阿帕替尼致结直肠癌患者手足综合征发生风险及预测因素探讨

陈妮*，徐雪华，陈强，蒋祥，王亚萍

（浙江大学医学院附属第一医院三门湾分院 / 三门县人民医院消化内科，浙江 台州 317100）

[摘要] **目的** 探讨阿帕替尼致结直肠癌患者手足综合征（hand-foot syndrome，HFS）的发生风险及预测因素。**方法** 回顾性选取2019年1月至2023年6月于浙江大学医学院附属第一医院三门湾分院接受阿帕替尼治疗的219例结直肠癌患者，根据是否发生HFS分为发生组和未发生组。分析2组患者的一般资料和实验室检查结果，采用Logistic回归分析影响HFS发生的相关因素。**结果** 经治疗后因死亡等因素失访12例，共计纳入207例患者，其中发生组45例（21.74%），未发生组162例（78.26%）。发生组阿帕替尼剂量为500 mg的占比高于未发生组（$P<0.05$）。发生组的谷丙转氨酶（alanine transaminase，ALT）、谷草转氨酶（aspartate transferase，AST）、总胆红素（total bilirubin，TBil）、白细胞（white blood cell，WBC）水平高于未发生组（$P<0.05$）。将上述差异有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归分析，结果显示，阿帕替尼剂量为500 mg（OR=2.568，95%CI：1.159～5.689），WBC（OR=1.052，95%CI：1.007～1.098），ALT（OR=1.141，95%CI：1.067～1.220），AST（OR=1.181，95%CI：1.064～1.310）以及TBil（OR=1.228，95%CI：1.139～1.325）水平为阿帕替尼致HFS发生的危险因素（$P<0.05$）。**结论** 阿帕替尼剂量为500 mg，以及WBC，ALT，AST，TBil水平高的患者经阿帕替尼治疗后更易发生HFS，故针对此类患者应综合评估HFS的发生风险，及时调整治疗方案，以预防HFS的发生。

[关键词] 阿帕替尼；手足综合征；预测因素；肝功能

[中图分类号] R979.1；R735.3 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）12-1124-05

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202504010160

Analysis of the Risk and Predictive Factors of Apatinib-Induced Hand-Foot Syndrome in Patients with Colorectal Cancer

CHEN Ni, XU Xuehua, CHEN Qiang, JIANG Xiang, WANG Yaping

(Department of Gastroenterology, Sanmenwan Branch of the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine/Sanmen County People's Hospital, Taizhou 317100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk and predictive factors of apatinib-induced hand-foot syndrome (HFS) in patients with colorectal cancer. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 219 colorectal cancer patients treated with apatinib at the Sanmen Bay Branch of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine from January 2019 to June 2023. Based on the occurrence of HFS, patients were divided into an occurrence group and a non-occurrence group. Baseline characteristics and laboratory test results of patients were compared between the two groups, and logistic regression analysis was performed to identify factors associated with HFS. **Results** After excluding 12 patients lost to follow-up due to death or other reasons, a total of 207 patients were included in the final analysis. Among them, 45 patients (21.74%) were in the occurrence group, and 162 patients (78.26%) were in the non-occurrence group. The proportion of patients receiving an apatinib dose of 500 mg was higher in the occurrence group compared with the non-occurrence group ($P<0.05$). Additionally, the occurrence group showed significantly higher levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transferase (AST), total bilirubin (TBil), and white blood cell (WBC) count ($P<0.05$). Incorporating the variables with statistically significant differences from above into multivariate logistic regression analysis, the results show that an apatinib dose of 500 mg (OR=2.568, 95% CI: 1.159~5.689), WBC level (OR=1.052, 95% CI: 1.007~1.098), ALT level (OR=1.141, 95% CI: 1.067~1.220), AST level (OR=1.181, 95% CI: 1.064~1.310), and TBil level (OR=1.228, 95% CI: 1.139~1.325) were identified as risk factors for apatinib-induced HFS ($P<0.05$). **Conclusion** Patients receiving an apatinib dose of 500 mg or those with higher WBC, ALT, AST, and TBil levels are more susceptible to developing HFS following apatinib treatment. Therefore, for such patients, a comprehensive assessment of HFS risk should be conducted, and treatment plans should be adjusted promptly to prevent HFS occurrence.

[Key words] apatinib; hand-foot syndrome; predictive factor; liver function

结直肠癌是全国发病率位居前3的恶性肿瘤，近年来，该病的治疗方案以化学治疗（简称“化疗”）联合抗血管生成药物为主[1]。作为新型的小分子抗血管生成剂，阿帕替尼可阻断血管内皮生长因子

接受日期：2025-10-17

*通信作者：陈妮，主治医师 研究方向：消化内科 E-mail：chenni@zjsmyy.com

（vascular endothelial growth factor，VEGF）与其受体结合的信号传导，以达到抗肿瘤的作用[2]。研究显示，阿帕替尼治疗结直肠癌患者的疾病控制率可达65.97%，相较于单一化疗的效果显著提高[3]。但是阿帕替尼通过抑制血管内皮生长因子受体-2（vascular endothelial growth factor receptor-2，VEGFR-2），破坏了维持毛细血管完整性和通透性的关键信号通路，导致毛细血管内皮细胞损伤、修复障碍，而手足部位血供丰富、毛细血管密度高，且存在大量汗腺，药物及其代谢物可能在此处局部浓度较高，加之该区域常受摩擦、压力和温度变化等机械应力影响，进一步加重受损血管的渗漏，从而出现皮肤红斑、肿胀等症状，即阿帕替尼致手足综合征（hand-foot syndrome，HFS）[4]。据统计[5]，HFS是抗血管药物最常见的并发症之一，该症状的出现轻则影响患者的生活质量，增加不适感，重则需调整用药方案甚至终止化疗。由此可见，对HFS的预防具有重要的意义。然而当前的研究多倾向于对HFS的治疗及护理，缺乏对其预测因素的研究。因此，本研究通过分析一般资料，运用Logistic回归构建预测模型，分析可能导致HFS发生的相关因素。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究经浙江大学医学院附属第一医院三门湾分院医学伦理委员会批准后开展，批件号：No.〔2023〕伦审研第〔159〕号。回顾性选取2019年1月至2023年6月于本院接受阿帕替尼治疗的219例结直肠癌患者。根据选定的每个变量的事件数（events per variable，EPV）比例，计算最小结局事件数为120例，总样本量$n=E/P$，本研究中，E为结局事件数，$E=120$；预测变量比例$P=50\%$，考虑到10%的失访率，共计纳入264例患者，结合纳排标准进行进一步校正后共计纳入219例患者。纳入标准：①符合《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南（2016）》[6]中关于结直肠癌的诊断标准，且经病理诊断为Ⅳ期；②以阿帕替尼为三线治疗方案；③预计生存时间＞6个月；④美国东部协作肿瘤组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）体力状况评分[7]≤2分；⑤病案资料完整。排除标准：①已发生肝、肺部等器官转移；②可测量的肿瘤靶病灶≤1个；③对本研究使用的药物过敏；④合并其他自身免疫性疾病；⑤伴有肿瘤相关的出血史及出血倾向；⑥伴有未愈合伤口；⑦治疗前3个月有抗血管生成药物使用史。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 入院后收集患者的一般资料[年龄、性别、体重指数（body mass index，BMI）、ECOG体力状况评分、基础疾病、肿瘤部位、病理分型，以及阿帕替尼剂量]。

1.2.2 实验室检查 入组时抽取空腹肘静脉血，以3 000 r·min^{-1}的转速持续离心30 min后静置。通过血常规分析仪检测血红蛋白（hemoglobin，Hb）、白细胞（white blood cell，WBC）、红细胞（red blood cell，RBC）、血小板（platelet，PLT）、白蛋白（albumin，ALB）；采用酶联免疫吸附法检测血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、肌酐（creatinine，Cr）、谷丙转氨酶（alanine transaminase，ALT）、谷草转氨酶（aspartate transferase，AST）、总胆红素（total bilirubin，TBil）和碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，ALP）。

1.2.3 治疗方法 所有患者均在早餐后1 h服用甲磺酸阿帕替尼片（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20140103，规格：0.25 g/片），起始剂量为每次250 mg，每日1次。治疗1周后调整剂量，若患者可耐受，则增加剂量至每次500 mg，反之则继续按照每次250 mg进行给药，每日1次。以4周为1个化疗周期，共治疗3个化疗周期。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行数据处理。计量资料采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验；计数资料采用例（%）表示，组间比较采用χ^2检验；采用Logistic回归方程分析HSF的影响因素，若优势比（odds ratio，OR）值大于1，表示该因素是危险因素；OR值小于1，表示该因素是保护因素，$P<0.05$表示回归模型有显著性意义。

2 结果

2.1 随访结果

经治疗后因死亡等因素失访12例，共计纳入207例患者，依据美国国家癌症研究所（National Cancer Institute，NCI）常见不良反应术语标准3.0版[8]（CTCAE-3.0）进行分级，根据患者有无发生HFS进行分组，其中发生HFS的45例为发生组，未发生HFS的162例为未发生组，HFS的发生率为21.74%。发生时间为阿帕替尼治疗后1~2周的9例，3~4周的15例，5~6周的8例，7~8周的5例，9~10周的4例，＞11周的4例，多数患者均于治疗后3~4周出现症状。

2.2 2组临床资料比较

发生组阿帕替尼剂量为500 mg的占比高于未发生组（$P<0.05$）；肿瘤部位、体重指数等资料组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见表1。

表 1 2 组临床资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

临床资料	发生组（$n=45$）	未发生组（$n=162$）	t/χ^2	P
年龄/岁（$\bar{x}\pm s$）	55.20±11.28	57.20±12.28	1.032	0.306
性别/例（%）			0.036	0.848
男	19（42.22）	71（43.83）		
女	26（57.78）	91（56.17）		
ECOG 体力状况评分/例（%）			0.062	0.803
2 分	21（46.67）	79（48.77）		
＜2 分	24（53.33）	83（51.23）		
肿瘤部位/例（%）			4.241	0.120
直肠	23（51.11）	84（51.85）		
左半结肠	17（37.78）	37（22.84）		
右半结肠	5（11.11）	41（25.31）		
体重指数/kg·m^{-2}（$\bar{x}\pm s$）	23.62±3.48	22.94±2.91	1.767	0.084
阿帕替尼剂量/例（%）			8.849	0.002
250 mg	13（28.89）	91（56.17）		
500 mg	32（71.11）	71（43.83）		
基础疾病/例（%）				
高血压	23（51.11）	78（48.15）	0.124	0.725
糖尿病	18（40.00）	68（41.98）	0.940	0.332
冠状动脉粥样硬化性心脏病	13（28.89）	63（38.89）	1.516	0.218
病毒性肝炎	7（15.56）	31（19.14）	0.301	0.583
病理分型/例（%）			2.058	0.151
中分化腺癌	37（82.22）	116（71.60）		
非中分化腺癌	8（17.78）	46（28.40）		

ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group（美国东部协作肿瘤组）

2.3 2 组实验室检查结果对比

发生组的 WBC，ALT，AST 以及 TBil 水平高于未发生组（$P<0.05$）；2 组的 RBC、PLT、ALB、Hb、ALP、BUN 以及 Cr 水平差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

2.4 Logistic 回归分析

以是否发生 HFS 为因变量（发生=1，未发生=0），以 WBC，ALT，AST，TBil 以及阿帕替尼剂量为自变量，采用逐步回归法进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，阿帕替尼剂量为 500 mg（OR=2.568，95%CI：1.159～5.689），WBC（OR=1.052，95%CI：1.007～1.098），ALT（OR=1.141，95%CI：1.067～1.220），AST（OR=1.181，95%CI：1.064～1.310）以及 TBil（OR=1.228，95%CI：1.139～1.325）水平为阿帕替尼致 HFS 发生的危险因素（$P<0.05$），见表 3。

表 2 2 组实验室检查结果对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of laboratory test results between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

实验室检查结果	发生组（$n=45$）	未发生组（$n=162$）	t	P
WBC/×10^9·L^{-1}	6.34±2.14	4.78±1.07	4.729	＜0.001
RBC/×10^9·L^{-1}	4.49±0.57	4.53±0.62	0.408	0.684
PLT/g·L^{-1}	178.34±54.34	184.31±60.12	0.637	0.526
ALB/g·L^{-1}	37.54±5.24	35.94±6.47	1.717	0.090
Hb/×10^9·L^{-1}	164.34±20.51	158.34±25.34	1.645	0.104
ALT/U·L^{-1}	62.34±15.37	31.34±9.58	12.584	＜0.001
AST/U·L^{-1}	48.37±12.34	28.34±7.54	10.361	＜0.001
ALP/U·L^{-1}	0.34±0.18	0.36±0.20	0.664	0.522
TBil/μmol·L^{-1}	21.38±7.01	15.37±4.29	5.474	＜0.001
BUN/mmol·L^{-1}	4.48±1.02	4.52±1.08	0.230	0.819
Cr/μmol·L^{-1}	43.65±11.25	45.67±13.59	1.016	0.313

WBC：white blood cell（白细胞）；RBC：red blood cell（红细胞）；PLT：platelet（血小板）；Hb：hemoglobin（血红蛋白）；ALB：albumin（白蛋白）；BUN：blood urea nitrogen（血尿素氮）；Cr：creatinine（肌酐）；ALT：alanine transaminase（谷丙转氨酶）；AST：aspartate transferase（谷草转氨酶）；TBil：total bilirubin（总胆红素）；ALP：alkaline phosphatase（碱性磷酸酶）

表 3 多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate logistic regression analysis

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR（95%CI）
常量	27.515	6.627	17.242	＜ 0.001	
WBC	0.050	0.022	5.273	0.022	1.052（1.007～1.098）
ALT	0.132	0.034	14.891	＜ 0.001	1.141（1.067～1.220）
AST	0.166	0.053	9.853	0.002	1.181（1.064～1.310）
TBil	0.206	0.039	28.196	＜ 0.001	1.228（1.139～1.325）
阿帕替尼剂量	0.943	0.406	5.399	0.020	2.568（1.159～5.689）

WBC：white blood cell（白细胞）；ALT：alanine transaminase（谷丙转氨酶）；AST：aspartate transferase（谷草转氨酶）；TBil：total bilirubin（总胆红素）

3 讨论

目前临床对错过最佳手术治疗时间的结直癌患者的治疗方案以化疗结合抗血管生成为主。小分子酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）阿帕替尼被用于结直肠癌的治疗，其可选择性竞争结合 VEFGR-2，阻断 VEGF 同其受体的结合，抑制 VEGFR-2 的自身磷酸化，阻滞下游信号传导，以此发挥抗肿瘤作用。杨冬阳等 [9] 的研究表明，阿帕替尼治疗结直肠癌患者无进展生存期（progression free survival，PFS）为 4.3 个月。张莉等 [10] 的研究表明，经阿帕替尼治疗后患者的部分缓解率可达到 52.94%。近年来，该药物在临床的应用也日趋广泛，药物引起的不良反应也备受关注。

HFS 是阿帕替尼治疗后较为常见的一种不良反应，不仅影响日常活动，甚至还会继发感染，影响疾病的预后。余觅等 [11] 的研究发现，阿帕替尼致 HFS 发生的异质性大，且对患者的影响程度不一。因此，HFS 的发生以及治疗情况也成为评价阿帕替尼治疗效果的重要指标之一。本研究中，HFS 的发生率为 21.74%，该研究结果同 Chen 等 [12] 报道的数据相似（28.15%），低于贾敬好等 [13] 的报道数据（36.70% 和 37.50%），高于徐聪 [14] 报道的数据（17.00%）。出现该结果的原因可能与样本量大小、研究是否为多中心，以及本研究纳入人群为晚期患者和已使用一、二线化疗药物等诸多因素有关。因此，在日后研究中应扩大样本量，控制影响研究结果的变量进行深入研究。

徐彦等 [15] 以及孙志强等 [16] 在其研究中表明，阿帕替尼引起的不良反应呈剂量依赖性。HFS 作为阿帕替尼较为常见的并发症之一，发生率亦呈剂量依赖性，剂量越大则发生风险越大。本研究结果发现，发生组阿帕替尼剂量为 500 mg 的占比多于未发生组（P ＜ 0.05）。此外，本研究还发现，WBC，ALT，AST，TBil 水平是 HFS 发生的独立危险因素（P ＜ 0.05）。阿帕替尼主要在肝脏经细胞色素 P450 酶系代谢，其过程消耗还原型辅酶Ⅱ并可能产生氧化应激产物。对于治疗前已存在肝细胞损伤的患者，肝脏药物代谢能力已部分受损，从而导致双重后果：一是阿帕替尼及其活性代谢物清除减慢，体内药物暴露量相对增加，直接增强了其对皮肤毛细血管内皮细胞的毒性作用；二是加剧的氧化应激状态，不仅损伤肝细胞，其产生的活性氧等介质亦可进入循环，损害远端毛细血管。此外，阿帕替尼本身可引起轻度溶血，导致非结合胆红素来源增加。在肝功能不全的背景下，胆红素的摄取、结合及排泄过程受阻，造成高胆红素血症。高胆红素血症不仅可能是肝损伤的标志，还可能通过影响内皮功能，加剧了手足部位毛细血管网的损伤，从而增加 HFS 的发生风险。这与冯超凡等 [17] 观察到的趋势相符，尽管其研究提示 TBil 与 HFS 的关联可能存在混杂因素。这种差异可能源于 TBil 组分的不同，或肝损伤与溶血对 HFS 贡献权重的差异，值得进一步研究细化分析。Yokomichi 等 [18] 的研究认为因肿瘤药物引起的 HFS 其本质为炎症反应，而对于在接受阿帕替尼治疗前 WBC 增高的患者而言，说明在用药前机体已处于一种慢性的、低度的全身性促炎状态，这种状态意味着血液循环中促炎细胞因子水平基线较高，可导致全身微血管，特别是肢端末梢循环的毛细血管，处于高通透性和高脆性的状态。当阿帕替尼开始作用于上述血管时，其对血管内皮细胞的直接抑制作用和引发的局部缺血缺氧损伤，会与既有的全身炎症背景产生协同放大效应，更易触发剧烈的局部炎症级联反应，表现为临床症状显著的 HFS。

综上所述，对于阿帕替尼剂量为 500 mg，WBC，ALT，AST 以及 TBil 水平较高的患者，经阿帕替尼治疗后更易发生 HFS。因此，在治疗过程中，应综合评估 HFS 的发生风险，及时调整治疗方案，以预防 HFS 的发生。但是本研究也存在诸多的不足，首先研究为小样本单中心研究，导致研究结果较少且具有一定的偏倚性，有待后续扩大样本量进行研究，从而为临床提供更具有价值的研究。

[参考文献]

[1] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1745-1770.

[2] Yu L, Wang Y, He Y, *et al*. Combination of apatinib with apo-IDO1 inhibitor for the treatment of colorectal cancer[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 112: 109233.

[3] 杨永净, 赵玲, 许德权, 等. 甲磺酸阿帕替尼联合放疗协同诱导结直肠癌细胞凋亡的体外研究及机制探讨[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(10): 839-845.

[4] 罗朝霞, 夏辉, 龚昭, 等. 肝动脉化疗栓塞联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌有效性和安全性 Meta 分析[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(12): 1129-1132.

[5] 屈建敏, 王刚. 手足综合征中医研究进展[J]. 陕西中医, 2024, 45(10): 1438-1440, 封 3.

[6] 蔡建强, 蔡三军, 秦新裕, 等. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南 (2016)[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(8): 858-869.

[7] Azam F, Latif M F, Farooq A, *et al*. Performance status assessment by using ECOG (eastern cooperative oncology group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals[J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(3): 728-736.

[8] Zhang S, Chen Q, Wang Q. The use of and adherence to CTCAE v3.0 in cancer clinical trial publications[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 65577-65588.

[9] 杨冬阳, 位俊敏, 马冬, 等. 甲磺酸阿帕替尼在晚期结直肠癌标准二线治疗失败后三线治疗的疗效、安全性及疗效预测分析[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(10): 1607-1612.

[10] 张莉, 柯其广, 杨伟龙. 甲磺酸阿帕替尼对晚期结直肠癌化疗后耐药的改善[J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(9): 733-736.

[11] 余觅, 董奇, 何杰, 等. 阿帕替尼联合多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 meta 分析[J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(16): 1238-1247.

[12] Chen D, Zhong X, Lin L, *et al*. Comparative efficacy and adverse reactions of apatinib-chemotherapy combinations versus chemotherapy alone for treatment of advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(9): 6703-6711.

[13] 贾敬好, 王静, 高鹏, 等. 阿帕替尼治疗化疗失败的转移性结直肠癌近期疗效及预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(15): 785-789.

[14] 徐聪. 甲磺酸阿帕替尼片联合依托泊苷胶囊三线及三线以上治疗晚期小细胞肺癌的前瞻性、单臂、II 期临床研究[D]. 郑州 : 郑州大学, 2020: 17-18.

[15] 徐彦, 杨巍娜, 赵世恩, 等. 不同剂量阿帕替尼联合 SIB-IMRT 在局部复发性老年食管癌患者中的疗效及疗效预测[J]. 重庆医科大学学报, 2022, 47(2): 191-196.

[16] 孙志强, 姜成毅, 李佰萍, 等. TACE 联合不同剂量阿帕替尼治疗中晚期肝癌的临床疗效及不良反应[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(3): 557-560.

[17] 冯超凡. DEB-TACE 联合仑伐替尼与联合阿帕替尼在中晚期肝癌中的疗效对比[D]. 昆明 : 昆明医科大学 , 2022: 22-24.

[18] Yokomichi N, Nagasawa T, Coler-Reilly A, *et al*. Pathogenesis of hand-foot syndrome induced by PEG-modified liposomal doxorubicin[J]. *Hum Cell*, 2013, 26(1): 8-18.

（责任编辑：姚思卉）