

胃癌靶向治疗的临床进展

韦永鹏

柳州市柳江区人民医院 广西柳州 545000

〔摘要〕胃癌在消化系统恶性肿瘤中较为常见，对于晚期胃癌病患而言，通过化学药物治疗以及靶向治疗可延长病患生存周期，提升其生活质量。其中胃癌病患靶向治疗主要选择表皮生长因子受体抑制剂以及血管生长抑制剂等。通过对胃癌靶向治疗的研究不断深入，为不同人群选择相应的靶向治疗药物，提升临床胃癌治疗效果。

〔关键词〕表皮生长因子受体抑制剂；耐药性；血管生长抑制剂；靶向治疗；胃癌

〔中图分类号〕R735.2 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165（2020）06-308-02

随着人们生活习惯以及饮食结构的改变，使得胃癌发病率逐年升高，并且呈现年轻化趋势。胃癌病患早期通常无明显不适症状，部分病患仅出现与胃炎以及胃溃疡等疾病类似的临床症状，极易导致疾病被忽视，最终发展至中晚期。胃癌临床首选手术治疗，但对于错失手术治疗最佳时期的病患而言，需要实施其他综合性治疗措施。随着临床对胃癌研究的不断深入，免疫治疗以及靶向治疗逐渐被应用于胃癌临床治疗中。本文在参阅大量文献的基础上，对胃癌病患靶向治疗药物进行探究，现将研究内容综述如下：

1 胃癌病患靶向治疗常用药物类型

1.1 人类表皮生长因子受体抑制剂

1.1.1 西妥昔单抗

该药可与正常细胞以及多种癌细胞表面的表皮生长因子受体进行特异性结合，同时还可竞争阻断表皮生长因子以及其他配体。其主要通过与表皮生长因子受体结合，抑制络氨酸激酶活性，从而截断细胞内信号转导途径，阻碍癌细胞增生，进一步使癌细胞凋亡。同时还避免血管内皮生长因子以及基质金属蛋白酶生成。在卓恩挺等^[1]人的研究中，其对 50 例胃癌病患实施铂类药物以及西妥昔单抗治疗，经治疗后病患疾病控制率达到 82.03%，腹水控制率达到 88.00%，并且其血清血管内皮生长因子、癌胚抗原、糖抗原 125 以及糖抗原 199 水平均有显著下降，同时病患生活质量水平得分有明显升高。其认为对于胃癌伴恶性腹水病患在使用铂类药物治疗同时，联合使用西妥昔单抗药物治疗，可提升治疗效果以及病患生活质量水平。西妥昔单抗具有良好的机体耐受性，药物不良反应通常可耐受。但在治疗前需进行药物敏感试验，对于试验结果呈阳性者禁用，并且对于阴性结果者也不可完全排除严重过敏反应的出现。还有部分病患可在用药期间出现皮肤毒等反应，对于该类病患需在用药其注意避免。

1.1.2 帕尼单抗

该药对于表皮生长因子受体具有较高亲和性，其最初是用于化疗失败后转移性结直肠癌治疗。在胡海峰等^[2]人的研究中，其对 20 例转移性结直肠癌病患实施帕尼单抗药物治疗，另选择 15 例转移性结直肠癌病患实施伊立替康以及西妥昔单抗治疗，经治疗后发现，两组病患疾病部分缓解率依次是 25.00%、26.70%；中位生存期依次是 8.3 个月以及 8.5 个月；不良反应总出现率依次是 95.00%、100.00%。其认为对转移性结直肠癌病患实施帕尼单抗或伊立替康和西妥昔单抗治疗效果接近，并且其还认为可将帕尼单抗作为直肠癌病患治疗三线药物。帕尼单抗可与表皮生长因子受体结合，进而避免表皮生长因子受体与蛋白结合，发挥阻碍癌细胞生长的作用。

1.1.3 曲妥珠单抗

该药属于表皮生长因子受体 2 抑制剂，其可选择性与人类表皮生长因子受体 2 结合，从而避免表皮生长因子与其受体结合，阻碍癌细胞生长。在刁卓等^[3]人的研究中，其对 157 例晚期胃癌病患在常化疗基础上实施曲妥珠单抗治疗，经治疗后发现，病患疾病控制率达到 92.70%，并且其体内骨髓相关蛋白 -14、纤维母细胞特异性蛋

白 -1、趋化因子受体 -4 以及基质衍生因子 -1 水平均有显著性下降。其认为对于晚期胃癌病患使用曲妥珠单抗治疗进而提升治疗效果，改善疾病预后。曲妥珠单抗可与人类表皮生长因子 2 形成竞争机制，从而使得人类表皮生长因子受体 2 结构发生分解，降低病患体内人类表皮生长因子受体 2 水平，同时还可对人类表皮生长因子受体 2 信号转导途径进行干扰，最终使得癌细胞凋亡。

1.1.4 拉帕替尼

该药属于表皮生长因子络氨酸激酶抑制剂，其对表皮生长因子 1 受体以及表皮生长因子 2 受体均可发挥抑制作用。在燕飞虎等^[4]人的研究中，其对 32 例晚期胃癌病患采用拉帕替尼以及紫杉醇进行治疗，经研究后可知，病患疾病控制率达到 84.38%，并且病患体内 IgA 水平是 1.95 ± 0.45 、IgG 水平是 7.73 ± 1.56 、IgM 水平是 0.57 ± 0.12 有明显提升。因此其认为对晚期胃癌病患实施拉帕替尼治疗在保障治疗效果的同时，还可改善病患机体免疫水平。随着临床多项研究的开展，发现拉帕替尼对于曲妥单抗耐药的肿瘤细胞具有显著效果。拉帕替尼药物不良反应较轻微，病患可耐受。使用拉帕替尼后，其通过抑制表皮生长因子 1 受体以及表皮生长因子 2 受体的 ATP 位点，进而阻止肿瘤细胞磷酸化以及被激活，同时还可降低体内表皮生长因子受体水平，进而达到治疗肿瘤目的。

1.2 血管生长抑制剂

阿帕替尼是首个被证实对晚期胃癌具有良好治疗效果的小分子血管生长抑制剂，当晚期胃癌病患在实施常规化疗失败后，使用该药可显著延长病患生存周期，并且该药还是胃癌靶向治疗药物中唯一的口服药物，对于提升病患治疗依从性具有积极意义。在董向军等^[5]人的研究中，其对 240 例晚期胃癌病患使用阿帕替尼进行治疗，结果显示用药后疾病控制率是 57.50%，客观缓解率是 10.40%。其认为对于化疗失败的胃癌病患采取阿帕替尼治疗，可取得一定生存收益。阿帕替尼可选择性与人类表皮生长因子受体 -2 的 ATP 位点结合，阻断信号转导，从而抑制肿瘤组织内新血管形成，从而延长病患生存时间。

1.3 抗 Claudin18.2

Claudin18.2 在正常组织中仅分布在分化的胃黏膜上皮细胞中，其作为细胞膜表面蛋白，充分暴露的胞外结构可允许抗体结合，因此具有良好的靶点治疗效果。Claudiximab 属于嵌合抗体，使用其进行治疗后，可结合至肿瘤细胞表面，从而引起细胞毒性作用，同时还可诱导细胞凋亡以及抑制细胞增殖^[6]。对于胃癌病患，在常规化疗基础上使用 Claudiximab，可增强 T 淋巴细胞浸润以及诱导促炎因子，进而使肿瘤细胞凋亡。

2 展望

在胃癌靶点治疗中，有部分药物存在耐药性等问题，其中曲妥珠单抗耐药性问题较为显著。通过探究具有更高识别作用的生物标志物，对改善曲妥珠单抗耐药性具有积极意义。同时，多种药物联合使用，全面、有效的阻断其传导通路，进而发挥阻碍癌细胞增生效果。对于胃癌靶点治疗还需要临床加大研究力度，提升临床胃癌治疗质量。

（下转第 311 页）

严重贫血，若患者伴有阻塞性通气功能障碍，可为哮喘、慢性阻塞性肺疾病急性恶化、气道内异物及部分肺栓塞，若为限制性通气功能障碍时，可考虑是否伴有胸膜粘连等慢性肺疾病急性恶化、气胸及肺水肿等^[15]。同时肺功能检查对于明确肺部疾病的严重程度以及预后的判定都具有重要意义。

2 急诊呼吸困难预后评估

2.1 短期预后评估

对伴有呼吸困难患者，经治疗后，需采取数字化评估，利于指导患者及家属进行家庭康复及治疗，提高患者后期生存质量和生存时间^[16]。目前对 COPD 及支气管哮喘预后评分上，常见为 6min 步行距离、体质指数等，常常被用于稳定期患者病情评估。目前新版体质指数气流阻塞程度呼吸困难和运动能力用于 COPD 患者预后评估中发挥着显著作用。当分值越高，表明患者病死率显著增加，评分越高则表明患者预后越差，死亡风险性程度高。朱路明^[17]研究指出，ADO 指数应用于 COPD 预后评估中，180d 死亡风险 ROC 曲线下面积达到 0.847，显示 ADO 指数用于 COPD 患者 180d 死亡风险方面具有较高价值。不同评分用于判断病情及预后诊断节点不相同，后续仍需进一步深入研究观察。

2.2 远期预后评估

目前对患者远期预后评估相关研究较少，对急诊就诊患者而言，开展尿酸检查能预测急性呼吸困难患者远期预后。Al Deeb^[18]研究指出，对急性呼吸困难 414 例患者中，其中区分出高尿酸患者，对其住院率及死亡率统计结果得出，住院率维持在 72-92% 之间，死亡率为 4-13% 之间，相比较尿酸正常指数患者，整体住院率及死亡率显著偏高。通过多变量 Cox 比例风险模型显示，尿酸能独立预测 24 个月死亡率，前三个月分别为 28.00%、31%、50%。但目前针对尿酸用于评估急诊呼吸困难相关研究偏少，其结论仍然存在一定质疑性，仍需扩大规模、多中心临床试验证实^[19-20]。

3 总结与展望

引起呼吸困难症状疾病种类偏多，急诊科医师常常无法依据临床症状判断疾病类型，延误患者最佳治疗时机。因此，辅助检查被广泛应用于临床，如影像学检查、生化指标等，现阶段辅助诊断生化指标包括 BNP、肌钙蛋白、D-二聚体等，但仅依靠生化检查仍然无法明确临床诊断，需结合影像学检查及多普勒超声心动图和肺脏超声检查等明确诊断，提高急诊医师对呼吸困难患者识别能力。但目前临床研究仍然存在一定缺陷，如生化检查准确性不高，影像学检查时间较长、不便利等因素。后续仍需深入对生化指标研究，提高呼吸困难疾病诊断率。

[参考文献]

- [1] 凌子茗, 陆启峰, 梁根诚. 143 例急诊内科急性心源性呼吸困难患者的临床诊治分析[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(11):2013-2015.
- [2] 薛开讲. 128 例急诊内科呼吸困难患者的临床诊治分析[J]. 中

外医疗, 2016, 35(19):30-32.

- [3] 梅蕊, 张茜, 薛忠文. 两种血浆 N-末端脑钠肽前体检测方法对心源性或肺源性急性呼吸困难的鉴别诊断[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 214(07):99-102.
- [4] 朱路明. 血浆 N-末端脑钠肽前体水平对急性呼吸困难的诊断意义[J]. 数理医药学杂志, 2015, 000(010):1427-1428, 1429.
- [5] 林雪. 探讨血浆 B 型钠尿肽检测在急诊呼吸困难患者的临床诊断及治疗中的价值[J]. 中国疗养医学, 2018, 27(3):274-275.
- [6] 汪亚芸, 陈曼华. 急诊入院时肌钙蛋白 I 水平轻度升高的心房颤动患者临床特征及预后研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(32):3987-3989, 3990.
- [7] 张姗姗. 急诊急性心肌梗死、主动脉夹层患者血清 DD、CRP、cTnI 及血压不对称情况比较[J]. 山东医药, 2016, 56(26):65-66.
- [8] 戴学庆, 涂秀, 纪泽森. 血液 D-D, NT-proBNP 和 Troponin I 联合检测在急性胸痛症早期诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4):115-118.
- [9] 段辉, 周坤, 杨贤义, 等. 急诊重症监护室机械通气对急性重症肺栓塞合并 I 型呼吸衰竭患者血生化及预后的影响[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(9):630-631.
- [10] 宋煜青. 以呼吸困难为主要表现的躯体疾病和精神疾病[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(11):836-838.
- [11] 张伟, 张芹, 何亚荣, 等. 预检分诊心电图筛查对胸痛患者急诊效率的影响研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(16):2300-2301.
- [12] 曾军. 床旁肺部超声在急性呼吸困难患者诊断中的作用[J]. 中国医药导报, 2019, 16(1):77-81.
- [13] 李虹, 李一丹, 朱维维等. 床旁超声与胸部 X 线对呼吸困难患者胸膜肺病变诊断的比较研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(2):116-120.
- [14] 徐静, 胡明冬, 刘双林, et al. 心肺联合超声判断肺水肿的发生及机制[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2018, 011(003):376-379.
- [15] 赵娜, 乔惠萍, 张玉龙. COPD 急性加重期中医辨证分型与肺功能血气分析呼吸困难量表的相关性研究[J]. 河北医学, 2019, 25(5):838-841.
- [16] 王建宇, 田小溪, 任彬等. 急性肺栓塞急诊及时治疗对疗效和预后的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(8):107-109.
- [17] 方奕鹏, 关键, 陆艳辉等. 急诊肺栓塞初诊与误漏诊病例的临床特点对比研究[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(10):35-40.
- [18] 陈必耀, 徐盼, 单凯等. 急性心力衰竭急诊快速诊断临床研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2017, 12(1):21-24.
- [19] 朱瑾, 周晗慧, 赵志刚等. 超声联合多指标方案在急性呼吸困难病因快速诊断的意义[J]. 江苏医药, 2019, 45(4):339-342.
- [20] 尹智, 李琦, 王文虎等. ICG 快速诊断重症患者呼吸困难原因的临床研究[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2017, 10(3):277-280.

(上接第 308 页)

[参考文献]

- [1] 卓恩挺, 王连臣, 陈雪莲, 等. 西妥昔单抗联合铂类药物灌注治疗胃癌所致恶性腹水患者的疾病控制效果[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(10):1022-1025, 1030.
- [2] 胡海峰, 年亮, 孙晓东, 等. 帕尼单抗与西妥昔单抗联合伊立替康治疗 KRAS 野生型转移性结直肠癌患者的疗效分析[J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(12):907-910.
- [3] 刁卓, 王成, 刘晓超, 等. 参莲胶囊联合曲妥珠单抗对人表皮生长因子受体 2 阳性晚期胃癌化疗患者毒副作用及临床疗效的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(11):1020-1024.
- [4] 燕飞虎, 王燕, 冉浩南, 等. 紫杉醇联合拉帕替尼对晚期胃癌的疗效及外周血中 FGF、FGFR 和免疫功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(8):833-836.
- [5] 董向军, 王春晖, 李敏. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及不良反应[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(6):342-345.
- [6] 徐计宏, 苗旺. 跨膜丝氨酸蛋白酶在人脑胶质瘤中的表达及其临床意义[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(16):2728-2729.

(上接第 309 页)

Poly(I:C) 和 DDA 配伍后的免疫效果初步评价[J]. 微生物学免疫学进展, 2018, 46(6):9-15.

- [5] 李武, 邓光存, 刘晓明, 等. 单次重组腺病毒加强 BCG 初免小鼠后诱导的特异性 T 细胞免疫应答[J]. 农业生物技术学报, 2019, 27(3):488-494.
- [6] 赵爱华, 徐苗, 王国治. 新一代抗结核分枝杆菌疫苗将会建立在现用卡介苗的基础上吗?[J]. 微生物与感染, 2017, 12(4):206-210.
- [7] 程玉笛, 党光辉, 李鹤, 等. 牛副结核分枝杆菌多组分亚单位疫苗的初步研究[J]. 中国预防兽医学报, 2018, 40(10):940-944.
- [8] 梁栗, 吴芳, 程青虹, 等. 新型结核疫苗菌株在小鼠体内的毒性及安全性研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2016, 11(3):193-199, 214.