

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2016 年 2 月 18 日 第 24 卷 第 5 期 (Volume 24 Number 5)



5/2016

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘 (Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘 (EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志 (Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

目次

2016年2月18日 第24卷 第5期 (总第517期)

述评

- 657 胰十二指肠切除术中血管损伤的原因及防治措施
管小青, 郑向欣, 吴骥, 顾书成, 吴际生
- 664 肠道乳糖酶在小儿腹泻诊疗中的意义
邓艳玲, 舒兰, 刘又嘉, 谭周进

基础研究

- 670 人参皂苷Rg3联合索拉非尼对裸鼠肝癌移植瘤生长和血管生成的调控作用
郑侠, 高舒, 华海清, 杨爱珍, 秦叔逵
- 678 肠道碱性磷酸酶对结肠炎小鼠Muc2、Stat4及P-Stat4表达的影响
马娜, 赵美华, 李林静, 李展, 周力为, 冯百岁

临床研究

- 686 上皮细胞间质化预测胰腺癌预后的价值
马睿锐, 贡海兵, 龚健, 徐彬

文献综述

- 692 非酒精性脂肪肝机制及其与慢性应激相关性的研究进展
穆杰, 王庆国, 王雪茜, 程发峰, 李长香, 连雅君
- 699 原发性胆汁性肝硬化与天然免疫的研究进展
韦进香, 唐映梅
- 706 食物主要成分与动物肠道微生物组成及其代谢的关系
刘艺端, 余凯凡, 朱伟云
- 714 精准放射治疗技术在直肠癌的临床应用
赵文斌, 丘敏敏, 文碧秀
- 722 消化道癌脂类、氨基酸类及糖类代谢的分析及机制
杨方秀, 汪玉馨, 陆益红, 杨冬芝, 汤道权, 樊夏雷

研究快报

- 731 胶原纤维在小鼠酒精性肝损伤过程中的表达变化
姜雅坤, 李三强, 卢华杰, 尚付梅, 李倩倩, 侯松林, 白晓洁, 潘勇阳

- 737 肝癌细胞外泌体的分离与鉴定

陈加贵, 邓敬桓, 何敏

临床经验

- 744 腹腔镜治疗食管裂孔疝术后吞咽困难的比较

赵凯, 李朝霞, 陈震, 孙向宇

- 749 食管胃前壁吻合联合幽门成形在早期贲门癌术中的临床体会

聂蓬, 马海涛, 王吉红, 苏发德

- 754 幽门螺杆菌感染对血清及胃组织核组蛋白2/nesfatin-1表达的影响

张帅庆, 田宇彬, 孙桂荣, 丁雪丽, 宋文, 刘思良

- 759 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后

王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞

- 765 上消化道黏膜下肿瘤的诊治和随访

常琳琳, 张开光, 张明黎, 宋继中, 王业涛, 王巧民, 解丽, 吴正祥

- 775 非酒精性脂肪肝炎患者Hcy水平与C-IMT预测心血管病风险的相关性

王仁萍, 郭佳佳, 王伟, 刘洁, 张媛媛

- 782 肝脏Wilson病的临床病理特征

延永琴, 郑智勇, 曾德华, 刘庆宏, 朱育连, 郑巧灵, 曲利娟

- 790 失代偿期肝硬化患者SAAG、PA、PTA水平与肝功能分期及预后的关系

黄雪, 刘传苗, 赵守松, 赵久法, 高春明, 徐葵花

- 796 内镜治疗与药物治疗黏附血凝块的消化性溃疡出血的疗效对比

吴汉周, 袁海峰, 黄适, 雷力民, 赖远全

- 801 早期结直肠癌局部切除与根治性术后生存比较

曹益晟, 葛海燕

- 808 依据药物敏感试验根除幽门螺杆菌的临床疗效随访

韩丰, 冀子中, 金夏, 万里, 蔡陈效, 陈一鹏, 陈红亚, 陈敏芳, 杨宁敏

- 815 针灸治疗1330例单纯性肥胖病并发高脂血症的疗效

王鸣, 刘志成, 徐斌

病例报告

- 821 以间断发热伴发育迟缓为首表现的儿童克罗恩病1例报告及文献复习

张阳, 李伟华, 吕宜光

附录

I-V 《世界华人消化杂志》投稿须知

I 2016年国内国际会议预告

志谢

I-II 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 705 《世界华人消化杂志》外文字符标准
721 《世界华人消化杂志》参考文献要求
743 《世界华人消化杂志》修回稿须知
753 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
764 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
781 《世界华人消化杂志》栏目设置
789 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
795 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 管小青, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 223800, 江苏省宿迁市宿城区黄河南路138号, 南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院(徐州医科大学附属宿迁医院)普通外科. 江苏省重点学科带头人, 主攻胃肠外科疾病的诊治, 且颇有建树. 2006年以来, 获得江苏省科技厅自然科学基金课题、江苏省卫生厅资助课题、宿迁市科技局社会发展支撑课题共6项; 共在中华级、国家级及省级专业杂志上发表论文100余篇; 获得江苏省新技术引进奖一等奖1项、二等奖1项, 江苏省宿迁市人民政府科技进步奖一、二、三等奖12项, 江苏省有突出贡献中青年专家.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 都珍珍, 闫晋利; 组版编辑 都珍珍; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 于明茜; 形式规范审核编辑部主任 郭鹏; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2016-02-18

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑部

郭鹏, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号,

远洋国际中心D座903室

电话: 010-59080035

手机: 13901166126

传真: 010-85381893

E-mail: wcjd@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

8226 Regency Drive, Pleasanton,

CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

制作

北京百世登生物医学科技有限公司

100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

Contents

Volume 24 Number 5 February 18, 2016

EDITORIAL

- 657 Reasons and preventive measures for vascular damage in pancreaticoduodenectomy

Guan XQ, Zheng XX, Wu J, Gu SC, Wu JS

- 664 Signification of intestinal lactase in diagnosis and treatment of infantile diarrhea

Deng YL, Shu L, Liu YJ, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 670 Effect of ginsenoside Rg3 combined with sorafenib in inhibiting tumor growth and neovascularization in nude mice with *in situ* transplanted human hepatocellular carcinoma

Zheng X, Gao S, Hua HQ, Yang AZ, Qin SK

- 678 Effect of intestinal alkaline phosphatase on expression of Muc2, Stat4 and P-Stat4 in colitis in mice

Ma N, Zhao MH, Li LJ, Li Z, Zhou LW, Feng BS

CLINICAL RESEARCH

- 686 Relationship between epithelial to mesenchymal transition and prognosis in pancreatic cancer

Ma RR, Gong HB, Gong J, Xu B

REVIEW

- 692 Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease and its correlation with chronic stress

Mu J, Wang QG, Wang XQ, Cheng FF, Li CX, Lian YJ

- 699 Primary biliary cirrhosis and natural immunity

Wei JX, Tang YM

- 706 Impact of macronutrients on gut microbiota

Liu YD, Yu KF, Zhu WY

- 714 Clinical application of precise radiotherapy in rectal cancer

Zhao WB, Qiu MM, Wen BX

- 722 Metabolic analysis and mechanism of lipids, amino acids and carbohydrates in gastrointestinal cancer

Yang FX, Wang YX, Lu YH, Yang DZ, Tang DQ, Fan XL

RAPID COMMUNICATION

- 731 Changes of collagen fibers in development of alcoholic liver injury

Jiang YK, Li SQ, Lu HJ, Shang FM, Li QQ, Hou SL, Bai XJ, Pan YY

- 737 Isolation and identification of exosomes of hepatocellular carcinoma cells

Chen JG, Deng JH, He M

CLINICAL PRACTICE

- 744 Comparison of dysphagia incidence after laparoscopic Nissen and Toupet fundoplication for hiatal hernia repair

Zhao K, Li ZX, Chen Z, Sun XY

- 749 Esophagogastric anterior wall anastomosis combined with pyloroplasty after surgery for early cardia cancer

Nie P, Ma HT, Wang JH, Su FD

- 754 Impact of *Helicobacter pylori* infection on serum and gastric tissue nucleobindin 2/nesfatin-1 levels

Zhang SQ, Tian ZB, Sun GR, Ding XL, Song W, Liu SL

- 759 Clinical efficacy of Apatinib in treatment of advanced gastric cancer

Wang B, Song LJ, Niu PY, Li WL, Liu QC, Fan QX

- 765 Therapy and follow-up of upper gastrointestinal subepithelial lesions

Chang LL, Zhang KG, Zhang ML, Song JZ, Wang YT, Wang QM, Xie L, Wu ZX

- 775 Correlation between homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in patients with nonalcoholic steatohepatitis

Wang RP, Guo JJ, Wang W, Liu J, Zhang YY

- 782 Clinicopathologic features of Wilson disease of the liver

Yan YQ, Zheng ZY, Zeng DH, Liu QH, Zhu YL, Zheng QL, Qu LJ

- 790 Relationship between levels of serum-ascites albumin gradient, serum prealbumin and prothrombin activity and grade of liver function and prognosis in patients with decompensated liver cirrhosis

Huang X, Liu CM, Zhao SS, Zhao JF, Gao CM, Xu KH

- 796 Efficacy of endoscopic therapy vs drug therapy in peptic ulcer bleeding with an adherent blood clot

Wu HZ, Yuan HF, Huang S, Lei LM, Lai YQ

- 801 Survival after local excision or radical resection for early-stage colorectal cancer

Cao YS, Ge HY

- 808 Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* treatment: A follow-up study on clinical effects

Han F, Ji ZZ, Jin X, Wan L, Cai CX, Chen YP, Chen HY, Chen MF, Yang NM

- 815 Efficacy of acupuncture for simple obesity complicated with hyperlipidaemia: Analysis of 1330 cases

Wang M, Liu ZC, Xu B

CASE REPORT

- 821 Intermittent fever and developmental retardation as initial manifestations in a pediatric Crohn's disease patient: A case report and literature review

Zhang Y, Li WH, Lv YG

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 24 Number 5 February 18, 2016

APPENDIX

I – V Instructions to authors
I Calendar of meetings and events in 2016

ACKNOWLEDGMENT

I – II Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Xiao-Qing Guan, Chief Physician, Department of General Surgery, Suqian People's Hospital of Nanjing Drum-tower Hospital Group (Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University), 138 Huanghe South Road, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Zhen-Zhen Du, Jin-Li Yan* Electronic Editor: *Zhen-Zhen Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Ming-Xi Yu* Proof Editor: *Peng Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 18, 2016

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL OFFICE

Peng Guo, Director

World Chinese Journal of Digestology

Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-59080035 13901166126

Fax: +86-10-85381893

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
8226 Regency Drive, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center,

No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at www.wjgnet.com/1009-3079/tgxz.asp. If you do not have web access, please contact the editorial office.

阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后

王 博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞

王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞, 郑州大学第一附属医院肿瘤内科 河南省郑州市 450000

王博, 在读硕士, 主要从事恶性肿瘤的综合治疗研究.

作者贡献分布: 本课题由王博、樊青霞及宋丽杰设计; 王博与牛鹏云收集数据; 李晚露与刘清存审核数据; 论文与修改由王博、宋丽杰及樊青霞完成.

通讯作者: 樊青霞, 主任医师, 博士生导师, 450000, 河南省郑州市建设东路1号, 郑州大学第一附属医院肿瘤内科. fxq2243@126.com
电话: 0371-66295532

收稿日期: 2015-11-29

修回日期: 2015-12-28

接受日期: 2016-01-06

在线出版日期: 2016-02-18

Clinical efficacy of Apatinib in treatment of advanced gastric cancer

Bo Wang, Li-Jie Song, Peng-Yun Niu, Wan-Lu Li, Qing-Cun Liu, Qing-Xia Fan

Bo Wang, Li-Jie Song, Peng-Yun Niu, Wan-Lu Li, Qing-Cun Liu, Qing-Xia Fan, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China

Correspondence to: Qing-Xia Fan, Chief Physician, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, 1 Jianshe East Road, Zhengzhou 450000, He'nan Province, China. fxq2243@126.com

Received: 2015-11-29

Revised: 2015-12-28

Accepted: 2016-01-06

Published online: 2016-02-18

Abstract

AIM: To evaluate the efficacy and safety of Apatinib in advanced gastric cancer patients

after failure of second-line or beyond treatment.

METHODS: From October 2014 to August 2015, 60 patients with pathologically confirmed advanced gastric cancer who failed second line or beyond treatment were enrolled in the study. All the patients were given Apatinib 850 mg/d orally until disease progression. Clinical efficacy and adverse reactions were observed. Kaplan-Meier method was used for survival analysis.

RESULTS: According to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) standard, all the patients can be evaluated for therapeutic effects. Complete response (CR) rate was 0% (0/60), partial response (PR) rate was 3.33% (2/60), stable disease (SD) rate 38.33% (23/60), and progressive disease (PD) rate 58.33% (35/60). The objective response rate (CR + PR) and the disease control rate (CR + PR + SD) were 3.33% and 38.33% (23/60), respectively. The median progression-free survival time was 3.76 mo. Patients with α -fetoprotein (AFP) positive gastric cancer had the higher disease control rate and better survival compared to the AFP negative patients. Main adverse reactions were hypertension and bone marrow suppression.

CONCLUSION: Administration of Apatinib in advanced gastric cancer patients after failure of second-line or beyond treatment is still beneficial in terms of higher disease control rate and better survival, and adverse reactions are tolerable.

背景资料

抗血管生成靶向药物贝伐珠单抗治疗晚期胃癌一线失守, 但国产新药阿帕替尼治疗晚期胃癌的疗效及预后的相关报道较少.

同行评议者

邱江峰, 主任医师, 上海交通大学医学院附属仁济医院胃肠外科

■ 研发前沿

探索阿帕替尼治疗胃癌更加明确的受益人群以及是否联合化疗, 联合什么化疗方案等问题需要进一步探讨。

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Apatinib; Advanced gastric cancer; Clinical efficacy

Wang B, Song LJ, Niu PY, Li WL, Liu QC, Fan QX. Clinical efficacy of Apatinib in treatment of advanced gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(5): 759-764 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/759.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i5.759>

摘要

目的: 探讨阿帕替尼用于二线及二线上治疗失败的晚期胃癌患者的临床疗效分析及预后因素研究。

方法: 研究对象为2014-10/2015-08曾接受过二线及二线上治疗失败的60例晚期胃癌患者, 均经病理确诊。给予阿帕替尼口服850 mg/d, 直至疾病进展, 观察临床疗效及不良反应发生情况。应用Kaplan-Meier法进行生存分析。

结果: 根据实体瘤的疗效评定标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)全部可评价疗效。其中完全缓解(complete response, CR)占0%(0/60), 部分缓解(partial response, PR)占3.33%(2/60), 疾病稳定(stable disease, SD)占38.33%(23/60), 疾病进展(progressive disease, PD)占58.33%(35/60)。客观缓解率(CR+PR)为3.33%, 疾病控制率(CR+PR+SD)为38.33%(23/60)。中位无进展生存期为3.76 mo。甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)阳性胃癌患者的疾病控制以及生存受益优于AFP阴性患者。高血压、骨髓抑制是影响阿帕替尼治疗的最主要的不良反应。

结论: 阿帕替尼治疗二线及二线上治疗失败的晚期胃癌仍有较好的疾病控制及生存获益, 不良反应可控制, 值得临床上广泛应用。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 阿帕替尼; 晚期胃癌; 临床疗效

核心提示: 本文探讨阿帕替尼用于二线及二线上治疗失败的晚期胃癌患者的临床疗效及预后因素, 得出阿帕替尼治疗二线或二线上治

疗失败的晚期胃癌患者仍有较好的疾病控制及生存获益, 不良反应可控制, 且甲胎蛋白阳性患者是阿帕替尼治疗的获益人群。

王博, 宋丽杰, 牛鹏云, 李晚露, 刘清存, 樊青霞. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及预后. *世界华人消化杂志* 2016; 24(5): 759-764 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/759.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i5.759>

0 引言

胃癌在全球每年新增病例100万例, 70%以上在东南亚地区, 其中一半在中国。胃癌在我国恶性肿瘤中发病率占第2位, 死亡率占第3位。晚期胃癌的治疗仍是临床上的治疗难点之一。胃癌患者通常早期无特异性症状, 临床诊断时已达局部晚期或全身多处转移, 无手术指征, 通常采用以化疗为主的综合治疗, 以延长患者的生存期^[1]。但随着化疗周期的增加, 不良反应越容易出现^[2]。靶向治疗不良反应较化疗轻, 患者耐受性良好。目前关于胃癌的靶向治疗探索越来越多, 其中抗血管生成药物是研究热点之一。国外抗血管生成药物贝伐单抗通过AVAGAST III期临床研究结果令人失望, 而阿帕替尼作为我国研制成的作为小分子血管内皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂的新型靶向药物, 目前国内对其较深入的报道较少。本研究通过对2014-10/2015-08接受阿帕替尼用于治疗的二线及二线上治疗失败的60例晚期胃癌患者的临床资料进行回顾性分析, 探讨阿帕替尼的临床疗效、影响因素及不良反应。

1 材料和方法

1.1 材料 2014-10/2015-08郑州大学第一附属医院、河南省人民医院、河南省肿瘤医院等河南省三甲医院经细胞学和/或组织病理学确诊为胃癌的患者60例。纳入标准: 既往均接受二线及二线上治疗失败、疾病进展(progressive disease, PD)或者复发的患者, 年龄 ≥ 18 岁, 根据美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分0-2分, 预计生存期 ≥ 3 mo。临床分期均为IV期。根据RECIST实体瘤的疗效评定标准有可测量的靶病灶。排除靶病灶经过放疗的患者。阿帕替尼, 甲磺酸阿帕替

表 1 60例晚期胃癌患者的临床资料

项目	n	百分比(%)
性别		
男	34	56.7
女	26	43.3
年龄(岁)		
<65	17	28.3
≥65	43	71.7
ECOG评分		
0-1	55	91.7
2	5	8.3
肿瘤位置		
胃底部	8	13.3
胃体部	27	45.0
胃窦部	25	41.7
组织分化		
高分化	4	6.7
中分化	23	38.3
低分化	33	55.0
既往化疗		
二线	19	31.7
二线以上	41	68.3
血清甲胎蛋白		
正常	49	81.7
异常	11	18.3
转移部位		
肝脏	7	11.67
腹膜	14	23.33

尼片, 商品名: 艾坦, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H20140105; 规格: 425 mg×7片, 2板/盒。

1.2 方法

1.2.1 治疗: 每例患者均接受阿帕替尼: 850 mg, 每日1次, 餐后半小时口服, 每4 wk为1个周期, 直至PD或出现不可耐受的不良反应。当治疗过程中出现与阿帕替尼相关的III度或III度以上的不良反应时, 可暂停或减量阿帕替尼剂量为425 mg, 1片/d。

1.2.2 疗效观察: 开始服药4 wk后评价疗效, 以后每8 wk评价疗效1次。采用实体瘤的疗效评定标准^[3](Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)评价临床疗效, 分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD), 总缓解率(objective response, RR) = CR+PR; 疾病控制率(disease control rate, DCR) = CR+PR+SD。无进

展生存期(progression free survival, PFS): 服用阿帕替尼开始直至肿瘤进展、患者失访或死亡时间。生存期(overall survival time, OS): 从阿帕替尼治疗开始直至死亡或失访时间。不良反应评价按照世界卫生组织(World Health Organization, WHO)抗肿瘤药物不良反应评分标准进行评价, 共分为0-IV度。随访截止日期为2015-11。

统计学处理 所有数据均采用SPSS17.0统计学软件进行分析, 分类资料采用 χ^2 检验, 生存分析采用Kaplan-Meier法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析 共60例晚期胃癌患者, 年龄39-79岁, 平均56.7岁±2.8岁, 其中男性34例, 女性26例。病理组织学分型: 腺癌。分化程度: 高分化13例, 中分化24例, 低分化23例。既往均未接受手术治疗。血清学检查甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)增高11例, AFP正常49例。肝转移7例, 腹膜转移14例。资料分析如表1。

2.2 临床疗效

2.2.1 近期疗效: 60例患者均进行疗效评价, 其中CR占0%(0/60), PR占3.33%(2/60), SD占38.33%(23/60), PD占58.33%(35/60)。客观缓解率(CR+PR)为3.33%, 疾病控制率(CR+PR+SD)为41.67%。其中AFP阳性胃癌患者的疾病控制率为63.64%, 且与AFP阴性胃癌患者比较差异有统计学意义(63.64% vs 32.65%, P = 0.012<0.05)。

2.2.2 远期疗效及影响阿帕替尼疗效的因素: 本组患者的中位PFS为3.76 mo, 其生存曲线如图1。采用Kaplan-Meier法对可能影响阿帕替尼的疗效的单因素分析结果如表2, 结果显示AFP阳性胃癌患者的PFS与AFP阴性患者相比差异有统计学意义(2.9 mo vs 5.7 mo, P<0.05)。

2.3 不良反应 本组患者常见的不良反应有高血压、蛋白尿、骨髓抑制、手足综合征和腹泻。其中高血压发生率为41.67%(25/60), 3-4级5例, 占8.33%。蛋白尿发生率为26.67%(16/60), 3-4级2例, 占3.33%。白细胞减少发生率为46.67%(28/60), 均为1-2度。血小板减少发生率为31.67%(19/60), 3-4级3例, 占5.00%。贫血发生率为16.67%(10/60), 3-4级1例, 占1.67%。手

■ 创新亮点

本文通过对阿帕替尼治疗晚期胃癌患者的临床资料进行分析, 结果发现甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)阳性患者的疾病控制率以及生存受益优于AFP阴性患者。

应用要点

本文发现AFP阳性患者是阿帕替尼治疗晚期胃癌患者的受益人群,具有一定的临床参考意义。

表 2 影响无进展生存时间和总生存时间的单因素分析

因素	n	PFS			P值
		中位数	95%CI	P值	
年龄(岁)					0.163
<65	17	3.5	2.1-4.8		
≥65	43	3.8	2.8-4.9		
ECOG(分)					0.038
0-1	55	4.2	3.3-5.0		
2	5	2.2	1.6-2.9		
肿瘤位置					0.794
胃底	8	3.8	1.7-5.8		
胃体、胃窦	52	3.7	2.5-4.9		
组织分化					0.426
高分化	4	3.7	1.5-5.7		
中、低分化	56	3.9	2.8-4.8		
既往化疗					0.424
二线	19	3.7	2.5-4.8		
二线以上	41	4.0	3.0-5.0		
甲胎蛋白					0.040
正常	49	2.9	1.6-4.2		
异常	11	5.7	3.7-6.9		
肝脏					0.678
转移	7	2.8	2.4-3.3		
未转移	53	3.8	3.1-4.6		
腹膜					0.202
转移	14	2.9	2.5-3.4		
未转移	46	4.1	2.7-4.8		

PFS: 无进展生存期。

足综合症发生率为25.00%(15/60), 3-4级2例, 占3.33%。腹泻发生率为18.33%(11/60), 均为1-2度。3例患者分别因高血压、3-4级骨髓抑制而减少阿帕替尼剂量继续治疗。

3 讨论

近年来, 胃癌的靶向治疗探索越来越多^[4,5], 其中抗血管生成靶向药物是一个研究热点。血管生成是肿瘤恶性生长的关键环节之一, 持续的血管生成和肿瘤的发生、发展、转移有关^[6], 抗血管生成是肿瘤治疗的重要方法。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/VEGFR信号传导通路是血管生成的重要通路, VEGF与VEGFR的胞外区特异性结合, 从而激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、

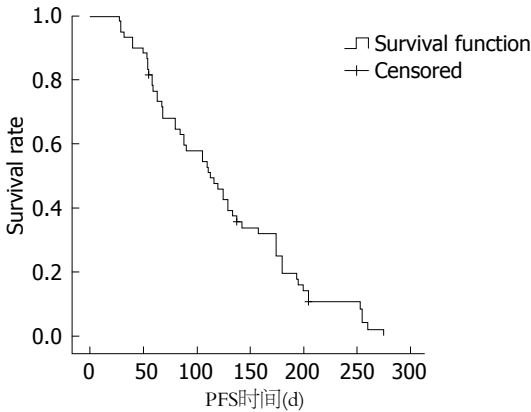


图 1 阿帕替尼治疗60例晚期胃癌患者Kaplan-meier无进展生存曲线。

FAK等多条下游信号传导通路, 参与了内皮细胞的生长、迁移、血管通透以及肿瘤细胞的存活^[7,8]。其中VEGFR2在血管生成中起重要作用, 抗血管生成的靶向治疗药物主要分为抗VEGF抗体、抗VEGFR抗体、可溶性VEGFR、小分子TKI^[9]。

贝伐单抗为重组的人源化抗VEGF单克隆抗体, Ohtsu研究^[10]是以卡培他滨联合顺铂加或不加贝伐单抗一线治疗774例晚期胃腺癌患者的随机、双盲、以安慰剂对照的III期临床研究, 结果显示中位OS在联合治疗组为12.1 mo, 对照组为10.1 mo(HR = 0.87, P = 0.1002), 未达到主要研究终点。阿替帕尼也称为YN968D1, 是一种抑制VEGFR-2的小分子TKI, 可与血管内皮生长因子VEGFR-2等配体结合, 抑制肿瘤新生血管的形成^[11]。临床前数据显示阿帕替尼可有效抑制静脉血管内皮细胞的增殖、迁移和血管形成。无论单独应用阿帕替尼还是联合化疗^[12]应用均可抑制大鼠主动脉环上异种移植物的生长。研究^[13]显示阿帕替尼能抑制P-糖蛋白和ABCG2介导的多药耐药性乳腺癌, 结肠癌和口腔表皮样癌细胞跨膜转运。Li等^[14]对144例晚期胃癌患者的随机对照临床研究结果显示服用850 mg阿帕替尼患者组的PFS为3.67 mo(95%CI: 2.17-6.80 mo)。阿帕替尼用于三线治疗晚期胃癌的大型临床实验已经结束, 已获我国国家食品药品监督管理局批准用于三线及三线以上的晚期胃腺癌或胃食管结合部癌患者。

目前, 临床上对阿帕替尼的了解较少, 本研究通过对阿帕替尼治疗胃癌患者的临床资

料进行回顾性研究分析, 了解其临床疗效以及其获益优势人群, 从而达到胃癌患者的个体化及精准医学治疗. 本研究结果显示阿帕替尼治疗晚期胃癌的疾病控制率为41.67%, 中位PFS为3.76 mo, 与上述研究结果相似. 对本研究结果进一步分析显示AFP阳性胃癌患者的疾病控制率与AFP阴性胃癌患者比较有显著差异(63.64% vs 32.65%, $P<0.05$), AFP阳性胃癌患者的PFS与AFP阴性患者相比有显著差异(2.9 mo vs 5.7 mo, $P<0.05$), 表明AFP阳性患者是阿帕替尼治疗的获益人群, 这可能与AFP阳性胃癌比AFP阴性胃癌有更高的VEGF表达频率有关^[15,16], 但本研究样本量较少, 需要扩大样本量进一步证实. 而肝脏、腹膜转移与未转移患者疗效差异无统计学意义, 这可能与样本量较少有关, 需扩大样本量进一步探讨. 另外, 在安全性方面, 本研究观察到的主要不良反应是高血压、蛋白尿、骨髓抑制、手足综合征和腹泻, 这些不良反应较易控制, 总的来说, 阿帕替尼耐受性较好, 能显著提高晚期胃癌患者的疾病控制率, 延长患者的生存时间, 带来临床获益, 值得推广应用. 目前临床上阿帕替尼大多数是单药用于三线或三线以上晚期胃癌患者, 也有其与替吉奥或紫杉醇等化疗药物联合治疗, 但是否联合化疗会有更好的临床疗效、联合哪种化疗药物从疗效和耐受方面更优以及是否可以把阿帕替尼提前用于二线或更早治疗可能会带来更大的临床获益等问题, 仍然需要大量的高质量随机、对照前瞻性临床实验来研究. 进一步寻找能够预测和识别阿帕替尼获益人群的生物标志物仍需更多的临床观察来探索.

4 参考文献

- 1 Kadokawa Y, Sonoda K, Nakajima S, Kawabe A, Egawa H. [Advanced gastric cancer in an elderly woman showing histopathologic CR after a course of S-1 and CDDP combination therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37: 711-713 [PMID: 20414032]
- 2 Akaza H, Kawai K, Tsuruo T, Tsukagoshi S, Aiba K, Shimada Y, Kakeji Y, Ishikawa H, Ikeda T, Nakamura S, Tamura T, Yamamoto N, Isonishi S, Hinotsu S, Hirose M, Katsura J. [Future directions of anticancer drug development in Japan]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35: 351-360 [PMID: 18281781]
- 3 Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinnavar FF, Purdie DM, Ashby MA, Dong

- W, Sugrue MM, Grothey A. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTe observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14: 862-870 [PMID: 19726453 DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0071]
- 4 赵鹏飞, 曹邦伟. 晚期胃癌分子靶向治疗研究现状. *临床与病理杂志* 2015; 35: 1570-1578
- 5 邓薇, 沈琳. 胃癌靶向药物治疗进展. *中国新药杂志* 2012; 21: 1531-1538
- 6 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 7 Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006; 7: 359-371 [PMID: 16633338]
- 8 Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cell Signal* 2007; 19: 2003-2012 [PMID: 17658244]
- 9 Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005; 438: 967-974 [PMID: 16355214]
- 10 Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, Starnawski M, Kang YK. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3968-3976 [PMID: 21844504 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236]
- 11 Li J, Zhao X, Chen L, Guo H, Lv F, Jia K, Yv K, Wang F, Li C, Qian J, Zheng C, Zuo Y. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies. *BMC Cancer* 2010; 10: 529 [PMID: 20923544 DOI: 10.1186/1471-2407-10-529]
- 12 Tian S, Quan H, Xie C, Guo H, Lü F, Xu Y, Li J, Lou L. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci* 2011; 102: 1374-1380 [PMID: 21443688 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01939.x]
- 13 Mi YJ, Liang YJ, Huang HB, Zhao HY, Wu CP, Wang F, Tao LY, Zhang CZ, Dai CL, Tiwari AK, Ma XX, To KK, Ambudkar SV, Chen ZS, Fu LW. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters. *Cancer Res* 2010; 70: 7981-7991 [PMID: 20876799 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0111]
- 14 Li J, Qin S, Xu J, Guo W, Xiong J, Bai Y, Sun G, Yang Y, Wang L, Xu N, Cheng Y, Wang Z, Zheng L, Tao M, Zhu X, Ji D, Liu X, Yu H. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3219-3225 [PMID: 23918952 DOI: 10.1200/

■名词解释

无进展生存期: 从随机分组之日起首次观察到疾病进展(以影像学为准)之间的时间, 如果在疾病进展前因其他原因死亡的患者, 则计算从随机分组之日起到死亡的时间。

■同行评价

阿帕替尼是我国研发的抗血管生成的新药, 其临床效果值得研究和探讨. 本文通过60例晚期胃癌患者的治疗对此进行了初步的疗效分析, 有一定临床指导意义.

- JCO.2013.48.8585]
- 15 弥海宁, 赵晓宁, 杨言苹. AFP在胃癌中的表达意义及其与VEGF的关系. 现代肿瘤医学 2011; 19: 106-108
- 16 Gretscher S, Astrosini Ch, Vieth M, Jöns T, Tomov

T, Höcker M, Schlag PM, Kimmner W. Markers of tumour angiogenesis and tumour cells in bone marrow in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 642-647 [PMID: 18023552 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.09.010]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

●消息●

《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

本刊讯 为了促进消化护理学领域的事业发展,《世界华人消化杂志》已成立消化护理学编辑委员会. 将主要报道消化护理学的基础研究, 临床研究, 临床护理实践和护理管理等原始和综述性文章.

《世界华人消化杂志》成立消化护理学编辑委员会, 由周谊霞副教授(http://www.wjgnet.com/1009-3079/edboard_706.htm)等77位专家组成, 分布在24个省市. 其中上海市11位, 陕西省8位, 山东省7位, 黑龙江省7位, 辽宁省6位, 北京市5位, 广东省5位, 河北省3位, 贵州省3位, 湖北省2位, 浙江省2位, 四川省2位, 福建省2位, 江苏省2位, 云南省2位, 新疆维吾尔自治区2位, 甘肃省1位, 海南省1位, 江西省1位, 山西省1位, 天津市1位, 安徽省1位, 河南省1位和吉林省1位. 均来自高等院校和附属医院, 其中主任护师16位, 教授1位, 副主任护师49位, 副教授4位, 主管护师7位.

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的一份学术刊物. 我们真心欢迎消化内科, 消化外科等领域从事护理学工作者积极宣传和踊跃投稿至《世界华人消化杂志》. 请在线投稿, 网址见: <http://www.baishideng.com/wjcd/ch/index.aspx>

《世界华人消化杂志》2014年收到自由投稿和约稿2192篇. 出版手稿937篇(42.7%), 退稿1220篇(55.7%). 邀请476位编委参与同行评议.

《世界华人消化杂志》被国际检索系统美国《化学文摘》(Chemical Abstracts, CA)、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》收录.

《世界华人消化杂志》由百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group, BPG)编辑和出版. BPG主要从事43种国际性生物医学刊物的编辑和出版工作, 包括旗舰刊物《世界胃肠病学杂志(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)》.(郭鹏)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

