

· 肿瘤介入 Tumor intervention ·

阿帕替尼联合 TACE 治疗原发性肝癌有效性和安全性 meta 分析

陈 成, 沈艳峰, 董 云, 侯峰岩, 段小婷

【摘要】目的 评价阿帕替尼联合经导管动脉化疗栓塞术 (TACE) 治疗原发性肝癌 (PLC) 的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 5 月 1 日 PubMed、Cochrane library、NCKI、万方、维普 (VIP) 数据库中阿帕替尼联合 TACE (实验组) 和单纯 TACE (对照组) 治疗 PLC 的随机对照研究文献, 并分别按照 Cochrane 系统评价手册中随机对照试验质量评价标准筛选文献, 提取相关资料, 采用 RevMan 5.3 软件对有效数据进行 meta 分析。**结果** 共纳入 11 篇文献, 均为实验组与对照组对比研究, 其中随机对照文献 6 篇、回顾性分析文献 3 篇, 未描述文献 2 篇; 累积 720 例患者, 实验组、对照组分别为 363 例、357 例。与对照组相比, 实验组客观缓解率 (ORR) ($OR=3.26, 95\%CI=2.22\sim4.79, P<0.001$) 和疾病控制率 (DCR) ($OR=3.72, 95\%CI: 2.51\sim5.52, P<0.001$) 显著提高, 尤其是 3 个月后; 患者 6 个月 ($OR=2.89, 95\%CI=1.36\sim6.15, P=0.006$)、12 个月 ($OR=3.06, 95\%CI=1.69\sim5.53, P=0.002$) 生存率显著提高; 血清中基质金属蛋白酶 (MMP) ($OR=-2.56, 95\%CI=-3.05\sim-2.06, P<0.001$)、血管内皮细胞生长因子 (VEGF) ($OR=-3.59, 95\%CI=-6.0\sim-1.14, P=0.004$) 及甲胎蛋白 (AFP) ($OR=-0.69, 95\%CI=-0.99\sim-0.40, P<0.001$) 表达水平降低。但在 3 个月内, 两组间 ORR ($OR=1.37, 95\%CI: 0.63\sim3.02, P=0.43$) 和 DCR ($OR=1.52, 95\%CI: 0.49\sim4.68, P=0.47$) 差异均无统计学意义。与对照组相比, 实验组栓塞后综合征 (肝区疼痛、食欲下降、发热、恶心呕吐) 无明显增加 ($P>0.05$), 但药物不良反应 (手足综合征、高血压、蛋白尿、腹泻、皮疹) 显著增加 ($P<0.05$), 无乏力、口腔黏膜炎、血细胞减少不良反应 ($P>0.05$)。**结论** 阿帕替尼联合 TACE 治疗 PLC 比单纯 TACE 更能提高远期临床疗效、延长生存时间, 且未增加栓塞后综合征。但也应注意手足综合征、高血压、蛋白尿、皮疹等药物不良反应发生。

【关键词】 阿帕替尼; 原发性肝癌; 经导管动脉化疗栓塞术; meta 分析

中图分类号: R735.7 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X (2020)-03-0251-09

Apatinib combined with TACE for primary liver cancer: a meta-analysis of its effectiveness and safety

CHEN Cheng, SHEN Yanfeng, DONG Yun, HOU Fengyan, DUAN Xiaoting. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan, Hebei Province 056002, China

Corresponding author: DUAN Xiaoting, E-mail: 349351303@qq.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the effectiveness and safety of apatinib combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the treatment of primary liver cancer (PLC). **Methods** Computer retrieval of PubMed, Cochrane Library, NCKI, Wanfang and VIP data bases between January 1st, 2015 and May 1st 2019 was conducted to collect the randomized controlled trials (RCTs) concerning apatinib plus TACE (study group) versus simple TACE (control group) for the treatment of PLC. The academic papers were respectively screened according to the Cochrane Manual Bias Assessment Form and the revised Jadad Score Scale. The related data were extracted and RevMan 5.3 software was used to make meta-analysis of the valid data. **Results** A total of 11 articles were included in this study. All of them are the literature of comparative study between the experimental group and the control group, including RCT ($n=6$), retrospective analytical literature ($n=3$), and non-descriptive article ($n=2$). A total of 720 patients were

DOI: 10.3969/j.issn. 1008-794X. 2020.03.007

作者单位: 作者单位: 056002 河北邯郸 河北工程大学附属医院肿瘤科 (陈 成、沈艳峰、董 云、侯峰岩)、肾内科 (段小婷); 山东盛迪医药有限公司 (陈 成)

通信作者: 段小婷 E-mail: 349351303@qq.com

enrolled, including 363 patients in the study group and 357 patients in the control group. Compared with the control group, in the study group the objective remission rate (ORR) ($OR=3.26$, $95\%CI:2.22-4.79$, $P<0.001$) and the disease control rate (DCR) ($OR=3.72$, $95\%CI:2.51-5.52$, $P<0.001$) were significantly increased, especially at 3 months after treatment; the 6-month survival rate ($OR=2.89$, $95\%CI:1.36-6.15$, $P=0.006$, $P=0.006$) and 12-month survival rate ($OR=3.06$, $95\%CI:1.69-5.53$, $P=0.002$) were also remarkably improved. Meanwhile, the serum matrix metalloproteinase (MMP) ($OR=-2.56$, $95\%CI:-3.05$ to 2.06 , $P<0.001$), vascular endothelial cell growth factor (VEGF) ($OR=-3.59$, $95\%CI:-6.05$ to -1.14 , $P=0.004$) and AFP ($OR=-0.69$, $95\%CI:-0.99$ to -0.40 , $P<0.001$) were decreased. No statistically significant differences in ORR ($OR=1.37$, $95\%CI:0.63-3.02$, $P=0.43$) and DCR ($OR=1.52$, $95\%CI:0.49-4.68$, $P=0.47$) existed between the two groups within 3 months after treatment. Compared with the control group, in the study group the incidence of post-embolization syndrome (pain at liver region, loss of appetite, fever, nausea and vomiting) was not obviously higher ($P>0.05$) but the drug-induced adverse reactions (hand-foot syndrome, hypertension, proteinuria, diarrhea, rash) were strikingly higher ($P<0.05$). The difference in the incidence of other adverse reactions such as fatigue, pruritus, oral mucositis and hematopenia between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** For the treatment of PLC, apatinib combined with TACE is superior to simple TACE in effectively improving clinical long-term curative effect and in reliably prolonging survival time, with no increase in the incidence of post-embolism syndrome. However, attention should be paid to the occurrence of adverse drug reactions such as hand-foot syndrome, hypertension, proteinuria, rash and so on. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 251-259)

【Key words】 apatinib; primary liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; meta-analysis

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是我国常见恶性肿瘤。目前肝动脉介入治疗如经导管动脉灌注化疗(transcatheter arterial chemo-injection, TAI)、经导管动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)、经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE),是治疗无法手术切除的中晚期肝癌常用方法,主要通过减少、阻断肿瘤血供使肿瘤缺血、缺氧坏死。新型血管生成抑制剂甲磺酸阿帕替尼(apatinib mesylate,简称阿帕替尼)通过与血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-2结合,竞争性抑制其与血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合,进而抑制肿瘤 VEGF 增殖、迁徙和管腔形成,并影响肿瘤细胞代谢周期,促进其凋亡。近年有较多文献报道阿帕替尼联合 TACE 治疗 PLC 不仅取得了满意效果,而且未明显增加 TACE 术后不良反应。本研究采用 meta 分析方法总结国内外多篇随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)文献,评价阿帕替尼联合 TACE 治疗 PLC 的有效性和安全性,以期提供循证医学依据,指导临床应用。

1 材料与方法

1.1 文献检索

两名本研究者单独采用计算机检索 PubMed、Cochrane library、NCKI、万方、维普(VIP)数据库,然

后合并检索结果。文献类型:阿帕替尼联合 TACE (实验组)/单纯 TACE (对照组)治疗 PLC 的 RCT 研究文献,无论是否采用盲法/分配隐藏。检索时限:2015 年 1 月 1 日至 2019 年 5 月 1 日。采用“题名/关键词”进行检索,中文检索词:肝癌(原发性肝癌、肝细胞癌、肝肿瘤),肝动脉化疗栓塞(经导管肝动脉碘油化疗栓塞术、TACE、TAE),阿帕替尼。英文检索词:hepatocellular carcinoma、hepatic carcinoma、liver cancer、liver neoplasms、HCC、TACE、apatinib、transcatheter arterial chemoembolization。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:①患者年龄 25~85 岁,性别不限,均经血清甲胎蛋白(AFP)、影像学(彩色超声、CT、MR、DSA)检查或肝穿刺活检病理证实为 PLC;②无手术切除适应证,但有行 TACE 适应证,无禁忌证;③Karnofsky 功能状态(KPS)评分 ≥ 60 ,预计生存时间 > 2 个月;④有多组病例构成,只选择所需两组,其组间均衡性好,具可比性。排除标准:①干预措施为非阿帕替尼联合 TACE 与 TACE 比较;②非 RCT 研究;③文献属综述、非临床报道、病例报道、重复文献、无评价指标、会议摘要。

1.3 治疗和研究方法

TACE:改良 Seldinger 技术经股动脉穿刺,穿刺插管成功后分别行肝动脉、肠系膜上动脉及其分支造影,明确肝内肿瘤位置、具体形态和供血情况等,

结合患者具体情况确定灌注化疗药物剂量和栓塞药物剂量,常用灌注化疗药物为蒽环类药物、5-FU、奥沙利铂、洛铂等,栓塞剂为碘化油辅以明胶海绵或三丙烯明胶微粒(embosphere)等,术后常规行保肝、止吐、护胃等对症支持治疗。阿帕替尼服用方法:TACE 第 1 次治疗后第 3 或 4 日开始服用,起始剂量 250 mg/d 或 500 mg/d,饭后 30 min 口服,用药期间视患者耐受情况调整剂量;若耐受良好或有轻度不良反应可维持原剂量,若出现明显不良反应则减量继续观察或停药观察;下一周期治疗前第 3 或 4 日停药,一般不超过 1 个月。血液采集:采集患者治疗前后晨起空腹静脉血 4 mL,静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 8 cm)分离血清待检。

1.4 结局评价指标

①疗效评定标准:参照 WHO 制定的肿瘤客观疗效评价标准进行评价,可分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(SD)、进展(PD),其中近期疗效包括客观缓解率(ORR)和疾病控制率(DCR), $ORR = (CR + PR) / \text{总病例数} \times 100\%$, $DCR = (CR + PR + SD) / \text{总病例数} \times 100\%$ 。②血清 AFP 含量检测:采用化学发光法,以全自动免疫分析仪检测。③VEGF 和基质金属蛋白酶(MMP)-9 含量检测:采用酶联免疫法。④所有患者随访 6 个月或 12 个月。⑤不良反应指标:患者栓塞后综合征(肝区疼痛、食欲下降、发热、恶心呕吐),药物不良反应(手足综合征、高血压、蛋白尿、腹泻、皮疹、乏力、瘙痒、口腔黏膜炎、血细胞减少)等,参照 WHO 抗癌药物不良反应分度标准判定。

1.5 文献中资料提取和质量评价

两名评价员按照 Cochrane 系统评价手册(5.0 版)中 RCT 质量评价标准,独立对检索所得所有文献进行资料提取、质量评价并交叉核对,存在分歧时通过讨论或由第三者决定是否纳入。纳入文献通过“偏倚风险评估”工具进行质量评价:①随机分配法选择;②是否做到分配方案隐藏;③对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者是否采取盲法;④结果数据完整性;⑤选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。针对每项研究结果,对以上 6 条作出“是”(低度偏倚)、“否”(高度偏倚)和“不清楚”(缺乏相关信息或偏倚情况不确定)的判断。文献质量分为 A、B、C 3 级:A 级完全符合上述 6 条质量标准,即为“正确或充分”者(偏倚较小);B 级至少 1 条不符合质量标准,即为“部分满足”者(偏倚中等);C 级完全不符合以上质量标准(偏倚较大)。

1.6 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件对有效数据进行 meta 分析。对纳入研究以 Chi2 检验作异质性分析,若纳入研究间不存在明显异质性($P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型,反之则采用随机效应模型;计数资料以比值比(OR)表示,计量资料以标准化均数差(SMD)表示,各效应量均以 95% 可信区间(CI)表示;纳入文献以漏斗图法评估发表偏倚;所有纳入指标均为双侧检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

通过检索数据库,先阅读文章题目和摘要,排除重复文献、综述、基础实验、非 RCT 及不符合纳入标准等文献,初步筛选出可能符合标准的 14 篇文献;阅读全文后排除 3 篇(无相关指标 1 篇,干预措施不符 1 篇,数据存在问题 1 篇)。最终纳入 11 篇文献(10 篇有近期疗效观察指标,1 篇缺乏近期疗效指标,仅作 AFP 分析),共 720 例患者,其中阿帕替尼联合 TACE 组(实验组)、TACE 组(对照组)患者分别为 363 例、357 例。

2.2 文献基本特征和质量评价

纳入文献 11 篇均为实验组与对照组比较文献,其基本特征见表 1。11 篇中 6 篇提及随机分组,3 篇为回顾性分析,2 篇未描述;均未提及失访和退出病例,均未提及分配隐藏、盲法、意向性分析情况。11 篇中评为 B 级 6 篇, C 级 5 篇,见表 2。

2.3 meta 分析结果

纳入文献中有 10 篇文献^[1-10]报道的实验组与对照组治疗 PLC 相比较的 ORR($P=0.93$, $I^2=0\%$)和 DCR($P=0.65$, $I^2=0\%$)不存在明显异质性;固定效应模型分析显示,两组治疗 PLC 相比较的 ORR($OR=3.26$, 95%CI=2.22~4.79, $P<0.001$)和 DCR($OR=3.72$, 95%CI: 2.51~5.52, $P<0.001$)显著提高(图 1);漏斗图分析显示 ORR 和 DCR 图形分布对称性好,提示本研究结果受发表偏倚影响较小(图 2)。其中有 2 篇文献^[3,10]分别分析 3、6、12 个月两组治疗 PLC 相比较的 ORR 和 DCR,结果显示均无明显异质性,3 个月内差异均无统计学意义,而 6、12 个月内差异均有统计学意义(图 3)。

纳入文献中分别有 2 篇^[4,9]、4 篇^[4,7-9]报道了 6、12 个月肝癌患者生存率情况,各研究间均无统计学异质性(6 个月 $P=0.94$, $I^2=0\%$; 12 个月 $P=0.98$,

表 1 纳入文献基本特征

文献	类型	患者 /n (男 / 女)	年龄 / 岁 (T/C)	患者 /n (T/C)	BCLC 分期 (A/B/C)	Child-Pugh 分级 (A/B/C)	干预措施 (T/C)	观察指标
李小明等 (2017) ^[1]	不清楚	36/10	58.00±9.99/55.22±10.64	23/23	TNM 分期	39/7/0	R ^a +TACE ^d /TACE ^d	1~4, 6, 9, 11, 13~15, 17, 20, 21
白松涛等 (2018) ^[2]	随机	20/5	58.34±5.67/59.22±5.17	25/25	0/ 不清 / 不清	不清 / 不清 / 0	R ^a +TACE ^e /TACE ^e	1~4, 11
金鑫荔等 (2018) ^[3]	随机	32/11	58.90±9.40/56.10±10.80	22/22	0/37/7	37/7/0	R ^a +TACE ^f /TACE ^f	1~4, 9, 11~16, 21, 22
李 威等 (2017) ^[4]	数表法	22/18	43.90±5.10/45.20±5.20	20/20	0/28/12	不清 / 不清 / 0	R ^b +TACE ^g /TACE ^g	1~7
黎 莹等 (2018) ^[5]	随机	57/49	52.50±9.10/51.60±6.90	54/52	TNM 分期	45/61/0	R ^a +TACE ^h /TACE ^h	1~4, 6, 8, 9, 12
王宝泉等 (2017) ^[6]	非随机	58/42	25~80	50/50	不清	不清	R ^c +TACE ⁱ /TACE ⁱ	1~4, 9~14, 16~19, 21
陆 阳等 (2019) ^[7]	回顾	26/17	56.00±12.00/58.00±10.00	22/21	0/38/5	27/16/0	R ^a +TACE ^j /TACE ^j	1~5, 9, 11~16, 18
曾广源等 (2018) ^[8]	随机	39/37	56.40±8.80/58.82±7.50	38/38	0/29/47	不清	R ^b +TACE ^k /TACE ^k	1~5, 9, 10, 12~15, 18, 21
黄江远等 (2017) ^[9]	数表法	43/33	43.80±4.90/43.70±5.00	38/38	0/50/26	不清	R ^b +TACE ^l /TACE ^l	1~7, 14, 16, 19
武 健等 (2018) ^[10]	回顾	38/18	57.70±8.30/56.40±4.20	28/28	0/46/10	41/15/0	R ^a +TACE ^m /TACE ^m	1~4, 9, 11~16, 21
宋继福等 (2018) ^[11]	回顾	54/32	56.84±9.64	46/40	0/52/34	68/18/0	R ⁿ +TACE ^o /TACE ^o	8

T: 实验组; C: 对照组; BCLC 分期: Barcelona 临床肝癌分期; R: 阿帕替尼; ^a: 口服阿帕替尼 500 mg/d; ^b: 口服阿帕替尼 850 mg/d; ^c: 口服阿帕替尼 250 mg/d; ^d: 丝裂霉素 + 羟基喜树碱 + 表柔比星 + 氟尿嘧啶 + 奥沙利铂 + 超液碘化油 + 明胶海绵颗粒; ^e: 不清楚; ^f: 表柔比星 + 奥沙利铂 + 碘化油 + Embosphere 微粒; ^g: 5-FU + 阿霉素 + 碘化油 + 明胶海绵颗粒; ^h: 洛铂 + 吡柔比星 + 液化碘化油 + 明胶海绵颗粒; ⁱ: 奥沙利铂 + 三氧化二砷 + 吡柔比星 + 超液碘化油; ^j: 碘化油 + 奥沙利铂 + 表柔比星; ^k: 表柔比星 + 碘化油; 1: CR; 2: PR; 3: SD; 4: PD; 5: 6 / 12 个月生存率; 6: VEGF; 7: MMP-9; 8: AFP; 9: 肝区疼痛; 10: 食欲下降; 11: 发热; 12: 恶心呕吐; 13: 手足综合征; 14: 高血压; 15: 蛋白尿; 16: 腹泻; 17: 皮疹; 18: 乏力; 19: 瘙痒; 20: 口腔黏膜炎; 21: 血细胞减少

表 2 纳入文献质量评价

文献	随机选择 方法	盲法	分配隐藏	数据 缺失	选择报 告结果	其他可 能偏倚	质量 等级
李小明等 (2017) ^[1]	不清楚	不清楚	不清楚	无	是	是	C
白松涛等 (2018) ^[2]	随机	不清楚	不清楚	无	是	是	B
金鑫荔等 (2018) ^[3]	随机	不清楚	不清楚	无	是	是	B
李 威等 (2017) ^[4]	数表法	不清楚	不清楚	无	是	是	B
黎 莹等 (2018) ^[5]	随机	不清楚	不清楚	无	是	是	B
王宝泉等 (2017) ^[6]	非随机	不清楚	不清楚	无	是	是	C
陆 阳等 (2019) ^[7]	回顾	不清楚	不清楚	无	是	是	C
曾广源等 (2018) ^[8]	随机	不清楚	不清楚	无	是	是	B
黄江远等 (2017) ^[9]	数表法	不清楚	不清楚	无	是	是	B
武 健等 (2018) ^[10]	回顾	不清楚	不清楚	无	是	是	C
宋继福等 (2018) ^[11]	回顾	不清楚	不清楚	无	是	是	C

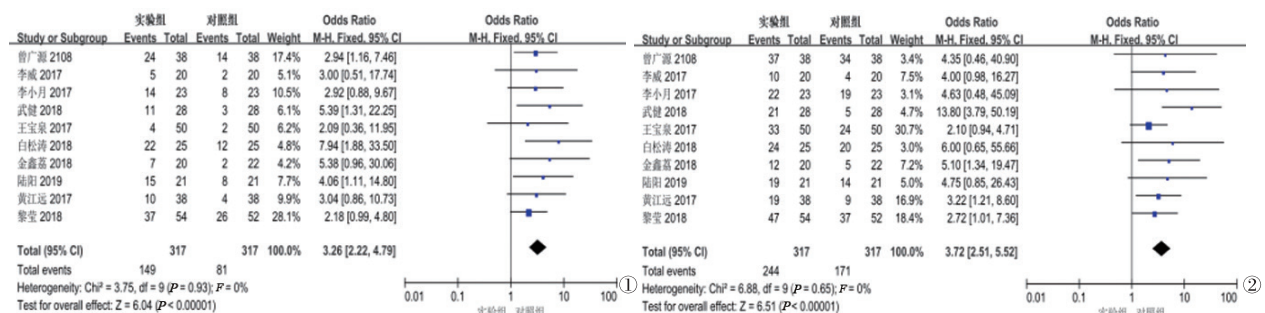


图 1 实验组与对照组 ORR 和 DCR 比较

$I^2=0\%$); 固定效应模型分析显示,实验组与对照组相比明显提高患者生存率(6 个月 $OR=2.89$, $95\%CI=$

$1.36\sim6.15$, $P=0.006$; 12 个月 $OR=3.06$, $95\%CI=1.69\sim5.53$, $P=0.0002$), 见图 4。

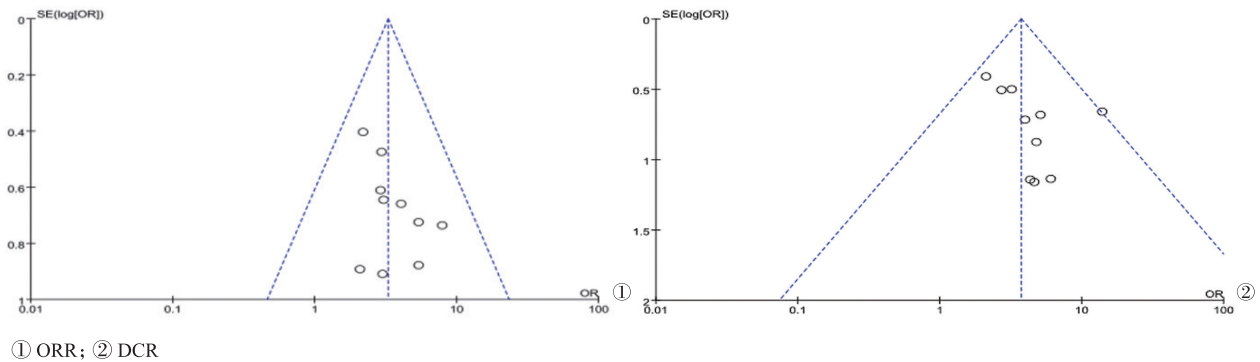


图2 实验组与对照组 ORR 和 DCR 比较漏斗图

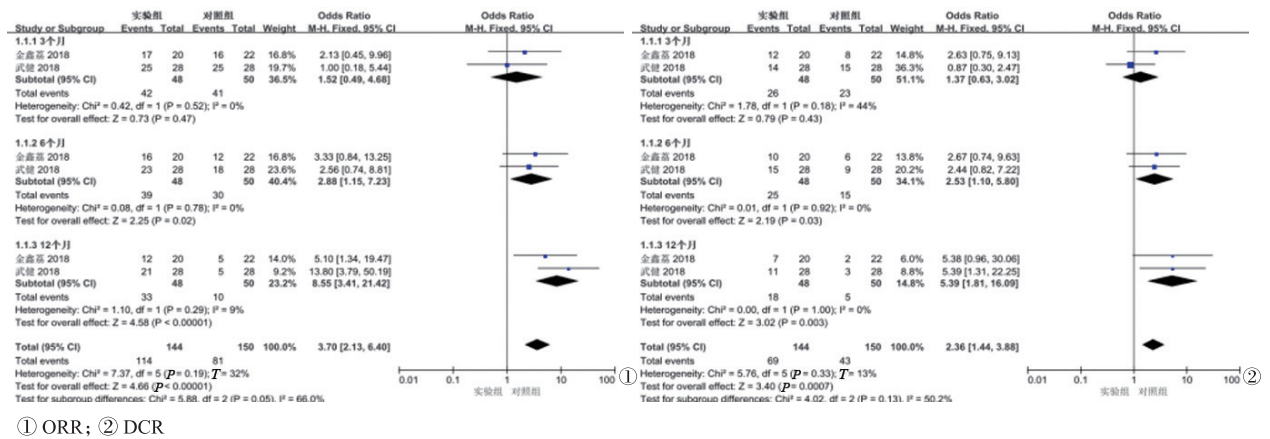


图3 实验组与对照组 3、6、12 个月 ORR 和 DCR 比较

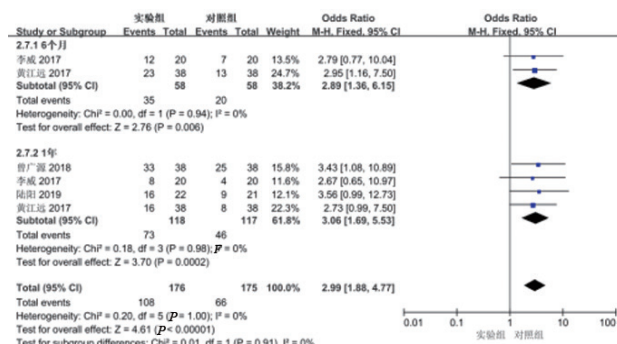


图4 实验组与对照组患者生存率比较

纳入文献中有 2 篇^[4,9]报道了实验组与对照组治疗 PLC 相比较的 MMP-9 水平,研究间均无异质性。固定效应模型分析显示,两组间治疗前差异无统计学意义($OR=-0.00, 95\%CI=-0.37 \sim 0.36, P=0.98$),治疗后差异有统计学意义($OR=-2.56, 95\%CI=-3.05 \sim -2.06, P<0.001$);两组各治疗前后差异均有统计学意义(实验组 $OR=3.92, 95\%CI=3.29 \sim 4.56, P<0.001$; 对照组 $OR=1.34, 95\%CI=0.93 \sim 1.74, P<0.001$),见图 5。

纳入文献中有 4 篇^[1,4-5,9]报道了实验组与对照组治疗 PLC 相比较的 VEGF 值,除治疗前无异质

性,各研究间均有明显异质性。随机效应模型分析显示,两组间治疗前差异无统计学意义($OR=0.05, 95\%CI=-0.18 \sim 0.29, P=0.65$),治疗后差异有统计学意义($OR=-3.59, 95\%CI=-6.0 \sim -1.14, P=0.004$);两组各治疗前后差异有统计学意义(实验组 $OR=4.76, 95\%CI=2.17 \sim 7.34, P=0.001$; 对照组 $OR=1.11, 95\%CI=0.08 \sim 2.14, P=0.03$),见图 6。

纳入文献中有 2 篇^[5,11]报道了实验组与对照组治疗 PLC 相比较的 AFP 值,两组治疗前后均无异质性,固定效应模型分析显示两组间治疗前差异无统计学意义($OR=-0.00, 95\%CI=-0.28 \sim 0.28, P=0.99$),治疗后差异有统计学意义($OR=-0.69, 95\%CI=-0.99 \sim -0.40, P<0.001$);但两组各治疗均有明显异质性,随机效应模型分析显示两组各治疗前后差异有统计学意义(实验组 $OR=5.19, 95\%CI=2.70 \sim 7.68, P<0.001$; 对照组 $OR=4.42, 95\%CI=1.56 \sim 7.27, P=0.002$),见图 7。

纳入研究中分别有 7 篇^[1,3,5-8,10]、2 篇^[6,8]、6 篇^[1-3,6-7,10]、6 篇^[3,5-8,10]文献报道了两组相比较的术后肝区疼痛、食欲下降、发热、恶心呕吐数据,各研究

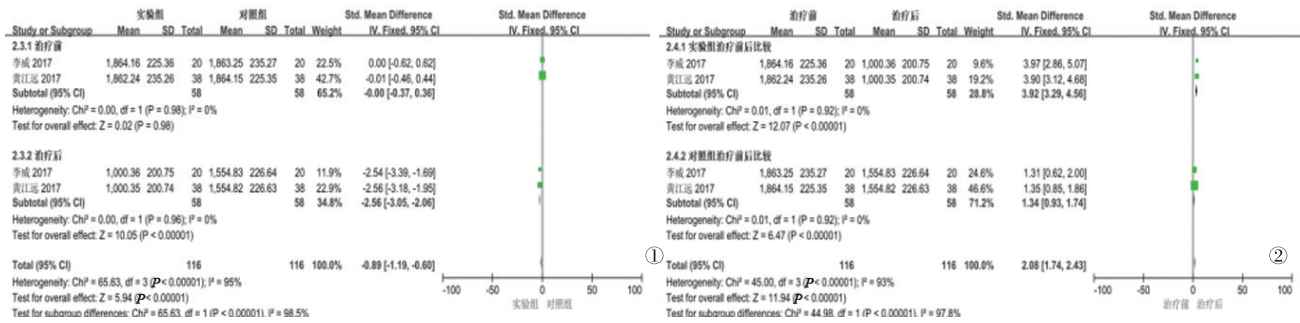


图 5 治疗前后 MMP-9 比较

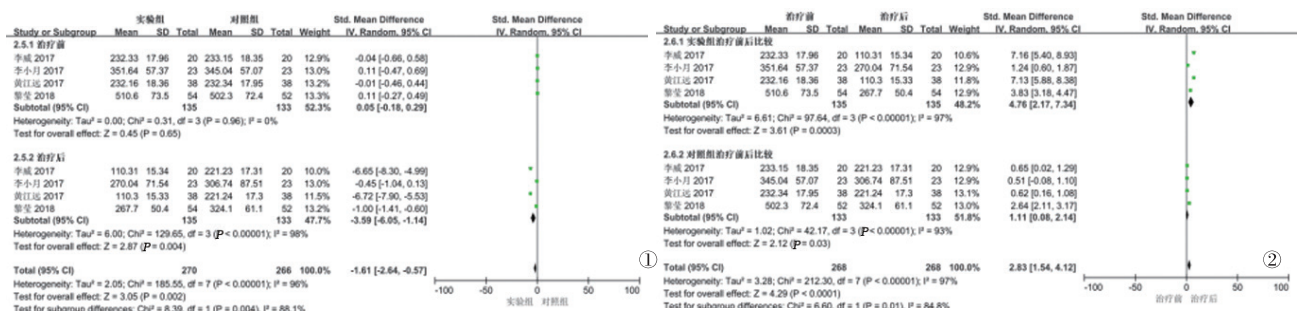


图 6 治疗前后 VEGF 比较

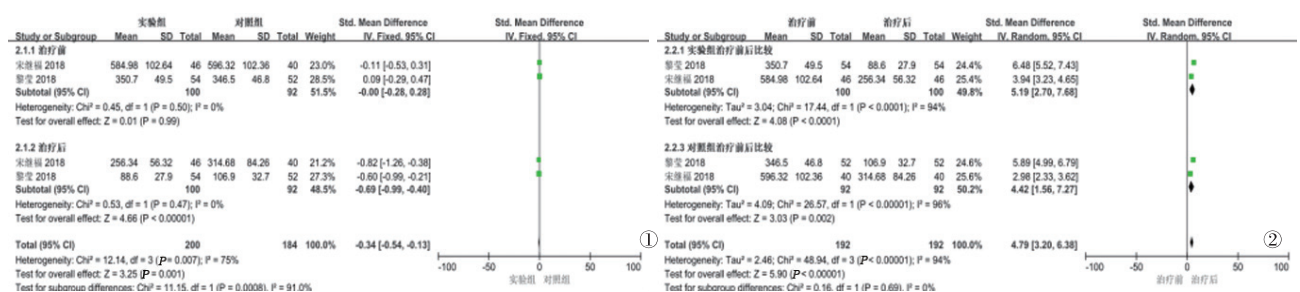


图 7 治疗前后 AFP 比较

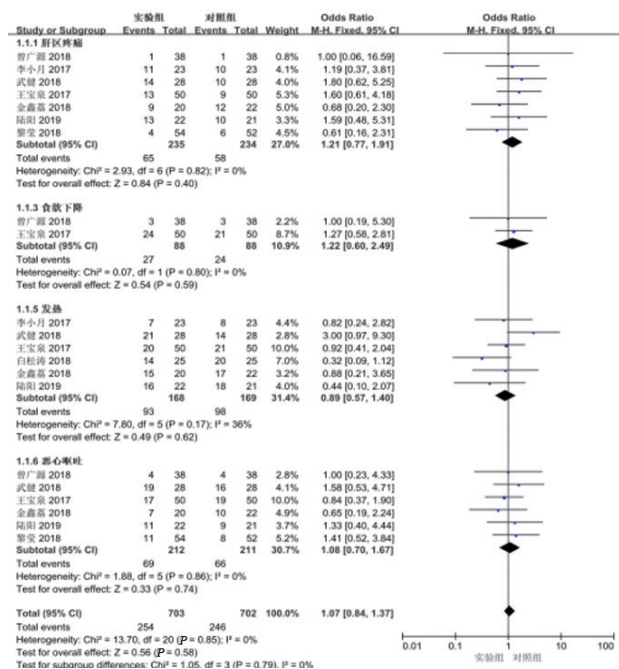


图 8 两组术后栓塞后综合征比较

间均无明显异质性。固定效应模型分析显示,两组术后栓塞后综合征差异均无统计学意义($P > 0.05$),见图 8。

纳入研究中分别有 6 篇^[1,3,6-8,10]、3 篇^[6-8]、2 篇^[6,9]、7 篇^[1,3,6-10]、5 篇^[1,3,7-8,10]、5 篇^[3,6-7,9-10]、2 篇^[1,6]、2 篇^[1,3]、5 篇^[1,3,6,8,10] 文献报道了两组相比较的药物不良反应(手足综合征、乏力、瘙痒、高血压、蛋白尿、腹泻、皮疹、口腔黏膜炎、血细胞减少)数据。两组在手足综合征、乏力、瘙痒、高血压方面存在明显异质性,随机效应模型分析显示两组手足综合征、高血压差异有统计学意义($P < 0.05$),乏力、瘙痒发生率差异无统计学意义($P > 0.05$);各研究间均无明显异质性,固定效应模型分析显示,实验组蛋白尿、腹泻、皮疹发生率均明显高于对照组($P < 0.01$),口腔黏膜炎、血细胞减少发生率差异无统计学意义($P > 0.30$),见图 9。

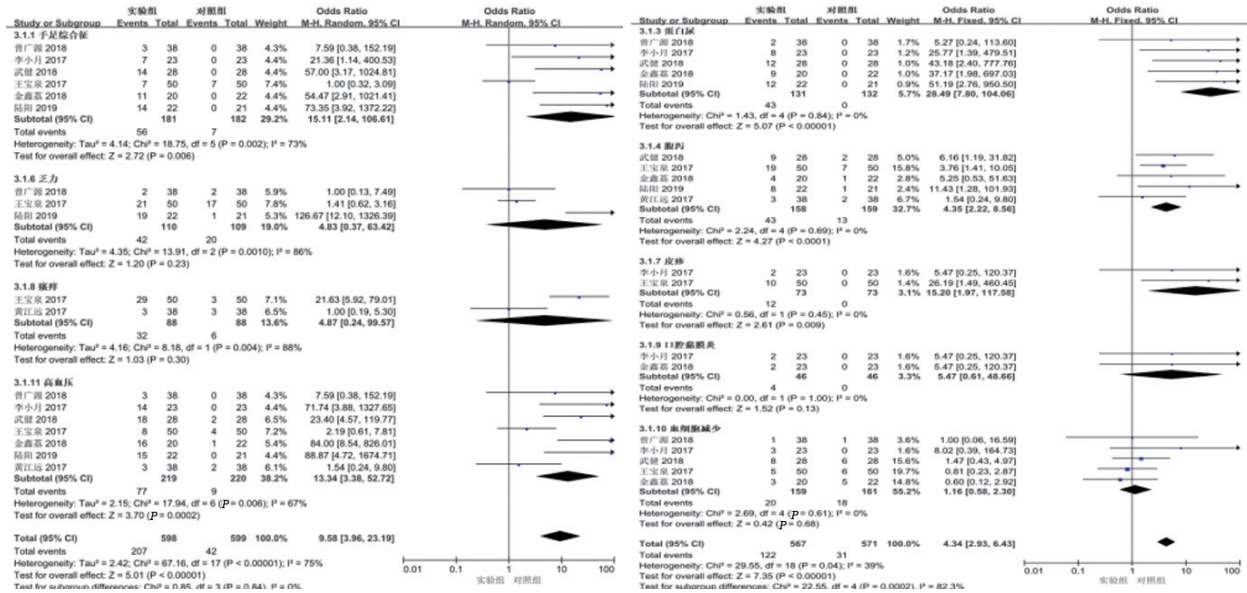


图9 两组药物不良反应比较

3 讨论

肝癌是我国常见消化道恶性肿瘤之一,发病率、死亡率均较高。其发病隐匿,发现时已属中晚期,手术切除率仅为 20% 左右,且对全身化疗不敏感,疗效差。肝肿瘤血流 75%~80% 来自肝动脉, TACE 为中晚期肝癌最有效治疗方式^[12-13]。有研究表明, TACE 通过减少、阻断肿瘤血供有效地破坏肝主瘤及子灶,近期疗效显著,但也会产生一些问题:①诱导 VEGF 生成,促使门静脉供血和侧支循环建立,难以使肿瘤全部坏死,可能有癌细胞残存,从而促进肿瘤转移、复发和扩散,影响远期疗效;②也有可能存在术后肝区疼痛、肝功能异常,伴随一些栓塞后综合征如发热、恶心呕吐等,以及骨髓抑制如白细胞减少、血红蛋白减少、血小板减少等不良反应,进而影响患者生活质量^[14]。因此,探讨在不增加患者不良反应和提升生活质量情况下提高 TACE 疗效的联合治疗方法,具有临床意义。

VEGF 在人体正常细胞和肿瘤细胞均能产生,其基因组位于人类基因组 6p21.3 位,据估计约有 30 多个单核苷酸多态性,其中 VEGF-2578C/A 和 VEGF-1154G/A 的多态性与肿瘤大小、分期密切相关,同时与 HCC 患者生存时间成反比^[15]。VEGF 有两种酪氨酸激酶受体^[16],即 VEGFR-1 和 VEGFR-2,其中 VEGFR-2 主要表达于血管内皮细胞,在调节血管生成、细胞增殖和 VEGF 弥散中发挥重要作用,因此 VEGFR-2 被认为与肿瘤血管生成关系最为密切^[17-18]。也有研究表明, VEGFR 和 RAS-Raf-MEK-ERK、PI3K-AKT-mTOR 等信号转导通路在 HCC 组

织中均高表达,提示 VEGF 和 VEGFR 介导的信号转导通路在调控肿瘤血管生成过程中发挥重要作用^[19]。

阿帕替尼化学名称为 N-[4-(氰基环戊基)苯基][2-[(4-吡啶甲基)氨基](3-吡啶)]甲酰胺甲磺酸盐,分子式为 C₂₅H₂₇N₅O₃S,分子量为 493.58。其作为我国自主研发、拥有自主知识产权的一种小分子 VEGFR-2 酪氨酸激酶抑制剂,可高度选择性地与 VEGFR-2 结合,以竞争性抑制 VEGF 与 VEGFR-2 结合及其后者的自动磷酸化,以及下游 ERK1/2-MAPK、PI3K-AKT-mTOR 信号转导通路活化,并可引起细胞周期抑制蛋白 p21、p27 上调,细胞素 Cyclin B1、Cdc2 下调,阻滞细胞周期于 G2/M 期,抑制肿瘤新生血管生成,从而影响肿瘤生长^[20]。阿帕替尼治疗过程中常见不良反应包括血液学毒性(粒细胞减少、血小板减少、白细胞减少和凝血功能异常等)和非血液学毒性(高血压、蛋白尿、手足皮肤反应、乏力及恶心、呕吐、腹泻等)。有研究证明,阿帕替尼对多种人类肿瘤如结肠癌、肺癌、裸小鼠移植瘤有显著抑瘤作用,也可增强多西他赛、奥沙利铂、阿霉素和 5-Fu 等细胞毒性药物的疗效^[21]。Lin 等^[22]研究显示,阿帕替尼可明显抑制小鼠肝癌 H22 皮下移植瘤生长,且抑制作用呈现明显的剂量依赖性。姜增凯等^[23]研究表明,阿帕替尼对人肝癌 HepG2 系肿瘤细胞增殖、移行愈合率有明显抑制作用,且随着药物浓度增加其抑制作用增强,也可上调 p53、caspase-3、caspase-8 基因表达,促进细胞凋亡。Peng 等^[24]研究显示,肝内胆管细胞癌组织中 VEGF

和磷酸化 VEGFR-2 与正常肝组织相比明显增多,阿帕替尼可明显促进试管内细胞凋亡和抑制活体内异体瘤细胞生长,提示阿帕替尼是通过抑制自分泌 VEGF 信号通路抑制抗细胞凋亡细胞生长而发挥作用。

近年来阿帕替尼联合 TACE 与单纯 TACE 治疗 PLC 的对比研究文献较多,但样本量均较小,因此本研究通过 meta 分析方法收集阿帕替尼联合 TACE 与 TACE 治疗无法行手术治疗的中晚期 PLC 临床 RCT 文献,旨在总结阿帕替尼联合 TACE 治疗 PLC 的有效性和安全性。本研究按纳入和排除标准筛选文献后共纳入 11 篇 RCT 文献(共 720 例患者),均为干预措施为阿帕替尼联合 TACE 组与 TACE 比较的文献,可行漏斗图分析,结果显示对称较好,提示发表偏倚较小。Meta 分析结果显示,术后 3 个月阿帕替尼联合 TACE 组治疗患者 ORR、DCR、生存率均明显优于 TACE 组,差异有统计学意义,提示阿帕替尼联合 TACE 治疗可显著提高患者远期疗效,延长生存期;无论两组各治疗前后还是两组间比较,治疗后患者血清中 VEGF、MMP-9、AFP 表达水平均有明显降低,其中联合治疗组尤为明显,表明联合治疗可显著降低患者肿瘤标志物水平,降低复发、转移可能;在栓塞后综合征(肝区疼痛、食欲下降、发热、恶心呕吐)方面,两术式差异无统计学意义;在药物不良反应方面,联合治疗会显著增加手足综合征、高血压、蛋白尿、腹泻、皮疹发生率,不增加乏力、瘙痒、口腔黏膜炎、血细胞减少发生率。

综上所述,本研究表明阿帕替尼联合 TACE 治疗 PLC 在有效性、生存期,降低 AFP、VEGF、MMP-9 表达水平方面均优于单纯 TACE 治疗,但会适当增加一些不良反应,提示联合治疗可显著提高 PLC 患者远期疗效和生存期,降低复发和转移,其不良反应尚可耐受;同时,为临床治疗中晚期 PLC 提供新的循证医学证据,也为大样本量多中心随机对照前瞻性临床研究提供理论基础,以便进一步增强论证强度、明确结论,从而指导临床治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 李小月. S-TACE 联合阿帕替尼对原发性肝癌疗效及其机制的研究[D]. 延边大学, 2017.
- [2] 白松涛, 张月蒙. TACE 联合阿帕替尼对晚期肝癌的临床疗效[J]. 中国现代医生, 2018, 56: 90-92.
- [3] 金鑫荔, 卢 伟. TACE 联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14: 200-204.
- [4] 李 威, 满文玲, 郭欢庆, 等. TACE 联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期肝癌的临床研究[J]. 肿瘤药学, 2017, 7: 74-78.
- [5] 黎 莹, 杨冬阳, 赖晓嵘, 等. 阿帕替尼联合 TACE 对肝癌患者 AFP、VEGF 和 CEA 的影响[J]. 肝脏, 2018, 23: 426-430.
- [6] 王宝泉, 张岳林, 聂春辉, 等. 阿帕替尼联合 TACE 治疗原发性肝癌疗效观察[J]. 心理医生, 2017, 23: 64-66.
- [7] 陆 阳, 姜永能, 万 程, 等. 阿帕替尼联合 TACE 治疗中晚期肝细胞癌的疗效研究[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28: 162-165.
- [8] 曾广源, 吴龚丽莉, 郑 文, 等. 阿帕替尼片联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34: 2693-2696.
- [9] 黄江远, 黄 维, 朱桥华. 经导管肝动脉化疗栓塞联合甲磺酸阿帕替尼在中晚期肝细胞癌中的应用[J]. 中国肝脏病杂志·电子版, 2017, 9: 78-81.
- [10] 武 健, 尹 芳, 罗贯虹, 等. 经肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗中晚期原发性肝癌的效果及安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34: 775-778.
- [11] 宋继福, 宋 超, 李春雷, 等. 热休克蛋白 90 α 及甲胎蛋白与肝动脉化疗栓塞联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌疗效的相关性分析[J]. 肝脏, 2018, 23: 432-435.
- [12] Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2004, 127(5 Suppl 1): S179-S188.
- [13] Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Kulik LM, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comprehensive imaging and survival analysis in a 172-patient cohort[J]. Radiology, 2010, 255: 955-965.
- [14] 孙劲松, 陈桂明, 龙志雄, 等. 原发性肝癌综合治疗进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12: 468-470.
- [15] 王黎洲, 李 兴, 宋 杰, 等. 血管内皮生长因子基因型对介入化疗栓塞治疗原发性肝癌预后的评估[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24: 396-399.
- [16] Ding J, Chen X, Dai X, et al. Simultaneous determination of apatinib and its four major metabolites in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2012, 895-896: 108-115.
- [17] Li J, Zhao X, Chen L, et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies[J]. BMC Cancer, 2010, 10: 529.
- [18] Koch S, Tugues S, Li X, et al. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors[J]. Biochem J, 2011, 437: 169-183.
- [19] Facciorusso A. The influence of diabetes in the pathogenesis and the clinical course of hepatocellular carcinoma: recent findings and new

- perspectives[J]. Curr Diabetes Rev, 2013, 9: 382-386.
- [20] Zhang H. Apatinib for molecular targeted therapy in tumor[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 6075-6081.
- [21] Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30: 3084-3092.
- [22] Lin Y, Wang K, Hu C, et al. Elemene injection induced autophagy protects human hepatoma cancer cells from starvation and undergoing apoptosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 637528.
- [23] 姜增凯, 叶晓歌, 陈琴华. 阿帕替尼对肝癌细胞增殖和迁移能力的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32: 1422-1424.
- [24] Peng H, Zhang Q, Li J, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7: 17220-17229.
- (收稿日期: 2019-05-24)
(本文编辑: 边 皓)

· 病例报告 Case report ·

急诊介入治疗原发性抗磷脂综合征并急性大面积肺栓塞 1 例

夏凤飞, 张成德, 杨 芳, 张泽栋, 闫磊磊, 李洪福

【关键词】 原发性抗磷脂综合征; 肺栓塞; 介入治疗; 急诊

中图分类号: R563.6 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2020)-03-0259-03

Emergency interventional treatment of primary antiphospholipid syndrome associated with acute massive pulmonary embolism: report of one case XIA Fengfei, ZHANG Chengde, YANG Fang, ZHANG Zedong, YAN Leilei, LI Hongfu. Department of Interventional and Vascular Surgery, Binzhou Municipal People's Hospital, Binzhou, Shandong Province 256610, China (J Intervent Radiol, 2020, 29: 259-261)

Corresponding author: XIA Fengfei, E-mail: xff510@163.com

【Key words】 primary antiphospholipid syndrome; pulmonary embolism; interventional treatment; emergency

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)是一种非炎症性自身免疫性疾病,临床上以动脉、静脉血栓形成、血小板减少等症状为主要表现。现报告 1 例 31 岁男性抗磷脂综合征患者,因伴有重度血小板减少并大面积肺栓塞的介入治疗过程。

临床资料

患者,男,31 岁。因“胸闷、憋喘 4 d,加重 6 h”于 2018 年 8 月 19 日入院。4 d 前患者爬楼时突然出现胸闷、憋喘,休息后喘憋略好转。无咳痰、咯血,无昏厥、胸痛、发热。6 h 前患者上述症状加重并出现晕厥 1 次。就诊当地医院查外

周血白细胞 $11.2 \times 10^9/L$,血小板 $50 \times 10^9/L$,中性粒细胞占比正常。CT 肺动脉成像提示双肺动脉栓塞。为进一步治疗遂转诊至我院。既往体健。发病前 3 d 内有长距离驾车史。体检:体温 $36.6^\circ C$,心率 118 次/min,血压 128/93 mmHg ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)。双肺叩诊呈清音,双肺呼吸音稍粗,双肺底可闻及细湿性啰音,无哮鸣音,无胸膜摩擦音。各瓣膜听诊区均未闻及病理性杂音。双下肢未见肿胀。辅助检查:白细胞 $14.66 \times 10^9/L$,中性粒细胞占比 0.826,淋巴细胞占比 0.128%,红细胞 $6.07 \times 10^{12}/L$,血红蛋白 158 g/L,血小板 $36 \times 10^9/L$,D-二聚体 8.13 mg/L。生化及血清肿瘤标志物未见异常。动脉血气分析(鼻导管吸氧 $2 \sim 3 \text{ L/min}$): PO_2

DOI: 10.3969/j.issn. 1008-794X. 2020.03.008

作者单位: 256610 山东 滨州市人民医院介入血管外科(夏凤飞、张成德、张泽栋、闫磊磊、李洪福)滨州医学院附属医院感染性疾病科(杨 芳)

通信作者: 夏凤飞 E-mail: xff510@163.com