

· 临床论著 ·

调胃和血汤联合阿帕替尼治疗
晚期胃癌的临床观察

丁美钱 梁 惠 吴厚海 许 斌

摘要 目的 探讨调胃和血汤联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及毒副反应。**方法** 将 50 例晚期胃癌患者采用随机数字表法分为试验组 25 例和对照组 25 例,试验组采用口服中药汤剂调胃和血汤联合口服靶向药物阿帕替尼治疗;对照组单独口服阿帕替尼治疗。随访 2 个月,观察两组患者近期疗效及毒副反应出现情况。**结果** 试验组和对照组疾病控制率分别为 80% (20/25) 和 60% (15/25),试验组和对照组治疗后 KPS 评分分别为 (78.40 ± 6.88) 分和 (68.40 ± 10.28) 分,两组比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$, $P < 0.05$);试验组和对照组 >1 级手足皮肤损害、高血压、蛋白尿发生率分别为 4%、4%、4% 和 28%、32%、20%,两组比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 调胃和血汤联合阿帕替尼治疗晚期胃癌可以减轻阿帕替尼的近期毒副反应,并能够一定程度提高近期疗效。

关键词 调胃和血汤;阿帕替尼;胃癌

Treatment of Advanced Gastric Cancer by Tiaowei Hexue Decoction Combined with Apatinib: a Clinical Observation DING Mei-qian, LIANG Hui, WU Hou-hai, and XU Bin Department of Radiotherapy Oncology, Liu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui (237006)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect and toxic/adverse reactions of Tiaowei Hexue Decoction (TWHXD) combined with Apatinib for treatment of advanced gastric cancer. **Methods** Fifty patients with phase IV gastric cancer were assigned to the treatment group and the control group by random digit table, 25 in each group. Patients in the treatment group took TWHXD and target drug Apatinib, while those in the control group took Apatinib alone. After 2 months follow-up, the short-term curative effect and toxic/adverse reactions were observed in the two groups. **Results** The rate of disease control was 80% (20/25) in the treatment group and 60% (15/25) in the control group ($P < 0.01$). And the KPS score was (78.40 ± 6.88) in the treatment group and (68.40 ± 10.28) in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The incidences of >1 grade of hand-foot skin damage, hypertension, and proteinuria in the treatment group were 4%, 4%, and 4%, respectively, and 28%, 32%, and 20%, respectively in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** TWHXD combined Apatinib could attenuate Apatinib induced short-term toxic/adverse reactions, and elevate short-term efficacy to some degree.

KEYWORDS Tiaowei Hexue Decoction; Apatinib; gastric cancer

当前在世界范围内,胃癌是地球第四大常见肿瘤,也是导致肿瘤相关死亡的第二大诱因^[1]。在中国,胃癌的发病率居高不下,每年仍有约占世界胃癌一半的患者死亡^[2]。安徽省肿瘤流行病学最新数据显示,胃癌的发病率和病死率均在我省城乡居民中高居第二

位^[3]。由于我国地区经济文化发展不均衡,胃镜筛查尚不能普及,造成胃癌确诊时多属晚期,失去手术切除机会。化疗、放疗等治疗手段疗效有限,小分子靶向抗血管生成药物阿帕替尼的问世,给晚期胃癌尤其是化疗耐药患者带来了新的希望。已经开展的Ⅲ期临床试验证实阿帕替尼可显著提高晚期胃癌的疾病控制率,延长患者生存时间^[4]。然而,作为新型靶向胃癌血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的抗血管生成药物,阿帕替尼不可避免的产生一定的毒副反

作者单位:安徽省六安市中医院肿瘤放疗科(安徽 237006)

通讯作者:丁美钱, Tel: 13856440419, E-mail: dingmeiqian@

126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20181025.311

应,如高血压、蛋白尿、手足皮肤损害、血液毒性、胃肠道反应等^[5]。中医学通过辨证论治,介入阿帕替尼的靶向胃癌治疗中,有望通过调理气血,平衡阴阳,发挥中医整体调节、减毒增效的功效。基于中西医结合抗肿瘤的优势互补理念,本科采用调胃和血汤联合阿帕替尼同步治疗晚期胃癌,观察到联合治疗在增加临床疗效的同时,降低和减轻了阿帕替尼的毒副反应发生。现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准:均需病理组织学确诊为胃腺癌^[6]。中医辨证标准:中医辨证属于以下证型范畴:瘀血内阻、痰瘀结聚、气阴两虚或气血两虚。证见胃脘胀满或疼痛,食少或进食不畅,乏力,纳差,口干,大便黏滞,舌淡或干红,苔少或花剥,脉细弱或滑或涩等^[7]。

2 纳入、排除标准

纳入标准:(1)符合西医诊断标准及中医辨证分型标准;(2)既往曾接受二线或二线上化疗方案治疗失败,出现复发或转移;(3)具有至少一个可测量病灶,肿瘤分期为Ⅳ期;(4)预计生存期>3个月;(5)Karnofsky(KPS)评分≥60分;(6)签署知情同意书。

排除标准:患有高血压、蛋白尿、手足皮肤损害、出血以及严重心、肺、肝、肾、骨髓功能异常及凝血功能障碍;有严重脏器功能障碍。

3 一般资料 收取 2015 年 12 月—2017 年 12 月安徽省六安市中医院肿瘤放疗科收治的 50 例经胃镜或术后病理证实的Ⅳ期胃癌患者[参考国际抗癌联盟(UICC 2012)的 TNM 分期标准];按随机数字表法随机分为试验组 25 例,男性 18 例,女性 7 例,年龄 42~74 岁,平均(55.68±11.76)岁;对照组 25 例,男性 20 例,女性 5 例,年龄 39~76 岁,平均(53.72±9.81)岁。研究实施前报送本院伦理委员会审批通过(No. 201526)。

4 治疗方法 试验组 25 例采用同步口服中药汤剂调胃和血汤和阿帕替尼 500 mg,口服,每日 1 次;对照组 25 例单用阿帕替尼 500 mg,口服,每日 1 次,连续服用 2 个月,观察两组患者近期疗效及毒副反应出现情况。

调胃和血汤组成和用法生黄芪 40 g 丹参 30 g 白术 15 g 茯苓 12 g 陈皮 6 g 姜半夏 10 g 桃仁 10 g 三七 10 g 当归 15 g 南沙参 15 g 霍山石斛 15 g 生甘草 6 g。中药每日 1 剂,水煎

300 mL,分早、晚两次口服,连续服用。

5 观察方法 治疗组患者在接受阿帕替尼靶向治疗第 1 天开始服用中医汤剂调胃和血汤,每日 1 剂,连续服用 2 个月后,由专门成立的临床评估组(对试验分组及具体实施方法不知情)做两次疗效评估及治疗期间不良反应鉴定。服药期间每周复查血常规、肝肾功能、尿液分析、24 h 尿蛋白测定、大便隐血,每日测血压 2 次,每日观察患者皮肤黏膜反应。

6 近期疗效及毒副反应评价标准 评估两组患者治疗前后 KPS 评分,统计学比较治疗后 KPS 改善情况。根据 RECIST 实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),随访终末,有效率(RR)=PR+CR,以 CR+PR+SD 计算疾病控制率(DCR)^[8]。毒副反应分级:参照美国卫生及公共服务部制定的常见不良反应事件评价标准(NCI-CTC AE 4.0)^[9]。

7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 两组治疗前后 KPS 评分比较(表 1) 对照组治疗后 KPS 评分较治疗前下降,但差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗组治疗后较治疗前升高(*P*<0.05)。治疗后试验组 KPS 评分高于对照组(*P*<0.05)。

表 1 两组治疗前后 KPS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照	25	70.20±6.84	68.40±10.29
试验	25	70.40±7.49	78.40±6.88* [△]

注:与本组治疗前比较,**P*<0.05;与对照组治疗后比较,[△]*P*<0.05

2 两组患者毒副反应分级比较(表 2) 主要毒副反应为:骨髓抑制、胃肠道反应、手足皮肤反应、高血压、蛋白尿。试验组未出现 3、4 级毒副反应,与对照组比较,其中>1 级手足皮肤反应、高血压及蛋白尿的发生率明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

3 两组近期疗效比较(表 3) 两组患者 CR、PR、SD、PD、RR 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),但试验组 DCR 明显优于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=8.333$,*P*<0.01)。

讨 论

晚期胃癌患者在经历手术、放疗、化疗、生物免疫

表 2 两组毒副反应分级比较 [例(%)]

组别	例数	毒副反应分类	毒副反应分级				>1 级发生率
			1	2	3	4	
对照	25	骨髓抑制	2	0	0	0	0(0)
		胃肠道反应	2	2	0	0	2(8)
		手足皮肤反应	1	4	3	0	7(28)
		高血压	2	7	1	0	8(32)
		蛋白尿	7	4	1	0	5(20)
试验	25	骨髓抑制	1	0	0	0	0(0)
		胃肠道反应	1	2	0	0	2(8)
		手足皮肤反应	2	1	0	0	1(4)*
		高血压	7	1	0	0	1(4)*
		蛋白尿	4	1	0	0	1(4)*

注:与对照组比较,**P*<0.05

表 3 两组近期疗效比较 [例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
试验	25	2	8	10	5	10(40)	20(80)*
对照	25	1	7	7	10	8(32)	15(60)

注:与对照组比较,**P*<0.01

治疗等多种治疗手段后,由于肿瘤耐药或是治疗手段的缺乏、体质的耗损,往往缺乏新的有效手段控制肿瘤病情,预示着生存期不长。多信号传导通路参与胃癌的发生发展过程^[10]。我国自主研发的小分子抗血管生成药物阿帕替尼是一种高选择性 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor,TKI),其主要阻断血管内皮生长因子与其受体结合所激发的生长信号传导,达到抗肿瘤血管生成,抑制肿瘤生长或促使肿瘤细胞凋亡的效果^[11]。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ 期临床研究已经证实了该药有效的疾病控制率^[12]。然而该药在发挥抗肿瘤的同时,不可避免的会产生多系统的毒副反应,如高血压、蛋白尿、手足皮肤损害、血液毒性、胃肠道反应等。且随着患者生存期的延长,上述不良反应发生率及严重程度均可能增加。我科通过思考抗血管生成药物常见不良反应发生的可能机制,综合各中医大家对晚期胃癌病因病机的分析,从中西医结合角度,创立“调胃和血汤”。本在发挥中医解毒增效的优势,在增强西药阿帕替尼抗肿瘤疗效同时旨在降低该药的毒副反应。

胃癌发生发展是多基因、多因素、多阶段综合作用的结果,是一个长期慢性逐步演变的异常增生性疾病^[13]。中医学认为,久病多瘀、久病多虚、怪病多痰,晚期胃癌患者常常存在血瘀、气虚、血虚、痰湿积聚等病理表现,邪盛正虚或夹痰,或夹瘀在晚期胃癌中表现突出。靶向药服用日久,往往耗气伤阴,阻碍脾胃运化,影响气机,造成气滞血瘀、气虚血瘀、阴虚血瘀、痰湿结聚、痰瘀互结等多种病理表现,引起一系列并发

症。靶向药物阿帕替尼在发挥抗胃癌疗效的同时,也抑制了正常组织器官的 VEGF 通路,引起血管舒张、收缩调节机制变异,最主要是可能导致血管阻力增加,弹性变差以及血管内皮修复功能下降等病理改变。比如造成血管舒张及收缩功能障碍及血流阻力增加,则会引起高血压;肾脏血管收缩、血供下降,则会造成肾小球滤过下降或肾小管重吸收功能降低,引起肾功能损害,如蛋白尿、肌酐上升等;皮肤黏膜血供不足及内皮修复功能下降,则会引起皮肤干燥、缺血、坏死,引发手足皮炎、皮肤损害等^[14]。这些并发症类似于中医的血瘀证、气虚、血虚证表现。故从理论上讲,中医学通过治未病、既病防病理念,通过组方将益气活血化瘀、理气活血化瘀、滋阴养血润燥等思想贯穿在阿帕替尼治疗过程中,则有可能有效地降低阿帕替尼上述常见不良反应,并一定程度提高了疾病控制疗效。本科创制的调胃和血汤寓益气滋阴、养血和血、健脾和胃、化痰散瘀等多种治则于一体,方中生黄芪、丹参合用,益气养血,活血祛瘀,共为君药;白术、茯苓、陈皮、姜半夏益气健脾,理气化痰,桃仁、三七、当归养血和血,散瘀止痛,上述药共为臣药,共同发挥理气养血、化痰散瘀之效;南沙参、霍山石斛益胃生津、滋阴除烦,佐助君臣调胃和血;生甘草益气解毒兼调和诸药。该方在中医辨证论治、整体观念基础上结合了现代中医药最新研究成果,体现了中西医结合理念。如现代中医学研究发现,黄芪、丹参具有扩张血管,推动血流,改善内脏血供功效,临床研究证实两者联合使用可改善肾功能、改善心脑血管血供;丹参、桃仁可降低血管阻力,抗组织纤维化;三七具有止血、促进黏膜修复功效;甘草抗炎、抗肿瘤。故该方之所以降低靶向药物并发症,我们认为可能是与上述药各自功效有关,而中医通过组方将上述药物的作用发挥到极致。

本研究证实调胃和血汤联合分子靶向药物阿帕替尼治疗晚期胃癌,在提高疗效的同时,更降低了分子靶向药物的常见并发症,体现了中西医结合的优势互补理念。然而由于样本量有限,随访时间短,试验存在一定局限性,尚需进一步扩大样本量,进行多因素统计学分析,深入研究其远期疗效及远期并发症发生率,延长随访时间,探讨联合治疗患者是否在总生存期方面获益。同时,随着治疗过程的延长,势必发生证型变化,在此方作为基础方前提下如何调整组方,优化组方,尚需进一步探讨。

利益冲突:无。

参 考 文 献

[1] Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric

- cancer[J]. Singapore Med J, 2014, 55(12): 621 - 628.
- [2] Strong VE, Wu AW, Selby LV, et al. Differences in gastric cancer survival between the U. S. and China[J]. J Surg Oncol, 2015, 112(1): 31 - 37.
- [3] 戴丹, 查震球, 贾尚春, 等. 安徽省肿瘤登记地区 2013 年恶性肿瘤发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(8): 581 - 587.
- [4] 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.
- [5] 冯久恒, 秦叔逵, 王琳. 甲磺酸阿帕替尼的研究现状与进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(4): 345 - 356.
- [6] 中华人民共和国医政司. 胃癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(05): 62 - 71.
- [7] 梁云麒, 沈克平, 胡兵. 中医胃癌病机与治法研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(3): 513 - 515.
- [8] 阮寒光, 史芳, 汪华, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗二线化疗失败后晚期胃癌疗效观察[J]. 广东医学, 2017, 38(19): 3019 - 3022.
- [9] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统 - 通用不良反应术语标准 4.0 版[J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142 - 144.
- [10] Lazar DC, Taban S, Cornianu M, et al. New advances in targeted gastric cancer treatment[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(30): 6776 - 6799.
- [11] Ruan H, Dong J, Zhou X, et al. Multicenter phase II study of apatinib treatment for metastatic gastric cancer after failure of second-line chemotherapy[J]. Oncotarget, 2017, 8(61): 104552 - 104559.
- [12] Zhang H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 6075 - 6081.
- [13] Cesar AC, Silva AE, Tajara EH, et al. Genetics and environmental factors in gastric carcinogenesis[J]. Arq Gastroenterol, 2002, 39(4): 253 - 259.
- [14] 吴军. 抗肿瘤血管生成药物不良反应的发生机制及处理[J]. 医学综述, 2016, 22(16): 3154 - 3157.

(收稿: 2018-04-02 在线: 2018-11-17)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶

欢迎订阅 2019 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀教授担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2002—2017 年 15 次被评为“百种中国杰出学术期刊”;2012—2017 年连续评为“中国最具国际影响力学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”,2018 年共计 22 篇论文入选“F5000 中国精品科技期刊顶尖学术论文”;2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目;2018 年入选“中文科技期刊精品建设计划”。本刊被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中西医结合期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:30.00 元/期。全年定价:360.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发行,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62876547-815;E-mail: cjim@cjim.cn;网址: http://www.cjim.cn。