

[文章编号] 1007-7669(2024)04-0273-07

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.04.07

## 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗晚期不可切除肝细胞癌的成本-效用分析

蒋媛<sup>1</sup>, 朱盈盈<sup>2</sup>, 张惠娟<sup>1</sup>

(1. 天津市人民医院 药学部, 天津 300121; 2. 天津医科大学 临床医学院, 天津 300270)

[关键词] 成本-效用分析; 卡瑞利珠单抗; 阿帕替尼; 索拉非尼; 肝细胞癌

[摘要] 目的 评价卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗晚期不可切除的肝细胞癌(uHCC)的经济性。方法 从我国医疗卫生体系角度出发, 基于 CARES-310 临床研究数据, 构建分区生存模型对卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对比索拉非尼一线治疗 uHCC 的成本和产出进行模拟, 采用成本-效用分析法计算两种方案的增量成本-效果比(ICER), 并采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析检验结果的稳定性。结果 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼方案的总成本为 285 459 元, 可获得 0.999 质量调整生命年(QALY); 索拉非尼方案的总成本为 238 948 元, 可获得 0.726 QALYs, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对比索拉非尼的 ICER 为 170 112 元·QALY<sup>-1</sup>, 低于意愿支付阈值(257 094 元·QALY<sup>-1</sup>)。敏感性分析结果表明基础分析结果稳健。结论 从我国医疗卫生体系角度出发, 相较于索拉非尼, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗晚期 uHCC 具有经济性。

[中图分类号] R956; R979.1

[文献标志码] A

## Cost-utility analysis of camrelizumab combined with apatinib in first-line treatment of advanced unresectable hepatocellular carcinoma

JIANG Yuan<sup>1</sup>, ZHU Ying-ying<sup>2</sup>, ZHANG Hui-juan<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, Tianjin Union Medical Center, TIANJIN 300121, China; 2. Clinical Medical College, Tianjin Medical University, TIANJIN 300270, China)

[KEY WORDS] cost-utility analysis; camrelizumab; apatinib; sorafenib; hepatocellular carcinoma

[ABSTRACT] AIM To evaluate the cost-utility of camrelizumab in combination with apatinib and sorafenib in the first-line treatment of advanced unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). METHODS Based on the clinical trial data of CARES-310, a partitioned survival model was constructed to simulate the cost and outcomes of camrelizumab in combination with apatinib and sorafenib in the first-line treatment of advanced uHCC, and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the two strategies was calculated using the cost-utility analysis from the perspective of Chinese medical and health system. Single factor sensitivity analysis and probabilistic sensitivity analysis were used to evaluate the stability of the results. RESULTS The total cost of camrelizumab in combination with apatinib regimen was 285 459 yuan, and 0.999

[收稿日期] 2022-09-08 [接受日期] 2024-03-01

[基金项目] 天津市人民医院科研项目(2022YJ025)

[作者简介] 蒋媛, 女, 副主任药师, 硕士, 主要从事药物经济学、合理用药研究, E-mail: jy\_0609@163.com。张惠娟, 女, 主任药师, 硕士, 主要从事药事管理研究, Phn: 86-22-27557096

[责任作者] 张惠娟

QALYs was obtained. The total cost of sorafenib regimen was 238 948 yuan, and 0.726 QALYs was obtained. The ICER of camrelizumab in combination with apatinib regimen against sorafenib regimen was 170 112 yuan · QALY<sup>-1</sup>, which did not exceed the willingness-to-pay threshold of 257 094 yuan · QALY<sup>-1</sup> in China. The results of sensitivity analysis indicated that the basic analysis was robust. CONCLUSION From the perspective of Chinese healthcare system, camrelizumab combined with apatinib is cost-effectiveness compared with sorafenib in the first-line treatment of advanced uHCC.

2020 年的统计数据显示, 原发性肝癌是全球第六大常见癌症, 其病死率高达 8.3%<sup>[1]</sup>。原发性肝癌可分为肝细胞癌、肝内胆管细胞癌以及混合型肝癌等, 其中肝细胞癌占 75%~85%。我国是肝细胞癌的高危地区, 2022 年我国肝细胞癌发病人数和死亡人数分别有 43.1 万和 41.2 万人<sup>[2]</sup>, 是名副其实的“肝癌大国”。在肝癌的治疗过程中, 外科治疗往往是早期治疗的首选方法, 通过肝切除术和肝移植术可以使肝癌患者获得长期生存<sup>[3]</sup>。但肝癌早期的发病症状往往不明显, 许多患者在确诊时已经处于癌症的中晚期, 丧失了手术治疗的机会。

2007 年, 索拉非尼被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准上市, 用于治疗不可切除的肝细胞癌 (unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC)<sup>[4]</sup>, 成为首个获批一线治疗 uHCC 的靶向药物, 但其所带来的疗效和总生存期 (overall survival, OS) 获益仍然有限。近年来, 新上市的程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death 1 receptor, PD-1) / 程序性细胞死亡受体配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 抑制剂联合抗血管生成药物治疗的方案获得了较好的治疗反应, 明显延长了患者的 OS。我国《原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)》<sup>[5]</sup> 推荐的 uHCC 一线治疗方案包括阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗以及卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼, 均为 1A 级推荐。在阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗的相关研究中, 中国患者有明显的临床获益, 与索拉非尼单药治疗相比, 患者的死亡风险及疾病进展风险降低均超过 40%<sup>[6,7]</sup>。2023 年 7 月, 国际多中心 III 期试验 CARES-310 研究公布的结果显示, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗 uHCC 的中位 OS 达 22.1 个月, 为目前 uHCC 一线治疗 OS 获益最多的方案<sup>[8]</sup>。目前, 卡瑞利珠单抗及阿帕替尼均为国家医保谈判药品, 但两药联合治疗的日费用仍高达 313.8 元, 给社会医疗体系和患者带来较大的经济负担。本研究从中国医疗卫生体系的角度出发, 基于 CARES-310 试验数据, 评价了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对比索拉非尼的经济性。

## 资料与方法

**目标人群** 本研究的目标人群与 CARES-310 研究一致。该研究共入组 543 例患者, 其中亚裔患者 449 例。患者的纳入标准包括: 病理学确诊为 uHCC; 既往没有接受过 uHCC 的系统性治疗; 肝功能 Child-Pugh 评分 ≤ 6 分 (A 级); 巴塞罗那分期为 B-C 期; 美国东部肿瘤协作组制定的活动状态评分为 0 或 1 分; 至少有 1 个可测量病灶。患者的排除标准包括: 有自身免疫疾病史; 合并有乙型和丙型肝炎病毒感染; 未经治疗或治疗不彻底的食管 / 胃静脉曲张出血或有高出血风险<sup>[8]</sup>。

**治疗方案** 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组患者给予卡瑞利珠单抗 200 mg, 每 2 周 1 次 + 阿帕替尼 250 mg, 每日 1 次。索拉非尼组患者给予索拉非尼 400 mg, 每日 2 次。两组患者均持续用药至疾病进展 (progressive disease, PD) 或出现无法耐受的毒性反应。在治疗过程中如果出现 PD, 则转入二线治疗, 由于 CARES-310 研究对二线治疗方案未进行具体说明, 本研究根据已发表的文献<sup>[9,10]</sup>, 假设两组患者均采用酪氨酸激酶抑制剂瑞戈非尼 (160 mg, 每日 1 次) 作为二线治疗方案。

**模型结构** 基于 CARES-310 研究数据, 建立分区生存模型 (partitioned survival model, PSM) 进行两种治疗方案的成本-效用分析。根据 uHCC 的发展规律, 该模型假设患者存在 3 种不同的健康状态: 无进展生存期 (progressive free survival, PFS)、PD 和死亡 (Death), 模型结构见图 1。假设所有患者进入模型时均处于 PFS 状态, 并且在 1 个周期中, 只能从一个状态转换为另一个状态或保持不变 (即 PFS 状态可转换为 PD 或 Death 状态, PD 可转换为 Death 状态, 但不可逆向转换)。同一患者在不同状态中均接受相应的药物治疗方案, 若发生 PD, 两组患者均接受相应的二线治疗直至死亡。基于 CARES-310 研究, 本研究将模型的循环周期设置为 4 周。因模型运行 10 年后两组患者几乎全部处于 Death 状态, 故本研究将研究时限设置为 10 年。参考《中国药物经济学评价指南 (2020)》<sup>[11]</sup>, 该模型采用 5% 的贴现率对成本和

健康产出进行贴现, 通过计算两种方案的成本、质量调整生命年 (quality adjusted life years, QALY) 和增量成本 - 效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 来判断其经济性。本研究的意愿支付 (willingness to pay, WTP) 阈值为中国 2022 年人均国内生产总值 (85 698 元) 的 3 倍, 即 257 094 元 · QALY<sup>-1</sup><sup>[12]</sup>。本研究采用 R4.0.5 软件模拟生存曲线, 采用 Excel 2019 进行 PSM 的构建和成本 - 效用分析。

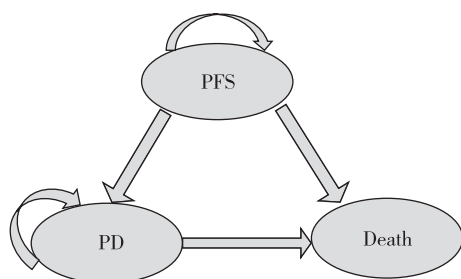


图 1 分区生存模型示意图 PFS: 无进展生存期, PD: 疾病进展, Death: 死亡

**生存分析** 在进行经济学评价时, 由于随访时间有限, 通常需要对所报道的生存曲线进行外推以获得所需生存

数据。本研究使用 GetData Graph Digitizer v2.25 软件在 CARES-310 研究报道的原始 PFS 曲线和 OS 曲线上取点, 得到不同时间点上处于 PFS 和 OS 的人数, 并对该样本基础数据进行整理, 通过 R4.0.5 软件, 采用 Weibull、指数、Gaussian、log-logistic、log-normal 等参数分布对生存数据进行拟合<sup>[13]</sup>, 得到新的 PFS 曲线和 OS 曲线, 生存曲线的参数拟合结果见表 1。根据赤池信息准则 (AIC) 及贝叶斯信息准则 (BIC) 判断最优拟合分布, 结果见表 2, 参数拟合后获得的生存曲线见图 2。

表 2 两组患者生存曲线最优拟合分布及参数值

组别	生存曲线	参数分布	参数值
卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼	OS	Gaussian	$\lambda=6.460, \gamma=15.536$
	PFS	Weibull	$\lambda=6.069, \gamma=1.829$
索拉非尼	OS	Weibull	$\lambda=15.644, \gamma=2.119$
	PFS	指数分布	$\lambda=3.947, \gamma=1.000$

OS: 总生存期, PFS: 无进展生存期,  $\lambda$ : 尺度参数,  $\gamma$ : 形状参数

**成本和效用值数据** 由于本研究基于我国医疗卫生体系的角度, 因此只纳入直接医疗成本, 包括 CARES-310 研究所涉及的药品费用、住院费用、实验室检查费和影像检查费、首次诊断费、疾病排除检查

表 1 两组患者生存曲线不同分布的 AIC、BIC 值

组别	生存曲线	拟合分布	Weibull 分布	指数分布	Gaussian 分布	log-logistic 分布	log-normal 分布
卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼	OS	AIC	11.450	58.709	9.397	34.793	36.692
		BIC	12.580	59.274	10.527	35.923	37.822
	PFS	AIC	4.602	19.698	6.559	20.642	12.149
		BIC	4.185	19.490	6.142	20.226	11.732
索拉非尼	OS	AIC	11.673	52.017	22.612	36.300	29.243
		BIC	12.804	52.582	23.742	37.430	30.373
	PFS	AIC	17.141	14.242	17.734	17.887	17.752
		BIC	16.724	14.034	17.317	17.470	17.335

AIC: 赤池信息准则, BIC: 贝叶斯信息准则, OS: 总生存期, PFS: 无进展生存期。

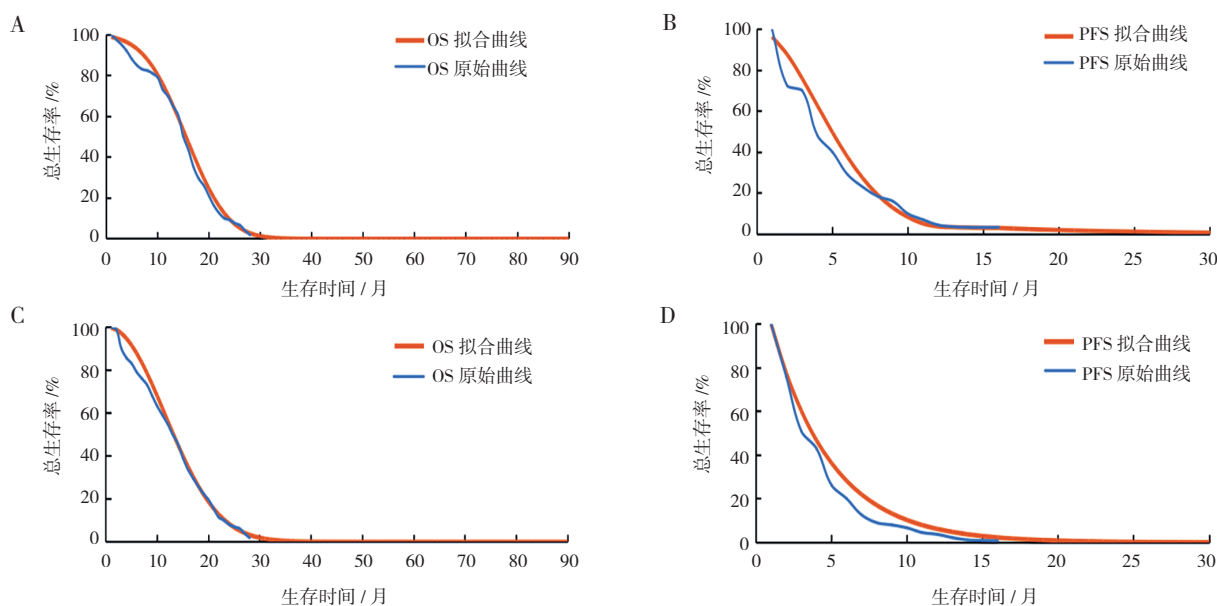


图 2 参数拟合后获得的生存曲线 A: 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组总生存期 (OS) 曲线, B: 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组无进展生存期 (PFS) 曲线, C: 索拉非尼组 OS 曲线, D: 索拉非尼组 PFS 曲线

费及不良反应治疗费等。其中, 计算药品费用时, 给药剂量按照中国人的平均体重 (65 kg) 和体表面积 (1.72 m<sup>2</sup>) 计<sup>[14]</sup>; 住院费用主要指住院治疗期间的诊断及治疗费用, 包括医师诊察费、护理费、一次性材料费及床位费等, 费用以 5 d 计 (主要参考我院肝癌患者周期性化疗或免疫治疗的平均住院日); 实验室检查费包括血常规、生化检查和肿瘤标志物检测等; 影像检查费主要指腹部电子计算机断层扫描 (CT) 检查费; 首次诊断费包括病理诊断和 PD-1 表达检测费用; 疾病排除检查包括自身免疫疾病和肝炎分型检查; 治疗相关的不良反应仅考虑 3 级以上不良反应, 不良反应及其发生率均来源于 CARES-310 研究, 包括高血压、天冬氨酸转氨酶 / 丙氨酸转氨酶升高、蛋白尿、腹泻、血液系统不良反应 (中性粒细胞计数及血小板计数下降等) 及掌跖红肿综合征等。另外, 若肿瘤发生进展, 则两组均采用瑞戈非尼进行二线治疗, 其主要不良反应类别及发生率均与索拉非尼相似<sup>[15]</sup>。本

研究中的药品价格来源于天津市医药采购中心公布的药品挂网价格的中位数, 国家组织的集中带量采购中选药品以集中带量采购价格计; 住院治疗期间诊断及治疗费用参考天津市三级医疗机构医疗服务项目价格; 不良反应管理成本和 PD-1 表达检测费用参考已发表文献<sup>[14,16-19]</sup>。两组患者在 PFS 状态的基线效用值均为 0.76, 在 PD 状态下的基线效用值均为 0.68<sup>[20]</sup>, 主要的模型参数基础值及变化范围见表 3。

**敏感性分析** 本研究采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析来评价模型的稳定性。单因素敏感性分析参数范围见表 3, 结果采用飓风图展示。每个参数在特定分布 (表 3) 下进行 1 000 次蒙特卡洛模拟分析其概率敏感性, 以结果散点图和成本 - 效果可接受曲线展示。

### 结 果

**基础分析结果** 基础分析结果如表 4 所示。卡瑞利

表 3 模型参数基础值及变化范围

参数	单位价格	频次	敏感性分析范围	分布类型
药品费用 / 元				
卡瑞利珠单抗 (每支 200 mg)	2 928	200 mg, 每 2 周 1 次	± 20%	Gamma
阿帕替尼 (每片 250 mg)	104.7	250 mg, qd	± 20%	Gamma
索拉非尼 (每片 200 mg)	22.8~95	400 mg, bid	± 20%	Gamma
瑞戈非尼 (每片 40 mg)	172.5	160 mg, qd	± 20%	Gamma
住院费用 / 元				
医师诊察费	100	每周期 1 次 (5 d)		
一次性材料费	87.5			
床位费	340			
护理费	137.5			
实验室检查费 / 元				
血常规	320	每周期 1 次		
尿常规	80			
生化	299			
肿瘤标志物	365			
影像检查费 / 元	340	每 3 周期 1 次		
首次诊断费 / 元	5 695	1 次		
疾病排除检查费 / 元	683	1 次		
不良反应治疗费 / 元				
高血压	408.8	38% <sup>a</sup> , 15% <sup>b</sup>		Beta
天冬氨酸转氨酶升高 / 丙氨酸转氨酶升高	271.7	16% <sup>a</sup> , 5% <sup>b</sup>		Beta
蛋白尿	2 588.6	6% <sup>a</sup>		Beta
腹泻	564.5	5% <sup>b</sup>		Beta
中性粒细胞计数下降	15 467.2	6% <sup>a</sup>		Beta
血小板计数下降	33 906.1	11% <sup>a</sup> , 1% <sup>b</sup>		Beta
掌跖红肿综合征	930.2	12% <sup>a</sup> , 15% <sup>b</sup>		Beta
效用				
PFS 状态	0.76		± 20%	Beta
PD 状态	0.68		± 20%	Beta
贴现率	5%		0~8%	Beta

a : 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组的不良反应发生率, b : 索拉非尼组的不良反应发生率, PFS : 无进展生存期, PD : 疾病进展

珠单抗联合阿帕替尼方案对比索拉非尼的 ICER 为 170 112 元 · QALY<sup>-1</sup>, 低于设定的 WTP (257 094 元 · QALY<sup>-1</sup>), 故认为卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组方案一线治疗晚期 uHCC 的经济性优于索拉非尼。

**单因素敏感性分析** 参考相关文献<sup>[14-20]</sup>, 单因素敏感性分析考察了 7 个参数, 即卡瑞利珠单抗和索拉非尼的药品费用、PFS 和 PD 状态效用值、贴现率以及两组的不良反应治疗费用, 得到的结果见图 3。对 ICER 影响最大的因素为贴现率, 其次为 PD 状态效用值和卡瑞利珠单抗费用。但无论各参数如何变化, 其对应的 ICER 值均低于我国的 WTP。

**概率敏感性分析结果** 概率敏感性分析结果见图 4, 绝大部分的散点都落在第一象限, 表示卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组能够获得更高的效用, 但同时需要花费更高的成本, 69.2% 的散点落在阈值线的下方, 表示在 WTP 为 257 094 元 · QALY<sup>-1</sup> 时, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组对比索拉非尼组具有经济性的概率为 69.2%。成本 - 效果可接受曲线 (图 5) 显示, 当 WTP 超过 166 000 元 · QALY<sup>-1</sup> 时, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼方案具有经济性的概率超过 50%, 且 WTP 越高, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼方案越具有经济性。

### 讨论

肿瘤是免疫细胞与周围微环境相互作用的结果, 因此, 实现靶向免疫正常化是治疗肝癌的关键策略<sup>[21]</sup>。

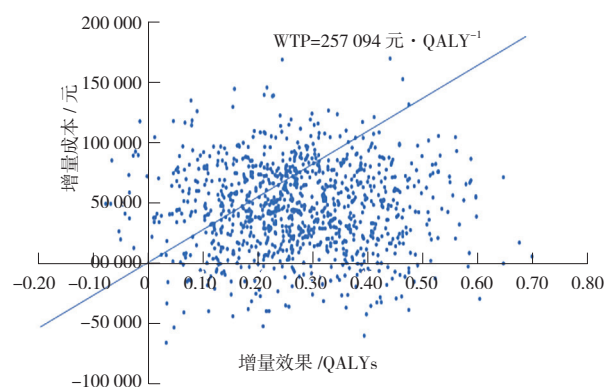


图 4 概率敏感性分析散点图 WTP: 意愿支付, QALY: 质量调整生命年

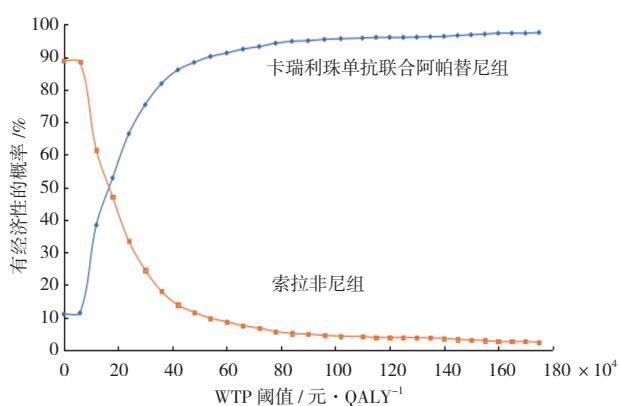


图 5 成本 - 效果可接受曲线 WTP: 意愿支付, QALY: 质量调整生命年

免疫治疗结合抗血管生成治疗, 能有效改善免疫抑制微环境, 使肝癌血管正常化, 进而促进药物进入肿瘤

表 4 基础分析结果

治疗方案	总成本 / 元	增量成本 / 元	效果 / QALYs	增量效果 / QALYs	ICER / 元 · QALY <sup>-1</sup>
卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼	285 459	46 511	0.999	0.273	170 112
索拉非尼	238 948		0.726		

QALY: 质量调整生命年, ICER: 增量成本 - 效果比

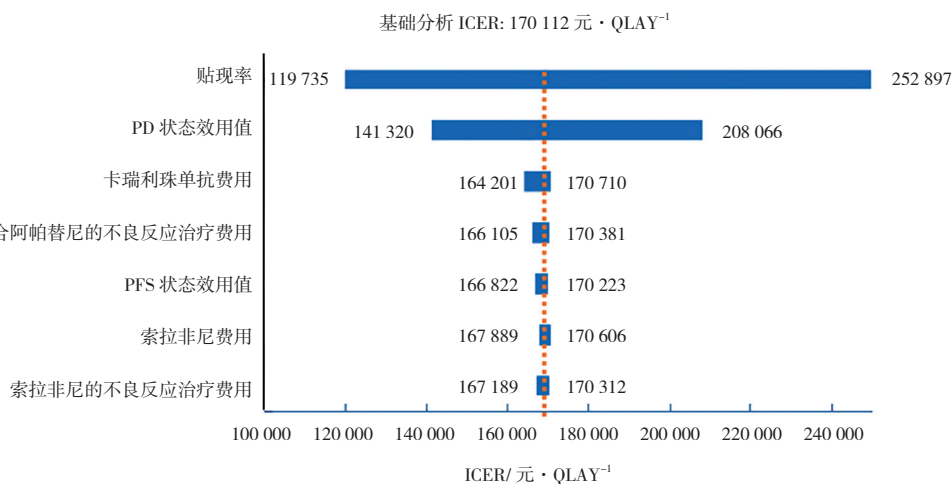


图 3 单因素敏感性分析扇形图

PD: 疾病进展, PFS: 无进展生存期, ICER: 增量成本 - 效果比, QALY: 质量调整生命年

组织, 最终达到治疗目的。目前, 多项 III 期临床研究围绕免疫治疗联合抗血管生成治疗开展, 将为晚期肝癌的一线治疗带来更多的选择。本研究临床数据来源于一项 III 期国际多中心临床研究 CARES-310<sup>[8]</sup>。该研究共纳入 543 例晚期肝癌患者, 来自 13 个国家/地区的 95 个研究中心, 其中 449 名为亚裔, 来自中国、韩国等地。卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼组中位 OS 为 22.1 个月, 相较于索拉非尼组 (15.2 个月) 获益显著, 死亡风险降低了 38% (风险比为 0.62, 95% 置信区间为 0.49~0.80,  $P < 0.000 1$ ), 为我国患者提供了更加安全、有效的治疗新选择, 已经成为我国《原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版)》1A 级推荐方案。本研究对卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼对比索拉非尼治疗晚期 uHCC 的经济性进行了评价, 结果表明, 基于中国医疗卫生体系, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼的经济性更优。

但本研究存在一定的局限性: (1) 本研究中的长期生存数据由短期临床数据外推获得, 生存数据存在一定的不确定性, 可能导致结果存在一定偏倚; (2) 有关两组方案在治疗过程中产生的不良反应治疗费用, 由于本研究只考虑了 3 级以上不良反应, 这可能与实际情况存在一定的出入, 但敏感性分析结果显示, 不良反应治疗费用对结果的影响很小, 本研究结果仍有一定参考价值; (3) 使用卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼方案治疗后, 若病情进展, 将使得后续方案的选择难度增加, 如何鉴别产生耐药的药物目前尚仍缺乏有效的疗效标志物, 导致后线治疗方案的选择多以医生的临床实践经验为基础, 本研究中设置所有患者的二线治疗方案均为瑞戈非尼, 也可能与临床实际存在差异; (4) 本研究的健康效用值主要参考国外数据, 由于不同种族之间患者的效用状态可能存在一定差异, 今后还需进一步开展基于中国人群疾病相关的健康效用值研究, 进而获得更具参考性的经济性评价结果。

综上所述, 基于我国医疗卫生体系, 卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼一线治疗晚期 uHCC 较索拉非尼具有经济性。

#### [ 参考文献 ]

- [ 1 ] 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.
- [ 2 ] XIA CF, DONG XS, LI H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J*, 2022, 135 (5): 584–590.
- [ 3 ] NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Hepatobiliary cancers [EB/OL]. (2021–12–01) [2022–04–15]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
- [ 4 ] 罗林华, 寻琛, 秦叔逵. 晚期肝细胞癌一线系统治疗药物有效性和安全性的网络荟萃分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26 (9): 799–807. LUO LH, XUN C, QIN SK. Efficacy and safety of first-line systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a system review and network meta-analysis [J]. *Chin Clin Oncol*, 2021, 26 (9): 799–807.
- [ 5 ] 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. Medical Administration and Management Bureau, National Health Commission of the People's Republic of China. Standardization for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma; 2022 edition [J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30 (4): 367–388.
- [ 6 ] FINN RS, QIN S, IKEDA M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (20): 1894–1905.
- [ 7 ] REN ZG, XU JM, BAI YX, *et al.* Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (7): 977–990.
- [ 8 ] QIN S, CHAN SL, GU S, *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.
- [ 9 ] WEN F, ZHENG HR, ZHANG PF, *et al.* Atezolizumab and bevacizumab combination compared with sorafenib as the first-line systemic treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis in China and the United states [J]. *Liver Int*, 2021, 41 (5): 1097–1104.
- [ 10 ] 常青, 彭英, 王广基, 等. 抗肝癌小分子酪氨酸激酶抑制剂的临床研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24 (8): 948–956. CHANG QQ, PENG Y, WANG GJ, *et al.* Clinical research progress of small molecule tyrosine kinase inhibitors as anti-hepatocellular carcinoma agents [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2019, 24 (8): 948–956.
- [ 11 ] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南: 2020 [M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 27. LIU GE. China guidelines for pharmaco-economic evaluations: 2020 [M]. Beijing: China Market Press, 2020: 27.
- [ 12 ] 国家统计局. 2022 年国民经济和社会发展统计公报 [EB/OL]. (2023–02–20) [2023–11–05]. <http://www.stats.gov.cn/>.
- [ 13 ] DJALALOV S, BECA J, EWARA EM, *et al.* A comparison of different analysis methods for reconstructed survival data to inform cost-effectiveness analysis [J]. *Pharmacoeconomics*, 2019, 37 (12):

- 1525–1536.
- [14] GU XH, ZHANG Q, CHU YB, *et al.* Cost-effectiveness of afatinib, gefitinib, erlotinib and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China [J]. *Lung Cancer*, 2019, 127: 84–89.
- [15] FINN RS, MERLE P, GRANITO A, *et al.* Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: additional analyses from the phase III RESORCE trial [J]. *J Hepatol*, 2018, 69 (2): 353–358.
- [16] DING D, HU HB, LIAO MT, *et al.* Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy in the first-line treatment of metastatic non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *Adv Ther*, 2020, 37 (5): 2116–2126.
- [17] 李美月. 肝动脉灌注化疗联合索拉非尼治疗晚期肝癌的成本-效用分析 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021:16–17.
- LI MY. Cost-effectiveness analysis of hepatic arterial infusion of chemotherapy combined sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2021: 16–17.
- [18] CHISNG CL, CHAN SK, LEE SF, *et al.* First-line atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (5): 931.
- [19] 柴青青. 晚期非小细胞肺癌免疫治疗的药物经济学研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2020: 24.
- CHAI QQ. Treating advanced non-small cell lung cancer patients with immune checkpoint inhibitors: a pharmacoeconomic research [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2020: 24.
- [20] SU D, WU B, SHI LZ. Cost-effectiveness of atezolizumab plus bevacizumab vs sorafenib as first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4 (2): e210037.
- [21] 魏 媛, 陈东萍, 吴锐奇, 等. 肝细胞肝癌免疫微环境与治疗研究新进展 [J]. *药学进展*, 2022, 46 (8): 588–602.
- WEI Y, CHEN DP, WEI RQ, *et al.* Research progress in immune microenvironment and therapy of hepatocellular carcinoma [J]. *Prog Pharm Sci*, 2022, 46 (8): 588–602.

[文章编号] 1007-7669(2024)04-0279-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.04.08

## 基于 RhoA/ROCK 通路探讨桔梗提取物对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖及转移的影响

王 洋, 田伟峰, 毛文娟

(青海省第五人民医院 中医科, 青海 西宁 810001)

[关键词] 桔梗; 关节炎, 类风湿; 滑膜细胞; 肿瘤转移; 增殖; 桔梗提取物

[摘要] 目的 探讨桔梗提取物(PGE)对类风湿关节炎(RA)成纤维样滑膜细胞增殖和转移的影响及其作用机制。方法 将成纤维样滑膜细胞 MH7A 细胞分为对照组、PGE-L 组 (25 mg · L<sup>-1</sup> PGE)、PGE-M 组 (50 mg · L<sup>-1</sup> PGE)、PGE-H 组 (100 mg · L<sup>-1</sup> PGE)、PGE + 血管紧张素 (Ang) II 组 [100 mg · L<sup>-1</sup> PGE + 100 nmol · L<sup>-1</sup> Ras 同源基因家族成员 A (RhoA) / Rho 激酶 (ROCK) 通路激活剂 Ang II], 给予相应的处理。采用 CCK-8 法、流式细胞术、Transwell 实验分别检测细胞增殖、凋亡、迁移与侵袭情况, Western blot 法检测相关蛋白表达水平, GST-pull down 法检测细胞中 RhoA 活性。结果 与对照组比较, PGE-L 组、PGE-M 组、PGE-H 组的吸光度值 (PGE 处理 24、48、72h)、迁移及侵袭细胞数目、细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)、基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9、ROCK1、ROCK2 蛋白表达及 RhoA 活性降低, p21 蛋白表达及细胞凋亡率升高 ( $P < 0.05$ ), 且 PGE 的浓度越高, 对应的趋势越明显 ( $P < 0.05$ )。与 PGE-H 组比较, PGE+Ang II 组的吸光度值 (PGE 处理 24、48、72 h)、迁移及侵袭细胞数目、cyclin D1、MMP-2、MMP-9、ROCK1、ROCK2 蛋白表达及 RhoA 活性升高, p21 蛋白表达及细胞凋亡率降低 ( $P < 0.05$ )。结论 PGE 可抑制 MH7A 细胞增殖与转移, 该机制可能与抑制 RhoA/ROCK 通路有关。

[收稿日期] 2022-02-26 [接受日期] 2023-11-27

[基金项目] 青海省科技项目 (2016-zj-936Q)

[作者简介] 王 洋, 女, 主治医师, 学士, 主要从事中医综合治疗的研究, E-mail: wxeltj@163.com