

经导管动脉化疗栓塞术序贯微波消融联合仑伐替尼治疗原发性肝癌的临床疗效及对免疫功能和血管内皮生长因子水平的影响

陈龙, 蔡旺, 孙川, 刘存斌(唐山市人民医院 放化九科, 河北 唐山 063000)

摘要: **目的** 探讨经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)序贯微波消融(microwave ablation, MWA)联合仑伐替尼治疗原发性肝癌的临床疗效及对免疫功能和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平的影响。**方法** 回顾性分析2020年8月至2022年6月唐山市人民医院收治的100例肝癌患者的资料,根据治疗方式分为双法序贯组(49例)和研究组(51例),双法序贯组患者接受TACE序贯MWA治疗,治疗组患者在双法序贯组基础上联合仑伐替尼治疗。比较两组患者的近期疗效、免疫功能($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)、VEGF水平、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平、不良反应发生率及远期生存情况。**结果** 研究组客观缓解率为82.35%(42/51),显著高于双法序贯组的63.27%(31/49),差异有统计学意义($\chi^2=4.619$, $P=0.032$)。治疗后3个月,两组 $CD3^+$ [双法序贯组:(61.29 ± 7.56)%比(50.86 ± 8.04)%;研究组:(67.05 ± 6.71)%比(51.49 ± 8.35)%]、 $CD4^+$ [双法序贯组:(36.45 ± 5.19)%比(29.36 ± 3.21)%;研究组:(40.28 ± 5.33)%比(29.84 ± 3.47)%]、 $CD4^+/CD8^+$ (双法序贯组: 1.21 ± 0.38 比 0.98 ± 0.32 ;研究组: 1.39 ± 0.41 比 1.06 ± 0.35)均显著高于治疗前,且研究组均显著高于双法序贯组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。治疗后3个月,两组VEGF水平[双法序贯组:(283.46 ± 35.14)ng/L比(429.41 ± 47.08)ng/L;研究组:(236.81 ± 32.56)ng/L比(431.79 ± 48.42)ng/L]和AFP水平[双法序贯组:(103.38 ± 17.51) μ g/L比(281.96 ± 32.46) μ g/L;研究组:(84.29 ± 15.72) μ g/L比(284.17 ± 34.53) μ g/L]均显著低于治疗前,且研究组均显著低于双法序贯组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。研究组和双法序贯组患者肝区疼痛(23.53%比26.53%)、肝功能异常(35.29%比32.65%)、胃肠道反应(43.14%比38.78%)、发热(15.69%比18.37%)、高血压(9.80%比2.04)、白细胞减少(13.73%比10.20%)发生率的差异无统计学意义(P 均 >0.05),且在对症处理后均好转。研究组患者2年生存率为64.71%(33/51),高于双法序贯组的42.86%(21/49),差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2=6.423$, $P=0.011$)。**结论** TACE序贯MWA联合仑伐替尼治疗原发性肝癌患者的临床疗效较好。该联合方案不仅能有效下调VEGF水平、降低肿瘤标志物AFP的表达,还能显著改善患者的细胞免疫功能,从而显著提高客观缓解率和2年生存率,且未明显增加不良反应的发生率。

关键词: 经导管动脉化疗栓塞;微波消融;仑伐替尼;原发性肝癌;免疫功能

Clinical efficacy of transcatheter arterial chemoembolization sequential microwave ablation combined with lenvatinib in the treatment of primary liver cancer and its effects on immune function and vascular endothelial growth factor level

Chen Long, Cai Wang, Sun Chuan, Liu Cunbin (Department of Radiotherapy and Chemotherapy 9,

Tangshan People's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

Abstract: Objective: To investigate the clinical efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) sequential microwave ablation (MWA) combined with lenvatinib in the treatment of primary liver cancer and its effects on immune function and vascular endothelial growth factor (VEGF) level. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the data of 100 patients with primary liver cancer admitted to Tangshan People's Hospital from August 2020 to June 2022. According to different treatment methods, the patients were divided into sequential group (49 cases) and study group (51 cases). Patients in sequential group were treated with TACE sequential MWA and patients in study group were treated with lenvatinib in addition on the basis of those in sequential group. The short-term efficacy, immune function indicators ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$), VEGF level, alpha-fetoprotein (AFP) level, incidence of adverse events and long-term survival outcomes were compared between the two groups of patients. **Results** The objective response rate of patients in study group was 82.35% (42/51), which was significantly higher than that of sequential group at 63.27% (31/49), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.619$, $P = 0.032$). Three months after treatment, the levels of $CD3^+$ [sequential group: $(61.29 \pm 7.56)\%$ vs. $(50.86 \pm 8.04)\%$; study group: $(67.05 \pm 6.71)\%$ vs. $(51.49 \pm 8.35)\%$], $CD4^+$ [sequential group: $(36.45 \pm 5.19)\%$ vs. $(29.36 \pm 3.21)\%$; study group: $(40.28 \pm 5.33)\%$ vs. $(29.84 \pm 3.47)\%$] and $CD4^+/CD8^+$ (sequential group: 1.21 ± 0.38 vs. 0.98 ± 0.32 ; study group: 1.39 ± 0.41 vs. 1.06 ± 0.35) in both groups were significantly higher than their respective baseline levels before treatment (all $P < 0.05$). All the above indicators in study group were significantly higher than those in sequential group, and the differences were all statistically significant (all $P < 0.05$). Three months after treatment, the levels of VEGF [sequential group: (283.46 ± 35.14) ng/L vs. (429.41 ± 47.08) ng/L; study group: (236.81 ± 32.56) ng/L vs. (431.79 ± 48.42) ng/L] and AFP [sequential group: (103.38 ± 17.51) μ g/L vs. (281.96 ± 32.46) μ g/L; study group: (84.29 ± 15.72) μ g/L vs. (284.17 ± 34.53) μ g/L] in both groups were significantly lower than respective baseline levels before treatment (all $P < 0.05$). The above two indicators in study group were significantly lower than those in sequential group, and the differences were both statistically significant (both $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of adverse events between the study group and sequential group, covering liver region pain (23.53% vs. 26.53%), abnormal liver function (35.29% vs. 32.65%), gastrointestinal reactions (43.14% vs. 38.78%), fever (15.69% vs. 18.37%), hypertension (9.80% vs. 2.04%), and leukopenia (13.73% vs. 10.20%) (all $P > 0.05$). All the above adverse events were relieved after symptomatic management. The 2-year overall survival rate of patients in study group was 64.71% (33/51), which was significantly higher than that of 42.86% (21/49) in sequential group, and the difference was statistically significant (Log-rank $\chi^2 = 6.423$, $P = 0.011$). **Conclusions** The combined use of TACE sequential MWA plus lenvatinib delivered favorable clinical efficacy in patients with primary liver cancer. This combination strategy could not only effectively downregulate VEGF level and reduce the expression of the tumor biomarker AFP, but also significantly improve the cellular immune function of patients, thereby remarkably increasing the objective response rate and 2-year survival rate, without a notable elevation in the incidence of adverse events.

Keywords: Transcatheter arterial chemoembolization; Microwave ablation; Lenvatinib; Primary liver cancer; Immune function

目前,肝癌是中国第4位高发的恶性肿瘤,其在肿瘤死因中排第2位,已成为国民健康的主要威胁之一^[1,2]。手术为肝癌治疗的主要手段,但多数患者因病灶位置特殊或确诊时已进入中晚期而不宜接受手术治疗^[3]。对于无法手术的肝癌患者,首选的治疗方式为经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)^[4]。TACE治疗中将化学治疗药物注入病灶供血动脉内并做栓塞处理,可杀伤癌细胞并诱导病灶凋亡^[5]。但仅采取此方法易出现栓塞不完全,导致病灶残留,从而影响预后。微波消融(microwave ablation, MWA)是一种非血管性介入方法,可通过微波升温效应将病变组织损毁,侵袭性小,研究表明,其在TACE术后序贯应用,可协同发挥抗肿瘤作用,提高肝癌患者的近期疗效^[6,7],但部分患者远期生存并未受益。近年来,靶向治疗这一抗肿瘤新疗法受到临床关注,并成为肝癌治疗的新策略。仑伐替尼为目前肝癌治疗的一线靶向药,可通过影响肿瘤相关激酶活性发挥抗血管生成效应,抑制肿瘤生长^[8],对肝癌有较好的辅助治疗作用^[9,10]。有研究表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达水平与肝癌患者的AJCC分期和肿瘤转移风险密切相关^[11]。目前关于TACE序贯MWA联合仑伐替尼对肝癌患者疗效及血清VEGF水平的研究较少,本研究系统分析了该抗肿瘤疗法的近远期疗效及治疗前后血清VEGF水平的变化,旨在为肝癌的有效治疗提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对2020年8月至2022年6月唐山市人民医院收治的100例原发性肝癌患者的资料进行回顾性分析。纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[12]的相关诊断标准;②有1个及以上的实体癌灶,中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)为Ⅱb期或Ⅲa期;③无法手术切除或不愿手术;④入组前未实施抗肿瘤疗法;⑤资料完整。排除标准:①癌细胞远处转移或合并门静脉癌栓;②Child-Pugh分级C级;③存在TACE、MWA禁忌;④严重腹水、感染;⑤出现恶病质;⑥免疫系统缺陷;⑦认知状况差,无法沟通交流。根据治疗方法将患者分为双法序贯组(49例)和研究组(51例)。研究获得唐山市人民医院伦理委员会批准(RMY-LLKS-2022-074)。

1.2 治疗方法 双法序贯组:实施TACE序贯MWA治疗。TACE:取仰卧位,局部麻醉后采用改良Seldinger技术穿刺股动脉,置入5F肝管行肝总动

脉造影以明确肿瘤滋养血管。将微导管超选至病灶供血动脉后,经导管注入化学治疗药物(100 mg 奥沙利铂+750 mg 氟尿嘧啶)。给药完成后以10 ml 碘化油与40 mg 多柔比星的混悬液行血管栓塞。必要时,使用350 μ m 微球辅助栓塞。操作完成后再次造影,观察栓塞效果。如首次栓塞效果欠佳或病灶较大时,进行二次TACE治疗。肿瘤供血较少或无法耐受二次TACE治疗者,在TACE治疗2周后行序贯MWA治疗(KY-2100微波消融治疗仪):局部麻醉后于超声引导下选择适宜的穿刺位置及进针路径,随后利用消融针予以穿刺,使针体处于病灶内。将消融功率设定为55~60 W,结合病灶情况实施单点或多点消融,消融范围需覆盖病灶边缘0.5~1 cm,时间6~10 min,确保病灶彻底坏死。对于肿瘤直径较大者,行分次MWA治疗,每周2次。完成消融操作后,酌情对针道予以电凝处理,以免针道转移及发生出血。消融治疗后实施护肝、止痛等对症支持。研究组:在双法序贯组基础上联合仑伐替尼治疗,即TACE治疗第3 d开始服用仑伐替尼,体质量不超过60 kg者用量为8 mg/次,60 kg及以上者用量为12 mg/次,1次/d,连用3个月。

1.3 观察指标 ①近期疗效:治疗结束后3个月,依据实体瘤疗效评估标准(RECIST 1.1)^[13]评价患者近期疗效。完全缓解(complete response, CR):计算机体层成像(computed tomography, CT)增强扫描示病灶区域无造影剂强化;部分缓解(partial response, PR):目标病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;疾病稳定(stable disease, SD):病灶变化未达到PR或疾病进展(progressive disease, PD)标准;PD:病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。客观缓解率=CR率+PR率。②免疫功能:采集患者治疗前、治疗后3个月清晨空腹(前1日晚10点开始禁食)静脉血5 ml,4 $^{\circ}$ C 300 r/min离心10 min(离心半径8 cm)后留取血清。采用美国BD公司Accuri C6流式细胞仪检测T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)。分别采用酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海轩泽康生物有限公司)和化学发光法(试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司)测定VEGF和甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平。③不良反应:观察两组患者有无肝区疼痛、肝功能异常、胃肠道反应、发热、高血压、白细胞减少等不良反应。④预后生存情况:两组均完成为期2年的随访,统计生存情况。

1.4 统计学处理 应用SPSS 25.0软件进行统计学分析,年龄、肿瘤直径、免疫功能指标等正态分布

的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 同组治疗前后的比较采用配对 t 检验。性别等计数资料以例数和(或)百分数表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并进行 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者的性别、年龄、病灶数目、肿瘤分期、肿瘤最大直径及 Child-Pugh 分级差异均无统计学差异 (P 均 > 0.05), 见表 1。

2.2 近期疗效 研究组客观缓解率为 82.35% (42/51), 显著高于双法序贯组的 63.27% (31/49), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.619, P = 0.032$), 见表 2。

2.3 免疫功能指标 治疗后 3 个月, 两组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均较治疗前升高 (P 均 < 0.05), 且研究组均高于双法序贯组 (P

均 < 0.05), 见表 3。

2.4 VEGF 和 AFP 水平 治疗后 3 个月, 两组患者 VEGF 和 AFP 水平均较治疗前显著降低, 且研究组均显著低于双法序贯组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 见表 4。

2.5 不良反应 两组患者肝区疼痛、肝功能异常、胃肠道反应、发热、高血压、白细胞减少等不良反应发生率差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 5。两组总体不良反应谱相似, 多数不良反应为 1~2 级, 通过对症支持治疗或短暂药物调整后均可耐受并好转。所有不良反应均在对症处理后得以缓解, 未影响治疗进程。

2.6 远期生存情况 研究组中位生存时间为 22.1 个月, 双法序贯组为 19.9 个月; 研究组 2 年生存率为 64.71% (33/51), 高于双法序贯组的 42.86% (21/49) ($\text{Log-rank } \chi^2 = 6.423, P = 0.011$), 见图 1。

表 1 研究组和双法序贯组原发性肝癌患者的一般资料

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病灶数目 (单个/多个, 例)	CNLC 分期 (IIb 期/IIIa 期, 例)	肿瘤最大直径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	Child-Pugh 分级 (A 级/B 级, 例)
研究组	51	29/22	55.73 $\pm$ 12.47	36/15	28/23	4.86 $\pm$ 1.39	32/19
双法序贯组	49	26/23	56.12 $\pm$ 13.70	33/16	29/20	4.94 $\pm$ 1.42	34/15
统计量值		$\chi^2 = 0.146$	$t = 0.149$	$\chi^2 = 0.123$	$\chi^2 = 0.187$	$t = 0.285$	$\chi^2 = 0.491$
P 值		0.702	0.882	0.726	0.665	0.776	0.483

表 2 研究组和双法序贯组原发性肝癌患者的近期疗效 [例 (%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	客观缓解
研究组	51	13 (25.49)	29 (56.86)	7 (13.73)	2 (3.92)	42 (82.35)
双法序贯组	49	7 (14.29)	24 (48.98)	12 (24.49)	6 (12.24)	31 (63.27)
χ^2 值		-	-	-	-	4.619
P 值		-	-	-	-	0.032

注: “-” 为无相关数据。

表 3 研究组和双法序贯组原发性肝癌患者治疗前后免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$	组别	例数	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$
研究组	51				治疗后 3 个月		61.29 $\pm$ 7.56	36.45 $\pm$ 5.19	1.21 $\pm$ 0.38
治疗前		51.49 $\pm$ 8.35	29.84 $\pm$ 3.47	1.06 $\pm$ 0.35	t 值		6.616	8.133	3.241
治疗后 3 个月		67.05 $\pm$ 6.71	40.28 $\pm$ 5.33	1.39 $\pm$ 0.41	P 值		< 0.001	< 0.001	0.002
t 值		10.373	11.723	4.372	t_1 值 ^a		0.384	0.717	1.192
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	P_1 值 ^a		0.702	0.475	0.236
双法序贯组	49				t_2 值 ^b		4.033	3.639	2.275
治疗前		50.86 $\pm$ 8.04	29.36 $\pm$ 3.21	0.98 $\pm$ 0.32	P_2 值 ^b		< 0.001	< 0.001	0.025

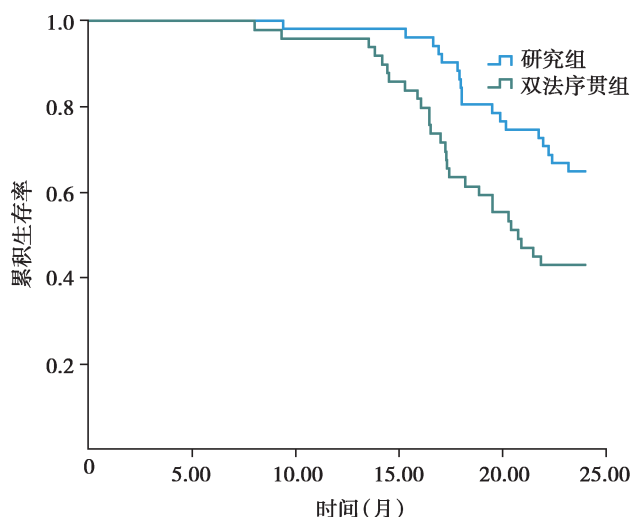
注: ^a 为两组治疗前相比, ^b 为两组治疗后 3 个月相比。

表 4 研究组和双法序贯组原发性肝癌患者治疗前后 VEGF 和 AFP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VEGF (ng/L)				AFP (μ g/L)			
		治疗前	治疗后 3 个月	t 值	P 值	治疗前	治疗后 3 个月	t 值	P 值
研究组	51	431.79 $\pm$ 48.42	236.81 $\pm$ 32.56	23.864	< 0.001	284.17 $\pm$ 34.53	84.29 $\pm$ 15.72	37.623	< 0.001
双法序贯组	49	429.41 $\pm$ 47.08	283.46 $\pm$ 35.14	17.390	< 0.001	281.96 $\pm$ 32.46	103.38 $\pm$ 17.51	33.894	< 0.001
t 值		0.249	6.890			0.329	5.742		
P 值		0.804	< 0.001			0.743	< 0.001		

表5 研究组和双法序贯组原发性肝癌患者的不良反应[例(%)]

组别	例数	肝区疼痛	肝功能异常	胃肠道反应	发热	高血压	白细胞减少
研究组	51	12 (23.53)	18 (35.29)	22 (43.14)	8 (15.69)	5 (9.80)	7 (13.73)
双法序贯组	49	13 (26.53)	16 (32.65)	19 (38.78)	9 (18.37)	1 (2.04)	5 (10.20)
χ^2 值		0.120	0.078	0.197	0.127	2.670	0.293
P 值		0.729	0.780	0.658	0.721	0.102	0.588



样本量(例)						
研究组	51	51	50	49	38	33
双法序贯组	49	49	47	41	26	21

图1 研究组和双法序贯组原发性肝癌患者的生存曲线

3 讨论

肝癌发展迅速,病情凶险。如未采取必要治疗措施,患者中位生存时间多不超过6个月^[14]。肝癌的早期诊断率较低,多数患者确诊时已进入中晚期,往往由于病灶多发、位置特殊等原因无法进行手术^[15]。对于此类患者,介入疗法这一侵袭性小、适应证宽泛、可重复性强的微创方法成为治疗的首选。TACE为经典的血管介入疗法,治疗中通过介入技术将微导管送入肿瘤供血动脉内,局部给予化学治疗药物并栓塞靶血管,既能对癌细胞起到直接打击作用,又能切断病灶血供,使癌细胞因缺少营养而死亡^[16,17]。研究显示,TACE可达到杀伤癌细胞及引起肿瘤缺血性坏死的双重效应,促使癌灶缩小,延长患者生存时间^[18]。但不同患者对药物的敏感性存在差异,加之部分患者病灶可能由多条动脉供血,故单纯TACE难以使病灶完全坏死或被充分杀灭,仍可能有癌细胞残留,从而引起复发转移^[19]。MWA是一种利用微波能量产热并破坏靶组织的非血管性介入疗法,研究认为,MWA治疗中受组织炭化的影响较小,可实现短时间内大范围的均匀消融。TACE序贯MWA治疗能够弥补单用TACE治疗存在的栓塞不彻底的缺陷,提高抗肿瘤效果^[20,21]。但MWA在实际开展中可能由于热沉效

应而导致消融效果欠佳,从而影响近远期疗效。

近年的研究发现,TACE和MWA在破坏靶血管的同时会改变局部微环境,诱导肿瘤血管形成,继而导致残存肿瘤血供重建^[22]。故抑制TACE序贯MWA治疗后血管生成有望优化疗效。仑伐替尼为一种靶向治疗药物,可通过干扰肿瘤血管生成而发挥抗肿瘤效应。本研究发现研究组客观缓解率(82.35%)显著高于双法序贯组(63.27%)。仑伐替尼可作用于酪氨酸激酶,阻止下游信号通路,继而达到抗血管生成的目的。该药和TACE序贯MWA联合可发挥互补优势,更好地抑制肿瘤进展^[23]。在安全性上,两组患者各种不良反应(如肝区疼痛、肝功能异常、胃肠道反应、发热、高血压、白细胞减少)发生率均无统计学差异,且在对症处理后均缓解,提示仑伐替尼和TACE序贯MWA联合治疗的不良反应均处于可控范围内。重要的是,这些由仑伐替尼引起的不良反应绝大多数可通过常规对症治疗和剂量调整得到有效管理。通过严密监测和积极干预,该联合方案的整体耐受性良好,并未对患者的持续治疗带来重大影响。这为临床医生应用该方案提供了重要的安全性参考,同时也提示在提升疗效的同时,应建立规范的不良反应管理路径,特别是对患者血压和肾功能的监测。

研究表明,肝癌患者免疫功能受到显著抑制,主要表现为细胞免疫功能低下,如CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺降低,易使癌细胞逃逸免疫系统的攻击,从而导致肿瘤不断增殖^[24]。本研究中,研究组治疗后CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺的升高幅度较双法序贯组明显,提示TACE序贯MWA联合仑伐替尼治疗可有效改善肝癌患者的免疫功能。考虑原因,除了与本研究疗法可有效减轻肿瘤负荷有关外,还在于辅助应用的仑伐替尼可调节免疫微环境,解除癌细胞引起的免疫抑制,从而使T淋巴细胞亚群指标逐渐恢复正常^[25]。

VEGF是一种生物活性极强的糖蛋白,其高表达可对血管内皮产生强有力的作用,诱导其增殖迁移,促进血管形成,从而导致肿瘤病灶快速增大。此外,VEGF可改变血管通透性,加快单核细胞向内皮细胞的浸润,且癌细胞易于侵入新生血管,增加了肿瘤转移的风险^[26]。AFP是一种胚原蛋白,其基因可在肝癌发生时因低甲基化而被激活并呈高表

达状态。AFP水平与肝癌的复发转移有关^[27]。在本研究中, 研究组治疗后 VEGF、AFP 水平均降低, 且降低幅度较双法序贯组明显, 提示本研究疗法可下调肝癌患者 VEGF、AFP 的表达。可能原因是联合使用的仑伐替尼可阻断 VEGF 信号通路, 调节肿瘤微环境, 从而降低癌细胞的侵袭能力, 控制 VEGF、AFP 水平^[28,29]。在远期预后方面, 研究组中位生存时间较双法序贯组长, 2 年生存率较双法序贯组高, 可见本研究疗法对肝癌患者的长期生存更有利。

综上, TACE 序贯 MWA 联合仑伐替尼用于原发性肝癌治疗中, 不仅能有效下调 VEGF 水平、降低肿瘤标志物 AFP 的表达, 还能显著改善患者的细胞免疫功能, 显著提高客观缓解率及 2 年生存率, 且用药安全性较好。本研究尚存在一定的局限性, 首先, 本研究为单中心回顾性研究, 患者根据临床实际接受的治疗方案进行分组而非随机分配, 可能存在偏倚; 其次, 样本量相对有限, 可能影响统计效能; 最后, 随访时间尚不足以评估长期(如 5 年)生存获益。未来需要开展大样本、多中心的前瞻性随机对照试验, 以进一步验证 TACE 序贯 MWA 联合仑伐替尼治疗方案的临床价值, 并为其广泛应用提供高级别循证医学证据。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理

参考文献

- LIU H K, FAN W Z, LI H Q, et al. Idarubicin versus epirubicin in transarterial chemoembolization for barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma: an open-label, randomized, phase IV trial[J]. *Radiology*, 2025, 315(2): e242315.
- 郑永昌, 毛一雷. 早诊早治, 提高我国肝癌 5 年生存率[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2022, 34(6): 321-324.
- ALTAF A, AKABANE M, KHALIL M, et al. Impact of intraoperative blood loss on postoperative morbidity after liver resection for primary and secondary liver cancer[J]. *HPB (Oxford)*, 2025, 27(5): 660-669.
- 胡泽鑫, 黄金涛, 仲斌演, 等. 经肝动脉化疗栓塞术及其联合方案治疗肝细胞癌的现状及展望[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(1): 175-180.
- 李佳清, 徐啸阳, 胡泽鑫, 等. 改良白蛋白-胆红素分级对经导管动脉化疗栓塞术联合免疫及抗血管生成药物治疗的 Child-Pugh A 级不可切除肝细胞癌患者预后的预测价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(12): 2450-2456.
- 骆建兴, 张扬, 向訥, 等. 微波消融与手术切除治疗肝细胞癌合并肝硬化效果及安全性的 Meta 分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(9): 1807-1815.
- 莫鹏, 郭杏春, 梁秀娟, 王耀明. 超声引导与 CT 引导射频消融治疗肝细胞癌患者疗效及预后比较[J/OL]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2024, 14(2): 151-154.
- LLOVET J M, KUDO M, MERLE P, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(12): 1399-1410.
- CHAN L L, CHAN S L. The evolving role of lenvatinib at the new era of first-line hepatocellular carcinoma treatment[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(4): 909-923.
- 宋然, 郑雅各. 仑伐替尼联合肝动脉插管化疗栓塞术治疗不可切除晚期肝癌的疗效及生存率影响因素分析[J/OL]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2025, 15(2): 120-124.
- 王晓锋, 王菁菁. HDGF、VEGF 表达与肝癌患者病灶浸润转移风险的相关性[J]. *医学临床研究*, 2023, 40(6): 920-923.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 893-918.
- SCHWARTZ L H, BOGAERTS J R, FORD R, et al. Evaluation of lymph nodes with RECIST 1.1[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 261-267.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(3): 251-276.
- 武文华, 冯秦辉, 蔡芝芳, 等. 经导管动脉化疗栓塞术联合超声引导射频消融术治疗原发性肝癌对疗效及免疫功能的影响[J]. *中国医师进修杂志*, 2022, 45(5): 459-464.
- LU H, ZHENG C, LIANG B, et al. Efficacy and safety of lobaplatin-TACE in the treatment of primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2023, 23(4): 461-469.
- 周显云, 王志良, 周志斌, 等. 柴胡化积汤调节原发性肝癌 TACE 术后患者免疫功能的效果观察[J]. *中国当代医药*, 2025, 32(8): 104-107, 112.
- ASANO K, KAGEYAMA K, YAMAMOTO A, et al. Transcatheter arterial chemoembolization for treatment-naive hepatocellular carcinoma has different treatment effects depending on central or peripheral tumor location[J]. *Liver Cancer*, 2023, 12(6): 576-589.
- 武向慧, 李龙虎, 景斐华, 等. 经导管动脉化疗栓塞联合射频消融治疗肝细胞癌患者疗效研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(5): 702-705.
- 王文轩, 张福洲, 徐晓雪, 等. 对比 TACE 联合射频消融与联合微波消融治疗原发性肝细胞癌效果: Meta 分析[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2023, 20(8): 467-472.
- FU Y Y, LI W M, CAI H Q, et al. Landscape of transarterial chemoembolization represented interventional therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2024, 16(12): 3903-3906.
- 张希昊, 章馨允, 曹曼卿, 等. 肝细胞癌的抗血管生成免疫联合介入治疗: 肝动脉灌注化疗与化疗栓塞疗效的比较[J]. *外科理论与实践*, 2022, 27(2): 152-157.
- 周雪涛, 姜文浩, 韩玥, 等. TACE 联合仑伐替尼联合 MWA 治疗中晚期大肝癌的疗效评价[J]. *药学研究*, 2023, 42(5): 345-347, 351.
- 鲁建锋, 蔡莹, 徐佳灵. miR-934, UbcH10, 外周血 T 淋巴细胞亚群在原发性肝癌早期诊断及预后评估中的应用价值[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(11): 976-980.
- 刘耀鸿, 林宜圣, 杨荣煊, 等. 仑伐替尼联合肝动脉化疗栓塞术对中晚期原发性肝癌患者近期疗效、T 淋巴细胞免疫功能及预后的影响[J]. *临床误诊误治*, 2022, 35(7): 60-63.
- LI H, ZHAO B, LIU Y, et al. Angiogenesis in residual cancer and roles of HIF-1 α , VEGF, and MMP-9 in the development of residual cancer after radiofrequency ablation and surgical resection in rabbits with liver cancer[J]. *Folia Morphol (Warsz)*, 2020, 79(1): 71-78.
- KIM D Y, TOAN B N, TAN C K, et al. Utility of combining PIVKA-II and AFP in the surveillance and monitoring of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(2): 277-292.
- 蒋梦园, 张明宵, 史代萌. 仑伐替尼联合卡瑞利珠单抗治疗无法手术的肝癌患者的疗效及对患者 AFP、CEA、AFU 的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2025, 40(4): 628-632.
- 冯旭晶, 苏州, 税莲, 等. 仑伐替尼联合 TACE 对不可切除肝细胞癌患者肿瘤标志物、凋亡分子和血清 ST6GAL1、ANG-2、HGF 的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(4): 764-767, 783.

收稿日期: 2025-07-31

陈龙, 蔡旺, 孙川, 等. 经导管动脉化疗栓塞术序贯微波消融联合仑伐替尼治疗原发性肝癌的临床疗效及对免疫功能和血管内皮生长因子水平的影响[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2026, 18(1): 96-101.