

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.03.012

论著·临床

卡瑞利珠单抗联合射频消融术治疗肝硬化肝癌患者的临床疗效及安全性

邱亮, 阿卜力皮孜·阿卜力克木, 郭庆良, 赵晓飞, 丁兢



基金项目: 首都临床特色应用研究(Z181100001718143)

作者单位: 100069 首都医科大学附属北京佑安医院普外中心

通信作者: 邱亮, E-mail: justin7720@163.com

【摘要】 目的 观察卡瑞利珠单抗联合射频消融术治疗肝硬化肝癌患者的临床疗效及安全性。方法 纳入 2022 年 1 月—2023 年 2 月首都医科大学附属北京佑安医院普外中心收治合并肝硬化的原发性肝癌患者 90 例, 随机数字表法分为观察组($n=45$)和对照组($n=45$)。2 组患者均接受肝癌射频消融术治疗, 观察组患者在此基础上于术前及术后联合应用卡瑞利珠单抗治疗。治疗 2 个月后比较 2 组患者临床疗效; 检测 2 组患者治疗前后肝功能指标[血清总胆红素(TB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天冬氨酸氨基转移酶(AST)], 肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、糖蛋白抗原 199(CA199)及肝癌高表达基因 10(PEG10)], 免疫功能指标(CD4⁺T 细胞比例、CD8⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺比值)水平变化, 计算治疗期间不良事件发生率。结果 观察组与对照组治疗总有效率比较差异无统计学意义(91.11% vs. 84.44%, $\chi^2=0.932, P=0.334$); 治疗 2 个月后观察组患者血清 TB、ALT 及 AST 水平均低于对照组($t/P=1.993/0.049, 3.505/0.001, 2.520/0.014$), 血清 AFP、CA199 及 PEG10 水平均低于对照组($t/P=2.410/0.018, 3.076/0.003, 3.552/0.001$), 外周血 CD4⁺T 细胞比例、CD8⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺比值均高于对照组($t/P=5.621/<0.001, 3.438/0.001, 3.281/0.001$); 治疗期间观察组与对照组总不良事件发生率比较, 差异无统计学意义(17.78% vs. 13.33%, $\chi^2=0.338, P=0.561$)。结论 卡瑞利珠单抗联合射频消融术可在一定程度上提高合并肝硬化的肝癌患者临床疗效, 可能与降低患者肿瘤标志物水平及提高免疫功能有关, 该联合治疗方案具有一定临床应用前景。

【关键词】 肝癌; 肝硬化; 卡瑞利珠单抗; 射频消融**【中图分类号】** R735.7**【文献标识码】** A

Clinical efficacy and safety of carelizumab combined with radiofrequency ablation in the treatment of cirrhotic hepatocellular carcinoma patients Di Liang, Ablipiz Ablikimu, Guo Qingliang, Zhao Xiaofei, Ding Jing. General Surgery Center, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Funding program: Capital Clinical Characteristics Applied Research (Z181100001718143)

Corresponding author: Di Liang, E-mail: justin7720@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical efficacy and safety of carelizumab combined with radiofrequency ablation in the treatment of patients with liver cirrhosis and liver cancer. **Methods** Ninety patients with primary liver cancer combined with liver cirrhosis were admitted to the General Surgery Center of Beijing You'an Hospital affiliated with Capital Medical University from January 2022 to February 2023, and were divided into the observation group ($n=45$) and the control group ($n=45$) by the method of randomized numerical table. Both groups were treated with radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma, and the patients in the observation group were treated with pre-operative and post-operative combined application of carelizumab on this basis. After 2 months of treatment, the clinical efficacy of the two groups was compared; liver function indexes (serum total bilirubin (TB), alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST)), tumor markers (alpha-fetoprotein (AFP), glycoprotein antigen 199 (CA199) and hepatocellular carcinoma high-expression gene 10 (PEG10)) and immunity indexes (CD4, CD4 and CD4) were detected in the patients of both groups. We calculated the incidence rate of adverse events during the treatment period, including changes in the levels of CD4⁺T cells, CD8⁺T cells and CD4⁺/CD8⁺ ratio. **Results** Total effective rate of the observation group and the control group was not statistically significant (91.11% vs. 84.44%, $\chi^2=0.932, P=0.334$); Serum TB, ALT and AST levels of patients in the observation group were lower than those in the control group after treatment ($t/P=1.993/0.049, 3.505/0.001, 2.520/0.014$), and serum AFP, CA199 and PEG10 levels were lower than those in the control group ($t/P=2.410/0.018, 3.076/0.003, 3.552/0.001$), and

the peripheral blood CD4⁺ T cell ratio, CD8⁺ T cell ratio and CD4⁺/CD8⁺ ratios were higher than those in the control group ($t/P=5.621/ < 0.001, 3.438/0.001, 3.281/0.001$); the incidence rate of total adverse events during the treatment period was higher in the observation group compared with the control group. control group was not statistically significant (17.78% vs. 13.33%, $\chi^2=0.338, P=0.561$). **Conclusion** Carelizumab combined with radiofrequency ablation can improve the clinical efficacy of hepatocellular carcinoma patients with combined cirrhosis to a certain extent, which may be related to the reduction of patients' tumor marker levels and improvement of immune function, and this combination treatment plan has certain clinical application prospects.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Cirrhosis; Karelizumab; Radiofrequency ablation

肝细胞癌常于肝炎、肝硬化的基础上发生,许多患者在确诊时已达局部晚期或出现远处转移^[1]。与化疗、靶向疗法不同,肿瘤免疫治疗可作用于免疫系统干预肿瘤细胞生长,并在一些患者中产生持久的免疫响应以增强机体的免疫反应^[2]。随着微创手术的普及,超声引导下射频消融在治疗肝癌方面已经得到广泛应用^[3]。尽管如此,许多原发性肝癌患者需要进行二次手术,预后往往也较差^[4]。因此,对于合并肝硬化的原发性肝癌来说,选择适当的辅助治疗方案非常重要。卡瑞利珠单抗作为国内独立研发的基于程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1) 的免疫检查点抑制剂(immune check point inhibitors, ICIs),其在肝细胞癌患者中具有一定的临床疗效^[5-6]。但关于卡瑞利珠单抗作为新辅助化疗方案在合并肝硬化的肝癌患者中的疗效尚缺乏临床数据支撑。基于此,现观察卡瑞利珠单抗联合射频消融术治疗肝硬化肝癌患者的临床疗效及安全性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2022 年 1 月—2023 年 2 月首都医科大学附属北京佑安医院普外中心收治肝硬化原发性肝癌患者 90 例作为研究对象,以随机数字表法分为观察组($n=45$)和对照组($n=45$)。2 组患者性别、年龄、肝硬化病程、住院时间、高血压病史、糖尿病史、饮酒史、肝癌家族史、Child-Pugh 肝功能分级等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2022-006),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》中原发性肝细胞癌的诊断标准^[7]; ②符合《中国肝硬化临床诊治共识意见》中肝硬化的临床诊断标准^[8]; ③符合《肝癌射频消融治疗规范的专家共识》中肝癌射频消融治疗的临床指征^[9]; ④患者均接受腹部 CT、PET-CT 等影像学检查及肝脏病理活检。(2) 排除标准: ①对化疗药物过敏或为过敏体质者; ②入院治疗前合并急性感染性疾病或脓毒血症者; ③合并冠心病、心律失常等严重心血管疾

表 1 对照组、观察组肝癌患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of patients with hepatocellular carcinoma in the index control group and observation group

资 料	对照组 ($n=45$)	观察组 ($n=45$)	t/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	26(57.78)	28(62.22)	0.185	0.667
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.02 \pm 6.74	52.07 \pm 5.31	0.035	0.972
肝硬化病程($\bar{x} \pm s$, 年)	5.47 \pm 1.62	5.80 \pm 1.12	1.136	0.259
住院时间($\bar{x} \pm s$, d)	9.04 \pm 2.81	8.76 \pm 2.08	0.554	0.581
高血压病史[例(%)]	23(51.11)	21(46.67)	0.178	0.673
糖尿病病史[例(%)]	15(33.33)	17(37.78)	0.194	0.660
饮酒史[例(%)]	29(64.44)	31(68.89)	0.200	0.655
肝癌家族史[例(%)]	11(24.44)	9(20.00)	0.257	0.612
Child-Pugh 分级	A 级 18(40.00)	20(44.44)	0.182	0.670
[例(%)]	B 级 27(60.00)	25(55.56)		

病者; ④合并脑梗死、脑出血或中枢神经系统病变者; ⑤患者依从性较差,无法配合治疗或无法进行随访。

1.3 治疗方法 患者均常规接受射频消融术治疗。对于直径 > 4.0 cm 的瘤体需进行反复消融操作以提高消融效果,进针部位应选择靠近原消融点的位置,消融范围需超过瘤体边缘 0.5 cm 以上。术后给予患者保肝、抗炎治疗并严密监测生命体征及术后并发症。观察组患者在射频消融治疗前 2 周接受卡瑞利珠单抗(江苏恒瑞医药有限公司生产,规格 200 mg/瓶) 3 mg/kg 静脉注射,于术后 1 周再次静脉注射,之后每 3 周进行 1 次静脉注射,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应。患者治疗 2 个月后随访。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 肝功能指标检测: 入院时及治疗结束后收集患者外周静脉血 5 ml 并分离留取上层血清,通过临床全自动生化分析仪(济南童鑫生物科技有限公司,型号 BK-1200)测定血清总胆红素(TB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。

1.4.2 肿瘤标志物检测: 上述血清以酶联免疫吸附法测定甲胎蛋白(AFP)、糖蛋白抗原 199(CA199)及肝癌高表达基因 10(PEG10)水平。试剂盒均购自上海抚生实业有限公司,货号 A098660、A09747、A09345。

在多功能酶标仪(山东云唐智能科技有限公司,型号 YP-96A)中检测并计算各肿瘤标志物的血清浓度。

1.4.3 细胞免疫指标检测:上述血清以临床流式细胞分析仪(杭州谱育科技发展有限公司,型号 MSFLO)测定 CD4⁺T 细胞比例、CD8⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值的变化。其中 CD4 流式抗体和 CD8 流式抗体均购自深圳豪地华拓生物科技有限公司,货号 HT1610045、HT1610065。

1.4.4 统计不良事件发生率:住院治疗期间统计患者出现的主要不良事件及发生率,包括休克、便血、发热、皮疹、甲状腺功能损伤等。

1.5 临床疗效评价 结合实体肿瘤改良反应评估标准^[10]、患者肝功能指标及腹部 CT 检查结果对患者肝癌病灶进行疗效评估,CT 提示肿瘤病灶完全消失,患者肝功能恢复至正常范围内,临床症状完全缓解判定为显效;CT 提示肿瘤病灶完全消失,患者肝功能较治疗前显著改善,临床症状基本缓解判定为有效;CT 提示肝内存在新发肿瘤病灶,患者肝功能无明显改善,临床症状无明显变化判定为无效。临床总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件处理分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 Student-*t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗总有效率比较 观察组患者治疗总有效率为 91.11%,高于对照组的 84.44%,但 2 组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

表 2 对照组、观察组肝癌患者治疗总有效率比较 [例(%)]

Tab. 2 Comparison of the total effective rate of treatment of liver cancer patients in the index control group and observation group

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	45	19(42.22)	22(48.89)	4(8.89)	91.11
对照组	45	13(28.89)	21(46.67)	7(15.56)	84.44
<i>U</i> / χ^2 值		<i>U</i> = 0.856		χ^2 = 0.932	
<i>P</i> 值		0.563		0.334	

2.2 2 组治疗前后肝功能指标比较 治疗前 2 组患者血清 TB、ALT 及 AST 水平比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 2 个月后 2 组 TB、ALT、AST 均降低,且观察组低于对照组 (*P* < 0.05),见表 3。

2.3 2 组治疗前后肿瘤标志物水平比较 治疗前 2 组患者血清 AFP、CA199 及 PEG10 水平比较差异均无

表 3 对照组、观察组肝癌患者肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of liver function indexes of patients with hepatocellular carcinoma in the index control group and observation group

组别	治疗前	TB(mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组 (<i>n</i> = 45)	治疗前	36.69 ± 6.71	59.09 ± 10.94	74.44 ± 13.88
	治疗后	34.36 ± 7.40	55.60 ± 9.55	72.89 ± 14.82
观察组 (<i>n</i> = 45)	治疗前	38.85 ± 8.07	59.67 ± 9.93	71.96 ± 12.96
	治疗后	31.25 ± 7.40	47.90 ± 11.21	65.57 ± 12.67
<i>t/P</i> 对照组内值		1.935/ 0.049	2.628/ 0.024	2.513/0.030
<i>t/P</i> 观察组内值		4.855/ <0.001	5.792/ <0.001	2.652/0.011
<i>t/P</i> 治疗后组间值		1.993/ 0.049	3.505/ 0.001	2.520/0.014

统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 2 个月后 2 组 AFP、CA199、PEG10 均降低,且观察组低于对照组 (*P* < 0.01 或 *P* < 0.05),见表 4。

表 4 对照组、观察组肝癌患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of tumor marker levels in patients with hepatocellular carcinoma in the index control group and observation group

组别	治疗前	AFP(μg/L)	CA199(μg/L)	PEG10(ng/L)
对照组 (<i>n</i> = 45)	治疗前	424.62 ± 49.26	157.58 ± 33.44	840.23 ± 123.39
	治疗后	301.04 ± 61.09	91.10 ± 21.18	555.33 ± 74.86
观察组 (<i>n</i> = 45)	治疗前	435.85 ± 52.43	149.54 ± 26.94	802.23 ± 107.34
	治疗后	272.56 ± 50.56	77.13 ± 21.89	500.44 ± 71.70
<i>t/P</i> 对照组内值		10.422/ <0.001	11.467/ <0.001	12.609/ <0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		14.237/ <0.001	12.894/ <0.001	15.122/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		2.410/ 0.018	3.076/ 0.003	3.552/ 0.001

2.4 2 组治疗前后细胞免疫指标比较 治疗前 2 组患者外周血 CD4⁺T 细胞比例、CD8⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05),治疗 2 个月后 2 组 CD4⁺T、CD8⁺T、CD4⁺/CD8⁺ 均升高,且观察组高于对照组 (*P* < 0.01),见表 5。

表 5 对照组、观察组肝癌患者细胞免疫相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of cellular immunity-related indexes in patients with hepatocellular carcinoma in the control group and observation group

组别	治疗前	CD4 ⁺ T (%)	CD8 ⁺ T (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组 (<i>n</i> = 45)	治疗前	65.52 ± 6.46	40.39 ± 4.58	1.41 ± 0.14
	治疗后	70.90 ± 4.69	41.40 ± 6.07	1.68 ± 0.27
观察组 (<i>n</i> = 45)	治疗前	63.15 ± 5.77	39.17 ± 3.24	1.43 ± 0.17
	治疗后	76.22 ± 4.28	45.72 ± 5.84	1.86 ± 0.23
<i>t/P</i> 对照组内值		4.001/ <0.001	0.991/ 0.327	3.466/ 0.001
<i>t/P</i> 观察组内值		11.656/ <0.001	6.711/ <0.001	5.122/ <0.001
<i>t/P</i> 治疗后组间值		5.621/ <0.001	3.438/ 0.001	3.281/ 0.001

2.5 2 组不良事件发生率比较 观察组患者总不良事件发生率为 17.78% (8/45), 高于对照组的 13.33% (6/45), 但 2 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.338, P = 0.561$), 见表 6。

3 讨论

射频消融具备微创、安全、简便、易行和经济成本低等显著优点, 因此成为治疗肝癌的局部消融首选^[11]。尽管肿瘤免疫疗法受到越来越多的关注和认可, 但由于其响应时间较长, 部分患者对该疗法不敏感或需要较长的响应时间, 导致早期疾病进展而放弃治疗^[12]。综合考虑以上 2 种治疗方法的特点, 将肿瘤免疫疗法与射频消融结合使用具有良好的应用前景, 既能提高治疗响应率, 又能获得持续的临床治疗益处, 但在肝硬化肝癌患者中该联合治疗方案的应用研究尚不充分。

肿瘤标志物如 AFP、CA199 和 PEG10 与肝癌负荷之间存在明显相关性, 许多病情较轻的患者血清中的 AFP 水平明显上升, 然而一些巨大肿瘤患者的指标却未能显著升高^[13-14]。本研究发现联合应用 PD-1 抑制剂及射频消融的肝硬化肝癌患者治疗后血清 TB、ALT、AST、AFP、CA199 及 PEG10 水平均显著低于对照组患者, 而外周血 CD4⁺T 细胞比例、CD8⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于对照组患者。此外, 观察组患者的治疗总有效率较高, 提示该联合治疗方案的有效性。研究发现, PD-1 在细胞的凋亡过程中发挥重要作用, 主要表达在活化的 T 细胞、B 细胞和髓系细胞上^[15]。此外, PD-1 还有 2 个配体, 即 PD-L1 和 PD-L2。PD-L1 在 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞上表达较多, 并且在细胞活化后表达水平会上调^[16]。通过人源化抗 PD-1 单克隆抗体与 PD-1 特异性结合, PD-1 与其配体的相互作用被阻断, 从而使得 T 细胞能够重新针对肿瘤进行免疫应答, 更有利于肿瘤的抑制及复发抑制。研究发现, 在联合靶向药物治疗中 PD-1 抑制剂并没有增加患者不良事件的风险^[17]。与单药 PD-1 抑制剂相比, PD-1 抑制剂联合靶向药物治疗晚期原发性肝癌患者可以获得更好的临床疗效。以往研究也表明, 肝细胞癌患者的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平较正常人群偏低, 免疫功能受损,

使得肿瘤细胞能够逃避免疫攻击^[18-19]。因此, 肝细胞癌的发展使得各种淋巴细胞的表达水平更低。而本研究中联合应用 PD-1 抑制剂有效地提高了患者细胞免疫水平, 为患者射频消融术后恢复提供了免疫功能基础。

由于本研究仅在单中心开展前瞻性队列研究, 纳入样本的基本临床特征比较相似、样本量相对较少, 可能与 PD-1 抑制剂辅助射频消融术治疗肝硬化肝癌患者的实际有效率及安全性存在一定偏倚。针对该局限性, 需进一步扩大样本量以验证研究结论的可靠性。尽管如此, 本研究仍认为卡瑞利珠单抗联合射频消融术可在一定程度上提高合并肝硬化的肝癌患者临床疗效, 可能与降低患者肿瘤标志物水平及提高免疫功能有关, 该联合治疗方案具有一定临床应用前景。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

邱亮: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 阿卜力皮孜·阿卜力克木、郭庆良: 实施研究过程, 资料搜集整理; 赵晓飞、丁兢: 分析试验数据, 进行统计学分析

参考文献

- [1] 曹白露, 艾敏, 黄平, 等. 中晚期肝细胞癌的局部治疗联合系统治疗研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 1972-1976. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.031.
- [2] 朱丽珍, 许晓磊, 阿卜杜萨拉木·艾尼, 等. 肝细胞癌免疫治疗研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1197-1203. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.031.
- [3] 吴奇, 宋懿, 刘丙强, 等. 射频消融治疗肝癌应用进展 [J]. 中国现代普通外科进展, 2021, 24(6): 495-497, 500. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2021.06.021.
- [4] 陈顺, 张丽霞, 仵朝晖, 等. 特殊人群肝细胞癌免疫治疗的研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2023, 32(3): 348-353. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2023.03.023.
- [5] 曹佳丽, 熊枝繁, 靳泽, 等. 免疫检查点抑制剂在肝细胞癌治疗中的研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(5): 525-530. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.1325.
- [6] Chen D, Wang Y, Chen X, et al. Assessing the effectiveness of camrelizumab plus apatinib versus sorafenib for the treatment of primary liver cancer: A single-center retrospective study [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 13285. DOI: 10.1038/s41598-023-40030-x.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(2): 143-168. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2022.03.0001.

表 6 对照组、观察组肝癌患者不良事件发生率比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse events in patients with hepatocellular carcinoma in the index control group and observation group

组别	例数	休克	便血	发热	皮疹	甲状腺功能损伤	总不良事件发生率 (%)
对照组	45	1(2.22)	2(4.44)	1(2.22)	2(4.44)	0	13.33
观察组	45	0	2(4.44)	2(4.44)	1(2.22)	3(6.67)	17.78

- [8] 中华医学会消化病学分会. 中国肝硬化临床诊治共识意见 [J]. 中华消化杂志, 2023, 43 (4): 227-247. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311367-20230228-00093.
- [9] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会, 中华医学会肝病学会分会肝癌学组. 肝癌射频消融治疗规范的专家共识 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27 (3): 236-238, 244. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5256. 2011. 03. 003.
- [10] Morse B, Jeong D, Ihnat G, et al. Pearls and pitfalls of response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) v1. 1 non-target lesion assessment [J]. *AbdomRadiol (NY)*, 2019, 44 (2): 766-774. DOI: 10. 1007/s00261-018-1752-4.
- [11] Spiliotis AE, Gabelein G, Hollander S, et al. Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for the treatment of liver cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Radiol Oncol*, 2021, 55 (3): 247-258. DOI: 10. 2478/raon-2021-0030.
- [12] Zhao J, Du G, Sun X. Tumor antigen-based nanovaccines for cancer immunotherapy: A review [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17 (11): 2099-2113. DOI: 10. 1166/jbn. 2021. 3178.
- [13] Cao Z, Cheng Y, Wang J, et al. HBPI-mediated transcriptional repression of AFP inhibits hepatoma progression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 118. DOI: 10. 1186/s13046-021-01881-2.
- [14] Kong Y, Jing Y, Sun H, et al. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound and enhanced CT combined with tumor markers AFP and CA199 in liver cancer [J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 5074571. DOI: 10. 1155/2022/5074571.
- [15] Liu Z, Tian Z, Cao K, et al. TSG101 promotes the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating the PEG10 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (1): 70-82. DOI: 10. 1111/jcmm. 13878.
- [16] 朱金霞, 刘光伟, 杨培伟. 调控 PD-1/PD-L1 表达影响肝癌进展的分子机制研究进展 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32 (11): 1049-1053. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-0264. 2022. 011. 025.
- [17] 张蓝方, 张明娟, 许进秀, 等. PD-1/PD-L1 通路、Th17 和 Tregs 细胞在肿瘤免疫中的作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31 (18): 3519-3523. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-4992. 2023. 18. 035.
- [18] Wu Q, Pan C, Zhou Y, et al. Targeting neuropilin-1 abolishes anti-PD-1-upregulated regulatory T cells and synergizes with 4-1BB agonist for liver cancer treatment [J]. *Hepatology*, 2023, 78 (5): 1402-1417. DOI: 10. 1097/HEP. 0000000000000320.
- [19] Zheng B, Wang D, Qiu X, et al. Trajectory and functional analysis of PD-1 high CD4⁺ CD8⁺ T cells in hepatocellular carcinoma by single-cell cytometry and transcriptome sequencing [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7 (13): 2000224. DOI: 10. 1002/advs. 202000224.

(收稿日期: 2023-10-26)

(上接 307 页)

- [13] 李雪, 吴嘉荔, 马汉宁, 等. 不同评分对重症肺炎合并急性呼吸窘迫综合征预后模型的建立与评价 [J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32 (8): 1039-1045. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2023. 08. 006.
- [14] Zheng F, Pan Y, Yang Y, et al. Novel biomarkers for acute respiratory distress syndrome: genetics, epigenetics and transcriptomics [J]. *Biomark Med*, 2022, 16 (3): 217-231. DOI: 10. 2217/bmm-2021-0749.
- [15] 王艳琼, 董利利, 李敏, 等. miR-27a 调控 PI3K/AKT/mTOR 通路介导的自噬对肺炎链球菌诱导人肺泡上皮细胞损伤的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31 (11): 27-34. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7856. 2021. 11. 005.
- [16] 韩娜, 刘凡平, 田彦卿, 等. miRNA-27a 对实验性肺结核大鼠免疫功能调控作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2022, 48 (1): 104-110. DOI: 10. 13481/j. 1671-587X. 20220113.
- [17] Lv X, Zhang XY, Zhang Q, et al. lncRNA NEAT1 aggravates sepsis-induced lung injury by regulating the miR-27a/PTEN axis [J]. *Lab Invest*, 2021, 101 (10): 1371-1381. DOI: 10. 1038/s41374-021-00620-7.
- [18] Ju M, Liu B, He H, et al. MicroRNA-27a alleviates LPS-induced acute lung injury in mice via inhibiting inflammation and apoptosis through modulating TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17 (16): 2001-2018. DOI: 10. 1080/15384101. 2018. 1509635.
- [19] Orea-Soufi A, Paik J, Braganca J, et al. FOXO transcription factors as therapeutic targets in human diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43 (12): 1070-1084. DOI: 10. 1016/j. tips. 2022. 09. 010.
- [20] Chen D, Chen C, Xiao X, et al. TNF- α induces neutrophil apoptosis delay and promotes intestinal ischemia-reperfusion-induced lung injury through activating JNK/FoxO3a pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8302831. DOI: 10. 1155/2021/8302831.
- [21] Zhou L, Li P, Zhang M, et al. Carbon black nanoparticles induce pulmonary fibrosis through NLRP3 inflammasome pathway modulated by miR-96 targeted FOXO3a [J]. *Chemosphere*, 2020, 241: 125075. DOI: 10. 1016/j. chemosphere. 2019. 125075.
- [22] 吴凡, 李泽庚, 董昌武, 等. 芪白平肺胶囊通过调节 SIRT1/FoxO3a 通路改善 COPD 气虚痰瘀证大鼠炎症及氧化应激状态 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35 (2): 115-120. DOI: 10. 13423/j. cnki. cjmi. 008771.
- [23] He Q, Yin J, Zou B, et al. WIN55212-2 alleviates acute lung injury by inhibiting macrophage glycolysis through the miR-29b-3p/FOXO3/PFKFB3 axis [J]. *Mol Immunol*, 2022, 149: 119-128. DOI: 10. 1016/j. molimm. 2022. 06. 005.
- [24] Liu JH, Cao L, Zhang CH, et al. Dihydroquercetin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through modulating FOXO3-mediated NF- κ B signaling via miR-132-3p [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 10 (64): 101934. DOI: 10. 1016/j. pupt. 2020. 101934.
- [25] 蒋薇, 姚松, 黄兰. FoxO3 调控线粒体功能的研究进展 [J]. 中国现代医生, 2023, 61 (21): 100-103. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-9701. 2023. 21. 023.
- [26] Song L, Zhou F, Cheng L, et al. MicroRNA-34a suppresses autophagy in alveolar type II epithelial cells in acute lung injury by inhibiting FoxO3 expression [J]. *Inflammation*, 2017, 40 (3): 927-936. DOI: 10. 1007/s10753-017-0537-1.
- [27] Shang J, Wang L, Tan L, et al. MiR-27a-3p overexpression mitigates inflammation and apoptosis of lipopolysaccharides-induced alveolar epithelial cells by targeting FOXO3 and suppressing the activation of NAPDH/ROS [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533 (4): 723-731. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2020. 07. 126.

(收稿日期: 2023-11-17)