

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.20.018

安罗替尼联合射频消融治疗原发性肝癌的效果及对血清 IFN- γ 、bFGF 水平的影响^{*}

石亚楠¹, 郭艳宇¹, 贾东丽², 张兴隆^{1△}

河北省邯郸市第一医院:1. 肿瘤二科;2. 药学部,河北邯郸 056000

摘 要:目的 探讨安罗替尼联合射频消融(RFA)治疗原发性肝癌(PLC)的疗效及对血清干扰素- γ (IFN- γ)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平的影响。**方法** 选取 2020 年 11 月至 2022 年 12 月在该院进行治疗的 PLC 患者 112 例作为研究对象,依据随机数字表法将其分为 RFA 组和联用组,每组 56 例。RFA 组采用经皮穿刺 RFA 进行治疗,联用组在 RFA 组的基础上加用安罗替尼。比较 2 组临床疗效、无进展生存期(PFS)及不良反应发生情况,检测并比较 2 组治疗前后 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)和血清 IFN- γ 、bFGF 水平。绘制 K-M 生存曲线进行生存质量分析。**结果** 联用组疾病控制率为 92.86%,明显高于 RFA 组的 78.57%($P<0.05$)。治疗后,联用组 CD3⁺、CD4⁺、IFN- γ 水平明显高于 RFA 组,CD8⁺、bFGF 水平明显低于 RFA 组($P<0.05$),差异均有统计学意义($P<0.05$)。联用组 PFS 为(10.83 $\pm$ 1.11)个月,明显高于 RFA 组的(9.74 $\pm$ 1.03)个月,差异有统计学意义($t=5.387, P<0.001$)。K-M 生存曲线分析结果显示,联用组 1 年生存曲线明显高于 RFA 组(Log Rank $\chi^2=5.557, P=0.018$)。RFA 组与联用组不良反应总发生率(44.64% vs. 51.79%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 安罗替尼联合 RFA 治疗 PLC 患者有较好的临床效果,可有效减轻机体肿瘤负荷,增强患者免疫功能,抑制肿瘤血管生成,安全性较高。

关键词:安罗替尼; 射频消融; 原发性肝癌; 血清干扰素- γ ; 碱性成纤维细胞生长因子; 疗效

中图法分类号:R735.7;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)20-2840-05

Efficacy of anlotinib combined with radiofrequency ablation in the treatment of primary liver cancer and its effect on serum IFN- γ and bFGF levels^{*}

SHI Yanan¹, GUO Yanyu¹, JIA Dongli², ZHANG Xinglong^{1△}

1. The Second Department of Oncology; 2. Department of Pharmacy, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of anlotinib combined with radiofrequency ablation (RFA) in the treatment of primary liver cancer(PLC) and its effect on serum interferon- γ (IFN- γ) and basic fibroblast growth factor (bFGF) levels. **Methods** A total of 112 PLC patients treated in the hospital from November 2020 to December 2022 were selected and randomly divided into RFA group and combination group, 56 cases in each group. The RFA group was treated with percutaneous RFA, and the combination group was treated with anlotinib on the basis of RFA group. The clinical efficacy, progression free survival (PFS) and adverse reactions of the two groups were compared, and T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) and serum IFN- γ , bFGF levels were detected and compared before and after treatment. **Results** The disease control rate of the combination group was 92.86%, which was significantly higher than 78.57% of the RFA group ($P<0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺ and IFN- γ levels in the combination group were higher than those in the RFA group, CD8⁺ and bFGF levels in the combination group were lower than those in the RFA group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). PSF of the combination group was (10.83 $\pm$ 1.11) months, which was longer than (9.74 $\pm$ 1.03) months of the RFA group, with statistically significant difference ($t=5.387, P<0.001$). The K-M survival curve analysis revealed that the 1-year survival curve of the combination group was significantly higher than that of the RFA group (Log Rank $\chi^2=5.557, P=0.018$). The incidence of adverse reactions between RFA group and RFA group (44.64% vs. 51.79%)

^{*} 基金项目:河北省邯郸市科学技术研究与发展计划项目(22422083063ZC)。

作者简介:石亚楠,女,主治医师,主要从事恶性肿瘤综合治疗方向的研究。△ 通信作者,E-mail:pzgrlusy@163.com。

引用格式:石亚楠,郭艳宇,贾东丽,等.安罗替尼联合射频消融治疗原发性肝癌的效果及对血清 IFN- γ 、bFGF 水平的影响[J]. 检验医学与临床,2025,22(20):2840-2844.

had no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** Anrotinib combined with RFA has good clinical efficacy in the treatment of PLC patients, which can effectively reduce the tumor burden, enhance the immune function of patients and inhibit tumor angiogenesis, with high safety.

Key words: anlotinib; radiofrequency ablation; primary liver cancer; serum interferon- γ ; basic fibroblast growth factor; curative effect

原发性肝癌(PLC)是一个重大的全球健康问题,在所有癌症中发生率排名第六位,是全球癌症相关死亡的五大主要原因之一,手术切除是肝癌的最理想疗法^[1]。然而,大多数患者在确诊时已处于中晚期,手术切除较为困难。射频消融(RFA)作为一种局部治疗手段,已广泛用于 PLC 的治疗^[2-3]。RFA 是治疗实体瘤中使用时间最长的消融技术^[4],其原理是将射频电极刺入肿瘤组织,肿瘤组织中的离子相互摩擦碰撞,在 375~500 kHz 的高频交流电作用下产生热生物学效应^[5]。当组织被加热到 60 ℃ 以上时,可引起细胞凝血坏死。血管生成在肿瘤细胞增殖中具有重要作用,阻断细胞增殖通路已成为癌症临床治疗中成功利用的策略。而安罗替尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可抑制肿瘤血管生成^[6]。王亚梦等^[7]研究表明,盐酸安罗替尼对晚期 PLC 患者疗效确切,且安全性及耐受性良好,能显著改善患者预后。此外,血清干扰素- γ (IFN- γ)在肝癌的发生、发展和治疗中具有重要作用,其可以通过促进 T 淋巴细胞介导的肿瘤抑制,及下调碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达,从而抑制肿瘤血管生成和细胞增殖^[8]。因此,本

研究主要探讨了安罗替尼联合 RFA 治疗 PLC 的效果及对 IFN- γ 、bFGF 水平的影响,以期为 PLC 的治疗提供更多的临床方案。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 11 月至 2022 年 12 月收治的 112 例 PLC 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合 PLC 相关诊断标准^[9];(2)通过病理学或影像学检查确诊为中晚期 PLC 多病灶;(3)无肝外转移;(4)预计生存时间>4 个月;(5)既往无放疗、化疗史;(6)肿瘤数量 ≤ 3 个,且肿瘤最大直径 ≤ 3 cm。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)伴肾功能不全;(3)有凝血功能、免疫功能异常;(4)心功能差;(5)有严重呼吸道疾病;(6)合并精神障碍疾病、依从性差。依据随机数字表法将患者分为 RFA 组和联用组,每组 56 例。2 组性别、年龄、病程、肿瘤最大径、Child-pugh 分级比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。所有患者均知晓本研究的目,自愿参与,并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(审批号:2020-08190)。

表 1 2 组一般资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	病程(月)	肿瘤最大径(cm)	Child-pugh 分级	
		男	女				A	B
RFA 组	56	30(53.57)	26(46.43)	58.34 $\pm$ 6.21	4.18 $\pm$ 0.72	2.62 $\pm$ 0.29	35(62.50)	21(37.50)
联用组	56	27(48.21)	29(51.79)	57.75 $\pm$ 6.16	4.35 $\pm$ 0.65	2.63 $\pm$ 0.35	32(57.14)	24(42.86)
t/χ^2		0.322		0.505	-1.312	-0.165	0.334	
P		0.571		0.615	0.192	0.870	0.563	

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2 组均给予低脂优质蛋白饮食及保肝治疗。

1.2.1.2 RFA 组 经皮穿刺 RFA 在 CT 介入手术室进行。采用射频消融仪(安隼医疗科技有限公司,货号:AJ-500A)对病灶进行消融,具体方法为:(1)术前准备。禁食 4 h,全身麻醉,CT 扫描明确穿刺点位和路径;(2)手术操作。患者取仰卧位,消毒铺巾,CT 引导下穿刺,射频针刺入肿瘤中心;(3)RFA 参数设置。射频电极温度为 100~105 ℃,达到设定温度后持续 15~25 min;(4)消融方式。肿瘤最大径 ≤ 2.0 cm,行单点消融;肿瘤最大径>2.0 cm,行多点重叠消融;(5)拔针。缓慢拔针,穿刺部位压迫止血;(6)术后

检查。CT 扫描观察有无血胸,监测消融效果。连续治疗 28 d。

1.2.1.2 联用组 在 RFA 组基础上给予盐酸安罗替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H20180004,规格:12 mg)进行治疗,每次 12 mg,1 次/d,连服 14 d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.2.2 血液标本采集 采集患者入院治疗前、后空腹静脉血 4 mL,平均分为 2 份,一份置于抗凝管中待测,另一份以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,置于-80 ℃待测。

1.2.3 T 淋巴细胞亚群检测 使用流式细胞仪(贝克曼库尔特国际贸易有限公司,货号:DxFLEX)检测患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平。

1.2.4 血清 IFN- γ 、bFGF 水平检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 IFN- γ 、bFGF 水平,IFN- γ 、bFGF ELISA 试剂盒均购自上海生工生物工程股份有限公司,货号分别为 D711044、D711373。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。完全缓解:目标病灶完全消失;部分缓解:目标病灶直径总和比治疗前减少 30%;疾病稳定:目标病灶直径总和缩小,但未达到部分缓解;疾病进展:目标病灶直径总和增加 20%及以上,或出现一个或多个新的病灶。疾病控制率=(完全缓解例数+部分缓解例数+疾病稳定例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[10]。(2)T 淋巴细胞亚群水平。(3)血清 IFN- γ 、bFGF 水平。(4)生存期。通过门诊复查或电话回访对患者随访 1 年,详细记录 2 组患者无进展生存期(PFS)及 1 年总生存情况。(5)不良反应。记录 2 组不良反应情况,包括胃肠道反应、胆囊炎、高血压、蛋白尿、非感染性发烧。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析和处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,2 组间比较采用 χ^2 检验。绘制 K-M 生存曲线进行生存质量分析,2 组间生存曲线比较采

用 log-rank χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组临床疗效比较 联用组疾病控制率为 92.86%,明显高于 RFA 组的 78.57%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较[<i>n</i> (%)]						
组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	疾病控制率
RFA 组	56	4(7.14)	32(57.14)	8(14.29)	12(21.43)	44(78.57)
联用组	56	6(10.71)	36(64.29)	10(17.86)	4(7.14)	52(92.86)
χ^2						4.667
<i>P</i>						0.031

2.2 2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较 治疗前,2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组 CD3⁺、CD4⁺ 水平明显高于治疗前,CD8⁺ 水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,联用组 CD3⁺、CD4⁺ 水平明显高于 RFA 组,CD8⁺ 水平明显低于 RFA 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	<i>n</i>	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
RFA 组	56	56.13 $\pm$ 6.11	62.35 $\pm$ 6.84 [*]	27.32 $\pm$ 3.03	31.61 $\pm$ 3.32 [*]	33.24 $\pm$ 4.15	30.01 $\pm$ 3.47 [*]
联用组	56	57.21 $\pm$ 6.08	68.28 $\pm$ 7.35 [*]	26.34 $\pm$ 3.07	36.05 $\pm$ 4.03 [*]	31.05 $\pm$ 4.02	26.21 $\pm$ 3.26 [*]
<i>t</i>		−0.938	−4.420	1.700	−6.363	1.049	5.973
<i>P</i>		0.350	<0.001	0.092	<0.001	0.296	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.3 2 组血清 IFN- γ 、bFGF 水平比较 治疗前,2 组血清 IFN- γ 、bFGF 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组 IFN- γ 水平明显高于治疗前,bFGF 水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,联用组 IFN- γ 水平明显高于 RFA 组,bFGF 水平明显低于 RFA 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组血清 IFN- γ 、bFGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IFN- γ (ng/L)		bFGF(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
RFA 组	56	23.13 $\pm$ 3.11	30.35 $\pm$ 3.54 [*]	9.32 $\pm$ 1.47	5.61 $\pm$ 0.92 [*]
联用组	56	24.21 $\pm$ 3.28	33.28 $\pm$ 3.75 [*]	9.24 $\pm$ 1.56	3.05 $\pm$ 0.73 [*]
<i>t</i>		−1.788	−4.252	0.279	16.312
<i>P</i>		0.077	<0.001	0.781	<0.001

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

2.4 2 组生存质量比较 联用组 PSF 为(10.83 $\pm$

1.11)个月,RFA 组 PSF 为(9.74 $\pm$ 1.03)个月,2 组 PSF 比较,差异有统计学意义($t = 5.387, P < 0.001$)。K-M 生存曲线分析结果显示,联用组 1 年生存曲线明显高于 RFA 组(Log Rank $\chi^2 = 5.557, P = 0.018$)。见图 1。

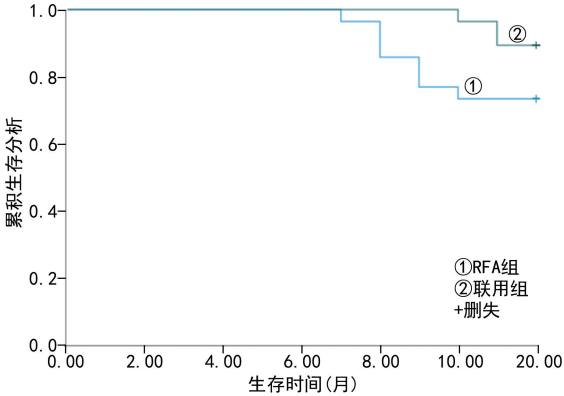


图 1 2 组治疗后 K-M 生存曲线

2.5 2 组不良反应发生情况比较 RFA 组与联用组

不良反应总发生率比较(44.64% vs. 51.79%),差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 5。

表 5 2 组不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	胃肠道反应	胆囊炎	高血压	蛋白尿	非感染性发烧	总发生
RFA 组	56	13(23.21)	3(5.36)	3(5.36)	2(3.57)	4(7.14)	25(44.64)
联用组	56	7(12.50)	2(3.57)	10(17.86)	8(14.29)	2(3.57)	29(51.79)
χ^2							0.572
P							0.449

3 讨 论

PLC 是一种异质性疾病,包括占 90% 以上的肝细胞癌、肝内胆管癌和联合肝细胞胆管癌^[11]。随着医学的不断发展,PLC 的治疗方法多种多样,包括肝切除术、肝移植术、热消融术、经导管动脉化疗栓塞术、放疗和全身治疗^[12]。RFA 是一种微创手术,其中针状电极经皮刺入肿瘤并释放射频电流,肿瘤和安全边缘通过热破坏完全烧伤成凝固性坏死^[13]。有研究表明,RFA 是一种发生严重并发症风险较低的治疗方式,其中 1 年和 3 年生存率与切除术的生存率相当^[14]。安罗替尼作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂,具有广谱抗肿瘤活性,可改善免疫微环境以抑制肿瘤生长,已在我国通过安全性研究^[15],并用于治疗非小细胞肺癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤、甲状腺髓样癌,推荐用于治疗 PLC^[16]。有体外研究表明,安罗替尼对肝细胞癌有效,可通过抑制血管内皮生长因子受体 2 的激活和 B 细胞淋巴瘤-2 的表达来抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡,对肝细胞癌有效,它还可以通过抑制细胞外调节蛋白激酶和蛋白激酶 B 信号转导通路来上调促凋亡蛋白的表达^[17]。在一项 II 期研究中,安罗替尼单药治疗晚期肝细胞癌的一线治疗显示出良好的疗效和安全性,中位总生存期为 12.8 个月,客观缓解率为 3.9%^[18]。而在安罗替尼联合 RFA 的研究中,安罗替尼也是一种很有积极疗效的治疗选择^[19]。

本研究结果显示,联用组疾病控制率(92.86%)明显高于 RFA 组(78.57%)。提示安罗替尼联合 RFA 治疗 PLC 患者具有较好的临床疗效。CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 等参与免疫应答过程。CD3⁺ 表示人体细胞免疫功能状态,在肿瘤发生过程中,CD4⁺ 是具有杀伤活性的 T 淋巴细胞,CD8⁺ 水平上升可以抑制 CD4⁺ 的产生,从而使患者免疫功能降低,因此导致患者免疫功能降低^[20]。CD4⁺、CD8⁺ 的变化互为对立,CD3⁺、CD4⁺ 变化步调基本相同。本研究结果显示,联用组 CD3⁺、CD4⁺ 水平显著高于 RFA 组,CD8⁺ 水平低于 RFA 组。提示安罗替尼联合 RFA 治疗 PLC 患者后,有效促进患者的免疫应答功能提升。原因可能为 RFA 在确保肿瘤完整消融的情况下,对健康组

组织的损害很小,从而使免疫细胞不受损伤。并且安罗替尼作为一种广谱抗肿瘤药物,具有改善免疫微循环的作用,从而促使患者的免疫应答功能提升。二者协同增效,有效促使患者免疫功能增强,抑制肿瘤生长。辅助性 T 淋巴细胞在抗肿瘤免疫反应中具有重要作用^[21],而 IFN- γ 主要由被激活的 T 淋巴细胞产生,并最终导致由辅助性 T 淋巴细胞组成的极化免疫反应的产生^[22]。bFGF 是一类可以维持血管内皮细胞完整性的特异性生长因子,可选择性的参与肿瘤血管新生过程,其水平升高提示患者病情发展^[23]。联用组 IFN- γ 水平显著高于 RFA 组,bFGF 低于 RFA 组。提示安罗替尼联合 RFA 治疗 PLC 患者后,Th1 细胞因子被迅速激活,有效改善以 Th1 细胞为主导的免疫状态,抑制肿瘤血管生成。分析原因,RFA 产生的高温能够破坏肿瘤组织及其周围的血管结构,这种热效应可能通过减少 bFGF 等血管生成因子的表达,进一步抑制肿瘤的血管生成,从而抑制肿瘤的血液供应,且其可通过激活免疫系统间接抑制肿瘤生长;加之安罗替尼可通过抑制 FGFR1-4 的活性,直接减少 bFGF 的信号传导,从而抑制肿瘤细胞的增殖和血管生成,且其可间接通过调节免疫微环境来增强抗肿瘤免疫反应^[24]。二者协同发挥抗癌作用,降低肿瘤负荷,改善免疫功能,从而使机体免疫系统平衡,达到抑制肿瘤发展的效果。患者 PSF 及 K-M 生存曲线是评价治疗效果的重要指标。本研究结果显示,联用组 PSF 显著高于 RFA 组,1 年生存曲线高于 RFA 组。提示安罗替尼联合 RFA 治疗 PLC 患者具有较好的远期临床效果。原因可能是,RFA 能够精准定位肿瘤位置,准确使目标部位完整消融,对患者的创伤性小。并且安罗替尼的安全性较好,二者联合使用,显著抑制肿瘤进展,提高生存期。2 组患者的主要不良反应为胃肠道反应,但反应较为轻微,且 2 组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示二者联用具有较高的安全性。

综上所述,安罗替尼联合 RFA 治疗 PLC 患者可有效减轻机体肿瘤负荷,促使患者免疫功能增强,抑制肿瘤发展,安全性高,此方案值得临床推广使用。

但是本研究纳入样本量较少,还需在后续研究中完善方案进一步探讨其临床效果。

参考文献

[1] CHEN W Q,CHIANG C L,DAWSON L A. Efficacy and safety of radiotherapy for primary liver cancer[J]. *Chin Clin Oncol*,2021,10(1):9.

[2] YU Y H,FU J M,XIA P C, et al. A systematic review and Meta-analysis on the efficacy and safety of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation in the treatment of primary liver cancer [J]. *Transl Cancer Res*,2022,11(5):1297-1308.

[3] IZZO F,GRANATA V,GRASSI R, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors:an update [J]. *Oncologist*,2019,24(10):990-1005.

[4] LU B L,ZHU L Y,WANG X F, et al. Effects of radiofrequency ablation combined with transarterial chemoembolization and antiviral therapy on the prognosis and quality of Life in primary chronic HBV-related liver cancer[J]. *J BUON*,2019,24(5):1979-1984.

[5] SHAO Z Y, LIU X, PENG C J, et al. Combination of transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization for patients with hepatocellular carcinoma:a review[J]. *World J Surg Oncol*,2021,19(1):293.

[6] GAO Y,LIU P F,SHI R H. Anlotinib as a molecular targeted therapy for tumors[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(2): 1001-1014.

[7] 王亚梦,孟宇,师霄楠,等. 盐酸安罗替尼治疗晚期原发性肝癌的临床疗效、安全性及预后分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020,28(7):619-624.

[8] KAUR G,ROY B. Decoding tumor angiogenesis for therapeutic advancements: mechanistic insights[J]. *Biomedicines*,2024,12(4):827.

[9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2020,19(1):1-20.

[10] 李屏,李明芬,韦巍,等. 癌痛消颗粒联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的疗效及其对白介素 12、白介素 10、 γ 干扰素的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(18): 2230-2236.

[11] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*,2022,77(6):1598-1606.

[12] KIM A R,PARK E,KWON S Y, et al. Efficacy and safety of combined radiofrequency ablation with transarterial chemoembolization in patients with Barcelona clinic liver cancer stage a hepatocellular carcinoma ineligible for curative treatment[J]. *Korean J Gastroenterol*,2019,73(3): 167-176.

[13] LI J,GAO H Y,SHEN N Y, et al. High-security automatic path planning of radiofrequency ablation for liver tumors[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2023, 242:107769.

[14] CLEMMESSEN T B R,ACHIAM M P,PEDERSEN C R, et al. Radiofrequency ablation for liver tumour treatment [J]. *Ugeskr Laeger*,2019,181(36):V12180868.

[15] CHENG Y,WANG Q M,LI K, et al. Anlotinib for patients with small cell lung cancer and baseline liver metastases:a post hoc analysis of the ALTER 1202 trial[J]. *Cancer Med*,2022,11(4):1081-1087.

[16] MING Z,CHEN X Y,HONG Z, et al. China National medical products administration approval summary:anlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after two lines of chemotherapy[J]. *Cancer Commun*,2019,39(1):1-10.

[17] HE C,WU T T,HAO Y Q. Anlotinib induces hepatocellular carcinoma apoptosis and inhibits proliferation via Erk and Akt pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2018,503(4):3093-3099.

[18] SUN Y K,ZHOU A P,ZHANG W, et al. Anlotinib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: an open-label phase II study (ALTER-0802 study) [J]. *Hepatol Int*,2021,15(3):621-629.

[19] WANG J P,LI X S,WANG F J, et al. Anlotinib followed by transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation is a safe and effective initial treatment for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus:a retrospective case series study[J]. *J Cancer Res Ther*,2021,17(3):619-624.

[20] 陈明,丁恩. 阿帕替尼联合经动脉导管灌注化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床效果及对患者免疫功能的影响[J]. *中国医药*,2022,17(6):871-875.

[21] SHANG Q H,YU X Y,SUN Q, et al. Polysaccharides regulate Th1/Th2 balance: a new strategy for tumor immunotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*,2024,170:115976.

[22] ALSPACH E,LUSSIER D M,SCHREIBER R D. Interferon γ and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*,2019,11(3):a028480.

[23] ZAHRA F T,SAJIB M S,MIKELIS C M. Role of bFGF in acquired resistance upon anti-VEGF therapy in cancer [J]. *Cancers (Basel)*,2021,13(6):1422.

[24] LIU Z J,QIN T T,YUAN X H, et al. Anlotinib down-regulates RGC32 which provoked by bevacizumab[J]. *Front Oncol*,2022,12:875888.