TACE联合抗血管生成药治疗不可切除PLC有效性和安全性的网状Meta分析Δ

卢芬萍[1,2*]，邢光艳[1,2]，刘博文[1,2]，李晓斌[1,2]，赵　凯[3]，冉　云[1]，吴芬芳[1]，胡世平[1#]（1.北京中医药大学深圳医院，广东 深圳　518172；2.北京中医药大学，北京　100029；3.陕西双博中医肝肾病医院肾病科，西安　710016）

中图分类号　R735.7；R979.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）20-2533-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.16

摘　要　目的　系统评价经动脉化疗栓塞术（TACE）联合抗血管生成药治疗不可切除原发性肝癌（PLC）的有效性和安全性。**方法**　检索中国知网、the Cochrane Library等中英文数据库和Google、百度学术，收集TACE联合抗血管生成药治疗不可切除PLC的随机对照试验（RCT），检索时限均为建库至2024年5月27日。筛选文献、提取资料、评价文献质量后，采用R 4.2.2和Stata 17.0软件进行网状Meta分析。**结果**　共纳入44项RCT，共计5 607例患者，涉及8种干预措施。网状Meta分析结果显示，在延长中位总生存期（mOS）、中位无进展生存期（mPFS）方面，以TACE+阿帕替尼疗效最优，网状Meta排序前2位的为TACE+阿帕替尼、TACE+索拉非尼；在提高客观缓解率（ORR）和疾病控制率（DCR）方面，以TACE+多纳非尼疗效最优，网状Meta排序前2位的为TACE+多纳非尼、TACE+仑伐替尼；安全性方面，以TACE+多纳非尼最优，网状Meta排序前2位的为TACE+多纳非尼、TACE+阿帕替尼。**结论**　TACE+阿帕替尼、TACE+多纳非尼用于不可切除PLC患者的疗效均较好，且以TACE+多纳非尼的安全性最优。

关键词　原发性肝癌；不可切除；经动脉化疗栓塞术；抗血管生成药；TACE；网状Meta分析

Network meta-analysis for efficacy and safety of TACE combined with anti-angiogenic drugs in the treatment of unresectable primary liver cancer

LU Fenping[1,2], XING Guangyan[1,2], LIU Bowen[1,2], LI Xiaobin[1,2], ZHAO Kai[3], RAN Yun[1], WU Fenfang[1], HU Shiping[1]（1. Shenzhen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Guangdong Shenzhen 518172, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Dept. of Nephrology, Shaanxi Sunshine Chinese Medical Hospital for Liver and Kidney Disease, Xi'an 710016, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with anti-angiogenic drugs for the treatment of unresectable primary liver cancer (PLC). **METHODS** Retrieved from Chinese and English databases such as CNKI, the Cochrane Library, Google, and Baidu Academic, randomized controlled trial (RCT) about TACE combined with anti-angiogenic drugs for the treatment of unresectable PLC were collected from the inception to May 27, 2024. After screening the literature, extracting data, and evaluating the quality of the literature, network meta-analysis was performed using R 4.2.2 and Stata 17.0. **RESULTS** A total of 44 RCT were included, involving 5 607 patients and 8 interventions. The network meta-analysis results showed that for prolonging median overall survival (mOS) and median progression-free survival (mPFS), TACE+apatinib had the best efficacy, with TACE+apatinib and TACE+sorafenib ranking as the top two. For improving objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR), TACE+donafenib had the best efficacy, with TACE+donafenib and TACE+ lenvatinib ranking as the top two. In terms of safety, TACE+donafenib was the best, with TACE+donafenib and TACE+apatinib ranking as the top two. **CONCLUSIONS** TACE+apatinib and TACE+donafenib have good efficacy for patients with unresectable PLC, and TACE+donafenib has the best safety profile.

KEYWORDS　primary liver cancer; unresectable; transcatheter arterial chemoembolization; anti-angiogenic drugs; TACE; network meta-analysis

Δ**基金项目** 国家自然科学基金面上项目（No.81973733）；深圳市“医疗卫生三名工程”资助项目（No.SZZYSM202311018）；深圳市龙岗区科技创新专项资金医疗卫生技术攻关项目（No.LGKCYLWS2022006）；深圳市龙岗区肝病多层次信息化数据平台及中西医管理中心建设项目（No.LGKCYL-WS2021000015）

＊**第一作者** 主治医师，博士研究生。研究方向：中医药防治慢性肝病。E-mail：m15850790693@163.com

＃**通信作者** 主任医师，博士生导师，博士。研究方向：中医药防治慢性肝病。E-mail：Z13992030190@163.com

据WHO估计，2020年原发性肝癌（primary liver cancer，PLC）已经成为全球第六大最常见的肿瘤和第三大最常见的肿瘤死亡原因[1]。2022年我国PLC死亡人数约为31.65万，在肿瘤死亡人数中位列第二，严重威胁我

国人民群众的生命健康[2]。由于PLC具有临床症状隐匿、潜伏期长、病程进展迅速等特点，50%以上患者确诊时已为晚期，错过手术治疗的最佳时期[3]。

经动脉化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）是指采用化疗药联合微粒、微球等组成栓塞剂，选择性地将栓塞剂插入到肿瘤组织所在的血管处，阻断肿瘤血供，以达到治疗目的。然而，TACE后肿瘤血供动脉局部缺氧会干扰肿瘤微环境，进一步增加肿瘤血管生成的风险[4]。另外，肿瘤新生血管与其他肝内血管形成侧支循环，也会引起肿瘤的复发和转移[5]。因此，若能将TACE与抗血管生成药联合应用，可能有助于抑制肿瘤血管生成，降低肿瘤复发和转移的发生风险。目前，随着抗血管生成药的上市（如索拉非尼、仑伐替尼、阿帕替尼等），可供TACE选择的抗血管生成药种类也越来越多。相关研究发现，对于不可切除的PLC患者，TACE联合抗血管生成药可延缓肿瘤进展，可能是一种可行的研究方向[2]。然而，由于缺乏该联合治疗方案的头对头比较，其有效性和安全性尚未知。因此，本研究采用网状Meta分析的方法比较了TACE联合抗血管生成药治疗不可切除PLC的有效性和安全性，以期为临床用药提供依据。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

（1）研究类型：本研究纳入的文献为随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），语种限定为中文和英文。（2）研究对象：经影像学检查或病理诊断为PLC；年龄≥18岁；患者性别、种族、国籍等不限。（3）干预措施：试验组患者采用TACE联合抗血管生成药治疗；对照组患者采用TACE单用或TACE联合另一种抗血管生成药治疗。（4）结局指标：结局指标包括中位总生存期（median overall survival，mOS）、中位无进展生存期（median progression-free survival，mPFS）、客观缓解率（objective response rate，ORR）、疾病控制率（disease control rate，DCR）、不良事件（adverse events，AEs）发生率。（5）排除标准：研究类型为Ⅰ或Ⅱ期临床试验、会议摘要；不能完全获得结局指标的文献；重复发表的文献。

1.2　文献检索策略

检索中国知网、万方数据、维普网、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library和Google、百度学术，同时人工检索纳入文献的参考文献。中文检索词为“原发性肝癌”“肝癌”“经动脉化疗栓塞术”“索拉非尼”“阿帕替尼”“仑伐替尼”“舒尼替尼”“布立尼布”“安罗替尼”“奥瑞替尼”“随机对照试验”等；英文检索词为“primary liver cancer”“hepatocellular carcinoma”“transcatheter arterial chemoembolization”“TACE”“randomized controlled trial”“random”“sorafenib”“sunitinib”“brivanib”“anlotinib”“apatinib”“orantinib”“lenvatinib”等。采用布尔逻辑运算符排列组合进行检索，检索时限均为建库至2024年5月27日。

1.3　文献筛选、资料提取及质量评价

由2名研究人员根据纳入与排除标准独立提取数据并交叉核对，如遇分歧，则由第3位研究人员解决。提取数据包括第一作者、发表时间、国家、患者年龄、性别、样本量、干预措施、结局指标等。

根据Cochrane系统评价手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价纳入文献的质量，具体包括随机序列的产生、分配隐藏的实施、受试者和研究者盲法、结果评价盲法、数据完整性、选择性报告结局、其他偏倚，每项分为“高偏倚”“低偏倚”“不清楚”[6]。

1.4　统计学方法

使用R 4.2.2软件中的“gemtc”“rjags”包以及Stata 17.0软件进行网状Meta分析，并绘制证据关系图。在贝叶斯框架下采用马尔可夫链蒙特卡洛方案进行分析，参数设置为4条链，退火次数为20 000次，经过50 000次的模拟迭代完成建模。计量资料采用风险比（hazard ratio，HR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示，计数资料采用比值比（odds ratio，OR）及其95%CI表示。若研究间存在闭合环，需进行一致性检验，若该检验的$P>0.05$，采用一致性模型进行分析；若研究间未形成闭合环，表明仅存在间接比较结果，默认在一致性模型下进行分析。采用Rank图对治疗措施进行排序[7]。使用漏斗图进行发表偏倚分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　文献筛选结果与纳入研究基本特征

初检得到相关文献1 575篇，经阅读标题、摘要及全文后，最终纳入文献44篇[8−51]，共计5 607例患者，其中试验组2 805例、对照组2 802例。结果见图1、表1。

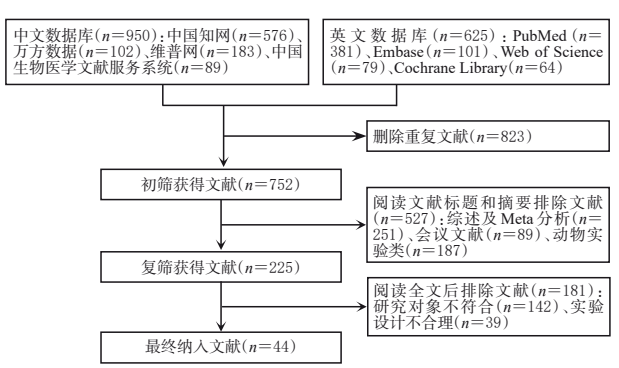


图1　文献筛选流程图

表1　纳入研究基本特征

第一作者及发表年份	国家	年龄/岁		干预措施		例数		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
Meyer 2017[8]	英国	65	68	TACE+索拉非尼	TACE	157	156	①②③④⑤
Kudo 2022[9]	日本	72	73	TACE+索拉非尼	TACE	80	76	①②
Kudo 2011[10]	日本、韩国	69	70	TACE+索拉非尼	TACE	229	229	⑤
Hoffmann 2015[11]	德国	58.5	58.0	TACE+索拉非尼	TACE	24	26	③④⑤
朱九荣 2024[12]	中国	54.90±5.54	54.26±4.68	TACE+索拉非尼	TACE	24	24	③④⑤
池希 2022[13]	中国	47.7±3.3	47.6±3.4	TACE+索拉非尼	TACE	50	50	④
顾雅雯 2019[14]	中国	32.53±6.58	31.53±6.58	TACE+索拉非尼	TACE	26	26	③④
周松强 2018[15]	中国	52.5±6.5	52.4±6.5	TACE+索拉非尼	TACE	70	70	③④
易文城 2018[16]	中国	55.37±9.17	56.56±8.96	TACE+索拉非尼	TACE	30	30	③④⑤
游志坚 2015[17]	中国	未提及	未提及	TACE+索拉非尼	TACE	82	78	⑤
谭勇 2015[18]	中国	未提及	未提及	TACE+索拉非尼	TACE	29	28	③④
孙恒 2014[19]	中国	54.5±7.9	53.9±8.2	TACE+索拉非尼	TACE	81	81	③⑤
周仁贵 2014[20]	中国	71.9±12.7	67.9±10.8	TACE+索拉非尼	TACE	48	48	③
Xu 2018[21]	中国	62	60	TACE+索拉非尼	TACE+舒尼替尼	53	51	③④
Liu 2020[22]	中国	53.3±9.4	56.5±9.7	TACE+阿帕替尼	TACE	34	48	①②③④
Zhu 2019[23]	中国	56.1	58.9	TACE+阿帕替尼	TACE	44	44	③④
Chen 2024[24]	中国	50.3±10.2	52.5±8.9	TACE+阿帕替尼	TACE	62	53	②③④
Lu 2017[25]	中国	56.10±10.79	58.90±9.38	TACE+阿帕替尼	TACE	20	22	③
何苗 2020[26]	中国	53.79±10.05	52.67±8.95	TACE+阿帕替尼	TACE	50	50	③④⑤
蒲嘉骐 2019[27]	中国	未提及	未提及	TACE+阿帕替尼	TACE	45	45	③
李威 2017[28]	中国	43.9±5.1	45.2±5.2	TACE+阿帕替尼	TACE	20	20	③④
翁志成 2019[29]	中国	51.77±2.90	52.26±3.19	TACE+阿帕替尼	TACE	35	35	③④
黎莹 2018[30]	中国	52.5±9.1	51.6±6.9	TACE+阿帕替尼	TACE	54	52	③④
凌冰 2020[31]	中国	51.24±5.23	51.67±5.19	TACE+阿帕替尼	TACE	40	40	③④
曾筱怡 2018[32]	中国	未提及	未提及	TACE+阿帕替尼	TACE	20	20	③④
陈巧辉 2021[33]	中国	57.15±6.79	56.98±6.71	TACE+阿帕替尼	TACE	48	48	③④⑤
李鹏鑫 2023[34]	中国	50.35±2.21	51.52±2.38	TACE+阿帕替尼	TACE	35	35	③④
梁赟 2023[35]	中国	50.23±2.04	50.14±2.13	TACE+阿帕替尼	TACE	43	42	③④⑤
曾广源 2018[36]	中国	56.40±8.80	58.82±7.50	TACE+阿帕替尼	TACE	38	38	③④⑤
黄文薮 2020[37]	中国	51.06±2.79	52.18±2.55	TACE+阿帕替尼	TACE	36	36	③⑤
周杰斌 2021[38]	中国	56.28±6.93	57.51±6.69	TACE+阿帕替尼	TACE	46	46	③④⑤
隋永博 2024[39]	中国	56.45±6.36	57.32±6.57	TACE+阿帕替尼	TACE	50	50	③
黄锐 2018[40]	中国	51.6±9.8	55.2±12.1	TACE+阿帕替尼	TACE	30	30	③④
杨庆 2019[41]	中国	45.03±5.62	45.53±5.85	TACE+阿帕替尼	TACE	23	23	③④⑤
蔡争 2020[42]	中国	46.57±4.23	46.28±4.21	TACE+阿帕替尼	TACE	50	50	③④⑤
朱青 2023[43]	中国	50.66±4.89	50.71±4.91	TACE+阿帕替尼	TACE	40	40	③④⑤
马萍 2022[44]	中国	58.33±2.84	56.27±3.11	TACE+仑伐替尼	TACE	29	29	③
刘波 2023[45]	中国	58.50±5.50	57.50±4.20	TACE+仑伐替尼	TACE	30	30	③⑤
张凤琦 2022[46]	中国	56.34±5.56	55.32±6.31	TACE+仑伐替尼	TACE	40	40	③④⑤
Xie 2022[47]	中国	56.59±5.74	56.83±5.68	TACE+仑伐替尼	TACE	53	51	③④⑤
王闯胜 2023[48]	中国	60.54±7.51	62.51±5.39	TACE+仑伐替尼	TACE+多纳非尼	74	75	③④⑤
Kudo 2014[49]	中国	57	59	TACE+布立尼布	TACE	249	253	①③④⑤
Kudo 2018[50]	中国	66.2±10.2	65.4±10.0	TACE+奥瑞替尼	TACE	444	444	①⑤
常祖宽 2020[51]	中国	56.21±7.32	57.32±7.35	TACE+阿帕替尼	TACE	40	40	③

①：mOS；②：mPFS；③：ORR；④：DCR；⑤：AEs发生率。

2.2　纳入文献质量评价结果

所有研究均为RCT[8—51]。2项研究未实施盲法[9,36]，33项研究未提及盲法[12—20,22,24,26—35,37—46,48,51]；所有研究的结局指标数据均完整，均未选择性报告结果，均无其他偏倚风险（图略）。

2.3　网状Meta分析结果

2.3.1　各结局指标的证据关系图

证据关系图结果显示，各结局指标均未形成闭合环，满足一致性假设。以mOS为例，其证据关系图见图2（图中每个节点代表1项干预措施，节点大小代表干预措施的样本量，每条直线的粗细表示进行直接比较的研究数量）。

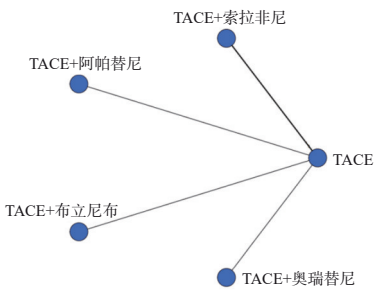


图2　mOS的证据关系图

2.3.2　mOS

5项研究报道了mOS[8—9,22,49—50]，共涉及5种干预措施。网状Meta分析结果显示，与TACE比较，使用TACE+阿帕替尼患者的mOS显著增加（$P<0.05$）；使用TACE+阿帕替尼患者的mOS显著高于使用TACE+索拉非尼、TACE+布立尼布、TACE+奥瑞替尼者（$P<0.05$）。结果见图3。

TACE				
0.89(0.70,1.12)	TACE+索拉非尼			
0.45(0.27,0.74)[a]	0.51(0.29,0.88)[a]	TACE+阿帕替尼		
0.90(0.66,1.23)	1.01(0.69,1.50)	1.99(1.11,3.60)[a]	TACE+布立尼布	
1.09(0.88,1.35)	1.23(0.89,1.68)	2.41(1.40,4.16)[a]	1.21(0.83,1.77)	TACE+奥瑞替尼

a：$P<0.05$。

图3　mOS的网状Meta分析结果[HR（95%CI）]

2.3.3　mPFS

4项研究报道了mPFSs[8—9,22,24]，共涉及3种干预措施。网状Meta分析结果显示，与TACE比较，使用TACE+阿帕替尼患者的mPFS显著增加（$P<0.05$）；与TACE+索拉非尼比较，使用TACE+阿帕替尼患者的mPFS显著增加（$P<0.05$）。结果见图4。

TACE		
0.86(0.71,1.06)	TACE+索拉非尼	
0.51(0.32,0.82)[a]	0.59(0.36,0.99)[a]	TACE+阿帕替尼

a：$P<0.05$。

图4　mPFS的网状Meta分析结果[HR（95%CI）]

2.3.4　ORR

39项研究报道了ORR[8,11—12,14—16,18—49,51]，共涉及7种干预措施。网状Meta分析结果显示，与TACE比较，使用TACE+多纳非尼、TACE+仑伐替尼、TACE+阿帕替尼、TACE+索拉非尼患者的ORR显著增加（$P<0.05$）；使用TACE+多纳非尼患者的ORR显著高于使用TACE+阿帕替尼、TACE+索拉非尼、TACE+布立尼布、TACE+舒尼替尼者（$P<0.05$）。结果见图5。

TACE						
2.57(1.99,3.35)[a]	TACE+阿帕替尼					
1.29(0.56,3.01)	0.50(0.21,1.20)	TACE+布立尼布				
12.31(3.61,42.95)[a]	4.79(1.36,16.98)[a]	9.51(2.16,43.27)[a]	TACE+多纳非尼			
3.86(1.95,7.91)[a]	1.50(0.72,3.20)	2.99(1.02,9.12)[a]	0.31(0.11,0.87)	TACE+仑伐替尼		
1.90(1.29,2.90)[a]	0.74(0.47,1.21)	1.46(0.59,3.85)	0.15(0.04,0.57)[a]	0.49(0.22,1.10)	TACE+索拉非尼	
0.79(0.25,2.57)	0.31(0.09,1.02)	0.61(0.15,2.62)	0.06(0.01,0.35)[a]	0.20(0.05,0.79)[a]	0.42(0.14,1.23)	TACE+舒尼替尼

a：$P<0.05$。

图5　ORR的网状Meta分析结果[OR(95%CI)]

2.3.5　DCR

31项研究报道了DCR[8,11—16,18,21—24,26,28—36,38,40—43,46—49]，共涉及7种干预措施。网状Meta分析结果显示，与TACE比较，使用TACE+多纳非尼、TACE+仑伐替尼、TACE+阿帕替尼、TACE+索拉非尼患者的DCR显著增加（$P<0.05$）；使用TACE+多纳非尼患者的DCR显著高于使用TACE+阿帕替尼、TACE+索拉非尼患者（$P<0.05$）。结果见图6。

TACE						
3.18(2.26,4.55)[a]	TACE+阿帕替尼					
0.80(0.28,2.32)	0.25(0.08,0.76)	TACE+布立尼布				
18.00(3.46,98.35)[a]	5.67(1.04,31.72)[a]	22.57(3.16,164.77)[a]	TACE+多纳非尼			
5.59(1.95,16.87)[a]	1.76(0.57,5.56)	7.02(1.57,31.97)[a]	0.31(0.09,1.10)	TACE+仑伐替尼		
1.75(1.09,2.87)[a]	0.55(0.30,1.00)	2.19(0.69,7.11)	0.10(0.02,0.55)[a]	0.31(0.09,1.01)	TACE+索拉非尼	
0.90(0.22,3.69)	0.29(0.07,1.20)	1.13(0.19,6.57)	0.05(0.01,0.45)[a]	0.16(0.03,0.94)[a]	0.52(0.14,1.92)	TACE+舒尼替尼

a：$P<0.05$。

图6　DCR的网状Meta分析结果[OR(95%CI)]

2.3.6　AEs发生率

22项研究报道了AEs发生率[8,10—12,16—17,19,26,33,35—38,41—43,45—50]，共涉及7种干预措施。网状Meta分析结果显示，各干预措施之间的AEs发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见图7。

TACE						
0.84(0.28,2.53)	TACE+阿帕替尼					
7.5(0.23,287.09)	8.89(0.23,408.86)	TACE+布立尼布				
0.4(0.01,17.61)	0.48(0.01,24.83)	0.05(0,9.02)	TACE+多纳非尼			
0.85(0.12,5.67)	1.01(0.11,9.11)	0.11(0,5.89)	2.12(0.08,55.88)	TACE+仑伐替尼		
1.90(0.08,44.30)	2.25(0.08,64.40)	0.25(0,27.51)	4.73(0.03,675.56)	2.23(0.06,92.31)	TACE+索拉非尼	
2.16(0.63,7.96)	2.55(0.50,14.37)	0.29(0.01,12.06)	5.35(0.10,314.13)	2.53(0.27,26.71)	1.13(0.04,35.5)	TACE+奥瑞替尼

a：$P<0.05$。

图7　AEs发生率的网状Meta分析结果[OR(95%CI)]

2.3.7　不同干预措施的网状Meta分析排序结果

网状Meta分析排序结果显示，mOS排序前2位的为：TACE+阿帕替尼、TACE+索拉非尼；mPFS排序前2位的为：TACE+阿帕替尼、TACE+索拉非尼；ORR排序前2位的为：TACE+多纳非尼、TACE+仑伐替尼；DCR排序前2位的为：TACE+多纳非尼、TACE+仑伐替尼；AEs发生率排序前2位的为：TACE+多纳非尼、TACE+阿帕替尼。结果见表2。

表2　网状Meta分析Rank排序结果

排序	mOS	mPFS	ORR	DCR	AEs发生率
Rank1	TACE+阿帕替尼	TACE+阿帕替尼	TACE+多纳非尼	TACE+多纳非尼	TACE+多纳非尼
Rank2	TACE+索拉非尼	TACE+索拉非尼	TACE+仑伐替尼	TACE+仑伐替尼	TACE+阿帕替尼
Rank3	TACE+布立尼布	TACE	TACE+阿帕替尼	TACE+阿帕替尼	TACE+仑伐替尼
Rank4	TACE+奥瑞替尼		TACE+索拉非尼	TACE+索拉非尼	TACE+索拉非尼
Rank5	TACE		TACE+布立尼布	TACE	TACE+奥瑞替尼
Rank6			TACE	TACE+布立尼布	TACE+布立尼布
Rank7			TACE+舒尼替尼	TACE+舒尼替尼	TACE

2.4　发表偏倚分析

对各指标绘制倒漏斗图。结果显示，各研究散点分布基本对称，提示本研究未有明显的发表偏倚。结果见图8（以ORR为例）。

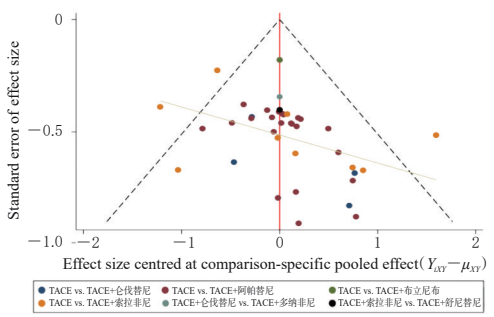


图8　ORR的倒漏斗图

3　讨论

本研究结果显示，在延长mOS、mPFS方面，均以TACE+阿帕替尼疗效最优，其次均为TACE+索拉非尼；在提高ORR和DCR方面，均以TACE+多纳非尼疗效最优，其次均为TACE+仑伐替尼、TACE+阿帕替尼；安全性方面，以TACE+多纳非尼最优，其次为TACE+阿帕替尼、TACE+仑伐替尼。

阿帕替尼作为一种小分子抗血管生成药物，能优先抑制血管内皮生长因子受体2（vascular endothelial growth factor receptor 2，VEGFR-2）酪氨酸激酶，轻微抑制c-Kit、c-Src和RET酪氨酸激酶。阿帕替尼可以选择性地与细胞内腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）结合域结合，抑制血管内皮细胞的增殖和迁移，减少肿瘤血管生成，抑制肿瘤形成[52]。此外，阿帕替尼还可逆转ATP结合盒蛋白引起的多药耐药，提高常规抗肿瘤药物的有效性，并通过诱导传统的化疗药物，刺激细胞凋亡，发挥抗肿瘤作用，其亲和力是索拉非尼的10倍[53]。阿帕替尼的作用特点与TACE相互兼容，这可能是TACE+阿帕替尼疗效较佳的重要原因，而且发生的大多数AEs是可耐受的，不会导致患者终止治疗。此外，阿帕替尼并没有加重化疗栓塞引起的AEs。

多纳非尼为索拉非尼的氘代衍生物，主要通过作用于VEGFR、血小板来源生长因子受体等多种受体酪氨酸激酶，以及多种原癌基因编码的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（rapidly accelerated fibrosarcoma，RAF）和RAF/丝裂原活化蛋白激酶激酶/胞外信号调节激酶信号转导通路，

强效抑制肿瘤细胞增殖和肿瘤新生血管生成，从而发挥双重抑制、多靶点阻断的抗肿瘤作用[54]。其作用机制与索拉非尼类似，但在体内、体外的药理、药效学方面更具优势。研究表明，与索拉非尼相比，相同剂量下多纳非尼具有更高的稳态血浆暴露量和较少的代谢产物。另外，多纳非尼在治疗靶器官（如肝、肾等）中，有较高的分布，可以部分透过血脑屏障[55]。目前，多纳非尼也是唯一在单药与索拉非尼头对头、随机、平行对照、一线治疗不可切除PLC患者的大型Ⅱ/Ⅲ期临床试验中，取得了更佳OS的靶向药物，同时，其安全性和耐受性也明显优于索拉非尼[56]；而且多纳非尼于2021年被国家药品监督管理局批准为不可切除PLC的一线治疗药物，从卫生体系角度评价，相较于索拉非尼，多纳非尼不仅能获得更高的质量调整生命年，而且更具有经济性[57]。

本研究的局限性包括：（1）有关mPFS结局指标的纳入研究较少，结果的稳定性欠佳；（2）纳入研究中干预措施的剂量、用药顺序、疗程不一致，导致研究指标存在异质性；（3）网状Meta分析缺少联合治疗方案之间的直接比较；（4）虽然TACE+多纳非尼在安全性及改善患者ORR、DCR方面具有优势，但仅1篇文献干预措施为TACE+多纳非尼，其稳健性和可信性欠佳。

综上所述，在延长不可切除PLC患者mOS及mPFS方面，以TACE+阿帕替尼疗效最优；在提高患者ORR和DCR方面，以TACE+多纳非尼疗效最优；安全性方面，以TACE+多纳非尼最优。

参考文献

[1] RUMGAY H，ARNOLD M，FERLAY J，et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol，2022，77（6）：1598-1606.

[2] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南：2024年版[J]. 中华外科杂志，2024，62（6）：477-503.
Medical Administration and Management Bureau，National Health Commission. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer：2024 edition[J]. Chin J Surg，2024，62（6）：477-503.

[3] PARK J W，CHEN M S，COLOMBO M，et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death：the BRIDGE study[J]. Liver Int，2015，35（9）：2155-2166.

[4] CHANG Y，JEONG S W，YOUNG JANG J，et al. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci，2020，21（21）：8165.

[5] CHOI G H，JANG E S，KIM J W，et al. Prognostic role of plasma level of angiopoietin-1，angiopoietin-2，and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol，2021，27（27）：4453-4467.

[6] HIGGINS J P T，ALTMAN D G，GØTZSCHE P C，et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ，2011，343：d5928.

[7] 莫嘉浩，綦向军，许洪彬，等. 中药注射液治疗慢性肾功能不全的贝叶斯网状Meta分析[J]. 中国中药杂志，2021，46（2）：454-466.
MO J H，QI X J，XU H B，et al. Bayesian network meta-analysis of traditional Chinese medicine injection in the treatment of chronic renal insufficiency [J]. China J Chin Mat Med，2021，46（2）：454-466.

[8] MEYER T，FOX R，MA Y T，et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma（TACE 2）：a randomised placebo-controlled，double-blind，phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol，2017，2（8）：565-575.

[9] KUDO M，UESHIMA K，IKEDA M，et al. Final results of TACTICS：a randomized，prospective trial comparing transarterial chemoembolization plus sorafenib to transarterial chemoembolization alone in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer，2022，11（4）：354-367.

[10] KUDO M，IMANAKA K，CHIDA N，et al. Phase Ⅲ study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Cancer，2011，47（14）：2117-2127.

[11] HOFFMANN K，GANTEN T，GOTTHARDTP D，et al. Impact of neo-adjuvant sorafenib treatment on liver transplantation in HCC patients：a prospective，randomized，double-blind，phase Ⅲ trial[J]. BMC Cancer，2015，15：392.

[12] 朱九荣，岳恺，叶亚平，等. 甲苯磺酸索拉非尼联合TACE术用于不可手术切除的局限性肝癌患者治疗的效果分析[J]. 实用癌症杂志，2024，39（4）：648-651，677.
ZHU J R，YUE K，YE Y P，et al. Efficacy analysis of sorafenib tosylate combined with TACE in the treatment of unresectable localized liver cancer patients[J]. Pract J Cancer，2024，39（4）：648-651，677.

[13] 池希，张佳光. 索拉非尼联合经皮肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌临床效果分析[J]. 中国社区医师，2022，38（22）：16-18.
CHI X，ZHANG J G. Clinical effect analysis of sorafenib combined with transarterial chemoembolization in treatment of primary liver cancer[J]. Chin Comm Doct，2022，38（22）：16-18.

[14] 顾雅雯. 索拉非尼+TACE治疗在肝细胞性肝癌患者的应用效果分析[J/OL]. 临床医药文献电子杂志，2019，6（A3）：21-22[2024-05-31]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=WNLjQhMUSxIkmqiAt0NHJpS3Ilyao-ARDQxBNfXuO17KYDYU_7Z2UbKxNEunOhDwKd64-hs5ProONNE2FxQUgiOEFGFWV07nndfrwTp5OZk9Y7Nk-YcmdbZtZKIgpfHljDW7xhNtVMT4g_aMvaTOALpdm0-uKS38netDCgvbp_UnV0yh1bIWvlgAjhgFMoEC78buo4db_Wsz4WtFYZrclBFKhfjTiQaXjfY&uniplatform=NZKPT&language=CHS.DOI：10.16281/j.cnki.jocml.2019.a3.010.

GU Y W.Analysis of the effect of sorafenib + TACE in the treatment of HCC[J/OL].Electron J Clin Med Literat,2019,6(A3):21-22[2024-05-31]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=WNLjQhMUSxIkmqiAt0NHJpS3Ilyao-ARDQxBNfXuO17KYDYU_7Z2UbKxNEunOhDwKd64-hs5ProONNE2FxQUgiOEFGFWV07nndfrwTp5OZk9Y7Nk-YcmdbZtZKIgpfHljDW7xhNtVMT4g_aMvaTOALpdm0-uKS38netDCgvbp_UnV0yh1bIWvlgAjhgFMoEC78buo4db_Wsz4WtFYZrclBFKhfjTiQaXjfY&uniplatform=NZKPT&language=CHS.DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2019.a3.010.

[15] 周松强,游燊,王耀东.索拉非尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗晚期肝癌的临床疗效及安全性[J].临床合理用药杂志,2018,11(36):47-48.
ZHOU S Q, YOU S, WANG Y D. The clinical efficacy and safety of sorafenib combined with transarterial chemoembolization in the treatment of advanced liver cancer[J]. Chin J Clin Rat Drug Use,2018,11(36):47-48.

[16] 易文城.索拉非尼辅助治疗中晚期肝细胞癌的可行性及安全性[J].海峡药学,2018,30(12):92-93.
YI W C. Feasibility and safety of sorafenib in adjuvant treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Strait Pharm J,2018,30(12):92-93.

[17] 游志坚,郑锐年,胡夏荣,等.经导管肝动脉化疗栓塞联合索拉非尼治疗不能手术切除肝细胞肝癌的疗效[J].中国肿瘤临床与康复,2015,22(10):1212-1214.
YOU Z J, ZHENG R N, HU X R, et al. Curative efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Chin J Clin Oncol Rehabil,2015,22(10):1212-1214.

[18] 谭勇,张涛,彭晶晶,等.索拉非尼联合经动脉化疗栓塞治疗原发性大肝癌的疗效[J].西南国防医药,2015,25(4):386-389.
TAN Y, ZHANG T, PENG J J, et al. Curative effect of sorafenib combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of large primary liver cancer[J]. Med J Natl Defending Forces Southwest China, 2015, 25(4):386-389.

[19] 孙恒,韩文杰.TACE联合索拉非尼对不能手术切除肝细胞肝癌的疗效分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(5):486-488.
SUN H, HAN W J. Analysis of curative effect of transcatheter arterial chemoembolization combined with sorafenib for not operation resection of hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol, 2014, 23(5):486-488.

[20] 周仁贵,周锡建,李相勇,等.索拉非尼联合化疗栓塞治疗晚期原发性肝癌的疗效分析[J].现代生物医学进展,2014,14(13):2494-2496.
ZHOU R G, ZHOU X J, LI X Y, et al. Clinical effects of sorafenib combined with transcatheter arterial chemoembolization on the treatment of advanced primary hepatocellular carcinoma[J]. Prog Mod Biomed, 2014, 14(13):2494-2496.

[21] XU Q, HUANG Y H, SHI H J, et al. Sunitinib versus sorafenib plus transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma patients[J]. J BUON, 2018, 23(1):193-199.

[22] LIU J F, XIE S S, DUAN X H, et al. Assessment of efficacy and safety of the transcatheter arterial chemoembolization with or without apatinib in the treatment of large hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol,2020,85(1):69-76.

[23] ZHU Y X, FENG B, MEI L, et al. Clinical efficacy of TACE combined with apatinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. J BUON, 2019, 24(2):608-614.

[24] CHEN C, DUAN X T, SHEN Y F, et al. The clinical efficacy and safety of TACE combined with apatinib for advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. Indian J Cancer, 2024, 61(2):390-395.

[25] LU W, JIN X L, YANG C, et al. Comparison of efficacy between TACE combined with apatinib and TACE alone in the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma: a single-center randomized controlled trial [J]. Cancer Biol Ther,2017,18(6):433-438.

[26] 何苗,曹佐锋,涂福平.TACE联合阿帕替尼治疗肝细胞肝癌的效果及对血压水平的影响[J].中国医学创新,2020,17(34):81-84.
HE M, CAO Z F, TU F P. TACE combined with apatinib in the treatment of hepatocellular carcinoma and its effect on blood pressure level[J]. Med Innov China, 2020, 17(34):81-84.

[27] 蒲嘉骐,廖运国,邓丹.TACE联合阿帕替尼治疗原发性肝癌的临床效果及对免疫功能的影响[J].现代医用影像学,2019,28(12):2599-2601.
PU J Q, LIAO Y G, DENG D. Clinical effect of TACE combined with apatinib in the treatment of primary liver cancer and its effect on immune function[J]. Mod Med Imageol,2019,28(12):2599-2601.

[28] 李威,满文玲,郭欢庆,等.TACE联合甲磺酸阿帕替尼治疗中晚期肝癌的临床研究[J].肿瘤药学,2017,7(1):74-78.
LI W, MAN W L, GUO H Q, et al. Clinical research of apatinib with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Anti Tumor Pharm,2017,7(1):74-78.

[29] 翁志成,彭建扬,吴伟达,等.阿帕替尼联合S-TACE治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性评价[J].癌症进展,2019,17(22):2666-2669.
WENG Z C, PENG J Y, WU W D, et al. Evaluation of the efficacy and safety of combined therapy using apatinib

and S-TACE as the treatment for patients with advanced hepatocellular carcinomas[J]. Oncol Prog, 2019, 17(22): 2666-2669.

[30] 黎莹,杨冬阳,赖晓嵘,等. 阿帕替尼联合TACE对肝癌患者AFP、VEGF和CEA的影响[J]. 肝脏,2018,23(5):426-430.
LI Y, YANG D Y, LAI X R, et al. Effects of apatinib combined with TACE on AFP, VEGF and CEA in patients with liver cancer[J]. Chin Hepatol, 2018, 23(5): 426-430.

[31] 凌冰,韩绪生,杨勇,等. 阿帕替尼联合TACE治疗肝癌疗效及对患者血管内皮生长因子和甲胎蛋白的影响[J]. 现代消化及介入诊疗,2020,25(12):1585-1590.
LING B, HAN X S, YANG Y, et al. Curative effect of apatinib combined with TACE on hepatic carcinoma and their influences on vascular endothelial growth factor and alpha-fetoprotein[J]. Mod Dig Interv, 2020, 25(12): 1585-1590.

[32] 曾筱怡. 阿帕替尼联合TACE治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 基层医学论坛,2018,22(11):1442-1444.
ZENG X Y. Apatinib combined with TACE in the treatment of primary liver cancer[J]. Med Forum, 2018, 22(11): 1442-1444.

[33] 陈巧辉,陈德志,王琦,等. 阿帕替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期肝癌的临床效果及安全性[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(32):1-3,6.
CHEN Q H, CHEN D Z, WANG Q, et al. Clinical effect and safety evaluation of apatinib combined with TACE in the treatment of advanced liver cancer[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(32): 1-3, 6.

[34] 李鹏鑫. 阿帕替尼联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的效果分析[J]. 中国社区医师,2023,39(32):70-72.
LI P X. Effect analysis of apatinib combined with transcatheter arterial chemoembolization in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Chin Comm Doct, 2023, 39(32): 70-72.

[35] 梁赟. 阿帕替尼联合肝动脉介入化疗栓塞术治疗原发性肝癌的疗效分析[J/OL]. 现代医学与健康研究电子杂志,2023,7(8):7-9[2024-05-31]. http://xdyx.bjzzcb.com/xdyx/article/abstract/202308003?st=article_issue. DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.08.003.
LIANG Y. Analysis of the efficacy of apatinib combined with transarterial interventional chemotherapy and embolization in the treatment of primary liver cancer[J/OL]. Modern Med Health Res Electron J, 2023, 7(8): 7-9[2024-05-31]. http://xdyx.bjzzcb.com/xdyx/article/abstract/202308003? st=article_issue. DOI: 10.3969/j. issn. 2096-3718.2023.08.003.

[36] 曾广源,吴龚丽莉,郑文,等. 阿帕替尼片联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(23):2693-2696.
ZENG G Y, WU G L L, ZHENG W, et al. Clinical trial of apatinib tablets combined with transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of advanced primary liver cancer [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2018, 34(23): 2693-2696.

[37] 黄文薮,郭永建,黄敬君,等. 肝动脉化疗栓塞联合阿帕替尼治疗原发性肝癌的安全性和有效性分析[J/OL]. 中华介入放射学电子杂志,2020,8(3):247-251[2024-05-31]. https://zhjrfsxdzzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2020.03.012.
HUANG W S, GUO Y J, HUANG J J, et al. Analysis of safety and efficacy of hepatic artery chemoembolization combined with apatinib in the treatment of hepatocellular carcinoma[J/OL]. Chin J Interv Radiol (Electron Ed), 2020, 8(3): 247-251[2024-05-31]. https://zhjrfsxdzzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2020.03.012.

[38] 周杰斌,李倩. 肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗肝癌的效果及对免疫功能的影响[J]. 中外医学研究,2021,19(26):25-27.
ZHOU J B, LI Q. Efficacy of transcatheter arterial chemoembolization combined with apatinib in the treatment of liver cancer and its effect on immune function[J]. Chin Foreign Med Res, 2021, 19(26): 25-27.

[39] 隋永博,陈金玲,张重阳,等. 肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗中晚期肝癌的临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志,2024,34(2):123-125.
SUI Y B, CHEN J L, ZHANG C Y, et al. Clinical observation of transcatheter arterial chemoembolization combined with apatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2024, 34(2): 123-125.

[40] 黄锐,姚立正,李文会,等. 肝动脉化疗栓塞术联合甲磺酸阿帕替尼片治疗中晚期肝癌的疗效及安全性评价[J]. 肿瘤,2018,38(10):965-972.
HUANG R, YAO L Z, LI W H, et al. Efficacy and safety of TACE combined with apatinib mesylate tablets in the treatment of intermediate and advanced hepatoma[J]. Tumor, 2018, 38(10): 965-972.

[41] 杨庆,潘松松,施昌盛,等. 甲磺酸阿帕替尼联合TACE治疗中晚期肝癌的效果及对患者血清VEGF和MMP-9的影响[J]. 中华介入放射学电子杂志,2019,7(2):111-116[2024-05-31]. https://zhjrfsxdzzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2019.02.005.
YANG Q, PAN S S, SHI C S, et al. Effect of apatinib mesylate combined with TACE in treatment of advanced hepatocellular carcinoma and its influence on serum levels of VEGF and MMP-9[J]. Chin J Interv Radiol (Electron Ed), 2019, 7(2): 111-116[2024-05-31]. https://zhjrfsxdzzz.cma-cmc.com.cn/CN/10.3877/cma.j.issn.2095-5782.2019.02.005.

[42] 蔡争,宋建涛,饶航,等. 甲磺酸阿帕替尼片联合肝动脉

化疗栓塞治疗不可切除肝细胞肝癌患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(23):3903-3906.
CAI Z,SONG J T,RAO H,et al.Clinical study of methanesulfonate apatinib tablets combined with transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Clin Pharmacol,2020,36(23):3903-3906.

[43] 朱青,段旭华,张延藏.经导管肝动脉化疗栓塞联合阿帕替尼治疗原发性肝癌患者的疗效观察及对肝功能及甲胎蛋白的影响[J].医药论坛杂志,2023,44(13):1-4.
ZHU Q,DUAN X H,ZHANG Y Z.Clinical observation of transcatheter arterial chemoembolization combined with apatinib in the treatment of patients with primary liver cancer and its effect on liver function and serum alpha-fetoprotein[J]. J Med Forum,2023,44(13):1-4.

[44] 马萍,周元敏,盖云竹,等.TACE联合仑伐替尼治疗中晚期肝癌的临床疗效[J].系统医学,2022,7(24):173-177.
MA P,ZHOU Y M,GAI Y Z,et al. Clinical efficacy of TACE combined with lenvatinib in the treatment of intermediate to advanced hepatocellular carcinoma[J]. Syst Med,2022,7(24):173-177.

[45] 刘波,钟明艳.甲磺酸仑伐替尼联合TACE治疗原发性肝癌的临床研究[J].江西医药,2023,58(11):1282-1285.
LIU B,ZHONG M Y. Clinical study of ranvartinib mesylate combined with TACE in the treatment of primary liver cancer[J]. Jiangxi Med J,2023,58(11):1282-1285.

[46] 张凤琦,翁凌凌.仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术对中晚期肝癌患者的影响[J].中外医学研究,2022,20(31):33-37.
ZHANG F Q,WENG L L. Effect of lenvatinib combined with transcatheter arterial chemoembolization on patients with advanced liver cancer[J]. Chin Foreign Med Res,2022,20(31):33-37.

[47] XIE Q Y,HUANG L P,GAO F W,et al. Efficacy of lenvatinib combined with sequential transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma and the effects on serum basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor[J]. Front Pharmacol,2022,13:965770.

[48] 王闯胜,朱培欣,石佳.经导管动脉化疗栓塞术联合仑伐替尼或多纳非尼靶向治疗中晚期肝癌的效果及安全性对比研究[J].中国合理用药探索,2023,20(9):44-50.
WANG C S,ZHU P X,SHI J. A comparative study on the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization combined with lenvatinib or donafenib in targeted therapy for liver cancer in intermediate to advanced stage[J]. Chin J Ration Drug Use,2023,20(9):44-50.

[49] KUDO M,HAN G H,FINN R S,et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma:a randomized phase Ⅲ trial[J]. Hepatology,2014,60(5):1697-1707.

[50] KUDO M,CHENG A L,PARK J W,et al. Orantinib versus placebo combined with transcatheter arterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENTAL):a randomised,double-blind,placebo-controlled,multicentre,phase 3 study[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol,2018,3(1):37-46.

[51] 常祖宽,王晓伟,马文芳,等.TACE联合阿帕替尼对不可手术切除晚期肝癌患者血清Caspase-8、VEGF水平的影响[J].黑龙江医药科学,2020,43(6):157-158.
CHANG Z K,WANG X W,MA W F,et al.The effect of TACE combined with apatinib on serum levels of caspase-8 and VEGF in patients with unresectable advanced liver cancer[J]. Heilongjiang Med Pharm,2020,43(6):157-158.

[52] MI Y J,LIANG Y J,HUANG H B,et al. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters[J]. Cancer Res,2010,70(20):7981-7991.

[53] TONG X Z,WANG F,LIANG S,et al. Apatinib (YN968D1)enhances the efficacy of conventional chemotherapeutical drugs in side population cells and ABCB1-overexpressing leukemia cells[J]. Biochem Pharmacol,2012,83(5):586-597.

[54] CHEN R S,IELASI L,CARLO A D,et al. Donafenib in hepatocellular carcinoma[J]. Drugs Today,2023,59(2):83-90.

[55] 李苏,秦叔逵.氘代药物及其在抗肿瘤新药研发中的应用前景[J].临床肿瘤学杂志,2020,25(12):1138-1143.
LI S,QIN S K. Deuterated drugs and their application prospects in the development of new anti-tumor drugs[J]. Chin Clin Oncol,2020,25(12):1138-1143.

[56] QIN S K,BI F,GU S Z,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(27):3002-3011.

[57] 佘明金,孙登群.晚期肝癌一线治疗的研究进展[J].癌症进展,2024,22(4):362-367,384.
SHE M J,SUN D Q. Research progress in first-line treatment of advanced liver cancer[J]. Oncol Prog,2024,22(4):362-367,384.

(收稿日期:2024-05-31 修回日期:2024-07-05)
(编辑:舒安琴)