

# 动脉化疗栓塞术联合靶向与免疫治疗在肝细胞癌中的研究进展

祖庆泉, 施海彬

南京医科大学第一附属医院介入放射科, 江苏 南京, 212025

通信作者: 施海彬, E-mail: shihb@vip.sina.com



施海彬, 二级教授、主任医师、博士生导师。历任南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)介入放射科主任、放射科主任, 南京医科大学医学影像学院院长。现为中国医师协会介入医师分会副会长、中国卒中专科联盟秘书长、中华医学会急诊医学分会出血学组副组长、中国研究型医院学会出血专业委员会副主任委员、中国医院协会介入医学中心分会副主任委员、江苏省医师协会介入医师分会会长、江苏省医学会介入医学分会前任主任委员、江苏省医师协会脑卒中专业委员会前任主任委员、江苏省卒中学会副理事长。发表SCI论著 100 余篇, 主编专著 2 部, 获得国家自然科学基金面上项目 6 项, 主要临床诊疗与研究领域为脑血管病与肿瘤的介入治疗。主持建立了医院急性缺血性脑卒中多学科急诊救治体系, 2021 年获得国家卫健委脑卒中防治工程十周年“杰出贡献奖”。

**【摘要】** 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是国内外最常见的恶性肿瘤之一, 大多数HCC患者在确诊时已属于中晚期, 失去根治性手术切除的机会, 整体预后不佳。近年来, 系统治疗的发展打破了HCC治疗格局, 多维度、多模式的综合治疗方案已成为中晚期HCC患者克服耐药、改善长期预后的主要途径。其中, 介入治疗在控制局部肿瘤的同时, 扮演着调节肿瘤微环境的角色, 与系统治疗发挥协同抗肿瘤作用, 已成为HCC领域的研究热点。本文对TACE联合靶向与免疫治疗的研究进展进行综述, 并讨论其未来发展方向和挑战。

**【关键词】** 肝细胞癌; 免疫治疗; 动脉化疗栓塞术

**【文章编号】** 2095-834X(2024)10-01-06

**DOI:** 10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2024.10.001

**本文著录格式:** 祖庆泉, 施海彬. 动脉化疗栓塞术联合靶向与免疫治疗在肝细胞癌中的研究进展[J]. 当代介入医学电子杂志, 2024, 1(10): 01-06.

## Research progress in transcatheter arterial chemoembolization combined with targeting and immunotherapy for hepatocellular carcinoma

Zu Qingquan, Shi Haibin

Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

Corresponding Author: Shi Haibin, E-mail: shihb@vip.sina.com

**【Abstract】** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors worldwide. Most

HCC patients are diagnosed at an advanced stage, losing the opportunity for radical surgical resection, resulting in an overall poor prognosis. In recent years, advancements in systemic therapy have reshaped the treatment landscape for HCC. Multidimensional and multimodal comprehensive treatment strategies have become the primary approach to overcome drug resistance and improve long-term outcomes in advanced HCC patients. Among these, interventional therapy not only can control local tumors but also plays a role in modulating the tumor microenvironment, synergizing with systemic therapies to enhance antitumor effects, thus making it a current research hotspot in HCC management. This article reviews the progress in studies combining transcatheter arterial chemoembolization (TACE) with targeted and immunotherapies, and discusses future directions and challenges in this field.

【Keywords】 Hepatocellular carcinoma; Immunotherapy; Transcatheter arterial chemoembolization

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌类型,具有高发病率、高病死率的特点,是我国第五位常见恶性肿瘤和全球第四位肿瘤致死病因<sup>[1-2]</sup>,严重威胁人类健康。HCC起病隐匿,超过 2/3 患者首诊时已处于中晚期,外科根治性切除率低,总体预后不佳<sup>[3-4]</sup>。因此,中晚期肝癌的治疗方案仍以非手术治疗为主,包括介入治疗(动脉化疗栓塞术、消融等)、系统治疗(靶向治疗、免疫治疗等)、放射治疗等<sup>[5]</sup>。目前,HCC的治疗方案以临床分期为基础,动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是中晚期HCC最常用治疗方法之一<sup>[6]</sup>。最新研究表明,TACE在控制局部肿瘤的同时,扮演着调节肿瘤微环境的作用<sup>[7-8]</sup>,联合靶向和免疫治疗能克服单一治疗方案的局限性,发挥协同抗肿瘤作用<sup>[9]</sup>。本文将重点讨论TACE联合靶向治疗、免疫治疗及三者联合的最新研究进展。

## 1 TACE对肿瘤微环境的影响

TACE通过选择性注入栓塞剂和化疗药物至肿瘤供血动脉,阻断肿瘤供血并直接杀伤肿瘤细胞,达到控制肿瘤的目的。TACE后,局部处于缺血状态,对肿瘤微环境产生一定的影响,主要包括以下几个方面:

**1.1 调节肿瘤微环境** 研究表明,TACE后肿瘤微环境发生显著变化,缺氧状态可上调血管生成因子(vascular endothelial growth factors, VEGF)的表达,促进新生血管生成,增加复发风险<sup>[10]</sup>。此外,肿瘤间质细胞与免疫细胞间的相互作用也受到TACE诱导性缺氧的显著影响,导致部分肿瘤具有更强的侵袭性和耐药性。

**1.2 重塑免疫微环境** TACE治疗能诱导肿瘤抗原释放,激活树突状细胞和T细胞,增强抗肿瘤免疫反应<sup>[8]</sup>。具体而言,TACE引发的肿瘤坏死过程中伴随大量危险信号释放(如高迁移率族蛋白B1和热休克蛋白),可有效激活先天免疫系统,为联合免疫治疗提供了良好的基础。

**1.3 影响分子信号通路** TACE通过诱导肿瘤组织的局部坏死,可能改变多种分子信号通路的活性,如mTOR、Wnt/ $\beta$ -catenin等<sup>[11-12]</sup>,这些变化可能进一步影响肿瘤细胞的生长和存活能力。因此,深入探讨TACE对这些通路的具体调控机制有助于优化治疗方案。

尽管TACE在局部控制肿瘤方面表现出显著优势,但其局限性在于单一治疗后容易导致肿瘤复发或进展。尤其是在重复TACE治疗的情况下,患者肝功能可能受到显著影响。因此,与靶向治疗和免疫治疗的联合应用具有重要意义,不仅可以补充单一治疗的不足,还可能通过多维度调控肿瘤微环境实现更长久的疾病控制。

## 2 TACE联合靶向治疗

**2.1 靶向治疗的机制与作用** 分子靶向药物治疗是通过抑制肿瘤相关的关键信号通路(如血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和血小板衍生生长因子通路等)来抑制肿瘤血管的生成,并干扰肿瘤细胞的增殖和存活。在HCC的治疗中,索拉非尼(sorafenib)和仑伐替尼(lenvatinib)作为典型的一线靶向药物,通过阻断上述信号通路发挥抗肿瘤作用<sup>[6]</sup>。此外,这些药物还能通过调节肿瘤微环境来抑制肿瘤的进一步扩展。然而,单一靶向药物的疗效有限,尤其是在肿瘤异质性较高和肝癌晚期患者中,其抗肿瘤作用的持续性受到限制。与TACE的联合治疗能够通过协同机制进一步增强抗肿瘤效果。一方面,TACE通过肝动脉化疗和栓塞切断肿瘤供血,诱导缺氧微环境;另一方面,靶向药物通过抑制缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)相关通路,进一步减少肿瘤新生血管的形成,延缓肿瘤进展。

**2.2 TACE联合索拉非尼的临床研究** 索拉非尼是最早被批准用于晚期HCC治疗的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,通过阻断RAF/MEK/ERK信号通路以及VEGFR、PDGFR等血管生成相关通路,抑制肿瘤生

长。早期的临床研究,如SPACE研究<sup>[13]</sup>和TACE 2<sup>[14]</sup>研究,评估了索拉非尼联合TACE治疗HCC患者的疗效。SPACE研究是一项多中心、随机对照的III期试验,结果显示,TACE联合索拉非尼组在无进展生存期方面与单独TACE组相比无显著差异。类似地,TACE 2研究未能证明联合治疗在延长患者生存期方面的显著优势。

然而,后续的TACTICS研究<sup>[15]</sup>对TACE联合索拉非尼的策略进行了优化,包括加强TACE治疗的间隔控制和索拉非尼的剂量调整。结果显示,TACE联合索拉非尼组的中位无进展生存时间显著优于单一TACE组(25.2个月和13.5个月, $P<0.001$ )。这一研究表明,在优化治疗策略的前提下,TACE与索拉非尼联合应用可以在特定的患者群体中提供更大的临床获益,特别是在疾病控制和延缓肿瘤进展方面。

**2.3 TACE联合仑伐替尼的研究进展** 仑伐替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,其主要靶点包括VEGFR 1-3、FGFR 1-4、PDGFR $\alpha$ 、KIT和RET。相较于索拉非尼,仑伐替尼在抑制肿瘤血管生成和调节肿瘤微环境方面表现出更强的活性。LAUNCH研究是一项重要的随机对照试验,专注于评估TACE联合仑伐替尼在晚期HCC患者中的疗效<sup>[16]</sup>。研究结果表明,联合治疗显著延长了患者的中位生存期(21.2个月和17.5个月, $P=0.023$ ),同时提高了客观缓解率和疾病控制率。此外,部分患者在接受联合治疗后,肿瘤负荷显著下降,实现了降期手术的可能性。

这些结果为靶向药物与局部治疗的联合应用提供了更为坚实的临床证据,并进一步验证了仑伐替尼在联合治疗中的重要地位。

**2.4 TACE联合其它靶向分子药物的研究进展** 除了索拉非尼和仑伐替尼,其他靶向药物如阿帕替尼(apatinib)、瑞戈非尼(regorafenib)和卡博替尼(cabozantinib)也在联合TACE治疗HCC中展现出潜在疗效。例如,阿帕替尼通过高选择性抑制VEGFR-2信号,显著抑制肿瘤血管生成,其与TACE的联合应用在临床研究中显示了较高的疾病控制率和生存获益<sup>[17]</sup>。此外,瑞戈非尼和卡博替尼作为二线治疗药物,其与TACE联合治疗的潜力也正在探索中。

### 3 TACE联合免疫治疗的研究进展

**3.1 免疫治疗在HCC中的应用** 免疫检查点抑制剂(如PD-1/PD-L1抑制剂)的出现为晚期HCC患者带来了新的治疗选择<sup>[18-20]</sup>。免疫治疗通过激活机体免疫系统,识别并杀伤肿瘤细胞。然而,在肿瘤负荷较大或免疫微环境较为复杂的患者中,单一的免疫治疗效果有限。TACE通过肿瘤坏死和抗原释放,激活肿瘤特

异性免疫反应<sup>[7]</sup>,与免疫治疗联合作用可增强其抗肿瘤效果。

**3.2 TACE联合免疫治疗的临床研究** 近年来,TACE联合免疫治疗在临床上取得了一定进展。研究显示,TACE治疗后的肿瘤坏死可诱导免疫原性细胞死亡,促进T细胞活化,提高PD-1抑制剂的疗效。在IMMUTACE研究中,TACE联合纳武利尤单抗(Nivolumab)用于中晚期HCC的治疗显示了较高的客观缓解率,且具有良好的安全性。此外,卡瑞利珠单抗联合TACE的研究也表明,这一组合在中国患者中具有较好的疾病控制率和生存获益<sup>[21-22]</sup>。

### 4 TACE联合靶向和免疫治疗的多模式综合治疗

**4.1 多模式治疗的优势** TACE联合靶向治疗与免疫治疗的多模式治疗正在成为HCC领域的研究热点。理论上,TACE可通过局部杀伤肿瘤并调控肿瘤微环境,增强靶向药物和免疫治疗的疗效。近年来的多项研究表明,三者联合治疗能在提高肿瘤控制率的同时,改善患者的长期预后<sup>[23-25]</sup>。

**4.2 TACE联合靶向和免疫治疗的临床研究** 国内学者早期开展了TACE联合“双艾”组合的探索<sup>[25-26]</sup>。CHANCE2211研究<sup>[25]</sup>纳入231例HCC患者,经过倾向评分匹配后,联合治疗组在客观缓解率、无进展生存期和中位生存期方面显著优于单纯TACE治疗组。熊斌教授的单中心研究<sup>[26]</sup>亦证实TACE联合“双艾”能提高肿瘤应答率并延长患者生存期。

CHANCE001研究是关于TACE联合靶向及免疫治疗的最大规模全国多中心回顾性研究,纳入556例患者,结果表明联合治疗组在中位无进展生存期(9.5个月和8.0个月, $P=0.002$ )和中位生存期(19.2个月和15.7个月, $P=0.001$ )均显著优于TACE组<sup>[27]</sup>。该研究表明,TACE联合靶向免疫治疗能显著改善中晚期HCC患者临床预后。

此外,TACE联合其他组合方案也显示良好的临床效果,如仑伐替尼和PD-1抑制剂<sup>[23,28]</sup>、多纳非尼与特瑞普利单抗<sup>[29]</sup>、索拉非尼与卡瑞利珠单抗<sup>[30]</sup>,也显示出良好的抗肿瘤效果。

**4.3 进展与挑战** 尽管已有多项研究证实了TACE联合靶向和免疫治疗的疗效,但临床实践中仍存在挑战。一方面,TACE与系统治疗的联合方案应考虑患者个体差异,包括肿瘤分期、肿瘤负荷、患者肝功能等因素,不同患者的生物学特性和疾病进展模式对治疗响应可能存在显著差异,因此需要在治疗决策中更精细化地评估这些变量。另一方面,如何优化治疗时序,减少治疗相关的毒副作用,也是当前研究的重要方向。

## 5 展望

**5.1 靶向与免疫联合的优化策略** 未来研究应重点关注不同靶向药物与免疫治疗的联合策略优化,并通过大样本、多中心前瞻性随机对照试验进一步验证其临床有效性和安全性。靶向药物在联合治疗中的作用不仅限于抑制肿瘤血管生成,还可能通过调控免疫微环境来增强免疫检查点抑制剂的效应<sup>[31]</sup>。因此,明确不同靶向药物的作用机制及其与免疫治疗的协同作用,是优化联合治疗的关键。此外,新型靶向药物的开发,特别是针对肿瘤微环境的药物(如靶向肿瘤相关巨噬细胞或免疫抑制性细胞因子的药物),可能进一步拓展联合治疗的潜力。例如,抑制肿瘤乏氧和乳酸代谢通路的药物可改善免疫治疗的疗效<sup>[32]</sup>,为难治性HCC患者提供新的治疗选择。

**5.2 精准治疗与个体化方案的制定** 精准治疗是未来HCC治疗发展的重要方向。随着高通量测序和生物信息学技术的快速发展,肿瘤分子特征的全面解析成为可能。通过识别肿瘤特异性基因突变、表观遗传改变及免疫微环境特征,制定个体化治疗策略可以更好地指导TACE联合治疗的选择<sup>[33]</sup>。例如,基于基因组分析确定患者是否存在分子通路异常,可能帮助选择最佳靶向药物。同时,免疫微环境的评估(如肿瘤浸润性淋巴细胞水平或PD-L1表达)可为免疫治疗的患者筛选提供依据。此外,通过液体活检技术动态监测循环肿瘤DNA(ctDNA)或外泌体,实时评估治疗响应,进一步优化个体化治疗方案。

**5.3 转化治疗与降期治疗的可能性** TACE联合靶向和免疫治疗在转化治疗中的作用日益受到关注。对于晚期HCC患者,传统治疗方案难以实现根治性手术,而联合治疗通过显著降低肿瘤负荷和改善肿瘤生物学行为,可能使部分患者获得手术切除机会。已有研究表明,在联合治疗后,部分患者成功降期至可切除状态,并实现了较长的无病生存期<sup>[34]</sup>。这一策略不仅扩展了治疗的适用范围,还为晚期HCC提供了潜在治愈的可能性。未来应加强关于降期治疗的研究,重点探索不同患者亚组(如合并门静脉癌栓或巨块型HCC)中的转化治疗效果,并明确其最佳治疗方案和手术时机。

**5.4 多模式联合治疗与疗效评估体系的创新** 除了靶向药物和免疫治疗的联合,未来研究应探索多模式治疗的潜力,例如将TACE联合局部消融(如射频消融或微波消融)、放射治疗(如质子束或SBRT)以及系统治疗结合,形成“综合治疗闭环”,以进一步提高治疗效果。此外,疗效评估体系的优化也是研究的重点。传统影像学评估(如mRECIST标准)难以全面反映联合治疗的免疫效应,而结合功能性影像(如PET-CT)、多

组学数据(如代谢组学、蛋白组学)及动态生物标志物监测的多维度评估体系,将为治疗效果的准确判断和动态调整提供重要依据。

**5.5 安全性与经济性的进一步评估** 尽管TACE联合靶向和免疫治疗在疗效上取得了显著进展,其潜在的毒副作用和经济负担仍需关注。未来应通过真实世界研究和成本效益分析,评估联合治疗在不同医疗体系下的可行性和患者负担,探索基于疗效与安全性的最优剂量及给药方案,以提高患者的可及性和依从性。同时,通过开展药物经济学研究,为联合治疗的合理定价和医保政策制定提供科学依据。

## 6 结语

TACE联合靶向与免疫治疗在中晚期肝细胞癌的治疗中展现了巨大的潜力。尽管目前临床研究已取得一定进展,但仍有许多问题亟待解决。未来的研究应更加注重多模式治疗的优化,结合精准医学手段,制定个体化治疗方案,以进一步提高HCC患者的长期生存率和生活质量。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145–1158.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33.
- [3] Villanueva A. Hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1450–1462.
- [4] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018(10127), 391: 1301–1314.
- [5] Singal AG, Kanwal F, Llovet JM. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(12): 864–884.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中华肝病杂志*, 2024, 32(7): 581–630.
- [7] Tischfield DJ, Gurevich A, Johnson O, et al. Transarterial embolization modulates the immune response within target and nontarget hepatocellular carcinomas in a rat model[J]. *Radiology*, 2022, 303(1): 215–225.
- [8] Pinato DJ, Murray SM, Forner A, et al. Transarterial chemoembolization as a locoregional inducer of

- immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma: implications for immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(9): e003311.
- [ 9 ] Llovet JM, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 293–313.
- [ 10 ] Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(4): 914–921.
- [ 11 ] Xu X, Gao D, Yuan X, et al.  $\beta$ -catenin expression correlates with prognosis in hepatocellular carcinoma patients treated with transcatheter arterial chemoembolization[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(3): 1129–1134.
- [ 12 ] Wang BM, Li N. Effect of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway on apoptosis, migration, and invasion of transplanted hepatocellular carcinoma cells after transcatheter arterial chemoembolization in rats[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5): 4050–4060.
- [ 13 ] Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(5): 1090–1098.
- [ 14 ] Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(8): 565–575.
- [ 15 ] Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial[J]. *Gut*, 2020, 69(8): 1492–1501.
- [ 16 ] Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib combined with transarterial chemoembolization as first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase III, randomized clinical trial (LAUNCH)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(1): 117–127.
- [ 17 ] 顾杰, 许晨, 周卫忠, 等. TACE联合阿帕替尼对比单独 TACE 治疗中晚期原发性肝癌的倾向性匹配分析[J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(7): 724.
- [ 18 ] Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 940–952.
- [ 19 ] Qin S, Ren Z, Meng Z, et al. Camrelizumab in patients with previously treated advanced hepatocellular carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 571–580.
- [ 20 ] Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab versus placebo as second-line therapy in patients from Asia with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized, double-blind, phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1434–1443.
- [ 21 ] 郑丽云, 方世记, 吴发宗, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂联合经导管动脉化疗栓塞术治疗巨块型肝癌的疗效及安全性研究[J]. *中华放射学杂志*, 2021, 55(4): 420–424.
- [ 22 ] Zhang JX, Chen P, Liu S, et al. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization and immune checkpoint inhibition with camrelizumab for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 9: 265–272.
- [ 23 ] 黄景铮, 蔡明岳, 黄文数, 等. 经动脉化疗栓塞联合仑伐替尼及程序性死亡受体 1 抑制剂治疗不可切除中晚期肝癌的临床疗效分析[J]. *中华放射学杂志*, 2022, 56(8): 879–885.
- [ 24 ] Zhang JX, Cheng Y, Wei J, et al. Transarterial chemoembolization combined with tyrosine kinase inhibitors plus immune checkpoint inhibitors versus tyrosine kinase inhibitors plus immune checkpoint inhibitors in unresectable hepatocellular carcinoma with first-order portal vein tumor thrombosis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2024, 47(6): 751–761.
- [ 25 ] Jin ZC, Zhong BY, Chen JJ, et al. Real-world efficacy and safety of TACE plus camrelizumab and apatinib in patients with HCC (CHANCE2211): a propensity score matching study[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(12): 8669–8681.
- [ 26 ] Ju S, Zhou C, Yang C, et al. Apatinib plus camrelizumab with/without chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a real-world experience of a single center[J]. *Front Oncol*, 2022, 11: 835889.
- [ 27 ] Zhu HD, Li HL, Huang MS, et al. Transarterial chemoembolization with PD-(L)1 inhibitors plus molecular targeted therapies for hepatocellular carcinoma (CHANCE001)[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 58.

- [ 28 ] Cao F, Yang Y, Si T, et al. The efficacy of TACE combined with lenvatinib plus sintilimab in unresectable hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 783480.
- [ 29 ] Lu H, Liang B, Xia X, et al. Efficacy and safety analysis of TACE+donafenib+toripalimab versus TACE+Sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1033.
- [ 30 ] Qin J, Huang Y, Zhou H, et al. Efficacy of sorafenib combined with immunotherapy following transarterial chemoembolization for advanced hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 807102.
- [ 31 ] Hegde PS, Wallin JJ, Mancao C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(2): 117–124.
- [ 32 ] Chen H, Li Y, Li H, et al. NBS1 lactylation is required for efficient DNA repair and chemotherapy resistance[J]. *Nature*, 2024, 631(8021): 663–669.
- [ 33 ] 苗同国, 南月敏. 肝细胞癌的免疫微环境[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(9): 923–930.
- [ 34 ] Wu XK, Yang LF, Chen YF, et al. Transcatheter arterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus camrelizumab as conversion therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a single-arm, multicentre, prospective study[J]. *E Clinical Medicine*, 2023, 67: 102367.

(本文编辑: 马萌萌, 许守超)