

脾多肽注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床研究

王娟娟, 谢 猛*, 张洪涛

阜阳市第二人民医院 肿瘤内科, 安徽 阜阳 236000

摘要: **目的** 探讨脾多肽注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效。**方法** 选取阜阳市第二人民医院2017年1月—2019年1月收治的晚期胃癌患者80例为研究对象, 利用随机数字表法将患者分成对照组和观察组, 每组各40例。对照组口服甲磺酸阿帕替尼片, 500 mg/次, 1次/d, 治疗过程中若出现不良反应, 则根据受试者耐受情况减量或暂停服用。观察组在对照组基础上静脉滴注脾多肽注射液, 每次将10 mL脾多肽注射液加入500 mL 5%葡萄糖液中充分稀释后给药, 1次/d, 连用1周后停药3周。两组均以4周为1个疗程, 连续治疗2个疗程。观察两组近期疗效及毒副作用发生情况, 比较治疗前后两组的血清肿瘤标志物水平、卡氏功能状态量表(KPS)和修订版Piper疲乏量表(RPFS)评分。**结果** 经治疗, 观察组客观有效率(ORR)和疾病控制率(DCR)分别为20.00%、70.00%; 均高于对照组的12.50%、50.00%, 但差异均无统计学意义。两组治疗后血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125(CA125)和CA19-9水平均较本组治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗后, 观察组血清肿瘤标志物水平较对照组同期均显著更低, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗后外周血小板(PLT)较本组治疗前显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后KPS评分均较本组治疗前有显著提高, RPFS评分则均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组KPS、RPFS评分的改善效果均显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。用药期间, 观察组乏力发生率为30.00%, 显著低于对照组的55.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 脾多肽注射液联合阿帕替尼治疗化疗失败的晚期胃癌能有效提高近期疗效, 并有助于减少单用阿帕替尼所产生的乏力等毒副作用, 降低血清肿瘤标志物CEA、CA125和CA19-9水平, 有效维持晚期胃癌患者外周血PLT稳定, 值得临床推广研究。

关键词: 脾多肽注射液; 阿帕替尼; 晚期胃癌; 癌胚抗原; 糖类抗原125; 血小板计数

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)05-0895-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.018

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

WANG Juanjuan, XIE Meng, ZHANG Hongtao

Department of Oncology, the Second People's Hospital of Fuyang, Fuyang 236000, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect of Lial Polypeptide Injection combined with apatinib in treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Patients (80 cases) with advanced gastric cancer in the Second People's Hospital of Fuyang from January 2017 to January 2019 were divided into control group (40 cases) and observation group (40 cases) by random number table method. Patients in the control group were *po* administered with Apatinib Mesylate Tablets, 500 mg/time, once daily. In case of adverse reactions during the treatment, the dosage shall be reduced or suspended according to the tolerance of the subject. Patients in the observation group were *iv* administered with Lial Polypeptide Injection on the basis of control group, 10 mL was added to 500 mL 5% glucose solution, once daily, stoppped medication for 3 weeks after 1 week of continuous use. The two groups were treated with 4 weeks as a course of treatment, two courses of continuous treatment. The short-term efficacy and side effects in two groups were compared, and the levels of serum tumor markers, peripheral blood PLT, KPS and RPFS before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the ORR and DCR in the observation group were 20.00% and 70.00%, respectively, which were higher than 12.50% and 50.00% in the control group, but the difference was not statistically significant. After treatment, serum CEA,

收稿日期: 2020-03-12

基金项目: 安徽省卫生健康委员会科研课题(2018R01220)

第一作者: 王娟娟(1984—), 女, 安徽省阜阳市人, 本科, 主治医师, 研究方向为肿瘤内科。

*通信作者: 谢 猛(1975—), 男, 安徽省阜阳市人, 本科, 副主任医师, 研究方向为肿瘤内科。

CA125, CA19-9 levels in two groups were significantly decreased, and the differences before and after treatment in the same group were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of tumor markers in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the peripheral blood PLT in the control group was significantly decreased, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the KPS score in two groups was significantly increased, while the RPFS score was significantly decreased, the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the improvement effect of KPS and RPFS scores in the observation group was significantly better than that in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). During the treatment period, the incidence of asthenia in the observation was 30.00%, which was significantly lower than 55.00% in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Lienal Polypeptide Injection combined with apatinib in treatment of advanced gastric cancer with chemotherapy failure can effectively improve the short-term efficacy, and help to reduce the toxicity and side effects caused by apatinib alone, reduce the levels of serum tumor markers CEA, CA125, and CA19-9, and effectively maintain the stability of peripheral blood PLT in patients with advanced gastric cancer, which is worthy of clinical promotion and research.

Key words: Lienal Polypeptide Injection; apatinib; advanced gastric cancer; CEA; CA125; platelet count

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,发病原因与生活饮食习惯、地域环境、幽门螺杆菌感染、癌前病变、遗传基因等诸多因素密切相关。由于胃癌早期缺乏明显的症状表现,使得大部分病人就诊时病情已发展至晚期,丧失了最佳治疗时机,因而预后较差^[1]。针对晚期胃癌,化疗是最常用的治疗手段,常用的化疗药物有奥沙利铂、多西紫杉醇、卡培他滨等,化疗药物尽管能取得一定疗效,但由于受到化疗耐药性、毒副作用的影响,部分患者无法完成化疗周期。近年来,随着靶向治疗、免疫治疗在各种恶性肿瘤治疗中取得了满意疗效,为化疗失败的晚期恶性肿瘤病人提供了新的治疗方向^[2]。阿帕替尼是一种高效血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂,可通过抑制 VEGF-2 的途径,以抑制肿瘤新生血管生成,进而发挥抗肿瘤作用^[3]。晚期胃癌患者多体质虚弱,脾多肽注射液被证实具有良好的免疫调节等药理作用^[4]。为此本研究对阜阳市第二人民医院收治的化疗失败的晚期胃癌患者给予脾多肽注射液联合阿帕替尼治疗后取得了满意疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取阜阳市第二人民医院 2017 年 1 月—2019 年 1 月收治的晚期胃癌患者 80 例作为研究对象,其中男 49 例,女 31 例;年龄 35~75 岁,平均(57.8±6.8)岁;组织学分型:低分化腺癌 39 例,中分化腺癌 22 例,黏液腺癌 14 例,管状腺癌 2 例,印戒细胞癌 3 例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《胃癌诊疗规范》^[5]中的诊断

标准,经病理检查确诊为原发性胃癌,且按国际抗癌联盟(UICC)胃癌标准分期为IV期;(2)既往接受二线及以上化疗失败;(3)有可测量病灶;(4)年龄 18~75 岁;(5)卡氏功能状态量表(KPS)评分≥60 分;(6)预计生存期≥3 个月;(7)对该研究知情,签订知情同意书。

排除标准:(1)近 3 个月内有靶向治疗史;(2)合并精神疾病;(3)合并不可控的高血压、蛋白尿、腹泻、手足综合征、消化系统出血;(4)合并心肺肝肾功能不全;(5)有严重出血倾向或凝血功能障碍;(6)合并自身免疫性疾病;(7)怀孕或哺乳期妇女。

1.3 分组和治疗方法

利用随机数字表法将患者分成对照组和观察组,每组各 40 例。其中对照组男 26 例,女 14 例;年龄 35~74 岁,平均年龄(57.4±5.9)岁;组织学分型:低分化腺癌 20 例,中分化腺癌 12 例,黏液腺癌 6 例,印戒细胞癌 2 例。观察组男 23 例,女 17 例;年龄 38~75 岁,平均年龄(58.2±6.4)岁;组织学分型:低分化腺癌 19 例,中分化腺癌 10 例,黏液腺癌 8 例,管状腺癌 2 例,印戒细胞癌 1 例。两组基线资料对比差异无统计学意义,具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会同意。

所有患者均予以相同的支持/姑息治疗,包括镇痛、生活方式管理、营养支持治疗、心理疏导及限制饮酒等。对照组在此基础上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 161107、180316),500 mg/次,1 次/d,治疗过程中若出现不良反应,则根据受试者耐受情况减量或暂

停服用。观察组在对照组基础上静脉滴注脾多肽注射液(吉林丰生制药有限公司,规格2 mL,批号161003、180525),每次将10 mL脾多肽注射液加入500 mL 5%葡萄糖液中充分稀释后给药,1次/d,连用1周后停药3周。两组均以4周为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效 根据实体瘤疗效评价标准(RECIST) 1.1^[6]进行短期疗效评估。完全缓解(CR):所有靶病灶消失,全部病理淋巴结(包括靶结节与非靶结节)短直径必须减少至10 mm以内。部分缓解(PR):靶病灶直径之和减少至≤基线水平的70%。病变稳定(SD):靶病灶变化介于PR与PD之间,参照对象可以为直径之和的最小值。病变进展(PD):参照对象为所有测量的靶病灶直径之和的最小值,直径和相对增加≥20%(若基线测量值最小,则参照对象为基线值);另外,须满足直径和的绝对值增加≥5 mm(出现≥1个新病灶,也视为疾病进展)。

客观有效率(ORR)=(CR+PR)/总例数

疾病控制率(DCR)=(ORR+SD)/总例数

1.4.2 实验室指标测定 采患者空腹肘静脉血6 mL,以3 000 r/min速度离心10 min,分离血清,置于超低温(-80 ℃)下保存备用;使用电化学发光免疫法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA) 125和CA19-9水平,仪器为罗氏cobas e601型电化学发光分析仪;运用血液细胞分析仪检测病人治疗前后血小板计数(PLT)变化。

1.4.3 生活质量评估^[7] 采用KPS评价患者的生活质量状况,该量表由20个条目组成,满分100分,评

分越高,则病人健康状况越好,生活质量越高。

1.4.4 癌因性疲乏评价^[8] 利用修订版Piper疲乏量表(RPFS)评价被调查者的癌因性疲乏程度,该量表由行为、感知、情感、认知4个维度组成,共计22项,每项0~10分,分值=总分/22,得分越高,提示受试者的癌因性疲乏越明显。

1.4.5 毒副反应 汇总所有实验对象副作用的发生情况,如高血压、手足综合征、蛋白尿、乏力、胃肠道反应等。

1.5 统计学分析

运用SPSS 20.0统计软件处理实验数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内与组间比较分别行配对样本 t 检验和独立样本 t 检验,计数资料以百分比表示,使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

经治疗,观察组PR 8例,SD 20例,PD 12例,ORR为20.00%,DCR为70.00%;对照组PR 5例,SD 15例,PD 20例,ORR为12.50%,DCR为50.00%。观察组ORR、DCR均高于对照组,但差异均无统计学意义,见表1。

2.2 两组血清肿瘤标志物水平和外周血PLT比较

两组治疗后血清CEA、CA125、CA19-9水平均较本组治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后,观察组血清肿瘤标志物水平较对照组同期均显著更低,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗前后外周血PLT无明显变化,但对照组治疗后外周血PLT较本组治疗前显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison of short-term efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	40	0	5	15	20	12.50	50.00
观察	40	0	8	20	12	20.00	70.00

表2 两组血清肿瘤标志物水平和外周血PLT比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum tumor markers and PLT in peripheral blood between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CEA/(U·mL ⁻¹)		CA125/(U·mL ⁻¹)		CA19-9/(U·mL ⁻¹)		PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	15.18±4.30	8.53±2.34*	53.03±15.82	35.66±10.34*	84.28±13.02	40.24±6.21*	163.52±15.31	136.23±12.05*
观察	40	15.32±4.63	3.42±2.21**	54.48±14.56	21.24±8.82**	86.35±11.45	25.45±5.82**	160.81±16.72	158.32±18.22

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

2.3 两组 KPS、RPFS 评分比较

两组患者治疗后 KPS 评分均较本组治疗前有显著提高,而 RPFS 评分则均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组 KPS、RPFS 评分的改善效果均显著优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组毒副反应比较

用药期间,两组均有高血压、手足综合征、蛋白尿、乏力及胃肠道反应出现,且观察组各项副作用率均小于对照组,其中乏力发生率(30.00%)显著低于对照组(55.00%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。且对照组有 2 例因严重胃肠道反应,1 例因手足综合征停药,观察组未见停药病例,见表 4。

表 3 两组 KPS、RPFS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	KPS 评分		RPFS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	67.45±6.49	73.40±5.91 [*]	5.47±1.32	5.02±1.24 [*]
观察	40	66.23±5.82	80.24±5.34 ^{*#}	5.53±1.28	4.31±1.03 ^{*#}

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 4 两组毒副反应比较

Table 4 Comparison of toxic and side effects between two groups

组别	n/例	高血压		手足综合征		蛋白尿		乏力		胃肠道反应	
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	40	16	40.00	21	52.50	8	20.00	22	55.00	12	30.00
观察	40	11	27.50	17	42.50	5	12.50	12	30.00 [*]	8	20.00

与对照组比较:^{*} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

研究证实^[9],一线或二线化疗方案是治疗晚期胃癌尤其是伴转移的胃癌病人最常用的治疗手段之一,其在提高患者的生存质量、延长生存期等方面具有重要价值。但因胃癌本身病理机制十分复杂,尚缺乏特效药,尽管紫杉类、铂类、氟尿嘧啶等化疗药物具有较强的抗肿瘤作用,但仍有部分患者经上述化疗药物治疗后疗效欠佳甚至无效,其原因则多与化疗药物不敏感、耐药、患者耐受性差等有关^[10]。对于二线及以上化疗方案治疗无效的晚期胃癌病人,分子靶向药物是一种不错的选择。

阿帕替尼是一种口服小分子高效 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂,能高度选择性抑制细胞中 VEGFR-2 的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)结合位点,阻断血管内皮生长因子结合后的信号通路传导,进而抑制肿瘤血管生成。已有不少研究表明^[11],阿帕替尼对于胃癌、肺癌、结直肠癌等恶性肿瘤均具有良好的抑制作用,高浓度阿帕替尼不仅能抑制 VEGFR-2,还可抑制 c-kit(干细胞生长因子受体)蛋白、c-Src(非受体型酪氨酸激酶)等激酶,且将阿帕

替尼与化疗药物联合使用能有效增强化疗药物的细胞毒性作用。有研究将阿帕替尼单药用于 2 线及以上化疗失败的晚期胃癌患者中结果显示,其 DCR 为 54.8%,ORR 为 22.6%,中位疾病进展时间(TTP)为 4.0 个月,中位生存时间 5.3 个月^[12]。提示部分接受过多线化疗的晚期胃癌患者仍可从阿帕替尼的治疗中获益。但晚期胃癌病人体质通常较差,需要治疗药物具有较好的安全性。阿帕替尼的常见不良反应有高血压、蛋白尿、手足综合、乏力、胃肠道反应等,个体差异较大,其中继发性高血压、蛋白尿、手足综合征均是与抗血管生成治疗相关的毒副作用^[13]。对于出现不良事件的患者,通过调整用药剂量多能缓解,若减量后症状仍无法缓解的,则应选择停药。鉴于阿帕替尼单用时,可能存在部分患者因副作用而降低药物使用剂量或终止治疗,考虑联合增强机体抵抗力的药物有助于减轻阿帕替尼药物不良反应,提高晚期胃癌的临床治疗效果。目前已有研究证实该方法是有效的。田春艳等^[14]对二线化疗失败的晚期胃癌患者在阿帕替尼治疗基础上联合免疫调节剂治疗后有效率较单用阿帕替

尼治疗组明显提高,且联合用药组的手足综合征、胃肠道反应、乏力及骨髓抑制发生率更低。

脾多肽注射液是由健康小牛脾脏提取物制成的小分子活性多肽,是一种新型抗肿瘤生物调节剂,具有双相调节作用,能激活机体非特异性免疫功能,促进T细胞成熟,活化未致敏淋巴细胞,提高机体抵抗力,且其还可起到活化自然杀伤(NK)细胞,提高细胞毒活性作用^[15]。脾多肽注射液在原发性或继发性免疫缺陷疾病的治疗中应用较为广泛,并能改善术后机体虚弱状态。晚期胃癌患者的抵抗力差,通过给予脾多肽治疗能有效提升机体免疫功能,刺激骨髓细胞增殖生成白细胞,改善机体状况。脾多肽注射液稳定性佳,相对分子质量小,能直接作用细胞,调节免疫。卢宏霞等^[16]对收治的晚期胃癌患者在常规FLOT方案(即多西紫杉醇+奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)治疗基础上联合脾多肽注射液治疗8周后,外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及NK细胞均较本组治疗前显著改善,且改善程度较单纯化疗组更显著。同时本研究观察组患者在阿帕替尼基础上联合脾多肽注射液治疗后ORR、DCR分别达20.00%、70.00%,均较单用阿帕替尼治疗组有一定提高,但差异无统计学意义,考虑可能与本研究样本量较小有关。此外,观察组的毒副发生率也显著低于对照组;对照组病人中有2例因严重胃肠道反应,1例因手足综合征停药。该结果提示,对于化疗失败的晚期胃癌患者使用脾多肽注射液联合阿帕替尼治疗能有效减少单用阿帕替尼治疗所致的副反应,并能有效提高临床治疗效果。

肿瘤标志物可反映肿瘤的发生、发展过程以及肿瘤相关基因的激活或失活程度,是恶性肿瘤诊断、病情评估及疗效评价的常用指标。CEA是一种具有人类胚胎抗原特性的酸性糖蛋白,分泌CEA的肿瘤多位于胃肠道、呼吸道、泌尿道等空腔脏器,胃癌患者的血清CEA浓度较健康人群有显著提高^[17]。CA125是一种糖蛋白肿瘤相关抗原,在多种恶性肿瘤组织中均呈高表达状态。CA19-9为低聚糖肿瘤相关抗原,在消化道肿瘤中表达明显增加,目前被广泛应用于胃癌、胰腺癌等恶性肿瘤的诊断与病情评估中^[18]。本研究通过检测两组患者治疗前后血清CEA、CA125和CA19-9水平得出,两组治疗后血清CEA、CA125及CA19-9水平均较治疗前显著降低,且观察组降低程度较对照组同期更明显。表明采用脾多肽注射液联合阿帕替尼治疗较单用阿帕替尼治疗对化疗失败的晚期胃癌对象更有效。阿

帕替尼可能会引起外周血PLT下降,本研究中对照组单用阿帕替尼治疗后外周血PLT较治疗前有明显降低,而脾多肽注射液有利于改善这一状况,本研究观察组在阿帕替尼治疗基础上联合脾多肽治疗后外周血PLT未见明显降低。KPS、RPFS是评价恶性肿瘤患者身体状况的常用量表,身体状况越好越能承受各种药物治疗过程中的副作用,提高疾病治疗效果。本研究通过比较两组治疗前后的KPS、RPFS评分得出,两组治疗后KPS评分均较治疗前显著提高,而RPFS评分均显著降低,并均以观察组的改善更显著。提示使用脾多肽注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌相对于单用阿帕替尼治疗者能更有效地改善病人机体状态,减轻癌因性疲乏,提高其生命质量。

综上所述,脾多肽注射液联合阿帕替尼治疗化疗失败的晚期胃癌能有效提高近期疗效,并有助于减少单用阿帕替尼所产生的乏力等毒副作用,降低血清CEA、CA125和CA19-9水平,有效维持晚期胃癌患者外周血PLT稳定,值得临床推广研究。

参考文献

- [1] Makiyama A, Kunieda K, Noguchi M, et al. First-line chemotherapy with S-1 alone or S-1 plus cisplatin for elderly patients with advanced gastric cancer: a multicenter propensity score matched study [J]. Gastric Cancer, 2018, 21(5): 792-801.
- [2] Calderon J F R, Cruz-Correa M, Calin G A, et al. Abstract 1905: New targeted therapeutics for gastric cancer [J]. Cancer Res, 2018, 78(13S): 1905.
- [3] He Y, Liu S, E M, et al. Apatinib treatment in extensive metastatic advanced thymic carcinoma [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(3): 693-697.
- [4] 张志斌, 秦思达, 张 佳, 等. 脾多肽注射液增强胃癌大鼠脾脏免疫杀伤细胞活性的机制 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 675-680.
- [5] 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.
- [6] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] Friendler A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(4): 147-148.
- [8] Piper B F, Dibble S L, Dodd M J, et al. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer [J]. Oncol Nurs Forum, 1998, 25(4): 677-684.

- [9] 赵玲琳, 李国元. 奥沙利铂联合希罗达或替吉奥一线化疗并序贯维持治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 重庆医学, 2019, 48(12): 2018-2022.
- [10] Peri S, Biagioni A, Cianchi F, et al. Chemotherapy resistance-associated epithelial to endothelial transition in gastric cancer [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(4): 30.
- [11] 吴进兵, 胡波, 邱亚展, 等. 阿帕替尼单药三线治疗二线化疗失败晚期结直肠癌临床观察 [J]. 肿瘤基础与临床, 2019, 32(3): 197-200.
- [12] 樊翠珍, 张晓静, 初玉平, 等. 阿帕替尼治疗化疗失败的进展期胃癌的疗效及安全性 [J]. 肿瘤, 2018, 38(4): 356-361.
- [13] 李萍, 贾乐川, 付岩, 等. 甲磺酸阿帕替尼不良反应中文献分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 83-86.
- [14] 田春艳, 尹进波, 许丰铭, 等. 阿帕替尼联合免疫调节剂治疗晚期胃癌的效果观察 [J]. 浙江医学, 2018, 40(9): 996-997.
- [15] 魏友芬, 李桂香. 脾多肽注射液治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. 西北国防医学杂志, 2018, 39(3): 208-210.
- [16] 卢宏霞, 杨牡丹, 高峻, 等. 脾多肽注射液联合FLOT方案治疗晚期胃癌的效果及对患者免疫功能的影响 [J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(2): 121-124.
- [17] 魏志平, 应荣彪, 谢英园, 等. 胃癌患者血清FAS、CEA、CA72-4水平变化及其临床诊断价值 [J]. 中国医师杂志, 2017, 19(9): 1358-1360, 1365.
- [18] 郭蓉, 赫晓磊, 高峰. 血清超敏C反应蛋白、癌胚抗原、糖类抗原724和糖类抗原199检测对胃癌及其相关病变的早期诊断价值 [J]. 安徽医药, 2019, 23(1): 106-109.