

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.021

伊立替康联合阿帕替尼治疗术后转移性胃癌患者临床疗效和安全性分析*

李磊¹ 王韬¹ 曾俊琳² 王一飞¹ 费建东¹ 宋小涛¹ 胡振顺¹ 李倩^{3Δ}

(1 河北北方学院附属第一医院胃肠外科 河北 张家口 075000; 2 南昌大学抚州医学院临床医学系 江西 抚州 344000;

3 重庆大学附属中心医院 / 重庆市急救医疗中心核医学科 重庆 400010)

摘要 目的:探讨伊立替康联合阿帕替尼治疗术后转移性胃癌患者临床疗效和安全性。**方法:**选取我院 2017 年 5 月 -2018 年 10 月期间收治的术后一线化疗失败转移性胃癌患者 105 例,根据随机数字表法分为研究组(53 例)和对照组(52 例),对照组患者给予伊立替康静脉滴注治疗,研究组在此基础上使用阿帕替尼进行联合治疗,4 周为一个周期,连续治疗两个周期。比较两组患者疾病控制率、生存情况,并对治疗前后两组患者肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)和糖类抗原 199(CA199)]水平、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和血管内皮生长因子(VEGF)水平进行比较,观察治疗过程中两组患者不良反应发生情况。**结果:**治疗后,研究组疾病控制率、中位生存时间和中位进展时间均优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组肿瘤标志物、MMP-9 和 VEGF 水平均降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。研究组不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论:**伊立替康联合阿帕替尼治疗术后转移性胃癌患者临床疗效确切,可延长患者生存时间,延缓疾病进展,且安全性较好,其作用机制可能与降低肿瘤标志物及 MMP-9、VEGF 水平有关。

关键词:伊立替康;阿帕替尼;转移性胃癌;临床疗效;安全性

中图分类号:R735.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)12-2293-05

Efficacy and Safety of Irinotecan Combined with Apatinib in the Treatment of Postoperative First-line Chemotherapy Failed Metastatic Gastric Cancer*

LI Lei¹, WANG Tao¹, ZENG Jun-lin², WANG Yi-fei¹, FEI Jian-dong¹, SONG Xiao-tao¹, HU Zhen-shun¹, LI Qian^{3Δ}

(1 Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China;

2 Department of Clinical Medicine, Fuzhou Medical College of Nanchang University, Fuzhou, Jiangxi, 344000, China;

3 Department of Nuclear Medicine, Affiliated Central Hospital of Chongqing University/Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing, 400010, China)

ABSTRACT Objective: Explore the clinical efficacy and safety of irinotecan combined with apatinib in the treatment of postoperative first-line chemotherapy failed metastatic gastric cancer. **Methods:** 105 patients with postoperative first-line chemotherapy failed metastatic gastric cancer admitted to our hospital from May 2017 to October 2018 were divided into study group (53 cases) and control group (52 cases) according to the random number table method. Control group was given intravenous drip treatment of irinotecan, and study group was given combination treatment with apatinib on this basis, 4 weeks as a cycle, two consecutive cycles. The disease control rate and survival situation of the two groups were compared, and the levels of tumor markers[carcino-embryonic antigen (CEA), saccharide antigen 125 (CA125), saccharide antigen 199 (CA199)], matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were compared before and after the treatment. The incidence of adverse reactions in two groups during treatment was observed. **Results:** After treatment, the disease control rate, median progression time and median survival time of the study group was higher than that of control group ($P<0.05$). After treatment, the level of tumor markers, MMP-9 and VEGF in the two groups decreased, and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the study group was lower than that in study group ($P<0.05$). **Conclusion:** Irinotecan combined with apatinib in the treatment of postoperative first-line chemotherapy failed metastatic gastric cancer has a significant clinical effect, can prolong the survival of patients, delay disease progression, with a high safety, the mechanism of action may be related to the decrease of tumor markers, MMP-9 and VEGF levels.

Key words: Irinotecan; Apatinib; Metastatic gastric cancer; Clinical efficacy; Safety

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)12-2293-05

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81402617);河北省 2020 年度医学科学研究课题计划项目(20200535)

作者简介:李磊(1984-),男,硕士,主治医师,研究方向:胃肠道恶性肿瘤诊治, E-mail: dl5226145@163.com

Δ 通讯作者:李倩(1977-),女,硕士,副主任医师,研究方向:核素治疗, E-mail: 468074595@qq.com

(收稿日期:2021-02-07 接受日期:2021-02-28)

前言

胃癌是临床上常见的一种消化道肿瘤,病情发展较为缓慢,发病早期无明显症状,患者通常不重视,多数患者确诊时已处于中晚期,部分患者已发生转移,胃癌多由幽门螺杆菌感染、饮食结构和环境改变等因素导致,且患者预后通常较差^[1,2]。胃癌患者以中老年为主要患病群体,全球每年新增胃癌患者 103 万例,我国每年新增胃癌患者 41 万例,随着饮食结构、环境和生活习惯的改变,胃癌发病率逐年上升^[3,4]。胃癌可通过手术切除根治,但转移性胃癌患者往往已错失手术时机,只能采取化疗、靶向治疗、放疗等治疗手段^[5-7]。可采用单一用药和联合用药方案治疗胃癌,但只有无法承受联合用药的进展期胃癌患者或早期胃癌患者适用单一用药,转移性胃癌则需要进行联合治疗。阿帕替尼作为新一代靶向治疗药物,是一线晚期胃癌的治疗药物,可抑制血管内皮细胞因子受体-2 酪氨酸激酶活性,在抗肿瘤血管生成方面具有显著作用,可抑制肿瘤生长^[8,9]。本研究通过探讨伊立替康联合阿帕替尼治疗术后转移性胃癌患者安全性和临床疗效,以期临床转移性胃癌的治疗提供参考,整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院收治的 105 例术后一线化疗失败转移性胃癌患者,病例选取时间:2017 年 5 月-2018 年 10 月。根据随机数字表法分为研究组和对照组。研究组 53 例,女 24 例,男 29 例;年龄 51-76 岁,平均(63.71±7.56)岁;病理类型:低分化腺癌 6 例,中分化腺癌 19 例,高分化腺癌 21 例,黏液细胞癌 7 例;转移部位:肝转移 19 例,肺转移 5 例,腹腔淋巴结转移 22 例,颈部淋巴结转移 7 例。对照组 52 例,女 25 例,男 27 例;年龄 53-80 岁,平均(65.65±7.49)岁;病理类型:低分化腺癌 5 例,中分化腺癌 18 例,高分化腺癌 22 例,黏液细胞癌 7 例;转移部位:肝转移 17 例,肺转移 7 例,腹腔淋巴结转移 20 例,颈部淋巴结转移 8 例。两组患者性别、年龄、病理类型、转移部位无明显差异($P>0.05$)。本研究经医院伦理学委员会批准。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:① 诊断标准参考《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[10];② 均经影像学检查和病理学诊断确诊为转移性胃癌;③ 预计生存期在 3 个月以上;④ 标准一线化疗方案治疗失败;⑤ 患者及家属对本研究均知情同意。排除标准:① 对阿帕替尼或

伊立替康药物过敏者;② 患者合并心、肝、肾等严重器官性疾病;③ 患者合并有其他恶性肿瘤;④ 患者合并造血系统或免疫系统疾病;⑤ 患者存在精神障碍。

1.3 方法

对照组患者给予伊立替康(国药准字 H20061276,江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:5 mL:100 mg)静脉滴注治疗,每次 30-90 分钟,每 4 周 1 次;研究组在此基础上使用甲磺酸阿帕替尼(国药准字 H20140105,江苏恒瑞医药有限公司,规格:250 mg×10 片/盒)进行联合治疗,口服,每天 1 次,每次 500 mg,餐后 30 min 用药。当出现Ⅲ级及以上不良反应时可减量为每天 250 mg。4 周为一个周期,两组均治疗两个周期。

1.4 疗效判定

完全缓解(CR):患者病灶消失,且维持时间大于 4 周;部分缓解(PR):经 CT 检查,肿瘤肿块较治疗前缩小三分之一及以上,且维持时间大于 4 周;疾病稳定(SD):肿瘤肿块较治疗前缩小不足三分之一,或增大程度小于 20%;疾病进展(PD):肿瘤肿块增大程度大于 20%。疾病控制率=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数×100%^[11]。

1.5 观察指标

① 随访 5-12 个月,随访方式为门诊复查或电话随访,记录两组患者中位进展时间和中位生存时间;② 分别于治疗前后抽取两组患者静脉血 6 mL,分离血清,均分装为两管,保存于冰箱中待测。其中一管采用化学发光免疫法(试剂盒购自上海沪震实业有限公司)检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)水平;③ 另一管采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司)检测两组患者基质金属蛋白酶(MMP-9)水平和血管内皮生长因子(VEGF)水平;④ 记录两组患者不良反应,包括血压升高、恶心呕吐、腹泻、消化道出血。

1.6 统计学分析

以 SPSS21.0 进行统计分析。生存情况、肿瘤标志物水平、MMP-9 和 VEGF 水平为计量资料,采用 t 检验。性别、临床疗效、不良反应发生率等为计数资料,以 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 两组疗效比较

研究组治疗后疾病控制率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组短期临床疗效比较 [n,(%)]

Table 1 Comparison of short-term clinical efficacy between the two groups [n,(%)]

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Disease control
Study group	53	0(0.00)	11(20.75)	22(41.51)	20(37.74)	33(62.26)
Control group	52	0(0.00)	2(3.85)	14(26.92)	36(69.23)	16(30.77)
χ^2						13.079
P						0.001

2.2 两组生存情况比较

研究组患者中位生存时间和中位进展时间均优于对照组,

差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组生存情况比较($\bar{x} \pm s$, 月)Table 2 Comparison of survival conditions between the two groups ($\bar{x} \pm s$, month)

Groups	n	Median progression time	Median survival time
Study group	53	8.24 $\pm$ 1.38	9.94 $\pm$ 1.23
Control group	52	5.42 $\pm$ 1.27	5.79 $\pm$ 1.14
t		10.947	18.015
P		0.000	0.000

2.3 两组肿瘤标志物水平比较

(P>0.05); 治疗后两组 CEA、CA125 和 CA199 水平均降

治疗前, 两组患者 CEA、CA125 和 CA199 水平比较无明显

低, 且研究组低于对照组(P<0.05)。见表 3。

表 3 两组肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	CEA(μ g/L)	CA125(U/mL)	CA199(mg/L)
Study group (n=53)	Before treatment	80.16 $\pm$ 11.57	57.96 $\pm$ 6.24	428.12 $\pm$ 25.39
	After treatment	33.49 $\pm$ 4.51 ^{*△}	15.68 $\pm$ 2.58 ^{*△}	216.51 $\pm$ 23.69 ^{*△}
Control group (n=52)	Before treatment	80.36 $\pm$ 10.27	58.27 $\pm$ 6.35	431.67 $\pm$ 27.31
	After treatment	59.34 $\pm$ 6.91 [△]	34.09 $\pm$ 4.61 [△]	307.93 $\pm$ 25.28 [△]

Note: compared with control group, *P<0.05; compared with before treatment, [△] P<0.05

2.4 两组 MMP-9 和 VEGF 水平比较

(P>0.05); 治疗后, 两组患者 MMP-9 和 VEGF 水平均降低, 且

治疗前两组患者 MMP-9 和 VEGF 水平比较无明显差异

研究组低于对照组(P<0.05)。见表 4。

表 4 两组 MMP-9 和 VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of MMP-9 and VEGF levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Time	MMP-9(ng/mL)	VEGF(pg/mL)
Study group (n=53)	Before treatment	136.29 $\pm$ 16.46	152.49 $\pm$ 18.91
	After treatment	51.09 $\pm$ 6.43 ^{*△}	46.82 $\pm$ 5.82 ^{*△}
Control group (n=52)	Before treatment	136.74 $\pm$ 17.01	153.17 $\pm$ 17.25
	After treatment	82.34 $\pm$ 9.14 [△]	83.58 $\pm$ 10.38 [△]

Note: compared with control group, *P<0.05; compared with before treatment, [△] P<0.05.

2.5 两组不良反应发生情况

(P<0.05)。见表 5。

研究组不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义

表 5 两组不良反应发生率比较 [n,(%)]

Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [n,(%)]

Groups	n	Nausea and vomiting	Diarrhea	Elevation of blood pressure	Gastrointestinal bleeding	Total incidence
Study group	53	3(5.66)	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	7(13.21)
Control group	52	8(15.38)	7(13.46)	6(11.54)	4(7.69)	25(48.08)
χ^2						15.062
P						0.002

3 讨论

胃癌多发于 50-80 岁人群, 胃癌的发病与患者饮食、生活、地域及遗传因素存在相关, 饮食不节制、细菌感染、萎缩性胃炎

等均存在导致癌变的风险, 临床治愈难度较大, 复发率较高^[12-14]。多数胃癌患者就医时已处于晚期, 此时患者肿瘤多数已出现转移, 十分容易引发患者疼痛、体重减轻、营养不良、贫血、梗阻等症状, 对患者生命安全产生极大威胁。转移性胃癌患者预后很

差,通常中位生存期不超过1年^[15]。手术切除病灶是临床治疗胃癌最有效的方法,但半数以上患者存在病灶转移情况,增加了手术难度,大部分患者只能通过服用药物缓解临床症状和自身癌细胞扩散情况^[16]。转移性胃癌降低患者自我调节能力,导致患者免疫力下降,患者耐受性较差,且化疗后容易引起患者严重的骨髓抑制,故对转移性胃癌患者选择高效、低毒治疗方案尤为重要^[17]。

伊立替康是喜树碱的半合成衍生物,是一种作用于细胞周期的抗肿瘤药物,可特异性的与拓扑异构酶Ⅰ结合,诱导特异性的DNA单链断裂,阻断DNA复制和转录,使DNA不可逆破坏,导致肿瘤细胞死亡,抑制癌细胞复制生长^[18]。临床研究表明伊立替康可有效治疗转移性胃癌,提高患者生存期,但伊立替康单药治疗有效率不甚理想^[19]。

肿瘤的生成、发展和转移与肿瘤新生血管关系密切,肿瘤组织需依赖新生血管提供的氧气和营养物质来满足肿瘤细胞的恶性增殖,肿瘤血管生成主要通过血管内皮细胞分化、增生及逐渐生长^[20]。血管内皮细胞因子受体(VEGFR)存在于人体正常组织和肿瘤病灶交界处血管的内皮细胞中,可促进肿瘤细胞生长、转移,可侵袭正常细胞和组织,在Ⅲ-Ⅳ期胃癌患者体内呈异常高表达状态。肿瘤血管生长是肿瘤发展和转移的关键因素,肿瘤血管生成可通过VEGF及其受体介导的信号传导通路完成调控,因此抗肿瘤药物的研发逐渐向针对VEGF及VEGFR信号通路的方向发展^[21]。肿瘤的靶向治疗药物可减少副作用,提高治疗效果,安全性较高,已成为近年来研究重点,主要是通过药物抑制VEGFR的活性,阻断血管生成,促进癌细胞凋亡^[22]。

甲磺酸阿帕替尼是新型小分子络氨酸激酶抑制剂,是临床常用的治疗转移性胃癌的血管抑制性药物^[23]。甲磺酸阿帕替尼主要通过高度选择性地抑制VEGFR的酶活性,阻断相关信号转导通路,抑制血管内皮细胞增殖、迁移,阻断其供氧和营养通路,影响肿瘤组织血管形成,对抑制肿瘤血管生成具有重要作用,有利于缩小患者病灶,降低肿瘤血管直径、通透性和曲折度^[24,25]。阿帕替尼在人体中的安全性和生物利用度较高,服用后代谢很快,小部分随尿液排出,大部分药物在4d后会通过肠道排出,患者耐受性较强,从而可延长生存时间,目前已在肺癌、乳腺癌、肝癌、胃癌中得到广泛应用^[26-28]。目前阿帕替尼已被批准用于三线治疗,是否可与化疗甚至其他靶向药物联合应用,是目前众多学者密切关注的课题。

随着早期诊断技术不断发展,许多肿瘤标志物被发现,CEA、CA125和CA199等标志物水平与肿瘤发生发展存在密切相关,不仅可用于疾病筛查,且可对患者病情进行有效评估。CEA是一种存在于内胚层细胞分化而来的癌症细胞表面的酸性糖蛋白,通过细胞膜分泌到细胞外,然后进入周围体液,转移性胃癌患者CEA呈升高表达状态^[29]。CA125来源于胚胎发育期体腔上皮,是一种类似黏蛋白的糖蛋白复合物,转移性胃癌患者血清CA125水平明显升高,若有复发时,CA125升高可先于临床症状之前^[30]。CA199属低聚糖肿瘤相关抗原,为一种新的肿瘤标志物,为细胞膜上的糖脂类,是存在于血液循环的胃肠道肿瘤相关抗原,CA199水平是可反映患者肿瘤严重程度的敏感指标^[31]。

本次研究结果显示,研究组疾病控制率高于对照组,提示阿帕替尼的加入可提高转移性胃癌患者临床疗效,研究组患者中位进展时间和中位生存期优于对照组,提示阿帕替尼可延长患者生存时间,延缓疾病进展。研究组患者CEA、CA125和CA199水平低于对照组,提示阿帕替尼可降低肿瘤标志物水平,缓解患者症状,且研究组MMP-9和VEGF水平低于对照组,提示阿帕替尼可阻断VEGFR活性,下调MMP-9表达水平,降低肿瘤局部复发和远处转移风险,研究组患者不良反应发生率低于对照组,提示阿帕替尼减少了患者不良反应,安全性较高,此结果与崔建东^[32]等研究具有一致性。

综上所述,阿帕替尼联合伊立替康治疗术后转移性胃癌患者临床疗效确切,可延长患者生存时间,延缓疾病进展,降低肿瘤标志物及MMP-9、VEGF水平且不良反应较少,对患者胃肠道刺激小,具有较高安全性,可作为晚期化疗耐药性胃癌首选治疗方案,值得临床进一步推广应用。但本研究选取样本较少,且全为我院患者,加之因时间、患者自身病情等因素,未进行更长期随访研究,可能对本研究结果可信度造成一定影响,此结论有待多中心、大样本实验证实。

参考文献(References)

- [1] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648
- [2] 郑南翔,单廷. 胃癌根治术患者术后早期复发转移的相关危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17): 4301-4303
- [3] 中国抗癌协会胃癌专业委员会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组. 胃癌围手术期营养治疗中国专家共识(2019版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(2): 145-151
- [4] 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
- [5] Santoro R, Ettorre GM, Santoro E. Subtotal gastrectomy for gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(38): 13667-13680
- [6] van Boxel GI, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Robotic-assisted gastrectomy for gastric cancer: a European perspective [J]. Gastric Cancer, 2019, 22(5): 909-919
- [7] 蔡照弟. 二陈平胃散辅助SOX化疗对胃癌术后患者疗效及外周血中Th1/Th2的漂移影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(12): 1283-1285
- [8] 黄毅超,刘云军,何宛谦,等. 阿帕替尼与替吉奥联合治疗晚期胃癌疗效分析及对相关细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 252-255
- [9] Scott LJ. Apatinib: A Review in Advanced Gastric Cancer and Other Advanced Cancers[J]. Drugs, 2018, 78(7): 747-758
- [10] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1387-1388
- [11] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准--RECIST [J]. 循证医学, 2004, 3(02): 85-90+111
- [12] 李静,贾永旭,秦艳茹,等. 阿帕替尼联合化疗用于一线及以上化疗失败后晚期胃癌的临床疗效 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(11): 1135-1139
- [13] 张雪梅,高峰,刘兴,等. 新疆维吾尔自治区20年间胃癌的临床特点分析[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(1): 136-139
- [14] Arakawa Y, Tamura M, Aiba K, et al. Significant response to ramucirumab monotherapy in chemotherapy-resistant recurrent alpha-feto-

- protein-producing gastric cancer: A case report [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3039-3042
- [15] 李春杏, 刘桦, 由凯. 阿帕替尼治疗晚期胃癌患者的疗效和安全性的荟萃分析[J]. *药学服务与研究*, 2019, 19(1): 47-52, 68
- [16] Amato M, Perrone G, Righi D, et al. HER2 Status in Gastric Cancer: Comparison between Primary and Distant Metastatic Disease [J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(1): 55-61
- [17] Pellino A, Riello E, Nappo F, et al. Targeted therapies in metastatic gastric cancer: Current knowledge and future perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(38): 5773-5788
- [18] de Man FM, Goey AKL, van Schaik RHN, et al. Individualization of Irinotecan Treatment: A Review of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Pharmacogenetics[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(10): 1229-1254
- [19] Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(11): 1063-1069
- [20] 胡扬喜, 高磊, 李英, 等. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后效果分析[J]. *药品评价*, 2018, 15(12): 25-27
- [21] Hori Y, Ito K, Hamamichi S, et al. Functional Characterization of VEGF- and FGF-induced Tumor Blood Vessel Models in Human Cancer Xenografts[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(12): 6629-6638
- [22] Liang W, Zheng Y, Zhang J, et al. Multiscale modeling reveals angiogenesis-induced drug resistance in brain tumors and predicts a synergistic drug combination targeting EGFR and VEGFR pathways [J]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(Suppl 7): 203
- [23] 李鹏, 李成浩. 晚期胃癌治疗中阿帕替尼片联合奥沙利铂注射液和替吉奥胶囊的临床疗效及安全性对比分析 [J]. *河北医学*, 2017, 23(11): 1923-1926
- [24] 张晓, 高明, 赵松峰. 甲磺酸阿帕替尼三线治疗老年晚期胃癌的疗效和安全性[J]. *肿瘤基础与临床*, 2018, 31(5): 422-424
- [25] 王永莎, 范娟, 傅少志, 等. 阿帕替尼联合紫杉醇不同序给药治疗肺癌的实验[J]. *肿瘤防治研究*, 2016, 43(7): 560-565
- [26] 艾良, 张麒. 阿帕替尼联合替吉奥二线治疗胃癌患者对 CA19-9、CEA、TSGF 水平的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(4): 541-543
- [27] 高世乐, 芦东徽, 刘美琴, 等. 阿帕替尼与多西他赛联合顺铂化疗对晚期胃癌的近期疗效及毒副反应 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(11): 1131-1134
- [28] Zhao S, Ren S, Jiang T, et al. Low-Dose Apatinib Optimizes Tumor Microenvironment and Potentiates Antitumor Effect of PD-1/PD-L1 Blockade in Lung Cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 630-643
- [29] 孙志伟, 贾军, 杜丰, 等. 不可手术切除的局部进展期或转移性胃癌患者一线化疗前血液肿瘤标志物在预后评估中的价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 28(8): 1023-1030
- [30] Nakata B, Hirakawa-YS Chung K, Kato Y, et al. Serum CA 125 level as a predictor of peritoneal dissemination in patients with gastric carcinoma[J]. *Cancer*, 1998, 83(12): 2488-2492
- [31] He B, Zhang HQ, Xiong SP, et al. Changing patterns of Serum CEA and CA199 for Evaluating the Response to First-line Chemotherapy in Patients with Advanced Gastric Adenocarcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(8): 3111-3116
- [32] 崔建东, 张羽, 王红治. 阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(20): 70-75

(上接第 2274 页)

- [21] Vuksan V, Jenkins AL, Brissette C, et al. Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(2): 138-146
- [22] Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way[J]. *Obes Facts*, 2017, 10(5): 483-492
- [23] 蒋凌云, 颜晓东, 韦洁明. 初诊 2 型糖尿病患者内脏脂肪含量与心功能的相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(4): 236-240
- [24] Lingvay I, Desouza CV, Lalic KS, et al. A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1926-1937
- [25] 戴日新, 刘露佳, 杨锡恒, 等. 达格列净在合并 2 型糖尿病的射血分数中间值心力衰竭患者中的研究 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(18): 2505-2509
- [26] 彭琴, 窦芳, 胡冬梅, 等. 新型钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂格列净治疗 2 型糖尿病的临床研究进展 [J]. *中国药房*, 2020, 31(19): 2422-2426
- [27] Arana C, Moreno-Fernández AM, Gómez-Moreno G, et al. Increased salivary oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes: Relation with periodontal disease[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2017, 64(5): 258-264
- [28] 李诗琦, 陈超, 邢学农, 等. 达格列净对绝经后女性 2 型糖尿病患者血糖控制及骨密度的影响[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2020, 13(4): 311-317
- [29] 熊朝刚, 朱玉蓉, 李颖, 等. 达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的药物经济学评价[J]. *中国药房*, 2020, 31(15): 1880-1886
- [30] 卢琳, 何杰, 李培培, 等. 达格列净联合二甲双胍治疗肥胖 2 型糖尿病合并 OSAS 疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(8): 778-784