

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.18.039

## DEB-TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌的临床疗效 及对肿瘤标志物和 T 淋巴细胞亚群的影响\*

杨晶<sup>1</sup> 张庆桥<sup>1</sup> 魏宁<sup>1</sup> 崔艳峰<sup>1</sup> 许伟<sup>1</sup> 徐浩<sup>1Δ</sup> 魏莲子<sup>2</sup>

(1 徐州医科大学附属医院介入放射科 江苏 徐州 221006; 2 徐州医科大学附属医院介入肿瘤科 江苏 徐州 221006)

**摘要 目的:**探讨载药微球-肝动脉化疗栓塞术(DEB-TACE)联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌的临床疗效及对肿瘤标志物和 T 淋巴细胞亚群的影响。**方法:**采用随机数字表法,将徐州医科大学附属医院于 2019 年 7 月-2020 年 7 月期间收治的 80 例中晚期肝癌患者分为对照组(DEB-TACE 治疗, n=40)和研究组(对照组的基础上接受经肝动脉灌注卡瑞利珠单抗治疗, n=40)。对比两组疗效、血清肿瘤标志物、T 淋巴细胞亚群指标的变化情况和总生存期(OS)、无进展生存期(PFS),并观察两组不良反发生情况。**结果:**研究组的客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)均高于对照组( $P<0.05$ )。两组治疗 1 个月后 CD8<sup>+</sup> 下降,且研究组低于对照组同期( $P<0.05$ ), CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高,且研究组高于对照组同期( $P<0.05$ )。两组治疗 1 个月后甲胎蛋白(AFP)、异常凝血酶原(PIVKA-II)下降,且研究组低于对照组同期( $P<0.05$ )。研究组的 OS(中位 OS 为 13.3 个月, 2 年生存率 30.00%)、PFS(中位 OS 为 8.2 个月, 2 年生存率 17.50%),均长于对照组( $P<0.05$ )。两组不良反应发生率对比无差异( $P>0.05$ )。**结论:**DEB-TACE 联合经肝动脉灌注卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌,可改善免疫功能,降低血清肿瘤标志物水平,安全有效。

**关键词:**载药微球-肝动脉化疗栓塞术;卡瑞利珠单抗;中晚期肝癌;疗效;肿瘤标志物;T 淋巴细胞亚群;动脉灌注

**中图分类号:**R735.7;R730.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)18-3596-05

## Clinical Efficacy of DEB-TACE Combined with Carrelizumab in the Treatment of Advanced Liver Cancer and Its Influence on Tumor Markers and T Lymphocyte Subsets\*

YANG Jing<sup>1</sup>, ZHANG Qing-qiao<sup>1</sup>, WEI Ning<sup>1</sup>, CUI Yan-feng<sup>1</sup>, XU Wei<sup>1</sup>, XU Hao<sup>1Δ</sup>, WEI Lian-zhi<sup>2</sup>

(1 Department of Interventional Radiography, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China;

2 Department of Interventional Oncology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, 221006, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the clinical efficacy of drug-eluting beads-transarterial chemoembolization (DEB-TACE) combined with carrelizumab in the treatment of advanced liver cancer and its effect on tumor markers and T lymphocyte subsets. **Methods:** Using a random number table method, 80 patients with advanced liver cancer who were admitted to the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from July 2019 to July 2020 were divided into control group (DEB-TACE treatment, n=40) and study group (on the basis of the control group, receiving transcatheter arterial infusion of carbalizumab, n=40). The efficacy, changes of serum tumor markers and T lymphocyte subsets, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were compared in the two groups, and adverse reactions were observed in the two groups. **Results:** The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the study group were higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). 1 month after treatment, CD8<sup>+</sup> decreased in the two groups, and the study group was lower than the control group in the same period ( $P<0.05$ ); CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> increased, and the study group was higher than the control group in the same period ( $P<0.05$ ). Alpha-fetoprotein (AFP) and abnormal prothrombin (PIVKA-II) decreased in the two groups at 1 month after treatment, and the study group was lower than the control group in the same period ( $P<0.05$ ). The OS (median OS was 13.3 months, 2-year survival rate 30.00%) and PFS (median OS was 8.2 months, 2-year survival rate 17.50%) in the study group were both longer than those in the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions in the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** DEB-TACE combined with transcatheter arterial infusion of carbalizumab in the treatment of advanced liver cancer can improve immune function and reduce the level of serum tumor markers, which is safe and effective.

**Key words:** Drug-eluting beads-transarterial chemoembolization; Carrelizumab; Advanced liver cancer; Efficacy; Tumor markers; T lymphocyte subsets; Arterial infusion

**Chinese Library Classification(CLC):** R735.7; R730.5 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2023)18-3596-05

\* 基金项目:江苏省医学会科研专项基金项目(2021028)

作者简介:杨晶(1988-),男,硕士,主治医师,从事肿瘤学放射介入方向的研究, E-mail: xiwangnuli\_8@163.com

Δ 通讯作者:徐浩(1963-),男,硕士,主任医师,从事肿瘤学放射介入方向的研究, E-mail: xuhao585@126.com

(收稿日期:2023-03-03 接受日期:2023-03-26)

## 前言

原发性肝癌是世界范围内常见的恶性肿瘤之一,死亡率居全球第三位<sup>[1]</sup>。近年来,我国肝癌的发病率呈逐步上升趋势<sup>[2]</sup>。肝癌的危险因素包括肝硬化、黄曲霉毒素中毒、病毒性肝炎等,因起病隐匿,绝大多数肝癌患者确诊时已进展到中晚期阶段,手术治疗效果不理想<sup>[3]</sup>。载药微球-肝动脉化疗栓塞术(DEB-TACE)是中晚期肝癌患者的常用治疗方式之一,通过发挥栓塞、细胞毒作用起到促使肿瘤坏死的目的<sup>[4]</sup>。但反复行栓塞治疗会损伤肝功能,导致治疗效果欠佳。因此有必要寻找针对中晚期肝癌的有效治疗方式。卡瑞利珠单抗为人源化抗程序性死亡受体 1(PD-1)单克隆抗体,已获批作为二线单药用于治疗中晚期肝癌<sup>[5]</sup>。本研究探讨 DEB-TACE 联合经肝动脉灌注卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌的临床疗效及对肿瘤标志物和 T 淋巴细胞亚群的影响,旨在为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取徐州医科大学附属医院于 2019 年 7 月-2020 年 7 月期间收治的中晚期肝癌患者 80 例,纳入标准:(1)符合《原发性肝癌的临床诊断与分期标准》<sup>[6]</sup>有关中晚期肝癌的相关诊断标准,经实验室检查确诊,术前肝功能 Child-Pugh 分级 A 级、B 级;(2)年龄 $\geq 18$  岁;(3)中晚期肝癌一线治疗失败,至少有两个以上的可评价病灶;(4)卡氏功能状态(KPS)评分 70 分以上;(5)患者或其家属知情本次研究;(6)巴塞罗那临床肝癌(BCLC)分期为 B 期或 C 期者;(7)临床资料完整。排除标准:(1)早期肝癌和终末期肝癌,Child-Pugh 分级为 C 级者;(2)继发性肝癌;(3)肝内胆管癌和混合型肝细胞癌-胆管癌;存在自身免疫性或炎性肠病;(4)合并其他恶性肿瘤者;(5)有严重的凝血功能障碍者;(6)预计生存时间 $< 3$  月;(7)对本研究用药存在禁忌症者;(8)合并精神病史。采用随机数字表法将 80 例患者分为对照组(DEB-TACE 治疗,  $n=40$ )和研究组(对照组的基础上接受经肝动脉灌注卡瑞利珠单抗治疗,  $n=40$ )。对照组年龄 42~69 岁,平均(54.61 $\pm$ 4.38)岁;男 24 例,女 16 例,KPS 评分范围:71~85 分,平均(78.62 $\pm$ 3.81)分;BCLC 分期:B 期 23 例,C 期 17 例;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 16 例,B 级 24 例;肝转移 14 例。研究组年龄 40~70 岁,平均(54.92 $\pm$ 3.91)岁;男 22 例,女 18 例,KPS 评分范围:72~87 分,平均(78.49 $\pm$ 4.56)分;BCLC 分期:B 期 20 例,C 期 20 例;肝功能 Child-Pugh 分级:A 级 18 例,B 级 22 例;肝转移 16 例。两组一般资料对比无差异( $P>0.05$ )。本研究经徐州医科大学附属医院医学伦理委员批准进行。

### 1.2 方法

患者术前常规进行血常规、甲胎蛋白(AFP)等肿瘤标志物、肝、肾功能、凝血功能和心电图检查,并根据腹部电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)确定肿瘤病灶情况。对照组接受 DEB-TACE 治疗,具体操作如下:患者仰卧于数字减影血管造影(DSA)检查台上,常规消毒铺巾麻醉,采用 GE INNOVA 3100 型 DSA 机作为引导设备。改良 Seidinger 法穿刺右桡动脉(或右股动脉),置入鞘后使用 4F 单弯导管(或 4FRH 导管)至腹腔干造影,明确肿瘤供血血管后,经导管同轴

插入 3F 微导管超选入肿瘤供血血管,根据肿瘤大小、血供及染色情况,注入 100~300  $\mu\text{m}$  或 300~500  $\mu\text{m}$  的 CalliSpheres 可载药微球 [加载 60~80 mg 注射用盐酸表柔比星(国药准字 H20143165,规格:10 mg,北京协和药厂有限公司)]以 1 mL/min 的速度缓慢注入混有对比剂的微球混悬液,待对比剂流速缓慢时可停止栓塞。研究组患者在对照组的基础上采用 DEB-TACE 联合经肝动脉灌注卡瑞利珠单抗(国药准字 S20190027,规格:200 mg/瓶,苏州盛迪亚生物医药有限公司)200 mg 动脉泵入治疗,每 4 周一次(DEB-TACE 与给药时间差 5~7 天),至肿瘤进展。

### 1.3 疗效判定标准

客观缓解率(ORR)=CR 率+PR 率;疾病控制率(DCR)=CR 率+PR 率+SD 率。完全缓解(CR):肿瘤病灶消失,且持续 1 个月以上。部分缓解(PR):所有可测量肿瘤病灶长径综合缩小 $\geq 30\%$ ,且持续 1 个月以上。疾病进展(PD):所有可测量肿瘤病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或者出现新病灶。疾病稳定(SD):介于 PR 和 PD 之间<sup>[7]</sup>。

### 1.4 观察指标

(1)治疗前、治疗 1 个月后备取患者清晨空腹静脉血 8 mL,分为 2 管,其中 1 管血液样本经 BriCyte E6 流式细胞仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产)检测外周血 T 淋巴细胞亚群水平:CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>,计算 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值。另 1 管血液样本于室温下(23 $^{\circ}\text{C}$ )静置半小时后,进行离心处理,离心半径为 10 cm,离心转速为 2900 r/min,离心 13 min,取得上清液后保存待检测。采用酶联免疫吸附法检测血清肿瘤标志物 [AFP、异常凝血酶原(PIVKA-II)]水平。PIVKA-II 试剂盒购自上海抚生实业有限公司,AFP 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,操作参照试剂盒说明书进行。(2)患者出院后开始随访,两组患者均随访 2 年,随访方式为回院复查和电话回访,记录患者总生存期(OS)、无进展生存期(PFS)。PFS 定义为开始 DEB-TACE 治疗至 PD 或任何原因引起的死亡或未次随访的时间间隔。OS 定义为开始 DEB-TACE 治疗至任何原因引起的死亡或未次随访的时间间隔。随访截止为随访到期或患者死亡。(3)观察两组不良反应发生情况,包括胃肠不适,疲惫,发热,皮疹等。

### 1.5 统计学方法

使用 SPSS25.0 进行统计分析,计数资料(疗效、不良反应发生率等)采用%表示,符合正态分布且方差齐性的计量资料(T 淋巴细胞亚群、血清肿瘤标志物等)采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,分别使用卡方检验和 t 检验,检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 疗效对比

与对照组比较,研究组 ORR、DCR 均较高( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 T 淋巴细胞亚群指标对比

治疗前两组 T 淋巴细胞亚群指标比较无差异( $P>0.05$ )。两组治疗 1 个月后 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高,且研究组高于对照组同期( $P<0.05$ )。两组治疗 1 个月后 CD8<sup>+</sup> 下降,且研究组低于对照组同期( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 疗效对比【例(%)】

Table 1 Comparison of efficacy[n(%)]

Groups	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
Control group(n=40)	0(0.00)	17(42.50)	6(15.00)	17(42.50)	17(42.50)	23(57.50)
Study group(n=40)	0(0.00)	27(67.50)	7(17.50)	6(15.00)	27(67.50)	34(85.00)
$\chi^2$					5.051	7.384
<i>P</i>					0.025	0.007

表 2 T 淋巴细胞亚群指标对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of T lymphocyte subsets indicators( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
	Before treatment	1 month after treatment	Before treatment	1 month after treatment	Before treatment	1 month after treatment	Before treatment	1 month after treatment
Control group(n=40)	32.73±5.64	37.75±4.98*	28.71±4.82	32.66±5.72*	28.67±0.92	24.79±0.78*	1.00±0.17	1.32±0.24*
Study group(n=40)	32.14±6.58	41.16±3.54*	28.32±3.67	37.58±6.64*	28.34±0.81	22.76±0.63*	1.00±0.19	1.65±0.33*
<i>t</i>	0.431	-3.530	0.407	-3.551	1.703	12.805	0.000	-5.115
<i>P</i>	0.668	0.001	0.685	0.001	0.093	0.000	1.000	0.000

Note: Compared with before treatment in the group, \**P*<0.05.

### 2.3 血清肿瘤标志物对比

两组治疗前 AFP、PIVKA-II 组间比较无差异(*P*>0.05)。

组治疗 1 个月后 AFP、PIVKA-II 下降,且研究组低于对照组同期(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 血清肿瘤标志物对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of serum tumor markers( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	AFP(ng/mL)		PIVKA-II(mAU/mL)	
	Before treatment	1 month after treatment	Before treatment	1 month after treatment
Control group(n=40)	489.11±31.03	225.82±22.64*	1356.42±121.75	782.31±65.38*
Study group(n=40)	488.36±30.92	189.16±24.13*	1345.76±122.28	537.24±54.96*
<i>t</i>	0.108	7.007	0.391	18.147
<i>P</i>	0.914	0.000	0.697	0.000

Note: Compared with before treatment in the group, \**P*<0.05.

### 2.4 两组 OS、PFS 对比

研究组的 OS(中位 OS 为 13.3 个月,2 年生存率 30.00%)、

(*P*<0.05)。其生存资料经 Logrank 检验, 差异有统计学意义

PFS(中位 OS 为 8.2 个月,2 年生存率 17.50%),均长于对照组

(*P*<0.05)。见表 4 和图 1。

表 4 两组 OS、PFS 对比

Table 4 Comparison of OS and PFS in the two groups

Indexes	Groups	N	2-year survival	Median(months)	Logrank $\chi^2$	<i>P</i>
OS	Control group	40	6(12.50%)	8.5	6.529	0.011
	Study group	40	12(30.00%)	13.3		
PFS	Control group	40	0(0.00%)	6.0	9.199	0.002
	Study group	40	7(17.50%)	8.2		

### 2.5 不良反应发生率对比

两组不良反应发生率比较无差异(*P*>0.05)。见表 5。

TACE 是中晚期肝癌患者的首选治疗方式,传统的 TACE 以碘化油载体与化疗药配成混合乳剂对肿瘤供血血栓进行栓塞,加强药物细胞毒性作用,但因化疗药与载体碘油混合乳剂

## 3 讨论

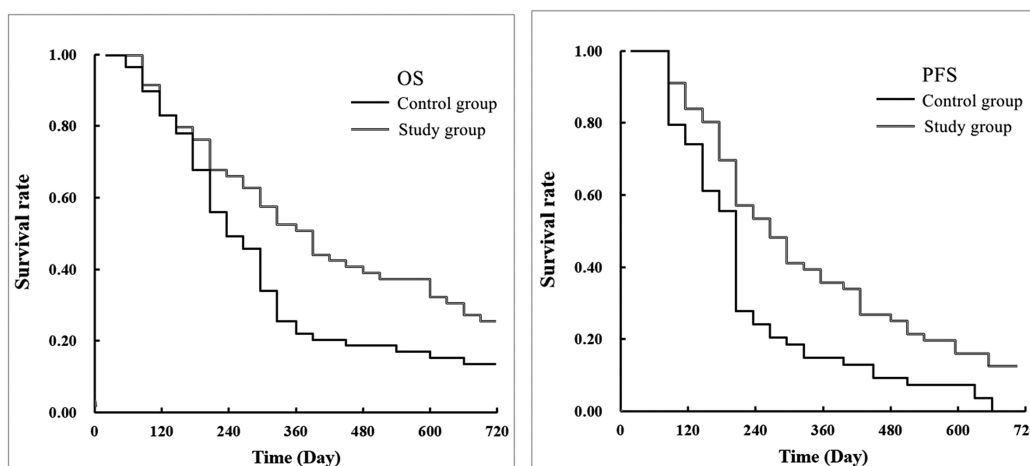


图 1 两组 OS、PFS 对比

Fig.1 Comparison of OS and PFS in the two groups

表 5 不良反应发生率对比【例(%)】

Table 5 Comparison of adverse reaction rates[n(%)]

Groups	Gastrointestinal discomfort	Weary	Fever	Rash	Total incidence rate
Control group(n=40)	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)	2(5.00)	9(22.50)
Study group(n=40)	3(7.50)	3(7.50)	3(7.50)	2(5.00)	11(27.50)
$\chi^2$					0.267
P					0.606

稳定性较差,化疗药物易分离并扩散到外周循环系统中,可能增加患者不良反应的发生风险<sup>[8-10]</sup>。DEB-TACE 作为近年来新型的栓塞手段,可在更彻底地栓塞肿瘤供血动脉的同时还能携带蒽环类药物在病灶内缓慢释放,较传统的 TACE 具有减毒、增效的优点,广泛应用于临床<sup>[11-13]</sup>。相关临床研究结果显示<sup>[14]</sup>,对于不能行手术切除的中晚期肝癌患者,DEB-TACE 的治疗效果优于传统的 TACE 治疗。尽管 DEB-TACE 治疗效果不错,但仍旧存在部分局限性,主要原因是经 DEB-TACE 治疗后,肿瘤组织的缺血、缺氧状态会刺激血管内皮生长因子的分泌与释放,从而导致肿瘤组织新生血管的生成<sup>[15,16]</sup>。已有研究证实包括 DEB-TACE 在内的局部区域治疗可释放丰富的肿瘤抗原,并与免疫检查点抑制剂具有潜在的协同效应<sup>[17]</sup>,因此,我们考虑在 DEB-TACE 治疗的基础上辅助其他药物进行联合治疗。卡瑞利珠单抗是国内获准发售的 PD-1 癌症免疫疗法治疗药物,被准许用于治疗最少经过二线系统放疗的发作或不易治经典型性霍奇金淋巴瘤,同时卡瑞利珠单抗还对治疗肝癌、食管癌等多种癌症表现出显著的疗效<sup>[18]</sup>。

本次研究结果显示,研究组的 ORR 和 DCR 明显高于对照组,OS 和 PFS 明显长于对照组,提示 DEB-TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌患者,具有较好的临床应用价值。中晚期肝癌的病情发展常伴有肿瘤标志物表达水平异常,AFP 是一种糖蛋白,其水平升高与肝癌病情严重程度呈正相关<sup>[19]</sup>。PIVKA-II 是血液凝固因子的第 II 因子体,在肝细胞癌中出现特异性上升<sup>[20,21]</sup>。本文研究结果显示,DEB-TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌患者,可有效降低 AFP、PIVKA-II 水平。卡

瑞利珠单抗是我国自主研发的抗 PD-1 人源化单克隆抗体,能选择性与 PD-1 受体结合,从而阻断 PD-1 通路介导的免疫反应,发挥良好的抗肿瘤作用,进而降低 AFP、PIVKA-II 等肿瘤标志物水平<sup>[22]</sup>。相关研究表明<sup>[23]</sup>,免疫系统失调是肝细胞癌疾病进展的标志。本次研究结果显示,DEB-TACE 联合动脉灌注卡瑞利珠单抗治疗可有效调节中晚期肝癌患者的 T 淋巴细胞亚群水平,促进机体免疫系统恢复。正常情况下,机体的免疫检查点会识别、清除基因突变细胞,如果免疫检查点功能异常,会影响机体免疫力<sup>[24]</sup>。而 PD-1 与免疫检查点的关键作用机制相关,卡瑞利珠单抗通过抑制 PD-1 受体及配体 PD-L1/PD-L2 结合,诱导 T 淋巴细胞活化,阻断相关信号通路,使机体免疫系统重建,促进肿瘤细胞死亡<sup>[25,26]</sup>。有研究表明<sup>[27]</sup>,卡瑞利珠单抗能通过增强抗肿瘤的免疫反应提高化疗的敏感性。此外,本研究发现,两组不良反应发生情况比较无差异,提示 DEB-TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗不会增加不良反应发生率,安全性较好。

综上所述,DEB-TACE 联合经动脉灌注卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌,可提高 ORR 和 DCR,降低血清肿瘤标志物水平,改善 T 淋巴细胞亚群,延长 OS 和 PFS,有效控制病情进展。

参 考 文 献(References)

[1] 屈中玉. 我院原发性肝癌流行病学病因分析 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(2): 122-123  
 [2] 肖开银, 彭民浩. 原发性肝癌流行病学研究进展 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2000, 7(4): 272-274  
 [3] Orcutt ST, Anaya DA. Liver Resection and Surgical Strategies for Management of Primary Liver Cancer [J]. Cancer Control, 2018, 25 (1): 1073274817744621

- [4] Szemtko M, Golubinska-Szemtko E, Sienko J, et al. Complications Following Irinotecan-Loaded Microsphere Chemoembolization of Colorectal Metastatic Liver Lesions Associated with Hepatic-Artery Branch Temporary Stasis[J]. *Curr Oncol*, 2021, 28(3): 2296-2307
- [5] Zhang X, Qian H, Qu X, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab/carrelizumab, alone or in combination with chemotherapy in treatment of patients with non-small cell lung cancer: A protocol for evidence-based systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(29): e26672
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. *中华肝脏病杂志*, 2001, 9(6): 324
- [7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 -RECIST [J]. *循证医学*, 2004, 4(2): 85-90, 111
- [8] Khan I, Vasudevan V, Nallagatla S, et al. Acute lung injury following transcatheter hepatic arterial chemoembolization of doxorubicin-loaded LC beads in a patient with hepatocellular carcinoma [J]. *Lung India*, 2012, 29(2): 169-172
- [9] Chen M, Xu X, Shu G, et al. Multifunctional Microspheres Dual-Loaded with Doxorubicin and Sodium Bicarbonate Nanoparticles to Introduce Synergistic Trimodal Interventional Therapy[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(4): 3476-3489
- [10] 龙利, 石荣书, 胡天刚, 等. TACE 术联合胸腺肽  $\alpha 1$  治疗原发性肝癌并发门静脉癌栓的疗效及对免疫功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(5): 923-926
- [11] Gupta S, Wright KC, Ensor J, et al. Hepatic arterial embolization with doxorubicin-loaded superabsorbent polymer microspheres in a rabbit liver tumor model[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(5): 1021-1030
- [12] Lee KH, Liapi EA, Cornell C, et al. Doxorubicin-loaded QuadraSphere microspheres: plasma pharmacokinetics and intratumoral drug concentration in an animal model of liver cancer[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(3): 576-582
- [13] Verret V, Namur J, Ghegediban SH, et al. Toxicity of doxorubicin on pig liver after chemoembolization with doxorubicin-loaded microspheres: a pilot DNA- microarrays and histology study [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(1): 204-212
- [14] Park W, Cho S, Ji J, et al. Development and Validation of Sorafenib-eluting Microspheres to Enhance Therapeutic Efficacy of Transcatheter Arterial Chemoembolization in a Rat Model of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Radiol Imaging Cancer*, 2021, 3(1): e200006
- [15] 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
- [16] Xu J, Shen J, Gu S, et al. Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (RESCUE): A Nonrandomized, Open-label, Phase II Trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(4): 1003-1011
- [17] Liu L, Zhang X, Zhou L, et al. Carrelizumab combined with anlotinib in the treatment of extensive-stage small cell lung cancer: A case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(35): e27138
- [18] 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 (ESCOR): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 832-842
- [19] 任珊, 李伟, 潘智玲, 等. 老年丙肝相关肝癌组织中 GS、GPC3 蛋白和血清 AFP 联合检测的临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(9): 1620-1624
- [20] 邱亮, 丁兢, 赵晓飞. 血清 AFP、PIVKA-II、GGT 及 GGT/ALT 检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(3): 270-273
- [21] 程书平, 李明, 谭诗云. 血清 AFP、PIVKA-II、GGT、GGT/ALT 检测对早期原发性肝癌的诊断价值[J]. *山东医药*, 2021, 26(1): 61-65
- [22] 邓宜南, 汪国营, 王建丰, 等. 卡瑞利珠单抗挽救性治疗移植肝组织 PD-L1 阴性肝外复发性肝癌 [J]. *中华器官移植杂志*, 2022, 43(5): 276-280
- [23] 张伟明, 臧超然, 覃岭, 等. 原发性肝癌患者血浆中可溶性免疫检查点水平及其在肝癌预后中的意义[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2022, 42(7): 549-555
- [24] 施国明, 黄晓勇, 任正刚, 等. 肝癌免疫检查点抑制剂相关不良反应管理中国专家共识 (2021 版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2021, 20(12): 1241-1258
- [25] 刘金, 曹刚, 张根山, 等. 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗 D-TACE 后进展的中晚期肝癌的初步疗效及安全性分析[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(29): 2304-2309
- [26] 徐金发, 宋文灿, 郑中显, 等. 国产细胞程序性死亡受体 1 抑制剂卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗中晚期原发性肝癌的疗效研究[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(26): 3258-3262
- [27] 杨秋雨, 魏宁, 徐浩, 等. TACE 联合卡瑞利珠单抗治疗中晚期肝癌短期疗效及疗效相关性分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(7): 1212-1219

(上接第 3571 页)

- [19] 郭贵州, 宋文龙, 甘桃梅, 等. 基于 MMP-9/TIMP-1 失衡研究补益宗气方干预慢性阻塞性肺疾病大鼠气道重塑的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(11): 4678-4680
- [20] Uysal P, Uzun H. Relationship Between Circulating Serpina3g, Matrix Metalloproteinase-9, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and -2 with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(2): 62
- [21] 尹志洋. 肺力咳胶囊联合羧甲司坦治疗慢性阻塞性肺疾病肺气肿表型研究[J]. *天津药学*, 2022, 34(2): 32-35
- [21] 李曼, 张露蓉, 金顺琪, 等. 白花蛇舌草抗炎机制的网络药理学分析及实验研究[J]. *世界中医药*, 2022, 17(18): 2535-2540
- [22] 郭慧芳. 肺力咳联合乙酰半胱氨酸片对 CB 咳嗽患儿的疗效观察 [J]. *西南国防医药*, 2019, 29(1): 57-59