· 综　　述 ·

以肝动脉灌注化疗为基础联合治疗中晚期肝细胞癌的研究现状及分析

潘採艳[1,2]，王先正[2]，许声江[2]，王正文[1,2]
1. 海南医科大学第一临床学院，海南 海口 570102；2. 海南省肿瘤医院（海南医科大学附属肿瘤医院）肝胆胰外科 海南省肝病与肝脏危重症临床医学研究中心，海南 海口 570312

［摘要］ 我国肝细胞癌（简称肝癌）病人确诊时大多为中晚期，治疗效果欠佳。伴随着靶向、免疫药物的更新换代以及介入技术的进步，肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy，HAIC）通过各种方案协同作用，显现出良好的治疗成果及安全性，但如何选择最优的联合方案，以实现对不同病人群体的最大治疗效益，仍然是一个挑战。此外，如何精确筛选HAIC治疗的目标人群，并科学且个性化地选择新辅助治疗？如何有效地实现肝癌病人的转化治疗，并准确掌握手术的最佳时机？这些问题同样是当前临床关注和研究的焦点。此文综述了近年来国内外关于以HAIC为基础、联合其他治疗方法治疗中晚期肝癌的研究现状，并分析当前存在的问题以及未来的发展方向。

［关键词］ 肝细胞癌；肝动脉灌注化疗；介入治疗；转化治疗
［中图分类号］R737.5　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.01.012

Current status and analysis of combined therapy based on the hepatic arterial infusion chemotherapy for middle-stage and advanced hepatocellular carcinoma

Pan Caiyan[1,2], *Wang Xianzheng*[2], *Xu Shengjiang*[2], *Wang Zhengwen*[1,2]
1. *The First Clinical College of Hainan Medical University*, *Hainan Haikou* 570102, *China*; 2. *Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery*, *Hainan Cancer Hospital*（*The Affiliated Cancer Hospital of Hainan Medical University*）; *Hainan Clinical Medical Research Center of Liver Disease and Liver Critical Illness* , *Hainan Haikou* 570312, *China*
Corresponding author: *Wang Zhengwen*, *Email*: *zhwwang_sc*@163.*com*

［**Abstract**］ Most patients with hepatocellular carcinoma（HCC）in China are diagnosed in the middle-stage and advanced stage, responding to a poor therapeutic outcome. With the progress in the targeted and immune drugs, and the advance made in interventional technology, hepatic arterial infusion chemotherapy（HAIC）through various scheme synergies show good treatment results and safety . However, how to choose the optimal combination scheme to achieve the maximum treatment benefit of different patient groups is still a challenge. In addition, how to accurately screen the target population of HAIC therapy and perform scientific and individualized neoadjuvant therapy is a research direction. How to effectively realize the transformation treatment of patients with HCC, and accurately grasp the best time of surgery are also important. These issues are the focus of current clinical concerns and research. This article aimed to review the research status of HAIC combined with other treatment methods for middle stage and advanced HCC at home and abroad in recent years, and analyzed the current problems and future development direction.

［**Key words**］ Hepatocellular carcinoma; Hepatic arterial infusion chemotherapy; Interventional therapy; Conversion therapy

基金项目：海南省自然科学基金项目（820RC776）；海南省卫生健康科技创新联合项目（WSJK2024MS162）
作者简介：潘採艳，硕士，主治医师，主要从事肝胆胰外科方面的研究，Email：574849660@qq.com
通信作者：王正文，Email：zhwwang_sc@163.com

肝细胞癌（简称肝癌）是危害人们健康的主要恶性肿瘤之一。2022年全球癌症流行病学数据库（GLOBOCAN）数据表明，全球新发肝癌86.6万例/年，而我国新增确诊肝癌的病人达到36.77万人，占据全球新确诊肝癌病例的42%[1]。目前肝癌为我国第5大常见恶性肿瘤，其死亡率在全国恶性肿瘤中居第2位[1]。与西方国家不同，我国的肝癌病人大多数伴有乙型肝炎病毒的感染以及由此导致的肝硬化背景，经历了由慢性肝病直至肝癌的多因素参与、多步骤协同的长期发展过程[2]。目前，外科手术是肝癌病人获得长期生存的重要手段[3]。然而在我国，有70%肝癌病人确诊时已为中晚期，错过了根治性手术切除的机会[2]。我国肝癌病人的中位生存时间（median survival time，MST）仅为9.0个月，5年总体生存率不足20%[4]。针对无法手术的肝癌病人，单一系统治疗或局部治疗效果不佳，客观缓解率较低，已逐渐呈现出“瓶颈效应”[5-9]。因此，为改善肝癌病人预后，如何延长中晚期肝癌病人生存期和提高手术转化率至关重要。近年来，以肝动脉灌注化疗（hepatic arterial infusion chemotherapy，HAIC）为核心的局部介入治疗方式，展现出较好的肿瘤治疗效果和手术转化率[10]。然而，在临床实施过程中，HAIC治疗仍存在一些具有争议性的问题，包括如何为肝癌病人恰当地实施HAIC？如何将HAIC与局部治疗和全身治疗有效结合？如何科学且个性化地选择新辅助治疗？如何实现肝癌病人的转化治疗，以期达到最佳的生存获益？如何准确把握手术时机，以确保转化治疗的最大效益等等。本文通过梳理近年来国内外以HAIC为基础、联合其他治疗方式治疗肝癌相关文献，并分析HAIC目前存在几点问题，旨在为肝癌治疗提供更多视角和思考，以期有助于提高肝癌的治疗效果。

一、HAIC的发展历程

HAIC这一概念由日本学者首次提出，并应用于结直肠癌肝转移病人的治疗，HAIC发展至今已有30余年的历史。我国专家在2013年通过EACH研究[11]，肯定FOLFOX4（奥沙利铂、亚叶酸钙及5-氟尿嘧啶）化疗方案在肝癌治疗中的优越性和安全性。中山大学肿瘤防治中心赵明团队首批报道FOLFOX- HAIC治疗局部晚期肝癌具有优势，显示出更好的治疗效果、较高的安全性且耐受性好[12]，近几年逐渐在全国范围内得到推广。随着时间的推移，HAIC在技术与药物结合方面逐步走向成熟，并不断取得新的突破，已成为中晚期肝癌病人治疗中的一个重要选择。

二、HAIC的原理、操作方法、化疗方案、不良反应

（一）HAIC的原理及操作方法

正常肝组织肝动脉血供约占1/4、门静脉血供约占3/4，而肝癌组织的血供90%来源于肝动脉，仅有10%来源于门静脉[13]。HAIC在肝癌供血的理论基础上，采用Seldinger穿刺法，即经股动脉或者桡动脉穿刺置管，将导管插入腹腔干和肠系膜上动脉进行动脉造影，超选择性地将导管置入肿瘤的主要供血动脉，或者分次置入不同的供血动脉，并经过导管肝动脉持续灌注化疗药[14]。

HAIC与传统的肝动脉化疗栓塞术（transcatheter arterial chemoembolization，TACE）治疗相比，既减少了化疗药物对正常肝脏组织的损伤，又增加了化疗药物在肝肿瘤局部的作用时间。与全身化疗比较，HAIC不但提升了肝肿瘤的局部化疗药物浓度，达到精准化疗，又能降低化疗药物在外周血管的分布，从而减少化疗药物引起的全身不良反应。

（二）HAIC的化疗方案及存在问题思考

HAIC的化疗药物种类繁多，经历10年大量临床试验研究，我国肝癌专家逐渐寻找出了最具有中国特色的治疗方案——FOLFOX化疗方案，该方案已成为我国主流方案。具体化疗方案为：奥沙利铂85 mg/m^{2}或130 mg/m^{2}肝动脉灌注维持2～3 h，亚叶酸钙400 mg/m^{2}或左亚叶酸钙200 mg/m^{2}动脉滴注1～2 h（或者经外周静脉滴注），5-氟尿嘧啶400 mg/m^{2}动脉灌注后再以2 400 mg/m^{2}持续动脉灌注23～46 h，每3周重复一次[12,15-16]。每21 d为1个治疗周期，建议2～3个周期后行影像学检查评估HAIC疗效。

问题及思考：（1）目前HAIC具体化疗方案尚无统一标准，有部分肝癌专家开始着手根据病人身体状况、肿瘤供血情况和肿瘤负荷等对化疗药物剂量以及灌注时间做出调整。调整后的治疗方式是否会影响HAIC疗效，还需深入探讨。为寻找适应不同肝癌病人的最佳给药方案，FOLFOX-HAIC无疑有巨大潜力，但仍需要更长时间的验证。（2）鉴于肝动脉灌注方案需长达1～2 d持续给药，且卧床时间长，导致很多病人不能耐受。为了提高病人的依从性，增强治疗舒适感，很多中心开始改良操作方法，从股动脉穿刺改为经桡动脉穿刺。尽管如此，仍难以克服多次插管、复杂的操作流程和病人高昂的治疗费用等挑战。亦有研究指出经皮下植入动脉化疗港，只需进行1次介入操作，但对于多条供血动脉肝癌病人来说，调整导管到最佳位置以实现精准化疗是困难的，且长时间的导管留置还可能增加导管堵塞的风险，因此不建议常规使用[17]。对于未来是否存在更为简单的介入手段，还需要进行更深入的研究和探讨。

（三）HAIC的不良反应及解决方案

HAIC通过超选择血管介入技术进行灌注化疗，其不良反应与常规TACE大致相同。但是HAIC治疗避免使用栓塞剂堵塞血管，不良反应主要与化疗药物及导管相关。

1. 化疗相关不良反应　（1）疼痛：主要是由于持续动脉灌注化疗药物所致肝动脉缺血痉挛，致使上腹疼痛。引起疼痛最主要的化疗药物为奥沙利铂，且与奥沙利铂配置后放置时间有关，放置时间过长会导致草酸盐沉积并刺激血管引发疼痛。Wu等[18]通过多元线性回归分析对376例HAIC治疗统计分析，结果显示不同的奥沙利铂生产厂家也是术后疼痛的潜在影响因素。此外，病人对于疼痛的感知程度与疼痛的出现也有一定关联。虽然这种疼痛均属于功能性疼痛，并不是器质性的损伤，但是在肝癌HAIC的治疗过程中，约43.9%的病人需要使用强阿片类的镇痛药物，1.6%的肝癌病人需要额外的吗啡进行镇痛[18]。这种剧烈疼痛多发生于HAIC联合TACE治疗的病人，因栓塞剂阻断肿瘤滋养血管，导致肿瘤组织迅速坏死，所在局部肝组织水肿导致肝被

膜紧张、压力增加。因此，针对上述不良反应部分专家建议先单纯行HIAC治疗，待肿瘤稳定后但影像学评估肿瘤仍有活性时可选择联合TACE手段进一步治疗。也有学者认为若术中造影发现肿瘤有多条滋养血管，血供异常丰富，可选择非主要供血动脉进行栓塞，再置管于主要供血动脉进行灌注化疗药。HAIC术后疼痛的治疗主要采用口服阿片类药物和肝动脉泵注利多卡因两种方法。(2)骨髓抑制、肝肾功能损害、消化道不良反应等。目前主要处理方案以升白细胞、升血小板、护肝、水化、止吐等对症治疗。对于达到严重3级或4级不良反应，下一周期治疗时可适当减少化疗药物剂量，必要时停止治疗，选择其他治疗方案。

2. 导管相关不良反应　包括导管脱落移位、导管堵塞、插管引起血管闭塞、狭窄、夹层、假性动脉瘤、皮下血肿或淤血等。随着介入操作技术改进及耗材优化，导管相关不良事件已逐渐降低，严谨规范操作可最大限度避免其发生。

三、HAIC与TACE联合治疗

TACE通过对肿瘤供血动脉进行选择性栓塞，精准有效地阻断肿瘤供血动脉，并且将化疗药物沉积于肿瘤组织，促使肿瘤细胞缺血坏死，起到了局部化疗作用。根据《中国肝细胞癌诊疗规范(2022版)》，TACE治疗贯穿于中国肝癌分期(CNLC)Ⅰb期至Ⅲb期。由此可见，TACE是中国肝癌病人的治疗基石，但TACE治疗后病人5年生存期不容乐观。其治疗中晚期肝癌病人中位总生存期(overall survival，OS)通常为16～26个月。然而，对于病灶长径≥5 cm的病人，其治疗效果有限，获益更少[19]。

对于肿瘤长径较大的肝癌病人，与TACE相比，HAIC在肿瘤反应、生存获益以及不良反应等多个方面展现出优势[20]。在HAIC的基础上，结合碘油传统TACE(conventional-TACE，cTACE)方案进行治疗，即采用cTACE-HAIC方案，治疗时先实施cTACE，但不进行完全的血管栓塞，随后进行持续的动脉灌注化疗。这种做法能够降低治疗期间肿瘤进展的风险，并提高手术转化率[21]。

对于不可切除肝癌，有研究结果显示HAIC联合经导管动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization，TAE)组与TACE组的中位无进展生存期(progression-free survival，PFS)分别为7.93个月和2.60个月(P=0.003)；对于巴塞罗那临床肝癌分期系统(BCLC)C期亚组的病人，HAIC＋TAE在PFS方面的获益更明显(P=0.002)；2组的客观缓解率(objective response rate，ORR)分别为37.14％和20.00％(P=0.112)，疾病控制率(disease control rate，DCR)分别为88.57％和60.00％(P=0.006)[22]。一项针对合并门静脉癌栓肝癌病人的回顾性研究分析表明，cTACE-HAIC组的OS为9.0个月，PFS为6.0个月，均显著长于cTACE组(OS：5.0个月，P=0.018；PFS：2.0个月，P=0.045)[23]。

对于HAIC联合载药微球TACE(drug-eluting beads TACE，D-TACE)与单纯使用D-TACE治疗大肝癌或巨大肝癌病人的疗效对比，研究结果显示ORR分别为71.0％和53.1％，D-TACE-HAIC组表现出更高的ORR(P=0.033)，更长的PFS(分别为9.3个月和6.3个月，P=0.005)，更好的中位OS(分别为19.0个月和14.0个月，P=0.008)[20]。

对于中晚期肝癌的治疗，如何实现TACE和HAIC的优化联合，使二者发挥珠联璧合的作用是目前治疗方式选择的关键。尽管HAIC与TACE均属介入治疗范畴，但是抛开肝癌的异质性外，还需关注不同资质的介入医生操作对HAIC和TACE疗效亦有一定影响，特别在血管超选择环节，希望能有经验丰富的介入科医生参与，以确保操作的规范性和标准化，避免因操作不当导致治疗结果偏倚。

四、HAIC联合系统用药

近年来研究表明，单纯靶向或免疫治疗的疗效有限，远远不能满足临床需求。基于HAIC的联合疗法相比于单纯使用HAIC的治疗方法，展现出更高的成功率，HAIC是局部给化疗药，靶向药物主要是抗血管生成，而程序性死亡受体1(programmed death-1，PD-1)单抗则是免疫治疗，三者联用时可发挥相互协同增效的作用。

目前多项研究已表明，相比单一HAIC治疗，HAIC适当联合靶向及免疫治疗的序贯治疗有更优的ORR及生存优势[24-25]。Xu等[26]研究报告特瑞普利单抗联合HAIC及仑伐替尼治疗晚期肝癌(53例)，与单用仑伐替尼治疗组(65例)比较，PFS明显改善(9.3个月比4.8个月)，并且OS延长(17.13个月比10.1个月)、DCR和ORR更有优势(86.8％比69.2％，47.2％比9.2％)，差异均有统计学意义(均P＜0.05)。当前多项研究显示，FOLFOX-HAIC与索拉非尼联合使用的治疗效果明显优于单独使用索拉非尼[15,27]。同样地，针对目前获批的一线晚期肝癌治疗方案，包括甲磺酸仑伐替尼、多纳非尼、卡瑞利珠单抗＋甲磺酸阿帕替尼(“双艾”方案)、阿替利珠单抗＋贝伐珠单抗(atezolizumab plus bevacizumab，T＋A)分别与HAIC的联合治疗也展现了不同的积极疗效(表1)[28-33]。

然而，目前HAIC治疗联合方案种类繁多，具体应该联合哪些药物以及药物之间如何调配尚无统一的标准。尽管HAIC联合系统治疗有诸多优势，但是相比单纯的靶向联合HAIC或HAIC联合免疫二联方案、三联方案并不是适用于所有肝癌病人，有的反而增加药物的不良反应。针对于肿瘤比较大、癌栓严重、合并肝外转移这种危险程度高的病人，三联方案是否更胜一筹？因此，FOLFOX-HAIC联合治疗方案的药物剂量以及与联合治疗相关的毒性等问题仍需深入探讨。此外，我中心与中山大学附属肿瘤防治中心在联用免疫治疗时选用肝动脉灌注形式，其疗效是否优于静脉滴注尚未明确，目前相关研究数据尚未公布。

五、HAIC与放疗结合的时机选择

对于合并门静脉癌栓的肝癌病人，HAIC联合放疗可以改善疗效。已有的研究结果显示：HAIC联合放疗的手术转化率为13.5％～26.5％，病人总体生存时间明显延长[34-35]。一项回顾性研究结果显示：BCLC分期C期病人采用放疗联合HAIC的方法，手术切除转化率为10.7％(68/637)，肝移植手术转化率为2.5％(16/637)，手术与非手术的病人的中

表 1　肝动脉灌注化疗（HAIC）联合系统治疗的临床研究

研究作者	年份	入组病人及例数	治疗方案	主要研究结果
He 等[15]	2019	合并门脉侵犯的 HCC（125 例比 122 例）	HAIC＋索拉非尼组/索拉非尼组	mOS（13.37 个月比 7.13 个月）
Xu 等[26]	2021	不可切除 HCC（53 例比 65 例）	特瑞普利单抗＋HAIC＋仑伐替尼组/仑伐替尼组	PFS（9.3 个月比 4.8 个月），OS（17.13 个月比 10.1 个月）、DCR（86.8％比 69.2％），ORR（47.2％比 9.2％）（RECIST 1.1）
Zheng 等[28]	2022	Vp3～4 级的 HCC（32 例比 32 例）	索拉非尼联合 HAIC 组/索拉非尼组	mOS（16.3 个月比 6.5 个月）；PFS（9.0 个月比 2.5 个月）
Xin 等[29]	2022	晚期 HCC（52 例）	T＋A 联合 HAIC（FOLFOX）	ORR 分别为 67.3％（mRECIST）和 44.2％（RECIST 1.1）；PFS 为 10.6 个月
Zhang 等[30]	2023	BCLC 分期 C 期的 HCC（35 例）	卡瑞利珠单抗＋阿帕替尼＋HAIC	ORR 为 77.1％（RECIST 1.1），PFS 为 10.38 个月，DCR 为 97.1％
Tan 等[31]	2023	BCLC B 期或 C 期 HCC（18 例）	FOLFOX4-HAIC＋替雷利珠单抗＋仑伐替尼	ORR 为 94.4％，CR 为 61.1％，CRR 为 38.9％，DCR 为 94.4％（17/18）（mRECIST）
Hong 等[32]	2023	BCLC C 期不适合根治性切除 HCC（22 例）	HAIC＋多纳非尼＋PD-1	转化率为 52.6％（10/19），25％（1/4）达到 pCR，ORR 为 84.2％（mRECIST）
Dong 等[33]	2023	潜在可切除 HCC 病人（64 例）	HAIC＋仑伐替尼＋PD-1	ORR 为 56.3％，DCR 为 85.9％（RECIST1.1）

注：HCC. 肝细胞癌；Vp3～4 级. 肝门静脉癌栓 3/4 级；BCLC. 巴塞罗那临床肝癌分期系统；T＋A. 阿替利珠单抗＋贝伐珠单抗；PD-1. 程序性死亡受体 1；mOS. 中位总生存期；PFS. 无进展生存期；OS. 总生存期；DCR. 疾病控制率；ORR. 客观缓解率；CRR. 完全缓解率；RECIST1. 1. 实体瘤疗效评价标准 1. 1；mRECIST. 改良实体瘤疗效评价标准；pCR. 完全病理缓解；RECIST. 实体瘤疗效评价标准。

位生存期分别为 103. 8 个月和 11. 4 个月（$P<0.001$），放疗剂量＞72 Gy 组的病人转化率更高[36]。

有学者认为 HAIC 治疗后当影像学评估肝内主要病灶已经得到有效控制，可针对门静脉癌栓或肝外寡转移灶（如肺转移、淋巴结、骨转移等病灶）单独进行放射治疗。

问题及思考：尽管局部病灶通过放疗得到控制，但是病人远期疗效如何且后期如何选择药物以达到延长病人生存期的问题仍需深入探讨。此外，对于合并门静脉癌栓的肝癌病人，选择何种放疗技术才能使病人达到最佳治疗效果仍需大量多中心对照研究试验来加以肯定。

六、HAIC 转化治疗效果以及手术时机选择

外科手术是肝癌治愈的有效手段，然而我国肝癌手术切除率不足 30％。因此，对不可切除肝癌病人的转化治疗至关重要。近几年研究表明，HAIC 在肝癌转化治疗地位逐渐提升（表 2）[15,27,31,33,37-38]。另外，相比于传统的 TACE 联合治疗，HAIC 避免了因栓塞导致的癌周组织炎症反应，从而导致癌周组织粘连的风险，大大提升了手术安全性，是一种较为理想的转化治疗方法。

在转化治疗成功后，关于手术时机的选择和手术方案的规划，目前尚无统一意见。肝癌领域的专家们对此持有不同见解：（1）“及时行动”派认为，一旦转化治疗成功，应迅速进行手术切除。他们认为转化治疗仅能缩小肿瘤，无法达到彻底治愈，剩余的缺氧癌细胞可能会复发。此外，多次化疗可能导致肝萎缩，减少剩余肝脏的体积，而一些病人在治疗中可能因严重副作用而无法耐受手术，错失手术机会。还有病人可能因耐药性而使肿瘤进展，失去手术机会。因此，准确把握转化治疗的时机，以降低转化治疗失败的风险，显得至关重要。（2）“持久战术”派则主张，在病人接受 HAIC 治疗期间，应继续执行原治疗方案，并每 2 周期进行一次增强磁共振成像（MRI）评估。如果影像学评估显示肿瘤没有缩小甚至有增长趋势，那么可以考虑外科手术切除。尽管手术切除是肝癌治疗的终极目标，但并非所有转化成功的病人均能从手术中长期获益。部分病人可能通过转化治疗达到完全缓解（complete response，CR），甚至病理完全缓解（pathological complete response，pCR），但是否能通过手术实现长期获益，还需要进一步研究。因此，转化后通过多学科团队讨论，选择合适的治疗手段，以实现病人最大获益，显得尤为重要。（3）“彻底根除”派则提出，当肿瘤缩小到一定程度时，如果病人拒绝手术或肿瘤位置特殊无法进行根治性手术，可以考虑局部消融或介入栓塞等局部治疗方法，以期完全根除肿瘤，实现无瘤生存。然而，转化治疗后采取局部根治手术与根治性手术切除的远期效果，仍需更多Ⅲ期临床研究数据来验证。

七、HAIC 对肝癌术后辅助治疗效果

肝癌病人术后 5 年复发率高达 70％[39]，5 年生存率达 70％～80％，有 64％ 病人肝内复发，14％ 病人发生肝外转移。术后复发包括早期复发和晚期复发，通常认为术后 2 年内的复发属于早期复发，2 年及之后的复发为晚期复发[40-41]。

截至今日对于肝癌术后辅助治疗方式仍无公认方式。肝癌病人手术后高复发原因主要集中在肝脏内残存的肿瘤卫星病变和微血管癌栓的侵入。《肝动脉灌注化疗治疗肝细胞癌中国专家共识（2021 版）》中指出对于合并微血管侵犯的肝癌病人，术后 1～2 个月内行 HAIC 治疗有助于减少术后复发风险和延长生存时间[14]。另外在施行肝动脉血管造影时还有助于寻找增强 CT、MRI 难以发现的残存的微小活性病灶，做到了早发现、早治疗的优势。近期一项多中心、前瞻性Ⅲ期临床研究结果显示，针对合并微血管侵犯的肝癌病人，术后采用辅助性 FOLFOX-HAIC 治疗相比于常规术后随访，能够显著延长无病生存期（20. 3 个月比 10. 0 个月，$P=0.001$）[42]。但是经过术后辅助治疗病人的远期疗效如何，目前尚无定论，仍需大量数据证明。

表2　HAIC联合系统治疗在转化治疗中的证据

研究作者	发表年份	治疗方案	例数	主要研究结果
He等[27]	2018	HAIC＋索拉非尼	35	转化后手术切除率14.3%，ORR为40%（RECIST 1.1）、62.8%（mRECIST）
He等[15]	2019	HAIC＋索拉非尼	125	转化后手术切除率12.8%，ORR为75.2%（RECIST 1.1）、76%（mRECIST）
Zhang等[37]	2021	HAIC＋TKI＋PD-1抗体（其中1例使用索拉非尼，7例使用阿帕替尼，17例使用仑伐替尼）	25	转化后手术切除率56.0%，7例（28.0%）达到pCR；ORR为96%、CR率为48.0%，PR率为48.0%，SD率为4.0%（mRECIST）
He等[38]	2021	仑伐替尼＋特瑞普利单抗＋HAIC	71	转化后手术切除率12.7%，ORR为59.2%（RECIST 1.1）、67.6%（mRECIST）；14.1%和21.1%达到所有病变完全缓解和肝内靶病变完全缓解（mRECIST）
Tan等[31]	2023	FOLFOX4-HAIC＋替雷利珠单抗＋仑伐替尼	18	转化率61.1%（11例），57.1%（4/7）达到pCR，38.9%（7/18）达到CRR；ORR为94.4%（mRECIST）
Dong等[33]	2023	HAIC＋仑伐替尼＋PD-1	64	转化率31.25%（20例），23.4%（15例）接受了手术；ORR为56.3%，DCR为85.9%（RECIST 1.1）

注：HAIC. 肝动脉灌注化疗；TKI. 酪氨酸激酶抑制剂；PD-1. 程序性死亡受体1；FOLFOX4. 奥沙利铂、亚叶酸钙及5-氟尿嘧啶；ORR. 客观缓解率；RECIST 1.1. 实体瘤疗效评价标准1.1；mRECIST. 改良实体瘤疗效评价标准；pCR. 完全病理缓解；CR. 完全缓解；PR. 部分缓解；SD. 疾病稳定；RECIST. 实体瘤疗效评价标准；DCR. 疾病控制率。

八、HAIC对不同时期肝癌的治疗效果

HAIC作为一种替代姑息化学治疗，主要适用于局部晚期不可切除肝癌病人。根据最新发表的《原发性肝癌诊疗指南（2024版）》，HAIC推荐对于晚期不能接受外科手术治疗的肝癌病人，尤其是合并有门静脉癌栓病人（证据等级3，推荐C）。

《肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识（2023版）》中明确指出，对于能够实现R0切除且存在高危复发风险的病人，建议在临床试验中接受新辅助治疗；而对于没有高危复发风险的病人，则不推荐进行新辅助治疗（Ⅲ级推荐）[43]。HAIC在肝癌新辅助治疗领域也逐渐崭露头角，并且研究结果令人鼓舞。中山大学附属肿瘤医院郭荣平团队一项前瞻性随机对照Ⅲ期临床研究的最新成果显示：在超米兰标准的BCLC分期A/B期及C期病人中开展术前新辅助FOLFOX-HAIC治疗与直接手术对比，术前新辅助HAIC组病人的无病生存期和OS均明显优于直接手术组[44]。另外一项回顾性研究[45]结果表明：接受新辅助HAIC治疗的103例Child-Pugh分级A级晚期肝癌病人的MST为（14.0±1.7）个月。早期（3个周期HAIC）肿瘤应答率和疾病控制率Child-Pugh分级A级分别为36.3%和81.4%，晚期（6个周期HAIC）分别为26.4%和47.2%，肝切除术后的1、3、5年无复发生存率分别为58.3%、36.5%和24.3%。在多变量分析中，肝切除术被确定为与总体生存相关的唯一独立预后因素（P=0.002）。以上研究为HAIC在肝癌新辅助治疗中的应用提供了新的临床证据。

问题及思考：目前对于早期原发性肝癌应用HAIC的研究相对较少，尚无循证学依据支持。HAIC用于早中期肝癌能否改善局部肿瘤微环境，防止远处转移及改善病人预后仍待深入研究。HAIC是一种极具潜力的新辅助治疗手段，其确切疗效还需要更大规模的临床研究验证。

九、HAIC的前景与展望

在肝癌治疗的未来前景中，HAIC展现出巨大的潜力，未来的研究将更加精细化和标准化。HAIC在肝癌中晚期病人中近期疗效确切，但其长期生存获益还需要长期随访和大规模的临床研究验证。根据肝癌的生物学行为及分子亚型等分辨出合适的HAIC治疗人群，及早确定可反应指标并利用预测手段甄别HAIC潜在应答者，是目前HAIC治疗的核心。此外，通过深入研究HAIC治疗的抗肿瘤效应和机制，有效提高HAIC疗法的抗肿瘤功效将是未来的重点研究方向。

HAIC虽道阻且长，但未来可期。我们深信，随着未来更加精细和合理的前瞻性、多中心、随机对照试验的设计和实施，HAIC在肝癌治疗方面将会迎来新的曙光。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.

[2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肝癌多学科综合治疗专家共识[J]. 肝癌电子杂志, 2020, 7(4): 2-8. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7815.2020.04.002.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南（2024年版）[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(7): 581-630. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240611-00290.

[4] Wang CY, Li SM. Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: a single center 14 years experience from China[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(4): e14070. DOI: 10.1097/MD.0000000000014070.

[5] Vogel A, Martinelli E, ESMO Guidelines Committee Electronic address: clinicalguidelines@esmo org, et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol, 2021, 32(6): 801-805. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.014.

[6] Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: JSH consensus statements

and recommendations 2021 update[J]. Liver Cancer, 2021, 10(3): 181-223. DOI: 10.1159/000514174.

[7] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases[J]. Hepatology, 2018, 68(2): 723-750. DOI: 10.1002/hep.29913.

[8] Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2018, 69(1): 182-236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.

[9] Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6. DOI: 10.1038/s41572-020-00240-3.

[10] 赵东旭,张磊,姜小庆,等. HAIC是老技术还是新方法:理性看待肝动脉灌注化疗[J]. 介入放射学杂志, 2022, 31(1): 2-8. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2022.01.001.

[11] Qin SK, Bai YX, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(28): 3501-3508. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.5643.

[12] Lyu N, Lin YE, Kong YN, et al. FOXAI: a phase Ⅱ trial evaluating the efficacy and safety of hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2018, 67(2): 395-396. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314138.

[13] Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver [J]. Am J Pathol, 1954, 30(5): 969-977.

[14] 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.

[15] 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.

[16] Lai C. SSO 2020 virtual meeting[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1263. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30522-2.

[17] Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(6): 424-432. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30078-5.

[18] Wu ZQ, Guo WB, Chen S, et al. Determinants of pain in advanced HCC patients recieving hepatic artery infusion chemotherapy[J]. Invest New Drugs, 2021, 39(2): 394-399. DOI: 10.1007/s10637-020-01009-x.

[19] Sidaway P. FOLFOX-HAIC active in large HCC[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(1): 5. DOI: 10.1038/s41571-021-00577-y.

[20] Huang JJ, Huang WS, Zhan MX, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization combined with FOLFOX-based hepatic arterial infusion chemotherapy for large or huge hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2021, 8: 1445-1458. DOI: 10.2147/JHC.S339379.

[21] 陈敏山,元云飞,郭荣平,等. 肝动脉灌注化疗在肝癌转化治疗中的应用:中山大学肿瘤防治中心的经验总结[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 70-76. DOI: 10.12037/YXQY.2021.03-11.

[22] Guo WB, Gao J, Zhuang WQ, et al. Efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy combined with transarterial embolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a propensity score-matching cohort study[J]. JGH Open, 2020, 4(3): 477-483. DOI: 10.1002/jgh3.12285.

[23] Liu BJ, Gao S, Zhu X, et al. Combination therapy of chemoembolization and hepatic arterial infusion chemotherapy in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis compared with chemoembolization alone: a propensity score-matched analysis[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6670367. DOI: 10.1155/2021/6670367.

[24] Ouyang GQ, Pan GD, Xu HL, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Gastroenterol, 2020, 54(8): 675-681. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001384.

[25] Ahn YE, Suh SJ, Yim HJ, et al. Comparison of sorafenib versus hepatic arterial infusion chemotherapy-based treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis[J]. Gut Liver, 2021, 15(2): 284-294. DOI: 10.5009/gnl19367.

[26] Xu YJ, Lai ZC, He MK, et al. Toripalimab combined with hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 15330338211063848. DOI: 10.1177/15330338211063848.

[27] He MK, Zou RH, Li QJ, et al. Phase Ⅱ study of sorafenib combined with concurrent hepatic arterial infusion of oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for unresectable hepatocellular carcinoma with major portal vein thrombosis[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018, 41(5): 734-743. DOI: 10.1007/s00270-017-1874-z.

[28] Zheng KL, Zhu X, Fu SJ, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib for hepatocellular carcinoma with major portal vein tumor thrombosis: a randomized trial[J]. Radiology, 2022, 303(2): 455-464. DOI: 10.1148/radiol.211545.

[29] Xin YJ, Cao F, Yang HC, et al. Efficacy and safety of atezolizumab plus bevacizumab combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma [J]. Front Immunol, 2022, 13: 929141. DOI: 10.3389/fimmu.2022.929141.

[30] Zhang TQ, Geng ZJ, Zuo MX, et al. Camrelizumab (a PD-1 inhibitor) plus apatinib (an VEGFR-2 inhibitor) and hepatic artery infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma in Barcelona clinic liver cancer stage C (TRIPLET): a phase Ⅱ study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 413. DOI: 10.1038/s41392-023-01663-6.

[31] Tan K, He XJ, Zhang H, et al. Efficacy and safety of tislelizumab combined with lenvatinib and FOLFOX4-HAIC in conversion therapy of middle-advanced stage hepatocellular carcinoma (HCC): a real-world retrospective study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): e16137. DOI: 10.1200/jco.2023.

41. 16_suppl. e16137.
[32] Hong ZX, Lei GL, Song B, et al. Donafenib, anti-PD-1 antibodies, plus hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) as conversion therapy in patients with initially unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): a prospective, single-arm, phase 2 study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): e16140. DOI: 10. 1200/jco. 2023. 41. 16_suppl. e16140.
[33] Dong W, Zhang SY, Huo ZN, et al. Lenvatinib in combination with PD-1 inhibitor and hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) for patients with potentially resectable hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): e16160. DOI: 10. 1200/jco. 2023. 41. 16_suppl. e16160.
[34] Gu YK. Hepatic artery infusion chemotherapy combined with apatinib and toripalimab in advanced hepatocellular carcinoma: real-world data from a single center[R/OL]. (2020-05-01)[2021-07-02]. https://meetinglibrary. asco. org/record/186421/abstract.
[35] Li BK, Qiu JL, Zheng Y, et al. Conversion to resectability using transarterial chemoembolization combined with hepatic arterial infusion chemotherapy for initially unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Open, 2021, 2(2): e057. DOI: 10. 1097/AS9. 0000000000000057.
[36] Byun HK, Kim HJ, Im YR, et al. Dose escalation by intensity modulated radiotherapy in liver-directed concurrent chemoradiotherapy for locally advanced BCLC stage C hepatocellular carcinoma[J]. Radiother Oncol, 2019, 133: 1-8. DOI: 10. 1016/j. radonc. 2018. 12. 025.
[37] Zhang T, Zhang JL, Zhang XH, et al. Triple combination therapy comprising angiogenesis inhibitors, anti-PD-1 antibodies, and hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(15_suppl): e16124. DOI: 10. 1200/jco. 2021. 39. 15_suppl. e16124.
[38] He MK, Liang RB, Zhao Y, et al. Lenvatinib, toripalimab, plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus lenvatinib alone for advanced hepatocellular carcinoma[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211002720. DOI: 10. 1177/17588359211002720.
[39] Yoh T, Seo S, Taura K, et al. Surgery for recurrent hepatocellular carcinoma: achieving long-term survival[J]. Ann Surg, 2021, 273(4): 792-799. DOI: 10. 1097/SLA. 0000000000003358.
[40] Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications[J]. Ann Surg, 2006, 243(2): 229-235. DOI: 10. 1097/01. sla. 0000197706. 21803. a1.
[41] Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2009, 51(5): 890-897. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2009. 07. 009.
[42] Li SH, Mei J, Cheng Y, et al. Postoperative adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: a multicenter, phase Ⅲ, randomized study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(10): 1898-1908. DOI: 10. 1200/JCO. 22. 01142.
[43] 中国医疗保健国际交流促进会肝脏肿瘤学分会, 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 中国医师协会肝癌专业委员会, 等. 肝细胞癌新辅助及转化治疗中国专家共识(2023 版)[J/OL]. 肝癌电子杂志, 2023, 10(4): 1-14. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-7815. 2023. 04. 002.
[44] Wei W, Li SH, Zhao RC, et al. Neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy with FOLFOX could improve outcomes of resectable BCLC stage A/B hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria: a multi-center, phase 3, randomized, controlled clinical trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 4023. DOI: 10. 1200/jco. 2023. 41. 16_suppl. 4023.
[45] Lee BH, Lee DS, Cho CW, et al. Role and limitation of neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy in advanced hepatocelluar carcinoma patients with Child-Pugh class A[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 143. DOI: 10. 1186/s12957-019-1685-6.

(收稿日期: 2024-08-26)

(上接第 42 页)

[38] 申乐, 黄宇光. 术后疼痛管理的发展与变革[J]. 中国科学(生命科学), 2021, 51(8): 957-962. DOI: 10. 1360/SSV-2021-0122.
[39] 陈佳佳, 童莺歌, 黎晓艳, 等. 我国三级甲等医院护士疼痛护理实践现状及影响因素[J]. 护理研究, 2017, 31(33): 4193-4198. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6493. 2017. 33. 006.
[40] Xuan CL, Yan W, Wang D, et al. Efficacy of preemptive analgesia treatments for the management of postoperative pain: a network meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2022, 129(6): 946-958. DOI: 10. 1016/j. bja. 2022. 08. 038.
[41] Zaccagnino MP, Bader AM, Sang CN, et al. The perioperative surgical home: anew role for the acute pain service[J]. Anesth Analg, 2017, 125(4): 1394-1402. DOI: 10. 1213/ANE. 0000000000002165.

(收稿日期: 2024-05-07)