

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH240616

冷冻消融联合卡瑞利珠单抗治疗肝细胞癌的效果及安全性分析

张长旺, 武宁晗, 王 聪, 郑 峥, 高思铭, 邹长鹏, 张素静, 李 娜

河北医科大学第一医院肿瘤科, 石家庄 050000

通信作者: 李娜, lina19742000@sina.com (ORCID: 0009-0008-5561-900X)

摘要: **目的** 探讨分析冷冻消融联合抑制剂卡瑞利珠单抗治疗肝细胞癌(HCC)的有效性和安全性。**方法** 选取2020年6月—2023年6月河北医科大学第一医院收治的HCC患者103例为研究对象,将患者随机分为联合治疗组(53例)和对照组(50例)。对照组患者接受经皮氩氦刀冷冻消融术治疗,联合治疗组患者接受经皮氩氦刀冷冻消融术联合卡瑞利珠单抗治疗。比较两组患者近期疗效、治疗前后T淋巴细胞亚群变化、肝功能及AFP变化、随访无进展生存期及总体生存期。符合正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验比较两组生存时间差异。**结果** 联合治疗组患者总缓解率、疾病控制率均明显高于对照组(χ^2 值分别为4.156、4.348, P 值分别为0.042、0.037)。联合治疗组患者治疗后CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞百分比及CD4⁺/CD8⁺值较治疗前均明显升高($P<0.05$),CD8⁺T淋巴细胞百分比较治疗前明显降低($P<0.05$),而对照组患者治疗前、后T淋巴细胞亚群均无明显变化(P 值均 >0.05),且治疗后联合治疗组CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞百分比及CD4⁺/CD8⁺值均明显高于对照组(P 值均 <0.05),CD8⁺细胞百分比明显低于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后ALT、AST、AFP水平较治疗前均明显降低(P 值均 <0.05),Alb水平较治疗前明显升高($P<0.05$),且联合治疗组患者治疗后ALT、AST、AFP水平明显低于对照组(P 值均 <0.05),Alb水平明显高于对照组($P<0.05$)。两组患者Ⅲ~Ⅳ级(中重度)不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组患者无进展生存中位时间(21.32个月 vs 15.31个月)、总体生存中位时间(28.36个月 vs 20.75个月)均明显优于对照组(χ^2 值分别为4.689、5.030, P 值分别为0.030、0.025)。**结论** 氩氦刀冷冻消融联合卡瑞利珠单抗可有效提升近期疗效,改善机体免疫功能,延长生存时间,且治疗安全性良好。

关键词: 癌, 肝细胞; 冷冻外科手术; 免疫检查点抑制剂**基金项目:** 河北省卫生健康委医学科学研究课题(20210335)

Efficacy and safety of cryoablation combined with Camrelizumab monoclonal antibody in treatment of hepatocellular carcinoma

ZHANG Changwang, WU Ninghan, WANG Cong, ZHENG Zheng, GAO Siming, ZOU Changpeng, ZHANG Sujing, LI Na.
(Department of Oncology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Corresponding author: LI Na, lina19742000@sina.com (ORCID: 0009-0008-5561-900X)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of cryoablation combined with Camrelizumab monoclonal antibody in the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** A total of 103 HCC patients who were admitted to our hospital from June 2020 to June 2023 were enrolled and randomly divided into combined treatment group with 53 patients and control group with 50 patients. The patients in the control group received percutaneous argon-helium cryoablation, and those in the combined treatment group received percutaneous argon-helium cryoablation combined with Camrelizumab monoclonal antibody. The two groups were compared in terms of short-term response, changes in T lymphocyte subsets after treatment, changes in liver function and alpha-fetoprotein (AFP) after treatment, and progression-free survival and overall survival during follow-up. The t -test was used for comparison of normally distributed continuous data between groups, and the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. The Kaplan-Meier method was used to plot survival curves, and the log-rank test was used for

comparison of survival time between the two groups. **Results** The combined treatment group had significantly higher overall response rate and disease control rate than the control group ($\chi^2=4.156$ and 4.348 , $P=0.042$ and 0.037). After treatment, the combined treatment group had significant increases in the percentages of $CD3^+$ and $CD4^+$ T lymphocytes and $CD4^+/CD8^+$ ratio ($P<0.05$) and a significant reduction in the percentage of $CD8^+$ T lymphocytes ($P<0.05$), while the control group had no significant changes in T lymphocyte subsets after treatment ($P>0.05$), and compared with the control group after treatment, the combined treatment group had significantly higher percentages of $CD3^+$ and $CD4^+$ T lymphocytes and $CD4^+/CD8^+$ ratio (all $P<0.05$) and a significantly lower percentage of $CD8^+$ T lymphocytes ($P<0.05$). After treatment, both groups had significant reductions in the levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and AFP (all $P<0.05$) and a significant increase in the level of albumin (Alb) ($P>0.05$), and compared with the control group after treatment, the combined treatment group had significantly lower levels of ALT, AST, and AFP (all $P<0.05$) and a significantly higher level of Alb ($P<0.05$). There were no significant differences in the incidence rates of grade III—IV (moderate to severe) adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). Compared with the control group, the combined treatment group had significantly better median progression-free survival (21.32 months vs 15.31 months, $\chi^2=4.689$, $P=0.030$) and median overall survival (28.36 months vs 20.75 months, $\chi^2=5.030$, $P=0.025$). **Conclusion** Argon-helium cryoablation combined with Camrelizumab monoclonal antibody can effectively improve short-term response, enhance immune function, and prolong survival time, with a favorable safety profile.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Cryosurgery; Immune Checkpoint Inhibitors

Research funding: Medical Scientific Research Project of Hebei Provincial Health Commission (20210335)

原发性肝癌在恶性肿瘤中发病率居全球第5位,病死率位居肿瘤致死病因第3位。我国原发性肝癌的发生多由HBV感染所导致,且近年来呈逐年升高趋势^[1]。肝细胞癌(HCC)占有原发性肝癌的90%以上,手术切除是HCC的首选治疗方式,但是由于HCC早期诊断较为困难,缺乏特异性临床症状,大多数患者确诊时已至中晚期,不适合手术治疗或手术疗效难以达到预期效果^[2-3]。因此,探索肝癌新的有效治疗手段对延长患者生存期、改善患者预后具有重要意义。2002年,靶向治疗技术国际论坛大会推荐将氩氦刀冷冻消融术作为无法行外科根治性切除肿瘤患者的第一治疗选择^[4]。近年来,肿瘤免疫治疗获得快速发展,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)现已成为肿瘤治疗领域的研究热点。研究^[5]证实,ICI可通过抑制细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)、程序性细胞死亡受体1(programmed cell death protein-1, PD-1)及其配体(PD-L1)等主要靶点,有效解除免疫抑制,活化T淋巴细胞,达到清除和治疗肿瘤的目的。另有研究^[6]证实,阻断PD-1/PD-L1结合可增强T淋巴细胞的抗肿瘤免疫应答作用,消除或改善局部免疫抑制,为PD-1/PD-L1单克隆抗体治疗肿瘤奠定了理论基础。为了进一步探索HCC的有效治疗方案,本研究旨在分析冷冻消融联合免疫治疗对HCC的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2020年6月—2023年6月本院收治的HCC患者为研究对象,按照随机数字表法将随机分为联合治疗组和对照组。纳入标准:(1)经临床病理检查明确诊断为HCC;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)术前肝功能分级Child-Pugh A或B级;(4)CNLC分期为II或III期;(5)预计自然生存期 ≥ 3 个月;(6)Karnofsky功能状态评分 > 60 分;(7)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)术前肝功能分级Child-Pugh C级;(2)合并门静脉癌栓;(3)合并严重肺部感染、心肺功能不全等无法耐受经皮氩氦刀冷冻消融术;(4)未按指定的手术计划完成冷冻消融。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案 对照组患者接受经皮氩氦刀冷冻消融术治疗,手术均由同一组5年以上肝肿瘤冷冻消融经验的医师完成。术前根据患者的影像学检查资料,制定患者治疗方案,穿刺前再次行CT检查确认手术方案,在体表标记穿刺位置。按照术前设计的手术方案,使用1.47 mm或1.7 mm冷冻探针插入目标病灶,使用影像学扫描观察布针是否满意,满意后开启冷冻消融系统(Cyro-Hit™)反复冷冻-复温循环。一般进行2个冷冻-复温循环,冷冻循环结束,CT检查证实冷冻边缘覆盖肿瘤边缘,手术结束。为了防止一次冷冻范围过大而引发术后肝衰竭,对于巨块型肝癌或多发病灶患者可行分次冷

冻治疗。经皮氩氦刀冷冻消融术后行常规观察及必要的对症治疗,术后告知患者注意饮食营养搭配,规律生活,术后3个月复查评估。

联合治疗组患者接受经皮氩氦刀冷冻消融术联合卡瑞利珠单抗(江苏恒瑞医药有限公司,国药准字S20190027)治疗,经皮氩氦刀冷冻消融术及术后处理方案同对照组。治疗1~2周肝功能正常后给予静脉滴注卡瑞利珠单抗200 mg,以30 min时间滴注(20 min≤滴注时间≤60 min),每2周1次,共治疗12个月。

1.2.2 观察指标 (1)近期临床疗效:参照Recist 1.1实体瘤疗效评价标准,评估两组患者治疗结束后临床疗效。完全缓解(CR):靶病灶肿块完全消失,且无新的靶病灶产生;部分缓解(PR):治疗后肿瘤的总面积之和较基线相比下降30%以上;疾病进展(PD):所有肿块的总面积之和较基线相比增加20%以上,或有新的靶病灶产生;稳定(SD):治疗效果介于PR和PD之间。总缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。(2)T淋巴细胞亚群:分别于治疗前、治疗后,抽取两组患者外周静脉血,采用流式细胞技术检测患者外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞百分比,并计算CD4⁺/CD8⁺值。(3)肝功能及AFP水平:分别于治疗前、治疗后,抽取两组患者清晨空腹静脉血,采用血液生化仪检测患者肝功能指标,包括

ALT、AST、Alb和AFP。(4)安全性评估:记录和描述患者治疗期间并发症发生情况,包括发烧、呕吐、恶心、胸腔积液、肺炎等,并按照不良事件通用术语标准5.0版本CTCAE v. 5.0评价标准进行不良反应评价^[7],将患者不良反应分为I~IV级,对比两组患者III~IV不良反应发生情况。

1.2.3 随访 所有患者接受治疗后随访,随访方式包括来院复诊、电话随访、微信随访、邮件随访等,记录患者无进展生存期及总体生存期。无进展生存期指的是患者从接受治疗开始,到观察到疾病进展或发生任何原因死亡的时间;总体生存期指的是患者从接受治疗开始,到由于任何原因死亡的时间。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank检验比较两组生存时间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入HCC患者103例,其中联合治疗组53例,对照组50例。两组患者临床资料比较差异无统计学意义(P 值均 >0.05)(表1)。

2.2 近期临床疗效比较 联合治疗组患者治疗近期

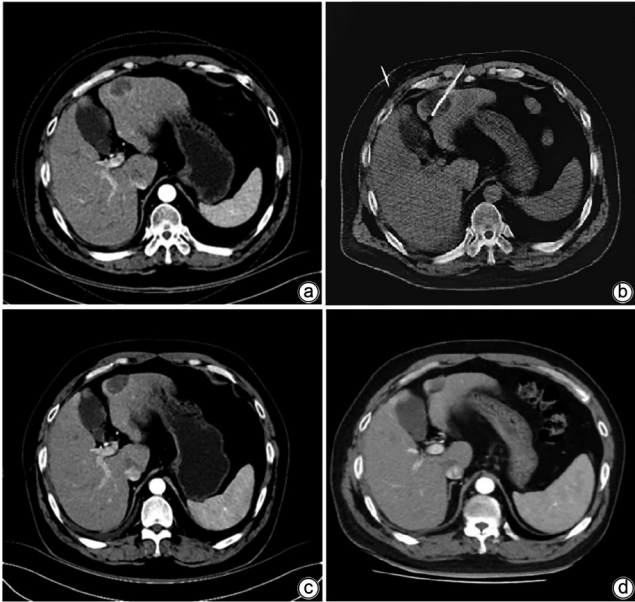
表1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between two groups of patients

项目	联合治疗组($n=53$)	对照组($n=50$)	统计值	P 值
性别(例)			$\chi^2=0.172$	0.679
男	37	33		
女	16	17		
年龄(岁)	64.59±7.21	65.26±8.35	$t=0.437$	0.663
肿瘤最大径(cm)	8.39±2.37	8.48±2.10	$t=0.204$	0.839
Child-Pugh分级(例)			$\chi^2=0.006$	0.938
A级	41	39		
B级	12	11		
CNLC分期(例)			$\chi^2=0.329$	0.566
II a~II b期	31	32		
III a~III b期	22	18		
肿瘤个数(例)			$\chi^2=0.160$	0.689
单发	40	36		
多发	13	14		
其他综合性抗癌方案(例)				
放疗	7	9	$\chi^2=0.397$	0.529
化疗	14	15	$\chi^2=0.119$	0.731
TACE	7	10	$\chi^2=0.785$	0.376
无	29	24	$\chi^2=0.465$	0.495

注:TACE,经肝动脉化疗栓塞。

疗效 CR 7 例(13.21%)、PR 17 例(32.08%)、SD 16 例(30.19%)、PD 13 例(24.53%), ORR 为 45.28%、DCR 为 75.47%;对照组患者治疗近期疗效 CR 3 例(6.00%)、PR 10 例(20.00%)、SD 15 例(30.00%)、PD 22 例(44.00%), ORR 为 26.00%、DCR 为 56.00%。联合治疗组患者 ORR、DCR 均明显高于对照组(χ^2 值分别为 4.156、4.348, P 值分别为 0.042、0.037)。典型病例术前、术中、术后 CT 检查结果见图 1。

2.3 T 淋巴细胞亚群变化 治疗后,联合治疗组患者 CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺值较治疗



注:a,冷冻消融术术前;b,冷冻消融术中,可见冰球形成;c,冷冻消融术后1个月复查,可见肿瘤坏死;d,冷冻消融术后6个月复查,可见肿瘤坏死无活性。

图1 典型病例的治疗前后 CT 检查结果

Figure 1 CT examination results of a typical case before and after treatment

前明显升高(P 值均 <0.05),CD8⁺T 淋巴细胞百分比比较治疗前明显降低($P<0.05$);对照组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群均无明显变化(P 值均 >0.05)。治疗后,联合治疗组 CD3⁺T 淋巴细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺值均明显高于对照组(P 值均 <0.05),CD8⁺T 淋巴细胞百分比明显低于对照组($P<0.05$)(表 2)。

2.4 肝功能及 AFP 水平变化 治疗后,两组患者 ALT、AST、AFP 水平较治疗前均明显降低(P 值均 <0.05),Alb 水平较治疗前明显升高($P<0.05$),且治疗后联合治疗组患者 ALT、AST、AFP 均明显低于对照组(P 值均 <0.05),Alb 水平明显高于对照组($P<0.05$)(表 3)。

2.5 安全性比较 联合治疗组患者发生呕吐 2 例、发热 2 例、胸腔积液 1 例、咳嗽 2 例,Ⅲ~Ⅳ级不良反应总发生率为 13.21%;对照组患者发生呕吐 1 例、发热 1 例、胸腔积液 2 例、气胸 1 例、咳嗽 1 例,Ⅲ~Ⅳ级不良反应总发生率为 12.00%。两组患者Ⅲ~Ⅳ级(中重度)不良反应发生率无统计学差异($\chi^2=0.034, P>0.05$)。

2.6 无进展生存期和总体生存期比较 联合治疗组无进展和总体生存中位时间分别为 21.32 个月、28.36 个月,对照组为 15.31 个月、20.75 个月,前者优于后者(χ^2 值分别为 4.689、5.030, P 值分别为 0.030、0.025)(图 2)。

3 讨论

探索 HCC 的综合性治疗方案,延长患者生存期,是目前广受关注的研究热点^[8-9]。冷冻消融可通过低温以及反复冻融的方式破坏肿瘤细胞,随着新一代氩氦刀冷冻消融技术问世以及更薄的探针出现,显著提升了冷冻消融对肿瘤的治疗潜力,且该术式能够与超声指导、CT 监测相结合,具备良好的安全性和有效性^[10-12]。对于中

表 2 两组患者 T 淋巴细胞亚群变化

Table 2 Changes of T lymphocyte subsets in two groups of patients

组别	例数	CD3 ⁺ T 淋巴细胞 百分比(%)	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 百分比(%)	CD8 ⁺ T 淋巴细胞 百分比(%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 值
联合治疗组	53				
治疗前		41.28±4.47	23.15±2.56	29.38±2.18	0.79±0.16
治疗后		54.92±7.25 ¹⁾	34.95±3.11 ¹⁾	23.42±3.05 ¹⁾	1.50±0.32 ¹⁾
t 值		11.659	21.326	11.574	14.448
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	50				
治疗前		40.92±4.53	22.97±2.74	30.52±2.33	0.75±0.19
治疗后		40.85±4.11	23.41±2.93	29.74±3.42	0.78±0.22
t 值		0.081	0.776	1.333	0.730
P 值		0.936	0.440	0.186	0.467

注:1)与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

表3 两组患者肝功能及AFP水平比较

Table 3 Comparison of liver function and AFP levels between the two groups of patients

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	Alb(g/L)	AFP(ng/mL)
联合治疗组	53				
治疗前		141.84±15.33	156.28±25.63	15.96±3.75	369.48±57.06
治疗后		55.63±10.76 ¹⁾	67.50±13.95 ¹⁾	38.69±7.30 ¹⁾	97.68±21.78 ¹⁾
t 值		33.510	22.149	20.164	32.398
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组	50				
治疗前		143.52±16.46	159.84±28.79	16.15±2.97	379.65±65.34
治疗后		94.52±10.21	108.57±15.62	29.85±4.16	174.53±30.69
t 值		17.888	11.068	18.952	20.092
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

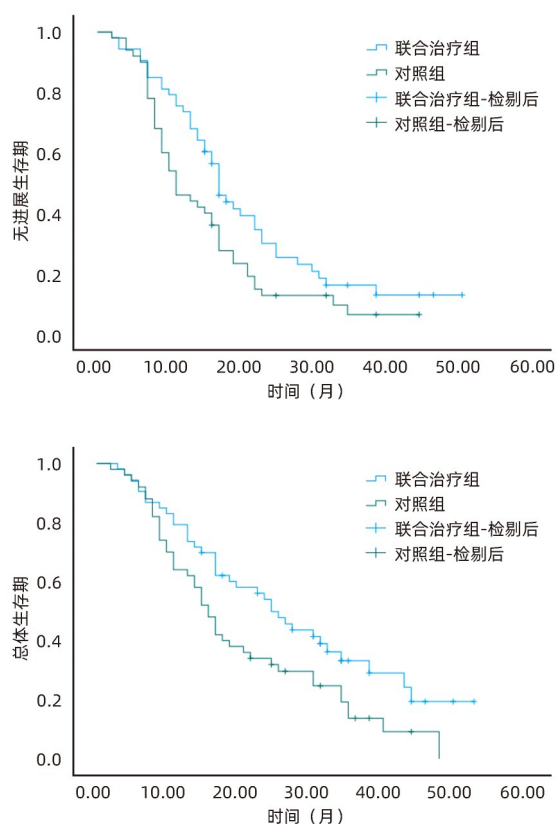
注:1)与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

图2 两组患者无进展生存和总体生存曲线

Figure 2 Progression-free survival curves and overall survival curves of two groups of patients

晚期HCC患者而言,由于机体功能出现紊乱,机体免疫系统受到严重损伤,存在严重的免疫抑制^[13]。近年来,信号转导通路及相关基因的研究获得较大进展,肿瘤的免疫治疗进入了新的阶段^[14-15]。PD-1/PD-L1是一对免疫一致性因子,其中后者为前者的主要配体,在多种恶性肿瘤中呈过表达。PD-1/PD-L1属于抑制性共刺激分子,能够有效抑制T淋巴细胞(CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞)的增殖

与活化,调控免疫应答过程,在肿瘤逃逸、生长与转移中发挥重要的促进作用。因此,可通过阻断PD-1/PD-L1相互作用,增强免疫系统活性,为肿瘤患者提供更多的治疗途径^[16-17]。以PD-1/PD-L1抗体途径为代表的免疫检查抑制剂现已成为HCC患者联合治疗方案的重要选择,可改善肿瘤反应和患者生存期^[18-19]。卡瑞利珠单抗是一种人源化PD-1抗体,可通过阻断PD-1通路改善肿瘤患者机体的抗肿瘤免疫力,其应用于晚期原发性肝癌的有效性已有研究证实^[20]。

本研究旨在探讨冷冻消融联合PD-1抑制剂卡瑞利珠单抗治疗HCC的有效性和安全性,结果显示,联合治疗组患者近期ORR和DCR均明显高于对照组。同时,联合治疗组患者肝功能指标和免疫功能显著改善,CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞水平升高,提示机体免疫功能启动,有助于对肿瘤细胞的清除作用,且联合治疗未增加Ⅲ~Ⅳ度不良反应发生率。此外,联合治疗组患者远期随访无进展生存及总体生存情况均明显优于对照组。卡瑞利珠单抗属于人类IgG4单克隆抗体,可以与PD-1结合,阻断PD-1、PD-L2相互作用,进而阻断PD-1通路所介导免疫反应,发挥抗肿瘤作用。卡瑞利珠单抗疗法可激活机体免疫功能,联合冷冻消融治疗,有助于机体对游离肿瘤细胞的杀伤作用,从而减少肿瘤复发和疾病进展,延长无进展生存期和总体生存期^[21]。

综上所述,氩氦刀冷冻消融联合卡瑞利珠单抗可提高HCC患者近期疗效,改善机体免疫功能,延长生存时间,且治疗安全性高。

伦理学声明: 本研究方案于2020年6月经由河北医科大学第一医院伦理委员会审批,批号:20200690。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张长旺负责课题设计, 资料分析, 撰写论文; 武宁晗负责数据收集和整理; 王聪负责护理患者及部分数据收集; 郑峥参与课题设计; 高思铭负责患者随访; 邹长鹏负责参与数据分析; 张素静负责协助修改论文; 李娜负责课题设计, 指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. J Hepatol, 2022, 77(6): 1598-1606. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.021.
- [2] WANG T, WANG CY, LIU JY, et al. Effectiveness and safety of ultrasound-guided ablation in treatment of primary liver cancer in dangerous areas[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(7): 1594-1598. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.023.
王婷, 王春妍, 刘建勇, 等. 超声引导下局部消融治疗危险区域原发性肝癌的效果及安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(7): 1594-1598. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.07.023.
- [3] MAO B, MA JD, DUAN SB, et al. Preoperative classification of primary and metastatic liver cancer via machine learning-based ultrasound radiomics[J]. Eur Radiol, 2021, 31(7): 4576-4586. DOI: 10.1007/s00330-020-07562-6.
- [4] ZHAI HG, XIAO ZH, YANG SL. Effect of CT-guided cryoablation with Argon-helium cryoablation on hepatic blood flow changes in primary liver cancer[J]. Chin J CT MRI, 2021, 19(9): 96-99, 110. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2021.09.030.
翟焕阁, 肖正红, 杨双林. CT引导下氩氦刀冷冻消融术辅助治疗原发性肝癌对肿瘤组织血流变化的影响[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(9): 96-99, 110. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2021.09.030.
- [5] LI X, MA LN, CHENG XZ, et al. Effect and safety of chemotherapy-based PD-1 inhibitors in the treatment of advanced lung adenocarcinoma[J]. J Pract Med, 2021, 37(3): 365-368. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.03.018.
李兴, 马丽娜, 程小珍, 等. 基于化疗的PD-1抑制剂在晚期肺腺癌治疗中效果及安全性分析[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(3): 365-368. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2021.03.018.
- [6] WANG Y, LUO D, LEI M, et al. Effect of silencing PD-1 gene on AAV8-mediated T cell immune response in HBV-infected rats[J]. Chin J Nosocomiology, 2021, 31(17): 2584-2588.
王燕, 罗丹, 雷敏, 等. 沉默PD-1基因对AAV8介导的HBV感染大鼠T细胞免疫应答的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(17): 2584-2588.
- [7] WEYKAMP F, HOEGEN P, REGNER S, et al. Long-term clinical results of MR-guided stereotactic body radiotherapy of liver metastases[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(10): 2786. DOI: 10.3390/cancers15102786.
- [8] XU HC, WANG FL, XIE LH. Current status and perspectives in clinical treatment of intermediate and advanced primary hepatocellular carcinoma[J]. J Changchun Univ Chin Med, 2024, 40(1): 103-107. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.01.024.
许华晨, 王凤玲, 谢林虎. 中晚期原发性肝细胞癌的临床治疗现状与展望[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(1): 103-107. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.01.024.
- [9] LIU Y, ZHENG JX, HAO JL, et al. Global burden of primary liver cancer by five etiologies and global prediction by 2035 based on global burden of disease study 2019[J]. Cancer Med, 2022, 11(5): 1310-1323. DOI: 10.1002/cam4.4551.
- [10] LUO J, LYU CH, YANG YP. Clinical efficacy and safety of percutaneous cryoablation combined with percutaneous ethanol injection in elderly patients with hepatocellular carcinoma aged 70 years or older[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(2): 365-371. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.021.
- [11] JIN ZQ, LIU YX, LIANG M, et al. Comparison of efficacy and safety between cryoballoon ablation and radiofrequency catheter ablation in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation[J]. Clin J Med Offic, 2021, 49(10): 1079-1082. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.10.05.
金志清, 刘艳霞, 梁明, 等. 冷冻球囊消融术与射频导管消融术治疗阵发性心房颤动疗效及安全性比较[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(10): 1079-1082. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.10.05.
- [12] MA JB, WANG FM, ZHANG WQ, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of liver cancer at special sites: An assessment of efficacy and safety[J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(12): 1948-1957. DOI: 10.21037/qims.2019.11.12.
- [13] DONNE R, LUJAMBIO A. The liver cancer immune microenvironment: Therapeutic implications for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2023, 77(5): 1773-1796. DOI: 10.1002/hep.32740.
- [14] MERELLI B, MASSI D, CATTANEO L, et al. Targeting the PD1/PD-L1 axis in melanoma: Biological rationale, clinical challenges and opportunities[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2014, 89(1): 140-165. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.002.
- [15] HEINRICH S, CRAIG AJ, MA LC, et al. Understanding tumour cell heterogeneity and its implication for immunotherapy in liver cancer using single-cell analysis[J]. J Hepatol, 2021, 74(3): 700-715. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.036.
- [16] FREEMAN GJ, LONG AJ, IWAI Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation[J]. J Exp Med, 2000, 192(7): 1027-1034. DOI: 10.1084/jem.192.7.1027.
- [17] TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. N Engl J Med, 2012, 366(26): 2443-2454. DOI: 10.1056/nejmoa1200690.
- [18] FINN RS, ZHU AX. Evolution of systemic therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2021, 73(Suppl 1): 150-157. DOI: 10.1002/hep.31306.
- [19] CHEN EB, YI J, JIANG J, et al. Identification and validation of a fatty acid metabolism-related lncRNA signature as a predictor for prognosis and immunotherapy in patients with liver cancer[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 1037. DOI: 10.1186/s12885-022-10122-4.
- [20] LAI FT. Clinical efficacy and safety of carrizumab in the treatment of advanced primary liver cancer[J]. Shanxi Med J, 2021, 50(15): 2269-2272.
赖奉庭. 卡瑞利珠单抗治疗晚期原发性肝癌临床效果及安全性研究[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(15): 2269-2272.
- [21] LEE YY, LUO SC, LEE CH, et al. Optimizing tumor-associated antigen-stimulated autologous dendritic cell and cytokine-induced killer cell coculture to enhance cytotoxicity for cancer immunotherapy in manufacturing[J]. BMC Immunol, 2023, 24(1): 14. DOI: 10.1186/s12865-023-00552-5.

收稿日期: 2023-09-12; 录用日期: 2023-10-27

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: ZHANG CW, WU NH, WANG C, et al. Efficacy and safety of cryoablation combined with Camrelizumab monoclonal antibody in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(6): 1169-1174.

张长旺, 武宁晗, 王聪, 等. 冷冻消融联合卡瑞利珠单抗治疗肝细胞癌的效果及安全性分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(6): 1169-1174.