

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.20.019

# 普芦卡必利和莫沙必利分别联用小剂量聚乙二醇治疗老年难治性功能性便秘的短期疗效比较

黄海辉, 张小敏, 赵 亮  
(广东省河源市源城区人民医院消化内科 517000)

**[摘要]** **目的** 比较普芦卡必利、莫沙必利分别联用小剂量聚乙二醇治疗老年难治性功能性便秘的短期疗效。**方法** 对 2014 年 5 月至 2016 年 2 月在该院门诊诊治的老年难治性功能性便秘患者 90 例进行回顾性分析。入选病例分为两组, 每组 45 例。普芦卡必利组: 琥珀酸普芦卡必利片, 2 mg, 每日 1 次; 莫沙必利组: 枸橼酸莫沙必利胶囊, 5 mg, 每日 3 次。两组均联用复方聚乙二醇电解质散(PEG) 13.125 g, 每日 2 次, 疗程 4 周。观察两组患者首次排便和排便困难缓解时间、每周完全自发排便(SCBM)平均次数、排便困难、大便性状、不良反应及生命质量的变化。**结果** 两组慢传输型、排便障碍型的治疗有效率比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 混合型差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与莫沙必利组比较, 普芦卡必利组首次排便时间和排便困难缓解时间均较短, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 4 周, 两组患者 SCBM $>3$  次, 普芦卡必利组次数更多; 普芦卡必利组排便困难改善更为明显, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。大便性状改善组间比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组总有效率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后 4 周, 两组患者便秘患者生存质量自评量表(PAC-QOL)评分的总均分均有下降, 普芦卡必利组降低更为明显, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 普芦卡必利+PEG 治疗老年难治性功能性便秘起效更快, 且在总体疗效及生命质量改善方面有优势, 尤适用于慢传输型和排便障碍型。

**[关键词]** 难治性功能性便秘; 老年; 聚乙二醇; 琥珀酸普芦卡必利; 枸橼酸莫沙必利  
**[中图分类号]** R57      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2017)20-2793-04

## Comparison of short-term curative effects of prucalopride and mosapride respectively combined with low dose polyethylene glycol in treating elderly refractory functional constipation

Huang Haihui, Zhang Xiaomin, Zhao Liang

(Department of Gastroenterology, Yuancheng District People's Hospital, Heyuan, Guangdong 517000, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the short-term curative effects of prucalopride and mosapride respectively combined with low dose polyethylene glycol in treating elderly refractory functional constipation. **Methods** Ninety patients with elderly refractory functional constipation in the outpatient department of our hospital from May 2014 to February 2016 were retrospectively analyzed and divided into two groups randomly, 45 cases in each group. the prucalopride group: Prucalopride Succinate Tablets, 2mg, 4 times daily; the mosapride group: Mosapride Citrate Capsules, 5mg, 3 times daily. Polyethylene Glycol Electrolytes Powder(PEG) was also used in the two groups, 13.125g, twice daily. The course of treatment was 4 weeks. The first defecating time and defecation difficulty relief time, average weekly spontaneous complete bowel movements (SCBM), defecating difficulty, stool character, adverse reactions and change of life quality were observed in the two groups. **Results** The treatment effective rate of slow transit constipation (STC) and defecatory disorder had the statistical difference between the two groups ( $P<0.05$ ). The comparison of the effective rates in mixed type showed no statistical difference between the two groups( $P>0.05$ ). Compared with the mosapride group, the first defecating time and defecation difficulty relief time in the prucalopride group were shorter with statistical difference ( $P<0.05$ ). After 4-week treatment, SCBM times per week in the two groups were more than 3 times; the times of the prucalopride group were even more. In the prucalopride group, the defecation difficulty improvement was more obvious, the difference between the two groups had statistical significance ( $P<0.05$ ). As for the comparison of the stool character improvement, the difference had no statistical significance( $P>0.05$ ). The total effective rate had statistical difference between the two groups( $P<0.05$ ). The incidence rate of adverse reactions had no statistical difference between the two groups(17.78% vs. 15.56%,  $P<0.05$ ). The total average score of PAC-QOL after treatment in the two groups were both decreased, moreover the decrease in the prucalopride group was more obvious; the difference between the two groups had statistical significance( $P<0.05$ ). **Conclusion** Prucalopride + PEG take effect faster in the treatment of elderly refractory functional constipation and has the advantages in the aspects of overall curative effect and life quality improvement, which is specially suitable for STC and defecatory disorder type.

**[Key words]** refractory functional constipation; elderly; polyethylene glycol; prucalopride succinate; mosapride citrate

我国 60 岁以上人群慢性便秘的患病率高达 22%, 其中约 50% 为功能性便秘<sup>[1-3]</sup>。老年难治性功能性便秘患者的症状持续而严重, 常规治疗效果不佳且常滥用和依赖泻药, 对其身心健康及生命质量影响较大<sup>[4]</sup>。

不管哪型便秘, 均可因肠内容物在结肠停留时间过长, 水分吸收过度而导致大便变硬, 甚至出现大便嵌塞。复方聚乙二醇电解质散(PEG)可软化粪便, 使粪便排出顺畅, 作为治疗功能性便秘的基础用药, 小剂量 PEG 安全有效<sup>[5-6]</sup>。但其缺点是

作者简介: 黄海辉(1977—), 副主任医师, 主要从事胃肠疾病方面的研究。

起效较慢且不能直接刺激结肠运动,因此对慢传输型便秘效果欠佳。老年难治性功能便秘患者因其自身特点(常有肠道慢传输)等原因导致单用 PEG 效果欠佳,因此在 PEG 基础上加用促肠动力药应是一个有意义的探索。为了探寻治疗老年难治性功能便秘有效方法,本次研究比较了普芦卡必利、莫沙必利两种药物分别联用小剂量 PEG 的疗效及不良反应,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对 2014 年 5 月至 2016 年 2 月在本院门诊诊治的老年难治性功能便秘患者 90 例进行回顾性分析。入选病例分为普芦卡必利组及莫沙必利组,每组 45 例。其中男 33 例,女 57 例,年龄 60~81 岁,平均(71.2±1.6)岁。两组患者一般情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准(批号:源医 201400113),所有纳入者均签署知情同意书。纳入标准:患者均符合罗马Ⅲ中功能性便秘标准<sup>[7]</sup>,且符合以下条件:便秘症状持续,病程超过 1 年,严重影响生存质量;对常见治疗反应不佳,和(或)对泻药依赖和滥用;患者用过灌肠及各种泻剂,但未系统治疗;根据患者症状及相关检查(结肠传输试验、肛管直肠测压、排粪造影、肛门指检等)结果明确亚型诊断;愿意配合填写《排便情况及不良反应记录表》及按时复诊。排除标准:有相关药物过敏者;药源性便秘者;终末期患者;有肠道或盆腔手术史者;心、肺、肝、肾等重要脏器功能异常者;糖尿病、甲状腺功能低下等影响胃肠运动的代谢性疾病及神经系统疾病者。

| 表 1 两组患者一般情况的比较( $n=45$ ) |                            |             |                             |                              |                              |
|---------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 组别                        | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | 性别<br>(男/女) | 身高<br>( $\bar{x}\pm s$ ,cm) | 体质指数<br>( $\bar{x}\pm s$ ,分) | 便秘评分<br>( $\bar{x}\pm s$ ,分) |
| 莫沙必利组                     | 71.2±1.9                   | 16/29       | 162.1±10.5                  | 20.9±2.5                     | 2.2±0.7                      |
| 普芦卡必利组                    | 69.6±2.2                   | 17/28       | 163.5±10.7                  | 21.2±2.2                     | 2.3±0.4                      |

### 1.2 方法

**1.2.1 指导患者调整生活方式** 每日饮水不少于 2.0 L,多吃粗纤维食物,适度增加运动,养成良好排便习惯,如有粪便嵌塞先予清除。

**1.2.2 药物及用法** 治疗前两周开始停用泻剂及灌肠等原有治疗。琥珀酸普芦卡必利片,每片 2 mg,商品名:力洛,意大利 Janssen S. P. A 公司;用法:2 mg,每日 1 次,上午服用 PEG 溶液前 2 h 口服。枸橼酸莫沙必利胶囊,每粒 5 mg,商品名:美唯宁,上海信谊药厂有限公司;用法:5 mg,每日 3 次,餐前服用。PEG,每袋 13.125 g,商品名:舒泰清,主要成分为聚乙二醇 4000,舒泰神(北京)药业有限公司;用法:1 袋溶于 125 mL 温水中成溶液,每日 2 次,每次服用 125 mL 溶液,早晚餐后服用。疗程 4 周。

**1.2.3 观察指标** 便秘评分:根据便秘和相关症状严重程度及对患者生命质量的影响分为无(0 分)、轻度(1 分)、中度(2 分)、重度(3 分)。排便次数:SCBM $\geq 3$  次为有效。大便性状:根据 Bristol 大便性状图谱分型<sup>[8]</sup>,I、II、III 型分别为 3 分、2 分、1 分,IV~VII 型为 0 分。排便困难:无排便困难(0 分);排便费力,需用力才能排出(1 分);需非常用力才可勉强排出(2 分);有排便不尽感,或排便时肛门阻塞感或肛门直肠梗阻(3 分);排便需手法协助(4 分)<sup>[9]</sup>。治疗后评分减少 1 分以上为有效。分别于治疗前、治疗后 4 周记录每例患者的各项评分。

疗效评定:由患者在专用表上记录治疗期间各项观察指标

的变化及不良反应的发生情况,疗程结束由固定医师回收并核对数据。参考文献[9],治愈:SCBM $\geq 3$  次,Bristol 大便性状 IV 型或 V 型、无腹痛及排便困难;有效:SCBM $\geq 3$  次、大便性状、腹痛及排便困难较前改善;无效:治疗后大便次数、性状、腹痛及排便困难无改善。失访、脱落者视作无效。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

生命质量评价:由 1 名指定医师于治疗前及治疗后 4 周采用便秘患者生存质量自评量表<sup>[10]</sup>(patient assessment of constipation quality of life questionnaire, PAC-QOL)进行评分,得分越低,表示生命质量越高。评分前对患者进行一致性培训以提高准确度。

**1.2.4 安全性评估** 除外其他疾病引起,治疗中新出现的症状或原有症状加重视为不良反应。

**1.3 统计学处理** 用 SPSS17.0 对数据进行统计学处理。所有数据经正态性检验,符合正态分布的计量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两两比较采用独立样本  $t$  检验。计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 便秘分型及各型治疗有效率** 因收集病例过少,未涉及正常传输型便秘。由于患者多为医院附近居住,随访观察较便利且疗程不长,未出现脱落失访病例。莫沙必利组治愈、有效和无效分别为 15、10、20 例,普芦卡必利组分别为 25、12、8 例。见表 2。

| 表 2 患者便秘分型及治疗有效率的比较[%( $n/n$ ), $n=45$ ] |              |              |             |              |
|------------------------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|
| 组别                                       | 慢传输型         | 排便障碍型        | 混合型         | 总有效率         |
| 莫沙必利组                                    | 66.67(16/24) | 45.45(5/11)  | 40.00(4/10) | 55.56(25/45) |
| 普芦卡必利组                                   | 91.30(21/23) | 90.91(10/11) | 54.55(6/11) | 82.22(37/45) |
| $t$                                      | 4.256        | 5.238        | 0.444       | 7.465        |
| $P$                                      | 0.039        | 0.022        | 0.505       | 0.006        |

**2.2 两组患者首次排便及排便困难改善时间** 两组患者首次排便及排便困难改善时间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

| 表 3 两组首次排便及主要症状改善时间比较( $\bar{x}\pm s$ ,d) |     |           |           |
|-------------------------------------------|-----|-----------|-----------|
| 组别                                        | $n$ | 首次排便时间    | 排便困难改善时间  |
| 莫沙必利组                                     | 45  | 3.60±0.81 | 7.03±0.62 |
| 普芦卡必利组                                    | 45  | 2.14±0.63 | 5.32±0.36 |

**2.3 两组每周 SCBM 平均次数和排便困难程度比较** 莫沙必利组、普芦卡必利组治疗前后差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 4 周,两组患者 SCBM $>3$  次/周,普芦卡必利组次数更多,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后 4 周,普芦卡必利组排便困难程度减轻更明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 4。

| 表 4 两组治疗前后每周 SCBM 平均次数及排便困难程度评分变化 |     |                     |         |                              |           |
|-----------------------------------|-----|---------------------|---------|------------------------------|-----------|
| 组别                                | $n$ | 每周 SCBM 平均次数( $n$ ) |         | 排便困难程度评分( $\bar{x}\pm s$ ,分) |           |
|                                   |     | 治疗前                 | 治疗后 4 周 | 治疗前                          | 治疗后 4 周   |
| 莫沙必利组                             | 45  | 1.7                 | 3.1     | 3.33±0.85                    | 1.84±0.64 |
| 普芦卡必利组                            | 45  | 1.8                 | 4.3     | 3.40±0.86                    | 0.87±0.41 |

表 5 两组患者治疗前后 PAC-QOL 评分比较(̄x±s,分)

| 组别      | <i>n</i> | 生理        | 社会心理       | 担忧          | 满意度        | 总均分         |
|---------|----------|-----------|------------|-------------|------------|-------------|
| 莫沙必利组   | 45       |           |            |             |            |             |
| 治疗前     |          | 8.29±2.75 | 17.15±7.51 | 29.47±10.34 | 16.24±3.20 | 70.75±20.24 |
| 治疗后 4 周 |          | 5.13±2.34 | 15.12±4.56 | 25.61±9.21  | 13.45±3.51 | 58.07±15.34 |
| 普芦卡必利组  | 45       |           |            |             |            |             |
| 治疗前     |          | 7.21±3.11 | 19.25±7.07 | 29.29±10.51 | 13.45±5.31 | 68.21±21.45 |
| 治疗后 4 周 |          | 5.39±3.84 | 12.13±4.82 | 20.76±9.18  | 6.52±3.82  | 43.27±14.64 |

2.4 大便性状改变 治疗后 4 周,莫沙必利组患者大便性状改变同普芦卡必利组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.5 两组 PAC-QOL 评分比较 治疗后 4 周,两组的总均分均有下降,普芦卡必利组更为明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 5。

2.6 不良反应 莫沙必利组出现 2 例腹胀,2 例恶心,2 例心悸和 1 例腹痛,而普芦卡必利组出现 4 例腹痛和 2 例头痛,1 例腹胀和 1 例恶心,症状均轻微,未影响治疗。不良反应发生率组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

3 讨 论

莫沙必利和普芦卡必利是常用的 5-羟色胺(5-hydroxy-typtamine 4,5-HT4)受体激动剂,可通过诱导结肠高幅推进性收缩(high amplitude propagated contraction,HAPC)来发挥肠道促动力作用。研究发现,莫沙必利可缩短结肠传输时间<sup>[11]</sup>,增加功能性便秘患者的排便次数,改善大便性状<sup>[12]</sup>,因此考虑可用于治疗功能性便秘。多项研究表明,普芦卡必利治疗慢性便秘安全有效<sup>[13-16]</sup>,其证据等级和推荐水平为 I 级和 A 级<sup>[17]</sup>。王玉芬等<sup>[18]</sup>认为,单用治疗老年慢性便秘时,普芦卡必利疗效高于莫沙必利。

慢传输型患者的主要病理基础是 HAPC 明显减少<sup>[19]</sup>。莫沙必利或普芦卡必利可刺激肠道增加 HAPC,因此能够增加患者排便次数及改善便秘相关症状。本研究表明,联用小剂量 PEG 后,两组治疗对慢传输型均有效,但普芦卡必利组疗效更好。由此提示,普芦卡必利对结肠的促动力作用较莫沙必利更为显著。排便障碍型功能性便秘患者的主要病因是盆底肌肉松弛和不协调,直肠推进力不足,感觉功能下降<sup>[20]</sup>。普芦卡必利并不能改变患者的盆底生理学指标<sup>[21]</sup>,其作用在于增加直肠推动力。本研究发现,莫沙必利组疗效较低,估计同其直肠推动力较弱有关。同莫沙必利组比较,普芦卡必利组起效较快,表现在其首次排便和排便困难改善时间较短,因此有利于增强患者信心,并取得其配合。对混合型而言,普芦卡必利组疗效稍好,但组间比较差异不大。混合型疗效明显较其他两型低,估计与该型患者的发病机制更复杂有关:如结肠传输延缓和结肠冗长、肛门直肠不协调性排便或直肠前突等同时存在并且相互影响。治疗后,两组患者大便性状有效改善无明显差异,估计大便性状主要同渗透性泻剂有关,合用促动力药对其影响差异不大。PAC-QOL 评分是患者对便秘严重程度的“自评”,可一定程度反映患者的生命质量。由于病例数少,且 PAC-QOL 各维度评分的主观差异性较大,故仅就总均分变化作比较。本次研究表明,两组患者在治疗后便秘相关症状均有改善,PAC-QOL 分值均有下降,其中普芦卡必利组 PAC-QOL

分值降低更为明显。这也提示,FC 患者便秘的改善与生命质量的提升呈正相关,普芦卡必利组在提高患者生命质量方面优于莫沙必利组。

不良反应方面,口服 PEG 常有腹胀、恶心,但本研究发现联用莫沙必利或普芦卡必利后,腹胀恶心发生较少,估计同两药加速胃肠排空,减轻了胃肠道负担有关。普芦卡必利组较多出现腹痛,估计为胃肠蠕动加速引起的痉挛性疼痛,而莫沙必利组腹胀恶心发生率较高,这或从两个不同的角度提示莫沙必利的促胃肠动力作用弱于普芦卡必利。莫沙必利组有 2 例心悸,而普芦卡必利组未出现 QT 间期延长和其他心血管事件,提示该药用于老年患者安全性更高,同欧洲两项针对 65 岁以上老年人的研究结果一致<sup>[22-23]</sup>,可能是因为普芦卡必利对 5-HT4 的亲合力高出其他受体 150 倍而与 hERG 钾离子通道无相互作用。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

综上所述,同莫沙必利+PEG 比较,普芦卡必利+PEG 治疗老年难治性功能性便秘起效更快,且在总体疗效及生命质量改善方面有优势,尤适用于慢传输型和排便障碍型,但两组治疗对混合型疗效欠佳。由于标本量少,本研究解释力有限,其结论还需今后的大标本试验进一步确认。

参考文献

[1] 郭晓峰,柯美云,潘国宗,等. 北京地区成人慢性便秘整群、分层、随机流行病学调查及其相关因素分析[J]. 中华消化杂志,2002,22(10):637-638.

[2] 熊理守,陈旻湖,陈惠新,等. 广东省社区人群慢性便秘的流行病学研究[J]. 中华消化杂志,2004,24(8):488-491.

[3] 刘智勇,杨关根,沈忠,等. 杭州市城区便秘流行病学调查[J]. 中华消化杂志,2004,24(7):435-436.

[4] Natasha A, Koloski BA, Nicholas J, et al. The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of Life [J]. Gastroenterology,2000,95(1):67-71.

[5] American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America[J]. Am J Gastroenterol,2005,100(Suppl 1):S1-4.

[6] 方秀才,柯美云,胡品津,等. 聚乙二醇 4000 治疗成人功能性便秘疗效及安全性评价[J]. 中国新药杂志,2002,11(6):479-483.

[7] Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the RomeⅢ process[J]. Gastroenterology,2006,130:

1377-1390.

- [8] Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, et al. Functional bowel disorders, and functional abdominal pain[J]. *GUT*, 1999, 45(Suppl II):1143-1147.
- [9] 黄海辉, 张小敏, 张燕顺, 等. 普芦卡必利联合小剂量聚乙二醇治疗难治性功能性便秘 90 例的短期疗效[J]. *中华消化杂志*, 2015, 35(7):485-488.
- [10] Marquis P, De La Loge C, Dubois D, et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2005, 40(5):540-551.
- [11] Ji SW, Park HJ, Cho JS, et al. Investigation into the effects of mosapride on motility of Guinea pig stomach, ileum, and colon[J]. *Yonsei Med J*, 2003, 44(4):653-664.
- [12] 任宏宇, 罗和生, 陈继红, 等. 莫沙必利治疗功能性便秘的随机双盲对照研究[J]. *中华消化杂志*, 2005, 25(10):614-616.
- [13] Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(22):2344-2354.
- [14] Quigley EM, Vandeplasse L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of Life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation—a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 29(3):315-328.
- [15] Tack J, Van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives[J]. *Gut*, 2009, 58(3):357-365.
- [16] 邹多武, 柯美云, 袁耀宗, 等. 普芦卡必利治疗慢性便秘的中国多中心随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(12):847-851.
- [17] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013 年, 武汉)[J]. *胃肠病学*, 2013, 18(10):605-612.
- [18] 王玉芬, 刘冀, 李容. 莫沙必利与普芦卡必利治疗老年慢性便秘的疗效比较[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(36):5889-5893.
- [19] Dinning PG, Zarate N, Hunt LM, et al. Pancolonic spatio-temporal mapping reveals regional deficiencies in, and disorganization of colonic propagating pressure waves in severe constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(12):e340-349.
- [20] Lunniss PJ, Gladman MA, Benninga MA, et al. Pathophysiology of evacuation disorders[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(Suppl 2):31-40.
- [21] Emmanuel A, Cools M, Vandeplasse L, et al. Prucalopride improves bowel function and colonic Transit time in patients with chronic constipation; an integrated analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(6):887-894.
- [22] Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(9):991-998.
- [23] Camilleri M, Beyens G, Kerstens R, et al. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation; a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(12):e1171-1256.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-04-20)

(上接第 2792 页)

- [3] Wang HL, Lopategui J, Amin MB, et al. KRAS mutation testing in human cancers; The pathologist's role in the era of personalized medicine[J]. *Adv Anat Pathol*, 2010, 17(1):23-32.
- [4] Chiantera V, Rossi M, De Iaco P, et al. Survival after curative pelvic exenteration for primary or recurrent cervical cancer; a retrospective multicentric study of 167 patients[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5):916-922.
- [5] Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(2):317-328.
- [6] Tianhang L, Guoen F, Jianwei B, et al. The effect of perineural invasion on overall survival in patients with gastric carcinoma[J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(7):1263-1267.
- [7] Chiorean EG, Sanghani S, Schiel MA, et al. Phase II and gene expression analysis trial of neoadjuvant capecitabine plus irinotecan followed by capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer; Hoosier Oncology Group GI03-53[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 70(1):25-32.
- [8] 邱绪文, 王祖斌. 血清 CEA、CA199、CA724、CA242 与结直肠癌关系的临床研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2016, 19(4):326-327.
- [9] 刘琳, 张养民. 血清多种肿瘤标志物联合检测对结直肠癌的诊断价值[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(6):976-978.
- [10] Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier PA, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer; Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10):1466-1475.

(收稿日期:2017-02-08 修回日期:2017-04-16)