



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.11

文章编号: 2095-1264(2022)05-0626-06

塞来昔布联合化疗对转移性或术后复发性 晚期胃癌的疗效及药物不良反应

刘 铄¹, 陈 萌¹, 路洪超¹, 许家鹏², 刘宁青²

(¹河北省民政总医院 外三科, 河北 邢台, 054000; ²河北医科大学第三医院 普外科, 河北 石家庄, 050051)

摘要: **目的** 分析塞来昔布联合化疗治疗转移性或术后复发性胃癌的疗效和安全性。**方法** 收集 2010 年 9 月至 2016 年 12 月转移性或术后复发性胃癌患者, 分为塞来昔布+化疗组和单纯化疗组, 治疗 6 个周期。比较两组患者间临床资料、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)的差异, 并进一步分析 COX-2 阳性亚组的生存情况, 评价药物安全性。**结果** 共纳入患者 176 例, 塞来昔布+化疗组 89 例, 单纯化疗组 87 例。两组患者客观缓解率、疾病控制率比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者中位 OS($P=0.59$)和中位 PFS($P=0.734$)比较, 差异均无统计学意义。塞来昔布+化疗组 COX-2 阳性患者中位 OS 为 14 个月, 单纯化疗组 COX-2 阳性患者为 10 个月, 差异有统计学意义($P=0.010$); 塞来昔布+化疗组 COX-2 阳性患者中位 PFS 为 7.5 个月, 单纯化疗组 COX-2 阳性患者为 5 个月, 差异有统计学意义($P<0.001$)。两组患者的药物不良反应均以恶心最为常见, 但差异无统计学意义。**结论** 塞来昔布联合化疗可延长 COX-2 阳性晚期胃癌患者的 OS 和 PFS, 且不增加药物不良反应。

关键词: 塞来昔布; 化学疗法; 胃癌; 总生存期; 无进展生存期

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A

Efficacy and adverse drug reactions of celecoxib combined with chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent advanced gastric cancer

LIU Shuo¹, CHEN Meng¹, LU Hongchao¹, XU Jiapeng², LIU Ningqing²

(¹The Third Surgery Department, Hebei Civil Affairs General Hospital, Xingtai, 054000, Hebei, China; ²General Surgery Department, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, 050051, Hebei, China)

Abstract: Objective To analyze the efficacy and safety of celecoxib combined with chemotherapy in the treatment of metastatic or postoperative recurrent gastric cancer. **Methods** Patients with metastatic or postoperative recurrent gastric cancer were recruited between September 2010 and December 2016, and they were divided into celecoxib + chemotherapy group and chemotherapy alone group. All patients had 6 cycles of treatment. The clinical data, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were compared between the two groups. The COX-2 positive subgroup was further analyzed and the drug safety was evaluated. **Results** A total of 176 patients were included in this study, 89 in celecoxib + chemotherapy group and 87 in chemotherapy alone group. There were no significant differences in total effective rate and disease control rate between the two groups ($P>0.05$). There were yet no significant differences in median OS ($P=0.59$) and median PFS ($P=0.734$) between the two groups ($P>0.05$). The median OS of COX-2 positive patients in celecoxib + chemotherapy group (14 months) were longer than that of COX-2 positive patients in chemotherapy alone group (10 months) ($P=0.010$). The median PFS of COX-2 positive patients in celecoxib + chemotherapy group (7.5 months) were also longer than that of COX-2 positive patients in chemotherapy alone group (5 months) ($P<0.001$). Nausea was the most common adverse drug reactions in the two groups, but there was no statistical difference in the incidence between the two groups. **Conclusion** Celecoxib

作者简介: 刘铄, 男, 主治医师, 研究方向: 胃肠肿瘤。

combined with chemotherapy can prolong the OS and PFS of patients with COX-2 positive advanced gastric cancer, but not increase the adverse drug reactions.

Keywords: Celecoxib; Chemotherapy; Gastric cancer; Overall survival; Progression-free survival

前言

胃癌晚期常因肿瘤侵袭至周围血管、肝脏、胰腺和腹膜等组织而失去接受根治性手术的机会^[1]。目前,化疗及分子靶向治疗是晚期胃癌的主要治疗方案,可缓解患者的临床症状、提高其生活质量^[2]。因此,化疗在晚期胃癌治疗中的作用越来越重要。然而,对化疗药物的临床疗效和安全性评估以及验证药物靶向治疗的特异性、敏感性仍是临床研究的重要内容。既往研究证实,环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂可抑制由 COX-2 高表达引起的多药耐药相关蛋白(multidrug resistance-associated protein, MRP)的表达,从而降低肿瘤患者的化疗耐药性,提高治疗效果^[3]。此外,多项体外研究证实了 COX-2 抑制剂可通过抑制 Notch1^[4]、MAPKs/COX-2 信号通路^[5]及下调 VEGF-C 表达^[6]等多种机制抑制胃癌的发展。Jin 等^[7]通过比较经塞来昔布干预的胃腺癌细胞、胃癌组织的基因表达谱,发现塞来昔布可通过抑制多个胃癌基因靶点发挥抗肿瘤作用。尽管塞来昔布联合术后辅助化疗对胃癌根治术的患者,尤其是 COX-2 表达阳性患者的治疗是安全有效的^[8],但对于失去手术机会的晚期胃癌患者,其疗效及安全性仍然未知。因此,本研究回顾了使用塞来昔布联合一线基础化疗方案治疗转移性或术后复发性晚期胃癌患者的治疗效果及不良反应,以为临床工作提供一定的指导。

1 资料与方法

1.1 资料收集 收集 2010 年 9 月至 2016 年 12 月河北医科大学第三医院和河北省民政总医院收治的转移性或术后复发性晚期胃癌患者的临床资料。所有患者及家属均对本研究知情同意。

纳入标准: (1) 年龄 18~70 岁; (2) 治疗前经术后病理或胃镜下组织活检诊断为转移性或术后复发性晚期胃癌; (3) 未接受过辅助化疗; (4) 可按照实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)进行评估; (5) ECOG PS 评分 0~2 分,预计生存时间>12 周; (6) 血常规:中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、血红蛋白 $\geq 90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、血小板计数 $\geq 85 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$; 肝功能:总胆红素<1.5 倍正常值上线

(upper limit of normal, ULN),无肝转移患者 AST、ALT<2.5 倍 ULN,肝转移患者 AST、ALT<5 倍 ULN; 肾功能:血清肌酐<1.25 倍 ULN。

排除标准: (1) 心、脑、肝、肾、肺等重要器官功能障碍,无法控制的高血压、糖尿病、活动性消化溃疡; (2) 严重过敏史; (3) 不可控制的精神疾病; (4) 妊娠期或哺乳期女性; (5) 有症状的脑转移患者。

1.2 患者分组及治疗方案 根据随机数字表法将患者分为塞来昔布+化疗组和单纯化疗组。对照组患者采用 6 周期 XELOX 方案化疗,21 天为 1 个周期。具体方案为卡培他滨($1000 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 2 次/天,第 1~14 天)+奥沙利铂($130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 第 1 天),7 天后进行下一周期化疗,直至患者死亡或出现疾病进展。实验组在对照组的基础上加用塞来昔布(辉瑞制药有限公司)200 mg, 2 次/天,持续治疗 5 个月至化疗结束。

每 2 个治疗周期评估药物治疗的临床疗效和安全性。利用国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统对患者治疗过程中的药物毒性进行评估^[9]。当出现潜在的严重或危及生命的药物不良事件时,可中断治疗或减少剂量,并进行对症处理。若治疗过程中出现奥沙利铂相关神经系统不良事件时,可停用奥沙利铂并继续卡培他滨单药治疗。当患者血清肌酐 $>2.0 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ 、出现 3~4 级耳毒性或 3~4 级神经毒性时,可暂停奥沙利铂治疗或剂量减少 50%。不进行奥沙利铂单药治疗。对患者其他不良反应进行临床对症处理和支持治疗。

1.3 COX-2 免疫组织化学染色 对胃镜活检或手术切除组织进行 COX-2 免疫组织化学染色。切片厚度为 $5 \mu\text{m}$,由病理科根据 COX-2 免疫组化染色流程进行操作,并在显微镜下观察染色结果。COX-2 阳性细胞比例 $\leq 5\%$ 计 0 分、6%~25%计 1 分、26%~50%计 2 分、 $\geq 51\%$ 计 3 分。以切片染色密度评分和阳性细胞比例评分之和作为最终评分,0~1 分为阴性(-),2~3 分为弱阳性(+),4~6 分为阳性(++), >6 分为强阳性(+), ≥ 4 分提示 COX-2 高表达。典型 COX-2 免疫组化染色结果如图 1 所示。

1.4 临床疗效评价 收集患者从化疗开始后的随访资料,每 2 个周期通过门诊、电话或住院评估治疗效果并进行随访,直至患者死亡。从患者化疗开始

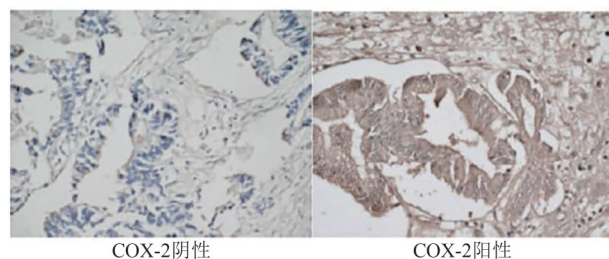


图 1 COX-2 免疫组化染色对比

Fig. 1 Immunohistochemical staining with COX-2 expression

至疾病进展或死亡的时间定义为无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 从化疗开始至死亡的时间定义为总生存期 (overall survival, OS)。

通过胃镜、CT 评估患者的肿瘤进展情况, 根据 RECIST 指南评价患者的治疗效果^[10], 包括完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD)、疾病进展 (progressive disease, PD), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) = (CR + PR)/总例数 × 100%; 疾病控制率 (disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD)/总例数 × 100%。

1.5 药物安全性评估 记录患者常见的药物不良反应, 包括恶心、中性粒细胞减少、厌食、外周神经毒性、腹泻、呕吐、疲劳、消化道出血、胃溃疡、血小板减少、手足综合征、腹痛、便秘、头晕、口腔炎和消瘦等, 并根据 WHO 抗癌药物常见毒副反应分级标准对药物不良反应进行评价, 比较两组间药物不良反应差异。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料用例数 (%) 进行描述, 组间比较采用 χ^2 检验; 当理论频数 < 1 时, 采用 Fisher 精确概率法进行检验。符合正态分布的计量资料用平均值 ± 标准差进行描述, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料用中位数 (1/4M, 3/4M) 进行描述, 组间比较采用秩和检验。采用 Kaplan-Meier 检验比较两组患者 OS 和 PFS 差异, 组间比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 最终纳入患者 176 例, 男 130 例、女 46 例, 年龄 28 ~ 70 岁; 有 78 例患者的肿瘤边界可测量。两组患者治疗前性别、ECOG 评分、肿瘤原发部位、既往胃部手术史、肿瘤范围、肿瘤边缘、病理类型、Lauren 分型、HER-2 表达、COX-2 表达等

一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P < 0.05$) (表 1)。

2.2 短期预后比较 可进行实体瘤疗效评价的 78 例

表 1 治疗前两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general data of patients between the two groups before treatment

一般资料	塞来昔布+化疗组	单纯化疗组	χ^2	P
例数	89	87		
年龄/岁	54(28~70)	56(32~69)		
性别			3.162	0.77
男	68(76%)	62(71%)		
女	21(24%)	25(29%)		
ECOG 评分			1.969	0.16
0~1 分	68(76%)	65(75%)		
2 分	21(24%)	22(25%)		
肿瘤原发部位			0.329	0.57
胃体	64(72%)	65(75%)		
胃底	25(28%)	22(25%)		
胃部手术史			2.171	0.14
无	46(52%)	42(48%)		
胃大部切除术	26(29%)	25(29%)		
胃全切除术	17(19%)	20(23%)		
肿瘤范围			1.035	0.31
局部晚期	46(52%)	46(53%)		
转移	43(48%)	41(47%)		
肿瘤边界			3.372	0.29
可测量	41(46%)	37(43%)		
不可测量	48(54%)	50(57%)		
病理类型			1.365	0.51
管状腺癌	52(58%)	56(64%)		
黏液腺癌	23(26%)	20(23%)		
印戒细胞癌	14(16%)	11(13%)		
Lauren 分型			1.964	0.38
肠型	47(53%)	43(50%)		
弥漫型	20(22%)	22(25%)		
混合型	22(25%)	22(25%)		
HER-2 表达			0.183	0.669
阳性	25(28%)	27(31%)		
阴性	64(72%)	60(69%)		
COX-2 表达			0.016	0.898
阳性	52(58%)	50(57%)		
阴性	37(42%)	37(43%)		
COX-2 标本来源			0.101	0.75
术后	34(38%)	32(37%)		
胃镜检查	44(49%)	42(48%)		

患者中,塞来昔布+化疗组 41 例、单纯化疗组 37 例。治疗 6 个月后,塞来昔布+化疗组 ORR 为 39%、DCR 为 66%,单纯化疗组 ORR 为 30%、DCR 为 54%。两

组间 CR、PR、SD、PD、ORR、DCR 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

表 2 两组患者短期预后比较分析[例(%)]

Tab. 2 Comparative analysis of short-term prognosis between the two groups [n (%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
塞来昔布+化疗组	41	2 (5)	14 (34)	11 (27)	14 (34)	16 (39)	27 (66)
单纯化疗组	37	2 (6)	9 (24)	9 (24)	17 (46)	11 (30)	20 (54)
χ^2		0.011	0.902	0.064	1.131	0.742	1.131
P		0.916	0.342	0.800	0.288	0.389	0.288

2.3 生存情况比较 塞来昔布+化疗组中位 OS 为 12 个月、单纯化疗组为 10 个月($P=0.59$),塞来昔布+化疗组中位 PFS 为 6 个月、单纯化疗组为 5 个月($P=0.734$),差异均无统计学意义。对 COX-2 阳性患者

进行亚组分析,塞来昔布+化疗组中位 OS 为 14 个月、单纯化疗组为 10 个月($P=0.010$),塞来昔布+化疗组中位 PFS 为 7.5 个月、单纯化疗组为 5 个月($P<0.001$),差异均有统计学意义(图 2)。

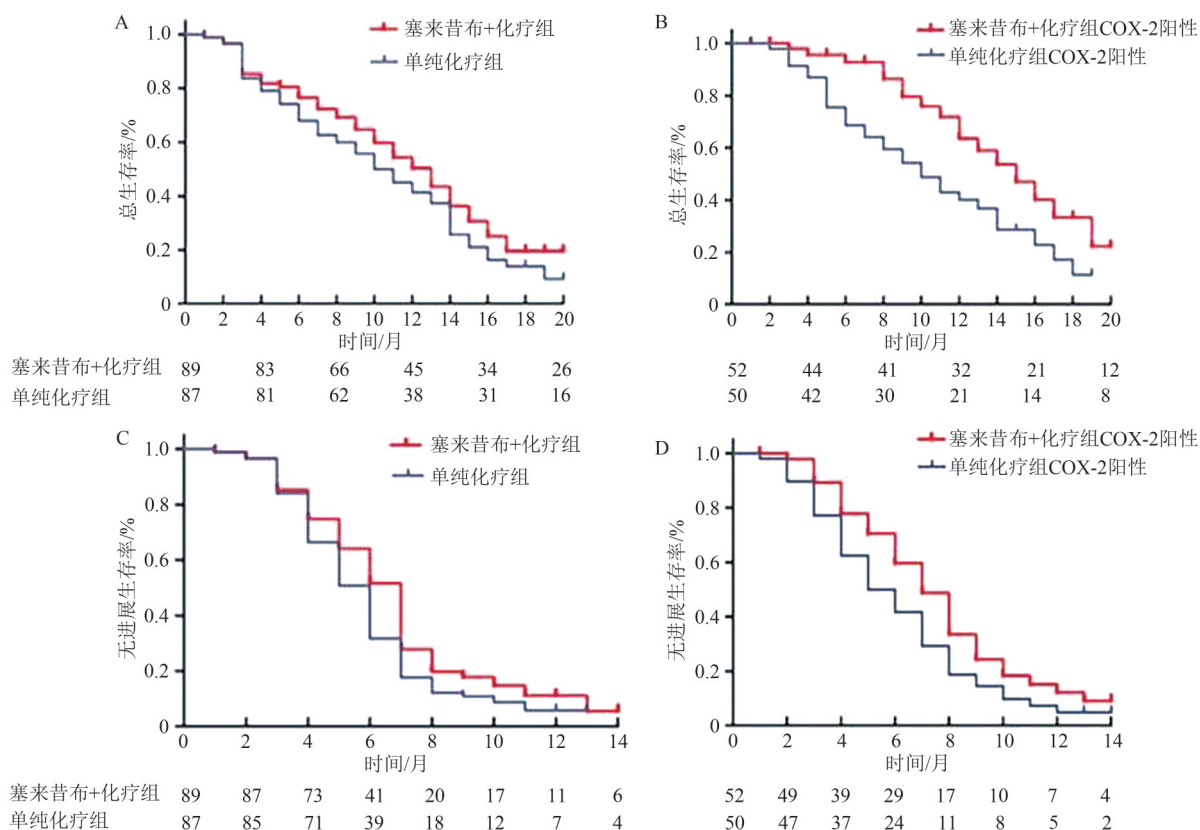


图 2 两组患者生存情况比较

Fig. 2 Comparison of OS and PFS of all patients and COX-2 positive patients between the two groups

2.4 药物不良反应比较 两组患者的药物不良反应均以恶心最常见,其中塞来昔布+化疗组 32 例,3~4 级 6 例,单纯化疗组 29 例,3~4 级 5 例,差异均无统计学意义($P>0.05$)。其他不良反应如中性粒细胞减少、厌食、外周神经毒性等两组均有发生,但差异均

无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。

3 讨论

胃癌是临床较为常见的恶性肿瘤之一。2012 年数据显示,我国胃癌发病率占全球的 43%^[11]。由

表 3 两组患者治疗过程中药物不良反应比较[例(%)]
Tab. 3 Comparison of adverse drug reactions between the two groups [n (%)]

不良反应	塞来昔布+化疗组(n=89)		单纯化疗组(n=87)		P_1	P_2
	所有级别	3~4级	所有级别	3~4级		
恶心	32(36)	6(7)	29(33)	5(6)	0.715	0.758
中性粒细胞减少	8(9)	2(2)	7(8)	1(1)	0.823	0.574
厌食	15(17)	3(3)	16(18)	4(5)	0.789	0.677
外周神经毒性	2(2)	0(0)	1(1)	1(1)	0.574	0.310
消化道出血	4(4)	0(0)	3(3)	0(0)	0.976	1.000
胃溃疡	2(2)	0(0)	1(1)	0(0)	0.574	0.310
腹泻	8(9)	2(2)	6(7)	2(2)	0.608	0.982
呕吐	8(9)	1(1)	9(10)	1(1)	0.761	0.987
乏力	9(10)	2(2)	7(8)	1(1)	0.634	0.574
血小板减少	1(1)	0(0)	2(2)	0(0)	0.547	1.000
手足综合征	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0.321	1.000
腹痛	2(2)	0(0)	3(3)	0(0)	0.632	1.000
便秘	4(4)	1(1)	2(2)	0(0)	0.422	0.321
头晕	3(3)	0(0)	3(3)	0(0)	0.977	1.000
口腔炎症	3(3)	0(0)	4(5)	1(1)	0.677	0.310
消瘦	10(11)	0(0)	7(8)	0(0)	0.474	1.000

注: P_1 为两组间所有级别不良反应比较; P_2 为两组间3~4级不良反应比较。

Note: P_1 means comparison of all stages of adverse reactions between the two groups; P_2 means comparison of stage 3~4 of adverse reactions between the two groups.

于缺乏特异性临床表现和筛查指标,我国早期胃癌诊断率仅10%左右^[12]。据文献报道,早期胃癌和晚期胃癌患者的5年术后生存率分别为90%以上和11%~40%^[13-14]。晚期患者常由于肿瘤转移、浸润而失去手术机会,即便成功接受手术治疗的患者,术后仍存在约50%的复发率^[15]。因此,化疗和分子靶向治疗已成为晚期胃癌的主要治疗方法。近期有研究表明^[16],COX-2可能通过不同的信号转导途径参与胃癌的增殖、侵袭和转移过程,为胃癌的靶向治疗提供了理论支持。此外,也有其他研究证实COX-2在胃癌组织中尤其是发育异常的胃上皮组织中高表达^[17]。上述研究均为COX-2抑制剂治疗胃癌奠定了基础。

本研究分析了接受COX-2表达检测的176例转移性或术后复发性晚期胃癌患者的资料,并比较了塞来昔布+化疗组与单纯化疗组的预后及药物不良反应,以评估塞来昔布联合化疗的临床疗效和安全性。塞来昔布是经典的选择性COX-2抑制剂,与非选择性非甾体抗炎药相比,可降低胃肠道不良事件的发生风险。由于COX-1受体在胃肠道中高表达,当使用非选择性非甾体抗炎药时,可导致相关

药物不良反应,因此,使用塞来昔布对胃肠道相对更为安全。本研究发现,塞来昔布+化疗组患者的中位OS为12个月、单纯化疗组为10个月,两组中位PFS分别为6个月和5个月,差异均无统计学意义($P>0.05$)。但COX-2阳性亚组分析结果显示,塞来昔布+化疗组较单纯化疗组在OS和PFS方面均具有优势($P=0.010$, $P<0.001$)。既往基础研究发现,在BGC-823胃癌细胞系中使用塞来昔布,可上调p21蛋白的表达,通过阻断肿瘤细胞周期抑制其生长;同时可诱导Fas蛋白表达,从而促进肿瘤细胞凋亡^[18]。而塞来昔布联合不同浓度的阿昔替尼、5-氟尿嘧啶、顺铂干预胃癌细胞株的结果表明,塞来昔布可与化疗药物产生协同作用,提高治疗效果^[19-20]。

Huang等^[21]使用COX-2抑制剂治疗胃癌的临床研究也发现,塞来昔布联合奥曲肽可上调胃癌患者术前E-cadherin和转化生长因子超家族成员NAG-1的表达,促进肿瘤细胞凋亡,降低肿瘤组织中微血管密度,抑制癌细胞增殖,且患者无明显药物不良反应。本研究发现,加用塞来昔布并未增加患者的药物不良反应,并且改善了COX-2阳性患者的OS和PFS,表明塞来昔布可使转移性或术后复发

性 COX-2 阳性胃癌患者临床获益。

本研究也存在一些不足:首先,本研究纳入的患者相对较少,且纳入和排除标准相对较严格,结论的外推性可能受限;其次,塞来昔布本身被认为可导致患者发生胃、十二指肠溃疡而出现呕吐、呕血等情况,尽管发生率相对较低,但也会影响研究结果;最后,本研究的化疗方案有限,且未进一步探讨塞来昔布联合化疗延长患者生存期的作用机制。尽管如此,本研究仍为今后更多的相关研究奠定了基础。

综上所述,塞来昔布联合化疗是转移性或术后复发性胃癌的一种有效且安全的治疗方法,尤其对 COX-2 阳性患者具有良好的临床应用前景,值得今后更多的前瞻性大样本研究进一步探索,以满足更多患者和医疗工作者的需求。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌腹膜转移防治中国专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(5): 29-40. DOI: 10.12037/YXQY.2017.05-07.
- [2] 郎丰平, 赵毓毅, 范鹏. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效及安全性分析[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(6): 996-998. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2017.06.037.
- [3] XIANG H G, XIE X, HU F Q, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition as a strategy for treating gastric adenocarcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 1140-1148. DOI: 10.3892/or.2014.3301.
- [4] YE Y W, LIU M, YUAN H, et al. COX-2 regulates Snail expression in gastric cancer via the Notch1 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2): 512-522. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3011.
- [5] AZIZ F, YANG X, WANG X, et al. Anti-LeY antibody enhances therapeutic efficacy of celecoxib against gastric cancer by downregulation of MAPKs/COX-2 signaling pathway: correlation with clinical study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(7): 1221-1235. DOI: 10.1007/s00432-014-1892-z.
- [6] MENG C, LU Z, FANG M, et al. Effect of celecoxib combined with chemotherapy drug on malignant biological behaviors of gastric cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7622-7632.
- [7] JIN G H, XU W, SHI Y, et al. Celecoxib exhibits an anti-gastric cancer effect by targeting focal adhesion and leukocyte transendothelial migration-associated genes [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(4): 2345-2350. DOI: 10.3892/ol.2016.4976.
- [8] GUO Q H, LIU X J, LU L Z, et al. Comprehensive evaluation of clinical efficacy and safety of celecoxib combined with chemotherapy in management of gastric cancer [J]. *Medicine*, 2017, 96(51): e8857. DOI: 10.1097/md.00000000000008857.
- [9] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2012.02.013.
- [10] 鲍云华, 李俭杰. 介绍新的实体瘤治疗反应评价标准(RECIST) [J]. 中国肺癌杂志, 2005, 8(1): 77-78.
- [11] 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34: 408-415.
- [12] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.01.881.
- [13] CHIU P W Y, UEDO N, SINGH R, et al. An Asian consensus on standards of diagnostic upper endoscopy for neoplasia [J]. *Gut*, 2019, 68(2): 186-197. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317111.
- [14] CHEN X Z, WEN L, RUI Y Y, et al. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(4): e454. DOI: 10.1097/md.0000000000000454.
- [15] 郑南翔, 单廷. 胃癌根治术患者术后早期复发转移的相关危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4301-4303. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.17.063.
- [16] YE Y W, LIU M, YUAN H, et al. COX-2 regulates Snail expression in gastric cancer via the Notch1 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2): 512-522. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3011.
- [17] YAO Q, GU A, WANG Z, et al. MicroRNA-144 functions as a tumor suppressor in gastric cancer by targeting cyclooxygenase-2 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 3088-3095. DOI: 10.3892/etm.2018.5763.
- [18] 李乾, 彭杰, 张桂英. 选择性 COX-2 抑制剂对胃癌细胞株 BGC-823 增殖和凋亡的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(12): 1123-1128. DOI: 10.3321/j.issn: 1672-7347.2008.12.010.
- [19] 黄照茹, 张连峰, 周琳. 阿昔替尼联合塞来昔布体外抗胃癌细胞 BGC-823 和 SNU-5 增殖及抗血管生成作用观察[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(1): 34-36. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2017.01.009.
- [20] 翟崇宇, 陈俊强, 王震, 等. 顺铂、5-氟尿嘧啶与塞来昔布联合应用对胃癌细胞株 SGC-7901 凋亡行为的影响[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(19): 3-5. DOI: 10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2018.19.002.
- [21] HUANG M T, CHEN Z X, WEI B, et al. Preoperative growth inhibition of human gastric adenocarcinoma treated with a combination of celecoxib and octreotide [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(11): 1842-1850. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00652.x.

收稿日期: 2019-12-24 校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 刘钰, 陈萌, 路洪超, 等. 塞来昔布联合化疗对转移性或术后复发性晚期胃癌的疗效及药物不良反应[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(5): 626-631. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.11.

Cite this article as: LIU Shuo, CHEN Meng, LU Hongchao, et al. Efficacy and adverse drug reactions of celecoxib combined with chemotherapy in the treatment of metastatic or recurrent advanced gastric cancer[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(5): 626-631. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.05.11.