

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 01. 010

肿瘤防治专题

# 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

邱亮, 郭庆良, 段斌炜, 赵晓飞, 丁兢

基金项目: 北京市科技计划课题( Z181100001718143)

作者单位: 100069 北京, 首都医科大学附属北京佑安医院普外中心

通信作者: 段斌炜, E-mail: bw\_duan317@aliyun.com

**【摘要】目的** 观察免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗经动脉化疗栓塞术(TACE)抵抗晚期原发性肝癌(PLC)的效果及对血清血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)的影响。**方法** 选取2019年1月—2022年1月首都医科大学附属北京佑安医院普外中心收治TACE抵抗晚期PLC患者104例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组、观察组,各52例。对照组采用仑伐替尼治疗,观察组采用免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗。比较2组疗效,治疗前、治疗3个月后肿瘤标志物水平[甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、 $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶(AFU)]、生活质量核心量表(QLQ-C30)评分、血管生成因子[PDGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、VEGF],以及不良反应发生率。**结果** 观察组疾病控制率高于对照组(75.00% vs. 55.77%,  $\chi^2/P=4.248/0.039$ )。与治疗前比较,治疗3个月后,2组血清AFP、CEA、AFU水平均降低,且观察组低于对照组( $t/P=5.399/ < 0.001, 6.030/ < 0.001, 3.086/0.003$ );2组QLQ-C30评分均降低,且观察组低于对照组( $t/P=3.060/0.003$ );2组血清PDGF、bFGF、VEGF水平均降低,且观察组低于对照组( $t/P=7.386/ < 0.001, 2.513/0.014, 4.796/0.003$ )。观察组腹泻、皮炎发生率高于对照组( $\chi^2/P=7.121/0.008, 6.310/0.012$ ),但均为轻度,经休息、对症处理后症状均得到缓解。**结论** 免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗TACE抵抗晚期PLC患者可降低血清PDGF、VEGF水平,提高肿瘤反应性,降低肿瘤标志物水平,提高生活质量,是一种安全有效的治疗方式。

**【关键词】** 原发性肝癌,晚期;经动脉化疗栓塞术抵抗;免疫检查点抑制剂;仑伐替尼;血小板衍生生长因子;血管内皮生长因子;治疗效果

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

**Effect of immunotherapy combined with ranvartinib on TACE resistance to advanced primary liver cancer and its influence on serum PDGF and VEGF** Di Liang, Guo Qingliang, Duan Binwei, Zhao Xiaofei, Ding Jing. General Surgery Center of Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Duan Binwei, E-mail: bw\_duan317@aliyun.com

Funding Program: Beijing Science and Technology Plan Project ( Z181100001718143)

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of immune checkpoint inhibitor combined with ranvartinib in the treatment of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) against advanced primary liver cancer (PLC) and its influence on serum platelet derived growth factor (PDGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Methods** From January 2019 to January 2022, 104 patients with PLC in advanced stage of TACE resistance who were admitted to the General Surgery Center of Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University were selected as the research objects. They were divided into control group and observation group according to the random number table, with 52 patients in each group. The control group was treated with ranvartinib, and the observation group was treated with immunosuppressant combined with ranvartinib. To compare the efficacy of the two groups, the levels of tumor markers [alpha fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA)  $\alpha$ -L-fucosidase (AFU)], the core quality of life scale (QLQ-C30) score, angiogenic factors [PDGF, basic fibroblast growth factor (bFGF), VEGF], and the incidence of adverse reactions. **Results** The disease control rate in the observation group was higher than that in the control group (75.00% vs 55.77%,  $\chi^2/P=4.248/0.039$ ). Compared with that before treatment, after 3 months of treatment, the levels of serum AFP, CEA and AFU in both groups decreased, and the levels in the observation group were lower than those in the control group ( $t/P=5.399/ < 0.001, 6.030/ < 0.001, 3.086/0.003$ ). The scores of QLQ-

C30 in both groups decreased, and those in the observation group were lower than those in the control group ( $t/P=3.060/0.003$ ). The levels of serum PDGF, bFGF and VEGF in the two groups were lower than those in the control group ( $t/P=7.386/<0.001, 2.513/0.014, 4.796/0.003$ ). The incidence of diarrhea and dermatitis in the observation group was higher than that in the control group ( $\chi^2/P=7.121/0.008, 6.310/0.012$ ), but all of them were mild. After rest and symptomatic treatment, the symptoms were alleviated. **Conclusion** The combination of immuncheckpoint inhibitor and ranvartinib in the treatment of TACE resistant patients with advanced PLC can reduce the levels of serum PDGF and VEGF, improve tumor reactivity, reduce the level of tumor markers, and improve the quality of life, which is a safe and effective treatment.

**【Key words】** Primary liver cancer, advanced stage; TACE resistance; Immune checkpoint inhibitors; Lenvatinib; Platelet derived growth factor; Vascular endothelial growth factor; Therapeutic effect

手术切除肿瘤病灶为早期原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 根治性手段, 但 PLC 发病隐匿、进展迅速, 多数患者确诊时已进展为中晚期, 错失手术机会<sup>[1-2]</sup>。经动脉化疗栓塞术 (TACE) 为中晚期 PLC 重要治疗方式, 但随 TACE 治疗次数增多治疗反应性下降, 导致 TACE 抵抗<sup>[3]</sup>。仑伐替尼属多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 在多种肿瘤治疗中表现出强大抗血管作用, 在 TACE 抵抗 PLC 患者的治疗中具有一定帮助<sup>[4]</sup>, 但长期服用易出现耐药<sup>[5]</sup>。程序性死亡受体 1 (PD-1)、程序性死亡配体 1 (PD-L1) 属免疫抑制性共刺激分子, 可促使肿瘤免疫逃逸, 参与肿瘤发生、发展<sup>[6]</sup>。特瑞普利单抗作为免疫检查点抑制剂, 可阻断 PD-1/PD-L1 通路, 破坏肿瘤免疫耐受性, 使机体免疫功能改善, 从而发挥抗肿瘤效果<sup>[7]</sup>。且有研究指出<sup>[8]</sup>, 抗血管生成靶向药物与免疫检查点抑制剂具有协同作用。推测两者联合应用于 TACE 抵抗 PLC 患者中或可发挥一定作用。基于此, 现观察免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼对 TACE 抵抗 PLC 患者的治疗效果, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月首都医科大学附属北京佑安医院普外中心收治 TACE 抵抗晚期 PLC 患者 104 例作为研究对象, 按照随机数字表法以 1:1 分为对照组、观察组, 各 52 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核通过 (20181218308), 患者及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均符合肝癌诊断标准<sup>[9]</sup>, 并经病理组织检查确诊; ②TACE 抵抗参照日本肝病协会肝细胞癌管理共识<sup>[10]</sup>, 即在连续  $\geq 2$  次 TACE 治疗后, 即使改变化疗药物或再次评估肿瘤供血动脉, 癌组织存活超过 50% 或新发病灶为 TACE 抵抗; ③临床分期为 IIIb ~ IV 期、Child-Pugh A 级或 B 级; ④依从性良好, 可有效配合治疗、检查; ⑤卡氏 (KPS) 评分  $>60$  分。(2) 排除标准: ①远处转移; ②合并重要器官功能障碍; ③血液、免疫系统疾病; ④存在大量腹

水; ⑤预计生存期  $<3$  个月; ⑥出血倾向、活动性内出血性疾病; ⑦合并严重感染; ⑧精神异常、认知功能障碍; ⑨伴其他恶性肿瘤; ⑩对本研究所用药物过敏。

表 1 对照组与观察组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between the control group and the observation group

项目	对照组 (n=52)	观察组 (n=52)	$t/\chi^2$ 值	P 值
性别(男/女)	32/20	30/22	0.160	0.689
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	56.94 $\pm$ 5.82	55.37 $\pm$ 6.21	1.330	0.186
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.13 $\pm$ 1.45	22.08 $\pm$ 1.39	0.180	0.858
肿瘤直径( $\bar{x} \pm s$ , cm)	7.68 $\pm$ 1.11	7.44 $\pm$ 1.24	1.040	0.301
Child-Pugh 分级				
A 级	22(42.31)	24(46.15)	0.156	0.693
[例(%)]				
B 级	30(57.69)	28(53.85)		
临床分期				
IIIb 期	29(55.77)	27(51.92)	0.155	0.695
[例(%)]				
IV 期	23(44.23)	25(48.08)		
病因				
乙型肝炎	33(63.46)	31(59.61)	0.165	0.921
[例(%)]				
丙型肝炎	11(21.15)	12(23.08)		
其他	8(15.39)	9(17.31)		
家族遗传史 [例(%)]	18(34.62)	14(26.92)	0.722	0.395
合并症				
糖尿病	10(19.23)	12(23.08)	0.231	0.631
[例(%)]				
高血压	26(50.00)	23(44.23)	0.347	0.556
冠心病	14(26.92)	11(21.15)	0.474	0.491

1.3 治疗方法 对照组采用仑伐替尼 (Eisai Europe Ltd./Eisai Europe Limited) 口服, 体质量  $<60$  kg 时 8 mg/次, 每天 1 次, 体质量  $\geq 60$  kg 时 16 mg/次, 每天 1 次, 服用至无法耐受或疾病进展。观察组在对照组治疗基础上联合特瑞普利单抗 (苏州众合生物医药科技有限公司/上海君实生物医药科技股份有限公司) 治疗, 特瑞普利单抗 3 mg/kg 静脉滴注, 每 3 周 1 次, 治疗至无法耐受或疾病进展。2 组均治疗 3 个月。

## 1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清肿瘤标志物检测: 于治疗前、治疗 3 个月翌日晨起空腹肘静脉血 4 ml, 离心留取血清, 以酶联免疫吸附法测定甲胎蛋白 (AFP), 以电化学发光法测定癌胚抗原 (CEA), 以酶速率法测定  $\alpha$ -L-岩藻糖苷酶 (AFU), 试剂盒均购自上海美轩生物公司。

1.4.2 生存质量评分: 于治疗前、治疗 3 个月后, 以生活质量核心量表( QLQ-C30) 评估, 量表包括 30 个条目, 包括功能领域( 角色功能、躯体功能、认知功能、情绪功能、社会功能)、症状领域( 疲劳、疼痛、恶心呕吐)、1 个总体健康状况/生活质量领域、6 个单一条目, 分值 30 ~ 126 分, 得分越低, 生活质量越好。

1.4.3 血清血管生成因子检测: 于治疗前、治疗 3 个月后取空腹肘静脉血 5 ml, 离心取上层血清, 以酶联免疫吸附法测定血小板衍生生长因子( PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子( bFGF)、血管内皮生长因子( VEGF), 严格按照试剂盒说明书操作, 试剂盒均购自上海酶联生物公司。

1.4.4 不良反应观察: 以 CTCAE4.0 版不良反应评价标准进行评估<sup>[11]</sup>, 1 级不良反应指轻微不良反应, 一般无症状, 无需干预治疗; 2 级不良反应指中等程度不良反应, 一般有症状, 需进行药物或其他干预治疗, 不损害日常生活; 3 级不良反应指较严重不良反应, 可能导致不良后果, 症状一般较为复杂, 需积极干预治疗; 4 级不良反应指对生命可能有潜在威胁, 可能致残; 5 级不良反应指死亡。

1.5 疗效评估标准 治疗 3 个月后评估疗效, 以“实体瘤疗效评价标准简介”评估<sup>[12]</sup>。完全缓解( CR): 肿瘤病灶内动脉增强消失或完全失活; 部分缓解( PR): 肿瘤存活残癌组织减少 ≥ 30%; 疾病进展( PD): 肿瘤存活残癌组织增大 ≥ 20% 或出现新病灶; 稳定( SD) 介于 PR、PD 之间。疾病控制率 = ( CR + PR + SD) / 总例数 × 100%。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。计数资料以频数或率( %) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 等级资料采用秩和检验; 正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 组内比较采用配对  $t$  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 观察组疾病控制率为 75.00%, 高于对照组的 55.77%, 差异有统计学意义(  $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 对照组与观察组患者临床疗效比较 [例( %)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the control group and the observation group

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病控制率( %)
对照组	52	1(1.92)	14(26.92)	14(26.92)	23(44.23)	55.77
观察组	52	6(11.54)	16(30.77)	17(32.69)	13(25.00)	75.00
$U\chi^2$ 值			$U = 2.094$			$\chi^2 = 4.248$
$P$ 值			0.036			0.039

2.2 2 组治疗前后血清肿瘤标志物比较 治疗前 2 组血清 AFP、CEA、AFU 水平比较, 差异无统计学意义(  $P > 0.05$ ); 治疗 3 个月后 2 组血清 AFP、CEA、AFU 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组(  $P < 0.01$ ), 见表 3。

表 3 对照组与观察组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 (  $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of serum tumor marker levels between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	AFP( $\mu\text{g/L}$ )	CEA( $\mu\text{g/L}$ )	AFU( U/L)
对照组 ( $n = 52$ )	治疗前	318.65 ± 31.09	18.56 ± 3.29	84.98 ± 9.68
	治疗 3 个月	224.39 ± 18.05	13.94 ± 2.47	58.91 ± 7.21
观察组 ( $n = 52$ )	治疗前	321.02 ± 27.11	19.28 ± 3.61	86.23 ± 8.42
	治疗 3 个月	206.97 ± 14.68	11.24 ± 2.08	54.91 ± 5.95
$t/P$ 对照组内值		18.907/ <0.001	8.098/ <0.001	15.575/ <0.001
$t/P$ 观察组内值		22.677/ <0.001	13.916/ <0.001	21.906/ <0.001
$t/P$ 治疗后组间值		5.399/ <0.001	6.030/ <0.001	3.086/ 0.003

2.3 2 组治疗前后生存质量评分比较 治疗前 2 组 QLQ-C30 评分比较, 差异无统计学意义(  $P > 0.05$ ); 治疗 3 个月后 2 组 QLQ-C30 评分均较治疗前降低, 且观察组低于对照组(  $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 4 对照组与观察组患者治疗前后生活质量评分比较 (  $\bar{x} \pm s$ , 分)

Tab. 4 Comparison of quality of life scores of patients in the control group and the observation group before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗 3 个月后	$t$ 值	$P$ 值
对照组	52	96.95 ± 7.89	69.64 ± 6.26	19.553	<0.001
观察组	52	98.08 ± 8.11	66.14 ± 5.37	23.679	<0.001
$t$ 值		0.720	3.060		
$P$ 值		0.473	0.003		

2.4 2 组治疗前后血清血管生成因子比较 治疗前 2 组血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平比较, 差异无统计学意义(  $P > 0.05$ ); 治疗 3 个月后 2 组血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平均较治疗前降低, 且观察组低于对照组(  $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ), 见表 5。

2.5 2 组不良反应发生率比较 2 组腹痛、恶心呕吐、发热、皮肤瘙痒、手足反应、肝功能受损、食欲减退、肌肉痛等不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义(  $P > 0.05$ ); 观察组腹泻、皮炎总发生率高于对照组(  $\chi^2/P = 7.121/0.008, 6.310/0.002$ ), 上述不良反应均为轻度, 经休息、对症处理后症状均缓解, 见表 6。

表 5 对照组与观察组患者治疗前后血清血管生成因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 5 Comparison of serum angiogenic factors between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	PDGF(μg/L)	bFGF(ng/L)	VEGF(ng/L)
对照组 (n=52)	治疗前	2.02 ± 0.53	169.81 ± 23.29	465.87 ± 49.75
	治疗 3 个月	1.59 ± 0.33	136.58 ± 21.45	425.62 ± 40.58
观察组 (n=52)	治疗前	2.16 ± 0.45	173.46 ± 28.77	472.62 ± 41.68
	治疗 3 个月	1.14 ± 0.29	126.58 ± 19.06	389.57 ± 35.94
t/P 对照组内值		4.967/ <0.001	7.568/ <0.001	4.692/ <0.001
t/P 观察组内值		13.739/ <0.001	9.796/ <0.001	10.882/ <0.001
t/P 治疗后组间值		7.386/ <0.001	2.513/ 0.014	4.796/ 0.003

### 3 讨论

TACE 为不可切除 PLC 常用治疗方式,可有效控制肿瘤进展,延长患者生存时间。随着 TACE 广泛应用,其表现出来的问题包括:(1)多次采用 TACE 后,多数患者对多种化疗药物一般不再敏感,肿瘤会出现迅速进展;(2)栓塞造成的肿瘤病灶缺血、缺氧反应导致后期肿瘤治疗难度更大。以上情况临床上称为 TACE 抵抗。对于 TACE 抵抗患者,再反复进行 TACE 治疗不仅无法提升治疗效果,反而会加大肝脏负担,使肝功能衰竭风险增加。因此,及时采取系统治疗,有助于改善 TACE 抵抗 PLC 患者预后。但目前仍缺乏 TACE 抵抗 PLC 患者的有效治疗方式。

研究指出,TACE 治疗后肿瘤残留活性组织及微血管生成是导致晚期 PLC 患者转移、复发的重要原因,血管内皮生长因子在微血管形成中具有重要作用,其不仅能促使血管新生,还可抑制树突状细胞成熟、激活免疫抑制细胞发挥免疫抑制作用<sup>[13]</sup>。因此抗血管治疗在 TACE 抵抗 PLC 的治疗中具有重要意义。仑伐替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,作为分子靶

向药物,可通过抑制苏氨酸/丝氨酸激酶、受体酪氨酸激酶,从而抑制血管新生,发挥抗肿瘤效果,在 TACE 抵抗 PLC 患者的治疗中具有一定作用<sup>[14]</sup>。但在临床应用中发现,采用仑伐替尼治疗后通常在 6 个月内就发生获得性耐药。这是由于在使用仑伐替尼后,多数肿瘤细胞死亡,但肿瘤干细胞仍存在,长时间在仑伐替尼暴露下,肿瘤干细胞产生大量耐药异质细胞,从而为肿瘤复发、转移提供可能;同时未被消灭的肿瘤细胞也能激活 JAK-STAT、PI3K/Akt 等通路,促使肿瘤细胞出现耐药性;此外 PLC 属于高度血管化肿瘤,仑伐替尼持续使用导致肿瘤血管萎缩,肿瘤组织处于缺氧、缺血状态,从而诱导缺氧诱导因子产生,参与肿瘤血管生成、免疫逃逸及侵袭转移<sup>[15]</sup>。随着医疗水平的发展,晚期恶性肿瘤的治疗从化疗、靶向治疗逐渐迈入免疫治疗时代。研究指出,PD-1/PD-L1 为负性共刺激分子,可阻断 T 细胞与树突细胞接触,导致 T 细胞无法被激活,肿瘤出现免疫逃逸。因此,以 PD-1/PD-L1 为靶点的免疫治疗方式逐渐被临床关注并重视,成为近年来肿瘤疾病研究热点<sup>[16]</sup>。特瑞普利单抗属于 PD-1/PD-L1 抑制剂,能与 T 淋巴细胞表面 PD-1 特异性结合,影响 PD-1/PD-L1 通路,从而解除肿瘤免疫抑制状态,利用自身免疫系统消灭肿瘤组织,达到抗肿瘤作用。一项研究指出<sup>[17]</sup>,特瑞普利单抗在多种晚期恶性肿瘤的治疗中均有一定帮助,且毒性耐受、安全性高。同时 He 等<sup>[18]</sup>指出,在仑伐替尼的基础上联用特瑞普利单抗治疗晚期 PLC 效果显著,能提高生存时间。由此推测特瑞普利单抗联合仑伐替尼在 TACE 抵抗晚期 PLC 患者中同样能发挥作用。基于此,本研究对 TACE 抵抗晚期 PLC 患者采用特瑞普利单抗联合仑伐替尼治疗发现疾病控制率增加,生活质量提升。分析相关机制在于特瑞普利单抗通过影响 PD-1/PD-L1 通

表 6 对照组与观察组患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of adverse reaction rate between control group and observation group

指标	对照组 (n=52)			观察组 (n=52)			χ <sup>2</sup> 值	P 值
	1~2 级	3~4 级	总发生率 (%)	1~2 级	3~4 级	总发生率 (%)		
腹痛	2(3.85)	0	3.85	4(7.69)	0	7.69	0.177	0.400
恶心呕吐	6(11.54)	0	11.54	9(17.31)	1(1.92)	19.23	1.182	0.277
发热	4(7.69)	1(1.92)	9.62	5(9.62)	2(3.85)	13.46	0.377	0.539
皮肤瘙痒	6(11.54)	1(1.92)	13.46	8(15.38)	0	15.38	0.078	0.780
手足反应	3(5.77)	0	5.77	5(9.62)	0	9.62	0.135	0.713
腹泻	2(3.85)	0	3.85	10(19.23)	1(1.92)	21.15	7.121	0.008
皮炎	3(5.77)	0	5.77	12(23.08)	0	23.08	6.310	0.012
肝功能受损	6(11.54)	1(1.92)	13.46	9(17.31)	1(1.92)	19.23	0.633	0.426
食欲减退	14(26.92)	2(3.85)	30.77	15(28.85)	4(7.69)	36.54	0.388	0.534
肌肉痛	0	0	0	2(3.85)	0	3.85	0.495	0.248

路,使免疫细胞功能修复,增加机体对肿瘤的免疫应答,从而消灭肿瘤细胞;而仑伐替尼通过抑制肿瘤组织内血管新生,减少肿瘤细胞血供,使肿瘤内部微环境改善,从而发挥抗肿瘤作用;同时仑伐替尼还可通过重塑血管,使血管正常化,有助于 T 淋巴细胞浸润,从而改善肿瘤微环境免疫抑制状态,进一步提升免疫治疗效果<sup>[19]</sup>。二者从不同机制发挥抗肿瘤作用,联合应用可发挥协同效应,从而提升疗效。此外治疗期间观察组除腹泻、皮炎等发生率高于对照组,其余不良反应发生比较均无明显差异,且以上不良反应均为轻度,经休息、对症处理后症状均缓解,安全性良好。

肿瘤标志物作为评估恶性肿瘤的重要参考指标,在病灶被切除或缩小时其表达明显降低,因此测定肿瘤标志物水平可用于评估治疗效果<sup>[20-21]</sup>。血清 AFP、CEA、AFU 均为 PLC 密切相关的肿瘤标志物,在患者体内明显增加<sup>[22]</sup>。本研究结果发现,采用免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗后上述肿瘤标志物水平明显降低。进一步说明联合方案的良好治疗效果。另有研究指出<sup>[23]</sup>,血管生成贯穿恶性肿瘤整个发生、发展过程,肿瘤血管新生由基质细胞或肿瘤细胞分泌的血管生成因子所致,PDGF、bFGF、VEGF 均为血管生成因子,能促使肿瘤内新生血管生成,从而为肿瘤提供养分,促使肿瘤不断增殖、分化、迁移,并维持肿瘤不断增殖、分化、迁移的血管微环境。本研究通过分析治疗前后血管生成因子发现,治疗 3 个月后观察组血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平明显低于对照组,可见采用特瑞普利单抗联合仑伐替尼能进一步降低血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平,抑制血管新生,改善肿瘤微环境,抑制肿瘤生长。分析相关机制可能在于特瑞普利单抗联合仑伐替尼可解除免疫抑制,提升肿瘤免疫,同时激活的 T 淋巴细胞可促使肿瘤血管正常化,从而使血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平降低<sup>[24]</sup>。其具体机制仍需后期更多研究继续探讨。

综上所述,免疫检查点抑制剂联合仑伐替尼治疗 TACE 抵抗晚期 PLC 患者可降低血清 PDGF、bFGF、VEGF 水平,提高肿瘤反应性,降低肿瘤标志物水平,提高生活质量,是一种安全有效的治疗方式。但本研究样本量较小,随访时间较短,未对患者生存时间的影响因素进行研究,后续仍需扩大样本、延长随访时间,对其生存时间的影响因素进行探究。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

邱亮、段斌炜:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;郭庆良:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;赵晓飞:实施研

究过程,资料搜集整理;丁兢:进行统计学分析

#### 参考文献

- [1] Chi Y, Gong Z, Xin H, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma by promoting YAP1 and activating the IRS2/AKT pathway [J]. *J Transl Med*, 2020, 18 ( 1 ): 126. DOI: 10. 1186/s12967-020-02225-y.
- [2] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16 ( 10 ): 589-604. DOI: 10. 1038/s41575-019-0186-y.
- [3] 魏庭丰,何仕诚,朱海东,等.原发性肝癌肝动脉化疗栓塞治疗间隔长短对近期肝功能影响的比较[J].*介入放射学杂志*,2020,29(11):1126-1130. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-794X. 2020. 11. 014.  
Wei TF, He SC, Zhu HD, et al. Comparison of the effect of the interval of transcatheter arterial chemoembolization on the short-term liver function of primary liver cancer [J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2020, 29 ( 11 ): 1126-1130. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-794X. 2020. 11. 014.
- [4] 姜晓倩,王丽宁.柴胡疏肝化痰方联合仑伐替尼治疗(气滞血阻证)原发性肝癌的临床疗效[J].*中西医结合肝病杂志*,2022,32(5):462-464. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-0264. 2022. 05. 021.  
Jiang XQ, Wang LN. Clinical efficacy of Chaihu Shugan Huayu Recipe combined with ranvartinib in the treatment of primary liver cancer ( Qi stagnation and blood stasis syndrome) [J]. *Journal of Integrated Chinese and Western Medicine Liver Diseases*, 2022, 32 ( 5 ): 462-464. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-0264. 2022. 05. 021.
- [5] 张萌,沙金平,高毅,等.仑伐替尼联合肝癌介入化疗栓塞术在中晚期肝癌患者中的应用[J].*中西医结合肝病杂志*,2022,32(3):275-276. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-0264. 2022. 03. 024.  
Zhang M, Sha JP, Gao Y, et al. The application of ranvartinib combined with interventional chemoembolization for liver cancer in patients with advanced liver cancer [J]. *Journal of Integrated Chinese and Western Medicine Hepatology*, 2022, 32 ( 3 ): 275-276. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-0264. 2022. 03. 024.
- [6] Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25 ( 5 ): 818-830. DOI: 10. 1007/s10147-019-01548-1.
- [7] 王俊洁,徐龙,袁国盛,等.信迪利单抗联合仑伐替尼二线治疗不可切除肝细胞肝癌的临床疗效及安全性[J].*实用医学杂志*,2022,38(9):1130-1135. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2022. 09. 016.  
Wang JJ, Xu L, Yuan GS, et al. Clinical efficacy and safety of cindilimab combined with ranvartinib in the second-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of Practical Medicine*, 2022, 38 ( 9 ): 1130-1135. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2022. 09. 016.
- [8] 滕颖,丁晓燕,李文东,等.程序性细胞死亡受体 1 抑制剂联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌的效果及不良反应[J].*临床肝胆病杂志*,2021,37(3):606-610. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-5256. 2021. 03. 020.

- Teng Y, Ding XY, Li WD, et al. Effects and adverse reactions of programmed cell death receptor 1 inhibitor combined with ranvartinib in the treatment of advanced primary liver cancer [J]. *Journal of Clinical Hepatobiliary Diseases*, 2021, 37 (3): 606-610. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.03.020.
- [9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版) [J]. *中华消化外科杂志*, 2017, 16(7): 635-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001. Medical Administration and Medical Administration of the Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2017 Edition) [J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2017, 16(7): 635-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001.
- [10] Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update [J]. *Oncology*, 2014, 87(1): 22-31. DOI: 10.1159/000368142.
- [11] Narvaez C, Doemer C, Idel C, et al. Radiotherapy related skin toxicity (RAREST-01): Mepitel film versus standard care in patients with locally advanced head-and-neck cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 197. DOI: 10.1186/s12885-018-4119-x.
- [12] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma [J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(1): 52-60. DOI: 10.1055/s-0030-1247132.
- [13] 韦广旭, 刘敬禹, 江旭, 等. DEB-TACE 治疗 TACE 失败/抵抗的肝细胞肝癌安全性及有效性评估 [J]. *实用放射学杂志*, 2022, 38(1): 130-134. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2022.01.031. Wei GX, Liu JY, Jiang X, et al. Evaluation of the safety and effectiveness of DEB-TACE in treating hepatocellular carcinoma with TACE failure/resistance [J]. *Journal of Practical Radiology*, 2022, 38(1): 130-134. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2022.01.031.
- [14] 徐伟, 吴福林, 陈暑波, 等. 奥沙利铂、替吉奥化疗联合仑伐替尼治疗老年晚期肝癌效果及对血清肿瘤标志物的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3): 563-565. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.03.016. Xu W, Wu FL, Chen SB, et al. The effect of oxaliplatin, tegel chemotherapy combined with ranvartinib in the treatment of elderly patients with advanced liver cancer and its influence on serum tumor markers [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2022, 42(3): 563-565. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.003.016.
- [15] 陈家诚, 刘路政, 陈良, 等. 肝癌细胞仑伐替尼耐药基因的筛选及其通路研究 [J]. *肝胆胰外科杂志*, 2022, 34(3): 157-163. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2022.03.006. Chen JC, Liu LZ, Chen L, et al. Gene screening and pathway study of renvartinib resistance in liver cancer cells [J]. *Journal of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*, 2022, 34(3): 157-163. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2022.03.006.
- [16] Xia L, Liu Y, Wang Y. PD-1/PD-L1 blockade therapy in advanced non-small-cell lung cancer: Current status and future directions [J]. *Oncologist*, 2019, 24(1): 31-41. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-10-S1-s05.
- [17] 李文娟, 刘虎, 周守兵, 等. 特瑞普利单抗单药或联合治疗在晚期恶性肿瘤中的疗效和安全性 [J]. *安徽医学*, 2020, 41(4): 413-417. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2020.04.015. Li WJ, Liu H, Zhou SB, et al. The efficacy and safety of treprizumab single or combined therapy in advanced malignant tumors [J]. *Anhui Medical Journal*, 2020, 41(4): 413-417. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2020.04.015.
- [18] He MK, Liang RB, Zhao Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13(1): 17588359211002720. DOI: 10.1177/17588359211002720.
- [19] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 940-952. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
- [20] 杨结, 谢万珍, 刘树业. 血清肿瘤标志物联合检测在原发性肝癌诊断中的价值研究 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2022, 28(3): 352-358. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2022.03.013. Yang J, Xie WZ, Liu SY. Study on the value of combined detection of serum tumor markers in the diagnosis of primary liver cancer [J]. *Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2022, 28(3): 352-358. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2022.03.0013.
- [21] 王斐斐, 何婷, 李炜, 等. 长链非编码 RNA TPT1-AS1 促进肝癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用研究 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(1): 24-30. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.005. Wang FF, He T, Li W, et al. Study on the role of long non-coding RNA TPT1-AS1 in promoting the proliferation, migration and invasion of liver cancer cells [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(1): 24-30. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.01.005.
- [22] 蒋智, 张建淮, 屠道远. 肝癌肿瘤标志物的研究进展 [J]. *中国临床研究*, 2018, 31(2): 270-273. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.02.032. Jiang Z, Zhang JH, Tu DY. Research progress on tumor markers of liver cancer [J]. *China Clinical Research*, 2018, 31(2): 270-273. DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2018.02.032.
- [23] 王洪剑, 谢军, 刘臣臣, 等. TACE 联合微波消融术治疗中晚期肝细胞肝癌的疗效 [J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(10): 1305-1308. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2021.10.010. Wang HJ, Xie J, Liu CC, et al. Therapeutic effect of TACE combined with microwave ablation on advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Journal of North Sichuan Medical College*, 2021, 36(10): 1305-1308. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2021.10010.
- [24] 王锋, 秦叔逵. 仑伐替尼联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤协同效应的机制研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(2): 165-171. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2022.02.013. Wang F, Qin SK. Research progress on the mechanism of synergistic effect of renvartinib combined with immunosuppressant in the treatment of malignant tumors [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2022, 27(2): 165-171. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2022.02.013.

(收稿日期: 2022-10-13)