

阿帕替尼联合 SOX 方案对晚期胃癌患者疗效的影响

丁利芳, 张惠洁^{*}(内蒙古包头医院肿瘤内科, 内蒙古 包头 014010)

摘要: **目的** 探究阿帕替尼联合替吉奥联合奥沙利铂(SOX)方案对晚期胃癌患者疗效、血常规、血清低氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响。**方法** 前瞻性选取2018年1月—2019年1月在内蒙古包头医院接受诊治的96例晚期胃癌患者作为研究对象,采用随机数字表法简单随机分为2组,对照组(48例)予SOX方案治疗,观察组(48例)在对照组的基础上予阿帕替尼治疗,21d为1个周期,均治疗2个周期。比较2组患者疗效,治疗前后血常规、血清HIF-1 α 和VEGF水平以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组无疾病进展生存时间和总生存时间的平均值以及中位数均高于对照组($P<0.05$)。重复测量方差分析显示时点效应、治疗方式、时点和治疗方式的交互效应均可以显著改变白细胞、血红蛋白、血小板、HIF-1 α 、VEGF水平($P<0.05$);且观察组治疗后白细胞、血红蛋白、血小板、HIF-1 α 和VEGF水平降低程度较对照组明显($P<0.05$)。观察组药物治疗期间I~IV度和III~IV度高血压、口腔溃疡、乏力、手足皮肤反应、神经毒性、白细胞减少和血小板减少的发生率与对照组比较,差异无统计学意义。**结论** 阿帕替尼联合SOX化疗方案可显著延长晚期胃癌患者生存期,降低血清HIF-1 α 及VEGF水平,安全性较高,但会对血小板、白细胞和血红蛋白等血常规指标造成一定的影响。

关键词: 阿帕替尼; 替吉奥联合奥沙利铂方案; 晚期胃癌; 血常规; 低氧诱导因子; 血管内皮生长因子

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)05-0653-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.05.013

引用本文: 丁利芳, 张惠洁. 阿帕替尼联合 SOX 方案对晚期胃癌患者疗效的影响[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 653-657.

Effect of Apatinib Combined with SOX Regimen on the Efficacy of Patients with Advanced Gastric Cancer

DING Lifang, ZHANG Huijie^{*}(Department of Medical Oncology, Inner Mongolia Baogang Hospital, Baotou 014010, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effects of apatinib combined with SOX regimen on the efficacy, blood routine, serum hypoxia inducible factor 1 α (HIF-1 α) and vascular endothelial growth factor(VEGF) levels in patients with advanced gastric cancer. **METHODS** Prospectively selected 96 patients with advanced gastric cancer who were diagnosed and treated in Inner Mongolia Baogang Hospital, from January 2018 to January 2019 as the research objects, and they were simply randomly divided into two groups using a random number table method. The control group(48 cases) was treated with SOX regimen. The observation group(48 cases) was treated with apatinib on the basis of the control group. The 21 d was 1 cycle, and both were treated for 2 cycles. The efficacy, blood routine, serum HIF-1 α and VEGF levels before and after treatment, and the occurrence of adverse reactions during treatment of the two groups were compared. **RESULTS** The average and median of disease progression-free survival time and overall survival time of the observation group were higher than those of the control group($P<0.05$). Repeated measurement analysis of variance showed that the time point effect, treatment method, time point and treatment method interaction effects could all significantly change the levels of white blood cells, hemoglobin, platelets, HIF-1 α , and VEGF($P<0.05$); and the levels of white blood cells, hemoglobin, platelets, HIF-1 α and VEGF after treatment in observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). The observation group had no statistically significant differences in the incidence of I-IV and III-IV hypertension, oral ulcers, fatigue, hand-foot skin reactions, neurotoxicity, leukopenia, and thrombocytopenia during drugs treatment in the observation group. **CONCLUSION** Apatinib combined with SOX chemotherapy regimen for advanced gastric cancer can significantly prolong survival and reduce serum HIF-1 α and VEGF levels with a higher safety profile, but it has a certain impact on platelets, white blood cells, hemoglobin and other routine blood indicators.

KEYWORDS: apatinib; SOX regimen; advanced gastric cancer; blood routine; hypoxia inducible factor; vascular endothelial growth factor

作者简介: 丁利芳, 女, 硕士, 副主任医师
Zhanghuijie1210@163.com

E-mail: gddgbk@163.com

^{*}通信作者: 张惠洁, 女, 硕士, 主任医师

E-mail:

近年来胃癌患者的 5 年生存率明显提高,尤其是早期胃癌手术患者,5 年生存率>90.9%,但胃癌起病隐匿,早期症状典型性不强,多数患者一经诊治就已进展到中晚期或晚期,导致丧失手术治疗机会,只能采用以化疗为主的综合治疗来延长生命^[1]。替吉奥联合奥沙利铂方案(SOX 方案)为世界范围内一线化疗药物方案,但单纯 SOX 方案疗效欠佳,临床常在患者耐受程度内联合其他药物来增强药效,以尽快控制病情^[2]。靶向治疗是近年研究的重点,而阿帕替尼便是抗血管生成的靶向治疗药物之一,其在晚期胃癌中疗效显著,且药物费用较低,对一些经济困难患者而言是延长生命的关键药物,因此对其应用效果进行分析十分必要^[3]。目前,阿帕替尼多应用于三线,而有些学者认为将其用于二线、一线也是可行的,但关于阿帕替尼用于一线治疗晚期胃癌的效果和安全性,以及对患者血常规、血清低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平等影响的报道尚少。基于此,本研究选取近年来在内蒙古包钢医院接受诊治的晚期胃癌患者进行分析,旨在为延长晚期胃癌患者的生存时间提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 1 月在内蒙古包钢医院接受诊治的 96 例晚期胃癌患者,其中男 52 例,女 44 例;年龄 26~78 岁,平均年龄(56.75 $\pm$ 12.06)岁;TNM 分期:Ⅲc 期 44 例,Ⅳ期 52 例;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)^[4]评分:0 分 43 例,1 分 53 例;肿瘤分化:低分化 79 例、中分化 12 例、高分化 5 例;远处转移:腹腔淋巴结转移 63 例,肺部转移 17 例,锁骨上淋巴结转移 13 例,盆腔转移 5 例。采用随机数字表法简单随机分为 2 组,对照组(48 例)予以 SOX 方案治疗,观察组(48 例)在对照组的基础上予以阿帕替尼治疗。纳入标准:①符合《胃癌规范化诊疗指南(试行)》^[5]中晚期胃癌的诊断标准,经纤维胃镜的检查和病理活检确诊;②年龄>18 岁;③ECOG 评分 0~2 分。④接受治疗前均签署知情同意书;⑤预期生存时间>3 个月。排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②化疗药物过敏者;③心脑血管、肝、肾等重要器官功

能严重不全者;④失去随访者;⑤同时应用其他药物治疗者。本研究经医院伦理委员会批准(伦审 2017-32)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2 组患者入院后,均接受对症基础治疗,对照组采用 SOX 方案治疗,口服替吉奥胶囊(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20100150,规格:20 mg $\times$ 28 粒),首次剂量根据成人体表面积确定,体表面积<1.25 m²者剂量为每次 40 mg,体表面积 1.25~1.50 m²者剂量为每次 50 mg,体表面积>1.50 m²者剂量为每次 60 mg;每天 2 次,早晚餐后口服,连续服用 14 d 后,停药 7 d;在每个周期开始的第 1 天,根据体表面积予以 130 mg $\cdot$ m²的奥沙利铂注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20050962,规格 20 mL:40 mg)+250~500 mL $\cdot$ m²的葡萄糖溶液,输注 2~6 h,21 d 为 1 个周期。观察组在对照组的基础上餐后加服阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20140103,规格:0.25 g $\times$ 10 片),每次 0.75 g,每天 1 次,21 d 为 1 个周期。均接受 2 个周期的治疗。

1.2.2 疗效评定 对 2 组患者随访 12~14 个月,随访时间至 2020 年 3 月 31 日。记录 2 组患者无疾病进展生存期(纳入至肿瘤任何原因进展或死亡的时间)和总生存期(纳入至任何原因死亡的时间)。

1.2.3 观察指标 ①血常规及血清 HIF-1 α 、VEGF 水平检测:分别于治疗前、治疗后采集患者清晨空腹静脉血 6 mL, A、B 试管各 3 mL。取 A 试管标本采用美国雅培 3700 全自动血细胞分析仪检测血常规指标(白细胞计数、血红蛋白、血小板计数)水平,分析仪试剂及质控品均由美国雅培公司提供。取 B 试管标本经加速离心后取上层血清,采用酶联免疫吸附试剂盒检测血清中 HIF-1 α 和 VEGF 水平,试剂盒(批号:20180101)由生工生物工程(上海)股份有限公司提供,操作过程中严格按照说明书进行。②不良反应:治疗期间根据美国国立癌症研究所(national cancer institute, NCI)制定的分级标准和毒性表现来反映药物不良反应情况,共 I~Ⅳ度,度数越高,不良反应越严重。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 处理数据,计数资料用(n , %)表示,除了年龄外的一般资料、不良反应等采用 χ^2 检验,计量资料均符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,年龄、生存期等采用独立样本 t 检验,血常规指标、

血清 HIF-1 α 、VEGF 等采用重复测量方差分析, 进一步比较采用 LSD-*t* 检验, 生存情况采用 Kaplan-Meier 曲线进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较

2 组患者性别、年龄、TNM 分期、ECOG 评分、肿瘤分化、远处转移、肿瘤位置、肿瘤大小、神经侵犯等一般资料比较, 差异无统计学意义, 具有可比性, 见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups

资料种类	观察组(<i>n</i> =48)	对照组(<i>n</i> =48)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别/ <i>n</i> (%)				
男	25(52.08)	27(56.25)	0.168	0.682
女	23(47.92)	21(43.75)		
TNM 分期/ <i>n</i> (%)				
Ⅲc 期	23(47.92)	21(43.75)	0.168	0.682
Ⅳ期	25(52.08)	27(56.25)		
ECOG 评分/ <i>n</i> (%)				
0 分	21(43.75)	22(45.83)	0.042	0.837
1 分	27(56.25)	26(54.17)		
肿瘤分化/ <i>n</i> (%)				
低分化	40(83.33)	39(81.25)	0.213	0.645
中低分化	6(12.50)	6(12.50)		
中分化	2(4.17)	3(6.25)		
远处转移/ <i>n</i> (%)				
腹腔淋巴结转移	30(62.50)	33(68.75)	0.493	0.483
肺部转移	9(18.75)	8(16.67)		
锁骨上淋巴结转移	6(12.50)	5(10.42)		
盆腔转移	3(6.25)	2(4.17)		
肿瘤位置/ <i>n</i> (%)				
胃底部	13(27.08)	11(22.92)	0.410	0.522
胃体部	15(31.25)	14(29.17)		
胃窦部	20(41.67)	23(47.92)		
肿瘤大小/ <i>n</i> (%)				
≥ 5 cm	29(60.42)	32(66.67)	0.405	0.525
< 5 cm	19(39.58)	16(33.33)		
神经侵犯/ <i>n</i> (%)				
有	17(35.42)	19(39.58)	0.178	0.673
无	31(64.58)	29(60.42)		
年龄/岁	57.57 $\pm$ 12.91	55.96 $\pm$ 11.19	0.653	0.515

2.2 2 组患者生存情况比较

观察组无疾病进展生存时间和总生存时间的平均值和中位数高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。结果见表 2、图 1~2。

表 2 2 组患者生存情况比较

Tab. 2 Comparison of patient survival between the two groups

组别	无疾病进展生存时间/月		总生存时间/月	
	平均值	中位数	平均值	中位数
观察组(<i>n</i> =48)	10.08 $\pm$ 0.59	11.55 $\pm$ 3.44	11.26 $\pm$ 0.48	13.05 $\pm$ 0.22
对照组(<i>n</i> =48)	7.08 $\pm$ 0.46	7.56 $\pm$ 0.37	8.10 $\pm$ 0.46	8.33 $\pm$ 0.41
<i>t</i> 值	27.782	7.99	32.93	70.28
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

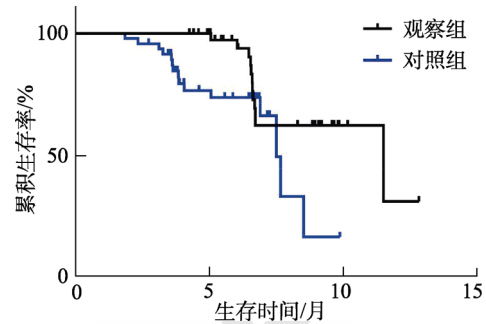


图 1 2 组患者无疾病进展生存曲线

Fig. 1 Disease-free survival curves of patients in the two groups

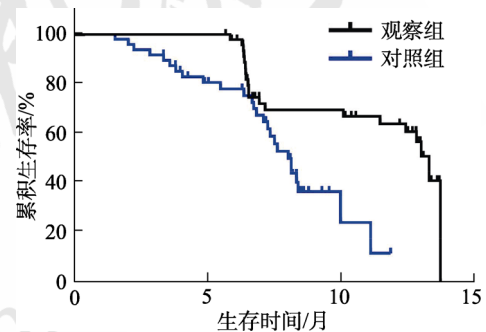


图 2 2 组患者总生存曲线

Fig. 2 Total survival curves of patients in the two groups

2.3 2 组治疗前后血常规以及血清中 HIF-1 α 和 VEGF 水平比较

重复测量方差分析显示时点效应、治疗方式、时点和治疗方式的交互效应均可以显著导致白细胞、血红蛋白、血小板、HIF-1 α 和 VEGF 水平的变化($P<0.05$); 且观察组治疗后白细胞、血红蛋白、血小板、HIF-1 α 和 VEGF 水平降低程度较对照组明显, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 3。

2.4 2 组不良反应发生率比较

观察组药物治疗期间 I~IV 度和 III~IV 度高血压、口腔溃疡、乏力、手足皮肤反应、神经毒性、白细胞减少和血小板减少的发生率与对照组比较, 差异无统计学意义, 且大多不良反应属于 I~II 度, 可自行缓解, 少部分发生 III~IV 度的患者经对症处理后缓解。结果见表 4。

表 3 2 组治疗前后血常规和血清 HIF-1 α 、VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of blood routine and serum HIF-1 α and VEGF levels between the two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	白细胞/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	血红蛋白/ $g \cdot L^{-1}$	血小板/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	HIF-1 α / $\mu g \cdot L^{-1}$	VEGF/ $ng \cdot L^{-1}$
观察组($n=48$)	治疗前	7.41 $\pm$ 1.34	221.56 $\pm$ 12.48	111.72 $\pm$ 6.65	211.17 $\pm$ 40.67	342.84 $\pm$ 103.07
	治疗后	3.61 $\pm$ 0.83	181.53 $\pm$ 10.12	89.67 $\pm$ 5.60	130.24 $\pm$ 23.33	122.84 $\pm$ 19.84
对照组($n=48$)	治疗前	7.51 $\pm$ 1.32	220.60 $\pm$ 12.04	110.70 $\pm$ 6.55	213.38 $\pm$ 39.61	345.43 $\pm$ 104.28
	治疗后	4.42 $\pm$ 1.01	198.60 $\pm$ 11.05	108.50 $\pm$ 5.67	186.31 $\pm$ 32.26	236.94 $\pm$ 23.11
$F_{\text{时点}}$ 值		868.575	1 041.074	435.149	259.563	275.862
$P_{\text{时点}}$ 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
$F_{\text{交互}}$ 值		9.223	87.957	291.565	64.555	31.789
$P_{\text{交互}}$ 值		0.003	0.000	0.000	0.000	0.000
$F_{\text{组间}}$ 值		5.051	14.269	64.402	21.857	25.066
$P_{\text{组间}}$ 值		0.027	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 2 组不良反应比较

Tab. 4 Comparison of adverse reaction between the two groups $n(\%)$

不良反应	I ~IV度				III ~IV度			
	观察组($n=48$)	对照组($n=48$)	χ^2 值	P 值	观察组($n=48$)	对照组($n=48$)	χ^2 值	P 值
高血压	8(16.67)	5(10.42)	0.801	0.371	2(4.17)	1(2.08)	0.344	0.557
口腔溃疡	32(66.67)	29(60.42)	0.405	0.525	8(16.67)	6(12.50)	0.334	0.563
乏力	19(39.58)	13(27.08)	1.688	0.194	2(4.17)	3(6.25)	0.211	0.646
手足皮肤反应	29(60.42)	21(43.75)	2.671	0.102	10(20.83)	8(16.67)	0.274	0.601
神经毒性	9(18.75)	11(22.92)	0.253	0.615	3(6.25)	1(2.08)	1.043	0.307
白细胞减少	41(85.42)	35(72.92)	2.274	0.132	18(37.5)	19(39.58)	0.044	0.834
血小板减少	31(64.58)	28(58.33)	0.396	0.529	7(14.58)	5(10.42)	0.381	0.537

3 讨论

据 2018 年国家癌症中心统计数据显示, 中国胃癌发病率和死亡率分别位于第 2 位和第 3 位, 远高于其他国家^[6-7]。化疗为主的综合治疗是延长晚期胃癌患者生命的重要治疗手段, 临床化疗方案较多, 方案优劣尚无统一论, 而 SOX 化疗方案为应用较为广泛的一种化疗方案, SOX 由替吉奥和奥沙利铂 2 组药剂组合制成。替吉奥是由替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾制成, 替加氟可在体内转化为氟尿嘧啶, 而氟尿嘧啶可在体内反应变成氟尿嘧啶脱氧核苷酸, 抑制 DNA 合成, 且能掺入 RNA, 影响 RNA 翻译成蛋白质, 从而抑制肿瘤细胞增殖; 吉美嘧啶和奥替拉西钾则可用于增强氟尿嘧啶抗肿瘤作用。另一组药剂奥沙利铂则可与 DNA 交叉结合, 抑制 DNA 复制和转录。据报道^[8-9], 奥沙利铂与氟尿嘧啶联合有协同作用, 对晚期胃癌的疗效较为明确。

联合靶向治疗药物是近年来肿瘤治疗的重点, 对延长患者生存时间, 改善预后有较好效果。阿帕替尼为中国自主研发的抗血管生成靶向药

物, 可作为血管内皮生长因子受体-2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)的酪氨酸酶拮抗剂, 竞争酪氨酸酶 ATP 结合位点, 抑制磷酸化进程, 阻碍 VEGF 生成, 而 VEGF 和 VEGFR-2 引起的血管生成和信号传导与胃癌的发生以及发展关系密切, 因此阿帕替尼用于治疗肿瘤具有一定疗效^[10]。本研究中, 观察组中无疾病进展生存时间和总生存时间的平均值和中位数均高于对照组, 说明采用阿帕替尼联合 SOX 化疗方案能较好地控制疾病进展, 延长患者生存时间。研究中观察组生存期显著延长, 可能是阿帕替尼会抑制新生血管生成, 减少病灶新生血供, 从而阻碍肿瘤细胞远处转移和病灶扩散进程, 且抑制 VEGF 和 VEGFR-2 生成, 可延缓肿瘤生长, 减弱肿瘤侵袭性, 进而提高治疗效果, 延长患者生存期^[11]。

然而, 化疗在抑制、杀灭肿瘤细胞的同时, 也会对机体产生较大伤害, 产生骨髓抑制等多种不良反应, 故在化疗间隔期需要检测血常规, 明确不良反应发生情况。化疗会导致白细胞降低, 增加感染风险, 继续化疗患者会因感染而危及生命, 当白细

胞 $<3.5\times 10^9\cdot L^{-1}$ (异常)时,不宜继续化疗。化疗还会导致血小板降低,当血小板 $<125\times 10^9\cdot L^{-1}$ 时,可导致弥漫性血管凝血、慢性长期出血发生;此外,化疗后血红蛋白降低,则考虑为贫血。本研究分析结果显示,与对照组相比,观察组治疗后白细胞、血红蛋白和血小板水平显著降低,这是因为观察组除了替吉奥和奥沙利铂造成的血液毒性,靶向药物本身也带有血液毒性。HIF- α 、VEGF 为消化内科疾病的重要治疗靶点,研究^[12-13]表明其在胃癌、结肠癌等多种消化道肿瘤中高水平表达。正常情况下 HIF- α 会被泛素蛋白酶体系降解,不会在机体表现高水平,但当组织氧浓度低到一定程度时, HIF- α 的降解显著降低, HIF- α 水平显著升高。肿瘤细胞恶性增殖会导致组织氧浓度降低,因此恶性肿瘤细胞增殖加速,会造成 HIF- α 水平升高^[14]。HIF- α 可诱导 VEGF 转录, VEGF 水平升高则可促进血管组织血管生成和肿瘤增殖和远处转移,降低组织氧浓度,形成恶性循环。本研究中观察组治疗后 HIF-1 α 和 VEGF 水平降低程度较对照组显著。这是因为阿帕替尼抑制了肿瘤增殖,延缓了组织氧浓度降低速率,从而促进 HIF-1 α 水解,降低 VEGF 水平,且阿帕替尼本身即为抗血管生成靶向药物,可抑制 VEGF 生成。《阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识》^[15]中表示,阿帕替尼常见不良反应包括手足皮肤反应和高血压等。本研究结果显示,观察组药物治疗期间 I~IV 度和 III~IV 度高血压、口腔溃疡、乏力、手足皮肤反应、神经毒性、白细胞减少和血小板减少的发生率与对照组比较无显著差异,且大多不良反应属于 I~II 度,可自行缓解,少部分发生 III~IV 度的患者经对症处理后,不良反应明显缓解,说明阿帕替尼联合 SOX 化疗方案增加药物不良反应不明显,安全性较高。

综上所述,阿帕替尼联合 SOX 化疗方案治疗晚期胃癌疗效较好,可显著延长生存期,降低血清 HIF-1 α 及 VEGF 水平,安全性较高,但会对血小板、白细胞和血红蛋白等血常规指标造成一定的影响。本研究局限性在于纳入样本量较小,随访时间较短,可能会对研究结果造成影响,后期需增加样本量,延长随访时间进一步探究。

REFERENCES

- [1] BRENKMAN H J F, GERTSEN E C, VEGT E, et al. Evaluation of PET and laparoscopy in STAGIng advanced gastric cancer: A multicenter prospective study (PLASTIC-study)[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 450.
- [2] ISACOFF W H, REBER H A, BEDFORD R, et al. Low-dose continuous 5-fluorouracil combined with leucovorin, nab-paclitaxel, oxaliplatin, and bevacizumab for patients with advanced pancreatic cancer: A retrospective analysis[J]. Target Oncol, 2018, 13(4): 461-468.
- [3] SAIFUDING·KEYOUMU, WANG B, TANG Y. Efficacy and safety of apatinib in the treatment of advanced gastric cancer with multiple line failure of chemotherapy: 42 cases[J]. Chin Gen Pract(中国全科医学), 2019, 22(32): 4002-4005.
- [4] AZAM F, LATIF M F, FAROOQ A, et al. Performance status assessment by using ECOG (eastern cooperative oncology group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals[J]. Case Rep Oncol, 2019, 12(3): 728-736.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2013, 5(8): 29-36.
- [6] YANG X N, WU Y L. RECIST-New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. J Evid-Based Med(循证医学), 2004, 4(2): 85-90, 111.
- [7] CHEN W Q, ZHENG R S, ZHANG S W, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. China Cancer(中国肿瘤), 2017, 26(1): 1-7.
- [8] ATTOUB S, ARAFAT K, KHALAF T, et al. Frondoside A enhances the anti-cancer effects of oxaliplatin and 5-fluorouracil on colon cancer cells[J]. Nutrients, 2018, 10(5): 560.
- [9] 王海英, 汤虹, 周孟强, 等. SOX 化疗方案联合复方斑蝥胶囊治疗老年晚期胃癌的效果[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 142-144.
- [10] YUAN Y, GONG H, LI Y W, et al. Effect of apatinib on invasion and migration of lung cancer cells and its mechanism[J]. Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志), 2019, 22(5): 264-270.
- [11] HU Z H, DUAN Y N, HAN L J, et al. PFKFB₃ gene enhances the effect of apatinib on apoptosis of gastric cancer and its mechanism[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig(中国中西医结合消化杂志), 2019, 27(7): 495-500.
- [12] YANG N J, YIN C C, PAN S J, et al. Efficacy of apatinib combined with S-1 for the treatment of advanced gastric cancer in elderly patients[J]. Chin J Clin Res(中国临床研究), 2019, 32(2): 162-165.
- [13] AJITH T A. Current insights and future perspectives of hypoxia-inducible factor-targeted therapy in cancer[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2018, 30(1): 11-18.
- [14] JIA G B. Effects of HIF-1 α under hypoxic condition on SGC7901 and its mechanism[J]. Hebei Med J(河北医药), 2020, 42(10): 1456-1460.
- [15] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 841-847.

收稿日期: 2020-11-13

(本文责编: 李艳芳)