

[文章编号] 1007-0893(2023)16-0104-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.16.032

阿帕替尼联合替吉奥在胃癌晚期患者 临床治疗中的应用效果

林曦 林国锋 顾飞腾 林琪煌

(莆田学院附属医院, 福建 莆田 351100)

[摘要] 目的: 分析在胃癌晚期临床治疗中应用阿帕替尼联合替吉奥的临床效果。方法: 选取莆田学院附属医院 2019 年 2 月至 2021 年 3 月收治的 80 例晚期胃癌患者作为研究对象, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组, 各 40 例。对照组采用阿帕替尼治疗, 观察组在对照组基础上加用替吉奥进行治疗。比较两组患者癌症指标、毒副作用发生率、疾病控制率。结果: 治疗后, 两组患者血清糖类抗原 (CA) 724、CA199、癌胚抗原 (CEA) 水平均低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者毒副作用发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者疾病控制率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 针对胃癌晚期患者, 可在阿帕替尼的基础上加用替吉奥进行治疗, 二者联合应用后不仅可取得更为理想的疾病控制效果, 而且不会增加治疗期间毒副作用发生率, 安全性较高。

[关键词] 胃癌; 阿帕替尼; 替吉奥

[中图分类号] R 735.2 **[文献标识码]** B

因生活压力的加大、饮食习惯的改变, 我国罹患消化系统恶性肿瘤疾病的人数在近几年中出现了明显的上升, 其中胃癌是临床治疗中最为典型的一种^[1]。从临床治疗的情况来看, 胃癌的出现不仅严重影响了患者群体的身体健康, 还将对其生命安全构成直接的威胁, 在降低了患者群体生活质量的同时也会缩短患者的生存期, 是死亡率高的疾病^[2]。经大数据统计后发现, 胃癌的发生与发展在不同的地域具有不同的概率, 比如相对我国南方地区而言, 西北及东部地区更容易出现此病, 因胃癌并不具备较为明显的早期特征, 很多患者在疾病确诊之际已经处于晚期, 错失了最佳的手术治疗时机, 故而针对晚期胃癌患者, 需为其提供化疗治疗方案, 尽量延长患者的生存期^[3]。本研究选取 80 例晚期胃癌患者, 探究阿帕替尼联合替吉奥在胃癌晚期患者临床治疗中的应用效果, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取莆田学院附属医院 2019 年 2 月至 2021 年 3 月收治的 80 例晚期胃癌患者作为研究对象, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组, 各 40 例。对照组患者男性 24 例, 女性患者 16 例; 年龄 44 ~ 78 岁, 平均 (55.46 ± 2.56) 岁; 病程 1 ~ 5 年, 平均 (2.49 ± 0.79) 年。

观察组患者男性 25 例, 女性 15 例; 年龄 43 ~ 77 岁, 平均 (55.61 ± 2.54) 岁; 病程 1 ~ 5 年, 平均 (2.46 ± 0.71) 年。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合《胃癌诊治难点中国专家共识》中的诊治标准^[1]; (2) 患者预计生存期均在 6 个月以上; (3) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 存在严重的肝肾功能障碍; (2) 存在严重认知障碍, 无法与外界正常沟通。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用甲磺酸阿帕替尼片进行治疗 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20140103), 指导患者午饭后 0.5 h 用温水送服剂量为 500 mg 的甲磺酸阿帕替尼片, 每日服用 1 次, 治疗期间定期与患者做好服用反馈工作, 观察患者治疗期间是否有不良反应出现, 若患者自述出现异常或不适, 则应适当减少药物的应用剂量, 可将药物剂量调整为每次 250 mg。连续治疗 21 d 为 1 个疗程, 共治疗 2 个疗程。

1.3.2 观察组 在对照组基础上加用替吉奥胶囊 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20100151) 进行治疗, 根据患者体表面积来确定药物应用剂量, 若体表面积大于 1.5 m^2 , 则每次服用药物剂量应为 60 mg; 若体表面

[收稿日期] 2023 - 06 - 03

[作者简介] 林曦, 男, 主治医师, 主要研究方向是胃肠外科。

积不足 1.5 m²，则每次服用药物剂量应为 40 mg；患者每日服用 2 次。告知患者不可连续、长期服用，服用时间达到 2 周后，则应停止服用 1 周，21 d 为 1 个疗程，共治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 癌症指标 于治疗前后采集患者空腹状态下的肘部静脉血 4 mL，离心后分离出血清，以电化学发光免疫法测定两组患者血清糖类抗原 (carbohydrate antigen, CA) 724、CA199 及癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 水平，应用设备为贝克曼 DXI800 全自动电化学发光分析仪及配套试剂盒。

1.4.2 毒副作用 观察两组患者治疗期间毒副作用 (纳差、血小板减少、乏力及腹泻等) 发生情况。

1.4.3 疾病控制情况 记录两组患者病情控制情况。完全缓解：患者已知肿瘤完全消失，且维持时间超过 30 d；部分缓解：患者已知肿瘤最长径的径长总和减小幅度 ≥ 30 %；稳定：患者已知肿瘤最长径的径长总和增大幅度 < 20 %；恶化：已知肿瘤病没有出现缩小迹象，反而出现了扩大，且扩大范围 ≥ 20 %，疾病恶化明显。疾病控制率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 × 100 %。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者癌症指标比较

治疗后，两组患者血清 CA724、CA199、CEA 水平均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者癌症指标比较 (*n* = 40, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CA724/U · mL ⁻¹	CA199/U · mL ⁻¹	CEA/μg · L ⁻¹
对照组	治疗前	66.46 ± 5.46	120.35 ± 9.46	45.16 ± 6.54
	治疗后	56.16 ± 3.47 ^a	112.33 ± 8.49 ^a	32.65 ± 2.46 ^a
观察组	治疗前	65.97 ± 4.69	121.42 ± 9.87	46.16 ± 5.99
	治疗后	42.66 ± 4.51 ^{ab}	98.16 ± 8.46 ^{ab}	22.21 ± 2.23 ^{ab}

注：CA 一糖类抗原；CEA 一癌胚抗原。
与同组治疗前比较，^a*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^b*P* < 0.05。

2.2 两组患者毒副作用发生率比较

两组患者毒副作用发生率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)，见表 1。

表 2 两组患者毒副作用发生率比较 [*n* = 40, *n*(%)]

组别	纳差	血小板减少	乏力	腹泻	总发生
对照组	2(5.00)	3(7.50)	1(1.25)	3(7.50)	9(22.50)
观察组	1(2.50)	2(5.00)	2(5.00)	1(1.25)	6(15.00)

2.3 两组患者疾病控制率比较

观察组患者疾病控制率为 95.00 %，高于对照组的 75.00 %，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 3 两组患者疾病控制率比较 [*n* = 40, *n*(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	恶化	疾病控制
对照组	19(47.50)	11(27.50)	4(10.00)	6(15.00)	30(75.00)
观察组	20(50.00)	18(45.00)	1(2.50)	1(2.50)	38(95.00) ^c

注：与对照组比较，^c*P* < 0.05。

3 讨论

近几年来，随着生活节奏的加快、压力的激增，导致胃癌的发生率呈现出了明显的上升趋势，而对于众多的晚期胃癌患者来说，一旦被确诊疾病晚期，就提示已失去了最佳的疾病治疗时机，此阶段的临床治疗应以尽量延长患者生命周期、提高患者生活质量为核心，为实现这两项治疗目标，就必须为患者提供化疗方案^[4-6]。对于患者群体而言，肿瘤的发展与其新生毛细血管的增加有着密不可分的关系，当肿瘤在患者体内呈现出了明显的生长趋势时，患者血管内皮形态与原本的生理功能都将受到影响，此时为患者应用常规药物已无法取得理想的治疗进展，况且即便是为患者应用化疗方案，患者也会因为化疗药物所带来的毒副作用而出现各种各样的健康问题与并发症，所以，为晚期的胃癌患者制定科学合理的化疗方案是临床治疗中的重点与难点，必须根据患者现阶段的病情及身体情况选择相对安全的化疗药物^[7-9]。

胃癌患者在发病之前其血清 CA724、CA199、CEA 指标均异常，因此可将其作为诊断胃癌的重要标志，对上述指标进行判断有利于评估胃癌临床分期及严重程度。CA724 分子质量较高，作为一种非特异性肿瘤标志物，在胃癌诊断中具有较高的灵敏度；CA199 属于胃肠上皮层的糖蛋白，在临床诊断中是诊断胰腺癌、结直肠癌等恶性肿瘤疾病的重要指标；CEA 是内胚层上皮组织糖蛋白，在健康群体中指标较低，而在肺癌、胃癌及大肠癌患者中，CEA 指标都将呈现出明显的升高迹象。本研究结果显示，治疗后，两组患者血清 CA724、CA199、CEA 水平均低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。两组患者毒副作用发生率比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。观察组患者疾病控制率高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)；分析其原因主要为以下几点：(1) 阿帕替尼的应用。阿帕替尼是一种全新的靶向治疗药物，同时它也是络氨酸激酶抑制类药物，属于小分子抗血管形成类药物，胃癌晚期患者服用阿帕替尼后，其机体中的血管内皮细胞生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2,

VEGFR-2) 酶活性将被有效抑制, 可有效减少患者体内血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的生理表达, 可对已知肿瘤区域的血管形成过程产生抑制, 有利于遏制肿瘤细胞在机体内的扩散与侵袭, 同时也可以改善相应细胞的凋亡与繁殖, 对 VEGF 的形成具有很好的控制效果^[10-11]。胃癌患者服用阿帕替尼后, 在机体中的残留药物将通过肠道被排出体外, 相关研究发现^[12] 患者服用药物 4 d 后, 体内阿帕替尼的残留量仅为 24.5 % 左右, 对胃癌患者而言, 阿帕替尼的安全性是可以保证的, 针对二期化疗结果不够理想的胃癌患者, 可考虑改用阿帕替尼进行治疗, 并且提示阿帕替尼在延长患者总生存周期及控制疾病进展方面都具有一定的成效。(2) 替吉奥的应用。早在 1999 年之际, 日本就已批准在晚期胃癌的临床治疗中应用替吉奥, 后续大量研究与报道均证实了替吉奥的安全性与有效性, 目前在日本的临床治疗中仍有超 80 % 的病例都在使用替吉奥。替吉奥是一种氟尿嘧啶衍生物, 其成分以替加氟 (tegafur, FT)、吉美嘧啶 (gimidine, CDHP)、奥替拉西 (oteracil, Oxo), 其中的 FT 是 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 的前体药物, 具有相对较为理想的生物利用度, 可在患者体内中转化为 5-FU; 而 CDHP 则可以抑制在二氢嘧啶脱氢酶作用下从 FT 中释放的 5-FU 的分解与代谢, 可使得 5-FU 具有类似于持续性静脉输注的成效; Oxo 可阻断 5-FU 发生磷酸化现象, 此药在患者的胃肠道组织中具有较高的分布浓度, 能够进一步影响 5-FU 在患者肠道中的分布, 可降低药物对患者的毒性^[13]。为胃癌晚期患者同时应用阿帕替尼与替吉奥更能保证晚期胃癌治疗中的成效, 而值得注意的是在临床治疗中应定时对患者出现的不良反应进行检测, 与患者保持联系, 一旦发现患者出现了较为严重的毒副作用, 必须及时为患者提供对症处理, 尽量降低化疗方案应用期间患者出现不良反应的概率, 督促患者时刻保持积极乐观的心态, 使其树立与疾病做抗争的信心^[14-15]。

综上所述, 针对胃癌晚期患者, 可在阿帕替尼治疗的基础之上为患者加用替吉奥进行治疗, 二者进行联合应用后不仅可取得更为理想的疾病控制效果, 且不会加大患者在疾病治疗期间出现毒副作用的概率。

[参考文献]

- [1] 徐惠绵, 季加孚, 梁寒, 等. 胃癌诊治难点中国专家共识 (2020 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 869-904.
- [2] 刘勇, 叶亮. 阿帕替尼联合替吉奥在晚期胃癌二线及以上治疗中的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(34): 82-84.
- [3] 谷玉丽. 甲磺酸阿帕替尼联合奥沙利铂和替吉奥方案在晚期胃癌中的应用效果及对肿瘤标志物、血清因子的影响分析 [J]. 药品评价, 2022, 19(20): 1277-1280.
- [4] 霍华. 阿帕替尼联合替吉奥治疗胃癌晚期的临床效果观察 [J]. 智慧健康, 2022, 8(30): 116-119.
- [5] 杨欢, 朱梅, 张改琴, 等. 多西他赛腹腔灌注加静脉化疗及口服替吉奥联合阿帕替尼治疗胃癌腹膜转移患者的效果 [J]. 医学信息, 2022, 35(19): 121-123.
- [6] 石少庆. 阿帕替尼联合替吉奥治疗胃癌患者的效果 [J]. 中国民康医学, 2022, 34(16): 47-50.
- [7] 侯依辰, 张璇, 侯良宝, 等. 阿帕替尼联合替吉奥治疗老年晚期胃癌的近期疗效及对血清肿瘤标志物水平的影响 [J]. 肿瘤基础与临床, 2022, 35(4): 312-315.
- [8] 胡彦辉, 于卫, 江耿良, 等. 养正化瘀方联合阿帕替尼、替吉奥对老年晚期胃癌患者免疫失衡、炎症因子的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(7): 1412-1415, 1420.
- [9] 杨洪娟. 替吉奥联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效观察 [J]. 现代养生, 2022, 22(16): 1335-1338.
- [10] 吴国志, 高诗静, 徐佳, 等. 阿帕替尼联合替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效及对血清 MMP-2、REGIV 和 SRF 水平的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(11): 2008-2011.
- [11] 于军平. 拯阳理劳汤与贝伐珠单抗化疗联合治疗胃癌晚期 53 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(11): 117-118.
- [12] 江承川, 刘莎, 赵惠萍, 等. 晚期胃癌患者行紫杉醇联合卡培他滨化疗效果及血清内皮抑素、VEGF 变化研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 1192-1196.
- [13] 黄丽, 刘香玉. 多西他赛+雷替曲塞对胃癌晚期患者 DKK-1 水平与 TFF3 水平的影响 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(12): 116-117.
- [14] 左彩莹. 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合 DSOX 化疗方案对胃癌晚期患者无进展生存期及卡氏评分的影响 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(4): 507-509.
- [15] 苗姝悦, 张东伟. 固本消癌汤辅助小剂量阿帕替尼联合替吉奥治疗脾胃虚寒型胃癌临床观察 [J]. 山西中医, 2022, 38(12): 25-28.