

## • 临床研究 Clinical research •

## 肝动脉化疗栓塞联合靶向及免疫治疗对中晚期肝细胞癌的疗效

杨 俊, 李璐阳, 李浩铭, 夏 添, 张 涛, 蒲 猛, 马英博, 张书涵,  
刘承利

**【摘要】 目的** 探讨肝动脉化疗栓塞(TACE)与靶向药物以及免疫检查点抑制剂联合治疗对中晚期肝细胞癌(HCC)患者的疗效及影响因素。**方法** 纳入 2016 年 1 月至 2022 年 12 月空军特色医学中心收治的中晚期 HCC 患者 60 例,其中 TACE 联合靶向药物及免疫检查点抑制剂(TACE-L-P)治疗 30 例,TACE 联合靶向单药(TACE-L)治疗 30 例。比较两组患者的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)、疾病控制率(DCR)和客观缓解率(ORR)。**结果** TACE-L 组和 TACE-L-P 的 mPFS 分别为 7 个月和 10 个月( $P=0.011$ ),mOS 分别为 15.5 个月和 29 个月( $P=0.014$ )。Child-Pugh B 级( $HR=3.89,95\%CI:1.27\sim11.94,P=0.018$ )、BCLC C 期( $HR=2.83,95\%CI:1.32\sim6.03,P=0.007$ )是 OS 的独立危险因素,微波消融( $HR=0.21,95\%CI:0.07\sim0.63,P=0.005$ )和 TACE-L-P( $HR=0.09,95\%CI:0.03\sim0.3,P=0.001$ )是 OS 的独立保护因素。此外,胆红素( $HR=1.03,95\%CI:1\sim1.06,P=0.032$ )和 GGT( $HR=1.01,95\%CI:1\sim1.01,P=0.002$ )水平升高是疾病进展的独立危险因素,TACE-L-P( $HR=0.27,95\%CI:0.09\sim0.79,P=0.017$ )是疾病进展的独立保护性因素。TACE-L-P 组的 ORR 和 DCR 均高于 TACE-L 组,分别为 43.4% 比 13.3% 和 63.4% 比 23.3%,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。**结论** TACE-L-P 治疗晚期 HCC 的效果比 TACE-L 更好。

**【关键词】** 肝细胞癌;肝动脉化疗栓塞;卡瑞利珠单抗;仑伐替尼

中图分类号:R735.7 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2025)-004-0398-05

**Efficacy of transarterial chemoembolization combined with targeted therapy and immunotherapy in treating advanced hepatocellular carcinoma** YANG Jun, LI Luyang, LI Haoming, XIA Tian, ZHANG Tao, PU Meng, MA Yingbo, ZHANG Shuhan, LIU Chengli. Postgraduate Training Base of Air Force Medical Center, China Medical University, Beijing 100142, China

Corresponding author: LIU Chengli, E-mail: liuchengli\_beijing@163.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in combination with targeted therapy and immune checkpoint inhibitors for advanced hepatocellular carcinoma (HCC), and to identify the influencing factors. **Methods** A total of 60 patients with advanced HCC, who were admitted to the Air Force Medical Center of China from January 2016 to December 2022, were enrolled in this study. Thirty patients received TACE combined with targeted therapy and immune checkpoint inhibitors (TACE-L-P group), and the other 30 patients received TACE combined with targeted therapy (TACE-L group). The progression-free survival (PFS), overall survival (OS), disease control rate (DCR), and objective response rate (ORR) were compared between the two groups. **Results** In the TACE-L group and TACE-L-P group, the median PFS (mPFS) was 7 months and 10 months respectively ( $P=0.011$ ), the median OS (mOS) was 15.5 months and 29 months respectively ( $P=0.014$ ). Child-Pugh class B ( $HR=3.89,95\%CI:1.27\sim11.94,P=0.018$ ) and Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage C ( $HR=2.83,95\%CI:1.32\sim6.03,P=0.007$ ) were the independent risk factors

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2025.04.011

作者单位: 100142 北京 中国医科大学空军特色医学中心研究生培养基地(杨 俊、李璐阳、李浩铭);河北北方学院研究生院(夏 添);空军军医大学空军特色医学中心肝胆外科(张 涛、蒲 猛、马英博、张书涵、刘承利)

通信作者: 刘承利 E-mail: liuchengli\_beijing@163.com

for OS, while microwave ablation ( $HR = 0.21, 95\%CI: 0.07-0.63, P = 0.005$ ) and TACE-L-P ( $HR = 0.09, 95\%CI: 0.03-0.3, P = 0.001$ ) were the independent protection factors for OS. Besides, elevated bilirubin level ( $HR = 1.03, 95\%CI: 1-1.06, P = 0.032$ ) and elevated gamma-glutamyl transferase (GGT) level ( $HR = 1.01, 95\%CI: 1-1.01, P = 0.002$ ) were the independent risk factors for disease progression, and TACE-L-P ( $HR = 0.27, 95\%CI: 0.09-0.79, P = 0.017$ ) was the independent protection factor for disease progression. The ORR and DCR in TACE-L-P group were remarkably higher than those in TACE-L group, which were 43.4% vs 13.3% and 63.4% vs 23.3% respectively, the differences between the two groups were statistically significant (both  $P < 0.05$ ). **Conclusion** In treating advanced HCC, TACE combined with targeted therapy and immune checkpoint inhibitors is superior to TACE combined with targeted therapy in therapeutic efficacy.

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; transcatheter arterial chemoembolization; camrelizumab; lenvatinib

中晚期肝细胞癌(HCC)的治疗需多学科协作,多种治疗手段的联合,其中局部治疗包括经肝动脉化疗栓塞术(TACE)、肝动脉持续灌注化疗(HAIC)、微波消融(MWI)、立体定向放射治疗(SBRT)等,系统治疗药物有分子靶向药物和免疫检查点抑制剂,《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》<sup>[1]</sup>推荐多激酶抑制剂仑伐替尼、多纳非尼、索拉非尼为治疗晚期HCC的一线靶向药物。仑伐替尼和多纳非尼作为泛靶点小分子TKI类药物代表,可通过抑制VEGF受体1-3发挥抗血管生成作用,抵消TACE后缺氧诱导的血管生成<sup>[2]</sup>。研究表明,仑伐替尼与多纳非尼的中位生存时间与中位无进展生存时间均显著优于索拉非尼<sup>[3-4]</sup>。免疫检查点抑制剂如程序性细胞死亡蛋白-1(PD-1)和程序性细胞死亡蛋白配体-1(PD-L1)抗体,基于免疫逃逸机制,通过调控肿瘤微环境,激活免疫细胞使其重新发挥抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。但是单一靶向药物或免疫药物治疗晚期HCC的临床效果均不理想<sup>[6-7]</sup>,而以免疫检查点抑制剂为核心联合其他治疗手段在HCC治疗中展现出了非常可观的潜力<sup>[8]</sup>。IMbrave150研究<sup>[9]</sup>为此提供了有力的临床证据支持,奠定了靶免联合在晚期HCC一线地位。本研究评估TACE联合靶向药物及免疫检查点抑制剂(TACE-L-P)与TACE联合靶向单药(TACE-L)治疗中晚期HCC的疗效及安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

纳入2016年1月至2022年12月空军特色医学中心收治的中晚期HCC患者60例,其中接受TACE-L-P治疗30例,TACE-L治疗30例。纳入

标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②病理或临床诊断为HCC;③BCLC分期为B/C期;④Child-Pugh为A/B级;⑤经MDT团队讨论后认为适合TACE联合靶向或免疫治疗的患者。排除标准:①中枢神经系统转移;②既往接受过TACE、HAIC、放疗或全身治疗;③合并其他恶性肿瘤;④有严重的心、肺、肾或凝血功能障碍。所有实验室检查数据在开始初次治疗前1周内收集,增强计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)资料为初始治疗前1周内的记录。本研究通过医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 治疗方法

TACE治疗:常规局麻后采用Seldinger法穿刺右股动脉并置入5F动脉鞘,送入5F-RH导管在主动脉成型后,选择性进入腹腔动脉干,经肝总动脉造影及介入治疗,明确肿瘤供血动脉后采用微导管超选择性置入供血动脉中,以碘化油5~15mL(根据肿瘤大小和血管分布决定)与表阿霉素40mg乳剂(碘化油与水溶液体积比为2:1)进行栓塞,必要时以明胶海绵颗粒补充栓塞。对于巨大肝癌或双叶多发病变的肿瘤进行2~5次栓塞。对于一般情况和重要脏器功能可以耐受的患者,在复查CT或MRI证实肿瘤仍存活,则重复TACE。

靶向药物治疗:在首次TACE后7d内开始口服仑伐替尼12mg(体重 $\geq 60$ kg)或8mg(体重 $< 60$ kg),1次/d。

免疫检查点抑制剂:首次TACE后2周内开始静脉注射卡瑞利珠单抗每次200mg,每3周1次,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。

### 1.3 随访

首次治疗后间隔2~3个月进行疗效评估。复查内容包括病史、体格检查、实验室检查、腹部增强CT或MRI、胸部CT平扫和其他影像学检查

(如有临床指征)。随访截止时间 2023 年 12 月 30 日。

1.4 疗效评估

比较 TACE-L-P 组和 TACE-L 组的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)。OS 定义为从治疗开始直至死亡(全因死亡)的时间。PFS 定义为从接受治疗开始到疾病进展或任何原因导致的死亡时间。根据改良实体肿瘤的疗效评价标准(mRECIST)对疗效进行评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR) = (CR + PR)/总人数,疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD)/总人数。

1.5 统计学分析

使用 R<sub>x</sub>64 4.3.2 和 R Studio 2023.12.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数(%)表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差表示,两组间比较采用 Student's *t* 检验。建立 Kaplan-Meier(K-M)生存曲线模型,两组比较采用 log-rank 检验。Cox 回归分析 OS 和 PFS 的影响因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组患者基线资料比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 1。18.3% 的患者就诊时肝内肿瘤  $\geq 3$  个,所有患者 ECOG 评分为 0~2 分,患者接受 TACE 治疗的中位次数为 3 次。

2.2 OS 和 PFS 的影响因素

随访时间 6~36 个月,中位时间 21 个月。随访中,TACE-L 组病死率 68.5%,TACE-L-P 组病死率 67%。TACE-L 组和 TACE-L-P 组的 mPFS 分别为 7 个月和 10 个月( $P = 0.011$ ),mOS 分别为 15.5 个月和 29 个月( $P = 0.014$ )。单因素分析显示,ECOG 评分、Child-Pugh 分级、抗病毒治疗、BCLC 分期、侵犯门静脉、胆红素水平、白蛋白水平、GGT 水平、微波消融是影响 OS 的因素。纳入 Cox 多因素模型中矫正混杂因素后显示,Child-Pugh B 级、BCLC C 期是 OS 的独立危险因素,微波消融和 TACE-L-P 是 OS 的独立保护因素。此外,胆红素和 GGT 水平升高是疾病进展的独立危险因素,TACE-L-P 是疾病进展的独立保护性因素。见表 2,表 3。

表 1 两组患者的基线特征比较

变量	TACE-L( <i>n</i> = 30)	TACE-L-P( <i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值
性别			0.739
女	5(16.7)	6(20.0)	
男	25(83.3)	24(80.0)	
年龄(岁)	57.0 $\pm$ 13.4	55.2 $\pm$ 13.9	0.598
ECOGPS			0.058
0	16(53.3)	23(76.7)	
1	14(46.7)	7(23.3)	
Child-Pugh			0.424
A	25(83.3)	28(93.3)	
B	5(16.7)	2(6.7)	
AFP			0.222
<400 ng/mL	25(83.3)	21(70.0)	
$\geq 400$ ng/mL	5(16.7)	9(30.0)	
感染病毒			0.519
阴性	4(13.3)	4(13.3)	
HBV	22(73.3)	25(83.3)	
HCV	4(13.3)	1(3.3)	
肝硬化			0.671
否	4(13.3)	2(6.7)	
是	26(86.7)	28(93.3)	
抗病毒治疗			0.015
否	24(80.0)	15(50.0)	
是	6(20.0)	15(50.0)	
肿瘤数量			0.344
1 个	15(50.0)	14(46.7)	
2 个	7(23.3)	3(10.0)	
3 个	3(10.0)	7(23.3)	
>3 个	5(16.7)	6(20.0)	
肿瘤大小(cm)	5.8 $\pm$ 3.5	6.7 $\pm$ 4.1	0.359
肿瘤分布			0.791
单侧	19(63.3)	18(60.0)	
双侧	11(36.7)	12(40.0)	
BCLC 分期			0.542
B	22(73.3)	24(80.0)	
C	8(26.7)	6(20.0)	
侵犯门静脉			0.542
是	8(26.7)	6(20.0)	
否	22(73.3)	24(80.0)	
TBil( $\mu$ mol/L)	23.2 $\pm$ 19.0	20.0 $\pm$ 11.4	0.440
DBil( $\mu$ mol/L)	14.9 $\pm$ 10.7	9.7 $\pm$ 7.6	0.341
ALT(U/L)	56.8 $\pm$ 50.3	139.2 $\pm$ 69.0	0.500
AST(U/L)	54.4 $\pm$ 53.8	148.3 $\pm$ 81.0	0.360
白蛋白(g/L)	37.7 $\pm$ 4.8	39.1 $\pm$ 5.3	0.290
GGT(U/L)	101.0 $\pm$ 99.5	109.9 $\pm$ 102.9	0.942
微波消融			0.196
否	17(56.7)	12(40.0)	
是	13(43.3)	18(60.0)	
高血压			0.152
否	24(80.0)	19(63.3)	
是	6(20.0)	11(36.7)	
糖尿病			0.222
否	25(83.3)	21(70.0)	
是	5(16.7)	9(30.0)	
吸烟史			0.605
否	13(43.3)	15(50.0)	
是	17(56.7)	15(50.0)	
饮酒史			0.438
否	13(43.3)	16(53.3)	
是	17(56.7)	14(46.7)	

表 2 Cox 回归分析总体生存率的影响因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别	1.32(0.55~3.17)	0.540		
年龄	1.003(0.979~1.027)	0.810		
ECOG, PS(1)	2.01(1.04~3.88)	0.038	1.82(0.72~4.56)	0.203
Child-Pugh B 级	2.61(1.07~6.33)	0.034	3.89(1.27~11.94)	0.018
AFP>400 ng/mL	1.34(0.64~2.78)	0.437		
感染病毒				
HBV	0.68(0.28~1.67)	0.403		
HCV	0.58(0.12~2.89)	0.507		
肝硬化	1.22(0.37~4)	0.737		
抗病毒治疗	0.47(0.22~0.97)	0.042	0.46(0.2~1.07)	0.073
肿瘤数量				
2 个	0.94(0.38~2.35)	0.895		
3 个	0.997(0.420~2.367)	0.995		
>3 个	0.43(0.15~1.26)	0.124		
肿瘤大小	1.07(0.99~1.15)	0.091		
肿瘤分布(双)	1.14(0.59~2.23)	0.694		
BCLC C 期	2.8(1.39~5.63)	0.004	2.83(1.32~6.03)	0.007
侵犯门静脉	2.8(1.39~5.63)	0.004	1.91(0.76~4.81)	0.168
总胆红素	1.02(1.01~1.04)	0.007	1(0.99~1)	0.312
直接胆红素	1.02(1~1.05)	0.022	1(0.99~1)	0.358
ALT	0.999(0.996~1.002)	0.828		
AST	0.999(0.996~1.002)	0.858		
白蛋白	0.93(0.87~1)	0.039	1.01(0.9~1.14)	0.830
GGT	1.0028(1.000~1.005)	0.020	1(1~1)	0.168
微波消融	0.2(0.1~0.41)	<0.001	0.21(0.07~0.63)	0.005
高血压	1.71(0.87~3.36)	0.121		
糖尿病	1.06(0.5~2.26)	0.878		
吸烟史	1.2(0.63~2.31)	0.577		
饮酒史	1.18(0.62~2.26)	0.613		
TACE-L-P	0.43(0.21~0.85)	0.015	0.09(0.03~0.3)	<0.001

2.3 两组疗效比较

TACE-L-P 组的 ORR 和 DCR 均高于 TACE-L 组,分别为 43.4% 比 13.3%和 63.4% 比 23.3%,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。TACE-L-P 组的 CR、PR 和 SD 均高于 TACE-L 组,PD 低于 TACE-L 组,差异有统计学意义( $P=0.002$ )。见图 1。

3 讨论

目前无论是靶向药物还是免疫药物,单药治疗 HCC 的临床效果均不够理想<sup>[10]</sup>。REFLECT 研究显示,单用仑伐替尼患者的 ORR、mOS 分别为 18.8%、13.6 个月,在一线靶向药物中表现最佳;而单用二线药物瑞戈非尼的 ORR、mOS 仅有 7.0%和 10.6 个月<sup>[4]</sup>。在 KEYNOTE 224 研究中,单用免疫药物帕博利珠单抗的 ORR 为 16%,mOS 为 17 个月<sup>[11]</sup>,其免疫治疗应答不佳主要与肿瘤免疫微环境相关。HCC 的免疫微环境主要分为两大类,即炎症型和非炎症型。其中炎症型免疫微环境内免疫检查

表 3 Cox 回归分析无进展生存期的影响因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
性别	1.11(0.51~2.4)	0.789		
年龄	0.994 1(0.971~1.017)	0.612		
ECOG, PS(1)	1.16(0.61~2.21)	0.655		
Child-Pugh B 级	2.26(0.94~5.45)	0.069		
AFP>400 ng/mL	1.08(0.53~2.2)	0.830		
感染病毒				
HBV	0.32(0.14~0.72)	0.006	0.04(0.01~0.22)	<0.001
HCV	0.24(0.05~1.13)	0.071	0.02(0~0.34)	0.007
肝硬化	0.98(0.35~2.76)	0.965		
抗病毒治疗	0.68(0.36~1.29)	0.240		
肿瘤数量				
2 个	1.58(0.74~3.38)	0.234		
3 个	0.74(0.3~1.85)	0.526		
>3 个	0.56(0.22~1.39)	0.208		
肿瘤大小	0.98(0.91~1.05)	0.552		
肿瘤分布(双)	1.07(0.57~1.99)	0.837		
BCLC C 期	1.49(0.71~3.13)	0.297		
侵犯门静脉	0.67(0.32~1.42)	0.297		
总胆红素	1.03(1.01~1.05)	0.001	1.03(1~1.06)	0.032
直接胆红素	1.04(1.02~1.07)	<0.001	1.05(1~1.09)	0.032
ALT	1.001(0.998~1.003)	0.348		
AST	1.001(0.999~1.003)	0.287		
白蛋白	0.92(0.87~0.98)	0.015	0.96(0.88~1.05)	0.33
GGT	1.004(1.00~1.007)	0.011	1.01(1~1.01)	0.002
高血压	0.96(0.47~1.97)	0.92		
糖尿病	0.7(0.32~1.52)	0.369		
吸烟史	1.009(0.551~1.846)	0.976		
饮酒史	1.02(0.56~1.87)	0.944		
TACE-L-P	0.37(0.19~0.7)	0.002	0.27(0.09~0.79)	0.017

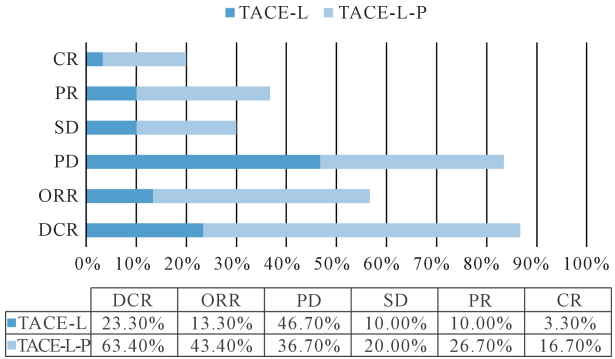


图 1 两组疗效比较

点分子和(或)CD8<sup>+</sup> 表达升高,对免疫药物治疗应答更佳,非炎症型恰好相反。产生此种差异的机制为免疫逃逸,其中肿瘤免疫微环境中肿瘤细胞产生血管内皮生长因子(VEGF)是介导肿瘤细胞逃避免疫监视的关键介质<sup>[12]</sup>。

TACE 作为中晚期 HCC 治疗的一线选择,可导致肿瘤组织缺氧坏死。在缺氧条件下肿瘤细胞会增加 PD-L1 的表达,产生肿瘤特异性免疫反应<sup>[13]</sup>。同时缺氧状态会促进 VEGF 的表达,而抑制 VEGF 受体的靶向药物使肿瘤血管趋于正常化<sup>[14]</sup>。另外,

TACE 可能与较低水平的瘤内耗竭性效应细胞(CD8<sup>+</sup>/PD-1<sup>+</sup>)和调节性 T 细胞(CD4<sup>+</sup>/FOXP3<sup>+</sup>)相关,有望改变免疫抑制微环境为免疫支持微环境,从而增强 PD-L1 抑制剂的疗效。这为 TACE 与 PD-L1 抑制剂和分子靶向药物(MTT)联合治疗中晚期 HCC 提供了协同抗肿瘤作用的理论依据<sup>[15]</sup>。目前,许多临床试验正在进行 TACE、PD-L1 抑制剂和分子靶向药物的联合治疗研究,以验证这种协同作用。有研究显示,TACE、仑伐替尼联合用于不可切除 HCC 患者,mOS 为 27.7 个月,PFS 为 8.3 个月<sup>[16]</sup>。TACE、仑伐替尼及免疫检查点抑制剂联合治疗晚期 HCC 患者的 mPFS 和 mOS(16.9 个月和 7.3 个月)均优于单独接受 TACE 治疗<sup>[17]</sup>。本研究表明,TACE-L-P 联合组取得了更好的生存获益,且优于 TACE-L 组。本研究中的生存时间较同类研究更长,其原因可能为:BCLC 分期是预后的独立危险因素,而本研究中的患者以 BCLC B 期为主。疾病进展后采用微波消融治疗与总生存期延长相关,可能与提高肿瘤相关抗原和新抗原释放、增强抗原特异性 T 淋巴细胞应答、消融治疗联合免疫治疗可以产生协同抗肿瘤作用有关<sup>[18]</sup>。GGT 升高是疾病进展的独立危险因素,这可能与肿瘤细胞中的 GGT 升高可产生氧化活性物质,促进肿瘤进展有关<sup>[19]</sup>。

本研究有一定的局限性:作为回顾性研究,受医师和患者偏好的影响,会产生选择偏倚;样本量有限,无法进行分层分析,可能还存在一些未知的混杂因素。

#### [参考文献]

- [1] 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]. 中华外科杂志, 2022, 16: 81-96.
- [2] Zhao Y, Zhang YN, Wang KT, et al. Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: From preclinical mechanisms to anti-cancer therapy[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1874: 188391.
- [3] Qin S, Bi F, Gu S, et al. Donafenib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: a randomized, open-label, parallel-controlled phase II-III trial[J]. J Clin Oncol, 2021, 39: 3002-3011.
- [4] Kudo M, Finn RS, Qin SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391: 1163-1173.
- [5] Sanmamed MF, Chen LP. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. Cell, 2018, 175: 313-326.
- [6] Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23: 77-90.
- [7] 张利捷, 梁 斌. 免疫检查点阻断与肝癌化疗栓塞[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29: 419-422.
- [8] Finn RS, Qin SK, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382: 1894-1905.
- [9] 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.
- [10] Zhang F, Wang Y, Chen G, et al. Growing human hepatocellular tumors undergo a global metabolic reprogramming[J]. Cancers (Basel), 2021, 13: 1980.
- [11] Kudo M, Finn RS, Edeline JLN, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: a phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib[J]. Eur J Cancer (1965), 2022, 167: 1-12.
- [12] Xue R, Zhang Q, Cao Q, et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity[J]. Nature, 2022, 612: 141-147.
- [13] Chang X, Lu X, Guo J, et al. Interventional therapy combined with immune checkpoint inhibitors: Emerging opportunities for cancer treatment in the era of immunotherapy[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 74: 49-60.
- [14] Montasser A, Beaufriere 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.
- [15] 王 曦, 冯 苏, 李 红, 等. 免疫检查点抑制剂联合 TACE 在肝癌治疗中的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2023, 32: 90-93.
- [16] Chen YX, Zhang JX, Zhou CG, et al. Comparison of the efficacy and safety of transarterial chemoembolization with or without lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective propensity Score-Matched analysis[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2022, 9: 685-694.
- [17] 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.
- [18] Duan X, Wang M, Han X, et al. Combined use of microwave ablation and cell immunotherapy induces nonspecific immunity of hepatocellular carcinoma model mice[J]. Cell Cycle, 2020, 19: 3595-3607.
- [19] Lee CH, Han K, Kim DH, et al. Repeatedly elevated  $\gamma$ -glutamyltransferase levels are associated with an increased incidence of digestive cancers: a population-based cohort study[J]. World J Gastroenterol, 2021, 27: 176-188.

(收稿日期: 2024-04-18)

(本文编辑: 新 宇)