

# 中医药联合靶向药物治疗中晚期胃癌研究进展

曾艳, 游然, 韩彬\*

川北医学院附属医院 药剂科, 四川 南充 637000

**【摘要】** 胃癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,严重影响患者身体健康。我国是胃癌的高发区域,发病率与死亡率约是世界平均水平的2倍。中晚期胃癌致死率更高,5年生存率约10%,平均生存期6个月。化疗是中晚期胃癌治疗的重要手段,但因毒副作用大,对患者远期生存改善具有一定局限性。靶向药物为胃癌治疗提供了更多手段,临床上胃癌常用的靶向药物有曲妥珠单抗、雷莫卢单抗及阿帕替尼等。中医药在胃癌治疗中积累了丰富的经验,能延长患者生存期,改善生活质量,降低靶向药物毒副作用,为胃癌的临床综合治疗提供补充手段。基于中医药联合靶向药物治疗胃癌现状,对现有研究梳理与总结,为开拓中医药临床抗肿瘤治疗提供新思路。

**【关键词】** 中医药; 靶向治疗; 胃癌; 毒副作用

## Traditional Chinese medicine combined with targeted drugs in treatment of middle and advanced gastric cancer

Zeng Yan, You Ran, Han Bin\*

Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical University, Nanchong 637000, Sichuan, China

\*Corresponding author: Han Bin, E-mail: jarnihao@163.com

**【Abstract】** Gastric cancer is one of the most common gastrointestinal malignant tumors, which seriously affects the health of patients. China is a high-incidence country for gastric cancer, with morbidity and mortality two times higher than the world average. The mortality of advanced gastric cancer is high, with a 5-year survival rate of about 10%, and the average survival period is 6 months. Chemotherapy is an important means for the treatment of advanced gastric cancer, but it has some limitations in improving the long-term survival of patients due to the toxicity and side effects. Targeted drugs provide more means for the treatment of gastric cancer. The commonly used targeted drugs for gastric cancer include trastuzumab, ramucirumab and apatinib. Traditional Chinese medicine has accumulated rich experience in the treatment of gastric cancer, which could prolong the survival period of patients, improve the quality of life and reduce side effects. It provides supplementary means for the clinical comprehensive treatment of gastric cancer. The existing research are summarized in traditional Chinese medicine combined with targeted drugs in gastric cancer. It provides new ideas for developing clinical anti-tumor treatment of traditional Chinese medicine.

**【Key words】** Traditional Chinese medicine; Targeted therapy; Gastric cancer; Side effects

胃癌已经成为全球范围内威胁人类健康的重要疾病之一。最新研究数据显示,全球胃癌发病率位居第5位,死亡率位居第3位<sup>[1]</sup>。我国是胃癌发病高发区域,发病率与死亡率约是世界平均水平的2倍,在我国发病率和死亡率

均高居第3位<sup>[2]</sup>。由于早期胃癌症状不明显,发病隐匿,致使很多患者错过最佳治疗时机。对于晚期胃癌,传统化疗虽能延长患者的生存期,但疗效有限,无法获得长期生存的改善,并且化疗的毒副作用也严重降低患者生活质量<sup>[3]</sup>。靶向治疗能精准富集在病变部位,释放活性成分,发挥抗肿瘤的作用。由于靶向药物对正常组织和细胞的伤害较小,在胃癌的治疗中已广泛应用<sup>[4]</sup>。中医药作为祖国传统医学,具有广谱高效、多途径、多靶点等特点,在恶性肿瘤

基金项目:国家自然科学基金(81903660);四川省教育厅自然科学基金项目(18XB0219)

\*通信作者:韩彬, E-mail: jarnihao@163.com

治疗中发挥积极作用。中医药联合靶向药物治疗胃癌患者,能协同增强疗效,降低靶向药物在消化系统、手足综合征及血液系统等毒副作用,并能改善患者生活质量,延长生存期等。基于中医药与靶向药物联合治疗中晚期胃癌研究进行综述,对胃癌临床综合治疗提供借鉴。

## 1 中医学对胃癌的认识

依据现代医学对胃癌症状的描述,与传统中医学进行对比,发现中医学中“胃脘痛”“痞满”“症瘕”“伏梁”“积聚”等内容与胃癌的临床症状相似。《素问·腹中论》记载:“病有少腹盛……病名曰伏梁……居肠胃之外,不可治,治之每切按之致死。”《金匱要略》云:“朝食暮吐,暮食朝吐,宿谷不化,名曰胃反,脉紧而涩,其病难治。”胃为水谷之海,运化水谷精微百物,物聚则杂,易致疾病。中医学认为胃癌病因是本虚标实,虚实夹杂所致。本虚则为正气亏损形成痰凝、气滞、邪毒、血瘀,久之则形成肿块。聚结于胃部形成肿瘤。脾胃虚衰是胃癌发病主因,脾气溃散导致脾胃运化失常形成“本虚”。中医学认为,胃癌发病不仅与外感六淫邪毒,饮食不节化生血瘀、痰湿内结、脾胃虚弱等相关,还与内在情志抑郁、忧思过度、气机不达、邪毒内盛等密切相关。结合胃癌病机病因,大致将其辨证分型分为脾胃虚衰型、热毒内蕴型、血瘀痰阻型、情志抑郁型等。确定治则以扶正祛邪、抗癌解毒、攻补兼施为基本治疗原则。

## 2 胃癌的分子靶向药物治疗

胃癌治疗靶向药物靶点主要包括表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER 2)、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)等。同时针对于胃癌其他靶点如:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)、间质表皮转化因子(cellular mesenchymalepithelial transition factor, c-Met)、细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic t-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)等信号通路也在陆续研究中<sup>[5-6]</sup>。目前Ⅲ期临床研究证实对晚期胃癌有效,且适应症中被批准用于晚期胃癌的药物有曲妥珠单抗、雷莫芦单抗及阿帕替尼。

**2.1 EGFR/HER2 酪氨酸激酶抑制剂** EGFR是HER家族成员,属于酪氨酸激酶型受体,参与肿瘤细胞的生长、增殖、转移、分化等基因调控。EGFR高表达可引起下游信号转导增强,传导通路激活。曲妥珠单抗为抗HER2的人源免疫球蛋白G1(recombinant immunoglobulin G1, IgG1)单抗,通过抑制HER2的激活,抑制肿瘤细胞生长。曲妥珠单抗联合化疗用于HER2过表达转移性胃癌患者,能明显延长HER2过度表达的转移性胃腺癌或胃食管交界腺癌患者的中位总生存(overall survival, OS)和中位无进展生存

(progression-free survival, PFS)。KEYNOTE-811研究发现,曲妥珠单抗与程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)联合应用于HER2阳性晚期胃癌患者,客观反应率(objective response rate, ORR)提升至74.4%<sup>[7]</sup>。该项研究结果也将帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗与化疗用于HER2阳性晚期胃癌一线治疗。曲妥珠单抗在临床应用中常见的不良反应为腹痛、乏力、胸痛、寒战、发热、消化不良、瘙痒、皮疹等。Ni-HIGH研究指出纳武利尤单抗+曲妥珠单抗+S-1/Cap+Ox对于HER2阳性晚期胃癌患者,总体ORR为76.2%,中位PFS期为10.8个月,12个月生存率76.2%<sup>[8]</sup>。AIO INTEGA研究证实,伊匹木单抗与化疗联合曲妥珠单抗和纳武利尤单抗用于经系统治疗失败的HER2阳性晚期胃食管结合部肿瘤<sup>[9]</sup>。结果显示,患者中位PFS期延长10.7个月。晚期胃癌二线治疗中,HER-RAM研究是关于经一线治疗失败HER2阳性不能切除的晚期或复发的胃/胃食管结合部癌(gastric or gastroesophageal junction cancer, G/GEJ)<sup>[10]</sup>。曲妥珠单抗与化疗联合雷莫芦单抗治疗G/GEJ患者的mPFS期7.2个月,ORR为33%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为95.6%。CP-MGAH22-05研究评估玛格妥昔单抗(margetuximab)+帕博利珠单抗用于HER2阳性胃-食管腺癌治疗,研究结果显示,患者的总体ORR为17%,中位OS期为13个月<sup>[11]</sup>。目前临床上胃癌的抗HER2研究越来越多,几乎贯穿了胃癌一线、二线治疗及胃癌围手术期治疗,为胃癌临床治疗提供了更多的手段。

**2.2 VEGF** VEGF是肿瘤血管生成的重要细胞因子,在多种实体肿瘤中存在过表达现象。VEGF过表达能促进肿瘤细胞的增殖和转移,与肿瘤新血管的生成关系密切。雷莫芦单抗是VEGF-2的IgG1单抗,可通过抑制配体刺激VEGF-2活化,抑制血管内皮细胞发生增殖和迁移。雷莫芦单抗已被美国食品药品监督管理局获批联合化疗或单药用于胃癌或胃食管结合部腺癌二线治疗。Murahashi S等<sup>[12]</sup>研究显示,雷莫芦单抗治疗经氟尿嘧啶(flourouracil, 5-FU)或紫杉醇无效的晚期胃腺癌患者,可以改善患者的OS和PFS,且耐受性良好,但雷莫芦单抗目前尚未在我国上市。其单药应用常见不良反应包括高血压、腹泻。联合化疗应用有疲劳、中性粒细胞减少等不良反应。

阿帕替尼为VEGF-2酪氨酸激酶抑制剂,为我国自主研发的小分子活性成分药物,可同时靶向作用于VEGF-2以及c-Kit、c-Src、RET基因。阿帕替尼能抑制肿瘤血管生成,阻断VEGF结合后的信号传导。单药用于既往至少接受过2种系统化疗后进展或复发的晚期胃腺癌或胃-食管结合部腺癌患者的二线治疗。临床应用中可出现白细胞减少、手足综合征、乏力、腹泻、高血压等不良反应。另外,贝伐珠单抗、舒尼单抗、阿柏西普等在胃癌治疗中也有一定临床效果。

**2.3 抗程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/靶点 PD-1/PD-L1**作为免疫检查点,在多种肿瘤细胞中高表达。PD-1又称表面抗原分化簇279(cluster of

differentiation 279, CD279), 为 T 细胞共刺激信号 B7-CD28 成员, 为重要免疫抑制分子, 能激活 T 细胞和 B 细胞表达<sup>[13]</sup>。PD-1/PD-L1 抑制剂能阻断 PD-1 与其配体 PD-L1 的结合, 上调 T 细胞的生长和增殖, 激活其抗肿瘤免疫应答, 增强 T 细胞对肿瘤细胞的识别、攻击和杀伤功能, 实现调动免疫功能的抗肿瘤作用<sup>[14]</sup>。临床上应用比较广泛的 PD-1 抑制剂包括纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗等。CheckMate 649 中国晚期转移性胃癌人群数据显示, 纳武利尤单抗联合化疗与单用化疗相比, OS 和 PFS 均获得明显改善<sup>[15]</sup>。纳武利尤单抗联合化疗可作为 PD-L1 联合阳性分数 (combined positive score, CPS)  $\geq 5$  分晚期一线治疗的首选方案。

**2.4 抗其他靶点药物** c-Met 为干细胞生长因子受体, 能通过激活 RAS/RAF 等信号通路, 抑制肿瘤侵袭和转移。基础研究显示, 克唑替尼或卡博替尼对胃癌细胞生长有明显抑制作用, 作用机制是通过激活 c-Met 通路诱导胃癌细胞凋亡。mTOR 为细胞生长和增殖调控因子, 通过阻断该信号通路, 抑制肿瘤细胞增殖。mTOR 信号通路是胃癌治疗中的重要靶点。T 细胞表面存在共抑制分子如 CTLA-4, 共抑制分子能阻止 T 细胞活化, 抑制机体免疫功能, 实现免疫逃逸<sup>[16]</sup>。CTLA-4 对移植排斥反应及各种自身免疫性疾病有显著治疗作用, 且毒副作用较低。PD-1/CTLA-4 联合化疗治疗一线晚期胃/胃食管结合部腺癌 39 例, ORR 为 64.1%, DCR 为 87.2%, 取得满意结果和安全性<sup>[17]</sup>。除了上述靶点以外, 临床上对于胃癌靶向药物研究中还涉及到 MMP 抑制剂、聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly adenosine diphosphate ribose polymerase, PARP) 抑制剂、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 信号通路抑制剂及抗 Claudin 18.2 靶点等, 为晚期胃癌治疗提供了更多的手段<sup>[18]</sup>。

### 3 中医药联合靶向药物治疗胃癌

**3.1 协同增强靶向药物疗效** 中药及从中药中提取的活性成分在胃癌的治疗中临床疗效显著, 能抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 降低肿瘤细胞的转移和复发。多项研究证实, 靶向药物与中药联合应用具有协同增效的作用, 可增强抗肿瘤作用效果。一项纳入 11 篇的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究的 Meta 分析结果显示, 中药与阿帕替尼联合应用, 能明显提高胃癌患者客观缓解率 ( $RR = 1.41, 95\% CI = 1.14 \sim 1.73$ ), 提高疾病控制率 ( $RR = 1.21, 95\% CI = 1.11 \sim 1.32$ )<sup>[19]</sup>。扶正安中汤具有调和脾胃, 滋养肝肾, 抵抗邪气作用; 与阿帕替尼联合应用治疗晚期胃癌, 治疗结果显示, 能提高患者 6 个月生存率 (83.3% 比 63.3%), 延长患者 PFS 期 (3.67 个月比 2.60 个月)<sup>[20]</sup>。已有研究证实, 中医药与靶向药物联合治疗晚期胃癌患者 ORR 为 20.00%~83.33%, DCR 为 56.00%~100%, 中医证候总有效率均高于单用西药, 见表 1<sup>[21-34]</sup>。从中药中提取的活性成分制备成中药复方制剂, 如: 鸦胆子油注射液、蟾酥注射液、康莱特注射液、复方斑蝥胶囊等, 在与靶向药物联合治

疗胃癌时, 也表现出很好的增强抗肿瘤作用, 能提高临床疗效, 延长患者生存期<sup>[31-32, 35-36]</sup>。

**3.2 提高免疫力, 改善患者生活质量** T 细胞具有调控机体免疫功能作用, 能抵御感染, 杀伤肿瘤细胞, 辅助或抑制 B 细胞产生抗体等。CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞是 T 淋巴细胞重要亚群, 其数量及亚群的比值对评估机体免疫能力具有重要意义。中药化学成分复杂, 作用靶点广泛, 中药中含有的多糖类、皂苷类、生物碱类等成分具有增强免疫力作用。益气养阴通络方 (黄芪、炒白术、茯苓、党参、北沙参、枸杞等) 与化疗药物联合阿帕替尼能显著升高 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平, 显著降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 及可溶性白介素-2 受体 (soluble interleukin-2 receptor, SIL-2R) 水平。提示中西医结合应用能提高机体免疫力, 降低机体炎症水平<sup>[28]</sup>。中药复方 (当归、炙甘草、茯苓、半枝莲、白花蛇舌草、白术、延胡索、党参) 与阿帕替尼联合应用能降低胃癌患者外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞水平, 升高 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平。与单用阿帕替尼相比, 能提高治疗 2 周、4 周后生活质量评分<sup>[37]</sup>。肿节风注射液含有香豆素类、内酯类及黄酮类成分, 有良好的抗肿瘤及免疫调节作用, 与阿帕替尼联合应用生活质量改善率为 91.30%, 显著高于单用阿帕替尼 (生活质量改善率为 69.57%); 且能降低血清中 VEGF、S100A4、MMP-2 水平, 提升血清中白介素-12 (interleukin-12, IL-12)、干扰素  $\gamma$  (interferon gamma, IFN- $\gamma$ ) 水平, 提升机体免疫力。

**3.3 降低靶向药物毒副作用** 靶向药物在精准攻击和杀伤癌细胞同时, 对人体也会产生毒副作用。胃癌靶向药物常见不良反应为血液毒性如白细胞减少、血小板降低、贫血等; 胃肠道毒性如恶心、呕吐、腹泻等; 皮肤毒性如手足综合征, 手掌、足底红肿或红斑及疼痛; 心脏毒性和肝脏毒性等。药物产生不良反应严重降低患者的生活质量。胡广忠等<sup>[38]</sup>应用六君子汤加减联合靶向药物治疗脾气虚型晚期胃癌总有效率为 95.83%, 与单用西药治疗相比, 能降低皮疹、恶心呕吐、骨髓抑制、肝功能损伤、脱发等不良反应发生率。中药熏洗通过温热和药物刺激治疗局部皮肤问题和促进血液循环、疏通血脉、改善循环, 而且蒸气的温热效应更能提高皮肤对药物的吸收。应用中药熏洗能明显降低服用靶向药物所带来的手足综合征发生率, 减轻患者的不良反应<sup>[39]</sup>。凉血通络方外洗、温经通络方熏洗能明显降低阿帕替尼引起的手足综合征, 提高患者生活质量<sup>[40-41]</sup>。生肌活血方外用治疗因阿帕替尼引起的手足综合征, 能明显缓解局部红斑、脱屑、肿胀、出血等症状, 改善皮肤病患者生活质量指数<sup>[42]</sup>。

应用黄芪桂枝五物汤浸泡手脚 20 min, 能明显降低应用阿帕替尼所致 I、II、III 级手足综合征的发生率<sup>[43]</sup>。结合中医学对胃癌辨证论治, 予以五味消毒饮熏洗 (200 ml/袋, 1 袋/次, 加 42℃ 温水熏洗 40 min) 治疗经阿帕替尼用药引起的手足综合征 (热毒内壅证), 结果显示, 与应用西药相比, 能明显提高手足综合征总有效率 (93.33% 比 53.33%), 缓解

表1 中药联合靶向药物治疗胃癌临床疗效比较

研究者	样本量(例)		干预措施		客观缓解率(%)		疾病控制率(%)		中医证候总有效率(%)		研究类型
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
									试验组	对照组	
李豫等 <sup>[21]</sup>	30	30	参苓白术散+阿帕替尼	阿帕替尼	43.30	26.70	76.70	56.70	93.30	63.30	随机对照研究
高庆等 <sup>[22]</sup>	50	50	调胃和血汤+阿帕替尼	阿帕替尼	32.00	46.00	66.00	82.00	-	-	随机对照研究
王菲等 <sup>[23]</sup>	30	30	四君子汤+阿帕替尼	阿帕替尼	56.67	30.00	93.33	66.67	-	-	随机对照研究
张小三等 <sup>[24]</sup>	62	61	参一胶囊+阿帕替尼	阿帕替尼	67.74	44.26	88.71	67.74	-	-	随机对照研究
曹玮等 <sup>[25]</sup>	30	30	小柴胡汤加味+阿帕替尼	阿帕替尼	23.30	40.00	66.70	90.00	-	-	随机对照研究
陶肖馨等 <sup>[26]</sup>	30	30	黄芪建中汤加减+阿帕替尼	阿帕替尼	83.33	60.00	100	86.67	-	-	随机对照研究
陈彬等 <sup>[27]</sup>	31	31	肠胃清颗粒+阿帕替尼	阿帕替尼	29.03	25.81	77.42	70.97	77.42	48.39	随机对照、安慰剂研究
王红艳等 <sup>[28]</sup>	23	23	自拟抑癌汤+阿帕替尼	阿帕替尼	78.26	56.52	91.30	73.91	-	-	非随机对照研究
胡彦辉等 <sup>[29]</sup>	73	73	养正化瘀方+阿帕替尼+替吉奥	奥沙利铂+替吉奥	72.22	54.29	-	-	-	-	随机对照研究
李祥祥等 <sup>[30]</sup>	35	35	益阳健脾方+阿帕替尼+替吉奥	阿帕替尼+替吉奥	25.71	45.71	65.71	82.86	68.60	91.40	随机对照研究
沈丹萍等 <sup>[31]</sup>	31	31	鸦胆子油+阿帕替尼+替吉奥	阿帕替尼+替吉奥	77.42	51.61	87.10	70.97	-	-	前瞻性随机对照研究
田园等 <sup>[32]</sup>	25	25	蟾酥注射液+阿帕替尼	阿帕替尼	20.00	8.00	56.00	40.00	-	-	随机对照研究
倪田田等 <sup>[33]</sup>	30	30	益气养阴通络方+阿帕替尼	阿帕替尼	23.00	13.00	77.00	67.00	83.33	53.33	随机对照研究
宋朝阳 <sup>[34]</sup>	23	23	肿节风注射液+阿帕替尼	阿帕替尼	65.22	39.13	78.26	47.83	-	-	非随机对照研究

疼痛症状,缩短红肿清除时间,改善中医证候评分<sup>[44]</sup>。中药药蜡(具有泻火解毒、养阴生津的功效)外用能清热解毒、消肿止痛,中药浸泡、冲洗等减轻疼痛症状,促进创面愈合<sup>[45]</sup>。大量研究证实,中药或中药复方制剂在联合靶向药物治疗胃癌中,能降低口腔溃疡、高血压、蛋白尿、腹泻等症状<sup>[46-47]</sup>。但多为个案报道,选用中药组方也不尽相同,今后仍需开展大样本临床研究做支撑。结果见表2。

3.4 其他作用 肿瘤标志物能有效评估抗肿瘤疗效,监测肿瘤复发和转移及预测恶性肿瘤预后。胃癌常见肿瘤标志物有癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen19-9, CA19-9)、CA72-4等。中药在与靶向药物联合应用时能明显降低肿瘤标志物,改善胃癌患者预后。益气消癥颗粒与化疗联合阿帕替尼治疗晚期胃癌,能明显降低肿瘤标志物 CEA、CA19-9,改善患者体力状况<sup>[48]</sup>。加味归芍六君子汤联合阿帕替尼治疗胃癌,与单用西药相比,能明显降低血清中 CEA、CA19-9 及 CA72-4 水平,改善中医证候疗效<sup>[49]</sup>。

靶向药物耐药会缩短患者生存期,制约了药物在临床中的应用。中药能有效逆转靶向药物耐药性,增强靶向药物抗肿瘤的敏感性。从中药赤芍药中提取的丹皮酚类成分,对于阿帕替尼耐药细胞株有很好的抑制作用,并能促进细胞凋亡。基础研究显示,逆转耐药的作用机制与调控 *LINC00665* 基因过表达、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 过表达或抑制 *miR-665* 表达相关<sup>[50]</sup>。从中药雷公藤中提取的雷公藤内酯能明显逆转人胃癌细胞对阿帕替尼的耐药性,其作用机制与抑制热休克蛋白 70 表达相关<sup>[51]</sup>。白藜芦醇逆转胃腺癌细胞株(human gastric cancer cell line, SGC7901)对阿帕替尼的耐药性,其作用机制与上调 *miR-122*,抑制血管内皮细胞生长因子受体 2 和蛋白激酶的磷酸化水平相关<sup>[52]</sup>。

#### 4 小结与展望

中医学依据“辨证论治”和“整体观”治疗疾病的理念,结合胃癌病机病因,将胃癌大致辨证分型分为脾胃虚衰

表2 中药联合靶向药物治疗胃癌不良反应事件比较

研究者	样本量(例)		干预措施		中药用法	不良反应发生率(%)		研究类型
	试验组	对照组	试验组	对照组		试验组	对照组	
胡广忠等 <sup>[38]</sup>	24	24	中药六君子汤+阿帕替尼	阿帕替尼	水煎后服用,每日2次,持续21d	12.50	54.17	随机对照研究
邹伟等 <sup>[39]</sup>	18	18	四妙勇安汤熏洗+维生素B <sub>6</sub>	维生素B <sub>6</sub>	先熏后洗,2次/d	11.11	44.44	随机对照研究
乔冠英等 <sup>[40]</sup>	30	30	凉血通络方+阿帕替尼	阿帕替尼	熏蒸手足5~10min,浸泡20~30min,2次/d	26.70	53.30	随机对照研究
徐玲等 <sup>[43]</sup>	72	85	中药浸泡+阿帕替尼	阿帕替尼	浸泡手脚20min,2次/d	18.44	37.65	随机对照研究

型、热毒内蕴型、血瘀痰阻型、情志抑郁型等。依托于不同治法、治则与靶向药物联合治疗胃癌能协同增强靶向药物疗效,提高机体免疫力,改善患者生活质量,降低靶向药物毒副作用,以及降低肿瘤标志物水平和逆转靶向药物耐药性。中医药在胃癌治疗中发挥了重要作用,靶向药物与中药联合应用也成为未来胃癌治疗的重要手段。随着肿瘤免疫治疗兴起,越来越多的研究关注免疫治疗与靶向治疗在胃癌治疗中的价值。中医药或其组方化学成分复杂,具有多靶点、多通路、多途径作用的特点。中医药增强免疫系统功能,重塑肿瘤细胞微环境,也是杀死肿瘤细胞的重要途径。免疫治疗与靶向药物联合中医药将会是未来恶性肿瘤治疗中的研究热点。在对文献研究过程中也发现,由于中药组方需煎煮内服,质量标准难以控制,且中药复方中化学成分复杂,因此,药物稳定性存在一定差异。中医药与靶向药物联合应用治疗胃癌的临床研究多为个案报道,选用的方剂也不尽相同,尤其是在降低毒副作用如手足综合征中,选用中医药方式熏洗、冲洗、浸泡等差异较大,很难在临床实际中推广应用。为进一步拓宽中医药抗肿瘤市场,今后应加大开展多中心、大样本、随机对照研究,系统阐明中医药抗肿瘤的作用机制,助力中医药产业的发展。

#### 参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[2] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer, 2022, 2(1):1-9.

[3] WU H, LIN W, LIN C, et al. Age as a modifier of the effects of chemoradiotherapy with infusional 5-fluorouracil after D2 dissection in gastric cancer[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(13):17337-17348.

[4] PATEL T, CECCHINI M. Targeted Therapies in Advanced Gastric Cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2020, 21(9):9-21.

[5] 杨欢, 彭建军. 胃癌免疫治疗研究进展 [J/CD]. 消化肿瘤

杂志(电子版), 2022, 14(3):268-278.

[6] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H, et al. Gastric cancer [J]. Lancet, 2020, 396(10251):635-648.

[7] JANJIGIAN Y, KAWAZOE A, YAÑEZ P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer[J]. Nature, 2021, 600(7890):727-730.

[8] STEIN A, PASCHOLD L, TINTELNOT J, et al. Efficacy of Ipilimumab vs FOLFOX in Combination With Nivolumab and Trastuzumab in Patients With Previously Untreated ERBB2-Positive Esophagogastric Adenocarcinoma: The AIO INTEGA Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2022, 8(8):1150-1158.

[9] TINTELNOT J, GOEKKURT E, BINDER M, et al. Ipilimumab or FOLFOX with nivolumab and trastuzumab in previously untreated HER2-positive locally advanced or metastatic esophagogastric adenocarcinoma - the randomized phase 2 INTEGA trial (AIO STO 0217) [J]. BMC Cancer, 2020, 20(1):503.

[10] RHA S, KIM C, JUNG M, et al. Multicenter phase I b/II study of second-line trastuzumab, ramucirumab, and paclitaxel in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (HER-RAM study) [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15\_suppl):4063.

[11] CATENACCI D, KANG Y, URONIS H, et al. Circulating Tumor DNA as a Predictive Biomarker for Clinical Outcomes With Margetuximab and Pembrolizumab in Pretreated HER2-Positive Gastric/Gastroesophageal Adenocarcinoma [J]. Oncology (Williston Park), 2023, 37(4):176-183.

[12] MURAHASHI S, TAKAHARI D, WAKATSUKI T, et al. A retrospective analysis of ramucirumab monotherapy in previously treated Japanese patients with advanced or metastatic gastric adenocarcinoma[J]. Int J Clin Oncol, 2018, 23(1):92-97.

[13] WU Q, JIANG L, LI S, et al. Small molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(1):1-9.

[14] HUANG Q, WU X, WANG Z, et al. The primordial differentiation of tumor-specific memory CD8+ T cells as bona fide responders to PD-1/PD-L1 blockade in draining lymph

- nodes[J]. Cell, 2022, 185(22):4049-4066.
- [15] JANJIGIAN Y, SHITARA K, MOEHLER M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 398(10294):27-40.
- [16] SHIRAVAND Y, KHODADADI F, KASHANI SMA, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy [J]. Curr Oncol, 2022, 29(5):3044-3060.
- [17] JI J, SHEN L, LI Z, et al. AK104 (PD-1/CTLA-4 bispecific) combined with chemotherapy as first-line therapy for advanced gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: Updated results from a phase I b study[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(3\_suppl):232-241.
- [18] YE M, XIU L, JI Q, et al. Research progress in targeted therapies for gastric cancer [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2022, 60(12):509-514.
- [19] 胡梦奕, 王永生, 屠小龙, 等. 中药联合阿帕替尼治疗晚期胃癌疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(3):277-282.
- [20] 肖康, 李崇慧, 张静. 扶正安中汤联合阿帕替尼治疗晚期胃癌 30 例[J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(6):37-40.
- [21] 李豫, 凌博凡, 薛维伟, 等. 参苓白术散加减联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床效果 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(24):23-26.
- [22] 高庆, 梁辰. 调胃和血汤联合阿帕替尼靶向治疗晚期胃癌临床研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2020, 22(6):64-66.
- [23] 王菲, 杜小艳, 陈思勤. 四君子汤加减联合阿帕替尼治疗老年晚期胃癌脾胃气虚证 30 例 [J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(8):10-13.
- [24] 张小三, 张一鸣, 赵燕, 等. 参一胶囊联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2):411-414.
- [25] 曹玮, 潘玉真, 朱颖, 等. 小柴胡汤加味联合情志干预治疗胃癌临床研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(6):173-176.
- [26] 陶肖馨, 朱利群, 朱云涛, 等. 黄芪建中汤加减联合甲磺酸阿帕替尼对晚期胃癌患者临床疗效及 VEGF、Survivin、FGF 表达的影响[J]. 临床消化病杂志, 2021, 33(3):196-202.
- [27] 陈彬, 王婷, 王杰, 等. 肠胃清颗粒联合阿帕替尼对晚期胃癌患者的临床疗效[J]. 中成药, 2022, 44(5):1471-1475.
- [28] 王红艳, 潘利. 自拟抑癌汤联合阿帕替尼治疗对中晚期胃癌患者的疗效及对血清 CEA、CA199 的影响 [J]. 医学信息, 2021, 34(14):166-168.
- [29] 胡彦辉, 于卫江, 耿良. 养正化癥方联合阿帕替尼、替吉奥对老年晚期胃癌患者免疫失衡、炎症因子的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(7):1412-1420.
- [30] 李祥祥, 张东伟. 益阳健脾方联合替吉奥、阿帕替尼治疗晚期胃癌临床观察[J]. 山西中医, 2022, 38(2):34-36.
- [31] 沈丹萍, 郑中显, 程亮, 等. 鸦胆子油乳注射液联合替吉奥、阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(9):945-948.
- [32] 田园, 杨沛刚, 檀碧波, 等. 蟾酥注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌患者的疗效 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18):2583-2586.
- [33] 倪田田, 李平. 益气养阴通络方联合阿帕替尼和替加氟治疗晚期胃癌临床观察 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(4):120-123.
- [34] 宋朝阳. 肿节风注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6):1114-1117.
- [35] 刘登湘, 王娜, 何莉莉, 等. 康莱特注射液联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(1):38-41.
- [36] 廖艺琳. 基于 PI3K/AKT 通路探讨复方斑蝥胶囊联合阿帕替尼对骨肉瘤裸鼠模型成瘤的影响[D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [37] 唐澍, 晏桂华. 中药联合甲磺酸阿帕替尼化疗对晚期胃癌患者的疗效 [J]. 湘南学院学报(医学版), 2020, 22(2):45-47.
- [38] 胡广忠, 胡佳. 六君子汤加减治疗脾气虚型晚期胃癌的临床价值体会 [J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(96):151-153.
- [39] 郭伟, 褚斌斌, 梁琳春, 等. 中药熏洗联合维生素 B6 防治阿帕替尼所致手足综合症的临床观察 [J]. 现代实用医学, 2019, 31(2):206-207, 216.
- [40] 乔冠英, 黄玉筠, 蔡欣, 等. 凉血通络方外洗防治甲磺酸阿帕替尼相关性手足综合症的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(28):28-30.
- [41] 崔勇, 张荣香, 刘雯雯. 温经通络方熏洗对阿帕替尼手足综合症的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(14):36-39.
- [42] 徐琦, 邓德厚, 钟方明. 生肌活血方外用治疗阿帕替尼引起的手足综合症的临床效果 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(16):137-141.
- [43] 徐玲, 李华芬, 汪建林, 等. 中药浸泡防治阿帕替尼致手足综合症的效果观察[J]. 中西医结合护理(中英文), 2020, 6(7):65-68.
- [44] 覃霄燕, 李鸿章, 王海存, 等. 五味消毒饮熏洗联合心理疏导综合干预阿帕替尼后手足综合症(热毒壅盛)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2018, 32(8):24-28.
- [45] 林友燕, 方晓, 林小琴. 药蜡治疗阿帕替尼所致手足综合症 30 例[J]. 上海针灸杂志, 2016, 35(12):1462-1463.
- [46] SHAN Q, XIAO J, XIAO J, et al. Traditional Chinese Medicine for Treatment of Apatinib-induced Hand and Foot Skin Reaction: A case report [J]. TMR Cancer, 2019, 2(2):189-192.
- [47] 牛倩倩, 赵远红. 中药联合阿帕替尼治疗恶性肿瘤的回顾及展望[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(11):1257-1260, 1265.
- [48] 陈晓静. 益气消癥颗粒联合化疗治疗气虚血瘀痰凝型晚期胃癌的临床研究[D]. 晋中: 山西中医药大学, 2021.
- [49] 刘欢. 加味归芍六君子汤联合阿帕替尼治疗气虚血瘀型 III B-IV 期胃癌的临床疗效观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.

- [50] LI M, CAI O, YU Y, et al. Paeonol inhibits the malignancy of Apatinib-resistant gastric cancer cells via LINC00665/miR-665/MAPK1 axis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 96(6):1-12.
- [51] 滕飞, 徐志远, 吕航, 等. 雷公藤内酯抑制热休克蛋白70逆转MKN45胃癌细胞阿帕替尼耐药 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(2):92-98.
- [52] RAHIMIFARD M, BAEERI M, MOUSAVI T, et al. Combination therapy of cisplatin and resveratrol to induce cellular aging in gastric cancer cells: Focusing on oxidative stress, and cell cycle arrest [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 4(13): 1-12.