卡瑞利珠单抗联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床观察Δ

邹瑜斌*，杨　灵，肖池金（新余市人民医院肿瘤科，江西 新余　338025）

中图分类号　R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）12-1522-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.12.19

摘　要　目的　观察卡瑞利珠单抗联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床疗效和安全性。**方法**　选择我院2020年3月—2021年11月收治的60例晚期肝癌患者，将其按随机数字表法分为研究组和对照组，每组各30例。对照组患者给予甲苯磺酸索拉非尼片（0.4 g，bid，口服），研究组患者在对照组用药的基础上给予注射用卡瑞利珠单抗（200 mg，每3周1次，静脉滴注），所有患者均治疗至疾病进展或发生不可耐受的副反应时停止治疗。比较两组患者的临床疗效、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）、1年生存率，记录两组患者治疗期间的不良反应及研究组患者的免疫相关不良事件发生情况。**结果**　研究组患者的客观缓解率显著高于对照组（36.7%vs 13.3%，$P<0.05$），中位OS和中位PFS均显著长于对照组（OS：12.6个月 vs 7.9个月；PFS：8.2个月 vs 5.3个月，$P<0.05$）。两组患者的1年生存率及天冬氨酸转氨酶和丙氨酸转氨酶升高、皮疹或皮肤瘙痒、食欲减退、腹泻、乏力、高血压发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。研究组患者发生的免疫治疗相关不良事件主要包括反应性毛细血管增生症21例（70.0%）、甲状腺功能减退6例（20.0%）、免疫相关性肺炎1例（3.3%），经对症治疗后均有所好转或可耐受。**结论**　卡瑞利珠单抗联合索拉非尼可有效控制和延缓晚期肝癌患者的病情进展，延长患者生存时间，且不良反应可耐受。

关键词　索拉非尼；卡瑞利珠单抗；肝癌；晚期；生存期；疗效；安全性

Clinical observation of camrelizumab combined with sorafenib in the treatment of advanced liver cancer

ZOU Yubin, YANG Ling, XIAO Chijin (Dept. of Oncology, Xinyu People's Hospital, Jiangxi Xinyu 338025, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To observe the clinical efficacy and safety of camrelizumab combined with sorafenib in the treatment of advanced liver cancer. **METHODS** Sixty patients with advanced liver cancer who were treated in our hospital from March 2020 to November 2021 were selected as the study subjects, and then were randomly divided into study group and control group, with 30 cases in each group. The control group was treated with Sorafenib tosylate tablets orally (0.4 g, bid), and the study group was additionally given Camrelizumab for injection intravenously (200 mg, every 3 weeks) based on the control group; for all patients, the treatment was stopped until disease progression or intolerable side effects occurred. The clinical efficacy, progression-free survival (PFS), total survival (OS) and 1-year survival rate of the two groups were compared, and the incidence of adverse reactions in two groups, and immune-related adverse reactions in the study group during treatment were recorded. **RESULTS** The objective remission rate of the study group was significantly higher than the control group (36.7% vs. 13.3%, $P<0.05$), and the median OS and median PFS were significantly longer than the control group (OS: 12.6 months vs. 7.9 months; PFS: 8.2 months vs. 5.3 months, $P<0.05$). There was no significant difference in the 1-year survival rate and the incidence of elevated aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase, rash or pruritus, anorexia, diarrhea, fatigue and hypertension between the two groups ($P>0.05$). The adverse events immune-related in the study group mainly included 21 cases of reactive capillary hyperplasia (70.0%), 6 cases of hypothyroidism (20.0%), and 1 case of immune-associated pneumonia (3.3%), which were improved or tolerable after symptomatic treatment. **CONCLUSIONS** Camrelizumab combined with sorafenib in the treatment of advanced liver cancer can effectively control and delay the disease progression, prolong the survival period of patients, and the adverse reactions can be tolerated.

KEYWORDS　sorafenib; camrelizumab; liver cancer; advanced; survival period; therapeutic effect; safety

肝癌是临床常见的消化系统恶性肿瘤之一。近年来，我国肝癌发病率呈现上升趋势，其发病率仅次于胃癌、肠癌及食道癌等消化系统恶性肿瘤[1]。分子靶向药

Δ**基金项目**　江西省卫生健康委科技计划项目（No.202140597）
＊**第一作者**　主任医师，硕士。研究方向：肿瘤综合治疗。电话：0790-6652070。E-mail：tj885621@163.com

物是针对恶性肿瘤病理生理发生、发展的关键靶点进行干预的药物，是目前临床治疗晚期肝癌的主要手段之一，常用药物包括仑伐替尼、索拉非尼等。但有研究发现，使用单一分子靶向药物治疗晚期肝癌的客观反应率较低：仑伐替尼的客观反应率为14%～54%[2]，索拉非尼的客观反应率为30%左右[3]。临床实践发现，仑伐替尼可用于索拉非尼耐受较差或不耐受的晚期肝癌患者，因此临床通常将索拉非尼作为治疗肝癌，尤其是晚期肝癌或者远处转移性肝癌的第一选择。

免疫检查点抑制剂是一种免疫治疗新方法，可通过改善肿瘤周围免疫微环境、激活免疫细胞活性来达到抗肿瘤目的，目前已成为恶性肿瘤的临床研究热点，其中最具代表性的是程序性死亡受体1（programmed death receptor-1，PD-1）/程序性死亡受体配体1（programmed death receptor ligand-1，PD-L1）抑制剂[4]。卡瑞利珠单抗是我国自主研发及生产的PD-1单克隆抗体，已在晚期食道癌、胰腺癌、肝癌及肺癌等多种恶性肿瘤的辅助治疗中取得显著疗效[5－6]。

虽然索拉非尼、卡瑞利珠单抗单药用于晚期肝癌有一定的治疗效果，但单一用药已不能满足晚期肝癌的治疗需求，亟须探索新的治疗策略。索拉非尼与卡瑞利珠单抗具有不同的抗肿瘤机制，为进一步探索不同作用机制的两种药物联合是否对晚期肝癌具有协同抗肿瘤效果，本研究观察了卡瑞利珠单抗联合索拉非尼治疗晚期肝癌的疗效和安全性，旨在为晚期肝癌的临床治疗提供参考。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

本研究患者的纳入标准为：（1）符合《原发性肝癌诊疗规范（2019年版）》[7]中的诊断标准；（2）肝功能Child-Pugh分级为A级或B级；（3）符合巴塞罗那肝癌临床分期中的晚期肝癌分期标准；（4）年龄18～80岁；（5）美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）评分＜2分；（6）影像学检查有≥1个可测量病灶；（7）无自身免疫性疾病。

本研究患者的排除标准为：（1）合并其他恶性肿瘤，既往接受过免疫治疗者；（2）合并严重心、肾功能衰竭者；（3）合并有不可控性高血压或糖尿病者；（4）对本研究所用药物过敏或不耐受者。

1.2　研究对象

选择我院2020年3月－2021年11月收治的晚期肝癌患者60例，将其按随机数字表法分为研究组和对照组，每组各30例。两组患者的性别、年龄、ECOG评分、肿瘤直径、既往史等一般资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性（表1）。本研究方案经医院医学伦理委员会批准，审批号：临床研究伦审（2020）第（20200256）号。所有患者或其家属均签署了知情同意书。

表1　两组患者的一般资料比较

项目	对照组（n=30）	研究组（n=30）	$t/\chi^2/Z$	P
男性/例（%）	22（73.3）	21（70.0）	0.082	0.776
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	51.8±10.5	52.6±11.8	0.321	0.749
ECOG评分（$\bar{x}\pm s$）/分	1.2±0.6	1.3±0.5	0.818	0.416
远处转移/例			0.278	0.598
有	11	13		
无	19	17		
门静脉癌栓/例			0.287	0.592
有	20	18		
无	10	12		
肿瘤最大直径[$M(P_{25},P_{75})$]/cm	7.1（3.9，10.2）	7.3（4.1，10.5）	1.742	0.117
甲胎蛋白（$\bar{x}\pm s$）/（ng/mL）	400.8±86.5	395.7±89.7	0.261	0.794
ALT[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	32.6（20.8，248.3）	36.3（21.7，253.2）	2.015	0.089
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	50.7（20.3，305.7）	49.6（19.2，298.7）	1.776	0.102
总胆红素（$\bar{x}\pm s$）/（mmol/L）	16.2±5.1	16.5±4.7	0.276	0.783
既往手术切除史/例			0.111	0.739
有	6	5		
无	24	25		
既往TACE史/例			0.071	0.791
有	11	12		
无	19	18		
乙型肝炎病毒感染/例			0.069	0.793
有	18	17		
无	12	13		

TACE：肝动脉插管化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization）；ALT：丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase）；AST：天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase）。

1.3　用药方法

对照组患者给予甲苯磺酸索拉非尼片（德国Bayer AG公司，规格0.2 g/片，国药准字HJ20160201）0.4 g，口服，每日2次。研究组患者在对照组用药的基础上给予注射用卡瑞利珠单抗（苏州盛迪亚生物医药有限公司，规格200 mg/瓶，国药准字S20190027）200 mg，静脉滴注，每3周给药1次。所有患者均治疗至疾病进展或发生不可耐受的副反应时停止治疗。

1.4　疗效判定标准

参照转移性肝癌评估方法[8]，以及磁共振成像及计算机断层扫描检查结果将疗效分为完全缓解（complete remission，CR）、部分缓解（partial remission，PR）、稳定（stable disease，SD）和进展（progressive disease，PD）。CR：目标病灶动脉期增强显影消失，且维持4周以上；PR：目标病灶动脉期增强显影直径总和缩小≥30%，且维持4周以上；SD：未达PR或PD标准；PD：目标病灶动脉期增强显影直径总和增加≥20%或出现新病灶。客观缓解率＝（CR例数+PR例数）/总例数×100%。

1.5 观察指标

记录两组患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）、总生存期（total survival，OS）、1年生存率及治疗期间两组患者的不良反应及研究组患者的免疫治疗相关不良事件发生情况。PFS指治疗开始至病情出现进展、死亡或末次随访（2023年1月）的时间；OS指治疗开始至出现死亡或末次随访（2023年1月）的时间。患者的不良反应参照《常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0版》[9]进行评价，其中1～2级为轻度不良反应，≥3级为严重不良反应。研究组患者的免疫治疗相关不良事件参照《中国临床肿瘤学会（CSCO）免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南2021》[10]进行评价。

1.6 统计学方法

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用独立t检验，不符合正态分布的计量资料以中位数[$M(P_{25},P_{75})$]表示，组间比较采用U检验；计数资料以例数或率表示，采用χ^2检验；采用Kaplan-Meier法绘制PFS、OS曲线并计算95%置信区间（confidence interval，CI）。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

研究组患者的客观缓解率显著高于对照组（$P<0.05$）。结果见表2。

表2 两组患者的临床疗效比较[例（%）]

组别	n	CR	PR	PD	SD	客观缓解率
对照组	30	0(0)	4(13.3)	12(40.0)	14(46.7)	4(13.3)
研究组	30	0(0)	11(36.7)	7(23.3)	12(40.0)	11(36.7)
χ^2						4.356
P						0.037

2.2 两组患者的生存时间比较

研究组患者的中位OS为12.6个月（95%CI为8.8～14.1个月）、中位PFS为8.2个月（95%CI为6.9～10.4个月）均显著长于对照组（OS为7.9个月，95%CI为5.6～11.7个月；PFS为5.3个月，95%CI为4.1～6.7个月）（$P<0.05$）。结果见图1。

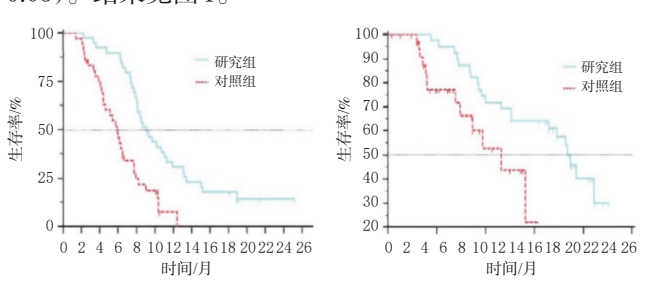


图1 两组患者的生存曲线

2.3 两组患者的1年生存率比较

研究组有12例患者的生存时间超过1年，1年生存率为40.00%；对照组有10例患者的生存时间超过1年，1年生存率为33.33%。两组患者的1年生存率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.4 两组患者的不良反应发生率比较

治疗期间，两组患者ALT和AST升高、乏力、食欲减退、腹泻、高血压、皮疹或皮肤瘙痒发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表3。经对症治疗后，两组患者的上述不良反应症状均有所缓解。

表3 两组患者的不良反应发生率比较[例（%）]

组别	n	分级	ALT升高	AST升高	乏力	食欲减退	腹泻	高血压	皮疹或皮肤瘙痒
研究组	30	1～2级	18(60.0)	17(56.7)	7(23.3)	11(36.7)	9(30.0)	3(10.0)	6(20.0)
		≥3级	8(26.7)	7(23.3)	1(3.3)	3(10.0)	2(6.7)	0(0)	0(0)
对照组	30	1～2级	18(60.0)	16(53.3)	6(20.0)	12(40.0)	7(23.3)	3(10.0)	5(16.7)
		≥3级	7(23.3)	8(26.7)	0(0)	2(6.7)	1(3.3)	0(0)	0(0)

2.5 研究组患者的免疫治疗相关不良事件发生情况

研究组患者发生的免疫治疗相关不良事件主要包括反应性毛细血管增生症21例（70.0%）、甲状腺功能减退6例（20.0%）、免疫相关性肺炎1例（3.3%）。经对症治疗后，患者发生的甲状腺功能减退、免疫相关性肺炎有所好转；虽然反应性毛细血管增生症未缓解，但仍在可耐受范围内。

3 讨论

目前，晚期肝癌多采用非手术治疗，包括局部消融、TACE、免疫治疗、放射治疗及分子靶向治疗等。2020年，《中国临床肿瘤学会（CSCO）原发性肝癌诊疗指南》将分子靶向治疗作为原发性肝癌的一线治疗方案，该方案已在晚期肝癌的治疗中发挥了重要作用[11]。索拉非尼是治疗晚期不可切除肝癌的一线靶向治疗药物，具有双重抗肿瘤作用：一方面，其能通过阻断由促分裂素原活化蛋白激酶介导的信号通路来抑制肿瘤细胞增殖；另一方面，其还可通过抑制恶性肿瘤血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）等的活性来抑制肿瘤血管因子水平升高及肿瘤生长，从而发挥控制病情进展的作用。尽管索拉非尼能有效延长晚期肝癌患者的OS，但其单独用药的效果欠佳，朱帝文等[12]研究指出，索拉非尼单药用于晚期肝癌患者的客观缓解率仅为15.00%，这提示索拉非尼用于晚期肝癌的疗效仍有较大的提升空间。

卡瑞利珠单抗可通过与PD-1结合，阻断晚期肝癌患者体内PD-L1、PD-L2表达，从而解除因PD-L1、PD-L2高表达导致的肝组织肿瘤细胞免疫逃逸，恢复免疫系统监视与杀伤肝组织肿瘤细胞的功能；此外，卡瑞利珠单

抗还可通过阻断肝组织肿瘤细胞VEGFR的形成来发挥抗肿瘤作用[13-14]。本研究探讨了卡瑞利珠单抗与索拉非尼的协同抗肿瘤作用，结果显示，治疗后两组患者虽然均无患者达到CR标准，但研究组患者的客观缓解率显著高于对照组，中位OS和中位PFS均显著长于对照组。这表明，与单用索拉非尼比较，卡瑞利珠单抗联合索拉非尼可提高晚期肝癌患者的客观缓解率，延长患者的生存时间，该结果与Chamberlain等[15]的研究结果一致。这可能是由于索拉非尼具有抗血管生长活性，减弱了肿瘤微环境对机体的免疫抑制效应，同时卡瑞利珠单抗联合索拉非尼后，两者共同发挥协同增益效应，降低了肿瘤细胞免疫逃逸发生率，从而大大提高了对患者病情的控制效能，延长了患者的生存时间。刘演等[16]研究指出，作为酪氨酸激酶抑制剂，索拉非尼给药后虽起效迅速，但其疗效持续时间相对较短，且给药后易出现耐药，单独给药难以控制疾病进展，而卡瑞利珠单抗的药效持续时间长，联合用药后可延长患者的药效持续时间，进而使患者获益更多。

相关报道指出，索拉非尼的不良反应主要表现为消化道症状、皮肤反应、肝功能异常等[17]。本研究中，两组患者治疗期间的不良反应主要表现为ALT和AST升高、乏力、食欲减退、腹泻、高血压、皮疹或皮肤瘙痒等，但两组患者上述症状的发生率比较，差异均无统计学意义，与杨建奇等[18]和安文等[19]的研究结果类似。这提示，卡瑞利珠单抗联合索拉非尼并未增加晚期肝癌患者的不良反应发生风险。虽然研究组患者出现了反应性毛细血管增生症、甲状腺功能减退、免疫相关性肺炎等免疫治疗相关不良事件，但经治疗后均有所好转或可耐受。另有报道指出，PD-1单克隆抗体在抑制肿瘤细胞免疫逃逸的同时，也可能增加对患者正常组织和器官的免疫作用，从而引起免疫相关不良事件的发生[17]。因此，笔者建议临床在联合用药时，应密切关注患者全身症状及各项生化检查结果，以保证临床治疗效果和安全性。

综上所述，卡瑞利珠单抗联合索拉非尼可有效控制和延缓晚期肝癌患者的病情进展，延长患者生存期，且不良反应可耐受。由于本研究纳入的样本量较小，所得结论尚需大样本研究进一步证实。

参考文献

[1] 徐秋香，李红雨，周银华. 原发性肝癌患者疾病不确定感现状及其影响因素分析[J]. 癌症进展，2021，19(4)：426-429.
XU Q X，LI H Y，ZHOU Y H. Status of disease uncertainty in patients with primary liver cancer and its influencing factors[J]. Oncol Prog，2021，19(4)：426-429.

[2] 吕玲，邹威，陈晓明. 仑伐替尼治疗中晚期肝癌的研究进展[J]. 介入放射学杂志，2022，31(11)：1128-1131.
LYU L，ZOU W，CHEN X M. Research progress in lenvatinib for the treatment of mid-to-advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Interv Radiol，2022，31(11)：1128-1131.

[3] 吴徐璐，陈炜越，郑丽云，等. 索拉非尼联合免疫检查点抑制剂治疗TACE抵抗的中晚期肝癌的疗效及安全性[J]. 肝胆胰外科杂志，2021，33(10)：585-589，595.
WU X L，CHEN W Y，ZHENG L Y，et al. Efficacy and safety of sorafenib combined with immune checkpoint inhibitors in TACE refractory liver cancer[J]. J Hepatopancreatobiliary Surg，2021，33(10)：585-589，595.

[4] 徐金发，宋文灿，郑中显，等. 国产细胞程序性死亡受体1抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗中晚期原发性肝癌的疗效研究[J]. 中国全科医学，2022，25(26)：3258-3262.
XU J F，SONG W C，ZHENG Z X，et al. Efficacy of China-produced camrelizumab with apatinib for first-line treatment in middle and advanced stages of primary liver cancer[J]. Chin Gen Pract，2022，25(26)：3258-3262.

[5] 王瑛，袁鹤立，赵利，等. 清热利胆自拟方对仑伐替尼联合卡瑞丽珠单抗治疗晚期原发性肝癌患者炎症因子、免疫细胞水平和生活质量的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2021，30(24)：2664-2669.
WANG Y，YUAN H L，ZHAO L，et al. Effect of self-made Qingre lidan decoction on inflammatory factors，immune cell levels and quality of life in patients with advanced primary liver cancer treated with lenvatinib combined with camrelizumab[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med，2021，30(24)：2664-2669.

[6] 饶耀，蒋德雄. 卡瑞丽珠单抗联合化疗对晚期肺腺癌患者血清肿瘤标志物水平及无疾病进展生存期的影响[J]. 中国处方药，2022，20(9)：103-105.
RAO Y，JIANG D X. Effect of tislelizumab combined with chemotherapy on serum tumor markers and survival time in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. J China Prescr Drug，2022，20(9)：103-105.

[7] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范：2019年版[J]. 临床肝胆病杂志，2020，36(2)：277-292.
Medical Administration of the State Health Commission. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in China：2019 edition[J]. J Clin Hepatol，2020，36(2)：277-292.

[8] ADAM L C，SAVIC L J，CHAPIRO J，et al. Response

assessment methods for patients with hepatic metastasis from rare tumor primaries undergoing transarterial chemoembolization[J]. Clin Imaging,2022,89:112-119.

[9] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events(CTCAE - version 5.0)to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr,2021,112(1):90-92.

[10] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南2021[M]. 北京:人民卫生出版社,2021:33-89.
Organization of the Guidelines Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) management of immune checkpoint inhibitor-related toxicity 2021[M]. Beijing:People's Health Publishing House,2021:33-89.

[11] 罗志平. PD-1/PD-L1抑制剂联合分子靶向药物治疗中晚期肝癌的疗效和安全性分析[D]. 南昌:南昌大学,2020.
LUO Z P. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors combined with molecular targeted drugs in the treatment of advanced liver cancer[D].Nanchang:Nanchang University,2020.

[12] 朱帝文,杨胜利,李一帆,等. 卡瑞利珠单抗联合索拉非尼治疗中晚期肝癌疗效分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(10):1063-1067.
ZHU D W,YANG S L,LI Y F,et al. Efficacy of camrelizumab combined with sorafenib on advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Chin Pract Diagn Ther,2021,35(10):1063-1067.

[13] 欧惠仪,王越,彭承宏. PD-L1与Treg在肿瘤免疫及治疗中的相关性[J]. 国际肿瘤学杂志,2021,48(6):350-353.
OU H Y,WANG Y,PENG C H. Correlation between PD-L1 and Tregs in tumor immunity and immunotherapy [J]. J Int Oncol,2021,48(6):350-353.

[14] 位变,王华庆,柳凤亭,等. PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗治疗恶性肿瘤引发反应性皮肤毛细血管增生二例[J]. 中华皮肤科杂志,2021,54(3):252-253.
WEI B,WANG H Q,LIU F T,et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation caused by the PD-1 inhibitor camrelizumab during the treatment of malignant tumors:two case reports[J]. Chin J Dermatol,2021,54(3):252-253.

[15] CHAMBERLAIN C A,BENNETT E P,KVERNELAND A H,et al. Highly efficient PD-1-targeted CRISPR-Cas9 for tumor-infiltrating lymphocyte-based adoptive T cell therapy[J]. Mol Ther Oncolytics,2022,24:417-428.

[16] 刘演,胡宗涛,张永康,等. 基于TACE的多联治疗在中晚期肝细胞癌中疗效差异的回顾性研究[J]. 肝胆外科杂志,2023,31(3):183-188.
LIU Y,HU Z T,ZHANG Y K,et al. Differential efficacy of TACE-based combination therapy in advanced hepatocellular carcinoma:a retrospective study[J]. J Hepatobiliary Surg,2023,31(3):183-188.

[17] 汪国营,唐晖,张英才,等. 程序性死亡受体(PD)-1单克隆抗体治疗肝癌肝移植术后复发诱发急性免疫性肝炎:附1例报告[J]. 器官移植,2016,7(1):44-47.
WANG G Y,TANG H,ZHANG Y C,et al. Programmed death receptor(PD)-1 monoclonal antibody-induced acute immune hepatitis in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation:a case report[J]. Organ Transplant,2016,7(1):44-47.

[18] 杨建奇,曹文淼,吴银霞,等. 卡瑞利珠单抗或信迪利单抗联合仑伐替尼治疗肝癌的效果及对肿瘤标志物的影响[J]. 肝脏,2022,27(10):1080-1083.
YANG J Q,CAO W M,WU Y X,et al. The therapeutic effect of camrelizumab or sintilimab combined with lenvatinib in the treatment of liver cancer and the influence on tumor markers[J]. Chin Hepatol,2022,27(10):1080-1083.

[19] 安文,沈俊颐,朱心睿,等. 仑伐替尼联合TACE和PD-1单抗治疗复发肝癌的安全性与有效性探索[J]. 中国普外基础与临床杂志,2022,29(10):1289-1295.
AN W,SHEN J Y,ZHU X R,et al. Exploration of safety and efficacy of lenvatinib in combination with TACE and PD-1 antibody in treatment of recurrent liver cancer[J]. Chin J Bases Clin Gen Surg,2022,29(10):1289-1295.

(收稿日期:2023-12-05 修回日期:2024-05-23)
(编辑:陈 宏)