

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.13.039

阿帕替尼对二线化疗失败晚期胃癌患者肿瘤标志物 与胃黏膜四项水平及预后的影响 *

郑虹 黄勇 程莹星 张丽娟 姜孝娟

(合肥市第二人民医院 / 安徽医科大学附属合肥医院肿瘤科 安徽 合肥 230011)

摘要 目的: 探讨阿帕替尼对二线化疗失败晚期胃癌患者肿瘤标志物与胃黏膜四项水平及预后的影响。**方法:** 选取 2016 年 12 月~2020 年 3 月医院收治的 80 例二线化疗失败晚期胃癌患者,随机分为研究组和对照组各 40 例。对照组给予常规支持对症治疗,研究组在对照组基础上给予阿帕替尼治疗。比较两组临床疗效、肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、癌抗原 125(CA125)、糖蛋白抗原 199(CA199)]、胃黏膜四项[胃蛋白酶原 I (PG I), 胃蛋白酶原 II (PG II), 胃泌素 17(G-17)、幽门螺旋抗体(Hp-Ab)]、不良反应及预后情况。**结果:** 研究组总缓解率、疾病控制率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后研究组血清 CEA、CA125、CA199 水平均降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。与治疗前比较,治疗后研究组 PG I 水平较治疗前升高,且研究组高于对照组($P<0.05$);治疗后,研究组 PG II、G-17 水平、Hp-Ab 阳性率均较治疗后降低,且研究组低于对照组($P<0.05$)。两组总不良反应发生率无差异($P>0.05$)。研究组无进展生存时间(PFS)、生存时间(OS)均长于对照组、生存率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:** 阿帕替尼对二线化疗失败晚期胃癌患者的疾病控制率较好,可有效降低血清肿瘤标志物水平,改善胃黏膜功能,延长患者生存期。

关键词: 胃癌;阿帕替尼;癌胚抗原;癌抗原 125;糖蛋白抗原 199;胃蛋白酶原;生存期

中图分类号: R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)13-2583-05

Effect of Apatinib on the Levels of Tumor Markers and Four Items of Gastric Mucosa and Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer after Failure of Second-line Chemotherapy*

ZHENG Hong, HUANG Yong, CHENG Ying-xing, ZHANG Li-juan, JIANG Xiao-juan

(Department of Oncology, Hefei Second People's Hospital/Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei, Anhui, 230011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of apatinib on the levels of tumor markers and four items of gastric mucosa and prognosis in patients with advanced gastric cancer after failure of second-line chemotherapy. **Methods:** 80 patients with advanced gastric cancer who failed second-line chemotherapy in our hospital from December 2016 to March 2020 were selected and randomly divided into research group and control group, 40 cases in each group. The control group was given conventional supportive symptomatic treatment, and the research group was given apatinib on the basis of the control group. The clinical efficacy, tumor markers[carcino-embryonic antigen(CEA), cancer antigen 125(CA125), glucoprotein antigen 199(CA199)], four items of gastric mucosa[pepsinogen I (PG I), pepsinogen II (PG II), gastrin 17 (G-17), Helicobacter pylori antibody (Hp-Ab)], adverse reactions and prognosis were compared between the two groups. **Results:** The total remission rate and disease control rate of the research group were higher than those of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with before treatment, the serum levels of CEA, CA125 and CA199 in the research group were decreased after treatment, and the research group was lower than the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the level of PG I in the study group after treatment was higher than that before treatment, and the study group was higher than that in the control group ($P<0.05$); after treatment, the level of PG II, G-17 and Hp-Ab positive rate in the study group were lower than those after treatment, and the study group was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The progression free survival(PFS) and overall survival time (OS) of the study group were longer than those of the control group, and the survival rate was higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Apatinib has a better disease control rate in patients with advanced gastric cancer after failure of second-line chemotherapy, which can effectively reduce the level of serum tumor markers, improve gastric mucosal function and prolong the survival period of patients.

Key words: Gastric cancer; Apatinib; Carcino-embryonic antigen; Cancer antigen 125; Glucoprotein antigen 199; Pepsinogen; Survival period

Chinese Library Classification(CLC): R735.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)13-2583-05

* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(2016J019)

作者简介:郑虹(1983-),女,硕士,主治医师,研究方向:肿瘤学,E-mail: twagak@126.com

(收稿日期:2021-02-10 接受日期:2021-03-05)

前言

胃癌是源于胃粘膜上皮细胞的恶性肿瘤,发病率及死亡率较高,早期症状不明显,多数患者确诊时已处于晚期,无法进行手术切除,需进行放化疗治疗^[1,2]。目前广泛应用的化疗方案多以抗代谢类药物为基础的全身化疗方案,整体预后不佳,五年生存率仅为 20%左右^[3]。临床研究显示,晚期胃癌患者在经历二线化疗后虽能在一定程度上缓解及控制胃癌进程的发展,但对部分患者无效,导致化疗失败,只能寻求新的治疗方案代替以往化疗方案^[4]。阿帕替尼是一种多靶点抗血管生成药物,有报道显示,其对胃癌具有良好治疗效果,可有效改善患者预后^[5,6]。癌胚抗原 (carcino-embryonic antigen, CEA)、癌抗原 125 (cancer antigen 125, CA125)、糖蛋白抗原 199 (glucoprotein antigen 199, CA199) 是肿瘤细胞产生和释放的生物活性物质,其产生、变化与肿瘤的发生发展密切相关,是临床上诊断和判断肿瘤患者病情的重要参考指标^[7,8]。胃蛋白酶原 (pepsinogen, PG)、胃泌素 17 (gastrin, G17)、幽门螺杆菌抗体 (helicobacter pylori antibody, Hp-Ab) 是反应胃黏膜生理功能的生化指标,被证实参与胃癌的发生发展^[9,10]。本研究探讨阿帕替尼对二线化疗失败晚期胃癌患者肿瘤标志物与胃黏膜四项水平及预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 12 月~2020 年 3 月我院收治的 80 例二线化疗失败晚期胃癌患者为研究对象。纳入标准:①符合《胃癌规范化综合诊疗手册》^[11]中相关诊断标准;②相关影像及临床病理诊断确诊为胃癌;③既往二线化疗失败;④预计生存期>3 个月。排除标准:①明确为早、中期胃癌;②肿瘤细胞侵及大血管;③合并心、肝、肺、肾等重要器官功能障碍;④患有其他消化系统疾病。按随机数字表法随机分为研究组和对照组各 40 例。研究组男 28 例,女 12 例;年龄 48~85 岁,平均(59.64±7.57)岁;肿瘤位置:胃底部 5 例,胃体部 21 例,胃窦部 14 例;组织分化:高分化 2 例,中分化 14 例,低分化 24 例;TNM 分期:IIIa 期 23 例,IIIb 期 12 例,IV 期 5 例;卡氏功能状态(karnofsky performance status, KPS)评分 72~84 分,平均(76.24±3.65)分。对照组男 25 例,女 15 例;年龄 51~88 岁,平均(60.23±7.89)岁;肿瘤位置:胃底部 6 例,胃体部 22 例,胃窦部 12 例;组织分化:高分化 3 例,中分化 12 例,低分化 25 例;TNM 分期:IIIa 期 22 例,IIIb 期 14 例,IV 期 4 例;KPS 评分 73~85 分,平均(77.65±3.24)分。两组上述一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),

均衡可比。

1.2 治疗方法

对照组给予常规支持对症治疗,包括营养支持、抗感染等。研究组:在常规支持对症治疗基础上给予甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20140105)治疗,750 mg/次,1 次/d,餐后 30 min 服用。3 周为 1 个疗程,两组均连续治疗 4 个疗程。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:采用 RECIST 实体瘤的疗效评定标准^[12],患者临床相关指标显著改善且病灶基本消失,症状消失时间在 4 周及以上为完全缓解;患者临床相关指标和症状均有一定改善,肿瘤体积有所缩小为部分缓解;患者肿瘤体积无变化为疾病稳定;患者体内发现新的病灶为疾病进展。总缓解率=(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数×100%;疾病控制率=(完全缓解例数+部分缓解例数+疾病稳定例数)/总例数×100%。(2)肿瘤标志物:分别于治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,3500 r/min 离心 5 min,收集上层血清,置于 -80 ℃冰箱中保存待测。采用电化学发光免疫分析法检测 CEA、CA125 及 CA199 水平,仪器为美国罗氏公司生产的 Cobas E411 化学发光免疫多功能检测仪,试剂均由罗氏公司提供,操作均严格按照厂家提供的说明书进行。(3)胃粘膜四项:采用乳胶增强免疫比浊法检测患者血清 PG I 和 PG II,仪器为罗氏 C501 全自动生化分析仪;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 G-17,仪器为安图 PHOMO 全自动酶标仪;用 ¹³C 尿素呼吸试验检测患者 Hp-Ab 阳性率。(4)不良反应发生情况:统计两组恶心呕吐、血小板减少、皮疹等不良反应发生情况。(5)预后情况:随访至 2021 年 3 月,统计两组无进展生存时间(progression free survival, PFS)、生存时间(overall survival time, OS)及生存率。其中 PFS 为从接受治疗开始到肿瘤进展、死亡或失访时间;OS 为从患者接受治疗开始到失访或死亡时间。

1.4 统计学方法

以 SPSS 23.0 统计学软件处理数据,肿瘤标志物、胃粘膜四项、预后情况等计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;临床疗效、不良反应等以计数资料(%)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

研究组总缓解率、疾病控制率均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups [n (%)]

Groups	n	Complete remission	Partial remission	Stable disease	Progressive disease	Total remission rate	Disease control rate
Research group	40	0(0.00)	12(30.00)	11(27.50)	17(42.50)	12(30.00)	23(57.50)
Control group	40	0(0.00)	0(0.00)	8(20.00)	32(80.00)	0(0.00)	8(20.00)
χ^2 value						14.118	11.850
P value						0.000	0.001

2.2 两组血清肿瘤标志物指标比较

治疗前, 两组血清 CEA、CA125、CA199 水平无明显差异 ($P>0.05$); 与治疗前比较, 治疗后研究组血清 CEA、CA125、

CA199 水平均降低, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$); 治疗后, 对照组血清 CEA、CA125、CA199 水平与治疗前均无明显差异 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清肿瘤标志物指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum tumor markers between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CEA(ng/mL)		CA125(U/mL)		CA199(U/mL)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Research group	40	8.65± 0.87	6.91± 0.71*	25.67± 2.64	18.69± 1.88*	52.78± 5.34	43.65± 4.43*
Control group	40	8.71± 0.88	8.43± 0.86	25.72± 3.02	24.67± 2.56	52.82± 5.29	50.69± 5.88
T value		0.307	8.620	0.079	11.908	0.034	6.048
P value		0.760	0.000	0.937	0.000	0.973	0.000

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组胃粘膜四项指标比较

治疗前, 两组血清 PG I、PG II、G-17 水平与 Hp-Ab 阳性率均无明显差异 ($P>0.05$); 与治疗前比较, 治疗后研究组 PG I 水平较治疗前升高, 且研究组高于对照组 ($P<0.05$); 治

后, 研究组 PG II、G-17 水平、Hp-Ab 阳性率均较治疗后降低, 且研究组低于对照组 ($P<0.05$); 治疗后对照组血清 PG I、PG II、G-17 水平、Hp-Ab 阳性率与治疗前均无明显差异 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组胃粘膜四项指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of four indexes of gastric mucosa between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PG I (μg/L)		PG II (μg/L)		G-17 (μg/L)		Hp-Ab positive rate (%)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Research group	40	46.67± 5.23	61.48± 6.12*	18.42± 1.95	13.45± 1.33*	18.64± 1.95	15.26± 1.61*	26(65.00)	10(25.00)*
Control group	40	46.71± 5.16	47.16± 4.74	18.51± 1.89	17.94± 1.79	18.72± 1.91	17.93± 1.86	27(67.50)	23(57.50)
T/c ² value		0.034	11.669	0.210	12.734	0.815	6.864	0.056	8.717
P value		0.973	<0.001	0.835	<0.001	0.853	<0.001	0.813	0.003

Note: Compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组不良反应发生情况比较

两组总不良反应发生率无差异 ($P>0.05$)。见表 4。

研究组 PFS、OS 均长于对照组、生存率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 5。

2.5 两组预后情况比较

表 4 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups[n(%)]

Groups	n	Nausea and vomiting	Thrombocytopenia	Rash	Total incidence of adverse reactions
Research group	40	16(40.00)	7(17.50)	13(32.50)	36(90.00)
Control group	40	14(35.00)	5(12.50)	11(27.50)	30(75.00)
c ² value					3.117
P value					0.077

表 5 两组预后情况比较

Table 5 Comparison of prognosis between the two groups

Groups	n	PFS(month)	OS(month)	Survival rate(%)
Research group	40	4.58± 0.52	7.56± 0.78	35(87.50)
Control group	40	3.79± 0.38	6.12± 0.64	13(32.50)
c ² value		7.758	9.026	25.208
P value		0.000	0.000	0.000

3 讨论

胃癌是一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤,多数患者确诊时已处于肿瘤晚期,此时多具有远处淋巴转移、盆腔转移等特征,化疗成为其主要治疗手段,能有效抑制肿瘤生长,延长生存期^[13-15]。据相关资料统计^[16],晚期胃癌患者一线化疗治疗可获得11个月左右生存期,疗效较好,当其失败后可采用二线化疗方案,但由于多方原因,二线化疗方案疗效较差,生存时间仅为6个月左右,目前这部分患者仍缺乏有效的治疗手段。近年来,随着医疗技术的发展进步,分子靶向药物治疗成为临床研究热点,为晚期胃癌的治疗提供了一种新途径^[17,18]。

恶性肿瘤的出现与发展通常与血管内皮生长因子有关,后者可刺激机体产生大量的新生血管,为肿瘤细胞的生长、侵袭、转移提供能量,促进肿瘤细胞的新陈代谢和分裂增殖,加速肿瘤发展,故抑制新生血管生成成为抗肿瘤治疗的重点研究领域^[19]。甲磺酸阿帕替尼是一种血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,属于小分子抗血管生成类靶向治疗药物,通过高度选择性抑制血管内皮生长因子2酪氨酸激酶,阻断其ATP磷酸化,进而阻断血管内皮生长因子与其受体结合后的信号传导通路,达到抑制肿瘤血管生成和控制肿瘤进展的目的^[20,21]。已有临床研究^[22,23]证实,该药物对于肺癌、乳腺癌等多种疾病均具有良好治疗效果。本研究结果显示,研究组总缓解率、疾病控制率均显著高于对照组,说明阿帕替尼能有效控制二线化疗失败晚期胃癌患者的病情发展。阮寒光等^[24]研究显示,阿帕替尼对二线化疗失败后的晚期胃癌患者的疾病控制率为57.14%,与本研究的57.50%基本一致,证实二线治疗失败后晚期胃癌患者口服该药物的有效性。

肿瘤标志物是指以激素、酶、抗原等形式存在于肿瘤细胞内,能客观反应肿瘤细胞自身状况的化学物质,其水平与肿瘤分期、远处转移、淋巴转移等具有一定相关性,对于胃癌的诊断及预后评估具有重要价值^[25]。CEA是一种低聚糖肿瘤相关抗原,表达于肿瘤细胞表面;CA125是一种类似黏蛋白的高分子糖蛋白抗原,在恶性肿瘤细胞中高度表达;CA199是一种高分子质量的糖蛋白混合物,在正常生理情况下含量较小,但在恶性肿瘤细胞内会过度表达^[26,27]。本研究结果显示,治疗后两组血清CEA、CA125、CA199水平均降低,且研究组低于对照组,提示阿帕替尼能有效下调晚期胃癌患者血清肿瘤标志物水平,达到良好的抗肿瘤效果,抑制肿瘤进展^[28]。推测其可能作用机制为阿帕替尼通过PI3K/Akt信号通路抑制胃癌细胞增殖和凋亡,从而下调CEA、CA125、CA199水平^[29]。

胃粘膜指标主要包括血清PG及G-17,其中PG是胃蛋白酶的活体,其水平可反应胃粘膜的炎症和泌酸功能,当胃粘膜发生病变时,腺体被破坏,黏膜萎缩,导致PG I水平明显降低,而胃底腺管萎缩会导致PG II升高^[30];G-17是一种酰胺化胃泌素,主要用于反应胃粘膜功能和胃粘膜状态,高G-17参与胃癌细胞增殖、浸润、侵袭、血管生成等过程,与胃癌的发生发展关系密切^[31,32]。Hp是胃癌的危险因素之一,通过对患者血清Hp-Ab的检测可判断机体胃部HP感染情况^[33]。本研究结果显示,治疗后,两组PG I水平均升高,PG II、G-17水平、Hp-Ab阳性率均降低,研究组PG I水平高于对照组,PG II、G-17水

平均低于对照组,提示阿帕替尼能有效改善二线化疗失败后晚期胃癌患者的胃黏膜病理状态,但具体作用机制仍需进一步研究。此外,两组不良反应发生率无明显差异,说明阿帕替尼安全性良好,不会增加不良反应,且研究组PFS、OS均长于对照组,证实阿帕替尼可以有效延长患者生存期^[34]。

综上所述,阿帕替尼对于二线化疗后失败的晚期胃癌患者具有良好治疗效果,可显著降低血清肿瘤标志物水平,有效改善胃粘膜病理状态,且不会增加毒副作用,并能延长患者生存期,但本研究不足之处在于纳入病例有限,未对其具体作用机制进行深入探究,后续需扩大病例样本,深入挖掘其具体作用机制,为临床研究提供有效参考。

参考文献(References)

- [1] Dong HM, Wang Q, Wang WL, et al. A clinical analysis of systemic chemotherapy combined with radiotherapy for advanced gastric cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(23): e10786
- [2] Matuschek C, Haussmann J, Böike E, et al. Adjuvant radiochemotherapy vs. chemotherapy alone in gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Strahlenther Onkol*, 2019, 195(8): 695-706
- [3] Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2020, 396(10251): 635-648
- [4] Takahari D. Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2017, 20(3): 395-406
- [5] Scott LJ. Apatinib: A review in advanced gastric cancer and other advanced cancers[J]. *Drugs*, 2018, 78(7): 747-758
- [6] Roviello G, Ravelli A, Fiaschi AI, et al. Apatinib for the treatment of gastric cancer [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(8): 887-892
- [7] Gao Y, Wang J, Zhou Y, et al. Evaluation of serum CEA, CA19-9, CA72-4, CA125 and ferritin as diagnostic markers and factors of clinical parameters for colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2732
- [8] 王宁,付立业,隋承光,等.胃癌患者血清中IGF-1与CEA、CA125、CA199、CA724水平的相关性分析及在胃癌诊断中的意义[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(2): 194-197
- [9] 李俊,姚保栋,李为希,等.血清幽门螺杆菌抗体、胃蛋白酶原、胃泌素-17检测对5552名社区胃癌高危人群的筛查研究 [J]. *中国肿瘤*, 2019, 28(8): 629-635
- [10] 文采,肖明娜,朴善英.PG、MG7-Ag联合G-17检测对胃癌前病变、胃癌的诊断及鉴别诊断 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(11): 1488-1492
- [11] 陈环球,冯继锋.胃癌规范化综合诊疗手册[M].南京:江苏科学技术出版社,2012: 4-8
- [12] 丁婕,戴旭,孟宪运,等.实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2015, 22(9): 1150-1152
- [13] Song Z, Wu Y, Yang J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317714626
- [14] 张清山,肖超,任韶韶.曲妥珠单抗联合化疗对HER2阳性晚期胃癌的疗效及对P53、EGFR表达的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(8): 855-857
- [15] 赵洪波.艾迪注射液联合SOX化疗治疗对晚期胃癌患者的影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2020, 26(23): 3657-3660
- [16] Cainap C, Vlad C, Seicean A, et al. Gastric cancer: adjuvant chemotherapy versus chemoradiation. A clinical point of view [J]. *J*

- BUON, 2019, 24(6): 2209-2219
- [17] 周东辉,吴璇,斜赉振,等.晚期胃癌分子靶向治疗和免疫治疗的研究进展[J].浙江医学, 2020, 42(3): 203-208
- [18] 李加桩,王凯冰,郑红艳,等.胃癌分子靶向药物治疗的研究进展[J].中国肿瘤, 2017, 26(4): 279-285
- [19] 安南,陈子琦,黄敏.血管内皮细胞代谢与肿瘤血管新生研究进展[J].药学报, 2020, 55(7): 1373-1381
- [20] Zhang Z, Yang W, Ma F, et al. Enhancing the chemotherapy effect of Apatinib on gastric cancer by co-treating with salidroside to reprogram the tumor hypoxia micro-environment and induce cell apoptosis [J]. Drug Deliv, 2020, 27(1): 691-702
- [21] Chen R, Chen QT, Dong YH. Clinical efficacy of apatinib in treating metastatic gastric cancer and its effect on IL-17 [J]. Oncol Lett, 2019, 17(6): 5447-5452
- [22] Zhao S, Ren S, Jiang T, et al. Low-dose apatinib optimizes tumor microenvironment and potentiates antitumor effect of pd-1/pd-L1 blockade in lung cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(4): 630-643
- [23] Maroufi NF, Vahedian V, Akbarzadeh M, et al. The apatinib inhibits breast cancer cell line MDA-MB-231 in vitro by inducing apoptosis, cell cycle arrest, and regulating nuclear factor- κ B (NF- κ B) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways [J]. Breast Cancer, 2020, 27(4): 613-620
- [24] 阮寒光,史芳,汪华,等.甲磺酸阿帕替尼治疗二线化疗失败后晚期胃癌疗效观察[J].广东医学, 2017, 38(19): 3019-3022
- [25] 谢海涛. 肿瘤标志物 CA724、CA199、CA242、CEA 联合检测在老年胃癌诊断中的应用[J].中国老年学杂志, 2017, 37(1): 127-129
- [26] Feng F, Tian Y, Xu G, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 737
- [27] 翁艳,褚云香,王东盛,等.CEA、CA125、CA19-9 对胃癌的诊断价值及与 TNM 分期、淋巴结转移的关系 [J]. 癌症进展, 2019, 17(5): 582-584
- [28] 张玥,梁聪.阿帕替尼治疗标准化疗失败晚期胃癌患者的疗效及对血清癌胚抗原和糖类抗原 199 水平的影响[J].中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(5): 521-524
- [29] Jia X, Wen Z, Sun Q, et al. Apatinib suppresses the proliferation and apoptosis of gastric cancer cells via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. J BUON, 2019, 24(5): 1985-1991
- [30] 高艳章,巫正伟.PG I、PG II、CEA 和 CA199 联合检测胃癌诊断中的价值[J].国际检验医学杂志, 2019, 40(8): 1010-1012
- [31] 张捷,陈明干,章波,等.胃蛋白酶 I、胃蛋白酶 II 和 G-17 对胃癌的诊断价值及与病理学特征的相关性[J].中国临床医生杂志, 2018, 46(11): 1333-1336
- [32] 冯国绪,程佳,幸坤清,等.胃癌患者血清中胃蛋白酶原 I/II 比值和胃泌素-17 含量与癌细胞恶性增殖的相关性[J].海南医学院学报, 2017, 23(23): 3290-3293
- [33] Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Treatment of helicobacter pylori infection in atrophic gastritis[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(22): 2373-2380
- [34] 刘冬,廖成功,赵国宏,等.阿帕替尼在晚期胃癌姑息治疗中的临床观察[J].临床与病理杂志, 2020, 40(4): 893-897

(上接第 2592 页)

- [24] 刘成友,范永龙.小剂量盐酸罗哌卡因腰硬联合麻醉在剖宫产术的效果[J].中国卫生标准管理, 2019, 10(19): 115-117
- [25] Zhao N, Xu J, Li XG, et al. Hemodynamic characteristics in preeclampsia women during cesarean delivery after spinal anesthesia with ropivacaine[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(8): 1444-1453
- [26] Javahertalab M, Susanabadi A, Modir H, et al. Comparing intravenous dexmedetomidine and clonidine in hemodynamic changes and block following spinal anesthesia with ropivacaine in lower limb orthopedic surgery: a randomized clinical trial [J]. Med Gas Res, 2020, 10(1): 1-7
- [27] 张艺,邱珍,夏中元.右美托咪定与芬太尼作为罗哌卡因硬膜外麻醉辅助用药效果比较的 Meta 分析[J].海南医学院学报, 2019, 25(18): 1410-1416
- [28] 张长满,王世民,赵雪峰.右美托咪定复合罗哌卡因对剖宫产产妇产血流动力学、应激反应指标的影响[J].中国妇幼保健, 2019, 34(18): 4172-4175
- [29] 陈哲,王洋.罗哌卡因复合硬膜外不同剂量舒芬太尼对剖宫产产妇产麻醉效果的影响研究[J].中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 17(30): 69, 73
- [30] 方艺娟.腰-硬联合麻与硬外麻对术中出血的影响[J].齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(6): 816-817