

# FOLFOX方案肝动脉灌注化疗及联合治疗在中晚期肝细胞癌中的应用进展

熊浩成<sup>1</sup>, 李鸿飞<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>右江民族医学院研究生院, 广西 百色

<sup>2</sup>河池市人民医院肝胆外科, 广西 河池

收稿日期: 2026年8月15日; 录用日期: 2026年9月8日; 发布日期: 2026年9月15日

## 摘要

在中国, 原发性肝癌是常见的消化道肿瘤之一, 肝细胞癌(HCC)作为其中主要的类型, 手术仍为主要治疗方案, 但大部分患者发现时已到中晚期阶段, 无法进行根治性手术, 可选疗法较少, 且预后不理想。肝动脉化疗灌注(HAIC)通过持续输送多种化疗药物至肿瘤部位, 提高局部药物浓度并降低全身毒性反应, 在中晚期肝细胞癌非手术治疗领域展现了良好的潜力。近年来, 我国多采用以奥沙利铂、亚叶酸钙和5-氟尿嘧啶为基础的特色FOLFOX方案的肝动脉灌注化疗(FOLFOX HAIC), 现有研究表明其在中晚期HCC中的疗效优于索拉非尼及经导管肝动脉化疗栓塞术(TACE)。此外, FOLFOX HAIC联合经导管肝动脉栓塞术(TAE)、靶向治疗、免疫治疗和放射治疗等均展现出显著的客观缓解率, 使部分初始不可切除患者成功实现转化切除。本文将对FOLFOX HAIC在中晚期HCC中的单药及联合治疗模式进行系统综述, 以整理其应用现状及研究进展。

## 关键词

中晚期肝细胞癌, FOLFOX方案, 肝动脉灌注化疗, TAE, TACE, 靶向治疗, 免疫治疗, 放射治疗

# Advances in FOLFOX-Based Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Combination Therapy for Intermediate to Advanced Hepatocellular Carcinoma

Haocheng Xiong<sup>1</sup>, Hongfei Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

<sup>2</sup>Hepatobiliary Surgery, Hechi People's Hospital, Hechi Guangxi

\*通讯作者。

文章引用: 熊浩成, 李鸿飞. FOLFOX 方案肝动脉灌注化疗及联合治疗在中晚期肝细胞癌中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1642-1648. DOI: 10.12677/acm.2026.1693205

## Abstract

Primary liver cancer is one of the most common digestive tract malignancies in China, and hepatocellular carcinoma (HCC) represents its predominant pathological type. Although surgical resection remains the mainstay of treatment, the majority of patients are diagnosed at intermediate or advanced stages, rendering radical surgery infeasible. Limited treatment options and poor prognosis pose significant clinical challenges. Hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC), which continuously delivers multiple chemotherapeutic agents directly to the tumor site, can increase local drug concentration while reducing systemic toxicity, and has demonstrated promising potential in the non-surgical treatment of intermediate-to-advanced HCC. In recent years, the Chinese-characteristic FOLFOX regimen—based on oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil—delivered via hepatic arterial infusion (FOLFOX HAIC) has been widely adopted in China. Existing studies have shown that FOLFOX HAIC yields superior efficacy to sorafenib and transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in intermediate-to-advanced HCC. Moreover, FOLFOX HAIC combined with transcatheter arterial embolization (TAE), targeted therapy, immunotherapy, or beam radiotherapy has achieved remarkable objective response rates, enabling successful conversion to resectability in some initially unresectable patients. This article systematically reviews monotherapy and combination treatment strategies of FOLFOX HAIC in intermediate-to-advanced HCC, aiming to summarize its current clinical applications and research progress.

## Keywords

Intermediate to Advanced Hepatocellular Carcinoma, FOLFOX Regimen, Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy, Transarterial Embolization, Transarterial Chemoembolization, Targeted Therapy, Immunotherapy, Radiotherapy

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

在全球范围内,原发性肝癌发病率居恶性肿瘤第六位,是第三大癌症死亡原因,其发病率及死亡率久高不下,成为全球关注的重要健康问题[1]。我国的肝癌疾病负担尤为突出,2022年全国肝癌发病人数占全球病例的42.5%,此类患者中位生存期仅有约2年,失去了手术机会[2]-[4]。原发性肝癌的主要类型是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),其占比约80%以上。目前在国内外指南中,外科手术治疗在肝癌的综合治疗中处于核心地位,但由于肝癌早期症状隐匿、筛查覆盖不足,我国约70%的肝癌患者在确诊时已属中晚期,即中国肝癌分期(China Liver Cancer Staging, CNLC) IIb、IIIa、IIIb期[5],错过了根治性手术切除的最佳时机,不仅增加了治疗难度,亦使预后更差,术后5年生存率仅39%,患者的生活质量明显下降[6]。近年研究提示,以FOLFOX方案的肝动脉灌注化疗(hepatic artery infusion chemotherapy, HAIC)在中晚期HCC治疗中表现出良好的应用效果,其与经导管肝动脉栓塞术(Transcatheter arterial embolization, TAE)、靶向治疗、免疫治疗、放射治疗等的联合治疗模式也展现出不俗的前景,2026年中国原发性肝癌诊疗指南中其各类联合治疗方案均被列为B级推荐[5]。本文将综述各类疗法的应用进展。

## 2. FOLFOX HAIC 方案原理及演进

肝脏具有独特的双重血供系统。正常肝实质约 75%~80%的血供来自门静脉, 仅 20%~25%来自肝动脉; 然而, 肝癌组织则相反, 其血供的 90%以上依赖于肝动脉[7]。HAIC 的理论正是基于此及由此产生的首过效应——经肝动脉直接灌注化疗药物至肝脏及肝肿瘤, 可实现肝肿瘤局部高浓度给药, 同时经肝脏代谢后进入体循环的药物剂量显著减少, 从而在提高抗肿瘤活性的同时降低全身不良反应[8]。HAIC 的化疗方案经历了从 FP 方案到中国 FOLFOX 方案的重要演变。20 世纪 80 年代, 国外学者以顺铂结合 5-氟尿嘧啶(5-FU)的方案进行了多次研究, 但由于顺铂剂量受限于其肾毒性、神经毒性及胃肠道毒性等, 因此未能全球范围内推广, 相比之下奥沙利铂作为 DNA 合成抑制剂优于顺铂, 并与 5-氟尿嘧啶(5-FU)具有更好的协同效应且毒性特征不同[9][10]。中国学者察觉到这一问题, 提出将结直肠癌领域的 FOLFOX 方案(奥沙利铂 + 亚叶酸钙 + 5-FU)与 HAIC 相结合用于治疗 HCC [11]。目前应用于 HAIC 的 FOLFOX 方案主要是 mFOLFOX 6 (奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静滴 2 小时, 亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静滴 2 小时, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静推后 1600~2800 mg/m<sup>2</sup> 持续灌注 46 小时, 每 2 周重复一次)和 FOLFOX 7 (奥沙利铂 130 mg/m<sup>2</sup> 静滴 2 小时, 亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup> 静滴 2 小时, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> 静推后 2400 mg/m<sup>2</sup> 持续灌注 46 小时, 每 2 周重复一次) [12]-[14]。2017 年, 中山大学石明教授团队率先将 FOLFOX 方案用于 HAIC, 并采用 mFOLFOX6 HAIC 方案开展了一项 II 期研究, 该研究中对于不可切除肝细胞癌(unresectable hepatocellular carcinoma, uHCC)患者, mFOLFOX6-HAIC 相较于 TACE 方案能显著获得更优的疗效且更轻的毒性反应, 且后续行肝切除术的患者数量也明显更多(10 vs. 3,  $p = 0.033$ ) [15]。此后围绕着 FOLFOX HAIC 在中晚期 HCC 中的治疗, 众多学者开展了相关研究。

## 3. FOLFOX HAIC 单药治疗在中晚期肝癌治疗中的现况

目前, HAIC 尚未被欧美指南广泛纳入为标准治疗方式, 而我国多部专家共识推荐将独具中国特色的 FOLFOX 方案作为 HAIC 的首选方案, 同时对该疗法有意识的规范其操作流程, 进一步明确其在我国的地位[16][17]。近年来, FOLFOX HAIC 单药治疗在中晚期 HCC 的治疗中表现出良好的疗效及前景。2022 年石明教授团队开展了一项 III 期试验中纳入 315 例患有 uHCC (最大直径  $\geq 7$  厘米)且无大血管浸润或肝外扩散的患者, 该研究将患者 1:1 分配至 FOLFOX-HAIC ( $n = 159$ )及 TACE ( $n = 156$ ), 结果表明, FOLFOX-HAIC 组的中位生存期(overall survival, OS) (23.1 个月 vs 16.1 个月,  $p < 0.001$ )、中位无进展生存期(progression-free survival, PFS) (9.6 个月 vs 5.4 个月,  $p < 0.001$ )方面也均优于 TACE 治疗, 严重不良事件发生率亦较低(19% vs 30%,  $p = 0.03$ ) [18]。赵明教授团队开展的 FOHAIC-1 研究中, 纳入了 262 例既往未接受过系统治疗的晚期 HCC 患者, 入组人群具有显著的“东亚特征”和“高肿瘤负荷”特点: 中位肿瘤直径达 11.2 cm、65.6%的患者合并大血管侵犯、49.2%的患者肿瘤累及肝脏体积超过 50%和/或合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)。这一基线特征反映了真实世界中中国晚期 HCC 患者的典型表现。研究结果显示, FOLFOX HAIC 治疗组中有 16 例(12.3%)患者成功实现肿瘤降期, 并进行了根治性手术或消融, 且 FOLFOX HAIC 治疗组的中位 OS (13.9 个月 vs 8.2 个月,  $p < 0.001$ )、中位 PFS (7.8 个月 vs 4.3 个月,  $p < 0.001$ )、客观缓解率(RECIST 31.5% vs 1.5%,  $p < 0.001$ ; mRECIST 35.4% vs 5.3%,  $p < 0.001$ )均较索拉非尼组有着明显的优势[19]。这表明对于肝内肿瘤负荷重、合并 PVTT 的患者, FOLFOX HAIC 单药可能是比索拉非尼更优的选择。

## 4. FOLFOX HAIC 联合治疗方案在中晚期肝癌中的应用

### 4.1. FOLFOX HAIC 联合靶向治疗

以索拉非尼、仑伐替尼等为代表的靶向药物与 FOLFOX HAIC 联合的理论基础在于: HAIC 通过局

部化疗降低肿瘤负荷, 靶向药物则通过抑制血管生成及肿瘤增殖信号通路发挥持续的全身抗肿瘤作用, 二者联合可互补获益[20]。石明教授团队于 2019 年开展的一项随机临床实验则从另一角度证实了 HAIC 与靶向药物的协同价值, 该实验纳入 247 例合并 PVTT 的晚期 HCC 患者, 结果显示索拉非尼联合 FOLFOX-HAIC 较索拉非尼单药显著延长中位 OS (13.37 个月 vs 7.13 个月,  $p < 0.001$ ), 中位 PFS (7.03 个月 vs 2.60 个月,  $p < 0.001$ ), ORR 分别为 40.8% 和 2.46% ( $p < 0.001$ ), 联合治疗组中有 16 例患者成功转化并接受手术治疗, 而单药组中仅成功转化 1 例[21]。另外在一项前瞻性单臂 II 期研究中, 纳入 35 例接受 FOLFOX HAIC 联合索拉非尼治疗的晚期肝癌患者, 其中有 5 例转化后成功实现了完全切除, 转化率 14.3%, 其中 1 例出现病理性完全缓解[22]。上述证据表明, FOLFOX HAIC 与靶向药物联用有助于提高晚期 HCC 的转化治疗成功率, 但因靶向药物相关不良反应(如手足综合征、高血压等)可能会与 FOLFOX HAIC 化疗药物毒性相叠加从而限制患者治疗的耐受性, 因此该联合治疗方案的安全性仍需进一步探索。

## 4.2. FOLFOX HAIC 联合免疫治疗

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)与 FOLFOX HAIC 的联合也是当前研究较为活跃的方向之一, ICIs 可通过阻断免疫检查点蛋白与相应配体之间的结合, 阻止 T 细胞失活, 从而发挥抗肿瘤效应[23]。同时 HAIC 方案中的奥沙利铂除了直接细胞毒作用外, 还可产生强烈的免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)效应, 促进凋亡细胞释放 ATP, 从而增强肿瘤微循环中的免疫激活作用, 进而与 ICIs 协同增效, 提升疗效[24]。一项涵盖 674 例晚期 HCC 患者的回顾性研究发现, 与 FOLFOX HAIC 单药相比, FOLFOX HAIC 联合抗程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂药物治疗可显著延长中位 OS (40.4 个月 vs. 9.7 个月,  $p < 0.001$ )和中位 PFS (22.1 个月 vs. 5.8 个月,  $p < 0.001$ ), 同时两组患者不良反应发生概率无显著差异, 且均可通过对症治疗有效控制并缓解[25]。这表明, FOLFOX HAIC 联合 ICIs 有望在不明显增加副作用的情况下改善晚期 HCC 患者生存获益, 但仍需大规模 III 期随机对照试验验证免疫相关不良反应与 FOLFOX HAIC 肝毒性叠加的安全性。同时由于 HCC 肿瘤微环境具有高度异质性与免疫抑制特征, 部分患者呈“冷肿瘤”表型, 对联合治疗应答不佳, 所以如何筛选获益人群, 寻找可靠的疗效预测标志物, 亦是待解决的问题。

## 4.3. FOLFOX HAIC 联合靶免治疗

FOLFOX HAIC 联合靶免治疗方案在中晚期 HCC 治疗中表现出较好的生存结局。在一项评估卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼 + FOLFOX HAIC 三联方案治疗 BCLCC 期 HCC 的 II 期试验中, 三联治疗组相较于卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗组在中位 OS (未达到 vs 19.9 个月,  $P < 0.001$ )、中位 PFS (11.5 个月 vs 9.6 个月,  $p < 0.001$ )有显著优势, 其中三联治疗组中有 54 例患者(26.2%, 54/207)在三联治疗后成功转化接受了根治性手术切除, 而二联治疗组仅有 16 例患者(7.7%, 16/209), 不过三联治疗方案中 3 级/4 级不良事件的发生率高于卡瑞利珠单抗 + 阿帕替尼联合治疗组(82.1% vs 71.3%,  $p = 0.01$ ), 主要表现为腹痛, 多在注射奥沙利铂后出现, 一旦停止注射腹痛可缓解[26]。另一项回顾性研究中涵盖了 135 例 uHCC 患者接受 FOLFOX HAIC 联合靶免治疗方案, 结果表明其客观缓解率(objective remission rate, ORR)为 54.1%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为 94.6%, 纳入的患者中有 40 例在完成联合治疗后成功转化接受手术治疗, 成功转化组患者的中位 PFS (28 个月 vs. 7 个月,  $p < 0.001$ )、中位 OS (30 个月 vs. 15 个月,  $p < 0.001$ ), 这证明了 FOLFOX HAIC 联合靶免治疗具有促进晚期 HCC 转化切除并改善转化后生存获益的能力[27]。后续张天奇教授团队及沈璐君教授团队分别开展了单臂 II 期试验进一步验证三联疗法的疗效。沈璐君教授团队同时指出要慎重选择此类的联合治疗, 其疗效仍需要更多大样本、多中心的随机对照试验来验证[28] [29]。

#### 4.4. FOLFOX HAIC 联合 TAE 治疗

在靶向免疫药物和 FOLFOX HAIC 应用之前, TACE 中晚期肝癌的主要治疗, TAE 与 TACE 不同, 该疗法通过超选择性血管栓塞技术, 向肿瘤主要供血动脉精准注射栓塞材料(如明胶海绵、碘油或直径 40  $\mu\text{m}$  的无药微粒), 通过阻断其血供, 诱导缺血缺氧, 最终使肿瘤组织坏死, 该疗法未进行局部化疗药物输注, 仅通过单纯栓塞发挥抗肿瘤效应[30]。郑本波教授团队研究发现, 对于 CNLC IIb 期患者, TAE-HAIC 治疗方案 ORR、DCR 分别为 63.6%、86.3%, 治疗后共 14 例患者成功转化为手术切除, 转化手术率达 63.6%, 显著高于传统单一治疗方式, 且 14 例手术患者的无复发生存期平均为 14.7 个月, 证实了联合治疗的深度抗肿瘤效果。同时该研究中, 22 例患者在治疗后主要不良反应包括胆红素、转氨酶等轻度增高(19 例, 86.4%)、右上腹痛(15 例, 68.2%)、低热 (9 例, 40.9%)等症状, 在经过对症治疗后症状很快好转, 并未出现异位栓塞、导管移位、化学性肝炎等严重并发症, 同样也证实了联合疗法的安全性在可控范围内[31]。一项回顾性研究包含了 116 名晚期 HCC 患者, 数据显示 FOLFOX HAIC、TAE、仑伐替尼、替西利珠单抗(THLP 组)较 TACE 联合仑伐替尼及替西利珠单抗(TLP 组)治疗晚期 HCC 具有优势: THLP 组的中位 OS (17 个月 vs. 12 个月,  $p < 0.001$ )和中位 PFS (11 个月 vs. 7 个月,  $p < 0.001$ )均长于 TLP 组, 两组均未观察到 4 级或更高级别的治疗相关不良事件[32]。Zhang 等[33]开展的一项多中心匹配倾向评分研究结果显示 TAE-HAIC 联合靶向免疫治疗组的中位 PFS 达到 11.03 个月, 显著优于 TACE 或 HAIC 联合靶向免疫治疗组的 7.67 个月( $p < 0.05$ ), 同时四联疗法组的中位 OS 为 24 个月, 也明显长于三联疗法组的 20 个月( $p < 0.05$ ), 其中四联疗法组有 17 例患者成功接受了根治性手术, 在不增加不良反应发生率的同时使患者获益更多。但该治疗方案的标准化程度目前尚无统一共识, 如 TAE 的栓塞材料(明胶海绵、碘油或无药微粒)及粒径选择、栓塞终点判定, HAIC 的化疗药物配伍、灌注时长与周期数, 以及局部治疗与靶向、免疫药物联用的最佳时序和停药标准, 需进一步开展临床研究加以验证。

#### 4.5. FOLFOX HAIC 联合放射治疗

HCC 对放射治疗敏感, 可获得良好的肿瘤缓解率, 对于 uHCC 患者, 放射治疗有助于促使其转化为可手术切除状态并延长生存期[34]。一项回顾性研究评估了 HAIC 联合放疗方案在合并门静脉主干或双侧一级分支癌栓的晚期 HCC 患者的治疗价值, 结果显示, 接受 HAIC 联合放疗的 51 例患者中位 OS 和中位 PFS 分别为 12.1 个月和 4.2 个月( $p < 0.001$ ), 且无一例出现肝衰竭[35]。另一项回顾性研究收集了 2005 年至 2016 年期间 637 例接受 HAIC 联合放疗的 BCLC C 期 HCC 患者, 该研究根据放疗剂量将患者分为  $< 72\text{ Gy}$  组和  $\geq 72\text{ Gy}$  组, 发现两组的中位 OS 分别为 21 个月和 13 个月( $p = 0.002$ ), 较高剂量组手术转化率更高(20% vs 12%,  $p = 0.03$ ), 转化后接受手术的患者中位 OS 也明显延长(104 个月 vs 11 个月;  $p < 0.001$ ) [36]。上述结果提示, FOLFOX HAIC 与放疗联合可能为部分晚期 HCC 患者带来生存获益, 目前对于国内外放疗剂量与分割剂量尚无统一标准, 如何在保证肿瘤靶区足量照射的同时控制正常肝组织受量、避免放射性肝病是可深入探索的方向。

### 5. 小结与展望

HAIC 历经 FP 方案的长期探索, 并在中国 FOLFOX 方案的引入及改良中不断发展, 现有证据显示, FOLFOX HAIC 单药及其与靶向治疗、免疫治疗、TAE 治疗及放疗等联合方案, 在中晚期 HCC 治疗中均显示出一定疗效和转化潜力, 有望提高肿瘤缓解率、手术转化率及患者生存获益。然而, FOLFOX HAIC 的部分观点仍存在争议, 当前多数研究的样本量有限, 大多为单中心研究或回顾性分析, 证据强度尚不充分, 因此, 未来仍需大样本、多中心随机对照试验进一步验证不同联合治疗模式的疗效及安全性, 为中晚期 HCC 治疗提供更高质量的依据。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Han, B., Zheng, R., Zeng, H., Wang, S., Sun, K., Chen, R., *et al.* (2024) Cancer Incidence and Mortality in China, 2022. *Journal of the National Cancer Center*, **4**, 47-53. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2024.01.006>
- [3] Park, J., Chen, M., Colombo, M., Roberts, L.R., Schwartz, M., Chen, P., *et al.* (2015) Global Patterns of Hepatocellular Carcinoma Management from Diagnosis to Death: The Bridge Study. *Liver International*, **35**, 2155-2166. <https://doi.org/10.1111/liv.12818>
- [4] 王骏成, 陈敏山. 2024 年度肝癌治疗研究现状与问题[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2025, 11(2): 67-76.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2026 年版) [J]. 磁共振成像, 2026, 17(8): 1-32.
- [6] 鲜林峰, 方乐天, 刘文斌, 等. 原发性肝癌流行现状、主要发病机制及防控策略[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(3): 320-328.
- [7] Hayashi, M., Matsui, O., Ueda, K., Kawamori, Y., Gabata, T. and Kadoya, M. (2002) Progression to Hypervascular Hepatocellular Carcinoma: Correlation with Intranodular Blood Supply Evaluated with CT during Intraarterial Injection of Contrast Material. *Radiology*, **225**, 143-149. <https://doi.org/10.1148/radiol.2251011298>
- [8] Wu, Y., Zeng, Z., Chen, S., Zhou, D., Tong, G. and Du, D. (2025) Adverse Events Associated with Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Its Combination Therapies in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1531249. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1531249>
- [9] Koizumi, W. (2007) Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer: Review of Global and Japanese Status. *Gastrointestinal Cancer Research*, **1**, 197-203.
- [10] Alcindor, T. and Beauger, N. (2011) Oxaliplatin: A Review in the Era of Molecularly Targeted Therapy. *Current Oncology*, **18**, 18-25. <https://doi.org/10.3747/co.v18i1.708>
- [11] Kemeny, N.E., Niedzwiecki, D., Hollis, D.R., Lenz, H., Warren, R.S., Naughton, M.J., *et al.* (2006) Hepatic Arterial Infusion versus Systemic Therapy for Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: A Randomized Trial of Efficacy, Quality of Life, and Molecular Markers (CALGB 9481). *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 1395-1403. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.03.8166>
- [12] Maindault-Goebel, F., Louvet, C., André, T., Carola, E., Lotz, J.P., Molitor, J.L., *et al.* (1999) Oxaliplatin Added to the Simplified Bimonthly Leucovorin and 5-Fluorouracil Regimen as Second-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer (FOLFOX6). *European Journal of Cancer*, **35**, 1338-1342. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(99\)00149-5](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00149-5)
- [13] Kojima S, Ina K, Futamura Y, *et al.* (2007) [A Phase I Study of Modified FOLFOX 6 Therapy for Advanced Colorectal Cancer]. *Gan to Kagaku Ryoho*, **34**, 203-206.
- [14] Maindault-Gœbel, F., de Gramont, A., Louvet, C., André, T., Carola, E., Mabro, M., *et al.* (2001) High-Dose Intensity Oxaliplatin Added to the Simplified Bimonthly Leucovorin and 5-Fluorouracil Regimen as Second-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer (FOLFOX 7). *European Journal of Cancer*, **37**, 1000-1005. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00068-5](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00068-5)
- [15] He, M., Le, Y., Li, Q., Yu, Z., Li, S., Wei, W., *et al.* (2017) Hepatic Artery Infusion Chemotherapy Using Mfolfox versus Transarterial Chemoembolization for Massive Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Non-Randomized Study. *Chinese Journal of Cancer*, **36**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0251-2>
- [16] 中国医师协会介入医师分会介入药物专业组. 原发性肝细胞癌经动脉内用药与联合用药中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(7): 785-801.
- [17] 王晓东, 郑康炼. 改良式经皮肝动脉化疗药盒植入技术中国专家共识(2022 版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(11): 2462-2469.
- [18] Li, Q., He, M., Chen, H., Fang, W., Zhou, Y., Xu, L., *et al.* (2022) Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin versus Transarterial Chemoembolization for Large Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 150-160. <https://doi.org/10.1200/jco.21.00608>
- [19] Lyu, N., Wang, X., Li, J., Lai, J., Chen, Q., Li, S., *et al.* (2022) Arterial Chemotherapy of Oxaliplatin Plus Fluorouracil versus Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Biomolecular Exploratory, Randomized, Phase III Trial (FOHAIC-1). *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 468-480. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01963>
- [20] Llovet, J.M., Montal, R., Sia, D. and Finn, R.S. (2018) Molecular Therapies and Precision Medicine for Hepatocellular Carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **15**, 599-616. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0073-4>
- [21] He, M., Li, Q., Zou, R., Shen, J., Fang, W., Tan, G., *et al.* (2019) Sorafenib Plus Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin,

- Fluorouracil, and Leucovorin vs Sorafenib Alone for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion. *JAMA Oncology*, **5**, 953-960. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0250>
- [22] He, M., Zou, R., Li, Q., Zhou, Z., Shen, J., Zhang, Y., *et al.* (2018) Phase II Study of Sorafenib Combined with Concurrent Hepatic Arterial Infusion of Oxaliplatin, 5-Fluorouracil and Leucovorin for Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Major Portal Vein Thrombosis. *CardioVascular and Interventional Radiology*, **41**, 734-743. <https://doi.org/10.1007/s00270-017-1874-z>
- [23] Chen, Y., Hu, H., Yuan, X., Fan, X. and Zhang, C. (2022) Advances in Immune Checkpoint Inhibitors for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 896752. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.896752>
- [24] Gatti, L., Cassinelli, G., Zaffaroni, N., Lanzi, C. and Perego, P. (2015) New Mechanisms for Old Drugs: Insights into DNA-Unrelated Effects of Platinum Compounds and Drug Resistance Determinants. *Drug Resistance Updates*, **20**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2015.04.001>
- [25] Li, Y., Liu, W., Chen, J., Chen, Y., Guo, J., Pang, H., *et al.* (2024) Efficiency and Safety of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy (HAIC) Combined with Anti-PD1 Therapy versus HAIC Monotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Propensity Score Matching Analysis. *Cancer Medicine*, **13**, e6836. <https://doi.org/10.1002/cam4.6836>
- [26] Zuo, M., Cao, Y., Yang, Y., Zheng, G., Li, D., Shao, H., *et al.* (2024) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Plus Camrelizumab and Apatinib for Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology International*, **18**, 1486-1498. <https://doi.org/10.1007/s12072-024-10690-6>
- [27] Zhang, W., Zhang, K., Liu, C., Gao, W., Si, T., Zou, Q., *et al.* (2023) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy and Molecularly Targeted Agents for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Real World Study. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1127349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127349>
- [28] Zhang, T., Geng, Z., Zuo, M., Li, J., Huang, J., Huang, Z., *et al.* (2023) Camrelizumab (a PD-1 Inhibitor) Plus Apatinib (an VEGFR-2 Inhibitor) and Hepatic Artery Infusion Chemotherapy for Hepatocellular Carcinoma in Barcelona Clinic Liver Cancer Stage C (TRIPLLET): A Phase II Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 413. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01663-6>
- [29] Shen, L., Cao, F., Liu, Y., Nuerhashi, G., Lin, L., Tan, H., *et al.* (2025) Hepatic Artery Infusion of FOLFOX Chemotherapy Plus Camrelizumab Combined with Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma in Barcelona Clinic Liver Cancer Stage C (Double-IA-001): A Phase II Trial. *BMC Medicine*, **23**, Article No. 275. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04110-1>
- [30] Qu, K., Yan, Z., Wu, Y., Chen, Y., Qu, P., Xu, X., *et al.* (2015) Transarterial Chemoembolization Aggravated Peritumoral Fibrosis via Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  Dependent Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **30**, 925-932. <https://doi.org/10.1111/jgh.12873>
- [31] 郑本波, 刘航, 黄文, 等. 临界可切除肝癌行肝动脉灌注化疗联合肝动脉栓塞术转化治疗的疗效[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(1): 36-43.
- [32] Peng, Z., Wang, Y., Chen, B., Zhu, Z., He, C., Wei, Y., *et al.* (2025) Clinical Efficacy of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Transhepatic Arterial Embolization Plus Lenvatinib and Tislelizumab or Transarterial Chemoembolization Combined with Lenvatinib Plus Tislelizumab in the Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Frontiers in Oncology*, **15**, Article 1665348. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1665348>
- [33] Zhang, C., Xu, Y., Cai, L., Zhou, S., Feng, J., Fu, S., *et al.* (2025) Efficacy of Combined TAE, HAIC, Targeted, and Immunotherapy in Unresectable HCC: A Multicenter Propensity Score Matching Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 21184. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-08170-4>
- [34] 中国抗癌协会肝癌专业委员会转化治疗协作组. 原发性肝癌转化及围手术期治疗中国专家共识(2024 版) [J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(4): 492-513.
- [35] Kosaka, Y., Kimura, T., Kawaoka, T., Ogawa, Y., Amioka, K., Naruto, K., *et al.* (2021) Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Radiation Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma with Tumor Thrombosis of the Main Trunk or Bilobar of the Portal Vein. *Liver Cancer*, **10**, 151-160. <https://doi.org/10.1159/000513706>
- [36] Byun, H.K., Kim, H.J., Im, Y.R., Kim, D.Y., Han, K. and Seong, J. (2019) Dose Escalation by Intensity Modulated Radiotherapy in Liver-Directed Concurrent Chemoradiotherapy for Locally Advanced BCLC Stage C Hepatocellular Carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, **133**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.025>