

·综述 General review·

¹²⁵I 粒子与免疫检查点抑制剂治疗中晚期肝细胞癌的研究进展

赵志远, 李培永, 张晓福, 王宝山, 郝国君, 申东峰

【摘要】 中晚期肝细胞癌(HCC)因失去手术机会常采用多手段联合的综合治疗方式。随着 ¹²⁵I 放射性粒子治疗及免疫检查点抑制剂(ICI)免疫治疗研究的深入,发现 ¹²⁵I 粒子对于中晚期 HCC 的肝内病灶、门静脉癌栓、肝外转移病灶等皆有较好的临床疗效。有关 PD-1、CTLA-4、TIM-3 等 ICI 治疗中晚期 HCC 的研究也日趋完善。二者联合在调节肿瘤微环境、更大程度激活免疫效应、降低肿瘤耐药性方面发挥了较大优势,尽管目前有关二者协同应用的报道较少,但其前景仍值得期待。

【关键词】 肝细胞癌; ¹²⁵I 粒子; 免疫检查点抑制剂

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-09-0922-05

Research progress in ¹²⁵I seed and immune checkpoint inhibitor for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma ZHAO Zhiyuan, LI Peiyong, ZHANG Xiaofu, WANG Baoshan, HAO Guojun, SHEN Dongfeng. Graduate School of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine; Department of Vascular Intervention, Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi Province 030012, China

Corresponding author: SHEN Dongfeng, E-mail: shendongfeng@sohu.com

【Abstract】 In clinical practice, comprehensive treatment with a variety of means has been commonly employed for the patients with advanced hepatocellular carcinoma(HCC) because these patients have already lost the opportunity of surgical treatment. With the intensive study on the ¹²⁵I radiation seeds therapy and immunotherapy using immune checkpoint inhibitors(ICI), it has been recognized that ¹²⁵I radiation seeds has good clinical effect for intrahepatic HCC foci, portal vein tumor thrombus and extrahepatic metastatic lesions in patients with advanced HCC. Studies on PD-1, CTLA-4, TIM-3 and other immune checkpoint inhibitors for advanced HCC have also been improved day by day. The combination use of ¹²⁵I radiation seeds and ICI has greater advantages in adjusting the tumor microenvironment, activating immune effect, and reducing tumor resistance to drug. Although there are few reports in published literature about the combination use of ¹²⁵I radiation seeds and ICI up now, its application prospects are worth looking forward to. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 922-926)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; ¹²⁵I seed; immune checkpoint inhibitor

大多数肝细胞癌(HCC)患者确诊时即为中晚期而丧失手术机会,不可手术切除的 HCC 患者预后差,病情进展迅速且生存期短^[1]。索拉非尼(sorafenib)是首个获批用于治疗晚期 HCC 的一线靶向药^[2],由于其缺乏肿瘤缩小坏死作用并会导致相对严重的不良事件,因此在疾病进展或对 sorafenib 不耐受后开

发有效的二线药物则十分必要^[3]。免疫检查点抑制剂(ICI)的疗效在各类免疫治疗中尤为显著,但单一免疫治疗似乎获益较少^[4]。内放射治疗与介入技术的不断完善与联合运用使其治疗效果有了较大提升。现就 ¹²⁵I 放射性粒子与 ICI 对中晚期 HCC 的治疗现状以及二者的关联性展开阐述。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.09.019

作者单位: 030012 太原 山西中医药大学研究生院(赵志远);山西省中医院介入血管科(李培永、张晓福、王宝山、郝国君、申东峰)

通信作者: 申东峰 E-mail: shendongfeng@sohu.com

1 ^{125}I 粒子治疗中晚期 HCC

^{125}I 粒子属于内放射治疗, 具备局部分布剂量高、对正常的组织侵袭性小、并发症少等天然优势, 能够较好地局部控制。其杀伤肿瘤的机制是产生 γ 射线直接损伤 DNA 和自由基形成的间接损伤使肿瘤细胞凋亡^[5]。研究表明 ^{125}I 粒子的持续照射可造成肿瘤血管纤维化与闭塞, 使肿瘤发生缺血性坏死^[6]。

1.1 ^{125}I 粒子在肝内病灶治疗中的作用

在中晚期 HCC 无法手术的情况下, 经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)可通过栓塞肿瘤供血动脉造成肿瘤缺血性坏死。但单一 TACE 在部分类型的 HCC 中所获得的益处相对有限。TACE 与 ^{125}I 粒子的联合使中晚期 HCC 患者获得了较高的局部控制率, 这可能与 TACE 术后形成的新生血管微环境更易使 ^{125}I 粒子发挥杀伤作用相关^[7]。Li 等^[8]回顾性分析 144 例中晚期 HCC 结果显示, 接受 ^{125}I 联合 TACE 治疗的患者(66 例)总生存率明显高于单纯接受 TACE 治疗的患者(78 例), 两组患者 1、3 年生存率分别为 89.1%、59.0% 和 65.5%、7.4%。Zhang 等^[9]将 110 例晚期 HCC 患者在 TACE 基础上分别予 ^{125}I 联合三维适形放疗(3DCRT)(55 例)与单纯 3DCRT(55 例), ^{125}I 联合 3DCRT 的 ORR 和 DCR 分别为 83.6% 和 96.4%, 明显高于单纯 3DCRT 组的 63.6% 和 83.6%。

射频消融术(RFA)作为较常见的局部治疗手段, 可通过高温使肿瘤组织发生凝固性坏死。但中晚期 HCC 进展速度快, 对消融术等根治性治疗具有高度抵抗力, 因此单一的 RFA 往往远期疗效较差, 肿瘤残留容易复发^[10]。而 ^{125}I 粒子可对 RFA 术后的残余病灶进行持续的内照射治疗, 有效缓解这一问题。应希慧等^[11]对 RFA 后联合 ^{125}I 粒子治疗中晚期 HCC 展开研究, 联合组(33 例)与对照组(66 例)的 1、2、3、4 年总生存率分别为 93.8%、66.8%、60.1%、37.6% 和 90.6%、69.4%、50.5%、30.6%, 且联合组 PFS 为 (23.0 ± 4.7) 个月, 长于对照组的 (12.0 ± 1.6) 个月。此外对于肝内多结节型 HCC, ^{125}I 联合 RFA 在延长肿瘤 PFS、提升肿瘤 LRR 方面颇具优势, 短期疗效明显^[12]。

1.2 ^{125}I 粒子在门静脉癌栓治疗中的作用

中晚期 HCC 极易侵犯门静脉系统, 形成门静脉癌栓(PVTT)甚至主干门静脉癌栓(MPVTT)。随着 HCC 的不断进展及 PVTT 升级, 侵犯至门脉主干的 PVTT 几乎阻断了肝脏的全部门静脉血供。降级 PVTT 对于延长患者生存期的重要性不言而喻, 在

此情况下单纯的 TACE 在阻断肝动脉血供同时也可能会对肝脏组织的整体供血造成破坏, 加重肝损伤加速患者死亡^[13]。因此, 在 TACE 基础上联合 ^{125}I 粒子则可使 HCC 获得更好控制的同时降低 PVTT 患者的门静脉压力及死亡风险^[14]。

Wang 等^[15]对 26 例 HCC 合并 PVTT 患者采取了序贯螺旋 ^{125}I 粒子联合 TACE 的治疗方案, 3 个月后 ORR 与 DCR 分别为 42.3% 和 84.6%, 中位 OS 为 10.7 个月。Wu 等^[16]将 111 例 MPVTT 患者分别予门脉支架植入联合 ^{125}I 的基础上进行 TACE 治疗(57 例)及单纯 TACE 治疗(54 例)。两组患者 6、12、24 个月的生存率分别为 85.2%、42.6%、22.2% 和 50.9%、10.5%、0, 支架再狭窄率分别为 18.5%、55.6%、83.3% 和 43.9%、82.5%、96.5%。表明 ^{125}I 粒子联合 TACE 治疗可有效恢复肝脏正常血供、提高患者生存期, ^{125}I 粒子支架的运用也弥补了单纯支架易发生再狭窄等弊端, 维持了较高的支架通畅率。

对于伴随肝硬化腹水、MPVTT 的中晚期 HCC 患者更适合经颈静脉肝内门腔静脉分流术(TIPS)治疗, 但单纯的 TIPS 并不能控制肿瘤的发展。若在控制病灶进展同时持续开通门静脉恢复肝内血流灌注、降低门脉压, 则可有效改善肝功能, 延长患者生存期。Zhang 等^[17]对 85 例 TACE 术后 HCC 合并 MPVTT 患者分别予 TIPS 联合 ^{125}I 植入治疗和单独 TIPS 治疗, 两组 6、12、24 个月生存率分别为 80%、45%、20% 和 64.4%、24.4%、4.4%, 复发率分别为 7.5%、22.5%、35% 和 31.1%、62.2%、82.2%。以上研究结果表明, ^{125}I 粒子联合 TIPS 的治疗方案能有效控制 PVTT, 显著降低门脉压力恢复肝功能, 延长患者生存期。

1.3 ^{125}I 粒子在肝外转移病灶治疗中的作用

中晚期 HCC 转移可能与肿瘤微环境所介导的癌细胞、炎症微环境、新生血管之间相互作用有关^[18]。肺、淋巴结等器官是中晚期 HCC 常见肝外转移部位。与原发灶治疗不同, 部分患者对放化疗缺乏敏感性, Sorafenib 局部有效率低。手术、消融、TACE 等局部治疗虽可有效应对单发转移, 但对于多发转移病灶的治疗仍有局限。 ^{125}I 粒子在 TPS 计划辅助下可极大提高照射剂量分配的准确性, 保障靶病灶的治疗效果。

朱超^[19]回顾性分析了 39 例采取 TACE 联合 ^{125}I 粒子治疗的 HCC 肝外转移患者, 术后 CR、PR、SD、PD 分别为 8、20、5、6 例, 总有效率为 71.7%, 中位 OS 为 19 个月, 均无严重并发症及围术期死亡。基于 TACE 的 ^{125}I 粒子治疗 HCC 肝外转移安全有效。何

闯^[20]对 22 例行 ¹²⁵I 粒子植入治疗的 HCC 淋巴结肝外转移患者的安全有效性展开研究,随访期内转移病灶 LRR 为 91.8%,粒子植入后中位 OS 为 25 个月,1、2 和 3 年生存率分别为 64.3%、43.4%和 27.1%。此外,¹²⁵I 粒子植入可作为一种有效局部治疗方法使 HCC 淋巴结转移患者生存获益。李鸿汀等^[21]的临床试验纳入了 38 例中晚期 HCC 肺转移 ¹²⁵I 粒子植入患者,其中 CR、PR、SD、PD 分别为 7、31、17、5 例,总有效率为 63.33%。转移瘤径较术前有明显缩小,治疗效果理想。但值得注意的是,CT 引导下的 ¹²⁵I 粒子植入穿刺技术问题仍是影响转移灶疗效及并发症产生的主要因素,按照既定 TPS 计划准确穿刺、插植粒子的操作难度是术者不可忽视的问题。

2 ICI 治疗中晚期 HCC

ICI 作为当前较热门的免疫疗法之一可通过阻断肿瘤诱导的免疫抑制状态,重新激活 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的活性,恢复机体抗肿瘤免疫能力^[22]。目前研究较多的免疫检查点主要包括程序性细胞死亡受体 1 及其配体(PD-1/PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)及 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)等。

2.1 PD-1/PD-L1 免疫检查点

PD-1 通过与其配体 PD-L1 结合在导致抗原耐受的同时抑制 T 淋巴细胞活性,使其凋亡而终止免疫应答。

纳武利尤单抗(nivolumab)是 PD-1 受体的完全人免疫球蛋白(IgG4)单克隆抗体。Checkmate040 研究是针对 nivolumab 在晚期 HCC 安全性及疗效方面展开的 I/II 期、多队列临床试验^[23]。该研究将纳入的 262 例晚期 HCC 患者分为剂量递增组(48 例)和剂量扩展组(214 例)。大部分患者 3 个月内出现应答,两组 ORR、DCR 分别为 15%、58%和 20%、64%。治疗相关不良事件发生率与药物使用剂量无关,剂量递增组患者 3/4 级治疗相关不良事件发生率为 25%,治疗相关严重不良事件发生率为 6%。基于 CheckMate040 的研究结果,美国食品药品监督管理局(FDA)于 2017 年 9 月将 nivolumab 批准作为用于既往 sorafenib 治疗耐药或不能耐受的肝癌患者的二线治疗方案。随后被批准治疗晚期 HCC 的还有帕博利珠单抗(pembrolizumab),Keynote224 研究^[24]是针对 pembrolizumab 能否改善晚期 HCC 患者经 sorafenib 治疗预后的一项 II 期临床试验。该研究纳入 104 例接受 pembrolizumab 治疗的晚期 HCC

患者,结果显示 44%参与者病情稳定,研究记录了 18 例患者的客观反应,最好总体反应是 1 例完全反应,17 例部分反应。

2.2 CTLA-4 免疫检查点

CTLA-4 表达于活化的 CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞,其通过与 CD28 竞速结合 B7-1 配体产生抑制信号抑制 T 淋巴细胞活化。CTLA-4 抑制剂通过阻断此过程刺激 T 淋巴细胞活化增殖,介导抗肿瘤免疫反应发生。替西利姆单抗(tremilimumab)是目前唯一用于 HCC 治疗的 CTLA-4 抑制剂。有研究对 tremilimumab 治疗 HCV 后肝硬化的晚期 HCC 患者的抗肿瘤抗病毒作用及安全性展开了初步临床实验^[25],纳入的 20 例 HCC 患者中部分反应率为 17.6%、DCR 为 76.4%、进展时间为 6.48 个月,有良好的安全性。

基于 HCC 较其他实体肿瘤或血液系统恶性肿瘤更具异质性的原因,研究人员对 PD-L1 抑制剂量伐单抗(duvalumab)联合 tremilimumab 治疗晚期 HCC 有效性和安全性展开了一项 I/II 期临床研究,并与单一疗法进行比较^[26]。在纳入的 40 例 HCC 患者中,duvalumab 和 tremilimumab 联合治疗的 ORR 为 25%,比 duvalumab 单药治疗效果更好,并且该疗法耐受性较好,患者无意外不良反应。

2.3 TIM-3 免疫检查点

TIM-3 是一种在辅助性 T 淋巴细胞(Th1)等免疫细胞上表达的跨膜蛋白。研究表明,TIM-3 影响 HCC 发生发展的原因可能与以下因素相关:①通过与可溶性配体半乳糖凝集素-9(Galectin-9)结合,负性调节 Th1 细胞使其凋亡;②通过诱导 CD8⁺T 淋巴细胞的衰竭与功能障碍抑制免疫反应;③通过促进巨噬细胞 1(M1)向弱抗原呈递性的巨噬细胞 2(M2)转变使 HCC 进展^[27]。对于 TIM-3 的研究有待进一步挖掘,期待其为晚期 HCC 的免疫治疗另辟蹊径。

3 ¹²⁵I 粒子与 ICI 的协同作用研究

基于放疗所引发的免疫效应,临床对于放疗联合 ICI 的研究较多。但 ¹²⁵I 粒子植入作为超分割近距离的内放疗与外放疗机制有所差别,因此 ¹²⁵I 与 ICI 协同作用机制的研究相对较少,共同调节肿瘤微环境(TME)可能是目前二者联合应用的主要研究方向。

TME 对肿瘤进程、免疫逃逸、免疫耐受起到重要作用,TME 可通过招募 CD8⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞为主的肿瘤特异性 T 细胞杀伤、破坏肿瘤。王增增^[28]的一项针对前列腺癌($\leq T3$)大样本回

顾性分析表明, ^{125}I 粒子植入在其辐射效应期内,可在通过增加肿瘤特异性 T 细胞在前列腺癌 TME 中浸润程度促进肿瘤免疫效应的同时,增加 PD-1、CTLA-4 靶点的阻断作用,理论上二者具有协同效应。但 ^{125}I 粒子与 ICI 的协同效果具有时间限制。

TME 中 Tregs 的高表达通过抑制 CD4^+ 、 CD8^+ T 淋巴细胞的肿瘤杀伤效应形成免疫抑制微环境,并介导免疫逃逸的发生,这可能是促成中晚期 HCC 中 PVTT 形成的原因^[29]。中晚期 HCC 患者往往伴随免疫细胞数量和功能下降,TME 中 Tregs 表达上调,此时 ^{125}I 粒子治疗后肿瘤释放凋亡产物所诱导的特异性免疫反应有限,这是限制粒子疗效的关键因素之一^[30]。所以联合 ICI 免疫治疗则有望成为提高 ^{125}I 粒子植入疗效的可行方式。

既往研究表明,TME 中肿瘤浸润 T 细胞耗竭与 PD-1/L1 表达密切相关,PD-1/L1 分别通过上调 Bcl-2 和 Bcl-xL 等凋亡基因促使 T 细胞凋亡,促进 ERK 磷酸化发生等途径诱导 Tregs 形成免疫抑制状态^[31]。而 ^{125}I 粒子内照射可通过抑制 ERK 信号通路,阻断其磷酸化级联反应,下调 Bcl-2、Bcl-xL 等相关凋亡基因表达,抑制肿瘤增殖转移并诱导其凋亡^[32]。曹煜熠^[33]采用 ^{125}I 粒子联合抗 PD-1 治疗小鼠 Lewis 肺癌,发现 ^{125}I 粒子植入后 PD-L1/PD-1 表达上调,小鼠原位和远位肿瘤生长均受到明显抑制,肿瘤浸润 CD8^+ T 淋巴细胞比例显著增加,但 Treg 表达并未上调。因此与单一大剂量外放疗不同, ^{125}I 粒子超分割放疗并不引起 Tregs 高表达,Tregs 对于 ^{125}I 粒子植入后的免疫抑制可能参与甚少。DNA 分子断裂作为放疗杀灭肿瘤的主要形式,理论上凋亡的肿瘤细胞可通过释放“肿瘤原位抗原”激活免疫效应,产生“远位效应”。但与此同时失活的 DC 细胞与 NK 细胞却介导了 Tregs 和 MDSC 的募集或 PD-1 等免疫抑制分子表达的上调。这种“自相矛盾”的免疫调节效应在既往文献的报道中已屡见不鲜^[34]。因此,联合 ICI 的 ^{125}I 粒子超分割近距离放疗所起到的作用并非单纯对肿瘤进行局部控制,在不触发 Tregs 高表达前提下,作为可最大限度激活机体抗肿瘤免疫效应发挥协同作用的免疫佐剂则可能是其产生效用的另一途径。

除此之外,Wang 等^[35]的研究表明,pembrolizumab 联合 ^{125}I 粒子作用于非小细胞肺癌时,可通过抑制基质金属蛋白酶 2、9 的分泌抑制肿瘤的增殖和侵袭性,并明显提高肿瘤细胞凋亡率及周期停滞率。这可能与二者联合作用下调 ADAM17 蛋白表达水

平改变肿瘤细胞对 PD-1/L1 治疗耐药性相关。

目前,对 ^{125}I 粒子联合 ICI 的相关研究较少,但利用二者协同作用调节 TME 的前景十分可观。

4 小结

近年来,中晚期 HCC 的系统治疗已取得了较好的成果,根据其具体情况、肝功能分级、并发症状等多因素综合考虑,采取多学科、多手段的综合治疗方法是必然趋势。 ^{125}I 粒子和免疫检查点研究的不断深入为其治疗开辟了新途径。但由于二者联合应用治疗 HCC 临床研究较少,对于能否为患者带来收益的经验较少。期待进一步探索两者协同应用于中晚期 HCC 患者的可行性。

[参考文献]

- [1] Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (G030140): an open-label, multicentre, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 808-820.
- [2] Di Marco V, De Vita F, Koskinas J, et al. Sorafenib: from literature to clinical practice[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24: ii30-ii37.
- [3] Kudo M. Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma: predictions for 2019 and beyond[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25: 789-807.
- [4] 吴周美,李凯,张楷,等. 单独或联合免疫疗法治疗肝癌的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28:471-474.
- [5] Kang J, Demaria S, Formenti S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 51.
- [6] 陈磊,郑传胜. 碘 125 粒子植入联合其它疗法在各期肝癌治疗中的应用[J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28:910-913.
- [7] 应希慧,涂建飞,陈丽,等. TACE 联合 RFA 及 ^{125}I 放射性粒子植入治疗巨块型肝癌的临床效果[J]. *中华介入放射学电子杂志*, 2019, 7:101-105.
- [8] Li M, He J, Pan M, et al. Iodine-125 implantation plus transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma of 3-5 cm: a propensity score matching study[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48: 1082-1087.
- [9] Zhang H, Yang A, Zhang J. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with ^{125}I seed implantation and three-dimensional conformal radiotherapy in advanced primary hepatocellular carcinoma[J]. *J BUON*, 2020, 25: 952-958.
- [10] Cervello M, Emma MR, Augello G, et al. New landscapes and horizons in hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 3053-3094.
- [11] 应希慧,张登科,陈丽,等. 放射性粒子植入在原发性肝癌射频消融后应用人群的初步探讨[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100: 1310-1314.

- [12] 吴发宗,纪建松,应希慧,等. 射频消融联合放射性 ^{125}I 粒子植入治疗多结节型原发性肝癌疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96:693-696.
- [13] 陈敏山, 王小辉. TACE 在伴门静脉癌栓肝癌治疗中的应用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26:524-527.
- [14] Yang M, Fang Z, Yan Z, et al. Transarterial chemoembolisation (TACE) combined with endovascular implantation of an iodine-125 seed strand for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis versus TACE alone: a two-arm, randomised clinical trial[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140: 211-219.
- [15] Wang W, Shen J, Wang C, et al. Safety and feasibility of helical I-125 seed implants combined with transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinomas with main portal vein tumor thrombus[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2019, 42: 1420-1428.
- [16] Wu YF, Wang T, Yue ZD, et al. Stents combined with iodine-125 implantation to treat main portal vein tumor thrombus[J]. World J Gastrointest Oncol, 2018, 10: 496-504.
- [17] Zhang Y, Wu YF, Yue ZD, et al. Iodine-125 implantation with transjugular intrahepatic portosystemic shunt for main portal vein tumor thrombus[J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11: 310-321.
- [18] 曹 妮,孙建飞,魏海梁,等. miRNA 对肝细胞癌微环境的调节作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31:90-93.
- [19] 朱 超,刘会春,胡小四,等. TACE 联合 ^{125}I 粒子植入治疗原发性肝癌合并肝外转移的疗效分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17:1969-1971.
- [20] 何 闯. CT 引导下 I-125 粒子植入治疗 HCC 肝外淋巴结转移的临床研究[D]. 重庆:陆军军医大学, 2017.
- [21] 李鸿汀,谢旺容,黄 蓉,等. CT 引导下 ^{125}I 放射性粒子治疗肝癌源性肺转移癌[J]. 医学影像学杂志, 2014, 24:392-394.
- [22] 邵巍伟,孙 振,宋京海. 肝细胞癌免疫治疗的现状及研究进展[J]. 肝癌电子杂志, 2020, 7:56-60.
- [23] El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. Lancet, 2017, 389: 2492-2502.
- [24] 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: 940-952.
- [25] Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, et al. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2013, 59: 81-88.
- [26] Kelley R, Abou-Alfa G, Bendell J. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma(HCC):phase I safety and efficacy analyses[J]. J Clin Oncol, 2017, 35:4073.
- [27] Shi Y, Wu W, Yang Y, et al. Decreased Tim-3 expression is associated with functional abnormalities of monocytes in decompensated cirrhosis without overt bacterial infection[J]. J Hepatol, 2015, 63: 60-67.
- [28] 王增增. 粒子植入治疗前列腺癌的临床分析及对免疫微环境的影响[D]. 天津:天津医科大学, 2018.
- [29] 沈顺利,陈 斌,付顺军,等. 肝癌组织中调节性 T 细胞浸润与门静脉癌栓形成及其与预后的关系[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2013, 5:16-21.
- [30] Lv J, Cao XF, Zhu B. ^{125}I radioactive seeds implantation therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology Res, 2009, 2: 141-147.
- [31] Francisco LM, Salinas VH, Brown KE, et al. PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells[J]. J Exp Med, 2009, 206: 3015-3029.
- [32] 宋 波. 放射性 ^{125}I 抑制 ERK 通路抗 BGC-823 细胞生长、转移的实验研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2013.
- [33] 曹熠熠,李文波,翁 宇,等. ^{125}I 粒子植入联合抗 PD-1 治疗对小鼠 Lewis 肺癌的抑制作用研究[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48: 225-229.
- [34] Timmer FEF, Geboers B, Nieuwenhuizen S, et al. Locally advanced pancreatic cancer: percutaneous management using ablation, brachytherapy, intra-arterial chemotherapy, and intra-tumoral immunotherapy[J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23: 68.
- [35] Wang S, Zhang J, Meng FJ, et al. Combination of pembrolizumab and ^{125}I attenuates the aggressiveness of non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 19: 4142-4150.

(收稿日期:2021-08-01)

(本文编辑:新 宇)