

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.17.018

肝细胞癌经动脉介入联合靶向及免疫治疗:方案演进与安全性管理*

王玉梅,刘智鹏,罗宇乐,夏 锋 综述,邱 琰[△]审校
陆军军医大学第一附属医院肝胆外科研究所,重庆 400038

摘要:血管介入联合靶向及免疫治疗已成为中晚期肝细胞癌(HCC)的重要治疗策略。该联合疗法可显著提升疗效,但其诱发的多系统、复杂性不良反应与治疗并发症已成为临床防控的关键挑战。该文结合临床应用实际,重点从治疗方案进展、疗效对比与协同机制角度梳理“介入联合靶向治疗”“介入联合免疫治疗”及三联/四联疗法的应用现状,全面总结治疗相关不良反应及并发症的临床表现、发病规律、危险因素,归纳对应的分级管理策略。现阶段 HCC 介入联合靶向及免疫治疗仍存在短板,在治疗相关并发症的个体化风险评估、免疫不良反应精准预测及规范化分层管理方面尚不完善。未来可融合生物标志物、空间多组学与人工智能技术构建精准预警体系,可进一步优化联合治疗的风险获益平衡,提升临床治疗安全性与患者远期生存获益。

关键词:肝细胞癌; 血管介入治疗; 靶向免疫治疗; 治疗相关不良反应; 并发症管理; 临床管理
中图法分类号:R735.7;R453 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)17-2417-07

Transarterial intervention combined with targeted and immunotherapy for hepatocellular carcinoma: protocol evolution and safety management*

Wang Yumei, Liu Zhipeng, Luo Yule, Xia Feng, Qiu Yan[△]
Institute of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Army Medical
University, Chongqing 400038, China

Abstract: Vascular intervention combined with targeted therapy and immunotherapy has become an important treatment strategy for advanced hepatocellular carcinoma (HCC). This combination therapy can significantly improve the efficacy, but its induced multi-system and complex adverse reactions and treatment complications have become the key challenges of clinical prevention and control. Combined with the actual clinical application, this article focuses on the application status of "intervention combined with targeted therapy", "intervention combined with immunotherapy" and triple/quadruple therapy from the perspective of treatment plan progress, efficacy comparison and synergistic mechanism, comprehensively summarizes the clinical manifestations, incidence rules and risk factors of treatment-related adverse reactions and complications, and summarizes the corresponding hierarchical management strategies. At present, there are still shortcomings in HCC interventional therapy combined with targeted therapy and immunotherapy. The individualized risk assessment of treatment-related complications, accurate prediction of immune adverse reactions, and standardized hierarchical management are not perfect. In the future, biomarkers, spatial multi-omics and artificial intelligence technology can be integrated to construct an accurate early warning system, which can further optimize the risk-benefit balance of combined therapy and improve the safety of clinical treatment and the long-term survival benefit of patients.

Key words: hepatocellular carcinoma; vascular interventional therapy; targeted immunotherapy; treatment-related adverse reaction; management of complication; clinical management

肝细胞癌(HCC)是全球范围内导致癌症相关死亡的首要原因之一^[1-2]。大多数患者在确诊时已处于晚期阶段,从而失去接受根治性手术的机会,导致患者五年生存率低于20%^[3]。在不可切除 HCC 的治疗

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB-2023NSCQ-MSX0563)。

[△] 通信作者, E-mail: qy19780825@tmmu.edu.cn。

中文引用格式:王玉梅,刘智鹏,罗宇乐,等.肝细胞癌经动脉介入联合靶向及免疫治疗:方案演进与安全性管理[J].检验医学与临床,2026,23(17):2417-2423.

英文引用格式:Wang Y M, Liu Z P, Luo Y L, et al. Transarterial intervention combined with targeted and immunotherapy for hepatocellular carcinoma: protocol evolution and safety management[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(17): 2417-2423.

体系中,血管介入治疗作为核心局部治疗手段,主要包括经动脉化疗栓塞(TACE)、肝动脉灌注化疗(HA-IC)及钇-90 经动脉放射性栓塞治疗(TARE)3 类技术;而系统治疗则包括靶向治疗、免疫治疗及化疗等^[4-5]。传统介入治疗存在肿瘤不完全坏死、进展率偏高的局限,近年来靶向治疗与免疫检查点抑制剂(ICIs)快速发展,血管介入联合靶向免疫治疗成为治疗晚期 HCC 的极具潜力的新方向^[6]。然而,介入局部损伤、靶向抗血管毒性与免疫激活效应存在协同叠加风险,导致联合治疗相关不良事件及并发症发生率显著升高,会累及患者肝脏、皮肤、内分泌、肺、肠等,严重时可危及患者生命。目前,国内外研究多侧重于探讨 HCC 联合治疗的疗效优势,对其相关不良反应与并发症特征、治疗时序选择争议及个体化分层管理缺陷关注较少,距离形成统一规范的全程安全管控体系还有一定的距离。基于此,本文系统综述中晚期 HCC 联合治疗的方案演进与疗效差异,总结当前临床管理的现存瓶颈,旨在为临床平衡治疗疗效与安全、实施个体化联合干预提供循证参考。

1 方案演进:从联合到协同的循证进阶

目前,针对中晚期、肝外转移或肝功能恶化的 HCC 患者,巴塞罗那肝癌临床分期指南推荐以局部血管介入联合系统治疗为核心的姑息治疗策略,3 类主流血管介入技术各有侧重,为后续联合靶向免疫治疗提供了多样化的局部治疗基础^[7]。

1.1 TACE/HAIC/TARE 联合多靶点激酶抑制剂(TKD)的循证依据

1.1.1 介入治疗

1.1.1.1 TACE TACE 通过导管超选择至肿瘤供血动脉,灌注化疗药物乳剂或载药微球,并联合栓塞肿瘤供血血管,从而通过增强局部药物暴露和阻断肿瘤血供发挥协同抗肿瘤作用^[7-8]。该技术是中期 HCC 的首选介入方案,覆盖人群广泛、应用最为成熟,但其局限性在于单纯 TACE 后肿瘤坏死常不完全,远期复发进展率较高^[5,9]。

1.1.1.2 HAIC HAIC 通过置管于肝动脉内持续灌注高浓度化疗药物,使得肿瘤局部药物浓度达到静脉给药的 6~10 倍,而出现全身不良反应显著降低^[10]。该技术对合并严重门静脉癌栓(PVTT,尤其是 Vp3/4 型)、巨大肝癌(≥ 10 cm)及中国肝癌分期 I b~III a 期患者具有独特的治疗优势,突破了门静脉侵犯对 TACE 的限制,新辅助 HAIC 可让部分初始不可切除的 HCC 患者获得降期手术机会^[11]。

1.1.1.3 TARE TARE 又称选择性内照射放疗,经肝动脉注入载有钇-90 的微球,以 β 射线进行内照射杀伤肿瘤。该技术在合并门静脉血栓、TACE 栓塞效果不佳或存在 TACE 禁忌证的早期/中期 HCC 患者中,显示出优于药物栓塞微球化疗栓塞的生存获益,填补了这部分患者的局部治疗空白^[12]。

1.1.2 介入联合靶向治疗的协同机制与生存获益 HCC 靶向治疗的核心药物以抗血管生成及 TKI 为主,一线首选包括仑伐替尼、索拉非尼、多纳非尼;二线选用瑞戈非尼、阿帕替尼、卡博替尼^[13],其与介入治疗的协同机制在于,靶向药物可抑制肿瘤新生血管、促进血管正常化,减轻介入后的炎症与缺氧诱导的恶性转化^[14]。

大量临床循证研究验证了该联合模式的生存获益:TACE 联合索拉非尼或仑伐替尼可将中晚期 HCC 的中位总生存期(OS)延长至 24~30 个月,较单纯 TACE 提升近 1 倍^[3-4]。此外,索拉非尼联合 HA-IC 对 Child-Pugh B 级、AFP <400 ng/mL 的特殊人群预后改善效果显著,为肝功能储备偏差、肿瘤负荷较高的难治性 HCC 提供了有效治疗方案^[4]。

介入联合靶向方案是临床上较早成熟的联合治疗模式,疗效明确、安全性可控,其主要适用于:(1)肝功能欠佳(如 Child-Pugh B 级)、无法耐受免疫治疗或三联疗法的患者;(2)肿瘤负荷中等、暂无门静脉主干癌栓的患者;(3)作为三联疗法中靶向药物的基础组成。对于一般状况差或肝功能失代偿者,仍需谨慎评估后选用。而 TARE 联合靶向治疗则可进一步弥补 TACE 禁忌或栓塞失败患者的治疗空白,为复杂局部病灶提供持续控瘤效果^[12]。

1.2 双免、靶免双联、三联/四联方案的演进 血管介入诱导的肿瘤坏死可释放大量抗原,重塑免疫微环境,为系统治疗创造协同窗口^[15-18]。基于此,治疗方案从介入+靶向向单一双联模式,逐步演进至介入+免疫双联、介入+靶向+免疫三联及新型四联方案。

1.2.1 介入+免疫双联方案 免疫治疗的核心药物以程序性死亡受体 1(PD-1)抑制剂和程序性死亡配体 1(PD-L1)抑制剂为主,临床常用的包括信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、纳武利尤单抗及阿替利珠单抗等。介入与免疫治疗的协同机制在于介入治疗实现局部肿瘤减瘤、破坏局部免疫抑制微环境,ICIs 则激活全身抗肿瘤免疫应答,弥补单纯介入无法清除微小转移灶的治疗短板,形成“局部控瘤+全身防转移”的互补效应^[16-18]。

有研究表明,“介入+免疫”的客观缓解率(ORR)及无进展生存期(PFS)显著优于单纯介入,且未大幅度增加不可控的不良反应。相较于单纯介入或免疫单药治疗,“介入+免疫”双联方案可显著提升肿瘤局部控制率、ORR 及 PFS,且未显著增加重度不可控不良反应的发生风险,有效克服了免疫单药有效率偏低的临床难题^[18]。该方案尤其适用于肿瘤血供丰富、存在隐匿肝外微转移的中晚期 HCC 患者,可为部分无手术机会患者创造降期转化、根治性切除的可能,是高阶联合方案的重要基础。

1.2.2 三联方案(介入+靶向治疗+免疫治疗) 三联方案整合介入局部杀伤、靶向抗血管生成、免疫全

身激活三重机制,实现抗肿瘤效应最大化,是当前中晚期不可切除 HCC 转化治疗的核心方案,不同介入方式联合三联方案的适配人群与临床疗效存在显著差异。

1.2.2.1 TACE+靶向治疗+免疫治疗方案 该方案是目前临床应用最广泛的三联模式,循证证据最为充分。Jin 等^[16]倾向评分匹配研究证实,TACE 联合卡瑞利珠单抗+阿帕替尼的双靶免组合,可显著提升患者 ORR 与 PFS,疗效优于单纯 TACE 治疗;LEAP-012 研究进一步验证,TACE 联合仑伐替尼+帕博利珠单抗可有效延长不可切除非转移性 HCC 患者的 PFS,但同时显著升高 ≥ 3 级治疗相关不良反应发生率^[18-19];而 2025 年 ASCO-GI 公布的 CARES-005 研究刷新了该方案疗效数据,“双艾方案”(卡瑞利珠单抗+阿帕替尼)联合 TACE 的 ORR 可达 65%,中位 PFS 延长至 10.8 个月,在部分研究中显示出较好的转化治疗潜力^[19]。

该方案适配人群为:(1)Child-Pugh A 级、ECOG 0~1 分的优势基线患者;(2)肿瘤负荷大、肝功能储备良好、有强烈转化手术意愿的患者;(3)肝内多灶病变、无广泛肝外转移的局部进展期患者。其核心局限为肝毒性、免疫相关不良反应及出血风险显著升高,对于 Child-Pugh B/C 级、严重门静脉高压、既往自身免疫性疾病或长期免疫抑制治疗患者需谨慎选择。此外,目前多数研究仍以回顾性或区域性真实世界研究为主,不同介入频次、药物组合及停药策略尚缺乏统一标准。

1.2.2.2 HAIC+靶向治疗+免疫治疗方案 HAIC 三联方案尤其适用于伴门静脉癌栓(尤其 Vp3/4 型)、巨大肿瘤或肿瘤弥漫型分布的初始不可切除 HCC。Chi 等^[4]多中心真实世界研究显示,HAIC 联合仑伐替尼及 PD-1 抑制剂可显著提高 ORR 至 62.1%,中位 OS 达 23.3 个月,39.2% 的患者可成功转化为根治性手术,13.5% 的患者实现病理完全缓解。对比研究显示,复发不可切除 HCC 患者中,HAIC 联合靶向与免疫联合治疗的完全缓解率显著优于 TACE 联合靶向与免疫联合治疗及单纯 TACE 治疗^[20]。该方案虽疗效显著,但 HAIC 操作复杂,对中心经验导管管理要求高;且目前缺乏大样本 III 期随机对照研究支撑,FOLFOX、FP 等不同化疗方案的选择尚无行业共识,仅推荐在具备成熟 HAIC 诊疗经验的肝癌中心开展。

1.2.3 新型四联/免疫协同方案的探索与局限 目前,新型四联/免疫协同方案仍主要处于早期探索阶段,暂无标准化应用规范。Finn 等^[1]报道,TIGIT 抑制剂 tiragolumab 联合阿替利珠单抗及贝伐珠单抗的四联方案,可显著延长不可切除 HCC 患者 OS,试验组中位 OS 达 28.9 个月,显著优于对照组 15.1 个月($HR=0.39$),展现出良好的生存获益趋势在不可切除 HCC 中显示出较好的生存获益趋势。但该研究为

I b/II 期小样本研究,缺乏大规模 III 期前瞻性循证验证。

现阶段四联新型方案仅适用于标准三联方案进展后、肝功能储备良好、全身状态稳定的高筛选人群,严格限定于临床试验场景,暂不推荐作为临床常规标准治疗方案广泛推广。

1.3 免疫治疗耐药与逃逸机制:联合干预的核心突破点 免疫耐药或逃逸是导致晚期 HCC 治疗失败的核心原因,其机制涉及多个层面:(1)肿瘤细胞层面,PD-L1 表达下调、MHC-I 类分子缺陷导致的抗原呈递障碍,使免疫识别失效;(2)免疫微环境层面,T 细胞耗竭、调节性 T 细胞富集及髓源性抑制细胞浸润,构成强烈的免疫抑制屏障;(3)信号通路层面,MAPK、Wnt/ β -连环蛋白及 VEGF 等通路的异常激活,介导原发性或继发性耐药^[21]。因此,单一免疫治疗难以突破这多重耐药瓶颈。

介入联合靶向治疗、免疫治疗的多模式方案,可从多维度逆转耐药瓶颈:(1)介入治疗通过局部减瘤重塑肿瘤抗原谱、打破局部免疫抑制状态;(2)靶向药物纠正肿瘤血管紊乱、改善局部缺氧微环境,消除缺氧介导的耐药诱因;(3)免疫药物重启全身特异性抗肿瘤免疫应答,清除残留耐药肿瘤细胞^[15]。该协同机制是联合方案疗效显著优于单药治疗的核心理论基础,也是当前临床突破 HCC 免疫耐药最具前景的干预策略。目前双免疫联合、介入联合新型系统药物的模式已初步落地,但仍存在部分患者应答不佳的问题,未来需进一步解析特异性耐药驱动机制,挖掘精准生物标志物,实现获益人群的精准筛选。

1.4 治疗顺序(序贯 vs. 同步)的决策考量 介入联合靶向与免疫治疗三联方案的治疗目前尚无全球统一的金标准。同步联合与序贯联合模式各有优劣,临床争议核心集中于“疗效最大化”与“安全可控性”的风险-获益平衡,也是当前临床决策的核心难点。

1.4.1 同步联合治疗模式 同步联合治疗是指在介入治疗围手术期(通常指术前 3 d 至术后 3~7 d)同步启动或继续使用靶向药物和免疫治疗,是目前多数临床研究、转化治疗研究采用的主流方案。该模式的核心临床优势在于治疗叠加效应最大化:在介入局部减瘤的基础上,同步联合抗血管靶向药物与免疫抑制剂,可同时实现肿瘤血管正常化、残余病灶抑制与全身性免疫激活,快速遏制肿瘤增殖、降低早期耐药风险,对高肿瘤负荷、合并重度门静脉癌栓、亟需快速控瘤降期的高危进展期患者,转化治疗与生存获益最为显著^[19]。但该模式的核心争议与局限性同样突出。多重治疗效应同步叠加会导致不良反应协同放大,介入相关性肝损伤、靶向药物脏器毒性、免疫相关全身不良反应同时发生,显著提升重度肝损伤、免疫性肺炎、内分泌危象、出血及骨髓抑制风险^[18]。因此,同步联合方案对患者基线条件要求严苛,仅适用于 Child-

Pugh A 级、ECOG 0~1 分、无自身免疫病史、无严重门静脉高压的优势人群,适用范围狭窄。对于肝功能储备临界、体质偏弱、合并基础肝病的患者,同步治疗极易诱发肝功能失代偿、重度不良反应,导致治疗中断甚至不良预后^[22-23]。此外,同步治疗的药物启动时机、介入治疗频次与系统治疗的匹配间隔、不良反应后的停药重启标准,目前仍无统一规范,不同中心执行方案差异极大^[19]。

1.4.2 序贯联合治疗模式 序贯联合模式采用“介入先行、系统治疗后置”的阶梯式干预策略,即先完成介入治疗,待患者肝功能、全身症状完全恢复,结合肿瘤应答情况,再序贯启动靶向治疗或免疫治疗,亦可根据病情采用“介入+靶向维持、后期叠加免疫”的阶梯式联合方案^[3]。该模式的核心优势在于错峰规避多方案毒性叠加,显著降低重度肝损伤、免疫毒性及全身性不良反应发生率,整体安全性更优^[24]。同时,序贯方案适配人群更广,可用于 Child-Pugh B 级、介入术后肝功能波动大、全身耐受度欠佳的中低危患者,同时可根据单次介入疗效动态调整后续系统治疗方案,规避无效治疗与过度治疗,个体化灵活性更强^[10]。

现阶段序贯方案的最大争议为免疫窗口期错失导致的疗效折损。介入术后形成的抗肿瘤微环境具有时效性,延迟启动系统治疗会弱化多方案的协同抗肿瘤效应,无法及时、彻底清除微小残留灶与隐匿微转移灶,远期肿瘤复发、进展风险相对更高^[15]。整体来看,序贯方案的 ORR、PFS 及手术转化成功率整体低于同步联合方案,形成“安全性更优但疗效相对受限”的临床矛盾,且目前对于序贯间隔时长、靶向联合免疫治疗的给药顺序、个体化适配标准尚无统一共识^[10,18]。

1.4.3 核心临床争议与现存研究短板 目前针对 2 种治疗时序的争议核心集中于疗效最大化与安全可控性的风险-获益平衡。倾向于同步联合的观点认为,中晚期 HCC 恶性程度高、进展迅速,应以最大化缩瘤效果、争取转化手术机会为核心目标,严格筛选优势人群后,可控的毒性升高可换取显著生存获益^[4,19];而支持序贯联合的观点则强调,HCC 患者多合并基础肝病、肝功能储备偏差,过度追求高强度同步联合会大幅提升治疗相关死亡风险,全程安全可控、维持持续抗肿瘤治疗状态,是保障患者长期获益的前提^[24-25]。

现有研究多为单中心、回顾性真实世界研究,缺乏大规模、多中心、前瞻性Ⅲ期对照研究;不同研究的介入方式(TACE/HAIC)、药物组合、用药剂量、治疗间隔、随访周期不统一,无法进行直接对比分析^[19-20]。同时,目前尚无精准的生物标志物用于筛选适配同步或序贯方案的获益人群,无法实现基于肿瘤负荷、肝功能状态、免疫微环境特征的个体化时序决策。此

外,针对治疗进展后方案调整、不同时序方案的耐药机制差异、远期复发转移规律等关键问题,仍缺乏系统性研究数据支撑,导致临床治疗时序选择仍处于经验化阶段,尚未形成标准化、规范化的诊疗共识^[21]。

因此,同步联合方案更适配肿瘤负荷重、追求快速缩瘤与转化切除、基线状态良好的高危进展期患者;序贯联合方案更适配肝功能偏差、全身耐受度欠佳、以疾病稳定、长期带瘤生存为目标的患者。未来需依托大样本对照研究与精准生物标志物,明确不同人群的最优治疗时序,统一临床干预标准,破解当前疗效与安全难以兼顾的临床困境。

2 安全性特征

介入联合靶向治疗、免疫治疗的多模式治疗,其不良反应并非单一治疗毒性的简单叠加,而是呈现多系统、多层次、高异质性的协同放大特征。依据损伤来源可将并发症分为介入相关局部并发症、系统治疗相关全身不良反应,以及联合治疗特有的叠加性不良风险 3 类。

介入联合靶向与免疫治疗的多模式治疗体系包含局部介入操作与全身药物治疗 2 类干预手段,其不良事件可明确划分为介入操作相关并发症与系统药物相关不良反应 2 大类,二者的发生机制、高发时间、损伤特征及分级管理标准存在显著差异。其中,介入相关并发症主要由栓塞缺血、局部化疗刺激、有创操作损伤所致,属于操作性、局部性、围术期高发损伤;靶向与免疫药物相关不良反应由全身药物代谢、血管调控紊乱及免疫异常激活介导,多为迟发性、全身性、多系统损伤。联合治疗模式下 2 类损伤可相互叠加,呈现多系统、多层次、高异质性的放大特征。现阶段多数临床研究尚未严格区分 2 类不良事件,尚未建立完善的分类标准与分层管控体系。基于此,本文依据损伤来源,对介入相关局部并发症及靶向治疗、免疫治疗所致全身不良反应进行区分,探讨二者的差异化临床特征与个体化管理策略。

2.1 介入相关并发症

2.1.1 栓塞后综合征 TACE 术后栓塞综合征(发热、疼痛、恶心、疲劳)发生率接近 100%。当介入联合靶向和免疫治疗后,这一症状群更显持久和复杂^[26]。有研究表明,治疗后 1 周疼痛(73.8%)、疲劳(67.7%)、失眠(53.1%)为最突出的症状主诉,即便至治疗后 3 周,仍有近半数患者持续存在中度以上的症状困扰^[27]。这一症状群不仅严重影响患者的生活质量,也常被视为潜在严重不良反应的前驱或伴随表现。

2.1.2 介入治疗相关性肝损伤 多表现为一过性的转氨酶或胆红素升高,但在 Child-Pugh B/C 级患者中,极易诱发或加重肝功能失代偿^[28]。

2.1.3 HAIC 特异性操作相关风险 HAIC 操作复杂,持续灌注化疗可能增加骨髓抑制、导管相关感染

及胆道损伤风险。

2.2 系统治疗相关不良反应

2.2.1 整体发生特征 一项系统综述显示, HCC 患者接受 ICI 治疗后, 所有级别的治疗相关不良事件 (trAEs) 发生率达 83.4%, ≥ 3 级者为 33.0%; 所有级别的免疫相关不良反应 (irAEs) 发生率为 34%, ≥ 3 级者为 9%^[22]。整体不良反应高发, 但重度可控, 部分患者需进行临床干预。

2.2.2 常见不良反应类型 最常见的 trAEs 为天冬氨酸转氨酶水平升高 (38%), 最常见的 irAEs 为疲劳 (14%); 约 18.8% 的患者需系统性皮质类固醇干预, 6.6% 因出现不良反应停药^[22]。irAEs 与并发症包括免疫性皮炎、肺炎、结肠炎、心肌炎、内分泌异常、肾功能损害及肝功能损伤等, 其中内分泌不良反应的隐匿性强, 需高度警惕^[23-24]。

2.2.3 靶向药物特异性肝毒性 以仑伐替尼为代表的多靶点 TKI, 其任何级别的肝功能异常发生率高达 52.9%^[29]。

2.3 联合治疗特有安全性问题 联合治疗的不良反应与并发症源于局部栓塞化疗、靶向抗血管及免疫激活的效应叠加, 其并发症呈现多系统、多层次、高异质性的特点。联合治疗相关毒性并非简单叠加, 而呈现明显的风险异质性。

2.3.1 肝毒性损害 (核心并发症) 肝毒性是联合治疗最常见的治疗相关毒性之一。三者 (介入栓塞损伤、靶向药物肝毒性及免疫介导性炎症) 叠加时, 肝损伤在发生时间、严重程度和恢复时间上均表现出协同放大效应。其中, 免疫性肝损伤在临床表现呈异质性强, 中位发生时间约为首次免疫治疗后 1.4 个月。

2.3.2 全身性症状群 有研究表明, 治疗后 1 周疼痛 (73.8%)、疲劳 (67.7%)、失眠 (53.1%) 为最突出的症状主诉, 至治疗后 3 周, 仍有近半数患者持续存在中度以上的症状困扰^[27]。这一症状群不仅严重影响患者的生活质量, 也常被视为潜在严重不良反应的前驱或伴随表现。

2.3.3 高危因素 联合治疗重度不良事件的发生与多重基线因素密切相关, 主要包括 Child-Pugh 分级、ALBI 分级评估的基础肝功能状态、门静脉癌栓严重程度、既往抗病毒治疗史、介入治疗频次、免疫药物暴露时长等。基线肝功能差、乙型肝炎病毒高载量、合并自身免疫基础疾病的患者为高危人群。

3 介入联合靶向与免疫治疗的全程管理策略

联合治疗的不良反应风险源于局部栓塞化疗、靶向抗血管生成及免疫激活的效应叠加, 其临床表现呈现出多系统、多层次损伤及高度异质性的特点。从不良反应的发生率、临床类型到危险因素, 均表现出独特的规律。因此, 临床管理必须贯穿治疗全程, 确立“治疗前风险分层—治疗中动态监测—治疗后长期随访”的全过程闭环管理理念。

3.1 不良反应与并发症的分级标准 尽管不良事件通用术语标准是目前肿瘤治疗安全性评估的基石, 但在实际临床应用中, 介入操作并发症与系统性药物不良反应的损伤特征不同, 临床处理原则也存在显著差异。介入操作相关的不良反应通常表现为围术期损伤, 临床主要以对症支持 (如保肝、镇痛、抗感染) 为主, 极少需要抗肿瘤治疗彻底终止。而靶向治疗及免疫治疗药物引发的相关不良反应多为剂量依赖性 or 免疫介导性损伤, 病程迁延易反复, 中重度损伤常需要减量、暂停甚至永久停药, 并给予激素、免疫抑制等专科干预。

3.1.1 肝毒性分层管理 肝功能损伤实施 4 级分层干预: 1~2 级肝损伤以保肝治疗为基础, 维持原抗肿瘤方案; 3 级肝损伤需暂停抗肿瘤治疗并强化保肝; 4 级则永久停止相关药物, 启动专科会诊^[24-25]。癌痛严格遵循世界卫生组织 (WHO) 阶梯镇痛原则规范化给药; 针对持续疲劳、失眠等全身症状, 采用运动规划、认知行为干预、心理疏导联合药物辅助的综合干预模式, 改善患者生活质量^[25]。

3.1.2 其他相关不良事件的分级管理 手足综合征: I 级以润肤剂、角化抑制剂外用为主; II 级加用冷敷及吡美莫司软膏等外用抗炎药物; III 级则需暂停用药^[30]。疼痛管理遵循 WHO 阶梯镇痛原则; 疲劳、失眠则采取活动规划、认知行为干预、心理支持及必要时的药物干预等综合措施^[31-32]。

3.2 全周期的动态监测时点

3.2.1 基线评估 (治疗前) 完善病史、器官功能、自身抗体、Child-Pugh 分级、ALBI 分级、ICG15 滞留率、肝炎病毒标志物等评估。

3.2.2 动态监测 (治疗中) (1) 常规监测: 定期监测肝酶、胆红素、甲状腺功能、炎症指标及影像学变化。(2) 专项检查: 内分泌毒性进行每月监测促甲状腺激素、皮质醇等; 疑似免疫性肺炎需紧急进行 CT 评估。(3) 症状监测: 建立基于患者自我报告结局的症状监测系统, 早期捕捉不良反应信号。

3.2.3 长期随访 (治疗后) 依托专科随访平台建立长期随访机制, 持续追踪患者远期症状、肝功能状态、肿瘤复发情况, 配合延续性护理与健康宣教, 提升患者居家自我识别不良反应的能力, 实现“院内治疗—居家康复”的安全管理^[27, 33]。

3.3 多学科协作 (MDT) 与系统化全程管理 MDT 是联合治疗相关毒性管理的制度核心, 须整合肝胆外科、介入科、肿瘤内科、肝病内科、影像科、专科护理等多学科力量, 遵循“以患者为中心、以疗效为导向、以循证为依据”的原则, 实现治疗相关不良反应及严重并发症的早预防、早识别与早干预^[34]。

MDT 核心应用场景包括: 治疗前高危人群风险分层、高阶联合方案适应症精准把控、重度不良反应的联合救治、靶向治疗与免疫治疗药物停药重启策略

制定、远期复发与毒性风险的全程管控^[23,34]。针对高危患者,需通过常态化 MDT 会诊制定个体化诊疗与防控路径,最大程度降低治疗中断、重度并发症及治疗相关死亡风险,保障联合治疗的安全性与持续性。

4 总结与未来展望

中晚期 HCC 介入联合靶向与免疫治疗的多模式治疗已实现从单模式介入治疗到多维度协同根治转化的重大突破,双联、三联、新型四联方案的持续迭代,显著提升了肿瘤客观缓解率与手术转化概率,极大改善了不可切除 HCC 患者的长期生存预后。但当前临床实践仍存在 3 大核心瓶颈:(1)联合治疗不良反应与并发症复杂、3 类肝损伤鉴别困难、重度不良反应预警能力不足;(2)同步/序贯治疗时序无统一循证标准,临床取舍缺乏个体化依据;(3)免疫耐药机制复杂,获益人群无法精准筛选,治疗存在盲目性与过度治疗风险。

为突破上述困境,临床需严格落实 3 大诊疗原则:(1)基于肝功能储备、肿瘤负荷、PVTT 分级、基线免疫状态精准筛选适配人群;(2)落实围治疗期精细化动态监测,早期识别隐匿性免疫毒性与累积性肝损伤,规范化药物启停流程;(3)依托 MDT 多学科体系制定个体化分层防控策略,精准平衡抗肿瘤疗效与治疗安全。

未来,随着空间多组学、人工智能大数据模型、免疫风险生物标志物的不断突破^[35-37],可实现治疗前高危人群分层、治疗中毒性精准预警、耐药人群精准甄别,逐步构建“精准筛选—个体化联用—全程管控”的一体化防治体系,进一步突破治疗瓶颈,持续优化中晚期 HCC 患者的远期生存获益与生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 王玉梅:文献检索、筛选、整理,文献分析,撰写初稿;刘智鹏:文献检索、分析,参与撰写部分初稿;罗宇乐:语言润色与细节校对,文献检索,参与撰写部分初稿;夏锋:指导研究方向,审阅文章并定稿;邱琰:总负责,提出主题,确定框架,文献分析,文章修订、审校、定稿。

参考文献

[1] Finn R S, Ryoo B Y, Hsu C H, et al. Tiragolumab in combination with atezolizumab and bevacizumab in patients with unresectable, locally advanced or metastatic hepatocellular carcinoma (MORPHEUS-Liver): a randomised, open-label, phase 1b-2, study[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26 (2): 214-226.

[2] 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.

[3] Shen X, Shao T, Yu J, et al. Combining hepatic arterial interventional therapies with lenvatinib and programmed cell death-1 inhibitors for hepatocellular carcinoma with

portal vein tumor thrombosis: a single-center, real-world study[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2025, 12: 1267-1278.

[4] Chi Q Y, Liu Q Y, Wang S J, et al. Lenvatinib combined with anti-PD-1 antibodies plus locoregional treatment for initial unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a multicenter real-world study[J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 1162.

[5] Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation; the 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681-693.

[6] Llovet J M, Castet F, Heikenwalder M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 151-172.

[7] Ke Z, Nagib P B, Jalil S, et al. Emerging curative-intent minimally-invasive therapies for hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2022, 14(5): 885-895.

[8] Makary M S, Ramsell S, Miller E, et al. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies: outcomes and future horizons[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27 (43): 7462-7479.

[9] Deng J, Liao Z Y, Gao J. Efficacy of transarterial chemoembolization combined with tyrosine kinase inhibitors for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(1): 1243-1254.

[10] Ijzerman N S, Filipe W F, Bruijn P D, et al. Systemic exposure of floxuridine after hepatic arterial infusion pump chemotherapy with floxuridine in patients with resected colorectal liver metastases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114625.

[11] Chiang C L, Chen Y C, Liang H L, et al. Survival outcomes after surgical resection of huge HCC (≥ 10 cm) with or without neoadjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy[J]. *World J Surg Oncol*, 2025, 23(1): 251.

[12] Bajestani N, Wu G, Hussein A, et al. Examining the efficacy and safety of combined locoregional therapy and immunotherapy in treating hepatocellular carcinoma[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(7): 1432.

[13] Liu J Z, Xia S, Zhang B Y, et al. Small molecule tyrosine kinase inhibitors approved for systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: recent advances and future perspectives[J]. *Horm Cancer*, 2024, 15(1): 259.

[14] Regmi P, Hu H J, Lv T, et al. Efficacy and safety of sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2021, 39: 101663.

[15] Li J, Zhang Y, Hu L, et al. T-cell receptor repertoire analysis in the context of transarterial chemoembolization synergy with systemic therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2025, 13(1): 69-83.

[16] Jin Z C, Zhong B Y, Chen J J, et al. Real-world efficacy and safety of TACE plus camrelizumab and apatinib in patients with HCC (CHANCE2211): a propensity score matching study[J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(12): 8669-8681.

- [17] Chen X K, Wu X G, Wei P, et al. Combined TACE with targeted and immunotherapy versus TACE alone improves DFS in HCC with MVI: a multicenter propensity score matching study[J]. J Hepatocell Carcinoma, 2025, 12:561-577.
- [18] Kudo M, Ren Z G, Guo Y B, et al. Transarterial chemoembolisation combined with lenvatinib plus pembrolizumab versus dual placebo for unresectable, non-metastatic hepatocellular carcinoma (LEAP-012): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study [J]. Lancet, 2025, 405(10474):203-215.
- [19] Lichao W, Bo L, Mingrui Z, Jinhai S. Transarterial chemoembolization combined with immunotherapy and targeted therapy as first-line treatment for unresectable and non-metastatic hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis of phase III trials[J]. Ther Adv Gastroenterol, 2025, 18: 17562848251396424.
- [20] Deng Wei, Xie Jin, Wang Tao, et al. The safety and efficacy of tyrosine kinase inhibitors and programmed cell death protein-1 inhibitors combined with HAIC/TACE in the treatment of recurrent unresectable hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1):779.
- [21] Chen Y, Chen D, Liang Z, et al. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma therapy: resistance mechanisms, liver transplantation challenges and management strategies[J]. Cancer Drug Resist, 2025, 8:48.
- [22] Tian J C, Liu H, Yan L J, et al. Adverse events of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma: a systemic review and Meta-analysis[J]. Clin Exp Med, 2023, 23(6):2115-2129.
- [23] Liu X, Lu Y, Zhou W, et al. Chinese multidisciplinary expert consensus on immune checkpoint inhibitor-based combination therapy for hepatocellular carcinoma (2023 edition)[J]. Liver Cancer, 2024, 13(4):355-375.
- [24] Yuxuan L, Yonghe L, Bo L, et al. First-line immune checkpoint inhibitors plus targeted therapy versus sorafenib or lenvatinib monotherapy for unresectable or advanced hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis of phase 3 trials[J]. Front Immunol, 2025, 16:1667793.
- [25] 中国临床肿瘤学会肿瘤支持与康复治疗专业委员会, 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会. 肿瘤药物相关性肝损伤诊疗指南工作组. 肿瘤药物相关性肝损伤诊疗指南(2025 年版)[J]. 国际肿瘤学杂志, 2025, 52(8): 470-483.
- [26] Cohen M J, Levy I, Barak O, et al. Trans-arterial chemoembolization is safe and effective for elderly advanced hepatocellular carcinoma patients: results from an international database[J]. Liver Int, 2014, 34(7):1109-1117.
- [27] Lopes A M D S, Giacomini S, Ulahannan A, et al. Acceptability of an electronic patient-reported outcomes-based model of care to monitor symptoms related to cancer treatment with immune checkpoint inhibitors: results from the IePRO randomized controlled trial[J]. Semin Oncol Nurs, 2025, 41(4):151903.
- [28] Jiang P, Li F, Jiang Z, et al. Hepatic artery infusion chemotherapy combined with lenvatinib and PD-1 inhibitors in the treatment of intermediate and advanced unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2025, 30(3): 437.
- [29] Chen T, Cui R, Yu X L. The efficacy and safety of anlotinib combination therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review and Meta-analysis [J]. Cancer Control, 2025, 32:10732748251390032.
- [30] Philip C, Arpit A. Hand-foot syndrome (palmar-plantar erythrodysesthesia) 520[J]. J Palliat Med, 2026, 29(3): 396-397.
- [31] 黄剑, 葛乃建, 徐伟, 等. TACE 联合卡瑞利珠单抗及甲磺酸阿帕替尼治疗晚期肝细胞癌 16 例[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(8):774-779.
- [32] 邓爱林, 蒋敏, 唐梦妮. 中西医联合护理对晚期肝癌患者并发症及生活质量的影响[J]. 中西医结合护理:中英文, 2023, 9(9):65-68.
- [33] Hitomi T, Koji Y, Leona O, et al. Impact of renal function on the prognosis of patients receiving atezolizumab/bevacizumab combination therapy and lenvatinib monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2023, 101(10):609-623.
- [34] 中国抗癌协会肝癌专业委员会, 陈敏山. 中国肝癌多学科综合治疗专家共识(2025 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(7):1279-1286.
- [35] Hitomi T, Leona O, Yasuyuki K, et al. Interleukin-7 risk allele, lymphocyte counts, and autoantibodies for prediction of risk of immune-related adverse events in patients receiving atezolizumab plus bevacizumab therapy for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. Oncology, 2025, 103(1):37-47.
- [36] Zhang S, Deshpande A, Verma B K, et al. Integration of clinical trial spatial multiomics analysis and virtual clinical trials enables immunotherapy response prediction and biomarker discovery[J]. Cancer Res, 2024, 84(16):2734-2748.
- [37] 林雨, 冯敏旋, 夏勇, 等. 基于术前指标构建肝细胞癌微血管侵犯预测模型[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(18): 2481-2487.

(收稿日期:2025-12-21 修回日期:2026-04-19)

(编辑:陈晶 伍晓敏)