

芪珍胶囊联合阿帕替尼治疗二线及以上治疗失败晚期胃癌的临床研究

魏鹏¹, 王景景^{2*}

1. 陕西省核工业二一五医院 普外科, 陕西 咸阳 712000

2. 陕西省核工业二一五医院 药学部, 陕西 咸阳 712000

摘要:目的 观察采用芪珍胶囊联合甲磺酸阿帕替尼片治疗二线及以上治疗失败晚期胃癌的临床疗效。方法 选取 2021 年 8 月—2023 年 5 月在陕西省核工业二一五医院收治的 96 例二线及以上治疗失败晚期胃癌患者, 按照随机数字表法将患者分为对照组 (48 例) 和治疗组 (48 例)。对照组早餐后 0.5 h 口服甲磺酸阿帕替尼片, 0.5 g/次, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服芪珍胶囊, 5 粒/次, 3 次/d。4 周为 1 个疗程, 两组治疗 6 个疗程后进行评价。对比两组临床疗效、肿瘤标志物、细胞免疫功能指标。患者出院后开始随访 1 年, 观察两组的无进展生存时间 (PFS)、总生存时间 (OS)。结果 治疗组的客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR) 高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199)、糖类抗原 125 (CA125) 水平下降 ($P < 0.05$), 治疗组血清 CEA、CA199、CA125 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CD8⁺ 下降, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高 ($P < 0.05$), 治疗组患者 CD8⁺ 低于对照组, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组的无进展生存时间 (PFS)、总生存时间 (OS) 分别为 6.5、10.0 个月, 均高于对照组的 PFS 和 OS (4.3、5.7 个月, $P < 0.05$)。结论 二线及以上治疗失败晚期胃癌采用芪珍胶囊联合甲磺酸阿帕替尼片治疗后, 可控制疾病进展, 降低肿瘤标志物水平, 提高患者的免疫功能, 延长患者的生存期。

关键词: 芪珍胶囊; 甲磺酸阿帕替尼片; 二线及以上治疗失败晚期胃癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 199; 糖类抗原 125; CD8⁺; CD3⁺; CD4⁺; 无进展生存时间; 总生存时间

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)11-2888-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.024

Clinical study of Qizhen Capsules combine with apatinib in treatment of second-line and above treatment failure advanced gastric cancer

WEI Peng¹, WANG Jingjing²

1. Department of General Surgery, No.215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang 712000, China

2. Department of Pharmacy, No.215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Qizhen Capsules combine with Apatinib Mesylate Tablets in treatment of second-line and above treatment failure advanced gastric cancer. **Methods** 96 Patients with advanced gastric cancer who failed in second-line and above treatment in No.215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry from August 2021 to May 2023 were divided into control group (48 cases) and study group (48 cases) by random number table method. Patients in the control group took orally Apatinib Mesylate Tablets half an hour after breakfast, 0.5 g/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Qizhen Capsules on the basis of the control group, 5 capsules/time, 3 times daily. Four weeks was one course of treatment, and two groups of patients were evaluated after six courses of treatment. The clinical efficacy, tumor markers, and cellular immune function indicators were compared between two groups. The patients were followed up for 1 year after discharge, and the tumor progression-free survival time (PFS) and overall survival time (OS) in two groups were observed. **Results** The ORR and DCR of the treatment group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CEA, CA199, and CA125 decreased in both groups ($P < 0.05$), and the serum levels of tumor markers in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CD8⁺ decreased in both groups, while CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ increased ($P < 0.05$). CD8⁺ in the treatment group

收稿日期: 2024-04-09

基金项目: 陕西省科技计划项目 (2021JQ-539)

作者简介: 魏鹏 (1988—), 男, 陕西咸阳人, 主治医师, 硕士, 研究方向为消化道肿瘤。E-mail: weipeng2588@163.com

*通信作者: 王景景 (1986—), 女, 陕西咸阳人, 副主任药师, 硕士, 研究方向为消化肿瘤临床用药。E-mail: 47844358@qq.com

was lower than that in the control group, while CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ were higher than those in the control group ($P < 0.05$). PFS and OS of the treatment group were 6.5 and 10.0 months, respectively, which were higher than the PFS and OS of the control group of 4.3 and 5.7 months ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of Qizhen Capsules and Apatinib Mesylate Tablets in treatment of advanced gastric cancer with second-line or higher treatment failure can control disease progression, reduce tumor marker levels, improve patient immune function, and prolong patient survival.

Key words: Qizhen Capsules; Apatinib Mesylate Tablets; second-line and above treatment failure advanced gastric cancer; CEA; CA199; CA125; CD8⁺; CD3⁺; CD4⁺; PFS; OS

胃癌是消化道常见的恶性肿瘤,在我国发病率很高,死亡率占恶性肿瘤的第1位^[1]。胃癌早期一般无特殊症状,但其发病的速度较快,不少患者就诊时已处于中晚期,多数已经错过最佳手术时间,因此通常的治疗只能减缓胃癌的扩散速度。目前,对于晚期胃癌的治疗多通过一线或二线放化疗进行治疗,但晚期患者病情复杂,且身体状况存在差异,部分患者经二线及以上治疗后仍存在治疗失败的可能,从而导致生存质量下降^[2]。阿帕替尼于2014年由我国自主研制成功,对晚期胃癌有一定疗效,但长期的化学药治疗易增加不良反应发生风险^[3]。芪珍胶囊组分有珍珠、三七、大青叶、黄芪、重楼等,具有清热解毒、益气化瘀的功效,既往用于肺癌、乳腺癌、胃癌等取得了一定的疗效^[4]。本研究观察芪珍胶囊联合甲磺酸阿帕替尼片治疗二线及以上治疗失败晚期胃癌的临床研究,旨在为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年8月—2023年5月在陕西省核工业二一五医院收治的96例晚期胃癌患者。其中男53例,女43例;年龄48~78岁,平均(61.51±4.17)岁;淋巴结转移41例,TNM分期IIIB期41例,IV期55例;低中高分化分别为26、36、34例;身体质量指数17.2~26.4 kg/m²,平均(21.66±0.54) kg/m²。本研究获陕西省核工业二一五医院伦理委员会批准[编号:伦审第2021(096)号]。

纳入标准:(1)符合胃癌的诊断标准^[5],明确测量的病灶,TNM分期IIIB~IV期,预计生存期在3个月以上;(2)进行二线及以上化疗方案治疗失败的患者;(3)签订治疗知情同意书。

排除标准:(1)有其他原发肿瘤病灶;(2)对本次研究用药存在禁忌,如药物不可控的高血压、肠穿孔、肠梗阻等;(3)活动性出血、溃疡、凝血功能异常者;(4)3个月内接受过其他靶向治疗的患者;(5)合并精神疾病无法接受治疗者;(6)

合并严重的器质性疾病者;(7)近1个月内进行过大型手术者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将患者分为对照组(48例)和治疗组(48例)。对照组男26例,女22例;年龄48~78岁,平均(61.59±4.37)岁;淋巴结转移21例;TNM分期IIIB期21例,IV期27例;低中高分化分别12、18、18例;身体质量指数17.6~26.4 kg/m²,平均(21.69±0.58) kg/m²。治疗组男27例,女21例;年龄49~76岁,平均(61.42±3.96)岁;淋巴结转移20例;TNM分期IIIB期20例,IV期28例;低中高分化分别14、18、16例;身体质量指数17.2~26.1 kg/m²,平均(21.63±0.49) kg/m²。两组患者的一般资料对比未见差异,有临床可比性。

两组患者定期复查肝肾功能、血常规和心电图,治疗期间常规接受止痛、电解质平衡和能量营养输送。对照组早餐后0.5 h口服甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格0.25 g/片,批号201010KF、210602KF、220907KK),0.5 g/次,1次/d。治疗组在对照组的基础上口服芪珍胶囊(宁波大昌药业有限公司,规格0.3 g/粒,产品批号20210521、20220317、20230126),5粒/次,3次/d。4周为1个疗程,两组治疗6个疗程后进行评价。

1.3 疗效判定依据^[6]

完全缓解(CR):肿瘤完全消失,维持超过1个月以上。部分缓解(PR):肿瘤缩小50%以上,维持超过1个月以上。疾病稳定(SD):肿块病灶的两径乘积缩小<50%或增大<25%,无新病灶出现,维持超过1个月以上。疾病进展(PD):出现新的病变或肿块病灶的两径乘积增大25%以上。

客观缓解率(ORR) = (CR例数+PR例数)/总例数
疾病控制率(DCR) = (CR例数+PR例数+SD例数)/总例数

1.4 观察指标

治疗前后取患者外周静脉血6 mL,取其中4

mL, 在 2 800 r/min 的转速下离心 13 min, 取血清部分待检测。采用酶联免疫吸附试验测定血清肿瘤标志物癌胚抗原 (CEA, 试剂盒购自广东固康生物科技有限公司)、糖类抗原 199 (CA199, 试剂盒购自南京卡米洛生物工程有限公司)、糖类抗原 125 (CA125, 试剂盒购自武汉益普生物科技有限公司) 水平。另外 2 mL 在 BF-700 B3R1 型流式细胞仪 (桂林优利特医疗电子有限公司生产) 检测细胞免疫功能指标 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺, 计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.5 不良反应观察

观察两组不良反应发生情况, 包括恶心、呕吐、骨髓抑制、蛋白尿、高血压等。

1.6 生存时间观察

患者出院后开始随访 1 年, 每 3 个月到院复查 1 次, 观察两组患者的肿瘤无进展生存时间 (PFS)、总生存时间 (OS), 随访截止指征为随访时间到期 (2023 年 5 月) 或患者死亡。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 软件 26.0 版本进行统计分析。计量资料表示为 $\bar{x} \pm s$, 实施 *t* 检验。计数资料以例或百分数表示, 使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗组的 ORR、DCR 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组血清肿瘤标志物比较

治疗后, 两组血清 CEA、CA199、CA125 水平下降 ($P < 0.05$), 治疗组血清 CEA、CA199、CA125 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组细胞免疫功能指标比较

治疗后, 两组 CD8⁺ 下降, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 升高 ($P < 0.05$), 治疗组 CD8⁺ 低于对照组, CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	48	0	10	13	25	20.83	47.92
治疗	48	0	19	18	11	39.58*	77.08*

与对照组比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum levels of tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间点	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA199/(U·mL ⁻¹)	CA125/(U·mL ⁻¹)
对照	48	治疗前	88.09 ± 8.84	125.32 ± 13.75	44.15 ± 4.59
		治疗后	68.34 ± 7.02*	91.67 ± 14.53*	32.13 ± 3.47*
治疗	48	治疗前	87.63 ± 7.48	127.56 ± 16.39	43.91 ± 5.32
		治疗后	54.83 ± 6.51*▲	76.91 ± 9.35*▲	24.75 ± 4.35*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

表 3 两组细胞免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on cellular immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间点	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照	48	治疗前	35.77 ± 4.36	32.88 ± 4.57	29.23 ± 2.17	1.12 ± 0.26
		治疗后	40.21 ± 4.29*	37.85 ± 9.48*	26.17 ± 1.94*	1.45 ± 0.32*
治疗	48	治疗前	35.94 ± 4.53	33.17 ± 4.32	29.06 ± 2.26	1.14 ± 0.36
		治疗后	44.54 ± 5.47*▲	41.41 ± 5.98*▲	24.03 ± 2.23*▲	1.72 ± 0.47*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment.

2.4 两组不良反应比较

对照组出现 3 例恶心、呕吐, 1 例骨髓抑制, 1 例蛋白尿, 不良反应总发生率为 10.42%。治疗组出现 1 例恶心、呕吐, 1 例骨髓抑制, 2 例高血压, 2 例蛋白尿, 不良反应总发生率为 12.5%。两组不良反应总发生率组间对比未见差异。

2.5 两组 PFS、OS 比较

96 例患者中成功随访 95 例, 其中治疗组失访 1 例, 对照组失访 0 例。治疗组的 PFS 和 OS 分别为 6.5、10.0 个月, 均高于对照组的 PFS 和 OS (4.3、5.7 个月, $P < 0.05$)。

3 讨论

胃癌早期症状不典型, 不少患者确诊时处于中晚期, 易出现复发转移, 此时不少患者经历化疗治疗后, 仍出现疾病进展^[7]。肿瘤的发生、发展离不开血管的血供和氧供, 因此, 抗肿瘤新生血管的治疗一直是临床的研究重点。阿帕替尼是小分子口服酪氨酸激酶抑制剂, 适用于晚期胃腺癌、胃食管结合部腺癌, 通过阻断血管生成因子及其受体的结合阻止新生血管形成, 防止肿瘤细胞增殖、转移^[8]。芪珍胶囊具有消肿止痛、清热解毒、凉肝定惊的功效, 可有效抑制胃癌转移^[9]。本研究发现, 芪珍胶囊联合阿帕替尼治疗可在一定程度上控制疾病进展, 提高疗效, 延长患者的生存期。

血清肿瘤标志物由肿瘤细胞直接产生, CEA、CA19-9、CA125 均是评估胃癌病情程度的常见肿瘤标志物, 参与肿瘤的发生、发展^[10-12]。本研究结果发现, 治疗组可有效降低肿瘤标志物水平。相关研究表明, 恶性肿瘤患者受癌细胞困扰, 机体的免疫功能通常降低, 而免疫功能持续下降也可促进肿瘤细胞增殖, 疾病进展^[13]。阿帕替尼可通过阻止血管生成来阻止肿瘤细胞扩散, 从而减轻肿瘤细胞对人体其他正常细胞的攻击, 提高患者的免疫力^[14]。1 项多中心研究表明芪珍胶囊可提高气虚血瘀兼瘀阻化热证恶性肿瘤患者的 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 对调节免疫功能作用明显^[15]。本研究结果发现, 治疗组可有效改善患者的免疫功能。

综上所述, 二线及以上治疗失败晚期胃癌采用芪珍胶囊联合甲磺酸阿帕替尼片治疗后, 可控制疾病进展, 降低肿瘤标志物水平, 提高患者的免疫功

能, 延长患者的生存期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赫捷, 陈万青, 李兆申, 等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022, 北京) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(7): 634-666.
- [2] 马靓, 赵霞, 钱琦, 等. 阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌的疗效观察 [J]. 肿瘤药学, 2018, 8(2): 174-178.
- [3] 童斯浩, 汪超. 阿帕替尼对二线及以上治疗失败晚期胃癌患者生活质量的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(16): 2956-2960.
- [4] 王学谦, 侯炜, 董海涛, 等. 芪珍胶囊与化疗联合治疗恶性肿瘤的多中心随机对照临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1968-1971.
- [5] 胃癌诊疗规范(2018 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 55-82.
- [6] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.
- [7] 周东辉, 吴璇, 钊赉振, 等. 晚期胃癌分子靶向治疗和免疫治疗的研究进展 [J]. 浙江医学, 2020, 42(3): 203-208.
- [8] 周海燕, 闫加庆, 杨璐, 等. 甲磺酸阿帕替尼用药适宜性研究 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(24): 2143-2145.
- [9] 安彦波, 王晓亚, 张静, 等. 芪珍胶囊对胃肠恶性肿瘤肺转移的治疗效果 [J]. 河北医药, 2021, 43(9): 1335-1338.
- [10] 殷文博, 王子安. 癌胚抗原联合空腹血糖水平检测评估晚期胃癌预后的价值分析 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(2): 282-286.
- [11] 苏晓兰, 龙翔宇, 王颖, 等. 血清胃蛋白酶原比值和糖类抗原 199 及癌胚抗原水平对胃癌患者预后的影响 [J]. 贵州医科大学学报, 2023, 48(6): 733-738.
- [12] 张莹, 李静, 徐有青. 血清 CEA、AFP、CA199、CA125 联合检测诊断胃癌的 ROC 曲线分析及临床指导意义 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2022, 19(4): 84-87.
- [13] 姜可伟, 武子镇. 胃癌免疫治疗研究现状及进展 [J]. 中华普通外科杂志, 2023, 38(4): 245-248.
- [14] 牛红卫, 张秀娟, 张军峰. 阿帕替尼治疗晚期胃癌伴肝转移患者的效果观察及其对免疫功能及肿瘤血管生长因子的影响 [J]. 山西医药杂志, 2022, 51(10): 1105-1108.
- [15] 王学谦, 侯炜, 董海涛, 等. 芪珍胶囊与化疗联合治疗恶性肿瘤的多中心随机对照临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1968-1971.

【责任编辑 解学星】