中图分类号：R969.4；R735.7　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2023)06－0106－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2023.06.027

信迪利单抗联合射频消融治疗Ⅱa期肝癌临床研究*

付彦爽[1]，陈晓丽[1]，付彦青[2]

（1. 河北省衡水市第三人民医院，河北 衡水 053000；2. 河北省衡水市第六人民医院，河北 衡水 053000）

摘要：目的 探讨信迪利单抗联合射频消融(RFA)治疗Ⅱa期肝癌的临床疗效。**方法** 选取衡水市第三人民医院2020年6月至2021年12月收治的Ⅱa期肝癌患者102例，按随机数字表法分为对照组和观察组，各51例。两组患者均予RFA治疗，观察组患者加用信迪利单抗注射液静脉滴注。两组均治疗6个月。**结果** 观察组客观缓解率和疾病控制率为70.59%和86.27%，明显高于对照组的49.02%和68.63%($P<0.05$)。与对照组比较，观察组患者治疗后的$CD_4^+CD_{25}^+FOXP_3^+$Treg水平明显降低($P<0.05$)，CD_4^+/CD_8^+明显升高($P<0.05$)；甲胎蛋白、糖类抗原199和细胞角蛋白19片段抗原21－1水平均明显降低($P<0.05$)；健康调查简表各领域评分均明显升高($P<0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(31.37%比21.57%，$P>0.05$)。**结论** 信迪利单抗联合RFA治疗Ⅱa期肝癌疗效较好，可改善细胞免疫和肿瘤标志物水平，提高患者的生活质量。

关键词：信迪利单抗；射频消融；Ⅱa期肝癌；肿瘤标志物；临床疗效

Clinical Study of Sintilimab Combined with Radiofrequency Ablation in the Treatment of Stage Ⅱa Liver Cancer

FU Yanshuang[1], CHEN Xiaoli[1], FU Yanqing[2]

(1. Hengshui Third People's Hospital, Hengshui, Hebei, China 053000; 2. The Sixth People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei, China 053000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of sintilimab combined with radiofrequency ablation (RFA) in the treatment of stage Ⅱa liver cancer. **Methods** A total of 102 patients with stage Ⅱa liver cancer admitted to the Hengshui Third People's Hospital from June 2020 to December 2021 were selected and divided into the control group and the observation group by the random number table method, with 51 cases in each group. The patients in the two groups were treated with RFA, on this basis, the patients in the observation group were treated with Sintilimab Injection by intravenous drip. Both groups were treated for six months. **Results** The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 70.59% and 86.27%, which were significantly higher than 49.02% and 68.63% in the control group ($P<0.05$). Compared with those in the control group, the level of $CD_4^+CD_{25}^+FOXP_3^+$Treg was significantly lower ($P<0.05$), while the level of CD_4^+/CD_8^+ was significantly higher in the observation group after treatment ($P<0.05$); the levels of alpha－fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 199 (CA199) and cytokeratin 19 fragment antigen 21－1 (CYFRA21－1) were significantly lower in the observation group after treatment ($P<0.05$); the score of each item in the health survey short form－36 (SF－36) was significantly higher in the observation group after treatment ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (31.37% *vs.* 21.57%, $P>0.05$). **Conclusion** Sinilimab combined with RFA is effective in the treatment of stage Ⅱa liver cancer, which can improve the level of cellular immunity and tumor markers, and improve the quality of life of patients.

Key words: sintilimab; radiofrequency ablation; stage Ⅱa liver cancer; tumor markers; clinical efficacy

肝癌在我国常见恶性肿瘤中位列第4，肿瘤致死病因中位列第2，具有发病隐匿、恶性程度高、病死率高等特点，其中肝细胞癌占85%～90%[1－2]。早期肝癌患者的主要治疗方法有肝切除、射频消融(RFA)和原位肝移植，其中RFA是将肿瘤组织加热至60 ℃以上，使其蛋白质变性、磷脂双层分子结构破坏，从而促进肿瘤细胞死亡[3－4]。但RFA对直径超过3 cm的肿瘤组织效果有限，这是由于大肝癌常临近大血管，在RFA治疗中血流会出现明显的“热沉效应”，导致疗效降低，WANG等[5]认为，多次RFA治疗或联合其他治疗方案可保证疗效。免疫检查点抑制剂是通过阻断抑制剂检查点与配体之间的作用，解除免疫抑制，激活免疫细胞，从而产生抗肿瘤作用[6]，其对肝癌有明显疗效。目前，信迪利单抗联合RFA的疗效还未在Ⅱa期肝癌中得到证实，本研究中对此进行了探讨。现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入标准：符合原发性肝癌诊断标准[7]，并经实验室生化指标、超声影像学或组织病理学确诊；病理分期为Ⅱa期；年龄18～75岁。本研究经衡水市医院医学伦

*基金项目：河北省医学科学研究课题计划项目[20221500]。

第一作者：付彦爽，女，大学本科，主治医师，研究方向为肿瘤治疗学，(电子信箱)fys8814_yy@163.com。

理委员会批准，患者及其家属签署知情同意书。

排除标准：原发性肝癌转移；接受过肝癌手术、化学药物治疗；合并严重心、脑、肾等重要器官疾病；认知功能障碍；对本研究中拟用药物有禁忌或过敏；拒绝接受本研究方案。

病例选择与分组：选取衡水市第三人民医院2020年6月至2021年12月收治的Ⅱa期肝癌患者102例，按随机数字表法分为对照组和观察组，各51例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较（$n = 51$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 51$)

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）	肿瘤直径（例）		Child-Pugh分级（例）	
			<3 cm	3~5 cm	A级	B级
观察组	27/24	57.65±10.57	9	42	25	26
对照组	31/20	59.37±10.88	12	39	20	31
χ^2/t值	0.640	0.813	0.540		0.994	
P值	0.424	0.418	0.463		0.319	

1.2 方法

两组患者均予RFA治疗，治疗前12 h禁食禁饮，静脉麻醉后，在彩色超声引导下行穿刺。根据肿瘤大小确定消融布针及点数。治疗初始功率为50 W，间隔1 min升高10~100 W，阻抗明显上升、输出功率自动降至10 W以下则该点位结束。尽量达到0.5 cm的周围正常肝组织完全热凝坏死。结束出针时通过针道凝血，以免针道出血或肿瘤种植。治疗结束后30 min造影，观察射频消融区，确定消融完全后结束治疗。观察组患者加用信迪利单抗注射液（信达生物制药<苏州>有限公司，国药准字S20180016，规格为每瓶100 mL∶100 mg）200 mg静脉输注。以3周为1个治疗周期，每6周评估1次疗效。两组患者均治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

免疫功能：采用流式细胞仪检测T淋巴细胞CD_4^+，CD_8^+，计算CD_4^+/CD_8^+并检测$CD_4^+CD_{25}^+FOXP_3^+$Treg。

肿瘤标志物：采集治疗前后患者空腹静脉血，采用放射免疫分析法检测甲胎蛋白（AFP）、糖类抗原199（CA199）、细胞角蛋白19片段抗原21-1（CYFRA21-1）水平。

生活质量：采用健康调查简表（SF-36）[8]评估，包括躯体功能、躯体角色、身体疼痛、总健康状况、生命力、社会功能、情绪角色和心理健康，各领域条目之和为粗分，采用极差变换法换算为百分制，分值越高表明生活质量越好。

疗效判定[9]：完全缓解（CR），肿瘤病灶完全消失，至少维持1个月；部分缓解（PR），病灶缩小50%，至少维持1个月；病变稳定（SD），病灶缩小不超过50%，增大不超过25%，且无新肿瘤病灶出现；病变进展（PD），病灶无缩小，或增大超过25%，或有新肿瘤病灶出现。客观缓解（OR）=CR+PR，疾病控制（DC）=CR+PR+SD。

药品不良反应：根据常见药品不良反应事件评价标准4.0版本（CTCAE v 4.0）评价患者白细胞减少、乏力、皮疹、转氨酶升高、甲状腺功能减退等发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以$\bar{X} \pm s$表示，行t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n = 51$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 51$]

组别	CR	PR	SD	PD	OR	DC
观察组	10(19.61)	26(50.98)	8(15.69)	7(13.73)	36(70.59)	44(86.27)
对照组	5(9.80)	20(39.22)	10(19.61)	16(31.37)	25(49.02)	35(68.63)
χ^2值					4.935	4.547
P值					0.026	0.033

表3 两组患者免疫功能指标比较（$\bar{X} \pm s$，$n = 51$）

Tab. 3 Comparison of immune function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

组别	$CD_4^+CD_{25}^+FOXP_3^+$Treg（%）		CD_4^+/CD_8^+	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.04±0.22	2.06±0.25*	1.15±0.32	1.63±0.44*
对照组	3.07±0.18	2.45±0.33*	1.11±0.34	1.40±0.35*
t值	0.754	6.728	0.612	2.921
P值	0.453	0.000	0.542	0.004

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患者肿瘤标志物水平比较（$\bar{X} \pm s$，$n = 51$）

Tab. 4 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 51$)

组别	AFP（μg/L）		CA199（U/L）		CYFRA21-1（mg/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	653.59±69.59	127.64±26.72*	83.86±16.96	36.49±6.24*	6.03±1.52	1.99±0.63*
对照组	644.98±70.05	159.85±31.18*	87.79±13.40	43.38±7.11*	5.91±1.66	2.67±0.82*
t值	0.623	5.602	1.300	5.201	0.381	4.696
P值	0.535	0.000	0.197	0.000	0.704	0.000

表5 两组患者生活质量评分比较($\overline{X} \pm s$,分,$n = 51$)

Tab. 5 Comparison of quality of life scores between the two groups ($\overline{X} \pm s$, point, $n = 51$)

组别	躯体功能		躯体角色		身体疼痛		总健康状况		生命力		社会功能		情绪角色		心理健康	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55.28±5.15	75.63±6.21*	50.53±5.19	70.59±6.03*	55.80±4.82	72.33±5.42*	61.49±5.34	71.16±6.33*	55.02±5.24	75.18±6.36*	59.12±5.56	74.39±7.04*	50.69±5.23	70.63±6.38*	57.18±5.26	74.10±6.87*
对照组	54.63±5.75	68.67±6.00*	50.98±5.35	65.41±5.82*	56.53±5.53	66.25±5.71*	60.69±5.22	66.27±5.84*	54.27±5.16	67.63±5.85*	58.39±5.39	66.33±6.29*	51.37±5.19	58.86±6.15*	57.84±5.44	65.49±6.19*
t值	0.599	5.759	0.432	4.41	0.707	5.516	0.788	4.051	0.723	6.237	0.669	6.097	0.665	9.484	0.629	6.648
P值	0.551	0.000	0.667	0.000	0.482	0.000	0.433	0.000	0.471	0.000	0.505	0.000	0.507	0.000	0.531	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n = 51$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n = 51$]

组别	白细胞减少	乏力	皮疹	转氨酶升高	甲状腺功能减退	合计
观察组	2(3.92)	1(1.96)	4(7.84)	3(5.88)	6(11.76)	16(31.37)
对照组	3(5.88)	2(3.92)	1(1.96)	3(5.88)	2(3.92)	11(21.57)
χ^2值						1.259
P值						0.262

3 讨论

RFA治疗是一种经皮微创手术，其利用高频率的射频电流杀死病灶区的肿瘤细胞，但其疗效欠佳，因此，为提高疗效仍需进一步杀灭体内的肿瘤细胞[10]。随免疫治疗被用于临床，以阻断免疫检查点蛋白程序性细胞死亡受体-1(PD-1)为靶点的免疫抑制剂疗效也逐渐被认可，信迪利单抗属靶向PD-1单克隆抗体，其可与PD-1配体产生竞争作用，与PD-1进行竞争性结合，从而重新激活淋巴细胞的抗肿瘤作用，进而达到治疗肿瘤的目的[11-12]。本研究结果显示，观察组客观缓解率和疾病控制率均优于对照组，提示联合治疗可提高Ⅱa期肝癌临床疗效。

Treg会影响肿瘤细胞的免疫逃逸和导致免疫耐受，与多种肿瘤的发生和进展密切相关，在肿瘤患者的外周血和肿瘤组织中呈高表达[13]；肿瘤产生免疫耐受的重要机制是肿瘤诱导的$CD_4^+CD_{25}^+$Treg细胞增多，FOXP3是叉头翼状螺旋转录因子家族的一员，在肿瘤逃逸中发挥重要作用，是Treg发育过程中的重要因子，因此$CD_4^+CD_{25}^+FOXP_3^+$Treg可用于评估肿瘤的进展情况[14]。CD_4^+/CD_8^+可反映机体细胞免疫功能，数值越低表明恶性肿瘤发生风险越高[15]。本研究结果显示，观察组治疗后CD_4^+/CD_8^+明显高于对照组，$CD_4^+CD_{25}^+FOXP_3^+$Treg水平明显低于对照组，提示联合治疗可改善患者免疫功能，与何斯怡等[16]的研究结果一致。AFP属胎儿肝脏合成糖蛋白，其水平升高一般可见于肝癌、胃癌等恶性肿瘤机体，是肝癌诊断的标志物之一；CA199为糖类蛋白肿瘤标志物，在肝癌中呈高表达[17]；CYFRA21-1是细胞角蛋白19可溶性片段之一，在癌变细胞中，细胞角蛋白可促进CYFRA21-1表达，从而参与肿瘤细胞的增殖、转移等[18]。本研究结果显示，观察组患者治疗后的AFP，CA199，CYFRA21-1水平均明显低于对照组，提示联合治疗可降低患者血清肿瘤标志物水平，原因为信迪利单抗可通过激活机体免疫功能，使T淋巴细胞恢复抗肿瘤效应，降低肿瘤标志物水平[19]。两组不良反应发生率无明显差异，提示信迪利单抗联合RFA治疗方案具有一定安全性。本研究中发生的不良反应多为1级和2级，短期停药或减少剂量均可缓解，不良反应可控。信迪利单抗的不良反应涉及血液、肝、胆等，这与信迪利单抗作用的免疫系统相关[20]。生活质量可反映患者最直接的感受，现已成为评估肿瘤治疗效果的重要组成部分[21]。观察组患者治疗后的SF-36各领域生活质量评分均明显高于对照组，提示信迪利单抗联合RFA治疗可提升患者的生活质量。

综上所述，信迪利单抗联合RFA治疗Ⅱa期肝癌疗效较好，可有效改善免疫功能(如CD_4^+/CD_8^+，$CD_4^+CD_{25}^+FOXP_3^+$Treg水平)和肿瘤标志物水平，提升患者的生活质量。

参考文献

[1] 李小侠，毛东方，王文君，等. 原发性肝癌手术患者心理弹性状况及集体心理干预效果评价[J]. 中国健康心理学杂志，2021，29(2)：200-203.

[2] BOUATTOUR M，MEHTA N，HE A，et al. Systemic Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma [J]. Liver Cancer，2019，8(5)：1-18.

[3] MARTIN-ROMANO P，CASTANON E，AMMARI S，et al. Evidence of pseudoprogression in patients treated with PD1/PDL1 antibodies across tumor types[J]. Cancer Med，2020，9(8)：2643-2652.

[4] GU C，ZHU H，DENG L，et al. Bispecific antibody simultaneously targeting PD1 and HER2 inhibits tumor growth via direct tumor cell killing in combination with PD1/PDL1 blockade and HER2 inhibition[J]. Acta Pharmacologica Sinica，2022，43(3)：672-680.

[5] WANG YL，GONG Y，LYU Z，et al. Expression of PD1/PDL1 in gastric cancer at different microsatellite status and its correlation with infiltrating immune cells in the tumor microenvironment[J]. J Cancer，2021，12(6)：1698-1707.