

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2021 年 2 月 28 日      第 29 卷      第 4 期      (Volume 29 Number 4)**



**4/2021**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



## 目次

2021年2月28日 第29卷 第4期 (总第672期)

### 述评

- 159 肝硬化的中医药治疗与展望  
冯全生
- 165 门静脉血栓诊治的一些新认识  
吴雯玥, 孔德润

### 基础研究

- 174 miR-139-5p靶向PAK5基因通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路对胃癌细胞侵袭和迁移的影响  
何璠, 郑伟伟, 陈冰冰, 曾耀明

### 临床研究

- 182 卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清Egfl7、VEGF、OPN水平及复发率影响的前瞻性研究  
黄健翔, 骆旭航, 冀安安

### 文献综述

- 190 Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路与肝癌发生发展的研究进展  
倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松
- 197 肠道M细胞的功能与疾病的研究进展  
李秋璇, 郭玥昕, 华嵘暄, 尚宏伟, 李利生, 徐敬东

### 临床实践

- 204 血清胃蛋白酶原和胃泌素-17在胃癌前病变筛查中的应用价值  
卢曹念, 吴健, 余强, 邓彬, 丁岩冰

### 会议纪要

- 210 第三届胶囊内镜全球高峰论坛纪要  
江学良, 王金山, 何健华

## 消 息

- 173 《世界华人消化杂志》正文要求  
181 《世界华人消化杂志》栏目设置  
209 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯

## 封面故事

张淑坤, 医学博士、博士后、研究员, 主要从事中西医结合治疗消化系统疾病的临床基础研究工作, 致力于探讨胰腺疾病和重症腹腔感染导致肺损伤的发病机制和中医药的治疗作用. 作为主要完成人, 先后参与国家重点基础研究发展计划(973计划)、国家科技部支撑计划和国家自然科学基金等项目, 主持完成国家自然科学基金青年项目1项, 曾获中国中西医结合学会科学技术一等奖、天津市科技进步二等奖等奖项, 以第一或通讯作者发表学术论文25篇, 其中SCI收录论文10篇.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/  
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



## Contents

Volume 29 Number 4 February 28, 2021

### EDITORIAL

- 159 Traditional Chinese medicine treatment of liver cirrhosis: Current status and future prospects  
*Feng QS*
- 165 Advances in diagnosis and treatment of portal venous thrombosis  
*Wu WY, Kong DR*

### BASIC RESEARCH

- 174 MiR-139-5p inhibits invasion and migration of gastric cancer cells by targeting *PAK5* gene to block Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway  
*He F, Zheng WW, Chen BB, Zeng YM*

### CLINICAL RESEARCH

- 182 Effects of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization on serum Egfr7, VEGF, and OPN levels and recurrence rate in patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation: A prospective study  
*Huang JX, Luo XH, Gong AA*

### REVIEW

- 190 Role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in occurrence and development of hepatocellular carcinoma  
*Ni CJ, Qin XS, Huang ZS*
- 197 New insight into function and dysfunction of gut microfold cells  
*Li QX, Guo YX, Hua RX, Shang HW, Li LS, Xu JD*

### CLINICAL PRACTICE

- 204 Application value of serum pepsinogen and gastrin-17 in screening gastric precancerous lesions  
*Lu CN, Wu J, She Q, Deng B, Ding YB*

### CONFERENCE SUMMARY

- 210 Summary of The Third Capsule Endoscopy Global Summit  
*Jiang XL, Wang JS, He JH*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 4 February 28, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shu-Kun Zhang, MD, Postdoctoral, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianjin Nankai Hospital, No. 6 Changjiang Road, Nankai District, Tianjin 300100, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Han Zhang*  
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** February 28, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



# 卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清Egfl7、VEGF、OPN水平及复发率影响的前瞻性研究

黄健翔, 骆旭航, 龚安安

黄健翔, 骆旭航, 龚安安, 浙江省义乌市中心医院肝胆胰外科 浙江省义乌市 322000

黄健翔, 本科, 住院医师, 研究方向为普外科学.

**作者贡献分布:** 黄健翔负责项目整体设计和指导操作、论文撰写; 骆旭航负责资料收集和辅助材料提供; 龚安安辅助数据整理统计等.

**通讯作者:** 黄健翔, 本科, 住院医师, 322000, 浙江省义乌市江东街道699号义乌市中心医院肝胆胰外科. [duiqiantuoxian@163.com](mailto:duiqiantuoxian@163.com)

收稿日期: 2020-12-17

修回日期: 2020-12-25

接受日期: 2021-01-18

在线出版日期: 2021-02-28

## Effects of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization on serum Egfl7, VEGF, and OPN levels and recurrence rate in patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation: A prospective study

Jian-Xiang Huang, Xu-Hang Luo, An-An Gong

Jian-Xiang Huang, Xu-Hang Luo, An-An Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, Yiwu Central Hospital, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China

**Corresponding author:** Jian-Xiang Huang, Bachelor's Degree, Resident physician, Department of Hepatobiliary, Yiwu Central Hospital, No. 699 Jiangdong Street, Yiwu 322000, Zhejiang Province, China. [duiqiantuoxian@163.com](mailto:duiqiantuoxian@163.com)

Received: 2020-12-17

Revised: 2020-12-25

Accepted: 2021-01-18

Published online: 2021-02-28

## Abstract BACKGROUND

At present, radical resection is still the most effective method for the treatment of patients with liver cancer. Postoperative hepatic transcatheter arterial chemoembolization (TACE) can further remove residual tumor tissue and effectively improve the prognosis of patients. In recent years, targeted therapy of liver cancer has attracted much attention. Programmed-death molecule 1 (PD-1) inhibitors can block the binding of PD-1 to its ligand, thus reactivating T lymphocytes and producing sustained anti-tumor effects to inhibit tumor growth. As a new type of PD-1 inhibitor, camrelizumab has been gradually applied in the clinic.

## AIM

To investigate the effect of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on serum epidermal growth factor-like domain 7 (Egfl7), vascular epithelial growth factor (VEGF), and osteopontin (OPN) levels and recurrence rate of patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation.

## METHODS

A total of 62 patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion who were admitted to our hospital from June 2019 to January 2020 were selected. They were divided into either a study group ( $n = 31$ ) or a control group ( $n = 31$ ) by simple randomization method. Both groups underwent conventional radical resection of liver cancer. Within 2 mo after surgery, the control group

received TACE after surgery, and the study group received camrelizumab + TACE after surgery. Serum levels of tumor markers [carbohydrate antigen 199 (CA199), alpha-fetoprotein (AFP), and carcinoembryonic antigen (CEA)], immune function indicators ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ , and  $CD4^+/CD8^+$ ), serum levels of Egfl7, VEGF, and OPN, pain degree (VAS), and quality of life (QOL-LC) before treatment and 1 mo and 3 mo after treatment were compared between the two groups. The incidence of adverse reactions in the two groups and the recurrence rate at 3 mo and 6 mo after the end of treatment were also calculated.

## RESULTS

At 1 mo and 3 mo after treatment, serum levels of CA199, AFP, and CEA in the study group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ );  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ , and  $CD4^+/CD8^+$  ratio in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); serum Egfl7, VEGF, and OPN levels in the study group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ); and the VAS score of the study group was significantly lower than that of the control group, and the QOL-LC score was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of reactive capillary hyperplasia (61.29%) in the study group was higher than that in the control group (0.00%) ( $P < 0.05$ ). Compared with the values of the control group (13.33% and 23.33%), the recurrence rates (6.45% and 9.68%) of the study group at 3 mo and 6 mo after radical operation were not statistically significant ( $P > 0.05$ ).

## CONCLUSION

Camrelizumab combined with TACE for hepatocellular carcinoma patients with microvascular invasion after radical resection can further lower serum tumor marker levels and improve cellular immune function, effectively regulate serum Egfl7, VEGF, and OPN levels, reduce the degree of pain, and improve the quality of life. Although the addition of camrelizumab significantly increases the incidence of adverse reactions, they are minor and well tolerated by the patients.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Microvascular invasion; Camrelizumab; Transcatheter arterial chemoembolization; Epidermal growth factor-like domain 7; Vascular endothelial growth factor; Osteopontin

**Citation:** Huang JX, Luo XH, Gong AA. Effects of camrelizumab combined with transcatheter arterial chemoembolization on serum Egfl7, VEGF, and OPN levels and recurrence rate in patients with hepatocellular carcinoma with microvascular invasion after radical operation: A prospective study. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(4): 182-189

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/182.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i4.182>

## 摘要 背景

目前, 肝癌根治术仍是治疗肝癌患者的最有效方法, 术后给予肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗, 可进一步清除残留肿瘤组织, 可有效改善患者预后。近年来, 肝癌的靶向治疗备受临床关注, 程序性死亡分子1 (PD-1)抑制剂可阻断PD-1与其受体配体的结合, 从而重新激活T淋巴细胞, 并产生持续的抗肿瘤效应, 抑制肿瘤生长。卡瑞利珠单抗作为一种新型PD-1抑制剂逐渐应用于临床。

## 目的

探讨卡瑞利珠单抗联合肝动脉化疗栓塞术(TACE)对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清类表皮生长因子域7 (Egfl7)、血管内皮生长因子(VEGF)、骨桥蛋白(OPN)水平及复发率的干预效果。

## 方法

选取2019-06/2020-01我院收治的伴微血管侵犯肝细胞癌根治术后患者62例, 以简单随机化法分为研究组( $n = 31$ )、对照组( $n = 31$ )。两组均行常规肝癌根治术, 术后2 mo内, 对照组术后予以TACE治疗, 研究组术后予以卡瑞利珠单抗配合TACE治疗。比较两组治疗前、治疗1 mo、3 mo后血清肿瘤标志物[糖类抗原199(CA199)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)]、免疫功能指标( $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ )、Egfl7、VEGF、OPN水平和疼痛程度(VAS)、生活质量(QOL-LC), 并统计两组不良反应发生率、治疗结束后3 mo、6 mo复发率。

## 结果

研究组治疗1 mo、3 mo后血清CA199、AFP、CEA水平低于对照组( $P < 0.05$ ); 研究组治疗1 mo、3 mo后血清 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组( $P < 0.05$ ); 研究组治疗1 mo、3 mo后血清Egfl7、VEGF、OPN水平低于对照组( $P < 0.05$ ); 研究组治疗1 mo、3 mo后VAS评分低于对照组, QOL-LC评分高于对照组( $P < 0.05$ ); 研究组反应性毛细血管增生症发生率(61.29%)高于对照组(0.00%) ( $P < 0.05$ ); 研究组根治术后3 mo、6 mo复发率(6.45%、9.68%)与对照组(13.33%、23.33%)对比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 结论

伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后采用卡瑞利珠单抗配合TACE治疗, 能进一步下调血清肿瘤标志物水平, 改善细胞免疫功能, 且能有效调节血清Egfl7、VEGF、OPN水平, 减轻患者疼痛程度, 改善生活质量, 虽然加用卡瑞利珠单抗会明显增加不良反应发生率, 但均未轻微反应, 患者耐受性良好。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 肝细胞癌; 微血管侵犯; 卡瑞利珠单抗; 肝动脉化疗栓塞术; 类表皮生长因子域7; 血管内皮生长因子; 骨桥蛋白

**核心提要:** 卡瑞利珠单抗配合肝动脉化疗栓塞术对根治术后的伴微血管侵犯肝细胞癌患者的治疗, 在耐受性良好的基础上, 可以改善患者血清中的肿瘤标志物水平, 提高患者术后恢复质量。

**文献来源:** 黄健翔, 骆旭航, 龚安安. 卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清Egfl7、VEGF、OPN水平及复发率影响的前瞻性研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(4): 182-189

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i4/182.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i4.182>

## 0 引言

肝癌是我国第4位常见恶性肿瘤和第3位恶性肿瘤致死病因, 资料显示, 我国2015年有46.6万新发肝癌病例和42.1万死亡病例<sup>[1,2]</sup>. 肝细胞癌为最常见肝癌类型, 患病率占全部肝癌的85%以上, 严重地威胁人类生命及健康<sup>[3]</sup>. 肿瘤根治术是治疗肝癌的首选方法, 但根治术并不能完全清除肿瘤细胞, 一般术后需联合肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)以控制肿瘤复发, 但整体疗效仍有待提高<sup>[4,5]</sup>. 新近研究指出, 卡瑞利珠单抗治疗晚期肝细胞癌可获得较高有效率, 患者疾病进展后继续使用该药仍可获益, 且具有较好的安全性<sup>[6]</sup>. 此外, 研究证实影响肝癌转移、复发最重要的因素为肝癌的微血管侵犯<sup>[7,8]</sup>. 基于此, 本研究尝试探究卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后血清类表皮生长因子域7(epidermal growth factor-like domain 7, Egfl7)、血管内皮生长因子(vascular epithelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)水平及复发率的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选取2019-06/2020-01我院收治的伴微血管侵犯肝细胞癌根治术后患者62例, 以简单随机化法分为研究组( $n=31$ )、对照组( $n=31$ ). 对比两组性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、Child-Pugh分级<sup>[9]</sup>、临床分期<sup>[10]</sup>、合并症, 均无显著差异( $P>0.05$ ). 见表1。

**纳入标准:** (1)符合肝癌诊断标准<sup>[10]</sup>; (2)经病理组织学检查明确有微血管侵犯; (3)Karnofsky功能状态评分<sup>[11]</sup> $>70$ 分; (4)Child-Pugh分级A-B级; (5)临床分期 I-IIIa期; (6)对本研究药物成分无过敏; (7)患者知晓本研究, 已签署同意书。

**排除标准:** (1)合并其他原发恶性肿瘤者; (2)自身免疫性疾病患者; (3)血液系统疾病患者; (4)严重感染性疾

病患者; (5)严重心脑血管疾病、肾肺功能不全者; (6)复发性肝癌患者。

**1.2 方法** 两组均行常规肝癌根治术, 手术由同一组医生完成, 术后2 mo内, 对照组术后予以TACE治疗, 采用改良Seldinger穿刺法, 在SIEMENS公司生产的DSA机引导下经股动脉穿刺置管, 行肝动脉造影, 观察肿瘤大小、位置、血供等, 针对性选择SP微导管或RH导管对肿瘤的供血动脉进行药物栓塞: 首先经导管匀速给予吉西他滨(山东安弘制药有限公司, 国药准字H20173043), 剂量 $0.8-1 \text{ g/m}^2$ ,  $85-100 \text{ mg/m}^2$ 奥沙利铂(苏州二叶制药有限公司, 国药准字H20193119)+  $10-30 \text{ mL}$ 超液化碘油注入供血动脉, 采用明胶海绵颗粒栓塞, 1次/月, 共3次. 研究组术后予以卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字S20190027)配合TACE治疗, TACE治疗方法同对照组, 卡瑞利珠单抗用药以28 d为1个治疗周期, 每个治疗周期的第1 d、15 d静脉注射200 mg. 治疗3 mo后观察治疗效果。

**观察指标:** (1)两组治疗前、治疗1 mo、3 mo后血清肿瘤标志物, 包括糖类抗原199 (Carbohydrate antigen 199, CA199)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), 采集各时间段空腹静脉血6 mL, 离心处理(10 cm半径, 3000 r/min转速) 10 min后取血清, 置于 $-80^\circ\text{C}$ 冷藏室保存, 由专业人员统一检测, 采用蛋白芯片-化学发光法检测上述指标水平, 试剂盒购自上海裕隆生物科技有限公司; (2)两组治疗前、治疗1 mo、3 mo后免疫功能指标, 包括 $\text{CD3}^+$ 、 $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ , 取各时间段血清标本, 采用艾森生物(杭州)有限公司生产的NovoCyte D2061R型流式细胞仪检测血清 $\text{CD3}^+$ 、 $\text{CD4}^+$ 、 $\text{CD8}^+$ 水平, 并计算 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ ; (3)两组治疗前、治疗1 mo、3 mo后血清Egfl7、VEGF、OPN水平, 取各时间段血清标本, 采用酶联免疫吸附试验检测上述指标水平, 试剂盒购自厦门仑昌硕生物科技有限公司; (4)两组治疗前、治疗1 mo、3 mo后疼痛程度、生活质量, 分别采用视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)<sup>[12]</sup>、肝癌患者生命质量测定量表(quality of life-liver cancer, QOL-LC)<sup>[13]</sup>, VAS分值范围0-10分, 0分为无痛, 1-3分为轻度疼痛, 4-6分为中度疼痛, 7-10分为重度疼痛. QOL-LC包括躯体功能、心理功能、症状/不良反应、社会功能4个维度, 共22个条目, 采用Likert10级评分法, 分值范围22-220分, 得分越高生活质量越高; (5)统计两组不良反应发生率, 包括胃肠道反应、白细胞下降、发热、贫血、反应性毛细血管增生症; (6)统计两组治疗结束后3 mo、6 mo复发率。

**统计学处理** 数据处理采用SPSS 22.0软件, 计数资料以例数描述, 采用 $\chi^2$ 检验, 计量资料采取Bartlett方



表 1 两组一般资料比较[ $(\text{mean} \pm \text{SD})/\text{n}(\%)$ ]

项目	研究组( $n = 31$ )	对照组( $n = 31$ )	$t/\chi^2/u$	$P$
性别(女/男)	9/22	11/20	0.295	0.587
年龄(岁)	43–79 ( $61.58 \pm 8.69$ )	41–80 ( $60.64 \pm 9.65$ )	0.403	0.688
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	20.4–28.3 ( $25.46 \pm 1.39$ )	19.8–28.0 ( $25.13 \pm 1.43$ )	0.921	0.361
Child–Pugh分级			0.282	0.596
A级	12 (38.71)	10 (32.26)		
B级	19 (61.29)	21 (67.74)		
临床分期			0.007	0.994
I	8 (25.81)	9 (29.03)		
II	16 (51.61)	14 (45.16)		
IIIa	7 (22.58)	8 (25.81)		
合并症				
高血压	15 (48.39)	12 (38.71)	0.591	0.442
冠心病	4 (12.90)	6 (19.35)	0.477	0.490
高脂血症	10 (32.26)	13 (41.94)	0.622	0.430

表 2 两组血清肿瘤标志物比较( $\text{mean} \pm \text{SD}$ )

时间	组别	例数	CA199 (U/mL)	AFP ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	CEA ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )
治疗前	研究组	31	$49.85 \pm 7.28$	$809.42 \pm 93.19$	$24.76 \pm 3.47$
	对照组	31	$48.37 \pm 8.16$	$826.35 \pm 98.60$	$25.80 \pm 4.52$
	$t$		0.754	0.695	1.016
	$P$		0.454	0.490	0.314
治疗1 mo后	研究组	31	$36.74 \pm 6.02^a$	$390.27 \pm 71.19^a$	$18.03 \pm 2.56^a$
	对照组	31	$43.19 \pm 7.15^a$	$481.40 \pm 83.62^a$	$22.35 \pm 3.17^a$
	$t$		3.842	4.620	5.903
	$P$		<0.001	<0.001	<0.001
治疗3 mo后	研究组	31	$30.86 \pm 4.62^a$	$304.26 \pm 61.34^a$	$11.73 \pm 2.28^a$
	对照组	31	$36.02 \pm 5.83^a$	$368.05 \pm 75.40^a$	$17.42 \pm 2.69^a$
	$t$		5.836	3.654	8.984
	$P$		<0.001	0.001	<0.001

与本组治疗前相比,  $^aP < 0.05$ .

差齐性检验与Kolmogorov-Smirnov正态性检验, 均确认具备方差齐性且服从正态分布, 以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 描述, 两组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 均采用双侧检验,  $\alpha = 0.05$ .

## 2 结果

2.1 血清肿瘤标志物 两组治疗前血清CA199、AFP、CEA水平相比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗1 mo、3 mo后, 两组血清CA199、AFP、CEA水平均较治疗前降低, 且研究组低于对照组( $P < 0.05$ ). 见表2.

2.2 血清免疫功能指标 两组治疗前血清 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗1 mo、3 mo后, 研究组血清 $\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平

均较对照组高( $P < 0.05$ ). 见表3.

2.3 血清Egfl7、VEGF、OPN 两组治疗前血清Egfl7、VEGF、OPN水平相比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗1 mo、3 mo后, 两组血清Egfl7、VEGF、OPN水平均较治疗前降低, 且研究组低于对照组( $P < 0.05$ ). 见表4、图1.

2.4 VAS、QOL-LC评分 两组治疗前VAS、QOL-LC评分相比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗1 mo、3 mo后, 两组VAS评分均较治疗前降低, 且研究组低于对照组, QOL-LC评分均较治疗前提高, 且研究组高于对照组( $P < 0.05$ ). 见表5.

2.5 不良反应发生率 治疗期间胃肠道反应、白细胞下降、发热、贫血发生率相比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 研究组反应性毛细血管增生症发生率较对照

表 3 两组血清免疫功能指标比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
治疗前	研究组	31	54.08 ± 5.64	32.15 ± 4.76	1.21 ± 0.23
	对照组	31	53.19 ± 6.27	31.69 ± 5.41	1.18 ± 0.20
	<i>t</i>		0.588	0.355	0.548
	<i>P</i>		0.559	0.724	0.586
治疗1 mo后	研究组	31	53.12 ± 5.09	31.26 ± 4.23	1.17 ± 0.19
	对照组	31	49.46 ± 4.32 <sup>a</sup>	27.14 ± 3.58 <sup>a</sup>	1.02 ± 0.13 <sup>a</sup>
	<i>t</i>		3.052	4.140	3.628
	<i>P</i>		0.003	<0.001	0.001
治疗3 mo后	研究组	31	52.07 ± 4.65	30.38 ± 3.47	1.12 ± 0.14
	对照组	31	47.19 ± 3.84 <sup>a</sup>	25.94 ± 2.63 <sup>a</sup>	0.95 ± 0.10 <sup>a</sup>
	<i>t</i>		4.506	5.678	5.502
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

与本组治疗前相比, <sup>a</sup>*P*<0.05.

表 4 两组血清表皮生长因子域7、血管内皮生长因子、骨桥蛋白比较(mean ± SD)

时间	组别	例数	Egfr7 (μg/L)	VEGF (ng/mL)	OPN (μg/L)
治疗前	研究组	31	3016.85 ± 419.27	159.08 ± 8.29	26.52 ± 4.86
	对照组	31	3038.69 ± 397.48	161.26 ± 7.57	27.08 ± 5.14
	<i>t</i>		0.211	1.081	0.441
	<i>P</i>		0.834	0.284	0.661
治疗1 mo后	研究组	31	1847.58 ± 176.29 <sup>a</sup>	83.42 ± 5.03 <sup>a</sup>	18.21 ± 2.87 <sup>a</sup>
	对照组	31	2473.97 ± 246.84 <sup>a</sup>	124.85 ± 6.36 <sup>a</sup>	23.62 ± 4.29 <sup>a</sup>
	<i>t</i>		11.498	28.448	5.836
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001
治疗3 mo后	研究组	31	1592.84 ± 137.26 <sup>a</sup>	69.06 ± 3.84 <sup>a</sup>	15.14 ± 2.21 <sup>a</sup>
	对照组	31	2015.96 ± 194.52 <sup>a</sup>	106.91 ± 5.13 <sup>a</sup>	20.87 ± 3.16 <sup>a</sup>
	<i>t</i>		9.896	32.887	8.273
	<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

与本组治疗前相比, <sup>a</sup>*P*<0.05. Egfr7: 表皮生长因子域7; VEGF: 血管内皮生长因子; OPN: 骨桥蛋白.

表 5 两组VAS、QOL-LC评分比较(mean ± SD, 分)

组别	例数	VAS			QOL-LC		
		治疗前	治疗1 mo后	治疗3 mo后	治疗前	治疗1 mo后	治疗3 mo后
研究组	31	6.60 ± 1.08	1.84 ± 0.47 <sup>a</sup>	1.03 ± 0.25 <sup>a</sup>	96.64 ± 15.27	119.42 ± 21.07 <sup>a</sup>	148.49 ± 25.73 <sup>a</sup>
对照组	31	6.81 ± 1.24	3.02 ± 0.65 <sup>a</sup>	2.18 ± 0.42 <sup>a</sup>	95.20 ± 16.58	106.06 ± 18.85 <sup>a</sup>	125.51 ± 21.62 <sup>a</sup>
<i>t</i>		0.711	8.191	13.100	0.356	2.631	3.807
<i>P</i>		0.480	<0.001	<0.001	0.723	0.011	<0.001

与本组治疗前相比, <sup>a</sup>*P*<0.05.

组高(*P*<0.05). 见表6.

2.6 治疗结束后3 mo、6 mo复发率 经随访, 仅对照组脱

落1例. 两组根治术后3 mo、6 mo复发率间差异无统计学意义(*P*>0.05). 见表7.

表 6 两组不良反应发生率比较n(%)

组别	例数	胃肠道反应	白细胞下降	发热	贫血	反应性毛细血管增生症
研究组	31	5 (16.13)	3 (9.68)	7 (22.58)	5 (16.13)	19 (61.29)
对照组	31	3 (9.68)	2 (6.45)	2 (6.45)	1 (3.23)	0 (0.00)
$\chi^2$		0.144	0.000	2.080	1.661	27.395
<i>P</i>		0.705	1.000	0.149	0.198	<0.001

表 7 两组治疗结束后3 mo、6 mo复发率比较n(%)

组别	例数	术后3 mo	术后6 mo
研究组	31	2 (6.45)	3 (9.68)
对照组	30	4 (13.33)	7 (23.33)
$\chi^2$		0.223	1.198
<i>P</i>		0.637	0.274

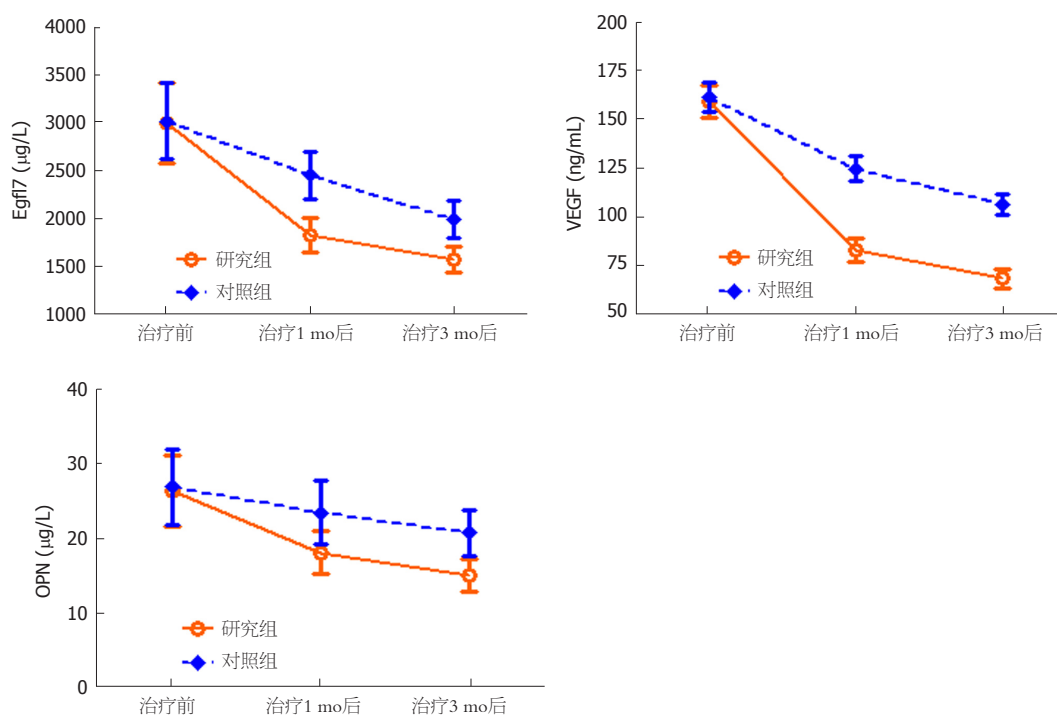


图 1 两组血清表皮生长因子域7、血管内皮生长因子、骨桥蛋白比较. Egfr7: 表皮生长因子域7; VEGF: 血管内皮生长因子; OPN: 骨桥蛋白.

### 3 讨论

肝细胞癌具有恶性程度高、预后差的特点, 积极探寻改善患者预后的治疗方案, 一直是临床研究的重点之一. 目前临床治疗本病的方法呈多样化, 较常用的有肿瘤根治术、TACE等, 对于具备手术指征的患者, 应首选根治术治疗, 而术后通过TACE可进一步杀死残留肿瘤细胞, 有效抑制肿瘤进展、复发, 该治疗方案的疗效已获得国内外普遍认可<sup>[14,15]</sup>.

近年来, 肝癌的靶向治疗和免疫治疗取得了飞跃进展, 使得肝癌患者预后得到明显改善. 肿瘤免疫逃

逸是恶性肿瘤发生发展的重要机制, 程序性死亡分子1(programmed death-1, PD-1)是目前研究较多的免疫抑制分子, 属于CD28家族的成员, 是表达于活化T淋巴细胞的跨膜受体<sup>[16]</sup>. 国内外多项研究<sup>[17,18]</sup>证实PD-1通过抑制T淋巴细胞功能发挥抑制自身免疫应答的作用, 可防止自身免疫性疾病发生, PD-1与其受体配体相互作用在肿瘤免疫逃逸中发挥了重要的作用. PD-1抑制剂可阻断PD-1与其受体配体的结合, 从而重新激活T淋巴细胞, 并产生持续的抗肿瘤效应, 抑制肿瘤生长<sup>[19]</sup>. 卡瑞利珠单抗是一种新型PD-1抑制剂, 该药于2019-05-29被国

家食品药品监督管理局批准上市,用于治疗至少经过二线系统化疗的复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤。2019-03-06,江苏恒瑞医药发布公告称卡瑞利珠单抗正式获得国家药品监督管理局批准,用于接受过索拉非尼治疗和/或含奥沙利铂系统化疗的晚期肝细胞癌患者的治疗,这是中国首个获批肝癌适应症的PD-1抑制剂,标志着我国肝癌免疫治疗取得新突破<sup>[20]</sup>。2019版国家肝癌诊疗规范也将卡瑞利珠单抗纳入肝癌治疗推荐药物<sup>[21]</sup>。但目前关于卡瑞利珠单抗治疗肝癌的研究较少,其临床效果仍缺乏大量数据支持。文献报道<sup>[22]</sup>指出,超过50%的肝癌患者存在微血管侵犯,且微血管侵犯阳性患者的远期生存率以及无进展生存时间均明显低于微血管侵犯阴性患者。因此将微血管侵犯纳入肝癌患者的治疗研究中,对于评估疗效具有重要意义。本研究发现,伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后采用TACE治疗,患者血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平均呈逐渐降低趋势,提示TACE治疗可加重机体免疫功能紊乱,而联合应用卡瑞利珠单抗能明显抑制血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平降低,可见卡瑞利珠单抗在改善患者细胞免疫功能方面具有明显优势,可有效增强T淋巴细胞活性,并产生持续的抗肿瘤效应,抑制肿瘤生长,从而明显下调血清CA199、AFP、CEA水平,减轻患者疼痛程度,提高生活质量。本研究还发现,卡瑞利珠单抗配合TACE可进一步下调患者血清Egfl7、VEGF、OPN水平,其中Egfl7属于分泌型蛋白,可有效提高血管内皮和成纤维细胞迁移能力,经定向趋化信号刺激,是导致肿瘤侵袭转移的重要始动因素之一<sup>[23]</sup>。VEGF是肿瘤血管生成的主要推动因子,其水平升高具有促进肿瘤细胞增殖作用<sup>[24]</sup>。OPN是一种黏附性的基化磷蛋白,可促进肿瘤细胞的生长、侵袭,且能刺激肿瘤内的血管生成<sup>[25]</sup>。由此可见,联合应用卡瑞利珠单抗可有效抑制肝癌细胞的增殖、侵袭转移,这可能也是其抗肿瘤机制之一。然而,本研究发现加用卡瑞利珠单抗会明显增加反应性毛细血管增生症发生率,发热、贫血发生率也有一定提高,但上述不良反应大多数为轻微反应,患者耐受性良好,不影响治疗顺利进行。本研究通过随访发现,联合应用卡瑞利珠单抗并未明显降低术后复发率,这可能与本研究样本量少、随访时间短有关,有待进一步探讨。

#### 4 结论

综上所述,卡瑞利珠单抗配合TACE能明显改善伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后细胞免疫功能,进一步下调血清肿瘤标志物水平,抑制肿瘤的增殖、侵袭、转移,减轻患者疼痛程度,提高生活质量,且药物不良反应在患者可耐受程度内,是一种安全有效的治疗方案。本研

究仍存在一定不足之处,如研究对象选取范围狭窄,一定程度限制了研究结果的泛化,有待通过多中心、大样本研究进一步探讨。

#### 文章亮点

##### 实验背景

肝癌根治术是治疗肝癌的主要手段,但是有不能完全清楚的局限性,这对患者术后的恢复以及生存质量造成很大影响。肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)技术以控制肿瘤复发,但整体疗效仍有待提高,同时卡瑞利珠单抗可以用于晚期肝癌的治疗,可延长患者的生存期限。

##### 实验动机

本研究主要针对伴微血管侵犯肝癌患者根治术后癌细胞残留的问题,通过TACE技术与靶向药物卡瑞利珠单抗的联合进一步清除残余的癌细胞,促进患者术后的恢复。

##### 实验目标

通过卡瑞利珠单抗配合TACE对伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后的治疗,下调了血清中表皮生长因子域7(epidermal growth factor-like domain 7, Egfl7)、血管内皮生长因子(vascular epithelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的水平,降低了肝癌的复发率,为延长伴微血管侵犯肝癌患者生存期以及生活质量具有进一步的意义。

##### 实验方法

本文采用了临床实验、数据分析和调查等方法进行研究。优势在于靶向药物与传统技术的相结合,在术后TACE清除的基础上,基因不采取靶向性药物的双重杀伤,已达到消灭癌细胞的目的。

##### 实验结果

治疗1 mo、3 mo后,研究组血清CA199、AFP、CEA、Egfl7、VEGF、OPN水平低于对照组。研究组血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平高于对照组。研究组VAS评分低于对照组,QOL-LC评分高于对照组。研究组反应性毛细血管增生症发生率高于对照组。

##### 实验结论

本研究发现卡瑞利珠单抗配合TACE能明显改善伴微血管侵犯肝细胞癌患者根治术后细胞免疫功能,进一步下调血清肿瘤标志物水平,且药物不良反应在患者可耐受程度内,是一种安全有效的治疗方案。该方法在抑制肝



癌的增殖、侵袭、转移,减轻患者疼痛程度,提高生活质量上具有较大的应用价值,由于癌细胞有共有的信号通路控制,因此可能对其他相关癌症的治疗也有一定的借鉴。

## 展望前景

本研究仍存在一定不足之处,如研究对象选取范围狭窄,一定程度限制了研究结果的泛化,有待通过多中心、大样本研究进一步探讨。

## 5 参考文献

- 1 李国辉,郝志英,陈喆,柴丽敏,周海燕,刘广宣,戴媛媛,刘江,黄红兵,徐珏,黄萍,翟青,王晨,刘玉国,张文周,刘向红,蒋刚,曹俊岭,王丽霞,刘国强,孙言才,姜明燕,吕永宁,卢晓阳,刘茂柏,梁宁生,宋燕青,李朋梅,董梅,姚敦武,李桂茹,孔树佳,谢瑞祥,王建华,魏青,贾乐川,李玫,孟珏,曹舫,张雯,孙永琨,鄯丹,白在先,戴助,赫捷.抗肿瘤药物处方审核专家共识——肝癌.中国药理学杂志2019; 54: 1539-1542 [DOI: 10.11669/cpj.2019.18.017]
- 2 Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- 3 若坤,严福华.肝细胞癌国际诊断指南与国内诊疗规范的比较与解读.中华放射学杂志 2018; 52: 725-728 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2018.09.023]
- 4 中国医师协会介入医师分会.中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞治疗(TACE)临床实践指南.中华肝脏病杂志 2019; 27: 172-181 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.003]
- 5 李靖,肖金成,郑琳,余朴,黎海亮.肝动脉栓塞化疗与肝动脉栓塞治疗原发性肝癌疗效比较.新乡医学院学报 2018; 35: 981-984 [DOI: 10.7683/xyxyxb.2018.11.008]
- 6 Qin S, Ren Z, Meng Z, Chen Z, Chai X, Xiong J, Bai Y, Yang L, Zhu H, Fang W, Lin X, Chen X, Li E, Wang L, Chen C, Zou J. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 571-580 [PMID: 32112738 DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30011-5]
- 7 申鹏程,高志强,李丁洋,唐哲.索拉非尼和预防性TACE对合并微血管侵犯的肝癌患者术后预防复发的影响.中华肝脏病杂志 2020; 28: 416-420 [DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20190917-00338]
- 8 张小晶,王琳.微血管侵犯在肝癌综合诊断与治疗中的临床意义.中华消化外科杂志 2019; 18: 336-341 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2019.04.008]
- 9 李翔,林谦益,陶克奇,麦永钜.不同Child-Pugh分级的原发性肝癌并发食管静脉曲张破裂出血套扎术后患者的生存分析.分子影像学杂志 2018; 41: 77-80 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4500.2018.01.17]
- 10 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).中华消化外科杂志 2017; 16: 705-720 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001]
- 11 Thuluvath PJ, Thuluvath AJ, Savva Y. Karnofsky performance status before and after liver transplantation predicts graft and patient survival. *J Hepatol* 2018; 69: 818-825 [DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.025]

- 12 Sung YT, Wu JS. The Visual Analogue Scale for Rating, Ranking and Paired-Comparison (VAS-RRP): A new technique for psychological measurement. *Behav Res Methods* 2018; 50: 1694-1715 [PMID: 29667082 DOI: 10.3758/s13428-018-1041-8]
- 13 刘晓,杜丹丹,肖书萍. TACE术后肝癌病人生活质量现状及影响因素研究.全科护理 2020; 18: 99-101 [DOI: 10.12104/j.issn.1674-4748.2020.14.028]
- 14 Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019; 13: 227-299 [PMID: 31060120 DOI: 10.5009/gnl19024]
- 15 四川大学华西医院肝癌MDT团队.肝细胞肝癌全程多学科规范化管理: 华西医院多学科专家共识(第二版).中国普外基础与临床杂志 2020; 27: 1062-1077
- 16 Sato H, Jeggo PA, Shibata A. Regulation of programmed death-ligand 1 expression in response to DNA damage in cancer cells: Implications for precision medicine. *Cancer Sci* 2019; 110: 3415-3423 [PMID: 31513320 DOI: 10.1111/cas.14197]
- 17 Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, Iyer AK. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol* 2017; 8: 561 [PMID: 28878676 DOI: 10.3389/fphar.2017.00561]
- 18 胡雄伟,丁同领,洪智贤.美妥昔单抗联合TACE序贯手术治疗原发性肝癌的疗效及对VEGF、AFP表达水平的影响.四川医学 2019; 40: 191-194 [DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2019.02.022]
- 19 Fang W, Yang Y, Ma Y, Hong S, Lin L, He X, Xiong J, Li P, Zhao H, Huang Y, Zhang Y, Chen L, Zhou N, Zhao Y, Hou X, Yang Q, Zhang L. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1338-1350 [PMID: 30213452 DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30495-9]
- 20 Qin SK, Ren ZG, Meng ZQ, Chen ZD, Chai XL, Xiong JP, Bai YX, Yang L, Zhu H, Fang WJ, Lin XY, Chen XM, Li EX, Xia Y, Zou JJ. A randomized multicentered phase II study to evaluate SHR-1210 (PD-1 antibody) in subjects with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who failed or intolerable to prior systemic treatment. *Ann Oncol* 2018; 29: 719-720 [DOI: 10.1093/annonc/mdy424.029]
- 21 王姗,吴庆旺,李小科,叶永安.《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》解读.临床肝胆病杂志 2020; 36: 996-999 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.05.009]
- 22 匡悦,张锡武.肝癌根治术后行TACE治疗对微血管侵犯患者的生存影响的相关研究.解放军预防医学杂志 2019; 37: 46-47
- 23 陈晶,周文秀,宋波,张永康.苦参碱注射液对原发性肝癌根治术后患者疗效及Egfr、AFP、OPN的影响.现代中西医结合杂志 2018; 27: 3389-3392 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2018.30.026]
- 24 张宏伟.食管癌中淋巴结转移与VEGF、CD44v6、MMP-2水平变化的相关性.世界华人消化杂志 2018; 26: 926-931 [DOI: 10.11569/wcjd.v26.i15.926]
- 25 冯婉雯,杜雪莲,王聪,单天娇.骨桥蛋白和基质金属蛋白酶-9水平与中晚期宫颈癌放疗敏感性关联分析.中华肿瘤防治杂志 2018; 25: 717-723

科学编辑: 刘继红 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

