

# 阿帕替尼联合奥沙利铂与替吉奥治疗晚期胃癌的临床效果及机制研究

邢磊, 叶惠兰, 陈昌军  
(射阳县人民医院肿瘤科, 江苏 盐城 224300)

**摘要:** **目的** 分析阿帕替尼联合奥沙利铂与替吉奥治疗晚期胃癌对患者临床效果与血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、癌类抗原125(CA125)水平的影响,为临床治疗该疾病提供参考依据。**方法** 将射阳县人民医院2019年1月至2021年6月诊治的60例晚期胃癌患者依据随机数字表法分为对照组(30例,奥沙利铂与替吉奥联合治疗)与研究组(30例,在对照组的基础上联合阿帕替尼治疗),两组患者化疗的同时进行常规保肝、护胃、水化、碱化等治疗,以21d为1个疗程,持续进行2个疗程的治疗,且于治疗后随访1个月。比较两组患者治疗后近期疗效,治疗前后血清CEA、CA199、CA125、肠道微生态变化,以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗后,研究组患者的疾病控制率(DCR)显著高于对照组;与治疗前比,治疗后两组患者血清CEA、CA199、CA125、大肠埃希菌水平均显著降低,且研究组显著低于对照组;双歧杆菌、粪肠球菌、乳酸杆菌水平均显著升高,且研究组显著高于对照组(均 $P<0.05$ );而两组患者治疗期间的各项不良反应发生率经比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。**结论** 阿帕替尼联合奥沙利铂与替吉奥治疗晚期胃癌的近期临床效果确切,可有效降低患者血清肿瘤标志物水平,维护肠道微生态平衡,且联合用药未见严重性不良反应,应用安全可靠。

**关键词:** 晚期胃癌;阿帕替尼;奥沙利铂;替吉奥;肿瘤标志物;肠道微生态

**中图分类号:** R735.2

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2022.05.0077.03

胃癌是临床常见的恶性肿瘤,由于该病缺乏特异性临床表现,初期不易被察觉与重视,早期患者就诊率较低,大多患者确诊时疾病已发展至晚期,无法接受根治性手术治疗,预后极差。化疗为晚期胃癌患者临床常用的保守治疗方案,其中奥沙利铂为第3代铂类药物,而替吉奥为新型口服氟尿嘧啶类药物,均为广谱抗肿瘤药物,能够有效抑制晚期胃癌肿瘤细胞增殖,但其靶向性不足,且治疗期间患者胃肠道反应普遍较为严重,因此临床亟需探索更加有效、安全的治疗方案<sup>[1]</sup>。阿帕替尼属于小分子抗血管生成靶向药物,其可通过结合血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR2)来降低其对血管生成的促进作用,进而抑制肿瘤组织新血管的形成,在多种恶性肿瘤中均有良好的治疗效果<sup>[2]</sup>。基于此,本研究主要分析了阿帕替尼联合奥沙利铂与替吉奥治疗晚期胃癌对患者临床效果与血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)、癌类抗原125(CA125)水平的影响,为临床治疗该疾病提供参考依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将2019年1月至2021年6月射阳县人民医院诊治的60例晚期胃癌患者依据随机数字表法分为两组,各30例。对照组中男、女患者分别为16、14例;年龄41~76岁,平均(55.96±5.61)岁;肿瘤类型:腺癌

20例,鳞癌7例,其他3例;肿瘤TNM分期<sup>[3]</sup>:ⅢA期3例,ⅢB期10例,Ⅳ期17例。研究组中男、女患者分别为17、13例;年龄39~74岁,平均(56.17±5.34)岁;肿瘤类型:腺癌19例,鳞癌6例,其他5例;TNM分期:ⅢA期4例,ⅢB期10例,Ⅳ期16例。比较两组患者的一般资料,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),组间可实施比较。纳入标准:符合《胃癌诊疗规范(2018年版)》<sup>[4]</sup>中的相关诊断标准,且经组织病理学检查确诊者;病理分期为ⅡB~Ⅳ期者;无手术治疗指征者;预计生存期≥3个月者等。排除标准:合并认知障碍,无法配合治疗者;合并其他恶性肿瘤、严重感染、免疫功能不全者;肝、肾功能不全者等。所有患者及其家属均签署知情同意书,研究经院内医学伦理委员会批准。

**1.2 治疗方法** 治疗第1天,予以对照组患者静脉滴注130 mg/m<sup>2</sup>注射用奥沙利铂(苏州二叶制药有限公司,国药准字H20193119,规格:50 mg/支),于治疗第1~14天口服替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司,国药准字H20100150,规格:20 mg/粒),体表面积<1.25 m<sup>2</sup>,40 mg/次,2次/d;体表面积1.25~1.5 m<sup>2</sup>,50 mg/次,2次/d;体表面积>1.5 m<sup>2</sup>,60 mg/次,2次/d。研究组患者在上述治疗的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,国药准字H20140103,规格:0.25 g/片)治

疗,0.5 g/次,1次/d,两组患者化疗的同时进行常规保肝、护胃、水化、碱化等治疗。两组患者均以21 d为1个疗程,连续治疗2个疗程,并于治疗后随访1个月。治疗期间根据患者的不适症状适当减少用药剂量或暂停用药。

**1.3 观察指标** ①随访后根据实体瘤治疗疗效评价标准<sup>[5]</sup>,并结合CT检查结果判断两组患者的近期疗效,完全缓解(CR):CT检测结果显示肿瘤病灶全部消失,且1个月内无新病灶产生;部分缓解(PR):CT检测结果显示肿瘤病灶最大直径与垂直直径缩小 $\geq 50\%$ ,并维持效果1个月;疾病稳定(SD):CT影像学检测结果显示胃部病灶最大直径与垂直直径缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$ ;疾病进展(PD):CT影像学检测结果显示胃部病灶最大直径与垂直直径增大 $\geq 25\%$ 。疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)例数/总例数 $\times 100\%$ 。②于空腹状态下,分别采集两组患者治疗前后静脉血3 mL,离心(3 000 r/min,10 min)后取上层血清,采用化学发光免疫法检测血清CEA、CA199、CA125水平。③分别于治疗前后收集两组患者粪便0.5 g,经倍比稀释后采用厌氧罐培养法培养48 h,然后通过全自动微生物鉴定系统鉴定粪便稀释液中大肠埃希菌、双歧杆菌、粪肠球菌、乳酸杆菌含量。④观察并比较两组患者治疗期间的不良反应发生情况,包括白细胞减少、粒细胞减少、血小板减少、消化道反应、口腔炎、神经毒性等。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 21.0统计软件分析数据,计量与计数资料分别以 $(\bar{x} \pm s)$ 、[例(%)]表示,分别采用 $t$ 、 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 近期疗效** 与对照组比较,研究组患者的DCR显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 肿瘤标志物** 与治疗前比较,治疗后两组患者血清

表1 两组患者近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	DCR
对照组	30	0(00.00)	9(30.00)	5(16.67)	16(53.33)	14(46.67)
研究组	30	0(00.00)	13(43.33)	9(30.00)	8(26.67)	22(73.33)
$\chi^2$ 值						4.444
$P$ 值						$<0.05$

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;DCR:疾病控制率。

CEA、CA199、CA125水平均显著降低,且研究组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 肠道微生物指标** 与治疗前比较,治疗后两组患者粪便中的大肠埃希菌水平均显著降低,且研究组显著低于对照组;两组患者粪便中双歧杆菌、粪肠球菌、乳酸杆菌水平均显著升高,且研究组显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表3。

**2.4 不良反应** 治疗期间,两组患者的各项不良反应发生率经比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),见表4。

## 3 讨论

研究显示,在世界范围内,胃癌的死亡率位居所有恶性肿瘤的第2位,我国每年死亡约16万人,尤其是晚期胃癌患者预后普遍较差,5年存活率平均为13.5%左右,已成为严重的公共卫生问题,严重威胁着患者的生命安全<sup>[6]</sup>。化疗是晚期胃癌综合治疗的主要手段,目前常用化疗药物包括替吉奥、奥沙利铂等,替吉奥为替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾的复合制剂,可使血液中的氟尿嘧啶维持较高浓度;奥沙利铂作为第3代铂类药物,与氟尿嘧啶发挥着协同作用,共同抑制胃癌细胞增殖,但经两者联合治疗后患者预后仍较差,目前临床仍需寻求更为有效的抗肿瘤药物,为晚期胃癌患者提供更为有效的治疗方案<sup>[7]</sup>。

表2 两组患者肿瘤标志物水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	例数	CEA( $\mu\text{g/L}$ )		CA199(U/mL)		CA125(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	34.15 $\pm$ 3.41	24.16 $\pm$ 2.39*	83.06 $\pm$ 9.57	58.31 $\pm$ 4.58*	65.76 $\pm$ 7.37	43.82 $\pm$ 6.78*
研究组	30	33.73 $\pm$ 3.35	13.43 $\pm$ 2.54*	82.97 $\pm$ 9.65	33.14 $\pm$ 4.32*	65.64 $\pm$ 7.31	21.73 $\pm$ 6.87*
$t$ 值		0.481	16.851	0.036	21.897	0.063	12.535
$P$ 值		$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$

注:与治疗前比,\* $P < 0.05$ 。CEA:癌胚抗原;CA199:糖类抗原199;CA125:糖类抗原125。

表3 两组患者肠道微生物指标比较 $(\bar{x} \pm s, \lg\text{CFU/g})$

组别	例数	大肠埃希菌		双歧杆菌		粪肠球菌		乳酸杆菌	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	10.71 $\pm$ 0.47	9.64 $\pm$ 0.54*	7.68 $\pm$ 0.13	8.04 $\pm$ 0.47*	7.48 $\pm$ 0.43	8.15 $\pm$ 1.03*	6.80 $\pm$ 1.48	8.73 $\pm$ 0.50*
研究组	30	10.68 $\pm$ 0.43	8.86 $\pm$ 0.53*	7.64 $\pm$ 0.12	9.73 $\pm$ 0.45*	7.44 $\pm$ 0.42	9.08 $\pm$ 1.02*	6.22 $\pm$ 1.39	9.24 $\pm$ 0.23*
$t$ 值		0.258	5.646	1.238	14.226	0.364	3.514	1.565	5.076
$P$ 值		$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$	$>0.05$	$<0.05$

注:与治疗前比,\* $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	白细胞减少	粒细胞减少	血小板减少	消化道反应	口腔炎	神经毒性
对照组	30	4(13.33)	6(20.00)	4(13.33)	7(23.33)	8(26.67)	3(10.00)
研究组	30	6(20.00)	5(16.67)	5(16.67)	6(20.00)	9(30.00)	5(16.67)
$\chi^2$ 值		0.480	0.111	0.000	0.098	0.082	0.144
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

阿帕替尼与奥沙利铂、替吉奥的药物作用机制不同，其不产生交叉耐药性，可更有效地杀伤晚期胃癌患者体内肿瘤细胞，加强抗肿瘤作用，疗效确切<sup>[8]</sup>。研究显示，血管内皮细胞生长因子（VEGF）及其受体 VEGFR2 在胃癌组织中呈现高表达，可诱导肿瘤组织内血管内皮细胞的增殖与转移，提高血管通透性，促进血管新生，继而加速肿瘤组织的扩张，使 CEA、CA199、CA125 水平呈高表达水平，成为晚期胃癌治疗的新靶点<sup>[9]</sup>。本研究中，治疗后，研究组患者的 DCR 显著高于对照组，血清 CEA、CA199、CA125 水平显著低于对照组，提示阿帕替尼联合奥沙利铂与替吉奥可提升晚期胃癌患者的治疗效果，降低肿瘤标志物表达水平，控制疾病进展。分析其原因在于，阿帕替尼可竞争性结合 VEGFR2 细胞受体内的酪氨酸激酶，有效抑制静脉血管内皮细胞增殖、迁移和血管形成，控制癌组织血氧供应，促使癌细胞发生凋亡，降低 CEA、CA199、CA125 的合成与释放<sup>[10-11]</sup>。

化疗药物对机体正常组织均有一定的伤害，尤其是口服用药时，可能导致肠道上皮细胞代谢缓慢，胃肠道吸收功能随之退化，同时可破坏肠道微生态平衡、降低患者配合化疗的依从性。肠道菌群中大肠埃希菌具有条件致病性，而当双歧杆菌、粪肠球菌、乳酸杆菌等机体肠道有益菌发生紊乱时，胃癌患者的肠道微生态水平进一步失衡，降低肠道与全身性免疫功能，进一步促使肠黏膜上皮细胞凋亡<sup>[12]</sup>。本研究中，治疗后，研究组患者大肠埃希菌水平显著低于对照组，双歧杆菌、粪肠球菌及乳酸杆菌水平均显著高于对照组，表明阿帕替尼联合奥沙利铂与替吉奥可有效调节晚期胃癌患者肠内微生态紊乱情况。分析其原因，阿帕替尼具有高度选择性，胃癌组织中 VEGF、VEGFR2 的高表达可促使阿帕替尼选择性抑制肿瘤血管的生成而发挥抗癌作用，对机体正常细胞的损伤程度较低，从而有效降低进行抗癌治疗时的肠黏膜屏障的损伤，进而维持肠道微生态平衡、提高消化功能，最终避免患者在高消耗的恶性肿瘤病情下无法摄入足够营养<sup>[13]</sup>。

综上，阿帕替尼联合奥沙利铂与替吉奥提升了晚期胃癌患者的临床治疗效果，可降低血清肿瘤标志物水平，维护肠道微生态平衡，且联合用药未见严重性不良反应，值得临床进一步研究与应用。值得注意的是，本研究为样本量有限的单中心研究，且并未对患者进行远期随访，阿帕

替尼、奥沙利铂及替吉奥在晚期胃癌中应用效果仍有待进一步开展大样本量、多中心、长期随访研究予以验证。

参考文献

[1] 沙如拉, 李文新. 奥沙利铂联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2017, 39(3): 223-227.

[2] 倪晶. 阿帕替尼联合用药治疗晚期胃癌的研究进展 [J]. 海南医学, 2021, 32(4): 507-510.

[3] 梁寒. 第 7 版 UICC-AJCC 胃癌 TNM 分期及日本胃癌新分期胃癌治疗指南的临床应用前景 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 11(20): 1466-1471.

[4] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范 (2018 年版) [J/CD]. 中华消化病与影像杂志 (电子版), 2019, 9(3): 118-144.

[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.

[6] 曹毛毛, 李贺, 孙殿钦, 等. 2000-2019 年中国胃癌流行病学趋势分析 [J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 102-109.

[7] 郭军, 王娜, 刘登湘, 等. 甲磺酸阿帕替尼片联合替吉奥和奥沙利铂治疗晚期胃癌的效果与安全性 [J]. 中国医药, 2020, 15(4): 577-579.

[8] 胡鹏, 朱小鹏. 阿帕替尼治疗一线化疗失败后晚期胃癌的临床效果及预后分析 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(2): 308-312.

[9] ZHOU N, ZHANG C T, LIU D, et al. Apatinib in combination with s-1 as first-line treatment in patients with advanced metastatic gastric cancer: Results from an open, exploratory, single-arm, phase ii trial [J]. Oncologist, 2021, 26(3): 374-381.

[10] 何荣丽, 李永旺, 赵志英, 等. CEA、CA125、CA19-9 水平与胃癌患者病理学特点及术后转归的关系 [J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(6): 709-712.

[11] 荣秀梅, 张雅月, 吕红琼. 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 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1746-1750.

[12] 戚宇锋, 苏文. 基于免疫学的胃肠道微生态与胃癌相关研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(2): 216-221, 239.

[13] 刘跃辉, 郑春红, 李倩, 等. 二甲双胍联合阿帕替尼治疗中晚期胃癌患者的疗效及对肠道菌群的影响 [J]. 国际消化病杂志, 2020, 40(1): 36-40.