

## ·综述 General review·

## 改善经导管动脉化疗栓塞术疗效的临床及基础研究进展

夏子聪, 赵 辉

【摘要】 经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)常用于中晚期肝细胞癌(HCC)的一线治疗。但是由于 HCC 的异质性、富血管的特点以及耐药等原因,部分患者并不能从 TACE 中获益。近年来,为了延长中晚期 HCC 患者的生存期,对于改善 TACE 疗效策略的研究不断推进。新的栓塞材料可以增强 TACE 栓塞效果延缓药物释放,联合其他综合治疗,改善 TACE 后异常的 HCC 微环境,可以减少 TACE 后的复发率并延长生存期。随着基础研究的深入以及基础临床转化,影响 TACE 疗效的相关危险因素以及应对方法被不断发现和验证。

【关键词】 肝细胞癌; 经导管动脉化疗栓塞术; 药物洗脱微球; 放疗; 免疫治疗; 靶向治疗; 缺氧诱导因子 1 $\alpha$

中图分类号:R735.7 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-07-0705-05

**Advances in clinical and fundamental researches for improving the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization** XIA Zicong, ZHAO Hui. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu Province 226001, China

Corresponding author: ZHAO Hui, E-mail: zhaohui088@163.com

【Abstract】 Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is often used as the first-line treatment for mid-advanced hepatocellular carcinoma (HCC). However, due to the heterogeneity of HCC, blood-rich features and drug-resistance of the tumor, etc. some patients are not able to get benefits from TACE. In recent years, researches on the strategies of improving the efficacy of TACE have continuously prolong the survival time of patients with mid-advanced HCC. The newly-developed embolization materials can enhance the embolization effect of TACE as well as delay the drug release. Comprehensive treatment with other therapies to improve the post-TACE anomalous microenvironment of HCC can reduce the recurrence rate and prolong survival after TACE. With the deepening of basic research and basic clinical transformation, the related risk factors affecting TACE efficacy are constantly discovered, and their coping approaches are constantly validated. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 705-709)

【Key words】 hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; drug-eluting bead; radiotherapy; immunotherapy; targeted therapy; hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$

经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)已成为中晚期肝细胞癌(HCC)的一线治疗方案,但是 TACE 本身存在局限性,并不能使所有患者获益<sup>[1-2]</sup>。有研究报道,单独 TACE 治疗的客观缓解率仅为 40%<sup>[3]</sup>。近年来,如何提高 TACE 疗效逐渐成为医学界研究的热点,本文对改善 TACE 疗效的研究进展进行综述。

## 1 TACE 栓塞材料的改进

### 1.1 药物洗脱微球经动脉化疗栓塞术(drug-eluting

beads transarterial chemoembolization, DEB-TACE)

DEB-TACE 与传统 TACE(conventional TACE, cTACE)不同,它使用药物洗脱微球(drug-eluting beads, DEB)作为栓塞材料,DEB 是一种兼具栓塞剂和药物载体功能的新栓塞材料,能够携带药物(如多柔比星和伊立替康)精准作用于靶肿瘤区域,同时缓慢释放化疗药物达到杀死肿瘤细胞的作用,其不良反应少于 cTACE,而 DEB-TACE 疗效优于 c-TACE<sup>[4-5]</sup>。Shi 等<sup>[6]</sup>的回顾性研究纳入了 Child-pugh 分级为 A 或 B 级并且肿瘤负荷在七个标准以上的

晚期 HCC 患者,发现即使在经过倾向评分匹配消除选择偏倚之后,DEB-TACE 的客观缓解率依然优于 cTACE ( $P < 0.05$ ),其中位无进展生存期为 11 个月,中位总生存期为 25 个月,均高于 cTACE 的 9 个月和 19 个月。Kalva 等<sup>[7]</sup>也证明 DEB-TACE 可以增加 HCC 患者的生存期。在治疗早期或极早期 HCC 患者方面,DEB-TACE 的疗效也优于 cTACE<sup>[8]</sup>。DEB-TACE 在改善患者生存期,提高 TACE 疗效方面已经取得了不错的成绩,期待 DEB-TACE 在选择载药种类以及洗脱微球的材料方面取得更加长足的进步以改善 TACE 疗效。

## 1.2 经动脉放疗栓塞(transarterial radioembolization, TARE)

TARE 使用载有放射性同位素钇 90(<sup>90</sup>Y)的微球进行栓塞,目前已经上市的微球有 TheraSphere<sup>®</sup> 玻璃微球以及 SIR-Spheres 树脂微球<sup>[9]</sup>。一项前瞻性非对照研究表明,在治疗中晚期 HCC 患者时,TARE 相比于 DEB-TACE 有着更好的总体肿瘤进展时间(171 个月比 9.5 个月),在生存期方面 TARE 也优于 DEB-TACE(30.2 个月比 15.6 个月),且两者具有相似的安全性<sup>[10]</sup>。Biederman 等<sup>[11]</sup>的研究证明,单独 TARE 的疗效与 TACE 联合微波消融没有显著差异。Young 等<sup>[12]</sup>的研究显示,对于有着复杂血供或肿瘤灌注不足的 HCC 患者,在进行 TARE 时使用转流技术是安全且有效的。国内对于<sup>90</sup>Y 的研究可追溯至 20 世纪 90 年代,由复旦大学附属中山医院联合上海建筑材料工业学院、中国原子能科学研究院同位素研究所成功研制出<sup>90</sup>Y 微球<sup>[13]</sup>。SIR-Spheres 微球于 2022 年获批进口上市用于治疗结肠癌肝转移患者,滕皋军院士带领的团队已成功完成我国第 1 例<sup>90</sup>Y 治疗结肠癌肝转移介入手术。相信 TARE 在未来一定会写入肝癌诊疗指南,推动我国肝癌治疗的发展。

## 2 TACE 联合其他治疗技术

### 2.1 TACE 联合放射治疗

一直以来放疗对 HCC 的作用并不确切,但随着放疗新技术的发展,比如立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)、3D 适形放射治疗(3-dimensional conformal radiotherapy 3D-CRT)、调强适形放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)以及<sup>125</sup>I 粒子植入术等的应用,使放疗对 HCC 的治疗作用逐渐提高。由于 HCC 的异质性,SBRT 的最佳剂量和分割方案仍然不清楚,需要进行前瞻性随机对照多中心研究来确定<sup>[14]</sup>。一项 Meta

分析表明,3D-CRT 联合 TACE 比两种方法单独使用更能使患者获益<sup>[15]</sup>。国内关于 TACE 联合 IMRT 的研究也正在进行,朱六玲等<sup>[16]</sup>的研究发现,TACE 联合 IMRT 治疗晚期 HCC 患者的总生存期以及局部无进展生存期均优于单独 TACE 治疗,但联合治疗的不良反应发生率高于单独 TACE 治疗。<sup>125</sup>I 粒子植入术属于近距离放射治疗,对局部肿瘤有杀伤效果而全身不良反应较少。研究表明<sup>125</sup>I 粒子植入术联合 TACE 治疗 HCC 患者的疗效优于单独 TACE 治疗,且没有明显不良反应<sup>[17-18]</sup>。

### 2.2 TACE 联合局部消融治疗

可用于 HCC 的局部消融主要有射频消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)和冷冻消融。国内外研究表明,TACE 联合 RFA 能够提高 TACE 的治疗效果<sup>[19-21]</sup>。Zhang 等<sup>[22]</sup>的研究表明,TACE 联合 RFA 治疗肿瘤 > 3 cm 的 HCC 效果优于单独 TACE 或者 RFA,但是对于 < 3 cm 的肿瘤则推荐使用 RFA 治疗。但 Kim 等<sup>[23]</sup>的研究发现,联合治疗不良反应的发生率高于单独 TACE 治疗。TACE 联合 MWA 治疗早期 HCC 患者在延长 OS 与 PFS 方面优于单独 MWA<sup>[24]</sup>。但也有研究表明,尽管 TACE 联合 MWA 对肿瘤 > 5 cm 的疗效优于 TACE 联合 RFA,但是其肝功能损伤却更为严重<sup>[25]</sup>。冷冻消融治疗是近年来发展起来的局部替代治疗方法。李虎子等<sup>[26]</sup>的 Meta 分析纳入了 5 项随机对照研究,结果发现对于中晚期不可切除的 HCC 患者,TACE 联合冷冻消融后的 1 年及 2 年生存率明显高于单纯 TACE 治疗。冷冻消融利用液态低温气体(如氩气、氙气)使肿瘤发生变性坏死,但是对于较大的 HCC 往往治疗效果不佳<sup>[27]</sup>。此外,冷冻消融被证明可以上调循环中程序性死亡配体 1(PD-L1)和程序性死亡 1(PD-1)的表达,诱导更有效的免疫反应<sup>[28]</sup>。因此在 TACE 后联合冷冻消融既能共同发挥优势,又能弥补各自的劣势,形成协同效应。TACE 联合局部消融治疗早期 HCC 患者的疗效比较确切,但是在联合 RFA 和 MWA 时减少术后不良反应发生率方面还需要更多的研究。

### 2.3 TACE 联合靶向治疗

目前用于肝癌靶向治疗的一线药物主要为索拉非尼和仑伐替尼。索拉非尼是一种酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶抑制剂,已知的靶向位点有血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)和

RAF 原癌基因<sup>[29]</sup>。有研究报道 TACE 之后患者 VEGF 的表达明显升高,所以 TACE 联合索拉非尼在临床上有非常良好的应用前景<sup>[30-31]</sup>。一项大型随机对照、前瞻性多中心研究规定了一个新的指标——按需常规 TACE 直到出现无法从 TACE 中收益 (on-demand conventional TACE sessions until time to unTACEable progression, TTUP), 联合治疗组的中位 TTUP 明显优于单独 TACE 组(26.7 个月比 20.6 个月,  $P=0.02$ )<sup>[3]</sup>。说明 TACE 联合索拉非尼治疗能够延缓肿瘤的进展,同时让患者从 TACE 获益的时间延长。仑伐替尼也是 TACE 术后常用的联合靶向药物,是一种受体酪氨酸激酶抑制剂,可抑制 VEGFR1、VEGFR2 和 VEGFR3 等血管生长因子受体,已经有研究证明无论肿瘤分化情况如何,TACE 后序贯仑伐替尼都能使患者获益<sup>[32]</sup>。TACE 造成的缺氧微环境会引起许多基因的失调,这些基因的失调可能造成 TACE 疗效不佳,期待通过基础实验寻找并验证 TACE 后失调的基因靶点,进而研发相应的靶向药物以提高 TACE 疗效。

#### 2.4 TACE 联合免疫治疗

我国开展免疫疗法的时间并不长,所以相关资料较少。TACE 后肿瘤相关抗原特异性 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞反应明显升高,可能是由于 TACE 杀死细胞后释放出肿瘤相关抗原<sup>[33-34]</sup>。此外,TACE 之后 PD-1 和 PD-L1 的表达也明显升高<sup>[35]</sup>。这些证据为 TACE 联合免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICI) 治疗 HCC 患者提供了理论依据,也提示 TACE 与 ICI 联合治疗的巨大临床应用前景。在《原发性肝癌诊疗指南(2022 版)》<sup>[1]</sup>中推荐阿替利珠单抗、信迪利单抗、贝伐珠单抗等 ICI 作为 HCC 的一线治疗,这其中针对 PD-1 的阿替利珠单抗和替雷利珠单抗受到介入科医生的关注。有研究表明,TACE 联合 PD-1 抑制剂治疗晚期 HCC,尤其是出现肝外转移的患者,其疗效优于 TACE 联合仑伐替尼<sup>[36]</sup>。目前用于晚期 HCC 治疗的一线免疫疗法主要为 PD-L1 抑制剂泰圣奇(Tecentriq,阿替利珠单抗)联合抗 VEGF 药物安维汀(Avastin,贝伐珠单抗)方案(简称 T+A 方案)<sup>[37]</sup>。研究证明,T+A 方案相比于索拉非尼,能给晚期 HCC 患者带来更好的 OS 和 PFS<sup>[38]</sup>。由于 TACE 会增加抗原释放和免疫识别,且缺氧微环境会导致 VEGF 的上调,所以 TACE 后应用 T+A 方案理论上可以改善患者的预后,相关的研究正在进行中<sup>[39]</sup>。TACE 联合免疫治疗有充足的理论依据,部分研究也显示联合治疗展现出强大的抗肿瘤效

应,但是这种效应还需要更多的临床研究来证实。

### 3 影响 TACE 疗效的基础研究

#### 3.1 HIFs 影响 TACE 疗效

缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是一种低氧依赖性的转录因子,调控缺氧环境下众多的血管生成因子<sup>[40]</sup>。研究表明,TACE 后的肿瘤缺氧微环境中 HIF-1 $\alpha$  的表达明显升高,而高表达 HIF-1 $\alpha$  与 TACE 的不良预后密切相关<sup>[30, 41]</sup>。余晨曦等<sup>[42]</sup>指出,缺氧诱导的肿瘤血管生成是造成 TACE 疗效不佳的重要原因,可以看出 HIF-1 $\alpha$  在影响 TACE 疗效方面发挥了负性作用。Huang 等<sup>[43]</sup>的研究发现,HIF-1 $\alpha$  在缺氧环境下刺激 COX-2 蛋白表达并促进上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程,从而增强 HCC 侵袭和转移,可能导致 TACE 疗效不佳。Liu 等<sup>[44]</sup>的研究表明,使用 CRISPR/Cas9 系统降低 HIF-1 $\alpha$  的表达可提高 TACE/TAE 的疗效,由于研究中使用大鼠行肝动脉结扎来模拟 TAE,所以具有一定的局限性,需要更多材料或药物方面的研究以加速基础临床转化。HIF-2 $\alpha$  也是 HIFs 家族的重要成员。文献报道,一种多功能聚乙烯醇/透明质酸微球可搭载多柔比星和 HIF-2 $\alpha$  特异性抑制剂 PT-2385<sup>[45-46]</sup>。体内外研究表明,PT/DOX-MS 通过阻断 G2/M 期的肿瘤细胞,促进细胞凋亡,同时抑制肿瘤血管生成,具有改善缺氧环境、提高 TACE 疗效的作用。这是有关 TACE 研究基础临床转化的重要研究,是多学科交叉的成果,把目前 TACE 研究的热点和 TACE 栓塞剂联系起来,有望成为基础研究和临床应用的主要方向。

#### 3.2 IL-6/STAT3 通路影响 TACE 疗效

IL-6/STAT3 通路是在 HCC 中异常激活的通路<sup>[47]</sup>。有研究认为缺氧只是 HIF-1 $\alpha$  的异常激活的一个原因,IL-6/STAT3 在影响 TACE 疗效中也发挥了重要作用,TACE 后 HCC 胞质中的磷酸化 STAT3 (p-STAT3)转位到细胞核中,结合 IL-6 和 HIF-1 $\alpha$  的启动子,一方面保持 IL-6/STAT3 通路的持续激活,另一方面促进 HIF-1 $\alpha$  的表达,HIF-1 $\alpha$  的激活会导致其下游的 Snail1 的表达增加,促进 EMT 进程,从而导致了 TACE 疗效不佳<sup>[48]</sup>。以后的研究可从 HIF-1 $\alpha$  的上游入手,寻找 HIF-1 $\alpha$  持续激活的源头,为改善 TACE 疗效提供新的分子靶点。

#### 3.3 糖酵解通路影响 TACE 疗效

有学者开发了一个基因特征,根据 14 个基因来预测 TACE 治疗的预后,在用这个基因特征对数

据集进行分类之后,糖酵解途径在 TACE 不响应患者中富集,并进一步发现丙酮酸激酶肌肉同工酶(pyruvate kinase muscle isozyme M2,PKM2)与 TACE 的不良预后有关<sup>[49-50]</sup>。研究发现,PKM2 的特异性抑制剂紫草素可以在用多柔比星模拟的 TACE 环境中起到增强 TACE 疗效的功能,并通过体外类器官证明了紫草素在改善 TACE 疗效方面的作用<sup>[51]</sup>。但是影响 TACE 疗效的关键分子抑制剂的临床应用还需要体内研究来证明其有效性和安全性。

#### 4 肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)

HAIC 直接在肝动脉中灌注高浓度化疗药以达到杀伤肿瘤的目的,Hu 等<sup>[52]</sup>发现,在治疗 HCC 伴门脉癌栓患者的时候,HAIC 相比于 TACE/TAE 显示出更好的 OS(20.8 个月比 4.0 个月)和 PFS(9.6 个月比 1.5 个月),而且 3 级以上不良反应的发生率也优于 TACE。但是目前尚缺乏多中心、前瞻性随机对照研究,所以暂不能说明 HAIC 优于 TACE。

#### 5 结论与展望

TACE 是中晚期 HCC 的重要治疗方法。随着新型栓塞材料的研发,联合其他综合治疗手段,分子机制研究的不断深入,TACE 的疗效不断改善,延长了中晚期 HCC 患者的生存期和生活质量。希望有关 TACE 研究的基础临床转化能够突破瓶颈,使介入治疗在 HCC 治疗中保持活力。

#### [参考文献]

- [1] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中华外科杂志, 2022, 60:273-309.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2018, 69: 182-236.
- [3] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial[J]. Gut, 2020, 69: 1492-1501.
- [4] Chang Y, Jeong SW, Young Jang J, et al. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21: 8165.
- [5] Wen P, Chen SD, Wang JR, et al. Comparison of treatment response and survival profiles between drug - eluting bead transarterial chemoembolization and conventional transarterial chemoembolization in Chinese hepatocellular carcinoma patients: a prospective cohort study[J]. Oncol Res, 2019, 27: 583-592.
- [6] Shi Q, Liu J, Li T, et al. Comparison of DEB-TACE and cTACE for the initial treatment of unresectable hepatocellular carcinoma beyond up-to-seven criteria: a single-center propensity score matching analysis; DEB-TACE vs cTACE for HCC beyond up-to-seven criteria[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2022, 46: 101893.
- [7] Kalva SP, Pectasides M, Liu R, et al. Safety and effectiveness of chemoembolization with drug-eluting beads for advanced-stage hepatocellular carcinoma[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014, 37: 381-387.
- [8] Razi M, Safiullah S, Gu J, et al. Comparison of tumor response following conventional versus drug - eluting bead transarterial chemoembolization in early- and very early-stage hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Med, 2022, 5: 10-14.
- [9] Kim HC. Radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Mol Hepatol, 2017, 23: 109-114.
- [10] Dhondt E, Lambert B, Hermie L, et al. <sup>90</sup>Y radioembolization versus drug - eluting bead chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: results from the TRACE phase II randomized controlled trial[J]. Radiology, 2022, 303: 699-710.
- [11] Biederman DM, Titano JJ, Bishay VL, et al. Radiation segmentectomy versus TACE combined with microwave ablation for unresectable solitary hepatocellular carcinoma up to 3 cm: a propensity score matching study[J]. Radiology, 2017, 283: 895-905.
- [12] Young LB, Kolber M, King MJ, et al. Intrahepatic flow diversion prior to segmental Yttrium-90 radioembolization for challenging tumor vasculature[J]. J Interv Med, 2022, 5: 79-83.
- [13] 高洁, 郑小北, 王红亮, 等. 放射性治疗药物的发展现状与展望[J]. 同位素, 2022, 35:151-163.
- [14] Su TS, Lu HZ, Cheng T, et al. Long-term survival analysis in combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma >5 cm[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 834.
- [15] Huo YR, Eslick GD. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2015, 1: 756-765.
- [16] 朱六玲, 蔡陈枫, 孟岩. TACE 联合调强放疗对不可切除原发性肝癌的疗效研究[J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42:149-153.
- [17] Ren Y, Dong X, Chen L, et al. Combined ultrasound and CT-guided iodine-125 seeds implantation for treatment of residual hepatocellular carcinoma located at complex sites after transcatheter arterial chemoembolization[J]. Front Oncol, 2021, 11: 582544.
- [18] 王坤. CT 引导下 <sup>125</sup>I 粒子植入术联合 TACE 术治疗原发性肝癌患者的效果[J]. 中国民康医学, 2022, 34: 32-34.
- [19] Zhao M, Wang JP, Wu PH, et al. Comparative analysis of TACE alone or plus RFA in the treatment of 167 cases of intermediate and advanced staged primary hepatocellular carcinoma [J]. Zhonghua yi xue za zhi, 2010, 90: 2916-2921.
- [20] 刘娜娜, 钱贤峰. 肝动脉化疗栓塞联合射频消融术治疗原发性肝癌效果分析[J]. 医学理论与实践, 2020, 33:4104-4106.
- [21] 王文忠. TACE 术+CT 引导下射频消融术治疗老年原发性肝癌患者的临床研究[J]. 首都食品与医药, 2020, 27:31.
- [22] Zhang YJ, Chen MS, Chen Y, et al. Long-term outcomes of trans-

- catheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation as an initial treatment for early - stage hepatocellular carcinoma[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4: e2126992.
- [23] Kim W, Cho SK, Shin SW, et al. Combination therapy of transarterial chemoembolization(TACE) and radiofrequency ablation (RFA) for small hepatocellular carcinoma: comparison with TACE or RFA monotherapy[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44: 2283-2292.
- [24] Liu J, Zhang W, Lu H, et al. Drug-eluting bead trans-arterial chemoembolization combined with microwave ablation therapy vs. microwave ablation alone for early stage hepatocellular carcinoma: a preliminary investigation of clinical value[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148: 1781-1788.
- [25] Yuan P, Zhang Z, Kuai J. Analysis on efficacy and safety of TACE in combination with RFA and MWA in the treatment of middle and large primary hepatic carcinoma[J]. J BUON, 2019, 24: 163-170.
- [26] 李虎子, 段振东, 赵成, 等. TACE 联合冷冻消融治疗不可切除肝癌临床疗效的 meta 分析 [J]. 介入放射学杂志, 2021, 30: 804-813.
- [27] 黄军伟, 陈钦寿, 潘思波. 氩氦刀冷冻消融与微波消融治疗肝癌的临床研究[J]. 中国医药指南, 2019, 17: 123-124.
- [28] Sidana A. Cancer immunotherapy using tumor cryoablation[J]. Immunotherapy, 2014, 6: 85-93.
- [29] Mazzocchi G, Miele L, Oben J, et al. Biology, epidemiology, clinical aspects of hepatocellular carcinoma and the role of sorafenib[J]. Curr Drug Targets, 2016, 17: 783-799.
- [30] Liu K, Min XL, Peng J, et al. The changes of HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Med Res, 2016, 8: 297-302.
- [31] Xue J, Ni H, Wang F, et al. Advances in locoregional therapy for hepatocellular carcinoma combined with immunotherapy and targeted therapy[J]. J Interv Med, 2021, 4: 105-113.
- [32] Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, et al. Lenvatinib - transarterial chemoembolization sequential therapy as an effective treatment at progression during lenvatinib therapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2020, 9: 756-770.
- [33] Flecken T, Schmidt N, Hild S, et al. Immunodominance and functional alterations of tumor-associated antigen-specific CD8<sup>+</sup> T-cell responses in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2014, 59: 1415-1426.
- [34] Chao J, Zhu Q, Chen D, et al. Case report: transarterial chemoembolization in combination with tislelizumab downstages unresectable hepatocellular carcinoma followed by radical salvage resection[J]. Front Oncol, 2021, 11: 667555.
- [35] Montasser A, Beaufre A, Cauchy F, et al. Transarterial chemoembolisation enhances programmed death - 1 and programmed death - ligand 1 expression in hepatocellular carcinoma [J]. Histopathology, 2021, 79: 36-46.
- [36] Cai M, Huang W, Huang J, et al. Transarterial chemoembolization combined with lenvatinib plus PD - 1 inhibitor for advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. Front Immunol, 2022, 13: 848387.
- [37] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382: 1894-1905.
- [38] Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2022, 76: 862-873.
- [39] Brown ZJ, Hewitt DB, Pawlik TM. Combination therapies plus transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: a snapshot of clinical trial progress[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2022, 31: 379-391.
- [40] Friis T, Engel AM, Bendiksen CD, et al. Influence of levanisole and other angiogenesis inhibitors on angiogenesis and endothelial cell morphology in vitro[J]. Cancers (Basel), 2013, 5: 762-785.
- [41] Lin ZH, Jiang JR, Ma XK, et al. Prognostic value of serum HIF-1 $\alpha$  change following transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Exp Med, 2021, 21: 109-120.
- [42] 余晨曦, 滕皋军. 经导管动脉化疗栓塞术抵抗研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 1063-1067.
- [43] Huang M, Wang L, Chen J, et al. Regulation of COX - 2 expression and epithelial-to-mesenchymal transition by hypoxia-inducible factor - 1 $\alpha$  is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients post TACE surgery [J]. Int J Oncol, 2016, 48: 2144-2154.
- [44] Liu Q, Fan D, Adah D, et al. CRISPR/Cas9-mediated hypoxia inducible factor1 $\alpha$  knockout enhances the antitumor effect of transarterial embolization in hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Rep, 2018, 40: 2547-2557.
- [45] Chen M, Shu G, Lv X, et al. HIF - 2 $\alpha$  - targeted interventional chemoembolization multifunctional microspheres for effective elimination of hepatocellular carcinoma[J]. Biomaterials, 2022, 284: 121512.
- [46] Hsiao HT, Lu GL, Liu YC, et al. Effective perturbations of the amplitude, gating, and hysteresis of I(K(Dr)) caused by PT-2385, an HIF-2 $\alpha$  inhibitor[J]. Membranes, 2021, 11: 636.
- [47] Zhang J, Li Z, Liu L, et al. Long noncoding RNA TSLNC8 is a tumor suppressor that inactivates the interleukin - 6/STAT3 signaling pathway[J]. Hepatology, 2018, 67: 171-187.
- [48] Gai X, Zhou P, Xu M, et al. Hyperactivation of IL - 6/STAT3 pathway led to the poor prognosis of post-TACE HCCs by HIF-1 $\alpha$ /SNAIL axis-induced epithelial to mesenchymal transition [J]. J Cancer, 2020, 11: 570-582.
- [49] Fako V, Martin SP, Pomyen Y, et al. Gene signature predictive of hepatocellular carcinoma patient response to transarterial chemoembolization[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15: 2654-2663.
- [50] Martin SP, Fako V, Dang H, et al. PKM2 inhibition may reverse therapeutic resistance to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39: 99.
- [51] Chen J, Xie J, Jiang Z, et al. Shikonin and its analogs inhibit cancer cell glycolysis by targeting tumor pyruvate kinase-M2[J]. Oncogene, 2011, 30: 4297-4306.
- [52] Hu J, Bao Q, Cao G, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using oxaliplatin plus 5 - fluorouracil versus transarterial chemoembolization/embolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2020, 43: 996-1005.

(收稿日期: 2022-05-14)

(本文编辑: 新宇)