· 临床研究 ·

靶向联合免疫新辅助方案在老年晚期肝细胞癌中的治疗效果及外周嗜酸性粒细胞与血管内皮生长因子水平预后价值评估

陈鹏*,鲁光锐

(宜昌市中心人民医院肝胆胰脾外科,湖北 宜昌 444100)

【摘 要】 **目的** 研究靶向联合免疫新辅助方案在治疗老年晚期肝细胞癌(HCC)中的临床价值,并分析治疗过程中监测嗜酸性粒细胞(EOS)与血管内皮生长因子(VEGF)水平的价值。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2023 年 1 月宜昌市中心人民医院收治的 160 例老年晚期 HCC 患者的临床资料。根据治疗方案将其分为 A 组(单纯靶向治疗,$n=51$)、B 组(单纯免疫治疗,$n=43$)、C 组(靶向联合免疫治疗,$n=66$),采用改良实体肿瘤疗效评价标准(mRECIST)评估三组治疗效果;统计三组治疗不良反应;随访至 2024 年 12 月,统计三组总生存时间(OS)及疾病无进展生存期(PFS),并分别于治疗前及 3 个用药周期后,检测患者外周血 EOS 与血清 VEGF 水平;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析治疗前后外周血 EOS 及血清 VEGF 水平差值在预测患者病灶控制率(DCR)中的价值。采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用单方差检验、χ^2 检验及 Fisher 确切概率检验。**结果** C 组客观反应率(ORR)及病灶控制率(DCR)高于 A、B 两组,差异有统计学意义($P<0.05$);A、B 两组的 ORR 及 DCR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。三组≥Ⅲ级不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。A 组 OS 为 10.46 个月(95%*CI* 0.340~9.794),B 组为 10.88 个月(95%*CI* 0.389~10.115),C 组为 14.18 个月(95%*CI* 0.323~13.543),其中 A、B 两组 OS 比较,差异无统计学意义(Log-rank $\chi^2=10.446$, $P=0.504$),C 组 OS 长于 A、B 两组(Log-rank $\chi^2=31.030$, $P<0.001$)。A 组 PFS 为 5.06 个月(95%*CI* 0.367~4.432),B 组 PFS 为 5.19 个月(95%*CI* 0.361~4.486),C 组 PFS 为 6.36 个月(95%*CI* 00.294~5.784),三组 PFS 比较,差异无统计学意义(Log-rank $\chi^2=3.987$, $P=0.136$)。三组治疗前外周血 EOS 及血清 VEGF 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),经 3 个用药周期后,三组外周血 EOS 水平均较治疗前上升($P<0.05$),血清 VEGF 水平均较治疗前下降($P<0.05$),且 C 组经治疗后 EOS 水平高于 A、B 组,VEGF 水平低于 A、B 组,治疗前后 EOS 差值及 VEGF 差值均高于 A、B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。最佳治疗前后 EOS 差值(最佳截断值=1.24,AUC=0.845,95%*CI* 0.778~0.911,灵敏度 0.780,特异度 0.845,$P<0.001$)以及 VEGF 差值(最佳截断值=49.26,AUC=0.786,95%*CI* 0.713~0.859,灵敏度 0.700,特异度 0.755,$P<0.001$)在预测患者治疗后是否能达到 DCR 中均具有一定价值,而两者联合的预测价值最高(AUC=0.894,95%*CI* 0.842~0.947,灵敏度 0.920,特异度 0.818,$P<0.001$)。**结论** 靶向联合免疫治疗能有效提高老年 HCC 患者治疗效果,延长患者生存时间,且不增加不良反应,患者治疗前及 3 个用药周期后的外周血 EOS 及血清 VEGF 的差值在预测其是否能达到 DCR 中具有一定价值,可作为老年晚期 HCC 患者治疗反应性的预测指标。

【关键词】 老年人;晚期细胞肝癌;靶向治疗;免疫治疗;嗜酸性粒细胞;血管内皮生长因子

【中图分类号】 R735.7; R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.07.103

Therapeutic effect of targeted therapy combined with immune neoadjuvant regimen on elderly advanced hepatocellular carcinoma and monitoring significance of peripheral eosinophil and vascular endothelial growth factor levels

Chen Peng*, Lu Guangrui

(Department of Hepatobiliary Pancreatic Spleen Surgery, Yichang Central People's Hospital, Yichang 444100, Hubei Province, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the clinical value of targeted therapy combined with immune neoadjuvant regimen in the treatment of elderly patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and to analyze the value of monitoring eosinophil (EOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels during treatment. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 160 elderly patients with advanced HCC admitted to Yichang Central People's Hospital from January 2020 to January 2023. According to the treatment regimens, the patients were divided into group A (targeted therapy alone, $n=51$), group B (immunotherapy alone, $n=43$), and group C (targeted therapy combined with immunotherapy, $n=66$). The modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST) was used to

收稿日期: 2025-07-04; **接受日期**: 2025-08-25

基金项目: 湖北省自然科学基金创新发展联合基金(2022AFD188)

通信作者: 陈鹏, E-mail: chenpeng5986@163.com

evaluate the therapeutic efficacy. The treatment-related adverse events were recorded. The patients were followed until December 2024. The overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were recorded. The levels of peripheral blood EOS and serum VEGF were measured before treatment and after 3 medication cycles. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the value of differences of peripheral blood EOS and serum VEGF levels before and after treatment in predicting the disease control rate (DCR). SPSS 26.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using One-way ANOVA, χ^2 test or Fisher's exact probability test depending on data type. **Results** The objective response rate (ORR) and DCR in group C were significantly higher than those in groups A and B ($P<0.05$), but there were no statistical differences in ORR and DCR between group A and group B ($P>0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of ≥ Ⅲ adverse events among the three groups ($P>0.05$). The OS was 10.46 months (95%*CI* 0.340-9.794) in group A, 10.88 months (95%*CI* 0.389-10.115) in group B, and 14.18 months (95%*CI* 0.323-13.543) in group C, without statistical significance between groups A and B (Log-rank $\chi^2=10.446$, $P=0.504$) and with longer OS in group C than those in groups A and B (Log-rank $\chi^2=31.030$, $P<0.001$). PFS was 5.06 months (95%*CI* 0.367-4.432) in group A, 5.19 months (95%*CI* 0.361-4.486) in group B, and 6.36 months (95%*CI* 0.294-5.784) in group C, without statistically differences among the three groups (Log-rank $\chi^2=3.987$, $P=0.136$). No statistical differences were found in peripheral blood EOS and serum VEGF levels among the three groups before treatment ($P>0.05$). After 3 medication cycles, the peripheral blood EOS levels in all groups were enhanced as compared with those before treatment ($P<0.05$), while serum VEGF levels decreased as compared with those before treatment ($P<0.05$). Moreover, after treatment, group C had higher EOS level and lower VEGF level than groups A and B; Group C had greater difference in EOS and VEGF levels before and after treatment than groups A and B; the differences were statistically significant ($P<0.05$). EOS difference (best cut-off value=1.24, AUC=0.845, 95%*CI* 0.778-0.911, sensitivity 0.780, specificity 0.845, $P<0.001$) and VEGF difference (best cut-off value=49.26, AUC=0.786, 95%*CI* 0.713-0.859, sensitivity 0.700, specificity 0.755, $P<0.001$) before and after treatment had certain value in predicting whether patients would achieve DCR after treatment. The combination of the two had the highest predictive value (AUC=0.894, 95%*CI* 0.842-0.947, sensitivity 0.920, specificity 0.818, $P<0.001$). **Conclusion** Targeted therapy combined with immunotherapy can effectively enhance therapeutic efficacy and prolong the survival time in elderly patients with advanced HCC without increasing adverse events. The differences in peripheral blood EOS and serum VEGF levels before treatment and after 3 medication cycles have certain value in predicting whether patients will achieve DCR, and can be used as predictors of treatment response in elderly patients with advanced HCC.

【Key words】 aged; advanced hepatocellular carcinoma; targeted therapy; immunotherapy; eosinophil; vascular endothelial growth factor

This work was supported by Joint Innovation and Development Project of Hubei Natural Science Foundation (2022AFD188).

Corresponding author: Chen Peng, E-mail: chenpeng5986@163.com

我国是肝癌的高发地区,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的90%,是最常见的肝癌类型,大部分肝癌患者早期缺乏特异度表现,其首次确诊时病情往往已发展至中晚期,失去手术根治机会[1]。靶向药物索拉非尼的问世开创了晚期肝癌治疗新篇章,靶向药物可有效阻断肿瘤生长的信号通路,发挥抗肿瘤作用。免疫检查点抑制剂则可作用于机体免疫系统,充分调动机体内杀伤T细胞增强机体免疫应答,发挥抗癌作用。但有研究显示,无论是靶向治疗还是免疫治疗,其单一的治疗效果均有限[2]。当前,靶向联合免疫治疗在晚期HCC中的应用价值是研究热点。但并不是所有患者均能从治疗中获益,而有效预测晚期HCC患者治疗疗效,能为临床制定个性化治疗方案,及时调整或更换治疗方案提供参考。外周血嗜酸性粒细胞(eosinophil, EOS)是一种多功能白细胞,能通过直接及间接作用杀伤肿瘤细胞,发挥抗癌功效,此外,其还可通过塑造肿瘤组织免疫微环境,影响患者治疗效果[3]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种介导血管生成的重要活性因子,参与肿瘤生长、侵袭及转移等生理进程[4]。本研究对比单独应用靶向药物及免疫药物,以及靶向联合免疫治疗方案在老年晚期HCC中的具体作用价值,并检测患者治疗过程中外周血EOS与血清VEGF变化特点,旨在为分析老年晚期HCC的治疗方案及治疗效果预测提供参考,现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2020年1月至2023年1月宜昌市中心人民医院收治的160例老年晚期HCC患者的临床资料。根据治疗方案不同,将纳入患者分为A组(单纯靶向治疗,$n=51$)、B组(单纯免疫治疗,$n=43$)及C组(靶向联合免疫治疗,$n=66$)。本研究获得宜昌市中心人民医院伦理委员会批准(伦理批号:202301-YC-034),患者及家属知情且同意参与研究。研究符合《赫尔辛基宣言》。

纳入标准:年龄≥65岁;符合原发性肝癌诊疗规范中相关标准[5],经穿刺活检组织病理诊断为HCC;可获得明确分期的不可切除/晚期HCC;Child-Pugh A~B级;至少完成3个用药周期治疗;完整的EOS及VEGF检测数据及随访数据。排除标准:肝内胆管细胞癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)、HCC-ICC等其他类型肝癌;合并其他恶性肿瘤;合并器官功能障碍;凝血功能障碍;不耐受靶向治疗或免疫治疗。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 治疗方案的选择由医师与患者及其家属根据实际情况共同决定,医师主要参照中国临床肿瘤学会指南(https://www.csco.org.)及IMbrave150[6]、ORIENT-32[7]、LEAP-002[8]等三期临床试验信息,拟定治疗方案,同时考虑患者经济情况、个人意愿、医保覆盖范围等因素。(1)A 组患者仅接受单纯靶向治疗,其中服用索拉菲尼者共 33 例,服用仑伐替尼者共 18 例。索拉非尼用药方案:索拉非尼,400 mg/次,2 次/d;仑伐替尼用药方案:体质量≤60 kg 者口服剂量为 8 mg,体质量>60 kg 者口服剂量为 12 mg,1 次/d。(2)B 组患者仅接受单纯免疫治疗,其中应用卡瑞利珠单抗者共 26 例,信迪利单抗者共 11 例,特瑞普利单抗者共 6 例。卡瑞利珠单抗及特瑞普利单抗均按照 3 mg/kg 剂量静脉给药,每 2 周给药 1 次;信迪利单抗按照 200 mg 剂量给药,每 3 周给药一次。每次静脉给药均在 30~60 min 内完成。(3)C 组患者均接受靶向联合免疫治疗,其中卡瑞利珠单抗+索拉菲尼者共39 例,信迪利单抗+仑伐替尼共 27 例,均按照单独给药时的剂量及频次给药。(4)所有治疗均以 21 d 为一个用药周期,研究治疗将一直持续直至疾病进展或患者不能耐受药物毒性反应或患者自主要求退出。

1.2.2 EOS 及 VEGF 检测 分别于治疗前及治疗 3 个月用药周期后,采集患者外周静脉血,检测外周血 EOS 水平及血清 VEGF 水平,其中 EOS 经自动生化分析仪检测,VEGF 试剂盒购自威海威高生物科技有限公司,由同一位工作经验丰富的检验科医师严格按照试剂盒相关说明进行检测,以减小检测误差。

1.2.3 观察指标及随访 (1)采用改良实体肿瘤疗效评价标准(modified response evaluation criteria in solid tumors, mRECIST)评估疗效[5],由两位影像科医师,在不知道患者分组情况下,采用双盲法以患者治疗前后核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查结果为依据,评估患者疗效,分为完全缓解(complete response, CR;靶病灶强化区域完全性消失)、部分缓解(partial response, PR;靶病灶强化区域长径减少≥30%)、疾病稳定(stable disease, SD;靶病灶强化区域介于 PR 与 PD 之间)及疾病进展(progressive disease, PD;靶病灶强化区域长径增大≥20%),其中疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+SD,客观反应率(objective response rate, ORR)=CR+PR。(2)参照不良事件评估标准[5]评估治疗不良反应,由同一位临床工作时间≥5 年的护士在不知道患者分组情况下统一评估,分为Ⅰ~Ⅴ级,Ⅰ级表示无症状或轻微症状,一般无需治疗;Ⅱ级为需要较小、局部或非侵入性治疗;Ⅲ级为严重或具有重要医学意义但不会立即危及生命,导致住院或延长住院时间、致残及自理性日常生活活动受限;Ⅳ级为危及生命,需要紧急治疗;Ⅴ级为与不良反应相关的死亡。(3)随访至 2024 年 12 月,绘制生存曲线,统计患者疾病总生存期(overall survival, OS)与无进展生存期(progression-free survival, PFS),其中 OS 从治疗开始至患者死亡或最后一次随访时间,PFS 为治疗开始至患者疾病进展或最后一次随访时间。

1.2.4 质量控制 (1)研究人员查阅国内外文献,明确研究内容;(2)保障测评人员已进行规范化培训,以保障评估标准一致性;(3)严格按照纳入及排除标准筛查研究对象;(4)数据录入采用双人核查方式,认真核对,避免错误;(5)系统学习统计分析方法,确保全面正确地分析研究数据。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件处理数据。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间均数比较采用单方差检验;计数资料用例数(百分率)表示,采用χ^2检验,对于存在 1<理论频数<5 的四格表计数资料进行连续矫正χ^2检验,理论频数<1 的四格表计数资料行 Fisher 确切概率检验。绘制 Kaplan-Meier 曲线分析患者生存情况,Log-rank 检验分析其差异性,绘制受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析治疗前后 EOS 水平及血清 VEGF 差值在预测患者治疗疗效中的价值。采用二元 logistic 回归分析得出联合预测因子,通过转化,计算变量及联合预测因子,再纳入 ROC 曲线分析,若 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)超过 0.70~0.75,即可认为预测价值加高。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者基线资料

三组患者性别、年龄、基础性疾病、肝癌病情等资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05;表 1)。

2.2 三组患者治疗效果

C 组 ORR 及 DCR 高于 A、B 两组,差异有统计学意义(P<0.05);A、B 两组的 ORR 及 DCR 比较,差异无统计学意义(P>0.05;表 2)。

2.3 三组患者≥Ⅲ级的治疗不良反应

A 组最常见的不良反应包括肝功能异常(86.27%,44/51)、高血压(78.43%,40/51)及乏力(82.35%,42/51),B 组最常见的不良反应包括反应性毛细血管增生症(95.35%,41/43)、恶心(81.40%,35/43)、肝功能异常(72.09%,31/43),C 组最常见的不良反应包括反应性毛细血管增生症(41/43,95.35%)、肝功能异常(84.85%,56/66)。但三组患者≥Ⅲ级不良反应发生情况比较,差异均无统计学意义(P>0.05;表 3)。

表1 三组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data among three groups

Item	Group A(n=51)	Group B(n=43)	Group C(n=66)	χ^2/F	P value
Gender[n(%)]				0.935	0.626
Male	43(84.31)	35(81.40)	51(77.27)		
Female	8(15.69)	8(18.60)	15(22.73)		
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	66.89±5.16	68.01±6.03	67.29±5.83	0.532	0.589
Diabetes mellitus[n(%)]	7(13.73)	7(16.28)	9(13.64)	0.173	0.917
Hypertension[n(%)]	10(19.61)	9(20.93)	15(22.73)	0.171	0.918
Coronary heart disease[n(%)]	4(7.84)	3(6.78)	5(7.58)	0.026	0.987
Kidney disease[n(%)]	1(1.96)	1(2.33)	1(1.52)	0.096	0.953
Lung diseases[n(%)]	4(7.84)	5(11.63)	6(9.09)	0.404	0.817
ECOG score[n(%)]				0.773	0.680
0 points	18(35.29)	19(44.19)	26(39.39)		
1-2 points	33(64.71)	24(55.81)	40(60.61)		
AFP[n(%)]				0.707	0.702
<400 pg/ml	24(47.06)	23(53.49)	30(45.45)		
≥400 pg/ml	27(52.94)	20(46.51)	36(54.55)		
Hepatitis background[n(%)]				1.121	0.891
Hepatitis B	43(84.32)	39(90.70)	57(86.36)		
Hepatitis C	5(9.80)	2(4.65)	6(9.09)		
No	3(5.88)	2(4.65)	3(4.55)		
History of alcohol drinking[n(%)]	29(56.86)	27(62.79)	39(56.09)	0.344	0.842
Child-Pugh grading[n(%)]				0.339	0.844
A	35(68.63)	31(72.09)	48(72.73)		
B	16(31.37)	12(27.91)	18(27.27)		
Portal vein tumor thrombus[n(%)]	26(50.98)	19(44.19)	32(48.48)	0.437	0.804
Extrahepatic metastasis[n(%)]	30(58.82)	27(62.79)	40(60.61)	0.154	0.928
CNLC staging[n(%)]				1.904	0.386
Ⅱ	8(15.69)	5(11.63)	5(7.58)		
Ⅲ-Ⅳ	43(84.31)	38(88.37)	61(92.42)		
TNM[n(%)]				2.312	0.679
Ⅱ-Ⅲ	13(25.49)	9(20.93)	13(19.70)		
ⅣA	6(11.76)	5(11.63)	13(19.70)		
ⅣB	32(62.75)	29(67.44)	40(60.60)		
BCLC staging[n(%)]				0.299	0.861
B	3(5.88)	3(6.98)	3(4.55)		
C	48(94.12)	40(93.02)	63(95.45)		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; AFP: alpha-fetoprotein; CNLC: China Liver Cancer; TNM: tumor node metastasis; BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer.

表2 三组患者实体肿瘤治疗效果比较

Table 2 Comparison of solid tumor efficacy among three groups [n(%)]

Group	n	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
A	51	0(0.00)	11(21.57)	18(35.29)	22(43.14)	11(21.57)*	29(56.86)*
B	43	0(0.00)	11(25.58)	14(32.56)	18(41.86)	11(25.58)*	25(58.14)*
C	66	1(1.52)	42(63.64)	13(19.70)	10(15.15)	43(65.15)	56(84.85)
χ^2						28.172	13.569
P value						<0.001	0.001

CR: complete re sponse; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; ORR: objective response rate; DCR: disease control rate. Compared with group C, *P<0.05.

表3 三组患者≥Ⅲ级治疗不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison of ≥ grade Ⅲ adverse treatment reactions among three groups [n(%)]

Group	n	Reactive capillary hyperplasia	Hypothyroidism	Fatigue	Abnormal liver function	Nausea and vomiting	Hand-foot reaction	Skin rash	Hypertension
A	51	0(0.00)	1(1.96)	2(3.92)	2(3.92)	1(1.96)	2(3.92)	2(3.92)	2(3.92)
B	43	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	1(2.33)	0(0.00)	1(2.33)	1(2.33)
C	66	3(4.55)	1(1.52)	2(3.03)	2(3.03)	1(1.52)	1(1.52)	1(1.52)	1(1.52)
χ^2		2.416	0.096	0.200	0.196	0.096	2.029	0.691	0.691
P value		0.299*	0.953#	0.905*	0.907*	0.953#	0.363#	0.708*	0.708*

*Continuous correction *Chi*-square test, #Fisher's exact probability test.

2.4 三组患者 OS 发生情况

随访过程中，A 组失访患者 7 例，B 组失访患者 8 例，C 组失访患者 10 例。A 组 OS 为 10.46 个月（95% *CI* 0.340～9.794），B 组为 10.88 个月（95% *CI* 0.389～10.115），C 组为 14.18 个月（95%*CI* 0.323～13.543）。其中 A、B 两组 OS 比较，差异无统计学意义（Log-rank χ^2 = 10.446，P = 0.504），C 组 OS 长于 A、B 两组（Log-rank χ^2 = 31.030，P<0.001；图 1）。

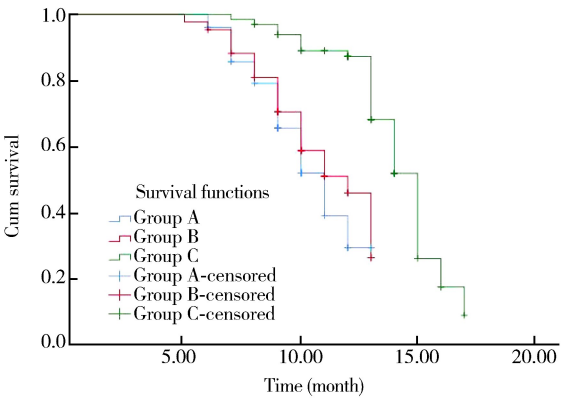


图 1 三组患者 OS 发生情况比较

Figure 1 Comparison of OS occurrence among three groups

OS：overall survival.

2.5 三组患者 PFS 发生情况

A 组 PFS 为 5.06 个月（95%*CI* 0.367～4.432），B 组 PFS 为 5.19 个月（95%*CI* 0.361～4.486），C 组 PFS 为 6.36 个月（95% *CI* 00.294～5.784）。三组患者PFS 比较，差异无统计学意义（Log-rank χ^2 = 3.987，P=0.136；图 2）。

2.5 三组患者治疗期间 EOS 及血清 VEGF 水平

三组患者治疗前外周血 EOS 及血清 VEGF 水平比较，差异均无统计学意义（P>0.05）；经 3 个用药周期后，三组患者外周血 EOS 水平均较治疗前上升（P<0.05），血清 VEGF 水平均较治疗前下降（P<0.05），且 C 组经治疗后 EOS 水平高于 A、B 组，VEGF 水平低于 A、B 组，治疗前后 EOS 差值及 VEGF 差值均高于 A、B 组，差异均有统计学意义（P<0.05；表 4）。

2.6 治疗前后 EOS 及 VEGF 差值在预测患者治疗疗效中的价值

以患者治疗后是否达到 DCR 为结局变量，绘制 ROC 曲线提示，治疗前后 EOS 差值以及 VEGF 差值在预测患者治疗后达到 DCR 均具有一定价值，而两者联合应用的预测价值最高（图 3，表 5）。

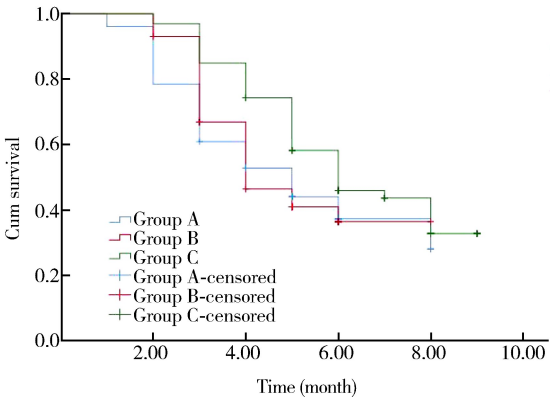


图 2 三组患者 PFS 发生情况比较

Figure 2 Comparison of PFS occurrence among three groups

PFS：progression-free survival.

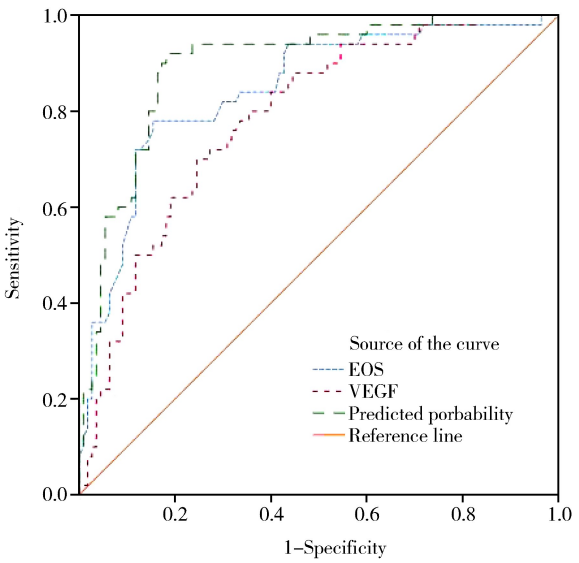


图 3 治疗前后 EOS 及 VEGF 差值在预测患者治疗疗效中的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curves of differences of EOS and VEGF before and after treatment in predicting the treatment efficacy of patients

EOS：eosinophil；VEGF：vascular endothelial growth factor；ROC：receiver operating characteristic.

表 4 三组患者治疗期间 EOS 及血清 VEGF 水平比较

Table 4 Comparison of EOS and serum VEGF among three groups during treatment （$\bar{x}\pm s$）

Group	n	EOS(%)			VEGF(ng/L)		
		Before treatment	After 3 medication cycles	Absolute difference	Before treatment	After 3 medication cycles	Absolute difference
A	51	0.21±0.05	1.66±0.15*#	1.45±0.26*	263.05±45.38	213.09±44.58*#	49.96±11.05*
B	43	0.22±0.06	1.69±0.16*#	1.47±0.21*	265.43±40.66	211.37±48.76*#	54.06±9.87*
C	66	0.23±0.07	2.58±0.29#	2.35±0.35	259.87±41.78	187.66±40.51*	72.21±12.05
F		0.146	330.980	180.608	0.249	5.385	61.565
P value		0.236	<0.001	<0.001	0.780	<0.001	<0.001

EOS：eosinophil；VEGF：vascular endothelial growth factor. Compared with group C，* P<0.05；compared with before treatment，# P<0.05.

表5 治疗前后EOS及VEGF差值在预测患者治疗疗效中的价值

Table 5 Value of differences of EOS and VEGF before and after treatment on predicting the treatment efficacy of patients

Indicator	Cut-off value	AUC	95%*CI*	Sensitivity	Specificity	*P* value
EOS difference	1.24	0.845	0.778-0.911	0.780	0.845	<0.001
VEGF difference	49.26	0.786	0.713-0.859	0.700	0.755	<0.001
Combination	-	0.894	0.842-0.947	0.920	0.818	<0.001

EOS: eosinophil; VEGF: vascular endothelial growth factor; ACU: area under the curce. -: no datum.

3 讨 论

肝脏的血供十分丰富,大量新生血管是肝癌细胞的增殖及转移所需能量的重要来源[9,10]。本研究仅接受单纯靶向治疗的A组HCC患者中实现ORR及DCR疗效者分别占比21.57%及56.86%,与既往报道结果相似[11]。同时,肝脏也是人体内最大的免疫器官,其可自行分泌免疫相关物质,也因此形成了特有的免疫耐受微环境[12]。有研究显示,相比于其他类型的恶性肿瘤来讲,肝癌的免疫抑制作用更强烈[13]。免疫治疗可改善肝脏免疫耐受现状,激发机体对肿瘤的免疫反应,发挥抗肿瘤作用,本研究中仅单独应用免疫抑制药物的B组患者ORR及DCR分别为25.58%、58.14%,其疗效与A组相似。

而联合靶向药物与免疫抑制剂的C组患者ORR及DCR分别为65.15%及84.85%,明显高于A、B组水平。分析其原因,可能与两种治疗相结合能发挥协同作用相关:缺氧是肿瘤逃逸免疫监视的重要原因,而靶向药物在抑制新生血管生成的同时能有效改善因血管异常生成所导致的局部缺氧状态,进而促进免疫细胞浸润,加强免疫抑治疗效果[14]。此外,VEGF不仅具有促血管生成作用,还能抑制T细胞复制,降低其细胞毒性作用,诱导肿瘤内$CD8^+$T细胞表达PD-1。而抗血管生成剂能逆转VEGF的免疫抑制作用,增强免疫治疗效果[15]。在药物不良反应方面,三组≥Ⅲ级不良反应发生率差异无明显差异,且均在可耐受范围内,提示联合治疗不增加用药不良反应。本研究中各组患者治疗不良反应发生率较其他研究低[16],这可能与研究对象选择及本研究样本量较小等偏倚相关。随访发现,联合治疗并不能延长老年晚期HCC患者PFS,但其可延长患者OS。提示靶向联合免疫治疗能有效提高晚期HCC治疗疗效,这与既往研究结论相似[17]。

尽管靶向联合免疫治疗可提高老年晚期HCC患者治疗效果,但并不是所有患者均能从治疗中受益,而通过简单易检测的指标预测患者最终治疗效果,在制定个性化治疗方案,及时更换治疗方案,提高患者治疗效果中具有重要意义。本研究以临床常见指标EOS及VEGF作为研究指标。结果显示,经3个治疗周期干预后,三组外周血EOS水平均较治疗前上升,血清VEGF水平均较治疗前下降,且C组经治疗后EOS水平高于A、B组,VEGF水平低于A、B组,且治疗前后EOS及VEGF差值均高于A、B组,提示C组经治疗后EOS水平上升幅度及VEGF水平下降幅度均最高,分析其可能原因如下。激活的EOS作为免疫功能调节细胞与效应细胞,可改善肿瘤特异度$CD8^+$T细胞浸润,增强免疫治疗效果,同时T细胞与EOS的共转移能显著改变肿瘤微环境,导致肿瘤血管系统正常化,抑制肿瘤生长,增强T细胞活性,进而促进更多T细胞浸润与肿瘤根除[18]。VEGF是一种具有高度生物活性的促血管生长因子,能促进内皮细胞增殖与迁移,参与新血管形成,并可增加血管通透性;此外,VEGF能通过自分泌途径与肿瘤细胞表达的VEGFR结合,促使肿瘤细胞活化、增殖与浸润[19,20]。且有研究表示,VEGF还能与转化因子-β信号之间相互作用,抑制抗肿瘤免疫反应,促进癌变进展[21]。而联合治疗能发挥协调作用,进一步降低患者外周血EOS及VEGF水平。ROC曲线结果提示,治疗前后EOS差值(AUC=0.845)以及VEGF差值(AUC=0.786)在预测患者是否能达到DCR中均具有一定价值,而两者联合的预测价值最高(AUC=0.894),两者在反映老年晚期HCC患者治疗反应性中均具有一定价值,可作为预测患者经靶向及免疫治疗后是否能达到DCR的生物学指标,指导临床制定治疗方案。

综上,靶向联合免疫治疗能有效提高老年HCC患者治疗效果,延长患者生存时间,且不增加不良反应,患者治疗前及3个用药周期后的外周血EOS及血清VEGF的差值在预测其是否能达到DCR中具有一定价值,可作为老年晚期HCC患者治疗反应性的预测指标。但本研究属于单中心研究,且样本量较小,代表性不高,所得结论具有一定局限性,后续将针对以上不足开展进一步研究。

【参考文献】

[1] Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, *et al*. Management of hepatocellular carcinoma: a review[J]. JAMA Surg, 2023, 158(4): 410-420. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.7989.

[2] Gulwani D, Upadhyay P, Goel R, *et al*. Nanomedicine mediated thyroid cancer diagnosis and treatment: an approach from genera-

lized to personalized medicine[J]. Discov Oncol, 2024, 15(1): 789. DOI: 10.1007/s12672-024-01677-8.

[3] Bhattacharyya S, Oon C, Diaz L, *et al*. Autotaxin-lysolipid signaling suppresses a CCL11-eosinophil axis to promote pancreatic cancer progression[J]. Nat Cancer, 2024 , 5(2): 283-298. DOI: 10.1038/s43018-023-00703-y.

[4] Oura K, Morishita A, Tadokoro T, *et al*. Immune microenvironment and the effect of vascular endothelial growth factor inhibition in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(24): 13590. DOI: 10.3390/ijms252413590.

[5] 刘才峰, 刘阳, 张克诚, 等.《原发性肝癌诊疗指南(2024 年版)》要点解读[J]. 肝胆胰外科杂志, 2025, 37(3): 145-153. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2025.03.001.

[6] Finn RS, Qin S, Ikeda M, *et al*. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.

[7] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00252-7.

[8] Llovet JM, Kudo M, Merle P, *et al*. Lenvatinib plus pembrolizumab *versus* lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2023, 24(12): 1399-1410. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00469-2.

[9] 李佳, 胡海燕, 胡巧丽, 等.老年肝细胞癌患者根治切除术后复发的影响因素及预测模型构建[J].中华老年多器官疾病杂志, 2025, 24(10): 774-778. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.10.163.

[10] Motzer RJ, Porta C, Eto M, *et al*. Lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase Ⅲ study[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(11): 1222-1228. DOI: 10.1200/JCO.23.01569.

[11] Rizzo A, Brunetti O, Brandi G. Hepatocellular carcinoma immunotherapy: predictors of response, issues, and challenges[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(20): 11091. DOI: 10.3390/ijms252011091.

[12] Tabrizian P, Zeitlhoefler M, Hassan AT, *et al*. Immunotherapy for transplantation of hepatocellular carcinoma: the next frontier in adjunctive therapy[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2024, 29(2): 144-154. DOI: 10.1097/MOT.0000000000001133.

[13] He M, Liu Y, Chen S, *et al*. Serum amyloid A promotes glycolysis of neutrophils during PD-1 blockade resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1754. DOI: 10.1038/s41467-024-46118-w.

[14] Alden SL, Lim M, Kao C, *et al*. Salvage ipilimumab plus nivolumab after anti-PD-1/PD-L1 therapy in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res Commun, 2023, 3(7): 1312-1317. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0072.

[15] Ju F, Wang D, Huang L, *et al*. Progress of PD-1/PD-L1 signaling in immune response to liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1227756. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1227756.

[16] Li J, Liao C, Liu Z, *et al*. PD-1/PD-L1 inhibitors plus antiangiogenic drugs *versus* sorafenib as the first line treatment for advanced hepatocellular carcinoma: a phase 3 RCTs based meta-analysis[J]. Technol Cancer Res Treat, 2024, 23: 15330338241305700. DOI: 10.1177/15330338241305700.

[17] El-Khoueiry AB, Trojan J, Meyer T, *et al*. Nivolumab in sorafenib-naive and sorafenib-experienced patients with advanced hepatocellular carcinoma: 5-year follow-up from CheckMate 040[J]. Ann Oncol, 2024, 35(4): 381-391. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.12.008.

[18] Valent P, Klion AD, Roufosse F, *et al*. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes[J]. Allergy, 2023 , 78(1): 47-59. DOI: 10.1111/all.15544.

[19] Alharthi NS, Al-Zahrani MH, *et al*. Exploring the lncRNA-VEGF axis: implications for cancer detection and therapy[J]. Pathol Res Pract, 2024, 253: 154998. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154998.

[20] 张飞, 吕磊, 阮一. 预防性补充白蛋白在原发性肝癌患者肝部分切除术的应用[J]. 江苏医药, 2025, 51(5): 527-529. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2025.05.023.

[21] Masuda C, Onishi S, Yorozu K, *et al*. PD-L1 and VEGF dual blockade enhances anti-tumor effect on brain metastasis in hematogenous metastasis model[J]. Clin Exp Metastasis, 2024, 41(6): 909-924. DOI: 10.1007/s10585-024-10309-y.

(编辑: 温玲玲)