 月至 2017 年 4 月我院收治的胃癌患者临床资料,所有对象均符合:①经实验室检查、影像学检查及病理组织学检查确诊,符合胃癌相关诊断标准^[6];②患者均属于初治胃癌,病理分期为Ⅲ期~Ⅳ期;③均存在至少一处可评价病灶;④心电图等实验室常规检查结果均正常;⑤患者预计生存期 ≥ 3 个月;⑥患者及(或)家属均知情同意并签署知情同意书;且排除:①伴有其他严重心脑血管疾病、肝肾功能障碍、急性血液系统感染及自身免疫性疾病患者;②妊娠及哺乳期妇女;③KPS 评分 <60 分;④对化疗存在禁忌症者;⑤患者入院后临床资料不全,不签署知情同意书,不愿加入研究者。本研究经医院伦理委员会批准取得许可后进行。

依据接受的治疗方案分为全身静脉化疗组(对照组)和全身静脉化疗联合腹腔热灌注化疗组(观察组),每组患者各选取 41 例。对照组中,男性患者 23 例,女性患者 18 例;年龄为 48 岁~78 岁,平均年龄 (56.38 ± 4.42) 岁;临床分期Ⅲ期患者 25 例,Ⅳ期患者 16 例。观察组中,男性患者 22 例,女性患者 19 例;年龄为 47 岁~76 岁,平均年龄 (55.69 ± 4.83) 岁,临床分期Ⅲ期患者 23 例,Ⅳ期患者 18 例。两组患者年龄、男女比例及临床分期资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

参照胃癌诊疗规范中胃癌治疗标准进行。对照组患者于胃癌术后 2 周~3 周给予全身静脉化疗,化疗第 1 d 静脉滴注紫杉醇 135 mg/m^2 ,第 1 d~5 d 静脉滴注顺铂 20 mg/m^2 ,第 1 d~5 d 静脉滴注替加氟 $0.8 \text{ g} \sim 1.0 \text{ g}$,每间隔 4 周重复上述步骤 1 次,连续进行 6 个周期治疗。观察组患者依据患者恢复情况于胃癌术后第 1 d~2 d 给予腹腔热灌注化疗,术后 1 个月给予全身化疗(方法同对照组),胃癌术中硅胶热灌注导管置于患者结肠旁沟及脾窝处,腹腔热灌注化疗每天 1 次,每次时间为 90 min,连续 4 d,具体步骤为化疗第 1 d 和第 4 d 腹腔热灌注液由 100 mg/m^2 奥沙利铂与 3000 mL 0.9%氯化钠溶液制成,化疗第 2 d 和第 3 d 腹腔热灌注液由 0.75 g 氟尿嘧啶与 3000 mL 0.9%氯化钠溶液制成,为减轻腹膜反应,在每天的腹腔热灌注液中加入

10 mg 地塞米松和 10 mL 2% 利多卡因。启动热灌注化疗机,待灌注机循环泵温度达到 38°C 时,循环式将灌注液灌入患者腹腔,继续加温使灌注液温度维持在 $41^\circ\text{C} \sim 43^\circ\text{C}$ 90 min,化疗期间依据患者病情随时对灌注机进行调整,为提高患者耐受性给予肌注盐酸哌替啶和地西洋,待灌注结束后腹腔内保留 1000 mL 灌注液,排出多余灌注液。

1.3 指标检测

于化疗前(治疗前)及化疗 1 个月后(治疗后)清晨抽取空腹外周静脉血,离心后取血清,置于 -70°C 冰箱保存待测。检测指标为肿瘤标志物 [血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA), 糖链抗原 19-9(carbohydrate antigen, CA19-9)], 免疫功能: CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平,其中 CEA、CA19-9 水平测定方法为电化学发光法,检测仪为电化学发光仪,T 淋巴细胞水平测定直接采用贝克曼库尔特流式细胞仪进行,研究中检测试剂盒购自上海酶联生物有限公司,按照试剂盒说明书进行检测。同时对治疗后药物毒副作用及化疗后生活质量进行统计比较,其中毒副作用包括骨髓抑制、恶心呕吐、腹痛腹泻及肠梗阻,生活质量评估参照卡式评分(KPS):KPS 评分较治疗前提高 ≥ 10 分记为提高;KPS 评分波动在 10 分以内记为稳定;治疗后 KPS 评分降低 ≥ 10 分记为降低,有效率=(提高+稳定)/总例数。

1.4 统计学处理

研究数据处理软件为 SPSS17.0,经正态性验证肿瘤标志物、免疫功能指标水平均符合正态分布,表示方法为,组间样本均数比较采用独立样本 t 检验,计数资料表示为例数(%),统计分析为卡方检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清 CEA、CA19-9 水平的比较

如表 1 所示,两组治疗前血清 CEA、CA19-9 水平比较差异比较无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后血清 CEA、CA19-9 水平较组内治疗前均显著降低($P<0.05$),且观察组治疗后血清 CEA、CA19-9 水平 $[(10.65 \pm 1.39) \text{ ng/mL}, (50.48 \pm 7.23) \text{ U/mL}]$ 均显著低于治疗后对照组 $[(20.37 \pm 4.40) \text{ ng/mL}, (80.69 \pm 9.06) \text{ U/mL}]$ ($P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后免疫功能的比较

如表 2 所示,两组治疗前 CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,对照组 CD3^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平较组内治疗前显著升高, CD8^+ 水平显著低于治疗前($P<0.05$), CD4^+ 水平略高于治疗前,但差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 CD3^+ 、 CD4^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平 $[(57.62 \pm 3.56)\%、(47.32 \pm 2.18)\%、(1.58 \pm 0.18)]$ 均较治疗前显著升高,且均显著高于对照组 $[(46.94 \pm 4.36)\%、(33.56 \pm 3.19)\%、(0.94 \pm 0.17)]$, CD8^+ 水平 $(32.64 \pm 2.47)\%$ 较治疗前显著降低,且显著低于对照组 $(36.92 \pm 1.27)\%$ ($P<0.05$)。

2.3 两组毒副作用发生情况的比较

对照组中发生骨髓抑制患者 21 例(51.22%),恶心呕吐患者 17 例(41.46%),腹痛腹泻患者 5 例(12.19%),肠梗阻患者 3 例(7.32%)。观察组中骨髓抑制、恶心呕吐、腹痛腹泻及肠梗阻发生率分别为 23 例、18 例、7 例和 2 例,所占比例分别为

表 1 两组治疗前后血清 CEA、CA19-9 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the serum CEA and CA19-9 levels between two groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	Cases	Detection time	CEA(ng/mL)	CA19-9(U/mL)
Control group	41	Before treatment	36.99± 6.45	173.55± 19.39
		After treatment	20.37± 4.40	80.69± 9.06
		<i>t</i> 1 value/ <i>P</i> value	13.629/0.000	17.782/0.000
Observation group	41	Before treatment	37.82± 6.62	173.79± 19.51
		After treatment	10.65± 1.39	50.48± 7.23
		<i>t</i> 2 value/ <i>P</i> value	25.719/0.000	37.948/0.000
		<i>t</i> 3 value/ <i>P</i> value	13.488/0.000	16.688/0.000

注:*t*1 值和 *t*2 值分别表示对照组及观察组内治疗前后比较;*t*3 值表示组间治疗后比较。

Note: *t*1 value and *t*2 value respectively represent the level of comparison between the control group and the observation group before and after treatment; *t*3 value indicates the comparison between the control group and the observation group.

表 2 两组治疗前后免疫功能的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the immune function between two groups before and after treatment

Groups	Cases	Detection time	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Control group	41	Before treatment	42.38± 3.42	32.42± 3.29	38.16± 1.46	0.87± 0.10
		After treatment	46.94± 4.36	33.56± 3.19	36.92± 1.27	0.94± 0.17
		<i>t</i> 1 value/ <i>P</i> value	5.269/0.000	1.593/0.115	4.103/0.000	2.273/0.026
Observation group	41	Before treatment	43.39± 3.35	33.34± 2.54	38.49± 1.48	0.86± 0.08
		After treatment	57.62± 3.56	47.32± 2.18	32.64± 2.47	1.58± 0.18
		<i>t</i> 2 value/ <i>P</i> value	18.639/0.000	26.743/0.000	13.008/0.000	23.404/0.000
		<i>t</i> 3 value/ <i>P</i> value	12.149/0.000	22.804/0.000	9.867/0.000	16.552/0.000

注:*t*1 值和 *t*2 值分别表示对照组及观察组内治疗前后比较;*t*3 值表示组间治疗后比较

Note: *t*1 value and *t*2 value respectively represent the level of comparison between the control group and the observation group before and after treatment; *t*3 value indicates the comparison between the control group and the observation group.

56.09%、43.90%、17.07%和 4.88%。两组间各毒副作用发生率比较差异均不显著无统计学意义($P=0.478, 0.668, 0.315, 0.552$)。

2.4 两组治疗前后生活质量改善情况的比较

对照组治疗后生活质量下降患者 12 例, 占总数的

29.27%, 治疗总有效率为 70.73%; 观察组中有 6 例(14.63%)患者生活质量下降, 总有效率为 85.37%, 观察组总有效率显著高于对照组($P=0.017$)(表 3)。

表 3 两组生活质量变化情况的比较[例(%)]

Table 3 Comparison of the change of quality of life before and after treatment between two groups[n(%)]

Group	Cases	Raise	Stabilize	Descend	Total effective rate
Control group	41	13(31.71)	16(39.02)	12(29.27)	29(70.73)
Observation group	41	22(53.64)	13(31.71)	6(14.63)	35(85.37)
χ^2 value/ <i>P</i> value					5.711/0.017

3 讨论

流行病学资料显示我国胃癌的发生率仅次于肺癌, 位居恶性肿瘤第二位, 男性多于女性, 其发病率及死亡率随年龄的增加呈一定升高趋势^[7,8]。手术病灶切除是临床上公认的胃癌治愈唯一手段, 但由于该病早期临床指征不明显, 使得多数患者在确诊时已错失最佳手术时机, 因此对于晚期胃癌患者多采用以手术为主的综合治疗方案^[9]。全身化疗是晚期胃癌治疗的主要

方案, 目前临床上较为常用的化疗药物有铂类、氟尿嘧啶类及紫杉醇类^[10,11]。相关研究表明铂类及氟尿嘧啶类药物联合方案治疗胃癌的临床效果较好, 可提高患者生存率, 但由于化疗药物长期使用带来的药物不良反应降低了患者的生活质量^[12,13]。

腹腔热灌注化疗是一种以腹腔灌注、热疗和化疗相结合的治疗手段, 具有高选择性区域化疗药代动力学特点, 更有利于化疗药物进入靶细胞^[14,15]。研究表明腹腔灌注注法在肝转移治疗方面效果显著, 但由于药物的药理作用, 仍有并发症发生

[16,17]。相关研究显示腹腔热灌注化疗与全身化疗联合可有效提高腹腔内局部化疗药物浓度及生物利用度,但部分学者认为联合化疗后可能增加不良反应的发生风险[18,19]。奥沙利铂作为一种广谱性抗癌药物,可减轻药物毒性反应;氟尿嘧啶对机体体液免疫及细胞免疫具有一定的抑制作用[20,21]。本研究以奥沙利铂和氟尿嘧啶为腹腔热灌注化疗的主要药剂联合全身化疗方案治疗胃癌,以探讨联合治疗胃癌的疗效及安全性。

血清肿瘤标志物是恶性肿瘤诊断及病情程度评估的重要标志,目前与胃癌相关的肿瘤标志物报道较多,各肿瘤标志物敏感性和特异度均存在较大差异[22,23]。CEA属于非器官特异性肿瘤相关抗原,其在血清中的浓度与肿瘤细胞增殖数量有关,已被广泛用于多种类型肿瘤的诊断[24,25]。CA19-9是一种高特异性消化道肿瘤抗原,分布于胰腺、胆囊、肠道及肝脏等处,在胰腺癌及其他恶性肿瘤患者中其水平高表达,可作为胃癌的独立判断指标[26,27]。本研究结果显示全身化疗及其联合腹腔热灌注化疗均可有效降低患者的血清肿瘤标志物水平,表明两种方案对胃癌均有效,而联合腹腔热灌注化疗后患者的肿瘤标志物水平进一步降低,说明在全身化疗基础上联合腹腔热灌注化疗可有效提高对肿瘤的杀伤作用,其原因可能为联合后一方面提高了腹腔内化疗药物的浓度,另一方面热灌注化疗可增加肿瘤细胞膜的通透性,更有利于化疗药物的渗透及吸收,进而提高了整体效果。

恶性肿瘤的发生、侵袭及预后与患者机体的免疫状态关系密切。与正常健康群体相比,恶性肿瘤患者的免疫功能表现为受抑制状态,且随着病情的进展,患者免疫功能进一步降低[28]。T淋巴细胞介导的细胞免疫在机体抗肿瘤的免疫机制中起着非常关键的作用,机体细胞免疫功能紊乱时,可诱发系列病理改变,更有利于肿瘤的发生及发展[29]。本研究结果显示全身化疗联合腹腔热灌注化疗方案对患者细胞免疫功能的各指标改善作用更为显著,提示腹腔热灌注化疗可有效改善胃癌患者的免疫抑制,其原因可能为:一方面,热灌注化疗可增强肿瘤抗原性,高温处理可暴露肿瘤相关抗原,促进抗原抗体结合;另一方面,加热处理可增强免疫效应细胞向肿瘤内转移能力,促进肿瘤细胞凋亡,增强免疫功能[30]。此外,本研究还对比了两种方案化疗后的药物毒副作用及患者生活质量,结果表明两种方案对患者毒副作用差异不显著,但联合方案可显著提高患者生活质量,研究结果进一步证实腹腔热灌注化疗的安全性高[31]。

综上所述,全身化疗及全身化疗联合腹腔热灌注化疗均是治疗胃癌的有效方案,与单纯全身化疗相比,联合腹腔热灌注化疗可进一步降低患者血清肿瘤标志物水平,改善患者机体免疫功能,安全性较高,并可有效提高患者的生活质量。

参考文献(References)

- [1] 郭军, 刘登湘, 王娜, 等. 健脾滋肾为本的中医辨证论治联合XELOX方案化疗对老年晚期胃癌疗效及生存期的影响观察[J]. 北京中医药, 2015, 34(4): 317-320
- [2] Nashimoto A, Akazawa K, Isobe Y, et al. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry [J]. Gastric cancer, 2013, 16(1): 1-27
- [3] Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, et al. Surgery after intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis or positive peritoneal cytology findings [J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1): 128-134
- [4] 白艳艳. 细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗腹膜癌的围术期规范化护理[J]. 癌症进展, 2016, 14(9): 926-928
- [5] Ni X, Wu P, Wu J, et al. Hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy and response evaluation in patients with gastric cancer and malignant ascites[J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 1691-1696
- [6] 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011年版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2012, 4(5): 62-71
- [7] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 中国胃癌流行病学现状 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58
- [8] Peleteiro B, Castro C, Morais S, et al. Worldwide burden of gastric cancer attributable to tobacco smoking in 2012 and predictions for 2020[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(8): 2470-2476
- [9] Smyth E C, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2016, 27(5): 38-49
- [10] Park S H, Sohn T S, Lee J, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the adjuvant chemoradiotherapy in stomach tumors trial, including survival and subset analyses [J]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33 (28): 3130-3136
- [11] Hess L M, Michael D, Mytelka D S, et al. Chemotherapy treatment patterns, costs, and outcomes of patients with gastric cancer in the United States: a retrospective analysis of electronic medical record (EMR) and administrative claims data [J]. Gastric Cancer, 2016, 19 (2): 607-615
- [12] 孙刁鹏, 李星霞, 陈燕, 等. 卡培他滨联合铂类对比氟尿嘧啶联合铂类治疗晚期胃癌的Meta分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24 (6): 321-327
- [13] Kanazawa Y, Yamada T, Fujita I, et al. In Vitro Chemosensitivity Test for Gastric Cancer Specimens Predicts Effectiveness of Oxaliplatin and 5-Fluorouracil [J]. Anticancer Res, 2017, 37 (11): 6401-6405
- [14] 乔志伟, 王纯雁, 王蕾, 等. 新辅助化疗联合肿瘤细胞减灭术中热灌注治疗晚期卵巢癌疗效观察 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2015, 12(1): 83-85
- [15] Ni X, Wu P, Wu J, et al. Hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy and response evaluation in patients with gastric cancer and malignant ascites[J]. Oncology letters, 2017, 14(2): 1691-1696
- [16] Lorimier G, Linot B, Paillocher N, et al. Curative cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis and synchronous resectable liver metastases arising from colorectal cancer [J]. Eur J Surg Oncol (EJSO), 2017, 43(1): 150-158
- [17] Kok N F M, de Hingh I. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases of colorectal origin[J]. Br J Surg, 2017, 104(4): 313-315
- [18] Goodman M D, McPartland S, Detelich D, et al. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy [J]. J Gastrointest Oncol, 2016, 7(1): 45-47

- [19] Gao L Z, Gao E M, Bai Y F, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy plus high-frequency diathermic therapy followed by intravenous chemotherapy versus intravenous chemotherapy alone for postoperative adjuvant treatment of gastrointestinal cancer: a comparative research study [J]. Journal of BU ON: official journal of the Balkan Union of Oncology, 2016, 21(6): 1510-1517
- [20] 刘阳, 刘婕, 刘文. 胃癌根治切除联合 5-氟尿嘧啶治疗老年胃癌病人的临床疗效及对免疫功能的影响[J]. 实用老年医学, 2017, 31(1): 42-45
- [21] Kajiwara T, Miura K, Ohnuma S, et al. Gastrointestinal toxicities of 5-fluorouracil increase the proportion of regulatory T cells in intestinal tract: advantages of alternate-day S-1 administration [J]. International journal of clinical oncology, 2015, 20(5): 913-921
- [22] 李争, 李强, 肖强. 甲胎蛋白、癌胚抗原和糖链抗原 19-9 联合检测诊断消化系统恶性肿瘤的价值分析 [J]. 癌症进展, 2017, 15(4): 432-434
- [23] Liang Y, Wang W, Fang C, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(31): 49565-49573
- [24] Spindler B A, Bergquist J R, Thiels C A, et al. Incorporation of CEA Improves Risk Stratification in Stage II Colon Cancer [J]. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2017, 21(5): 770-777
- [25] 田春琴, 蒋冬梅, 崔立春, 等. 血清肿瘤标志物及免疫组化指标在不同临床病理特征胃癌患者中的表达水平 [J]. 癌症进展, 2017, 15(9): 1066-1068+1075
- [26] Yin L K, Sun X Q, Mou D Z. Value of combined detection of serum CEA, CA72-4, CA19-9 and TSGF in the diagnosis of gastric cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(9): 3867-3870
- [27] Le Q, Jianhua N, Yu X, et al. Increased miR-25 expression in serum of gastric cancer patients is correlated with CA19-9 and acts as a potential diagnostic biomarker [J]. Open Medicine, 2017, 12(1): 266-270
- [28] 黄旭宏, 宋玉国, 刘春雷, 等. 胃癌与 T 淋巴细胞亚群关系的研究进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(15): 2331-2335
- [29] 史敬东, 钟志强, 李有国, 等. 胃癌初治患者术前外周血中性粒细胞和淋巴细胞比值与临床病理特征的关系及术后预后价值分析 [J]. 癌症进展, 2017, 15(8): 960-962+966
- [30] 黄一唯. 术后早期腹腔热灌注化疗联合静脉化疗对胃癌的临床疗效及免疫功能的影响 [D]. 南华大学, 2012
- [31] Seshadri R A, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(3): 1114-1130

(上接第 565 页)

- [7] Erickson S, Serry TA. Comparing alternate learning pathways within a problem-based learning speech-language pathology curriculum [J]. Int J Speech Lang Pathol, 2016, 18(1): 97-107
- [8] 喻大军, 岳喜成, 钱军, 等. 以问题为基础学习法结合案例教学法在临床肿瘤学教学中的应用 [J]. 安徽医药, 2018, 22(1): 192-194
- [9] 张璐, 梁亚军. Sandwich 教学法在临床肿瘤学教学中的应用 [J]. 中华医学教育探索杂志, 2013, 12(6): 584-586
- [10] Magouliotis DE, Asproдини EK, Svokos KA, et al. Tumor-treating fields as a fourth treating modality for glioblastoma: a meta-analysis [J]. Acta Neurochir (Wien), 2018, 160(6): 1167-1174
- [11] Wang J, Gao S, Wang Y, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Luwan district of Shanghai during 2002-2011 [J]. Drug Discov Ther, 2018, 12(2): 77-87
- [12] Steffen JA, Lenz C. Technological evolution of diagnostic testing in oncology [J]. Per Med, 2013, 10(3): 275-283
- [13] 谢琳, 沈丽达, 杨继岚, 等. 案例教学法在临床肿瘤内科教学中的效果研究 [J]. 昆明医科大学学报, 2013, (9): 144-146
- [14] 黄红艳, 王小利, 周心娜, 等. 免疫治疗背景下提高临床肿瘤教学水平的探讨 [J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(35): 6970-6973
- [15] 王巧琳, 段春燕, 林燕, 等. PBL 和 LBL 双轨教学法在中西医结合肿瘤学教学中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(10): 1437-1439
- [16] 董超, 杨润祥, 李高峰, 等. 临床路径结合转化医学教学模式在研究生培养中的应用 [J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(1): 165-167
- [17] 孟通, 范天奇, 周磊, 等. 临床路径式教学法在骨肿瘤外科教学中的应用 [J]. 中国医学教育技术, 2016, 30(2): 208-210
- [18] 陶奕瑾, 钟华. 眼科临床教学中应用 CBL 与 PBL 相结合教学模式效果 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(6): 1137-1139
- [19] Kandi V, Basireddy PR. Creating a Student-centered Learning Environment: Implementation of Problem-based Learning to Teach Microbiology to Undergraduate Medical Students [J]. Cureus, 2018, 10(1): e2029
- [20] Kumar N, Kanchan T, Unnikrishnan B, et al. Incorporating problem based learning into medical curriculum: An experience from a medical college in Mangalore [J]. Indian J Pharmacol, 2017, 49(5): 344-347
- [21] Zhang S, Xu J, Wang H, et al. Effects of problem-based learning in Chinese radiology education: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(9): e0069
- [22] 宫晨, 庄亮, 邱红, 等. PBL 和 CBL 相结合在临床肿瘤学教学中的应用 [J]. 中华医学教育探索杂志, 2015, 14(11): 1168-1172
- [23] 王悦华, 郑亚民, 江华, 等. 基于临床决策思维模式的 PBL 与 CBL 相结合的教学课程设计 [J]. 中华医学教育探索杂志, 2017, 16(7): 702-705
- [24] 金国玺, 高涌, 毕娅欣, 等. 内科学教学中 CBL 和 PBL 教学法的联合运用 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(4): 672-675
- [25] 娄鸿飞, 王成硕, 宋晓红, 等. 临床路径教学模式在耳鼻咽喉头颈外科住院医师培养中的应用 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2015, 22(9): 487-488
- [26] 吴南楠, 马燕, 王萌, 等. CBL 与 PBL 相结合的教学模式在内分泌临床见习中的应用 [J]. 中国病案, 2016, 17(7): 78-80
- [27] 郭轶先, 苏力. CBL 和 PBL 教学方法在血液学专业见习中的运用效果分析 [J]. 基础医学与临床, 2016, 36(8): 1176-1178
- [28] 闵卫利, 赵阳, 单昌友, 等. PACS 影像系统与 PBL、CBL 教学在肿瘤临床教学中联合应用的价值 [J]. 中国医学教育技术, 2014, 28(6): 673-676
- [29] 翟侃, 丁洁, 杨勇, 等. 肿瘤学基础科研教学方法的探讨 [J]. 中国病案, 2017, 18(12): 99-102
- [30] 肖俏, 胡琦兰. CBL+PBL 模式在肿瘤内科临床教学中的开展价值研究 [J]. 科技展望, 2016, (35): 181