

卡瑞利珠单抗配合 TACE 对伴微血管侵犯肝细胞癌患者肿瘤生长转移的影响*

魏军 范习刚 肖开美 王春梅 杨斌

(德阳市人民医院肿瘤科, 四川 德阳 618000)

【摘要】 目的 探讨卡瑞利珠单抗配合肝动脉栓塞化疗术(TACE)对伴微血管侵犯肝细胞癌(HCC)患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、乳酸脱氢酶(LDH)水平及肿瘤生长转移的影响。**方法** 选取2017年12月~2018年12月我院收治的108例伴微血管侵犯HCC患者作为研究对象,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组54例。对照组实施TACE治疗方案,观察组在对照组基础上予以卡瑞利珠单抗治疗。比较治疗4周后两组临床疗效,治疗前及治疗4周后两组肿瘤标志物[甲胎蛋白(AFP)、缺氧诱导因子(HIF-1)]、血清学指标[NGAL、NLR、LDH、血管内皮生长因子(VEGF)],治疗后12个月内两组患者不良反应发生情况、复发情况及两年内生存情况。**结果** 治疗4周后,观察组总缓解率显著高于对照组($P < 0.05$);两组AFP、HIF-1、NGAL、NLR、LDH、VEGF水平均较治疗前显著降低,且观察组明显低于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗后12个月内,两组不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$);观察组复发率显著低于对照组($P < 0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线显示,观察组生存时间显著长于对照组($P < 0.05$)。**结论** 卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯HCC患者具有显著疗效,可促进其肿瘤标志物表达水平下调,抑制肿瘤炎症反应,调节血清NGAL、NLR、LDH水平,降低肿瘤复发率,可延长患者生存时间,具有较高临床应用价值。

【关键词】 肝细胞癌;微血管侵犯;卡瑞利珠单抗;肝动脉栓塞化疗术;生存情况

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.07.018

Effect of camrelizumab combined with TACE on tumor growth and metastasis in patients with hepatocellular carcinoma complicated with microvascular invasion

WEI Jun, FAN Xigang, XIAO Kaimei, WANG Chunmei, YANG Bin

(Department of Oncology, Deyang People's Hospital, Deyang 618000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To explore the effect of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization(TACE) on levels of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL), neutrophil-lymphocyte ratio(NLR) and lactate dehydrogenase(LDH) and tumor growth and metastasis in patients with hepatocellular carcinoma(HCC) complicated with microvascular invasion. **Methods** 108 patients with HCC and microvascular invasion in the hospital between December 2017 and December 2018 were randomly divided into observation group and control group with 54 cases in each group. The control group was given TACE treatment regimen, and the observation group was treated with camrelizumab on the basis of the control group. The clinical efficacy after 4w of treatment, tumor markers [alpha-feto-protein(AFP), hypoxia-inducible factor(HIF-1)] and serological indicators [NGAL, NLR, LDH, vascular endothelial growth factor(VEGF)] before treatment and after 4w of treatment, occurrence of adverse reactions and recurrence within 12 months after treatment and survival status within 2 years were compared between the two groups of patients. **Results** After 4w of treatment, the total remission rate of observation group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). The levels of AFP, HIF-1, NGAL, NLR, LDH and VEGF in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment, and the levels of observation group were significantly lower than those of control

基金项目:四川省青年软件创新工程资助项目(2020111)

引用本文:魏军,范习刚,肖开美,等.卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者肿瘤生长转移的影响[J].西部医学,2022,34(7):

1031-1035. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.07.018

group at the same time point ($P < 0.05$). Within 12 months after treatment, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The recurrence rate of observation group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival curve showed that the survival time of observation group was significantly longer than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Camrelizumab combined with TACE has a significant efficacy on patients with HCC and microvascular invasion. It can promote the down-regulation of tumor markers, inhibit tumor inflammatory response, regulate the levels of serum NGAL, NLR and LDH, reduce tumor recurrence rate, and prolong survival time of patients, with a high clinical application value.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Camrelizumab; Transcatheter arterial chemoembolization; Survival status

肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 作为肝癌中主要的组织学亚型, 其占原发性肝癌的 90%^[1], 被认定为全球范围内第六大常见癌种, 其亦属于癌症相关死亡第三大原因^[2-3]。目前国内该病发病因素中最主要的为慢性乙型肝炎病毒 (Hepatitis b virus, HBV) 感染, 其次亦包括对黄曲霉素污染食物的食用^[4]。该病在发病进展中表现较为隐性, 部分患者在晚期肿瘤远端转移后才被诊断, 此时患者已错过手术根治的机会, 需以药物治疗为主要治疗方法。近年来随着肝癌早期诊断、治疗技术的发展, 肝癌早期临床治疗效果得到显著改善, 其中外科手术治疗为主要治疗方法, 可根除大部分肿瘤病灶, 但 HCC 血管侵袭能力较强, 患者易发生微血管侵犯, 此时单纯手术难以取得满意疗效, 肿瘤术后复发风险较高。相关报道指出, 以肝动脉栓塞化疗术 (Transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 作为辅助治疗手段可有效降低早期复发风险, 巩固手术疗效^[5-6]。而近年来, 肿瘤治疗已引入免疫检查点抑制剂治疗, 卡瑞利珠单抗作为一类国内自主研发的程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 抑制剂, 其可靶向结合 PD-1, 阻断 PD-1 与程序性死亡配体-1 (PD-L1) 的相互作用^[7-8], 促进机体免疫功能恢复并发挥抗肿瘤疗效。目前该药已在经二线系统治疗后复发的经典型霍奇金淋巴瘤以及非小细胞肺癌等肿瘤治疗中有所应用, 效果良好^[9-10]。本次研究将卡瑞利珠单抗与 TACE 联合应用于伴微血管侵犯 HCC 患者治疗中, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 12 月~2018 年 12 月我院收治的 108 例伴微血管侵犯 HCC 患者作为研究对象, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 54 例。纳入标准: ①符合《原发性肝癌规范化诊治专家共识》中 HCC 相关诊断标准^[11]。②年龄 18~80 岁。③肝功能 Child-Pugh 分级在 A、B 级者。④患者及家属知情并签署知情同意书。排除标准: ①本次研究前已接受 TACE 治疗者。②预计生存期不足 3 个月者。③门静脉主干完全被癌栓堵塞, 侧支循环无法建立

者。④存在其他类型恶性肿瘤或凝血功能异常者。本研究经医院伦理委员会审核同意。

1.2 方法 两组均实施 TACE 治疗, 具体步骤为: 首先以 Seldinger 法行右股动脉穿刺, 将 RH 导管插入肝固有动脉, 随后实施动脉造影对肿瘤供血情况、门静脉血流状态进行观察, 随后将微导管向肿瘤供血动脉插入, 将 150 mg 顺铂 (江苏豪森药业集团有限公司, 国药准字 H20040813, 注射剂)、40 mg 表柔比星 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 H20000496, 注射剂)、15 mg 碘油 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20163348, 注射剂) 均匀混合并经导管注入, 随后以微球对动脉进行栓塞。治疗 4 周后复查疗效, 若有病灶组织残存则需再次实施 TACE 治疗, 对病灶组织血管栓塞情况理想的患者每三个月检查一次, 若出现复发情况则需再次治疗。观察组在此基础上予以卡瑞利珠单抗 (苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字 S20190027, 200mg 注射剂) 治疗, 即以 4 周为一个疗程, 在治疗 1、15、28 d 时行卡瑞利珠单抗 200 mg 静脉注射。

1.3 评估标准 疗效判定依据实体瘤疗效标准^[12], 按照患者病灶变化程度分为完全缓解、部分缓解、病情稳定、病情进展。完全缓解代表肿瘤病灶经治疗后完全消失, 无新病灶长出; 部分缓解指病灶较治疗前缩小程度在 30% 以上; 病情稳定则指病灶缩小程度在 10%~30%, 扩散率低于 15%; 病情进展指病灶扩散面积在 20% 以上, 有新病灶产生。总缓解率 = 完全缓解率 + 部分缓解率。

1.4 血清指标检测 分别于治疗前及治疗 4 周后抽取患者外周静脉血 2 mL, 经离心抗凝处理后分离血清, 采用酶联免疫吸附试验法对两组甲胎蛋白 (AFP)、缺氧诱导因子 (HIF-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平进行测定, 采用血常规分析仪对两组中性粒细胞、淋巴细胞绝对数目进行测定, 测算得出中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR), 采用全自动生化分析仪对两组乳酸脱氢酶 (LDH) 水平进行测定。

1.5 观察指标 ①比较治疗 4 周后两组临床疗效。②比较治疗前及治疗 4 周后两组肿瘤标志物(AFP、HIF-1)、血清学指标(NGAL、NLR、LDH、VEGF)。③比较治疗后 12 个月内两组患者不良反应发生情况、复发情况及两年内生存情况。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 21.0 分析数据,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验进行组间比较,组内不同时期比较采用配对 t 检验,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,生存情况采用 Kaplan-Meier 生存曲线统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 观察组男 41 例,女 13 例;年龄为 42~78 岁,平均(54.26±8.29)岁;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 43 例,B 级 11 例;Edmenson 组织学分级 1~2 级 29 例,3~4 级 25 例。对照组男 39 例,女 15 例;年龄为 40~79 岁,平均(54.55±8.04)

岁;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 41 例,B 级 13 例;Edmenson 组织学分级 1~2 级 28 例,3~4 级 26 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组患者肝细胞癌治疗效果比较 治疗 4 周后,观察组总缓解率为 64.81%,对照组总缓解率为 38.89%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组肝细胞癌治疗效果比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Comparison of therapeutic effect of hepatocellular carcinoma between the two groups

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	疾病缓解率
观察组	54	11(20.37)	24(44.44)	14(25.93)	5(9.26)	35(64.81) ^①
对照组	54	7(12.96)	14(25.93)	21(38.89)	12(22.22)	21(38.89)

注:与对照组比较,① $P < 0.05$

2.3 两组患者肿瘤标志物比较 治疗 4 周后,两组 AFP、HIF-1 水平均较治疗前显著降低,且观察组明显低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后肿瘤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of tumor markers between the two groups before and after treatment

组别	<i>n</i>	AFP(ng/mL)		HIF-1(pg/mL)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
观察组	54	704.39±135.18	116.36±52.67 ^{①②}	248.63±39.68	162.39±33.57 ^{①②}
对照组	54	701.96±140.35	226.89±76.36 ^①	249.36±37.52	201.56±36.59 ^①
<i>t</i>		0.091	8.755	0.098	5.796
<i>P</i>		0.927	<0.001	0.921	<0.001

注:与治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组比较,② $P < 0.05$

2.4 两组患者血清学指标比较 治疗 4 周后,两组 NGAL、NLR、LDH、VEGF 水平均较治疗前显著降

低,且观察组明显低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serological indicators between the two groups

组别	<i>n</i>	NGAL(ng/mL)		NLR		LDH(U/L)		VEGF(pg/mL)	
		治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后	治疗前	治疗 4 周后
观察组	54	44.25±8.57	30.36±4.97 ^{①②}	2.95±0.56	1.93±0.32 ^{①②}	462.36±26.95	221.36±28.26 ^{①②}	414.36±42.36	299.58±34.26 ^{①②}
对照组	54	44.10±8.86	34.26±5.01 ^①	2.93±0.59	2.26±0.35 ^①	464.57±25.48	279.57±33.29 ^①	410.36±44.27	360.25±38.25 ^①
<i>t</i>		0.089	4.061	0.180	5.113	0.437	9.795	0.479	8.682
<i>P</i>		0.928	<0.001	0.856	<0.001	0.662	<0.001	0.632	<0.001

注:与同组治疗前比较,① $P < 0.05$;与对照组比较,② $P < 0.05$

2.5 两组不良反应发生率、复发率比较 治疗后 12 个月内,两组各项不良反应发生率无显著差异($P > 0.05$);观察组复发率显著低于对照组($P < 0.05$),见表 4。

2.6 两组生存情况比较 Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,观察组平均生存期为 21.88 个月(95%CI=20.648~23.129),显著长于对照组的 18.16 个月(95%CI=16.483~19.850),差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2=7.795$, $P=0.005$),见图 1。

表 4 两组不良反应发生率、复发率比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 4 Comparison of incidence of adverse reactions and recurrence rate between the two groups

组别	<i>n</i>	手足综合征	高血压	蛋白尿	腹泻	口腔黏膜炎	复发率
观察组	54	29(53.70)	8(14.81)	6(11.11)	16(29.62)	5(9.25)	13(24.07) ^①
对照组	54	28(51.85)	7(12.96)	7(12.96)	18(33.33)	6(11.11)	23(42.59)
χ^2		0.037	0.077	0.087	0.171	0.101	4.166
<i>P</i>		0.847	0.780	0.767	0.678	0.750	0.041

注:与对照组比较,① $P < 0.05$

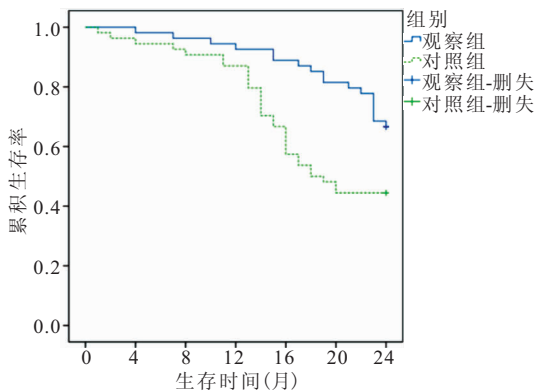


图 1 两组生存情况比较

Figure 1 Comparison of survival status between the two groups

3 讨论

HCC 作为一类常见的原发性肝癌,其主要治疗手段为外科根治切除术,但该病同时具有较强的血管侵袭特点,患者合并微血管侵犯更易造成肝内复发,单纯手术治疗无法取得理想疗效。目前较为推崇的治疗方法为术后辅助 TACE 及药物治疗^[13],巩固手术治疗效果的同时以降低肿瘤复发转移风险。

HCC 患者极易出现肿瘤细胞侵犯血管的情况,该特点使手术切除、肝移植等治疗手段仍难以避免肿瘤再度复发转移。相关报道指出,接受肝癌根治性手术治疗的患者五年内手术复发率可高达 70% 左右^[14],在其多种影响因素进行多元回归分析后,发现微血管癌栓为影响肝癌患者预后的独立危险因素^[15],进一步表明微血管侵犯对肿瘤治疗效果的威胁性。近年来随着临床对微血管侵袭情况的重视,伴随此状态的肝癌患者在接受根治术治疗后仍需以 TACE 预防性治疗、药物靶向治疗等辅助手段扩大疗效,其中最常见 TACE 治疗具备微创、可重复治疗、恢复较快等优势,可通过股动脉穿刺注入化疗药物、栓塞剂得到影响肿瘤血供、杀灭微血管内肿瘤细胞的目的,目前已得到广泛应用^[16-18]。此外,近年间在晚期恶性肿瘤治疗中,以纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗为代表的免疫检查点抑制剂逐渐应用于临床抗肿瘤治疗中,且所得成效较为瞩目,而卡瑞利珠单抗亦于 2019 年经我国药监局批准用于部分经典型霍奇金淋巴瘤治疗,且在胃癌、非小细胞肺癌、食管鳞状细胞癌等多种恶性肿瘤治疗中表现出其抗肿瘤能力^[19-21]。本次研究中,经 4 周治疗后,观察组肿瘤总缓解率较对照组更高,治疗后 12 个月内,两组不良反应并无显著差异,观察组复发率较对照组明显更低,提示卡瑞利珠单抗配合 TACE 对伴微血管侵犯 HCC 患者疗效显著,分析其原因在于卡瑞利珠单抗作为一类具备一种高亲

和力、人源化、选择性特点的 IgG4 型单克隆抗体,其可与自然杀伤细胞、B 淋巴细胞、T 细胞、树突细胞表面 PD-1 靶向结合,使其与恶性肿瘤细胞、抗原提呈细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞、肿瘤浸润性树突细胞表面 PD-L1 的相互作用阻断,同时亦可阻断与活化巨噬细胞表面 PD-L2 的相互作用,使经由 PD-1 通路介导的 T 淋巴细胞免疫抑制作用得到解除,从而起到诱导 T 淋巴细胞活化,使自体免疫系统杀灭肿瘤细胞能力以及监测体系得以重建,从而发挥出明显的抗肿瘤疗效,降低伴微血管侵犯 HCC 患者术后复发风险,同时其以激发自体免疫功能达成治疗目的的特点亦有助于减少严重不良反应的发生,具有较高的用药安全性。

NGAL 作为一类小分子量分泌性蛋白,其与炎症、免疫应答、信号转导、趋化作用以及多种肿瘤发生发展过程密切相关,可发挥一定消炎、抗炎作用,在多种恶性肿瘤患者中具有较高的血清表达水平,可反映机体免疫炎症反应状态、肿瘤浸润程度^[22],而其在生物学功能上与基质金属蛋白酶(MMP)关系较为紧密,前者可借助二硫键结合 MMP9 形成异二聚体,达到调控后者活性的目的。而在恶性肿瘤发病过程中,肿瘤细胞可通过分泌 MMP9 等蛋白分解酶达到降解细胞外基质促进癌细胞侵袭的作用,其中 MMP9 亦可上调 VEGF 表达以改善新生血管生成情况^[23],为肿瘤生长扩散提供便利。AFP 作为 HCC 标志性糖蛋白^[24-25],其在 HCC 病情发展中可发挥生长调节因子样功能、免疫抑制功能,可诱导 T 淋巴细胞凋亡,促进病情发展,而随着淋巴细胞大范围凋亡,此类患者 NLR 水平亦可显著上升。此外,在恶性肿瘤发展过程中,正常细胞损伤后可导致大量 LDH 释放入血,同时肿瘤内部由于血管生长状态明显紊乱,血液供氧状态较差,使肿瘤组织处于整体缺氧状态,糖酵解程度较高,参与糖酵解的 LDH 水平较高。本次研究中,经 4 w 治疗后,两组 AFP、HIF-1、NGAL、NLR、LDH、VEGF 水平均较治疗前有所下降,其中观察组下降幅度更为显著,提示卡瑞利珠单抗配合 TACE 更有利于控制伴微血管侵犯 HCC 患者肿瘤相关血清标志物水平,分析其原因在于卡瑞利珠单抗可与 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等多种细胞表面 PD-1 靶向结合,阻断 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 之间的相互作用,接触经 PD-1 通路介导的 T 淋巴细胞免疫抑制状态,使 T 淋巴细胞有效活化,从而借助患者自身免疫功能重建来对抗肿瘤细胞使相关肿瘤标志物水平得到明显控制,而随着淋巴细胞的活化,患者 NLR 水平亦表现出明显下降趋势。

4 结论

卡瑞利珠单抗配合 TACE 对伴微血管侵犯 HCC 患者具有显著疗效,可促进其肿瘤标志物表达水平下调,抑制肿瘤炎症反应,调节血清 NGAL、NLR、LDH 水平,降低肿瘤复发率,有效延长患者生存时间,具有较高临床应用价值。

【参考文献】

- [1] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2018,391(10127):1301-1314.
- [2] VAROL F I. Pediatric Hepatocellular Carcinoma[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2020,51(4):1169-1175.
- [3] GOLABI P, RHEA L, HENRY L, *et al.* Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2019,13(6):688-694.
- [4] 廖运国,游箭.经动脉导管化疗栓塞联合微波消融治疗中期肝细胞癌的研究进展[J]. *西部医学*,2017,29(8):1176-1179.
- [5] 刘永叶,韩涛,郑振东.中药联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌的临床效果[J]. *中国临床实用医学*,2019,10(2):10-13.
- [6] YOON S M, RYOO B Y, LEE S J, *et al.* Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018,4(5):661-669.
- [7] HUANG J, XU J, CHEN Y, *et al.* Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma(ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(6):832-842.
- [8] NIE J, WANG C, LIU Y, *et al.* Addition of Low-Dose Decitabine to Anti-PD-1 Antibody Camrelizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019,37(17):1479-1489.
- [9] QIN S, REN Z, MENG Z, *et al.* Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(4):571-580.
- [10] ZHOU C, CHEN G, HUANG Y, *et al.* Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer(CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2021,9(3):305-314.
- [11] 中国抗癌协会肝癌专业委员会,中国抗癌协会临床肿瘤学协作委员会,中华医学会肝病学会分会肝癌学组.原发性肝癌规范化诊治专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*,2009,14(3):259-269.
- [12] 王陇德. *临床诊疗指南肿瘤分册*[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:405-406.
- [13] MELCHIORRE F, PATELLA F, PESCATORI L, *et al.* DEB-TACE: a standard review[J]. *Future Oncol*, 2018,14(28):2969-2984.
- [14] CHEN Q, SHU C, LAURENCE A D, *et al.* Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. *Gut*, 2018, 67(11):2006-2016.
- [15] MAHAJAN A, BRUNSON A, WHITE R, *et al.* The Epidemiology of Cancer-Associated Venous Thromboembolism: An Update[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2019,45(4):321-325.
- [16] FACCIORUSSO A. Drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Current state of the art [J]. *World J Gastroenterol*, 2018,24(2):161-169.
- [17] 覃岭,赵微,何峰,等. TACE 联合中药治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓的临床疗效观察[J]. *西部医学*,2019,31(1):105-108.
- [18] 陆夜,赵卫,翟越,等. cTACE 联合 MWA 对比 DEB-TACE 治疗单发肝癌的短期疗效[J]. *实用放射学杂志*,2021,37(1):116-120.
- [19] WEI Z, YANG X, YE X, *et al.* Camrelizumab combined with microwave ablation improves the objective response rate in advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2019, 15(7):1629-1634.
- [20] 张雨馨,楼寒梅,吕晓娟,等.卡瑞利珠单抗治疗复发或晚期子宫恶性肿瘤患者的疗效和安全性评价[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*,2021,14(2):127-132.
- [21] LICKLITER J D, GAN H K, VOSKOBOYNIK M, *et al.* A First-in-Human Dose Finding Study of Camrelizumab in Patients with Advanced or Metastatic Cancer in Australia[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:1177-1189.
- [22] LATOCH E, KOŃONCZUK K, TARANTA-JANUSZ K, *et al.* Urine NGAL and KIM-1: tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020,86(6):741-749.
- [23] 吕燕,王武艳,季晓黎. 敲低 ACTL8 基因对子宫内膜癌细胞增殖与迁移的影响[J]. *中南医学科学杂志*,2021,49(1):20-24.
- [24] LUO P, WU S, YU Y, *et al.* Current Status and Perspective Biomarkers in AFP Negative HCC: Towards Screening for and Diagnosing Hepatocellular Carcinoma at an Earlier Stage[J]. *Pathol Oncol Res*. 2020,26(2):599-603.
- [25] GALLE P R, FOERSTER F, KUDO M, *et al.* Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2019, 39(12):2214-2229.

(收稿日期:2021-06-24;修回日期:2022-04-11;编辑:刘灵敏)