

肝细胞癌靶向药物临床应用的研究现状

Research status on clinical application of targeted drugs in hepatocellular carcinoma

邱博增^{1,2}, 林俊粒¹, 郭健敏¹,
谢松强², 杨 威¹

(1. 广州湾区生物医药研究院, 广东莱恩医药研究院有限公司, 广东省药物非临床评价与研究重点实验室, 广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心, 从化区药物药代毒代工程技术研究中心, 广东 广州 510990; 2. 河南大学 药学院, 河南 开封 475000)

QIU Bo - zeng^{1,2}, LIN Jun - li¹,
GUO Jian - min¹, XIE Song - qiang²,
YANG Wei¹

(1. Guangzhou Bay Area Institute of Biomedicine, Guangdong Lewwin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Guangdong Provincial Key Laboratory of Drug Non - Clinical Evaluation and Research, Guangdong Engineering Research Center for Innovative Drug Evaluation and Research, Conghua Engineering Technology Research Center of Drugs Pharmacokinetics and Toxicokinetics, Guangzhou 510990, Guangdong Province, China; 2. School of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475000, Henan Province, China)

基金项目: 广东省药物非临床评价研究企业重点实验室基金资助项目 (2023B1212070029); 广东省重大人才工程基金资助项目 (2021TY060021)

作者简介: 邱博增 (1999 -), 男, 硕士研究生, 主要从事靶向治疗药物的临床前研究

通信作者: 杨威, 高级工程师

Tel: (020) 87998690

E - mail: yangwei0719@163.com

摘要: 肝细胞癌 (HCC) 是最常见的原发性肝癌类型, 晚期 HCC 病症严重, 治疗难度大、预后差, 由于多数患者确诊时已失去手术机会, 系统性药物治疗成为主要的治疗手段。目前用于晚期 HCC 的靶向治疗药物主要分为酪氨酸激酶抑制剂和血管内皮生长因子抑制药 2 类。已获批上市的酪氨酸激酶抑制剂包括索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼、瑞戈非尼、卡博替尼和阿帕替尼等, 血管内皮生长因子抑制药包括雷莫芦单抗和贝伐珠单抗。近年来, 多项临床试验中靶向治疗药物与免疫检查点抑制药联合给药的治疗方案有效延长了患者的总生存期, 这一治疗模式成为当前晚期 HCC 系统治疗的重要突破。本文对 HCC 靶向治疗药物的临床应用进行简要介绍。

关键词: 靶向治疗药物; 酪氨酸激酶抑制剂; 血管内皮生长因子抑制药; 肝细胞癌

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.11.021

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)11-1619-05

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of primary hepatocellular carcinoma, and advanced HCC is severe, difficult to treat, and has a poor prognosis. Since most patients have already lost the chance of surgery at the time of diagnosis, systemic drug therapy has become the main therapeutic tool. Currently, targeted therapeutic agents for advanced HCC are mainly divided into two categories: Tyrosine kinase inhibitors and vascular endothelial growth factor inhibitors. Approved tyrosine kinase inhibitors include sorafenib, lenvatinib, donafenib, regorafenib, cabozantinib and apatinib, etc. Vascular endothelial growth factor inhibitors include ramucirumab and bevacizumab. In recent years, the combination of targeted therapeutics and immune checkpoint inhibitors has effectively prolonged the overall survival of patients in several clinical trials, and this treatment model has become an important breakthrough in the current systemic treatment of advanced HCC. This article provides a brief introduction to the clinical application of targeted therapeutics for HCC.

Key words: targeted therapy drug; tyrosine kinase inhibitor; vascular endothelial growth factor inhibitor; hepatocellular carcinoma

肝癌是全球范围内发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤, 根据起源可以分为原发性肝癌和继发性肝癌 2 大类, 其中 90% 以上的原发性肝癌为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。流行病学研究显示, 慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎、误食黄曲霉毒素、非酒精性脂肪性肝病以及乙醇成瘾等是导致 HCC 发生的主要危

险因素^[2]。全球 HCC 发病率呈现上升趋势,HCC 早期无明显症状,多数患者发现病情时已为晚期。晚期 HCC 患者病情进展迅速,患者失去手术机会,系统药物治疗成为其主要治疗选择。因此,HCC 治疗药物的临床应用具有重要意义。目前可用于治疗晚期 HCC 的药物主要有传统化疗药物、靶向治疗药物和免疫检查点抑制剂。在上述 3 种药物中,靶向治疗药物在临床应用展现出独特的优势:首先,传统化疗药物因其非特异性的作用机制往往存在较大的药物不良反应,如损伤正常组织、骨髓抑制和胃肠道反应等严重药物不良反应;其次,免疫检查点抑制剂虽在 HCC 治疗中展现出良好前景,但其应答率有限且起效相对缓慢。相比之下,靶向治疗药物直接作用于癌细胞上特定靶点,可迅速发挥抗癌作用,靶向治疗药物起效快,药物不良反应发生率较低,同时可有效延长患者总生存期(overall survival, OS)。本文将靶向治疗药物在晚期 HCC 中的临床研究现状进行综述。

1 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs)

蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)通过催化腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)上的磷酸基团,使蛋白质磷酸化,进而传递信号,调节细胞的生长、分化和死亡^[-3-4]。研究已发现了至少 58 种 PTK,根据其结构可分为受体类和非受体类,PTK 的异常表达与肿瘤的侵袭、转移和肿瘤血管生成密切相关^[5]。TKIs 可通过与 ATP 竞争酪氨酸激酶的 ATP 结合位点,减少酪氨酸激酶磷酸化,达到抑制癌细胞增殖的目的。目前可用于治疗 HCC 的 TKIs 有以下几种。

1.1 索拉非尼

索拉非尼是一种多靶点 TKIs^[6],其于 2007 年被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准用于治疗晚期 HCC,是第一个问世的 HCC 靶向治疗药物。索拉非尼作用的靶点有血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptors, PDGF-R)、Raf 蛋白激酶和激酶插入域受体(kinase insert domain receptor, KIT)。一项多中心、双盲、平行对照的Ⅲ期临床试验评估了索拉非尼对晚期 HCC 的安全性和有效性,以及其改善肿瘤预后的能力,结果表明,与安慰剂相比,索拉非尼显著延长了 HCC 患者的中位总生存期(median overall survival, mOS),索拉非尼组的 mOS 为 10.7 个月,而安慰剂组 mOS 仅为 7.9 个月[危险比

(hazard ratio, HR) = 0.69, 95% 置信区间(confidence interval, CI) = 0.55 ~ 0.87, $P < 0.001$]。但长期使用索拉非尼的晚期 HCC 患者群体易出现耐药性,影响药物治疗效果^[7]。耐药性的产生机制包括代谢重编程、上皮-间充质转化、通路失调,以及抑制血管生成而导致的缺氧诱导反应等^[8]。虽已有研究将索拉非尼与耐药机制信号通路相关的抑制药联合使用,以期减少耐药性的产生,但相关的临床应用较少。

1.2 仑伐替尼

仑伐替尼也是一种 TKIs,其作用的靶点有 VEGFR1-3、PDGF-R 和成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR),药物通过抑制相关的信号通路,从而抑制肿瘤的生长。在一项仑伐替尼治疗晚期 HCC 的Ⅲ期临床试验中,仑伐替尼组 mOS 为 13.6 个月,无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 7.4 个月,索拉非尼组 mOS 为 12.3 个月, PFS 为 3.7 个月;同时仑伐替尼组的客观缓解率(overall response rate, ORR)为 24.1%,索拉非尼组仅为 9.2% ($P < 0.0001$)^[9],与索拉非尼相比,仑伐替尼在 ORR 和 PFS 上均有一定优势。在安全性方面,仑伐替尼组患者发生 3 级以上或 3~4 级不良事件的比率为 57%,低于索拉非尼组。FDA 于 2018 年批准仑伐替尼用于治疗无法切除的晚期 HCC^[10],仑伐替尼是自索拉非尼出现后的第 2 个 HCC 靶向治疗药物。

1.3 多纳非尼

多纳非尼是一种用氙代化技术开发的抗肿瘤药物,是索拉非尼的氙代衍生物,其作用靶点为 VEGFR1-3、PDGF-R 和 Raf 蛋白激酶。QIN 等^[11]的一项临床研究对比了多纳非尼和索拉非尼的在 HCC 患者中的疗效差异,研究中共招募了 659 例符合要求的患者,随后将患者随机分配到多纳非尼治疗组(328 例)和索拉非尼治疗组(331 例)。研究结果显示,多纳非尼组的 mOS 为 12.1 个月,而索拉非尼组 mOS 仅为 10.3 个月($P < 0.05$),同时多纳非尼各项治疗评价指标均优于索拉非尼,多纳非尼组中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)为 3.7 个月,索拉非尼组 mPFS 为 3.6 个月,多纳非尼组 ORR 为 4.6%,索拉非尼组 ORR 为 2.7%;多纳非尼组疾病控制率(disease control rate, DCR)为 30.8%,索拉非尼组 DCR 为 28.7%。同时,多纳非尼组发生药物相关的 3 级不良事件的患者为 125 例,占比 38%,索拉非尼组共 165 例患者发生药物相关的 3 级不良事件,占比 50%,2 组比较,在统计学上差异有统

计学意义($P < 0.05$)。该研究结果表明,多纳非尼能够有效延长晚期 HCC 患者的生存期,且安全性和耐受性良好。多纳非尼于 2021 年在中国上市,用于晚期 HCC 患者的一线治疗。

1.4 瑞戈非尼

瑞戈非尼是一种口服二苯脲多激酶抑制药,其作用的靶点有 VEGFR1-3、PDGF-R、Raf 蛋白激酶和 FGFR。一项Ⅲ期临床试验研究评估了瑞戈非尼在接受索拉非尼治疗的 HCC 患者中的有效性和安全性,研究共筛选了 843 例患者,其中 573 例符合研究要求,患者入组后并随机分配(379 例接受瑞戈非尼治疗,194 例接受安慰剂治疗),研究结果显示瑞戈非尼明显延长了 HCC 患者的 OS,瑞戈非尼组患者的 mOS 为 10.6 个月(95% CI = 9.1 ~ 12.1),而安慰剂组患者的 mOS 仅 7.8 个月(95% CI = 6.3 ~ 8.8)。在安全性方面,研究中最常见的与治疗相关 3 级或 4 级药物不良反应有高血压[瑞戈非尼组 57 例(15%),安慰剂组 9 例(5%)、手足皮肤反应[瑞戈非尼组 47 例(13%),安慰剂组 1 例(1%)、疲劳[瑞戈非尼组 34 例(9%),安慰剂组 9 例(5%)]^[12],结果表明瑞戈非尼的安全性可控。FDA 于 2017 年批准瑞戈非尼用于治疗索拉非尼耐药的 HCC 患者,该药属于 HCC 二线靶向治疗药物。

1.5 卡博替尼

卡博替尼是一种口服 TKIs,卡博替尼除对参与肿瘤生长和转移的 AXL 受体酪氨酸激酶和 MET 受体酪氨酸激酶有抑制活性外,对肿瘤血管的生成也有着抑制作用。ABOU-ALFA 等^[13]进行的一项Ⅲ期临床试验评估了卡博替尼在既往接受过治疗的晚期 HCC 患者中的疗效。研究结果表明,与安慰剂相比,卡博替尼显著延长了患者的 OS,卡博替尼治疗组患者的 mOS 为 10.2 个月,而安慰剂治疗患者的 mOS 为 8 个月($HR = 0.76$, 95% CI = 0.63 ~ 0.92, $P < 0.05$),同时卡博替尼组的 mPFS 优于安慰剂,卡博替尼组患者 mPFS 为 5.2 个月,安慰剂组患者 mPFS 为 1.9 个月($HR = 0.44$, 95% CI = 0.36 ~ 0.52, $P < 0.001$),卡博替尼组患者 ORR 为 4%,安慰剂组患者 ORR 为 1% ($P < 0.05$)。在安全性方面,卡博替尼组中有 67.7% 的患者发生了 3 级或 4 级不良事件,安慰剂组中有 36% 的患者发生了 3 级或 4 级不良事件。2018 年, FDA 批准卡博替尼用于晚期 HCC 的二线治疗,属于二线靶向药物。

1.6 阿帕替尼

阿帕替尼是一种新型 TKIs,阿帕替尼可高度选择

性地抑制血管内皮细胞生长因子受体 2 和酪氨酸激酶的活性,从而通过抑制肿瘤血管生成来抑制肿瘤生长。在一项Ⅲ期临床试验研究中,阿帕替尼作为晚期 HCC 患者的二线或晚期治疗药物,将符合要求的患者随机分配,分别接受阿帕替尼($n = 267$)或安慰剂($n = 133$)的治疗。研究结果表明,与安慰剂组相比,阿帕替尼组的 mOS 显著提高($HR = 0.785$, 95% CI = 0.617 ~ 0.998, $P < 0.05$),阿帕替尼组 mOS 为 8.7 个月(95% CI = 7.5 ~ 9.8),安慰剂组 mOS 为 6.8 个月(95% CI = 5.7 ~ 9.1)。同时安全性评估的结果表明,研究中最常见的 3 级或 4 级治疗相关不良事件是高血压[阿帕替尼组 71 例(28%),安慰剂组 3 例(2%)、手足综合征[阿帕替尼组 46 例(18%),安慰剂组 0 例]和血小板计数减少[阿帕替尼组 34 例(13%),安慰剂组 1 例(1%)]^[14],结果表明阿帕替尼安全性可控。目前阿帕替尼已在国内获得批准,用于治疗既往接受过一线治疗或不可耐受的晚期 HCC。

2 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制药

VEGF 包括 VEGFsA-F 以及胎盘生长因子,其在血管系统和其他器官系统中发挥着重要作用^[15]。VEGF 可与 VEGFR-2 特异性结合,VEGFR-2 是血管内皮细胞中的主要信号通路,同时 VEGFR-2 在癌细胞中高度表达,并与肿瘤的发生、发展和生长密切相关,VEGF 抑制药可阻止 VEGF 与 VEGFR-2 相结合,从而抑制血管生成和肿瘤生长^[16-17]。

2.1 雷莫芦单抗

雷莫芦单抗作用的靶点为 VEGFR-2,是一种单克隆抗体。一项Ⅲ期临床试验对比了雷莫芦单抗与安慰剂在索拉非尼耐药的 HCC 患者中疗效差异。研究结果显示,雷莫芦单抗组 mOS 为 9.2 个月(95% CI = 8.0 ~ 10.6),安慰剂组 mOS 为 7.6 个月(95% CI = 7.0 ~ 9.3),2 组间无显著性差异($HR = 0.87$, 95% CI = 0.72 ~ 1.05, $P > 0.05$),雷莫芦单抗未显著提高 HCC 患者的 OS^[18]。但在亚组分析中发现雷莫芦单抗可延长甲胎蛋白(α -fetal protein, AFP)浓度在 $400 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以上的晚期 HCC 患者的 OS。基于这一发现,ZHU 等^[19]进行了另一项Ⅲ期临床试验研究,用雷莫芦单抗治疗 AFP 浓度在 $400 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以上的晚期 HCC 患者,研究结果显示,雷莫芦单抗组 OS 显著高于安慰剂组,雷莫芦单抗组 OS 为 8.5 个月,安慰剂组 OS 为 7.3 个月($P < 0.05$),雷莫芦单抗组的 mPFS 为 2.8 个月,安慰剂组的 mPFS 为 1.6 个月,2 组比较,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.001$)。研究

表明,在接受过索拉非尼治疗且 AFP 浓度在 $400 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及以上的晚期 HCC 患者中,雷莫芦单抗延长了患者 OS,其耐受性良好、安全性可控。

2.2 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是一种靶向人源化单克隆抗体,通过阻止血管内皮细胞生长因子受体的激活,达到治疗癌症的目的。在一项 II 期临床试验的研究中,贝伐珠单抗对 HCC 患者的耐受性良好,但该研究纳入的患者数量较少。另一项 I/II 期临床随机试验考察了贝伐珠单抗联合索拉非尼对局部晚期或转移性 HCC 患者的治疗效果,试验的 II 期阶段,贝伐珠单抗和索拉非尼联合用药呈现出毒性较大,疗效不明显的特点,故这一用药方案的研究也就此中断^[20],目前贝伐珠单抗不能单药用于治疗 HCC。但有新的临床研究表明贝伐珠单抗与免疫检查点抑制药联用时可有效延长 HCC 患者的 OS。一项 III 期临床试验研究中评估对比了贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗治疗 HCC 与单药索拉非尼治疗 HCC 的疗效差别。在 12 个月时,联合给药组的总生存率为 67.2% (95% CI = 61.3 ~ 73.1),索拉非尼组的总生存率为 54.6% (95% CI = 45.2 ~ 64.0),联合给药组 mPFS 为 6.8 个月 (95% CI = 5.7 ~ 8.3),索拉非尼组 mPFS 为 4.3 个月 (95% CI = 4.0 ~ 5.6)。研究结果显示与单药索拉非尼治疗相比,贝伐珠单抗与阿替利珠单抗联合给药组的患者有着更长的 OS 和 PFS^[21]。FDA 于 2020 年批准该联合给药方案用于一线治疗无法切除或转移性肝细胞癌患者。

3 讨论

迄今为止,HCC 仍然是一个全球性的健康挑战,其发病率在世界范围内呈上升趋势,预计到 2025 年,每年将有 100 万人罹患 HCC^[22]。自 2007 年首个靶向药物索拉非尼获批以来,HCC 的系统治疗经历了从无到有、从单一到多元的重大转变。目前临床应用的靶向药物主要分为 2 大类:TKIs 和 VEGF 抑制药。临床实践表明,与传统化疗相比,靶向药物具有更优的疗效和更好的安全性,其中一线治疗的仑伐替尼 ORR 可达 24.1%,mPFS 达 7.3 个月,而索拉非尼的 mOS 达 10.7 个月。二线治疗的瑞戈非尼和卡博替尼也分别显示出 10.6 个月和 10.2 个月的 mOS。然而,靶向治疗仍面临诸多挑战,如获得性耐药、肿瘤异质性导致的疗效差异,以及特殊人群治疗选择受限等问题。针对以上的问题,临床实践中用了多种策略:如通过动态监测 AFP 和循环肿瘤 DNA 早期发现耐药迹象;用合理的药物序贯方案避免耐药性的产生;以及基于

生物标志物的个体化治疗选择等。在药物不良反应管理方面,针对靶向药物常见的高血压、手足皮肤反应、腹泻等药物不良反应建立预防-监测-干预的全流程管理体系。

在 HCC 治疗领域,持续的药物治疗创新和策略优化具有至关重要的临床意义。随着肝癌分子生物学研究的深入,研究者通过高通量测序、蛋白质组学等技术陆续鉴定出一系列具有治疗潜力的新型分子靶点。其中,RNA 死盒解旋酶 56 (DEAD-box helicase 56,DDX56)被证实可通过调控 Wnt/ β -连环蛋白(wingless/ β -catenin)信号通路促进肿瘤进展;环状 RNA MYB 样转录因子 2 作为竞争性内源 RNA 能激活 EGFR 下游信号传导;而突触融合蛋白 6 (syntaxin 6,STX6)可通过调控自噬体形成影响肿瘤细胞存活^[23-25]。这些突破性发现不仅深化了对 HCC 发病机制的认识,更为新一代靶向药物的开发提供了重要方向。目前,针对这些新靶点的小分子抑制药和单克隆抗体正处于临床前研究或早期临床试验阶段,展现出良好的抗肿瘤活性。在治疗策略方面,联合用药已成为改善晚期 HCC 预后的关键突破口。恰当的联合治疗方案可明显改善晚期 HCC 患者的预后状况,并显著提高患者的生存率。如阿替利珠单抗与贝伐珠单抗、信迪利单抗与贝伐珠单抗类似物等联合治疗方案已被批准用于治疗晚期 HCC。在未来应进一步探索新的药物和治疗策略,实现根据患者病情制定最佳的治疗方案。

参考文献:

- [1] LLOVET J M, PINYOL R, KELLEY R K, et al. Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(4):386-401.
- [2] YANY J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: Trends, risk, prevention and management [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10):589-604.
- [3] JIAO Q L, BI L, REN Y D, et al. Advances in studies of tyrosine kinase inhibitors and their acquired resistance [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):36.
- [4] YANY Y, LI S, WANG Y, et al. Protein tyrosine kinase inhibitor resistance in malignant tumors: Molecular mechanisms and future perspective [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):329.
- [5] HUANG L L, JIANG S Y, SHI Y K. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020) [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):143.
- [6] KIM D W, TALATI C, KIM R. Hepatocellular carcinoma (HCC): Beyond sorafenib-chemotherapy [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2017, 8(2):256-265.
- [7] XIA S J, PAN Y, LIANG Y, et al. The microenvironmental and

- metabolic aspects of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *EbioMedicine*, 2020, 51: 102610. 2020 - 01 - 30 [2024 - 07 - 01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918403/>.
- [8] XU J J, JI L, RUAN Y L, *et al.* UBQLN1 mediates sorafenib resistance through regulating mitochondrial biogenesis and ROS homeostasis by targeting PGC1 β in hepatocellular carcinoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):190.
- [9] KUDO M, FINN R S, QIN S K, *et al.* Lenvatinib versus sorafenib in first - line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non - inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10126):1163—1173.
- [10] ZHAO Y, ZHANG Y N, WANG K T, *et al.* Lenvatinib for hepatocellular carcinoma: From preclinical mechanisms to anti - cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(1):188391.
- [11] QIN S K, BI F, GU S Z, *et al.* Donafenib versus sorafenib in first - line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma: A randomized, open - label, parallel - controlled phase II - III Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(27):3002—3011.
- [12] BRUIX J, QIN S K, MERLE P, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): A randomised, double - blind, placebo - controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10064):56—66.
- [13] ABOU - ALFA G K, MEYER T, CHENG A L, *et al.* Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1):54—63.
- [14] QIN S K, LI Q, GU S Z, *et al.* Apatinib as second - line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): A multicentre, double - blind, randomised, placebo - controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(7):559—568.
- [15] SIMONS M, GORDON E, CLAEISSON - WELSH L. Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(10):611—625.
- [16] TENG F, ZHANG J X, CHANG Q M, *et al.* LncRNA MYLK - AS1 facilitates tumor progression and angiogenesis by targeting miR - 424 - 5p/E2F7 axis and activating VEGFR - 2 signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):235.
- [17] APTE R S, CHEN D S, FERRARA N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development[J]. *Cell*, 2019, 176(6):1248—1264.
- [18] ZHU A X, PARK J O, RYOO B Y, *et al.* Ramucirumab versus placebo as second - line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first - line therapy with sorafenib (REACH): A randomised, double - blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7):859—870.
- [19] ZHU A X, KANG Y K, YEN C J, *et al.* Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α - fetoprotein concentrations (REACH - 2) a randomised, double - blind, placebo - controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(2):282—296.
- [20] HUBBARD J M, MAHONEY M R, LOUI W S, *et al.* Phase I / II randomized trial of sorafenib and bevacizumab as first - line therapy in patients with locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma: North central cancer treatment group trial N0745 (Alliance)[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(2):201—209.
- [21] FINN R S, QIN S K, IKEDA M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1894—1905.
- [22] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, *et al.* Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1):6.
- [23] LI Q, WANG T Y, WANG X M, *et al.* DDX56 promotes EMT and cancer stemness via MELK - FOXM1 axis in hepatocellular carcinoma[J]. *iScience*, 2024, 27(6):109827.
- [24] YI J Z, LI B B, YIN X M, *et al.* CircMYBL2 facilitates hepatocellular carcinoma progression by regulating E2F1 expression [J]. *Oncol Res*, 2024, 32(6):1129—1139.
- [25] HUANG L, ZHONG X T, LI A, *et al.* Syntaxin6 contributes to hepatocellular carcinoma tumorigenesis via enhancing STAT3 phosphorylation[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1):197.

(收稿日期 2024 - 12 - 26)