

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.17.025

甲磺酸阿帕替尼联合常规化疗治疗卵巢癌疗效观察*

田 芬,石媛媛[△],王菊荣,周炜月

(河北省邯郸市中心医院,河北 邯郸 056000)

摘要:目的 探讨甲磺酸阿帕替尼联合常规化学治疗(简称化疗)治疗卵巢癌的临床疗效,以及对患者术后血清肿瘤标志物、卵巢血流参数的影响。方法 选取医院2018年8月至2020年8月收治的卵巢癌术后患者120例,随机分为观察组和对照组,各60例。对照组患者应用紫杉醇+顺铂化疗药物联合治疗,观察组患者在对照组治疗基础上加用甲磺酸阿帕替尼片,均连续治疗3个月。结果 观察组患者的临床疗效为90.00%,显著高于对照组的68.33%($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的血清癌胚抗原(CEA)、糖蛋白抗原125(CA125)、糖蛋白抗原199(CA199)、人附睾蛋白4(HE4)水平均显著低于对照组($P < 0.05$);卵巢血流参数搏动指数(PI)、阻力指数(RI)均显著高于对照组,收缩期峰值流速(PSV)显著慢于对照组($P < 0.05$);世界卫生组织生存质量简表(WHOQOL-BREF)各维度评分均显著高于对照组($P < 0.05$);不良反应发生率显著低于对照组(15.00%比33.33%, $P < 0.05$)。结论 甲磺酸阿帕替尼联合常规化疗治疗卵巢癌疗效较好,可降低患者术后的血清肿瘤标志物水平,改善卵巢血流参数,提高生活质量,且安全性良好。

关键词:甲磺酸阿帕替尼;常规化学治疗;卵巢癌;血清肿瘤标志物;卵巢血流参数;生活质量

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)17-0094-04

Efficacy of Apatinib Mesylate Combined with Conventional Chemotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer

TIAN Fen, SHI Yuanyuan, WANG Jurong, ZHOU Weiyue

(Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China 056000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of apatinib mesylate combined with conventional chemotherapy in the treatment of ovarian cancer, and its effect on the serum tumor markers and ovarian blood flow parameters of patients underwent the surgery. **Methods** A total of 120 patients underwent the ovarian cancer surgery admitted to the hospital from August 2018 to August 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 60 cases in each group. The patients in the control group were treated with paclitaxel + cisplatin, on this basis, the patients in the observation group were treated with Apatinib Mesylate Tablets. Both groups were treated continuously for three months. **Results** The clinical efficacy in the observation group was 90.00%, which was significantly higher than 68.33% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199) and human epididymal protein 4 (HE4) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$).

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20200193]。

第一作者:田芬,大学本科,主任医师,研究方向为妇科疾病的诊治,(电子信箱)bjejn94712458@163.com。

[△]通信作者:石媛媛,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为妇科疾病的诊治,(电子信箱)yoytian@sina.com。

- [8] 李凌江,马 辛. 中国抑郁障碍防治指南(第二版)解读[J]. 中华精神科杂志,2017,50(3):21-31.
- [9] 张 玉,李 丽,刘红艳. 帕罗西汀治疗产后抑郁症的疗效及对神经内分泌功能的影响[J]. 中国药业,2020,29(23):89-91.
- [10] 何雪梅. 药物联合重复经颅磁刺激疗法对老年抑郁症患者睡眠质量、认知功能及实验室指标的影响[J]. 中国处方药,2019,17(7):117-118.
- [11] 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊治专家共识组. 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊断治疗专家共识(更新版)[J]. 中华内科杂志,2017,50(9):799-805.
- [12] 徐 勇,蒋志锋,何泽民,等. 帕罗西汀联合氯丙嗪治疗精神分裂症疗效及安全性分析[J]. 中国药业,2019,28(23):43-45.
- [13] 孟德轩,赵献民,全君英,等. 曲唑酮对脑卒中后抑郁大鼠学习记忆功能及海马区BDNF、受体TrkB表达的影响[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(9):893-898.
- [14] LU TL, HE LY, ZHANG B, et al. Percutaneous mastoid electrical stimulator improves Poststroke depression and cognitive function in patients with Ischaemic stroke: a prospective, randomized, double-blind, and sham-controlled study[J]. BMC Neurology, 2020, 20(12):182-187.
- [15] 周城林,刘 琼,梅 琰,等. 归脾汤加味联合小剂量曲唑酮治疗脑卒中后失眠及对血脂及血流动力学的影响[J]. 中医临床研究,2020,12(21):53-56.
- [16] 高章代,戚莉君,薛林霞,等. 口服盐酸曲唑酮辅助治疗脑卒中后抑郁的疗效研究[J]. 检验医学与临床,2019,16(23):3525-3528.
- [17] 易湛苗,倪晓凤,刘 芳,等. 选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗脑卒中后抑郁患者的循证分析[J]. 临床药物治疗杂志,2019,17(1):53-57.

(收稿日期:2021-09-27;修回日期:2022-01-20)

The ovarian blood flow parameters such as pulsatility index (PI) and resistance index (RI) in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the peak systolic velocity (PSV) in the observation group was significantly slower than that in the control group ($P < 0.05$). The scores of all dimensions in the World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) – BREF in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group (15.00% vs. 33.33%, $P < 0.05$). **Conclusion** Apatinib mesylate combined with conventional chemotherapy is effective and safe in the treatment of ovarian cancer, which can decrease the serum tumor marker levels, improve the ovarian blood flow parameters and the quality of life of patients underwent the surgery.

Key words: apatinib mesylate; conventional chemotherapy; ovarian cancer; serum tumor marker; ovarian blood flow parameter; quality of life

卵巢癌早期症状不明显,部分患者无意中可能摸到下腹部包块,一般无腹痛表现,蒂扭转破裂时可出现腹痛症状,少部分患者有月经失调或闭经表现,若肿瘤嵌顿在盆腔部位,可出现尿频、便秘等症状^[1]。随着肿瘤增大压迫到膈肌或出现腹腔积液时,常有呼吸困难、心悸等表现^[2-3]。目前,卵巢癌病因尚未明确,应用促排卵药物、食用高胆固醇类食物、遗传因素等是其高危因素^[4]。临床治疗卵巢癌主要有手术治疗、放射治疗(简称放疗)、化学治疗(简称化疗)、免疫治疗等方法,其中手术治疗为最有效的治疗方法^[5]。阿帕替尼为小分子抗血管生成的靶向治疗药物,其抗新生血管生成作用显著,特异性高,抑制肿瘤细胞血管生成的作用较强。有研究表明,阿帕替尼治疗卵巢癌晚期疗效较好^[6],但目前对卵巢癌患者术后血清肿瘤标志物、卵巢血流参数的影响研究较少。本研究中探讨了甲磺酸阿帕替尼联合常规化疗治疗卵巢癌的临床疗效,以及对患者术后血清肿瘤标志物、卵巢血流参数的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合卵巢癌临床诊断标准^[7];行卵巢癌肿瘤细胞减灭术;年龄20~70岁;预计存活期大于3个月。本研究经我院医学伦理委员会批准(批件编号为2018-04)患者自愿参与本研究,并签署知情同意书。

排除标准:近6个月有使用类似药物;严重肝肾功能障碍;妊娠期或哺乳期;对本研究中所用药物过敏。

病例选择与分组:选取我院2018年8月至2020年8月收治的卵巢癌术后患者120例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各60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。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予低盐饮食,选择紫杉醇+顺铂化疗药物联合治疗。第1天,给予注射用紫杉醇(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20183378,规格为每瓶100 mg)135 mg/m²,静脉滴注;24 h后,给予注射用顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H37021357,规格为每

表1 两组患者一般资料比较($n = 60$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 60$)

项目	观察组	对照组	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	56.25 $\pm$ 8.72	55.83 $\pm$ 9.26	0.256	0.799
病理类型	浆液性	36(60.00)	0.305	0.859
	黏液性	21(35.00)		
	子宫内膜样	3(5.00)		
肿瘤直径($\bar{X} \pm s$,cm)	3.52 $\pm$ 0.75	3.41 $\pm$ 0.83	0.762	0.448
临床分期 [例(%)]	Ⅲ期	37(61.67)	0.139	0.709
	Ⅳ期	23(38.33)		

支20 mg)75 mg/m²,静脉滴注,每3周1次,连续治疗3个月。观察组在此治疗基础上加用甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20140103,规格为每片0.25 g),餐后0.5 h口服,每次0.5 g,每日1次。两组患者均连续治疗3个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

1.3.1 观察指标

血清肿瘤标志物:分别于治疗前、治疗3个月后采集患者的清晨空腹静脉血各5 mL,离心(转速为3 000 r/min)10 min,分离,取血清,采用放射免疫法检测血清癌胚抗原(CEA)、糖蛋白抗原125(CA125)、糖蛋白抗原199(CA199)、人附睾蛋白4(HE4)的水平,试剂盒由江西艾博因生物科技有限公司提供。阳性标准,CEA > 10 μ g/L, CA125 > 35 U/mL, CA199 > 37 U/mL, HE4 > 150 pmol/L。

卵巢血流参数:分别于治疗前及治疗3个月后使用彩色多普勒超声诊断仪检测,包括搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩期峰值流速(PSV)。

生活质量:分别于治疗前及治疗3个月后采用世界卫生组织生存质量简表(WHOQOL – BREF)评估,该量表由生理领域(7个条目)、心理领域(6个条目)、环境领域(8个条目)和社会关系领域(5个条目)4个维度组成,共26个条目,每个条目分别计为1~5分。将每个维度得分转换成百分制,总分100分。分值越高,生活质量越好^[8]。

安全性:统计患者治疗期间的不良反应发生情况,如恶心呕吐、骨髓抑制、高血压、蛋白尿和肝肾功能损害。

1.3.2 疗效判定^[9]

完全缓解(CR):肿瘤标志物水平正常,且超过4周;部分缓解(PR):肿瘤标志物水平下降50%以上,且超过4周;疾病稳定(SD):肿瘤标志物水平下降不超过50%或升高低于25%,且超过4周;疾病进展(PD):肿瘤标志物水平升高25%及以上。总有效=CR+PR。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料用率(%)表示,行

χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	11(18.33)	30(50.00)	12(20.00)	7(11.67)	41(68.33)
观察组	19(31.67)	35(58.33)	4(6.67)	2(3.33)	54(90.00)
χ^2 值					8.539
P 值					0.003

表3 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 3 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	CEA($\mu\text{g/L}$)		CA125(U/mL)		CA199(U/mL)		HE4(pmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30.17 $\pm$ 6.12	14.75 $\pm$ 1.63*	114.74 $\pm$ 6.92	47.63 $\pm$ 6.51*	42.89 $\pm$ 8.32	27.46 $\pm$ 6.58*	135.48 $\pm$ 9.65	50.63 $\pm$ 8.79*
观察组	31.52 $\pm$ 4.73	9.72 $\pm$ 1.58*	112.59 $\pm$ 8.57	25.37 $\pm$ 5.42*	44.73 $\pm$ 5.35	19.52 $\pm$ 8.71*	137.61 $\pm$ 8.16	26.72 $\pm$ 7.95*
t 值	1.352	17.163	1.512	20.355	1.441	5.634	1.306	15.627
P 值	0.179	0.000	0.133	0.000	0.152	0.000	0.194	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者生活质量比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 4 Comparison of quality of life between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	生理		心理		环境		社会关系	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	55.31 $\pm$ 6.63	70.48 $\pm$ 5.28*	48.59 $\pm$ 5.62	71.43 $\pm$ 5.26*	61.56 $\pm$ 5.42	72.85 $\pm$ 5.32*	63.82 $\pm$ 6.73	70.86 $\pm$ 3.63*
观察组	57.15 $\pm$ 5.74	75.13 $\pm$ 4.76*	46.93 $\pm$ 6.83	75.96 $\pm$ 4.37*	63.25 $\pm$ 6.31	76.18 $\pm$ 3.76*	65.44 $\pm$ 5.39	74.52 $\pm$ 4.15*
t 值	1.625	5.067	1.454	5.131	1.574	3.959	1.455	5.142
P 值	0.107	0.000	0.149	0.000	0.118	0.000	0.148	0.000

表5 两组患者卵巢血流参数比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 5 Comparison of ovarian blood flow parameters between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	PI		RI		PSV(cm/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	0.74 $\pm$ 0.08	1.35 $\pm$ 0.24*	0.41 $\pm$ 0.07	0.75 $\pm$ 0.07*	24.69 $\pm$ 4.32	18.46 $\pm$ 1.58*
观察组	0.72 $\pm$ 0.06	1.82 $\pm$ 0.31*	0.39 $\pm$ 0.05	0.89 $\pm$ 0.09*	25.43 $\pm$ 3.41	14.52 $\pm$ 1.35*
t 值	1.549	9.286	1.801	9.511	1.041	14.685
P 值	0.124	0.000	0.073	0.000	0.230	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	恶心呕吐	骨髓抑制	高血压	蛋白尿	肝肾功能损害	合计
对照组	7(11.67)	3(5.00)	4(6.67)	3(5.00)	3(5.00)	20(33.33)
观察组	3(5.00)	1(1.67)	2(3.33)	2(3.33)	1(1.67)	9(15.00)
χ^2 值						5.502
P 值						0.019

3 讨论

临床治疗卵巢癌以手术为主,辅以放疗、化疗和免疫治疗的综合治疗手段^[10]。但长期使用化疗药物会导致许多毒副反应,严重损害患者的身体机能。有研究显示,肿瘤细胞的发生及发展与新生血管间的关系密切^[11]。血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR-2)直接影响血管内皮细胞的存活、增殖、迁移和分泌功能,在血管

生成过程中起关键作用。阿帕替尼可抑制 VEGFR-2 的活性,从而抑制肿瘤细胞血管的生成^[12]。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),与张锦等^[13]的研究结果一致,提示甲磺酸阿帕替尼片对卵巢癌术后患者的疗效较好。

肿瘤标志物是指肿瘤细胞受到宿主刺激反应而产生的一类物质,主要存在于肿瘤患者的组织和体液中,可反映肿瘤的发生和发展状况,并能监测抗癌药物治疗的疗效^[14]。本研究结果显示,观察组患者的 CEA, CA125, CA199, HE4 水平均显著低于对照组($P < 0.05$),表明在常规化疗基础上联用甲磺酸阿帕替尼片能遏制肿瘤细胞的分化。

PI 反映血管壁的弹性情况,RI 反映子宫内膜灌注及子宫动脉阻力情况,PSV 反映收缩期峰值状态^[15]。本研究结果显示,观察组患者的 PI 和 RI 均显著高于对照组,PSV 显著低于对照组($P < 0.05$),与方军等^[16]的研究结果一致,表明在常规化疗基础上联用甲磺酸阿帕替尼片可改善卵巢血流。其原因可能与甲磺酸阿帕替尼片抑制肿瘤细胞血管生成,改变肿瘤细胞血液供应有关。

WHOQOL-BREF 评估的是患者近 2 周的生活质量^[17]。本研究结果显示,观察组患者生活质量各维度评分显著高于对照组($P < 0.05$),与孙璐等^[18]的研究结果一致,表明在常规化疗基础上联用甲磺酸阿帕替尼片可提高患者的生活质量。

卵巢癌术后患者治疗期间常会出现恶心呕吐、骨髓抑制、高血压、蛋白尿、肝肾功能损害等药品不良反应^[19]。本研究结果显示,观察组患者不良反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$),表明该联合用药方案,安全性良好。

综上所述,甲磺酸阿帕替尼片治疗卵巢癌的疗效较好,可通过抑制肿瘤细胞血管生成来遏制肿瘤细胞的分化,降低患者术后的血清标记物水平,改善卵巢血流参数,提高患者的生活质量,且安全性较好。由于本研究涉及样本量较小,且为单中心研究,故存在一定局限性,为得到确切结论,还需通过大样本和多中心研究验证。

参考文献

[1] GAO CY, YAO HY, LIU HM, et al. TM4SF1 is a potential target for anti-invasion and metastasis in ovarian cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 237.
[2] 奚晓雪, 陈婷, 沈山, 等. 子宫内膜异位症相关性卵巢癌患者临床特征及预后[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(9): 662-665.
[3] LIU P, LIU W, FENG YH, et al. Brain metastasis from ovarian

clear cell carcinoma: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(3): e14020.

- [4] 门文婷, 韩春颖, 刘珊珊. 子宫内膜异位症与卵巢癌关系的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2019, 46(2): 138-141.
[5] MINNIX M, LI L, YAZAKI P, et al. Improved targeting of an anti-TAG-72 antibody drug conjugate for the treatment of ovarian cancer[J]. Cancer Med, 2020, 9(13): 4756-4767.
[6] 孙帅, 宋琳奕, 俞超芹, 等. 阿帕替尼治疗二线化疗失败的晚期卵巢癌的疗效和安全性评价[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(9): 1512-1515.
[7] REED N, MILLAN D, VERHEIJEN R, 等. 欧洲肿瘤内科协会对非上皮性卵巢癌的诊断、治疗和随访所制定的临床实践指南[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(4): 339-342.
[8] 余彩玲, 孙强, 蔡晓清. 死亡教育联合人文护理对晚期癌症患者家属心理状态的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(4): 504-508.
[9] 靳宏虎, 赵长应, 张桢, 等. 两种实体瘤疗效评价标准对肝细胞癌患者系统化疗效果评价的比较[J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(6): 411-414.
[10] 张国楠, 黄建鸣. 对卵巢癌治疗中 PARP 抑制剂适应证从 BRCA 突变到 HRD、铂敏感变迁的思考[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(5): 551-553.
[11] 李云亭, 洪敏, 倪成香, 等. 甲状腺癌的超声弹性成像参数与病灶组织中癌细胞生长及新生血管形成的关系探讨[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(3): 213-217.
[12] 李源, 秦蓉声, 范娟. 阿帕替尼联合吉西他滨对 Lewis 肺癌的实验研究[J]. 医学综述, 2019, 25(5): 1036-1040.
[13] 张锦, 史惠蓉. 阿帕替尼治疗耐铂型卵巢癌短期疗效与安全性观察[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(2): 152-154.
[14] HOU HJ, YU S, XU ZS, et al. Prediction of malignancy for solitary pulmonary nodules based on imaging, clinical characteristics and tumor marker levels[J]. Eur J Cancer Prev, 2021, 30(5): 382-388.
[15] 刘三英, 高晓艳, 王旭. 三维多普勒超声评估卵巢储备降低女性的卵巢功能的价值研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(20): 2234-2238.
[16] 方军, 胡继德. 阿帕替尼治疗常规化疗失败晚期卵巢癌对患者血清 CCL-18, HE4 和卵巢血流的影响[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(4): 670-673.
[17] 赵晓庆, 罗秀玲, 沈秀英. 规范三级康复治疗配合心理干预对脑卒中肩手综合征患者负性情绪、上肢运动功能恢复及生活质量的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(8): 1179-1182.
[18] 孙璐, 刘翔宇, 于虎, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗二线化疗失败上皮性卵巢癌的疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(12): 627-630.
[19] 姜帆, 高扬, 任晓晨, 等. 贝伐珠单抗联合化疗对铂类药物敏感型复发性卵巢癌治疗的疗效和安全性分析[J]. 河北医学, 2019, 25(8): 1384-1387.

(收稿日期: 2021-10-25; 修回日期: 2022-02-27)