

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH260615

仑伐替尼联合信迪利单抗与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗不可切除肝细胞癌的效果及安全性分析

魏建莹, 孙巍, 刘晓民, 于明华, 李文东, 陈京龙

首都医科大学附属北京地坛医院肿瘤内科, 北京 100015

通信作者: 陈京龙, chejl6412@sina.com (ORCID: 0000-0003-1640-7115)

摘要: **目的** 比较仑伐替尼联合信迪利单抗与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗在不可切除肝细胞癌(uHCC)患者中的疗效及安全性差异,为临床个体化治疗提供真实世界证据。**方法** 回顾性纳入2023年1月1日—2025年5月31日首都医科大学附属北京地坛医院收治的78例uHCC患者为研究对象,根据治疗方式将其分为两组:接受仑伐替尼联合信迪利单抗治疗者(L+S组, $n=49$)、接受阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗者(A+T组, $n=29$)。主要终点为无进展生存期(PFS)、总生存期(OS),次要终点包括客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)和不良反应发生率。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布计量资料的两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。应用Kaplan-Meier法进行生存分析,组间比较采用Log-rank检验。**结果** 78例患者的中位PFS、OS分别为9个月、15个月,其中L+S组、A+T组的中位PFS分别为11个月、7个月,差异无统计学意义($\chi^2=0.247, P=0.619$);L+S组、A+T组的中位OS分别为19个月、12个月,差异有统计学意义($\chi^2=6.565, P=0.010$)。两组患者的完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展、DCR和ORR比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。L+S组患者的不良反应发生率为95.9%,显著高于A+T组的75.9%,差异有统计学意义($P=0.007$);其中,L+S组和A+T组3级以上不良反应发生率分别为65.3%和34.5%,差异有统计学意义($P=0.008$)。**结论** 与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗相比,仑伐替尼联合信迪利单抗可提高uHCC患者的OS,但阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的安全性更好。

关键词: 癌, 肝细胞; 仑伐替尼; 信迪利单抗; 阿替利珠单抗; 贝伐珠单抗

基金项目: 首都卫生发展科研专项(首发2022-2-2175)

Efficacy and safety of lenvatinib combined with sintilimab versus atezolizumab combined with bevacizumab in treatment of unresectable hepatocellular carcinoma

WEI Jianying, SUN Wei, LIU Xiaomin, YU Minghua, LI Wendong, CHEN Jinglong

Department of Oncology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: CHEN Jinglong, chejl6412@sina.com (ORCID: 0000-0003-1640-7115)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of lenvatinib combined with sintilimab versus atezolizumab combined with bevacizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC), aims to provide real-world evidence for clinical personalized treatment. **Methods** A retrospective analysis was performed for 78 patients with uHCC who were admitted to Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, from January 1, 2023, to May 31, 2025, and according to the treatment modality, they were divided into lenvatinib+sintilimab group (L+S group with 49 patients) and atezolizumab+bevacizumab group (A+T group with 29 patients). The primary endpoints were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and the secondary endpoints included objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), and the incidence rate of adverse events. The independent-samples t test was used for comparison of normally distributed continuous data between groups, and the Mann-Whitney U test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between groups; the chi-square test was used

for comparison of categorical data between groups. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and the log-rank test was used for comparison between groups. **Results** The 78 patients had a median PFS of 9 months and a median OS of 15 months. The median PFS was 11 months in the L+S group and 7 months in the A+T group, with no significant difference between the two groups ($\chi^2=0.247$, $P=0.619$); the median OS was 19 months in the L+S group and 12 months in the A+T group, with a significant difference between the two groups ($\chi^2=6.565$, $P=0.010$). There were no significant differences between the two groups in complete remission, partial remission, stable disease, disease progression, DCR, and ORR (all $P>0.05$). The L+S group had a significantly higher incidence rate of adverse events than the A+T group (95.9% vs 75.9%, $P=0.007$), and there was a significant difference in the incidence rate of grade ≥ 3 adverse events between the L+S group and the A+T group (65.3% vs 34.5%, $P=0.008$). **Conclusion** Compared with atezolizumab combined with bevacizumab, lenvatinib combined with sintilimab can improve the OS of patients with uHCC, while atezolizumab combined with bevacizumab has a better safety profile.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Lenvatinib; Sintilimab; Atezolizumab; Bevacizumab

Research funding: Capital Health Development Research Project(2022-2-2175)

在全球范围内,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)被列为第六大常见癌症和第三大癌症相关死亡原因^[1-2]。我国HCC疾病负担同样严峻,2022年统计数据显示,HCC已成为我国第三大癌症相关死亡原因^[3]。由于早期HCC缺乏特异性症状,超过80%的患者在首次就诊时被诊断为不可切除肝细胞癌(unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC),丧失根治性治疗机会^[4],系统性治疗是其标准一线治疗选择。

近年来,关于uHCC的系统性治疗研究取得重大突破,仑伐替尼是一种口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂,REFLECT研究证实,在uHCC患者中,仑伐替尼组的总生存期(overall survival, OS)非劣于索拉非尼组,从而确定其一线治疗地位^[5]。然而,单药治疗效果有限,越来越多的研究表明,靶向药物联合免疫检查点抑制剂可显著改善患者预后^[6-9]。信迪利单抗是我国自主研发的程序性细胞死亡受体1(programmed death-1, PD-1)抑制剂,与仑伐替尼联合应用已在临床实践与相关研究中显示出可进一步改善uHCC患者的生存获益^[10]。

贝伐珠单抗是一种血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体抑制剂,阿替利珠单抗是一种程序性细胞死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)抑制剂,在IMBRAVE150研究中,与索拉非尼对比,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗可延长患者的无进展生存期(progression free survival, PFS)和OS^[11],已成为国内外指南的一线推荐方案(A+T方案)。尽管两种联合方案均已成为临床主流选择,但二者在uHCC患者中的直接比较证据仍不充分。考虑到国产PD-1抑制剂在我国人群中可及性更高、应用更为广泛,具有重

要的实际临床价值。因此,本研究通过回顾性分析,比较仑伐替尼联合信迪利单抗与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗uHCC患者的疗效与安全性,为临床一线方案的个体化选择提供真实世界证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2023年1月1日—2025年5月31日首都医科大学附属北京地坛医院收治的不适合行根治性手术HCC患者的临床资料。纳入标准:(1)HCC诊断符合《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[12]相关标准;(2)经外科会诊确认无法行根治性手术;(3)随访时间 >4 周;(4)具有可测量的病灶;(5)年龄18~70岁;(6)肝功能蔡尔德-皮尤分级为A级或B级;(7)东部肿瘤协作组体能状态评分为0分或者1分。排除标准:(1)临床资料记录不完整;(2)具有仑伐替尼、信迪利单抗、阿替利珠单抗和贝伐珠单抗治疗的禁忌证;(3)既往接受过系统药物治疗;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)处于妊娠或哺乳期。

1.2 研究方法 根据治疗方式将纳入患者分为仑伐替尼联合信迪利单抗组(L+S组)、阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组(A+T组)。L+S组:仑伐替尼剂量为每次8 mg(体重 <60 kg)或12 mg(体重 ≥ 60 kg),每日1次。患者在初次服用仑伐替尼后次日首次输注信迪利单抗200 mg,每3周1次。A+T组:阿替利珠单抗剂量为1 200 mg,贝伐珠单抗为10 mg/kg,两者均在第1天输注,每3周1次。在发生疾病进展(progressive disease, PD)或出现不可耐受的药物不良反应时停药。

1.3 疗效与安全性评价 本研究的主要终点为PFS、OS,次要终点包括客观缓解率(objective response rate,

ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)和不良反应发生率。其中,PFS定义为从患者接受治疗开始到PD或死亡的时间;OS定义为从入组之日至因任何原因死亡的时间;ORR定义为对治疗达到完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)的患者比例, $ORR = (CR + PR) \text{例数} / \text{总例数} \times 100\%$; DCR指治疗干预达到CR、PR或疾病稳定(stable disease, SD)的患者比例, $DCR = (CR + PR + SD) \text{例数} / \text{总例数} \times 100\%$ 。疗效评价采用改良版实体瘤疗效评价标准^[13]。安全性评价:记录治疗期间发生的不良事件,并根据常见不良事件评价标准^[14]进行分级。

1.4 随访 疗效评价:入组后每8~12周评估1次治疗方案对肿瘤的疗效。主要评估项目:腹部增强核磁或增强计算机断层成像、胸部计算机断层成像;其他随访项目:血压、体重、血尿常规、肝肾功能、甲状腺功能、心肌酶、肌钙蛋白和淀粉酶等实验室指标,以及腹泻、皮疹、乏力、食欲下降、蛋白尿、手足综合征和免疫相关不良反应等临床表现。随访终点为患者死亡或2025年10月1日。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。应用Kaplan-Meier法进行生存分析,组间比较采用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入78例uHCC患者,其中L+S组49例,A+T组29例。既往抗肿瘤治疗史显示,3例患者曾行外科手术、69例患者曾行经导管动脉栓塞化疗、13例曾行消融术。两组患者的基线资料比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表1)。

2.2 疗效评价 整个队列的PFS和OS分别为9(6~14)个月、15(10~23)个月,L+S组和A+T组的中位PFS比较,差异无统计学意义(11个月 vs 7个月, $\chi^2=0.247$, $P=0.619$)(图1);L+S组和A+T组的中位OS比较,差异有统计学意义(19个月 vs 12个月, $\chi^2=6.565$, $P=0.010$)(图2)。两组患者的CR、PR、SD、PD、DCR和ORR比较,差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表2)。

2.3 安全性分析 全研究队列中,共有69例患者出现了不同程度的不良反应,其中L+S组47例患者出现不良

反应(发生率95.9%),A+T组22例出现不良反应(发生率75.9%),差异有统计学意义($P=0.007$)。其中,L+S组和A+T组3级以上不良反应发生率分别为65.3%和34.5%,差异有统计学意义($P=0.008$)。L+S组常见的不良反应包括乏力、食欲下降、高血压、蛋白尿、甲状腺功能减退、肝功能异常、手足综合征、腹泻和皮疹。A+T组最常见的不良反应包括高血压、蛋白尿、乏力、肝功能异常、食欲下降和消化道出血(表3)。

3 讨论

近年来,随着多项大型前瞻性随机对照研究^[5,11,15-16]的开展,晚期HCC的全身治疗取得了显著进展,多种新型药物和联合疗法相继获批用于uHCC的一线治疗。其中,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、仑伐替尼联合信迪利单抗均为靶向药物与免疫药物的联合治疗方案,常用于uHCC的一线治疗。然而,目前关于两者在uHCC一线治疗中疗效与安全性的对比研究数据仍较为有限。

既往多项研究聚焦于仑伐替尼单药与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗的疗效比较,不同研究呈现结果不同。真实世界研究表明,仑伐替尼与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗方案在OS方面的差异无统计学意义,但合并病毒感染的患者更能从仑伐替尼治疗中获益,而非酒精性脂肪性肝炎患者则更能从阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗中获益^[17]。针对仑伐替尼与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗在巴塞罗那肝癌临床分期B期患者中疗效的研究表明,尽管仑伐替尼组获得更高的ORR,但两组间的OS、PD差异均无统计学意义^[18]。另有荟萃分析显示,仑伐替尼的疗效并不劣于阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗方案,但仑伐替尼的不良反应发生率显著升高^[19]。上述研究结果提示,仑伐替尼单药的效果并不弱于阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗方案。然而, Kim等^[20]的研究却获得不同结果,发现阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗组的OS明显长于仑伐替尼组。目前,关于仑伐替尼联合PD-1抑制剂与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗疗效与安全性的直接比较研究较为有限。本研究基于真实世界临床数据,比较L+S组与A+T组在uHCC中的疗效与安全性。研究结果显示,尽管两组间的PFS、DCR及ORR差异均无统计学意义(P 值均 >0.05),但L+S组的OS显著优于A+T组($P < 0.05$)。安全性方面,L+S组的总体不良事件发生率显著高于A+T组,尤其表现为食欲下降、腹泻、手足综合征、肝功能异

表1 两组患者的基线资料
Table 1 Baseline data of the two patient groups

指标	L+S组(<i>n</i> =49)	A+T组(<i>n</i> =29)	统计值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			$\chi^2=0.538$	0.463
男	42(85.7)	23(79.3)		
女	7(14.3)	6(20.7)		
年龄(岁)	56.33 ± 11.65	60.72 ± 12.15	<i>t</i> =-1.586	0.117
ECOG 评分[例(%)]			$\chi^2=0.148$	0.700
0分	12(24.5)	6(20.7)		
1分	37(75.5)	23(79.3)		
既往治疗方式[例(%)]				
外科手术史	2(4.1)	1(3.4)	$\chi^2=0.020$	0.888
TACE史	45(91.8)	24(82.8)	$\chi^2=1.471$	0.225
消融史	10(20.4)	3(10.3)	$\chi^2=1.328$	0.249
嗜肝病毒感染[例(%)]			$\chi^2=0.459$	0.759
HBV	41(83.7)	24(82.8)		
HCV	3(6.1)	1(3.4)		
非HBV或HCV	5(10.2)	4(13.8)		
肝硬化[例(%)]			$\chi^2=0.529$	0.467
有	39(79.6)	21(72.4)		
无	10(20.4)	8(27.6)		
Child-Pugh 分级[例(%)]			$\chi^2=2.717$	0.099
A级	44(89.8)	22(75.9)		
B级	5(10.2)	7(24.1)		
肝外转移[例(%)]			$\chi^2=3.134$	0.770
有	7(14.3)	9(31.0)		
无	42(85.7)	20(69.0)		
门静脉癌栓[例(%)]			$\chi^2=0.055$	0.815
有	25(51.0)	14(48.3)		
无	24(49.0)	15(51.7)		
CNLC 分期[例(%)]			$\chi^2=4.707$	0.095
1+2期	17(34.7)	10(34.5)		
3a期	26(53.1)	10(34.5)		
3b期	6(12.2)	9(31.0)		
BCLC 分期[例(%)]			$\chi^2=0.011$	0.916
A+B期	18(36.7)	11(37.9)		
C期	31(63.3)	18(62.1)		
AFP[例(%)]			$\chi^2=0.299$	0.585
<400 ng/mL	35(71.4)	19(65.5)		
≥400 ng/mL	14(28.6)	10(34.5)		
TBil(μmol/L)	12.50(10.05 ~ 17.55)	12.10(8.30 ~ 17.55)	<i>Z</i> =-0.595	0.552
Alb(g/L)	37.50(36.00 ~ 41.35)	38.30(34.10 ~ 40.35)	<i>Z</i> =-0.057	0.955
PT(s)	12.20(11.80 ~ 13.30)	12.20(11.15 ~ 12.90)	<i>Z</i> =-1.499	0.134
WBC(×10 ⁹ /L)	38.11 ± 4.42	37.22 ± 5.30	<i>t</i> =0.798	0.307

注:ECOG,东部肿瘤协作组体能状态;TACE,经导管动脉栓塞化疗;HBV,乙型肝炎病毒;HCV,丙型肝炎病毒;Child-Pugh 分级,蔡尔德-皮尤分级;CNLC 分期,中国肝癌临床分期;BCLC 分期,巴塞罗那临床肝癌分期;AFP,甲胎蛋白;TBil,总胆红素;Alb,白蛋白;PT,凝血酶原时间;WBC,白细胞。

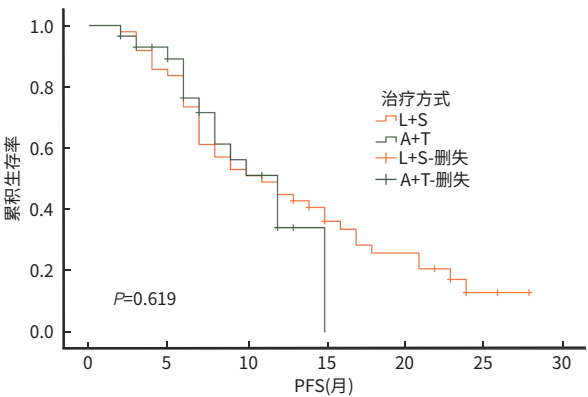


图1 L+S组和A+T组患者的PFS比较
Figure 1 Comparison of PFS between the L+S group and the A+T group of patients

表2 根据mRECIST标准评估的肿瘤反应率
Table 2 Tumor response rate assessed according to the mRECIST criteria

疗效	L+S组(n=49)	A+T组(n=29)	χ^2 值	P值
CR[例(%)]	9(18.4)	1(3.4)	3.628	0.057
PR[例(%)]	14(28.6)	9(31.0)	0.053	0.818
SD[例(%)]	19(38.8)	16(55.2)	1.980	0.159
PD[例(%)]	7(14.3)	3(10.3)	0.253	0.615
DCR(%)	85.7	89.7	0.253	0.615
ORR(%)	46.9	34.5	1.158	0.282

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

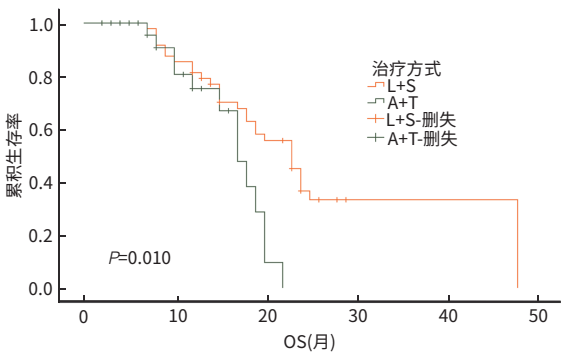


图2 L+S组和A+T组患者的OS比较
Figure 2 Comparison of OS between the L+S group and the A+T group of patients

常等酪氨酸激酶抑制剂相关毒性。这一结果提示,L+S方案在真实世界可能带来更优的生存获益,但需以更高的治疗毒性为代价。

尽管两种方案同属于“靶向+免疫”联合治疗方案,但其作用机制存在差异。A+T方案主要通过贝伐珠单抗抑制VEGF通路,改善肿瘤免疫微环境,从而增强阿替利珠单抗(PD-L1抑制剂)的抗肿瘤免疫应答^[21]。然而,该方案仅作用于PD-L1/VEGF通路,对成纤维细胞生长因子、血小板源性生长因子等其他促血管生成通路无干预作用。相比之下,仑伐替尼可同时抑制VEGF1~3、成纤维细胞生长因子受体1~4等多个信号通路,进而强效抑制肿瘤血管生成^[22-23]。此外,其还可重塑肿瘤基质、

表3 不良反应发生情况
Table 3 Occurrence of adverse reactions

不良事件	合计				1/2级				≥3级			
	L+S组(n=49)	A+T组(n=29)	χ^2 值	P值	L+S组(n=49)	A+T组(n=29)	χ^2 值	P值	L+S组(n=49)	A+T组(n=29)	χ^2 值	P值
总发生率[例(%)]	47(95.9)	22(75.9)	7.180	0.007	15(30.6)	12(41.4)	0.933	0.334	32(65.3)	10(34.5)	6.965	0.008
乏力[例(%)]	12(24.5)	3(10.3)	2.347	0.126	7(14.3)	3(10.3)	0.253	0.615	5(10.2)	0(0.0)	3.162	0.075
食欲下降[例(%)]	18(36.7)	5(17.2)	3.329	0.068	12(24.5)	4(13.8)	1.278	0.258	6(12.2)	1(3.4)	1.726	0.189
高血压[例(%)]	16(32.7)	7(24.1)	0.635	0.425	9(18.4)	5(17.2)	0.016	0.900	7(14.3)	2(6.9)	0.975	0.324
蛋白尿[例(%)]	13(26.5)	9(31.0)	0.182	0.669	10(20.4)	8(27.6)	0.529	0.467	3(6.1)	1(3.4)	0.268	0.605
腹泻[例(%)]	11(22.4)	1(3.4)	5.052	0.025	9(18.4)	1(3.4)	3.628	0.057	2(4.1)	0(0.0)	1.241	0.270
皮疹[例(%)]	3(6.1)	0(0.0)	1.847	0.174	2(4.1)	0(0.0)	1.215	0.27	1(2.0)	0(0.0)	0.600	0.439
肝功能异常[例(%)]	15(30.6)	3(10.3)	4.216	0.040	11(22.4)	1(3.4)	5.052	0.025	4(8.2)	2(6.9)	0.041	0.839
甲状腺功能减退[例(%)]	10(20.4)	0(0.0)	6.789	0.009	9(18.4)	0(0.0)	6.021	0.014	1(2.0)	0(0.0)	0.600	0.439
手足综合征[例(%)]	7(14.3)	0(0.0)	4.551	0.033	4(8.2)	0(0.0)	2.495	0.114	3(6.1)	0(0.0)	1.847	0.174
消化道出血[例(%)]	1(2.0)	3(10.3)	2.582	0.108	0(0.0)	0(0.0)	—	—	1(2.0)	3(10.3)	2.582	0.108
肾上腺功能减退[例(%)]	1(2.0)	0(0.0)	0.600	0.439	0(0.0)	0(0.0)	—	—	1(2.0)	0(0.0)	0.600	0.439
其他[例(%)]	10(20.4)	5(17.2)	0.118	0.732	8(16.3)	4(13.8)	0.09	0.764	2(4.1)	1(3.4)	0.020	0.888

降低髓系来源抑制细胞比例,并促进干扰素 γ 分泌,从而逆转免疫抑制微环境,激活T淋巴细胞、肿瘤相关巨噬细胞,进而激活免疫调节^[24-25]。因此,仑伐替尼与信迪利单抗具有更广谱的抗血管以及免疫激活作用,可能使患者实现更持久的疾病控制。

当前国际权威指南如美国国家综合癌症网络指南已将A+T方案列为一线推荐,由于LEAP-002^[7]未达到主要研究终点,仑伐替尼联合帕博利珠单抗尚未获得一线推荐。我国权威的临床肿瘤学会指南同样将A+T方案列为I级推荐,将仑伐替尼联合帕博利珠单抗列为III级推荐。然而,A+T方案存在较多禁忌证(如食管胃底静脉曲张重度、近期需要手术等),且价格昂贵,限制了其在以HBV相关HCC为主的中国人群中的广泛应用。相比之下,L+S组合价格更优,更适合门静脉压力高的患者,更适合中国人群。uHCC的治疗策略已从统一标准向因人施治转变,需综合考虑患者的体力状况、肝功能状况、肿瘤负荷情况以及经济情况等因素,优化治疗方案选择。本研究结果可为真实世界中uHCC的一线治疗方案的个体化选择提供参考。

本研究存在一定局限性。本研究为回顾性研究,入组病例数偏少,部分资料不完整,可能存在选择偏倚;同时,缺乏PD-1及PD-L1表达水平、肿瘤突变负荷等生物标志物数据,无法明确疗效预测因子;此外,部分患者随访时间短,长期生存数据尚未成熟。未来需开展多中心、前瞻性随机对照研究,扩大样本量并纳入生物标志物分析,探索不同分子亚型患者对两种方案的应答差异,并从机制层面解析不同联合模式对肿瘤微环境的影响。

伦理学声明:本研究于2022年3月14日经由首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准,批号:DTEC-KY2022-014-01。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:魏建莹负责设计论文框架,起草论文;孙巍负责研究过程的实施;刘晓民、于明华负责数据收集;李文东负责统计学分析,绘制图表;陈京龙负责拟定写作思路,指导撰写文章,论文修改并最后定稿。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] YOUNOSSI ZM, WONG G, ANSTEE QM, et al. The global burden of liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(8): 1978-1991. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.015.
- [3] FAN R, CHEN L, ZHAO SR, et al. Novel, high accuracy models for hepatocellular carcinoma prediction based on longitudinal data and cell-free DNA signatures[J]. J Hepatol, 2023, 79(4): 933-944. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.039.
- [4] ZENG HM, CAO MM, XIA CF, et al. Performance and effectiveness of hepatocellular carcinoma screening in individuals with HBsAg seropositivity in China: A multicenter prospective study[J]. Nat Cancer, 2023, 4(9): 1382-1394. DOI: 10.1038/s43018-023-00618-8.
- [5] KUDO M, FINN RS, QIN SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [6] FINN RS, IKEDA M, ZHU AX, et al. Phase Ib study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(26): 2960-2970. DOI: 10.1200/JCO.20.00808.
- [7] LLOVET JM, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2.
- [8] KUDO M, IKEDA M, MOTOMURA K, et al. A phase Ib study of lenvatinib (LEN) plus nivolumab (NIV) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): Study 117[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(4_suppl): 513. DOI: 10.1200/jco.2020.38.4_suppl.513.
- [9] SUN W, DING XY, CHEN JL. Efficacy and safety of anti-PD-1 monoclonal antibody combined with sorafenib or lenvatinib in treatment of patients with Child-Pugh class B unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 975-981. DOI: 10.12449/JCH240517. 孙巍, 丁晓燕, 陈京龙. 程序性死亡受体1(PD-1)单抗联合索拉非尼或仑伐替尼治疗肝功能Child-Pugh B级不可切除肝癌患者的效果分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 975-981. DOI: 10.12449/JCH240517.
- [10] CAI MY, HUANG WS, LIANG W, et al. Lenvatinib, sintilimab plus transarterial chemoembolization for advanced stage hepatocellular carcinoma: A phase II study[J]. Liver Int, 2024, 44(4): 920-930. DOI: 10.1111/liv.15831.
- [11] FINN RS, QIN SK, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [12] National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508. 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. DOI: 10.12449/JCH240508.
- [13] LENCIONI R, LLOVET JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1): 52-60. DOI: 10.1055/s-0030-1247132.
- [14] U.S. Department of Health & Human Services. CTCAE5.0[EB/OL]. <https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronicapplications/ctc.htm>.
- [15] de CASTRIA TB, KHALIL DN, HARDING JJ, et al. Tremelimumab and durvalumab in the treatment of unresectable, advanced hepatocellular carcinoma[J]. Future Oncol, 2022, 18(33): 3769-3782. DOI: 10.2217/fon-2022-0652.
- [16] ZHU MY, LIU ZL, CHEN SL, et al. Sintilimab plus bevacizumab combined with radiotherapy as first-line treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A multicenter, single-arm, phase 2 study[J]. Hepatology, 2024, 80(4): 807-815. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000776.
- [17] CASADEI-GARDINI A, RIMINI M, TADA T, et al. Atezolizumab plus

- bevacizumab versus lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma: A large real-life worldwide population[J]. Eur J Cancer, 2023, 180: 9-20. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.11.017.
- [18] VITIELLO F, TADA T, SUDA G, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus Lenvatinib for patients with Barcelona clinic cancer stage B (BCLC-B) hepatocellular carcinoma (HCC): A real-world population[J]. Semin Oncol, 2025, 52(4): 152348. DOI: 10.1016/j.seminoncol.2025.152348.
- [19] REMITHA NPSI, DEWI NPRP, KUSUMA IKWA, et al. Efficacy and safety of lenvatinib versus atezolizumab plus bevacizumab in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2025, 26(5): 1529-1542. DOI: 10.31557/APJCP.2025.26.5.1529.
- [20] KIM HD, PARK YG, HONG H, et al. Atezolizumab plus bevacizumab is associated with favorable overall survival over lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2026, 104(1): 40-50. DOI: 10.1159/000545351.
- [21] LEE MS, RYOO BY, HSU CH, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): An open-label, multicentre, phase 1b study[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 808-820. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30156-X.
- [22] TOHYAMA O, MATSUI J, KODAMA K, et al. Antitumor activity of lenvatinib (E7080): An angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models[J]. J Thyroid Res, 2014, 2014: 638747. DOI: 10.1155/2014/638747.
- [23] ZHU YJ, WANG MM, ZHAO SJ, et al. Determination of the earliest time point for efficacy evaluation of transarterial chemoembolization combined with lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma based on imaging evaluation methods[J]. Clin J Med Offic, 2024, 52(11): 1123-1128. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.11.05.
- 祝叶静, 汪檬檬, 赵首捷, 等. 基于影像学评价手段确定经肝动脉化疗栓塞术联合仑伐替尼治疗不可切除肝细胞癌患者疗效评估最早时间节点[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(11): 1123-1128. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.11.05.
- [24] ADACHI Y, KAMIYAMA H, ICHIKAWA K, et al. Inhibition of FGFR re-activates IFN γ signaling in tumor cells to enhance the combined antitumor activity of lenvatinib with anti-PD-1 antibodies[J]. Cancer Res, 2022, 82(2): 292-306. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2426.
- [25] KATO Y. Lenvatinib enhances antitumor immunity of anti-PD-1 antibody[J]. Int J Clin Oncol, 2025, 30(4): 666-673. DOI: 10.1007/s10147-025-02721-5.

收稿日期: 2025-11-28; 录用日期: 2026-03-02

本文编辑: 王亚南

引证本文: WEI JY, SUN W, LIU XM, et al. Efficacy and safety of lenvatinib combined with sintilimab versus atezolizumab combined with bevacizumab in treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(6): 1335-1341.

魏建莹, 孙巍, 刘晓民, 等. 仑伐替尼联合信迪利单抗与阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗不可切除肝细胞癌的效果及安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(6): 1335-1341.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Hepatology | 利福昔明通过抑制微生物群来源的脱氧胆酸改善肝硬化门静脉高压症

当前,针对肝硬化门静脉高压的常用治疗药物普遍存在疗效有限的问题,且可引发心动过缓、低血压等不良反应,现有治疗方案远不能满足临床诊疗需求。探索门静脉高压发病的全新病理机制,研发安全性更优的治疗药物,是该领域亟待解决的关键问题。

2026年5月,海军军医大学第二附属医院(上海长征医院)谢渭芬、朱昌鹏及王珂琪团队于 *Journal of Hepatology* 发表研究成果,该研究指出,肝硬化门静脉高压患者及模型小鼠的粪便中,脱氧胆酸水平存在显著升高现象。脱氧胆酸可通过促进肠嗜铬细胞中色氨酸羟化酶1依赖性的5-羟色胺合成,提升循环系统中5-羟色胺水平。其作用机制为:5-羟色胺通过激活门静脉平滑肌细胞表面的5-羟色胺受体1A,进一步活化G蛋白门控内向整流钾离子通道亚单位3,经Ca²⁺-肌球蛋白调节轻链2/磷酸化肌球蛋白轻链2通路诱导门静脉平滑肌细胞收缩,最终加剧门静脉高压进展。研究同时明确,不被肠道吸收的广谱抗生素利福昔明可通过降低肠道内脱氧胆酸水平,显著降低门静脉高压小鼠的门静脉压力,且该治疗效应依赖色氨酸羟化酶1-5-羟色胺/5-羟色胺受体1A-G蛋白门控内向整流钾离子通道亚单位3轴实现。

综上,该研究首次阐明,肠道菌群代谢产物脱氧胆酸可经由色氨酸羟化酶1-5-羟色胺/5-羟色胺受体1A-G蛋白门控内向整流钾离子通道亚单位3轴,促进肝硬化门静脉高压的进展。此外,研究提示利福昔明可通过降低脱氧胆酸水平改善门静脉高压。这一全新治疗策略,不仅深化了对肝硬化门静脉高压发病机制的认识,也为临床干预提供了新的靶点和思路。

摘译自 XIONG HL, ZHAO Q, LIU SQ, et al. Rifaximin ameliorates cirrhotic portal hypertension through suppression of microbiome-derived deoxycholic acid[J]. J Hepatol, 2026. DOI: 10.1016/j.jhep.2026.05.001. [Epub ahead of print]

(上海长征医院消化内科 王珂琪 报道)