

# 不可切除中晚期肝细胞癌一线治疗方案对比分析

## 引言

中晚期不可切除肝细胞癌（HCC）患者（Child-Pugh A级肝硬化背景，TACE术后复发且无远处转移）需要系统治疗以延长生存期。目前国内外研究表明，免疫检查点抑制剂联合抗血管生成治疗已成为此类患者的一线标准选择<sup>1</sup>

<sup>2</sup>。本文将比较以下方案的疗效、安全性及在中国的可及性：①阿替利珠单抗+贝伐珠单抗

（Atezolizumab+Bevacizumab，简称A+T）；②艾帕洛利托沃瑞利单抗（QL1706，“艾托”PD-1/CTLA-4双抗）+贝伐珠单抗；③艾帕洛利单抗（QL1604，PD-1单抗）+贝伐珠单抗；④中国医保已纳入的其他一线方案（如卡瑞利珠单抗+阿帕替尼等）。我们将重点比较各方案的客观缓解率（ORR）、中位无进展生存期（PFS）、中位总生存期（OS），分析主要副作用及发生率，并结合我国临床试验进展、审批和医保情况，探讨针对本例62岁男性患者的最佳方案选择及家庭在副作用监测管理中的注意事项。

## 疗效比较

**1. 阿替利珠单抗 + 贝伐珠单抗（A+T）**：IMbrave150 III期研究奠定了A+T作为晚期HCC一线治疗的新标准<sup>3</sup>。主要结果显示，A+T显著优于索拉非尼：ORR约30% vs 11%<sup>4</sup>；中位PFS延长至6.8-6.9个月（对照约4.3个月，HR≈0.65，p<0.001）<sup>5</sup>；中位OS延长至19.2个月，对照组13.4个月（HR=0.66，p<0.001）<sup>5</sup>。在HBV相关人群中，中国ORIENT-32研究的PD-1单抗信迪利+贝伐珠单抗类似物组合亦证明了类似优势：中位PFS 4.6个月 vs 2.8个月（HR=0.56，p<0.0001），OS在首次中期分析时未成熟但显著优于索拉非尼（HR=0.57）<sup>6</sup><sup>7</sup>。因此A+T组合在全球及中国指南中均为I级证据一线推荐方案<sup>8</sup>。

**2. 艾帕洛利托沃瑞利单抗（QL1706）+贝伐珠单抗**：QL1706是全球首个获批的PD-1/CTLA-4双特异性抗体，包含IgG4亚型抗PD-1（艾帕洛利单抗，QL1604）和IgG1亚型抗CTLA-4抗体的组合，通过降低CTLA-4抗体暴露来减少毒性<sup>9</sup>。在晚期HCC一线治疗的I b/II期研究中，与单纯PD-1抗体相比，QL1706联合贝伐表现出更高缓解率和更长PFS<sup>10</sup>。截至2022年11月的数据：QL1706+贝伐组ORR为38.3%，高于QL1604+贝伐组的15.4%；中位PFS分别为6.7个月 vs 5.4个月，OS数据尚未成熟<sup>11</sup>。近期齐鲁制药在ESMO 2024大会公布了QL1706一线治疗HCC的DUBHE-H-308试验积极结果：在QL1706+贝伐±化疗的方案中，疾病控制率（DCR）高达87.1%，ORR达35.5%，6个月PFS率约78.5%，显示出显著的抗肿瘤活性<sup>12</sup>。这些结果表明PD-1/CTLA-4双抗有望进一步提高HCC系统治疗效果。需注意该方案目前仍在临床试验阶段，尚未正式批准用于HCC。

**3. 艾帕洛利单抗（QL1604）+贝伐珠单抗**：QL1604是QL1706双抗中的抗PD-1成分（IgG4单克隆抗体），单药I期研究显示安全耐受且有抗肿瘤活性信号<sup>13</sup>。在上述I b/II期头对头研究中，QL1604+贝伐组ORR约15.4%，中位PFS 5.4个月<sup>11</sup>，与已有的PD-1/PD-L1单抗+贝伐数据相近。比如阿替利珠+贝伐在全球研究中ORR ~30%<sup>4</sup>，信迪利单抗+贝伐生物类似物ORR约25%<sup>14</sup>。QL1604方案的疗效虽较QL1706略逊，但仍显著优于传统靶向药物单药（索拉非尼一线ORR通常<10%）。目前QL1604尚未获批上市，该组合属于实验性方案。

**4. 其他中国医保已纳入的一线联合方案**：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼（PD-1单抗+VEGFR2小分子TKI）是我国首个“免疫+靶向”一线方案，于2023年通过III期试验证实了显著的生存获益。该随机对照研究（CADELIAC研究）比较了卡瑞利珠单抗+阿帕替尼（rivoceranib）与索拉非尼：中位PFS 5.6个月 vs 3.7个月（HR=0.52，p<0.0001），中位OS 22.1个月 vs 15.2个月（HR=0.62，p<0.0001），提高了6.9个月，是迄今报道一线研究中最长的OS<sup>15</sup><sup>16</sup>。ORR

方面，组合组显著高于索拉非尼（提高约3~4倍）<sup>14</sup>，此前单臂II期RESCUE研究显示其一线ORR达34.3%（RECIST v1.1），12个月生存率74.7%<sup>17</sup><sup>18</sup>。**度伐利尤单抗+单剂量特瑞利单抗**（Durvalumab+Tremelimumab，即HIMALAYA方案）是纯免疫双药方案，国际III期试验证明相比索拉非尼能显著延长OS（HR≈0.76），ORR约20%<sup>19</sup>。但该方案尚未在中国获批。在国内，信迪利单抗+贝伐珠单抗类似物（ORIENT-32研究）已于2021年获批一线用于晚期HCC<sup>20</sup>。此外，多纳非尼（改良索拉非尼）作为国产口服靶向药提高了一线生存（OS中位12.1个月 vs 10.3个月，HR=0.83）并已纳入医保。综上，目前中国HCC一线系统治疗推荐包括免疫联合抗血管方案（A+T、信迪利+贝伐、生物类似药，卡瑞利+阿帕替尼等）以及TKI单药（索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼）<sup>8</sup>。免疫联合方案总体疗效优于TKI单药，显著改善了ORR、PFS和OS<sup>16</sup><sup>17</sup>。

## 安全性比较

各方案的不良反应谱既有共性也有差异，主要涉及肝功能影响、免疫相关毒性和抗血管生成相关毒性等，具体发生率如下：

- **肝功能损伤**：单用或联合免疫疗法均可能诱发免疫介导的肝炎，表现为转氨酶、胆红素升高。IMbrave150中A+T组约5%患者出现3-4级转氨酶升高，但总体肝功能不良事件发生率与索拉非尼相当<sup>21</sup>。PD-1/CTLA-4双抗由于双重免疫活化，可能略增加严重免疫性肝炎风险，但QL1706试验中未见明显高于PD-1单抗组的停药率<sup>22</sup>。卡瑞利单抗单药曾报道约10%左右的免疫性肝炎（多为轻中度），阿帕替尼单药也可引起肝酶波动。因此各方案均需密切监测肝功能，每周期复查肝酶。一旦出现≥3级的ALT/AST升高，应暂停给药并及时予以皮质激素等免疫抑制治疗。
- **免疫相关毒性**：Atezolizumab（抗PD-L1）和各PD-1单抗共有的免疫不良反应包括皮疹、甲状腺功能减退、肺炎、结肠炎、肝炎等。总体来说，PD-1单抗方案免疫不良事件发生率在20-30%左右<sup>23</sup>，多数为低级别可控。例如，IMbrave150报告A+T组任何级免疫相关不良反应约20%，少数出现3-4级肺炎、结肠炎等<sup>21</sup>。QL1706双抗由于含CTLA-4成分，免疫毒性发生率明显升高：试验中任何级免疫相关不良反应发生率约50%，远高于PD-1单抗组的19.2%<sup>22</sup>。常见的有皮疹、甲状腺功能异常，以及少数3-4级如重度肠炎、内分泌功能不全等，需要激素干预。度伐利尤单抗+特瑞利单抗（CTLA-4单抗）类似地提高了免疫毒性发生率（如三级及以上不良反应发生率约25%），但通过仅给单剂CTLA-4抗体的策略降低了毒性累积风险。卡瑞利单抗的特有免疫现象是“**毛细血管增生症**”（皮肤黏膜出现樱桃样血管瘤），发生率在一半以上患者，但为良性可逆的皮肤反应。总体而言，在免疫联合方案中加入CTLA-4抗体会增加严重免疫不良反应的风险<sup>23</sup>。因此，对已有肺部基础病变的患者，应慎重考虑PD-1+CTLA-4方案，以免肺炎等风险叠加。
- **高血压**：抗VEGF治疗（包括贝伐珠单抗和小分子TKI如阿帕替尼）常导致血压升高。贝伐珠单抗联合免疫方案中，高血压为最常见不良反应之一；IMbrave150中A+T组新发高血压（多数1-2级）约29%，3级高血压发生率约15%<sup>24</sup>。信迪利单抗+贝伐生物类似物组3-4级高血压发生率14%<sup>24</sup>。QL1706+贝伐试验中高血压发生率未单列报道，但预计与贝伐单药相当（任何级~30%，3级约10-15%）。阿帕替尼作为口服TKI，高血压发生率更高：RESCUE研究中任何级高血压约50%，3级高达34.2%<sup>25</sup>。在III期Camre+Apatinib试验中，组合组≥3级高血压约20%，显著高于索拉非尼组<sup>24</sup>。因此，免疫+TKI方案需要重点监控血压，必要时启用降压药物管理。
- **蛋白尿**：也是抗血管生成药物的剂量限制毒性之一。贝伐珠单抗可致毛细血管通透性改变，引起蛋白尿。IMbrave150中A+T组出现蛋白尿（主要1-2级）约20-25%。在QL1706 vs QL1604试验中，两组最常见的不良事件即为蛋白尿，发生率分别达32.0%和30.8%<sup>22</sup>。阿帕替尼也常致蛋白尿，任何级发生率约40%，部分患者可进展至肾病综合征停药。临床需每周尿常规监测蛋白，如果尿蛋白≥2+，应暂缓治疗并给予护肾措施（如ACEI类药物）。多数轻中度蛋白尿经停药可逆转。

- **消化道反应**：免疫治疗可能引起免疫性肠炎，表现为腹泻、腹痛；CTLA-4抗体相关的结肠炎发生率最高可达5-10%（3-4级2%左右）。A+T方案中严重腹泻/结肠炎不良反应约1-2%<sup>21</sup>。QL1706含CTLA-4成分，虽详细胃肠道不良反应率未披露，但免疫性肠炎风险应高于PD-1单抗单用。抗血管生成药物也有胃肠道副作用：贝伐珠单抗可能导致食欲下降、粘膜炎，偶有胃肠穿孔（<1%）。阿帕替尼则常见乏力、食欲减退（约20-30%）、恶心（20%左右）等，一些患者出现腹痛、便秘或腹泻。值得注意的是贝伐和TKI均增加消化道出血风险，尤其在有食管静脉曲张的肝硬化患者中<sup>24</sup>。因此，治疗前应筛查并处理食管胃底静脉曲张，以降低大出血风险。总体而言，A+T等免疫+抗VEGF抗体方案的胃肠道耐受性较好，大部分患者生活质量优于TKI治疗；而免疫+TKI方案因全身不良反应累积更显著（如Camre+Apa组合≥3级不良事件率达80.9%，明显高于索拉非尼组52.4%<sup>26</sup>），需要更严密的支持治疗。

## 中国临床进展、审批与医保可及性

**阿替利珠单抗+贝伐珠单抗（A+T）**：该方案已于2020年获美国FDA和中国NMPA批准，用于不可切除HCC一线治疗。由于显著生存获益<sup>5</sup>，我国原发性肝癌指南（2022版）将A+T列为I级推荐的首选方案<sup>8</sup>。在医保方面，阿替利珠单抗（泰圣奇®）于2023年谈判纳入国家医保目录乙类报销，适应症涵盖晚期HCC（联合贝伐珠单抗）等<sup>27</sup>。贝伐珠单抗（安维汀®）早在2017年已进入医保，用于多种实体瘤。本方案目前在中国各大医院均可及，患者自付比例大幅降低，显著提高了可负担性。

**QL1706+贝伐珠单抗**：齐鲁制药的QL1706（商品名“齐倍安®”）于2024年9月获得NMPA有条件批准上市，用于含铂方案失败后的复发或转移性宫颈癌<sup>28</sup>。在HCC适应症上，QL1706目前正处于临床II/III期试验阶段。2024年ESMO大会报告的积极结果使其有望申请HCC适应症突破。CSCO免疫治疗指南（2023）也收录了包括QL1706在内的新型PD-1/CTLA-4双抗的研究进展。由于尚未正式获批HCC，该方案暂未进入医保目录，患者如需使用只能通过临床试验或自费获得药物。后续若III期验证成功，QL1706有望成为国内首个用于HCC的一线双免疫组合抗体，提高疗效选择。但需要关注其费用和医保谈判进展。

**QL1604+贝伐珠单抗**：QL1604（艾帕洛利单抗）作为齐鲁制药研发的PD-1单抗，此前申请上市可能因同质化竞争等原因未获批准。因此QL1604目前主要在临床试验中使用，包括与贝伐联合的一线HCC研究<sup>29</sup>。鉴于国内已有多款国产PD-1单抗上市（信迪利、卡瑞利、替雷利等），QL1604若无明显差异化优势，获批可能性有限。该组合方案未被指南推荐，医保亦无覆盖。对于大多数患者，更现实的选择是使用已上市的替代PD-1单抗与贝伐或其生物类似物联合（如信迪利单抗+贝伐类似物，已纳入医保）。

**卡瑞利珠单抗+阿帕替尼**：此方案由恒瑞医药研发，基于上述III期研究成果已在中国提交新适应症申请。**2023年1月NMPA正式批准了卡瑞利珠单抗（艾瑞卡®）联合阿帕替尼（艾坦®）用于不可切除HCC一线治疗，成为国内首个获批的免疫+TKI一线方案。**同时在2023年国家医保谈判中，该联合疗法以大幅降价进入医保目录：据报道，卡瑞利珠单抗自2021年起降价85%进入医保<sup>30</sup>，阿帕替尼作为老药本身价格也较低。国家医保局2023年公布的谈判结果将“阿帕替尼片（艾坦）+卡瑞利珠单抗”组合纳入了报销范围<sup>31</sup><sup>32</sup>。因此，该方案在国内的可及性良好，尤其适合医保覆盖人群。需要指出的是，卡瑞利珠单抗在纳入医保时限制了适应症（包括HCC在内的多种肿瘤），患者用药前需确认医院是否开通该报销资格。

**其他方案**：信迪利单抗+贝伐珠单抗生物类似物（达伯舒+达攸同®）已于2021年获批，并在当年医保谈判中以较低价格纳入（信迪利单抗每100mg降至千元出头水平）<sup>33</sup>。度伐利尤单抗+特瑞利单抗组合尚未进入中国市场。仑伐替尼、索拉非尼、多纳非尼等TKI单药作为一线备选方案，均在医保目录中。总的来说，中国患者目前可通过医保获得的HCC一线疗法日益丰富，从进口的A+T方案到国产创新方案均有覆盖。

## 患者背景下的方案选择

本例患者为62岁男性，乙肝相关肝硬化（Child-Pugh A），TACE术后复发但无远处转移，属进展期HCC（相当于BCLC阶段B/C交界）。同时合并中度肺功能阻塞（可能为慢性阻塞性肺病/COPD）。在方案选择时需综合考虑肿瘤控制效益、肝功能及肺功能情况、安全性和可及性等因素。

**首选方案：**基于循证医学证据，**阿替利珠单抗+贝伐珠单抗**是全球标准方案，具有显著生存获益<sup>5</sup>且不良反应相对温和<sup>21</sup>。该患者肝功能良好（A级），无禁忌，可耐受免疫联合治疗。如果经济因素允许或通过医保覆盖，A+T应作为首选。一方面，A+T方案ORR接近30%，有较高几率缩小肿瘤，利于控制肝内病灶进展<sup>4</sup>。另一方面，A+T未合用TKI，整体毒性较低：如高血压和手足综合征发生少，患者生活质量更有保障。需要注意的是，患者有门静脉高压风险，应在治疗前行胃镜筛查并结扎曲张静脉，以降低贝伐珠单抗相关出血风险<sup>24</sup>。同时其肺功能中度受损，A+T方案仅含抗PD-L1单抗，不良事件中免疫性肺炎发生率低于PD-1+CTLA-4或双免疫方案，有利于肺部安全。

**国产替代方案：**若考虑医保报销及成本因素，**信迪利单抗+贝伐珠单抗生物类似物**或**卡瑞利珠单抗+阿帕替尼**也是可行选择。信迪利+贝伐类似物方案在HBV相关HCC中证实了与A+T相当的疗效<sup>6 7</sup>且已进入医保，患者经济负担小。在肺功能方面，信迪利单抗为PD-1单抗，免疫肺炎发生率低，贝伐不增加肺毒性，安全性可接受。卡瑞利珠单抗+阿帕替尼方案有最高的OS数据（中位生存超过22个月）<sup>16</sup>和较高ORR，有望为患者带来长期生存<sup>34</sup>。但需权衡其高不良反应率：尤其高血压、蛋白尿等发生频繁<sup>25</sup>，在肺部安全性方面虽无明显免疫性肺炎高风险，但全身副作用（乏力、食欲差等）较多，可能影响患者依从性。鉴于患者已有肺部疾病，过重的体力消耗和低氧血症耐受可能较差。因此，在应用卡瑞利+阿帕替尼时要确保密切管理副作用，提高患者对治疗的耐受。总体来说，**如果患者及家属能够密切监测并积极应对副作用，卡瑞利+阿帕替尼也是适合的方案选择**，其费用经医保后低廉，减轻经济压力。

**谨慎选择的方案：PD-1/CTLA-4双抗+贝伐珠单抗（QL1706方案）**由于免疫毒性较高，对本例合并肺功能不全者需谨慎。双抗方案在临床试验中虽展现出优秀的肿瘤控制率<sup>12</sup>，但其免疫相关肺炎、肠炎等风险增加<sup>22</sup>。患者基础肺储备下降，一旦出现免疫性肺炎可能危及生命。因此，除非患者愿意参加临床试验并在严格监管下使用，否则目前不建议将QL1706方案作为首选治疗。待该方案日后有更多安全性数据和明确的生存获益时，再考虑用于此类有合并症的患者。

**其他考虑：**如果患者因任何原因不能接受免疫治疗（如活动性自身免疫病、器官移植史等），则可以考虑靶向药物单药。仑伐替尼或多纳非尼作为一线TKI可提供一定疗效（ORR约15-20%，中位OS约12个月）<sup>35</sup>，且已纳入医保。但单药疗效逊于联合方案，应在无法应用免疫药物时才退而求其次。本例并无免疫治疗禁忌，因此优先选择联合方案。

综上，推荐**Atezolizumab+Bevacizumab**或其国产替代（如信迪利+贝伐类似物）作为本例患者一线治疗方案。如需降低经济负担且患者能够在密切监护下治疗，也可选择**卡瑞利珠单抗+阿帕替尼**组合。应避免使用毒性更高的PD-1+CTLA-4双抗方案。无论选择何种方案，都应确保患者肝功能和肺功能的动态监测，个体化调整治疗节奏以获得最大净收益。

## 副作用监测和家庭管理

针对上述方案，患者家属在治疗过程中可发挥重要作用，通过细致的观察和护理，及时发现副作用苗头并协助患者管理，从而提高治疗耐受性和安全性：

- **定期监测生命体征和症状：**家属应每日为患者测量血压，特别是在使用贝伐珠单抗或阿帕替尼期间。若收缩压持续>140 mmHg或舒张压>90 mmHg，应告知医生，必要时启动降压药物控制<sup>25</sup>。观察患者体温变化，警惕不明原因发热（可能提示免疫相关反应）。留意患者呼吸情况，如出现新发咳嗽、气喘加重，应立即联系医生排查免疫性肺炎等并及时干预。
- **监测肝功能和精神状态：**每周留意患者有无皮肤巩膜黄染、尿色加深等肝功能恶化迹象。观察患者精神状态和睡眠情况，警惕肝性脑病早期表现（如性格改变、嗜睡），一旦出现及时就医检查肝功能和氨水平。家属可协助患者定期抽血复查肝功能和HBV-DNA载量，按医嘱给予保肝药及抗病毒治疗以稳定基础肝病。
- **观察消化道情况：**询问和记录患者每日大便次数和性状。免疫治疗可能导致腹泻，若每日排便>3次或出现腹痛、黏液血便，提示免疫性肠炎可能<sup>23</sup>。此时应尽早就诊，在医生指导下应用止泻药或糖皮质激素。对于阿帕替尼可能致食欲下降、恶心的情况，家属可准备清淡易消化、富含蛋白质的食物，少量多餐，必要时在医生建议下给予止吐药。密切关注有无黑便或呕血，因抗血管药物可致消化道出血。一旦发现黑色柏油样大便或咖啡样呕吐物，应立即送医，这是消化道出血的急症征象。
- **尿蛋白和水肿监测：**建议每周在家用尿试纸监测晨尿蛋白。如出现持续2+及以上蛋白尿，告知医生评估是否需要暂停抗血管生成药物<sup>22</sup>。注意观察患者有无下肢水肿、体重快速增加等迹象，提示低蛋白血症或肾功能变化。家属可协助患者减少盐分摄入，抬高下肢缓解水肿，并按医嘱给予护肾药物（如培哚普利等）减少蛋白尿。
- **皮肤和黏膜护理：**定期查看患者皮肤情况。免疫治疗常见皮疹，出现轻度皮肤瘙痒、红疹时，可在医生指导下外用乳膏或口服抗组胺药缓解。卡瑞利珠单抗治疗可能出现樱桃红色血管瘤样皮损，无需特殊处理，但若出现在面部影响美观，应安慰患者此为治疗相关反应，无严重危害。阿帕替尼可引起手足皮肤反应（手足综合征），家属应督促患者经常润肤，避免长时间行走和热水浸泡。如手足红肿疼痛明显，可暂停TKI并在医生指导下涂抹尿素霜或维甲酸霜等减轻症状。
- **呼吸系统支持：**由于患者肺功能中度受损，家属需协助营造良好居家环境，保持空气流通，避免二手烟等刺激。患者应坚持使用肺部康复训练器材（如呼吸操、吹气球等）增强肺功能。在流感和肺炎高发季节，建议在医生评估下接种流感疫苗和肺炎疫苗，预防感染诱发肺部并发症。监测患者运动耐受，如步行时气短较前加重，需及时就医评估肺部情况或心功能。
- **心理支持和依从性管理：**家属应给予患者情感支持，鼓励其战胜病魔的信心。由于治疗周期长、副作用多，患者可能出现焦虑抑郁情绪，家属可陪伴倾听，必要时寻求心理医生帮助。督促患者按时就诊复查，不自行减停药。如患者因副作用想放弃治疗，家属应与医生沟通，一起制定副作用管理计划，向患者解释对策，减轻其顾虑。良好的依从性对于获得最佳疗效至关重要。
- **饮食与生活方式：**协助患者保持均衡营养饮食。肝硬化患者应避免饮酒，家属要监督杜绝含酒精的饮料摄入，以免加重肝损伤。低盐低脂饮食有助于控制腹水和高血压。鼓励患者进行力所能及的轻度运动（如散步），同时保证充足休息，不要过度劳累。家属应关注患者睡眠质量，如因药物（激素等）导致失眠，可询问医生调整用药时间或辅有助眠措施。

通过上述综合管理，患者家属可以在治疗团队的指导下，有效监测并缓解不良反应。例如，及时发现高血压并予药物控制，可预防严重心血管并发症；出现腹泻尽早干预可避免电解质紊乱和肾功能恶化<sup>23</sup>；规范皮肤护理可提高患者舒适度和继续治疗的意愿。在提高患者耐受性的同时，家属的悉心照料也能让患者更专心配合治疗，从而有望获得更好的疗效和生存收益。

## 结语

综上，在不可切除中晚期HCC治疗中，免疫联合抗血管方案显著改善了患者预后。Atezolizumab+Bevacizumab等方案ORR和生存优势确立，国内创新药物如QL1706双抗和卡瑞利珠单抗+阿帕替尼组合亦展示出优异疗效<sup>12</sup><sup>16</sup>。本例患者宜首选此类方案并密切监控治疗相关不良反应。通过医患合作和家庭支持，及时识别和处理副作用，可最大程度保障患者的治疗连续性和生活质量。在新疗法的推动下，晚期肝癌系统治疗进入了“双效（免疫+抗血管）”时代，为患者带来了更多生存希望<sup>19</sup>。我们期待未来更多III期研究和真实世界数据，进一步优化不同方案的个体化选择，造福广大肝癌患者。

## 参考文献：

1. Finn RS, et al. **IMbrave150试验** – Atezolizumab+Bevacizumab一线治疗不可切除HCC的研究<sup>5</sup><sup>4</sup>
2. Cheng AL, et al. *J Hepatology*. 2022;76(4):862-873. – **IMbrave150更新分析**：中位OS 19.2个月 vs 13.4个月（A+T vs 索拉非尼），PFS 6.9 vs 4.3个月<sup>5</sup>。
3. Qin S, et al. *Lancet Oncol*. 2022;23(11):1440-1451. – **ORIENT-32试验**：信迪利单抗+贝伐珠单抗类似物一线治疗HCC显著延长PFS和OS<sup>6</sup><sup>7</sup>。
4. Kudo M, et al. *EClinicalMedicine*. 2023;\*\* – PD-1/CTLA-4双抗QL1706 I/II期研究：QL1706+贝伐ORR 38.3%，PFS 6.7个月，优于PD-1单抗+贝伐组<sup>11</sup><sup>10</sup>。
5. **ESMO 2024大会报告** – QL1706（艾托双抗）一线治疗晚期HCC II/III期研究DUBHE-H-308：DCR 87.1%，ORR 35.5%，6个月PFS率78.5%<sup>12</sup>。
6. Xu J, et al. *Clin Cancer Res*. 2021;27(4):1003-1011. – **RESCUE研究**：卡瑞利珠单抗+阿帕替尼一线HCC ORR 34.3%，中位PFS 5.7个月<sup>17</sup><sup>25</sup>。
7. Qin S, et al. *ESMO Congress 2022, Abstract LBA35*. – **Camrelizumab+Apatinib vs Sorafenib III期**：中位OS 22.1 vs 15.2个月，PFS 5.6 vs 3.7个月，HR\_OS 0.62<sup>15</sup><sup>16</sup>。
8. 国家卫健委.《**原发性肝癌诊疗指南（2024版）**》– 推荐阿替利珠单抗+贝伐珠单抗、信迪利单抗+贝伐珠单抗类似物、索拉非尼、仑伐替尼、多纳非尼、阿帕替尼+卡瑞利珠单抗为晚期HCC一线治疗方案<sup>8</sup>。
9. 国家医保局药品目录（2023年版）– **阿替利珠单抗**纳入医保（适应症包括联合贝伐用于HCC）<sup>27</sup>；**卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、阿帕替尼**等均已不同适应症下进入医保<sup>30</sup><sup>36</sup>。
10. **CSCO肝癌指南(2022)** – 免疫联合治疗迅猛发展，从“A+T”到双免疫方案均纳入指南，卡瑞利珠单抗+阿帕替尼方案根据III期证据提升为I级推荐<sup>19</sup><sup>14</sup>。

---

<sup>1</sup> <sup>10</sup> <sup>11</sup> <sup>22</sup> <sup>23</sup> <sup>29</sup> [www-search.liangyihui.net](http://www-search.liangyihui.net)

<https://www-search.liangyihui.net/doc/113856>

<sup>2</sup> <sup>15</sup> <sup>16</sup> <sup>26</sup> <sup>34</sup> <sup>35</sup> **Camrelizumab plus rivoceranib vs sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized, phase 3 trial | OncLive**

<https://www.onclive.com/view/camrelizumab-plus-rivoceranib-vs-sorafenib-as-first-line-therapy-for-unresectable-hepatocellular-carcinoma-a-randomized-phase-3-trial>

- 3 IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study - PMC  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10521324/>
- 4 Content - Tx of Advanced HCC | CCO  
<https://clinicaloptions.com/activities/oncology/tx-of-advanced-hcc/1000013058/content>
- 5 21 Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma - PubMed  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34902530/>
- 6 7 24 Study Results of Sintilimab in Combination with Bevacizumab Biosimilar IBI305 for the First-Line Treatment of Hepatocellular Carcinoma Published in The Lancet Oncology  
<https://www.prnewswire.com/news-releases/study-results-of-sintilimab-in-combination-with-bevacizumab-biosimilar-ibi305-for-the-first-line-treatment-of-hepatocellular-carcinoma-published-in-the-lancet-oncology-301316001.html>
- 8 [PDF] 肝细胞癌全程管理中国专家共识（2023版）  
<https://boyuancaibian.oss-cn-beijing.aliyuncs.com/Issue/202012140001/2023/8/2023082110195795075960.pdf>
- 9 93.5%患者病灶缩小！齐鲁制药PD-1/CTLA-4双抗QL1706，为肺癌 ...  
<https://cancercro.com/nd.jsp?id=915>
- 12 疾病控制率高达87.1%，新型双抗“双管齐下”一线治肝癌 | ESMO 2024  
[https://www.medsci.cn/article/show\\_article.do?id=381c843e9440](https://www.medsci.cn/article/show_article.do?id=381c843e9440)
- 13 齐鲁制药艾帕洛利单抗（QL1604）I期研究结果发表 - 新浪财经  
<https://finance.sina.cn/2023-11-06/detail-imztrwuu3610691.d.html>
- 14 31 32 PowerPoint 演示文稿  
[http://www.nhsa.gov.cn/attach/Ypsn2023/YPSN202300025/YPSN202300025-N2\(PPT\).pdf](http://www.nhsa.gov.cn/attach/Ypsn2023/YPSN202300025/YPSN202300025-N2(PPT).pdf)
- 17 18 25 Camrelizumab in Combination with Apatinib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma (RESCUE): A Nonrandomized, Open-label, Phase II Trial - PubMed  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087333/>
- 19 2023肝细胞癌免疫联合治疗进展 - 知乎专栏  
<https://zhuanlan.zhihu.com/p/619684102>
- 20 ASCO 2022肝癌治疗进展可圈可点，信迪利单抗再创高峰 - 生物谷  
<https://news.bioon.com/article/a5d3e3063935.html>
- 27 阿替利珠单抗多少钱一支2025？阿替利珠单抗医保报销吗？ - 募海棠  
<https://www.aihope.cn/article/detail/6755>
- 28 国家药监局附条件批准艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液上市  
<https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/cxylqx/cxypxx/20240930101946184.html?type=pc&m=>
- 30 “我眼泪快掉下来了”...曾近70万一针“天价”救命药纳入医保！这场“灵魂 ...  
<https://www.chnfund.com/article/AR2021120321423167024945>
- 33 36 四款国产PD-1新增十个适应证，医保谈判角逐将至，今年降幅有多大？  
[https://www.phirda.com/artilce\\_25427.html](https://www.phirda.com/artilce_25427.html)