

肝癌靶向药服用手册

□高 杨

在人体器官中,肝脏是一位任劳任怨的“沉默勇士”,其代偿能力极强,即使部分受损,仍能坚持工作。正因如此,肝癌早期往往悄无声息,一旦出现症状,许多患者已处于中晚期,错失手术根治的机会。这也让肝癌获得了“静默杀手”的称号。

当手术刀无法施展时,我们该如何战斗? 十几年来,分子靶向药物的出现,为中晚期肝癌患者带来了划时代的曙光。它不像传统化疗那样对正常细胞和

癌细胞“好坏通杀”,而像一枚“生物制导导弹”,能够精准锁定癌细胞的特定靶点,抑制其生长、增殖和扩散,从而有效控制病情。

然而,靶向药物的疗效不仅取决于药物本身,更与规范服用密切相关。错误的服药方式可能直接降低疗效,增加不良反应风险。在此,为大家梳理肝癌靶向药物服用的核心要点,以最大化发挥药物疗效。

服药时间:固定时段,避免随意调整

目前,临床上常用的肝癌靶向药物(如索拉非尼、仑伐替尼、瑞戈非尼等),尽管作用机制各不相同,但是在服用方面既有共性,也有各自的要求。

药物名称	治疗线数	主要作用靶点	用法用量	关键特点
仑伐替尼	一线	VEGFR (血管内皮生长因子受体);FGFR (成纤维细胞生长因子受体);PDGFR (血小板衍生长因子受体)等	体重≥60 千克:12 毫克,每日一次;体重<60 千克:8 毫克,每日一次	疗效优于索拉非尼,尤其是对中国乙肝肝癌患者;常与免疫药物联合
多纳非尼	一线	VEGFR 等	0.2 克(2 片),每日两次,空腹口服	中国原研药,生存获益优于索拉非尼,副作用谱更优
索拉非尼	一线	VEGFR;PDGFR 等	0.4 克(2×0.2 克),每日两次,空腹或随低脂餐服用	经典老药,曾经的“金标准”
瑞戈非尼	二线	VEGFR;TIE-2 (结氨酸激酶受体2)等	160 毫克(4×40 毫克),每日一次,在每个28 天周期的前21 天服用,随低脂餐服用	首个肝癌二线靶向药,用于索拉非尼治疗后
阿帕替尼	二线/一线(联合)	VEGFR-2	750 毫克(2×250 毫克+1×250 毫克),每日一次,饭后服用(服药时间最好与吃饭时间间隔半小时以上)	中国原研药,二线单药或一线联合免疫

关键提醒:一旦确定服药时间,应尽量每天保持一致。若忘记服药,下次服药时无须将剂量加倍,只需按正常剂量服用即可。

剂量调整:“遵医嘱”是核心,不可自行增减

靶向药物的剂量是由医生根据患者的体重、肝功能状态、肿瘤负荷等因素综合评估后确定的,患者需要严格遵照执行。例如,仑伐替尼的剂量需

根据体重进行调整:体重≥60 千克的患者,每日服用12 毫克;体重<60 千克的患者,每日服用8 毫克。

若患者服药后出现无法耐

受的不良反应(如严重高血压、手足皮肤反应),医生会调整剂量(如减量、暂停服药)。患者切勿自行决定剂量变化,以免影响疗效或加重不良反应。

服药方式:整片吞服,避免破坏结构

所有肝癌靶向药物均需整片时用温水吞服,不可掰开、压碎或咀嚼。药物的片剂或胶囊剂型设计是为了控制药物释放

速度并保护胃肠道黏膜。若掰开或压碎药物,可能导致药物快速释放,增加不良反应风险,同时降低疗效。若患者存在吞咽

困难,可将药物与适量温水一同服用,或在服药前饮用少量温水湿润咽喉,以避免药物黏附在食管壁上。

高脂饮食或可诱导前列腺癌靶向治疗耐药

□李旭睿

前列腺癌是全球男性发病率较高的恶性肿瘤。初诊患者通常可从雄激素剥夺治疗中获益,但多数患者最终会进展为去势抵抗性前列腺癌,此时传统内分泌治疗效果有限。近年来,靶向细胞周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)抑制剂在乳腺癌等领域取得了较大成功,其在前列腺癌治疗中的应用潜力也备受关注。然而,与许多靶向药物一样,其临床应用面临原发性或获得性耐药的严峻挑战。临床观察发现,患者对同一药物的反应存在显著个体差异,其背后机制复杂,除遗传因素外,环境与代谢因素的作用日益受到重视。饮食作为可干预的外部因素,是否影响CDK4/6抑制剂的疗效,成为亟待解决的科学问题。

研究设计与方法:建立饮食与耐药关联模型

为探究高脂饮食与CDK4/6抑制剂耐药性的关系,研究团队构建了去势抵抗性前列腺癌的临床前模型。通过对比饲喂常规饮食与高脂饮食的荷瘤动物,系统

评估了肿瘤的生长速率、药物反应性及生存差异。在细胞层面,研究人员利用脂肪酸处理模拟高脂微环境,检测了肿瘤细胞对CDK4/6抑制剂的敏感性变化。结合转录组学、代谢组学及蛋白质组学等多组学分析,旨在全景式揭示饮食干预下的肿瘤细胞适应性改变及其信号通路重编程。

核心发现:高脂饮食驱动代谢-转录回路引发耐药

研究结果明确显示,高脂饮食显著加速了肿瘤进展,并削弱了CDK4/6抑制剂的抗肿瘤效果。其背后的分子机制是由代谢紊乱触发、涉及关键转录调控的恶性循环。

1.CDK4 过度活化与 RB1 (视网膜母细胞瘤蛋白)功能失活:高脂饮食可激活CDK4,导致其下游关键底物RB1发生过度磷酸化。RB1是控制细胞周期G1/S期(脱氧核糖核酸合成前期/合成期)转换的关键“刹车”蛋白,其功能失活解除了对转录因子E2F1(腺病毒E2启动子结合因子1)的抑制,从而驱动细胞周

期进程,促进肿瘤增殖。

2.ETS1(一种具有转录激活活性的蛋白质,参与调控细胞增殖、分化及凋亡等生物过程)介导的代谢重编程:研究发现,失活状态的RB1会与转录因子ETS1(E26转化特异序列转录因子1)结合。这种异常结合意外地增强了ETS1的转录活性,导致其下游靶基因之一磷酸胆碱甘油酰转移酶2(PCYT2)的表达上调。PCYT2是磷脂合成代谢中的关键酶,其表达升高扰乱了细胞内磷脂代谢稳态。

3.代谢产物反馈加剧恶性循环:紊乱的磷脂代谢会产生特定的脂质代谢中间产物,这些产物可进一步反馈性破坏RB1与E2F1之间的正常调控关系,形成“高脂饮食→CDK4激活/RB1失活→ETS1激活/PCYT2上调→磷脂代谢紊乱→E2F1持续释放”的正反馈回路。该回路最终导致肿瘤细胞对依赖完整RB1功能的CDK4/6抑制剂产生耐药。

机制验证与理论突破

研究团队通过基因敲低、过

表达及报告基因实验等多种技术,验证了RB1和ETS1在该耐药通路中的核心作用。值得注意的是,此项研究揭示了一个超越传统认知的新机制:即使RB1基因本身未发生失活突变,其蛋白功能状态(如磷酸化水平)受饮食等外界因素影响而发生改变,同样可导致CDK4/6抑制剂疗效下降。这为理解临床异质性提供了新的视角,提示RB1功能活性或可作为预测疗效的生物标志物。

临床转化前景:联合干预策略的新思路

基于上述机制,相关研究提出了潜在的逆转耐药策略。实验表明,在应用CDK4/6抑制剂的同时联合使用ETS1抑制剂或能够调控磷脂代谢的药物,可显著恢复肿瘤细胞对CDK4/6抑制剂的敏感性,在临床前模型中有效克服了高脂饮食诱导的耐药。这为未来临床实践提供了重要启示:针对接受CDK4/6抑制剂治疗的前列腺癌患者,“生活方式干预(如饮食管理)联合靶向药物治疗”可能成为一种新型的协同治

疗模式。建议患者在治疗期间遵循清淡饮食原则,控制脂肪摄入,这或许能直接优化药物治疗,延缓耐药发生。

总结与展望

这项研究首次系统地阐明了高脂饮食如何通过激活“CDK4/RB1/ETS1/PCYT2”轴,扰乱肿瘤细胞代谢,进而诱导前列腺癌对CDK4/6抑制剂产生耐药的分子机制。它不仅将环境代谢因素与靶向治疗耐药直接关联,还为克服耐药提供了新的药物联用靶点(如ETS1)和可行的饮食管理策略。

未来的研究方向将集中于:在临床队列中验证饮食结构与CDK4/6抑制剂疗效的相关性;探索特异性ETS1抑制剂的开发与应用;深入研究其他代谢途径在靶向治疗耐药中的作用。该标志着靶向治疗正从单纯的药物治疗向“药物-代谢-环境”整合干预的精准医学时代迈进,为改善前列腺癌患者预后带来希望。

(作者供职于河南省肿瘤医院;本文由王晓凡整理)

肿瘤防治



频道

靶向药物的不良反应多可控,但需及时发现并处理。常见不良反应及应对方式如下:

1.手足皮肤反应(最常见)

表现为手掌、足底红肿、疼痛、脱皮、水泡,多在服药后1周~2周出现。

预防:避免手足接触过热或过冷的物体,避免剧烈摩擦(可穿着宽松棉质鞋袜、避免长时间行走),每日用温水清洗手足后涂抹保湿霜(如凡士林)。

处理:若出现轻度反应(皮肤干燥、轻微疼痛),可继续服药并加强护理;若出现严重反应(水泡、溃瘍、无法行走),需立即就医。医生可能会让患者暂停服药或调整剂量。

2.高血压

靶向药物可能导致血管收缩,从而引发血压升高,这种情况多在服药后2周~4周出现。

监测:服药期间需定期监测血压(建议每日一次),尤其是有高血压病史的患者,应提前告知医生。

处理:若血压轻度升高,可通过低盐饮食、适量运动进行控制;若血压持续升高,则需在医生指导下服用降压药(避免使用可能影响肝功能的降压药),不可自行服用降压药。

3.胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻)

预防:服药时应避免空腹(部分药物可与食物同服),同时避免食用辛辣、油腻及生冷食物,建议少食多餐。

处理:若出现轻度恶心、呕吐,可服用维生素B₆缓解;若出现腹泻(每日<3次),可饮用淡盐水补充电解质;若腹泻严重(每日≥3次)或伴有频繁呕吐,需及时就医,以防脱水。

4.肝功能异常

靶向药物需经肝脏代谢,可能导致转氨酶、胆红素升高。

监测:服药前需检查肝功能,服药期间每2周~4周复查一次肝功能。

处理:若肝功能轻度异常(转氨酶升高<3倍正常上限),可继续服药并密切监测;若肝功能明显异常,需在医生指导下服用保肝药物,必要时暂停服药。

绝对禁忌:服药期间的药物与生活禁忌

1.药物相互作用:这些药物绝对不能同服

靶向药物的代谢多依赖肝脏酶系统,与某些药物同服可能影响其代谢,降低疗效或增加毒性。禁止服用的药物包括酮康唑、伊曲康唑等抗真菌药,克拉霉素、红霉素等抗生素,利福平、异烟肼等抗结核药,以及人参、甘草、连翘等中药和圣·约翰草提取物等保健品。

若因其他疾病需服药(如感冒),需提前告知医生,在药师指导下选择合适的药物,不可自行用药。

2.生活方式:烟酒、饮食、运

动方面要注意

绝对禁忌:酒精会加重肝脏负担,同时可能增强靶向药物的肝毒性,服药期间及停药后7天内禁止饮酒(包括白酒、啤酒、红酒、黄酒等)。

饮食禁忌:避免食用发霉、变质食物(含黄曲霉素,会加重肝脏损伤),不吃高盐、高脂、高糖食物,建议多吃新鲜蔬菜、水果和优质蛋白(如鱼、鸡蛋、瘦肉),保持营养均衡。

避免剧烈运动:服药期间患者身体抵抗力较弱,建议进行温和运动(如散步、打太极拳),避免剧烈运动(如跑步、游泳),以防过度劳累。

核心提醒:定期复查与沟通

复查频率:服药期间需要每4周~6周复查一次,项目包括肝功能、肾功能、血常规、肿瘤标志物(如甲胎蛋白)及腹部CT(计算机层析成像)/MRI(磁共振成像),以便医生评估疗效和安全性,及时调整治疗方案。

及时沟通:出现任何不适(即使是轻微症状),需及时联系主治医生或药师,切勿自行判断、停药或换药。

总之,肝癌靶向药物的正确使用是疗效的保障,核心在于“遵医嘱、守规则、重监测”。作为药师,我们对患者有以下建议:服药前仔细阅读药品说明书,服药期间密切关注身体变化,定期复查并与医生保持联系,从而最大化发挥靶向药物的治疗效果,同时降低不良反应风险。(作者系河南省肿瘤医院主管药师)

■临床技术

主动脉弓部动脉瘤和降主动脉瘤是指主动脉弓部或降主动脉管壁局部向外异常扩张,形成瘤样膨出。其病因以高血压、动脉粥样硬化和马方综合征常见,少数病例由先天发育不良、感染及外伤所致。随着瘤体直径的增长,其发生破裂或夹层的风险显著升高,自然病程凶险,预后不良。

主动脉弓部动脉瘤和降主动脉瘤的治疗方法包括药物保守治疗、介入治疗及外科手术。对于直径较小、无症状且稳定的动脉瘤,通过严格控制血压、心率和血脂以及改变生活方式,可在一定程度上降低破裂风险。当动脉瘤直径达到一定标准、出现快速增长或症状时,以往推荐采用开放性手术切除发生病变的动脉瘤段并用人造血管替换的方法,但该方法创伤较大、手术时间较长、患者恢复较慢,且并发症风险相对较高;目前多推荐微创介入,即覆膜支架腔内隔绝术治疗主动脉弓降部动脉瘤,其具有创伤小、患者恢复快的优点,同时显著降低死亡率,减少医疗费用。

临床病例

54岁的魏先生2个月前开始出现胸痛、胸闷伴声音嘶哑,休息后胸痛、胸闷可缓解,但声音嘶哑无明显改善,遂至当地医院就诊。胸主动脉CTA(CT血管造影,其中CT指计算机层析成像)检查结果提示主动脉弓部动脉瘤和降主动脉瘤。魏先生被转诊至郑州大学第一附属医院。入院后完善相关检查。彩超检查结果提示升主动脉增宽延至弓部,左侧胸腔积液;全主动脉CTA检查结果提示主动脉弓部内侧可见瘤样突起,大小约45.7毫米×56.4毫米,周围可见低密度影环绕,瘤壁可见钙化,其余升主动脉、主动脉弓、腹主动脉、髂动脉至股动脉管壁多钙化斑块并局部小溃疡形成,管腔轻度狭窄。冠状动脉造影结果提示冠心病,右冠状动脉及左回旋支支架植入术后,原支架内通畅,前降支近段约60%狭窄。魏先生有高血压病史4年,未规律监测;慢性胃炎病史5年,未规律治疗;吸烟史30年;尘肺病史20余年,定期监测;睡眠呼吸暂停综合征病史10余年,未治疗;肥胖,BMI(身体质量指数)为32.1。

经综合评估,我和同事认为患者为主动脉弓部动脉瘤和降主动脉瘤,相关症状由其引起。由于瘤体较大,破裂风险较高,手术指征明确,未见明显手术禁忌,我们建议患者行手术治疗。患者及其家属在了解病情及风险后,同意手术。我们在DSA(数字减影血管造影)下行覆膜支架腔内隔绝术+左侧锁骨下动脉造影并激光原位开窗、球囊扩张、支架植入术。术中,我们发现主动脉造影结果与术前主动脉CTA结果一致,遂按照既定方案将单分支覆膜支架送入胸主动脉并释放,隔绝瘤颈,同时将分支支架牵拉至左锁骨下动脉。冠状动脉造影结果显示支架位置良好,膨胀满意,左颈总动脉、左锁骨下动脉、左椎动脉血流通畅。我们通过预理单弯导管送入可解脱带纤维毛弹簧圈栓塞系统填塞瘤腔,促进瘤腔内血栓化。手术顺利结束。术后,患者的胸痛、胸闷症状消失,声音嘶哑症状逐渐减轻,各项检查检验指标逐渐恢复正常。

一周后,魏先生顺利出院。出院后,魏先生继续口服药物治疗,定期复查,并保持健康的生活方式,复查结果提示心脏大血管各项指标良好。

病因和诊断

主动脉瘤无法自愈或停止进展。当主动脉增粗后,主动脉壁受到的张力会增加,进而进一步促进主动脉扩张。主动脉弓部动脉瘤和降主动脉瘤多见于中老年人,病程早期通常无明显症状,当瘤体增大到一定程度时可出现疼痛和压迫症状。疼痛多为持续性钝痛。压迫症状因瘤体部位而异:弓部动脉瘤压迫气管和支气管,可导致管腔变窄或管壁塌陷,出现咳嗽、呼吸困难;压迫交感神经,可出现霍纳综合征;主动脉弓部动脉瘤和降主动脉瘤压迫喉返神经可出现声音嘶哑、饮水呛咳;压迫食管可出现吞咽困难。

主动脉CTA是诊断胸主动脉瘤的“金标准”,可以精准评估瘤体的位置、形态、大小、瘤壁的完整性、瘤周是否出血或存在血肿,以及对周围组织是否有压迫等情况。对于主动脉弓部动脉瘤和降主动脉瘤,在常规评估它们的基础上,还可评价其与分支血管之间的关系。若瘤体较大导致咯血或呕血,可通过主动脉CTA评估是否存在主动脉-支气管瘘或主动脉-食管瘘,并同时评估有无其他合并症及某些病因等。对于胸主动脉瘤,主动脉MRI(磁共振成像)与主动脉CTA作用类似。因此,对于碘造影剂过敏者,主动脉MRI是一种较好的替代方法。DSA不作为常规检查手段,一般用于介入治疗前的诊断及定位。超声心动图简单、无创,在诊断上具有特殊地位。胸部X线检查对于胸主动脉瘤的筛查和诊断也具有一定价值,有助于评估瘤体的大小、位置,对气管、支气管及食管的压迫及其引起的移位和管腔狭窄情况。

治疗 and 预后

外科手术需在全麻、中度低温体外循环及深低温停循环条件下进行,切除发生病变的动脉瘤段并用人造血管替换。但是,该手术创伤较大、耗时较长、患者恢复较慢,且发生并发症风险相对较高。主动脉弓部动脉瘤患者多高龄,若一般情况较差,会无法耐受体外循环和低温停循环手术,可考虑复合手术治疗。对于瘤颈与锁骨下动脉开口距离大于1.5厘米的胸主动脉瘤,可直接行覆膜支架腔内隔绝术。若近端锚定区不足1.5厘米,则可先实施右腋-左腋动脉转流术,再进行覆膜支架腔内隔绝术+左锁骨下动脉开口栓塞术。

随着微创介入技术的发展,对于此类主动脉弓部动脉瘤和降主动脉瘤,覆膜支架腔内隔绝术+左锁骨下动脉开窗术或分支支架术逐渐成为标准治疗手段。该技术的应用,一方面在达到与传统外科手术同等治疗效果的同时,避免了体外循环及深低温停循环对全身各脏器的影响;另一方面,开窗或分支支架术的应用保证了左锁骨下动脉的正常血液供应,避免了左锁骨下动脉闭塞后引发的一系列缺血并发症。该技术具有创伤小、恢复快的优点,同时能大大降低近期和远期各类并发症风险、死亡率,减少医疗费用,有较好的治疗效果。

(作者供职于郑州大学第一附属医院)