

肿节风注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床研究

宋朝阳

安阳市第五人民医院 普外科, 河南 安阳 455000

摘要: **目的** 探讨肿节风注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2012 年 2 月—2016 年 9 月在安阳市第五人民医院治疗的 46 例晚期胃癌患者的临床资料, 根据治疗方案的差别分成对照组 (23 例) 和治疗组 (23 例)。对照组患者于术后餐后 30 min 口服甲磺酸阿帕替尼片, 850 mg/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注肿节风注射液, 4 mL/次, 1 次/d。两组患者均治疗 4 周。比较两组患者治疗前后临床疗效、生存质量和血清学指标改善情况。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率 (ORR) 和临床获益率 (CBR) 分别为 39.13%、47.83%, 均显著低于治疗组的 65.22% 和 78.26%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的生存质量改善率分别为 69.57% 和 91.30%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清血管内皮细胞生长因子 (VEGF)、S100A4、基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 水平均显著降低, 而 IL-12 和 γ -干扰素 (IFN- γ) 水平显著升高, 同组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组上述血清学指标变化水平显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 肿节风注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床效果显著, 可有效改善患者生活质量和提高机体免疫力, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 肿节风注射液; 甲磺酸阿帕替尼片; 晚期胃癌; 客观缓解率; 临床获益率; 生活质量; 血管内皮细胞生长因子; 基质金属蛋白酶

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2017)06-1114-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.036

Clinical study on Zhongjiefeng Injection combined with apatinib in treatment of advanced gastric cancer

SONG Chao-yang

Department of General Surgery, The Fifth People's Hospital of Anyang, Anyang 455000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Zhongjiefeng Injection combined with apatinib in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** The clinical data of patients (46 cases) with advanced gastric cancer in the Fifth People's Hospital of Anyang from February 2012 to September 2016 were retrospectively analyzed and divided into control (23 cases) and treatment (23 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were postoperative *po* administered with Apatinib Mesylate Tablets 30 m after meal, 850 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were iv administered with Zhongjiefeng Injection on the basis of the control group, 4 mL/time, once daily. Patients in two groups were treated for 4 weeks. After treatment, the improvement of clinical efficacy, quality of life, and serological indexes in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the ORR and CBR in the control group was 39.13% and 47.83%, which were significantly lower than 65.22% and 78.26% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the quality of life improvement rate in the control and treatment groups were 69.57% and 91.30%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VEGF, S100A4, and MMP-2 levels in two groups significantly decreased, but IL-12 and IFN- γ levels increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the change of these serological indexes in the treatment group was significantly better than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhongjiefeng Injection combined with apatinib has significant clinical effect in treatment of advanced gastric cancer, can effectively improve the life quality and immunity, which has a certain clinical application value.

Key words: Zhongjiefeng Injection; Apatinib Mesylate Tablets; advanced gastric cancer; ORR; CBR; life quality; VEGF; MMP

收稿日期: 2017-03-03

作者简介: 宋朝阳 (1971—), 本科, 副主任医师, 研究方向主要是肝硬化和肝癌。Tel: 18903729009 E-mail: songcyx@126.com

胃癌是消化系统中常见的恶性肿瘤之一，有着很高的发病率，位居恶性肿瘤第3位^[1]。该病早期多无明显的临床症状及体征，且病情进展很慢，多数患者在就诊时已经处于晚期，错过了最佳手术机会，对患者生命质量具有严重影响，临床上主要靠化疗来杀灭肿瘤细胞和延缓病情进展^[2]。阿帕替尼是小分子血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂，具有阻断VEGF和其受体结合，抑制肿瘤新生血管形成的作用，进而发挥抗肿瘤作用^[3]。肿节风注射液具有清热解毒、消肿散结等功效^[4]。因此本研究对晚期胃癌患者采用肿节风注射液联合甲磺酸阿帕替尼片进行治疗，取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

收集2012年2月—2016年9月在安阳市第五人民医院接受治疗的46例晚期胃癌患者的临床资料进行回顾性分析，其中男28例，女18例；年龄50~72岁，平均年龄(62.47±1.25)岁；乳头状腺癌22例，低分化腺癌13例，印戒细胞癌9例，黏液腺癌2例；ECOG PS评分：0分2例，1分27例，2分17例；肝转移12例，肺转移8例，腹腔淋巴结转移14例，盆腔转移10例，骨转移2例；初治12例，复治34例。

纳入标准：(1)所有患者均为无手术指征或姑息性胃癌切除术后的晚期胃癌患者，且均经病理组织学确诊；(2)所有患者均为一线化疗失败者。

排除标准：(1)KPS评分<60分者；(2)评估生存期短于3个月者；(3)对研究药物过敏者；(4)近期应用过化疗药物治疗者；(5)伴有造血系统疾病及凝血功能异常者；(6)合并严重感染、消化道出血者；(7)未取得知情同意者。

1.2 药物

甲磺酸阿帕替尼片由江苏恒瑞医药股份有限公司生产，含阿帕替尼425 mg/片，产品批号120107、140802、150913；肿节风注射液由广东新峰药业股份有限公司生产，规格2 mL/支，产品批号120115、140516、151007。

1.3 分组及治疗方法

根据治疗方案的差别分成对照组(23例)和治疗组(23例)，其中对照组男13例，女10例；年龄50~70岁，平均年龄(62.41±1.22)岁；乳头状腺癌11例，低分化癌6例，印戒细胞癌5例，黏

液腺癌1例；ECOG PS评分：0分1例，1分14例，2分8例；肝转移7例，肺转移3例，腹腔淋巴结转移6例，盆腔转移6例，骨转移1例；初治5例，复治18例。治疗组男15例，女8例；年龄50~72岁，平均年龄(62.49±1.27)岁；乳头状腺癌11例，低分化癌7例，印戒细胞癌4例，黏液腺癌1例；ECOG PS评分：0分1例，1分13例，2分9例；肝转移5例，肺转移5例，腹腔淋巴结转移8例，盆腔转移4例，骨转移1例；初治7例，复治16例。两组患者一般临床资料间比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组患者于术后餐后30 min口服甲磺酸阿帕替尼片，850 mg/次，1次/d。治疗组在对照组的基础上静脉滴注肿节风注射液，4 mL/次，1次/d。两组患者均连续治疗4周。

1.4 疗效评价标准^[5]

完全缓解(CR)：所有靶病灶完全消失，超过4周；部分缓解(PR)：肿瘤缩小50%以上，不少于4周；稳定(SD)：20%≤肿瘤缩小<50%；进展(PD)：肿瘤缩小<20%，或有新病灶出现；

客观缓解率(ORR) = (CR+PR)/总例数

临床获益率(CBR) = (CR+PR+SD)/总例数

1.5 观察指标

采用Karnofsky评分来评价患者生存质量^[6]：治疗后KPS较治疗前增加10分以上者为改善，增加或减少在10分以内者为稳定，减少10分以上者为下降。

改善率 = (改善+稳定)/总例数

采用ELISA法检测两组患者治疗前后血清IL-12、 γ -干扰素(IFN- γ)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)、VEGF、S100A4水平。

1.6 不良反应

不良反应评定参照美国国立癌症研究所(NCI)不良事件常用术语评定(CTCAEv4.0)^[7]。

1.7 统计学分析

所有数据采用SPSS 19.0统计学软件进行处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，并采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后，对照组CR 1例，PR 8例，SD 2例，PD 12例，ORR和CBR分别为39.13%、47.83%；治疗组CR 2例，PR 13例，SD 3例，PD 5例，ORR

和 CBR 分别为 65.22%、78.26%，两组患者 ORR 和 CBR 分别比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组患者生存质量改善情况比较

治疗后，对照组改善 4 例，稳定 12 例，下降 7 例，生存质量改善率为 69.57%；治疗组改善 9 例，稳定 12 例，下降 2 例，生存质量改善率为 91.30%，两组改善率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，

见表 2。

2.3 两组患者血清学指标比较

治疗后，两组患者血清 VEGF、S100A4、MMP-2 水平比同组治疗前均显著降低，而 IL-12 和 IFN- γ 水平显著升高，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组上述血清学指标变化水平显著好于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	23	1	8	2	12	39.13	47.83
治疗	23	2	13	3	5	65.22*	78.26*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存质量改善情况比较

Table 2 Comparison on the improvement of quality of life between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	改善率/%
对照	23	4	12	7	69.57
治疗	23	9	12	2	91.30*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 23$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 23$)

组别	观察时间	IL-12/(ng·L ⁻¹)	IFN- γ /(ng·L ⁻¹)	MMP-2/(μ g·L ⁻¹)	VEGF/(ng·L ⁻¹)	S100A4/(μ g·mL ⁻¹)
对照	治疗前	1.56 \pm 0.17	1.35 \pm 0.14	5.42 \pm 0.33	77.57 \pm 8.66	6.77 \pm 1.28
	治疗后	1.85 \pm 0.21*	1.72 \pm 0.21*	3.24 \pm 0.19*	54.73 \pm 5.31*	4.27 \pm 0.38*
治疗	治疗前	1.54 \pm 0.13	1.32 \pm 0.17	5.45 \pm 0.36	77.54 \pm 8.62	6.73 \pm 1.25
	治疗后	2.32 \pm 0.25* \blacktriangle	1.96 \pm 0.23* \blacktriangle	1.74 \pm 0.12* \blacktriangle	32.37 \pm 5.28* \blacktriangle	2.56 \pm 0.32* \blacktriangle

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\blacktriangle P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\blacktriangle P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗过程中均无严重不良反应情况发生。其中对照组出现腹泻 4 例，恶心呕吐 2 例，发生率为 15.79%；治疗组出现腹泻 3 例，恶心 1 例，发生率为 13.16%，两组比较差异没有统计学意义。

3 讨论

胃癌是较为常见的一种消化系统肿瘤，近年来对其治疗的探索越来越多，而抗血管生成靶向药物是一个研究的热点。肿瘤恶性生长的一个重要环节就是血管生成，其发生、发展及转移与血管生成有密切关系。因此，抗血管生成是治疗肿瘤的一个重

要方法。

阿帕替尼是一种小分子 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂，可竞争性抑制其受体胞内酪氨酸 ATP 结合位点，并可高度选择性抑制 EGFR-2 酪氨酸激酶活性，从而阻断 VEGF 和其受体结合，进而阻止肿瘤血管生成，起到抗肿瘤作用^[3]。肿节风注射液含有香豆素、黄酮苷、内酯、延胡索酸及氰苷等多种成分，具有抗肿瘤、抗菌、抗胃溃疡及免疫调节等作用^[4]。因此，本研究对晚期胃癌患者采用肿节风注射液联合甲磺酸阿帕替尼片进行治疗，取得了满意的效果。

MMP 是高度依赖于锌离子的内切蛋白酶，MMP-2 具有降解肿瘤基底膜等作用，促使肿瘤细胞突破基质屏障，进而发生转移^[8]。IL-12 是一种具有抗肿瘤活性的因子，在增强机体免疫功能和防止肿瘤生长等方面具有重要作用^[9]。IFN- γ 具有促进 T 淋巴细胞的增殖，增强 T 细胞毒性作用，进而发挥杀伤肿瘤细胞作用^[10]。VEGF 是一种有着强烈诱导血管生长的因子，在肿瘤的生长和转移过程中有重要作用^[11]。S100A4 是钙离子结合蛋白 S100 的一个成员，其可通过与钙离子结合调节非骨骼肌肌球蛋白重链的蛋白激酶 C 磷酸化使肿瘤细胞的运动能力增强^[12]。

本研究中，两组患者治疗后血清 VEGF、S100A4、MMP-2 水平与较同组治疗前比较均显著降低，而 IL-12 和 IFN- γ 水平显著升高，且治疗组上述指标的改变更显著 ($P < 0.05$)。说明肿节风注射液联合甲磺酸阿帕替尼片可提高胃癌患者机体免疫力。此外，治疗组的近期疗效显著高于对照组，对照组和治疗组的生存质量改善率分别为 69.57%、91.30%。说明肿节风注射液联合甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期胃癌效果确切。

综上所述，肿节风注射液联合甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期胃癌的临床效果显著，可有效改善患者生活质量及提高机体免疫力，值得临床推广应用。

参考文献

[1] 张本华, 冯圣平, 李庆水, 等. 临床肿瘤学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2007: 136-138.
 [2] Kadokawa Y, Sonoda K, Nakajima S, *et al.* Advanced gastric cancer in an elderly woman showing histopathologic CR

after a course of S-1 and CDDP combination therapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2010; 37(4): 711-713.
 [3] 赵鹏飞, 曹邦伟. 阿帕替尼治疗胃癌及其他肿瘤的研究现状 [J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(6): 815-823.
 [4] 赵益, 孙有智, 陈奇. 肿节风注射液体外抗肿瘤作用的实验研究 [J]. 中国民族民间医药, 2008, 17(2): 8-9, 36.
 [5] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
 [6] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al.* The karnofsky performance status scale. An examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
 [7] 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.
 [8] 陈凤, 杨淑娟, 田智, 等. MMP-2 和 TIMP-2 基因多态性与胃癌发病风险的研究 [J]. 现代预防医学, 2014, 41(1): 130-133.
 [9] 张广钰, 窦拉加. 胃癌患者 IL-10, IL-12 的检测及其临床意义 [J]. 现代肿瘤医学, 2006, 14(2): 179-181.
 [10] 李科军, 周志华, 向正国, 等. 胃癌患者手术前后外周血细胞因子 IFN- γ 、IL-4 和 TGF- β 水平变化 [J]. 海南医学院学报, 2013, 19(11): 1503-1505, 1508.
 [11] 黄美君, 梁小裕, 管敏昌, 等. 胃癌患者血清 VEGF 和 IL-8 水平变化及临床意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(19): 2796-2798.
 [12] Ai K X, Lu L Y, Huang X Y, *et al.* Prognostic significance of S100A4 and vascular endothelial growth factor expression in pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(12): 1931-1935.