

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.16.023

醋酸奥曲肽微球联合吉西他滨对胃肠胰神经内分泌肿瘤患者血清激素、肿瘤标志物水平及预后的影响

李明明¹, 白 岩^{2△}

榆林市星元医院:1. 肾病内分泌科;2. 药剂科, 陕西榆林 719000

摘 要:目的 研究醋酸奥曲肽微球联合吉西他滨对胃肠胰神经内分泌肿瘤患者血清激素、肿瘤标志物水平及预后的影响。方法 选择 2017 年 10 月至 2020 年 10 月于该院治疗的 80 例胃肠胰神经内分泌肿瘤患者为研究对象,按照随机数字表法分为联合治疗组(予吉西他滨联合醋酸奥曲肽微球治疗)及吉西他滨组(予吉西他滨治疗),每组 40 例。比较治疗前后两组癌胚抗原(CEA)、嗜铬粒蛋白 A(CGA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、胃泌素-17(G-17)、胰高血糖素、血管内皮生长因子(VEGF)、中足性梳样蛋白 2(SCML2)、胰岛素水平。采用胃肠胰神经内分泌肿瘤患者生活质量量表(QLQ-DI, NET21)及癌症患者生存质量核心量表(QLQ-C30)评价两组治疗前后的生活质量。比较两组临床疗效、不良反应发生情况及半年内复发情况。结果 治疗后,两组 CEA、CGA、NSE、CA19-9、胰岛素、G-17、胰高血糖素、VEGF、SCML2 水平较治疗前降低,且联合治疗组 CEA、CGA、NSE、CA19-9、胰岛素、G-17、胰高血糖素、VEGF、SCML2 水平低于吉西他滨组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组 QLQ-DI, NET21 评分较治疗前降低,QLQ-C30 评分较治疗前升高,且联合治疗组 QLQ-DI, NET21 评分低于吉西他滨组,QLQ-C30 评分高于吉西他滨组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组总有效率为 87.50%,高于吉西他滨组的 70.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合治疗组复发率为 7.50%,低于吉西他滨组的 32.50%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组不良反应发生率为 22.50%,吉西他滨组不良反应发生率为 30.00%,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 醋酸奥曲肽微球联合吉西他滨治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤可降低患者肿瘤标志物水平,调节患者血清激素水平,降低 VEGF、SCML2 水平,提升患者临床疗效,改善生活质量,安全性高,值得临床推广使用。

关键词:醋酸奥曲肽微球; 吉西他滨; 胃肠胰神经内分泌肿瘤; 肿瘤标志物; 血管内皮生长因子

中图分类号:R753

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)16-2250-06

Effect of octreotide acetate microspheres combined with gemcitabine on serum hormones, tumor marker levels and prognosis in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

LI Mingming¹, BAI Yan^{2△}

1. Department of Nephrology and Endocrinology; 2. Department of Pharmacy, Yulin Xingyuan Hospital, Yulin, Shaanxi 719000, China

Abstract: **Objective** To study the effect of octreotide acetate microspheres combined with gemcitabine on serum hormones, tumor marker levels and prognosis in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. **Methods** A total of 80 patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors who were treated in this hospital from October 2017 to October 2020 were selected as the research subjects. According to the random number table method, they were divided into a combination therapy group (treated with gemcitabine combined with octreotide acetate microspheres) and a gemcitabine group (treated with gemcitabine), with 40 cases in each. The carcinoembryonic antigen (CEA), chromogranin A (CGA), neuron-specific enolase (NSE), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), gastrin-17 (G-17), glucagon, vascular endothelial growth factor (VEGF), sex comb on midleg-like protein 2 (SCML2), insulin levels in the two groups before and after treatment were compared. The quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors (QLQ-DI, NET21) and the core scale of quality of life for cancer patients (QLQ-C30) were used to evaluate the quality of life in the two groups before and after treatment. The clinical efficacy, adverse reactions and recurrence

within six months were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of CEA, CGA, NSE, CA19-9, insulin, G-17, glucagon, VEGF and SCML2 in the two groups were lower than those before treatment, and the levels of CEA, CGA, NSE, CA19-9, insulin, G-17, glucagon, VEGF, SCML2 in the combination therapy group were lower than those in the gemcitabine group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-DI, NET21 scores in the two groups were lower than those before treatment, and the QLQ-C30 scores were higher than those before treatment, the QLQ-DI, NET21 scores in the combination therapy group were lower than those in the gemcitabine group, and the QLQ-C30 scores were higher than those in the gemcitabine group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate in the combination therapy group was 87.50%, which was higher than that in the gemcitabine group (70.00%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The recurrence rate in the combination therapy group was 7.50%, which was lower than that in the gemcitabine group (32.50%), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combination therapy group was 22.50%, and the incidence of adverse reactions in the gemcitabine group was 30.00%, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Octreotide acetate microspheres combined with gemcitabine in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors could reduce the level of tumor markers in patients, regulate the level of serum hormones, reduce the levels of VEGF and SCML2, and improve the clinical efficacy and life quality of patients. It has high safety and is worthy of clinical promotion.

Key words: octreotide acetate microspheres; gemcitabine; gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; tumor markers; vascular endothelial growth factor

神经内分泌肿瘤是起源于干细胞的肿瘤,有神经内分泌标记物,可产生多肽激素和(或)生物活性胺^[1-2]。神经内分泌肿瘤根据发病部位不同可分为后肠神经内分泌肿瘤、中肠神经内分泌肿瘤及前肠神经内分泌肿瘤,以前肠神经内分泌肿瘤中的胃肠胰神经内分泌肿瘤最为多见,在神经内分泌肿瘤中占比高达70%^[3-4]。胃肠胰神经内分泌肿瘤临床表现多种多样,症状并不典型,且临床重视度低,患者诊断时多已为晚期。晚期患者治疗困难,预后较差,生活质量会受到严重影响。吉西他滨常用于治疗胃肠及胰的肿瘤,可杀死胃肠胰神经内分泌肿瘤细胞。醋酸奥曲肽微球为生长抑素类似物,可抑制肿瘤细胞分裂周期,延缓其生长,缓解患者临床症状。故本研究旨在观察醋酸奥曲肽微球联合吉西他滨对胃肠胰神经内分泌肿瘤患者血清激素、肿瘤标志物水平及预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年10月至2020年10月于本院治疗的80例胃肠胰神经内分泌肿瘤患者为研究对象,按照随机数字表法分为联合治疗组及吉西他滨组,每组40例。联合治疗组男25例,女15例;年龄25~70岁,平均(50.12±2.52)岁;肿瘤原发部位:胃1例,小肠9例,直肠9例,胰21例;WHO神经内分泌肿瘤分级:G1级12例,G2级28例;TNM分期:Ⅲ期25例,Ⅳ期15例;有淋巴结转移17例,有肺转移4例,有骨转移5例。吉西他滨组男24例,女16

例;年龄25~69岁,平均(50.33±2.65)岁;肿瘤原发部位:胃2例,小肠8例,直肠9例,胰21例;WHO神经内分泌肿瘤分级:G1级13例,G2级27例;TNM分期:Ⅲ期26例,Ⅳ期14例;有淋巴结转移16例,有肺转移3例,有骨转移6例。两组性别、年龄、肿瘤分级、TNM分期、肿瘤转移情况等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准。患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断符合《中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版)》^[5]相关标准,经影像学检查证实;存在手术治疗禁忌证,需采用药物治疗者;肠、胃、胰为肿瘤原发部位,TNM分期Ⅲ~Ⅳ期;年龄25~70岁。排除标准:伴有肝、心、肺等重要器官功能障碍;合并其他类型肿瘤者;接受手术治疗者;存在其他部位的神经内分泌肿瘤者;妊娠期或哺乳期女性;对本研究所用药物过敏或存在用药禁忌证者。

1.3 治疗方法 吉西他滨组患者给予注射用盐酸吉西他滨(湖北一半天制药有限公司,批准文号H20093568,规格0.2g)1000mg/m²静脉滴注30min。联合治疗组在吉西他滨组基础上给予患者注射用醋酸奥曲肽微球(瑞士Novartis Pharma Stein AG公司,批准文号H20130367,规格20mg)臀部肌肉深部注射,每次20mg。两组均每周治疗1次,每治疗3周停药1周,4周为1个周期,连续治疗4个周期。

1.4 观察指标 (1)治疗前后取患者空腹静脉血 5 mL,采用酶联免疫吸附试验(试剂盒由睿信生物科技有限公司提供)检测两组患者癌胚抗原(CEA)、嗜铬粒蛋白 A(CGA)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、胃泌素-17(G-17)、胰高血糖素、血管内皮生长因子(VEGF)水平。采用时间分辨荧光免疫分析法(试剂盒由广州丰华生物工程有限公司提供)检测两组患者中足性梳样蛋白 2(SCML2)水平。采用全自动干式生化分析仪(成都斯马特科技有限公司)检测两组患者胰岛素水平。(2)采用胃肠神经内分泌肿瘤患者生活质量量表(QLQ-DL NET21)^[6]及癌症患者生存质量核心量表(QLQ-C30)^[7]评价两组患者生活质量。QLQ-DL NET21 包含疾病相关焦虑、社会功能、治疗相关症状、胃肠道症状、内分泌症状 5 个维度,总分 84 分,分数越高,患者生活质量越差。QLQ-C30 包含社会功能、情绪功能、认知功能、角色功能、躯体功能 5 个维度,总分 100 分,分数越高,患者生活质量越好。(3)对两组进行临床疗效评价。明显缓解:病灶完全消失,消失时间持续 1 个月以上;部分缓解:病灶减小 >50%,减小时间持续 1 个月以上;疾病稳定:病灶减小 25%~50%;无效:病灶减小 <25%或有新病灶出现。总有效率 =

(明显缓解例数+部分缓解例数+疾病稳定例数)/总例数×100%。记录两组患者半年内复发情况。(4)记录治疗期间患者恶心呕吐、水肿、味觉减退、骨髓抑制、腹泻、肝肾功能损伤等不良反应发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后两组 CEA、CGA、NSE、CA19-9 水平比较 治疗前,两组 CEA、CGA、NSE、CA19-9 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 CEA、CGA、NSE、CA19-9 水平较治疗前降低,且联合治疗组 CEA、CGA、NSE、CA19-9 水平低于吉西他滨组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 治疗前后两组 G-17、胰高血糖素、胰岛素水平比较 治疗前,两组 G-17、胰高血糖素、胰岛素水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组胰岛素、G-17、胰高血糖素水平较治疗前降低,且联合治疗组胰岛素、G-17、胰高血糖素水平均低于吉西他滨组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 治疗前后两组 CEA、CGA、NSE、CA19-9 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CEA(ng/mL)		CGA(ng/mL)		NSE(ng/mL)		CA19-9(kU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
吉西他滨组	40	8.79±2.12	6.29±1.87 ^a	225.15±31.01	187.43±25.45 ^a	18.93±5.13	14.41±3.73 ^a	31.32±5.63	27.23±4.12 ^a
联合治疗组	40	8.65±2.05	4.74±1.01 ^a	224.79±30.25	152.91±20.26 ^a	18.78±5.05	10.56±2.43 ^a	31.78±5.57	24.16±3.01 ^a
t		0.300	4.613	0.053	6.712	0.132	5.470	0.367	3.805
P		0.765	<0.001	0.958	<0.001	0.895	<0.001	0.714	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 治疗前后两组 G-17、胰高血糖素、胰岛素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	胰岛素(μ U/mL)		G-17(pg/L)		胰高血糖素(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
吉西他滨组	40	7.05±0.92	4.31±2.09 ^a	651.31±43.11	547.93±35.06 ^a	253.72±35.11	170.84±27.25 ^a
联合治疗组	40	7.11±0.96	3.07±2.93 ^a	650.20±43.05	475.61±31.28 ^a	253.29±35.42	131.02±20.32 ^a
t		0.285	3.093	0.115	9.735	0.055	7.409
P		0.776	0.003	0.908	<0.001	0.957	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前后两组 VEGF、SCML2 水平比较 治疗前,两组 VEGF、SCML2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 VEGF、SCML2 水平较治疗前降低,且联合治疗组 VEGF、SCML2 水平低于吉西他滨组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 治疗前后两组 QLQ-DL NET21、QLQ-C30 评

分比较 治疗前,两组 QLQ-DL NET21、QLQ-C30 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组 QLQ-DL NET21 评分较治疗前降低,QLQ-C30 评分较治疗前升高,且联合治疗组 QLQ-DL NET21 评分低于吉西他滨组,QLQ-C30 评分高于吉西他滨组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组临床疗效及复发率比较 联合治疗组总有效率为 87.50%，高于吉西他滨组的 70.00%，差异有统计学意义($\chi^2=2.515, P<0.05$)；联合治疗组复发率为 7.50%，低于吉西他滨组的 32.50%，差异有统计学意义($\chi^2=4.781, P<0.05$)，见表 5。

2.6 两组不良反应比较 联合治疗组不良反应发生率为 22.50%，吉西他滨组不良反应发生率为 30.00%，两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义($\chi^2=0.581, P>0.05$)，见表 6。

表 3 治疗前后两组 VEGF、SCML2 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VEGF(ng/L)		SCML2(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
吉西他滨组	40	105.72±20.11	90.84±15.25 ^a	62.41±17.12	45.11±11.32 ^a
联合治疗组	40	106.19±20.42	79.02±12.32 ^a	62.72±17.03	33.14±10.14 ^a
t		0.104	3.813	0.081	4.891
P		0.918	<0.001	0.935	<0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

表 4 治疗前后两组 QLQ-DL NET21、QLQ-C30 评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	n	QLQ-DL NET21 评分		QLQ-C30 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
吉西他滨组	40	68.33±12.12	49.65±10.77 ^a	49.55±10.25	65.14±11.41 ^a
联合治疗组	40	68.65±12.37	35.24±8.35 ^a	49.83±10.37	79.26±13.16 ^a
t		0.117	6.688	0.121	5.127
P		0.907	<0.001	0.904	<0.001

注：与同组治疗前比较，^a $P<0.05$ 。

表 5 两组临床疗效及复发率比较[n(%)]

组别	n	明显缓解	部分缓解	疾病稳定	无效	总有效	复发
吉西他滨组	40	7(17.50)	5(12.50)	16(40.00)	12(30.00)	28(70.00)	13(32.50)
联合治疗组	40	15(37.50)	7(17.50)	13(32.50)	5(12.50)	35(87.50)	3(7.50)

表 6 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	水肿	味觉减退	骨髓抑制	腹泻	肝肾功能损伤	不良反应合计
吉西他滨组	40	5(12.50)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)	12(30.00)
联合治疗组	40	3(7.50)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	9(22.50)

3 讨 论

神经内分泌肿瘤是起源于神经内分泌细胞及肽能神经元的高度异质性肿瘤，全身各部位均可发病，其中以胃、肠、胰多见，不同部位神经内分泌肿瘤临床病理学特征存在一定差异^[8-9]。胃肠胰神经内分泌肿瘤临床少见，但近年来发病率呈升高趋势，其发病多与激素水平升高及肽类异常表达有关^[10]。胃神经内分泌肿瘤起源于肠嗜铬细胞，分布于胃体及胃底，由萎缩性胃炎破坏壁细胞，致使胃酸缺乏，胃窦部 G 细胞大量增生，并分泌胃泌素，刺激胃体及胃底部肠嗜铬细胞增生，最终诱发神经内分泌肿瘤^[11]。胰神经内分泌肿瘤有独特的生物学特性，生长抑素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤、胰岛素瘤等可分泌特定的

激素，产生不同的临床表现，或仅分泌神经降压素、胰多肽等低生物活性肽类激素^[12]。十二指肠神经内分泌肿瘤可表达胰多肽、五羟色胺、降钙素、生长抑素、胃泌素等^[13]。早、中期胃肠胰神经内分泌肿瘤的治疗以手术切除为主，但治疗后会伴随胃、肠、胰组织损伤，可影响患者消化功能及内分泌功能，增加不良反应，而晚期胃肠胰神经内分泌肿瘤不宜行手术治疗，以靶向治疗、化疗、生物治疗等为主^[14]。

吉西他滨是嘧啶核苷类似物，为一线抗肿瘤药物，常用于消化系统肿瘤的治疗，是治疗胰腺癌的基础药物。吉西他滨可磷酸化脱氧胞苷激酶，产生活性三磷酸吉西他滨及活性二磷酸吉西他滨，抑制机体合成脱氧核糖核酸及核糖核苷酸还原酶，从而杀死肿瘤

细胞或抑制肿瘤细胞生长,达到抑制肿瘤细胞增殖、浸润及转移的目的^[15-16]。醋酸奥曲肽微球是胃肠胰神经内分泌肿瘤的一线治疗药物,具有抑制肿瘤生长及抗胃肠激素分泌的作用,醋酸奥曲肽微球可特异性结合生长抑素受体,启动信号传导;醋酸奥曲肽微球也可抑制生长因子的产生,对细胞分裂产生阻滞作用,从而导致肿瘤细胞凋亡;醋酸奥曲肽微球还可间接调节免疫系统、抗血管生成、抑制生长因子的合成及分泌,产生抗肿瘤作用;同时醋酸奥曲肽微球还可通过调节钙离子通路及抑制腺苷酸环化酶活性的途径来抑制胃肠激素分泌^[17-18]。

CEA 为结构复杂的糖蛋白,由胚胎的内胚层分化产生,是一种肿瘤相关抗原,具有可溶性,在多数上皮肿瘤中广泛表达,可引起机体免疫反应,对肿瘤细胞的生长及转移具有直接影响^[19-20]。CGA 为神经内分泌肿瘤通用标志物,是一种酸性可溶性蛋白,多存在于神经内分泌细胞,常用于胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊断及预后评估^[21]。NSE 是一种蛋白酶,为神经内分泌细胞、神经元所特有,是神经内分泌肿瘤特异性的标志物,在分化差的神经内分泌肿瘤中呈高表达,常用于神经内分泌肿瘤的诊断、疗效、预后、复发转移评估,其诊断价值较 CGA 高^[22-23]。CA19-9 为唾液酸化鞘糖脂抗原,在胰腺肿瘤诊断中价值最高^[24]。本研究结果表明,治疗后联合治疗组 CEA、CGA、NSE、CA19-9 水平低于吉西他滨组($P < 0.05$),说明将醋酸奥曲肽微球联合吉西他滨用于治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤,可降低患者肿瘤标志物水平。

在胃肠胰神经内分泌肿瘤患者中,胰岛素、G-17、胰高血糖素等激素水平呈异常表达,醋酸奥曲肽微球可抑制胰及胃肠组织分泌各种激素,调节机体激素水平,改善患者临床症状^[25-26]。治疗后,联合治疗组胰岛素、G-17、胰高血糖素水平较吉西他滨组低($P < 0.05$),说明将醋酸奥曲肽微球联合吉西他滨治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤可有效调节患者血清内分泌激素水平。VEGF 在病理状态下可调节淋巴管生成,参与胚胎时期淋巴管的发育,还可使淋巴管壁的通透性增加,促进大分子物质外渗,为毛细血管网及肿瘤细胞提供营养,促进血管生成及肿瘤细胞向淋巴组织转移^[27]。SCML2 在胰岛细胞癌组织、正常胰岛细胞组织等可产生多肽激素的组织中水平较高,在胰腺腺癌组织及正常胰腺上皮细胞组织中水平较低,是神经内分泌肿瘤诊断的潜在指标^[28]。治疗后,联合治疗组 VEGF、SCML2 水平低于吉西他滨组($P < 0.05$),说明醋酸奥曲肽微球联合吉西他滨治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤可降低患者 VEGF、SCML2 水平。治疗后联合治疗组 QLQ-DI、NET21 评分低于吉西他滨组,QLQ-C30 评分高于吉西他滨组($P < 0.05$),联合治疗

组总有效率较吉西他滨组高($P < 0.05$),复发率较吉西他滨组低($P < 0.05$),且两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明与单用吉西他滨治疗的患者相比,醋酸奥曲肽微球联合吉西他滨治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤的效果较好,可提升患者临床疗效,改善生活质量,降低复发率,安全性高,对改善预后有重要作用。

综上所述,醋酸奥曲肽微球联合吉西他滨治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤可降低患者肿瘤标志物水平,调节患者血清激素水平,降低 VEGF、SCML2 水平,提升患者临床疗效,改善生活质量,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠激素与神经内分泌肿瘤学组. 胃肠胰神经内分泌肿瘤诊治专家共识(2020·广州)[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(2): 76-87.
- [2] 缪磊,周哲,金健威,等. 超声内镜联合 Photoshop 软件在不同级别直肠神经内分泌肿瘤中的鉴别应用[J]. 中国内镜杂志, 2021, 27(2): 35-40.
- [3] WHO Classification of Tumors Editorial Board. WHO classification of tumors of digestive system tumors[M]. 5th. Lyon: TARC, 2019: 13.
- [4] PTASNUKA M, OZOLINS A, NARBUTS Z, et al. Epidemiological data and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: insights from tertiary referral hospitals in latvia[J]. World J Surgery, 2019, 44(2): 585-593.
- [5] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10): 927-946.
- [6] DAVIES A H, LARSSON G, ARDILL J, et al. Development of a disease-specific quality of Life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(4): 477-484.
- [7] BOTTOMLEY A, COENS C, EFFICACE F, et al. Symptoms and patient reported well-being: do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTC-NCIC 08983 randomized phase study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma[J]. J Clin Oncol, 2015, 25(36): 5770-5776.
- [8] 陈洛海,张雨,陈旻湖,等. 肿瘤标志物癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原 125 和糖类抗原 19-9 在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的升高情况及其对预后评估的价值[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(9): 1002-1008.
- [9] 李洁. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊治和随访: 2020 欧洲肿瘤内科学分会指南解读[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(3): 16-26.
- [10] DESSERUD K F, BUKHOLM I, SREIDE J A. Compensation claims for substandard care of patients with gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: a nationwide

- descriptive study of cases between 2005—2016 in Norway [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(10):5667-5671.
- [11] 钱小星, 杨仁保, 周杭城. 嗜铬素 A、突触素联合神经内分泌激素检测对胃肠胰神经内分泌肿瘤诊断及预后临床价值[J]. *肝胆外科杂志*, 2015, 23(2):148-151.
- [12] 郭鑫, 李刚, 叶辰, 等. TOPK 抑制剂 HI-TOPK-032 对胰腺神经内分泌肿瘤 BON-1 细胞体外恶性表型的影响[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2021, 33(5):285-291.
- [13] 黄丹, 谭聪, 翁微微, 等. 胃肠胰高增殖活性神经内分泌肿瘤 60 例临床病理学特征和预后分析[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(1):12-16.
- [14] 罗宴吉, 王猛, 陈洁, 等. RECIST 1.1 与 Choi 标准在舒尼替尼治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤早期疗效评估的比较[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2017, 26(2):97-102.
- [15] 王文婷, 彭钊, 邓祖亮, 等. 二甲双胍联合吉西他滨对胰腺癌细胞增殖、迁移及上皮间质转化的影响[J]. *山东医药*, 2021, 61(10):41-44.
- [16] 彭磊, 蒙春杨, 李金泽, 等. 吉西他滨较丝裂霉素治疗 TURBT 后非肌层浸润性膀胱癌的复发率低、毒副作用小:基于随机对照试验的荟萃分析[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(23):2978-2984.
- [17] 李梅, 宴豆, 罗杰, 等. 中药联合生长抑素类似物治疗晚期胃肠胰神经内分泌肿瘤的疗效分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(3):238-242.
- [18] 焦培培, 王超, 谭煌英. 生长抑素类似物在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的治疗进展[J]. *癌症进展*, 2020, 18(18):1837-1839.
- [19] 刘淑妍, 刘艳艳, 王丽洁. CA724 联合 CEA、CA199 检测在胃肠道肿瘤诊断中的应用价值[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(83):128.
- [20] 陈兵, 文西年, 王云海. CEA mRNA、CK20 mRNA 在胃肠道肿瘤患者外周血、引流静脉血中的表达及临床意义[J]. *新疆医科大学学报*, 2004, 27(6):597-599.
- [21] MAROTTA V, ZATELLI M C, SCIAMMARELLA C, et al. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(1):11-29.
- [22] ZHANG C, HUANG Y, LONG J, et al. Serum chromogranin A for the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms and its association with tumour expression[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17:1497-1504.
- [23] 邓会岩, 刘月平, 王心然, 等. 467 例胃肠道神经内分泌肿瘤的临床病理特征及淋巴结转移危险因素分析[J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(3):287-292.
- [24] 王军, 李杭, 李国梁, 等. 血清肿瘤标志物在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的表达情况[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2018, 26(10):783-786.
- [25] 叶显辉, 兰尧, 许辉琼. 醋酸奥曲肽微球治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤的疗效观察[J]. *实用医院临床杂志*, 2020, 17(4):136-139.
- [26] 贺锐锐, 李丽. 欧洲药物管理局和美国食品药品监督管理局关于注射用醋酸奥曲肽微球人体生物等效性研究指导原则比较及相关考虑[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(13):1752-1756.
- [27] 乐静, 赵涛, 刘爱林. 胃肠胰神经内分泌肿瘤中血管表皮生长因子的表达与淋巴结转移的关系及意义[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(1):7-9.
- [28] 李梅, 马剑波, 吴芸好, 等. 血清 SCML2 在胃肠胰神经内分泌肿瘤中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(3):251-256.

(收稿日期:2021-12-06 修回日期:2022-04-11)

(上接第 2249 页)

- [5] 卢东赫, 刘凤华. 血栓弹力图肝素酶对比试验在下肢深静脉血栓中的应用[J]. *临床血液学杂志(输血与检验)*, 2019, 32(2):96-98.
- [6] 李双萍, 和雪改, 毛毅敏. 改良 Khorana 评分对初诊肺癌患者静脉血栓栓塞症的预测价值[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(11):85-88.
- [7] LIN C Y, LIU W C, CHIANG M H, et al. Myasthenic crisis and late deep vein thrombosis following thymectomy in a patient with myasthenia gravis: a case report [J]. *Medicine*, 2020, 99(15):e19781.
- [8] 田国祥, 武云涛, 姚璐, 等. D-二聚体在老年患者发生急性血栓性疾病时的变化及临床意义[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(9):36-39.
- [9] NATSUM ED A M, UZUKA T, WATANABE J, et al. High incidence of deep vein thrombosis in the perioperative period of neurosurgical patients[J]. *World Neurosurg*, 2018, 112:e103-e112.
- [10] GARY J L, SCHNEIDER P S, GALPIN M, et al. Can thrombelastography predict venous thromboembolic events in patients with severe extremity trauma? [J]. *J Orthop Trauma*, 2016, 30(6):294.
- [11] BOZIC M, BLINC A, STEGNAR M. D-dimer, other markers of haemostasis activation and soluble adhesion molecules in patients with different clinical probabilities of deep vein thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2002, 108(2/3):107-114.
- [12] 李秀翠, 蒋华, 姜维美, 等. D-dimer 及 PF1+2 与晚期恶性肿瘤患者静脉血栓栓塞症的相关性的研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2014, 20(3):234-236.
- [13] 郝宝岚, 王艳, 叶显坪, 等. 乳腺良恶性疾病患者血栓弹力图检测价值[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(3):236-240.
- [14] 黄静, 阳志军, 张洁清, 等. 妇科恶性肿瘤并发深静脉血栓形成的危险因素及预后影响因素分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10):762-769.
- [15] 李润生, 邢壮杰, 赵晖, 等. 恶性肿瘤并发下肢深静脉血栓形成的临床分析[J]. *中国医药*, 2011, 6(3):367-369.

(收稿日期:2021-12-11 修回日期:2022-03-16)