

## · 论 著 ·

# 炎症因子在阿帕替尼治疗晚期胃癌患者中的变化及意义

陈春燕 王浩 吴丹 张炼

**[摘要]** 目的 探讨炎症因子在阿帕替尼治疗晚期胃癌患者中的变化及意义。方法 选取接受阿帕替尼治疗的59例晚期胃癌患者,连续治疗3个周期,根据近期疗效分为疾病控制组25例和疾病进展组34例,比较两组患者治疗前后的肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)水平,并比较不同炎症因子水平患者的生存情况。结果 治疗前,疾病控制组IL-6、IL-8水平明显低于疾病进展组( $t$ 分别=-5.09、-4.69,  $P$ 均<0.05);治疗后,疾病进展组TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8水平与治疗前比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.51、0.77、0.64、0.42,  $P$ 均>0.05),疾病控制组TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8水平较治疗前明显降低( $t$ 分别=-3.60、-2.43、-2.45、-2.32,  $P$ 均<0.05),且明显低于疾病进展组( $t$ 分别=-4.90、-3.54、-7.66、-6.92,  $P$ 均<0.05)。高IL-6组和高IL-8组患者生存时间明显均短于低IL-6组和低IL-8组( $t$ 分别=-8.13、-10.43,  $P$ 均<0.05)。结论 不同水平IL-6、IL-8晚期胃癌患者接受阿帕替尼治疗的疗效和预后结局不同,低水平炎症因子患者可能获得较好的疗效和预后。**[关键词]** 晚期胃癌; 阿帕替尼; 炎症因子; 疗效; 预后

**Changes and significance of inflammatory factors in patients with advanced gastric cancer after treating with apatinib** CHEN Chunyan, WANG Hao, WU Dan, et al. Department of General Surgery, Quzhou Municipal Hospital of TCM, Quzhou 324000, China.

**[Abstract]** **Objective** To investigate the changes and significance of inflammatory factors in patients with advanced gastric cancer treated with apatinib. **Methods** Fifty-nine patients with advanced gastric cancer treated by apatinib for 3 courses were selected and divided into the disease control group with 25 cases and the disease progression group with 34 cases according to the efficacy. The levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-8 in the two groups before and after treatment were compared, and the survival conditions of patients with different inflammatory factor levels were compared. **Results** Before treatment, IL-6 and IL-8 levels in the disease control group were significantly lower than those in the disease progression group ( $t$  = -5.09, -4.69,  $P$  < 0.05). After treatment, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, and IL-8 in the disease progression group were not significantly different from those before treatment ( $t$  = 0.51, 0.77, 0.64, 0.42,  $P$  > 0.05). After treatment, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, and IL-8 in the disease control group were significantly lower than those before treatment and those in the disease progression group ( $t$  = -3.60, -2.43, -2.45, -2.32, -4.90, -3.54, -7.66, -6.92,  $P$  < 0.05). The survival times of the high levels of IL-6 and IL-8 patients were significantly shorter than those of the low levels of IL-6 and IL-8 patients ( $t$  = -8.13, -10.43,  $P$  < 0.05). **Conclusion** Patients with advanced gastric cancer receiving apatinib at different levels of IL-6 and IL-8 have different efficacy and prognosis, and patients with low levels of inflammatory factors may have better efficacy and prognosis.

**[Key words]** advanced gastric cancer; apatinib; inflammatory factors; curative effect; prognosis

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.003.005

作者单位: 324000 浙江衢州, 衢州市中医医院普外科(陈春燕、王浩), 肿瘤内科(张炼); 浙江大学医学院附属第二医院胃肠外科(吴丹)

阿帕替尼属于新型靶向药物, 通过高度选择并抑制血管内皮细胞生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)来治疗胃癌, 广泛用于晚期胃癌的三线治疗<sup>[1]</sup>。仍有部分胃

癌患者无法从中获益,治疗期间也缺乏有效的预测疗效的指标<sup>[2,3]</sup>。炎症因子常作为抗肿瘤治疗效果和预后评估的辅助指标,少有针对阿帕替尼治疗晚期胃癌疗效预测的报道。因此,本次研究对阿帕替尼治疗的晚期胃癌患者的炎症指标进行了监测,旨在寻找预测阿帕替尼疗效及预后的可靠指标。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2018年1月至2019年6月衢州市中医医院接受阿帕替尼治疗的晚期胃癌患者作为研究对象。纳入标准:经病理诊断为晚期胃癌或转移性胃癌,且二线化疗失败;东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)体能状态评分0~2分;年龄 $\geq 18$ 岁;至少接受阿帕替尼治疗1个周期;获得患者知情同意。排除标准:孕妇或哺乳期妇女;正在接受抗凝溶栓治疗或存在出血倾向;既往接受过阿帕替尼治疗;随访资料不全。最终纳入59例患者,其中男性35例、女性24例;年龄48~70岁,平均年龄(58.17 $\pm$ 10.55)岁;器官转移44例(单器官31例、多器官13例),无器官转移15例。

**1.2 方法** 所有患者均接受甲磺酸阿帕替尼片(由江苏恒瑞医药股份有限公司生产)0.85 g口服,每日一次,28 d为1个治疗周期,连续治疗3个周期。对于不良反应的处理参照中国临床肿瘤学会制定的《阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识》<sup>[2]</sup>中的剂

量调整原则,连续治疗至无法耐受不良反应、疾病进展、死亡或满3个周期。

**1.3 观察指标** 3个周期结束后,对患者进行为期4个月的随访观察,根据近期客观疗效分为疾病控制组和疾病进展组。比较两组患者初始治疗前、治疗3个周期后的炎症因子水平,采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子(tumour necroses factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8水平。若患者治疗时间未滿3个周期死亡,则以死亡前最后一次检查结果作为治疗后的观察指标。分别以IL-6、IL-8中位值为分组依据,将炎症因子 $\geq$ 中位值的患者纳入高IL-6组和高IL-8组,炎症因子 $<$ 中位值的患者纳入低IL-6组和低IL-8组,分别比较不同炎症因子水平患者的生存时间。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。计量资料比较采用 $t$ 检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Kaplan-Meier法进行生存分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者治疗情况** 随访4个月后,根据近期客观疗效分为疾病控制组25例,疾病进展组34例(其中死亡22例)。

**2.2 两组患者治疗前后炎症因子水平比较见表1**

表1 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

组别		TNF- $\alpha$ / $\mu$ g/L	IL-1 $\beta$ /pg/ml	IL-6/pg/ml	IL-8/ $\mu$ g/L
疾病控制组	治疗前	147.82 $\pm$ 31.29	29.28 $\pm$ 7.03	44.76 $\pm$ 17.31 <sup>#</sup>	46.55 $\pm$ 16.20 <sup>#</sup>
	治疗后	120.42 $\pm$ 21.61 <sup>*#</sup>	24.62 $\pm$ 5.49 <sup>*#</sup>	34.48 $\pm$ 11.85 <sup>*#</sup>	37.15 $\pm$ 12.16 <sup>*#</sup>
疾病进展组	治疗前	155.33 $\pm$ 33.97	30.44 $\pm$ 8.10	72.01 $\pm$ 22.24	69.87 $\pm$ 20.58
	治疗后	159.65 $\pm$ 35.43	32.07 $\pm$ 9.41	75.65 $\pm$ 24.83	72.11 $\pm$ 22.98

注: \*:与同组治疗前比较, $P<0.05$ ; #:与疾病进展组治疗后比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,治疗前疾病控制组IL-6、IL-8水平明显低于疾病进展组( $t$ 分别=-5.09、-4.69,  $P$ 均 $<0.05$ ),两组TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平比较差异无统计学意义( $t$ 分别=-0.87、-0.57,  $P$ 均 $>0.05$ );治疗后,疾病进展组TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8水平与治疗前比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=0.51、0.77、0.64、0.42,  $P$ 均 $>0.05$ ),疾病控制组TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8水平较治疗前明显降低( $t$ 分别=-3.60、-2.43、-2.45、-2.32,  $P$ 均 $<0.05$ ),且明显低于疾病进展组( $t$ 分别=-4.90、-3.54、-7.66、-6.92,  $P$ 均 $<0.05$ )。

**2.3 不同炎症因子水平患者的生存分析** 高IL-6组、

低IL-6组患者平均生存时间分别为(2.32 $\pm$ 0.46)个月、(3.62 $\pm$ 0.74)个月,高IL-8组、低IL-8组患者平均生存时间为(2.13 $\pm$ 0.54)个月、(3.81 $\pm$ 0.69)个月,高IL-6组和高IL-8组患者生存时间明显短于低IL-6组和低IL-8组,差异均有统计学意义( $t$ 分别=-8.13、-10.43,  $P<0.05$ )。

## 3 讨论

对于二线治疗失败的晚期和转移性胃癌患者来说,尽可能延长生存期是主要目的。阿帕替尼是2014年上市的新药,是全球首个被证实用于晚期胃癌安全有效的小分子抗血管生成靶向药物,也是目

前胃癌靶向药物中唯一一个口服制剂,通过高度选择性竞争细胞内 VEGFR-2 的 ATP 结合位点,抑制肿瘤组织新血管生成,进而发挥治疗作用<sup>[4]</sup>。阿帕替尼具有疗效肯定、可提高依从性、明显延长生存期、费用低等优势,广泛用于标准化疗失败的晚期胃癌患者<sup>[5]</sup>。但是,仍然有部分患者无法从中获益,如果治疗前能够准确有效的预测疗效,将对制定治疗策略具有积极意义。

血管生成和炎症反应与恶性肿瘤发生发展紧密关联,血管生成因子通过促进新生血管生成来为肿瘤细胞提供生存环境。促炎因子会驱动机体产生炎症反应,也会参与血管生成、细胞增殖和转移等过程<sup>[6]</sup>。可以看出,炎症反应与血管生成相互作用,共同为肿瘤细胞创造有利环境。炎症因子与多种癌症患者的不良预后有关,常作为抗肿瘤治疗效果和预后评估的辅助指标,少有针对阿帕替尼治疗晚期胃癌疗效预测的报道。IL-6、IL-8 是典型的促炎因子,IL-8 可吸引 T 淋巴细胞、嗜碱性粒细胞参与嗜中性粒细胞的活化,IL-6 可诱导细胞增殖分化,与转化生长因子- $\beta$  协同驱动 Th17。有报道发现,治疗前高水平 IL-6、IL-8 与消化道肿瘤患者的疾病进展和不良预后密切相关<sup>[7]</sup>。本次研究结果显示,治疗前疾病控制组 IL-6、IL-8 水平明显低于疾病进展组,治疗后疾病控制组炎症因子水平较治疗前明显降低,而疾病进展组水平较治疗前无明显变化,高 IL-6 组和高 IL-8 组患者的生存时间明显短于低 IL-6 组和 IL-8 组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。这说明 IL-6、IL-8 可能可以作为阿帕替尼治疗效果和预后评估的参考指标。治疗前 IL-6、IL-8 处于低水平的患者在接受阿帕替尼治疗时可获得较好的疗效和预后,而高

水平炎症因子的患者治疗效果和预后往往较差,这与国外研究结果类似<sup>[7]</sup>。本次研究仍存在不足之处,如样本量有限且为单中心研究,研究结果仍待后期大样本量进一步验证。

综上所述,不同水平 IL-6、IL-8 晚期胃癌患者接受阿帕替尼治疗的疗效和预后结局不同,低水平炎症因子患者在接受阿帕替尼后可能获得较好的疗效和预后。

#### 参考文献

- 1 黎莹,马冬.阿帕替尼治疗胃癌的临床效果及对抑制血管生成的影响[J].中国病案,2018,19(4):95-98.
- 2 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.
- 3 姚艺玮,何义富,胡冰,等.阿帕替尼治疗晚期胃癌临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(6):389-393.
- 4 Luo C, Shen J, Ying J, et al. Case report of a KIT-mutated melanoma patient with an excellent response to apatinib and temozolomide combination therapy[J]. Onco Targets Therapy, 2017, 10(2):4553-4557.
- 5 Ruan H, Dong J, Zhou X, et al. Multicenter phase II study of apatinib treatment for metastatic gastric cancer after failure of second-line chemotherapy[J]. Oncotarget, 2017, 8(61):104552-104559.
- 6 尚颖,赵立元,陆景坤.炎症细胞因子与胃癌的关系[J].中国药科大学学报,2015,46(1):123-128.
- 7 Noonan SA, Morrissey ME, Martin P, et al. Tumour vasculature immaturity, oxidative damage and systemic inflammation stratify survival of colorectal cancer patients on bevacizumab treatment[J]. Oncotarget, 2018, 9(12):10536-10548.

(收稿日期 2019-11-14)

(本文编辑 蔡华波)