



# 一线治疗方案比较：仑伐替尼+PD-1抑制剂 vs 阿替利珠单抗+贝伐珠单抗

## 临床疗效比较（ORR、PFS、OS）

2025 年  
一线

**阿替利珠单抗+贝伐珠单抗（Atezolizumab + Bevacizumab，简称“A+T”）**：在划时代的IMbrave150 III期研究中，A+T联合方案相对于索拉非尼显著提高了客观缓解率（ORR：RECIST1.1标准下30.0% vs 11.0%）、延长了中位无进展生存期（PFS，HR 0.65，P=0.0009）并改善了总生存期（OS，HR 0.66，P=0.0001）<sup>1</sup>。研究更新数据显示A+T组ORR可达30%，mOS约19.2个月，对照组索拉非尼约13.4个月<sup>1</sup>。在中国亚组中疗效更加突出：联合方案mOS达到24.0个月，远高于索拉非尼组的11.4个月<sup>2</sup>。基于IMbrave150结果，国际指南将A+T列为不可切除HCC一线标准方案，并在2020年被FDA批准用于晚期HCC一线治疗。

2021 年

**仑伐替尼+PD-1抑制剂（如帕博利珠单抗Pembrolizumab或信迪利单抗等）**：早期临床研究显示TKI联合免疫疗法同样具有显著抗肿瘤活性。在KEYNOTE-524 Ib期研究中，仑伐替尼联合帕博利珠单抗用于晚期HCC的一线治疗取得ORR 26.9%，中位PFS约9.7个月<sup>3</sup>。扩大入组100例患者的更新分析显示ORR提升至36.0%，疾病控制率（DCR）达88%，中位PFS约8.6个月，中位OS达到22.0个月<sup>3</sup>。这一结果令人鼓舞，FDA曾据此授予仑伐替尼+帕博利珠单抗“突破性疗法”资格（2019年）<sup>3</sup>。此外，中国的ORIENT-32 III期研究证明了PD-1抑制剂联合抗VEGF抗体（信迪利单抗+贝伐珠单抗生物类似物）相较索拉非尼可显著降低死亡风险43%、降低疾病进展风险44%，显著延长PFS和OS<sup>4</sup>。这些研究共同支持了“TKI+免疫”的疗效潜力。不过需要注意的是，最新的全球III期研究（LEAP-002）中仑伐替尼+帕博利珠单抗虽延长了患者生存，但未能达到统计学显著优势，与仑伐替尼单药相比OS改善有限，这提示联合方案疗效仍有争议，需要进一步研究和合理选择适应人群。

## 副作用发生率和类型比较

**A+T方案副作用**（阿替利珠单抗为PD-L1抑制剂，贝伐珠单抗为VEGF单抗）：总体耐受性良好，但抗血管生成治疗和免疫治疗相关的不良反应均需关注。IMbrave150研究显示A+T最常见的治疗相关不良事件（TRAEs）包括：蛋白尿（约29%）、高血压（28%）、转氨酶升高和乏力（各约16%）<sup>5</sup>。多数为1-2级，≥3级不良反应主要是高血压（约12%）<sup>5</sup>。免疫相关不良反应方面，PD-L1单抗可能引起肝炎、肺炎、皮疹、内分泌紊乱等，但总体发生率不高且多可管理。A+T组罕见的5级（致死）不良事件发生率约2%，主要为出血、胃肠穿孔、严重肝损伤或感染等<sup>5</sup>。**出血风险**尤其值得注意：由于贝伐珠单抗可能加重肝硬化患者的消化道出血倾向，在开始A+T治疗前须对有门脉高压的患者进行食管胃底静脉曲张筛查和预防处理<sup>5</sup><sup>6</sup>。总体而言，在Child-Pugh A代偿期肝功能患者中，A+T方案安全性可接受，但IMbrave150中约59%的患者曾因不良反应需要减量或暂停治疗，最终有22%因不良反应而停药<sup>7</sup>。常见需要干预的副作用包括：

- **高血压、蛋白尿**：VEGF抑制剂常见不良反应。定期监测血压和尿蛋白，必要时给予降压药和减量停药措施<sup>5</sup>。
- **出血风险**：尤其是消化道出血（如食管胃底静脉曲张出血）。需在治疗前处理静脉曲张，治疗中密切观察黑便、呕血等症状。
- **肝功能损伤**：免疫治疗或贝伐珠单抗均可能导致转氨酶升高或肝功能恶化，需定期抽血监测肝功能。
- **免疫相关不良反应**：如免疫性肺炎、皮疹、甲状腺功能减退等。Atezolizumab可引发类似PD-1抑制剂的irAE，但发生率低于20%，严重irAE更少见，仍需早期识别和干预。

**仑伐替尼+PD-1方案副作用**（多靶点TKI联合PD-1抑制剂）：此组合的不良反应来自TKI的药理作用叠加免疫激活效应，整体毒性相对偏高。在KEYNOTE-524研究中，有高达67%的患者出现了≥3级治疗相关不良事件（Grade ≥3 TRAE），3%的患者发生治疗相关死亡（Grade 5）<sup>8</sup>。仑伐替尼常见不良反应包括高血压、蛋白尿、手足综合征、腹泻、食欲下降、甲状腺功能减退等，与其他TKI类似<sup>9</sup>。免疫治疗部分则可能引发各种免疫介导的不良反应。组合方案中需重点监测和管理：

- **肝功能损伤**：仑伐替尼在肝硬化背景患者中可能导致转氨酶升高、胆红素升高甚至肝衰竭风险；PD-1抑制剂也可引发免疫性肝炎。治疗中应严密监测肝功能指标，出现明显异常及时停药并给予糖皮质激素等治疗。
- **高血压和蛋白尿**：仑伐替尼抗血管作用导致的高血压发生率与A+T方案相近（任何级别约30-40%，≥3级约15-20%），需每日自测血压并规范使用降压药控制在安全范围。定期检查尿常规，若蛋白尿≥2+需减量或暂停TKI<sup>5</sup>。
- **消化道症状**：仑伐替尼常致食欲减退、恶心、腹泻等，部分患者体重下降明显。可对症给予营养支持、止泻药等，并少食多餐、清淡饮食以缓解症状。
- **免疫相关不良反应(irAE)**：PD-1抑制剂可能出现肺炎、皮疹、甲状腺功能减退、肾上腺功能不全、结肠炎等。总体发生率约15%~55%不等（视具体毒性种类）<sup>10</sup>。需教育患者和家属密切留意咳嗽气急、皮肤异常、发热、腹泻等征象，一旦出现应及时就医评估。重度irAE经常需要暂停免疫治疗并给予全身激素甚至免疫抑制剂干预<sup>11</sup><sup>10</sup>。

**副作用对比**：总体来说，两个方案的毒副反应谱有重叠亦有侧重。**抗VEGF相关毒性**（高血压、蛋白尿、出血）在两方案中均常见，因为仑伐替尼和贝伐珠单抗均作用于VEGF通路。但贝伐珠单抗作为抗体，选择性更高，不良反应以高血压和出血风险为主；仑伐替尼作为小分子多靶点TKI，还作用于FGFR等多条通路，因而胃肠道反应、乏力厌食、甲减等全身反应发生率更高。**免疫相关毒性**方面，两个方案均含免疫检查点抑制剂，需警惕类似的irAE风险（如免疫性肺炎在既往研究中发生率约2%~5%，但在有慢性肺病患者中可能后果更严重）。值得注意的是，本患者曾于2021年尝试过仑伐替尼+PD-1治疗但因不良反应中止，提示其对该联合方案耐受性较差。因此在副作用角度，A+T方案可能相对更可控一些：一方面贝伐珠单抗不涉及全身多靶点抑制，患者或可避免之前TKI引起的严重乏力等症状；另一方面需加强对免疫治疗的不良反应监测，无论PD-1还是PD-L1单抗均有风险，但PD-L1单抗理论上激活T细胞略少，可能免疫毒性频率略低。不过，两方案都需要严密管理副作用，实现“带药生存”。

## 患者适合人群分析（既往TACE有效、无远处转移、慢性肺病）

针对62岁男性患者（乙肝肝硬化、Child-Pugh A，无远处转移、肺功能中度阻塞，既往多次TACE治疗效果良好）的具体情况，需综合考虑疗效和安全性来选择方案：

- **疾病控制需求**：患者目前肝内多灶HCC（S8 4.4cm主灶+S5 1.2cm结节），属进展期但仍局限于肝脏。既往TACE有效提示肿瘤对局部治疗敏感、进展相对缓慢，此次复发仍局限，无转移。A+T和仑伐+PD-1在提高肝癌客观缓解率方面均优于索拉非尼等传统疗法<sup>1</sup><sup>3</sup>。A+T作为目前指南推荐的一线方案，在控制肿瘤生长和延长生存上已有确证优势<sup>1</sup>。仑伐+PD-1虽然单臂研究结果亮眼（ORR可达36%<sup>3</sup>），但缺乏III期随机对照数据支持，疗效重现性略存疑。**倾向**：从循证依据和一线标准角度，阿替利珠单抗+贝伐珠单抗为优选方案。
- **肝功能和耐受性**：患者Child-Pugh评分A，肝功能尚可，但有门脉高压征象（脾大、静脉曲张）。A+T在代偿期肝硬化患者中应用安全可行，但贝伐珠单抗要求严格控制静脉曲张风险<sup>5</sup>。需在治疗前行内镜检查并处理高危静脉曲张，降低出血风险<sup>5</sup>。仑伐替尼单药在Child A肝硬化中也可使用，但其肝毒性和全身副作用更明显，且本患者曾因该方案不良反应停药，提示耐受性差。综合考虑，**A+T方案在该患者中的耐受性可能更好**：贝伐珠单抗不直接加重疲乏、食欲差等症状，患者或能维持治疗更长时间；同时应做好出血预防。

- **慢性肺病考量**：患者肺功能中度阻塞，提示可能有慢性阻塞性肺疾病（COPD）等基础肺部情况。免疫治疗相关肺炎（irAE肺炎）虽发生率不高，但一旦出现对肺储备差的患者威胁大。PD-1抑制剂（如帕博利珠单抗、信迪利单抗）和PD-L1抑制剂（阿替利珠单抗）均可能诱发免疫性肺炎，需警惕呼吸症状变化。没有明确证据显示PD-L1抑制剂在肺毒性上更安全，但一些回顾性分析提示PD-L1抗体可能略低的严重肺炎发生率。不过差异不大，因此免疫药物的选择需更加慎重监测。本患者既往曾接受PD-1治疗且未能耐受，不明确是否发生过肺相关不良反应。如果以前出现过免疫性肺炎，再次使用任何免疫检查点抑制剂都要非常谨慎。在这种背景下，**A+T方案的优势在于可避免TKI对肺的间接不良影响（如乏力导致活动耐力下降）**，同时只需关注免疫相关肺炎本身。总的来说，对于有中度COPD的患者，两个方案在免疫毒性方面风险相近，但应倾向选择患者之前相对能耐受的方案。由于患者未能忍受仑伐替尼+PD-1，上一次可能出现了严重不良反应（如无法排除肺部毒性或肝功能恶化），因此改用机制不同的A+T方案更为稳妥。
- **患者意愿和依从性**：A+T已于2023年进入中国医保，一线可及性好，经济负担较仑伐替尼联合进口PD-1低，患者更易坚持治疗。A+T为静脉给药（每3周静脉输注），仑伐替尼为口服每日服药+PD-1每2~3周输注。鉴于该患者此前因副作用放弃了口服TKI，现在重启口服仑伐替尼依从性和信心可能不足。而A+T方案由医疗团队定期给药，监测更密切，患者依从性或更高。在2025年国内多数肿瘤中心也将A+T作为HCC首选一线方案，医生经验更加丰富。综上，在疗效相当甚至更优、耐受性和依从性可能更好的情况下，**阿替利珠单抗+贝伐珠单抗方案更适合此患者**。

## 副作用管理及家属护理建议

无论选择哪种方案，再次启动**免疫联合抗血管治疗**时都必须加强不良反应的监测和管理，以提高治疗持续性和安全性。以下是主要副作用的管理策略及家属可参与的护理要点：

- **肝功能监测**：患者有乙肝肝硬化背景，用药过程中需每2周检查肝功能（ALT、AST、胆红素等）。家属应督促患者定期抽血复查。如果发现肝功能指标明显升高或出现黄疸、乏力加重，应及时通知医生。轻度肝炎可在医生指导下暂缓用药、应用保肝药物；如怀疑免疫性肝炎则尽早予以糖皮质激素治疗<sup>10</sup>。家属在日常可协助患者戒酒戒烟，避免自行服用对肝脏有损药物或保健品，保证充分休息。
- **高血压和心血管管理**：家属应每日为患者测量血压并做好记录。抗VEGF治疗常在起始数周内就导致血压升高，目标是将血压控制在140/90 mmHg以下。如果血压连续数天高于此水平，应告知医生调整降压药物剂量。常用的降压药如钙离子拮抗剂或ACEI可有效控制TKI/贝伐引起的高血压<sup>5</sup>。患者平日饮食宜低盐清淡，家属协助避免高盐、高咖啡因饮食，以降低高血压风险。
- **蛋白尿监测**：建议每2~4周留晨尿进行尿常规检查。如果出现尿蛋白2+及以上，说明肾脏受损风险增高。医生可能会暂时停药或减量，并给予护肾治疗。家属应留意患者有无泡沫尿、下肢水肿等表现，如有及时就医评估肾功能。
- **出血预防**：对于选择A+T方案的患者，**最重要的是预防消化道出血**。治疗开始前应在医生安排下做胃镜检查并处理静脉曲张（如结扎）。治疗期间家属需密切观察患者有无呕血、黑便、头晕乏力等消化道出血迹象。一旦出现，应立即送医。日常饮食上，患者应少食粗糙坚硬食物和刺激性食物，避免增加胃肠粘膜损伤风险。若患者合并凝血功能异常，遵医嘱补充维生素K或凝血因子制剂。同时监测血常规中血红蛋白水平，定期复查腹部超声以了解脾脏和腹水情况。
- **免疫相关不良反应监控**：家属在患者治疗全程中扮演“观察哨”角色。**肺炎方面**：由于患者有慢性肺病史，更需警惕免疫性肺炎的早期症状，例如新出现的咳嗽、气短、胸闷或发热。家属若发现患者呼吸较治疗前明显

恶化，或出现无法用常规感冒解释的咳嗽发热，应立刻联系医生进行胸部影像检查。免疫相关肺炎一经诊断，多需立即停用免疫药并给予糖皮质激素冲击治疗，因此早期识别至关重要<sup>11 10</sup>。**皮肤方面**：留意患者皮肤有无新的皮疹、瘙痒或色素改变，尤其是免疫药物常引起的斑丘疹样皮疹、白癜风样改变等。轻度皮疹可在医生指导下外用糖皮质激素乳膏或口服抗组胺药，严重时需报告医生。**内分泌方面**：定期随访患者的甲状腺功能和血糖等。PD-1/PD-L1抑制剂可能导致甲减或甲亢、甚至I型糖尿病和垂体炎。家属应注意患者有无怕冷乏力、心慌多汗、多饮多尿等症状，如有及时就诊检查相关激素水平。**消化道方面**：观察患者大便性状和频率。免疫性结肠炎通常表现为严重腹泻（一天>4-6次水样便）、腹痛甚至便血；TKI也可致腹泻但程度较轻。若腹泻明显加重且伴随腹痛发热，应怀疑免疫相关性肠炎，立即就医。总之，“早识别、早报告、早干预”是管理irAE的关键<sup>12</sup>。家属应与医疗团队保持畅通联系，一旦出现可疑症状及时沟通，不可自行拖延处理。

• **一般生活护理和支持**：患者在系统治疗期间可能食欲下降、体力变差。家属可通过调整饮食和生活方式帮助患者度过治疗难关。**饮食方面**：推荐高蛋白、高维生素且易消化的饮食，例如鱼禽蛋白、豆制品、蔬果等，少量多餐以增加总摄入。避免生冷硬辣食物，戒烟酒。对于因TKI出现味觉改变或口腔黏膜溃疡的患者，可提供清淡爽口的食物并确保口腔清洁。**体力活动**：鼓励患者根据体能适度活动，如每日散步，以保持心肺功能和肌肉力量，但避免过度劳累。慢性肺病患者可在家属陪同下进行呼吸功能锻炼（如缩唇呼吸、腹式呼吸）提高肺通气。**心理支持**：系统治疗是一个长期过程，患者难免出现焦虑抑郁或治疗倦怠。家属应多给予陪伴和安慰，必要时可联系肿瘤科心理咨询师协助。**复诊随访**：家属应协助安排好患者每次输液和复查的时间，陪同就医以确保患者正确理解医生建议。随访项目包括每周期的血常规、生化、甲状腺功能，以及每2-3个月复查影像评估疗效。家属可准备一个记录本，详细记录患者每天的用药情况、不良反应及体征变化，在门诊复诊时提供给医生参考。

总而言之，针对该患者的情况，阿替利珠单抗+贝伐珠单抗方案在疗效确切的同时，安全性管理上可通过规范预防和监测来降低风险，更加符合患者需求。在充分告知患者和家属两种方案的利弊后，倾向推荐A+T方案作为首选一线治疗。治疗过程中严格执行个体化的副作用监测与处理措施，并发挥家属支持作用，有望提高患者对治疗的耐受性和依从性，实现更好的疗效和生存获益。

#### 参考文献：

1. Cheng A-L, et al. IMbrave150研究 – Atezolizumab联合Bevacizumab一线治疗晚期HCC的结果<sup>1</sup>
2. Ren Z, et al. ORIENT-32研究 – 信迪利单抗联合贝伐珠单抗类似物一线治疗HCC的疗效<sup>4</sup>
3. 《2022年生命科学》：免疫检查点抑制剂治疗晚期肝癌研究进展 – 包括KEYNOTE-524结果（仑伐替尼+帕博利珠单抗ORR 36%，mOS 22个月）<sup>3</sup>
4. Finn RS, et al. JCO 2020 – 仑伐替尼+帕博利珠单抗Ib期研究报告（ORR 36%，mPFS ~8.6月，mOS 22月；≥3级不良反应发生率67%）<sup>8</sup>
5. Spencer K, et al. ASCO Daily News 2023 – HIMALAYA vs IMbrave150研究解读（A+T方案ORR ~30%，显著延长OS/PFS；常见副作用：高血压28%，蛋白尿29%，≥3级高血压12%）<sup>5</sup>
6. Spencer K, et al. 同上资料 – 提示A+T治疗前需筛查并处理食管胃静脉曲张，以降低出血风险<sup>5</sup>
7. ESMO临床实践指南 2022 – 建议有门脉高压患者在开始A+T前行内镜检查，积极预防食管胃底静脉曲张出血<sup>6</sup>
8. 闵茜等. 《肿瘤综合治疗》2025 – 免疫相关不良反应管理策略综述（强调irAE发生率可达15%~55%，需高危筛查、早期识别和分级干预，多学科合作管理）<sup>10 11</sup>
9. CSCO原发性肝癌指南2022更新 – 推荐阿替利珠单抗+贝伐珠单抗为晚期HCC一线标准方案；卡瑞利珠单抗+阿帕替尼“双艾方案”在中国证据下也提升为I级推荐<sup>13 14</sup>（佐证本患者可从免疫联合抗血管方案中获益）。

1 5 7 [www-search.liangyihui.net](http://www-search.liangyihui.net)

<https://www-search.liangyihui.net/doc/117875>

2 3 [lifescience.sinh.ac.cn](http://lifescience.sinh.ac.cn)

[https://lifescience.sinh.ac.cn/webadmin/upload/20220616095346\\_3390\\_3595.pdf](https://lifescience.sinh.ac.cn/webadmin/upload/20220616095346_3390_3595.pdf)

4 肝细胞癌伴门静脉癌栓的综合治疗进展 - 汉斯出版社

<https://www.hanspub.org/journal/paperinformation?paperid=79006>

6 ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow ...

<https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-75342500073-0/fulltext>

8 Phase Ib Study of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma - PubMed

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32716739/>

9 Results from LENVIMA® (lenvatinib) plus KEYTRUDA ... - Eisai

<https://www.eisai.com/news/2020/news202023.html>

10 11 壹生资讯-免疫相关不良反应管理策略 | 免疫治疗7大关键问题

<https://www.cmtopdr.com/post/detail/7f73fa59-f8b9-4090-8fd1-27a763fb6f3f.html>

12 大咖谈|免疫相关不良反应管理-MedSci.cn

[https://www.medsci.cn/article/show\\_article.do?id=873e89822579](https://www.medsci.cn/article/show_article.do?id=873e89822579)

13 14 恒瑞医药

<https://www.hengrui.com/media/detail-193.html>