Modern Practical Medicine, January 2025, Vol. 37, No. 1

·临床研究·

不同PD-1抑制剂联合仑伐替尼治疗原发性肝癌的效果对比

高过，华永飞，王高卿

【摘要】目的　比较不同PD-1抑制剂（卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗及信迪利单抗）联合仑伐替尼治疗原发性肝癌（HCC）的效果。方法　收集2018年3月至2022年10月宁波市医疗中心李惠利医院收治的HCC患者180例，按治疗方式不同分为卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼治疗组（A组）、替雷利珠单抗联合仑伐替尼治疗组（B组）及信迪利单抗联合仑伐替尼治疗组（C组），各60例。比较3组疗效、治疗前后肿瘤大小及血清指标，并进行生存曲线和安全性分析。结果　3组客观缓解率及疾病控制率差异均无统计学意义（均$P > 0.05$）。与治疗前比较，3组治疗后肿瘤长径、面积及体积均降低（均$P < 0.05$）；治疗2个月后，B组异常凝血酶原水平较治疗前降低（$P < 0.05$）。3组生存率、无疾病进展生存率及不良事件总发生率差异均无统计学意义（均$P > 0.05$）。结论　卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗及信迪利单抗联合仑伐替尼治疗均有较好的抗肿瘤效果，有助于改善HCC患者生存结局，降低肿瘤标志物水平，且安全性良好。

【关键词】肝肿瘤；癌；卡瑞利珠单抗；替雷利珠单抗；信迪利单抗；仑伐替尼
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.01.005
【中图分类号】R735.7　【文献标志码】A　【文章编号】1671-0800(2025)01-0018-04

原发性肝癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是临床常见恶性肿瘤，患者病死率较高[1-2]。HCC具有起病隐匿、复发率高等特点，由于早期诊断困难，多数患者确诊时病情已进展至中晚期[3]。目前中晚期HCC多采用分子靶向药物治疗，仑伐替尼是一线治疗的靶向药物，能够抑制血管内皮生长因子的形成，影响肿瘤细胞的繁殖，但发现部分患者预后不理想，因此考虑联合其他治疗方法[4-6]。近年来，PD-1抑制剂联合靶向治疗为中晚期HCC患者提供了新的治疗方式，是临床新的研究热点[7-8]。基于此，本研究通过比较卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗联合仑伐替尼治疗HCC的治疗效果，来探讨不同PD-1抑制剂联合仑伐替尼的临床应用价值，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　收集2018年3月至2022年10月宁波市医疗中心李惠利医院收治的HCC患者180例，纳入标准：（1）符合HCC诊断标准[9]，（2）年龄30～80岁，（3）研究前或研究期间未接受其他靶向药物治疗。排除标准：（1）对本次研究药物过敏者；（2）合并其他恶性肿瘤者；（3）有肝脏既往手术史者；（4）免疫功能障碍者；（5）消化道出血或凝血功能障碍者；（6）肝、肾等重要脏器功能不全者；（7）精神障碍，治疗依从性较差者；（8）临床资料不齐者；（9）妊娠期、哺乳期妇女。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准，免除/豁免知情同意。

按治疗方式不同分为卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼治疗组（A组）、替雷利珠单抗联合仑伐替尼治疗组（B组）及信迪利单抗联合仑伐替尼治疗组（C组），各60例。3组一般资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表1。

1.2　方法　所有患者予口服仑伐替尼（Eisai Co., Ltd，国药准字HJ20200044，规格：4 mg/粒），8 mg/次，1次/d。A组予卡瑞利珠单抗（苏州盛迪亚生物医药有限公司，国药准字S20190027，规格：200 mg/瓶）治疗，B组予替雷利珠单抗（广州百济神州生物制药有限公司，国药准字S20190045，规格：100 mg（10 ml）/瓶）治疗，C组予信迪利单抗（信达生物制药有限公司，国药准字S20180016，规格：100 mg/瓶）治疗，均200 mg/次，于每个周期第1天给药1次，每3周为1

作者单位：315010 宁波，宁波市医疗中心李惠利医院
通信作者：王高卿，Email：ykwgq@163.com

表 1　3 组一般资料比较

指标	A 组（n=60）	B 组（n=60）	C 组（n=60）	$F(H)[\chi^2]$值	P 值
性别（男/女，例）	56/4	54/6		[1.48]	＞0.05
年龄（岁）	55.7±10.5	57.8±9.6	58.2±9.1	1.09	＞0.05
合并症 [例（%）]					
慢性乙型肝炎	52（86.67）	55（91.67）	48（80.00）	[3.43]	＞0.05
门脉高压症	4（6.67）	6（10.00）	1（1.67）	[3.72]	＞0.05
肝性脑病	0	2（3.33）	0	[2.67]	＞0.05
腹腔积液	7（11.67）	11（18.33）	5（8.33）	[2.79]	＞0.05
高血压病	13（21.67）	6（10.00）	8（13.33）	[3.39]	＞0.05
糖尿病	7（11.67）	2（3.33）	4（6.67）	[2.96]	＞0.05
心房颤动	0	0	0	—	—
肿瘤原发部位（左叶/右叶/多发，例）	8/34/18	6/42/12	8/40/12	[2.97]	＞0.05
肿瘤长径（mm）	87.70（56.73，112.15）	79.70（56.60，100.43）	85.55（63.08，126.83）	（0.60）	＞0.05
肿瘤面积（cm^2）	50.53（19.00，91.53）	42.67（23.80，84.01）	53.49（27.19，117.30）	（0.81）	＞0.05
肿瘤体积（cm^3）	175.60（65.77，459.18）	180.52（72.38，460.59）	152.97（68.05，542.54）	（1.38）	＞0.05

个治疗周期。3 组均治疗 3 个月。

1.3　观察指标　（1）疗效。完全缓解（CR）：肿瘤消失且时间超过 1 个月；部分缓解（PR）：肿瘤病灶长径总和缩小≥30%且时间超过 1 个月；疾病进展（PD）：肿瘤病灶长径总和增加≥20%或出现新病灶；疾病稳定（SD）介于 PR 和 PD 之间[10-11]。客观缓解率（ORR）=（CR+PR）/ 总例数×100%，疾病控制率（DCR）=（CR+PR+SD）/总例数×100%。（2）治疗前后肿瘤大小。比较 3 组治疗前及治疗 2 个月后肿瘤大小，包括肿瘤长径、肿瘤面积及肿瘤体积。（3）治疗前后血清指标。比较 3 组治疗前、治疗 1 个月、治疗 2 个月后血清指标，包括血清甲胎蛋白（AFP）及异常凝血酶原（PIVKA-Ⅱ）水平。采用化学发光法检测 AFP 水平，化学发光免疫层析法检测 PIVKA-Ⅱ水平。（4）生存曲线。比较治疗后 3 组患者生存期（OS）、无疾病进展（PFS）生存曲线，随访时间截止到 2024 年 5 月 31 日。OS 指从治疗开始到末次随访或死亡的时间，PFS 指从治疗开始到肿瘤进展或随访丢失或死亡的时间[3]。（5）不良事件。比较治疗期间 3 组患者甲状腺功能减退、免疫性肺炎及肝功能异常等不良事件的发生情况。

1.4　统计方法　数据使用 SPSS 26.0 软件分析，计数资料采用例（%）表示，采用χ^2 检验，正态分布计量资料采用均数±标准差表示，多组间比较采用 F 检验，组内比较采用 t 检验；不符合正态分布的计量资料以 M（P_{25}，P_{75}）表示，多组间比较采用 Kruscal Wallis H 检验，多重比较采用 Bonferroni 法，组内比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 Kaplan-Meier 法估计生存率并绘制生存曲线，生存率比较采用 log-rank 检验。P ＜ 0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　疗效比较　经治疗，3 组 ORR 及 DCR 差异均无统计学意义（均 P ＞ 0.05），见表 2。

2.2　肿瘤大小比较　3 组治疗前、治疗 2 个月后肿瘤长径、面积及体积差异均无统计学意义（均 P ＞ 0.05）；与治疗前比较，3 组治疗 2 个月后肿瘤长径、面积及体积均降低（Z≥2.44，均 P ＜ 0.05），见表 3。

2.3　血清指标比较　3 组治疗前、治疗 1 个月、治疗 2 个月 AFP、PIVKA-Ⅱ水平差异均无统计学意义（均 P ＞ 0.05）；A 组治疗 2 个月后、B 组与 C 组治疗 1 及 2 个月后 AFP 水平较治疗前降低，A 组与 C 组治疗 2 个月后 AFP 水平较治疗 1 个月后降低（均 P ＜ 0.05）；A 组治疗 1 个月后 PIVKA-Ⅱ水平较治疗前升高，3 组治疗 2 个月后 PIVKA-Ⅱ水平较治疗 1 个月后降低（均 P ＜ 0.05），见表 4。

2.4　生存曲线　3 组 OS 及 PFS 情况差异均无统计学意义（χ^2=5.41、0.13，均 P ＞ 0.05），见图 1 ～ 2。

2.5　不良事件　A 组发生甲状腺功能减退 4 例，免

表 2　3 组疗效比较

组别	例数	CR（例）	PR（例）	PD（例）	SD（例）	ORR（%）	DCR（%）
A 组	60	1	20	25	14	35.00	76.67
B 组	60	0	23	21	16	38.33	73.33
C 组	60	2	22	20	16	40.00	73.33
χ^2 值						0.33	0.23
P 值						＞0.05	＞0.05

Modern Practical Medicine, January 2025, Vol. 37, No. 1

表 3　3 组治疗前后肿瘤大小比较

组别	例数	肿瘤长径（mm）		肿瘤面积（cm^2）		肿瘤体积（cm^3）	
		治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后	治疗前	治疗 2 个月后
A 组	60	87.70（56.73，112.15）	68.85（47.50，85.70）	50.53（19.00，91.53）	31.26（11.47，48.70）	175.60（65.77，459.18）	117.74（40.25，235.17）
B 组	60	79.70（56.60，100.43）	64.15（50.98，82.05）	42.67（23.80，84.01）	26.86（14.35，39.08）	180.52（72.38，460.59）	96.64（39.40，197.40）
C 组	60	85.55（63.08，126.83）	75.10（50.30，101.10）	53.49（27.19，117.30）	31.68（19.08，72.70）	152.97（68.05，542.54）	106.48（31.37，228.85）
H 值		3.70	2.75	2.78	3.47	0.16	0.38
P 值		＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05

表 4　3 组治疗前后血清指标比较

组别	例数	AFP（ng/ml）		
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 2 个月
A 组	60	11 148.05（521.40，27 447.80）	20 817.45（516.75，45 465.50）	1 916.40（101.02，4 755.85）
B 组	60	20 623.00（403.25，48 205.75）	7 540.10（116.50，20 159.05）	5 238.35（63.83，14 361.33）
C 组	60	19 634.35（184.03，45 853.13）	12 849.95（127.20，32 832.45）	2 346.15（68.03，13 830.30）
H 值		1.63	4.31	4.49
P 值		＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05
组别	例数	PIVKA-Ⅱ（mAU/ml）		
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 2 个月
A 组	60	6 135.45（729.20，12 969.35）	6 751.85（1 392.50，20 128.55）	5 671.00（558.00，9 488.90）
B 组	60	9 046.30（2 303.90，16 894.85）	12 860.95（2 609.00，31 776.75）	6 102.20（931.25，16 234.05）
C 组	60	12 811.25（2 939.75，25 976.80）	9 903.10（1 494.50，31 816.05）	7 889.75（485.00，21 587.53）
H 值		5.31	2.35	1.88
P 值		＞ 0.05	＞ 0.05	＞ 0.05

注：AFP 为甲胎蛋白，PIVKA-Ⅱ为异常凝血酶原

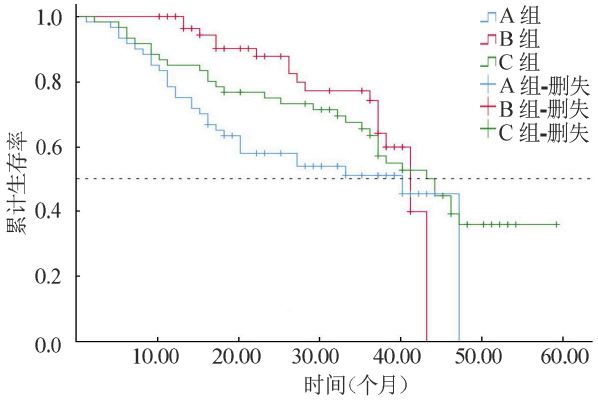


图 1　3 组患者 OS 生存曲线

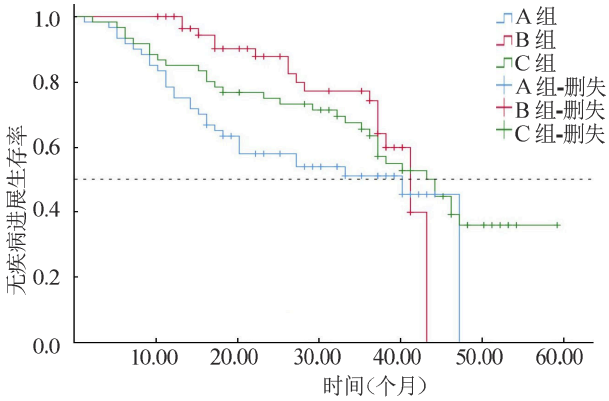


图 2　3 组 PFS 生存曲线

疫性肺炎 2 例，过敏性休克 2 例，肝功能异常 2 例，不良事件总发生率 16.67%（10/60）；B 组发生甲状腺功能减退 2 例，免疫性肺炎 2 例，过敏性休克 2 例，不良事件总发生率 10.00%（6/60）；C 组发生甲状腺功能减退 4 例，肝功能异常 2 例，不良事件总发生率 10.00%（6/60）；3 组不良事件总发生率差异无统计学意义（χ^2=1.65，P ＞ 0.05）。

3　讨论

研究表明，抗血管生成联合免疫治疗可提高 PD-1/PD-1 抑制剂抗肿瘤的敏感度，发挥协同抗肿瘤效果，进一步提高疗效[12-13]。本研究结果显示，卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗联合仑伐替尼治疗 HCC 疗效及生存率均尚可，肿瘤面积、体积治疗后均降低，说明 3 组均有较好的抗肿瘤效果，可改善患者生存结局。卡瑞利珠单抗可选择性与 PD-1 受体结合，以阻断 PD-1 通路介导的免疫反应，增强机体免疫功能，发挥抗肿瘤效果，进而降低 AFP、PIVKA-Ⅱ肿瘤标志物水平[14-15]。替雷利珠单抗对 PD-1

或程序性死亡配体 1 信号通路有抑制作用，能够改善肿瘤微环境，增强机体抗肿瘤活性，降低血清肿瘤标志物水平，抑制癌细胞[16]。信迪利单抗主要通过调节机体自身免疫系统，激活免疫杀伤 T 细胞活性，从而抑制肿瘤生长[4]。仑伐替尼可抑制成纤维细胞生长因子受体活性，降低 PD-1 水平及 T 细胞活性，从而提高 PD-1 抑制剂效果[17]。因此，卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗及信迪利单抗联合仑伐替尼治疗抗肿瘤效果良好，有助于改善 HCC 患者生存结局，降低肿瘤标志物水平。

AFP 是中晚期 HCC 重要标志物，其水平变化与 HCC 病情进展密切相关。PIVKA-II 主要由经肝脏完成合成与释放，其参与肝脏肿瘤生长，在肝细胞癌中水平上升，且 PIVKA-II 检测在肝癌诊断应用中较 AFP 更具优势[18-19]。本研究结果显示，与治疗前比较，替雷利珠单抗联合治疗患者 PIVKA-II 水平降低趋势较显著。是因为替雷利珠单抗能促进 T 细胞活性，加快细胞增殖，改善患者血管生成及细胞免疫功能，其联合仑伐替尼治疗有良好的抗肿瘤活性，PIVKA-II 对肝癌具有高特异性，水平变化较显著[20]。此外，卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗联合治疗 HCC 安全性良好。

综上所述，卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗联合仑伐替尼治疗均有较好的抗肿瘤效果，有助于改善 HCC 患者生存结局，降低肿瘤标志物水平，且安全性良好。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　高过：方案设计、资料收集、整理数据、论文撰写；华永飞：整理数据；王高卿：数据收集、修改论文

参　考　文　献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] DASGUPTA P, HENSHAW C, YOULDEN D R, et al. Global trends in incidence rates of primary adult liver cancers: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2020, 10: 171.

[3] 王俊洁,徐龙,袁国盛,等.信迪利单抗联合仑伐替尼二线治疗不可切除肝细胞肝癌的临床疗效及安全性[J].实用医学杂志,2022,38(9):1130-1135.

[4] YANG Y P, WANG Z H, FANG J, et al. Efficacy and safety of sintilimab plus pemetrexed and platinum as first-line treatment for locally advanced or metastatic nonsquamous NSCLC: A randomized, double-blind, phase 3 study (oncology pRogram by innovENT anti-PD-1-11)[J]. J Thorac Oncol, 2020, 15(10): 1636-1646.

[5] ALSINA A, KUDO M, VOGEL A, et al. Effects of subsequent systemic anticancer medication following first-line lenvatinib: A post hoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2020, 9(1): 93-104.

[6] 彭雨,李海涛,杨文丽,等.PD-1 抑制剂联合仑伐替尼治疗老年中晚期原发性肝癌患者临床疗效研究[J].实用肝脏病杂志,2023,26(1):112-115.

[7] BUDHA N, WU C Y, TANG Z Y, et al. Model-based population pharmacokinetic analysis of tislelizumab in patients with advanced tumors[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2023, 12(1): 95-109.

[8] CUI H Z, DAI G H, GUAN J Z. Programmed cell death protein-1 (PD-1)-targeted immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in real world[J]. OncoTargets Ther, 2020, 13: 143-149.

[9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)[J].临床肝胆病杂志,2017,33(8):1419-1431.

[10] 杨晶,张庆桥,魏宁,等.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 [J].现代生物医学进展,2023,23(18):3596-3600.

[11] EISENHAUER E A, 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.

[12] 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].中国实用外科杂志,2024,44(4):361-386.

[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].中国实用外科杂志,2022,42(3):241-273.

[14] 邓宜南,汪国营,王建丰,等.卡瑞利珠单抗挽救性治疗移植肝织 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.

[15] SONG H, LIU X L, JIANG L, et al. Current status and prospects of camrelizumab, A humanized antibody against programmed cell death receptor 1[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2021, 16(3): 312-332.

[16] 罗详冲,王周清,李琼艳,等.PD-1 抑制剂替雷利珠单抗治疗晚期恶性肿瘤的药理作用与临床评价[J]. 协和医学杂志,2022,13(4):679-686.

[17] YI C H, CHEN L R, LIN Z F, et al. Lenvatinib targets FGF receptor 4 to enhance antitumor immune response of anti-programmed cell death-1 in HCC[J]. Hepatology, 2021, 74(5): 2544-2560.

[18] 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.

[19] 邸亮,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.

[20] 叶海辉, 江华. 替雷利珠治疗晚期肝癌临床疗效及对 PRMT5 和 PIVKA-Ⅱ水平的影响[J].肝脏,2023,28(12):1435-1439.

收稿日期：2024-07-29

（本文编辑：钟美春）