

替雷利珠单抗与复方斑蝥联合仑伐替尼 治疗中晚期肝癌的临床研究

何克勤

(会昌县人民医院肿瘤科, 江西 赣州 342600)

【摘要】目的 探究替雷利珠单抗与复方斑蝥联合仑伐替尼治疗中晚期肝癌的临床疗效及对患者生存情况、肝功能、肿瘤标志物、不良反应的影响, 为提高该疾病的临床治疗效果提供依据。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 12 月会昌县人民医院收治的 85 例原发性肝癌患者的临床资料, 根据治疗方法差异将其分为常规组 (仑伐替尼治疗, 35 例) 和联合组 (替雷利珠单抗与复方斑蝥联合仑伐替尼治疗, 50 例), 两组患者均治疗 42 d, 并随访至 2024 年 2 月。比较两组患者治疗后的临床疗效及预后情况, 治疗前后的血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 及白蛋白 (ALB)、甲胎蛋白 (AFP)、血管内皮生长因子 (VEGF)、异常凝血酶原 (PIVKA- II) 水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与常规组比, 联合组患者临床疗效和疾病控制率均更高, 无进展生存期及总生存期均更长; 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 AST、ALT 水平及 AFP、VEGF、PIVKA- II 水平均降低, 且联合组均低于常规组; 血清 ALB 水平均升高, 且联合组高于常规组 (均 $P<0.05$); 但两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 替雷利珠单抗与复方斑蝥联合仑伐替尼治疗中晚期肝癌的临床疗效显著, 可改善患者肝功能, 降低血清肿瘤标志物水平, 有利于缓解病情进展, 延长患者生存期, 改善预后。

【关键词】 肝癌; 替雷利珠单抗; 仑伐替尼; 复方斑蝥胶囊

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.12.0079.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.12.025

肝癌是一种最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率与死亡率均居于各种恶性肿瘤的前列。据统计, 在世界范围内, 肝癌患者的平均 5 年生存率在 6%~30%, 而我国肝癌患者的平均 5 年生存率仅 10%~18%^[1]。目前, 临床对于中晚期肝癌患者的治疗常采用药物干预, 仑伐替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 是第三代的抗肿瘤血管生成的靶向药物; 替雷利珠单抗可抵抗程序性死亡受体-1 (PD-1), 激活 T 细胞免疫应答, 两者可通过抑制肿瘤细胞增殖扩散, 降低肿瘤生长速度, 缓解肝癌患者的临床症状^[2]。中医学认为, 肝癌是由于肝郁脾虚、气滞血瘀, 加之饮食不节等则导致热毒内蕴, 肝肾阴虚^[3]。复方斑蝥胶囊具有攻毒蚀疮、破血逐瘀的疗效, 能够抑制肿瘤细胞的生长和扩散, 增强机体免疫力, 有利于减轻化疗的并发症, 缓解患者的临床症状^[4]。鉴于此, 本研究旨在探讨替雷利珠单抗与复方斑蝥联合仑伐替尼治疗的临床疗效及安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 1 月至 2021 年 12 月会昌县人民医院收治的 85 例原发性肝癌患者的临床资

料, 根据治疗方法差异将其分为常规组 (35 例) 和联合组 (50 例)。常规组患者中男性 20 例, 女性 15 例; 年龄 45~72 岁, 平均 (57.52 ± 5.85) 岁; 巴塞罗那临床肝癌分期 (BCLC)^[5] B 期 19 例, C 期 16 例。联合组患者中男性 28 例, 女性 22 例; 年龄 48~71 岁, 平均 (58.48 ± 4.04) 岁; BCLC 分期 B 期 25 例, C 期 25 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: (1) 西医符合《原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版)》^[6] 中原发性肝癌的诊断标准; 中医符合《中医内科学》^[7] 中关于肝癌的诊断标准, 辨证为脾虚血瘀证; 主症: 肝区疼痛, 上腹部肿胀; 次症: 乏力纳差, 小便短黄; 舌象: 舌苔黄厚、白腻或有齿痕, 舌质暗紫; 脉象: 弦涩、脉弦等; (2) 经病理学及影像学确诊; (3) BCLC 分期为 B 期或 C 期。排除标准: (1) 严重心、肺等重要脏器功能障碍; (2) 合并心血管疾病、感染性疾病; (3) 合并免疫功能缺陷。本研究符合《赫尔辛基宣言》中的相关伦理要求。

1.2 治疗方法 给予常规组患者甲磺酸仑伐替尼胶囊 (正大天晴药业集团股份有限公司, 国药准字 H20213600, 规格: 4 mg/粒) 治疗, 根据患者体质量调整用药剂量, 若患者体质量 <60 kg, 需口服 8 mg/次, 若患者体质

基金项目: 赣州市科技计划项目 (编号: GZ2023ZSF447)

作者简介: 何克勤, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 消化道肿瘤疾病的诊疗。

量≥60 kg, 需口服 12 mg/ 次, 1 次 /d, 长期服药直至疾病有所缓解或患者无法耐受。联合组患者在常规组的治疗基础上联合替雷利珠单抗与复方斑蝥治疗, 将 200 mg 替雷利珠单抗注射液 (广州百济神州生物制药有限公司, 国药准字 S20190045, 规格: 100 mg/ 瓶) 与 250 mL 葡萄糖溶液混合后进行静脉滴注, 21 d 为 1 个治疗周期, 每个周期进行 1 次治疗; 联合复方斑蝥胶囊 (贵州益佰制药股份有限公司, 国药准字 Z52020238, 规格: 0.25 g/ 粒), 0.5 g/ 次, 3 次 /d, 饭后口服。21 d 为 1 个疗程, 两组患者均治疗 2 个疗程后进行疗效评估。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。依据《原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版)》^[6] 评估治疗后两组患者的临床疗效, 完全缓解 (CR): 治疗后靶病灶消失且持续 1 个月以上; 部分缓解 (PR): 治疗后靶病灶直径减少 >30%; 疾病稳定 (SD): 治疗后靶病灶直径减少 20%~30%; 疾病进展 (PD): 治疗后靶病灶直径增加 >20% 或出现新病灶。疾病控制率 (DCR)=[(CR+PR+SD) 例数 / 总例数]×100%。(2)肝功能指标。分别于治疗前后抽取患者空腹静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 的转速离心 10 min, 提取上层血清, 采用全自动免疫分析仪 (深圳市帝迈生物技术有限公司, 型号:DH-100T) 测定两组患者血清天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 及白蛋白 (ALB) 水平。(3)肿瘤标志物水平。应用与(2)同样的方法采集血液并提取血清, 采用酶联免疫吸附法测定两组患者治疗前后的血清甲胎蛋白 (AFP)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平, 采用全自动生化分析仪 (日本株式会社日立高新技术, 型号:LABOSPECT 008α) 及配套的免疫染色法试剂盒检测血清异常凝血酶原 (PIVKA- II) 水平。(4)预后情况。通过电话、短信或门诊复诊等方式对患者进行随访, 了解患者的预后情况, 记录并比较两组患者无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。PFS: 从开始治疗至肿瘤生长进展的时间。OS: 从开始治疗至患者的死亡时间。随访截止日期为 2024 年 2 月。(5)不良反应发生情况。观察并记录两组患者治疗期间的不良反应发生情况, 包括食欲下降、胃肠道反应等。不良反应总发生率为各项不良反应发生率之和。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件对本研究数据进行分析处理, 计数资料以 [例 (%)] 表示, 采用 χ^2 检验, 等级资料采用秩和检验; 计量资料经 S-W 检验符合正态分布, 用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 联合组患者临床疗效和 DCR 均高于常规组, 差异均有统计学意义 (均 $P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]						
组别	例数	CR	PR	SD	PD	DCR
常规组	35	2(5.71)	14(40.00)	8(22.86)	11(31.43)	24(68.57)
联合组	50	5(10.00)	28(56.00)	11(22.00)	6(12.00)	44(88.00)
Z/χ^2 值			2.128			4.857
P 值			<0.05			<0.05

注: CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展; DCR: 疾病控制率。

2.2 两组患者肝功能指标比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 AST、ALT 水平均降低, 且联合组均低于常规组, 血清 ALB 水平均升高, 且联合组高于常规组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者肿瘤标志物水平比较 与治疗前比, 治疗后两组患者血清 AFP、VEGF、PIVKA- II 水平均降低, 且联合组均低于常规组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者预后情况比较 治疗后联合组患者 PFS 和 OS 较常规组更长, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较 常规组 (35 例) 患者中发生食欲下降 3 例 (8.57%), 胃肠道反应 5 例 (14.29%), 中性粒细胞减少 3 例 (8.57%), 不良反应总发生为 11 例 (31.43%); 联合组 (50 例) 患者中发生食欲下降 4 例 (8.00%), 胃肠道反应 6 例 (12.00%), 中

表 2 两组患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)							
组别	例数	AST(U/L)		ALT(U/L)		ALB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	35	80.50±6.21	55.34±5.14*	52.61±5.40	35.36±3.14*	35.81±3.42	39.60±3.74*
联合组	50	81.05±6.39	50.31±5.23*	51.88±4.39	29.60±3.26*	36.74±3.19	44.39±4.02*
t 值		0.395	4.395	0.686	8.138	1.284	5.562
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, * $P<0.05$ 。AST: 天门冬氨酸氨基转移酶; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; ALB: 白蛋白。

表 3 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AFP(ng/mL)		VEGF(pg/mL)		PIVKA- II (mAU/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
常规组	35	460.23±39.85	110.32±9.72*	180.92±14.21	103.31±11.27*	1 239.32±110.29	353.21±20.19*
联合组	50	458.32±45.39	88.32±6.47*	183.32±20.49	86.32±7.98*	1 247.20±154.96	311.36±32.49*
t 值		0.201	12.535	0.599	8.143	0.258	6.755
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。AFP：甲胎蛋白；VEGF：血管内皮生长因子；PIVKA- II：异常凝血酶原。

表 4 两组患者预后情况比较 (月, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PFS	OS
常规组	35	5.88±3.92	15.62±4.88
联合组	50	9.26±3.79	20.53±3.64
χ^2 值		3.990	5.314
P 值		<0.05	<0.05

注：PFS：无进展生存期；OS：总生存期。

性粒细胞减少 6 例 (12.00%)，不良反应总发生为 16 例 (32.00%)，两组患者不良反应总发生率比较，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.003, P>0.05$)。

3 讨论

肝癌患者常表现为肝区疼痛、上腹部肿胀等症状，因多数患者在初诊时肿瘤已侵犯周围血管，甚至发生了远端转移，错过了手术切除肝癌的机会，因此，寻找切实有效的中晚期肝癌治疗方案仍是目前临床面临的挑战。仑伐替尼可通过抑制激酶活性阻断肿瘤血管生成；替雷利珠单抗可通过与 PD-1 受体结合阻断 PD-1/ 死亡蛋白配体 1 (PD-1/PD-L1) 通路，从而抑制肿瘤细胞增殖分化，目前广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗中^[8]。

在中医学中，肝癌属于“积聚”“胁痛”等范畴，主要由正气不足、气滞血瘀、外感邪毒等因素导致脏腑失调、气郁化火、肝肾阴虚，因此疏肝健脾、解毒化瘀是中医治疗该病的原则^[9]。复方斑蝥胶囊方中斑蝥可化瘀逐结，行气活血；人参大补元气，补脾益肺；黄芪补气益阳，健脾生肌；莪术具有破血祛瘀，行气止痛之功效，诸药合用共同起到疏肝健脾、攻毒蚀疮的功效。本研究中，与常规组比，联合组患者临床疗效、DCR 均更高，PFS、OS 均更长，这提示替雷利珠单抗与复方斑蝥联合仑伐替尼治疗中晚期肝癌临床疗效显著，有利于改善患者的预后。

本研究中，治疗后两组患者血清 AST、ALT 水平及 AFP、VEGF、PIVKA- II 水平均降低，且联合组均低于常规组；血清 ALB 水平均升高，且联合组高于常规组，这提示替雷利珠单抗与复方斑蝥联合仑伐替尼治疗有利于改善患者的肝功能，降低血清肿瘤标志物水平，进而缓解临床症状。现代药理学研究表明，斑蝥可改善肿瘤炎症微环

境^[10]；莪术可抑制血小板聚集，降低癌栓发生率^[11]。本研究中，两组患者治疗期间的不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，这可能与本研究样本量较小，存在一定局限性有关。

综上，替雷利珠单抗与复方斑蝥联合仑伐替尼治疗中晚期肝癌的临床疗效显著，可改善患者肝功能，降低血清肿瘤标志物水平，有利于缓解病情进展，延长生存期，改善患者预后，值得临床推广应用。但本研究为回顾性研究，存在一定局限性，后期需进一步开展深入研究，为中晚期肝癌患者的临床治疗提供更有价值的依据。

参考文献

[1] 周泽文, 刘颖春, 向邦德, 等. 原发性肝癌的全球展望: 流行情况、危险因素和人群归因分值 [J]. 中国癌症防治杂志, 2021, 13(1): 14-21.

[2] 马进原, 王珩, 朱全刚, 等. 仑伐替尼联合替雷利珠单抗治疗肝细胞癌致结肠炎迅速进展 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(3): 349-354.

[3] 赵楷波, 陈达满, 陈正义, 等. 中医药结合化疗治疗原发性肝癌研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(1): 93-96.

[4] 顾亚红, 李明. 复方斑蝥胶囊联合卡培他滨、伊立替康治疗结直肠癌患者的疗效观察 [J]. 医学临床研究, 2018, 35(1): 181-183.

[5] 王征, 周俭. 巴塞罗那分期挑战下的中国肝癌治疗 [J]. 肝胆外科杂志, 2014, 22(4): 241-242.

[6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.

[7] 周仲瑛, 蔡淦, 王旭, 等. 中医内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 417-431.

[8] 袁生武, 刘凯. 替雷利珠单抗联合经肝动脉化疗栓塞治疗晚期肝癌的临床研究 [J]. 临床医学工程, 2023, 30(12): 1705-1706.

[9] 覃木华, 农耀斌, 黄鸿娜, 等. 原发性肝癌的中医治疗研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2024, 45 (3): 90-94.

[10] 夏苗芬, 周双林. 基于生物信息学与系统药理学的斑蝥药理分子机制研究 [J]. 中医药导报, 2019, 25 (20): 60-65.

[11] 魏龙. 基于网络药理学探究复方斑蝥胶囊治疗结直肠癌的作用机制 [D]. 镇江: 江苏大学, 2022.