

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.13.013

解毒颗粒联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌的回顾性研究 *

孟永斌^{1,2} 潘 波¹ 程思谟¹ 翟笑枫¹ 朱晓俊³ 凌昌全^{1,2Δ}

(1 海军军医大学中医系 上海 200433; 2 海军军医大学第一附属医院中医肿瘤科 上海 200433;

3 海军军医大学第一附属医院药材科 上海 200433)

摘要 目的:评估解毒颗粒联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌患者的疗效及其不良反应。**方法:**对2018年12月至2019年6月收治于海军军医大学第一附属医院口服解毒颗粒联合阿帕替尼的27例肝癌患者的临床资料进行回顾性研究。无法切除或复发的中晚期肝癌患者被纳入研究,给予解毒颗粒联合阿帕替尼治疗直至疾病进展或不可耐受其毒副作用,随访观察治疗效果、生存期、炎症因子指标及不良反应。**结果:**治疗后完全缓解(CR)4例(14.81%),部分缓解(PR)4例(14.81%),稳定(SD)8例(29.63%),进展(PD)11名患者(40.74%),疾病控制率(DCR)为59.26%(16/27),客观缓解率(ORR)为29.63%(8/27)。中位无进展生存期(PFS)为3.630个月,中位总生存期(OS)为13.667个月。常见的不良反应是高血压59.26%(16/27)、蛋白尿59.26%(16/27)、腹泻74.07%(20/27)以及手足综合征62.96%(17/27)。治疗后炎症因子指标中C反应蛋白、白介素2水平下降,存在统计学差异($P<0.05$)。**结论:**解毒颗粒联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌安全、有效,可降低患者炎症反应,不良反应可耐受。

关键词:肝癌;解毒颗粒;阿帕替尼;炎症因子;中晚期;疗效

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)13-2467-04

Retrospective Study of Jiedu Granules Combined with Apatinib in the Treatment of Advanced Liver Cancer*

MENG Yong-bin^{1,2}, PAN Bo¹, CHENG Si-mu¹, ZHAI Xiao-feng¹, ZHU Xiao-jun³, LING Chang-quan^{1,2Δ}

(1 Department of Traditional Chinese Medicine, Naval Medical University, Shanghai, 200433, China;

2 Oncology Department of Traditional Chinese Medicine, First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, 200433, China;

3 Department of Medicinal Materials, First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, 200433, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy and adverse reactions of Jiedu Granules combined with apatinib in patients with advanced liver cancer. **Methods:** A retrospective study was conducted on the clinical data of 27 patients with liver cancer who were treated in the First Affiliated Hospital of Naval Military Medical University from December 2018 to June 2019 with oral Jiedu granules and apatinib. Patients with unresectable or recurrent liver cancer were included in the study, Jiedu granules were combined with apatinib until the disease progressed or its toxic and side effects could not be tolerated, follow-up observation was made on the treatment effect, survival time, disease progression time, inflammatory factor indexes and adverse reactions. **Results:** 4 patients (14.81%) with complete remission (CR), 4 patients (14.81%) with partial remission (PR), 8 patients (29.63%) with stable (SD), 11 patients (40.74%) with progression (PD), disease control rate (DCR) was 59.26% (16/27), the objective response rate (ORR) was 29.63% (8/27). The median progression-free survival (PFS) was 3.630 months, the median overall survival (OS) was 13.667 months. The most common adverse reactions were hypertension 59.26% (16/27), proteinuria 59.26% (16/27), diarrhea 74.07% (20/27), and hand-foot syndrome 62.96% (17/27). C-reactive protein and interleukin 2 levels were decreased in the inflammatory factor indexes after treatment, there were statistical differences ($P<0.05$). **Conclusion:** Jiedu granules combined with apatinib are safe and effective for treat advanced liver cancer and can reduce the patient's inflammatory response, the adverse reactions can be tolerated.

Key words: Liver cancer; Jiedu granule; Apatinib; Inflammatory factors; Advanced; Curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)13-2467-04

前言

肝癌是世界上最为常见的肿瘤之一,其死亡率排名第三,

尽管乙肝疫苗已经普及,但肝癌发病率仍居高不下^[1-3]。相比肝癌局部治疗手段的多样且疗效确切,全身治疗乏善可陈。随着索拉非尼的诞生,肝癌的靶向治疗时代随之开启。资料显示口

* 基金项目:上海市卫生计生委科研资助项目(20182020)

作者简介:孟永斌(1980-),男,本科,主治医师,研究方向:中西医结合肿瘤防治,E-mail: ztwei125@163.com

Δ 通讯作者:凌昌全(1957-),男,博士,主任医师,研究方向:中西医结合肿瘤防治,E-mail: changquanling@smmu.edu.cn

(收稿日期:2020-02-04 接受日期:2020-02-28)

服索拉非尼组与安慰剂组相比存活期多 2.8 个月,较之以往,疗效有所提高,但因其严重的副反应,极大地阻碍了患者长期服用^[4]。随着新一代靶向药物的不断涌现,疗效获得提升而副反应降低,肝癌靶向治疗显示出令人鼓舞的结果^[5-7]。阿帕替尼是新一代小分子靶向药物,对多种实体肿瘤有明确疗效,其通过抑制 VEGFR-2 等靶点抑制肿瘤血管生成,达到控制肿瘤生长的目的^[8]。肝癌的细胞类型以及影像学表现为血液供应丰富的肿瘤,新生血管的生成在肝癌发生发展增殖转移中扮演重要的角色,控制肿瘤血管生长对肝癌发展有抑制作用^[9,10]。临床上有报道将阿帕替尼用于肝癌晚期患者,结论认为阿帕替尼是一种安全有效的治疗方案,即使有明显副作用,但部分晚期患者仍能获得一定疗效^[11]。解毒颗粒是我院院内协定方,由石见穿、猫人参、山慈菇等中药组成,具有清热解毒、抗癌之功效。本研究通过探讨解毒颗粒联合阿帕替尼治疗无法切除或复发的中晚期肝癌患者的疗效以及不良反应,以期对肝癌患者的临床诊治提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2018 年 12 月至 2019 年 6 月海军军医大学第一附属医院收治的 27 例无法切除或复发的中晚期原发性肝癌患者。所有患者均符合原发性肝癌临床诊断标准^[12]或经病理学证实。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)病理证实为肝细胞癌,巴塞罗那肝癌分期 B 期-C 期;(3)阿帕替尼治疗期间未进行经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)或射频微波治疗;(4)根据实体瘤反应评估标准(RECIST)1.1 版^[13]至少有一个病灶可以测量;(5)美国东部肿瘤合作组(ECOG)评分:0-1 分;(6)肝功能 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级。排除标准:(1)在本研究之前已经诊断或治疗的其他恶性肿瘤;(2)严重的基础疾病(如呼吸、心血管或肾脏疾病);(3)孕妇和哺乳期妇女。所有患者口服解毒颗粒联合阿帕替尼治疗并签署书面知情同意书。

1.2 治疗方法

江苏恒瑞医药有限公司提供研究所需的阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20140103,规格:0.25 g),每日口服给药。患者每天用 250 mg 或 500 mg 阿帕替尼治疗直至疾病进展或无法忍受。患者全程服用中药解毒颗粒治疗,解毒颗粒为海军军医大学第一附属医院院内协定方,具体药味如下:石见穿、猫人参、山慈菇、鸡内金,服用每日 1 包,一日 2 次。

1.3 疗效和安全性评估

(1)根据 mRECIST 实体瘤评价标准^[13]进行疗效评估,包括完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。肿瘤消失为 CR,肿瘤长径之和至少缩小 30%为 PR,肿瘤长径之和至少增加 20%为 PD,SD 为不符合 PR 和 PD 要求。疾病控制率(DCR)定义为疾病通过治疗得到缓解(PR+CR)和疾病维持稳定状态(SD)的病例数占可评价例数的百分比。客观缓解率(ORR)定义为 CR 占比和 PR 占比之和。无进展生存期(PFS)定义为从入选到研究者评估的疾病进展或死亡的时间,以先发生者为准。总生存期(OS)定义为从入选到死亡的时间。(2)每 1 个月进行临床和放射学评估。记录患者治疗前后 C 反应蛋白、白介素 1、白介素 2、白介素 6、白介素 8、白介素 10 及肿瘤坏死因子变化情况。(3)阿帕替尼相关毒性不良反应参考《常见不良反应事件评价标准 4.0 版》^[14]评估,将不良反应分为 I-V 级,记录高血压、蛋白尿、腹泻、手足综合征的发生情况。

1.4 统计学方法

数据统计分析软件选择 SPSS 版本 24.0。依据 PFS 及 OS 结果使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,治疗前后的炎症因子为符合正态分布的计量资料使用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为所得的数据差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

27 例患者中男性 21 例,女性 6 例;中位年龄 52.81 ± 9.23 岁,其中 60 岁以下 23 例,60 岁及以上 4 例;根据巴塞罗那肝癌分期 B 期 10 例,C 期 17 例;PS 评分:1 分 1 例,2 分 2 例,3 分 12 例,4 分 12 例;AFP 阳性 22 例,阴性 5 例;肝脏肿瘤 < 3 cm 1 例, ≥ 3 cm 且 ≤ 5 cm 7 例, ≥ 5 cm 19 例;门静脉侵犯 7 例,无下腔静脉侵犯;远处转移:肺转移 5 例,骨转移 2 例,淋巴结转移 8 例。

2.2 临床疗效

所有肝癌患者平均治疗 3 个周期,末次随访时间为 2019 年 12 月 5 日,无失访病例。治疗后完全缓解 CR 为 4 例(14.81%),PR 为 4 例(14.81%),SD 为 8 例(29.63%),PD 为 11 例(40.74%),DCR 为 59.26%(16/27),ORR 为 29.63%(8/27)。中位 PFS 为 3.630 个月,中位 OS 为 13.667 个月,中位 PFS 和 OS 生存曲线见图 1、图 2。

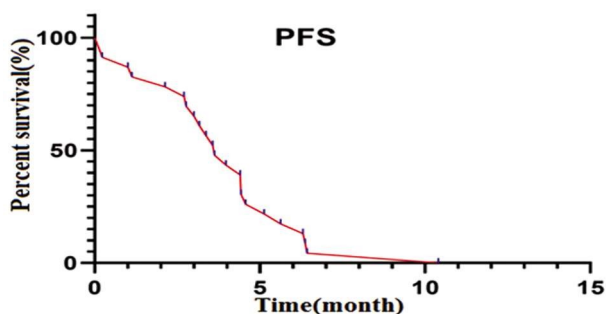


图 1 27 例原发性肝癌患者 PFS 生存曲线

Fig.1 PFS survival curve of 27 patients with primary liver cancer

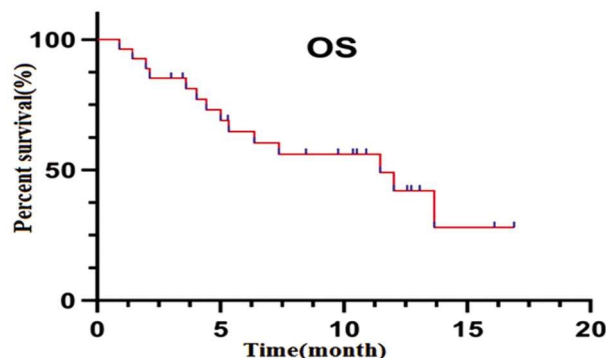


图 2 27 例原发性肝癌患者 OS 生存曲线

Fig.2 OS survival curve of 27 patients with primary liver cancer

2.3 炎症因子的治疗前后变化

随访观察服用解毒颗粒联合阿帕替尼的肝癌患者,无失访患者,治疗后的炎症因子指标 C 反应蛋白、白介素 2 均较治疗

前下降($P<0.05$),而白介素 1、白介素 6、白介素 8、白介素 10 及肿瘤坏死因子- α 治疗前后比较无差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后炎症因子的变化(n=27)

Table 1 Changes of inflammatory factors before and after treatment(n=27)

Indexes	Before treatment	After treatment	t	P
C-reactive protein(mg/L)	28.75± 15.21	16.60± 12.41	3.216	0.002
Interleukin 1(pg/mL)	5.00± 0.27	5.29± 0.93	1.556	0.126
Interleukin 2(pg/mL)	697.36± 311.30	509.00± 337.07	2.133	0.038
Interleukin 6(pg/mL)	13.32± 6.11	15.37± 7.42	1.108	0.273
Interleukin 8(pg/mL)	50.31± 21.60	53.45± 20.54	0.547	0.586
Interleukin 10(pg/mL)	6.41± 1.49	5.63± 2.47	1.405	0.166
Tumor necrosis factor- α (pg/mL)	13.14± 7.69	10.93± 4.15	1.314	0.195

2.4 不良反应

治疗期间出现高血压 59.26%(16/27)、蛋白尿 59.26%

(16/27)、腹泻 74.07%(20/27)以及手足综合征 62.96%(17/27),但发生等级均未超过 IV 级,详见表 2。

表 2 治疗期间不良反应发生情况(n=27,%)

Table 2 Adverse reactions during treatment(n=27, %)

ADVERSE REACTIONS	I	II	III	IV	V	Incidence of adverse reactions
HYPERTENSION	9(33.33)	4(14.81)	3(11.11)	0(0.00)	0(0.00)	16(59.26)
PROTEINURIA	9(33.33)	4(14.81)	3(11.11)	0(0.00)	0(0.00)	16(59.26)
DIARRHEA	11(40.74)	5(18.52)	4(14.81)	0(0.00)	0(0.00)	20(74.07)
HAND-FOOT SYNDROME	13(48.15)	2(7.41)	2(7.41)	0(0.00)	0(0.00)	17(62.96)

3 讨论

阿帕替尼靶向治疗的主要靶点是血管生长因子受体,其通过抑制肿瘤血管生长以达到阻止肿瘤生长的目的^[15,16],研究报道其治疗晚期胃癌的疗效显著^[17]。因其显著的疗效,近年阿帕替尼对于肝癌的实验研究也有相关报道,实验证实阿帕替尼通过抑制 VEGFR2/STAT3 的活化来抑制细胞增殖并促进肝癌细胞凋亡,从基因水平验证了阿帕替尼对肝癌有明确的抑制作用^[18]。

与此同时,阿帕替尼治疗肝癌的临床研究也同步展开,阿帕替尼一线治疗肝癌的临床 II 期随机试验证实:使用阿帕替尼剂量为 850 mg/qd 或 750 mg/qd,两组的中位总生存期分别为 9.7 个月和 9.8 个月,疾病控制率分别为 48.57%和 37.25%^[19]。另一研究证实高、中、低剂量的阿帕替尼治疗肝癌,最高的剂量 850 mg 组疗效最好,患者的中位总生存期约为 5 个月,疾病控制率为 50%^[20]。相比上述两个研究,本研究提示患者的 PFS 与 ORR 均接近相关文献报道的数据,但必须看到,所进入本研究的患者服药剂量均普遍低于理论用量,本研究阿帕替尼服用选择起始剂量为 500 mg/qd,但因阿帕替尼的副作用影响患者使用,多数患者口服阿帕替尼以 250 mg/qd 或者 375 mg/qd 作为维持剂量。如此低剂量的服用,得出的中位生存期(13.667 个月)与疾病控制率(59.26%),均明显好于上述研究。这可能与患

者全程联合使用解毒颗粒有关^[21]。本研究中联合使用的解毒颗粒方作为院内制剂,此方为凌昌全教授所创制,解毒颗粒的中猫人参清热解暑,石见穿化瘀、清湿、散结;山慈菇清热解毒,消痈散结;鸡内金健脾消积、和胃化滞,全方以猫人参、石见穿、山慈菇攻伐癌毒,佐以鸡内金顾护脾胃,将攻补相辅,扶正与抗癌相合,中医的病证结合的优势得以充分发挥^[22]。药理研究提示:高剂量解毒颗粒对 H22 荷瘤小鼠体内抑瘤作用较低剂量效果更好^[23],进一步研究提示解毒颗粒通过依赖于 Smad2/3 和独立途径的来抑制肝癌上皮间质转化(EMT)^[24]。解毒颗粒为主的辨证方剂应用于临床,如配合肝动脉化疗栓塞术和伽马刀治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓,研究显示解毒颗粒为改善预后的保护因素^[25]。从上述研究看,本研究相较单纯使用阿帕替尼,除了解毒颗粒的协同抗肿瘤作用,解毒颗粒可能还发挥了改善预后的作用,随着研究深入,将进一步揭示其中机制。

本研究提示患者治疗后肝癌患者 C 反应蛋白、白介素 2 较治疗前明显下降,提示解毒颗粒联合阿帕替尼对于肝癌患者的免疫炎症调节具有抑制作用。研究表明肿瘤患者体内的炎症可以增加组织中血管的通透性、加重肿瘤组织的缺氧、促进肿瘤血管新生进而促进肿瘤细胞增殖转移^[26,27]。查阅既往研究,在一项晚期胃癌患者服用阿帕替尼随访观察中,结果显示给予阿帕替尼治疗后,疾病控制组各炎症因子均显著降低,而疾病进展

组与治疗前相比差异无统计学意义^[28]。可见胃癌患者服用阿帕替尼取得临床获益可以从炎症因子的变化获得佐证。结合本研究,肝癌患者在治疗前后部分炎症指标存在差异变化,但考虑患者其样本量较小,存在双重影响因素,暂时无法明确探究其中规律,以待后续研究跟进。

晚期恶性肿瘤口服阿帕替尼存在类似的特征性的副作用,主要是蛋白尿、腹泻、手足反应等^[29]。这些不良反应直接影响患者使用,轻度不良反应造成患者服药剂量减量,严重者因无法耐受副反应而终止服药。本次研究登记相关不良反应,其中高血压、蛋白尿、手足反应、腹泻等反应发生率均超过 50%,均为相关文献记录所提及^[30]。解毒颗粒联合阿帕替尼的治疗不良反应以轻度、中度为主,副反应相对温和,所有进入研究的患者均未因副反应而停药。

综上,解毒颗粒联合阿帕替尼可发挥协同作用,充分发挥中医药的优势,减轻阿帕替尼的毒性,增强阿帕替尼抗肿瘤作用,降低患者的炎症反应。

参考文献(References)

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30
- [2] Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders: Possible mechanisms and solutions [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2018, 121(3): 320-327
- [3] Altinoz MA, Ozpinar A, Ozpinar A, et al. Could hepatitis B vaccine act as an adjuvant to lower risk and relapses of cancer?[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(8): 694-704
- [4] 周健,陈力. 索拉非尼的不良反应信号挖掘[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(14): 111-115
- [5] Xu F, Jin T, Zhu Y, et al. Immune checkpoint therapy in liver cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 110
- [6] Sun JH, Luo Q, Liu LL, et al. Liver cancer stem cell markers: Progression and therapeutic implications[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(13): 3547-3557
- [7] Li L, Wang H. Heterogeneity of liver cancer and personalized therapy [J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2): 191-197
- [8] Peng L, Ye X, Hong Y, et al. Treatment-related toxicities of apatinib in solid tumors: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(63): 32262-32270
- [9] 高大志,许健,史东宏,等. 重组人血管内皮抑制素联合肝动脉化疗栓塞治疗肝癌患者的疗效及对 VEGF 和 HIF-1 α 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(33): 6478-6482
- [10] Wen S, Shao G, Zheng J, et al. Apatinib regulates the cell proliferation and apoptosis of liver cancer by regulation of VEGFR2/STAT3 signaling[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(4): 816-821
- [11] 王俊铨,张晶,卢冬彦,等. 阿帕替尼联合经导管肝动脉灌注化疗栓塞治疗中晚期肝癌临床研究的系统评价[J]. *安徽医药*, 2019, 23(12): 2504-2510
- [12] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌诊断标准 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 8(3): 135
- [13] 张余飞,康静波,温居一,等. RECIST 1.1 标准和 mRECIST 标准在原发性肝癌 SBRT 治疗后疗效评价中的对比研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(20): 902-906
- [14] 胡祥,张驰. 胃癌根治术后并发症评价标准及风险预测[J]. *中华消化外科杂志*, 2018, 17(6): 540-545
- [15] Liang L, Wen Y, Hu R, et al. Safety and efficacy of PD-1 blockade-activated multiple antigen-specific cellular therapy alone or in combination with apatinib in patients with advanced solid tumors: a pooled analysis of two prospective trials [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(9): 1467-1477
- [16] Li X, Xu A, Li H, et al. Novel role of apatinib as a multi-target RTK inhibitor in the direct suppression of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5 Pt A): 1693-1701
- [17] Geng R, Song L, Li J, et al. The safety of apatinib for the treatment of gastric cancer[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(11): 1145-1150
- [18] Liu K, Ren T, Huang Y, et al. Apatinib promotes autophagy and apoptosis through VEGFR2/STAT3/BCL-2 signaling in osteosarcoma [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3015
- [19] Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Rigofini for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 56-66
- [20] 宋锦添,陈奕贵,许春伟,等. 阿帕替尼治疗 53 例晚期原发性肝癌的疗效[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(3): 557-563
- [21] Ling CQ, Yue XQ, Ling C. Three advantages of using traditional Chinese medicine to prevent and treat tumor [J]. *J Integr Med*, 2014, 12(4): 331-335
- [22] Ling CQ, Wang LN, Wang Y, et al. The roles of traditional Chinese medicine in gene therapy[J]. *J Integr Med*, 2014, 12(2): 67-75
- [23] 赵河通,陆检英,杜娟. 解毒颗粒对 H22 荷瘤小鼠体内抑瘤作用的研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(1): 186-189, 230
- [24] Liang S, Zou Y, Gao J, et al. The Chinese Medicine, Jiedu Recipe, Inhibits the Epithelial Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma via the Regulation of Smad2/3 Dependent and Independent Pathways [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 8(8): 5629304
- [25] 郭海渊博,操黄明,黄薇,等. 解毒颗粒联合经导管肝动脉化疗栓塞术与伽玛刀治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓的临床研究[J]. *世界临床药物*, 2018, 39(1): 24-28
- [26] SA Noonan, ME Morrissey, P Martin, et al. Tumour vasculature immaturity, oxidative damage and systemic inflammation stratify survival of colorectal cancer patients on bevacizumab treatment [J]. *OncoTargets*, 2018, 9(12): 10536-10548
- [27] DiGiacomo JW, Gilkes DM. Tumor Hypoxia As an Enhancer of Inflammation-Mediated Metastasis: Emerging Therapeutic Strategies [J]. *Target Oncol*, 2018, 13(2): 157-173
- [28] 李娜,布力布·吉力斯汉,唐勇. 炎症因子对阿帕替尼治疗晚期胃癌疗效评估意义[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(1): 47-51
- [29] Scott LJ. Apatinib: A Review in Advanced Gastric Cancer and Other Advanced Cancers[J]. *Drugs*, 2018, 78(7): 747-758
- [30] Xue JM, Astère M, Zhong MX, et al. Efficacy and safety of apatinib treatment for gastric cancer, hepatocellular carcinoma and non-small cell lung cancer: a meta-analysis [J]. *OncoTargets Ther*, 2018, 21(9): 6119-6128