·论　　著·

TACE＋HAIC联合卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼治疗不可切除肝细胞癌的前瞻性真实世界研究

吕嘉晖[1]，王燕[2]，赖子森[3]，赖永平[1]，郭武华[4]，严茂林[5]，张志波[6]，赵剑锋[7,8]，吴均政[9]，王聪仁[10]，余文昌[11]，苏永杰[12]，王永忠[13]，陈嘉飞[14]，谢文熙[15]，陈宇锋[16]，张庆贤[17]，王伟[18]，曾文龙[19]，丁宗仁[1]，黄理铭[1]，张嘉成[1]，林孔英[20]，曾永毅[1]

1. 福建医科大学孟超肝胆医院肝胆外科，福建 福州 350028；2. 南平市第一医院肿瘤内科，福建 南平 353099；3. 福建医科大学孟超肝胆医院肝移植科，福建 福州 350028；4. 福建医科大学孟超肝胆医院介入科，福建 福州 350028；5. 福建省立医院肝胆外科，福建 福州 350001；6. 福建医科大学附属第一医院肝胆外科，福建 福州 350005；7. 莆田学院附属医院肝胆外科，福建 莆田 351100；8. 福建医科大学临床医学部，福建 福州 350122；9. 厦门市中医院肝胆外科，福建 厦门 361015；10. 泉州市第一医院肝胆外科，福建 泉州 362002；11. 福建省肿瘤医院介入科，福建 福州 350000；12. 厦门大学附属中山医院肝胆外科，福建 厦门 361004；13. 三明市第二医院普外科，福建 三明 366000；14. 莆田市第一医院肝胆外科，福建 莆田 351100；15. 福鼎市医院肝胆外科，福建 福鼎 355200；16. 福建医科大学附属漳州市医院肝胆外科，福建 漳州 363099；17. 莆田市第一医院介入科，福建 莆田 351100；18. 福建医科大学附属第二医院普外科，福建 泉州 362002；19. 龙岩市第二医院肝胆外科，福建 龙岩 364000；20. 福建省肝病研究中心，福建 福州 350000

［摘要］ **目的**　探讨真实世界中肝动脉插管化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）联合肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy，HAIC）联合卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼治疗不可切除肝细胞癌（unresectable hepatocellular carcinoma，uHCC）的有效性与安全性。**方法**　本项多中心、前瞻性、真实世界研究纳入2022年7月至2025年3月期间19家医学中心收治的135例接受卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼治疗的uHCC病人，根据介入治疗方案分为TACE组（58例）和TACE＋HAIC组（77例）。主要终点为总生存期（overall survival，OS）、无进展生存期（progression free survival，PFS）及治疗相关不良事件（treatment-related adverse events，TRAEs）。采用倾向性评分逆概率加权法（IPTW）校正组间基线差异。**结果**　整体队列中位随访时间为17.7个月。IPTW加权后，TACE＋HAIC组的客观缓解率显著高于TACE组（45.2%比31.3%，P=0.027）。与TACE组相比，TACE＋HAIC组的PFS和OS有改善趋势，但差异均无统计学意义（PFS：P=0.425；OS：P=0.490）；亚组分析显示，在达到客观缓解的病人中，TACE＋HAIC组的PFS显著优于TACE组（P=0.048）。在安全性方面，TACE＋HAIC组总体TRAEs发生率显著低于TACE组（67.5%比86.2%，P=0.012），≥3级TRAEs发生率两组间差异无统计学意义（27.6%比28.6%，P=0.900），两组均未出现与治疗相关的死亡。**结论**　在uHCC病人中，TACE＋HAIC联合卡瑞利珠单

基金项目：国家自然科学基金面上项目（62275050）；国家重点研发计划（2022YFC2407304）；福州市卫生健康科技创新平台项目（2021-S-wp1）；福州市科技计划项目（2024-G-015）；福建省自然科学基金（2021J011290，2025J011318）

作者简介：吕嘉晖，住院医师，主要从事肝脏外科方面的研究，Email：306046663@qq.com；王燕，副主任医师，主要从事消化道肿瘤方面的研究，Email：41413313@qq.com；赖子森，副主任医师，主要从事肝移植方面的研究，Email：44809100@qq.com；吕嘉晖、王燕、赖子森为共同第一作者

通信作者：林孔英，Email：linkongying@126.com；曾永毅，Email：lamp197311@126.com

抗与甲磺酸阿帕替尼可显著提高肿瘤缓解深度，且总体安全性良好，但其长期生存获益仍需进一步随访验证。

［关键词］ 肝细胞癌；卡瑞利珠单抗；甲磺酸阿帕替尼；肝动脉插管化疗栓塞术；肝动脉灌注化疗；免疫治疗

［中图分类号］R735.7 ［文献标识码］A **DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.05.005

A prospective real-world study of transcatheter arterial chemoembolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy, camrelizumab, and apatinib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma

Lyu Jiahui[1], *Wang Yan*[2], *Lai Zisen*[3], *Lai Yongping*[1], *Guo Wuhua*[4], *Yan Maolin*[5], *Zhang Zhibo*[6], *Zhao Jianfeng*[7,8], *Wu Junzheng*[9], *Wang Congren*[10], *Yu Wenchang*[11], *Su Yongjie*[12], *Wang Yongzhong*[13], *Chen Jiafei*[14], *Xie Wenxi*[15], *Chen Yufeng*[16], *Zhang Qingxian*[17], *Wang Wei*[18], *Zeng Wenlong*[19], *Ding Zongren*[1], *Huang Liming*[1], *Zhang Jiacheng*[1], *Lin Kongying*[20], *Zeng Yongyi*[1]

1. *Department of Hepatobiliary Surgery, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fujian Fuzhou* 350028, *China*; 2. *Department of Oncology, Nanping First Hospital, Fujian Nanping* 353099, *China*; 3. *Department of Liver Transplantation, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fujian Fuzhou* 350028, *China*; 4. *Department of Intervention, Mengchao Hepatobiliary Hospital of Fujian Medical University, Fujian Fuzhou* 350028, *China*; 5. *Department of Hepatobiliary Surgery, Fujian Provincial Hospital, Fujian Fuzhou* 350001, *China*; 6. *Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Fuzhou* 350005, *China*; 7. *Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Putian University, Fujian Putian* 351100, *China*; 8. *School of Clinical Medicine, Fujian Medical University, Fujian Fuzhou* 350122, *China*; 9. *Department of Hepatobiliary Surgery, Xiamen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fujian Xiamen* 361015, *China*; 10. *Department of Hepatobiliary Surgery, Quanzhou First Hospital, Fujian Quanzhou* 362002, *China*; 11. *Department of Intervention, Fujian Cancer Hospital, Fujian Fuzhou* 350000, *China*; 12. *Department of Hepatobiliary Surgery, Zhongshan Hospital Xiamen University, Fujian Xiamen* 361004, *China*; 13. *Department of General Surgery, Sanming Second Hospital, Fujian Sanming* 366000, *China*; 14. *Department of Hepatobiliary Surgery, the First Hospital of Putian City, Fujian Putian* 351100, *China*; 15. *Department of Hepatobiliary Surgery, Fuding Hospital, Fujian Fuding* 355200, *China*; 16. *Department of Hepatobiliary Surgery, Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Zhangzhou* 363099, *China*; 17. *Department of Intervention, the First Hospital of Putian City, Fujian Putian* 351100, *China*; 18. *Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian Quanzhou* 362002, *China*; 19. *Department of Hepatobiliary Surgery, Longyan Second Hospital, Fujian Longyan* 364000, *China*; 20. *Fujian Provincial Liver Disease Research Center, Fujian Fuzhou* 350000, *China*

Lyu Jiahui, Wang Yan and Lai Zisen contributed equally to this work

Corresponding author: *Lin Kongying*, *Email*: *linkongying*@126.*com*; *Zeng Yongyi*, *Email*: *lamp*197311@126.*com*

［**Abstract**］ **Objective** To evaluate the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) combined with hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC), camrelizumab and apatinib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) in the real world. **Methods** This was a multicenter, prospective, real-world study involving 135 uHCC patients treated with camrelizumab and apatinib from July 2022 to March 2025 in 19 medical centers. Patients were divided into the TACE group (58 cases) and the TACE+HAIC group (77 cases) based on the interventional treatment plan. The primary endpoints were overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and treatment-related adverse events (TRAEs). Propensity score and inverse probability treatment weighting (IPTW) were used to adjust for baseline differences between the groups. **Results** The median follow-up time for the overall cohort was 17.7 months. After IPTW, the objective response rate (ORR) in the TACE+HAIC group was significantly higher than that in the TACE group (45.2% vs. 31.3%, P=0.027). Compared with the TACE group, the TACE+HAIC group showed a trend of improved PFS and OS, but the differences were not statistically significant (OS: P=0.490; PFS: P=0.425). Subgroup analysis revealed that in patients achieving objective response, the PFS in the TACE+HAIC group was significantly better than that in the TACE group (P=0.048). In terms of safety, the overall rate of TRAEs in the TACE+HAIC group was significantly lower than that in the TACE group (67.5% vs. 86.2%, P=0.012), but there was no significant difference in the rate of grade≥3 TRAEs (27.6% vs. 28.6%, P=0.900). No treatment-related deaths occurred in either group.

Conclusion　TACE combined with HAIC, camrelizumab and apatinib can significantly improve tumor response depth in uHCC patients, showing an overall high safety. However, the long-term survival benefit still needs to be verified through further follow-up.

[**Key words**]　Hepatocellular carcinoma; Camrelizumab; Apatinib; Transcatheter arterial chemoembolization; Hepatic arterial infusion chemotherapy; Immunotherapy

原发性肝癌发病率位列全球恶性肿瘤的第6位、致死率居第3位[1]。肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是其主要的分型[2]。约70%的HCC病人确诊时已为中晚期，失去根治性手术切除机会[3-4]。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）联合酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）或大分子抗血管生成药物，已成为晚期HCC一线治疗的优选方案[5]。我国已批准的联合用药方案包括阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗[6]、信迪利单抗联合贝伐珠单抗[7]以及卡瑞利珠单抗联合甲磺酸阿帕替尼[8]。CARES-310研究显示[8]，卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼方案一线治疗不可切除HCC（unresectable hepatocellular carcinoma，uHCC）或转移性HCC的中位无进展生存期（progression free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS）分别达到5.6个月和22.1个月，客观缓解率（objective response rate，ORR）达到25.4%，且安全性良好。

在临床实践中，靶向、免疫治疗（简称靶免治疗）联合局部治疗的综合策略应用愈加广泛。其中，肝动脉插管化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）联合靶免治疗成为近年来的研究热点[9]。CARES-005研究显示，对于初治uHCC病人，TACE联合卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼治疗组的中位PFS为10.8个月，显著优于TACE治疗组（3.2个月），疾病进展（progressive disease，PD）或死亡风险降低了66%[10]。此外，基于FOLFOX方案（奥沙利铂＋氟尿嘧啶＋亚叶酸钙）的肝动脉灌注化疗（hepatic artery infusion chemotherapy，HAIC）在中晚期HCC病人中同样表现出较好的疗效与可接受的安全性[11]。近年来相关研究显示TACE联合HAIC（TACE＋HAIC）＋靶向治疗方案治疗uHCC的ORR达到56.1%，中位PFS达到12个月[12]。

虽然“局部治疗＋靶免治疗”模式在理论与临床观察中均显示出潜在的协同增效作用，但TACE＋HAIC联合靶免治疗在真实世界中的高质量证据仍相对有限。既往研究多存在靶免治疗方案不统一、样本量不足及回顾性设计等局限性。因此，本研究基于前期开展的前瞻性、多中心真实世界研究队列，系统评估TACE＋HAIC联合卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼治疗uHCC病人的有效性与安全性。

资料与方法

一、研究对象

本研究基于一项多中心、前瞻性、真实世界研究队列，纳入了2022年7月至2025年3月期间在中国19家医疗中心接受卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼治疗的199例uHCC病人的临床资料。

1. 纳入与排除标准　纳入标准：（1）经《原发性肝癌诊疗规范》（2022年版）临床诊断标准或病理确诊的HCC病人[13]，且至少有一个可测量病灶［实体瘤疗效评价标准（RECIST）1.1版］；（2）既往未接受过系统治疗或经一线系统治疗进展/不可耐受的uHCC病人；（3）同期接受TACE或TACE＋HAIC治疗；（4）Child-Pugh分级为A级或B级（5～8分）；（5）美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分为0～1分。排除标准：（1）混合型肝癌、胆管细胞癌或合并除HCC外的其他活动性恶性肿瘤；（2）既往接受TACE、HAIC等局部治疗；（3）同期接受除TACE、HAIC外的其他局部治疗，如放疗等；（4）严重心、肺、肾等重要脏器功能障碍；（5）具有出血高发风险与血管病变的情况；（6）需要全身治疗的自身免疫性疾病或感染活动期；（7）妊娠期或哺乳期女性；（8）其他不适合入组的任何临床情况（如精神类疾病、药物滥用史等）；（9）临床资料不完整或随访记录缺失情况。

2. 分组及基线资料　依据课题设定的纳入与排除标准，最终135例病人纳入分析，其中58例接受TACE联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼治疗（TACE组），77例接受TACE＋HAIC联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼治疗（TACE＋HAIC组）。收集的基线特征包括：性别、年龄、ECOG体能状态评分、中国肝癌临床分期（CNLC）、乙型肝炎病毒感染状态、肝功能Child-Pugh分级、甲胎蛋白（AFP）和异常凝血酶原（PIVKA-Ⅱ）水平，以及是否合并肝硬化、门静脉高压、肝外转移和门静脉癌

栓（portal vein tumor thrombus，PVTT）。主要研究终点为OS、PFS及治疗相关不良事件（treatment-related adverse events，TRAEs）。

本研究为非干预观察性研究，治疗方案取决于各中心的医疗经验。在研究期间，所有相关诊疗方案均与病人及家属进行充分沟通，详细告知研究目的、流程、预期疗效与潜在风险，在充分评估病人具体病情后，由多学科团队会诊讨论，制定最适合病人个体化需求的诊疗方案，每位受试者及其家属均在充分理解后，签署知情同意书后纳入研究。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》[14]，并获得福建医科大学孟超肝胆医院伦理委员会批准（伦理号：2022_016_01），经各参与中心伦理委员会审批通过，并完成临床注册（注册号：NCT05409482）。

二、治疗方法

所有病人均接受了以卡瑞利珠单抗（200 mg静脉滴注，每3周1次）联合甲磺酸阿帕替尼（250 mg口服，1次/d）为基础的靶免治疗，并根据临床决策联用TACE或TACE＋HAIC治疗，一般于局部治疗术后7 d内开始靶免治疗（病人一般状况稳定且肝肾功能无显著异常）。

1. TACE组　采用Seldinger技术穿刺股动脉，超选肿瘤供血动脉后注入碘油-表柔比星乳化剂（碘油10 mL＋碘佛醇3 mL＋表柔比星30 mg）联合明胶海绵颗粒（350 μm）栓塞。

2. TACE＋HAIC组　在TACE栓塞后留置微导管于肝动脉，序贯灌注FOLFOX方案治疗（奥沙利铂85 mg/m^2＋亚叶酸钙400 mg/m^2＋5-氟尿嘧啶400 mg/m^{2}推注＋2 400 mg/m^{2}持续泵注46 h）。

治疗期间每周监测病人的实验室指标，包括血常规、肝肾功能、凝血功能等生化指标，出现≥3级TRAEs时暂停治疗并予对症干预，缓解后评估是否重启治疗。

三、评价标准及随访

1. RECIST 1.1版评估[15]　通过计算机断层扫描或磁共振成像测量靶病灶（最大径总和）及非靶病灶的变化情况。（1）完全缓解（complete response，CR）：所有靶与非靶病灶完全消失，且无新发病灶；（2）部分缓解（partial response，PR）：靶病灶最大径总和缩小≥30%；（3）PD：靶病灶最大径总和增加≥20%或出现新病灶；（4）疾病稳定（stable disease，SD）：靶病灶缩小但未达到PR标准或增大未达到PD标准。

2. 肿瘤疗效指标　ORR=（CR＋PR）病人数/总病人数×100%（首次满足缓解标准后≥4周达到CR或PR）；疾病控制率（disease control rate，DCR）=（CR＋PR＋SD）病人数/总病人数×100%；OS定义为从首次治疗开始至全因死亡或末次随访的时间；PFS定义为从首次治疗至影像学评估为PD（RECIST 1.1版评估）或死亡的时间；根据美国国家癌症研究所不良事件通用的术语标准（CTCAE 5.0版）评估TRAEs[16]。

四、统计学方法

通过倾向性评分逆概率加权法（IPTW）校正基线不均衡变量，加权后所有变量标准化均数差（*SMD*）绝对值均＜0.2（主要变量＜0.1），显著降低选择偏倚[17]。两组间的计数资料比较采用χ^2检验或Fisher精确检验。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，通过计算OS和PFS，估计中间值、报告风险比（*HR*）及95% 置信区间（*CI*），采用log-rank检验比较组间OS、PFS是否有差异。采用反向Kaplan-Meier法计算中位随访时间。以上应用SPSS（26.0版）软件和R Studio（4.2.2版）软件进行统计分析、绘图及加权计算。P＜0.05为差异有统计学意义。

结　果

一、基线特征

两组病人IPTW加权前、后的基线特征见表1。加权后组间基线分布趋于均衡。

二、疗效分析

根据RECIST 1.1版标准评估的最佳总体反应见表2。IPTW加权前，两组最佳总体反应差异无统计学意义（P＞0.05）；加权后，两组最佳总体反应差异具有统计学意义（P=0.008），TACE＋HAIC组ORR（45.2%）高于TACE组（31.3%），差异有统计学意义（P=0.027）。

三、生存分析

整体队列中位随访时间为17.7个月，共50例（37.0%）病人出现PD，30例（22.2%）病人死亡。IPTW加权前，TACE＋HAIC组OS和PFS均较TACE组有延长趋势，但差异无统计学意义（OS：*HR*=0.77，95%*CI* 为0.38～1.58，P=0.477；PFS：*HR*=0.76，95%*CI* 为0.44～1.33，P=0.339），见图1A～B。加权后，OS和PFS的改善方向与加权前一致，差异仍无统计学意义（OS：*HR*=0.78，95%*CI* 为0.38～1.60，P=0.490；PFS：*HR*=0.80，95%*CI* 为0.45～1.40，P=0.425），见图1C～D。

亚组分析显示，在获得客观缓解（CR＋PR）的病

表 1　TACE 组与 TACE＋HAIC 组经倾向性评分逆概率加权法（IPTW）加权前后的基线特征[例（%）]

临床特征	IPTW 加权前				IPTW 加权后			
	TACE 组（58 例）	TACE＋HAIC 组（77 例）	*P* 值	*SMD*	TACE 组（131.3 例）	TACE＋HAIC 组（133.9 例）	*P* 值	*SMD*
性别			0.798	0.107			0.564	0.102
女	3（5.2）	6（7.8）			6.6（5.0）	10.0（7.5）		
男	55（94.8）	71（92.2）			124.7（95.0）	123.9（92.5）		
年龄			0.795	0.076			0.882	0.034
＜60 岁	34（58.6）	48（62.3）			77.9（59.3）	81.6（61.0）		
≥60 岁	24（41.4）	29（37.7）			53.4（40.7）	52.3（39.0）		
ECOG 评分			0.914	0.058			＞0.999	0.014
0～1	48（82.8）	62（80.5）			107.1（81.6）	108.5（81.0）		
2	10（17.2）	15（19.5）			24.2（18.4）	25.4（19.0）		
HBsAg			＞0.999	0.061			＞0.999	0.008
阴性	3（5.2）	3（3.9）			5.7（4.4）	5.6（4.2）		
阳性	55（94.8）	74（96.1）			125.5（95.6）	128.2（95.8）		
肝硬化			0.146	0.286			0.227	0.164
否	28（48.3）	48（62.3）			68.5（52.2）	80.7（60.3）		
是	30（51.7）	29（37.7）			62.8（47.8）	53.1（39.7）		
门静脉高压			＞0.999	0.001			0.981	0.028
否	52（89.7）	69（89.6）			118.2（90.1）	119.5（89.2）		
是	6（10.3）	8（10.4）			13.0（9.9）	14.4（10.8）		
Child-Pugh 分级			0.528	0.156			0.493	0.107
A 级	52（89.7）	65（84.4）			116.6（88.8）	114.1（85.2）		
B 级	6（10.3）	12（15.6）			14.7（11.2）	19.8（14.8）		
AFP			0.341	0.197			0.621	0.076
＜400 μg/L	29（50.0）	31（40.3）			61.3（46.7）	57.5（42.9）		
≥400 μg/L	29（50.0）	46（59.7）			70.0（53.3）	76.4（57.1）		
PIVKA-Ⅱ			0.259	0.229			0.566	0.087
＜1 000 μg/L	22（37.9）	21（27.3）			44.7（34.1）	40.2（30.0）		
≥1 000 μg/L	36（62.1）	56（72.7）			86.6（65.9）	93.7（70.0）		
门静脉癌栓			0.108	0.313			0.287	0.147
否	26（44.8）	23（29.9）			52.6（40.0）	44.2（33.0）		
是	32（55.2）	54（70.1）			78.7（60.0）	89.7（67.0）		
CNLC 分期			0.470	0.149			0.549	0.094
Ⅱa 期	6（10.3）	3（3.9）			11.7（8.9）	6.0（4.5）		
Ⅱb 期	12（20.7）	15（19.5）			25.1（19.2）	27.6（20.6）		
Ⅲa 期	22（37.9）	35（45.5）			55.1（42.0）	58.8（43.9）		
Ⅲb 期	18（31.0）	24（31.2）			39.3（29.9）	41.5（31.0）		
肝外转移			0.562	0.135			0.435	0.113
否	41（70.7）	59（76.6）			93.9（71.5）	102.4（76.5）		
是	17（29.3）	18（23.4）			37.4（28.5）	31.5（23.5）		

注：TACE. 肝动脉插管化疗栓塞术；HAIC. 肝动脉灌注化疗；ECOG. 东部肿瘤协作组；HBsAg. 乙型肝炎表面抗原；AFP. 甲胎蛋白；PIVKA-Ⅱ. 异常凝血酶原；CNLC. 中国肝癌临床分期；*SMD*. 标准化均数差。

表 2　逆概率加权法（IPTW）加权前后 TACE 组与 TACE＋HAIC 组肿瘤疗效评估情况（RECIST 1.1 版）

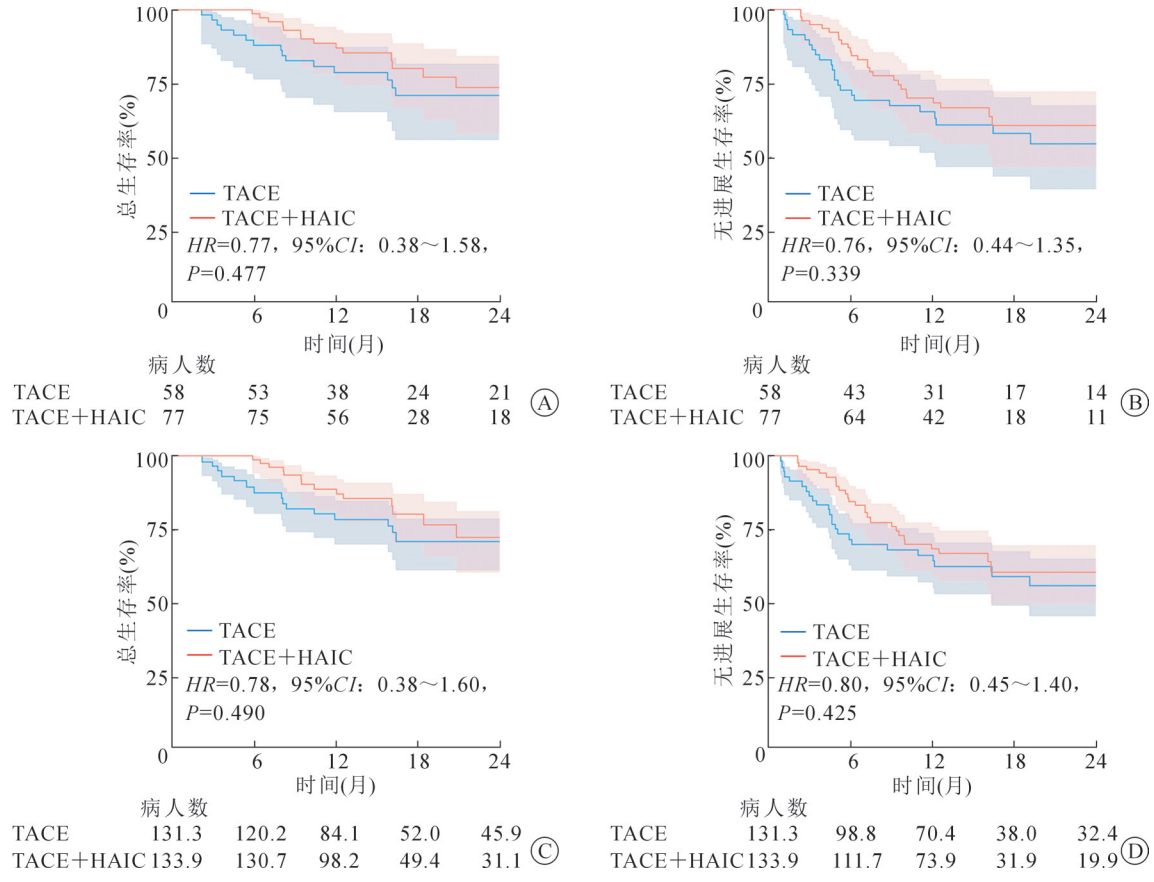
治疗效果	IPTW 加权前			IPTW 加权后		
	TACE 组（58 例）	TACE＋HAIC 组（77 例）	*P* 值	TACE 组	TACE＋HAIC 组	*P* 值
完全缓解[例（%）]	2（3.4）	0（0）	0.107	4.3（3.3）	0（0）	0.008
部分缓解[例（%）]	16（27.6）	34（44.2）		36.8（28.0）	60.6（45.2）	
疾病稳定[例（%）]	36（62.1）	38（49.4）		80.8（61.6）	65.0（48.5）	
疾病进展[例（%）]	4（6.9）	5（6.5）		9.4（7.2）	8.3（6.2）	
ORR（%）	31.0	44.2	0.170	31.3	45.2	0.027
DCR（%）	93.1	93.5	＞0.999	92.8	93.8	0.957

注：TACE. 肝动脉插管化疗栓塞术；HAIC. 肝动脉灌注化疗；RECIST. 实体瘤疗效评价标准；ORR. 客观缓解率；DCR. 疾病控制率。

人中，两组OS差异无统计学意义（*HR*=4.02，95%*CI*为0.46～35.22，*P*=0.177），见图2A；PFS方面，TACE组中位PFS为19.1个月，TACE+HAIC组中位PFS未达到，差异有统计学意义（*HR*=0.39，95%*CI*为0.15～1.02，*P*=0.048），见图2B。

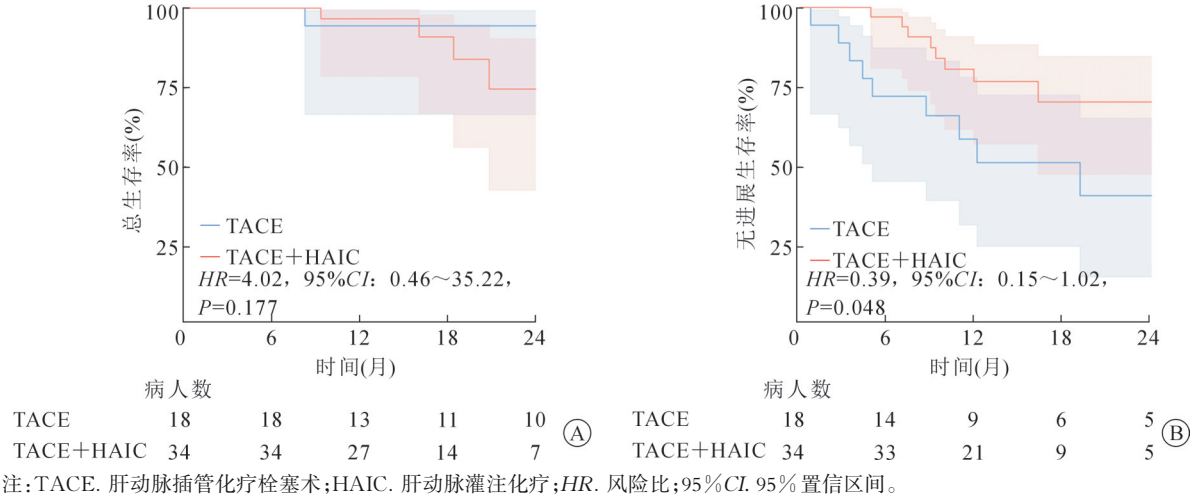
四、不良反应分析

两组的TRAEs发生情况详见表3。治疗期间，TACE组和TACE+HAIC组的TRAEs发生率分别为86.2%（50/58）和67.5%（52/77），差异有统计学意义（*P*=0.012）。按不良事件类型分析，TACE组直接胆红素升高及谷丙转氨酶升高的发生率显著高于TACE+HAIC组（均*P*<0.05），其余常见不良事件发生率两组差异均无统计学意义（均*P*>0.05）。在≥3级TRAEs中，TACE组主要表现为



注：TACE. 肝动脉插管化疗栓塞术；HAIC. 肝动脉灌注化疗；IPTW. 逆概率加权法；*HR*. 风险比；95%*CI*. 95%置信区间。

图1　TACE组与TACE+HAIC组生存分析图　A. IPTW加权前总生存情况；B. IPTW加权前无进展生存情况；C. IPTW加权后总生存情况；D. IPTW加权后无进展生存情况



注：TACE. 肝动脉插管化疗栓塞术；HAIC. 肝动脉灌注化疗；*HR*. 风险比；95%*CI*. 95%置信区间。

图2　客观缓解生存分析图　A. 客观缓解病人总生存情况；B. 客观缓解病人无进展生存情况

表3　TACE组与TACE+HAIC组TRAEs发生情况比较[例(%)]

TRAEs	发生任意TRAEs			发生≥3级TRAEs		
	TACE组(58例)	TACE+HAIC组(77例)	*P*值	TACE组(58例)	TACE+HAIC组(77例)	*P*值
任意不良事件发生	50(86.2)	52(67.5)	0.012	16(27.6)	22(28.6)	0.900
白细胞计数降低	5(8.6)	9(11.7)	0.563	0(0)	3(3.9)	0.259
血小板计数降低	15(25.9)	15(19.5)	0.377	3(5.2)	5(6.5)	>0.999
中性粒细胞计数降低	3(5.2)	0(0)	0.077	0(0)	0(0)	-
低白蛋白血症	25(43.1)	28(36.4)	0.427	0(0)	1(1.3)	>0.999
总胆红素升高	13(22.4)	14(18.2)	0.543	5(8.6)	5(6.5)	0.745
直接胆红素升高	6(10.3)	0(0)	0.005	1(1.7)	0(0)	0.430
谷丙转氨酶升高	34(58.6)	31(40.3)	0.035	8(13.8)	10(13.0)	0.892
谷草转氨酶升高	32(55.2)	31(40.3)	0.086	6(10.3)	9(11.7)	0.806
γ-谷氨酰转移酶升高	10(17.2)	15(19.5)	0.740	0(0)	2(2.6)	0.506
碱性磷酸酶升高	11(19.0)	11(14.3)	0.466	0(0)	2(2.6)	0.506
胆碱酯酶降低	7(12.1)	5(6.5)	0.260	0(0)	0(0)	-
肌酸激酶同工酶升高	6(10.3)	4(5.2)	0.326	1(1.7)	0(0)	0.430
低钠血症	10(17.2)	10(13.0)	0.491	0(0)	1(1.3)	1.000
低钾血症	9(15.5)	5(6.5)	0.089	1(1.7)	0(0)	0.430
肌酐升高	3(5.2)	0(0)	0.077	0(0)	0(0)	-
尿蛋白	4(6.9)	4(5.2)	0.725	1(1.7)	1(1.3)	>0.999
发热	8(13.8)	10(13.0)	0.892	0(0)	0(0)	-
恶心	8(13.8)	10(13.0)	0.892	0(0)	0(0)	-
呕吐	2(3.4)	6(7.8)	0.466	1(1.7)	0(0)	0.430
高血压	5(8.6)	2(2.6)	0.139	3(5.2)	2(2.6)	0.651
腹痛	18(31.0)	18(23.4)	0.319	0(0)	0(0)	-
贫血	22(37.9)	22(28.6)	0.251	2(3.4)	4(5.2)	0.700

注：TACE. 肝动脉插管化疗栓塞术；HAIC. 肝动脉灌注化疗；TRAEs. 治疗相关不良事件。

谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、总胆红素升高、血小板计数降低及高血压；TACE+HAIC组主要表现为谷丙转氨酶升高、谷草转氨酶升高、总胆红素升高、血小板计数降低及贫血。两组≥3级TRAEs总发生率差异无统计学意义（*P*=0.900）。所有≥3级不良事件经对症处理后均可缓解，未见与治疗相关的5级不良事件。

讨　论

经肝动脉介入联合靶免治疗是中晚期HCC的主要治疗方案[18]。既往TACE或HAIC联合靶免治疗的安全性与有效性已得到广泛探索，然而TACE+HAIC联合靶免治疗的安全性和有效性证据仍然有限。本研究通过前瞻性、多中心研究队列，探讨了真实世界中TACE+HAIC联合卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼治疗uHCC病人的安全性与有效性。我们的研究结果显示，相较于TACE组，TACE+HAIC组具有更高的ORR；TACE+HAIC组的OS和PFS有改善趋势，但未达到统计学意义；亚组分析显示，在达到客观缓解病人中，TACE+HAIC组较TACE组具有更好的PFS。

目前TACE仍是中晚期HCC主要的局部治疗方式，但仍存在疗效有限的问题[19]。相关研究表明，单纯TACE的ORR介于30%～50%，对于肿瘤负荷大的病人疗效显著下降，TACE+HAIC可以显著改善此类病人的治疗效果[18,20-21]。Huang等[22]回顾性研究结果提示，TACE+HAIC联合程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）和TKI的ORR高于TACE联合PD-1和TKI（20.63%比13.34%），这与本研究的结果一致。我们的研究结果显示，TACE+HAIC联合卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼的ORR为44.2%，优于TACE联合卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼的ORR（31.0%）。笔者认为ORR的提高可能与以下因素有关：首先，TACE+HAIC具有一定的优势互补，尤其针对多血供或巨块型HCC，在TACE栓塞非主要供血动脉的基础上，联合HAIC持续灌注主要供血动脉，可使肿瘤获得更有效的控制[23-24]；其次，TACE通过栓塞诱导肿瘤细胞缺血坏死，释放新抗原可增强PD-1免疫阻断效应，而HAIC的持续灌注使肿瘤局部形成高浓度化疗环境，改善了难以通过TACE栓塞的静脉癌栓或卫星病灶问题[25-27]；最后，两者的联合反

应可共同促进肿瘤微环境的改变，产生免疫协同作用，增强免疫细胞的浸润，从而提高机体对肿瘤的免疫监视能力[28]。

OS和PFS仍然是肿瘤学研究的主要终点。在本研究中，相较于TACE组，TACE+HAIC组的OS和PFS有改善趋势，但未达到统计学意义，笔者认为应结合以下原因进行分析：首先，本研究队列的总体随访时间不足，中位随访时间仅为17.7个月，所观察到的死亡终点占比仅有22.2%（30/135）；此外，虽然本研究纳入了多中心的队列，但仍存在样本量不足的问题，以上因素均可能影响对预后的统计效能。但值得注意的是，本研究进一步的亚组分析发现针对达到客观缓解的病人，TACE+HAIC组PFS显著优于TACE组，这提示TACE+HAIC可能通过更高的肿瘤缓解深度，从而延缓肿瘤进展。

在安全性方面，本研究的结果显示两组间≥3级的TRAEs发生率差异无统计学意义，但在总体TRAEs的发生中，TACE+HAIC组显著低于TACE组（67.5%比86.2%，P=0.012）。虽然存在治疗方式的叠加，但观察到的TRAEs反而更少，这与既往认知不同，笔者认为可能与TACE+HAIC的药代动力学优化相关，在联合治疗过程中，通过HAIC持续低剂量的化疗药物灌注，减少单次TACE的栓塞剂量，从而降低了肝功能损伤及术后发热、疼痛等栓塞综合征的发生[29]。

本研究仍存在以下局限性：首先，本研究为真实世界观察性研究，尽管采用IPTW进行校正基线偏倚，但仍存在部分未纳入的基线因素导致潜在偏倚；其次，在疗效评估方面，本研究未采用改良RECIST标准进行疗效评估[30]，这与本研究中各中心数据整合的效率相关，笔者将在后续的随访中进一步完善；最后，本研究还在入组阶段，存在样本量有限和随访时间不足的局限性，因此TACE+HAIC联合卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼的长期预后仍需进一步研究探讨。

综上所述，本研究通过前瞻性真实世界研究证实，针对uHCC病人，TACE+HAIC联合卡瑞利珠单抗与甲磺酸阿帕替尼可显著提高肿瘤缓解深度，总体安全性良好，但其长期生存获益仍需进一步随访验证。此外，未来同样需要进一步的研究，探索相关的生物标志物指导该联合方案对获益人群的筛选。

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 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] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15): 1450-1462. DOI: 10.1056/nejmra1713263.

[3] Park JW, Chen MS, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study[J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2155-2166. DOI: 10.1111/liv.12818.

[4] Zhong JH, Peng NF, You XM, et al. Tumor stage and primary treatment of hepatocellular carcinoma at a large tertiary hospital in China: a real-world study[J]. Oncotarget, 2017, 8(11): 18296-18302. DOI: 10.18632/oncotarget.15433.

[5] Li XZ, Wang XB, Bai T, et al. Conversion surgery for initially unresectable hepatocellular carcinoma using lenvatinib combined with TACE plus PD-1 inhibitor: a real-world observational study[J]. Dig Liver Dis, 2024, 56(6): 1078-1086. DOI: 10.1016/j.dld.2023.11.027.

[6] 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.

[7] Ren ZG, Xu JM, Bai YX, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI_305) versus sorafenib in unresectable hepatocellularcarcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(7): 977-990. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7.

[8] Qin SK, Chan SL, Gu SZ, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): a randomised, open-label, international phase 3 study[J]. Lancet, 2023, 402(10408): 1133-1146. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00961-3.

[9] Jin ZC, Chen JJ, Zhu XL, et al. Immune checkpoint inhibitors and anti-vascular endothelial growth factor antibody/tyrosine kinase inhibitors with or without transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma (CHANCE2201): a target trial emulation study[J]. EClinicalMedicine, 2024, 72: 102622. DOI: 10.1016/j.eclinm.2024.102622.

[10] He MK, Li Q, Zou R, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) combined with camrelizumab and apatinib versus TACE alone in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma eligible for embolization: a multicenter, open-label, randomized, phase 2 study (CARES-005)[J]. Int J Cancer, 2024, 154(9): 1603-1614. DOI: 10.1002/ijc.34816.

[11] Lyu N, Wang X, Li JB, et al. Arterial chemotherapy of oxaliplatin plus fluorouracil versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: a biomolecular exploratory, randomized, phase Ⅲ trial (FOHAIC-1)[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(5): 468-480. DOI: 10.1200/JCO.21.01963.

[12] Chen B, Dai HT, Yang JY, et al. Transarterial chemoembolization followed by hepatic arterial infusion chemotherapy combined a tyrosine kinase inhibitor for treatment of large hepatocellular carcinoma[J]. Curr Cancer Drug

Targets, 2023, 23 (7): 564-571. DOI: 10.2174/1568009623666230215142941.
[13] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(4): 367-388. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220413-00193.
[14] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects[J]. JAMA, 2013, 310(20): 2191-2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
[15] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
[16] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE - version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
[17] Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies[J]. Multivariate Behav Res, 2011, 46(3): 399-424. DOI: 10.1080/00273171.2011.568786.
[18] Wang JB, Xu HQ, Wang Y, et al. Efficacy and safety of drug-eluting bead TACE in the treatment of primary or secondary liver cancer[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2023, 2023: 5492931. DOI: 10.1155/2023/5492931.
[19] Xu W, Zhu Z, Yu JX, et al. Symptoms experienced after transcatheter arterial chemoembolization in patients with primary liver cancer: a network analysis[J]. Asia Pac J Oncol Nurs, 2024, 11(3): 100361. DOI: 10.1016/j.apjon.2023.100361.
[20] DePietro DM, Li X, Shamimi-Noori SM. Chemoembolization beyond hepatocellular carcinoma: what tumors can we treat and when[J]. Semin Intervent Radiol, 2024, 41(1): 27-47. DOI: 10.1055/s-0043-1777716.
[21] Leung JH, Wang SY, Leung HWC, et al. Comparative efficacy and safety of multimodality treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: patient-level network meta-analysis[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1344798. DOI: 10.3389/fonc.2024.1344798.
[22] Huang ZJ, Wu ZY, Zhang LD, et al. The safety and efficacy of TACE combined with HAIC, PD-1 inhibitors, and tyrosine kinase inhibitors for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1298122. DOI: 10.3389/fonc.2024.1298122.
[23] He MK, Li QJ, Zou RH, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin vs sorafenib alone for hepatocellular carcinoma with portal vein invasion: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(7): 953-960. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.0250.
[24] Li QJ, He MK, Chen HW, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase Ⅲ trial[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(2): 150-160. DOI: 10.1200/JCO.21.00608.
[25] Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2017, 66(3): 545-551. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.10.029.
[26] Kudo M. Immune checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma: basics and ongoing clinical trials[J]. Oncology, 2017, 92(Suppl 1): 50-62. DOI: 10.1159/000451016.
[27] Yuan YC, He W, Yang ZW, et al. TACE-HAIC combined with targeted therapy and immunotherapy versus TACE alone for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombus: a propensity score matching study[J]. Int J Surg, 2023, 109(5): 1222-1230. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000256.
[28] Zhong BY, Fan WZ, Guan JJ, et al. Combination locoregional and systemic therapies in hepatocellular carcinoma[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2025, 10(4): 369-386. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00247-4.
[29] Ikeda M, Kudo M, Aikata H, et al. Transarterial chemoembolization with miriplatin vs. epirubicin for unresectable hepatocellular carcinoma: a phase Ⅲ randomized trial[J]. J Gastroenterol, 2018, 53(2): 281-290. DOI: 10.1007/s00535-017-1374-6.
[30] 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.

(收稿日期: 2025-08-18)

(上接第 356 页)

[19] Janjigian YY, Kawazoe A, Bai YX, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2023, 402(10418): 2197-2208. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02033-0.
[20] Antoniotti C, Rossini D, Pietrantonio F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab with or without atezolizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (AtezoTRIBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(7): 876-887. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00274-1.

(收稿日期: 2025-08-18)