

·综述·

分子靶向药物治疗肝细胞癌的研究进展

王耀民^{1,2}, 李亚玲¹

(1. 西南医科大学附属医院药学部, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000)

摘要: 肝细胞癌(HCC)是消化系统最常见的实体恶性肿瘤,也是世界范围内第三大癌症相关死亡原因,其起病隐匿、易复发转移,且预后差。近年来,HCC的系统治疗取得了突破性进展,特别是具有靶向性、高特异性、不易耐药、疗效显著且副作用小的分子靶向药物治疗已成为肿瘤治疗的研究热点。随着分子靶向药物作用机制、临床疗效研究的深入,目前已有数种分子靶向药物被列入HCC治疗指南的推荐药物,相关分子靶向药物的不同治疗方案也显示出了不同的临床效果。本文拟对HCC靶向治疗作用机制、分子靶向药物、相关治疗方案及结果等进行综述,以期为后续的相关研究提供参考和证据。

关键词: 肝细胞癌;分子靶向药物;指南;联合治疗;索拉非尼

中图分类号:R735 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2023)06-0915-10

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0605

Advances in Molecular Targeted Drugs for Hepatocellular Carcinoma

WANG Yao-min^{1,2}, LI Ya-ling¹

(1. Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China;

2. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China.)

Correspondence to: LI Ya-ling; E-mail: lylapothecary@swmu.edu.cn

Abstract: Being the most common solid malignant tumor in the digestive system and the third leading cause of cancer-related death worldwide, hepatocellular carcinoma (HCC) is characterized by insidious onset, early recurrence/metastasis and poor prognosis. With the advantages of targeted precision, high specificity, minimal drug resistance, remarkable therapeutic efficacy and fewer side effects, molecular targeted drugs have become the hotspot and focus of tumor therapy research in recent years. As more is learned about the mechanism and clinical efficacy, some molecular targeted drugs have been recommended by HCC treatment guidelines. This paper reviewed the mechanism of HCC targeted therapy, molecular targeted drugs, relevant therapeutic protocols and outcomes so as to provide reference and evidence for subsequent research.

Key words: hepatocellular carcinoma (HCC); molecular targeted drugs; guidelines; combination therapy; sorafenib
[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(6): 915-924]

原发性肝癌是全球范围内常见消化系统恶性肿瘤,2020年全世界范围内新增原发性肝癌患者905 677例,死亡830 180人,新增患者数在所有癌症类型中位居第6,死亡率居全球癌症死亡的第4,而中国新增患者数为410 038,约占全球的45%^[1]。原发性肝癌可分为肝细胞癌(hepatocellular carcino-

ma, HCC)、肝内胆管癌以及其他罕见类型。HCC的主要危险因素有乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、食用黄曲霉毒素污染的食物、大量饮酒、超重、2型糖尿病和吸烟等。目前,HCC的治疗方式主要有手术切除、射频消融、放疗等。然而,由于HCC起病隐

收稿日期:2023-07-17

基金项目:四川省科技厅资助项目(2022YFS0625)

作者简介:王耀民,第一作者,研究方向:临床药学,E-mail:ncyoim@163.com;李亚玲,通信作者,主任药师,硕士生导师,研究方向:临床药学及药理学,E-mail:lylapothecary@swmu.edu.cn

匿,多数病人确诊时已是中晚期,若不经有效治疗,自然生存期仅有3~4个月,严重威胁着人类健康。对于失去手术等局部治疗机会的病人,此时只有系统治疗才能有效地延缓疾病,而具有靶向性、高特异性、不易耐药、疗效显著且副作用小等优点的靶向治疗是系统治疗的重要组成部分,已成为HCC治疗的研究热点。该类药物可针对已经明确的HCC致癌位点,通过特异性的靶向结合致癌位点而发挥抗癌作用。近年来,随着更多HCC发生、发展机制及肝癌高危因素发现,随着HCC诊断、治疗、预后及分子标志物的不断探索,随着HCC相关分子靶向治疗新药临床试验的不断开展,目前已有多种HCC分子靶向药物面市。本文拟对HCC靶向治疗作用机制、分子靶向药物、相关治疗方案及结果等进行综述,以期后续的相关研究提供参考和证据。

1 HCC靶向治疗作用机制及靶点研究

HCC靶向治疗药物通过作用于癌细胞生长和扩散的某些分子或途径起作用(详见图1)。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKIs),如索拉非尼、瑞戈非尼和舒尼替尼等通过阻断某些酪氨酸激酶的活性,干涉癌细胞生长和存活的细胞信号传导途径。而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂,如依维莫司、坦罗莫司、沙帕色替等是通过阻断哺乳动物靶标mTOR的活性,减缓癌细胞的生长和新陈代谢。单克隆抗体可特异性靶向和结合某些在癌细胞中过表达的分子,如贝伐珠单抗可靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),抑制形成向癌细胞供应营养和氧气的新血管。现有研究表明一些信号通路参与了HCC的发生、发展:Notch信号通路的激活会促进肝细胞特性丧失而诱导肿瘤细胞凋亡,(PI3K/AKT/mTOR)信号通路、(Wnt/ β -Catenin)信号通路和(JAK/STAT)通路的激活可影响HCC细胞的分布和聚集,(Hippo)信号通路可调控HCC细胞的增殖、转移、自噬等过程,(UP)通路系统可调节HCC细胞的功能和蛋白质含量,(Hedgehog)信号通路常在异常肝细胞中影响细胞的生成,(IGF/IGFR)信号通路、(HGF/c-Met)信号通路和(RAF/MEK/ERK/MAPK)信号通路的激活则可影响细胞的增殖和再生等过程促使HCC进

展^[2],(TGF- β)信号通路可以直接上调肿瘤细胞中PD-1(programmed cell death protein 1)的转录表达,TGF- β 通路中信号传导失调在HCC微环境中的炎症、纤维化和免疫调节中发挥着核心作用^[3],盘状蛋白结构域受体(discoidin domain receptor, DDR)属于跨膜受体酪氨酸激酶,在细胞粘附、迁移、增殖和分化过程中起重要作用^[4]。

此外,还存在一些通路机制虽然尚不太明确,但可能有潜在的治疗靶点。比如Claudin-1(CLDN1)是一种经典紧密连接的膜蛋白,也可以在非连接处暴露,Roehlen等^[5]进行的试验显示CLDN1可以调节肝癌细胞代谢并扰乱肿瘤免疫微环境,因此研发以CLDN1为靶点的药物治疗HCC具有临床可行性。尿苷-胞苷激酶2(Urosine-cytosine kinase 2, UCK2)是嘧啶代谢的关键调节因子,在HCC发展过程中升高,并表现出致癌作用,UCK2可以维持mTOR的稳定。此外,UCK2可以影响氨基酸代谢,降低癌细胞对T细胞介导的杀伤的抵抗力^[6]。基于此,Wu等^[7]认为,UCK2是治疗HCC的理想靶标。靶向UCK2的药物可能影响mTOR通路,还可能以介导免疫的途径来抑制HCC。生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)是一种原型I类细胞因子受体,GH/GHR信号在HCC发病机制中发挥着重要作用,Kaseb等^[8]发现阻断GH/GHR结合和相互作用,小鼠肝癌细胞增殖和肿瘤生长都得到了抑制。此外,人体内S100家族成员的蛋白质可通过与靶蛋白的相互作用,在调节细胞增殖、分化、凋亡、迁移和侵袭过程中发挥着重要作用,当其失调时,可导致HCC的发生与发展^[9]。体内铁死亡可延缓HCC的进展,促进铁死亡的途径很多,故寻找促进铁死亡途径中的关键因子也是发现新靶点的方向之一。所以在CLDN1、UCK2、GH/GHR信号、S100系列蛋白质和促铁死亡途径中可能发现潜在的HCC靶向治疗的靶点。

2 分子靶向药物

根据HCC发生、发展机制所涉及的关键因子而设计的分子靶向药物是HCC治疗的新方向。自从2007年Llovet等^[10]报告了首个HCC分子靶向药物索拉非尼治疗晚期HCC的临床效果后,索拉非尼打开了HCC分子靶向治疗的大门,索拉非尼在欧美获批上市之后的多年里,索拉非尼“一枝独秀”。随着近年来HCC相关研究的发展,仑伐替

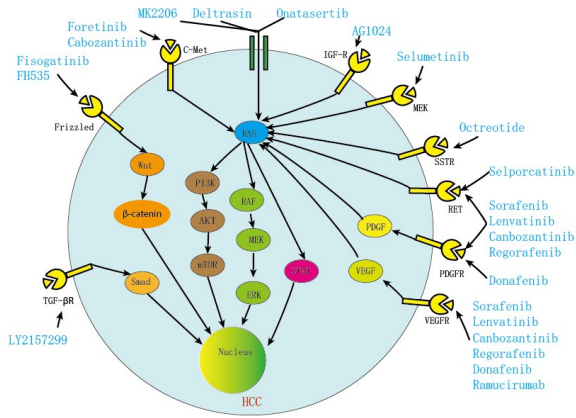


图1 HCC的分子靶向药物作用机制图

Fig. 1 Molecular Targeted Drug Action Mechanism of HCC

尼、多纳非尼、卡博替尼等相继上市,已成为HCC治疗指南的一、二线用药。目前,HCC分子靶向治疗药物进入了高速发展赛道,已有数种类型的分子靶向药物进入了不同的研究阶段(表1)。

2.1 抗血管生成药物

索拉非尼是第一个HCC分子靶向药物,其作为多激酶抑制剂,通过下调Raf/MEK/ERK通路抑制肿瘤的增殖;且还可通过抑制VEGFR和PDGFR抑制血管生成^[11]。Llovet等^[10]进行的对照试验发现索拉非尼组的中位生存期(median overall survival, mOS)和中位疾病进展时间(median time to progression, mTTP)比安慰剂组延长了近3个月。作为最早的治疗HCC靶向药物,索拉非尼实际临床效果不佳,大约只有30%的患者能从中获益,其效果存在地域性差异,而耐药性则多在6个月内出现^[11]。索拉非尼的不良反应主要包括胃肠道不适、手足皮肤反应、体重减轻和腹泻,严重时,索拉非尼可引起骨髓抑制和心血管事件,从而导致治疗中断^[12]。因此索拉非尼治疗失败通常是由于患者出现耐药而导致疾病进展,或发生不可耐受的不良反应而中断用药。拜耳公司的多吉美于2006年进入中国市场,于2017年纳入中国医保,目前国内已有多家药企开始了索拉非尼仿制药生产。

仑伐替尼是继索拉非尼之后的另一种一线靶向药物,也属于多激酶抑制剂,其能选择性地抑制VEGFR、FGFR、PDGFR等因子以及RET、KIT等原癌基因。Kudo等^[13]的对照试验发现,使用仑伐替尼的HCC患者,mOS为13.6个月,mTTP为8.9个月,客观缓解率(objective response rate, ORR)为24%,均高于使用索拉非尼的对照组(12.3个月,3.7

个月和9%),Choi等^[14]发现,仑伐替尼临床疗效优于索拉非尼,尤其是在乙肝相关的HCC,且二者不良反应发生率(92.34% vs 93.09%)无显著差异。因此,乙肝相关HCC高发地区的亚洲、非洲患者可首选仑伐替尼。仑伐替尼的常见不良反应为高血压、食欲下降和疲劳,总体而言,仑伐替尼的不良反应发生率高于索拉非尼^[15]。仑伐替尼耐药报道较少,但也可由于神经纤维蛋白1(neurofibromin 1, NF1)缺失而重新激活PI3K / AKT和MAPK / ERK信号通路,由于双重特异性磷酸酶9(dual specificity phosphatase 9, DUSP9)损失激活MAPK / ERK信号通路以及由于ETS-1(E26 transformation specific sequence 1)表达上调了VEGFR2而影响RAS/MEK/ERK信号通路^[16]等而发生耐药。曲美替尼是一种高选择性的MAPK激酶抑制剂,与仑伐替尼联合使用时,可以逆转HCC细胞中NF1和DUSP9丢失,从而改善仑伐替尼的耐药^[17]。此外,槐啉能降低ETS-1的表达,也可用于改善仑伐替尼耐药^[16]。日本卫材公司的乐卫玛于2018年进入国内市场,中国医保政策和仿制药的上市减轻了患者使用时的经济负担。

多纳非尼是在索拉非尼分子结构上优化形成的一种多激酶抑制剂,因此具有比索拉非尼更佳的药理学和药代动力学性能。Qin等^[18]的研究发现,晚期HCC患者使用多纳非尼的mOS长于索拉非尼组(12.1个月 vs 10.3个月)。在安全性方面,多纳非尼组的总不良反应发生率(94%),≥3级的不良反应发生率(57%),死亡率(2%)均低于索拉非尼组(97%、67%和4%)。因此,多纳非尼良好的有效性和安全性使其成为中国HCC治疗一线用药新选择。但是多纳非尼尚未在欧美地区得到广泛使用。多纳非尼常见不良反应有高血压、足皮肤反应、腹泻、血小板计数降低。中国泽璟制药公司的泽普生于2021年上市,已被纳入中国医保目录。

阿帕替尼是一种抑制VEGFR的酪氨酸激酶抑制剂,Qin等^[19]发现,在一线药物治疗后再使用阿帕替尼患者的mOS和中位无进展生存期(median progression-free survival, mPFS)分别比使用安慰剂组延长了1.9个月和2.6个月,ORR也显著高于安慰剂组(10.7% vs 1.5%)。阿帕替尼最常见不良反应是高血压、手足皮肤反应和血小板计数降低,总体耐受性良好,不良反应轻^[20]。目前,阿帕替尼已进入晚期HCC的一线治疗方案,也可作为索拉非尼耐药患者的替代选择。恒瑞公司的艾坦于2014年

上市,并于2017年纳入中国医保。

瑞戈非尼的分子结构、作用机制类似于索拉非尼,但作用靶点更多,且对 VEGFR 激酶的拮抗和 TIE、KIT、RET 激酶的抑制作用更强^[21]。Bruix 等^[22]研究发现,HCC 患者使用瑞戈非尼后的 mOS 为 10.6 个月,而安慰剂组只有 7.8 个月。Finn 等^[23]研究发现,HCC 索拉非尼治疗失败后使用瑞戈非尼的 mOS 为 26.0 个月,比安慰剂组延长了 6 个多月,这为索拉非尼治疗失败的患者提供了瑞戈非尼使用依据。瑞戈非尼最常见不良反应是高血压、手足皮肤反应、疲劳和腹泻,由于其不良反应与索拉非尼类似,所以对索拉非尼不良反应不耐受的患者需谨慎选择。目前,瑞戈非尼已是二线治疗药物。拜耳公司的拜万戈于 2012 年在美国上市,于 2017 年进入中国市场,且已纳入中国医保目录,目前已有多家企业获得批准生产其仿制药。

索凡替尼是一种可选择性靶向 VEGFR、FGFR 和 CSF-1R (colony stimulating factor-1 receptor) 的血管免疫激酶抑制剂^[24]。其作用机制是,抑制这些受体,从而干扰促进肿瘤生长、血管生成和细胞存活的信号通路,来减缓或阻止肿瘤的发展^[25]。在 Xu 等^[24]进行的索凡替尼治疗晚期实体瘤的试验中,患者的 ORR 为 26.5%,疾病控制率为 70.6%,常见不良反应是蛋白尿、高血压和腹泻。基于该试验良好的抗肿瘤活性以及可接受的安全性,索凡替尼可能是 HCC 患者靶向治疗中的新选择。目前正在进行临床 2 期试验(NCT05171439)评估索凡替尼对晚期 HCC 患者的安全性和有效性。

2.2 mTOR 抑制剂

依维莫司是一种选择性激酶抑制剂,直接作用于 mTOR 靶点,通过磷酸化其下游效应物来抑制肿瘤细胞的生长与增殖。Zhu 等^[26]研究发现,依维莫司组的 mPFS 为 3.8 个月,OS 为 8.4 个月,ORR 为 4%。由于其对索拉非尼治疗失败的患者有效,因此,依维莫司有可能会成为对索拉非尼耐药的 HCC 的二线治疗药物。此外,单用依维莫司时的 ORR 较低,故多联合其他抗肿瘤药物使用。依维莫司常见不良反应有口腔炎、皮疹、腹泻、疲劳等。诺华公司的飞尼妥于 2009 年在美国上市,2013 年进入中国,随后被纳入医保,目前,有许多国内公司已经获准仿制药的研发,但暂无相关仿制药上市。德琪医药研发的 Onatasertib 是一款基于 mTOR 信号通路的双靶点抑制剂,Onatasertib 治疗 HCC 患者的二期临床试验(NCT03591965)正在进行。传统的 mTOR

抑制剂,比如依维莫司、坦罗莫司,在使用过程中可能出现对靶点抑制不完全以及反馈性激活癌前信号,而 Onatasertib 更高的选择性,可有效减少此方面的不良事件发生^[27]。未来还需开展进一步的安全性和有效性的临床试验。

2.3 c-MET 抑制剂

卡博替尼是一种 c-MET 抑制剂,能有效抑制 MET、VEGFR 等受体靶点,阻断 VEGFR 和 c-MET 来抑制肝癌细胞的生长和转移。Abou 等^[28]的对照试验中报告了卡博替尼组的 mOS 为 10.2 个月,比安慰剂组高了 2.2 个月,mPFS 比安慰剂组高了 3.3 个月。由于 HCC 患者使用索拉非尼后会诱导 c-MET 的表达增加,从而影响索拉非尼的临床效果^[29],而卡博替尼可抑制 c-MET 和 VEGF 受体,二者联合使用有助于克服索拉非尼的耐药性,改善患者的临床效果。卡博替尼最常见的 3/4 级不良反应是腹泻、掌跖红细胞感觉障碍和血小板计数减少。伊克力西斯公司研发的卡博替尼于 2012 年在美国上市,至今未在中国上市。此外,c-MET 抑制剂福瑞替尼、卡马替尼、特泊替尼在研究中也表现出令人满意的结果,后期将会进一步试验其有效性和安全性。

2.4 单克隆抗体

贝伐珠单抗是一种抑制血管内皮生长因子 A (VEGF-A) 的单克隆抗体,可阻断血管生成,阻止肿瘤生长和转移。目前已在多个国家的治疗指南中被列为一线治疗药物。雷莫芦单抗是高选择性的靶向 VEGFR-2 的全人源化 IgG1 型单克隆抗体,其 III 期临床研究结果显示其 mOS 为 9.2 个月,而安慰剂组为 7.6 个月^[30]。目前 FDA 已批准雷莫芦单抗可用于经索拉非尼治疗后且 AFP \geq 400 ng/ml 的 HCC 患者的二线治疗。

2.5 其他靶点抑制剂

塞尔帕替尼通过抑制 RET 蛋白的激活来发挥作用,目前已被列入美国二线治疗方案。奥曲肽通过抑制生长激素的分泌减缓 HCC 的进展。值得注意的是,奥曲肽还可以降低胃肠道激素分泌,因此胃肠道的不良事件相对较少。司美替尼是 MEK 抑制剂,通过抑制 MEK 酶活性抑制肿瘤细胞的生长和增殖。MK2206 是一种 Akt 抑制剂,可通过抑制 Akt 活性直接阻止肿瘤细胞的增殖。布立尼布和安罗替尼都拥有多个治疗靶点,在现阶段的临床试验中表现出了明显的抑制 HCC 的效果。蓝图公司的新型靶向药非索替尼,目前正进行二期临床试验(NCT04194801)主要是评估其作用于 HCC 患者的

安全性和有效性。非索替尼能识别并作用于成纤维细胞生长因子受体4(fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4),减缓肿瘤生长,诱导癌细胞凋亡,对其他FGFR同源蛋白几乎无抑制性^[31],药物的使用浓度低,因此理论上非索替尼副作用更小、选择性更高。LY2157299是礼来公司研发的一种TGF- β 受体I激酶的口服小分子抑制剂,通过抑制TGF- β 通路而抑制肿瘤细胞迁移和侵袭,而非直接杀死肿瘤细胞^[32],目前已进入二期临床试验(NCT02178358)。

FH535是一种小分子的Wnt/ β -catenin通路抑制剂,通过降低细胞周期蛋白D1和Wnt靶基因的表达和诱导细胞凋亡,降低基质金属蛋白酶的表达来抑制细胞运动,动物试验结果显示,其能有效抑制HCC细胞的生长^[33]。Deltarasin是RAS抑制剂,通过阻止Ras蛋白质运输至质膜,从而抑制肿瘤细胞的生长和存活^[34],该药需要下一步的临床试验来证明其对HCC患者的有效性和安全性。AG1024是辉瑞公司研发的胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)酪氨酸激酶的小分子抑制剂,通过抑制IGF-1R的激活,干扰促进肿瘤生长和存活的信号传导途径抑制细胞增殖和促凋亡,同时有细胞实验显示其可以增强HCC细胞对索拉非尼的敏感性,改善索拉非尼耐药^[35]。然而,由于AG1024溶解度低和药代动力学性能差而使用受限。VP-AEW541是诺华公司开发的IGF-1R酪氨酸激酶的小分子抑制剂,其作用机制与AG1024类似。在临床前研究中,它不仅可以有效抑制HCC的发展,还可以与舒尼替尼联用而产生更好的效果^[36],因此,有待下一步临床试验来验证。DBPR114是极光激酶(aurora kinases, AURKs)和FMS样酪氨酸激酶3(FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3)多激酶抑制剂,通过调节AURK, MET和AXL/MERTK信号通路诱导肝肿瘤细胞的有丝分裂停滞和凋亡,导致肿瘤生长和转移减少。体外试验的结果显示,DBPR114的生存期比瑞戈非尼更长,且对索拉非尼耐药的HCC也有效^[37],期待进行更多的研究验证DBPR114对HCC患者的治疗潜力。

3 分子靶向药物不同治疗方案

3.1 分子靶向药物单药治疗

索拉非尼单药治疗的有效性较低,但近年来研究中的OS有所提高,从10.7个月(SHARP)增加到

了14.7个月(CheckMate-459)。同时,它的安全性也已在现实世界中得到验证,值得注意的是,索拉非尼有显著的区域差异,这可能与不同区域HCC的起病原因有关,在亚洲、非洲的许多国家,HCC常与慢性HBV感染有关,但在欧美,HCC常与慢性HCV感染和慢性饮酒有关。索拉非尼作为首个HCC分子靶向药物,临床获益不及后来的仑伐替尼和多纳非尼。仑伐替尼的用药剂量需根据患者的体重调整,只有达到一定剂量强度才能有好的治疗效果。此外,在安全性上仑伐替尼存在其他TKI类药物不具有的甲状腺毒性问题。当一线药物索拉非尼等治疗失败后,可转用二线靶向药物,如瑞戈非尼、卡博替尼等。使用索拉非尼治疗后有进展的患者使用瑞戈非尼常是有效的,但并不是所有一线用药失败的患者都可以转为二线治疗,通常只有肝功能保持良好的患者才可以,因为瑞戈非尼对不符合RESRCE试验资格标准的患者的疗效和安全性尚未得到验证^[38]。尽管这些靶向药物为HCC的治疗提供了诸多选择,单药治疗时,由于这些药物的ORR相对较低且易产生耐药性,长期治疗的效果不佳,不能最大程度地缓解疾病发展,故而临床偏向选用多药物、多方式的联合治疗。

3.2 分子靶向药物联合免疫治疗

分子靶向药物和免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)是HCC治疗的一、二线常用方案。大量证据表明二者联合治疗可以促进HCC中的血管正常化并增强抗肿瘤免疫反应^[39],从而提高治疗效果,显著增加HCC患者的临床获益。Cheng等^[40]研究发现,使用阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗HCC患者的mOS为19.2个月,mPFS为6.9个月,而单用索拉非尼的患者分别为13.4个月和4.3个月。尽管联合治疗方案严重不良反应发生率显著高于单药治疗方案,最常见的3/4级不良反应是高血压和蛋白尿,但联合方案的临床收益远大于不良反应带来的影响。因此,阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗("T+A"组合)已是晚期HCC一线优选治疗方案。中国指南的另一种一线治疗方案是信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似药。Ren等^[41]报告了信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似药IBI305的研究,HCC联合治疗组的mPFS为4.6个月,比单用索拉非尼组患者延长了1.8个月,两组不良反应发生率无显著差异,联合治疗组最常见的 ≥ 3 级不良反应是高血压、血小板计数下降和蛋白尿。由于贝伐珠单抗类似药存在价格优势,从经济性评价来

表1 治疗肝癌的分子靶向药物
Table 1 Molecular targeted drugs of hepatoma

Drug	Target	Corporation	Status
Sorafenib	Multi-kinase inhibitor	Bayer	First-line(China, US)
Lenvatinib	Multi-kinase inhibitor	Eisai	First-line(China, US)
Donafenib	Multi-kinase inhibitor	Zelgen	First-line(China)
Regorafenib	Multi-kinase inhibitor	Bayer	Second-line(China, US)
Cabozantinib	Multi-kinase inhibitor	Exelixis	Second-line(US)
Sunitinib	Multi-kinase inhibitor	Pfizer	Phase II
Sulfatinib	Multi-kinase inhibitor	HUTCHMED	Phase II
Everolimus	mTOR inhibitor	Novartis	Phase III
Sapanisertib	mTOR inhibitor	Takeda	Phase II
Temsirolimus	mTOR inhibitor	Wyeth	Phase II
Onatasertib	mTOR inhibitor	Antengene	Phase II
Foretinib	c-Met inhibitor	Exelixis	Phase II
Capmatinib	c-Met inhibitor	Novartis	Phase II
Tepotinib	c-Met inhibitor	Merck KGaA	Phase II
Deltarasin	Ras inhibitor	Evotec	Preclinical study
Selpercatinib	RET inhibitor	Lilly	Second-line(US)
Octreotide	SSTR agonist	Livzon	Phase III
Selumetinib	MEK inhibitor	AstraZeneca	Phase II
MK2206	AKT inhibitor	Merck & co inc	Phase II
Fisogatinib	FGFR inhibitor	Blueprint	Phase II
LY2157299	TGF- β inhibitor	Lilly	Phase II
Brivanib	VEGFR, PDGFR, FGFR inhibitor	Bristol-Myers Squibb	Phase III
Anlotinib	VEGFR, PDGFR, FGFR inhibitor	Chia Tai Tianqing	Phase III
Apatinib	VEGFR inhibitor	Hengrui Medicine Co.,Ltd	First-line ¹⁾ (China)
Bevacizumab	VEGFR inhibitor	Roche	First-line ¹⁾ (China, US)
Ramucirumab	VEGFR inhibitor	Lilly	Second-line(China, US)

mTOR, mammalian target of rapamycin; c-Met, cellular-mesenchymal epithelial transition factor; RET, rearranged during transfection; SSTR, somatostatin receptor; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase; FGFR, fibroblast growth factor receptor; TGF- β , Transforming growth factor β ; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; ¹⁾ indicates the joint scheme.

看,该方案的性价比高于单用索拉非尼。两种一线联合治疗方案相比,“T+A”方案的临床效果优于信迪利单抗联合贝伐珠单抗生物类似药,二者安全性无明显差异,但“T+A”方案的治疗费用高,这可能成为患者不选择该治疗方案的主要因素。同时还有更多的靶免联合治疗方案正在临床试验中,比如阿帕替尼联合卡瑞利珠单抗(SHR-1210-III-310)、仑伐替尼联合帕博利珠单抗(LEAP 002)、仑伐替尼联合CS1003(CS1003-305)、仑伐替尼联合纳武

利尤单抗(Study 117)、仑伐替尼联合特瑞普利单抗。一旦发布正式结果,可为HCC患者提供更多的治疗选择,尤其是(SHR-1210-III-310)试验中的中国“双艾”方案,可期成为HCC治疗的中国希望。

3.3 分子靶向药物联合经动脉化疗栓塞治疗

经动脉化疗栓塞(transarterial chemoembolization, TACE)主要是通过局部栓塞或通过输送化疗药物到肿瘤的供血血管,使局部组织缺氧,增加化疗药物的浓度而达到治疗目的,但TACE诱导的缺

氧反应会促使 VEGF、PDGF 上调,使肿瘤进展^[42]。在分子靶向药物联合 TACE 的治疗方案中,由于抗血管生成类分子靶向药物可以抑制肿瘤局部血管的再生所以比单药治疗的临床效果更好。Kudo 等^[43]报告了使用 TACE 联合索拉非尼患者的 mPFS 为 25.2 个月,而仅使用 TACE 的患者 mPFS 为 13.5 个月。仑伐替尼联合 TACE 治疗 HCC 患者的 PFS 显著高于单用仑伐替尼^[44],尽管其不良反应的发生率比单药治疗高,但并未出现新的严重不良反应,患者可耐受而延长生存期。当患者使用一线靶向药物治疗失败,可选择二线药物瑞戈非尼联合 TACE 方案,Han 等^[45]研究发现,联合方案组的 mOS 和 PFS 比单药更长,且无新增严重不良反应,该联合方案的可能具有较好的推广价值。

3.4 分子靶向药物联合射频消融治疗

一项使用分子靶向药物联合射频消融(Radio Frequency Ablation, RFA)治疗 HCC 的研究中发现^[46],HCC 联合治疗组平均存活时间为 64.6 个月,比手术切除组延长了 13.4 个月,且不良事件发生率还显著低于手术切除组,但联合治疗组 5 年复发率比手术切除组高,因此,对于那些高龄、手术评估风险大的患者,“温和”的联合方案可能是更优选择。在另一项研究中^[47],采用索拉非尼联合 RFA 治疗的 HCC 患者 3 年复发率为 74.5%,50.3% 的受试者生存时间达到 4 年,而仅 RFA 治疗的患者复发率、4 年生存率分别是 92.7% 和 30.9%。分子靶向药物联合射频消融治疗 HCC 是安全、有效的,但还需要更多、可靠的临床证据来验证。

3.5 分子靶向药物联合肝动脉灌注化疗治疗

由于肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)可有效降低肿瘤负担,尤其是在使用索拉非尼和肿瘤负担大的患者中的有效性更高,近年来逐渐受到关注与重视。Long 等^[48]的研究分析出,使用索拉非尼联合 HAIC 治疗的 HCC 患者的 OS、PFS 和 ORR 均显著优于单用索拉非尼的患者。尽管联合治疗组患者出现中性粒细胞减少症、血小板减少症和呕吐的频率显著升高,但这些不良反应是可控、可耐受的,且两组不良反应总发生率无显著差异。而这些不良事件常是由于 HAIC 所致,所以索拉非尼联合 HAIC 方案是值得推荐的。

3.6 分子靶向药物联合局部放疗

局部放疗(Radiation Therapy, RT)是 HCC 常见的局部治疗方式,可应用于 HCC 的全阶段治疗中。但其反馈性抗性和对其他细胞的毒性作用影响了

它的临床收益。靶向药物联合局部放疗可增强放疗效果,改善患者的耐受性,延长 HCC 患者的生存期^[49]。Ricke 等^[50]的研究认为索拉非尼联合选择性内放射治疗可产生比单用索拉非尼更好的生存收益,对患者肝功能的保护也显著强于单用索拉非尼。Wada 等^[51]的研究证明索拉非尼联合放疗具有良好的疗效和安全性,可提高晚期肝癌患者的生存率。在不良事件上,联合方案的总体不良事件发生率为(93.3%),略微高于单用索拉非尼(91.5%)。此外,血小板减少症、白细胞减少症和皮肤反应的发生率显著增加。该联合方案是安全的,但是迫切地需要更多的、更可靠的、更大规模的临床试验来验证和优化靶向药物联合局部放疗的治疗方案。

3.7 分子靶向药物联合中医药治疗

中医药(Taditional Chinese Medicine, TCM)可以通过干预 HCC 相关信号通路从而抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞凋亡甚至直接杀伤肿瘤细胞^[52]。目前中国指南推荐的中医药包括槐耳颗粒、华蟾素、淫羊藿素软胶囊、榄香烯等。研究发现槐耳颗粒与索拉非尼联用可通过多途径抑制 Hep3B 和 Huh7 细胞的增殖,并阻断 EMT 信号通路来抑制肝癌细胞的侵袭与转移,而增强索拉非尼抗癌效果^[53]。华蟾素可以通过介导线粒体内源性凋亡途径影响相关凋亡蛋白的表达水平,进而诱导肝癌细胞凋亡^[54]。在动物试验中发现华蟾素与吉非替尼可协同抑制 HepG2 和 SK-HEP-1 细胞,增强抗 HCC 效果,这是一个具有潜在研究意义的联合治疗方案,也是 HCC 治疗研究的新方向,期待相关研究人员开展下一步的临床试验来验证该方案的有效性和安全性。尽管分子靶向药物联合中医药治疗 HCC 可显著增加临床治疗效果、减少不良反应的发生、延长生存周期、提高生存率、降低分子靶向药物的耐药性^[55],但目前还需要更加规范的临床设计和更高级别临床证据来进一步佐证,从而向其他国家和地区推广应用。此外,目前还有许多已注册的正在开展的相关临床试验(详见附表),期待这些方案的尝试能为今后 HCC 的靶向联合治疗方案的选择提供更多参考。



附表
Appendix table

4 总结与展望

HCC 治疗难度大、治疗效果欠佳,治疗过程需

多学科参与、多种方法共用。自从索拉非尼用于HCC的治疗以来,分子靶向药物为HCC的治疗提供了新的方向,近年来,越来越多的分子靶向药物应用于HCC。中国治疗指南中一、二线的分子靶向药物有索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼、瑞戈非尼、阿帕替尼、贝伐珠单抗、雷莫西尤单抗,美国NCNN指南中一、二线的分子靶向药物有索拉非尼、仑伐替尼、卡博替尼、瑞戈非尼、塞尔帕替尼、贝伐珠单抗、雷莫西尤单抗。在研药物索凡替尼、FH535、Deltarasin、AG1024、NVP-AEW541和DBPR114都需要进一步的临床试验来确定其作用于HCC的长期安全性和疗效。目前已有的靶向药物作用靶点和相关信号通路有TKI、Ras、RET、SSTR、c-Met、MEK、AKT、mTOR、TGF- β 、DDR、VEGFR、PDGFR、FGFR等。在HCC的通路研究进一步明确后,将会有更多的靶点有望被发现和利用,更多的靶向药物被研发。尽管如此,涉靶治疗作为不适于局部治疗而选择的治疗方式,出现不良事件的概率比局部治疗大,单药治疗有效性低。因此靶向药物常在治疗过程中与其他药物或治疗方式联合使用,这不仅提高了治疗的有效性,还改善了靶向药物的耐药性。在不良事件上,大部分联合治疗方案不会新增严重不良事件,且发生的不良事件在可控范围内,但联合方案可能存在过度治疗的毒性作用。常见的不良事件包括:皮肤反应、消化道反应、血液系统反应等。总体而言,联合方案优于单药方案,主要是由于HCC病因涉及的信号通路复杂,且往往是多通路、多途径同时产生作用的,而联合方案是合用不同作用机制的药物或方法而发生协同作用从而产生更好的临床效果。靶免联合治疗方案是目前最

常用方案,其治疗精度高,能显著提高单药治疗的临床疗效,尽管大部分药物耐药发生率并无明显改善。靶向联合消融方案既能利用靶向药物抑制肿瘤血管生成,又能减少消融效果不佳导致的肿瘤进展和复发。靶向联合TACE、HAIC、局部放疗和中医药的方案可以协同产生更好的临床疗效,且在一定程度上改善分子靶向药物的耐药性。目前,由于靶向药物可选种类多,且可选的其他的其他方式和药物类型也多,故靶向药物的联合治疗方案层出不穷,需要进一步的系统评价来优选最佳方案或最适宜方案。分子靶向药物的研发成本高,所以价格普遍较贵,尤其是联合治疗方案,费用普遍高于单药治疗方案。价格是患者治疗方案选择中的重要考虑因素,在中国,医保系统大大减轻了患者经济负担,但仍有一部分分子靶向药物未被纳入医保系统,需要自费,而仿制药的获批上市极大地减轻了这部分患者的经济压力,但与原研药相比,仿制药安全性、有效性的一致性评价尚无完全可靠的临床证据来支撑。在药物研发和不同用药方案的探索过程中,不同地域开展的试验结果可能存在差异,不能一概而论,如索拉非尼在亚太地区的有效性高于其他地区,这可能与入种以及区域性HCC病因有关。在将来的临床试验中,有必要细化并统一纳、排标准,从而得到更加准确可信的结局指标以供其他研究者进行纵向比较;同时,建议增加经济学、依从性等评价指标,以形成该药物或该方案的完善综合评价体系,从而利于决策者选择性价比最高或最适宜的治疗方案。期待更多种类的靶向药物、更多靶向联合方案出现,从而有更多临床试验和高级别循证医学证据来支持患者和医生的选择。

参考文献

- [1] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等.全球肝癌2020年流行病学现状[J].中华肿瘤防治杂志,2022,29(5):322-328.
Cao MM, Li H, Sun DQ, et al. global epidemiology of liver cancer in 2020[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2022, 29(5): 322-328.
- [2] Chen C, Wang G. Mechanisms of hepatocellular carcinoma and challenges and opportunities for molecular targeted therapy[J]. World J Hepatol, 2015, 7(15): 1964-1970.
- [3] Chen J, Gingold JA, Su X. Immunomodulatory TGF- β signaling in hepatocellular carcinoma[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(11): 1010-1023.
- [4] Leitinger B. Discoidin domain receptor functions in physiological and pathological conditions[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2014, 310: 39-87.
- [5] Roehlen N, Muller M, Nehme Z, et al. Treatment of HCC with claudin-1-specific antibodies suppresses carcinogenic signaling and reprograms the tumor microenvironment[J]. J Hepatol, 2023, 78(2): 343-355.
- [6] Bader JE, Voss K, Rathmell JC. Targeting metabolism to improve the tumor microenvironment for cancer immunotherapy[J]. Mol Cell, 2020, 78(6): 1019-1033.
- [7] Wu D, Zhang C, Liao G, et al. Targeting uridine-cytidine kinase 2 induced cell cycle arrest through dual mechanism and could improve the immune response of hepatocellular carcinoma

- [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 105.
- [8] Kaseb AO, Haque A, Vishwamitra D, et al. Blockade of growth hormone receptor signaling by using pegvisomant: a functional therapeutic strategy in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 986305.
- [9] Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins[J]. *Curr Mol Med*, 2013, 13(1): 24–57.
- [10] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378–390.
- [11] Tang W, Chen Z, Zhang W, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 87.
- [12] Colagrande S, Regini F, Taliani GG, et al. Advanced hepatocellular carcinoma and sorafenib: diagnosis, indications, clinical and radiological follow-up [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(8): 1041–1053.
- [13] Kudo M, Finn RS, Qin S, 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.
- [14] Choi NR, Kim JY, Hong JH, et al. Comparison of the outcomes between sorafenib and lenvatinib as the first-line systemic treatment for HBV-associated hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 135.
- [15] Luo J, Gao B, Lin Z, et al. Efficacy and safety of lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1010726.
- [16] Zhao Z, Zhang D, Wu F, et al. Sophoridine suppresses lenvatinib-resistant hepatocellular carcinoma growth by inhibiting RAS/MEK/ERK axis via decreasing VEGFR2 expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 549–560.
- [17] Lu Y, Shen H, Huang W, et al. Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in hepatocellular carcinoma with lenvatinib resistance [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 359.
- [18] Qin S, Bi F, Gu S, 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.
- [19] Qin S, Li Q, Gu S, 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.
- [20] Zheng Z, Liu Z, Zhang H, et al. Efficacy and safety of apatinib in advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter real world retrospective study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 894016.
- [21] Cerrito L, Ponziani FR, Garcovich M, et al. Regorafenib: a promising treatment for hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Opin Pharmacol*, 2018, 19(17): 1941–1948.
- [22] Bruix J, Qin S, 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.
- [23] 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.
- [24] Xu JM, Wang Y, Chen YL, et al. Sulfatinib, a novel kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors: Results from a phase I study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42076–42086.
- [25] Syed YY. Surufatinib: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(6): 727–732.
- [26] Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, et al. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Am Cancer Soc*, 2011, 117(22): 5094–5102.
- [27] Xie Z, Wang J, Liu M, et al. CC-223 blocks mTORC1/C2 activation and inhibits human hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e173252.
- [28] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 54–63.
- [29] Rimassa L, Abbadessa G, Personeni N, et al. Tumor and circulating biomarkers in patients with second-line hepatocellular carcinoma from the randomized phase II study with tivantinib [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(45): 72622–72633.
- [30] Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, et al. Ramucicrumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 17–25.
- [31] Kim RD, Sarker D, Meyer T, et al. First-in-Human phase I study of fisogatinib (BLU-554) validates aberrant FGF19 signaling as a driver event in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(12): 1696–1707.
- [32] Herbertz S, Sawyer JS, Stauber AJ, et al. Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor- β signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 4479–4499.
- [33] Gedaly R, Galuppo R, Daily MF, et al. Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in liver cancer stem cells and hepatocellular carcinoma cell lines with FH535 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99272.
- [34] Dietrich P, Koch A, Fritz V, et al. Wild type kirsten rat sarcoma is a novel microRNA-622-regulated therapeutic target for hepatocellular carcinoma and contributes to sorafenib resis-

- tance[J]. *Gut*, 2018, 67(7): 1328-1341.
- [35] Zhou W, Lou W, Chen J, et al. AG-1024 sensitizes sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma cells to sorafenib via enhancing G1/S arrest [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 1049-1059.
- [36] Ou DL, Lee BS, Chang YC, et al. Potentiating the efficacy of molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma by inhibiting the insulin-like growth factor pathway [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66589.
- [37] Lai YL, Wang KH, Hsieh HP, et al. Novel FLT3/AURK multikinase inhibitor is efficacious against sorafenib-refractory and sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma [J]. *J Biomed Scin*, 2022, 29(1): 5.
- [38] Kuzuya T, Ishigami M, Ito T, et al. Clinical characteristics and outcomes of candidates for second-line therapy, including regorafenib and ramucirumab, for advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib treatment [J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(9): 1054-1065.
- [39] Shigeta K, Datta M, Hato T, et al. Dual programmed death receptor-1 and vascular endothelial growth factor receptor-2 blockade promotes vascular normalization and enhances anti-tumor immune responses in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1247-1261.
- [40] Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. Sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2022, 76(4): 862-873.
- [41] Ren Z, Xu J, Bai Y, 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.
- [42] 姜楠, 黄金涛, 聂宏, 等. Tace联合靶向免疫药物治疗晚期肝细胞瘤的有效性和安全性 [J]. *介入放射学杂志*, 2023, 32(5): 441-445.
- Jiang N, Huang JT, Nie H, et al. The efficacy and safety of transarterial chemoembolization combined with targeted drugs and immune drugs for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Interv Radiol*, 2023, 32(5): 441-445.
- [43] 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.
- [44] Kawamura Y, Kobayashi M, Shindoh J, et al. Lenvatinib-Transarterial chemoembolization sequential therapy as an effective treatment at progression during lenvatinib therapy for advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(6): 756-770.
- [45] Han Y, Cao G, Sun B, et al. Regorafenib combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a real-world study [J]. *BMC Gastroenterol*, 2021, 21(1): 393.
- [46] Yan SY, Zhang Y, Sun C, et al. The clinical effect and relevant mechanism of combined sorafenib and radiofrequency ablation in the treatment of early small hepatocellular carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 951-955.
- [47] Feng X, Xu R, Du X, et al. Combination therapy with sorafenib and radiofrequency ablation for BCLC Stage 0-B1 hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective cohort study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(12): 1891-1899.
- [48] Long Y, Song X, Guan Y, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2023, 38(4): 486-495.
- [49] Chen LC, Lin HY, Hung SK, et al. Role of modern radiotherapy in managing patients with hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(20): 2434-2457.
- [50] Rieke J, Schinner R, Seidensticker M, et al. Liver function after combined selective internal radiation therapy or sorafenib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6): 1387-1396.
- [51] Wada Y, Takami Y, Matsushima H, et al. The safety and efficacy of combination therapy of sorafenib and radiotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study [J]. *Intern Med*, 2018, 57(10): 1345-1353.
- [52] 申宏, 马佳乐, 赵智圆, 等. 中医药干预相关信号通路防治肝癌研究进展 [J]. *国际中医中药杂志*, 2021, 43(1): 93-97.
- Shen H, Ma JL, Zhao ZY, et al. Research progress on the prevention and treatment of liver cancer intervened by Traditional Chinese Medicine on related signaling pathway [J]. *Int J Tradit Chin Med*, 2021, 43(1): 93-97.
- [53] 张庆辉, 梁艳华. 槐耳颗粒联合索拉非尼对原发性肝癌术后复发患者的临床疗效研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(9): 1560-1562.
- Zhang QH, Liang YH. Clinical efficacy of huai'er granule combined with sorafenib on patients with recurrence of primary liver cancer [J]. *The Pract J Cancer*, 2019, 34(9): 1560-1562.
- [54] 李振, 王科, 王凯强, 等. 中药介导线粒体防治肝癌的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(2): 575-589.
- Li Z, Wang K, Wang KQ, et al. Research progress on mitochondrial prevention and treatment of liver cancer mediated by traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(2): 575-589.
- [55] 王倩倩, 邱华, 朱玖霜, 等. 中医药联合靶向药物治疗原发性肝癌研究进展 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(14): 2374-2377.
- Wang QQ, Qiu H, Zhu MS, et al. Advances in the study of Chinese medicine combined targeted drugs for primary liver cancer [J]. *The J Med Theory Practice*, 2023, 36(14): 2374-2377.