信迪利单抗联合索拉非尼对晚期肝癌的疗效分析

李庆伟，李 威，杨继东，吴 鹏*
（荆门市第二人民医院血管介入科，湖北荆门 448001）

摘要：目的 分析信迪利单抗联合索拉非尼对晚期肝癌患者的疗效及对血清甲胎蛋白（alpha fetoprotein，AFP）和异常凝血酶原（protein induced by vitamin K absence or antagonist Ⅱ，PIVKA-Ⅱ）的影响。**方法** 选取2019年4月至2020年6月于本院就诊的晚期肝癌患者88例，按随机数字表法分组，对照组给予常规治疗加用索拉非尼，联合组在对照组基础上加用信迪利单抗，每组44例。比较两组的疾病控制率、肝功能指标、AFP以及PIVKA-Ⅱ水平，观察患者的不良反应及中位生存期情况。**结果** 联合组疾病控制率较对照组高（90.91% *vs* 72.73%，$\chi^2=4.889$，$P=0.027$）。两组丙氨酸转氨酶、总胆红素、AFP以及PIVKA-Ⅱ水平较治疗前降低，白蛋白较治疗前升高，且联合组优于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。联合组中位生存时间长于对照组，差异有统计学意义（$t=8.095$，$P<0.001$）。联合组2年生存率（17/44，38.64%）较对照组（8/44，18.18%）高（$\chi^2=5.320$，$P=0.021$）。**结论** 信迪利单抗联合索拉非尼治疗晚期肝癌的效果较佳，可有效改善肝功能，具有一定安全性，值得临床推广应用。

关键词：信迪利单抗；索拉非尼；晚期肝癌；甲胎蛋白；异常凝血酶原
中图分类号：R735.7 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)01-0066-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.01.011

Efficacy of sintilimab combined with sorafenib in the treatment of advanced liver cancer

LI Qingwei, LI Wei, YANG Jidong, WU Peng*
(*Department of Vascular Intervention, Jingmen Second People's Hospital, Jingmen 448000, Hubei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the efficacy of sintilimab combined with sorafenib in the treatment of advanced liver cancer and its influence on serum alpha fetoprotein(AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist Ⅱ(PIVKA-Ⅱ). ***Methods*** A total of 88 patients with advanced liver cancer treated in our hospital from April 2019 to June 2020 were selected and divided into control group and combined group according to random number table method. The control group given conventional treatment combined with sorafenib, and the combined group was given sintilimab on the basis of the control group, with 44 cases in each group. The disease control rates, liver function index, AFP and PIVKA-Ⅱ levels were compared between the two groups. The adverse reactions of patients and the median survival situation were observed. ***Results*** After treatment, the disease control rate of the combined group was higher than that of the control group (90.91% *vs* 72.73%, $\chi^2=4.889$, $P=0.027$). The levels of alanine aminotransferase, total bilirubin, AFP and PIVKA-Ⅱ in both groups were lower than before treatment, and albumin was higher than before treatment, and the combined group was better than the control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). The median survival time of the combined group was longer than that of the control group, and the difference was statistically significant($t=8.095$, $P<0.001$). The 2-year survival rate in the combined group(17/44, 38.64%) was higher than that in the control group(8/44, 18.18%, $\chi^2=5.320$, $P=0.021$). ***Conclusion*** Sintilimab combined with sorafenib has good efficacy in the treatment of advanced liver cancer, can effectively improve the liver function of patients, and has a certain safety, worthy of clinical promotion and application.

Key words: sintilimab; sorafenib; advanced liver cancer; alpha fetoprotein; protein induced by vitamin K absence or antagonist Ⅱ

收稿日期：2022-11-21；**修回日期：**2023-06-29
作者简介：李庆伟，主治医师，研究方向：免疫治疗联合靶向及介入治疗晚期肝癌。
通信作者：吴鹏，副主任医师，研究方向：免疫治疗联合靶向及介入治疗晚期肝癌。

肝癌可分为原发性与继发性肝癌，其中我国原发性肝癌约占全球的 70%，且呈上升趋势，其病死率仅次于肺癌[1—3]。肝癌患者早期无明显症状与体征，一旦出现症状常已处于中晚期，错过最佳的诊疗时机[3—4]。晚期肝癌通常采用放射、系统抗肿瘤治疗等[5]，但不同的患者疗效存在差异。因此寻找一种积极有效的治疗晚期肝癌的方案尤为重要。

近年来，免疫检查点抑制剂已成为肝癌治疗的新兴领域，信迪利单抗作为一种免疫治疗药物，逐渐被应用于晚期肝癌治疗[6]。研究表明，抗肿瘤血管生成靶向药物是晚期肝癌治疗的基石[7]。索拉非尼作为抗肿瘤一线靶向药物，可通过抑制肿瘤血管生成发挥抗肿瘤作用。血清甲胎蛋白（alpha fetoprotein，AFP）和异常凝血酶原（protein induced by vitamin K absence or antagonist Ⅱ，PIVKA-Ⅱ）与肝癌诊断和预后评估密切相关。本研究拟探讨信迪利单抗联合索拉非尼对晚期肝癌患者的临床疗效，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 4 月至 2020 年 6 月于本院就诊的晚期肝癌患者。采用 PASS 15 软件，根据前期预实验，联合组疾病控制率为 90%，对照组为 73%，设双侧 $\alpha = 0.05$，把握度为 90%。计算出每组需要 34 例患者，考虑失访率 20%，两组至少各 43 例，最终纳入 88 例患者作为研究对象。

纳入标准：①符合《原发性肝癌诊疗规范（2017 年版）》[8] 诊断标准，且均接受影像学、病理学检查，确诊为晚期肝癌。②肝功能 Child-Pugh 分级为 A、B 级[8]。③患者及其家属对本研究知情同意。排除标准：①预计生存期＜ 3 个月。②在综合治疗前，接受过化疗、放疗、手术、免疫治疗以及靶向治疗等；③有严重心肺功能疾病或免疫系统疾病。本研究已经医院伦理委员会批准（20190315）。

1.2 分组与方法

按照随机数字表法分为对照组和联合组，每组 44 例。所有患者予以常规治疗，如保肝治疗、营养支持等。

对照组在常规治疗基础上加用索拉非尼（200 mg，20180215，拜耳医药）口服，一日 2 次，每次 400 mg。连续服用 14 d，停 7 d，每 21 d 为 1 个疗程，治疗 2 个疗程。

联合组在对照组基础上加用信迪利单抗［10 ml ∶ 100 mg，20190108，信达生物制药（苏州）有限公司］，D1 给予 200 mg 静脉滴注，每 21 d 为 1 个疗程，1 个疗程 1 次，治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 主要观察指标

治疗 2 个疗程后，观察两组疾病控制情况。根据文献[9] 将患者分为疾病进展（progressive disease，PD）：目标病灶增大 20% 以上或有新生病灶；疾病稳定（stable disease，SD）：目标病灶减少小于等于 30%，但并未有增大或新生；部分缓解（partial remission，PR）：目标病灶减少大于 30%，并持续 4 周；完全缓解（complete remission，CR）：目标病灶消失，4 周内无新发病灶。疾病控制率＝（CR 例数＋ PR 例数＋ SD 例数）/ 总例数 ×100%。

1.3.2 次要观察指标

在治疗前及治疗 2 个疗程后，所有患者空腹取清晨外周静脉血 10 ml，分成 2 份置于一次性真空采血管中，以 3 000 r/min，离心 10 min，提取血清，使用生化检测仪检测白蛋白（albumin，ALB）、丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase，ALT）、总胆红素（total bilirubin，TBIL）。采用化学发光免疫分析仪（德国罗氏公司、美国雅培公司）检测血清 AFP 和 PIVKA-Ⅱ水平。

1.3.3 不良反应

观察两组治疗期间出现的不良反应，包括脱发、白细胞减少、腹泻、皮疹、食欲下降、蛋白尿、乏力、高血压、手足综合征、免疫相关性心肌炎、甲状腺功能减退以及免疫相关性肺炎等，并及时对症处理。

1.3.4 后期随访

在治疗 2 个疗程后，继续随访 2 年，每 3 个月随访 1 次，均进行微信或电话随访，统计患者生存情况，患者死亡或至随访截止时间停止随访，患者均配合度较高，随访期间无失访，随访率 100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS23.0 进行数据分析。计量资料如符合正态分布以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验；如不符合正态分布以中位数（四分位数间距）表示，组间比较采用非参数秩和检验，组内比较采用配对非参数检验；计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 fisher 精确概率检验；患者生存时间采用 Kaplan-Meier 法分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组的性别、年龄、肝功能分级以及体质量指数（body mass index，BMI）差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 两组疾病控制率比较

联合组中 CR 0 例，PR 15 例，SD 25 例，PD 4 例，疾病控制率 90.91%(40/44)；对照组 CR 0 例，PR 12 例，SD 20 例，PD 12 例，疾病控制率 72.73%(32/44)；联合组疾病控制率高于对照组，差异有统计学意义（$\chi^2=4.889$，$P=0.027$）。

2.3 两组肝功能指标比较

治疗后，两组肝功能指标 ALT、TBIL 较治疗前降低（$P<0.05$），且联合组 ALT、ALB 较对照组低（$P<0.05$）。治疗后，两组肝功能指标 ALB 较治疗前上升，且联合组高于对照组（$P<0.05$），见表 2。

2.4 两组血清 AFP、PIVKA-Ⅱ水平比较

治疗后，两组血清 AFP、PIVKA-Ⅱ水平均较治疗前降低，且联合组较对照组低（$P<0.05$），见表 3。

2.5 两组不良反应情况比较

治疗期间及治疗 2 个疗程后，两组不良反应发生率差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 4。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	性别/n(%)		年龄/岁	肝功能分级/n(%)		BMI/kg·m^{-2}
	男	女		A级	B级	
对照组(n=44)	34(77.27)	10(22.73)	55.28±9.93	26(59.09)	18(40.91)	24.34±2.92
联合组(n=44)	33(75.00)	11(25.00)	56.11±9.02	24(54.55)	20(45.45)	23.25±2.67
χ^2/t值	0.063		0.410	0.185		1.827
P值	0.803		0.683	0.667		0.071

表 2 两组肝功能指标比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 2 Comparison of liver function indexes between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	ALT/U·L^{-1}		TBIL/μmol·L^{-1}		ALB/g·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=44)	219.33±22.10	135.60±13.74*	80.63±8.72	57.63±5.96*	21.04±2.54	30.95±3.12*
联合组(n=44)	220.45±22.12	50.09±11.12*	81.31±8.32	35.42±5.04*	21.28±2.59	41.54±4.44*
t值	0.238	32.089	0.374	18.875	0.439	12.945
P值	0.813	<0.001	0.709	<0.001	0.662	<0.001

注：较治疗前，*$P<0.05$。

Note: *vs* before treatment, *$P<0.05$.

表 3 两组血清 AFP、PIVKA-Ⅱ水平比较

Table 3 Comparison of serum AFP and PIVKA-Ⅱ levels between the two groups

组别	血清AFP/ng·ml^{-1}		PIVKA-Ⅱ/mAU·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=44）	155.23±15.68	5.75±1.85*	608.45±60.97	29.54±8.78*
联合组（n=44）	156.34±15.79	4.63±1.33*	609.42±61.75	23.11±7.17*
t值	0.331	3.261	0.074	3.763
P值	0.742	0.002	0.941	＜0.001

注：较治疗前，*P ＜ 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P ＜ 0.05.

表 4 两组不良反应情况比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups

不良反应	对照组（n=44）	联合组（n=44）	χ^2值	P值
脱发	9（20.45）	11（25.00）	0.259	0.611
腹泻	8（18.18）	12（27.27）	1.035	0.309
高血压	12（27.27）	15（34.09）	0.481	0.488
蛋白尿	5（11.36）	7（15.91）	0.386	0.534
手足综合征	15（34.09）	18（40.91）	0.436	0.509
乏力	7（15.91）	10（22.73）	0.656	0.418
皮疹	9（20.45）	13（29.55）	0.970	0.325
白细胞减少	3（6.82）	5（11.36）	–	0.713*
食欲下降	23（52.27）	26（59.09）	0.414	0.520
免疫相关性心肌炎	0（0.00）	2（4.55）	–	0.494*
甲状腺功能减退	1（2.27）	4（9.09）	–	0.360*
免疫相关性肺炎	0（0.00）	1（2.27）	–	1.000*

注：*fisher 精确概率检验。

Note: *fisher's exact probability test.

2.6 两组生存期比较

随访 2 年，联合组中位生存期为（18.53±2.78）个月，对照组为（14.30±2.07）个月，差异有统计学意义（t = 8.095，P ＜ 0.001）。联合组患者 2 年生存率（17/44，38.64%）高于对照组患者（8/44，18.18%，χ^2 = 5.320，P = 0.021），见图 1。

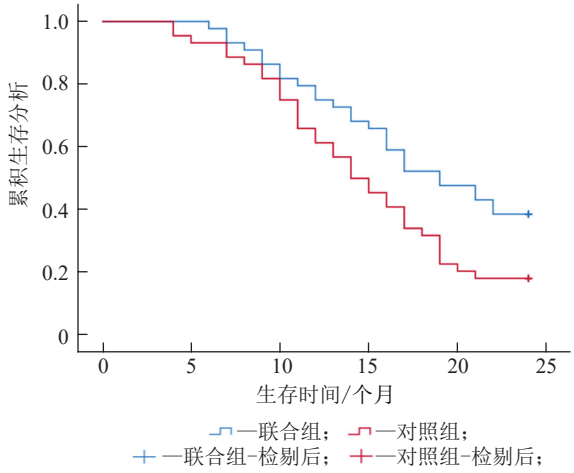


图 1 两组生存期比较 Kaplan-Meier 曲线

Figure 1 Kaplan-Meier curve for for comparison of survival time between the two groups

3 讨论

原发性肝癌患者病死率较高，居全球第 2 位，发病率位于全球第 7 位，且在全球多个国家呈现增长趋势[10]。其中比重最高的肝细胞癌对于化疗药物较不敏感，使得肝癌的治疗停滞不前。随着技术的发展，多靶点抑制剂索拉非尼的出现成为重要的突破点[11]。索拉非尼主要抑制血小板衍生生长因子受体和血管内皮生长因子受体的激酶活性[12—13]，具有抗血管生成和抑制肿瘤生长的双重作用。信迪利单抗是一种程序性死亡受体 1 抑制剂，可通过阻断程序性死亡配体 1 蛋白与肿瘤细胞结合，使得人体自身的免疫细胞可识别出肿瘤细胞。研究表明，信迪利单抗可明显改善晚期肝癌患者的客观缓解率，延长患者整体生存时间[14]。

本研究联合组疾病控制率较对照组高，提示信迪利单抗联合索拉非尼的疗效较索拉非尼单用更佳，与既往 Shigeta 等[15] 和 Yang 等[16] 研究结果类似。此外，本研究结果还显示，联合组中位生存期明显长于对照组，而治疗后两组肝功能指标 ALT、TBIL 水平较治疗前明显降低，ALB 水平明显升高，且联合组 ALT、TBIL 明显低于照组、ALB 水平明显高于对照组，提示信迪利单抗联合索拉非尼可有效改善患者肝功能，延长生存期。

血清 AFP 为肝癌初步筛查的主要指标之一[17]，原发性肝癌患者的血清 PIVKA-Ⅱ水平明显升高，故其可作为另一种敏感的肿瘤指标[18]。本研究结果

表明，治疗后两组患者血清AFP、PIVKA-Ⅱ水平较治疗前明显降低，且联合组明显低于对照组，表明联合治疗可改善肝癌病情。

研究表明，使用索拉菲尼及信迪利单抗的患者会发生脱发、白细胞减少、腹泻、皮疹、高血压以及手足综合征等不良反应[19]。且信迪利单抗会导致肝功能、甲状腺功能以及心肌功能受损等不良反应[20]。本研究结果显示，治疗后两组患者的各项不良反应发生率差异无统计学意义，提示联合用药不会增加不良反应的发生风险。

4 结论

综上所述，信迪利单抗联合索拉非尼临床疗效较佳，可有效改善患者肝功能，减轻病情，且具有一定安全性，值得临床应用推广。本研究的局限性在于样本量较少，得到的结果可能有所偏差，今后将纳入更多患者来验证该结论，以在临床推广中获得更有力的依据。

参考文献：

[1] 王丽萍, 周东杰, 金鑫, 等. 长链非编码RNA在肝细胞肝癌中的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(12): 131-134.

[2] 王亚梦, 孟宇, 师霄楠, 等. 盐酸安罗替尼治疗晚期原发性肝癌的临床疗效、安全性及预后分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(7): 619-624.

[3] 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.

[4] 邢家利, 金保, 徐岗, 等. 晚期不可切除肝癌的综合治疗[J]. 中华普通外科杂志, 2022, 37(2): 108-112.

[5] 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.

[6] 张双燕, 王童非, 叶聂飞, 等. 信迪利单抗注射液治疗晚期恶性肿瘤的疗效和安全性分析[J]. 癌症进展, 2022, 20(10): 1035-1037.

[7] Wilhelm S, Chien DS. BAY 43-9006: preclinical data[J]. Curr Pharm Des, 2002, 8(25): 2255-2257.

[8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2017, 25(12): 886-895.

[9] Li K, Wang J, Han B, *et al*. Impact factor analysis for efficacy and prognosis of anlotinib in NSCLC as third-line treatment: data from trial ALTER 0303[J]. J Thorac Oncol, 2017, 12(11): S2236.

[10] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[11] 柯少波, 汪晶, 邱虎, 等. 阿帕替尼一线治疗晚期肝癌疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(7): 723-726.

[12] 朱凤, 张健涛, 王玮, 等. 索拉非尼联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(2): 74-76.

[13] Saeed A, Hildebrand H, Park R, *et al*. Immune checkpoint inhibitors versus VEGF targeted therapy as second line regimen in advanced hepatocellular carcinoma(HCC): a retrospective study[J]. J Clin Med, 2020, 9(9): 2682.

[14] 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.

[15] Shigeta K, Datta M, Hayo T, *et al*. Dual programmed death receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade promotes vascular normalization and enhances antitumor immune responses in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2020, 71(4): 1247-1261.

[16] Yang Y, Xia L, Wu Y, *et al*. Programmed death ligand-1 regulates angiogenesis and metastasis by participating in the c-JUN/VEGFR2 signaling axis in ovarian cancer[J]. Cancer Commun(Lond), 2021, 41(6): 511-527.

[17] 彭菁, 焦方舟, 李汛, 等. 异常凝血酶原和甲胎蛋白检测在肝细胞癌中的诊断价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(4): 337-338.

[18] 高光剑, 王兴, 潘耀振. 微小核糖核苷酸-21、异常凝血酶原及甲胎蛋白联合检测在肝细胞癌诊断中的价值[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(12): 1445-1451.

[19] 孙清森, 孙连生, 徐建利, 等. RAD001或阿霉素联合索拉非尼用于晚期胰腺癌治疗的价值[J]. 现代消化及介入诊疗, 2019, 24(6): 645-648.

[20] 徐鲁杰, 刘畅, 闫美兴, 等. 信迪利单抗致免疫相关性不良反应的两例报道并文献复习[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(1): 82-85.

（编辑：沈佳婕）