

## 参一胶囊联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床研究

张小三<sup>1</sup>, 张一鸣<sup>1</sup>, 赵燕<sup>1</sup>, 戚春辉<sup>2</sup>, 刘凯<sup>3</sup>, 杨树军<sup>1\*</sup>

1. 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院) 内科, 河南 郑州 450008

2. 郑州第七人民医院 儿科, 河南 郑州 450006

3. 焦作市第二人民医院 肿瘤内科二区, 河南 焦作 454000

**摘要:** **目的** 探讨参一胶囊联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床效果和安全性。**方法** 选取河南省肿瘤医院 2016 年 9 月—2017 年 9 月收治的晚期胃癌患者 123 例, 随机分成对照组(61 例)和治疗组(62 例)。对照组患者口服甲磺酸阿帕替尼片, 2 片/次, 1 次/d; 治疗组患者在对照组的基础上口服参一胶囊, 2 粒/次, 2 次/d。两组患者均连续治疗 8 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者血清肿瘤标志物水平、KPS 和 ECOG 评分及不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组客观缓解率和疾病控制率分别为 44.26% 和 68.85%, 均显著低于治疗组的 67.74% 和 88.71%, 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生长因子(VEGF)、糖抗原 72-4(CA72-4)和癌胚抗原(CEA)水平均显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组患者较对照组降低的更明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 KPS 评分显著升高 ( $P < 0.05$ ), ECOG 评分显著降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后治疗组患者 KPS 和 ECOG 评分均明显优于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗期间, 治疗组患者的药物毒副反应发生率为 6.45%, 显著低于对照组的 21.31%, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 参一胶囊联合阿帕替尼治疗晚期胃癌疗效显著、安全性高, 同时能够显著改善患者的肿瘤标志物水平和生活质量。

**关键词:** 参一胶囊; 甲磺酸阿帕替尼片; 晚期胃癌; 血管内皮生长因子; 癌胚抗原; 不良反应

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)02-0411-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.030

## Clinical study on Shenyi Capsules combined with apatinib in treatment of advanced gastric cancer

ZHANG Xiao-san<sup>1</sup>, ZHANG Yi-ming<sup>1</sup>, ZHAO Yan<sup>1</sup>, QI Chun-hui<sup>2</sup>, LIU Kai<sup>3</sup>, YANG Shu-jun<sup>1</sup>

1. Department of Internal Medicine, Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University (Henan Cancer Hospital), Zhengzhou 450008, China

2. Department of Pediatric, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou 450006, China

3. Department of Oncology division 2, Jiaozuo Second People's Hospital, Jiaozuo 454000, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of Shenyi Capsules combined with apatinib in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (123 cases) with advanced gastric cancer in Henan Cancer Hospital from September 2016 to September 2017 were randomly divided into control (61 cases) and treatment (62 cases) groups. Patients in the control group were administered with Apatinib Mesylate Tablets, 2 tablets/time, once daily. Patients in the treatment group were administered with Shenyi Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the serum tumor marker levels, KPS and ECOG scores, and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate and disease control rate in the control group were 44.26% and 68.85%, which were significantly lower than 67.74% and 88.71% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the VEGF, CA72-4 and CEA levels in two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and these serum tumor marker levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, KPS scores in two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), but ECOG scores were

收稿日期: 2018-07-03

作者简介: 张小三(1982—), 男, 主治医师, 研究方向为消化道肿瘤、乳腺癌、肺癌等恶性肿瘤的内科治疗。E-mail: zxs\_8112@126.com

\*通信作者 杨树军, 主任医师, 研究方向是消化道肿瘤、肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤的内科治疗。

significantly decreased ( $P < 0.05$ ). After treatment, KPS and ECOG scores in the treatment group were significantly better than those in the control group of the same period ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was 6.45%, which was significantly lower than 21.31% in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** Shenyi Capsules combined with apatinib has significant efficacy and safety in treatment of advanced gastric cancer, which can significantly improve the level of tumor markers and the quality of life.

**Key words:** Shenyi Capsules; Apatinib Mesylate Tablets; advanced gastric cancer; VEGF; CEA; adverse reaction

胃癌是一种常见的消化道恶性肿瘤，其发病率仅次于乳腺癌和肺癌，严重威胁患者的生命健康。中晚期胃癌并不适合手术治疗，一般采用放化疗方式提升患者生存质量并延长其生存期<sup>[1]</sup>。甲磺酸阿帕替尼片是我国自主研发的靶向抗癌药物，具有抑制肿瘤血管生成的作用，进而引起肿瘤萎缩消失，临床常用于晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌的治疗<sup>[2]</sup>。参一胶囊属于抗癌中成药，具有培元固本、补益气血的功效，可改善实体瘤患者气虚症状并提升患者的免疫功能<sup>[3]</sup>。本研究将参一胶囊与甲磺酸阿帕替尼片联合用于晚期胃癌患者的保守治疗，取得了一定的治疗效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般临床资料

回顾性分析河南省肿瘤医院于 2016 年 9 月—2017 年 9 月收治的 123 例晚期胃癌患者为研究对象，所有患者均符合《胃癌诊疗规范（2011 年版）》中对晚期胃癌的诊断标准<sup>[4]</sup>，并且经过病理组织活检证实。123 例晚期胃癌患者中男 73 例，女 50 例；年龄 55~69 岁，平均年龄（62.71±6.72）岁；胃底部 16 例，胃体部 68 例，胃窦部 39 例。

### 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，规格 0.425 g/片，产品批号 16052356；参一胶囊由吉林亚泰制药股份有限公司生产，规格 10 mg/粒，产品批号 20160406。

### 1.3 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组（61 例）和治疗组（62 例），其中对照组男 36 例，女 25 例；年龄 55~68 岁，平均年龄（62.48±6.81）岁；胃底部 7 例，胃体部 35 例，胃窦部 19 例。治疗组男 37 例，女 25 例；年龄 56~69 岁，平均年龄（62.88±6.60）岁；胃底部 9 例，胃体部 33 例，胃窦部 20 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组患者入院后均给予常规治疗，其中对照组患者口服甲磺酸阿帕替尼片，2 片/次，1 次/d；治

疗组患者在对照组基础上口服参一胶囊，2 粒/次，2 次/d。两组患者均连续治疗 8 周。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[5]</sup>

完全缓解：治疗后患者肿瘤病灶消失；部分缓解：治疗后患者肿瘤病灶消失 > 30%；稳定：治疗后患者肿瘤病灶介于部分缓解和进展之间；进展：治疗后患者肿瘤病灶增长 > 20% 或已转移。

客观缓解率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数

疾病控制率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 稳定) / 总例数

### 1.5 观察指标

**1.5.1** 血清血管内皮生长因子（VEGF）、糖抗原 72-4（CA72-4）以及癌胚抗原（CEA）水平 采用 VEGF 检测试剂盒（上海康朗生物科技有限公司）、CA72-4 检测试剂盒（北京华夏远洋科技有限公司）、CEA 检测试剂盒（上海超研生物科技有限公司）分别对患者治疗前后血清 VEGF、CA72-4 以及 CEA 水平进行检测，具体检测方式为酶联免疫吸附法。

**1.5.2** KPS 评分<sup>[6]</sup> 采用 Karnofsky 功能状态评分量表对患者治疗前后的身体状态进行评价，总分 0~100 分，分数越高表明身体状态越好。

**1.5.3** ECOG 评分<sup>[7]</sup> 采用 ECOG 评分量表对患者治疗前后的体力状况进行评价，总分 0~5 分，分数越低表明患者体力水平越好。

### 1.6 不良反应观察

治疗期间对每组患者出现的药物毒副反应进行统计分析。

### 1.7 统计学处理

本次研究中的统计学数据均采用 SPSS 19.0 软件进行处理，其中临床有效率、毒副反应发生率等计数资料采用  $\chi^2$  检验进行检验，而 KPS 评分和 ECOG 评分以及血清指标水平等资料均采用  $t$  检验进行处理，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床有效率比较

治疗后，对照组完全缓解 9 例，部分缓解 18 例，稳定 15 例，进展 19 例，客观缓解率为 44.26%，

疾病控制率为 68.85%；治疗组完全缓解 13 例，部分缓解 29 例，稳定 13 例，进展 7 例，客观缓解率为 67.74%，疾病控制率为 88.71%，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 1。

### 2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较

治疗后，两组血清 VEGF、CA72-4 及 CEA 均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗组患者较对照组降低的更明显，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 2。

### 2.3 两组患者 KPS 和 ECOG 评分比较

治疗后，两组患者 KPS 评分显著升高，ECOG

评分显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；且治疗后治疗组患者 KPS 和 ECOG 评分明显优于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 3。

### 2.4 两组患者毒副反应比较

治疗期间两组患者均出现了一系列的药物毒副反应，包括血压升高、蛋白尿、手足综合征、上消化道出血、肝功能异常等，其中治疗组患者的药物毒副反应发生率为 6.45%，而对照组患者药物毒副反应发生率高达 21.31%，两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	进展/例	客观缓解率/%	疾病控制率/%
对照	61	9	18	15	19	44.26	68.85
治疗	62	13	29	13	7	67.74*	88.71*

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 tumor marker levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	VEGF/(ng·L <sup>-1</sup> )		CA72-4/(U·mL <sup>-1</sup> )		CEA/(ng·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	61	363.87 ± 88.19	247.35 ± 70.85*	7.08 ± 1.10	5.06 ± 0.67*	6.45 ± 0.91	4.78 ± 0.63*
治疗	62	366.75 ± 85.34	188.49 ± 65.78* <sup>▲</sup>	7.15 ± 1.03	2.53 ± 0.34* <sup>▲</sup>	6.38 ± 0.95	3.24 ± 0.45* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组 KPS 和 ECOG 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on KPS and ECOG scores between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	KPS 评分		ECOG 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	61	66.37 ± 8.12	77.34 ± 8.52*	3.14 ± 0.47	1.95 ± 0.35*
治疗	62	65.89 ± 7.96	83.49 ± 9.16* <sup>▲</sup>	3.08 ± 0.44	1.05 ± 0.24* <sup>▲</sup>

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

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	血压升高/例	蛋白尿/例	手足综合征/例	上消化道出血/例	肝功能异常/%	发生率/%
对照	61	4	3	3	2	1	21.31
治疗	62	2	1	1	0	0	6.45*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

### 3 讨论

据相关部门统计,我国胃癌患者的发病人次和死亡人次占全球总胃癌患者的 50% 以上,且胃癌早期症状并不典型,我国又没有相关的普查方式,因此大约 70% 以上的患者就诊时已处于中晚期<sup>[8]</sup>。另外胃癌属于恶性肿瘤,预后相对较差,对患者的生存质量和生命安全均造成了威胁。胃癌的发病与多种因素有关,如地域环境及饮食生活因素、幽门螺杆菌感染、癌前病变以及遗传因素等,以上腹部不适、呕吐、便血、胃痛为主要临床表现,可伴随有体质量明显减轻<sup>[9]</sup>。晚期胃癌患者预后较差,往往不适合手术进行治疗,以放化疗方式延长患者生存质量和生存期为主,其中抗血管生成靶向药物是近年来研究的热点。恶性肿瘤的发病与进展的重要因素就是血液营养物质的持续供应,若采用药物抑制肿瘤血管的形成可导致肿瘤萎缩甚至消失。甲磺酸阿帕替尼片是一种新型的络氨酸酶抑制剂,其主要作用机制就是抑制血管内皮生长因子的活性,导致肿瘤新生血管受到抑制,进而使得实体瘤体积萎缩甚至病灶消失,临床常用于晚期胃癌患者的治疗并改善其生存结局<sup>[10]</sup>。参一胶囊是一种从人参中提取制成的中成药,其主要成分为人参皂苷 Rg<sub>3</sub>, 药理研究表明人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 具有促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤血管形成以及抑制肿瘤细胞侵袭转移的药理作用,临床常用于实体瘤的辅助治疗<sup>[11]</sup>。

血管内皮生长因子是一种高度特异的促进血管内皮细胞生长的因子,与肿瘤新生血管的形成有密切联系,其水平高低直接反映肿瘤的增长速度<sup>[12]</sup>。糖类抗原 72-4 是一种高分子糖蛋白类癌胚抗原,常用于胃癌等消化道肿瘤的诊断。癌胚抗原是一种从胚胎和结肠癌组织中提取的一种酸性糖蛋白,是一种广谱的肿瘤血清标志物,因此可用于恶性肿瘤的诊断、病情监测以及疗效评价等<sup>[13]</sup>。本研究结果发现,治疗后两组患者 VEGF、CA72-4 以及 CEA 血清水平均显著降低,且治疗组患者较对照组降低的更显著,说明参一胶囊可以在甲磺酸阿帕替尼治疗胃癌的基础上改善患者血清肿瘤相关因子,进而从分子水平上改善病情。治疗后治疗组患者的客观缓解率和疾病控制率均要显著高于对照组患者,毒副反应发生率要明显低于对照组患者,说明参一胶囊与甲磺酸阿帕替尼联用治疗晚期胃癌可显著提升临

床有效率,同时降低阿帕替尼对患者的毒副作用。另外,本研究对两组患者治疗前后的身体状态和体力水平进行了评价,发现治疗后两组患者 KPS 评分和 ECOG 评分均显著改善,且治疗组患者较对照组改善的更明显,说明参一胶囊可在甲磺酸阿帕替尼治疗胃癌的基础上改善患者的身体状态和体力水平,使得该治疗方案更易于患者接受。

综上所述,参一胶囊联合阿帕替尼治疗晚期胃癌疗效显著、安全性高,同时能够显著改善患者的肿瘤标志物水平和生活质量,值得临床进一步推广。

### 参考文献

- [1] 徐学新, 张 炜. 晚期胃癌的治疗进展 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(6): 574-576.
- [2] 李 祥, 郑红梅, 吴 奇, 等. 阿帕替尼在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. 临床外科杂志, 2017, 25(4): 314-315.
- [3] 程 慧, 宋新波, 张丽娟. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 与 Rh<sub>2</sub> 的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 307-311.
- [4] 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范 (2011 年版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2012, 4(5): 62-71.
- [5] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *Bull Cancer*, 2000, 87(12): 881-886.
- [6] Friendler A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [7] Farias S T, Mungas D, Reed B R, et al. The Measurement of Everyday Cognition (ECog): Scale Development and Psychometric Properties [J]. *Neuropsychology*, 2008, 22(4): 531-544.
- [8] 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.
- [9] 张万岱, 姚永莉. 胃癌病因学研究进展 [J]. 胃肠病学, 2002, 7(3): 167-169.
- [10] 秦叔逵, 李 进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.
- [11] 贺云龙, 赵春波, 鄂明艳, 等. 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(17): 3397-3400.
- [12] 毛振彪, 肖明兵, 黄介飞, 等. 血管内皮生长因子在胃癌血清中的表达意义 [J]. 世界华人消化杂志, 2002, 10(10): 1220-1221.
- [13] 梁大立, 李介华, 陆灶其, 等. 血清癌胚抗原、糖类抗原 199、糖类抗原 724 检测对胃癌的诊断价值 [J]. 医学检验, 2012, 9(28): 89-92, 95.