中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年8月 第28卷 第8期 Aug. 2025 Vol. 28 No. 8

TACE联合瑞戈非尼及信迪利单抗治疗中晚期肝细胞癌的疗效及安全性分析

杨晓红[1] 张玉[1] 李洪贺[2]

[1]河北中石油中心医院 肿瘤科 （河北 廊坊 065000）
[2]中国人民解放军联勤保障部队第九六四医院 第二门诊部 （吉林 长春 130000）

【摘要】探究经导管动脉化疗栓塞术(TACE)联合瑞戈非尼及信迪利单抗治疗中晚期肝细胞癌的疗效和安全性。选取河北中石油中心医院2021年1月至2022年6月收治的原发性肝癌中晚期患者80例作为研究对象，随机分为观察组和对照组，每组40例。对照组给予TACE联合瑞戈非尼治疗，观察组在对照组治疗方案基础上加用信迪利单抗治疗。比较两组患者的临床疗效、无进展生存时间、总生存时间、不良反应发生情况。观察组客观缓解率(23/40，57.50%)显著高于对照组(13/40，32.50%)，差异有统计学意义($P<0.05$)；观察组病情控制率(34/40，85.00%)显著高于对照组(19/40，47.50%)，差异有统计学意义($P<0.05$)；观察组无进展生存时间及总生存时间显著长于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后ALT、AST、TBil水平均较治疗前显著下降，且观察组下降程度显著高于对照组($P<0.05$)。两组治疗后不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。TACE联合瑞戈非尼及信迪利单抗治疗中晚期肝细胞癌的临床疗效优于TACE联合瑞戈非尼，且安全性相当。

【关键词】肝肿瘤•经导管动脉化疗栓塞术•瑞戈非尼•信迪利单抗
【中图分类号】R735.7
【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.08.015
【文章编号】1009-9905(2025)08-0666-04

肝癌是全球最常见的恶性肿瘤之一[1]。根据国家癌症中心发布的数据，2022年中国肝癌新发病例数约为36.77万，标准化发病率约为15.03/10万，且呈逐年增高趋势[2]。早期肝癌的治疗主要以肝脏切除及肝脏移植为主，但由于早期肝癌检出率不高，相当一部分患者确诊时已是中晚期，失去手术机会[3]。因此需要考虑其他治疗方案，如经导管动脉化疗栓塞术(TACE)、中医治疗、靶向治疗以及多种方式联合治疗。TACE是利用肝癌组织主要由肝动脉供血的特点，通过超选择性插管技术，将化疗药物和栓塞剂注入肿瘤供血动脉，从而获得直接杀伤肿瘤细胞或致使肿瘤缺血坏死的效果[4-5]。瑞戈非尼是一种多靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂，主要用于治疗肝细胞癌、转移性结直肠癌和胃肠道间质瘤[6]。信迪利单抗是一种针对PD-1受体的新型免疫治疗药物[7]。本研究探讨TACE联合瑞戈非尼及信迪利单抗治疗中晚期肝细胞癌的疗效及安全性，总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准：(1)治疗前经病理活检确诊；(2)年龄＞18周岁；(3)纳入研究前未接受任何方式的抗肿瘤治疗；(4)患者及家属对本研究内容已知晓并签署同意书。排除标准：(1)既往肝移植史；(2)合并肾脏等重要脏器病变；(3)合并其他恶性肿瘤；(4)依从性差难以随访；(5)精神失常或意识模糊。

选取河北中石油中心医院2021年1月至2022年6月收治的中晚期原发性肝癌患者80例作为研究对象。其中男性36例，女性44例，年龄40~60岁，平均年龄(51.26±8.17)岁。采用随机数字表法将所

[通信作者]李洪贺，E-mail: 1002246828@qq.com

有患者随机分为观察组和对照组，每组各40例。观察组中男性17例，女性23例；年龄40~60岁，平均年龄（51.55±8.05）岁；BMI 20~25 kg/m^2，平均BMI为（22.65±1.51）kg/m^2；TNM分期：Ⅰ~Ⅱ期5例，Ⅲ~Ⅳ期35例；远处转移28例，肌层浸润31例。对照组中男性19例，女性21例；年龄40~60岁，平均年龄（50.98±8.32）岁；BMI 20~25 kg/m^2，平均BMI为（22.73±1.82）kg/m^2；TNM分期：Ⅰ~Ⅱ期4例，Ⅲ~Ⅳ期36例；远处转移29例，肌层浸润30例。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。本研究已获河北中石油中心医院伦理委员会批准，批件文号：KYLL-2021-21。

1.2　治疗方案　所有患者由同一组具有丰富经验的医生完成TACE。TACE治疗完成2周后，对照组给予瑞戈非尼（规格：40 mg/片，国药准字号：HJ20171300，德国拜耳公司生产），第1周80 mg/次，1次/d；第2周120 mg/次，1次/d；第3周160 mg/次，1次/d，第4周停药，每4周为1个治疗周期，治疗3个周期。观察组在对照组治疗方案的基础上加用信迪利单抗（规格：100 mg/10mL，国药准字号：S20180016，苏州信达生物制药有限公司生产），200 mg/次，1次/周，3周为1个治疗周期，治疗4个周期。用药期间，所有患者定期复查血常规等指标。

1.3　观察指标

1.3.1　疗效评价　所有患者在TACE术后14周进行疗效评价。根据改良实体瘤临床疗效评价标准（RECIST）[8]，对临床疗效进行评价，包括完全缓解、部分缓解、疾病稳定和疾病进展。计算客观缓解率和疾病控制率。客观缓解率=（完全缓解例数+部分缓解例数）/总例数，疾病控制率=（完全缓解例数+部分缓解例数+疾病稳定例数）/总例数。

1.3.2　肝功能指标　治疗前1 d及治疗周期结束后1 d，采用全自动生化分析仪检测所有患者ALT、AST、TBil水平。

1.3.3　安全性分析　根据通用毒性标准（CTC）[9]进行安全性评价，记录所有患者用药期间是否出现血小板计数降低、贫血、肝功能异常、手足皮肤反应、口腔黏膜炎、腹泻等不良反应。

1.3.4　生存情况　对所有患者进行定期门诊随访。以患者死亡或达到随访2年为终点。统计所有患者无进展生存时间（治疗开始至疾病进展或随访终止）和总生存时间（治疗开始至死亡或随访终止）。

1.4　统计学分析　所获数据应用SPSS25.00软件进行统计学分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，行t检验；计数资料以例（%）表示，行χ^2检验。P<0.05代表差异具有统计学意义

2　结果

2.1　两组患者临床疗效比较　观察组客观缓解率和病情控制率均显著高于对照组，差异有统计性意义（P<0.05）。见表1。

表1　两组患者临床疗效比较

组别	例数	完全缓解[例（%）]	部分缓解[例（%）]	疾病稳定[例（%）]	疾病进展[例（%）]	客观缓解率（%）	病情控制率（%）
观察组	40	9（22.50）	14（35.00）	11（27.50）	6（15.00）	57.50	85.00
对照组	40	5（12.50）	8（20.00）	6（15.00）	21（52.50）	32.50	47.50
χ^2值						5.051	12.579
P值						0.025	<0.001

2.2　两组患者生存时间比较　截至2024年10月，所有患者均完成随访，中位随访时间为18个月。观察组无进展生存时间及总生存时间显著长于对照组，差异有统计学意义（P<0.05），见表2。

表2　两组患者生存时间比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	无进展生存时间（月）	总生存时间（月）
观察组	40	10.75±1.41	21.45±2.06
对照组	40	6.25±1.32	17.90±4.65
t值		14.735	4.415
P值		<0.001	<0.001

2.3　两组患者肝功能指标比较　两组患者治疗后ALT、AST、TBil水平均较治疗前显著下降，且观察组下降程度显著高于对照组（P<0.05）。见表3。

2.4　两组患者治疗安全性比较　两组患者治疗期间不良反应发生率比较差异无统计学意义（P>0.05）。见表4。

3　讨论

肝癌在发病早期较为隐匿，约80%的肝癌患者初次诊断已经处于中晚期，无法通过根治性手术进行治疗[10]。由于中晚期肝癌患者具有广泛异质性，肿瘤负担和肝功能状态各不相同[11]，因此往往采用多种治疗策略组合的方式，以提高患者的生存率和生活质量。

TACE是临床治疗肝癌的重要方法，尤其适用于中晚期肝细胞癌患者[12]。TACE通过选择性插入血管栓塞并灌注化疗药物，一方面阻断肿瘤的血供使其缺血坏死，另一方面通过化疗药物直接杀死肿瘤细胞，具有创伤小、副反应轻、可重复治疗等优

表 3　两组患者治疗前后 ALT、AST、TBil 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	ALT（U/L）		AST（mg/L）		TBil（μmol/L）	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	201.16±22.15	65.71±11.29[a]	324.79±35.14	81.62±9.64[a]	385.45±41.21	103.46±12.73[a]
对照组	40	200.39±18.14	93.75±15.12[a]	321.82±29.45	112.75±11.36[a]	389.74±40.29	142.54±19.89[a]
t 值		0.170	9.398	0.410	13.215	0.471	10.466
P 值		0.865	<0.001	0.683	<0.001	0.639	<0.001

[a]$P<0.05$，*vs* 治疗前。

表 4　两组患者治疗期间不良反应发生率比较[例（%）]

不良反应	观察组（n=40）	对照组（n=40）	χ^2 值	P 值
手足皮肤反应	11（27.50）	10（25.00）	0.065	0.799
贫血	13（32.50）	14（35.00）	0.056	0.813
中性粒细胞减少	8（20.00）	6（15.00）	0.346	0.556
血小板减少	10（25.00）	9（22.50）	0.069	0.793
蛋白尿	3（7.50）	1（2.50）	0.263	0.608
肝功能异常	13（32.50）	14（35.00）	0.056	0.813
高血压	6（15.00）	5（12.50）	0.105	0.745
疲乏	7（17.50）	8（20.00）	0.082	0.775
腹泻	7（17.50）	5（12.50）	0.392	0.531
口腔黏膜炎	8（20.00）	11（27.50）	0.621	0.431

点，是无法手术治疗的中晚期肝癌患者的首选非手术治疗方法[13]。TACE 还可以与放疗、靶向治疗和免疫治疗等联合使用，提高疗效。然而，由于患者个体差异性较大，并非所有患者都能获得满意疗效。重复无效的 TACE 不仅不能控制肿瘤进展，还可能加重肝功能损伤而影响患者预后[14]。因此，需要综合考虑患者的病情和身体状况，在 TACE 治疗后联用其他治疗方案以提高疗效。

瑞戈非尼是一种有效的多靶点抗肿瘤药物，对晚期肝癌患者有显著的生存获益，是索拉非尼治疗失败后的二线药物[15]。瑞戈非尼的常见副作用包括腹泻、高血压、肝脏异常和疲劳等，使用过程中需要密切监测患者肝功能并据此调整药物剂量。此外，瑞戈非尼还可能引起手足皮肤反应、掌跖红肿疼痛综合征和皮疹等不良反应[16]。

信迪利单抗作为一种 PD-1 抑制剂，近年来在中晚期肝癌的治疗中显示出良好疗效。信迪利单抗通过抑制 PD-1 与其配体 PD-L1 的结合，阻断肿瘤细胞表面 PD-L1 与 T 细胞表面 PD-1 之间的相互作用，从而激活和恢复 T 细胞的功能，具有明显的抗肿瘤作用[17]。目前信迪利单抗联合贝伐珠单抗已经成为晚期肝癌一线治疗的主要方案之一。有研究显示，这种组合治疗方案能够延长晚期肝癌患者的无进展生存期和总生存期，其疗效和安全性得到广泛认可[18]。信迪利单抗还可以与安罗替尼、仑伐替尼等药物联合使用。孟苗等[19]报道信迪利单抗联合安罗替尼可以降低晚期肝癌患者的肿瘤标志物水平，提高客观缓解率和疾病控制率，且不良反应较少，提高了患者的耐受性。孙正路等[20]报道介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗的方案对中晚期肝癌患者具有潜在优势，能够有效控制 AFP 水平的升高，减少低蛋白血症的发生。研究证实，信迪利单抗联合抗血管生成药物方案对晚期肝癌患者具有良好疗效[21-22]。

本研究对 TACE 治疗后的中晚期肝癌患者分别给予瑞戈非尼（对照组）和瑞戈非尼+信迪利单抗（观察组）的治疗方案，结果显示，观察组客观缓解率和病情控制率均显著高于对照组，观察组无进展生存时间及总生存时间显著长于对照组，说明瑞戈非尼和信迪利单抗具有协同作用，可显著增强治疗效果，延长患者生存时间。本研究结果还显示，观察组患者肝功能指标转优程度优于对照组患者，考虑与瑞戈非尼和信迪利单抗的协同作用有关。瑞戈非尼能够抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖；而信迪利单抗通过解除免疫抑制、恢复 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤功能，间接改善肝功能[23]。

本研究比较两组患者治疗后的不良反应发生率，发现组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$），提示 TACE 联合瑞戈非尼及信迪利单抗治疗中晚期肝细胞癌的安全性与 TACE 联合瑞戈非尼相当。

综上所述，TACE 联合瑞戈非尼及信迪利单抗治疗中晚期肝细胞癌效果优于 TACE 联合瑞戈非尼；且不良反应发生率无显著增加，安全性与 TACE 联合瑞戈非尼相当。但本研究样本量较小，且患者均来源于河北中石油中心医院，结论可能存在偏移，尚需开展大样本、多中心临床试验加以验证。

参　考　文　献

[1] KOSHY A. Evolving Global Etiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC): Insights and Trends for 2024[J]. J Clin Exp Hepatol, 2025, 15 (1): 102406-102412. DOI:10.1016/j.jceh.2024.102406.

[2] ZHENG RS, CHEN R, HAN BF, et al. Cancer incidence and mortal-

ity in China, 2022[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2024, 46(3): 221-231. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.

[3] 杨启，吕新远，万春.原发性肝癌的超声特征及联合AFP、CEA的诊断价值[J].中国现代普通外科进展，2021，24(1)：61-63. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2021.01.015.

[4] RAOUL JL, FORNER A, BOLONDI L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: How and when to use it based on clinical evidence[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 72(1):28-36. DOI:10.1016/j.ctrv.2018.11.002.

[5] FAN W, ZHU B, CHEN S, et al. Survival in Patients With Recurrent Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Sorafenib Plus TACE vs TACE Alone Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(8): 1047-1054.DOI：10.1001/jamaoncol.2024.1831.

[6] 石佳鹏，汤小星，顾祝新，等.TACE联合瑞戈非尼及PD-1二线序贯治疗中晚期肝细胞癌的临床研究[J].介入放射学杂志，2024，33(9)：995-1000. DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2024.09.013.

[7] 王勇军，王志英，王红英，等.信迪利单抗联合仑伐替尼治疗中晚期肝癌临床观察[J].肿瘤基础与临床，2024，37(5)：514-517. DOI:10.3969/j.issn.1673-5412.2024.05.005.

[8] LLOVET JM, LENCIONI R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements[J]. J Hepatol, 2020, 72(2): 288-306. DOI:10.1016/j.jhep.2019.09.026.

[9] CHEN AP, SETSER A, ANADKAT MJ, et al. Grading dermatologic adverse events of cancer treatments: the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 67(5): 1025-1039.DOI:10.1016/j.jaad.2012.02.010.

[10] 肖志伟，陈汉锐，林丽珠.林丽珠教授论肝癌的分阶段治疗策略[C].中华中医药学会2018年中医肿瘤青年论坛论文集，2018：603-606.

[11] SAMANT H, AMIRI HS, ZIBARI GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management [J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(2): S361-S373. DOI: 10.21037/jgo.2020.02.08.

[12] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识(2021版)[J].中华消化外科杂志，2021，20(7)：754-759. DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20210618-00288.

[13] 王金，刘曦，谌浩，等.影像组学在经导管动脉化疗栓塞术治疗原发性HCC中的研究进展[J].影像研究与医学应用，2024，8(2)：1-3. DOI:10.3969/j.issn.2096-3807.2024.02.001.

[14] 周佳辉，程镉镉，彭沙沙.肝细胞癌根治术后辅助性经导管动脉化疗栓塞术治疗的研究进展[J].国际外科学杂志，2024，51(8)：560-565. DOI:10.3760/cma.j.cn115396-20240418-00117.

[15] 于婷，刘虹，王彦，等.索拉非尼序贯瑞戈非尼治疗肝癌肝移植术后复发的临床疗效与安全性分析[J].中华移植杂志(电子版)，2021，15(6)：341-346. DOI: 10.3877/cma. j. issn. 1674-3903.2021.06.004.

[16] 于卓.瑞戈非尼在肝癌治疗中的进展[J].肝癌电子杂志，2019，6(1)：4-10. DOI:10.3969/j.issn.2095-7815.2019.01.002.

[17] 张翔宇，彭沙沙.不同介入方案联合信迪利单抗及仑伐替尼治疗中晚期肝癌的临床疗效[J].国际外科学杂志，2024，51(4)：253-259. DOI:10.3760/cma.j.cn115396-20240320-00083.

[18] 周柳旦.贝伐珠单抗联合信迪利单抗治疗肝癌的临床疗效观察[J].福建医药杂志，2023，45(2)：50-53. DOI:10.3969/j.issn.1002-2600.2023.02.016.

[19] 孟苗.信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期肝癌的临床观察[J].中国实用医刊，2023，50(19)：92-96. DOI:10.3760/cma.j.cn115689-20230704-02536.

[20] 孙正路，王航宇，张艳停.介入治疗联合仑伐替尼及信迪利单抗治疗中晚期肝癌效果观察[J].罕少疾病杂志，2024，31(2)：103-105. DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.2.040.

[21] 卢芳，施尧，张晨曦，等.信迪利单抗治疗晚期肝癌的有效性及安全性分析[J].医学研究与战创伤救治，2023，36(8)：852-855. DOI:10.16571/j.cnki.2097-2768.2023.08.013.

[22] 罗会俊，黄作超，郭守俊，等.信迪利单抗联合安罗替尼治疗晚期肝癌的临床研究[J].天津药学，2024，36(4)：22-24. DOI:10.3969/j.issn.1006-5687.2024.04.005.

[23] 洪端阳，张明霞.瑞戈非尼联合PD-1抗体治疗肝癌的效果研究[J].中国药物滥用防治杂志，2024，30(5)：869-871. DOI:10.15900/j.cnki.zylf1995.2024.05.020.

(收稿日期：2025-02-28)

欢迎投稿，欢迎订阅

2026年《中国现代普通外科进展》