信迪利单抗联合贝伐珠单抗用于晚期不可切除肝细胞癌患者TACE后的临床观察Δ

魏　磊[1*]，刘　演[2]，吴　焱[3]，卫　武[1]，强　铭[1]（1.解放军联勤保障部队第九〇一医院肿瘤科，合肥　230031；2.中国科学院合肥肿瘤医院肿瘤科，合肥　230022；3.安徽医科大学附属第二医院肿瘤科，合肥　260301）

中图分类号　R979.1；R735.7　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）24-3029-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.11

摘　要　目的　观察信迪利单抗联合贝伐珠单抗用于晚期不可切除肝细胞癌（HCC）患者肝动脉化疗栓塞术（TACE）后的疗效、肿瘤标志物及免疫功能，以及用药后的安全性。**方法**　选取2022年6—12月于解放军联勤保障部队第九〇一医院就诊的120例晚期不可切除HCC患者，按随机数字表法分为对照组（n=60）和研究组（n=60）。两组患者均接受TACE，在此基础上，对照组患者给予甲苯磺酸索拉非尼片，研究组患者给予信迪利单抗注射液+贝伐珠单抗注射液。观察两组患者治疗3个月后的疗效、肿瘤标志物（甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原199）、免疫功能指标（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$）水平及不良反应发生情况。**结果**　治疗后，两组患者的客观缓解率、疾病控制率、死亡率、中位无进展时间比较，差异均无统计学意义（P>0.05），研究组患者的中位总生存时间显著长于对照组（P<0.05）；两组患者的肿瘤标志物水平、免疫功能指标水平（除外$CD8^+$）均显著低于同组治疗前，且研究组的肿瘤标志物水平均显著低于对照组，免疫功能指标水平（除外$CD8^+$）显著高于对照组（P<0.05）。两组患者3级不良反应发生率以及甲状腺功能减退、免疫相关性肺炎等1～2级不良反应发生率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。**结论**　信迪利单抗联合贝伐珠单抗能有效改善晚期不可切除HCC患者经TACE后的免疫功能，提高总生存时间，降低肿瘤标志物水平，且安全性较好。

关键词　肝细胞癌；晚期不可切除；信迪利单抗；贝伐珠单抗；肝动脉化疗栓塞术；疗效；免疫功能

Clinical observation of sintilimab combined with bevacizumab in the treatment of advanced unresectable liver cancer after transcatheter arterial chemoembolization

WEI Lei[1], LIU Yan[2], WU Yan[3], WEI Wu[1], QIANG Ming[1]（1. Dept. of Oncology, No. 901 Hospital of Joint Service Support Force of PLA, Hefei 230031, China; 2. Dept. of Oncology, Hefei Cancer Hospital of Chinese Academy of Sciences, Hefei 230022, China; 3. Dept. of Oncology, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 260301, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To observe the efficacy, tumor markers, immune function and safety of sintilimab combined with bevacizumab in the treatment of advanced unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **METHODS** A total of 120 patients with advanced unresectable HCC in No.901 Hospital of Joint Service Support Force of PLA from June 2022 to December 2022 were selected and divided into control group (n=60) and study group (n=60) using the random number method. Both groups received TACE. The control group was treated with Sorafenib mesylate tablets, and the study group was treated with Sintilimab injection combined with Bevacizumab injection. The clinical efficacy, tumor markers (alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9), immune function indexes ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), and adverse reactions of the two groups were observed after three months of treatment. **RESULTS** After the treatment, there was no significant difference between the two groups in objective remission rate, disease control rate, mortality rate, or median progression-free survival (P>0.05). The median overall survival of the study group was significantly longer than control group (P<0.05). After treatment, the levels of tumor markers and immune function (except for $CD8^+$) in both groups were significantly lower than before treatment; the average levels of tumor markers in the study group were significantly lower than control group, while the levels of immune function (except for $CD8^+$) were significantly higher than control group (P<0.05). There was no statistically significant difference in the incidence of grade 3 adverse reactions, as well as the incidence of grade 1-2 adverse reactions such as hypothyroidism and immune-related pneumonia between the two groups (P>0.05). **CONCLUSIONS** For advanced unresectable HCC patients undergoing TACE, bevacizumab combined with sintilimab can effectively improve immune function, reduce tumor markers and improve the overall survival with good safety.

KEYWORDS　hepatocellular carcinoma; advanced unresectable; sintilimab; bevacizumab; transcatheter arterial chemoembolization; efficacy; immune function

Δ**基金项目** 安徽省自然科学基金项目（No.AHWJ2021b007）

＊**第一作者** 副主任医师。研究方向：常见恶性肿瘤的综合治疗。E-mail：weileixxxwl@sina.com

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是消化系统常见的恶性肿瘤之一。据2022年国家癌症中心统计数据显示，我国新发HCC病例数为36.77万，约占全部恶性肿瘤的7.6%，发病率位居所有恶性肿瘤的第5位；死亡人数约31.65万，占全部恶性肿瘤死亡人数的12.3%，死亡率位居所有恶性肿瘤的第2位[1]。HCC起病隐匿，患者出现典型临床表现时已为中晚期，错过了手术治疗的最佳时机，对于此类患者多采用以肝动脉化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）为基础的联合治疗方案，且在较长的一段时间内，针对不可切除HCC，TACE联合索拉非尼的治疗方案应用最为广泛[2]。然而有研究认为，索拉非尼对晚期HCC患者的中位生存时间改善有限，部分患者会因肿瘤缺氧微环境等因素，而出现索拉非尼耐药及肿瘤进展[3]，因此迫切需要新的疗法改善疗效。

信迪利单抗是一种靶向作用于程序性细胞死亡蛋白1（programmed death-1，PD-1）的单克隆抗体，可通过增强机体的抗肿瘤免疫功能，进而消除肿瘤[4]。贝伐珠单抗也是一种单克隆抗体，可通过抑制血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF），来发挥抗肿瘤作用，对多种类型肿瘤均有较好的效果[5]。以信迪利单抗和贝伐珠单抗组成的“双达方案”于2021年6月被我国药品监督管理局正式获批用于不可切除HCC的一线治疗[6]。虽然，目前已有研究观察了“双达方案”用于中晚期HCC的临床效果[7]，但为回顾性研究，且未探讨患者的免疫功能。有研究显示，细胞免疫功能与HCC病情进展及预后密切相关[8]。为此，本研究观察了信迪利单抗联合贝伐珠单抗用于晚期不可切除HCC患者经TACE后的疗效、肿瘤标志物及免疫功能，评价了用药后的安全性，旨在为HCC的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）年龄≥18岁；（2）根据《原发性肝癌诊疗指南（2022年版）》[9]诊断为HCC；（3）根据《中国肝癌规范诊疗质量控制指标（2022版）》[10]评估为不可切除HCC；（4）肝功能Child-Pugh分级为A或B级；（5）美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative oncology Group，ECOG）评分[11]为0～2分；（6）既往未接受过任何系统性的抗肿瘤治疗；（7）病情尚稳定，预期生存期＞3个月；（8）治疗时间≥3个月。

本研究的排除标准为：（1）合并严重心、肺等重要脏器功能障碍者；（2）合并免疫缺陷或自身免疫性疾病者；（3）近期存在急性感染者；（4）合并其他类型恶性肿瘤者；（5）因疾病或其他因素难以配合完成治疗和随访者；（6）对本研究所用药物无法耐受或过敏者。

1.2 研究对象

选取2022年6－12月于解放军联勤保障部队第九〇一医院（简称“我院”）就诊的120例晚期不可切除HCC患者，按随机数字表法分为对照组和研究组，每组60例。本研究方案经我院医学伦理委员会批准，伦理编号为：202205010。所有患者均签署知情同意书。

1.3 研究方法

所有患者均接受TACE，具体操作步骤如下：患者进入手术室后取仰卧位，选取右侧股动脉穿刺点进行局部麻醉，随后将微导管通过导管鞘到达肿瘤滋养动脉的位置，根据实际需求经导管向动脉内注射注射用奥沙利铂（国药准字H20000686，南京制药厂有限公司，规格50 mg）85～130 mg/m^2、注射用盐酸表柔比星（国药准字H20183145，浙江海正药业股份有限公司/瀚晖制药有限公司，规格10 mg）30～50 mg、氟尿嘧啶注射液（国药准字H31020593，上海旭东海普药业有限公司，规格10 mL∶0.25 g）1 000 mg、碘化油注射液（国药准字H37022398，烟台鲁银药业有限公司，规格10 mL）20 mL，同时注入明胶海绵颗粒，至患者的HCC供血动脉血流完全停止。完成上述操作后，拔除导管和导管鞘，对右侧股动脉穿刺点进行压迫止血和妥善按压，术后保持右下肢制动6 h。术后对患者常规予以止吐、镇痛、抑酸护胃及保肝等对症治疗，密切监测患者的生命体征及实验室检查指标。

在接受TACE的基础上，对照组患者于第1次TACE后3～5 d口服甲苯磺酸索拉非尼片（国药准字HJ20160201，德国Bayer AG，规格0.2 g）0.4 g，每天2次；若出现难以耐受的不良反应，如腹泻、皮疹、骨髓抑制等，则改为0.4 g，每天1次，待不良反应缓解后再次调整为0.4 g，每天2次，持续服用索拉非尼直至出现疾病进展、恶化；若不良反应未能缓解，判定为患者无法耐受索拉非尼，则排除研究。研究组患者于第1次TACE后3～5 d予以信迪利单抗注射液[国药准字S20180016，信达生物制药（苏州）有限公司，规格100 mg（10 mL）]，体重＜60 kg者给予3 mg/kg，≥60 kg者给予200 mg，静脉滴注+贝伐珠单抗注射液[国药准字S20200013，信达生物制药（苏州）有限公司，规格100 mg（4 mL）]7.5～15 mg/kg，静脉滴注，均以21 d为1个周期，连续治疗直至出现病情进展、恶化。所有患者均在首次TACE后30 d进行上腹部影像学检查，若仍有残留活动性肿瘤病灶，结合患者的实际情况进行第二次TACE。根据《肝细胞癌免疫治疗中国专家共识（2021版）》推荐的每9～12周复查肿瘤标志物[12]，因此选择治疗3个月后评估疗效及肿瘤标志物、免疫功能。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效指标

治疗3个月后，按《实体瘤反应评价标准（RECIST 1.1）》[13]评价疗效，分为：完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）和疾病进展（progressive disease，PD）。CR：可测量病灶完全消失；PR：可测量病灶直径总和与基线

相比缩小≥30%；PD：可测量病灶直径总和与研究期间最小直径总和相比增加20%或出现新病灶，包括出现肝外转移灶；SD：未达到PD或PR。计算客观缓解率（objective remission rate，ORR）和疾病控制率（disease control rate，DCR），ORR＝（CR例数+PR例数）/总例数×100%，DCR＝（CR例数+PR例数+SD例数）/总例数×100%。

1.4.2　肿瘤标志物及免疫功能

采用酶联免疫吸附法检测血清中肿瘤标志物水平，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199（carbohydrate antigen 19-9，CA19-9）；采用流式细胞仪检测免疫功能指标，免疫功能指标包括$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$，并计算$CD4^+/CD8^+$。

1.4.3　不良反应

记录患者住院治疗期间、门诊或病房随访期间的不良反应发生情况，并按照《不良事件通用术语标准5.0版》[14]进行分级，分为1～5级，其中无症状或轻微症状，无需治疗为1级（轻度）；症状需要较小、局部或非侵入性治疗，与年龄相当的工具性日常生活活动受限为2级（中度）；症状严重或者具有重要医学意义但不会立即危及生命，导致住院或者住院时间延长，致残，自理性日常生活活动受限为3级（严重）；症状危及生命，需要紧急治疗为4级（危及生命）；与不良事件相关的死亡为5级（死亡）。若患者出现≥4级不良反应，予以相应对症处理后仍无法缓解，则停止该用药方案或更换其他方案。

1.4.4　随访及生存预后

患者出院后每个月在我院接受1次随访，后续治疗若未出现典型临床表现，则每2～3个月进行1次随访，随访结束时间为2024年6月1日。随访信息包括中位无进展时间（median progression-free survival，mPFS）和中位总生存时间（median overall survival，mOS）。

1.5　统计学方法

采用SPSS 22.0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，组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料以例数或率（%）表示，采用χ^2检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　两组患者的基本资料比较

两组患者的性别、年龄、体重指数（body mass index，BMI）、ECOG评分、中国肝癌分期（China liver cancer staging，CNLC）等基本资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，如表1所示。

2.2　两组患者的疗效比较

治疗3个月后，两组患者的ORR、DCR比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表2。

表1　两组患者的基本资料比较

项目	对照组（n=60）	研究组（n=60）	t/χ^2	P
性别/例			0.261	0.609
男性	50	52		
女性	10	8		
年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	55.83±10.32	56.29±7.33	0.281	0.779
BMI（$\bar{x}\pm s$）/（kg/m²）	21.67±2.71	21.75±2.46	0.169	0.866
CNLC分期/例			0.685	0.710
Ⅲa	26	24		
Ⅲb	20	18		
Ⅱb及以下	14	18		
AFP/例			0.135	0.714
≥400 ng/mL	28	26		
<400 ng/mL	32	34		
ECOG评分/例			0.323	0.570
0～1分	52	54		
2分	8	6		
血管侵犯/例			0.135	0.714
是	34	32		
否	26	28		
肝外转移/例			0.147	0.702
是	20	22		
否	40	38		
乙肝感染/例			0.323	0.570
是	6	8		
否	54	52		
肝硬化/例			0.682	0.409
是	46	42		
否	14	18		
腹水/例			0.261	0.609
是	8	10		
否	52	50		

表2　两组患者的疗效比较[例（%）]

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	60	0（0）	10（16.67）	36（60.00）	14（23.33）	10（16.67）	46（76.67）
研究组	60	0（0）	16（26.67）	34（56.67）	10（16.67）	16（26.67）	50（83.33）

2.3　两组患者治疗前后的肿瘤标志物水平比较

治疗前，两组患者的肿瘤标志物水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗3个月后，两组患者的肿瘤标志物水平均显著低于同组治疗前，且研究组均显著低于对照组（$P<0.05$）。结果见表3。

表3　两组患者治疗前后的肿瘤标志物水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	AFP/（ng/mL）		CEA/（ng/mL）		CA19-9/（U/mL）	
		治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
对照组	60	754.29±103.28	636.29±67.93[a]	59.72±8.23	47.38±6.82[a]	146.38±27.36	59.06±23.74[a]
研究组	60	769.02±110.28	537.48±97.23[ab]	60.67±9.04	32.74±5.18[ab]	149.76±29.48	45.27±8.75[ab]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$，b：与同期对照组比较，$P<0.05$。

2.4　两组患者治疗前后的免疫功能指标比较

治疗前，两组患者的免疫功能指标水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗3个月后，两组患者的$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$均显著低于同组治疗前，但研究组均显著高于对照组（$P<0.05$）；两组患者治疗前后的$CD8^+$比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表4。

表4　两组患者治疗前后的免疫功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

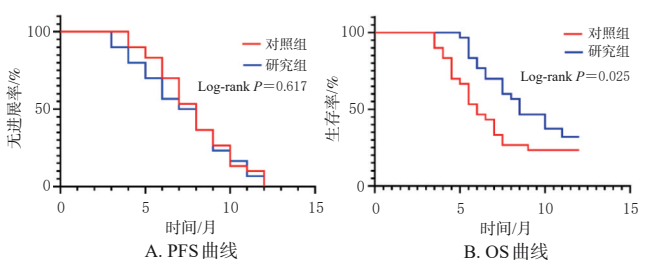
组别	n	$CD3^+$/%		$CD4^+$/%		$CD8^+$/%		$CD4^+/CD8^+$	
		治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后	治疗前	治疗3个月后
对照组	60	46.82±8.30	36.28±6.35[a]	27.83±5.83	18.67±6.84[a]	28.37±4.92	26.78±5.02	0.98±0.17	0.70±0.15[a]
研究组	60	46.75±8.10	42.67±8.37[ab]	26.38±6.20	24.38±6.11[ab]	28.48±5.08	27.30±4.87	0.93±0.15	0.89±0.13[ab]

a：与同组治疗前比较，$P<0.05$，b：与同期对照组比较，$P<0.05$。

2.5　两组患者的生存预后情况比较

随访时间内，两组患者均出现PD（含死亡）。对照组有46例患者死亡，死亡率为76.67%；研究组有38例患者死亡，死亡率为63.33%。两组患者的死亡率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

对照组患者的mPFS为（7.35±1.64）个月，研究组患者的mPFS为（7.83±1.87）个月，两组患者的mPFS比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。对照组患者的mOS为（12.67±3.04）个月，研究组患者的mOS为（16.38±3.11）个月，研究组患者的mOS显著长于对照组（$P<0.05$）。如图1所示。



A. PFS曲线　　B. OS曲线

图1　两组患者随访时间内的PFS和OS曲线

2.6　两组患者的不良反应发生率比较

两组患者均未发生≥4级不良反应。对照组有1例（1.66%）患者发生3级不良反应（血小板减少），研究组有1例（1.66%）患者发生3级不良反应（转氨酶升高），均予以对症处理后好转，两组患者的3级不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。1～2级不良反应中，两组患者的甲状腺功能减退、免疫相关性肺炎等发生率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表5。

表5　两组患者1～2级不良反应发生率比较[例（%）]

指标	对照组（n=60）	研究组（n=60）	χ^2	P
甲状腺功能减退	0(0)	6(10.00)	3.158	0.076
免疫相关性肺炎	0(0)	6(10.00)	3.158	0.076
高血压	12(20.00)	14(23.33)	0.196	0.658
手足综合征	8(13.33)	4(6.67)	1.481	0.224
胆红素升高	4(6.67)	4(6.67)	0.000	1.000
贫血	6(10.00)	8(13.33)	0.323	0.570
腹泻	2(3.33)	6(10.00)	1.205	0.272
纳差	6(10.00)	8(13.33)	0.323	0.570
皮疹	10(16.67)	6(10.00)	1.154	0.283
乏力	12(20.00)	8(13.33)	0.960	0.327
发热	4(6.67)	2(3.33)	0.175	0.675
血小板减少	10(16.67)	6(10.00)	1.154	0.283

3　讨论

HCC患者多存在肝硬化或者不同程度的肝纤维化，对药物的吸收差，因此传统抗肿瘤药物用于HCC的疗效较差[15]。目前，对于HCC的治疗，多采用局部手术/介入联合全身性靶向治疗方案进行系统化治疗。由于HCC的血流供给几乎全部来源于肝动脉，因此阻断肝动脉的血流，有助于促进肿瘤细胞的坏死和凋亡。TACE是不可切除HCC的首要选择，已在临床应用中取得良好的效果[16]。但由于残留病灶及继发性病灶的存在，使得单纯的TACE治疗效果存在一定的限制。

有研究发现，VEGF-2、VEGF-3及血小板性生长因子受体β等靶点能共同发挥促进肿瘤细胞凋亡的作用[17]。VEGF靶向药物可通过抑制肿瘤血管生成，促进肿瘤结构和功能的正常化，抑制肿瘤新生血管生成，降低血管通透性，来抑制肿瘤生长，代表药物包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗等。此外免疫治疗，尤其是PD-1抑制剂的广泛使用，促进了HCC治疗理念及方案的进展[18]。信迪利单抗是我国自主研发的全人源免疫球蛋白G4单克隆抗体，与PD-1结合的位点呈大面积的簇状分布，可强效阻断PD-1和PD-L1的结合，具有较高的亲和力和稳定性，抑制肿瘤活性的作用显著，且免疫原性较低[19]。在多种类型的恶性肿瘤治疗中，不同类型药物的联合应用能发挥协同促进作用。例如，抗VEGF靶向治疗联合免疫治疗，一方面可在细胞层面上调节免疫应答，下调具有免疫抑制作用细胞的活性，提高肿瘤杀伤细胞和辅助细胞的活性；另一方面，还可重塑内皮选择性，遏制免疫抑制细胞的肿瘤浸润，改善局部氧化环境，促进杀伤性免疫细胞的肿瘤浸润[20－21]。

本研究结果显示，两组患者的ORR、DCR比较，差异均无统计学意义。这可能是由于本研究纳入的患者均为晚期HCC，生存期有限，肿瘤进展难以逆转。有研究认为，随着肿瘤免疫治疗的进行，肿瘤标志物及免疫功能指标的数值变化可随肿瘤进展程度而出现相应变化[22－23]。本研究中，两组患者治疗后的肿瘤标志物水平均显著低于同组治疗前，且研究组均显著低于对照组。这表明信迪利单抗联合贝伐珠单抗抑制肿瘤细胞活性的作用更强。两组患者$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$均显著低于同组治疗前，但研究组显著高于对照组，这表明信迪利单抗联合贝伐珠单抗可改善患者的免疫功能。此外，研究组患者的mOS显著长于对照组，这也从侧面表

明信迪利单抗联合贝伐珠单抗的治疗效果优于索拉非尼。

惠锋等[24]研究结果显示，与贝伐珠单抗联合TACE对比，贝伐珠单抗+信迪利单抗联合TACE可有效调节患者的肿瘤标志物和免疫细胞水平，延长患者的生存时间。邱作栋等[25]研究结果显示，相比于单用信迪利单抗，信迪利单抗联合贝伐珠单抗能有效提高不可切除HCC患者的有效率。但信迪利单抗的安全性存在一定的不确定性，有研究认为，接受信迪利单抗治疗的患者出现了罕见的紫癜样皮肤改变及大面积的皮疹[26]。而贝伐珠单抗的副作用则多表现为血压升高和胃肠道反应[27－28]。本研究中，虽然患者出现了不同程度的不良反应，两组各有1例患者出现3级不良反应，但经过对症处理后均缓解，均未发生≥4级不良反应；两组患者的甲状腺功能减退、免疫相关性肺炎等1～2级不良反应发生率比较，差异均无统计学意义。这表明信迪利单抗联合贝伐珠单抗的整体安全性较好。

综上所述，信迪利单抗联合贝伐珠单抗能有效改善晚期不可切除HCC患者经TACE后的免疫功能，提高总生存时间，降低肿瘤标志物水平，且安全性较好。但由于本研究纳入的样本量较少，故所得结论尚需大样本研究进一步证实。

参考文献

[1] 郑荣寿，陈茹，韩冰峰，等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志，2024，46(3)：221-231.
ZHENG R S，CHEN R，HAN B F，et al. Cancer incidence and mortality in China，2022[J]. Chin J Oncol，2024，46(3)：221-231.

[2] 倪俊声，李曜，刘学，等. PVE或PVE联合TACE对肝细胞癌二期手术及预后的影响[J]. 中华消化外科杂志，2024，23(2)：257-264.
NI J S，LI Y，LIU X，et al. Influence of PVE and PVE combined with TACE on secondary hepatectomy and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Dig Surg，2024，23(2)：257-264.

[3] 胡倍源. 肝细胞癌(HCC)对索拉非尼耐药相关机制的研究进展[J]. 复旦学报(医学版)，2018，45(6)：884-888.
HU B Y. Progress in the mechanism studies of hepatocellular carcinoma (HCC) resistance to sorafenib treatment [J]. Fudan Univ J Med Sci，2018，45(6)：884-888.

[4] 阮鹏飞，吴生保，刁忆，等. 信迪利单抗注射液辅助化疗治疗非小细胞肺癌的疗效观察[J]. 分子诊断与治疗杂志，2024，16(3)：425-428.
RUAN P F，WU S B，DIAO Y，et al. Efficacy of sintilimab injection as adjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. J Mol Diagn Ther，2024，16(3)：425-428.

[5] LI W H，ZHOU C，YU L，et al. Tumor-derived lactate promotes resistance to bevacizumab treatment by facilitating autophagy enhancer protein RUBCNL expression through histone H3 lysine 18 lactylation (H3K18la) in colorectal cancer[J]. Autophagy，2024，20(1)：114-130.

[6] REN Z G，XU J M，BAI Y X，et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32)：a randomised，open-label，phase 2-3 study[J]. Lancet Oncol，2021，22(7)：977-990.

[7] 苏展，车金辉，裴锐锋. 信迪利单抗联合贝伐珠单抗对晚期肝细胞癌的真实世界研究[J]. 中国药师，2024，27(3)：485-490.
SU Z，CHE J H，PEI R F. Real-world study of sintilimab combined with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. China Pharm，2024，27(3)：485-490.

[8] 钟鉴宏，向骁，覃宏贵，等. $CD4^+/CD8^+$T淋巴细胞在肝细胞癌组织中的浸润及与预后的相关性研究[J]. 中国癌症防治杂志，2017，9(4)：311-316.
ZHONG J H，XIANG X，QIN H G，et al. Expression and prognostic significance of $CD4^+/CD8^+$ T lymphocytes in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Oncol Prev Treat，2017，9(4)：311-316.

[9] 贺庆，刘坤，王超红，等.《原发性肝癌诊疗指南(2022年版)》解读[J]. 西部医学，2023，35(4)：474-479.
HE Q，LIU K，WANG C H，et al. Interpretation on the key points of *Guideline for the Diagnose and Treatment of Primary Liver Cancer* (*2022 Edition*)[J]. Med J West China，2023，35(4)：474-479.

[10] 国家癌症中心，国家肿瘤质控中心肝癌质控专家委员会. 中国肝癌规范诊疗质量控制指标：2022版 [J/OL]. 肝癌电子杂志，2022，9(4)：1-11[2024-02-13]. https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_gadzzz202204001&dbid=WF_QK.DOI：0.3969/j.issn.2095-7815.2022.04.001.
National Cancer Center，Lung Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center.Quality control index of standardized diagnosis and treatment of liver cancer in China：2022 edition[J/OL]. Electron J Liver Tumor，2022，9(4)：1-11[2024-02-13]. https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_gadzzz2022040-01&dbid=WF_QK.DOI：0.3969/j.issn.2095-7815.2022.04.001.

[11] AZAM F，LATIF M F，FAROOQ A，et al. Performance status assessment by using ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) score for cancer patients by oncology healthcare professionals[J]. Case Rep Oncol，2019，12(3)：728-736.

[12] 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌免疫治疗中国

专家共识：2021版[J]. 中华医学杂志，2021，101(48)：3921-3931.
Chinese Medical Doctor Association Liver Cancer Professional Committee. China expert consensus on immunotherapy for hepatocellular carcinoma：2021 edition[J]. Natl Med J China，2021，101(48)：3921-3931.

[13] 徐微娜，于丽娟，杨之光，等. 对比分析PERCIST1.0和RECIST1.1标准评价中晚期宫颈癌同步放化疗的治疗反应的初步研究[J]. 中国临床医学影像杂志，2017，28(10)：747-751.
XU W N，YU L J，YANG Z G，et al. Comparison of PERCIST1.0 and RECIST1.1 for the evaluation of concurrent chemoradiotherapy response in advanced cervical cancer[J]. J China Clin Med Imag，2017，28(10)：747-751.

[14] 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.

[15] WANG Y，DENG B C. Hepatocellular carcinoma：molecular mechanism，targeted therapy，and biomarkers[J]. Cancer Metastasis Rev，2023，42(3)：629-652.

[16] 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.

[17] LIU Y C，YEH C T，LIN K H. Cancer stem cell functions in hepatocellular carcinoma and comprehensive therapeutic strategies[J]. Cells，2020，9(6)：1331.

[18] ZHOU C H，WENG J L，LIU C X，et al. Disruption of SLFN11 deficiency-induced CCL2 signaling and macrophage M2 polarization potentiates anti-PD-1 therapy efficacy in hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology，2023，164(7)：1261-1278.

[19] LU Z H，WANG J Y，SHU Y Q，et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma（ORIENT-15）：multicentre，randomised，double blind，phase 3 trial[J]. BMJ，2022，377：e068714.

[20] LU S，WU L，JIAN H，et al. Sintilimab plus bevacizumab biosimilar IBI305 and chemotherapy for patients with EGFR-mutated non-squamous non-small-cell lung cancer who progressed on EGFR tyrosine-kinase inhibitor therapy（ORIENT-31）：first interim results from a randomised，double-blind，multicentre，phase 3 trial[J]. Lancet Oncol，2022，23(9)：1167-1179.

[21] FANG X F，ZHU N，ZHONG C H，et al. Sintilimab plus bevacizumab，oxaliplatin and capecitabine as first-line therapy in RAS-mutant，microsatellite stable，unresectable metastatic colorectal cancer：an open-label，single-arm，phase Ⅱ trial[J]. EClinicalMedicine，2023，62：102123.

[22] MIETTINEN M M，ANTONESCU C R，FLETCHER C D M，et al. Histopathologic evaluation of atypical neurofibromatous tumors and their transformation into malignant peripheral nerve sheath tumor in patients with neurofibromatosis 1：a consensus overview[J]. Hum Pathol，2017，67：1-10.

[23] BEST M G，WESSELING P，WURDINGER T. Tumor-educated platelets as a noninvasive biomarker source for cancer detection and progression monitoring[J]. Cancer Res，2018，78(13)：3407-3412.

[24] 惠锋，马守成，裴霞霞. 信迪利单抗、贝伐珠单抗联合肝动脉化疗栓塞术在中晚期肝癌患者中的临床应用[J]. 中国现代医学杂志，2024，34(6)：86-91.
HUI F，MA S C，PEI X X. Clinical efficacy of sintilimab and bevacizumab combined with TACE in treating patients with advanced liver cancer[J]. China J Mod Med，2024，34(6)：86-91.

[25] 邱作栋，余会丽，户军燕，等. 信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗不可切除肝细胞肝癌的疗效及安全性[J]. 实用癌症杂志，2023，38(12)：2034-2037.
QIU Z D，YU H L，HU J Y，et al. Effect and safety of sintilimab combined with bevacizumab in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Pract J Cancer，2023，38(12)：2034-2037.

[26] 吴玉佩，张丽娜，尹岳松. 信迪利单抗致罕见紫癜样皮肤血管炎1例[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(12)：1290-1292.
WU Y P，ZHANG L N，YIN Y S. A case report：rare purpuric skin vasculitis induced by sintilimab[J]. Chin J Hosp Pharm，2022，42(12)：1290-1292.

[27] LI M G，KROETZ D L. Bevacizumab-induced hypertension：clinical presentation and molecular understanding[J]. Pharmacol Ther，2018，182：152-160.

[28] 周颖，芮元祎，许培培，等. 8例贝伐珠单抗致胃肠道穿孔的临床分析[J]. 中国普外基础与临床杂志，2021，28(4)：516-519.
ZHOU Y，RUI Y Y，XU P P，et al. Clinical analysis of 8 cases of gastrointestinal perforation caused by bevacizumab[J]. China Ind Econ，2021，28(4)：516-519.

（收稿日期：2024-07-04　修回日期：2024-12-02）
（编辑：陈　宏）