

# “双艾”联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的临床疗效分析

许海明, 胡永奎\*, 梁平, 钟腾猛, 陆炳站  
(百色市人民医院肝胆外科, 广西 百色 533000)

**【摘要】目的** 探讨“双艾”(阿帕替尼+卡瑞利珠单抗)联合经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)治疗中晚期肝癌的临床疗效,为提升该疾病的临床治疗效果提供依据。**方法** 回顾性分析2018年1月至2022年12月百色市人民医院收治的120例中晚期肝癌患者,根据患者治疗方案进行分组,分为单一组(60例,TACE治疗)和联合组(60例,TACE治疗+“双艾”治疗),两组患者均持续治疗至需调整治疗方案或不良反应难以耐受为止,治疗2个月后进行复查,并随访1年。观察记录两组患者治疗2个月后的临床疗效,治疗前及治疗2个月后的肿瘤标志物、血液、肝功能指标,以及随访期间总生存期(OS)。**结果** 与单一组比,联合组患者疗效更高;与治疗前比,治疗2个月后联合组患者中甲胎蛋白(AFP)≥400 μg/L的例数减少,且联合组少于单一组;与治疗前比,治疗2个月后两组患者白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、白蛋白均下降;与治疗前比,治疗2个月后两组患者总胆红素(TBil)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平均上升,但联合组的上升幅度均小于单一组;与治疗前比,治疗2个月后单一组患者丙氨酸氨基转移酶(ALT)上升,联合组患者ALT下降,且联合组低于单一组;随访期间联合组的平均OS长于单一组(均 $P<0.05$ );治疗前、治疗2个月后单一组患者AFP≥400 μg/L的例数及两组患者白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、白蛋白组间比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。**结论** “双艾”联合TACE治疗中晚期肝癌患者可以提高临床疗效,降低肿瘤标志物表达水平,延长总生存期,减轻对肝功能的损伤,安全性良好。

**【关键词】** 阿帕替尼;卡瑞利珠单抗;经导管肝动脉化疗栓塞;中晚期肝癌

**【中国分类号】** R735.7

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2024.23.0040.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.23.013

基金项目:百色市科学研究与技术开发计划课题项目(编号:20220909)

作者简介:许海明,大学本科,副主任医师,研究方向:肝脏疾病的诊断与治疗。

通信作者:胡永奎,大学本科,主治医师,研究方向:介入治疗。E-mail: 645339234@qq.com

- [2] 罗文文,罗文姿,张满和,等.右美托咪定联合艾司氯胺酮对老年乳腺癌根治术患者术后镇痛、镇静、PCA和不良反应的效果[J].中国老年学杂志,2023,43(21):5205-5208.
- [3] 张明明,赵晓春.艾司氯胺酮联合右美托咪定对清醒盲探经鼻气管插管患者的镇静效果[J].中国医科大学学报,2023,52(8):689-693.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会介入呼吸病学组.成人诊断性可弯曲支气管镜检查术应用指南(2019年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(8):573-590.
- [5] 张云鹏,纪国余,董天鑫,等.右美托咪定对ASA I~II级老年鼻内镜术患者血压控制、血流动力学及炎症反应的影响[J].中国现代应用药学,2020,37(13):1633-1637.
- [6] 何智勇,李开南,彭超,等.布托啡诺对高龄股骨颈骨折患者THR术后Ramsay镇静评分及血清疼痛介质影响研究[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2021,16(9):1043-1046,1056.
- [7] 姜建华,段君程,史周肅,等.2%丙泊酚复合七氟烷对妇科腔镜手术患者术后麻醉苏醒时间及Ramsay评分、BCS评分的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2022,19(1):115-117.
- [8] 陈思思,陈鸿飞,陈沅清.不同硬膜外麻醉方案对足月初产妇分娩NRS评分、麻醉药物用量及安全性的影响分析[J].中国妇幼保健,2020,35(19):3563-3566.
- [9] 黄文锋.右美托咪定复合小剂量丙泊酚用于无痛纤维支气管镜检查的有效性及安全性[J].山西医药杂志,2019,48(2):152-154.
- [10] 张杰,王海霞,王建松,等.右美托咪定复合舒芬太尼与异丙酚用于肥胖患者无痛胃镜检查的临床价值[J].分子影像学杂志,2020,43(1):134-139.
- [11] 郭玲玲,何文胜,陈亮,等.艾司氯胺酮对无痛纤维支气管镜检查患者术后早期恢复质量的影响[J].实用临床医药杂志,2022,26(6):90-94.
- [12] 王芬,郑曼,李莎,等.小剂量艾司氯胺酮联合右美托咪定在OSAHS患者清醒气管插管中的应用效果观察[J].山东医药,2023,63(5):59-62.
- [13] 郑继根,武琳智,邹鲁宏,等.小剂量艾司氯胺酮与右美托咪定对剖宫产术后产妇忧郁和疼痛的疗效比较[J].重庆医学,2022,51(12):2045-2050.

原发性肝癌发病机制尚不明确,由于早期病情具有较高隐匿性,大部分患者确诊时已处于中晚期,导致病死率升高<sup>[1]</sup>。因此对肝癌治疗方案的研究持续进行,经导管肝动脉化疗栓塞(TACE)是肝功能良好的晚期肝癌患者的推荐治疗方式之一,可同时治疗原发性肝细胞癌多病灶病变,一次治疗后可减轻肿瘤负担,但TACE治疗的同时也可刺激肿瘤新生血管生成,加大病灶转移风险<sup>[2]</sup>。“双艾”治疗方案是阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗治疗,是晚期原发性肝细胞癌的一线标准治疗方案,阿帕替尼抑制TACE后新生血管形成,与TACE发挥协同增效作用,卡瑞利珠是程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂,通过阻断PD-1与程序性死亡受体-配体1(PD-L1)的结合来激活T细胞,从而起到杀伤肿瘤细胞的作用<sup>[3]</sup>。鉴于此,本研究深入探讨“双艾”联合TACE治疗在中晚期肝癌治疗中的具体临床疗效及预后,以期为中晚期肝癌治疗提供更具价值的理论参考和临床借鉴,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析2018年1月至2022年12月百色市人民医院收治的120例中晚期肝癌患者,根据患者治疗方案进行分组,各60例。单一组患者中男性56例,女性4例;年龄24~80岁,平均 $(52.73 \pm 12.14)$ 岁;中国肝癌分期(CNLC)<sup>[4]</sup>:Ⅱb期为16例,Ⅲa期为24例,Ⅲb期为20例;病灶个数:1~2个为30例;3~4个为10例;>4个为20例;术前肿瘤直径40~176 mm,平均107.50(90.25,132.25)mm;乙肝病毒感染58例,未感染2例;Child-Pugh肝功能评级<sup>[5]</sup>:A级为52例,B级为8例;美国东部肿瘤协作组体力状况(ECOGPS)评分<sup>[6]</sup>:0分为30例,1分为30例。联合组患者中男性49例,女性11例;年龄32~81岁,平均 $(55.10 \pm 9.20)$ 岁;CNLC:Ⅱb期为21例,Ⅲa期为12例,Ⅲb期为27例;病灶个数1~2个33例,3~4个10例,>4个17例;术前肿瘤直径22~299 mm,平均95.00(71.00,128.00)mm;乙肝病毒感染57例,未感染3例;Child-Pugh肝功能评级:A级为56例,B级为4例;ECOGPS评分:0分为39例,1分为21例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),组间有可比性。纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》<sup>[4]</sup>中的诊断标准;(2)经影像学检查确诊;(3)最少接受了两次TACE治疗。排除标准:(1)合并其他原发性恶性肿瘤;(2)存在严重的基础性疾病;(3)合并肾功能损伤。本研究经百色市人民医院医学伦理委员会批准实施。

**1.2 治疗方法** 单一组患者采用TACE治疗,取平卧位,常规消毒后铺巾,采用10 mL 2%盐酸利多卡因注射

液(扬州中宝药业股份有限公司,国药准字H20233459,规格:5 mL:0.1 g)进行麻醉,取右股动脉为穿刺点,采用Seldinger技术穿刺成功后置动脉鞘,将肝导管置于腹腔干,并对肝左、右动脉、肠系膜上动脉进行造影,应用微管超选技术将化疗药物精准灌注至肿瘤供血分支,根据患者的体表面积计算化疗药的用量,灌注 $85 \text{ mg/m}^2$ 奥沙利铂注射液(四川汇宇制药股份有限公司,国药准字H20213060,规格:10 mL:50 mg),分别灌注 $60 \sim 120 \text{ mg/m}^2$ 注射用盐酸表柔比星(北京协和药厂有限公司,国药准字H20143165,规格:10 mg)和罂粟乙碘化油注射液[江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20163348,规格:10 mL(含碘(I)480 mg/mL)],根据患者的肿瘤大小给予明胶海绵颗粒栓塞剂(杭州艾力康医药科技有限公司,型号:Gelfoam150、Gelfoam350、Gelfoam560)。复测造影肿瘤血管已完全栓塞,且无异位栓塞,术毕,拔除导管、动脉鞘组,加压包扎穿刺口,送患者至病房继续观察。患者术后1个月后进行1次复查,根据影像学结果存在以下情况则判定进行下一次TACE治疗的适应证:(1)肿瘤坏死不完全;(2)病灶重新生长;(3)出现新病灶。在单一组的基础上,给予联合组患者“双艾”治疗,在首次进行TACE治疗后2周内使用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/瓶)静脉滴注治疗,200 mg/次,每21 d用药1次,给予甲磺酸阿帕替尼片[江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20140103,规格:按阿帕替尼( $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}$ )计:0.25 g]口服治疗,0.25 g/次,1次/d,21 d为1个周期。两组患者均持续治疗至需调整治疗方案或不良反应难以耐受为止,治疗2个月后进行复查,两组均随访1年。

**1.3 观察指标** (1)临床疗效。收集患者治疗2个月后的疗效判断结果,根据靶病灶改善情况观察:完全缓解(CR):肿瘤病灶完全消失;部分缓解(PR):肿瘤最长直径总和缩小至少30%以上;疾病稳定(SD):肿瘤的最长直径总和相较于治疗前变化减少30%至增加20%之间;疾病进展(PD):治疗结束后,患者肝脏病灶增大20%或出现新病灶<sup>[4]</sup>。客观缓解率(ORR)=[(CR+PR)例数/总例数] $\times 100\%$ 。(2)肿瘤标志物。收集患者治疗前及治疗2个月后的空腹静脉血3 mL,转速3 000 r/min,离心10 min,取上层清液,采用全自动化学发光免疫分析仪[安图实验仪器(郑州)有限公司,型号:AutoLumo A6200]检测甲胎蛋白(AFP),记录 $\text{AFP} \geq 400 \mu\text{g/L}$ 的例数。(3)血液指标。血液抽取和离心方法同(2),治疗前及治疗2个月采用全自动模块式血液体液分析仪(希森美康株式会社,型号:XN-10[B4])检测白细胞计数、中性

粒细胞计数、血小板计数、白蛋白。(4)肝功能指标。血液抽取和离心方法同(2)，采用全自动生化分析仪[佳能医疗器械(大连)有限公司，型号:TBA-FX8]检测总胆红素(TBiL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)。(5)总生存期(OS)。随访期间记录两组患者OS，随访结束时患者疾病没有发生任何进展则以随访时间为终点。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 26.0统计学软件分析数据，计数资料以[例(%)]表示，采用 $\chi^2$ 检验，等级资料采用秩和检验；计量资料经S-W检验证实符合正态分布且方差齐，以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用独立样本 $t$ 检验，组内治疗前及治疗2个月后比较采用配对 $t$ 检验；不符合正态分布的数据采用中位数(四分位数)[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]表示，采用非参数检验；对于时间-事件数据采用Kaplan-Meier法进行生存函数及事件发生的中位时间的估计，并绘制生存曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 与单一组比，联合组患者疗效更高，差异有统计学意义( $P<0.05$ )，见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR
单一组	60	3(5.00)	6(10.00)	44(73.33)	7(11.67)	9(15.00)
联合组	60	5(8.33)	22(36.67)	31(51.67)	2(3.33)	27(45.00)
Z值			3.572			
P值			<0.05			

注：CR：完全缓解；PR：部分缓解；SD：疾病稳定；PD：疾病进展；ORR：客观缓解率。

**2.2 两组患者肿瘤标志物比较** 治疗前单一组患者AFP $\geq 400$   $\mu\text{g/L}$ 的例数为34例(56.67%)，联合组为32例(53.33%)，差异无统计学意义( $\chi^2=0.135, P>0.05$ )，治

疗2个月后单一组为37例(61.67%)，联合组为18例(30.00%)。与治疗前比，治疗2个月后联合组患者中AFP $\geq 400$   $\mu\text{g/L}$ 的例数减少( $\chi^2=6.720$ )，且联合组例数少于单一组( $\chi^2=12.117$ )，差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )；与治疗前比，治疗2个月后单一组患者中AFP $\geq 400$   $\mu\text{g/L}$ 的例数增多，但差异无统计学意义( $\chi^2=0.310, P>0.05$ )。

**2.3 两组患者血液指标比较** 与治疗前比，治疗2个月后两组患者白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、白蛋白均下降，差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )；治疗前、治疗2个月后两组患者白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、白蛋白组间比较，差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )，见表2。

**2.4 两组患者肝功能指标比较** 与治疗前比，治疗2个月后两组患者TBiL、AST水平均上升，但联合组的上升幅度均小于单一组；与治疗前比，治疗2个月后单一组患者ALT上升，联合组患者ALT下降，且联合组低于单一组，差异均有统计学意义(均 $P<0.05$ )，见表3。

**2.5 两组患者平均OS比较** 随访1年失访患者6例，单一组患者OS为9.50(6.00, 12.00)个月，1年生存率为46.67%(28/60)，联合组患者OS为12.00(10.00, 12.00)个月，1年生存率为73.33%(44/60)，随访期间联合组的平均OS比单一组长，差异有统计学意义( $\chi^2=49.376, P<0.05$ )，见图1。

3 讨论

原发性肝癌是由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤，是我国最常见的恶性肿瘤之一，也是全球发病率和死亡率较高的恶性肿瘤<sup>[7]</sup>。TACE是中晚期肝癌患者的首选治疗方法，可以控制疾病的进展，消灭肿瘤细胞，但因不可避免地损伤正常的肝组织，引起肝脏结构和功能的改变进而影响患者生活质量<sup>[8]</sup>。

表2 两组患者血液指标比较

组别	例数	白细胞计数 [ $\times 10^9/\text{L}$ , M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]		中性粒细胞计数 [ $\times 10^9/\text{L}$ , M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	
		治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后
单一组	60	7.70(5.30, 9.48)	6.70(4.98, 8.73)*	5.40(3.51, 7.73)	4.53(2.71, 5.55)*
联合组	60	7.95(5.70, 10.38)	6.60(5.13, 8.75)*	5.90(3.72, 8.73)	4.23(3.35, 5.71)*
Z/t值		0.738	0.013	1.021	0.709
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

组别	例数	血小板计数 [ $\times 10^9/\text{L}$ , M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]		白蛋白 (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	
		治疗前	治疗2个月后	治疗前	治疗2个月后
单一组	60	201.50(142.25, 253.75)	168.00(115.25, 251.00)*	37.35 $\pm$ 4.72	32.95 $\pm$ 4.31*
联合组	60	190.50(154.00, 251.75)	165.00(108.50, 217.50)*	35.77 $\pm$ 5.78	33.28 $\pm$ 4.99*
Z/t值		0.039	0.577	1.644	0.384
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注：与治疗前比，\* $P<0.05$ 。



表 3 两组患者肝功能指标比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

组别	例数	TBil(μmol/L)		ALT(U/L)		AST(U/L)	
		治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
单一组	60	18.00(12.63, 24.68)	28.45(19.33, 48.20)*	44.50(31.25, 66.50)	80.50(35.00, 149.50)*	74.00(56.25, 106.00)	112.00(68.50, 265.00)*
联合组	60	15.60(11.58, 20.70)	20.40(15.43, 28.23)*	55.50(36.00, 77.25)	50.50(36.00, 77.25)*	69.00(45.00, 106.00)	94.00(53.00, 134.50)*
Z 值		1.394	3.218	0.858	2.039	1.066	2.378
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，\*P<0.05。TBil：总胆红素；ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天门冬氨酸氨基转移酶。

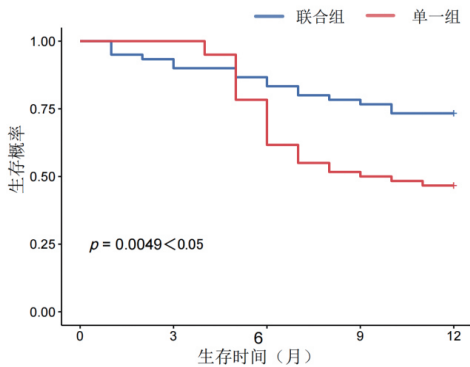


图 1 两组患者随访 1 年生存曲线

肿瘤的浸润、转移依赖于新生血管为其提供氧气及营养物质，其中肿瘤血管内皮生长因子 (VEGFs) 及其受体 (VEGFRs) 介导的信号传导通路起重要作用，阿帕替尼是新型的小分子酪氨酸激酶抑制，通过抑制血管内皮细胞生长因子受体-2 (VEGFR-2) 中断肿瘤生成新的血管，进而起到抗肿瘤的作用；卡瑞利珠单抗可在机体免疫微环境与免疫系统相互作用中发挥抑制作用，抑制肿瘤免疫逃逸，在 TACE 基础上增强肝脏的内在抑瘤微环境，辅助抗肿瘤<sup>[9]</sup>。本研究结果显示，与单一组比，治疗 2 个月后联合组患者疗效更高，AFP ≥ 400 μg/L 的例数更少，这提示“双艾”联合 TACE 治疗中晚期肝癌患者可以提高临床疗效，降低肿瘤标志物。TACE 操作具有一定创伤性，易引发应激反应，本研究结果显示，与单一组比，治疗 2 个月后联合组患者 TBil、ALT、AST 均更低，随访期间联合组的平均 OS 更长；治疗 2 个月后两组患者白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、白蛋白比较，差异均无统计学意义；这提示“双艾”联合 TACE 治疗中晚期肝癌患者减轻对肝功能的损伤，延长总生存期，安全性良好。分析其原因为，TACE 术后可造成患者肝功能不全，多次进行 TACE，以及反复使用大剂量化学治疗药物和碘化油，会加速肝硬化进程、加重肝功能损伤，术后给予阿帕替尼是小分子抗血管生成药物，能够抑制血管 VEGFR-2 的表达，减少新生血管形成，具有阻滞肿瘤细胞进展的作用，卡瑞利珠单抗可与 PD-1 结合，阻断 PD-1 通路介导的免疫抑制反应，增强 T 细胞的活化，进一步加强机体抗肿瘤的免疫应答能力，同时还可以抑制免疫反应负调节，具有肿瘤免疫治疗作用，

且具有干扰癌细胞内的蛋白降解和代谢过程的作用，可以抑制癌细胞增殖、侵袭和转移，从而改善生存期<sup>[10]</sup>，因此“双艾”联合 TACE 治疗可增加协同增效，改善患者肝功能，进而改善肝脏免疫微环境，延长患者生存时间。

综上，“双艾”联合 TACE 治疗中晚期肝癌患者可以提高临床疗效，降低肿瘤标志物，减轻对肝功能的损伤，延长总生存期，安全性良好，值得临床应用推广。

参考文献

[1] 李森, 邓俊魁, 胡欣. 表柔比星联合奥沙利铂经导管动脉栓塞化疗治疗中晚期原发性肝癌患者的临床疗效 [J]. 癌症进展, 2024, 22(9): 1033-1036.

[2] 石星鹏, 卢杰. 槐耳颗粒联合西药治疗中晚期原发性肝癌导管肝动脉化疗栓塞术患者临床研究 [J]. 新中医, 2024, 56(1): 191-195.

[3] 陈金威, 任建庄, 段旭华, 等. 载药栓塞微球 TACE 联合阿帕替尼及卡瑞利珠单抗治疗巨块型肝细胞癌 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2024, 21(2): 65-69.

[4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2017 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1419-1431.

[5] 邢志祥, 沈世强, 秦峰, 等. 肝癌切除术后辅助性经肝动脉化疗栓塞术对患者生存的影响及预后相关因素分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(12): 2331-2336.

[6] 刘俊, 王韩旻, 潘峰, 等. 埃克替尼治疗 215 例复治晚期非小细胞肺癌 [J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(1): 25-29.

[7] 徐艳, 潘立茹. 集束化营养干预对中晚期肝癌 TACE 术患者营养状况、癌因性疲乏及生活质量的影响 [J]. 川北医学院学报, 2024, 39(8): 1148-1152.

[8] 张辉, 张庆桥, 袁磊, 等. CalliSpheres D-TACE 与 c-TACE 治疗原发性肝癌对肝纤维化和肝功能的影响 [J]. 介入放射学杂志, 2024, 33(3): 259-263.

[9] 许磊, 汪义纯, 康梅, 等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗原发性肝癌的疗效评估 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(4): 331-337.

[10] 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.