卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗不可切除晚期肝细胞癌的疗效与安全性Δ

郑新阔*，席雅琳#[大连理工大学附属中心医院（大连市中心医院）药学部，辽宁 大连 116089]

中图分类号 R979.1；R735.7 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）18-2288-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.18.17

摘 要 目的 评价卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗不可切除晚期肝细胞癌的疗效与安全性。**方法** 基于真实世界数据，回顾性选择2020年1月—2023年1月我院收治的67例不可切除晚期肝细胞癌患者为研究对象，根据其用药方案的不同分为卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组（32例）和卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组（35例）。两组患者均治疗12个月以上，随访期为开始治疗后的12个月。对比两组患者的疗效，治疗前后肿瘤标志物、肝肾功能指标、血常规指标水平；采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，通过Log-rank检验分析组间生存差异，并采用多因素COX回归分析影响患者生存的因素。**结果** 治疗后，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的疾病控制率为68.8%，显著高于卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组的45.7%（$P<0.05$）；两组患者治疗半年后的甲胎蛋白、糖类抗原19-9（卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组除外）、糖类抗原15-3水平均显著降低，且卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原15-3的下降程度更明显（$P<0.05$）；卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的天冬氨酸转氨酶水平显著升高（$P<0.05$）。与卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组比较，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的总生存期显著延长（风险比为2.97，95%置信区间为1.305～6.749，Log-rank检验的P值为0.006）；治疗方案和诊断时患者的肝细胞癌分期是影响其生存的重要因素（风险比分别为2.97、5.16，95%置信区间分别为1.305～6.749、2.261～11.780，$P<0.05$）。**结论** 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗不可切除晚期肝细胞癌具有较好的临床疗效，且安全性总体可控，但在用药时应注意监测患者的肝功能指标。

关键词 卡瑞利珠单抗；阿帕替尼；奥沙利铂；肝细胞癌；疗效；安全性；真实世界研究

Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in first-line treatment of unresectable advanced hepatocellular carcinoma

ZHENG Xinkuo, XI Yalin[Dept. of Pharmacy, Central Hospital of Dalian University of Technology (Dalian Municipal Central Hospital), Liaoning Dalian 116089, China]

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in first-line treatment of unresectable advanced hepatocellular carcinoma. **METHODS** Based on real-world data, 67 patients with unresectable advanced hepatocellular carcinoma admitted to our hospital from January 2020 to January 2023 were retrospectively selected as the subjects. According to their different medication regimens, they were divided into two groups: camrelizumab combined with apatinib group (32 cases) and camrelizumab combined with oxaliplatin group (35 cases). Both groups of patients were treated for more than 12 months, with a follow-up period of 12 months from the start of treatment. The therapeutic effects of two groups, as well as the levels of tumor markers, liver and kidney function indicators, and blood routine indicators before and after treatment were compared; Kaplan-Meier method was used to draw survival curves, and Log-rank test was used to analyze the differences in survival between two groups. Multivariate Cox regression analysis was used to identify factors that affect patient survival. **RESULTS** After treatment, the disease control rate of patients in camrelizumab combined with apatinib group was 68.8%, significantly higher than 45.7% in camrelizumab combined with oxaliplatin group ($P<0.05$); the levels of alpha-fetoprotein, carbohydrate antigen 19-9 (except for camrelizumab combined with oxaliplatin group) and carbohydrate antigen 15-3 in both groups were significantly reduced, and the decrease in alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 15-3 was more significant in camrelizumab combined with apatinib group ($P<0.05$); the levels of aspartate transaminase were significantly increased in camrelizumab combined with apatinib group ($P<0.05$). Compared with camrelizumab combined with oxaliplatin group, camrelizumab combined with apatinib group had significantly prolonged overall survival (hazard ratio of 2.97, 95% confidence interval of 1.305-6.749, P value of Log-rank test of 0.006); the treatment plan and stage of hepatocellular carcinoma at the time of diagnosis were important factors affecting patient survival (hazard ratios of 2.97 and 5.16, 95% confidence intervals of 1.305-6.749 and 2.261-11.780, respectively, $P<0.05$). **CONCLUSIONS** Camrelizumab combined with apatinib as first-line treatment for unresectable advanced hepatocellular carcinoma has good clinical efficacy and overall controllable safety, but attention should be paid to monitoring patients' liver function indicators during medication.

KEYWORDS camrelizumab; apatinib; oxaliplatin; hepatocellular carcinoma; therapeutic efficacy; safety; real-world study

Δ **基金项目** 中国研究型医院学会药物评价专委会临床重点药品的使用监测和评价研究专项分课题（No.Y2023FH-YWPJ03-210）；大连市中心医院“省级重点专科”院内科研自主立项项目（No.2023SZ032）

* **第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：抗肿瘤药物。E-mail：xinkuo1994@hotmail.com

通信作者 主任药师，博士研究生。研究方向：临床药学、循证医学。E-mail：yalinxi@163.com

原发性肝癌（primary liver cancer，PLC）是全球常见的恶性肿瘤之一，为全球第六大常见癌症和第三大癌症死亡原因[1-2]。PLC的主要组织学分类包括肝细胞癌、肝内胆管癌和混合型肝细胞胆管癌，以肝细胞癌最为常见（占全球PLC患者总数的75%～85%）[1]。我国每年肝细胞癌的新发病例和死亡病例分别占全球肝细胞癌患者总数的55.4%和53.9%，严重威胁人民生命健康[3]。

卡瑞利珠单抗是我国自主研发的人源化抗程序性死亡受体1（programmed death 1，PD-1）单克隆抗体，于2019年5月上市，获批肺癌、肝癌、食管癌、鼻咽癌、淋巴瘤等8个适应证[4]。卡瑞利珠单抗联合小分子抗血管生成药物治疗方案可用于不可切除或转移性肝细胞癌的一线治疗，是在我国首个获批的用于治疗晚期肝细胞癌的PD-1抑制剂与小分子抗血管生成药物组合，为晚期肝癌患者提供了新的用药选择[5]。阿帕替尼是作用于血管内皮生长因子受体2（vascular endothelial growth factor receptor-2，VEGFR-2）的高选择性小分子酪氨酸激酶抑制剂，是我国自主研发的抗血管生成抑制剂，能够抑制VEGFR-2/蛋白激酶B/胞外信号调节激酶信号通路的激活，进而发挥抑制肿瘤细胞生长和转移的作用[4,6]。一项随机、开放标签、国际多中心、Ⅲ期临床试验（SHR-1210-Ⅲ-310）结果显示，与索拉非尼相比，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼可显著延长不可切除肝细胞癌患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS），其中位PFS（median PFS，mPFS）为5.6个月，中位OS（median OS，mOS）为22.1个月，极大程度保障了患者的生存获益[7]。

目前，肝细胞癌的治疗——免疫疗法进入新阶段，靶向治疗与免疫疗法联合、化疗与免疫疗法联合的方案被越来越多地应用到晚期肝细胞癌患者的一线治疗中，其疗效和安全性也成为了医学研究的重点。了解这两种治疗方案的疗效和安全性，可帮助临床为患者选择更适宜的治疗方案，提高治疗效果，减少不必要的用药风险，实现个体化治疗。本研究基于临床肝细胞癌治疗的真实世界数据，以肝细胞癌传统治疗方案卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂为对照，探讨卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的疗效和安全性，以期为临床实践提供用药指导，为肝细胞癌患者提供新的治疗选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月－2023年1月我院收治的不可切除晚期肝细胞癌患者为研究对象。根据患者所用治疗方案的不同，将其分为卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组（35例）和卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组（32例）。本研究方案通过我院伦理委员会审批，受理编号为伦申科研2023-080-01。本研究的纳入标准包括：（1）根据中国肝癌分期方案（China Liver Cancer Staging，CNLC），诊断为晚期（Ⅲa、Ⅲb期）原发性肝细胞癌；（2）不适合手术切除；（3）年龄≥18周岁；（4）于我院确诊并初次接受治疗；（5）临床资料完善，且治疗依从性好。本研究的排除标准包括：（1）预计生存时间小于3个月的患者；（2）合并其他恶性肿瘤或伴有传染性疾病、精神性疾病的患者；（3）药物过敏者；（4）重度肝、肾功能障碍者。

1.2 治疗方法

卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组用药方案为：注射用卡瑞利珠单抗（苏州盛迪亚生物医药有限公司，国药准字S20190027，规格200 mg）每次3 mg/kg或每次200 mg，静脉注射，每3周1次，直至疾病进展（progressive disease，PD）或发生不可耐受的不良反应+甲磺酸阿帕替尼片[江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20140103，规格按阿帕替尼（$C_{24}H_{23}N_5O$）计为250 mg]750 mg，每天1次，饭后30 min口服，并根据临床需要调整用量。卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组用药方案为：注射用卡瑞利珠单抗（剂量、用法同前）+奥沙利铂注射液[齐鲁制药（海南）有限公司，国药准字H20203216，规格10 mL∶50 mg]85 mg/m^2，每2周1次，并根据临床需要调整用量。所有患者均治疗12个月以上，随访期为开始治疗后的12个月。

1.3 观察指标

（1）疗效评估：根据改良的实体瘤疗效评价标准1.1版（modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1，mRECIST 1.1）[8]判定两组患者的疗效，并收集其在随访期内完成至少一次影像学检查后按上述标准独立评估的最佳疗效。疗效包括完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）及PD。根据上述4种状态计算疾病客观缓解率（objective response rate，ORR）和疾病控制率（disease control rate，DCR），ORR＝（CR+PR）例数/总例数×100%，DCR＝（CR+PR+SD）例数/总例数×100%。

（2）生存分析：在随访期内，基于患者的PFS和OS绘制生存曲线。PFS是指患者从接受治疗至观察到PD或因任何原因死亡之间的时间；OS是指从随机化分组开始至因任何原因死亡或到随访截止的时间。

（3）肿瘤标志物：收集患者治疗前和治疗超过半年后的首次血清肿瘤标志物检测数据。肿瘤标志物包括甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）、癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）、糖类抗原19-9（carbohydrate antigen 19-9，CA19-9）、CA125、CA15-3、CA72-4。

（4）肝肾功能指标：收集患者治疗前和治疗超过半年后的首次血清肝肾功能指标检测数据。肝肾功能指标包括丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase，AST）、肌酐（creatinine，Cr）、胱抑素C（cystatin C，Cys-C）。

（5）血常规指标：收集患者治疗前和治疗超过半年后的首次血常规指标检测数据。血常规指标包括白细胞计数（white blood cell count，WBC）、红细胞计数（red

blood cell count，RBC）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、血小板计数（platelet count，PLT）。

1.4 统计学方法

使用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或率表示，采用χ^2检验。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验；不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用Mann-Whitney U检验。检验水准$\alpha=0.05$。使用R语言，采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，通过Log-rank检验分析组间生存差异，采用多因素COX回归进一步分析影响患者生存的因素。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者的性别、年龄、饮酒史、吸烟史、手术史、肝细胞癌分期、肝病史、肿瘤直径、肝功能分级及体力状况评分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。结果见表1。

表1 两组患者基线资料比较[例（%）]

项目	子类	卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组（$n=35$）	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组（$n=32$）	χ^2	P
性别	男	28(80.0)	26(81.3)	0.017	0.897
	女	7(20.0)	6(18.8)		
年龄	<65岁	18(51.4)	15(46.9)	0.139	0.710
	≥65岁	17(48.6)	17(53.1)		
饮酒史	是	12(34.3)	7(21.9)	1.267	0.260
	否	23(65.7)	25(78.1)		
吸烟史	是	12(34.3)	9(28.1)	0.295	0.587
	否	23(65.7)	23(71.9)		
手术史	是	9(25.7)	16(50.0)	1.126	0.289
	否	26(74.3)	16(50.0)		
肝细胞癌分期	Ⅲa	17(48.6)	22(68.8)	2.798	0.094
	Ⅲb	18(51.4)	10(31.3)		
肝病史	乙型肝炎	9(25.7)	14(43.8)	2.253	0.689
	丙型肝炎	1(2.9)	2(6.3)		
	肝硬化	3(8.6)	4(12.5)		
	肝囊肿	1(2.9)	0(0)		
	免疫性肝炎	0(0)	1(3.1)		
肿瘤直径	<5 cm	11(31.4)	15(46.9)	1.680	0.195
	≥5 cm	24(68.6)	17(53.1)		
肝功能（Child-Pugh）分级	A级	16(45.7)	19(59.4)	1.250	0.263
	B级	19(54.3)	13(40.6)		
美国东部肿瘤协作组织体力状况评分	0分	12(34.3)	14(43.8)	5.543	0.063
	1分	5(14.3)	10(31.3)		
	2分	18(51.4)	8(25.0)		

2.2 两组患者临床疗效比较

与卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组比较，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的DCR显著升高（$P<0.05$），但两组CR、PR、SD、PD患者比例及ORR比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例（%）]

临床疗效	卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组（$n=35$）	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组（$n=32$）	χ^2	P
CR	1(2.9)	3(9.4)	1.265	0.261
PR	5(14.3)	6(18.8)	0.243	0.622
SD	10(28.6)	13(40.6)	1.077	0.299
PD	19(54.3)	10(31.3)	3.613	0.057
客观缓解	6(17.1)	9(28.1)	1.160	0.281
疾病控制	16(45.7)	22(68.8)	3.613	0.049

2.3 两组患者治疗前后肿瘤标志物和肝肾功能、血常规指标水平比较

治疗前，两组患者的肿瘤标志物、肝肾功能指标、血常规指标水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组患者的AFP、CA15-3水平均较治疗前显著降低（$P<0.05$）；卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的AFP、CA19-9、CA15-3水平均较治疗前显著降低，AST水平较治疗前显著升高（$P<0.05$）。本研究还比较了两组患者治疗前后肿瘤标志物指标的变化水平。结果显示，与卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组比较，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者AFP、CEA、CA15-3的下降程度更明显（$P<0.05$）。结果见表3、表4。

表3 两组患者治疗前后各指标比较[$\bar{x}\pm s$或$M(P_{25},P_{75})$]

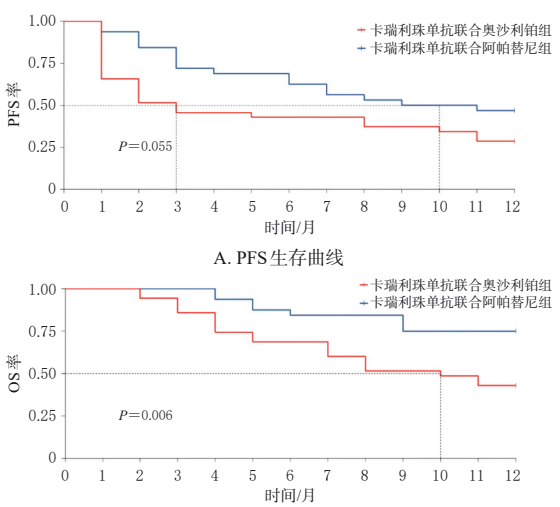
项目	卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组（$n=35$）				卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组（$n=32$）			
	治疗前	治疗后	t/Z	P	治疗前	治疗后	t/Z	P
肿瘤标志物								
AFP/（ng/mL）	25.70(2.80,431.00)	3.96(1.76,23.83)	3.720	0.044	380.32±90.69	186.73±87.03	1.222	0.039
CEA/（ng/mL）	2.18(1.47,4.66)	3.04(2.07,4.88)	0.972	0.330	2.65(1.54,4.64)	2.77(1.74,4.43)	0.148	0.883
CA19-9(U/mL)	115.81±40.06	90.80±32.58	0.559	0.482	18.75(8.94,46.66)	13.30(9.61,25.47)	1.464	0.014
CA125 /(U/mL)	61.85±13.37	52.57±12.27	0.726	0.338	89.13±27.35	55.92±20.57	0.971	0.103
CA15-3/(U/mL)	14.32±1.35	8.50±0.78	3.900	0.042	26.20±9.55	7.36±0.87	1.540	0.013
CA72-4/(U/mL)	6.59±3.01	4.22±1.18	1.370	0.143	1.81(1.12,5.33)	1.59(1.14,3.13)	0.222	0.825
肝肾功能指标								
ALT/(U/L)	55.63±11.70	65.54±22.59	0.511	0.560	60.28±9.34	53.47±9.30	0.457	0.782
AST/(U/L)	66.77±15.41	72.20±22.90	1.193	0.144	59.50±7.43	78.53±13.69	1.965	0.005
Cr/(μmol/L)	69.22±3.31	72.61±5.08	1.072	0.176	66.18±3.03	69.74±4.49	0.659	0.190
Cys-C/(mg/L)	1.18±0.06	1.34±0.10	1.024	0.214	1.12±0.04	1.20±0.08	0.883	0.169
血常规指标								
WBC/($\times10^9$)L^{-1}	6.74±0.42	6.65±0.61	2.010	0.108	4.99±0.30	5.27±0.38	0.584	0.369
RBC/($\times10^9$)L^{-1}	4.20±0.16	3.98±0.15	0.130	0.873	4.22±0.13	4.23±0.12	0.048	0.945
Hb/(g/L)	128.80±4.96	121.48±4.69	0.484	0.823	128.19±4.15	128.88±3.52	0.517	0.686
PLT/($\times10^9$)L^{-1}	233.34±17.30	200.80±21.10	0.975	0.268	157.31±11.67	145.59±19.47	0.126	0.896

表4　两组患者治疗前后肿瘤标志物水平下降程度比较[$\bar{x}\pm s$或$M(P_{25},P_{75})$]

项目	卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组(n=35)	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组(n=32)	t/Z	P
AFP/(ng/mL)	0.42(−0.40,65.19)	193.59±69.71	1.401	0.046
CEA/(ng/mL)	−0.33(−1.67,1.12)	0.32(−0.54,0.81)	5.398	<0.001
CA19-9/(U/mL)	25.01±1.83	5.04(0.84,13.03)	1.114	0.051
CA125/(U/mL)	9.27±2.17	33.21±11.59	0.973	0.137
CA15-3/(U/mL)	5.82±0.68	18.84±3.46	1.952	0.013
CA72-4/(U/mL)	2.35±0.62	0.11(−0.24,1.07)	0.270	0.331

2.4　生存分析

截至开始治疗后12个月，两组患者的PFS比较，差异无统计学意义[风险比（hazard ratio，HR）=1.86，95%置信区间（confidence interval，CI）为1.003～3.449，Log-rank检验的P值为0.055]；其中，卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组患者的mPFS为3.0个月，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的mPFS为10.0个月。与卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组比较，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的OS显著延长（HR=2.97，95%CI为1.305～6.749，Log-rank检验的P值为0.006）；其中，卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂组患者的mOS为10.0个月，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的mOS超过12.0个月。结果见图1。



A. PFS生存曲线

B. OS生存曲线

图1　两组患者的生存曲线

2.5　多因素COX回归分析

多因素COX回归分析显示，治疗方案和诊断时患者的肝细胞癌分期是影响其生存的重要因素（P<0.05）。结果见表5。

表5　多因素COX回归分析结果

因素	组别	HR	95%CI	P
治疗方案	卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂	2.97	1.305～6.749	0.009
	卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼[a]			
性别	女	0.85	0.324～2.240	0.745
	男[a]			
年龄	≥65岁	1.01	0.981～1.047	0.412
	<65岁[a]			
饮酒史	无	0.98	0.433～2.231	0.966
	有[a]			
吸烟史	无	0.51	0.207～1.261	0.145
	有[a]			
手术史	无	0.62	0.272～1.402	0.249
	有[a]			
肝病史	无	0.68	0.312～1.466	0.322
	有[a]			
肝细胞癌分期	Ⅲb	5.16	2.261～11.780	<0.001
	Ⅲa[a]			
肿瘤直径	≥5 cm	2.25	0.957～5.302	0.063
	<5 cm[a]			

a：参考值。

多因素COX回归分析显示，治疗方案和诊断时患者的肝细胞癌分期是影响其生存的重要因素（P<0.05）。结果见表5。

3　讨论

全球癌症统计数据显示，2022年约有75.8万人死于肝细胞癌[1]。随着肝细胞癌早期诊断技术的普及和抗肿瘤药物研究的发展，肝细胞癌患者的死亡率有明显的下降趋势[9]。本研究中的两种治疗方案——卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂均为《原发性肝癌诊疗指南（2024年版）》推荐的治疗方案[10]。2020年欧洲肿瘤内科学会大会发布的一项开放标签、多中心、Ⅱ期临床试验（RESCUE试验）研究结果显示，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于晚期肝细胞癌具有显著的疗效和较高的安全性，一、二线治疗后患者的mOS分别可达20.1、21.8个月，为晚期肝细胞癌患者提供了新的治疗选择[11]。后续开展的SHR-1210-Ⅲ-310试验进一步验证了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼用于晚期肝细胞癌的疗效[7]。

本研究是一项基于真实世界数据的回顾性研究，结果显示，在临床疗效方面，与卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂相比，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼能显著增加患者的DCR，但两组患者的ORR相当。有真实世界研究认为，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼能显著增加患者的ORR[12]。本研究与之结果不同可能归因于对照组患者用药方案的差异[12—13]。在患者肿瘤标志物方面，本研究不仅对两组患者治疗前后的肿瘤标志物水平进行了组内比较，同时也对其变化水平进行了组间比较。结果显示，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼能显著降低患者AFP、CA19-9、CA15-3水平，卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂能显著降低患者AFP、CA15-3水平；与卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂相比，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼能够显著增加患者AFP、CEA、CA15-3的下降程度。本研究纳入的肝肾功能指标和血常规指标是安全性相关指标，结果表明，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼会显著升高患者的AST水平，提示该方案可能存在更高的致肝功能异常风险，与其他研究结果相似[14]；而两组患者其余肝肾功能、血常规指标比较差异均无统计学意义，提示两种治疗方案对患者的肝肾功能和血常规指标影响较小，具有较高的安全性。在生存分析方面，本研究结果显示，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼能够显著延长患者mOS；此外，尽管卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者的mPFS更长，但两者比较差异无统计学意义，与SHR-1210-Ⅲ-310试验结果有所不同，分析其原因可能与研究方案设计或患者筛选标准的差异有关[7]。

本研究还进行了多因素COX回归分析来判断影响患者生存的因素，结果显示，治疗方案和诊断时患者的肝细胞癌分期是影响其生存的重要因素，从另一方面印证了两种治疗方案之间的差异。在我国，约80%的肝细胞癌患者具有乙型肝炎病毒感染病史[15]。本研究纳入的肝细胞癌患者中共有23例乙型肝炎病毒携带者，占34.3%。有研究表明，PD-1及其配体（programmed death-ligand 1，PD-L1）不能在病毒抗原特异性T细胞和抗原提呈细胞上表达[16]，这种阻断作用会使PD-1抑制剂的药效降低。此外，Chen等[17]研究表明，PD-L1的表达与乙型肝炎病毒载量呈正相关，表明阻断PD-1/PD-L1可能有助于控制乙型肝炎病毒引起的慢性炎症反应。但本研究的多因素COX回归分析并未发现携带乙型肝炎病毒是影响患者生存的危险因素，尚需相关研究进一步验证。

本研究的局限性为：将卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼与卡瑞利珠单抗联合奥沙利铂相比较，可参考的类似临床研究数量有限；本研究的数据来源是单中心的，纳入的样本量相对较小，混杂因素的控制较为困难，可能会使统计结果存在一定偏倚，导致研究结果的外推能力受限。因此，本结果有待大样本的多中心研究进行验证。

综上所述，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗不可切除晚期肝细胞癌患者的临床疗效较好，能延长患者的生存时间，且安全性总体可控，但在用药时应注意监测患者的肝功能指标。

参考文献

[1] BRAY F，LAVERSANNE M，SUNG H，et al. Global cancer statistics 2022：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin，2024，74(3)：229-263.

[2] QI J L，LI M L，WANG L J，et al. National and subnational trends in cancer burden in China，2005-2020：an analysis of national mortality surveillance data[J]. Lancet Public Health，2023，8(12)：e943-e955.

[3] 安澜，曾红梅，冉显会，等. 肝细胞癌和肝内胆管细胞癌流行病学研究进展[J]. 中国肿瘤，2020，29(11)：879-884.
AN L，ZENG H M，RAN X H，et al. Progress on epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. China Cancer，2020，29(11)：879-884.

[4] 虞伟妃，汪笑秋，赵丽萍，等. 化疗联合卡瑞利珠单抗用于不可手术微卫星稳定型结直肠癌的临床观察[J]. 中国药房，2023，34(10)：1242-1246.
YU W F，WANG X Q，ZHAO L P，et al. Clinical observation of chemotherapy combined with camrelizumab in patients with inoperable microsatellite stable type colorectal cancer[J]. China Pharm，2023，34(10)：1242-1246.

[5] XU B，SUN H C. Camrelizumab：an investigational agent for hepatocellular carcinoma[J]. Expert Opin Investig Drugs，2022，31(4)：337-346.

[6] YANG C X，QIN S K. Apatinib targets both tumor and endothelial cells in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Med，2018，7(9)：4570-4583.

[7] QIN S K，CHAN S L，GU S Z，et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma（CARES-310）：a randomised，open-label，international phase 3 study[J]. Lancet，2023，402(10408)：1133-1146.

[8] EISENHAUER EA，THERASSE P，BOGAERTS J，et al. New response evaluation criteria in solid tumours：revised RECIST guideline：version 1.1[J]. Eur J Cancer，2009，45(2)：228-247.

[9] SALGIA R，MENDIRATTA V. The multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Liver Dis，2021，17(6)：405-408.

[10] 国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南：2024年版[J]. 临床肝胆病杂志，2024，40(5)：893-918.
National Health Commission. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer：2024 edition[J]. J Clin Hepatol，2024，40(5)：893-918.

[11] XU J M，SHEN J，GU S Z，et al. Camrelizumab in combination with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma（RESCUE）：a nonrandomized，open-label，phase Ⅱ trial[J]. Clin Cancer Res，2021，27(4)：1003-1011.

[12] ZOU H M，GE Y，CHEN W G，et al. Real-world treatment patterns and outcomes for patients with advanced hepatocellular carcinoma initially treated with PD-1 inhibitors[J]. Int Immunopharmacol，2024，132：111947.

[13] CHEN D B，CHEN X X，XU L，et al. Camrelizumab combined with apatinib in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma：a real-world assessment[J]. Neoplasma，2023，70(4)：580-587.

[14] 叶萌萌，邓泽润，张韬. 卡瑞利珠单克隆抗体联合阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌患者疗效及预后分析[J]. 实用肝脏病杂志，2024，27(1)：96-100.
YE M M，DENG Z R，ZHANG T. Improved benefit of camrelizumab and apatinib combination in the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Pract Hepatol，2024，27(1)：96-100.

[15] HYODO N，NAKAMURA I，IMAWARI M. Hepatitis B core antigen stimulates interleukin-10 secretion by both T cells and monocytes from peripheral blood of patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. Clin Exp Immunol，2004，135(3)：462-466.

[16] ZHANG W J，PENG C H，WAN Y L，et al. Longitudinal fluctuations in PD1 and PD-L1 expression in association with changes in anti-viral immune response in chronic hepatitis B[J]. BMC Gastroenterol，2012，12：109.

[17] CHEN C L，PAN Q Z，ZHAO J J，et al. PD-L1 expression as a predictive biomarker for cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Oncoimmunology，2016，5(7)：e1176653.

（收稿日期：2024-05-13　修回日期：2024-08-21）
（编辑：舒安琴）