

# 靶向药物联合 PD-1 抑制剂治疗晚期原发性肝癌的临床疗效分析

石建梅

云南省普洱市人民医院 云南普洱 665000

**【摘要】**目的 探究晚期原发性肝癌临床治疗中采取靶向药物联合程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 抑制剂的临床疗效。方法 纳入本院 2022 年 1 月至 2021 年 1 月时段明确诊断的晚期原发性肝癌患者, 病例共 88 例。随机划分为两个组别, 分别采取不同用药方案, 对照组纳入 44 例均予以靶向药物(仑伐替尼)治疗, 观察组纳入 44 例病例在靶向药物基础上联合 PD-1 抑制剂治疗。从治疗前后 T 淋巴细胞亚群、细胞因子水平变化以及临床疗效评价两组患者存在的差异。结果 治疗后, 两组患者 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 均比同组治疗前显著升高, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 较同组治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ); 且观察组以上指标较对照组改善更明显 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者血管内皮生长因子 (VEGF)、可溶性血管细胞黏附因子 (sVCAMI) 均比同组治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ); 且观察组以上指标较对照组下降更明显 ( $P < 0.05$ )。从临床疗效评价情况得知, 观察组客观缓解率、局部控制率相比对照组提高更显著 ( $P < 0.05$ )。结论 晚期原发性肝癌临床治疗中采取靶向药物联合 PD-1 抑制剂可起到显著临床疗效, 改善免疫功能, 调控 VEGF、sVCAMI 水平。

**【关键词】**晚期; 原发性肝癌; 靶向药物; PD-1 抑制剂; 临床疗效

Clinical efficacy analysis of targeted drugs combined with PD-1 inhibitors in the treatment of advanced primary liver cancer

Shi jian mei

Puer Peoples Hospital, Yunnan, 665000, China

**Abstract:** Objective To investigate the clinical efficacy of targeted drugs combined with programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitors in the clinical treatment of advanced primary liver cancer. Methods A total of 88 patients with advanced primary liver cancer diagnosed in our hospital from January 2022 to January 2021 were included. The patients in the control group were treated with targeted drugs (Renvastinib), and 44 patients in the observation group were treated with targeted drugs combined with PD-1 inhibitors. The differences between the two groups were evaluated from the changes of T lymphocyte subsets, cytokine levels and clinical efficacy before and after treatment. Results After treatment, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> in 2 groups were significantly higher than before treatment, and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> was significantly lower than before treatment ( $P < 0.05$ ). The above indexes in the observation group were improved more significantly than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble vascular cell adhesion factor (sVCAMI) were significantly decreased in 2 groups compared with before treatment ( $P < 0.05$ ). The above indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). According to the clinical efficacy evaluation, the objective remission rate and local control rate of the observation group were significantly increased compared with the control group ( $P < 0.05$ ). Conclusions In the clinical treatment of advanced primary liver cancer, targeted drugs combined with PD-1 inhibitors can play a significant clinical effect, improve immune function, regulate VEGF and sVCAMI levels.

Key words: late stage; Primary liver cancer; Targeted drugs; PD-1 inhibitor; Clinical effect

原发性肝癌是临床高发的一种肝脏恶性肿瘤, 由于原发性肝癌早期缺乏特异性症状, 临床诊断难度较大, 伴随病情的发展, 大量患者在临床确诊时已进入晚期, 预后普遍不理想<sup>[1]</sup>。靶向药物是临床治疗晚期原发性肝癌的一种重要手段, 可以对血管内皮生长因子受体激酶活性进行抑制, 减少肿瘤细胞的生长和增殖<sup>[2]</sup>。然而并不是所有晚期原发性肝癌患者均可以从靶向药物治疗中获益。肿瘤微环境可导致体内免疫功能减弱,

并加快肿瘤细胞免疫逃逸, 从而引起肿瘤细胞的浸润、增殖, 这也成为临床治疗该病的重要切入点<sup>[3]</sup>。当前, 以程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 免疫检查点抑制剂为核心的治疗方案在临床得到了广泛应用<sup>[4]</sup>。为此, 本文主要探究晚期原发性肝癌临床治疗中采取靶向药物联合 PD-1 抑制剂的疗效, 报道如下。

## 1. 资料与方法

1.1 一般资料

研究病例均选自本院收治的 88 例晚期原发性肝癌患者，选取时段 2022 年 1 月至 2021 年 1 月。随机划分两个组别，各纳入 44 例。对照组内男性、女性人数各 24 例、20 例；年龄段 47 至 73 岁，平均(60.97 ± 6.78) 岁；肝功能 Child-Pugh 分级，29 例 A 级，15 例 B 级。观察组内男性、女性人数各 26 例、18 例；年龄段 45 至 72 岁，平均(60.75 ± 6.85) 岁；肝功能 Child-Pugh 分级，30 例 A 级，14 例 B 级。患者各项资料对比，两组间无过大差别 (P > 0.05)。

1.2 方法

对照组患者均给予靶向药物治疗，药物选择仑伐替尼(生产厂商：齐鲁制药有限公司；国药准字：H20213718)，每次口服 8 ~ 12mg，每天服用一次。

观察组患者给予靶向药物联合 PD-1 抑制剂治疗，其中靶向药物用法用量与对照组保持相同。PD-1 抑制剂药物选择替雷利珠单抗(生产厂商：百济神州(上海)生物科技有限公司；国药准字：S20190045)，将 200mg 替雷利珠单抗和 100mL 0.9%氯化钠溶液进行充分均匀混合，采取静脉滴注的给药方法，在每个周期第一天用药治疗，每三周为一个治疗周期。

1.3 观察指标

(1) 治疗前及治疗后对两组患者外周血 T 淋巴细胞亚群进行检测，检测指标包括 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。均通过 FACS Calibur 流式细胞

仪开展测定，购自美国 BD Biosciences 公司。(2) 治疗前及治疗后对两组患者血清细胞因子水平进行检测对比，采集静脉血标本 4mL，检测指标包括血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性血管细胞黏附因子(sVCAMI)，均通过酶联免疫吸附试验开展监测，相关检验操作严格按照试剂盒说明书流程执行。(3) 综合评估两组患者临床治疗效果，其中经过治疗后目标病灶完全不存在，即代表完全缓解(CR)；经过治疗后目标病灶体积减小达到 30%及以上，即代表部分缓解(PR)；经过治疗后目标病灶积极减小在 30%以下，或者增大 20%以下，即代表稳定(SD)；经过治疗后目标病灶体积增加 20%以上，或者有新发病灶，即代表进展(PD)；CR 率 + PR 率得到客观缓解率，CR 率 + PR 率 + SD 率得到局部控制率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件对数据进行统计分析，计量资料用(̄x ± s)表示，采用 t 对组间数据进行检验，用[n (%)]表示计数资料，采用 χ<sup>2</sup>对组间数据进行检验，以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 比较治疗前后两组患者免疫功能变化

治疗后，两组患者 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 均比同组治疗前显著升高，CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 较同组治疗前显著降低 (P < 0.05)；且观察组以上指标较对照组改善更明显 (P < 0.05)。治疗前，两组患者以上指标相比较不存在过大差别 (P > 0.05)，见表 1。

表 1 比较治疗前后两组患者免疫功能变化 (̄x ± s)

组别	CD4 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=44)	33.47 ± 5.41	45.24 ± 5.86 <sup>*</sup>	12.19 ± 2.41	21.67 ± 3.49 <sup>*</sup>	2.83 ± 0.43	2.36 ± 0.31 <sup>*</sup>
观察组 (n=44)	32.38 ± 5.47	52.47 ± 6.12 <sup>*</sup>	12.64 ± 2.12	28.43 ± 4.15 <sup>*</sup>	2.88 ± 0.45	1.79 ± 0.24 <sup>*</sup>
t	0.940	5.660	0.930	8.270	0.533	9.644
P	0.350	0.000	0.355	0.000	0.596	0.000

注：和同组治疗前对比，<sup>\*</sup>P < 0.05。

表 2 比较治疗前后两组患者血清细胞因子水平变化 (̄x ± s, ng/mL)

组别	VEGF		sVCAMI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=44)	290.08 ± 55.16	259.64 ± 45.37 <sup>*</sup>	1353.32 ± 265.49	752.17 ± 155.97 <sup>*</sup>
观察组 (n=44)	292.52 ± 53.86	225.41 ± 48.17 <sup>*</sup>	1358.31 ± 266.74	660.23 ± 126.45 <sup>*</sup>
t	0.210	3.431	0.088	3.037
P	0.834	0.001	0.930	0.003

注：和同组治疗前对比，<sup>\*</sup>P < 0.05。

表3 比较治疗后两组患者临床疗效的差异[n (%) ]

组别	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	局部控制率相
对照组 (n=44)	2 (4.55)	10 (22.73)	15 (34.09)	17 (38.64)	12 (27.27)	27 (61.36)
观察组 (n=44)	4 (9.09)	15 (34.09)	14 (31.82)	11 (25.00)	19 (43.18)	33 (75.00)
$\chi^2$					5.547	4.288
P					0.019	0.038

## 2.2 比较治疗前后两组患者血清细胞因子水平变化

治疗后, 两组患者 VEGF、sVCAMI 均比同组治疗前显著降低 ( $P < 0.05$ ); 且观察组以上指标较对照组下降更明显 ( $P < 0.05$ )。治疗前, 两组患者以上指标相比较不存在过大差别 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

## 2.3 比较治疗后两组患者临床疗效的差异

从临床疗效评价情况得知, 观察组客观缓解率、局部控制率相比对照组提高更显著 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

## 3. 讨论

原发性肝癌的发生和乙肝或丙肝病毒感染、自身免疫性肝炎、非酒精性脂肪肝等因素具有紧密联系, 原发性肝癌患者普遍缺乏早期典型症状, 疾病确诊时通常已处在局部晚期或者远处转移<sup>[5]</sup>。目前, 国内晚期原发性肝癌患者生存时间大约为三至六个月, 全球范围内生存时间也未超过一年, 总体生存率较低<sup>[6]</sup>。

仑伐替尼是临床治疗晚期原发性肝癌的常用靶向药物, 其也属于一种酪氨酸激酶抑制剂, 早期阶段更多应用在甲状腺癌的靶向治疗领域, 现阶段逐渐替代索拉非尼, 成为治疗晚期原发性肝癌的一线药物<sup>[7]</sup>。尽管靶向药物治疗可一定程度缩小肿瘤, 控制病情发展, 但也存在耐药现象<sup>[8]</sup>。PD-1 抑制剂可以对 T 细胞上的 PD-1 蛋白和肿瘤细胞上 PD-L1 蛋白结合过程进行阻断, 以此减少肿瘤细胞对 T 细胞活性的抑制, 增强 T 细胞免疫功能, 最终起到杀灭肿瘤细胞的作用<sup>[9]</sup>。本次研究结果显示, 观察组治疗后 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 较对照组改善更明显; 同时观察治疗后 VEGF、sVCAMI 较对照组下降更明显; 除此之外, 观察组客观缓解率、局部控制率相比对照组提高更显著。由此可见晚期原发性肝癌临床治疗中采取靶向药物联合 PD-1 抑制剂具备显著疗效, 可改善免疫功能, 调控 VEGF、sVCAMI 水平。分析原因是: PD-1 实质属于免疫抑制蛋白之一, 主要分布在 T 细胞表面, 可造成免疫细胞功能障碍, 对细胞免疫功能形成抑制, 继而导致体内肿瘤细胞不能得到有效清除, 造成肿瘤细胞迅速增殖、浸润并出现远处转移<sup>[10]</sup>。PD-1 抑制剂则能够对 PD-1 蛋白活性进行抑制, 使细胞周期停止, 提高机体免疫反应, 增强机体对肿瘤细胞的清除作用, 达到相应抗肿瘤效果。配合仑伐替尼可以对血管内皮生长因子产生进行抑制, 激活肿瘤微环境, 提升细胞毒性 T 细胞活性, 进一步增强 PD-1 抑制剂的抗肿瘤活性, 最终提高了对肿瘤细胞生长的抑制作用, 改善免疫及血管功能, 提高临床疗效。

综上所述, 晚期原发性肝癌接受靶向药物联合 PD-1 抑制剂的疗效明

显, 有助于免疫功能改善, 调控 VEGF、sVCAMI 水平。

## 参考文献:

[1] 闫向勇, 李俊, 牛小娟, 等. PD-1 抑制剂联合靶向药物治疗晚期原发性肝癌的安全性及临床疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31 (5): 875-880.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 滕颖, 丁晓燕, 李文东, 陈京龙. 程序性细胞死亡受体 1 抑制剂联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌的效果及不良反应[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37 (3): 606-610.

[5] 刘妍, 马珊, 付正传. PD-1 抑制剂联合乐伐替尼治疗原发性肝癌的疗效及对血清血管内皮生长因子、可溶性血管细胞黏附因子的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29 (2): 211-215.

[6] 昔懿遥, 吕涛. PD-1、PD-L1 肝移植术前治疗原发性肝癌对移植术后排斥反应的影响[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2023, 30 (3): 369-373.

[7] 丁晓鹏, 帖君, 余嘉豪, 等. TACE 联合抗血管生成药及 PD-1 抑制剂治疗中晚期肝癌的有效性和安全性[J]. 肝脏, 2022, 27 (3): 277-280, 291.

[8] 侯莉娜, 迪娜·索力提肯, 郭智, 等. PD-1 抑制剂单药治疗与联合化疗/靶向治疗晚期恶性肿瘤的疗效及安全性比较[J]. 国际肿瘤学杂志, 2020, 47 (4): 193-198.

[9] 胡亚秋, 汪妮, 冉锡萍, 等. 评估免疫检查点抑制剂为基础的联合治疗在原发性肝癌患者中肝损伤发生情况的真实世界研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30 (1): 57-62.

[10] 韩春, 叶斯斯, 李娟, 等. 安罗替尼联合 PD-1 单抗 (AK105) 治疗 13 例晚期转移性肝细胞肝癌的疗效及安全性评价[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 (9): 868-871.

作者简介: 石建梅 1993-), 女, 彝族, 云南普洱人, 本科, 主管护师, 主要研究方向: 肝胆胰外科护理, 血管介入。