信迪利单抗及贝伐珠单抗联合HAIC治疗晚期肝癌的疗效及其对巨噬细胞的影响研究

黄春华[1]，李育平[2]，李金垄[1]，李林[1]，曾敬科[1]，叶建敏[1]，赖小欢[1]，周观林[1]，刘长虹[1*]（1.江西省赣州市第五人民医院，赣州市肝病研究所，江西 赣州 341000；2.赣州市全南县人民医院，江西 赣州 341800）

摘要：目的 评估信迪利单抗及贝伐珠单抗联合肝动脉灌注化疗（HAIC）治疗晚期肝细胞癌（HCC）的疗效，并探讨其对巨噬细胞功能及表型的影响。**方法** 前瞻性选取2022年9月～2024年5月某院收治的晚期HCC患者，随机分为对照组和观察组，各50例。对照组予以单一HAIC治疗，观察组在对照组基础上联合信迪利单抗及贝伐珠单抗治疗。比较两组近期临床疗效、功能指标及不良反应的差异。对两组患者于疗程结束后行6个月的随访，以评估远期疗效。**结果** 治疗后，观察组的疾病控制率、客观缓解率、平均无进展生存期、平均总生存期、巨噬细胞数量及抗肿瘤表型（M1型）比例、CD_3^+、CD_4^+及CD_8^+的T淋巴细胞数量均高于对照组（均$P<0.05$）；观察组谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素、巨噬细胞免疫抑制表型（M2型）比例及白细胞介素-6水平均低于对照组（均$P<0.05$）；不良反应发生率低于对照组（$P>0.05$）。**结论** 信迪利单抗及贝伐珠单抗联合HAIC治疗晚期HCC，能够有效提高近远期临床疗效，改善肝功能，调节巨噬细胞功能及表型，增强患者的细胞免疫功能。

关键词：肝动脉灌注化疗；信迪利单抗；贝伐珠单抗；肝细胞癌；疗效；巨噬细胞

中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）03-00224-05

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.03.011

Efficacy of Sintilimab and Bevacizumab Combined with HAIC in the Treatment of Late-stage Hepatocellular Carcinoma and Their Impact on Macrophages

HUANG Chunhua[1], LI Yuping[2], LI Jinlong[1], LI Lin[1], ZENG Jingke[1], YE Jianmin[1], LAI Xiaohuan[1], ZHOU Guanlin[1], LIU Changhong[1*]（1.*Ganzhou Fifth People's Hospital Ganzhou Liver Disease Research Institute, Ganzhou, Jiangxi* 341000, *China*; 2.*Quannan County People's Hospital in Ganzhou City, Ganzhou, Jiangxi* 341800, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the efficacy of sintilimab plus bevacizumab combined with hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and explore their effects of this combined regimen on macrophage function and phenotype. **METHODS** Patients with advanced HCC admitted to a hospital from September 2022 to May 2024 were prospectively selected and randomly divided into a control group and an observation group, with 50 cases in each group. The control group received HAIC alone, while the observation group received HAIC combined with sintilimab and bevacizumab. The differences in short-term clinical efficacy, functional indices, and adverse reactions between the two groups were compared. A 6-month follow-up was conducted on patients in both groups after the end of treatment to evaluate long-term efficacy. **RESULTS** After treatment, the observation group exhibited higher disease control rate (DCR), objective response rate (ORR), median progression-free survival (PFS), mean overall survival (OS), macrophage count, proportion of anti-tumor phenotype (M1 type) macrophages, and counts of CD_3^+, CD_4^+, and CD_8^+ T lymphocytes compared to the control group (all $P<0.05$). The observation group also showed lower levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), proportion of immunosuppressive phenotype (M2 type) macrophages, and interleukin-6 (all $P<0.05$). The incidence of adverse reactions was lower in the observation group, though the difference was not statistically significant (all $P>0.05$). **CONCLUSION** The combination of sintilimab and bevacizumab with HAIC in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma can effectively improve short-term and long-term clinical efficacy, improve liver function, regulate macrophage function and phenotype, and enhance the cellular immune function of patients.

KEYWORDS: hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC); sintilimab; bevacizumab; hepatocellular carcinoma; efficacy; macrophages

基金项目：赣州市指导性科技计划项目（GZ2024ZSF309）

作者简介：黄春华，主治医师，研究方向：肝癌治疗　　*通信作者：刘长虹，主治医师，研究方向：肝癌治疗，E-mail：517484834@qq.com

晚期肝细胞癌（HCC）作为一种恶性程度高、预后差的肿瘤，严重影响患者的生存质量和预期寿命[1]。目前，肝动脉灌注化疗（HAIC）能够直接将化疗药物输送到肿瘤供血的肝动脉，提高肿瘤局部药物浓度，减少全身不良反应，在晚期HCC治疗中显示出一定的优势，但其单一治疗的长期疗效仍不理想，且难以克服肿瘤的异质性和耐药性问题[2]。近期研究表明，信迪利单抗作为一种程序性死亡蛋白-1（PD-1）的抑制剂，在多种实体瘤治疗中展示出显著疗效[3]。贝伐珠单抗通过靶向结合血管内皮生长因子（VEGF），抑制肿瘤血管新生，实现抗肿瘤效果[4]。这两者联合应用的优势在于能够同时作用于肿瘤的免疫微环境和血管生成途径，协同发挥抗肿瘤效应，克服单一治疗的局限性[5]。目前，信迪利单抗联合贝伐珠单抗在治疗晚期HCC中已初步展现出良好的抗肿瘤活性，但部分患者存在治疗抵抗现象[6]。此外，肿瘤相关巨噬细胞具有抗肿瘤生长、免疫抑制和促进血管生成等多重功能，可能影响免疫治疗和抗血管生成治疗的效果[7]。基于此，本研究将通过探究信迪利单抗及贝伐珠单抗联合HAIC治疗晚期HCC的疗效及其对巨噬细胞的影响，旨在为临床治疗晚期HCC提供新的治疗方案和理论支持，提高患者的生存率和生活质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取2022年9月~2024年5月某院收治的晚期HCC患者，随机分为对照组和观察组，各50例。对照组中，男24例，女26例；年龄51~66岁，平均（56.45±5.86）岁；肿瘤分期，Ⅲa期37例，Ⅲb期13例。观察组中，男21例，女29例；年龄52~68岁，平均（57.23±6.15）岁；肿瘤分期，Ⅲa期35例，Ⅲb期15例。组间在基线特征上可比（均P<0.05）。

1.2 纳排标准

纳入标准：（1）符合HCC[8]的诊断；（2）肿瘤分期为Ⅲa/b期，伴有大血管侵犯或肝外转移，且至少存在一个实体病灶；（3）Child-Pugh评分≤7分；（4）预计生存期>6个月；（5）患者及其家属已知情同意。排除标准：（1）HCC复发或进展史；（2）合并其他肿瘤；（3）伴严重心血管、肺部或肾脏等重要脏器病变；（4）使用非本研究抗肿瘤药物；（5）依从性差。

1.3 方法

对照组使用单一HAIC方案：奥沙利铂（国药准字H20093811，浙江海正药业股份有限公司，规格：50 mg）130 mg·m^{-2}、亚叶酸钙[国药准字H20020177，江苏恒瑞医药股份有限公司，规格：5 mL∶50 mg（按$C_{20}H_{23}N_7O_7$计）]400 mg·m^{-2}及5-氟尿嘧啶[国药准字H42022643，湖北福广制药有限公司，规格：0.4%（氟尿嘧啶）]400 mg·m^{-2}推注。后续持续23 h灌注5-氟尿嘧啶2 400 mg·m^{-2}。每3周给药1次，每3周为1个周期。观察组在对照组的基础上联用信迪利单抗及贝伐珠单抗：（1）信迪利单抗[国药准字S20180016，信达生物制药（苏州）有限公司，规格：100 mg（10 mL）/瓶]：200 mg，每个周期第1天静脉输注给药，每3周给药1次；（2）贝伐珠单抗[国药准字S20200013，信达生物制药（苏州）有限公司，规格：100 mg（4 mL）/瓶]：7.5 mg·kg^{-1}，静脉输注，每3周给药1次，每3周为1个周期。两组的总疗程均为3个周期。

1.4 观察指标

（1）临床近期疗效：依据肿瘤评估准则，3个治疗周期后评估两组患者的近期疗效[9]：靶病灶完全消失且持续4周以上为完全缓解（CR）；靶病灶最大直径之和较基线下降30%及以上且持续4周以上为部分缓解（PR）；靶病灶最大直径之和较基线减少不足30%或增大不超20%为稳定（SD）；靶病灶最大直径之和较基线增加20%及以上或出现新病灶为进展（PD）。疾病控制率（DCR）=（CR+PR+SD）/总病例数×100%；客观缓解率（ORR）=（CR+PR）/总病例数×100%。（2）临床远期疗效：采用无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）评价远期疗效。PFS指患者从治疗开始至疾病进展或复发的时间[10]；OS指患者从接受治疗开始至死亡的时间[11]。对患者于疗程结束后行为期6个月的随访。（3）肝功能指标：于治疗前及疗程结束后，抽取两组患者的空腹静脉血各3 mL，采用电化学发光法检测谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）及总胆红素（TBil）的水平。（4）免疫功能指标：于治疗前及疗程结束后，抽取两组患者的空腹静脉血各3 mL。将全血以3 000 r·min^{-1}离心10 min（离心半径8 cm），分离上层血清用于白细胞介素-6（IL-6）水平的检测；下层细胞层用于巨噬细胞数量、表型及T淋巴细胞亚群（CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+）水平的检测。①巨噬细胞数量、表型：密度梯度离心法分离外周血单个核细胞（PBMC），取PBMC细胞悬液，加入巨噬细胞泛标志物、抗肿瘤表型（M1型）及免疫抑制表型（M2型）特征标志物，用流式细胞仪（CytoFLEX，Beckman Coulter，美国）确定巨噬细胞的数量及其M1和M2型的比例。②巨噬细胞功能：采用酶联免疫吸附法检测血清中的IL-6水

平。③T淋巴细胞亚群水平：取PBMC细胞悬液，设置相应的荧光抗体组合，采用流式细胞仪（CytoFLEX，Beckman Coulter，美国）检测T淋巴细胞亚群的水平，计算各亚群的百分比。（5）不良反应发生情况：记录两组在治疗后发生的不良反应。

1.5 统计学处理方法

利用SPSS 27.0软件进行分析。连续变量采用均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）描述，并通过t检验进行组间差异分析。分类变量则以频数和百分比描述，并通过χ^2检验进行组间差异分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期临床疗效比较

治疗后，两组CR为0例。观察组的DCR、ORR分别为92.00%及50.00%，均高于对照组的74.00%、38.00%（χ^2=5.741、1.461，均$P<0.05$），见表1。

2.2 两组远期临床疗效比较

观察组的平均PFS为6.449个月，对照组平均PFS为3.591个月。观察组平均PFS高于对照组（χ^2=26.666，$P<0.001$）。观察组平均OS为8.040个月，对照组平均OS为6.453个月。观察组平均OS高于对照组（χ^2=22.118，$P<0.001$）。见图1。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗后，观察组ALT、AST及TBil的水平分别为（32.12±4.23）U·L^{-1}、（35.67±5.34）U·L^{-1}、（17.90±3.67）μmol·L^{-1}，均低于对照组的（35.44±5.67）U·L^{-1}、（38.76±6.78）U·L^{-1}、（20.12±3.45）μmol·L^{-1}（t=3.319、2.532、3.117，均$P<0.05$），见表2。

2.4 两组巨噬细胞的数量、表型及功能比较

治疗后，观察组巨噬细胞数量及M1型比例分别为（148.43±22.45）μL、（35.45±6.78）%，均高于对照组的（135.21±20.34）μL、（32.45±5.67）%（t=3.086、2.400，均$P<0.05$）。观察组M2型比例及IL-6水平分别为（64.34±6.43）%、（40.43±7.65）pg·mL^{-1}，均低于对照组的（68.23±6.78）μL、（45.23±8.76）pg·mL^{-1}（t=2.944、2.918，均$P<0.05$），见表3。

2.4 两组T淋巴细胞亚群水平比较

治疗后，观察组CD_3^+、CD_4^+及CD_8^+的数值分别为（74.45±7.65）%、（45.43±5.67）%、（34.34±4.56）%，均高于对照组的（70.23±6.78）%、（43.21±4.56）%、（32.45±3.45）%（t=2.919、3.129、2.337，均$P<0.05$），见表4。

表1 两组近期临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	DCR	ORR
对照组	50	0(0.00)	19(38.00)	18(36.00)	13(26.00)	37(74.00)	19(38.00)
观察组	50	0(0.00)	25(50.00)	21(42.00)	4(8.00)	46(92.00)	25(50.00)
χ^2值						5.741	1.461
P值						0.017	0.227

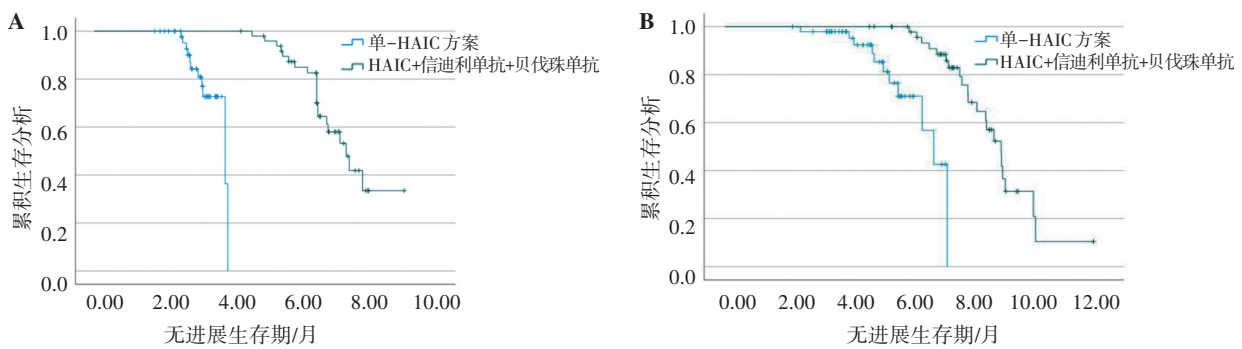


图1 K-M生存曲线

表2 两组肝功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	ALT/U·L^{-1}		AST/U·L^{-1}		TBil/μmol·L^{-1}	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	45.67±7.34	35.44±5.67*	48.90±7.45	38.76±6.78*	25.67±4.78	20.12±3.45*
观察组	50	46.78±7.78	32.12±4.23*	49.89±7.89	35.67±5.34*	25.23±4.56	17.90±3.67*
t		0.734	3.319	0.645	2.532	0.471	3.117
P		0.465	0.001	0.520	0.013	0.639	0.002

注：组内治疗前后比较，*$P<0.05$。

表3　两组巨噬细胞的数量、表型及功能比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	巨噬细胞数量（细胞数/μL）		M1型/%		M2型/%		IL-6/pg·mL^{-1}	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	120.45±25.68	135.21±20.34*	28.34±4.56	32.45±5.67*	72.12±4.34	68.23±6.78*	50.45±10.67	45.23±8.76*
观察组	50	122.12±24.56	148.43±22.45*	28.12±4.43	35.45±6.78*	72.34±4.67	64.34±6.43*	51.23±9.87	40.43±7.65*
t		0.332	3.086	0.245	2.400	0.244	2.944	0.380	2.918
P		0.740	0.003	0.807	0.018	0.808	0.004	0.705	0.004

注：组内治疗前后比较，*$P<0.05$。

表4　两组T淋巴细胞亚群水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	CD_3^+/%		CD_4^+/%		CD_8^+/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	65.34±8.76	70.23±6.78*	38.56±5.67	43.21±4.56*	27.65±4.56	32.45±3.45*
观察组	50	66.45±7.65	74.45±7.65*	39.45±6.78	45.43±5.67*	28.45±5.43	34.34±4.56*
t		0.675	2.919	0.712	3.129	0.798	2.337
P		0.501	0.004	0.478	0.002	0.427	0.022

注：组内治疗前后比较，*$P<0.05$。

2.6　两组不良反应比较

对照组出现恶心呕吐、腹泻、白细胞减少、转氨酶升高各1例；观察组出现恶心呕吐、转氨酶升高各1例。观察组不良反应发生率低于对照组（4.00% *vs.* 8.00%，$\chi^2=0.177$，$P>0.05$）。

3　讨论

相较于单独使用HAIC治疗，信迪利单抗联合贝伐珠单抗与HAIC联合应用在治疗晚期HCC方面展现出更优的近期和远期临床疗效。这一结果可归因于以下3点：首先，HAIC能够提高肿瘤局部药物浓度，而信迪利单抗通过抑制PD-1通路，可以逆转肿瘤微环境中的免疫抑制状态，促进T淋巴细胞的浸润和活化，两者结合有效弥补了单一HAIC治疗在免疫调节方面的不足[12]；其次，贝伐珠单抗靶向VEGF抑制肿瘤血管新生，与HAIC的局部化疗效果形成协同，不仅能够减少肿瘤的血供，还能增强化疗药物的渗透，从而更有效地抑制肿瘤生长[12]；最后，信迪利单抗和贝伐珠单抗的联合应用，通过同时调控肿瘤的免疫微环境和血管生成，进一步克服了单一治疗模式的局限性，显著提升了抗肿瘤效果[13]。信迪利单抗及贝伐珠单抗与HAIC的联合应用，通过多机制协同作用，显著提升了晚期HCC治疗的临床疗效。这一结果不仅验证了联合治疗策略的有效性，也为晚期HCC的治疗提供了新的思路。

信迪利单抗联合贝伐珠单抗与HAIC的联合应用能够显著改善晚期HCC患者的免疫功能，表现为巨噬细胞数量的增加、M1型极化增强，同时M2型巨噬细胞极化减弱，以及T淋巴细胞亚群水平的提升。这一免疫功能的改善可归因于三方面因素的协同作用。首先，HAIC通过提高肿瘤局部化疗药物的浓度来杀死肿瘤细胞，并释放肿瘤相关抗原以激活免疫系统[12]。然而，其对肿瘤微环境的免疫调节作用有限，难以逆转肿瘤的免疫抑制状态[12]。其次，贝伐珠单抗通过抑制VEGF，不仅阻断了肿瘤新生血管的生成、减少肿瘤血供和营养，还能暂时改善肿瘤血管的结构和功能，促进T淋巴细胞和效应分子更有效地浸润至肿瘤组织内部[14]。同时，贝伐珠单抗通过减少M2型巨噬细胞的数量，降低其在肿瘤微环境中的免疫抑制作用，从而为T细胞的活化、增殖和功能发挥提供了必要的条件[14]。最后，信迪利单抗作为PD-1抑制剂，能够有效阻断PD-1/程序性死亡蛋白配体-1（PD-L1）通路，逆转肿瘤微环境中的免疫抑制状态，进一步促进T淋巴细胞的活化、增殖和浸润[13]。这些激活的T淋巴细胞可通过促进M1型巨噬细胞的极化，使其分泌细胞因子和酶类物质来杀死肿瘤细胞[13]。信迪利单抗、贝伐珠单抗与HAIC的联合应用，通过化疗、抗血管生成和免疫治疗的协同作用，实现了对肿瘤免疫微环境的多维度调控，显著提升了晚期肝癌患者的免疫功能。这一结果揭示了免疫联合治疗在逆转肿瘤免疫抑制方面的关键作用，可为晚期HCC的精准治疗提供新的思路。

联合治疗的初期，由于HAIC将化疗药物经肝动脉直接输送至肿瘤组织，在杀伤肿瘤细胞的同时，可能对正常肝细胞造成一定的损伤。随着治疗的推进，贝伐珠单抗通过改善肿瘤血管的功能，减轻HAIC所导致的肝细胞缺氧损伤；同时，信迪利单抗激活的T淋巴细胞通过对肝脏微环境进行调节，促进肝细胞修复，进而可能使肝功能指标得到好转[14]。在不良反应方面，联合治疗组的不良反应发生率与对照组相当。这一现象可能与以下三点原因有关：(1)信迪利单抗通过激活T淋巴细胞增强抗肿瘤免疫的同时，可能引发肝脏炎症，但贝伐珠单抗的抗血管生成作用可能减轻了这种炎症反应，限制了肝损伤的加重；(2)贝伐珠单抗虽然可能影响肝脏正常血供导致肝细胞缺氧损伤，但其改善肿瘤血管功能的作用可能使化疗药物更集中于肿瘤组织内，减少了化疗药物对正常肝细胞的直接损伤；(3)信迪利单抗激活的T淋巴细胞可能通过分泌细胞因子等途径调节肝脏微环境，促进肝细胞修复，减轻了HAIC和贝伐珠单抗可能引发的肝损伤[15-19]。联合治疗对肝功能指标及不良反应的影响是HAIC、信迪利单抗及贝伐珠单抗三者间协同与制约机制共同作用的结果，提示该联合疗法在肝功能耐受性和安全性方面具有一定的可行性，为进一步优化晚期HCC的联合治疗方案提供了参考依据。

综上所述，信迪利单抗及贝伐珠单抗联合HAIC治疗晚期HCC具有良好的临床应用价值。尽管本研究取得了一定的成果，但仍存在局限性。首先，样本容量有限，可能影响结果的广泛适用性。未来研究应扩大样本量以验证结论。其次，本研究未对作用机制作深入探讨。此外，本研究的治疗方案中未对信迪利单抗及贝伐珠单抗的剂量和给药频率进行优化调整，可能无法实现最佳的治疗效果。未来的研究可以进一步扩大样本量，探究联合治疗的具体作用机制，并优化药物剂量和给药频率，为优化晚期HCC的治疗方案和个体化治疗提供理论依据。

参考文献

[1] 张辉，周宗正，王元.联用信迪利单抗及仑伐替尼对晚期肝癌患者细胞免疫和血清AFP、CA199、NLR及生存预后的影响[J].分子诊断与治疗杂志，2025，17(1)：83-87.

[2] 彭紫谦，金德鑫，石璧.肝癌肝动脉灌注化疗栓塞术联合靶向免疫治疗后乙肝病毒再激活的临床评价[J].中国医院药学杂志，2025，45(4)：451-454.

[3] 姚妮妮，曹晓红.信迪利单抗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究进展[J].临床肺科杂志，2025，30(3)：444-448.

[4] 李素素，马曾庆，吴连平，等.贝伐珠单抗致严重不良反应30例文献分析[J].临床合理用药，2025，18(4)：152-155.

[5] 涂江江，赵燕仪，石援援，等.信迪利单抗加贝伐珠单抗联合经肝动脉化疗栓塞术治疗晚期肝癌的临床研究[J].中国医药，2025，20(2)：216-220.

[6] 方祯，卜文静，李伟良，等.康莱特注射液联合信迪利单抗+贝伐珠单抗治疗肝癌患者的效果及对肝功能、生存质量的影响[J].现代生物医学进展，2024，24(23)：4532-4534.

[7] 黄凯翔，陈科.肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤中的作用及相关治疗研究进展[J].肿瘤学杂志，2024，30(11)：893-906.

[8] 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.

[9] Therasse P，Arbuck S G，Eisenhauer E A，*et al*.New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer，National Cancer Institute of the United States，National Cancer Institute of Canada[J].J Natl Cancer Inst，2000，92(3)：205-216.

[10] 张明月，曹阳阳，覃伟，等.基于CT影像组学预测原发性肝细胞癌合并微血管侵犯及其切除术后无进展生存期的研究[J].中国医学计算机成像杂志，2024，30(4)：437-442.

[11] 谭晓松，杜端明，曾振鹏，等.首次介入治疗肝细胞癌前、后中性粒细胞与淋巴细胞比值变化预测患者总生存期[J].中国介入影像与治疗学，2025，22(2)：86-90.

[12] 张腾，王权，李文刚，等.立体定向放疗联合信迪利单抗和贝伐珠单抗治疗不可切除原发性肝癌的效果分析[J].临床肝胆病杂志，2025，41(1)：69-74.

[13] 葛乃建，杨业发.再论肝癌TACE与HAIC的联合临床应用[J].介入放射学杂志，2025，34(2)：129-133.

[14] Zheng Y N，Zhou R，Cai J N，*et al*.Matrix stiffness triggers lipid metabolic cross-talk between tumor and stromal cells to mediate bevacizumab resistance in colorectal cancer liver metastases[J].Cancer Res，2023，83(21)：3577-3592.

[15] 张惠玲，张宏伟，陈匡荣，等.信迪利单抗联合仑伐替尼及肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌患者的疗效及生存分析[J].中国药物应用与监测，2025，22(2)：234-238.

[16] Qin S K，Chan S L，Gu S Z，*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.

[17] 高金平，朴瑛，陈娟，等.PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗不可切除肝癌的疗效和安全性分析[J].实用药物与临床，2023，26(4)：300-306.

[18] 孙小东，王静，陈力.贝伐珠单抗不良事件信号挖掘和用药风险分析[J].医药导报，2024，43(5)：814-820.

[19] 王花，黑悦，孙淼，等.贝伐珠单抗联合雷替曲塞治疗不可切除肝细胞癌的疗效及对不良反应和生存率影响[J].实用医学杂志，2024，40(21)：3061-3066.

(收稿日期：2025-04-14；在线出版日期：2026-01-16)