

学科新探

DOI:10.16305/j.1007-1334.2020.1910146

程序性死亡受体-1 抑制剂致晚期重症肿瘤患者不良事件 2 例及中医药干预经验报道

盖云¹, 史海霞², 徐振晔³

1. 上海中医药大学附属第七人民医院治未病科(上海 200137); 2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院中医科(上海 201900); 3. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科(上海 200032)

【摘要】 程序性死亡受体-1(PD-1)是近年来肿瘤治疗界的前沿热点之一。PD-1 抑制剂在临床上往往与多种肿瘤疗法联合应用,但仍存在不少患者对治疗无应答或治疗后耐药复发,或毒副反应大到无法完成治疗,依从性及生活质量下降明显。徐振晔教授认为,中医药干预 PD-1/PD-L1 抑制剂疗程中的患者,可有效减轻免疫治疗产生的毒副反应,有助于患者顺利完成免疫治疗疗程,并且可能存在增强免疫治疗疗效的作用。并附验案 2 则。

【关键词】 PD-1 抑制剂;肿瘤免疫疗法;晚期重症肿瘤;中医药疗法;增效减毒;副反应;名医经验

Two cases of adverse events caused by PD-1 inhibitor in advanced severe tumor patients and report on TCM intervention

GAI Yun¹, SHI Haixia², XU Zhenye³

1. Department of Preventive Treatment, Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical College, Shanghai 201900, China; 3. Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Abstract: Programmed death receptor-1 (PD-1) has been one of the frontier hotspots in tumor therapy in recent years. PD-1 inhibitors are often used in combination with various tumor therapies clinically, but there are still many patients who do not respond to the treatment or whose tumors recur due to drug resistance after treatment, or whose toxic and side effects are too strong to complete the treatment. Therefore, their compliance and quality of life are significantly reduced. Professor Xu Zhenye believes that the intervention of traditional Chinese medicine in patients during the course of PD-1/PD-L1 inhibitor treatment can effectively reduce the toxic and side effects of immunotherapy, help patients complete the course of immunotherapy, and may have the effect of enhancing the efficacy of immunotherapy. Two proved cases are attached.

Keywords: PD-1 inhibitor; tumor immunotherapy; advanced severe tumor; TCM therapy; synergism and detoxification; side effect; experience of famous doctors

肿瘤免疫疗法,特别是程序性死亡受体-1 及其配体(programmed cell death cell 1/programmed cell death cell 1 ligand, PD-1/PD-L1)抗体相关药物,目前临床应

用逐渐增多。此类免疫检查点抑制剂针对 T 细胞而非肿瘤细胞,故而有些患者疗效较好,病情得到长期控制^[1],且有可能应用于抵抗多种类型的恶性肿瘤。目前 PD-1/PD-L1 抑制剂可用于多种肿瘤的治疗,应用范围较广,与不同免疫检查点抑制剂、靶向治疗、放疗、化疗、表观遗传学药物等治疗方法联合应用,可取得一定的疗效^[2],但是治疗过程中会出现较多的毒副作用,有的十分严重,目前还不能避免^[3]。

临床有些患者,虽然检测后可以应用肿瘤免疫治

[基金项目] 国家中医药管理局“第六批全国老中医药专家学术经验继承工作”项目[国中医药人教发(2017)29 号]

[作者简介] 盖云,女,博士,主任医师,主要从事中医药防治慢性病的临床研究工作

[通信作者] 徐振晔,主任医师,教授,博士研究生导师。

E-mail:wellbingzz@sina.com

疗,但实际效果不佳,仍有多数患者并未从此种治疗中获益,有效比例仍需提高。相关研究表明,实体瘤治疗中,PD-1/PD-L1 抑制剂阻断治疗的客观应答率仍较低,很少能达到 40%^[4],仍有较大部分患者对 PD-1/PD-L1 治疗无应答或治疗后复发,临床中已经比较常见。同时,PD-1/PD-L1 抑制剂的副反应明显,阻碍了其临床应用。接受免疫疗法的肿瘤患者中超过 60% 最终会产生免疫相关不良事件(irAEs)及致命不良事件(FAE),这在理论上可以影响任何身体器官^[5],最常见的是皮肤和胃肠道,其次是肺、内分泌系统、肌肉骨骼、肾、神经、血液和心血管。另外,该治疗仍有很多问题尚待解决,例如药物作用后体内信号通路相互作用的机制、信号通路抑制的机制到底如何,多种治疗手段联合的个体化治疗和规范综合治疗方案如何制定及评估等。

在这种背景下,中医药干预其中是否能够更好发挥免疫治疗的优势,同时减少其毒副作用,是一个重要课题。徐振晔教授从国医大师刘嘉湘,为上海市名中医,上海中医药大学附属龙华医院终身教授、博士研究生导师,全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师。徐教授从事中医药防治肿瘤性疾病临床工作 40 余年,临床经验丰富,思维敏捷,视角独特;临床中还十分注重中西医结合诊疗肿瘤,善于应用中医药联合多种现代医学手段防治各种恶性肿瘤,包括联合化疗、靶向药物、免疫疗法等。徐教授认为,中医药干预 PD-1/PD-L1 抑制剂疗程中的患者可有效减轻免疫治疗产生的毒副作用,有助于患者顺利完成免疫治疗疗程,并且可能存在增强免疫治疗疗效的作用。现将徐教授应用中医药疗法改善经 PD-1 抑制剂治疗的晚期重症肿瘤患者不良反应的案例介绍如下。

1 晚期恶性胸膜间皮瘤案

患者黄某,男,73 岁。2015 年因两肺多发结节灶,行微创手术切除,术后病理诊断为肺腺癌,后化疗 5 次。2017 年 3 月复发,病理复查,矫正诊断为恶性胸膜间皮瘤,同年 5 月赴美行左侧胸膜外全肺切除术,8 月起行左胸腔全放疗 21 次,12 月 PET-CT 复查示右侧肺、腹部淋巴结、肝脏存在肿瘤的多发转移。2018 年初于上海某专科医院应用免疫治疗(PD-1 单抗 Nivolumab),两周 1 次,至 2019 年 5 月共治疗 28 次,每 3 个月 CT 平扫复查。2019 年 3 月 12 日至徐教授处就诊,症见神疲、乏力、畏寒,一周前开始出现低热,体温多徘徊于 38.5℃,双足冰冷、如踏冰上、毫无知觉,夜间盗汗、一晚换十余件内衣,夜不成寐,手术刀口处作痛不适,时有泛酸,脉沉细无力,舌质淡红胖大、苔少。西

医诊断为胸膜间皮瘤术后多发转移(pT4N3M1IV 期);中医诊断为虚劳,证属气阳两虚、络脉瘀阻;治法拟益气健脾、温阳扶正、逐瘀通络、宁心安神。处方:党参 15 g,白术 12 g,茯苓 15 g,炙甘草 9 g,黄芪 60 g,黄精 30 g,灵芝 15 g,绞股蓝 15 g,淫羊藿 15 g,淮小麦 30 g,大枣 9 g,瓜蒌仁 15 g,酸枣仁 24 g,川芎 15 g,知母 9 g,灯心草 6 g,桂枝 9 g,佛手 9 g,鸡内金 12 g,海螵蛸 15 g;每日 1 剂,水煎,早晚分服。另外,嘱患者以川芎 15 g、桂枝 9 g、牛膝 9 g、红花 6 g、肉桂 6 g,水煎泡脚。其间连续服用中药 2 个月。

5 月 9 日复诊:患者诸症明显好转,怕冷、盗汗基本消失,但双足底仍感寒冷、无甚知觉,每日可正常工作半天,每日可行走锻炼 1 h 左右,手术瘢痕处仍有隐痛、转侧稍有加重,纳可,大便通畅,睡眠可,舌质淡、苔薄,脉缓。前方加全蝎 3 g,继续服用 3 个月。

8 月 25 日复诊:患者盗汗又增多,夜寐不安,自觉夜间烘热阵作,舌质淡红胖、苔少,脉濡;另外,患者自服高丽参已数日。肺部 CT 平扫示左肺全切术后,纵膈未见淋巴结肿大,与 2019-05-29 片相仿。处方:党参 15 g,白术 12 g,茯苓 15 g,炙甘草 9 g,黄芪 60 g,黄精 30 g,灵芝 30 g,绞股蓝 30 g,麦冬 12 g,怀山药 15 g,黄柏 9 g,牡丹皮 9 g,地骨皮 12 g,淮小麦 30 g,大枣 9 g,酸枣仁 15 g,知母 15 g,珍珠母 30 g,灯心草 6 g,煅龙骨 30 g,瘪桃干 30 g,佛手 12 g,乌贼骨 30 g,白扁豆 15 g,鸡内金 12 g;另外,嘱患者改服西洋参。

9 月 19 日再诊:患者咽喉欠利,发声不畅,盗汗已止,精神好转,纳可,二便畅,睡眠安,舌尖偏红、苔根微白。前方去煅龙骨、瘪桃干、乌贼骨、白扁豆,加金银花、泽泻,服法同前。后随访患者,病情稳定,诸症未发。

按 免疫治疗的毒副作用可以影响全身,如皮肤及心血管、内分泌、消化、神经、呼吸系统等,其临床表现多样,有报道的毒副作用包括典型症状如皮疹、肺间质变等,不典型症状如疲劳等^[4]。本案患者初诊时以低热、盗汗、疲劳、足寒为主要症状。足寒、如履冰为正气亏虚不达四末所致。免疫疗法激发了机体的淋巴细胞以抗瘤攻邪,而中医疗法可调动机体的正气专攻于邪。中医学认为气的生理功能主要有推动、温煦、固涩、防御等,故过度耗气去防御肿瘤,必将影响机体其他功能,况患者年老气衰,且在使用免疫治疗前曾连续化疗 5 个疗程,正气消耗日久,又曾行左肺全切除手术,正气更伤,此时调动正气抗邪,更加大量消耗正气,使其不能维持正常机体的生理功能,故有疲劳明显之症;夜间阳不固阴故盗汗严重;气大虚不温,经脉痹阻,故见肢冷。因而,徐教授首诊予以益气健脾、温阳扶

正、逐瘀通络、宁心安神治法。8 月复诊时患者正气得复,诸症皆减,但因自服高丽参,本参性温热,气有余便是火,故复诊时复现盗汗、烘热之症,为正气短期恢复、且偏亢的表现,但手足仍冰冷,故处方去温热之淫羊藿,加知母、黄柏、牡丹皮、地骨皮以清多余热邪且坚阴,并嘱患者改服西洋参。9 月复诊时患者出现咽喉不利症状,恐为正虚而贼风暗袭所致,呈舌腻苔少湿阻之象,故稍加金银花以疏风利咽、泽泻以淡渗利湿。整个治疗过程中,徐教授重益气健脾以强后天之本,伍以滋阴泻火、安神固涩、温通经脉之法,另以四味温通经脉中药泡洗双脚,内外同治,随证加减。治疗大半年后,患者已可恢复正常生活,病情平稳。

恶性胸膜间皮瘤是一种特殊类型的高侵袭性肿瘤,整体预后非常差,且缺乏标准的治疗方案。应用 PD-1 抑制剂治疗 20 余次后,患者疗效较明显,复查 CT 示转移灶基本消失,但患者经 PD-1 抑制剂治疗后出现的毒副反应也较明显。本案中徐教授通过联合中医药疗法,使免疫治疗的毒副作用明显减轻,患者的生存质量明显提高。

2 尿路上皮癌伴广泛转移案

患者陈某,女,73 岁。尿毒症病史 19 年余,2018 年于外院发现低分化尿路上皮癌伴右胸膜转移,PET-CT 示右肺中叶、右胸膜、左侧髂骨、右侧腰大肌、腋窝淋巴结及两肺肿瘤多发转移。2018 年开始应用 PD-1 抑制剂治疗,每 3 周 1 次至 2019 年 3 月。于 2019 年 3 月 8 日至徐教授处就诊,刻下反复腹泻,畏寒肢冷,皮肤瘙痒,右下肢麻木、疼痛,伴有呕恶泛酸,时而口苦,夜寐不安,舌质淡、苔少,脉细缓。西医诊断为尿路上皮癌伴多发转移(cT4N3M1IV 期);中医诊断为虚劳病,证属气阳亏虚、毒邪内阻;治法以益气温阳、养血通络、扶正抗癌为主。处方:黄芪 50 g,党参 15 g,生晒参 6 g,白术 9 g,当归 9 g,熟地黄 30 g,怀山药 15 g,女贞子 15 g,淫羊藿 15 g,骨碎补 15 g,佛手 9 g,川黄连 3 g,土茯苓 30 g,白英 15 g,川芎 15 g,桂枝 9 g,蜈蚣 2 g,姜半夏 9 g,鸡内金 12 g,瓦楞子 15 g,炒谷芽 15 g,炒麦芽 15 g;每日 1 剂,水煎,早晚分服。

5 月 29 日复诊:生化检查示血红蛋白 97 g/L、血肌酐 288 $\mu\text{mol/L}$ 、血清白蛋白 33.8 g/L,血压 120/50 mmHg,大便 2~3 次/d,欠成形,行走困难,小腿疼痛,畏寒肢冷,皮肤麻热感,口干,舌淡红、苔薄黄,脉细。处方:黄芪 60 g,当归 9 g,地龙 15 g,生地黄 30 g,熟地黄 30 g,怀山药 15 g,仙茅 9 g,淫羊藿 15 g,骨碎补 15 g,制川乌 12 g,制草乌 12 g,炙蜈蚣 3 g,土茯苓 30 g,牡丹皮 9 g,白英 30 g,北沙参 30 g,玄参 30 g,知母 9 g,

灯心草 6 g,酸枣仁 15 g,鸡内金 12 g。服法同前。

8 月 9 日复诊:目前仍继续 PD-1 抑制剂治疗,腰骶部酸痛明显好转,MRI 示 L4 椎体轻度滑脱,血红蛋白 90 g/L,血压偏低,大便调,口苦减轻,夜寐改善,舌质淡、苔薄,脉细。处方:党参 15 g,生白术 12 g,当归 9 g,柴胡 9 g,升麻 12 g,女贞子 15 g,骨碎补 15 g,淫羊藿 9 g,怀山药 15 g,土茯苓 30 g,白英 15 g,赤芍 12 g,北沙参 30 g,灯心草 6 g,酸枣仁 30 g,木香 9 g,黄连 3 g,乌贼骨 15 g,鸡内金 12 g。服法同前。

9 月 10 日末次就诊:PD-1 抑制剂治疗已 8 个疗程,尿毒症血透中,腰大肌转移灶消失,自感病情平稳,皮疹明显好转,无呕恶泛酸,双下肢疼痛基本消失,行走困难明显改善。舌质淡、苔薄,脉细,大便通畅。前方去赤芍,加炙蜈蚣 3 g,服法同前。2020 年年初因受新冠肺炎疫情影响,患者一段时间中断服用中药,病情出现反复。2020 年 04 月开始,患者继续服用扶正减毒中药,病情再次改善,生活质量也明显好转,目前仍在治疗之中。

按 中医学认为肾主水、主骨、主藏精、主生髓,肾衰可致精衰,精血同源,精衰又可致血液生化乏源。本案患者年老,因患尿毒症行血液透析 19 年余,已肾气衰惫,毒邪内蕴,尿道废退,加之尿道肿瘤多发转移,大耗正气,故正虚以肾虚、血虚、气虚为主。患者腹泻、畏寒肢冷、皮疹、肢体麻木均为 PD-1 抑制剂的副作用。初诊徐教授以当归补血汤合六味地黄汤加减,以益气养血、补肾扶正;配以土茯苓、白英抗癌解毒,川芎、桂枝、蜈蚣通络活血,姜半夏、鸡内金、瓦楞子、炒谷芽、炒麦芽以降逆和胃、止呕制酸。5 月复诊时诸症减轻,下肢疼痛仍作,虑其毒入骨髓,伤及筋骨,不通则痛,故此次处方改用补阳还五汤合二仙汤、六味地黄汤加减,以益气养血、肾阴肾阳双补,同时加重蜈蚣的用量以抗癌通络,加用川乌、草乌、骨碎补,以入骨搜风、剔络止痛。9 月复诊时病情明显减轻,转移病灶明显缩小,部分消失,骨痛明显改善。本案例体现出徐教授辨治肿瘤疾病的主要思路:先以脏腑辨证、气血辨证为基础,判定邪正关系,再在脏腑、气血辨证的基础上,辨证选定基本处方,最后结合辨病治疗经验,加减相关药物。例如,本案处方中的女贞子、骨碎补可促进造血功能,川乌、草乌、蜈蚣可缓解肿瘤转移性骨痛,均是徐教授治疗晚期肿瘤骨转移的常用药对^[6]。

3 小结

徐振晔教授师出名门又具备个人特色,从医 40 余年来致力于中医药抗肿瘤的临床实践与实验研究工作,并形成了系统性的经验。徐教授认为,“格物致知、

灵活全面”才能成为一名合格的临床医师。他在临证中,主张应根据肿瘤分期、治疗周期、患者当前个体情况互参分析,抓主要矛盾,兼顾次症,才能药到病缓;对于中晚期、尤其重症肿瘤的患者,应以中医药疗法合理联合现代医学的化疗、放疗、靶向治疗、内分泌治疗、免疫治疗等进行干预,方能取得良效。中医药干预肿瘤的优势,应定位在扶正抗瘤、扶正增效、扶正减毒、扶正防复等方面^[7-10]。徐教授认为,应用中医药疗法联合 PD-1 抑制剂治疗晚期重症肿瘤患者,重在扶正减毒,尤其对那些现代医学治疗失败的晚期肿瘤患者,更是需要重视,认为这其实是为中医提供了一个“舞台”,可以更好体现中医药治癌的优势与特色;同时还指出,中药的治疗作用是多靶点的,其机制需要进一步深入研究。

参考文献:

- [1] TANG J, SHALABI A, HUBBARD-LUCEY V M. Comprehensive analysis of the clinical immune-oncology landscape[J]. Ann Oncol, 2018,29(1):84-91.
- [2] 闫凤彩,金木兰,石峰,等.PD-1/PD-L1 在恶性肿瘤中的表达及研究进展[J].诊断病理学杂志,2019,26(1):61-66.
- [3] 喻敏成,胡博,付佩尧,等.抗 PD-1/PD-L1 抗体临床治疗不良反应研究进展[J].中国临床医学,2018,25(4):625-630.
- [4] 张华阳,张兴,李世聪,等.PD-1 抑制剂诱发的药物免疫相关不良反应事件[J/OL].中国现代医学杂志,2019[2019-10-08].http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1225.r.20190920.1157.014.html.
- [5] HAANEN J B A G, CARBONNEL F, ROBERT C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017,28(suppl 4): iv119-iv142.
- [6] 邓海滨,王立芳,赵晓珍,等.徐振晔治癌经验[M].北京:中国中医药出版社,2018.
- [7] 张晖,徐振晔,王中奇,等.肺岩宁方对晚期非小细胞肺癌血清 TSGF 和免疫功能的影响[J].辽宁中医杂志,2004,31(6):518-519.
- [8] 赵晓珍,吴中华,徐振晔,等.肺岩宁方对人高转移 95-D 肺癌细胞上皮-间质细胞标志表达的影响[J].中国肺癌杂志,2011,14(6):467-471.
- [9] 刘畅,赵晓珍,王中奇,等.肺岩宁方联合抗瘤增效方对中晚期肺癌患者化疗后癌因性疲乏、免疫功能及肿瘤标志物影响的临床研究[J].上海中医药杂志,2019,53(6):49-53.
- [10] 郭净,王菊勇,郑展,等.肺岩宁方对肺癌小鼠 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞比例及 Foxp3 表达的影响[J].中西医结合学报,2012,10(5):584-590.

编辑:黄博韬

收稿日期:2019-10-25

· 信息窗 ·

“学科新探”专栏征稿启事

“学科新探”为本刊重点栏目,主要反映现代科学理念、思维以及技术手段在传统中医药研究中的应用情况。现诚向广大专家、学者征稿,具体要求如下:

1. 选题要求:结合时代特色,对传统中医学发展提出的创新性思维,或采用现代医学理念研究传统中医学的新方法,或采用现代科技手段探索传统中医学应用的新领域。总之,既体现传统,又融合新知。内容可以涉及有关中医药各学科的不同研究方向。

2. 内容要求:突出新颖性,主题明确,方法科学,数据可靠,论据充分,逻辑严谨。

3. 投稿方式:登录本刊网络投稿系统(www.shzyyz.com),按要求提交稿件。

《上海中医药杂志》编辑部