

介入联合靶向免疫治疗肝细胞癌的研究进展

黄 振, 韩建军*

山东省肿瘤防治研究院(山东省肿瘤医院), 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 山东 济南

收稿日期: 2026年4月15日; 录用日期: 2026年5月9日; 发布日期: 2026年5月19日

摘 要

肝细胞癌(HCC)是原发性肝癌中最常见的病理类型。由于早期症状不典型, 很多患者确诊时已处于中晚期, 失去了手术切除、肝移植或局部消融等根治性治疗机会。介入治疗在肝细胞癌综合治疗中一直占有重要地位, 其中经动脉化疗栓塞(TACE)和肝动脉灌注化疗(HAIC)在控制肝内病灶、降低肿瘤负荷方面具有较大价值。近几年, 随着靶向治疗和免疫治疗不断发展, 介入联合靶向免疫治疗逐渐成为研究热点。现有研究提示, 介入治疗不仅能够直接减瘤, 还可能通过促进抗原释放和改变肿瘤微环境, 为后续系统治疗创造条件; 靶向治疗和免疫治疗则有助于进一步增强抗肿瘤效应。目前, TACE或HAIC联合靶向免疫治疗在不可切除肝细胞癌、高肿瘤负荷肝细胞癌以及部分有转化需求的患者中显示出一定应用前景。本文就介入联合靶向免疫治疗肝细胞癌的理论基础、临床研究进展及应用价值作一综述, 以期为临床治疗提供参考。

关键词

肝细胞癌, 介入治疗, 经动脉化疗栓塞, 肝动脉灌注化疗, 靶向治疗, 免疫治疗

Recent Advances in Interventional Therapy Combined with Targeted Therapy and Immunotherapy for Hepatocellular Carcinoma

Zhen Huang, Jianjun Han*

Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

Received: April 15, 2026; accepted: May 9, 2026; published: May 19, 2026

*通讯作者。

文章引用: 黄振, 韩建军. 介入联合靶向免疫治疗肝细胞癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 1488-1496.
DOI: 10.12677/acm.2026.1651950

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common histological subtype of primary liver cancer. Owing to the lack of specific symptoms at the early stage, many patients are diagnosed at an intermediate or advanced stage and consequently lose the opportunity to undergo potentially curative treatments such as surgical resection, liver transplantation, or local ablation. Interventional therapy has long played an important role in the multidisciplinary management of HCC, among which transarterial chemoembolization (TACE) and hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) are of substantial value in controlling intrahepatic lesions and reducing tumor burden. In recent years, with the continuous development of targeted therapy and immunotherapy, interventional therapy combined with targeted therapy and immunotherapy has gradually become a major focus of research. Available evidence suggests that interventional therapy not only exerts a direct tumor-reducing effect, but may also promote antigen release and modulate the tumor microenvironment, thereby creating favorable conditions for subsequent systemic treatment. Targeted therapy and immunotherapy may further enhance antitumor efficacy. At present, TACE- or HAIC-based combination strategies with targeted therapy and immunotherapy have shown promising application prospects in patients with unresectable HCC, HCC with high tumor burden, and selected patients requiring conversion therapy. This article reviews the theoretical basis, clinical research progress, and clinical value of interventional therapy combined with targeted therapy and immunotherapy for HCC, with the aim of providing a reference for clinical practice.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, Interventional Therapy, Transarterial Chemoembolization, Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy, Targeted Therapy, Immunotherapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌是我国常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率一直较高[1]-[3]。从临床实际情况来看,HCC有一个比较突出的特点,就是起病较隐匿。很多患者在发现肿瘤时已经不是早期阶段,部分患者还会合并脉管侵犯或肝外转移[1]-[3]。这意味着,真正能够在初诊时直接接受根治性治疗的患者比例并不高。多数患者需要在局部治疗和系统治疗之间进行综合选择。随着诊疗理念不断更新,HCC的治疗模式已经逐渐由单一手段主导转向多学科综合管理[3]。以前临床上常常把不同分期和某一种主要治疗方式对应起来,比如早期患者以手术或消融为主,中期患者以TACE为主,晚期患者更多依赖系统治疗[1][3]。这种思路有一定基础,但在实际工作中,患者情况往往比单纯分期更复杂。有的患者虽然病灶较大,但主要局限在肝内;有的患者虽然合并门静脉癌栓,但肝功能尚可;还有一部分患者初始不可切除,但经过积极治疗后可能争取到转化手术机会。因此,仅依靠固定模式来安排治疗,已经很难满足目前HCC诊疗的实际需要。系统治疗近几年的进步,为HCC综合治疗提供了新的基础[4]-[7]。索拉非尼、仑伐替尼等靶向药物的应用,改善了晚期HCC的治疗格局[4]-[7]。随后,免疫检查点抑制剂的发展又进一步推动了系统治疗方案更新[4]-[7]。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、度伐利尤单抗联合曲美木单抗、信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物等方案,均提示免疫相关治疗在HCC中可以带来更好的生存获益[4]-[6]。不过,在实际临

床中也可以看到, 仅依赖系统治疗并不能完全解决肝内病灶控制不足的问题。HCC 患者的预后不只受远处转移影响, 肝内病灶持续进展和肝功能储备下降同样是决定结局的重要因素[1]-[3]。这也说明, 在系统治疗时代, 局部治疗仍然具有不可替代的意义。

正是在这样的背景下, 介入联合靶向免疫治疗逐渐成为研究热点[8]-[10]。介入治疗可以较快降低肿瘤负荷, 强化肝内控制; 靶向治疗有助于抑制介入后诱发的促血管生成反应; 免疫治疗则可能进一步增强并延长抗肿瘤作用[8]-[10]。从机制和临床需求两个层面看, 这三种治疗方式之间都存在较强的互补性。因此, 对介入联合靶向免疫治疗进行系统梳理, 具有较强的现实意义。

2. 肝细胞癌治疗现状与联合治疗提出的背景

当前 HCC 治疗越来越强调综合决策。对于病灶局限、肝功能较好且无明显血管侵犯或远处转移的患者, 手术切除、局部消融和肝移植仍是最主要的根治性方式[1]-[3]。但对中晚期患者来说, 临床更常面对的是无法直接根治、需要多种治疗方式共同参与的情况。此时治疗目标通常包括控制肿瘤进展、延缓肝功能恶化、改善总体生存, 并在可能的情况下争取转化机会[1]-[3]。

TACE 是中期 HCC 应用最广泛的介入治疗方法之一[1]-[3]。其原理是通过选择性插管肿瘤供血动脉, 在局部注入化疗药物并进行栓塞, 使肿瘤发生缺血坏死。由于 TACE 对肝内病灶控制具有明确价值, 因此长期以来一直是中期 HCC 的重要标准治疗[3]。不过, TACE 并非没有局限性。首先, 重复 TACE 可能导致肝功能逐渐下降。其次, 介入后残余肿瘤处于缺氧状态, 可能诱导 VEGF 等促血管生成因子升高, 从而促进肿瘤复发和进展[8]。这也是许多患者在接受多次 TACE 后疗效逐渐下降的重要原因之一。

HAIC 则是另一种在亚洲地区应用较多的介入治疗方式, 尤其常见于高肿瘤负荷、门静脉癌栓和浸润型 HCC 患者[11]-[16]。与 TACE 不同, HAIC 并不以栓塞为主要手段, 而是通过肝动脉持续或周期性灌注高浓度化疗药物, 从而对肿瘤及门静脉癌栓产生较强局部打击作用[11]-[16]。对于一部分病灶范围广、局部负荷重的患者, HAIC 在控制肝内病变方面往往比单纯系统治疗更有优势。

系统治疗方面, 靶向治疗曾长期是晚期 HCC 的主要药物选择[4]-[7]。索拉非尼最早奠定了靶向治疗在 HCC 中的地位, 随后仑伐替尼等药物进一步丰富了一线治疗方案[4]-[7]。再往后, 免疫治疗迅速发展, 特别是 PD-1/PD-L1 抑制剂联合抗血管生成治疗的出现, 使不可切除 HCC 的一线系统治疗格局发生了明显变化[4]-[7]。但临床中也逐渐认识到, HCC 与其他实体瘤不完全相同。患者的最终结局往往并不只是由肝外转移决定, 肝内病灶反复进展和肝功能失代偿同样是关键问题[1]-[3]。这意味着, 即便系统治疗不断进步, 局部治疗在 HCC 管理中仍然非常重要。

基于上述背景, 局部治疗加系统治疗的思路开始得到更多重视[8]-[10]。如果能够先通过介入治疗降低肿瘤负荷并强化肝内控制, 再利用靶向和免疫治疗延长控制时间, 减轻微小残留病灶和潜在转移风险, 那么理论上更符合 HCC 的疾病特点。这也是介入联合靶向免疫治疗越来越受到关注的主要原因。

3. 介入联合靶向免疫治疗的理论基础

3.1. 介入治疗可为联合治疗创造基础

从最直观的层面看, TACE 和 HAIC 首先都是局部减瘤手段[1]-[3], 它们可以在较短时间内降低肿瘤负荷, 对控制肝内病灶进展具有直接作用。对高负荷患者而言, 这种快速减瘤效应尤其重要。因为肝内病灶一旦继续扩展, 往往很快就会影响后续治疗窗口。

但近年来研究发现, 介入治疗的作用并不只停留在肿瘤体积变化上[8]-[10], 肿瘤细胞在坏死过程中会释放多种肿瘤相关抗原和损伤相关分子, 这些成分可能进一步促进抗原呈递和免疫激活, 从而增强机体的抗肿瘤免疫反应[8]-[10]。也就是说, 介入治疗不仅是局部控制手段, 还有可能为免疫治疗提供一个

更容易起效的环境。

当然, 介入治疗带来的变化并非全部有利, 特别是 TACE 后, 局部低氧状态会诱导促血管生成反应增强, 残余肿瘤可能因此出现再生长[8]。所以, 单纯介入治疗虽然可以在短时间内减瘤, 但如果后续缺乏有效维持, 疗效可能难以持久。这也为靶向治疗和免疫治疗的联合应用提供了理论依据。

3.2. 靶向治疗在联合中的作用具有补充性

靶向药物在 HCC 中的核心机制主要是抑制肿瘤血管生成和细胞增殖[4]-[7], 而在介入联合治疗框架中, 靶向药物更重要的意义在于抑制介入后出现的促血管生成反应[8] [9]。换句话说, 介入治疗把肿瘤负荷压下来以后, 靶向治疗有助于防止残余病灶借助血管再生迅速反弹。另外, 部分研究还提示, 抗血管生成治疗可能使异常肿瘤血管在一定时间窗内趋于相对正常化, 从而改善药物递送、局部氧供和免疫细胞浸润[9]。如果这一过程存在, 那么靶向治疗就不仅是对肿瘤的直接抑制, 同时也是对后续免疫治疗的间接支持。对于本身处于慢性炎症和免疫抑制环境中的 HCC 来说, 这种作用可能更加重要。

3.3. 免疫治疗有助于延长和放大抗肿瘤反应

免疫检查点抑制剂的出现, 是近年 HCC 系统治疗进步的重要标志[4]-[7]。其主要作用在于解除免疫抑制、恢复 T 细胞活性, 使机体对肿瘤的免疫清除能力得到增强。放在介入联合方案中来看, 免疫治疗的重要意义在于, 它可能把介入治疗引发的局部抗原释放进一步转化为更持久的全身抗肿瘤反应[8]-[10]。从整体上看, 介入、靶向和免疫治疗之间具有较强的互补潜力: 介入治疗可降低肿瘤负荷并诱导抗原释放, 靶向治疗有助于抑制介入后促血管生成反应并改善部分微环境状态, 免疫治疗则可能进一步维持和放大抗肿瘤效应。但这种相互作用并非简单线性叠加, 其最终结果仍受到介入后缺氧反应、免疫抑制状态及治疗时序等多种因素影响[8]-[10] [17]-[19]。

3.4. 介入后肿瘤微环境重塑具有双重性

需要指出的是, 介入治疗与免疫治疗之间的关系并非始终表现为单向增强, 更可能是一种免疫激活与免疫抑制并存的动态过程。TACE 或 HAIC 在降低肿瘤负荷、诱导肿瘤细胞坏死的同时, 可促进肿瘤相关抗原及损伤相关分子释放, 在一定程度上增强抗原呈递并启动抗肿瘤免疫反应[8] [17]。但与此同时, 局部治疗后肿瘤微环境也可能发生复杂重塑, 部分改变未必有利于后续免疫治疗持续发挥作用。已有综述指出, 局部治疗虽然可诱导一定程度的免疫原性改变, 但这种免疫激活效应往往有限, 且可能伴随抑制性微环境成分增加, 从而影响后续联合治疗反应的稳定性[17]。

尤其是在 TACE 后, 肿瘤局部缺氧被认为是影响后续疗效的重要机制之一。缺氧状态可激活 HIF-1 α 及其下游相关通路, 并进一步诱导 VEGF 等促血管生成因子表达升高, 促进残余肿瘤血管再生和疾病进展, 这也是 TACE 治疗后出现疗效衰减或治疗抵抗的重要原因之一[19]。此外, 在 HCC 中, Chiu 等研究发现, 缺氧可通过 HIF-1 介导 ENTPD2/CD39L1 表达上调, 从而维持 MDSCs 未分化状态并促进其在肿瘤微环境中聚集, 这提示缺氧不仅影响血管重塑, 也可能加重免疫抑制状态[18]。

基于上述认识, 介入、靶向与免疫三者之间的关系更适合被理解为“协同潜力与拮抗风险并存”的综合过程, 而非简单的线性传导链。介入治疗所诱导的抗原释放和免疫激活, 可能为后续免疫治疗提供基础; 但介入后形成的缺氧、异常血管再生及免疫抑制微环境, 也可能在另一层面削弱治疗反应。因此, 在联合治疗框架下, 靶向治疗和免疫治疗的意义不仅在于“叠加疗效”, 还在于尽可能及时纠正介入后不利的微环境变化, 从而使局部治疗带来的潜在获益得到更充分体现[17]-[19]。

4. 介入联合靶向免疫治疗的临床研究进展

4.1. TACE 联合靶向免疫治疗的研究进展

在现有研究中, 围绕 TACE 开展的联合研究数量最多[20]-[28], 早期研究主要集中在 TACE 联合靶向治疗, 近几年则逐渐转向 TACE 联合靶向免疫三联方案。整体来看, 这类方案在不可切除 HCC 中表现出较好的客观缓解率和疾病控制情况, 特别是在需要强化肝内病灶控制的患者中更受关注。Wu 等多中心回顾性研究发现, 仑伐替尼联合抗 PD-1 抗体再加 TACE 用于不可切除 HCC 时, 可获得较高的客观缓解率, 并使部分患者获得后续手术机会[20]。Cao 等研究也提示, TACE 联合仑伐替尼和信迪利单抗在不可切除 HCC 中具有较好的抗肿瘤活性[21]。此后, Li 等关于初始不可切除 HCC 的研究进一步显示, 三联方案在转化治疗方面具有一定潜力, 部分患者经过治疗后成功接受手术切除[22][23]。Wang 等关于复发不可切除 HCC 的研究同样认为, 该方案在疾病控制方面具有一定优势[24]。不过, 目前大多数 TACE 三联研究仍属于回顾性研究, 不同研究之间在患者选择、介入次数、药物使用时间和终点设置上存在差异[20]-[25]。例如, Ding 等研究提示, 在部分患者中, 在 TACE 和仑伐替尼基础上加入 PD-1 抑制剂后, 疗效改善并不十分明显[26]。这说明 TACE 三联并不一定适用于所有患者, 治疗时机和人群筛选同样重要。

从更高等级证据来看, EMERALD-1 和 LEAP-012 两项研究具有较强代表性[27][28]。EMERALD-1 提示, TACE 联合度伐利尤单抗和贝伐珠单抗能够延长部分患者的无进展生存期[27]。LEAP-012 则显示, TACE 联合仑伐替尼和帕博利珠单抗较对照组具有更好的疾病控制表现[28]。这些结果说明, TACE 联合系统治疗已开始从探索性研究逐步进入更高等级证据阶段。但从临床应用角度看, 这类方案仍需进一步明确最适合的人群以及最佳治疗时序。

4.2. 介入联合靶向免疫治疗的时序安排与治疗窗口

除联合方案本身外, 介入治疗与系统治疗的启动顺序、治疗间隔以及围介入期药物管理, 同样是影响疗效和安全性的重大问题。目前, 这一领域尚未形成统一标准, 不同研究所采用的时序设计也存在较大差异[27]-[30]。从理论上讲, 若先行介入治疗, 可在较短时间内降低肿瘤负荷、强化肝内控制, 并通过抗原释放为后续系统治疗创造条件; 若先行靶向或免疫治疗, 则可能通过抑制肿瘤血管生成、改善肿瘤微环境及控制隐匿病灶, 为后续介入治疗提供更有利基础。因此, 不同治疗顺序各有其潜在优势, 目前尚不能简单认定某一种模式适用于所有患者。

现有高等级证据也反映出这种时序上的差异。EMERALD-1 研究采用的是相对偏向“先介入、后系统治疗”的整合策略: 研究中 TACE 在前期完成, 度伐利尤单抗于首次 TACE 后至少 7 d 开始, 而贝伐珠单抗则在 TACE 后保留更长安全间隔后再启动, 这提示抗血管生成药物与介入治疗之间的衔接需要兼顾安全性[27][29]。相比之下, LEAP-012 研究则体现出另一种思路, 即在实施 TACE 前即启动仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗, 并在介入前后对仑伐替尼进行暂时停药和恢复管理, 从而形成“系统治疗先行、再与 TACE 整合”的时序安排[28][29]。这说明即使是在 III 期临床试验中, 关于最佳联合时间窗的理解也并不一致。

另外, 2024 年 SIR Foundation 研究共识已将系统治疗与局部治疗的联合及最佳排序列为 HCC 领域的重要研究议题, 认为后续研究不仅应关注“是否联合”, 也应重视“何时联合、如何联合”这一更具临床意义的问题[30]。2025 年一项网络 Meta 分析进一步提示, 不同序贯模式在 OS、PFS、ORR 及 DCR 等终点上的优势并不完全一致, 这意味着治疗时序可能并不存在放之四海而皆准的唯一答案, 而更可能与肿瘤负荷、病变分布、门静脉侵犯、肝功能储备及治疗目标密切相关[31]。因此, 未来研究应进一步围绕

不同人群开展分层探索, 以明确更具针对性的最优时序策略。

4.3. HAIC 联合靶向免疫治疗的研究进展

与 TACE 相比, HAIC 在高肿瘤负荷、门静脉癌栓和浸润型 HCC 患者中的研究更受关注[11]-[16]。这类患者肝内病灶负荷大, 进展速度快, 单纯系统治疗往往难以在短时间内达到理想的局部控制。HAIC 通过持续或重复经肝动脉灌注高浓度化疗药物, 对肿瘤及门静脉癌栓可以形成较强打击作用, 因此在高危患者中显示出一定优势。Lai 等 II 期研究显示, 仑伐替尼、特瑞普利单抗联合 FOLFOX-HAIC 在高危特征晚期 HCC 患者中取得了较积极结果[11]。Chang 等研究提示, HAIC 联合仑伐替尼和 PD-1 抑制剂在高危 HCC 中具有较好的疗效和可接受的安全性[12] [13]。Fu 等关于高肿瘤负荷 HCC 的一线治疗研究同样认为, HAIC-FOLFOX 联合仑伐替尼和 PD-1 抑制剂能够获得较高缓解率[14]。此外, 针对浸润型 HCC 等更棘手人群的研究也显示, HAIC 三联方案可能带来一定获益[15] [16]。

从现有资料看, HAIC 三联可能更适合肝内肿瘤负荷重、门静脉侵犯明显、需要较强局部控制的患者[11]-[16]。与 TACE 三联相比, 其治疗定位可能更偏向高危晚期人群。当然, 这一判断目前仍主要基于真实世界数据, 未来仍需更多前瞻性研究进行验证。

4.4. 其他局部治疗与系统治疗的联合探索

除 TACE 和 HAIC 外, 局部消融、放疗和放射性栓塞等局部治疗与靶向免疫治疗的联合也在不断探索[10] [32]。不过, 目前这些方向的研究数量和成熟度总体仍不如 TACE 和 HAIC 相关研究, 因此暂时还难以形成统一结论。尽管如此, 这些探索仍提示, HCC 未来的治疗模式很可能不是某一种治疗方式单独占主导, 而是根据患者具体病情进行更合理的组合应用。

5. 介入联合靶向免疫治疗在转化治疗中的价值

转化治疗是近几年 HCC 领域非常受重视的方向。其核心目标是通过积极治疗, 使原本不可切除的患者获得手术或其他进一步根治性治疗机会[22] [23]。对于不少中晚期 HCC 患者而言, 这种治疗思路的意义不仅在于延长生存, 还可能改变整个治疗路径。从现有研究结果来看, 介入联合靶向免疫治疗在转化治疗中的应用价值比较突出[11]-[16] [22] [23]。这主要是因为, 这类方案既能在短时间内降低肿瘤负荷, 又有望更好地控制肝内微小残留病灶和潜在进展风险。对于肿瘤体积大、病灶多或合并门静脉癌栓但仍以肝内病变为主的患者, 这种联合方案可能更容易使患者从无法进一步处理进入可以再次评估的状态。Li 等研究显示, 仑伐替尼联合 TACE 加 PD-1 抑制剂有助于提高初始不可切除 HCC 患者的转化机会[22] [23]。HAIC 三联方案的相关研究也提示, 在高危患者中, 这类方案有望通过快速减瘤和强化局部控制, 为部分患者争取后续手术可能[11]-[16]。对于这些患者而言, 一旦能够进入切除阶段, 长期预后往往优于始终接受非手术治疗者[23]。

不过, 转化治疗的难点并不只是让肿瘤缩小。临床上还需要综合评估肝功能恢复情况、剩余肝体积、门静脉侵犯范围变化、是否存在新发病灶以及患者全身情况等[25] [26]。因此, 介入联合靶向免疫治疗虽然提高了转化可能, 但是否真正适合手术, 仍需依赖多学科团队的综合判断。

6. 疗效预测与优势人群筛选

随着联合治疗方案不断增多, 另一个非常现实的问题就是, 哪些患者最适合接受介入联合靶向免疫治疗。从现有研究看, 肿瘤负荷、门静脉侵犯情况、肝功能状态、体能评分以及 AFP 变化仍然是较常用的判断指标[11]-[16] [33]。一般来说, 病灶主要集中在肝内、局部控制需求强、肝功能尚可且整体状态允许进一步治疗的患者, 更可能从这类联合方案中获益。不同介入方式联合靶向免疫治疗的适用人群可能

并不完全一样。TACE 三联通常更适合仍有栓塞条件、病灶供血较明确的患者。HAIC 三联则可能更适合高肿瘤负荷、门静脉癌栓明显或浸润型病变患者[11]-[16]。不过, 这种分层目前尚未形成统一标准, 很多时候仍依赖临床经验和中心实践。

在更深入的预测层面, 一些研究开始关注炎症指标、细胞因子、肿瘤相关蛋白以及影像学特征等[11][33][34]。这些探索对于今后精准筛选患者具有一定意义, 但目前大多仍停留在研究阶段, 尚不能直接用于常规临床决策。因此, 现阶段更实际的做法仍然是结合患者的临床特征、肿瘤负荷、治疗目标和可耐受性进行综合判断。

7. 小结与展望

总体来看, 介入联合靶向免疫治疗已成为 HCC 综合治疗中值得关注的重要方向。其临床意义不仅在于强化肝内病灶控制, 也在于通过局部治疗与全身治疗的整合, 争取更高缓解率、更长疾病控制时间以及更多转化治疗机会。现有研究提示, 该类方案在不可切除 HCC、高肿瘤负荷 HCC 以及部分有转化需求的患者中显示出较好应用前景[11]-[28]。不过, 也应看到, 介入后肿瘤微环境变化具有明显复杂性, 其作用并非始终朝着有利于免疫治疗的方向发展。缺氧诱导的促血管生成反应及免疫抑制状态, 可能在一定程度上削弱联合治疗效果; 同时, 关于最佳适用人群、最佳联合方式、启动顺序、给药间隔及转化评估标准等关键问题, 目前仍缺乏一致结论[17]-[31]。因此, 未来仍需更多高质量前瞻性研究, 从机制和临床两个层面进一步明确不同联合策略的最优实施路径, 为 HCC 个体化综合治疗提供更充分依据。

参考文献

- [1] Singal, A.G., Llovet, J.M., Yarchoan, M., Mehta, N., Heimbach, J.K., Dawson, L.A., *et al.* (2023) AASLD Practice Guidance on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **78**, 1922-1965. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000466>
- [2] Reig, M., Forner, A., Rimola, J., Ferrer-Fàbrega, J., Burrel, M., Garcia-Criado, Á., *et al.* (2022) BCLC Strategy for Prognosis Prediction and Treatment Recommendation: The 2022 Update. *Journal of Hepatology*, **76**, 681-693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
- [3] Zhou, J., Sun, H., Wang, Z., Cong, W., Zeng, M., Zhou, W., *et al.* (2025) China Liver Cancer Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2024 Edition). *Liver Cancer*, **14**, 779-835. <https://doi.org/10.1159/000546574>
- [4] Cheng, A.L., Qin, S., Ikeda, M., *et al.* (2022) Updated Efficacy and Safety Data from Imbrave150: Atezolizumab Plus Bevacizumab vs. Sorafenib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **76**, 862-873. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.030>
- [5] Abou-Alfa, G.K., Lau, G., Kudo, M., *et al.* (2022) Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evidence*, **1**, EVIDoa2100070.
- [6] Ren, Z., Xu, J., Bai, Y., Xu, A., Cang, S., Du, C., *et al.* (2021) Sintilimab Plus a Bevacizumab Biosimilar (IBI305) versus Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma (ORIENT-32): A Randomised, Open-Label, Phase 2-3 Study. *The Lancet Oncology*, **22**, 977-990. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00252-7)
- [7] Llovet, J.M., Kudo, M., Merle, P., Meyer, T., Qin, S., Ikeda, M., *et al.* (2023) Lenvatinib Plus Pembrolizumab versus Lenvatinib Plus Placebo for Advanced Hepatocellular Carcinoma (LEAP-002): A Randomised, Double-Blind, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **24**, 1399-1410. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(23\)00469-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(23)00469-2)
- [8] Pinato, D.J., Murray, S.M., Forner, A., Kaneko, T., Fessas, P., Toniutto, P., *et al.* (2021) Trans-Arterial Chemoembolization as a Loco-Regional Inducer of Immunogenic Cell Death in Hepatocellular Carcinoma: Implications for Immunotherapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e003311. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003311>
- [9] Yang, J., Guo, Z., Song, M., Pan, Q., Zhao, J., Huang, Y., *et al.* (2023) Lenvatinib Improves Anti-Pd-1 Therapeutic Efficacy by Promoting Vascular Normalization via the NRP-1-PDGFR β Complex in Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1212577. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212577>
- [10] Marinelli, B., Kim, E., D'Alessio, A., Cedillo, M., Sinha, I., Debnath, N., *et al.* (2022) Integrated Use of PD-1 Inhibition and Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Evaluation of Safety and Efficacy in a Retrospective, Propensity Score-Matched Study. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **10**, e004205.

- <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-004205>
- [11] Lai, Z., He, M., Bu, X., Xu, Y., Huang, Y., Wen, D., *et al.* (2022) Lenvatinib, Toripalimab Plus Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Patients with High-Risk Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Biomolecular Exploratory, Phase II Trial. *European Journal of Cancer*, **174**, 68-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.07.005>
- [12] Chang, X., Wu, H., Ning, S., Li, X., Xie, Y., Shao, W., *et al.* (2023) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Lenvatinib Plus Humanized Programmed Death Receptor-1 in Patients with High-Risk Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Real-World Study. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **10**, 1497-1509. <https://doi.org/10.2147/jhc.s418387>
- [13] Chang, X., Li, X., Sun, P., Li, Z., Sun, P. and Ning, S. (2024) HAIC Combined with Lenvatinib Plus PD-1 versus Lenvatinib Plus PD-1 in Patients with High-Risk Advanced HCC: A Real-World Study. *BMC Cancer*, **24**, Article No. 480. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12233-6>
- [14] Liu, J., Zhang, S. and Shao, H. (2025) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Plus Lenvatinib and PD-1 Inhibitors versus Lenvatinib Plus PD-1 Inhibitors as First-Line Treatment for Hepatocellular Carcinoma with High Tumour Burden and Portal Vein Tumour Thrombus (CHANCE 2416): Study Protocol of a Multicentre, Retrospective, Target Trial Emulation Design. *BMJ Open*, **15**, e099510. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-099510>
- [15] Bai, Z., Yu, X., Tang, Q., Zhang, R., Shi, X. and Liu, C. (2024) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Lenvatinib and PD-1 Inhibitor for Treating Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *British Journal of Hospital Medicine*, **85**, 1-12. <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0159>
- [16] Wei, M., Zhang, P., Yang, C. and Li, Y. (2024) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Lenvatinib and PD-1 Inhibitors versus Lenvatinib and PD-1 Inhibitors for Unresectable HCC: A Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1500496. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1500496>
- [17] Singal, A.G., Garcia-Reyes, K., Kelley, R.K. and Kim, E. (2026) Impact of LEAP-012 and EMERALD-1 in the Management of HCC. *JHEP Reports*, **8**, Article 101664. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2025.101664>
- [18] Thornton, L.M., Abi-Jaoudeh, N., Lim, H.J., Malagari, K., Spieler, B.O., Kudo, M., *et al.* (2024) Combination and Optimal Sequencing of Systemic and Locoregional Therapies in Hepatocellular Carcinoma: Proceedings from the Society of Interventional Radiology Foundation Research Consensus Panel. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, **35**, 818-824. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2024.02.017>
- [19] Lu, W., Li, Z., Pan, C., Chen, B., Zhang, G., Yang, Z., *et al.* (2025) Optimal Sequencing of Locoregional and Systemic Therapies for Intermediate and Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **151**, Article No. 196. <https://doi.org/10.1007/s00432-025-06233-7>
- [20] Duan, Y., Zhang, H., Tan, T., Ye, W., Yin, K., Yu, Y., *et al.* (2024) The Immune Response of Hepatocellular Carcinoma after Locoregional and Systemic Therapies: The Available Combination Option for Immunotherapy. *BioScience Trends*, **17**, 427-444. <https://doi.org/10.5582/bst.2023.01275>
- [21] Chiu, D.K., Tse, A.P., Xu, I.M., Di Cui, J., Lai, R.K., Li, L.L., *et al.* (2017) Hypoxia Inducible Factor HIF-1 Promotes Myeloid-Derived Suppressor Cells Accumulation through ENTPD2/CD39L1 in Hepatocellular Carcinoma. *Nature Communications*, **8**, Article No. 517. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00530-7>
- [22] Li, J., Liu, Y., Zheng, R., Qu, C. and Li, J. (2024) Molecular Mechanisms of TACE Refractoriness: Directions for Improvement of the TACE Procedure. *Life Sciences*, **342**, Article 122540. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122540>
- [23] Wu, J.Y., Yin, Z.Y., Bai, Y.N., *et al.* (2021) Lenvatinib Combined with Anti-Pd-1 Antibodies Plus Transcatheter Arterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **8**, 1233-1240. <https://doi.org/10.2147/jhc.s332420>
- [24] Cao, F., Yang, Y., Si, T., Luo, J., Zeng, H., Zhang, Z., *et al.* (2021) The Efficacy of TACE Combined with Lenvatinib Plus Sintilimab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Retrospective Study. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 783480. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.783480>
- [25] Li, X., Wang, X., Bai, T., Chen, J., Lu, S., Wei, T., *et al.* (2024) Conversion Surgery for Initially Unresectable Hepatocellular Carcinoma Using Lenvatinib Combined with TACE Plus PD-1 Inhibitor: A Real-World Observational Study. *Digestive and Liver Disease*, **56**, 1078-1086. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.11.027>
- [26] Li, X., Chen, J., Wang, X., Bai, T., Lu, S., Wei, T., *et al.* (2023) Outcomes and Prognostic Factors in Initially Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated Using Conversion Therapy with Lenvatinib and TACE Plus PD-1 Inhibitors. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1110689. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1110689>
- [27] Wang, W., Liu, Z., Wang, K., Yu, H., Cheng, Y., Xiang, Y., *et al.* (2023) Efficacy and Safety of TACE Combined with Lenvatinib and PD-1 Inhibitors for Unresectable Recurrent HCC: A Multicenter, Retrospective Study. *Cancer Medicine*, **12**, 11513-11524. <https://doi.org/10.1002/cam4.5880>
- [28] Wang, L., Lin, L. and Zhou, W. (2024) Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Combined with Lenvatinib and PD-1 Inhibitor in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Pharmacology*

-
- & *Therapeutics*, **257**, Article 108634. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108634>
- [29] Juthani, R., Malalur, P., Manne, A. and Mittra, A. (2025) The Combined Use of Lenvatinib and Locoregional Therapies for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Cancers*, **17**, Article No. 1572. <https://doi.org/10.3390/cancers17091572>
- [30] Meng, L., Li, H., Ji, Y., Yu, P., Wang, Z., Cao, L., *et al.* (2024) Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of TACE Combined with Lenvatinib Plus Sintilimab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Real-World Study. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **74**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03857-5>
- [31] Shin, J., Gu, K. and Min, J.H. (2025) LI-RADS CT/MRI Treatment Response Assessment Update in 2024. *Journal of the Korean Society of Radiology*, **86**, Article 352. <https://doi.org/10.3348/jksr.2025.0028>
- [32] Zhang, W., Liu, Z., Liu, H., Huang, Z., Huang, X., Xu, L., *et al.* (2025) The Impact of Immune Checkpoint Inhibitors on Prognosis in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with TACE and Lenvatinib: A Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1573505. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1573505>
- [33] Sangro, B., Kudo, M., Erinjeri, J.P., Qin, S., Ren, Z., Chan, S.L., *et al.* (2025) Durvalumab with or without Bevacizumab with Transarterial Chemoembolisation in Hepatocellular Carcinoma (EMERALD-1): A Multiregional, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study. *The Lancet*, **405**, 216-232. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02551-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02551-0)
- [34] Kudo, M., Ren, Z., Guo, Y., Han, G., Lin, H., Zheng, J., *et al.* (2025) Transarterial Chemoembolisation Combined with Lenvatinib Plus Pembrolizumab versus Dual Placebo for Unresectable, Non-Metastatic Hepatocellular Carcinoma (LEAP-012): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Phase 3 Study. *The Lancet*, **405**, 203-215. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02575-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02575-3)