

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.003

肿瘤防治专题

PD-1 抗体联合胸腺肽 $\alpha 1$ 、肝动脉灌注化疗治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓的疗效观察

陈午盛, 贾志强, 马立伟, 刘琼, 段玉松



基金项目: 2022 年度河北省医学科学研究课题计划项目(20221687)

作者单位: 050021 石家庄市第五医院介入医学科

通信作者: 陈午盛, E-mail: ew76c7@163.com

【摘要】目的 探究程序性死亡蛋白-1(PD-1)抗体联合胸腺肽 $\alpha 1$ 、肝动脉灌注化疗(HAIC)治疗原发性肝癌合并门静脉癌栓(PVTT)的疗效。**方法** 选择2021年8月—2022年8月石家庄市第五医院介入医学科治疗的原发性肝癌合并PVTT患者50例,以随机数字表法分为PD-1组($n=25$)和对照组($n=25$)。对照组给予胸腺肽 $\alpha 1$ 与HAIC治疗,PD-1组给予PD-1抗体联合胸腺肽 $\alpha 1$ 、HAIC治疗。比较2组患者客观缓解率、肝功能指标、血清肿瘤标志物、免疫功能指标。**结果** PD-1组的客观缓解率高于对照组(48.00% vs. 20.00%, $\chi^2/P=4.367/0.037$)。治疗6周、12周后,2组Alb均升高,TBil、ALT均降低,且治疗12周后PD-1组升高/降低幅度显著大于对照组($t/P=2.897/0.006, 3.424/<0.001, 2.658/<0.001$);2组患者甲胎蛋白(AFP)、胰岛素样生长因子结合蛋白-2(IGFBP-2)均降低,且治疗12周后PD-1组低于对照组($t/P=3.934/<0.001, 5.992/<0.001$);2组患者CD8⁺均降低,CD4⁺/CD8⁺均升高,且治疗12周后PD-1组降低/升高幅度大于对照组($t/P=3.110/<0.001, 2.414/0.020$)。**结论** PD-1抗体联合胸腺肽 $\alpha 1$ 、HAIC治疗能够改善原发性肝癌合并PVTT患者的肝功能和免疫功能,降低血清肿瘤标志物水平,延缓肿瘤进展,疗效显著。

【关键词】 原发性肝癌;门静脉癌栓;程序性死亡蛋白-1抗体;胸腺肽 $\alpha 1$;肝动脉灌注化疗;疗效**【中图分类号】** R735.7**【文献标识码】** A

Observation on the therapeutic effect of PD-1 antibody combined with thymosin $\alpha 1$ and HAIC in treating primary liver cancer with portal vein thrombosis Chen Wusheng, Jia Zhiqiang, Ma Liwei, Liu Qiong, Duan Yusong. Department of Interventional Medicine, Shijiazhuang Fifth Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050021, China

Funding program: 2022 Hebei Medical Science Research Project (20221687)

Corresponding author: Chen Wusheng, E-mail: ew76c7@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of programmed death-1 (PD-1) antibody combined with thymosin $\alpha 1$ and hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) in treating primary liver cancer with portal vein tumor thrombosis (PVTT). **Methods** Fifty patients with primary liver cancer complicated with portal vein thrombosis admitted for treatment from August 2021 to August 2022 were randomly separated into an PD-1 group ($n=25$) and a control group ($n=25$) using a random number table method. The control group was treated with thymosin $\alpha 1$ and HAIC, while the PD-1 group was treated with PD-1 antibody combined with thymosin $\alpha 1$ and HAIC. The objective response rate, liver function indicators, serum tumor markers, and immune function indicators were compared between the two groups. **Results** The objective response rate of PD-1 group was higher than that of control group (48.00% vs. 20.00%, $\chi^2/P=4.367/0.037$). After 6 and 12 weeks of treatment, both groups showed an increase in albumin (Alb) level, and PD-1 group was higher than that in control group after 12 weeks of treatment. Both groups showed a decrease in total bilirubin (TBil) and alanine aminotransferase (ALT), and PD-1 group was lower than those in control group after 12 weeks of treatment ($t/P=2.897/0.006, 3.424/<0.001, 2.658/<0.001$). After 6 and 12 weeks of treatment, both groups showed a decrease in alpha fetoprotein (AFP) and insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-2), and the PD-1 group was lower than those in control group after 12 weeks of treatment ($t/P=3.934/<0.001, 5.992/<0.001$). After 6 and 12 weeks of treatment, both groups showed a decrease in CD8⁺, and PD-1 group was lower than the control group after 12 weeks of treatment. CD4⁺/CD8⁺ increased in both groups, and PD-1 group was higher than the control group after 12 weeks of treatment ($t/P=3.110/<0.001, 2.414/0.020$). **Conclusion** PD-1 antibody combined with thymosin $\alpha 1$ and HAIC therapy can improve liver and immune functions, reduce AFP level,

delay tumor progression, and have great therapeutic effects in patients with primary liver cancer complicated with PVTT.

【Key words】 Primary liver cancer; Portal vein tumor thrombus; PD-1 antibody; Thymosin α 1; Hepatic arterial perfusion chemotherapy; Therapeutic effect

原发性肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤,大多数原发性肝癌患者诊断为中晚期,诊断时门静脉主干或分支有肿瘤血栓^[1]。门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)会诱导癌细胞转移到肝脏,导致食管静脉曲张出血和门静脉高压症,从而增加治疗难度。肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)是将抗癌药物直接输注到肝动脉中,增加肝内药物浓度并降低了全身毒性^[2]。胸腺肽 α 1 可增强免疫功能、增加对疫苗的反应以及降低化疗诱导的毒性^[3]。程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)抗体是癌症治疗中最常用的免疫检查点抑制剂,能够有效激活抗肿瘤免疫应答^[4]。本研究旨在评估三者联合治疗原发性肝癌合并 PVTT 患者的疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2021 年 8 月—2022 年 8 月石家庄市第五医院介入医学科治疗的原发性肝癌合并 PVTT 患者 50 例,按随机数字表法分为对照组($n = 25$)和 PD-1 组($n = 25$)。2 组患者临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(20210627),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经临床或病理结果确诊为原发性肝癌的患者^[5];②CT/MR 证实肝内 PVTT 形成^[6],有代偿性侧支循环形成的患者;③ ≥ 18 岁;④肝功能 Child-Pugh 分级 A/B 级;⑤ ECOG PS 评分 0~1 分。(2)排除标准:①严重的心脑血管疾病及凝血功能障碍的患者;②有肝移植或其他恶性肿瘤病史的患者;③CT/MR 显示有明显的肝动静脉瘘的患者;④确诊为胆管细胞癌、混合细胞癌的患者;⑤入组前有全身治疗史的患者;⑥临床资料不完整。

1.3 治疗方法 对照组:①HAIC 的化疗方案:以奥沙利铂为基础的 FOLFOX 方案(FOLFOX-HAIC)。奥沙利铂(100 ml/支,四川美大康佳乐药业有限公司)85 mg/m² 或 130 mg/m² 肝动脉灌注 2~3 h,亚叶酸钙(50 mg/支,广东岭南制药有限公司)400 mg/m² 或左亚叶酸钙(25 mg/支,广东岭南制药有限公司)200 mg/m² 肝动脉灌注 1~2 h,5-氟尿嘧啶(10 ml/支,沈阳药大雷允上药业有限责任公司)400 mg/m² 动脉团注后再以 2 400 mg/m² 持续动脉灌注 23 h 或

表 1 对照组与 PD-1 组原发性肝癌合并 PVTT 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the control group and the PD-1 group of primary liver cancer patients with PVTT

资料		对照组 ($n = 25$)	PD-1 组 ($n = 25$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	12(48.0)	14(56.0)	0.321	0.571
	女	13(52.0)	11(44.0)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		49.24 \pm 4.92	49.52 \pm 5.15	0.197	0.845
Child-Pugh 分级 [例(%)]	A 级	16(64.0)	18(72.0)	0.368	0.544
	B 级	9(36.0)	7(28.0)		
肿瘤直径($\bar{x} \pm s$, cm)		6.39 \pm 1.26	6.25 \pm 1.32	0.384	0.703
门静脉癌栓分型 [例(%)]	II 型	14(56.0)	16(64.0)	0.333	0.564
	III 型	11(44.0)	9(36.0)		
基础疾病 [例(%)]	乙肝	16(64.0)	14(56.0)	0.933	0.817
	丙肝	3(12.0)	7(28.0)		
	酒精性肝炎 其他	4(16.0) 2(8.0)	3(12.0) 1(4.0)		
家族史[例(%)]		0	2(8.0)	0.521	0.470
饮酒史[例(%)]		12(48.0)	15(60.0)	0.801	0.371
吸烟史[例(%)]		8(32.0)	11(44.0)	0.764	0.382
高血压[例(%)]		6(24.0)	3(12.0)	0.542	0.462
糖尿病[例(%)]		10(40.0)	12(48.0)	0.325	0.569

46 h,每 3 周重复 1 次,共进行 4 次。②胸腺肽 α 1 (1.6 mg/瓶,成都地奥九泓制药厂)以注射用水 1 ml 溶解后立即皮下注射,每次 1.6 mg,每日 1 次,共 12 周。PD-1 组:在对照组的基础上加用 PD-1 抗体。每个疗程的第 1 天静脉滴注特瑞普利单抗注射液(100 mg/瓶,上海君实生物医药科技股份有限公司),3 周为 1 个疗程,共 4 个疗程。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 肝功能指标检测:分别于治疗前及治疗 6 周、12 周后采集患者空腹肘静脉血 5 ml,离心留取上层血清,采用美国贝克曼 AU680 全自动生化分析仪检测白蛋白(albumin, Alb)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)。

1.4.2 血清肿瘤标志物检测:分别于治疗前及治疗 6 周、12 周后取上述血清,采用电化学发光法检测甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP),试剂盒(货号:FY-EH8899)购自武汉菲越生物科技有限公司;采用 ELISA 法检测胰岛素样生长因子结合蛋白-2(insulin-like growth factor binding protein-2, IGFBP-2),试剂盒(货号:ALD18810)购自上海艾连达生物科技有限公司。

1.4.3 免疫功能指标检测:分别于治疗前及治疗 6 周、12 周后采集患者空腹肘静脉血 5 ml,采用美国碧迪 FACS Calibur 流式细胞仪检测 CD8⁺ 细胞数,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值。

1.5 临床疗效判定标准^[7] 治疗 12 周后评估 2 组临床疗效。(1)完全缓解(complete remission, CR):肿瘤结节基本消失,维持时间超过 1 个月;(2)部分缓解(partial response, PR):每个肿瘤病灶最大 2 个垂直直径之积总和减少 50% 以上,维持时间超过 1 个月;(3)疾病稳定(stable disease, SD):各病灶最大 2 个垂直直径之积总和减少低于 50%,增大小于 25%,维持时间超过 1 个月;(4)疾病进展(progressive disease, PD):出现新的病灶和癌性胸腹水。客观缓解率(ORR) = (PR + CR)/总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件统计分析数据。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,2 组比较行独立样本 *t* 检验,多个时间点比较采用重复测量方差分析;计数资料以频数或率(%)表示,比较行 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床疗效比较 治疗 12 周后,PD-1 组的 ORR 为 48.00%,高于对照组的 20.00%,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.367, P = 0.037$),见表 2。

2.2 2 组治疗前后血清肝功能指标比较 治疗前,2 组肝功能指标比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 6 周、12 周后,2 组血清 Alb 均升高,TBil、ALT 均降低,且 PD-1 组升高/降低幅度大于对照组(*P* < 0.05),见表 3。

2.3 2 组治疗前后血清肿瘤标志物比较 治疗前,2 组血清 AFP、IGFBP-2 比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 6 周、12 周后,2 组 AFP、IGFBP-2 均降低,且 PD-1 组低于对照组(*P* < 0.01),见表 4。

2.4 2 组治疗前后免疫功能比较 治疗前,2 组 CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。治疗 6 周、12 周后,2 组患者 CD8⁺ 均降低,CD4⁺/CD8⁺ 均升高,且 PD-1 组降低/升高幅度大于对

照组(*P* < 0.05),见表 5。

表 3 对照组与 PD-1 组原发性肝癌合并 PVTT 患者治疗前后血清肝功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of liver function indicators before and after treatment between the control group and the PD-1 group in patients with primary liver cancer complicated with PVTT

组别	时间	Alb (g/L)	TBil (μmol/L)	ALT (U/L)
对照组 (n=25)	治疗前	42.65 ± 5.57	52.11 ± 5.89	81.52 ± 7.16
	治疗 6 周	44.93 ± 4.11 ^a	43.62 ± 5.44 ^a	63.27 ± 6.46 ^a
	治疗 12 周	48.56 ± 5.29 ^{ab}	37.51 ± 4.95 ^{ab}	56.43 ± 5.88 ^{ab}
PD-1 组 (n=25)	治疗前	43.16 ± 5.15	52.41 ± 6.12	79.54 ± 6.92
	治疗 6 周	47.51 ± 3.74 ^a	38.48 ± 5.65 ^a	58.62 ± 6.25 ^a
	治疗 12 周	52.85 ± 5.18 ^{ab}	32.85 ± 4.67 ^{ab}	52.20 ± 5.36 ^{ab}
F/P 对照组内值		8.778/ <0.001	45.413/ <0.001	98.901/ <0.001
F/P PD-1 组内值		26.234/ <0.001	83.392/ <0.001	132.516/ <0.001
t/P 疗后 12 周组间值		2.897/ 0.006	3.424/ <0.001	2.658/ <0.001

注:与治疗前比较,^a*P* < 0.05;与治疗 6 周比较,^b*P* < 0.05。

表 4 对照组与 PD-1 组原发性肝癌合并 PVTT 患者治疗前后血清肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.4 Comparison of serum tumor markers before and after treatment in patients with primary liver cancer complicated with PVTT between the control group and PD-1 group

组别	时间	AFP	IGFBP-2
对照组 (n=25)	治疗前	28.57 ± 3.36	9.45 ± 1.20
	治疗 6 周	23.58 ± 3.61 ^a	8.13 ± 1.16 ^a
	治疗 12 周	18.53 ± 3.65 ^{ab}	7.10 ± 1.11 ^{ab}
PD-1 组 (n=25)	治疗前	28.39 ± 3.65	9.52 ± 1.23
	治疗 6 周	21.08 ± 3.18 ^a	7.09 ± 1.03 ^a
	治疗 12 周	14.69 ± 3.24 ^{ab}	5.54 ± 0.68 ^{ab}
F/P 对照组内值		50.208/ <0.001	25.904/ <0.001
F/P PD-1 组内值		103.867/ <0.001	99.416/ <0.001
t/P 疗后 12 周组间值		3.934/ <0.001	5.992/ <0.001

注:与治疗前比较,^a*P* < 0.05;与治疗 6 周比较,^b*P* < 0.05。

3 讨论

既往观点认为,存在 PVTT 表明原发性肝癌患者预后非常差。然而,最新的临床研究表明,对一些不太严重的 PVTT 患者行肝脏切除术有很好的预后。此外,

表 2 对照组与 PD-1 组原发性肝癌合并 PVTT 患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of objective response rates between the control group and the PD-1 group in patients with primary liver cancer complicated with PVTT

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR (%)
对照组	25	1(4.00)	4(16.00)	10(40.00)	10(40.00)	20.00
PD-1 组	25	3(12.00)	9(36.00)	8(32.00)	5(20.00)	48.00

表 5 对照组与 PD-1 组原发性肝癌合并 PVTT 患者治疗前后免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of immune function between the control group and the PD-1 group of patients with primary liver cancer complicated with PVTT before and after treatment

组别	时间	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组 (n=25)	治疗前	28.43 ± 3.26	1.10 ± 0.20
	治疗 6 周	25.26 ± 2.61 ^a	1.26 ± 0.19 ^a
	治疗 12 周	23.43 ± 2.51 ^{ab}	1.42 ± 0.20 ^{ab}
PD-1 组 (n=25)	治疗前	28.62 ± 3.15	1.11 ± 0.18
	治疗 6 周	23.68 ± 2.54 ^a	1.47 ± 0.22 ^a
	治疗 12 周	21.16 ± 2.65 ^{ab}	1.56 ± 0.21 ^{ab}
F/P 对照组内值		20.218/ <0.001	16.537/ <0.001
F/P PD-1 组内值		46.164/ <0.001	34.047/ <0.001
t/P 疗后 12 周组间值		3.110/ <0.001	2.414/ 0.020

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与治疗 6 周比较,^bP<0.05。

一些额外的治疗选择,如介入治疗和全身药物,可以提高严重 PVTT 患者的总生存率。近年来,随着手术技术、局部治疗、放射治疗、分子靶向治疗、免疫治疗等方面的进步,通过这些治疗方式的联合,原发性肝癌合并 PVTT 患者的预后有了明显改善^[8]。在缺乏既定指南的情况下,治疗方案的选取对于原发性肝癌合并 PVTT 具有积极意义。

HAIC 是一种经动脉疗法,可以直接将大剂量抗癌药物输送到检测到的肝癌病灶或未检测到的微转移灶,同时降低全身药物浓度以最大限度地减少毒性^[9]。有研究发现,肝动脉化疗栓塞术在提高肝癌患者生存率方面效果不明显,且显著增加了严重不良事件(如肝功能储备恶化、栓塞后综合征)的风险^[10]。再者,由于肝外侧支动脉丰富,对大的肝癌进行完全栓塞往往很困难。因此,HAIC 在肿瘤中提供持续的局部高浓度化疗药物而不栓塞,可能是一种很有希望的治疗大肝癌患者的方法。在癌症患者中使用胸腺肽的基本原理是增强免疫能力,有 2 个目标:更有效地对抗肿瘤和预防机会性感染;可以抵消与常规化疗和放疗相关的免疫抑制不良反应^[11]。胸腺肽 α1 是一种天然存在的胸腺肽,其生理水平对于维持正常体内平衡至关重要。因此,给予外源性胸腺肽 α1 以恢复胸腺肽 α1 水平可能对患者有益。特瑞普利单抗是国产新型重组人抗 PD-1 单克隆抗体,是国内首个自主研发的 PD-1 抑制剂。临床试验表明,特瑞普利单抗可作为肝癌的辅助治疗^[12]。贾浪等^[13]研究发现,HAIC 联合 PD-1 抗体、仑伐替尼治疗晚期肝癌合并 PVTT 患者能够延长患者的生存时间,且安全性较好。本研究表明,PD-1 组的客观缓解率高于对照组,表明 PD-1 抗体联合胸腺肽 α1、HAIC 提高了化疗

药物治疗效果,起到抑制疾病进展、抗肿瘤的作用。分析原因可能由于胸腺肽 α1 还可促进血管内皮细胞的生长,而肝细胞是一种特殊的腺上皮细胞,因此胸腺肽 α1 可促进肝细胞生长,减轻肝脏炎症反应和肝损伤^[14];PD-1 抗体通过阻断 PD-1/PD-L1 检查点恢复 T 细胞的正常免疫识别和攻击能力,使患者重获抗肿瘤的免疫功能^[15]。

PD-1 的主要功能是通过调节 T 细胞受体信号级联来抑制 T 细胞的活性。在肿瘤微环境中,PD-L1 与 PD-1 结合导致 T 细胞功能障碍,因此阻断 PD-L1 与 PD-1 的相互作用会恢复 T 细胞的活性^[16-17]。本研究表明,加用 PD-1 抗体后更有助于改善原发性肝癌合并 PVTT 患者的免疫功能,可能是由于 PD-1 抗体阻断 PD-L1/PD-1 的相互作用,从而重新激活 T 细胞介导的抗肿瘤反应。李有赞^[18]也发现,肝动脉灌注化疗后使用 PD-1 抗体更有助于改善肝癌(HCC)患者的免疫功能,与本研究结果相似。此外,AFP 可以刺激 HCC 细胞系的细胞增殖、细胞运动和侵袭性,并且有证据表明,通过阻断 AFP 可以实现癌细胞的凋亡^[19-20];IGFBP-2 在肝癌中表达显著升高,加速上皮-间质转化的进展,并促进了肿瘤细胞的转移潜力^[21]。本研究表明,治疗后,PD-1 组的 AFP、IGFBP-2 水平降低更为明显,提示 PD-1 抗体联合胸腺肽 α1、HAIC 治疗能够抑制癌细胞增殖、转移。胸腺肽 α1 作为免疫细胞激活剂,能促进淋巴细胞的有丝分裂,激活细胞表面的淋巴因子受体,有助于恢复机体免疫力,促进肝功能的恢复^[22]。治疗后,PD-1 组的改善效果优于对照组,表明 PD-1 抗体联合胸腺肽 α1、HAIC 治疗更有助于改善患者的肝功能,可能是由于持续灌注化疗后 PD-1 抗体与胸腺肽 α1 的免疫治疗发挥效应,减轻患者的肝脏损伤。

综上所述,PD-1 抗体联合胸腺肽 α1、HAIC 治疗能够改善原发性肝癌合并 PVTT 患者的肝功能和免疫功能,降低 AFP 水平,延缓肿瘤进展,疗效显著。但本研究为单中心样本研究,纳入病例数量较少,且研究时间较短,未评估患者的生存情况,后续需扩大研究范围、增大样本量以及延长研究时间,以验证本研究结果。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈午盛:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;贾志强:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;马立伟:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;刘琼:进行统计学分析;段玉松:课题设计,论文撰写

参考文献

- [1] 邱亮,郭庆良,段斌炜,等. 免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗 TACE 抵抗晚期原发性肝癌的效果及对血清 PDGF、VEGF 的影响[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(1): 54-59. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 010.
- [2] Long GB, Xiao CW, Zhao XY, et al. Effects of hepatic arterial infusion chemotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(26): e20745. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000020745.
- [3] Dominari A, Hathaway Iii D, Pandav K, et al. Thymosin alpha 1: A comprehensive review of the literature[J]. *World J Virol*, 2020, 9(5): 67-78. DOI: 10. 5501/wjv. v9. i5. 67.
- [4] Zhu Y, Chen M, Xu D, et al. The combination of PD-1 blockade with interferon- α has a synergistic effect on hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(6): 726-737. DOI: 10. 1038/s41423-022-00848-3.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020, 19(1): 1-20. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-9752. 2020. 01. 001.
- [6] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌合并门静脉癌栓多学科诊治中国专家共识(2018 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2019, 18(1): 8-15. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-9752. 2019. 01. 002.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines; Management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182-236. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2018. 03. 019.
- [8] Qiu G, Xie K, Jin Z, et al. The multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3): 148-154. DOI: 10. 5582/bst. 2021. 01173.
- [9] Kawabe N, Hashimoto S, Nakano T, et al. Transcatheter arterial infusion chemotherapy with cisplatin in combination with transcatheter arterial chemoembolization decreases intrahepatic distant recurrence of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *JGH Open*, 2021, 5(6): 705-711. DOI: 10. 1002/jgh3. 12573.
- [10] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: A randomized phase iii trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 150-160. DOI: 10. 1200/JCO. 21. 00608.
- [11] Costantini C, Bellet MM, Pariano M, et al. A reappraisal of thymosin Alpha1 in cancer therapy[J]. *Front Oncol*, 2019, 9(1): 873-883. DOI: 10. 3389/fonc. 2019. 00873.
- [12] Wang J, Li J, Tang G, et al. Clinical outcomes and influencing factors of PD-1/PD-L1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 279-286. DOI: 10. 3892/ol. 2021. 12540.
- [13] 贾浪,李有赞,朱世凯,等. 肝动脉灌注化疗联合 PD-1 抗体及仑伐替尼治疗晚期肝癌合并门静脉癌栓的临床研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(5): 163-167. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6170. 2022. 05. 046.
- [14] 崔丹桂,陈悠,于彤波. 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合阿帕替尼治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(10): 1200-1203. DOI: 10. 13455/j. cnki. ejcor. 2021. 10. 13.
- [15] 帕哈尔丁·白克热,阿不拉江·阿不都克力木,王海林,等. 超声引导下射频消融术治疗原发性肝癌的疗效及对患者免疫功能与预后的影响[J]. *疑难病杂志*, 2019, 18(6): 577-581. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 06. 009.
- [16] Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: Current researches in cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 727-742.
- [17] 董文亮,刘洪涛,初侃,等. 泛素偶联酶 E2C 在原发性肝癌中的表达及与临床病理参数和预后的关系[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(10): 994-998. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2020. 10. 006.
- [18] 李有赞. 肝动脉灌注化疗联合抗 PD-1 抗体及仑伐替尼治疗不可切除肝细胞肝癌临床研究[D]. 泸州:西南医科大学, 2022.
- [19] Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, et al. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(2): 216-229. DOI: 10. 3748/wjg. v28. i2. 216.
- [20] 陈颖,董卫国. 三结构域蛋白 21 在肝细胞癌发生发展中的作用研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(10): 1111-1115. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 10. 020.
- [21] Chen X, Zhang Y, Zhang P, et al. IGFBP2 drives epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma via activating the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Infect Agent Cancer*, 2023, 18(1): 73-84. DOI: 10. 1186/s13027-023-00543-6.
- [22] 段瑞芳,杨道坤,魏帅,等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 联合阿帕替尼对原发性肝癌 TACE 术后患者免疫功能及疗效的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(8): 79-84. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2020. 08. 015.

(收稿日期:2024-03-07)