

阿帕替尼联合卡培他滨治疗胃癌的临床疗效及其对血清肿瘤标志物水平的影响

荣秀梅¹, 张雅月², 吕红琼³

1. 中国科学院中关村医院, 北京 100192

2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100007

3. 洛阳市中心医院, 河南 洛阳 471000

摘要: 目的 探讨阿帕替尼联合卡培他滨治疗胃癌患者的临床疗效及其对血清肿瘤标志物水平的影响。方法 回顾性分析2016年11月—2020年11月中国科学院中关村医院收治的80例胃癌患者, 根据治疗方法将患者分为对照组(41例)和观察组(39例)。对照组患者口服卡培他滨片, 1 000 mg/m², 2次/d, 治疗2周后停药1周, 21 d为1个周期。观察组在对照组的基础上口服甲磺酸阿帕替尼片, 500 mg/次, 1次/d, 治疗2周, 21 d为1个周期。患者需维持用药3个周期。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组治疗前后的血清肿瘤标志物[糖类抗原724(CA724)、糖类抗原19-9(CA19-9)、糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)]、血清Th1/Th2细胞因子[γ干扰素(IFN-γ)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10)]水平。结果 治疗后, 观察组总有效率为84.6%, 显著高于对照组的48.8% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组CA724、CA19-9、CA125和CEA水平均显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组血清肿瘤标志物水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组IFN-γ、IL-2水平显著升高, IL-4、IL-10水平显著降低 ($P < 0.05$); 且观察组血清Th1/Th2细胞因子水平显著优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 阿帕替尼联合卡培他滨治疗胃癌具有明显的治疗效果, 可以有效降低机体中的血清肿瘤标志物水平, 调节机体中的血清Th1/Th2细胞因子水平, 同时没有增加不良反应, 安全性高, 值得推广借鉴。

关键词: 阿帕替尼; 卡培他滨; 胃癌; 临床疗效; 糖类抗原724; 糖类抗原19-9; 糖类抗原125; 癌胚抗原

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2021)08-1746-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.028

Clinical efficacy of apatinib combined with capecitabine in treatment of gastric cancer and its effect on serum tumor marker levels

RONG Xiumei¹, ZHANG Yayue², LV Hongqiong³

1. Zhongguancun Hospital, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100192, China

2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100007, China

3. Luoyang Central Hospital, Luoyang 471000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of apatinib combined with capecitabine in treatment of gastric cancer patients and its effect on serum tumor markers. **Methods** Eighty patients with gastric cancer admitted to Zhongguancun Hospital of Chinese Academy of Sciences from November 2016 to November 2020 were retrospectively analyzed, and the patients were divided into control group (41 cases) and observation group (39 cases) according to treatment methods. Patients in the control group were *po* administered with Capecitabine Tablets, 1 000 mg/m², twice daily. After 2 weeks of treatment, the drug was stopped for 1 week, 21 days as a cycle. Patients in the observation group were *po* administered with Apatinib Mesylate Tablets on the basis of control group, 500 mg/time, once daily for 2 weeks, 21 d as a cycle. Patients were required to maintain medication for 3 cycles. After treatment, the clinical efficacy of two groups was observed. And the serum tumor markers (CA724, CA19-9, CA125, CEA), serum Th1/Th2 cytokines (IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-10) before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of observation group was 84.6%, which was significantly higher than 48.8% of control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CA724, CA19-9, CA125, and CEA in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment,

收稿日期: 2021-06-08

第一作者: 荣秀梅(1979—),女,主治医师,研究方向为常见肺癌、胃肠道恶性肿瘤、乳腺癌等实体瘤化疗、靶向治疗、免疫治疗等,以及各种实体瘤晚期并发症处理及姑息治疗。E-mail: dour259@126.com

the level of serum tumor markers in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IFN- γ and IL-2 in two groups were significantly increased, while the levels of IL-4 and IL-10 were significantly decreased ($P < 0.05$). The serum Th1/Th2 cytokine level of observation group was significantly better than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Apatinib combined with capecitabine in treatment of gastric cancer has obvious therapeutic effect, can effectively reduce the level of serum tumor markers, regulate the level of serum Th1/Th2 cytokines, without increasing adverse reactions, high safety, worthy of promotion and reference.

Key words: apatinib; capecitabine; gastric cancer; clinical effect; CA724; CA19-9; CA125; CEA

在消化道疾病中,胃癌是其中一种较为常见且多发的恶性肿瘤,具有高发病率、高死亡率的特点。在发病早期,胃癌患者没有明显的临床症状,患者很容易忽视,通常在确诊时,已处于中晚期,生存率较低。有医学研究资料显示,在所有的恶性肿瘤中,我国胃癌患者的患病率居于首位,死亡率居于第三位,严重危害患者的健康安全^[1]。因此,早发现、早诊断、早治疗是增强胃癌患者预后的重要环节,只有进行有效地治疗,才可以延缓癌细胞的扩散,进而延长生存时间。目前,临床治疗胃癌患者的方法种类复杂多样,如手术、化疗、放疗等,疗效也大不相同^[2]。现阶段,临床主要通过应用化疗药物控制胃癌患者疾病进展,延长其生存时间。卡培他滨是一种5-氟尿嘧啶的前体药物,具有较好的生物利用度^[3]。阿帕替尼是新一代小分子抗血管生成抑制剂,可明显抑制肿瘤血管生成^[4]。因此,本研究采用阿帕替尼联合卡培他滨治疗胃癌患者,探讨其临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2016年11月—2020年11月中国科学院中关村医院收治的80例胃癌患者,其中男46例,女34例;年龄47~71岁,平均年龄(59.4±2.8)岁;TNM分期:II期28例,III期52例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)经过各项检查(病理学、细胞学等),确诊为胃癌患者;(2)患者肝肾功能血常规无明显异常;(3)KPS评分≥40分。

排除标准:(1)对本研究药物过敏的患者;(2)合并严重感染性疾病的患者;(3)合并胃肠道机械性梗阻的患者;(4)患有精神异常或者是依从性差的患者;(5)患有严重心、肝、肾等器官功能不全的患者;(6)伴有严重免疫系统疾病的患者。

1.3 方法

对照组口服卡培他滨片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字:H20143044,规格:0.5 g/片,生产批号:20160121、20170819、20180601、20190715、

20200119),1 000 mg/m²,2次/d,治疗2周后停药1周,21 d为1个周期。观察组口服甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20140103,规格:0.25 g/片,生产批号:20160317、20170429、20180718、20190623、20200412),500 mg/次,1次/d,治疗2周,21 d为1个周期。患者需维持用药3个周期。

1.4 观察指标

1.4.1 临床疗效评价标准^[5] 完全缓解(CR):治疗后,肿瘤病灶消失;部分缓解(PR):治疗后,肿瘤病灶缩小≥30%;稳定(SD):治疗后,肿瘤病灶缩小<30%且肿瘤病灶增大小于20%;进展(PD):治疗后,肿瘤病灶增大至20%及以上,甚至有新肿瘤病灶出现。

总有效率=(CR+PR)/总例数

1.4.2 血清Th1/Th2细胞因子 患者在空腹情况下,取5 mL静脉血,应用由上海拜力生物科技有限公司购进的试剂盒通过ELISA法测定血清Th1细胞因子包括 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-2(IL-2);血清Th2细胞因子包括白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-10(IL-10),操作流程和注意事项需严格依据说明书实施。

1.4.3 血清肿瘤标志物 应用由南京劳拉电子有限公司购进的FAITH-2000全自动生化分析仪测定糖类抗原724(CA724)、糖类抗原19-9(CA19-9)、血清糖类抗原125(CA125)、血癌胚抗原(CEA),操作流程和注意事项需严格依据说明书实施。

1.4.4 不良反应情况 治疗期间,观察两组患者不良反应发生情况,包括:手足综合征、骨髓抑制、血压升高、腹泻、乏力、恶心呕吐等。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据分析,所有数据当中,计数数据采用百分比表示,行 χ^2 检验;计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。

2 结果

2.1 基线资料

根据治疗方法将患者分为对照组(41例)和观察组(39例)。对照组中男27例,女14例;年龄47~71岁,平均(59.4±2.8)岁;TNM分期:II期18例,III

期23例。观察组中男24例,女15例;年龄48~72岁,平均(59.7±3.1)岁;TNM分期:II期17例,III期22例。两组胃癌患者的基础资料(性别、年龄、TNM分期等)无显著统计学差异,具有可比性。

2.2 两组疗效对比

治疗后,观察组总有效率为84.6%,显著高于对照组的48.8%($P<0.05$),见表1。

2.3 两组血清肿瘤标志物对比

治疗后,两组CA724、CA19-9、CA125和CEA水平均显著降低($P<0.05$);治疗后,观察组血清肿瘤标志物水平显著低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.4 两组血清Th1/Th2细胞因子对比

治疗后,两组IFN- γ 、IL-2水平显著升高,IL-4、IL-10水平显著降低($P<0.05$);且观察组血清Th1/Th2细胞因子水平显著优于对照组($P<0.05$),见表3。

2.5 两组不良反应对比

治疗期间,观察组不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$),见表4。

3 讨论

近年来,伴随着社会工业化进程的加剧,人们的生活环境、生活方式、饮食结构随之发生了极大的变化,胃癌的发病率也随之呈逐年增长的态势,

表1 两组疗效对比

Table 1 Comparison of curative effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
对照	41	2	18	11	10	48.8
观察	39	5	28	4	2	84.6*

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对比($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n/例	观察时间	CA724/(U·mL ⁻¹)	CA19-9/(U·mL ⁻¹)	CA125/(U·mL ⁻¹)	CEA/(U·mL ⁻¹)
对照	41	治疗前	52.5±8.0	88.6±11.0	59.4±11.9	34.9±5.3
		治疗后	48.1±8.2*	32.9±5.8*	31.5±9.1*	16.1±3.9*
观察	39	治疗前	52.8±8.4	89.3±11.2	60.3±12.2	35.6±5.5
		治疗后	37.1±8.1*#	15.6±3.9*#	12.8±5.8*#	10.0±3.2*#

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 两组血清Th1/Th2细胞因子对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum Th1/Th2 cytokines between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	观察时间	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	IL-4/(pg·mL ⁻¹)	IL-10/(pg·mL ⁻¹)
对照	41	治疗前	7.6±1.0	4.8±0.8	8.4±1.3	23.2±3.5
		治疗后	9.1±1.3*	7.1±1.4*	5.3±1.8*	12.5±2.2*
观察	39	治疗前	7.4±1.2	4.8±0.9	8.6±1.5	23.1±3.4
		治疗后	12.7±1.6*#	9.5±2.1*#	3.1±1.0*#	8.7±1.9*#

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 两组不良反应对比

Table 4 Comparison of adverse reactions between two groups

组别	n/例	手足综合征/例	骨髓抑制/例	乏力/例	腹泻/例	血压升高/例	恶心呕吐/例	发生率/%
对照	41	3	3	1	4	1	5	41.4
观察	39	1	1	2	1	2	2	23.0*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

且预后极差。现阶段, 临床治疗胃癌患者的方法主要包括手术治疗、化疗、放疗等, 其中手术治疗可有效切除原发恶性肿瘤及转移淋巴结, 不过手术具有极大的创伤性, 极易引发患者出现各种应激反应, 进而导致切口愈合不良、感染(切口感染、腹腔感染、肺部感染)等并发症, 而且中晚期胃癌患者已经错过最佳治疗时间, 应用手术疗效较差, 而放化疗药物种类较多, 安全性较低^[6]。因此, 探寻一种有效的治疗方法, 具有十分重要的意义。卡培他滨是一种5-氟尿嘧啶的前体药物, 该药物经过肠道黏膜能够被吸收, 通过胸苷磷酸化酶激活活化为5-FU, 而胸苷磷酸化酶能够杀伤肿瘤细胞, 进而改善疾病状态。同时, 5-FU还能够代谢成5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸, 阻止DNA复制, 抑制肿瘤细胞繁殖, 进而实现抗肿瘤的目的, 不过单一用药, 极易使得患者产生抗药性, 且毒副作用较大, 因此, 临床医师考虑联合用药^[7]。阿帕替尼是一种全新的酪氨酸激酶抑制剂, 属于一种小分子血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂, 通过口服的方式, 可有效抑制VEGFR-2磷酸化, 从而阻止新生肿瘤血管生成, 进一步延长生存时间, 且耐受性好, 同时, 阿帕替尼可有效恢复机体线粒体功能, 杀灭肿瘤细胞^[8]。本研究显示, 观察组疗效高于对照组($P < 0.05$), 说明胃癌患者在治疗时应用阿帕替尼联合卡培他滨治疗, 具有显著的治疗效果, 有利于增强预后。

有研究资料指出, 胃癌患者的肿瘤标志物主要包括CA724、CA19-9、CA125和CEA21-1, 其中CA724水平是判断胃癌的一个重要指标, 该指标全程参与疾病的发生、进展, 具有高度特异性; CA125水平是反映癌细胞治疗效果及预后的一个重要因子, 当CA125水平上升时, 就提示肿瘤细胞出现分化或转移^[9-10]。本研究结果显示, 观察组治疗后血清肿瘤标志物水平显著低于对照组($P < 0.05$), 说明胃癌患者在治疗时应用阿帕替尼联合卡培他滨治疗可有效降低血清肿瘤标志物的水平, 促使疾病尽早转归。

血清Th细胞主要包括2种亚群因子, 即Th1和Th2, 其中血清Th1细胞因子反映机体细胞免疫功能, 可分泌IFN- γ 、TNF- α ; 血清Th2细胞因子反映机体体液免疫系统, 可与B细胞结合分泌IL-4和IL-10。正常情况下, 血清Th1/Th2细胞因子可保持机体动态平衡, 血清Th1细胞因子对肿瘤细胞具有杀伤作用, 进而使得血清Th2细胞因子分泌较多, 出现Th1/Th2偏移, 由此可见, Th1/Th2偏移与疾病的恶性程

度、机体免疫抑制息息相关^[11]。本研究显示, 观察组治疗后血清Th1/Th2细胞因子水平优于对照组($P < 0.05$), 说明胃癌患者在治疗时应用阿帕替尼联合卡培他滨治疗, 可有效调节血清Th2细胞因子, 改善免疫功能。

综上所述, 阿帕替尼联合卡培他滨治疗胃癌具有明显的治疗效果, 可以有效降低机体中的血清肿瘤标志物水平, 调节机体中的血清Th1/Th2细胞因子水平, 同时没有增加不良反应, 安全性高, 值得推广借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孙秀娣, 牧人, 周有尚, 等. 中国胃癌死亡率20年变化情况分析及其发展趋势预测[J]. 中华肿瘤杂志, 2004, 26(1): 4-9.
Sun X T, Mu R, Zhou Y S, et al. Analysis of mortality rate of stomach cancer and its trend in twenty years in China [J]. Chin J Oncol, 2004, 26(1): 4-9.
- [2] 郝希山, 李强. 胃癌临床治疗的回顾与展望[J]. 国外医学: 肿瘤学分册, 2000, 27(1): 23-26.
Hao X S, Li Q. Review and prospect of clinical treatment of gastric cancer [J]. Foreign Med Sci: Cancer Sect, 2000, 27(1): 23-26.
- [3] 屈淑贤, 邱佳宁, 张译丹, 等. 紫杉醇脂质体联合卡培他滨与DCF方案治疗晚期胃癌近期疗效比较[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(11): 790-793.
Qu S X, Qiu J N, Zhang Y D, et al. Comparison between paclitaxel liposome combined with capecitabine and DCF regimen in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2019, 26(11): 790-793.
- [4] 蔡明志, 王学军, 邓靖宇, 等. 联合应用阿帕替尼在不可切除晚期胃癌转化治疗中的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(9): 446-449.
Cai M Z, Wang X J, Deng J Y, et al. Retrospective study of conversion therapy using two-drug combination chemotherapy with apatinib for unresectable stage IV gastric cancer [J]. Chin J Clin Onco, 2020, 47(9): 446-449.
- [5] 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, 111.
Yang X N, Wu Y L. RECIST-New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. J Evid Base Med, 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [6] 黄俊清, 黄少欣, 韦柳霞, 等. 晚期胃癌内科治疗的研究进展[J]. 山东医药, 2019, 59(13): 106-110.
Huang J Q, Huang S X, Wei L X, et al. Advances in the

- medical treatment of advanced gastric cancer [J]. Shandong Med J, 2019, 59(13): 106-110.
- [7] 周东, 何艳平, 李恒平, 等. 鸦胆子油口服乳液联合卡培他滨治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(7): 2147-2150.
- Zhou D, He Y P, Li H P, et al. Clinical study on Yadanzi Oil Oral Emulsion combined with capecitabine in treatment of advanced gastric cancer [J]. Drugs Clin, 2019, 34(7): 2147-2150.
- [8] Li N, Du Y L, Deng W Y, et al. Clinical efficacy and safety in gastric cancer patients treated with apatinib: a retrospective real-world study [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (15_suppl): e15522.
- [9] 王宁, 付立业, 隋承光, 等. 胃癌患者血清中 IGF-1 与 CEA, CA125, CA199, CA724 水平的相关性分析及在胃癌诊断中的意义 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2): 194-197.
- Wang N, Fu L Y, Sui C G, et al. The correlation analysis of levels of IGF-1 and CEA, CA125, CA199, CA724 in Gastric cancer patients serum and significance in the diagnosis of gastric cancer [J]. Chin J Lab Diagn, 2021, 25(2): 194-197.
- [10] 范崇梅. 肿瘤标志物在胃癌检查中的应用价值分析 [J]. 医药前沿, 2020, 10(33): 89-90.
- Fan C M. Analysis of the application value of tumor markers in detection of gastric cancer [J]. J Front Med, 2020, 10(33): 89-90.
- [11] 王长印, 李萍, 董振芳, 等. Th1/Th2 细胞模式与肿瘤相关性的探讨 [J]. 山东医药, 2011, 51(31): 25-26.
- Wang C Y, Li P, Dong Z F, et al. Investigation on the correlation between Th1/Th2 cell model and tumor [J]. Shandong Med J, 2011, 51(31): 25-26.

[责任编辑 高源]