

- 对以阴性症状为主的精神分裂症的疗效及血浆 GABA 和 Glu 水平的影响 [J]. 海南医学, 2021, 32 (24): 3170-3172.
- [4] 李群, 黄呈隆, 蒙淑琼, 等. 无抽搐性电休克联合抗精神药物对复发精神分裂症急性期患者的临床疗效 [J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49 (4): 477-480.
- [5] 程伟. 奥氮平联合无抽搐电休克治疗对精神分裂症患者细胞因子、sTNFRs 及神经电生理特征的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22 (23): 2893-2896.
- [6] 严文琼, 陈立勇, 陈新河. 认知知觉功能障碍训练联合齐拉西酮对慢性精神分裂症患者认知功能、社会功能的影响 [J]. 中国医药科学, 2018, 8 (15): 20-23.
- [7] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册 [M]. 张道龙, 译. 5 版. 北京: 北京大学出版社, 2015: 94-95.
- [8] 刘婷. 运动治疗联合认知功能训练对慢性精神分裂症患者认知功能和行为障碍情况的影响 [J]. 慢性病学杂志, 2021, 22 (8): 1277-1279.
- [9] 王长虹, 吕路线, 姚丰菊, 等. 河南省精神障碍流行病学调查精神分裂症流行情况分析 [J]. 中华精神科杂志, 2020, 53 (1): 23-28.
- [10] 潘永花, 李成雄, 王雪. 吸氧联合胞二磷胆碱对精神分裂症患者无抽搐电休克治疗后短时记忆、计算及言语功能的影响 [J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17 (2): 120-122.
- [11] 乔云栓, 贾会珍, 李丽, 等. 盐酸氟西汀联合无抽搐电休克抗抑郁症治疗过程中血清炎性因子动态变化及意义 [J]. 临床误诊误治, 2023, 36 (4): 82-87.
- [12] 赵永华, 陈长浩. 不同频次无抽搐电休克联合抗精神病药物对精神分裂症住院患者阳性和阴性症状量表评分和认知功能的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2021, 41 (4): 764-769.
- [13] 范桂红, 何俊, 庞高峰, 等. 无抽搐电休克疗法对精神分裂症患者的治疗效果和脑内及不同脑区神经递质水平的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (3): 325-330.
- [14] 苏邹, 丁迎, 刘忠纯, 等. 元认知训练对慢性精神分裂症患者辅助治疗的临床研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2018, 28 (5): 338-339.
- [15] 胡国芹, 杨程青, 吕钦谕, 等. 计算机化认知矫正治疗对精神分裂症患者认知功能的影响 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2021, 41 (5): 622-627.

[文章编号] 1007-0893(2023)23-0116-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.23.035

肝动脉化疗栓塞加肝动脉灌注化疗 对中晚期肝癌的疗效观察

廖全辉 卢 赓 王育衡

(龙岩市第一医院, 福建 龙岩 364000)

[摘要] 目的: 探讨中晚期肝癌患者采用肝动脉化疗栓塞 (c-TACE) 加肝动脉灌注化疗 (HAIC) 联合卡瑞利珠单抗及仑伐替尼治疗的有效性和安全性。方法: 选择 2020 年 11 月至 2022 年 11 月龙岩市第一医院收治的 70 例中晚期肝癌患者, 随机分为对照组和观察组, 各 35 例。对照组采用 c-TACE 联合卡瑞利珠单抗及仑伐替尼治疗, 观察组采用 c-TACE 加 HAIC 联合卡瑞利珠单抗及仑伐替尼治疗。比较两组患者近期临床疗效、肿瘤标志物指标、生存质量、毒副反应发生情况、手术转化情况。结果: 观察组患者近期客观缓解率、疾病控制率均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者甲胎蛋白 (AFP)、异常凝血酶原 (APT) 水平低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者生活质量问卷 (QLQ-C30) 评分高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者各项毒副反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组患者手术转化率高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 中晚期肝癌患者采用 c-TACE 加 HAIC 联合卡瑞利珠单抗及仑伐替尼治疗效果显著, 不会增加治疗毒副反应, 并且能够获得更高的疾病控制率、客观缓解率及手术转化率, 提高患者生存质量, 临床应用安全可靠。

[关键词] 中晚期肝癌; 肝动脉化疗栓塞; 肝动脉灌注化疗; 卡瑞利珠单抗; 仑伐替尼

[中图分类号] R 735.7 **[文献标识码]** B

[收稿日期] 2023-10-14

[作者简介] 廖全辉, 男, 主治医师, 主要研究方向是肝癌介入及综合治疗。

原发性肝癌在临床较为常见, 其中超过 85% 属于肝细胞癌, 因早期缺乏特异性表现, 易被患者忽视, 多于中晚期被发现, 发现时已无法采用根治术手术治疗, 导致生存率较低^[1]。对于错失手术机会的中晚期肝癌患者, 临床多采用肝动脉化疗栓塞 (transcatheter arterial chemoembolization, c-TACE) 治疗, 但经临床实践发现, 肿瘤坏死后会加剧缺氧, 大大增加血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 分泌量, 且对肿瘤血管生成有促进作用, 特别是治疗大肝癌患者, 存在较多的供血血管及其交通支, 在耐受栓塞剂量时有限, 无法彻底地栓塞肿瘤, 因此导致 c-TACE 治疗远期疗效有待提高^[2]。另外, 大肝癌栓塞后, 极易发生异位栓塞、栓塞综合征等不良事件。近些年中晚期肝癌免疫药物在临床得到应用, 如程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂在临床试验中展现出良好活性, 可作为肝细胞癌二线治疗手段, 但临床研究发现单独使用该药效果并不理想。针对各项疗法单用时存在的局限性, 临床提出对于不能手术的中晚期肝癌患者应选用综合性治疗或个体化治疗, 以提升治疗效果, 改善患者预后^[3]。应用 c-TACE 疗法虽能发挥抗肿瘤作用, 但 c-TACE 的使用可能会对患者造成损害, 而肝动脉灌注化疗 (hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC) 安全性相对较高, 可稳定、持久地向局部输送化疗药物, 且操作更加方便, 但关于该方法与免疫靶向药物联合使用效果如何存在较大争议^[4]。因此有研究者提出在 HAIC 的基础上联合传统 c-TACE 治疗 (即先行 c-TACE, 但不完全去血管化, 再行持续 HAIC)。临床相关报道结果显示, c-TACE 加 HAIC 联合治疗潜在可切除肝癌患者, 利于控制肿瘤进展, 使手术转化率增加, 是肝癌转化治疗的更优选择^[5]。鉴于此, 本研究进一步探究中晚期肝癌患者采用 c-TACE 加 HAIC 联合卡瑞利珠单抗及仑伐替尼治疗的有效性和安全性, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 11 月至 2022 年 11 月龙岩市第一医院收治的 70 例中晚期肝癌患者, 随机分为对照组和观察组, 各 35 例。对照组患者男性 19 例, 女性 16 例; 临床肿瘤分期: IIb 期 21 例, IIIa 期 14 例; 年龄 41 ~ 79 岁, 平均 (60.88 ± 5.42) 岁; 体质量 40 ~ 78 kg, 平均 (65.39 ± 4.65) kg; 病灶直径 2 ~ 14 cm, 平均 (6.43 ± 1.92) cm。观察组患者男性 20 例, 女性 15 例; 临床肿瘤分期: IIb 期 19 例, IIIa 期 16 例; 年龄 42 ~ 78 岁, 平均 (60.74 ± 5.13) 岁; 体质量 40 ~ 77 kg, 平均 (65.84 ± 4.75) kg; 病灶直径 2 ~ 15 cm, 平均 (6.31 ± 1.86) cm。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。本研究经院医学伦理委员会批准 ([2019] 伦理科研第 42 号)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 临床诊断为原发性肝癌^[6], 临床肿瘤分期为 CNLC IIb ~ IIIa 期, 肝功能 Child A 或 B 级; (2) 门静脉主干无癌栓形成; (3) 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) - 活动状态 (performance status, PS)^[7] 评分为 0 ~ 2 级; (4) 血小板 $> 50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; (5) 无外科手术指征; (6) 能耐受本研究治疗方案; (7) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 经局部或系统治疗无效者; (2) 脏器功能严重衰竭, 预计生存期不足 3 个月; (3) 伴有精神疾病或认知障碍, 无法表述自身感受或正常交流者; (4) 合并其他恶性病变; (5) 严重的凝血功能障碍; (6) 拒绝参与本研究; (7) 已参与其他相关研究。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用 c-TACE 联合卡瑞利珠单抗及仑伐替尼治疗, 具体内容如下: 将 50 mg 多柔比星 [辉瑞制药 (无锡) 有限公司, 国药准字 H2000497] 与碘油 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20160011) (10 mL) 充分混匀成乳剂。使用 Seldinger 法穿刺右股动脉置管超选向病灶的供血动脉内插入微导管, 经导管注入乳剂, 视患者实际情况注入碘油或微球栓塞, 随后退出导管。之后使用 $200 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 卡瑞利珠单抗 (苏州盛迪亚生物制药有限公司, 国药准字 S20190027), 每隔 21 d 使用 1 次; 并口服仑伐替尼 (先声药业有限公司, 国药准字 H20213599), 具体药物用量根据患者体质量选择, 体质量 $\geq 60 \text{ kg}$ 的患者 $12 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$, 体质量 $< 60 \text{ kg}$ 的患者 $8 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$, 1 次 $\cdot \text{d}^{-1}$ 。

1.3.2 观察组 采用 c-TACE 加 HAIC 联合卡瑞利珠单抗及仑伐替尼治疗, 在数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 下进行观察, 使用 Seldinger 法穿刺右股动脉置管超选向病灶的供血动脉内插入微导管, 将 50 mg 多柔比星与碘油 (10 mL) 充分混匀成乳剂, 视患者病灶实际情况注入碘化油 (0 ~ 10 mL) (主要栓塞小病灶及大病灶小分支血管), 经造影将微导管置入主要肿瘤供应血管, 满意位置后将其固定, 将动脉输液泵连接导管, 开始灌注药物, 2 h 内灌注完 $85 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 奥沙利铂 (四川江宇制药股份有限公司, 国药准字 H20613061) + $200 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 左亚叶酸钙 (齐鲁制药有限公司, 国药准字 H20100155), 随后静脉推注 $400 \text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1}$ 5-氟尿嘧啶 (山西普德药业有

限公司，国药准字 H20051113），推注完毕后以上述化疗方案再连续灌注 46 h，化疗结束后拔除导管，穿刺点压迫止血。卡瑞利珠单抗及仑伐替尼用法参考对照组。

治疗期间两组均予以奥美拉唑制酸保胃、保肝、抗炎等治疗，其中观察组辅以水化治疗。术后第 1 天及第 3 天复查血常规、生化及凝血功能。每 4 周为 1 个治疗周期，共治疗 3 个周期。两组患者治疗期间，密切观察用药反应，当患者病情持续进展或出现无法耐受的毒副反应，需终止治疗。

1.4 观察指标

观察两组患者近期临床疗效、肿瘤标志物指标、生存质量、毒副反应发生情况、手术转化情况。(1) 近期临床疗效。治疗 3 个周期后疗效判断标准^[8]：患者治疗后病灶消失为完全缓解；患者病灶消失 > 30% 为部分缓解；患者病灶消失 ≤ 30% 为稳定；病灶无变化或长大为进展。客观缓解 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数 × 100%。疾病控制率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 稳定) / 总例数 × 100%。(2) 肿瘤标志物指标。采集空腹静脉血液标本用于检测血清甲胎蛋白(α-fetoprotein, AFP)、异常凝血酶原(abnormal prothrombin, APT)，AFP 使用电化学发光法检测，APT 使用酶联免疫吸附法检测。上述指标分别于治疗前、治疗 3 个周期后检测。(3) 生存质量。分别于治疗前、治疗 3 个周期后使用生活质量问卷(quality of life questionnaire-core 30, QLQ-C30)^[9]评估，量表内容包含 3 种症状、5 种功能、整体健康状况，各项总分 10 分，评分与生存质量呈正相关。(4) 毒副反应。治疗期间观察两组患者毒副反应发生情况，包括胃肠道反应、肝功能异常、皮肤反应、发热、骨髓抑制(如血小板减少等)等。(5) 手术转化情况。记录治疗后转化手术的患者数量。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期临床疗效比较

观察组患者近期客观缓解率、疾病控制率均高于对照组，差异具有统计学意义(*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患者近期临床疗效比较 [n = 35, n (%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	客观缓解	疾病控制
对照组	0(0.00)	10(28.57)	14(40.00)	11(31.43)	10(28.57)	24(68.57)
观察组	2(5.71)	19(54.29)	11(31.43)	3(8.57)	21(60.00) ^a	32(91.43) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患者治疗前后肿瘤标志物指标比较

治疗后，观察组患者血清 AFP、APT 水平低于对照组，差异具有统计学意义(*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肿瘤标志物指标比较 (n = 35, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	AFP/ng · L ⁻¹	APT/ng · mL ⁻¹
对照组	治疗前	9828.67 ± 1589.34	10453.57 ± 1794.02
	治疗后	94.21 ± 20.65	85.39 ± 18.45
观察组	治疗前	9846.45 ± 1576.95	10466.45 ± 1798.16
	治疗后	45.45 ± 12.54 ^b	41.76 ± 10.37 ^b

注：AFP 一甲胎蛋白；APT 一异常凝血酶原。与对照组治疗后比较，^b*P* < 0.05。

2.3 两组患者治疗前后生活质量比较

治疗后，观察组患者 QLQ-C30 评分高于对照组，差异具有统计学意义(*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后生活质量比较 (n = 35, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	3 种症状	5 种功能	整体健康状况
对照组	治疗前	4.59 ± 1.13	5.17 ± 1.09	4.34 ± 1.27
	治疗后	6.25 ± 1.26	6.74 ± 1.13	5.74 ± 1.53
观察组	治疗前	4.47 ± 1.11	5.08 ± 1.10	4.42 ± 1.35
	治疗后	8.79 ± 0.81 ^c	8.35 ± 1.29 ^c	7.81 ± 1.18 ^c

注：与对照组治疗后比较，^c*P* < 0.05。

2.4 两组患者毒副反应发生率、手术转化率比较

两组患者各项毒副反应发生率比较，差异无统计学意义(*P* > 0.05)。观察组患者手术转化率高于对照组，差异具有统计学意义(*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患者毒副反应发生率、手术转化率比较

[n = 35, n (%)]

组别	毒副反应					手术转化
	皮肤反应	肝功异常	发热	胃肠道反应	骨髓抑制	
对照组	3(8.57)	8(22.86)	2(5.71)	6(17.14)	1(2.86)	3(8.57)
观察组	2(5.71)	10(28.57)	1(2.86)	5(14.26)	5(14.26)	11(31.43) ^d

注：与对照组比较，^d*P* < 0.05。

3 讨论

中国是乙型肝炎大国，肝癌在我国发病率较高，近些年随着生活节奏加快以及工作压力增加，肝癌发病率呈明显升高趋势，且越来越趋于年轻化，对人们健康造成较大威胁。肝癌发病机制较为复杂，与遗传、病毒性肝炎等多种因素相关，早期发病隐蔽，导致大部分患者确诊时往往已处于中晚期，无法进行根治性手术治疗，预后较差^[10]。

c-TACE 是目前国内肝癌介入治疗的主流方法，可阻断病灶供血，使其缺血缺氧，进而凋亡脱落，在中晚期肝癌患者中应用广泛，已成为非手术治疗的首选方法。但经临床实践发现^[11]，该方法治疗后无法彻底消灭癌细

胞,会增加肿瘤新生血管,导致肿瘤复发、转移风险较高。血管生成在肝癌形成、转移过程中均有重要作用,因肝脏具有双重血供系统,进行单纯的 c-TACE 治疗无法彻底清除癌细胞,大大增加 VEGF 分泌量,且对肿瘤血管生成有促进作用,促进病灶复发或转移^[12]。HAIC 是一种针对于肝脏有双重血供的特殊器官所长肿瘤的较新应用于临床的治疗方法,在透视机辅助下将抗肿瘤药物持续注入病灶供血动脉内,提升病灶处药物浓度,减少化疗药物在外周血中的分布,从而降低全身毒副反应发生风险,对病灶进行针对性治疗,从而阻止肿瘤增殖,控制患者病情,治疗效果确切,已成为错失手术的中晚期肝癌患者重要选择^[13]。两者结合既能发挥较好各自的抗肿瘤效果,又可避免单纯栓塞疗法存在的不足。卡瑞利珠单抗具有独特的生物学特性,可特异性结合 PD-1,解除免疫抑制效应,激活 T 细胞能力,提升免疫杀伤能力,达到较好的抗肿瘤效果,但单用效果有待提高。仑伐替尼属于抗肿瘤血管生成的靶向药物,适用于不可切除的肝细胞癌患者^[14]。AFP、APT 均为常见的肿瘤标志物指标,水平越高提示肿瘤活性越强,监测其水平变化可反映治疗效果与预后情况。本研究结果显示,两组患者各项毒副反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者近期客观缓解率、疾病控制率、手术转化率高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者血清 AFP、APT 水平低于对照组,QLQ-C30 评分高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);研究表明中晚期肝癌患者采用 c-TACE 加 HAIC 联合卡瑞利珠单抗及仑伐替尼治疗效果显著,既能保证病灶的部分栓塞的治疗效果,又能持续多次输注化疗药物,在病灶处维持较高的组织浓度,获得更加理想的治疗效果,提高手术转化率及患者生存质量,并具有安全性^[15]。

综上所述,中晚期肝癌患者采用 c-TACE 加 HAIC 联合卡瑞利珠单抗及仑伐替尼治疗效果显著,不会增加治疗毒副反应,并且能够获得更高的疾病控制率、客观缓解率及手术转化率,提高患者生存质量,临床应用安全可靠。然而本研究选取样本量较少,日后还需进行大型随机对照试验,以提供强有力的证据支持。

[参考文献]

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41 (1): 19-28.
- [2] 李颖林,叶斯斯,康馨丹,等. 肝动脉化疗栓塞联合靶向及免疫检查点抑制剂治疗对中晚期肝癌患者的疗效及安全

- 性研究 [J]. 解放军医学院学报, 2022, 43 (11): 1113-1117.
- [3] 任海棠. 全程护理干预对进展期原发性肝癌超声引导下微波消融及肝动脉化疗栓塞术中应激反应的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21 (7): 145-146.
- [4] 朱心睿,张晓赟,彭伟,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对接受经肝动脉化疗栓塞+甲磺酸仑伐替尼+卡瑞利珠单抗治疗的不可切除肝癌的预后预测意义 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28 (11): 1426-1433.
- [5] 杨逸涵,李婉慈,仲斌演,等. 经肝动脉化疗栓塞术联合卡瑞利珠单抗及阿帕替尼治疗中晚期肝细胞癌的效果及安全性分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38 (12): 2755-2760.
- [6] 中华人民共和国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]. 传染病信息, 2020, 33 (6): 481-500.
- [7] 陈方红,刘娱,边界. PD-1 抑制剂治疗肝癌患者的临床疗效及 ECOG-PS 评分联合 Child-Pugh 分级对肿瘤超进展的预测价值 [J]. 广西医学, 2023, 45 (15): 1800-1806.
- [8] 刘剑飞,李枫,王凝芳,等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融对中晚期肝癌患者生存率、肝功能和 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21 (9): 1669-1672, 1701.
- [9] LIU H, QIN X, JIANG H, et al. Comparison of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Transarterial Chemoembolization for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2022, 31 (3): 336-343.
- [10] 徐永康,付舒敏,李丹,等. 肝动脉灌注化疗联合卡瑞利珠单抗及仑伐替尼治疗肝癌合并 VP3/4 型门静脉癌栓的近期疗效与安全性 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2022, 62 (5): 32-37.
- [11] 陈丽,郑丽云,方世记,等. 不同时间间隔经肝动脉化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的疗效及安全性 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2021, 33 (10): 590-595.
- [12] 贾浪,李有赞,朱世凯,等. 肝动脉灌注化疗联合 PD-1 抗体及仑伐替尼治疗晚期肝癌合并门静脉癌栓的临床研究 [J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19 (5): 163-167.
- [13] 封冰,王伟,翟景明,等. 中晚期肝癌应用微波消融联合经肝动脉化疗栓塞术的疗效及其对免疫功能、AFP、生存期的影响 [J]. 肝胆外科杂志, 2021, 29 (2): 142-145.
- [14] 王俊洁,徐龙,袁国盛,等. 信迪利单抗联合仑伐替尼二线治疗不可切除肝细胞肝癌的临床疗效及安全性 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38 (9): 1130-1135.
- [15] 张晓赟,朱心睿,彭伟,等. 经肝动脉化疗栓塞+仑伐替尼+PD-1 单抗在中晚期不可切除肝癌转化切除中的安全性和有效性的前瞻性队列研究: 初步报告 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29 (1): 39-45.