

肝细胞癌靶向治疗研究进展

郭晓冬 陈 龙^{通讯作者}

成都医学院附属第三医院·成都市郫都区人民医院肝胆外科 四川成都 610000

〔摘 要〕肝细胞癌可采取手术治疗、介入治疗、化疗以及放疗治疗方案，临床上还可应用靶向治疗，该种治疗方案采用基于肝细胞癌信号通道特定定位点的靶向治疗药物，靶向治疗药物发挥作用较精准、副作用较少，对于失去手术治疗时机的晚期肝细胞癌患者具有较高的临床应用价值。基于此，本文分析肝细胞癌靶向治疗方案，为业内人士提供借鉴。

〔关键词〕肝细胞癌；靶向治疗；信号通路

〔中图分类号〕R735.7 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2022) 10-173-02

引言：肝细胞癌是最常见的原发性肝癌，占据原发性肝癌 90% 以上比例。该类型肝癌的恶性程度高、病死率高，早期诊断和治疗对于提高患者五年生存率至关重要。然而，肝细胞癌起病隐匿、进展迅速，大多数患者在确诊时病情已发展至中晚期，丧失了外科手术治疗机会，预后差。虽然外科医生在手术技术方面取得了巨大提升，但是单纯依靠外科手术，无法达到理想疗效。近年来，分子靶向治疗成为了包括肝细胞癌在内的诸多肿瘤治疗领域的热点。对于晚期肝细胞癌患者，应用靶向治疗方案，可以延长患者生存期、提升患者生存质量。靶向治疗方案依赖于分子生物学的进步，从微观和分子水平层面研究肿瘤发病机制，针对基因致癌位点设计靶向药物，让药物与位点结合后，促使肝细胞癌患者体内的肿瘤细胞特异性坏死，与放化疗治疗方案相比较，该种治疗方案在杀灭肿瘤细胞的识别率高、作用精准，故而临床应用的价值高^[1,2]。

1 VEGF/VEGFR 信号通路靶向治疗

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 以及转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 在肿瘤细胞诱导中均有重要作用。肿瘤细胞快速增殖时的微血管形成、血液循环过程构成肿瘤全身转移的重要基础，故而可根据肿瘤血管形成情况来预测肿瘤预后。VEGF 特异性高，因此设计 VEGF 信号通道靶向治疗药物，其疗效较为理想。索拉非尼 (sorafenib) 属于最早被批准应用的针对 VEGF/VEGFR 信号通道的靶向药物之一，同时也可针对 PDGFR、FLT3、c-KIT 等多个靶点，该种靶向药物除应用于肝细胞癌，还可用于肾癌、肺癌患者的靶向治疗。可作为一线靶向治疗药物，其对于肝细胞癌患者肿瘤新生血管的形成具有较好的抑制作用，肿瘤生物活性受到抑制。具有抑制肿瘤新生血管形成和抑制肿瘤细胞增殖的双重作用使索拉非尼在抑制肝细胞癌的全身转移中有较好的疗效。鉴于索拉非尼价格昂贵，患者的经济负担重，因此临床应用推广受限。贝伐珠单抗 (bevacizumab) 是针对 VEGF 信号通道靶向药物，对于肝细胞癌、肾癌、乳腺癌、结肠癌均有较好的临床疗效。贝伐珠单抗也可联合其他靶向治疗药物，包括联合索拉非尼治疗癌细胞转移的晚期肝细胞癌患者^[3]。

2 HGF/c-Met 信号通路靶向治疗

人体肝细胞受到肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 和受体 c-Met 影响，研究受体 c-Met 在肝细胞

癌的癌细胞生长、侵袭以及血管生成过程中的作用机制，从而设计出受体 c-Met 信号通路的靶向治疗药物，能够有效提升患者疗效。Tivantinib (ARQ-197) 是针对 c-Met 信号通路设计，可阻断 c-Met 信号转导，抗肿瘤生物活性效果显著，该药物属于新型靶向治疗药物，临床试验发现患者耐受性良好，除肝细胞癌，其他多种癌症患者也可应用 ARQ-197 治疗。卡博替尼 (XL184) 也属于 c-Met 信号通路靶向治疗药物，该种药物除可抑制 c-Met 靶点，对于 FLT3、KIT、RET 等多个靶点也有作用效果^[4]。XL184 经过美国药监局批准上市，临床上 XL184 在肾细胞癌中应用，发现疗效显著，已作为一线靶向治疗药物。针对肝细胞肝癌的临床治疗，XL184 药物已开展 III 期临床试验，当前药物在中国香港地区已正式进入临床使用，大陆地区并未投入使用。

3 PI3K/Akt/mTOR 信号通路靶向治疗

PI3K/Akt/mTOR 信号通路对细胞的生命周期调控作用重大，肝细胞癌的肿瘤细胞生长、代谢、分化、自噬以及凋亡过程中均受到 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响。因此，PI3K/Akt/mTOR 信号通路对于研发肝细胞癌靶向治疗药物有着重要意义。依维莫司由瑞士诺华公司研制，2013 年在我国上市，依维莫司属于雷帕霉素衍生物，对于人体的 mTOR 靶点起作用。肝细胞癌患者可通过口服依维莫司药物治疗，对于肿瘤细胞生长有较好的抑制作用，原理在于抑制肿瘤新生血管形成、调控肿瘤细胞生长与增殖的周期，其具备多重抗肿瘤的临床疗效。当前 mTOR 信号通路在肝细胞癌当中的作用机制未被完全研究透彻，但是针对性地研发 mTOR 信号通路靶向治疗药物，具备较好的临床治疗前景。mTOR 信号通路所设计的靶向治疗药物，同时具备抗肿瘤生长、抗血管生成作用，与索拉非尼具备相同的抗肿瘤作用。mTOR 信号通路靶向治疗药物也可结合其他靶向治疗药物，联合治疗肝细胞癌患者，可提高靶向治疗疗效，在降低靶向药物治疗不良反应方面也有较好作用^[5]。

4 Wnt/β-catenin 信号通路靶向治疗

Wnt/β-catenin 信号通路可影响细胞生长、分化过程，人体脏器的形成也与该信号通路有关，肝细胞癌的癌细胞形成也受其影响。健康人的 Wnt 蛋白处在缺乏状态，β-catenin 蛋白可在人体中发生磷酸化水解反应，被自然降解。当 Wnt 蛋白与低密度脂蛋白受体相关蛋白、frizzled 蛋白结合后，该信号通路被激活，故而影响细胞的增殖及凋亡。经过研究发现，糖原合酶激酶、硬化蛋白等可影响该信号通路^[6]。临

(下转第 176 页)

推广应用。引入冬病夏治穴位贴敷理论在对支气管哮喘患者进行治疗时, 入药可选用白芥子、延胡索、细辛、半夏、甘遂、肉桂以及麝香, 共同研磨形成细粉, 加一定比例黄酒与姜汁调整为糊状, 制作半径为 0.8cm 左右, 厚度在 0.5cm 左右的圆饼, 于三伏天进行穴位贴敷, 取穴包括定喘穴、肾腧穴、脾腧穴以及肺腧穴等, 每个穴位贴敷时间在 2.0h 以上, 治疗频率为 2 次 /d, 出伏后停止治疗。有研究中应用上述方法对支气管哮喘患者进行治疗, 结果显示患者的咳嗽、喘息以及喘鸣音等症状均有明显改善。从中医角度来看, 支气管哮喘可纳入中医肺虚、肾虚以及脾虚等范畴中, 遵循冬病夏治穴位贴敷理念, 联合相关中药应用, 能够有效抑制肝炎病毒以及流感病毒, 发挥镇静作用, 同时对支气管进行有效扩张, 在祛湿化痰的同时提升药力, 以取得确切的防治效果。

3 结语

经分析认为: 冬病夏治穴位贴敷有着扎实的中医基础理论, 现代医学充分肯定其各类疾病的重要治疗效果, 尤其是通过调节 Th1/Th2 平衡状态以及免疫机制的方式, 发挥对各类疾病的治疗价值。综上所述: 冬病夏治穴位贴治疗各类

疾病具有扶正祛邪, 标本兼治的功效, 备受广大患者的信赖与认同, 有良好的社会与经济效益, 值得推广应用。

[参考文献]

- [1] 洪婷, 陈佳琴. 冬病夏治穴位贴敷及护理干预用于慢性阻塞性肺疾病患者的效果观察 [J]. 基层医学论坛, 2022, 26(3):127-129.
- [2] 马璐璐. 冬病夏治穴位贴敷辅助治疗稳定期 COPD 的疗效及对气道重塑分子影响 [J]. 全科护理, 2022, 20(8):1092-1095.
- [3] 任永魁, 王秀兰. 清肺汤联合冬病夏治穴位贴敷治疗慢性咳嗽临床观察 [J]. 中国药业, 2021, 30(20):93-95.
- [4] 张阳, 丁开方. 基于 "冬病夏治" 理论下采用穴位贴敷联合针灸治疗慢性咳嗽的临床疗效 [J]. 甘肃科技, 2020, 36(19):138-139, 157.
- [5] 王淑锋. 小儿推拿联合冬病夏治哮喘穴位贴敷对哮喘患儿哮喘发作次数的影响 [J]. 中医外治杂志, 2020, 29(4):37-38.
- [6] 胡跃. 在采用冬病夏治穴位贴敷治疗后的皮肤损伤中给予预见性护理的效果探究 [J]. 养生保健指南, 2020(40):170.

(上接第 173 页)

床上可应用 frizzled 相关蛋白抑制剂进行肝细胞癌的靶向治疗, 具有较好的抗肿瘤治疗效果。硝唑尼特在小鼠动物实验中取得了较好疗效, 其可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。因此, 研发作用于 Wnt/ β -catenin 信号通路的药物可以为肝细胞癌患者提供新的靶向治疗方向。

5 结语

肝细胞癌患者首选治疗方案为外科手术切除, 早期确诊患者接受手术切除预后较好, 五年生存率高。但实际诊疗时发现丧失手术治疗时机的肝细胞癌患者占比较多, 因此对于该类患者可采取介入治疗、放疗、化疗、靶向治疗等治疗方案。靶向药物治疗是基于分子生物学技术在医疗领域中的应用, 靶向药物在肝细胞癌临床治疗中获得极大发展, 可供选择的治疗药物也较多, 随着医疗保险政策的完善, 可供报销的靶向治疗药物品类也在不断增加, 因此针对于晚期肝细胞癌患者, 推荐应用个性化治疗的靶向药物治疗方案, 可结合基因检测选择优势治疗药物, 用以提升临床疗效。

[参考文献]

- [1] 李清汉, 甄作均, 何尹韬. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融和免疫靶向治疗术后复发的肝细胞癌患者近远期疗效研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(05):714-717.
- [2] 苏贺, 李志刚, 王一尧. 肝细胞癌患者靶向治疗期间肝功能衰竭的发生情况及影响因素 [J]. 中国医师杂志, 2022, 24(04):622-625.
- [3] 董敏, 吴东昊, 江婷, 吴祥元. 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗肝细胞癌术后复发的临床疗效 [J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(S1):5-9.
- [4] 张春双, 蔡靖. 晚期肝细胞癌的分子靶向及免疫检查点治疗 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(04):377-381.
- [5] 曹洪祥, 廖锐, 贺强, 潘龙, 赵益, 王永琛, 黄俊杰, 吴晨锐, 孙锐睿, 黄平. 肝动脉灌注化疗联合免疫靶向治疗在晚期肝细胞癌中的临床疗效 [J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(S1):41-44.
- [6] 闪海霞, 朱幼芙, 范崇桂, 张怀宏. Wnt 信号通路对肝细胞肝癌的影响 [J]. 广东医学, 2016, 37(04):572-574.

(上接第 174 页)

与改善类风湿关节炎临床症状以及体征, 同时能有效为 TNF 抑制剂应答不良患者提供更好治疗措施。

三、结束语

综上所述, 现代各研究主体针对类风湿关节炎的研究工作一直都在不断推进, 但是还是有许多关键性问题需要面对解决。比如原始细胞分子如何导致的滑膜炎、怎样根据患者临床症状与生命体征来判断类风湿关节炎发展进程、患者预后都与哪些因素有关系、是否能在基因学方向对基因个体化进行治疗等问题。将细胞信号转导通路为目标的免疫抑制类药物正是现阶段类风湿关节炎治疗研究的重点工作, 并且托法替尼能很好的抑制住细胞内 JAK 信号的转导通路, 特别是在二期、三期临床试验研究过程中可以清晰的看到药物作用导致类风湿关节炎患者临床症状以及体征的减少, 并且没有发现其出现不良毒性反应。这也有力证实了托法替尼药物的

有效性, 但是要想达到远期治疗目标的话还需要更深入的研究以及更多的临床试验数据来分析。

[参考文献]

- [1] 托法替尼治疗类风湿关节炎的心血管事件和癌症风险——一项随机临床试验 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(04):406-406.
- [2] 周义翔, 严格, 潘栋辉, 徐宇平, 严骏杰, 王辛宇, 杨敏. N-~(18)F- 氟乙基 - 托法替尼的制备及其在类风湿关节炎显像中的研究 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(04):231-236.
- [3] 周仕海, 熊亚群, 陈雅, 罗平. 托法替尼在儿童风湿性疾病中的研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(04):447-453.
- [4] 托法替尼治疗类风湿关节炎的心血管事件和癌症风险: 一项随机临床试验 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(01):27-27.