

藿苏养胃口服液干预阿帕替尼治疗进展期胃癌不良反应*

周宇轩¹,方盛泉^{1,2},周悦^{1,2},齐梅^{1,2},张梦圆^{1,2},李富龙^{1,2},邓玉海^{1,2},王轶^{1,2},秦艺文^{1,2},王宏伟^{1,2}

1. 上海中医药大学,上海 201203; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437

摘要:目的:观察藿苏养胃口服液干预阿帕替尼治疗进展期胃癌不良反应的临床疗效。方法:64例脾气虚证进展期胃癌患者按照随机数字表法平均分为试验组和对照组。对照组给予阿帕替尼,试验组在对照组治疗基础上给予藿苏养胃口服液。两组均治疗两个疗程(42 d),比较两组患者不良反应发生率、生存质量及疾病控制率。结果:(1)治疗期间,试验组不良反应发生率低于对照组(66.67% vs 90.00%, $\chi^2=4.812,P<0.05$)。(2)治疗期间,试验组最高级别不良反应发生率显著低于对照组($\chi^2=14.86,P<0.01$);Ⅲ、Ⅳ级不良反应发生率分别为3.33%、13.33% ($P>0.05$)。(3)治疗后,试验组Karnofsky评分高于对照组[80(60,80)分 vs 70(50,80)分, $P<0.05$]。(4)治疗后,试验组中医证候积分低于对照组[7.00(4.75,15.25)分 vs 12.50(7.00,21.25)分, $P<0.05$]。(5)治疗后,试验组生存质量评分(躯体功能、总体健康状况、疲劳、恶心与呕吐和食欲丧失)优于对照组($P<0.05$);两组患者角色、情绪、认知、社会功能评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(6)两组患者客观缓解率(7.41% vs 3.40%)、疾病稳定率(81.48% vs 70.37%)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:藿苏养胃口服液能有效降低阿帕替尼治疗进展期胃癌患者不良反应,提高患者生活质量。

关键词:胃癌;藿苏养胃口服液;阿帕替尼;脾气虚证;药物不良反应;生活质量

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2023.06.215

中图分类号:R273.352 文献标志码:A 文章编号:1674-8999(2023)06-1296-07

Clinical Efficacy of Huosu Yangwei Oral Liquid in Treatment of Adverse Reactions of Advanced Gastric Cancer with Apatinib

ZHOU Yuxuan¹,FANG Shengquan^{1,2},ZHOU Yue^{1,2},QI Mei^{1,2},ZHANG Mengyuan^{1,2},LI Fulong^{1,2},
DENG Yuhai^{1,2},WANG Yi^{1,2},QIN Yiwen^{1,2},WANG Hongwei^{1,2}

1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai China 201203; 2. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai China 200437

Abstract:Objective:To observe the clinical efficacy of Huosu Yangwei Oral Liquid in the treatment of adverse reactions of advanced gastric cancer (AGC) with apatinib. Methods:64 AGC patients of Qi deficiency type were equally divided into the experimental group and the control group according to the random number table method. The control group was given apatinib,and the experimental group was given Huosu Yangwei Oral Liquid on the basis of the treatment of the control group. Both groups were treated for two courses (42 days),and the incidence of adverse reactions,quality of life,and DCR were compared between the two groups. Results:(1) During the treatment,the incidence of adverse reactions in the experimental group was lower than that in the control group (66.67% vs 90.00%, $\chi^2=4.812,P<0.05$). (2) During the treatment,the incidence of the highest-grade adverse reactions in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($\chi^2=14.86,P<0.01$). And the incidences of Ⅲ-Ⅳ adverse reactions were 3.33% and 13.33% respectively ($P>0.05$). (3) After treatment,the Karnofsky score in the experimental group was higher than that in the control group[80(60,80) vs 70(50,80), $P<0.05$]. (4) After treat-

* 基金项目:上海市自然科学基金项目(20ZR145930);上海申康中心临床培育项目(SHD12018X30);上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院院级重点基金项目(2019YY201);上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院面上特别基金项目(2021yygm06)

ment,the TCM syndrome score of the experimental group was lower than that of the control group[7.00 (4.75,15.25) *vs* 12.50 (7.00,21.25)],($P<0.05$). (5) After treatment,the scores of life quality (physical function,general health,fatigue,nausea and vomiting,and loss of appetite) in the experimental group were better than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the scores of role,emotion,cognition,and social function between the two groups ($P>0.05$). (6) There was no significant difference in ORR (7.41% *vs* 3.40%) and SD (81.48% *vs* 70.37%) between the two groups ($P>0.05$). Conclusion:Huosu Yangwei Oral Liquid can effectively reduce the adverse reactions of apatinib in AGC patients and improve their life quality.

Key words:gastric cancer;Qi deficiency syndrome;Huosu Yangwei Oral Liquid;apatinib;drugs adverse reactions;life quality

我国是全球胃癌发病率最高的国家,2019 年国内胃癌粗发病率为 43.1/10 万,居国内消化道恶性肿瘤发病率第 1 位^[1],居国内恶性肿瘤发病率第 2 位^[2];粗死亡率为 29.6/10 万^[1],居国内第 3 位^[2]。患者首次确诊为胃癌时,约 30% 患者已发展至晚期^[3]。阿帕替尼为新型小分子靶向药物,现用于胃癌接受规范二线治疗失败者的三线及以上治疗,临床效果良好,但据既往报道,其不良反应发生率可达 86.6%^[4],严重影响患者生活质量,甚则导致减量、中止用药。

胃癌之发病,本于脾虚,成于毒结;抗肿瘤治疗常易克伐脾土^[5-6]。中医治疗胃癌宜以顾护胃气为本^[7-8],健脾解毒共施。藿苏养胃口服液具有健脾安中、解毒散结的作用^[9]。前期临床研究提示,本药对胃癌前病变有积极影响^[10-11],减轻胃癌化疗期间的不良反应、提高临床疗效^[12]。本研究采用藿苏养胃口服液联合阿帕替尼治疗进展期胃癌,发现联合用药可有效降低阿帕替尼相关不良反应,提高生活质量,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 西医诊断标准:参考《胃癌诊疗规范(2018 年版)》^[13]的相关标准,标本经组织病理学检查证实为胃癌;胃癌分期参考文献[14]。

中医辨证诊断标准:参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》中脾气虚证诊断标准。主症:食少纳呆,体倦乏力,食后或午后腹胀,大便异常(溏、烂、先硬后溏、时溏时硬);次症:神疲懒言,口淡不渴,腹痛绵绵,恶心呕吐,脘腹痞闷,肠鸣,面色萎黄,浮肿,排便无力;舌质淡,舌体胖或有齿印,苔薄白,脉细弱。具有两项主症或 1 项主症和 1 项次症,符合舌脉症状即可辨证为脾气虚证。

1.2 病例纳入、排除及脱落/剔除标准

1.2.1 病例纳入标准 (1)符合上述疾病诊断标准,临床分期为Ⅲc—Ⅳ期,胃外至少有 1 个实性或

可测量的病灶;(2)18 岁≤年龄≤85 岁;(3)美国东部肿瘤协作组评分(ECOG)为 0~2 分;(4)总生存期预计≥3 个月;(5)既往接受二线及以上治疗失败者;(6)患者或患者授权亲属入组前签署知情同意书;(7)符合上述纳入标准,且中医辨证符合脾气虚证。

1.2.2 病例排除标准 (1)入组前 4 周内,接受过抗肿瘤药物或放射治疗者;(2)入组前 4 周内,曾服用具有健脾抑瘤作用相关的中药制剂者;(3)既往曾经历抗肿瘤治疗,现仍存在 I 度以上不良反应(Adverse Reactions,ARs)未恢复者;(4)人表皮生长因子受体-2 阳性患者;(5)5 年内有其他肿瘤病史;(6)处于妊娠期、哺乳期的患者;(7)合并脏器功能衰竭,或合并其他严重疾病者;(8)合并神经或精神病史;(9)有阿帕替尼服用禁忌证者;(10)具有心血管疾病病史且受试前 1 个月间基线收缩压>140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)者,具有慢性肾功能不全病史且肾小球滤过率<90 mL·min⁻¹者;(11)受试前有体表难愈创面者。

1.2.3 病例脱落/剔除标准 (1)服药缺失 5 d 以上者;(2)自主退出试验者、失访者;(3)因任何原因导致试验资料严重缺失,影响疗效判定者;(4)发生Ⅳ级以上 ARs 者,或受试者由于不耐受 ARs 而要求终止者;(5)出现严重病情变化,经研判不宜继续治疗者;(6)撤回知情同意者。

1.3 一般资料 共纳入 2019 年 8 月至 2022 年 3 月上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、上海中医药大学附属龙华医院、上海第九人民医院收治的符合标准的进展期胃癌患者 64 例,按照随机数字表法平均分为试验组与对照组。试验组、对照组各失访 2 例,最终完成试验者 60 例。试验组男 18 例,女 12 例;年龄 69.00(62.75,72.25)岁;Ⅲ期 1 例,Ⅳ期 29 例。对照组男 24 例,女 6 例;年龄 64.50(57.00,72.25)岁;Ⅲ期 6 例,Ⅳ期 24 例。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。本研究经上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会批准(编号:2019-022-01)。

1.4 治疗方法 参考化疗疗程设计方案,设定以21 d作为1个疗程,共观察两个疗程(共42 d)。

1.4.1 对照组 给予甲磺酸阿帕替尼,商品名:艾坦,生产厂家:江苏恒瑞医药股份公司,国药准字H20140103,规格:每片0.25 g,每次两片,每天1次,口服。

1.4.2 试验组 在对照组治疗基础上给予藿苏养胃口服液,生产厂家:上海宝龙药业有限公司,批号:1805001-12001;规格:每支30 mL,每盒10支。每次1支,每天两次,口服。

1.5 观察指标

1.5.1 不良反应发生率 疗程结束后,根据抗癌药物常见不良反应分级标准(4.0版)^[15],记录试验期间所发生的ARs,计算发生率。

1.5.2 不良反应分级 参考抗癌药物常见不良反应分级标准(4.0版)^[15]记录、评定,计算不良反应发生级别率和基础疾病加重率。

1.5.3 Karnofsky 评分 Karnofsky 评分标准按照0~100分评分,得分越高表示健康状况越好。

1.5.4 中医证候积分 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》的中医证候分级量化标准,采用计分法评定患者的中医证候,根据无、轻、中、重分别计分为0分、1分、2分、3分,进行统计分析。

1.5.5 生存质量 采用EORTC QOL-C30(V3.0中文版)量表^[16],分别评价患者治疗前后生存质量。该量表涵盖躯体、角色、认知、情绪和社会功能共5个功能领域,疲劳、疼痛、恶心呕吐3个症状领域,1个总体健康状况/生命质量领域和6个单一领域条目。记录得分后,计算得分粗分(raw score,RS)=(Q1+Q2+⋯+Qn)/n,纳入得分全距R,进行线性转化,获得标准化得分(stanford score,SS):功能领

域SS=[1-(RS-1)/R]×100;症状领域和总体健康领域:SS=(RS-1)/R×100。最后进行各领域内的得分评价分析。功能领域、症状领域得分越高,提示生存质量越差;总体健康状态领域得分越高,提示生存质量越好。

1.5.6 客观疗效评价 根据RECIST 1.1标准^[17],分别记录治疗前后实体肿瘤组织最大截面的长、短径,评价客观疗效。(1)客观缓解率(objective response rate,ORR):指肿瘤缩小达到完全缓解(completely response,CR)和部分缓解(partial response,PR)级别的病例数量总和占病例总数的百分比。(2)疾病控制率(disease control rate,DCR):指肿瘤缩小达到CR、PR、稳定(stable disease,SD)的病例数量总和占病例总数的百分比。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件分析数据,符合正态分布且方差齐者计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;不符合正态分布或方差不齐者,数据以M(Q₂₅,Q₇₅)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。P<0.05为差异有统计学意义。

本研究所采用的分析数据集为全分析集,以安全性分析集作为本研究安全性分析的主要人群;以意向性分析作为本研究疗效分析的主要人群,符合方案集为本研究疗效分析的次要人群。

2 结果

2.1 两组患者不良反应发生率、发生级别和基础疾病加重率比较 试验组ARs发生率为66.67%,对照组ARs发生率为90.00%,试验组低于对照组(P<0.05);试验组最高级别ARs发生率显著低于对照组(P<0.01);Ⅲ、Ⅳ级不良反应发生率分别为3.33%、13.33%(P>0.05),见表1。

表1 两组患者ARs总发生率和最高发生级别ARs发生率比较 (%)

组别	n	ARs 总发生率	χ^2 检验		最高级别 ARs 发生率				秩和检验	
			χ^2 值	P 值	I 级	II 级	III 级	IV 级	Z 值	P 值
对照组	30	90.00			30.00	46.67	6.67	6.67		
试验组	30	66.67	4.812	0.028	53.33	10.00	3.33	0.00	-3.396	<0.01

主要ARs为:高血压、蛋白尿、手足综合征、疲劳。试验组高血压、蛋白尿、手足综合征的发生率均低于对照组(P<0.05),疲劳的发生率显著低于对照组(P<0.01),见表2。

在原有基础疾病患者中,治疗后基础疾病加重者共4例,试验组、对照组各2例(发生1级高血压

者,试验组2例、对照组2例,其中对照组1例患者并发1级肾功能不全)。比较治疗期间因ARs所致的减量率、停药率,试验组分别为3.33%、0.00%,对照组分别为10.00%、6.67%,试验组低于对照组,但差异无统计学意义(P>0.05)。

表 2 两组患者 ARs 发生率和发生级别率比较 (%)

ARs	对照组					试验组				
	I 级	II 级	III 级	IV 级	发生率	I 级	II 级	III 级	IV 级	发生率
高血压	36.67	0.00	0.00	3.33	40.00	16.67	0.00	0.00	0.00	16.67▲
蛋白尿	36.67	0.00	3.33	0.00	40.00	16.67	0.00	0.00	0.00	16.67▲
手足综合征	20.00	13.33	3.33	0.00	36.67	13.33	0.00	0.00	0.00	13.33▲
疲劳	36.67	20.00	3.33	0.00	60.00	20.00	0.00	0.00	0.00	20.00▲▲
腹泻	16.67	6.67	0.00	0.00	23.33	13.33	0.00	0.00	0.00	13.33
肾功能不全	10.00	23.33	0.00	3.33	36.67	10.00	3.33	3.33	0.00	16.67
骨髓抑制	43.33	13.33	0.00	0.00	56.67	36.67	10.00	0.00	0.00	46.67
消化道出血	3.33	0.00	0.00	0.00	3.33	3.33	0.00	0.00	0.00	3.33

注:与对照组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$

2.2 两组患者治疗前后 Karnofsky 评分比较 治疗后,对照组 Karnofsky 评分显著低于治疗前 ($P<0.01$);试验组 Karnofsky 评分高于同期对照组 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 Karnofsky 评分比较 [$M(Q_{25},Q_{75})$,分]

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	30	70(70,80)	70(50,80)△△
试验组	30	80(60,80)	80(60,80)▲

注:与对照组同期比较,▲ $P<0.05$;与本组治疗前比较,△△ $P<0.01$

2.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗后,对照组中医证候积分显著升高 ($P<0.01$);试验组低于同期对照组 ($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后中医证候积分比较 [$M(Q_{25},Q_{75})$,分]

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
对照组	30	9.00(5.75,10.25)	12.50(7.00,21.25)△△
试验组	30	6.50(4.00,12.25)	7.00(4.75,15.25)▲

注:与对照组同期比较,▲ $P<0.05$;与本组治疗前比较,△△ $P<0.01$

2.4 两组患者治疗前后生存质量评分比较 将两

组生存质量评价量表得分进行线性转化,获得标准化得分,进行各领域的得分评价分析。

2.4.1 两组患者治疗前后功能领域评分比较 治疗后,对照组躯体功能、角色功能评分显著下降 ($P<0.01$);治疗后组间比较,试验组躯体功能评分高于对照组 ($P<0.05$),见表 5。

2.4.2 两组患者治疗前后症状领域评分比较 治疗后,对照组恶心呕吐领域评分显著升高 ($P<0.05$),疲劳领域评分显著增升 ($P<0.01$);试验组疲劳领域评分低于同期对照组 ($P<0.05$),见表 5。

2.4.3 两组患者治疗前后单一领域评分比较 治疗后,对照组食欲丧失领域评分升高 ($P<0.05$),腹泻领域评分显著升高 ($P<0.01$);试验组腹泻领域评分升高 ($P<0.05$);试验组食欲丧失领域评分低于同期对照组 ($P<0.05$),见表 5。

2.4.4 两组患者治疗前后总健康状况评分比较 治疗后,对照组总体健康状况评分显著降低 ($P<0.01$);治疗后组间比较,试验组总体健康状况评分高于同期对照组 ($P<0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后生存质量评分比较 [$M(Q_{25},Q_{75})$,分]

项目	对照组 (<i>n</i> = 30)		试验组 (<i>n</i> = 30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
躯体功能	86.67(80.00,93.33)	80.00(41.67,93.33)△▲	86.67(71.67,100.00)	86.67(56.67,100.00)
角色功能	100.00(95.83,100.00)	100.00(66.67,100.00)△△	66.67(66.67,100.00)	66.67(66.67,100.00)
情绪功能	100.00(91.67,100.00)	100.00(89.58,100.00)	83.33(83.33,100.00)	89.58(89.58,100.00)
认知功能	100.00(100.00,100.00)	100.00(100.00,100.00)	100.00(100.00,100.00)	100.00(100.00,100.00)
社会功能	100.00(100.00,100.00)	100.00(100.00,100.00)	100.00(100.00,100.00)	100.00(100.00,100.00)
疼痛	16.67(0.00,16.67)	16.67(0.00,20.83)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,16.67)
疲劳	22.22(11.11,33.33)	44.44(19.44,77.78)△△▲	22.22(8.33,33.33)	22.22(0.00,47.22)
恶心呕吐	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,16.67)△▲	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)
气促	0.00(0.00,8.33)	0.00(0.00,8.33)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)
失眠	0.00(0.00,33.33)	0.00(0.00,33.33)	0.00(0.00,33.33)	0.00(0.00,8.33)
食欲差	33.33(33.33,33.33)	66.67(25.00,100.00)△▲	33.33(0.00,66.67)	33.33(0.00,41.67)
便秘	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)
腹泻	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,33.33)△	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,33.33)△
经济困难	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,0.00)	0.00(0.00,8.33)	0.00(0.00,0.00)
总体健康状况	66.67(66.67,66.67)	58.33(33.33,66.67)△△▲	66.67(64.58,83.33)	66.67(50.00,83.33)

注:与试验组同期比较,▲ $P<0.05$;与本组治疗前比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$

2.5 两组患者客观疗效比较 试验组的 ORR、DCR 均高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表6。

表6 两组患者客观疗效比较 (%)							
组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	27	0.00	3.70	66.67	29.63	3.70	70.37
试验组	27	0.00	7.41	74.07	16.67	7.41	81.48

3 讨论

进展期胃癌患者的5年生存率不足30%^[18]。对于不可切除胃癌患者,拮抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路靶向治疗是可选择的治疗方法之一。甲磺酸阿帕替尼是我国自主研发的一种小分子血管内皮生长因子受体抑制剂(vascular endothelial growth factor inhibitor, VEGFRi),该药可高度选择性地竞争细胞内 VEGFR-2 的三磷酸腺苷结合位点,抑制肿瘤组织新生血管形成,从而抑制肿瘤组织生长,已获批用于胃癌接受规范二线治疗失败的三线及以上治疗,但标准剂量用药可引起高血压(40.7%)、疲劳(31.9%)、手足综合征(19.3%)、蛋白尿(14.8%)等^[4] ARs。手足综合征、疲劳的发生风险与 VEGFRi 的累积剂量相关^[19-20]。有研究认为,上述 ARs 的发生提示药物疗效良好^[21],但存在争议。

中医分析胃癌病因及 VEGFRi 诱发 ARs 的病机,认为“脾胃虚弱,浊毒蕴结”为贯穿胃癌始终的病机^[22],“虚”为肿瘤进展和复发转移的根本^[5,23-24]。用药相关 ARs 被称为“药毒”,脾胃亏虚是药毒致病的关键^[25],同时抗肿瘤药物多有中伤脾土之过^[5]。藿苏养胃口服液具有健脾安中、解毒散结的功效,契合胃癌病机。该方君以黄芪、白术、党参,健脾养胃、温中益气;臣以黄连化湿热邪气,乌梅生津敛液,大枣健脾养血,甘草益气和中,生姜降逆散寒,功在化寒热浊气,益阳明太阴;佐以藿香梗、紫苏梗醒脾和胃,加枳壳、佛手、白豆蔻宽中化滞、调畅气机,助中气枢转、补而不壅;使以生地黄、当归行气活血,川芎、莪术、牡丹皮散瘀通络,蒲公英、天花粉清热解毒,枸杞子养阴生津。诸药合用,具有实脾胃而防药毒之功。

现代研究初步验证了本药治疗胃癌并降低 ARs

的作用。赵堃鹏等^[26]发现,本方可显著改变7个调控胃癌发生进展的靶点的基因表达水平、调控影响胃癌细胞生长的生物信息通路,其中包含 VEGF 信号通路。有研究表明,藿苏养胃口服液通过调节哺乳动物细胞色素 P450 酶的药物代谢周期,延长阿帕替尼的代谢半衰期7.4倍^[27],提示本方可提高阿帕替尼的血药浓度稳定性,延长药物作用时间,降低治疗过程中的 ARs 发生率,从而提高该药临床疗效的协同作用。

本研究所纳入的患者均为经二线及以上标准治疗失败的进展期胃癌患者,一般状况较差,对于抗肿瘤联合用药的耐受性减退,因此,本研究选用单药阿帕替尼。本研究结果显示,试验组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$),不良反应发生级别显著低于对照组($P < 0.01$);试验组的 Karnofsky 评分高于对照组,中医证候积分低于对照组($P < 0.05$);EORTC QLQ-C30 量表评分显示,试验组的躯体功能、恶心呕吐、食欲丧失评分均优于对照组($P < 0.05$),总体健康状况、疲劳评分显著优于对照组($P < 0.01$)。结果表明,藿苏养胃口服液可显著降低阿帕替尼相关 ARs,提高患者生活质量,且两组疾病控制率无显著差异,体现了本药拮抗药毒的治疗优势。

有研究显示,原有心血管、肾脏等基础病史者服用阿帕替尼期间发生相应 ARs 的频率和最高发生级别均高于无相应病史者^[4]。结合本药防治药毒的临床疗效,未来拟以具有基础病史的进展期胃癌患者为目标人群,通过临床试验进一步分析本药干预用药期间 ARs 的优势。同时,考虑到本试验干预周期较短,未来拟增加疗程,进一步分析该用药方案对进展期胃癌患者的平均总生存期、平均无进展生存期、客观疗效的影响,深化疗效研究,同时加深对本方基础作用机制的探索,为进展期胃癌的中西医结合治疗提供安全有效的用药方案。

参考文献:

[1] 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.
CAO M M, LI H, SUN D Q, et al. Epidemiological trend analysis of gastric cancer in China from 2000 to 2019[J]. Chin J Dig Surg, 2021, 20(1):102-109.

[2]郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
ZHENG R S,SUN K X,ZHANG S W,et al. Report of cancer epidemiology in China,2015[J]. Chin J Oncol,2019,41(1):19-28.

[3]ZHANG J L,ZOU S H,LUO R,et al. Proposal of a novel stage grouping of the Eighth Edition of American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Gastric Cancer: results from a retrospective study of 30 years clinical data from a single institute in China[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2020,14(1):55-64.

[4]WANG X,ZHANG R X,DU N,et al. An open label, multicenter, noninterventional study of apatinib in advanced gastric cancer patients (AHEAD - G202) [J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12: 1758835920905424.

[5]李杰,朱广辉. 五观辨治 - 构建中医药防治肿瘤新体系[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(13):225-232.
LI J,ZHU G H. Five views on differentiation and treatment - building new system of traditional Chinese medicine treatment of tumors[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae,2022,28(13):225-232.

[6]裴育莹. 抗癌药物所致手足综合征的中医分型及其相关因素分析[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
PEI Y Y. Analysis of TCM classification and related factors of hand - foot syndrome caused by anticancer drugs[D]. Beijing:Beijing University of Chinese Medicine,2019.

[7]冯磊,宋军. 路志正教授治疗恶性肿瘤经验撷菁[J]. 世界中西医结合杂志,2007,2(4):193-195.
FENG L,SONG J. Professor Lu Zhizheng's experience in treating malignant tumors[J]. World J Integr Tradit West Med,2007,2(4):193-195.

[8]李佃贵. 中医浊毒论[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:162.
LI D G. Turbid Toxin Theory in Traditional Chinese Medicine[M]. Beijing:people's Health Publishing House,2016:1662.

[9]韩宁,朱生樑,程艳梅. 藿苏养胃口服液治疗气阴不足型慢性萎缩性胃炎的临床疗效评价[J]. 上海中医药大学学报,2013,27(6):27-30.
HAN N,ZHU S L,CHENG Y M. Clinical effects of "huosu Yangwei oral liquid" on chronic atrophic gastritis of qi and Yin deficiency pattern[J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai,2013,27(6):27-30.

[10]程传奇. 从病理组织学改变观察藿苏养胃口服液治疗萎缩性胃炎的疗效[D]. 上海:上海中医药大学,2019.
CHENG C Q. Observation on the therapeutic effect of Huosu Yangwei oral liquid on atrophic gastritis from the pathological changes [D]. Shanghai:Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,2019.

[11]叶悟,方盛泉,杨旭明,等. 藿苏养胃口服液对胃癌前病变患者血清胃蛋白酶原影响的临床观察[J]. 上海中医药杂志,2015,49(5):41-44.
YE W,FANG S Q,YANG X M,et al. Clinical observation of Huosu Yangwei Syrup on serum pepsinogen of the patients with precancerous lesions of gastric cancer[J]. Shanghai J Tradit Chin Med,2015,49(5):41-44.

[12]朱俊燃,方盛泉,陈启龙,等. 藿苏养胃口服液联合 SOX 方案治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 上海中医药杂志,2021,55(4):50-54.
ZHU J R,FANG S Q,CHEN Q L,et al. Clinical observation of Huosu Yangwei Syrup combined with SOX chemotherapy regimen in treating advanced gastric cancer[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2021,55(4):50-54.

[13]国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144.
National Health Commission of the People's Republic of China. Diagnostic and therapeutic criteria for gastric cancer (2018 edition) [J]. Chin J Dig Med Imageology Electron Ed,2019,9(3):118-144.

[14]唐磊. 从 UICC/AJCC 第 8 版 TNM 分期看胃癌影像学 T 分期的发展方向[J]. 中华胃肠外科杂志,2017,20(7):735-739.
TANG L. A perception of the development trend of radiological T staging in gastric cancer through UICC/AJCC 8th edition[J]. Chin J Gastrointest Surg,2017,20(7):735-739.

[15]U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4. 0 [OL]. [2009-05-8]. https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.

[16]万崇华,陈明清,张灿珍,等. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ - C30 中文版评介[J]. 实用肿瘤杂志,2005,20(4):353-355.
WAN C H,CHEN M Q,ZHANG C Z,et al. Evaluation of Chinese version of EORTC QLQ - C30,a quality of life scale for cancer patients[J]. J Pract Oncol,2005,20(4):353-355.

[17]WATANABE H,OKADA M,KAJI Y,et al. New response evaluation criteria in solid tumours - revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Gan to Kagaku Ryoho,2009,36(13):2495-2501.

[18]KATAI H,ISHIKAWA T,AKAZAWA K,et al. Five - year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100,000 patients from the nationwide registry of the Japanese Gastric Cancer Association (2001 - 2007) [J]. Gastric Cancer,2018,21(1):144-154.

[19]XIA H,ZHOU C,LUO Z X,et al. Apatinib - induced hand - foot skin reaction in Chinese patients with liver cancer[J]. Front Oncol, 2021,11:624369.

[20]LI J,GU J. Fatigue associated with newly approved vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer pa-

tients;an up – to – date meta – analysis[J]. Int J Clin Oncol,2017,22(5):807 – 816.

[21]HORSLEY L,MARTI K,JAYSON G C. Is the toxicity of anti – angiogenic drugs predictive of outcome? A review of hypertension and proteinuria as biomarkers of response to anti – angiogenic therapy[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol,2012,8(3):283 – 293.

[22]王杰,赵润元,杜艳茹. 李佃贵教授治疗胃癌经验[J]. 时珍国医国药,2018,29(10):2505 – 2506.

WANG J,ZHAO R Y,DU Y R. Professor Li Diangui’s experience in treating gastric cancer[J]. Lishizhen Med Mater Med Res,2018,29(10):2505 – 2506.

[23]谢璐帆,朱星瑜,蔡艳阳,等. 沈敏鹤主任运用六复理论论治肿瘤复发转移经验介绍[J]. 新中医,2016,48(8):230 – 232.

XIE L F,ZHU X Y,CAI Y Y,et al. Director Shen Minhe’s experience in treating tumor recurrence and metastasis with six complex theories[J]. New Chin Med,2016,48(8):230 – 232.

[24]李和根. 刘嘉湘治疗胃癌经验述要[J]. 辽宁中医杂志,2005,32(7):642.

LI H G. Liu Jiaxiang’s experience in treating gastric cancer[J]. Liaoning J Tradit Chin Med,2005,32(7):642.

[25]张萍,汪龙德,刘俊宏,等. 恶性肿瘤化疗后消化道反应的中西医发生机制及治疗进展[J]. 医学综述,2021,27(23):4640 – 4644.

ZHANG P,WANG L D,LIU J H,et al. Research progress in mechanism and treatment of gastrointestinal reactions after chemotherapy for malignant tumor[J]. Med Recapitul,2021,27(23):4640 – 4644.

[26]赵堃鹏,张惠惺,张彩云,等. 藿苏养胃口服液治疗胃癌的作用机制研究[J]. 上海中医药大学学报,2021,35(1):112 – 120.

ZHAO K P,ZHANG H X,ZHANG C Y,et al. Mechanisms of Huosu Yangwei Oral Liquid in treatment of gastric cancer[J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med,2021,35(1):112 – 120.

[27]FANG S Q,HUANG J,ZHANG F,et al. Pharmacokinetic interaction between a Chinese herbal formula Huosu Yangwei oral liquid and apatinib in vitro and in vivo[J]. J Pharm Pharmacol,2020,72(7):979 – 989.

FANG S Q,HUANG J,ZHANG F,et al. Pharmacokinetic interaction between a Chinese herbal formula Huosu Yangwei oral liquid and apatinib in vitro and in vivo[J]. J Pharm Pharmacol,2020,72(7):979 – 989.

收稿日期:2023 – 01 – 12

作者简介:周宇轩(1996 –),女,广西南宁人,医学硕士,研究方向:中西医结合诊治消化内科疾病及消化道肿瘤。

通信作者:王宏伟(1978 –),男,主治医师,研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病临床和实验研究。E – mail:wangjian20070124@163.com

编辑:秦小川