

仑伐替尼在肝癌治疗中的药物相关不良反应及临床管理

王 浩¹, 游才虎², 李生伟^{1*}

¹重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

²重庆高新区西永社区卫生服务中心外科, 重庆

收稿日期: 2025年8月11日; 录用日期: 2025年9月4日; 发布日期: 2025年9月12日

摘 要

仑伐替尼(lenvatinib)作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 在不可切除肝细胞癌(HCC)一线治疗中显著提升了疾病控制率和无进展生存期。然而, 其多靶点作用机制亦伴随复杂的不良反应谱, 包括高血压、蛋白尿、胃肠道毒性、肝毒性及甲状腺功能减退, 少数患者甚至可发生可逆性后部脑病综合征、消化道穿孔等严重事件。这些不良反应不仅影响患者生活质量, 亦是治疗中断和剂量调整的主要原因。本综述为叙事性综述, 基于对PubMed、Web of Science及中国知网数据库的检索, 时间范围为2015年至2025年, 检索关键词包括“lenvatinib”“hepatocellular carcinoma”“adverse events”等, 并结合临床试验与真实世界研究, 系统归纳了仑伐替尼在HCC治疗中的不良反应发生特点、潜在机制及临床管理策略。本文强调, 早期识别、规律监测及多学科干预对于优化疗效与安全性至关重要, 可为临床个体化管理及改善长期生存预后提供参考。

关键词

仑伐替尼, 肝细胞癌, 不良反应, 临床管理, 个体化治疗

Drug-Related Adverse Events and Clinical Management of Lenvatinib in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Hao Wang¹, Caihu You², Shengwei Li^{1*}

¹Department of Hepatobiliary Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Department of Surgery, Chongqing High-Tech Zone Xiyong Community Health Service Center, Chongqing

*通讯作者。

文章引用: 王浩, 游才虎, 李生伟. 仑伐替尼在肝癌治疗中的药物相关不良反应及临床管理[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 714-724. DOI: 10.12677/acm.2025.1592547

Abstract

Lenvatinib, a multi-target tyrosine kinase inhibitor, has significantly improved disease control rates and progression-free survival in the first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). However, its multi-target mechanism of action is associated with a complex spectrum of adverse events (AEs), including hypertension, proteinuria, gastrointestinal toxicity, hepatotoxicity, and hypothyroidism, with rare but severe complications such as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and gastrointestinal perforation. These AEs not only impair patients' quality of life but also represent major causes of treatment interruption and dose modification. This narrative review was conducted based on a literature search of PubMed, Web of Science, and China National Knowledge Infrastructure (CNKI) databases for studies published from 2015 to 2025, using keywords such as "lenvatinib", "hepatocellular carcinoma" and "adverse events". Drawing on evidence from both clinical trials and real-world studies, we comprehensively summarize the incidence patterns, potential mechanisms, and clinical management strategies of lenvatinib-associated AEs in HCC treatment. We highlight that early identification, regular monitoring, and multidisciplinary intervention are essential for optimizing therapeutic efficacy and safety, thereby supporting individualized patient management and improving long-term survival outcomes.

Keywords

Lenvatinib, Hepatocellular Carcinoma, Adverse Events, Clinical Management, Individualized Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌(primary liver cancer)是全球癌症相关死亡的主要原因之一, 其中约 75%~85%为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC) [1]。根据 GLOBOCAN 数据, 2018 年全球 HCC 新发病例约 84.1 万例, 死亡 78.2 万例, 居全球癌症发病率第六位、死亡率第三位[2]。HCC 的发生与地区流行病学特征密切相关, 东亚和撒哈拉以南非洲为高发区, 其中中国病例数约占全球 40%~50% [3]。慢性乙型或丙型肝炎病毒感染、酒精相关肝病、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD/NASH)及黄曲霉毒素暴露是主要危险因素, 且基础肝硬化是 HCC 发生发展的关键病理基础。尽管手术切除、肝移植和局部消融等可在早期实现潜在治愈, 但超过 70%的患者在确诊时已属不可切除或晚期阶段, 系统治疗成为主要手段[4]。

多靶点酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)在近十余年显著改变了晚期 HCC 的治疗格局。索拉非尼(sorafenib)自 2007 年获批以来长期作为一线标准治疗药物, 但其客观缓解率低、耐药发生快, 推动了新型 TKI 的研发。仑伐替尼(lenvatinib)是一种口服小分子多靶点 TKI, 能够抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR1-3)、成纤维生长因子受体(FGFR1-4)、血小板源性生长因子受体 α (PDGFR α)、KIT 及 RET 等多种受体, 兼具强效抗血管生成与抗肿瘤增殖作用[5]。这一独特的靶点谱特别是对 FGFR 的抑制, 被认为有助于克服索拉非尼治疗后出现的替代性促血管生成通路激活问题, 从而提高肿瘤控制率[6]。

关键 III 期 REFLECT 研究首次证实了仑伐替尼在不可切除 HCC 一线治疗中的疗效, 其在总体生存

(overall survival, OS)方面对索拉非尼表现出非劣效(13.6 vs 12.3 个月), 同时无进展生存期(progression-free survival, PFS)、肿瘤客观缓解率(objective response rate, ORR)及疾病控制率方面显著优于索拉非尼(ORR 24.1% vs 9.2%)。该结果确立了仑伐替尼作为晚期 HCC 一线系统治疗的重要地位, 并被全球多国指南所推荐[7]。

然而, 疗效的提升伴随的是药物相关不良反应(adverse events, AEs)管理的挑战。仑伐替尼的安全性特征与其多靶点抗血管生成机制密切相关, 在 REFLECT 研究及真实世界研究中, 最常见的不良事件包括高血压、蛋白尿、腹泻、食欲下降、体重减轻和乏力; 此外, 肝毒性、甲状腺功能减退、口腔黏膜不适、出血事件, 以及罕见但严重的可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)亦需重点关注。这些不良反应不仅可能影响患者生活质量, 还常成为剂量调整或治疗中断的主要原因。由于 HCC 患者多伴有肝功能储备受限、营养不良及多系统合并症, 不良反应管理的复杂性在临床实践中尤为突出。

近年来, 真实世界数据及药物警戒数据库(如 FAERS 与 JADER)的研究进一步揭示了仑伐替尼在多系统不良反应谱及时间学特征方面的特点[8]。例如, 高血压通常在治疗早期(中位 3~4 周)出现, 而蛋白尿和肝毒性多在治疗 6~8 周后发生。此外, 少数患者可能出现罕见但危重的消化道穿孔、血栓事件或 PRES, 其机制可能与血管内皮功能障碍、微循环受损及急性血压波动相关。这些发现提示, 系统的监测、风险分层和个体化管理对于维持治疗强度和延长生存至关重要[9]。

综上, 仑伐替尼已成为不可切除 HCC 一线治疗的重要选择, 但其药物相关不良反应的发生特点、机制及管理策略仍需进一步总结和规范化。本综述将系统分析仑伐替尼在 HCC 治疗中的不良反应谱, 结合临床试验与真实世界证据, 探讨不同类型不良事件的流行病学特征、潜在机制及管理方法, 以期为临床安全用药和个体化治疗提供参考。

2. 仑伐替尼的药理作用与临床应用背景

2.1. 作用机制

仑伐替尼(Lenvatinib)是一种口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 通过同时抑制多条与肿瘤生长及血管生成密切相关的信号通路而发挥抗肿瘤作用。其核心靶点包括血管内皮生长因子受体(VEGFR1-3)、成纤维生长因子受体(FGFR1-4)、血小板源性生长因子受体 α (PDGFR α)、以及 KIT 和 RET 等受体酪氨酸激酶。VEGFR 信号通路在肝细胞癌(HCC)的血管生成过程中起核心作用, 其中 VEGFR2 介导大部分促血管生成信号, 而 VEGFR1 和 VEGFR3 则参与血管内皮稳态和淋巴管生成。仑伐替尼对 VEGFR1-3 的高效抑制可显著阻断肿瘤新生血管形成, 从而导致肿瘤缺血缺氧, 抑制其生长和远处转移[10]。

在此基础上, 仑伐替尼同时对 FGFR1-4 具有独特且强效的抑制活性, 这一点在晚期 HCC 的治疗中具有特殊意义。研究表明, FGF/FGFR 信号通路在肝癌发生发展中发挥重要作用, 尤其是 FGF19-FGFR4 轴可以驱动肿瘤细胞自分泌增殖, 并在抗 VEGF 治疗后被激活作为旁路血管生成机制, 从而导致耐药和疾病进展。仑伐替尼通过同时阻断 VEGF 与 FGF 双通路, 不仅抑制了原发性血管生成, 还能够延缓抗 VEGF 单药治疗后替代性血管生成的发生, 这被认为是其在客观缓解率和疾病控制率方面优于索拉非尼的重要原因。此外, 仑伐替尼对 PDGFR α 的抑制削弱了血管周细胞与成纤维细胞的募集与增殖, 进一步影响肿瘤血管微环境的成熟与稳定, 而对 KIT 和 RET 的抑制则在一定程度上直接干扰肿瘤细胞增殖及基质细胞互作, 从而强化了整体的抗肿瘤效应[11]。

与索拉非尼相比, 仑伐替尼在作用机制上具有明显差异。索拉非尼主要通过抑制 VEGFR1-3、PDGFR β 以及 RAF 激酶发挥抗肿瘤作用, 其抗血管生成效果有限, 且无法阻断 FGFR 通路, 因此在长期治疗过程中容易出现耐药。而仑伐替尼不仅对 VEGFR 具有更强的抑制活性, 而且特异性覆盖了 FGFR1-4, 从而

在阻断血管生成和延缓耐药方面表现更优。正是这种靶点谱的差异,使得仑伐替尼在 REFLECT 研究中展现出更高的客观缓解率和更长的无进展生存期,同时形成了与索拉非尼不同的不良反应特征,如高血压和蛋白尿更为常见,而手足皮肤反应发生率较低。整体来看,仑伐替尼通过多靶点抑制血管生成与肿瘤细胞增殖,并在延缓耐药方面具有优势,为其在晚期 HCC 一线治疗中的应用奠定了药理学基础。

2.2. REFLECT 研究简介

仑伐替尼在肝细胞癌(HCC)中的临床价值最早由全球多中心、开放标签、随机对照的 III 期 REFLECT 研究所确立。该研究旨在评估仑伐替尼作为不可切除 HCC 一线系统治疗的疗效与安全性,并与当时标准治疗索拉非尼进行直接对比。REFLECT 研究共纳入 954 例未经系统治疗的晚期或不可切除 HCC 患者,所有患者均要求具备巴塞罗那临床肝癌(Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) B 或 C 期分期、Child-Pugh A 级肝功能以及 ECOG 0~1 分的体能状态。为了保证安全性和疗效评估的可比性,研究排除了肿瘤累及肝体积超过 50%、主门静脉或胆管显著侵犯等高风险患者,并要求既往接受过的局部治疗出现影像学进展方可入组[7]。

在给药方案方面,REFLECT 采用按体重分层的仑伐替尼口服给药模式:体重 ≥ 60 kg 者每日 12 mg, <60 kg 者每日 8 mg,连续给药 28 天为一个治疗周期,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性反应;索拉非尼组则接受标准剂量 400 mg,每日两次口服。两组患者在治疗期间均允许根据不良反应严重程度进行剂量调整或间歇给药,以保证整体治疗持续性和安全性。

REFLECT 研究的主要终点是总体生存(overall survival, OS),设定非劣效界值的风险比上限为 1.08;次要终点包括无进展生存期(progression-free survival, PFS)、肿瘤客观缓解率(objective response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)、时间至疾病进展(time to progression, TTP)以及患者生活质量的动态变化。结果显示,仑伐替尼在总体生存方面达到对索拉非尼的非劣效标准(中位 OS 13.6 个月 vs 12.3 个月, $HR = 0.92$, 95% CI 0.79~1.06),虽然未显示统计学上的优效性,但在多个次要疗效指标上表现突出。仑伐替尼组的中位 PFS 和 TTP 分别为 7.4 个月和 8.9 个月,均显著长于索拉非尼组的 3.7 个月;按 mRECIST 标准评估的 ORR 为 24.1%,几乎为索拉非尼组(9.2%)的三倍。这些结果提示仑伐替尼不仅能够延缓疾病进展,还可实现更高比例的肿瘤缩小,从而提高潜在转化治疗或联合治疗的可能性。

在安全性方面,REFLECT 研究显示仑伐替尼总体可耐受,其不良反应谱与药理机制密切相关。治疗期间最常见的治疗相关不良事件包括高血压、蛋白尿、腹泻、食欲下降和体重减轻,其中高血压和蛋白尿发生率高于索拉非尼,而手足皮肤反应和脱发则较少见。绝大多数不良事件经剂量调整或对症支持治疗后可得到控制,治疗中断率和因毒性导致的停药率均在可接受范围内。值得注意的是,部分患者可出现肝功能异常、甲状腺功能减退、QT 间期延长或罕见的可逆性后部脑病综合征(PRES),提示在使用仑伐替尼过程中需要密切监测血压、尿蛋白、肝肾功能及心电图,并及时进行剂量调整。

综上,REFLECT 研究不仅确立了仑伐替尼在不可切除 HCC 一线治疗中的非劣效地位,也通过更高的缓解率和更长的疾病控制期体现了其在抗血管生成及延缓肿瘤进展方面的优势。这一临床证据与其多靶点作用机制高度吻合,为后续不良反应特征解析和临床管理策略的制定提供了坚实基础。

3. 仑伐替尼相关常见不良反应及特征

仑伐替尼的不良反应(adverse events, AEs)与其多靶点抗血管生成及抗肿瘤增殖机制密切相关,呈现多系统、多器官分布特点。REFLECT 研究显示,几乎所有患者在治疗期间出现至少一种药物相关不良事件(发生率约 99%),其中 75%发生 ≥ 3 级不良事件。尽管大多数不良反应可通过剂量调整、间歇给药及对症处理得到控制,但若未能及时识别和干预,可能导致治疗中断甚至严重并发症。以下对高血压、蛋白

尿、胃肠道反应、肝毒性及其他特殊不良事件进行详细阐述，并重点强调临床管理策略。

3.1. 高血压

高血压是仑伐替尼最常见的不良反应，也是多靶点抗血管生成药物的典型毒性表现[12]。REFLECT 研究中，仑伐替尼组高血压的总发生率约为 36%~45%， ≥ 3 级高血压约占 20%~24%，明显高于索拉非尼组(14%)。高血压通常在治疗早期即出现，中位发生时间约 3.7 周，部分患者在用药 1~2 周内即有血压升高的趋势。其发病机制主要与 VEGFR2 抑制后导致血管内皮一氧化氮(NO)生成减少、内皮功能受损及外周血管阻力升高相关，同时毛细血管稀疏化和血管僵硬增加也是促发因素。临床管理方面，应在用药前测量血压并优化基础控制，治疗初期前 2 个月建议每周至少监测 1 次血压，之后每 2~4 周监测一次。对于 1~2 级高血压，可先行口服抗高血压药物控制，如 ACEI/ARB 或钙通道阻滞剂；若出现 ≥ 3 级高血压，应暂停仑伐替尼直至血压恢复至 ≤ 2 级，再以减量方案恢复治疗。持续难以控制或伴急性靶器官损伤者需永久停药[13]。临床经验表明，高血压的早期出现与疗效呈一定相关性，可作为药效的药理学标志，但必须通过严格管理以降低心脑血管事件风险[14]。

3.2. 蛋白尿

蛋白尿是仑伐替尼的另一核心不良反应，发生率在 REFLECT 研究中约为 25%~30%，其中 ≥ 3 级蛋白尿约占 8%。中位发生时间约为 6.1 周，明显晚于高血压。机制主要与 VEGFR1/2 在肾小球足细胞中的高表达有关，VEGF 信号被抑制后，肾小球滤过屏障的完整性受损，导致蛋白从尿液中漏出。长期蛋白尿可进展为低蛋白血症和肾功能受损，因此需重点监测。临床管理策略包括在治疗前评估基线尿蛋白，治疗期间前 8 周每 2 周监测一次尿常规及尿蛋白定量，之后每月复查。出现尿蛋白 2+或 24 小时尿蛋白 ≥ 2 g 时应暂停仑伐替尼，并进行支持治疗(如 ACEI 或 ARB 减轻肾小球负担)。蛋白尿缓解至 $\leq 1+$ 后可在降低剂量下恢复治疗。对于伴有肾功能减退或持续蛋白尿患者，应密切监测血肌酐及血压，必要时联合肾内科管理。值得注意的是，多项研究提示蛋白尿的出现可能与仑伐替尼抗血管生成活性密切相关，可被视为潜在的药效生物标志物[15]。

3.3. 消化道反应(腹泻、食欲下降、体重减轻)

胃肠道不良反应是仑伐替尼影响生活质量的主要毒性表现，包括腹泻、食欲下降及体重减轻。在 REFLECT 研究中，腹泻的发生率约为 39%，食欲下降约 34%，体重减轻约 31%，其中 ≥ 3 级腹泻占 4%~6%。腹泻常在用药初期出现，中位起病时间约 2~3 周；而食欲下降和体重减轻多在 4~8 周后逐渐加重，反映了药物对代谢和营养吸收的累积影响。其机制可能与 FGFR 通路阻断引起的消化道黏膜功能改变、胆汁酸代谢紊乱及能量消耗增加有关。临床管理以早期营养支持和对症处理为核心。轻中度腹泻可通过补液、蒙脱石散或洛哌丁胺控制，必要时短期静脉补液。食欲下降患者应早期进行营养干预，包括高热量、高蛋白饮食、口服营养补充剂，并定期评估体重及血清白蛋白水平。对于出现 ≥ 3 级持续腹泻或体重下降 $>10\%$ 的患者，应考虑暂停或减量治疗，症状改善后谨慎恢复用药。在临床实践中，早期干预和多学科管理可显著提高患者的耐受性和治疗依从性。

3.4. 肝毒性

HCC 患者本身存在肝功能储备受限，因此仑伐替尼引起的肝毒性在临床中需高度重视。REFLECT 研究显示，约 26% 的患者出现 ≥ 3 级肝功能异常，包括血清胆红素升高、AST/ALT 升高、低蛋白血症、肝性脑病及少数肝功能衰竭。肝毒性多发生在用药 6~8 周内，但在 Child-PughA 级患者中也可出现严重事

件[16]。其机制可能与药物引起的肝血流动力学改变、肝窦内皮损伤及肿瘤周围微循环障碍相关。管理策略包括在用药前进行全面肝功能评估并排查肝炎活动性,治疗期间前2个月每2周监测肝功能,之后每月复查。若ALT或AST升高至基线的5倍以上,或伴胆红素明显升高,应立即暂停用药,并在恢复后以低剂量重新开始;若出现肝性脑病或急性肝衰竭,应永久停药并进行强化支持治疗。对于存在慢性肝病或肝硬化的患者,需加强联合保肝治疗,并与肝病科密切合作[17]。

3.5. 其他不良反应

仑伐替尼还可引发多种特殊或罕见不良事件。甲状腺功能减退在治疗过程中较为常见,约70%的患者出现TSH升高,多为亚临床甲减,但若不干预可加重乏力和代谢异常。临床建议在用药前及治疗期间每4~6周监测甲状腺功能,对明确甲减者补充左甲状腺素[18]。心脏方面,约7%的患者出现QTc间期延长,少数可>500 ms,因此需定期心电图监测并纠正低钾、低镁等电解质异常[19]。可逆性后部脑病综合征(PRES)虽然罕见(发生率约0.2%),但一旦出现头痛、癫痫或视物障碍,应立即停药并行脑MRI评估。消化道穿孔、严重出血及血栓栓塞事件亦在真实世界中有报道,尤其在伴门静脉癌栓、消化道溃疡或凝血功能异常的患者中更需警惕[20]。对于这些不良反应,临床管理的核心在于早期识别、规律监测、分级干预。通过建立标准化管理流程、结合多学科协作,可在保证患者安全的前提下尽可能维持治疗连续性和剂量强度,从而获得最佳疗效。

4. 特殊人群中的不良反应特征

仑伐替尼在不可切除肝细胞癌(HCC)中的应用主要基于Child-Pugh A级肝功能的患者人群,但真实世界临床实践中患者常伴随多样化的基础状态,如高龄、肝功能储备下降、肾功能不全或合并多系统疾病等。这些因素不仅影响药物的药代动力学与耐受性,还可能改变不良反应的表现形式和严重程度。因此,深入理解特殊人群中的不良反应特征,对优化用药安全性和提高治疗依从性至关重要。

4.1. 老年患者

老年患者在HCC人群中占据较高比例,往往伴随心脑血管疾病、肾功能下降和营养储备不足。REFLECT研究的亚组分析显示,≥75岁患者在使用仑伐替尼时更易出现全身乏力、食欲下降及肝性脑病,其≥3级不良反应发生率明显高于年轻患者。老年患者由于血管顺应性差,对VEGFR抑制更为敏感,因此高血压和蛋白尿出现更早、更频繁。此外,营养不良与代谢储备不足使体重减轻和低白蛋白血症更加突出,增加了药物相关毒性的风险。临床实践中,应在治疗前进行全面geriatric评估,包括基础血压、肝肾功能、营养状态和潜在药物相互作用,并在治疗初期加强血压和体重监测[21]。对于体重<60 kg且伴多系统合并症的老年患者,可考虑从低剂量起始并延迟剂量递增,以平衡疗效与安全性。

4.2. Child-Pugh B级或肝储备受限患者

尽管REFLECT研究仅纳入Child-Pugh A级患者,但真实世界中相当部分晚期HCC患者为Child-Pugh B级。回顾性研究显示,Child-Pugh B患者使用仑伐替尼时肝毒性发生率明显升高,尤其是高胆红素血症、肝性脑病及肝功能衰竭风险显著增加。其主要原因在于肝药酶活性下降及肝血流储备不足导致药物清除延迟,使系统暴露量增加。药代动力学研究提示,Child-Pugh B患者的最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)较A级患者下降约30%~40%,因此推荐剂量为8 mg/日,无论体重大小。临床上需在治疗前充分评估肝储备功能,并在治疗期间每1~2周监测肝功能。出现≥3级肝功能异常时应立即暂停用药,并在恢复后以低剂量重新启动。对于伴明显腹水或肝性脑病史的患者,应慎重权衡风险与获益[22]。

4.3. 肾功能受损人群

肾功能不全患者在使用仑伐替尼时更易出现蛋白尿、血肌酐升高及电解质紊乱。这与 VEGFR 抑制导致的肾小球滤过屏障损伤密切相关。尽管仑伐替尼主要经肝脏代谢，但肾功能下降可加重蛋白尿并诱发液体滞留或血压失控。临床建议在治疗前评估肾功能并记录基线尿蛋白水平，治疗期间强化尿蛋白与肌酐监测，并在蛋白尿 $\geq 2+$ 或出现急性肾损伤时及时暂停用药。联合使用 ACEI/ARB 可减轻蛋白尿，但需警惕高钾血症和肾前性氮质血症的风险[23]。

4.4. 亚洲人群与体重偏低患者

亚太地区是 HCC 的高发区域，约 80% 的病例来自东亚。REFLECT 研究的亚洲亚组分析显示，亚洲患者在接受仑伐替尼治疗时更易发生蛋白尿和高血压，而西方患者则以疲劳和乏力为主[24]。这种差异可能与体重、肾小球滤过率和药物暴露差异相关。体重 <60 kg 的患者药物暴露量相对更高，因此采用按体重给药策略(<60 kg: 8 mg/d, ≥ 60 kg: 12 mg/d)可显著改善耐受性。对于体重偏低或营养不良患者，临床应密切关注体重变化、血压和血清白蛋白水平，必要时提前干预以降低严重不良事件风险[25]。

综上，仑伐替尼在老年人、肝储备受限、肾功能下降及体重偏低患者中更易引发严重不良反应，表现为高血压、蛋白尿、肝毒性及营养相关毒性更突出。针对不同特殊人群，临床应采取个体化管理策略：治疗前严格评估基础状态，治疗期间强化血压、肝肾功能及体重监测，并在必要时进行剂量调整或间歇给药。多学科协作及早期干预有助于在保证疗效的同时最大限度降低安全风险。

5. 不良反应机制探索与研究进展

仑伐替尼的不良反应谱与其多靶点作用机制密切相关。作为一种抑制 VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR α 、RET 和 KIT 的多靶点酪氨酸激酶抑制剂，其临床毒性主要源于血管生成抑制、微循环改变及代谢信号调控紊乱。近年基础研究和真实世界数据为不良反应的病理生理机制提供了更多线索，有助于指导个体化管理策略。

5.1. 高血压的机制

高血压是多靶点抗血管生成药物的“标志性毒性”，仑伐替尼诱导高血压的核心机制与 VEGFR2 抑制导致的血管内皮功能障碍密切相关[26]。VEGF 信号在维持血管舒张、内皮修复及毛细血管密度方面发挥关键作用，当 VEGFR2 被阻断时，一氧化氮(NO)和前列环素(PGI₂)合成减少，而内皮素-1(ET-1)等收缩因子相对上升，导致外周血管阻力增加和血压升高。此外，抗血管生成治疗会引起毛细血管稀疏化(capillary rarefaction)，进一步加剧血管僵硬度和微循环灌注不足。动物实验提示，长期 VEGFR 抑制还可激活肾素-血管紧张素系统(RAAS)，促进血压持续升高[27]。

从临床研究角度看，高血压的早期出现往往与疗效呈正相关，被视作潜在药理学生物标志物。然而若不及时干预，持续或严重高血压可导致心脑血管并发症。因此，高血压的机制研究提示规范血压管理不仅对安全性至关重要，也有助于保证治疗强度与疗效持续性。

5.2. 蛋白尿的机制

蛋白尿是仑伐替尼另一常见且典型的不良反应，其机制与肾小球滤过屏障受损密切相关[28]。肾小球足细胞及内皮细胞高度依赖 VEGFR1/2 信号维持结构和功能完整。当 VEGF 信号被抑制时，足细胞裂孔膜结构破坏、足突融合(podocyte effacement)及肾小球基底膜通透性增加，导致蛋白滤过异常。同时，抗血管生成治疗可引发肾皮质毛细血管稀疏化和局灶性缺血，进一步加重蛋白尿和肾功能负担[29]。

值得关注的是，多项研究发现仑伐替尼相关蛋白尿与疗效呈一定正相关，被认为是药效的“外显标志”。因此，机制探索提示蛋白尿既是安全性关注点，也是潜在药效监测信号，需要通过规律监测和剂量调整实现安全与疗效平衡。

5.3. 消化道毒性的机制

腹泻、食欲下降和体重减轻等胃肠道毒性是影响生活质量和依从性的主要因素，其发生与 FGFR 通路阻断及代谢调控紊乱密切相关[30]。FGFR 信号在维持肠上皮更新、胆汁酸代谢和能量稳态中发挥重要作用，当 FGFR 被抑制时，肠道黏膜屏障修复能力下降，易出现腹泻和吸收不良。同时，仑伐替尼抑制甲状腺功能、降低基础代谢适应性，也可促发体重下降。近期动物模型研究发现，FGFR 抑制还可干扰肠道菌群和短链脂肪酸代谢，这为临床观察到的早期腹泻和长期营养不良提供了新的解释。

5.4. 肝毒性的机制

肝毒性是仑伐替尼在肝细胞癌患者中必须高度重视的严重不良事件。其发生机制多因素叠加，包括肝血流动力学改变、肝窦内皮功能受损及肿瘤周围微循环障碍。VEGFR 抑制导致肝窦血流减少和微血管收缩，FGFR 抑制可能干扰肝细胞代谢及肝再生过程，而肿瘤周围缺血可诱发局部炎症反应，从而增加肝功能异常及肝性脑病风险。此外，既往肝硬化及慢性肝炎基础增加了肝脏对微循环改变的敏感性，使真实世界中肝毒性风险高于临床试验报道[31]。

5.5. 罕见但严重不良反应的机制

仑伐替尼亦可诱发少见但潜在致命的不良事件，包括可逆性后部脑病综合征(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)、消化道穿孔、严重出血及血栓栓塞事件。PRES 的机制被认为与急性血压波动、脑微循环障碍及血脑屏障通透性增加相关。消化道穿孔和出血则与抗血管生成导致的局部缺血、黏膜脆弱及肿瘤坏死有关，而血栓形成可能由内皮功能受损和高凝状态共同驱动。这些罕见事件强调了治疗期间密切监测血压、神经症状及消化道风险因素的重要性。

随着真实世界研究和基础实验的积累，仑伐替尼不良反应的机制认识逐渐深入。目前，药物暴露水平与毒性谱关联分析、蛋白尿和高血压作为疗效生物标志物的探索，以及多组学方法揭示毒性相关分子通路是研究热点。此外，微生态干预、血管保护剂及个体化剂量优化策略的研究，或将成为未来降低不良反应、延长治疗暴露时间的关键方向。对这些机制的深入理解，有助于在临床中实现从“被动管理”向“主动预测和个体化预防”的转变，从而在保证安全性的同时最大化仑伐替尼的疗效。

6. 管理建议与未来方向

仑伐替尼治疗期间的不良反应管理是保障疗效和维持患者生活质量的核心环节。作为多靶点抗血管生成药物，其不良反应多呈多系统分布，但大多数事件可通过早期识别、规律监测、分级干预以及个体化剂量调整实现有效控制。在实际临床中，治疗前的充分评估是安全管理的起点，内容包括基线血压与心血管状态、肝肾功能及蛋白尿水平、心电图及电解质情况，以及营养状态与体重的整体评估。通过这一系列全面检查，能够提前识别出如 Child-PughB 级肝功能、重度高血压、明显蛋白尿或多系统合并症等高风险人群，并为后续个体化给药和监测方案的制定奠定基础。

治疗过程中，动态监测对于早期发现潜在严重不良反应至关重要。血压的监测在治疗前两个月应每周进行一次，随后可根据情况延长至每两至四周一次，患者自测血压并记录能够进一步提高管理效率。尿蛋白与肾功能检查在用药前八周建议每两周一次，之后可按月复查，当出现尿蛋白 $\geq 2+$ 或 24 小时尿蛋

白 $\geq 2\text{ g}$ 时需及时暂停用药并进行干预。肝功能的监测应在初始两个月每两周进行一次,之后每月一次,高危患者需缩短监测间隔以便及时发现转氨酶升高或胆红素异常。心电图和甲状腺功能则需在治疗初期定期监测,心电图每二至三个月复查,甲状腺功能建议在治疗初期每四至六周评估一次,稳定后可延长至八至十二周。此外,体重和营养状态也应每两周记录,以便尽早识别体重快速下降或低白蛋白血症,从而开展营养干预。

不良反应的干预策略应基于严重程度进行个体化调整。轻中度不良反应通常可通过对症支持治疗加以控制,如轻度高血压使用常规降压药,轻度腹泻可通过口服补液和止泻药缓解,并无需立即停药。而当出现三级及以上不良反应时,应立即暂停仑伐替尼,待症状缓解至一级或以下后按照减量方案重新开始治疗。若同类严重不良反应反复发生,需进一步减量甚至永久停药。临床经验表明,大部分患者在剂量调整或短期中断后仍可维持疗效,因此灵活的剂量管理策略是保证安全性和疗效兼顾的关键。

在临床实践中,建立以患者为中心的多学科综合管理模式能够显著提高仑伐替尼的耐受性和治疗依从性。肿瘤科、肝病科、心血管科、肾内科及营养科的协作可实现全程监护,从治疗前的风险评估,到治疗期间的动态监测,再到不良反应的早期干预和剂量优化,形成完整的闭环管理体系。对高血压高风险患者,可由心血管科参与血压分层管理;蛋白尿患者可早期启动 ACEI 或 ARB 以保护肾功能;体重下降或营养不良患者可由营养科制定个体化营养支持方案;而基础肝硬化或伴有慢性肝病的患者,则需在肝病科指导下实施保肝治疗和并发症防控。通过这一系列主动管理措施,不仅能够降低治疗中断率,还能延长药物暴露时间,从而提高长期生存获益。

7. 总结

仑伐替尼作为一种新一代口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂,通过同时抑制 VEGFR1-3、FGFR1-4、PDGFR α 、RET 及 KIT 等信号通路,实现了抗血管生成与直接抑制肿瘤细胞增殖的双重作用,在不可切除肝细胞癌(HCC)一线系统治疗中取得了突破性进展。REFLECT 研究确立了其在总体生存方面对索拉非尼的非劣效地位,并在无进展生存期、肿瘤缓解率及疾病控制率等多个次要终点上显示显著优势,为 HCC 系统治疗提供了新的选择。然而,与疗效并行的,是以高血压、蛋白尿、消化道毒性、肝毒性和甲状腺功能减退为代表的药物相关不良反应,这些毒性事件对患者生活质量、治疗依从性及疗程完整性产生直接影响。

仑伐替尼的不良反应谱与其多靶点作用机制高度相关,血管生成抑制、肾小球滤过屏障损伤、肝血流动力学改变及代谢调控异常共同构成了多系统毒性的生物学基础。高血压和蛋白尿常在治疗早期出现,部分情况下可作为药理学药效标志;消化道反应与体重下降则在治疗过程中逐渐累积,对生活质量影响显著;肝毒性尤其在肝储备受限人群中风险更高,需密切监测。对于少数患者,仍需警惕可逆性后部脑病综合征、消化道穿孔及血栓栓塞等罕见但严重的不良事件。综合 REFLECT 研究及真实世界经验可见,绝大多数不良反应在早期识别和及时干预下是可控的,通过规律监测、对症治疗、剂量调整及多学科协作管理,可在保证患者安全的前提下最大程度延长药物暴露时间并维持治疗强度,从而实现疗效最大化。

未来,仑伐替尼在肝细胞癌治疗中的不良反应管理将逐步从被动干预转向主动预测和个体化预防。当前研究热点集中在将高血压和蛋白尿等可量化不良反应作为疗效与毒性的早期生物标志物进行前瞻性验证,同时结合药代动力学、体重及肝肾功能开展个体化起始剂量和剂量递减策略,以优化疗效与安全性平衡。血管保护剂、肠道微生态干预及抗氧化剂在降低特定毒性方面的探索也在进行中,而远程血压监测、智能可穿戴设备和多学科联合管理模式的推广为高频监测和实时干预提供了可能。随着基础研究与临床实践的不断深入,这些精准化和主动化管理策略有望在保障安全性的前提下延长治疗持续时间,进一步提升仑伐替尼的疗效与耐受性,为不可切除 HCC 患者带来更长期、更稳定的生存获益。

参考文献

- [1] Al-Salama, Z.T., Syed, Y.Y. and Scott, L.J. (2019) Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs*, **79**, 665-674. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01116-x>
- [2] Rumgay, H., Arnold, M., Ferlay, J., Lesi, O., Cabaasag, C.J., Vignat, J., *et al.* (2022) Global Burden of Primary Liver Cancer in 2020 and Predictions to 2040. *Journal of Hepatology*, **77**, 1598-1606. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.021>
- [3] Forner, A., Reig, M. and Bruix, J. (2018) Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet*, **391**, 1301-1314. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30010-2)
- [4] Spinzi, G. and Paggi, S. (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 2497-2498.
- [5] Zhang, P., Yue, L., Leng, Q., Chang, C., Gan, C., Ye, T., *et al.* (2024) Targeting FGFR for Cancer Therapy. *Journal of Hematology & Oncology*, **17**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01558-1>
- [6] Viallard, C. and Larrivée, B. (2017) Tumor Angiogenesis and Vascular Normalization: Alternative Therapeutic Targets. *Angiogenesis*, **20**, 409-426. <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9562-9>
- [7] Kudo, M., Finn, R.S., Qin, S., Han, K., Ikeda, K., Piscaglia, F., *et al.* (2018) Lenvatinib versus Sorafenib in First-Line Treatment of Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Randomised Phase 3 Non-Inferiority Trial. *The Lancet*, **391**, 1163-1173. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1)
- [8] 赵敏, 李江, 章建军, 谢升阳. 基于 faers 数据库仑伐替尼相关结肠炎的真实世界研究[J]. 中国现代应用药学. 2023, 40(3): 394-398.
- [9] 赖鑫, 万青. 基于 FAERS 对络氨酸酶抑制剂的心血管不良反应分析[C]//中国药理学学会临床药理专业委员会. 2023 年度全国临床药理学学术论坛会议论文集. 2023: 61-63.
- [10] Zhao, Y., Zhang, Y., Wang, K. and Chen, L. (2020) Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma: From Preclinical Mechanisms to Anti-Cancer Therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, **1874**, Article 188391. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188391>
- [11] Liu, G., Chen, T., Ding, Z., Wang, Y., Wei, Y. and Wei, X. (2021) Inhibition of FGF-FGFR and VEGF-VEGFR Signaling in Cancer Treatment. *Cell Proliferation*, **54**, e13009. <https://doi.org/10.1111/cpr.13009>
- [12] Peixoto, A.J. (2019) Acute Severe Hypertension. *New England Journal of Medicine*, **381**, 1843-1852. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1901117>
- [13] He, Q., Lin, J., Mo, C., Li, G., Lu, J., Sun, Q., *et al.* (2024) Endothelin Receptor Antagonists (ERAs) Can Potentially Be Used as Therapeutic Drugs to Reduce Hypertension Caused by Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs). *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1463520. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1463520>
- [14] Shyam Sunder, S., Sharma, U.C. and Pokharel, S. (2023) Adverse Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy: Pathophysiology, Mechanisms and Clinical Management. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 262. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01469-6>
- [15] Shibutani, Y., Suzuki, S., Sagara, A., Enokida, T., Okano, S., Fujisawa, T., *et al.* (2023) Impact of Lenvatinib-Induced Proteinuria and Renal Dysfunction in Patients with Thyroid Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1154771. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1154771>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36998435/>
- [16] Tao, X., Cheng, M., Huang, X., Chen, J., Zhou, Y., Liu, T., *et al.* (2024) Dabrafenib Alleviates Hepatotoxicity Caused by Lenvatinib via Inhibiting the Death Receptor Signaling Pathway. *Toxicology Letters*, **397**, 163-173. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2024.05.004>
- [17] Huang, L., Liu, J., Li, W., Liu, F., Wan, M., Chen, G., *et al.* (2021) Lenvatinib Exposure Induces Hepatotoxicity in Zebrafish via Inhibiting Wnt Signaling. *Toxicology*, **462**, Article 152951. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152951>
- [18] Uekusa, S., Nemoto, M., Hanai, Y., Nakashin, M., Miyagawa, A., Yanagino, S., *et al.* (2023) Risk Factors for Lenvatinib-Induced High-Grade Hypothyroidism in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Pharmacology*, **108**, 460-468. <https://doi.org/10.1159/000531881>
- [19] Liu, J., Li, W., Sun, S., Huang, L., Wan, M., Li, X., *et al.* (2024) Comparison of Cardiotoxicity Induced by Alectinib, Apatinib, Lenvatinib and Anlotinib in Zebrafish Embryos. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **278**, Article 109834. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2024.109834>
- [20] Triplett, J.D., Kutlubayev, M.A., Kermode, A.G. and Hardy, T. (2022) Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Diagnosis and Management. *Practical Neurology*, **22**, 183-189. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2021-003194>
- [21] 孔杰, 姜锐, 刘正立, 何旭, 赵伯翔, 公茂峰, 等. 老年肝癌病人经肝动脉化疗栓塞术联合仑伐替尼治疗的疗效

- 及安全性分析[J]. 实用老年医学, 2024, 38(4): 362-366.
- [22] Qin, Y., Han, S., Yu, Y., Qi, D., Ran, M., Yang, M., *et al.* (2024) Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma: Resistance Mechanisms and Strategies for Improved Efficacy. *Liver International*, **44**, 1808-1831. <https://doi.org/10.1111/liv.15953>
- [23] Kandula, P. and Agarwal, R. (2011) Proteinuria and Hypertension with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Kidney International*, **80**, 1271-1277. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.288>
- [24] Yonemori, K., Fujiwara, K., Hasegawa, K., Yunokawa, M., Ushijima, K., Suzuki, S., *et al.* (2024) Analysis of East Asia Subgroup in Study 309/KEYNOTE-775: Lenvatinib Plus Pembrolizumab versus Treatment of Physician's Choice Chemotherapy in Patients with Previously Treated Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, **35**, e40. <https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e40>
- [25] Brown, Z.J., Tsilimigras, D.I., Ruff, S.M., Mohseni, A., Kamel, I.R., Cloyd, J.M., *et al.* (2023) Management of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *JAMA Surgery*, **158**, 410-420. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.7989>
- [26] Wu, H., Ding, X., Zhang, Y., Li, W. and Chen, J. (2022) Incidence and Risk of Hypertension with Lenvatinib in Treatment of Solid Tumors: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*, **24**, 667-676. <https://doi.org/10.1111/jch.14463>
- [27] Bendtsen, M., Grimm, D., Bauer, J., Wehland, M., Wise, P., Magnusson, N., *et al.* (2017) Hypertension Caused by Lenvatinib and Everolimus in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1736. <https://doi.org/10.3390/ijms18081736>
- [28] Shibutani, Y., Suzuki, S., Sagara, A., Enokida, T., Okano, S., Fujisawa, T., *et al.* (2023) Impact of Lenvatinib-Induced Proteinuria and Renal Dysfunction in Patients with Thyroid Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1154771. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1154771>
- [29] Shibutani, Y., Suzuki, A., Imaoka, T. and Tajiri, K. (2025) Incidence and Risk of Hypertension and Proteinuria in Cancer Patients Treated with Lenvatinib: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist*, oyaf203. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf203>
- [30] Shi, Y., Cui, D., Xia, L., Shi, D., Jin, G., Wang, S., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Lenvatinib Plus Gefitinib in Lenvatinib-Resistant Hepatocellular Carcinomas: A Prospective, Single-Arm Exploratory Trial. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 359. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02085-8>
- [31] Adachi, Y., Kamiyama, H., Ichikawa, K., Fukushima, S., Ozawa, Y., Yamaguchi, S., *et al.* (2022) Inhibition of FGFR Reactivates IFN γ Signaling in Tumor Cells to Enhance the Combined Antitumor Activity of Lenvatinib with Anti-PD-1 Antibodies. *Cancer Research*, **82**, 292-306. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-20-2426>