

卡瑞利珠单抗联合安罗替尼和 FOLFOX 方案治疗晚期肝癌的临床研究

王学国¹, 杨彦², 李鹏^{1*}, 黎东明¹, 陆路¹, 赵红岩¹, 王太成¹

1. 海南医学院第二附属医院 肝胆胰外科, 海南 海口 570311

2. 海南医学院第一附属医院 肝胆胰外科, 海南 海口 570102

摘要: **目的** 观察注射用卡瑞利珠单抗联合盐酸安罗替尼胶囊和 FOLFOX 方案(奥沙利铂、亚叶酸钙和氟尿嘧啶)治疗晚期肝癌的临床疗效。**方法** 选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月海南医学院第二附属医院、海南医学院第一附属医院收治的 126 例晚期肝癌患者作为研究对象, 根据治疗方式不同分为对照组和治疗组, 每组各 63 例。两组均给予 FOLFOX 方案: 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂, 85 mg/m² 加 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 静脉滴注 2 h; 第 1、2 天静脉滴注注射用亚叶酸钙, 200 mg/m² 加 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 静脉滴注 2 h; 第 1、2 天静脉推注氟尿嘧啶注射液, 400 mg/m², 同时持续静滴 600 mg/m², 滴注时间 22 h; 治疗 14 d 后暂停 1 周。对照组在 FOLFOX 方案基础上早餐前口服盐酸安罗替尼胶囊, 12 mg/次, 1 次/d, 连续服药 2 周, 停药 1 周。治疗组在对照组治疗的基础上静脉注射注射用卡瑞利珠单抗, 3 mg/kg, 间隔 ≥30 min 后进行 FOLFOX 方案, 1 次/3 周。以 21 d 为 1 个周期, 两组患者至少完成 2 个周期。观察两组的临床疗效, 比较两组的血清生化指标、肿瘤标志物水平。**结果** 治疗后, 治疗组的疾病控制率 (DCR) 明显高于对照组 ($P < 0.05$), 但两组的总有效率 (ORR) 差异无统计学意义。治疗后, 两组血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、凝血酶原时间 (PT) 水平均显著降低, 白蛋白 (ALB) 水平显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗组血清 ALT、AST、TBIL、PT 水平显著低于对照组, ALB 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的血清 α -L-岩藻糖苷酶 (AFU)、甲胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199) 水平均明显降低 ($P < 0.05$); 治疗组血清 AFU、AFP、CEA、CA199 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用卡瑞利珠单抗联合盐酸安罗替尼胶囊和 FOLFOX 方案治疗晚期肝癌患者疗效确切, 可提高疾病控制率, 改善生化指标和血清肿瘤标志物水平, 且安全性良好。

关键词: 注射用卡瑞利珠单抗; 盐酸安罗替尼胶囊; FOLFOX 方案; 晚期肝癌; 丙氨酸氨基转移酶; 甲胎蛋白

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)07-1554-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.022

Clinical study on camrelizumab combined with anlotinib and FOLFOX regimen in treatment of advanced liver cancer

WANG Xue-guo¹, YANG Yan², LI Peng¹, LI Dong-ming¹, LU Lu¹, ZHAO Hong-yan¹, WANG Tai-cheng¹

1. Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, China

2. Department of Hepatobiliary Pancreatic Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China

Abstract: Objective To observe the clinical effect of Camrelizumab for injection combined with Anlotinib Hydrochloride Capsules and FOLFOX regimen in treatment of advanced liver cancer. **Methods** Patients (126 cases) with advanced liver cancer in the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University and the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University from January 2018 to December 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 63 cases. Patients in two groups were given FOLFOX regimen: On the first day, oxaliplatin for injection, 85 mg/m² added into 5% glucose injection 250 mL, was injected intravenously for 2 h. On the first and second day, Calcium Folate for injection was injected intravenously for 2 h, 200 mg/m² added into 5% glucose injection 250 mL. On the first and second day, Fluorouracil Injection was injected intravenously 400 mg/m², while continuous intravenous drip of 600 mg/m² for 22 h. After 14 d of treatment, it was suspended for 1 week. Patients in the control group were *po* administered with Anlotinib Hydrochloride Capsules before breakfast on the basis of FOLFOX regimen, 12 mg/time,

收稿日期: 2022-05-13

基金项目: 海南省自然科学基金面上项目 (821MS0833)

作者简介: 王学国, 男, 主治医师, 本科, 研究方向为肝胆胰外科。E-mail: wxg88682022@163.com

*通信作者: 李鹏, 男, 主任医师, 外科学博士, 擅长复杂肝胆胰疾病的手术及微创治疗。E-mail: ytsrq99@163.com

once daily. The drug was taken continuously for 2 weeks, and stopped for 1 week. Patients in the treatment group were iv administered with Camrelizumab for injection on the basis of the control group, 3 mg/kg, and FOLFOX scheme shall be carried out after an interval of ≥ 30 min, once every 3 weeks. A cycle had 21 d, and patients in two groups were treated for 2 cycles. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the serum levels of biochemical indexes and serological tumor markers in two groups were compared.

Results After treatment, the DCR in the treatment group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the ORR between two groups. After treatment, the serum levels of ALT, AST, TBIL, and PT were significantly decreased, but the level of ALB were significantly increased ($P < 0.05$). The serum levels of ALT, AST, TBIL, and PT in the treatment group were lower than those in the control group, but the level of ALB was higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of AFU, AFP, CEA, and CA199 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the serum levels of AFU, AFP, CEA, and CA199 in the treatment group were lower than those in the treatment group ($P < 0.05$).

Conclusion Camrelizumab for injection combined with Anlotinib Hydrochloride Capsules and FOLFOX regimen has clinical curative effect in treatment of advanced liver cancer, can improve the disease control rate, biochemical indexes, and serum tumor markers, with good safety.

Key words: Camrelizumab for injection; Anlotinib Hydrochloride Capsules; FOLFOX regiment; advanced liver cancer; ALT; AFP

肝癌是世界范围内高发癌症之一,在各种恶性肿瘤中排名第 6 位,也是癌症死亡的第 3 大常见原因^[1]。肝癌是我国男性第 4 大最常见的癌症,也是男性和女性癌症病死的第 4 大原因^[2]。因肝癌具有病隐匿、进展快、复发早和预后差等临床特点,大多数患者初诊时已处于晚期,失去了外科根治的机会,5 年总生存率目前仅为 12.1%^[3]。为了改善患者生存状况,针对晚期肝癌患者多给予其他治疗手段,其中系统化疗较常见,而以奥沙利铂为基础的 FOLFOX 方案具有良好的效果,其中奥沙利铂可阻断 DNA 复制和转录,促使癌细胞凋亡;氟尿嘧啶联用奥沙利铂具有协同效果,进一步发挥抑制肝癌的效果;亚叶酸钙可强化对腺嘧啶脱氧核苷活性的抑制,阻断 DNA 复制,加强氟尿嘧啶的抗肿瘤效果,因而 FOLFOX 化疗方案得到了临床医师的重视,在晚期肝癌患者中的疗效也得到了认可^[4-5]。但肝脏是具有丰富供血的实性器官,新生血管的形成可促使肝癌细胞增殖、转移,而安罗替尼是一种血管内皮生长因子受体-2 酪氨酸激酶抑制剂,可通过抑制血管内皮生长因子受体的激活、肝细胞生长因子的表达等来抑制肝癌的增殖,并诱导其凋亡,在肿瘤发展、增殖和血管生成中起到重要的作用^[6]。安罗替尼已在肺癌、软组织肉瘤等多种实体瘤中被证实安全有效^[7-8]。免疫治疗在晚期肝癌中占据重要地位,免疫检测点抑制剂作用于恶性肿瘤细胞的免疫逃逸机制是通过逆转 T 淋巴细胞抑制来提高免疫系统对肿瘤细胞的有效识别、清除作用^[9]。卡瑞利珠单抗是一种人类免疫球蛋白 G4 单克隆抗体,可以与程序性死亡受体结合来诱导肿瘤细胞免疫原性死亡,增强抗肿瘤免疫反应^[10]。临床研究发现,抗

程序性死亡受体-1 (PD-1) 抑制剂联用抗血管生成抑制剂治疗晚期肝癌具有良好效果^[11]。鉴于此,本研究观察卡瑞利珠单抗联合安罗替尼和 FOLFOX 方案治疗晚期肝癌患者的临床效果,以期临床方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2019 年 12 月海南医学院第二附属医院、海南医学院第一附属医院收治的 126 例晚期肝癌患者作为研究对象。其中男 94 例,女 32 例;年龄 43~65 岁,平均 (54.72 \pm 4.76) 岁;TNM 临床分期^[12]: III 期 84 例,IV 期 42 例;肿瘤位置:肝右叶 54 例,肝左叶 30 例,左右叶 42 例;肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 87 例, B 级 39 例。

纳入标准:(1)符合《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[12]中相关标准,经超声、增强 CT、磁共振成像、肝穿刺活检等检查确诊;(2)所有患者经组织病理学或细胞学证实,均不可手术切除,处于晚期;(3)美国东部肿瘤协作组 (ECOG)^[13]评分 ≤ 2 分;(4) Child-Pugh 分级 A 级或 B 级;(5)外周血中性粒细胞计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板计数 $\geq 60 \times 10^9/L$;血红蛋白 $\geq 90 g/L$;(6)心电图检查正常。

排除标准:(1)肝肾功能明显异常,氨基转移酶 > 5 倍,正常值和/或胆红素显著升高 > 2 倍正常值,血清白蛋白 $< 2 g/L$,肌酐 \geq 正常值上限,肌酐清除率 $< 50 mL/min$;(2)伴有感染、出血倾向、大量腹腔积液和肝性脑病者;(3)既往接受过化疗、放疗、免疫治疗或靶向治疗者;(4)伴有活动性自身免疫性疾病者;(5)伴有严重血液系统疾病者;(6)未完成治疗周期者;(7)临床一般资料、影像学资

料不完整者。

1.2 分组和治疗方法

根据治疗方式不同分为对照组和治疗组, 每组各 63 例。对照组中男 45 例, 女 18 例; 年龄 44~65 岁, 平均年龄 (54.79±4.75) 岁; TNM 临床分期: III 期 40 例, IV 期 23 例; 肿瘤位置: 肝右叶 29 例, 肝左叶 14 例, 左右叶 20 例; 肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 41 例, B 级 22 例。治疗组中男 49 例, 女 14 例; 年龄 43~64 岁, 平均年龄 (54.65±4.81) 岁; TNM 临床分期: III 期 44 例, IV 期 19 例; 肿瘤位置: 肝右叶 25 例, 肝左叶 16 例, 左右叶 22 例; 肝功能 Child-Pugh 分级: A 级 46 例, B 级 17 例。两组患者的资料比较结果均衡性好, 差异均无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均给予 FOLFOX 方案: 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂 (法国赛诺菲安万特公司生产, 规格 50 mg/瓶, 产品批号 20170103、20181102), 85 mg/m² 加 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 静脉滴注 2 h; 第 1、2 天静脉滴注注射用亚叶酸钙 (江苏奥赛康药业有限公司生产, 规格 100 mg, 产品批号 20170701、20180901), 200 mg/m² 加 5% 葡萄糖注射液 250 mL, 静脉滴注 2 h; 第 1、2 天静脉推注氟尿嘧啶注射液 [上海锦帝九州药业 (安阳) 有限公司, 规格 10 mL: 0.25 g, 产品批号 20170309、20190401], 400 mg/m², 同时持续静滴 600 mg/m², 滴注时间 22 h; 治疗 14 d 后暂停 1 周。对照组在 FOLFOX 方案基础上早餐前口服盐酸安罗替尼胶囊 (正大天晴药业集团股份有限公司生产, 规格 12 mg/粒, 产品批号 20170309、20190301), 12 mg/次, 1 次/d, 连续服药 2 周, 停药 1 周。治疗组在对照组治疗的基础上静脉注射注射用卡瑞利珠单抗 (苏州盛迪亚生物医药有限公司生产, 规格 200 mg, 产品批号 20171001、20190207), 3 mg/kg, 间隔 ≥30 min 后进行 FOLFOX 方案, 1 次/3 周。以 21 d 为 1 个周期, 两组患者至少完成 2 个周期。用药期间密切监测不良反应, 如出现不良反应情况根据医嘱调整剂量使患者能够耐受治疗。

1.3 临床评价疗效标准

两组患者治疗 2 个周期后均进行增强 CT、磁共振成像等影像学检查, 参照 RECIST1.1 制定的标准评估实体瘤治疗的疗效^[14]。完全缓解 (CR): 所有靶病灶均消失, 且维持时间 ≥4 周; 部分缓解 (PR): 靶病灶总径之和与基线相比缩小 >30%, 且 4 周内无新病灶; 疾病稳定 (SD): 介于 PR 和疾病

进展 (PD); PD: 靶病灶总径之和增大 >20% 或出现新病灶。

总有效率 (ORR) = (CR 例数 + PR 例数) / 总例数

疾病控制率 (DCR) = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 血清生化指标 于治疗前后, 取患者晨起空腹静脉血 6 mL, 分成 2 份, 其中 1 份使用威高 WG-CS3000 型离心机以 3 500 r/min 离心 15 min, 离心半径为 13.5 cm, 采用蛋白芯片-化学发光法检测丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、白蛋白 (ALB) 水平, 试剂盒购自三诺生物传感股份有限公司; 钒酸盐氧化法检测凝血酶原时间 (PT), 试剂盒购自四川沃文特生物技术有限公司。

1.4.2 血清肿瘤标志物 于治疗前后取另 1 份血液标本, 放入 37 °C 水温箱, 放置 30 min 后, 以 3 000 r/min 离心 20 min, 离心半径 15 cm, 分离后取上层血清, 置于 -70 °C 条件下待测。使用雅培 i2000 化学发光分析仪检测癌胚抗原 (CEA)、甲胎蛋白 (AFP)、糖类抗原 199 (CA199) 水平, 使用迈瑞 BS-2000M 全自动生化仪、采用速率法检测 α-L-岩藻糖苷酶 (AFU) 水平, 严格按照相关试剂盒说明书操作。

1.5 不良反应观察

参照国际通用不良事件术语标准 4.0 (CTCAE 4.0)^[15] 中相关标准评估药物不良反应, 包括发热 (体温 >38 °C)、白细胞减少症 (外周血白细胞计数持续 <4.0×10⁹/L)、手足综合征 (手足掌底部位皮肤肿胀、剥落、水泡、皲裂、出血或红斑的复合表现, 常伴有疼痛)、胃肠道反应 (包括恶心、呕吐)。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析, 符合近似正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 *t* 检验, 组内用配对样本 *t* 检验; 计数资料用百分比和例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 若期望值 <5, 采用连续校正 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的 DCR 明显高于对照组 ($P < 0.05$), 但两组的 ORR 差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组血清生化指标比较

治疗后, 两组血清 ALT、AST、TBIL、PT 水

平均显著降低, ALB 水平显著升高 ($P < 0.05$); 且治疗组血清 ALT、AST、TBIL、PT 水平显著低于对照组, ALB 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组患者的血清 AFU、AFP、CEA、

CA199 水平均明显降低 ($P < 0.05$), 但治疗组血清 AFU、AFP、CEA、CA199 水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 两组发热、白细胞减少症、手足综合征、胃肠道反应发生情况比较均无差异, 见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	63	0	25	16	22	39.68	65.08
治疗	63	0	30	24	9	47.62	85.71*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清生化指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum levels of biochemical indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	ALT/(U L ⁻¹)	AST/(U L ⁻¹)	TBIL/(μ mol L ⁻¹)	ALB/(g L ⁻¹)	PT/s
对照	63	治疗前	133.91 \pm 12.89	88.76 \pm 8.12	36.32 \pm 2.97	32.12 \pm 2.22	15.01 \pm 1.23
		治疗后	45.69 \pm 2.67*	39.32 \pm 3.12*	19.35 \pm 1.39*	35.12 \pm 2.92*	13.35 \pm 0.88*
治疗	63	治疗前	131.21 \pm 12.35	89.91 \pm 9.36*	36.69 \pm 3.89	31.35 \pm 2.33	14.69 \pm 1.18
		治疗后	25.71 \pm 1.68*▲	29.33 \pm 2.08*▲	9.34 \pm 0.61*▲	39.95 \pm 2.92*▲	11.03 \pm 0.36*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of tumor markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CEA/(ng L ⁻¹)	AFP/(U L ⁻¹)	CA199/(U mL ⁻¹)	AFU/(U L ⁻¹)
对照	63	治疗前	28.02 \pm 5.59	269.75 \pm 38.92	90.26 \pm 11.73	215.08 \pm 37.41
		治疗后	5.65 \pm 0.97*	15.33 \pm 3.31*	21.87 \pm 3.96*	21.73 \pm 6.58*
治疗	63	治疗前	27.37 \pm 6.05*	275.62 \pm 43.83*	88.72 \pm 12.09	211.42 \pm 48.35
		治疗后	1.82 \pm 0.32*▲	6.81 \pm 0.99*▲	14.13 \pm 1.97*▲	13.39 \pm 2.35*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组药物不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	发热/例	白细胞减少症/例	手足综合征/例	胃肠道反应/例
对照	63	14	35	18	31
治疗	63	19	38	24	36

3 讨论

FOLFOX 方案在改善肝癌患者的生存状况上具有明显的疗效。对于中晚期肝癌患者来说, 单一的靶向治疗或免疫治疗较难控制肿瘤的进展, 无法使患者获得最大生存时间, 因而其总体疗效并不理

想^[16]。因此临床医师多建议采用联合方案治疗。多项研究已证实, 较单一的靶向治疗或免疫治疗, 靶向治疗联合免疫治疗方案在疾病控制率、延长患者生存时间方面的效果更显著^[17-18]。

安罗替尼属于抗血管生成药物, 可减少肿瘤中

新生血管生成, 控制肿瘤进展, 同时可促进肿瘤血管正常化, 改变肿瘤微环境, 一定程度上提高局部化疗药物的浓度, 增加其杀灭肿瘤细胞的能力^[19]。卡瑞利珠单抗属于程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂, 可阻断 PD-1 与其配体程序性死亡配体 1 (PD-L1) 的连接, 激活宿主固有的免疫反应, 逆转 T 细胞耗竭, 促使 T 细胞不断扩增, 从而有效增强机体的抗肿瘤效应^[20]。随着临床研究的深入, 越来越多的研究显示靶向治疗联合免疫治疗起到了协同增效的作用, 所以临床上也出现了较多靶向联合免疫治疗^[21-22]。本研究结果显示, 卡瑞利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期肝癌患者可提高疾病控制率。

肿瘤标志物被广泛应用于判断恶性肿瘤的疗效, 是选择治疗方案的有力依据之一, 其中 CEA 为肿瘤细胞表面的一种多糖蛋白复合物, 为广谱肿瘤标志物, 在肝癌患者中呈高表达; AFP 是一种糖蛋白, 在正常生理状况下含量极低, 是目前评估肝癌的重要肿瘤标志物之一; CA199 主要是由消化系统肿瘤细胞分泌的一种抗原, 对监测肝癌治疗具有一定的作用; AFU 在肝脏组织中活性较高, 是评估肝癌的一种重要标志物, 可提示病情程度、预后情况^[23]。本研究结果显示, 治疗组血清 AFU、AFP、CEA、CA199 水平均低于治疗组 ($P < 0.05$), 提示卡瑞利珠单抗联合安罗替尼治疗晚期肝癌患者可调节血清肿瘤标志物。分析其原因为: 新生血管的形成在肝癌的发生、发展、转移中发挥重要的作用, 通过抑制新生血管的生长, 可发挥抗肿瘤的作用。安罗替尼是一种多靶点酪氨酸酶抑制剂, 可抑制多种促血管生成受体的磷酸化, 达到抑制血管生成的目的。此外, 肿瘤的发生、发展与免疫功能密切相关, 可产生抗原并刺激 T 细胞介导免疫反应, 也可通过多种机制来逃避宿主免疫系统的识别和破坏, 如抑制性受体等负反馈调节机制; 且抑制性受体及其配体在较多类型细胞中均存在, 因而, 利用 PD-1/PD-L1 抑制剂可通过肿瘤的免疫机制来达到治疗的效果, 控制疾病进展^[24-25]。卡瑞利珠单抗给药后可以阻断 PD-1 与其配体结合, 防止 PD-1 及其下游信号通路的激活, 通过激活细胞毒性 T 淋巴细胞介导的针对肿瘤细胞或病原体的免疫反应来恢复免疫功能^[26]。此外, 新生血管生成可导致肿瘤血管网络失调, 加剧免疫细胞的浸润难度, 可形成免疫抑制性环境^[27]。安罗替尼可促使肿瘤血管正常化, 从而调节免疫抑制微环境, 可进一步强化卡瑞利珠单抗的

临床疗效。

当肝脏功能受损后, 肝脏功能出现紊乱, 无法维持其正常的代谢功能, 可导致 ALT、AST、TBIL 水平升高; 同时肝脏功能损伤可导致其维持营养、渗透压的功能失调, 导致 ALB 水平降低^[28]。此外, 肝脏是凝血因子重要合成场所, 当肝细胞功能损伤后, 凝血因子合成减少, 凝血功能出现障碍, PT 延长^[29]。本研究结果显示, 治疗组血清 ALT、AST、TBIL、PT 水平低于对照组, ALB 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 其原因主要是: 卡瑞利珠单抗联合安罗替尼可显著延缓肝脏的进一步损伤, 有效调节与肝功能相关的生化指标。目前, 化疗药物的毒性已经清晰显示出来, 化疗方案联合其他治疗方案导致药物毒性进一步增加, 需慎重运用。本研究结果显示, 卡瑞利珠单抗联合安罗替尼和 FOLFOX 方案不会进一步增加药物的不良反应, 提示联合用药方案安全性良好。

综上所述, 注射用卡瑞利珠单抗联合盐酸安罗替尼胶囊和 FOLFOX 方案和 FOLFOX 方案治疗晚期肝癌患者疗效确切, 可提高疾病控制率, 改善生化指标和血清肿瘤标志物水平, 且安全性良好。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 Cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Zhu Z X, Huang J W, Liao M H, et al. Treatment strategy for hepatocellular carcinoma in China: radiofrequency ablation versus liver resection [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(12): 1075-1080.
- [3] 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.
- [4] 张猛, 张全, 杨季红, 等. GEMOX 方案与 FOLFOX4 方案治疗中晚期原发性肝癌的疗效比较 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(6): 1355-1357.
- [5] 沈永奇, 黄军, 陈超庭, 等. 联合化疗治疗中晚期原发性肝癌的临床研究 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(4): 392-395.
- [6] Shen G, Zheng F, Ren D, et al. Anlotinib: A novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 120.
- [7] 文阳, 徐静, 郑传禧, 等. 安罗替尼治疗四肢韧带样纤维瘤有效性和安全性的回顾性研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(2): 76-81.

- [8] 吕艺华, 赵子龙, 黄革红, 等. 安罗替尼联合伊立替康二线治疗小细胞肺癌的临床疗效及安全性 [J]. 天津医药, 2021, 49(4): 436-440.
- [9] Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, *et al.* Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(8): 525-543.
- [10] Chen Z, Lu X, Koral K. The clinical application of camrelizumab on advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(11): 1017-1024.
- [11] Zhang M, Zhao M, Jin L F, *et al.* Successful treatment using immunotherapy in combination with chemotherapy for metastatic squamous cell carcinoma of unknown primary origin with bulky abdominal mass: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(48): e28074.
- [12] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版) [J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 886-895.
- [13] Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, *et al.* Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2015, 49(2): 258-264.
- [14] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [15] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统--通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [16] 贺小军, 杨振宇, 杜锡林, 等. FOLFOX4 化疗方案联合免疫治疗在中晚期肝癌中的应用价值(附 2 例报告) [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(14): 2518-2523.
- [17] 张雯雯, 胡丙洋, 韩骏, 等. PD-1 抑制剂与多靶点酪氨酸激酶抑制剂联合方案用于进展期肝癌转化治疗研究的初步报告 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(12): 947-948.
- [18] Sun Z, Zhang Y, Cao D, *et al.* PD-1/PD-L1 pathway and angiogenesis dual recognizable nanoparticles for enhancing chemotherapy of malignant cancer [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1746-1755.
- [19] Gao Y, Liu P, Shi R. Anlotinib as a molecular targeted therapy for tumors [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1001-1014.
- [20] Xu J, Shen J, Gu S, *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.
- [21] Gotwals P, Cameron S, Cipolletta D, *et al.* Prospects for combining targeted and conventional cancer therapy with immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 286-301.
- [22] Boreel D F, Span P N, Heskamp S, *et al.* Targeting oxidative phosphorylation to increase the efficacy of radio- and immune-combination therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(11): 2970-2978.
- [23] 崔琦, 董延娥, 霍云龙, 等. 多种血清肿瘤标记物联合检测在原发性肝癌临床诊断中的价值 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 27(18): 3267-3270.
- [24] Jhunjhunwala S, Hammer C, Delamarre L, *et al.* Antigen presentation in cancer: Insights into tumour immunogenicity and immune evasion [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5): 298-312.
- [25] Liu Y, Cao X. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(5): 509-522.
- [26] Liang L, Wen Y, Hu R, *et al.* Safety and efficacy of PD-1 blockade-activated multiple antigen-specific cellular therapy alone or in combination with apatinib in patients with advanced solid tumors: A pooled analysis of two prospective trials [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(9): 1467-1477.
- [27] Bader J E, Voss K, Rathmell J C. Targeting metabolism to improve the tumor microenvironment for cancer immunotherapy [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(6): 1019-1033.
- [28] 崔红元, 朱明炜, 杨鑫, 等. 围术期肝癌患者肝功能损伤程度与其营养状态的相关性 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(5): 587-590.
- [29] 胡鹏. 肝病患者凝血系统的变化 [J]. 肝脏, 2018, 23(4): 291-292.

[责任编辑 解学星]