

肝癌移植术后骨转移患者发生仑伐替尼相关蛋白尿肾损伤1例分析



郑心怡¹, 王晓航², 苏颖杰³

1. 复旦大学附属华山医院药剂科 (上海 200040)
2. 上海交通大学医学院附属仁济医院放射诊疗科 (上海 200127)
3. 上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科 (上海 200127)

【摘要】 1例50岁男性肝癌患者肝移植术后3年余,胸骨及胸椎骨转移放疗后1年,接受仑伐替尼靶向治疗10月余,入院后发生强阳性蛋白尿事件(24h尿微量白蛋白11 803.18 mg ↑↑, 24h尿总蛋白16 338.5 mg ↑↑,肾活检提示肾小球微血管病变,经多学科讨论判定为仑伐替尼相关肾损伤,Naranjo's评估量表评分为7分,结果为“很可能有关”。临床药师综合患者疾病情况及循证证据,建议该患者永久停用仑伐替尼,加用氯沙坦钾降压降蛋白尿纠正不良反应,后续抗肿瘤方案转换为瑞格非尼片联合地舒单抗注射液骨修复治疗,临床医师采纳建议,调整后患者肾损伤未复发。本例患者肝移植术后复发肝癌,长期服用免疫抑制剂类药物、伴随20年以上的高血压病史,发生显著蛋白尿合并损伤,出现肾病综合征,属于合并多种危险因素的严重不良事件,病情较为复杂且严重,临床药师参与药学监护,为仑伐替尼相关严重蛋白尿肾损伤不良事件的鉴别诊断、临床处置以及后续治疗转换提供个体化建议,为靶向治疗药物性肝损伤的临床诊疗提供理论依据。

【关键词】 肝癌;肝移植术后;骨转移;仑伐替尼;蛋白尿;药物相关性肾损伤;药学监护

【中图分类号】 R979.1 **【文献标识码】** A

A case analysis of lenvatinib-induced proteinuria renal injury in patient with metastatic hepatocellular carcinoma after liver transplant

ZHENG Xinyi¹, WANG Xiaohang², SU Yingjie³

1. Department of Pharmacy, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

2. Department of Radiation Oncology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

3. Department of Pharmacy, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding authors: WANG Xiaohang, Email: wangxiaohang@renji.com; SU Yingjie, Email: suyingjie@renji.com

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507078

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(82204440); 中国药学会医院药学专委会医院药学科专项资助项目(CPA-Z05-ZC-2024-003); 复旦大学附属华山医院“潜力新秀”项目(30302165006)

通信作者: 王晓航, 博士, 主治医师, Email: wangxiaohang@renji.com

苏颖杰, 硕士, 副主任药师, Email: suyingjie@renji.com

【Abstract】 A 50-year-old male patient who had undergone liver transplantation for over 3 years, and received radiotherapy for sternal and thoracic vertebral bone metastases 1 year earlier. He had been on lenvatinib-targeted therapy for over 10 months. Upon admission, he developed marked proteinuria (24-hour urine microalbumin 11,803.18 mg↑↑, 24-hour urine total protein 16,338.5 mg↑↑, and renal biopsy revealed glomerular microangiopathy. After multidisciplinary consultation, the condition was determined to be lenvatinib-associated renal injury, with a Naranjo's Adverse Drug Reaction Probability Scale score of 7, indicating a "probable" causal relationship. Based on the clinical status and current evidence, the clinical pharmacist recommended permanent discontinuation of lenvatinib, and subsequent anti-tumour regimen switched to regorafenib tablets combined with denosumab injection for bone repair therapy. Following the clinical adoption of the recommendations, the patient's renal injury did not recur after adjustment. This patient presented a complex case of recurrent hepatocellular carcinoma post-liver transplantation, with long-term immunosuppressive therapy and over 20 years of hypertension history, developing significant proteinuria with renal damage and nephrotic syndrome, representing a severe adverse event with multiple risk factors. Clinical pharmacists participated in pharmaceutical care, providing individualized recommendations for the differential diagnosis, clinical management, and subsequent treatment transition of lenvatinib-related serious proteinuria and renal injury adverse events, and offering a theoretical basis for the clinical diagnosis and treatment of targeted therapy drug-induced liver injury.

【Keywords】 Hepatocellular carcinoma; Post liver transplantation; Bone metastases; Lenvatinib; Proteinuria; Drug-induced renal injury; Pharmaceutical care

肝癌是全球范围内发病率和死亡率较高的恶性肿瘤之一^[1], 肝移植是早期肝癌的有效治疗手段, 然而术后复发转移是影响肝移植疗效的主要因素, 研究表明大多在2年之内发生复发转移, 预后极差, 是临床面临的重大挑战之一^[2]。近年抗血管生成分子靶向药物在晚期肝癌治疗中占据重要地位, 但此类药物发挥抗肿瘤作用同时可能引发多种严重不良反应, 其中肾损伤是常见的不良反应之一^[3]。抗血管生成药物主要通过抑制血管内皮生长因子A/血管内皮生长因子受体2 (vascular endothelial growth factor A /vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFA/VEGFR2) 抑制肿瘤生长, 但同时破坏肾小球内皮完整性, 导致蛋白尿甚至肾源性血栓性微血管病 (thrombotic microangiopathy, TMA)^[4]。仑伐替尼为晚期肝细胞癌一线口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 其药品说明书与临床研究^[5]均提示, 该药相关蛋白尿发生率为25.0%~36.9%, 其中≥3级的占比为4%~10%, 因肾损伤永久停药率约2%。仑伐替尼导致的蛋白尿相关肾损伤是最常见的不良事件之一, 也是最常导致其治疗失败停药的不良事件之一^[6]。此外有研究^[7]表明, 高级别蛋白尿事件的发生可能预示着更差的预后。本文报道

1例肝癌肝移植术后骨转移患者仑伐替尼靶向治疗发生蛋白尿及TMA相关药物性肾损伤的病例, 分析在复杂高危疾病状态下发生仑伐替尼相关严重蛋白尿肾损伤事件的疾病进展、临床处置和治疗转换, 以为临床合理用药提供参考。本研究已获得患者的书面知情同意。

1 病例资料

1.1 基本情况

患者, 男性, 50岁, 身高173 cm, 体重68 kg, 因“肝癌移植术后3年余, 胸骨及胸椎骨转移放疗后1年”入院。患者2021年2月28日因乙肝肝硬化、早期肝癌于上海交通大学医学院附属仁济医院行肝移植术, 术后定期随访, 长期口服他克莫司片预防排斥, 目前早1.5 mg/晚1 mg, 联合熊去氧胆酸胶囊500 mg, qd促进胆汁分泌。2023年6月发现胸壁肿物, 稍有疼痛, 9月当地医院胸部CT提示胸骨柄骨质破坏伴软组织肿块, 胸12椎体稍高密度影。甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 轻度升高。9月26日上海交通大学医学院附属仁济医院PET-CT示: 移植肝内未见明显密度及氟代脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 代谢异常, 胸骨柄及

T12 椎体肿瘤转移可能性大。患者 2023 年 10 月 9 日—11 月 3 日完成胸骨和椎体病灶处放疗。放疗后肿块明显缩小, 11 月开始口服甲磺酸仑伐替尼胶囊 (Eisai Co., Ltd, 规格: 4 mg, 批号不详) 8 mg, qd。患者基线肾功能正常, 具体指标与检查值不详。2024 年 10 月复查肿瘤标志物 AFP 升高, 出现双下肢水肿, 伴有尿泡沫增多, 无发热、尿频尿急尿痛、腹痛、腰痛等不适, 完善 PET-CT, 提示全身多发骨转移, 10 月 24 日于我院放疗科放疗。患者长期高血压病史, 平素口服氨氯地平 5 mg, qd, 血压控制水平尚可。

1.2 诊疗经过

患者入院后, 于 2024 年 10 月 24 日—11 月 6 日完成骨转移灶姑息放疗。10 月 25 日尿常规示: 尿潜血 ++, 尿葡萄糖 +++, 尿蛋白质 +++++, 镜检红细胞 8~10/HP; 10 月 26 日实验室检查: 尿微量白蛋白 $7\ 678.2\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow \uparrow$, 尿肌酐 $7\ 209\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿白蛋白肌酐比 $9\ 415.4\ \text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \uparrow \uparrow$, 血浆白蛋白 $26\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$; 总胆固醇 $7.69\ \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 甘油三酯 $2.61\ \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$; 白细胞计数 $3.16 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$, 血红蛋白 $117\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$, 血小板计数 $72 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1} \downarrow$, 血肌酐 $81\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。10 月 29 日复查 24 h 尿微量白蛋白 $11\ 803.18\ \text{mg} \uparrow \uparrow$, 24 h 尿总蛋白 $16\ 338.5\ \text{mg} \uparrow \uparrow$ 。患者临床表现为大量蛋白尿、低白蛋白血症、高脂血症及水肿, 考虑肾病综合征可能性大。11 月 7 日转入肾内科并行肾穿刺术, 11 月 11 日报告示肾小球微血管病, 经多学科病例讨论, 拟诊断为仑伐替尼相关肾损伤。

经肿瘤科、肾病科医师和临床药师多学科评估后调整用药方案, 停用仑伐替尼, 暂予阿魏酸哌嗪 + 托拉塞米 + 螺内酯, 继续予他克莫司片 2 mg, qd, 熊去氧胆酸 250 mg, qd, 苯磺酸氨氯地平片 5 mg, qd。11 月 8 日他克莫司血药浓度 $4.00\ \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 在治疗范围内; 蛋白尿水平较前降低: 尿微量白蛋白 $8\ 137.50\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \uparrow$, 24 h 尿微量白蛋白 $7\ 604.64\ \text{mg} \uparrow$, 24 h 尿总蛋白 $10\ 296.9\ \text{mg} \uparrow$, 尿白蛋白肌酐比 $8\ 653.4\ \text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \uparrow$; 血肌酐 $87\ \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。继续降压降尿蛋白等治疗。11 月 15 日经临床药师建议后调整医嘱用药: 将苯磺酸氨氯地平片换为氯沙坦钾片 100 mg, po, qd 降压降蛋白尿治疗。

2024 年 11 月 18 日患者双下肢水肿较前减轻,

一般情况可, 予以出院, 门诊随访。出院后给予氯沙坦钾片 100 mg, po, qd; 恩替卡韦片 0.5 mg, po, qd; 他克莫司胶囊早 1.5 mg/晚 1 mg, po; 阿托伐他汀钙片 20 mg, po, qn; 利可君片 40 mg, po, tid; 熊去氧胆酸 500 mg, po, qd。2025 年 2 月 10 日于肝脏外科门诊随访, 调整抗肿瘤药物治疗方案为瑞格非尼片 80 mg, po, qd, 联合地舒单抗注射液 120 mg, ih, 每 4 周 1 次抗骨转移, 后续随访未见蛋白尿肾损伤不良事件复发。

2 讨论

2.1 仑伐替尼相关肾损伤的临床表现及关联性评价

本例患者为肝癌移植术后出现骨转移, 仑伐替尼为适用于晚期肝癌及转移性肝癌患者的一线治疗药物, 患者接受仑伐替尼 8 mg, qd 符合指南推荐剂量^[8]。临床试验数据^[9]显示, 仑伐替尼在使用过程中需特别关注的不良反应有高血压 (42%) 和蛋白尿 (25%), 仑伐替尼治疗肝细胞癌患者发生肾衰竭/肾功能不全事件的比例为 7.1%, 其中 ≥ 3 级占比约 1.9%。仑伐替尼相关肾损伤通常表现为蛋白尿和 TMA, 其导致蛋白尿的发生机制可能与足细胞改变、内皮型一氧化氮合酶生成减少有关。TMA 常伴有微血管病性溶血性贫血、血小板减少和肾损伤等典型表现, 药物性 TMA 也可能表现为孤立性肾脏 TMA, 可见血管内皮细胞肿胀, 部分血管腔内可见微血栓形成^[10]。该患者蛋白尿升高与仑伐替尼的使用具有时间关联性, 停用仑伐替尼后蛋白尿持续下降。同时, 肾穿刺结果提示肾小球血管病, 伴少量免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 沉积, 且伴有贫血和血小板减少等临床表现。

该患者肝移植术后长期服用他克莫司, 该药也具有肾毒性, 其机制可能与通过收缩入球小动脉、促进肾间质纤维化有关。研究^[11]表明, 仑伐替尼可能通过抑制细胞色素 P450 3A4 (cytochrome P450 3A4, CYP3A4) 酶活性升高他克莫司浓度, 增加肾小球缺血性损伤风险。该患者他克莫司血药浓度处于正常范围, 且患者肌酐指标正常, 提示其蛋白尿和 TMA 肾损伤与他克莫司相关性较低。此外, 患者合并高血压, 长期使用氨氯地平控制良好, 高血压病史本身是慢性肾脏病的独立

危险因素^[12], 引发肾损伤的主要机制为因长期系统性血压升高导致肾小动脉硬化, 引发缺血性肾实质损害, 本例患者为 TMA 肾损伤, 而非肾小动脉硬化表现, 可排除由高血压引起的肾损伤^[13]。有研究^[6]表明, 高血压病史与仑伐替尼发生高级别蛋白尿事件显著相关。基于该患者的基础疾病情况, 该患者在仑伐替尼治疗期间发生蛋白尿肾损伤事件的风险较高。

综上分析, 采用 Naranjo's 评估量表对本例患者蛋白尿肾损伤等不良反应与可疑药物仑伐替尼进行关联性评价, 评分为 7 分 (表 1), 结果为很可能有关。

2.2 仑伐替尼相关肾损伤的处置

药品说明书及专家共识^[4]指出, 当使用仑伐替尼发生蛋白尿事件, 若 24 h 尿蛋白定量 ≥ 2 g 则建议暂停药物, 待蛋白尿恢复至 < 2 g 后, 将药物

减量后继续治疗; 一旦发生肾病综合征, 应永久终止使用仑伐替尼, 并积极进行对症支持治疗。根据美国国家癌症研究所的不良事件通用术语标准 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 版, 该患者尿蛋白 > 3.5 g \cdot d⁻¹, 24 h 尿蛋白水平达到 3 级 (++++), 强阳性尿蛋白事件; 同时, 血浆白蛋白 < 30 g \cdot L⁻¹, 总胆固醇 > 6.2 mmol \cdot L⁻¹ 且甘油三酯 > 2.3 mmol \cdot L⁻¹ (高脂血症), 伴随小腿水肿症状, 可诊断为肾病综合征^[15]。肾活检也证实该患者出现肾小球微血管病, 提示发生肾脏结构性损伤。因此, 临床药师建议该患者应永久停用仑伐替尼, 加用氯沙坦钾降压降蛋白尿治疗^[16], 并积极进行对症治疗。氯沙坦钾在控制血压的同时, 通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统减少蛋白尿, 保护肾功能。待纠正不良反应后, 更换后续抗肿瘤药物方案。

表1 仑伐替尼相关肾毒性的 Naranjo's 评估量表评分

Table 1. Naranjo's Assessment Scale for lenvatinib-related nephrotoxicity

| 相关问题 | 问题分值 (分) | | | 得分 (分) | 得分理由 |
|-----------------------------|----------|----|----|--------|-------------------------|
| | 是 | 否 | 未知 | | |
| 1. 该不良反应先前是否有结论性报告 | +1 | 0 | 0 | 1 | 说明书中提及该药存在蛋白尿肾毒性 |
| 2. 该不良反应是否在使用可疑药物之后发生 | +2 | -1 | 0 | 2 | 给予仑伐替尼后出现 |
| 3. 该不良反应是否在停药或应用拮抗药后有缓解 | +1 | 0 | 0 | 1 | 停药并给予积极治疗后症状缓解 |
| 4. 该不良反应是否在再次使用可疑药物后重新出现 | +2 | -1 | 0 | 0 | 患者未再使用仑伐替尼 |
| 5. 是否存在其他因素能单独引起该不良反应 | -1 | +2 | 0 | 2 | 排除其他因素 |
| 6. 该不良反应是否在使用安慰剂后重新出现 | -1 | +1 | 0 | 0 | 未使用安慰剂 |
| 7. 药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度 | +1 | 0 | 0 | 0 | 未检测药物在血液或其他体液中的浓度 |
| 8. 该不良反应是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解 | +1 | 0 | 0 | 0 | 患者出现症状后直接停药, 其后未再使用仑伐替尼 |
| 9. 患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应 | +1 | 0 | 0 | 0 | 未曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应 |
| 10. 是否存在任何客观证据证实该反应 | +1 | 0 | 0 | 1 | 患者的肾穿刺病理表现为肾脏微血管病变 |
| 总得分 | | | | 7 | |

注: 总得分 ≥ 9 分, 表明该药物与不良反应的关联性为肯定有关; 5~8 分为很可能有关; 1~4 分为可能有关; ≤ 0 分为可疑或基本无关。

2.3 后续抗肿瘤方案

该病例为肝癌肝移植术后骨转移的晚期肝癌患者, 肝功能 Child-Pugh B 级。中国临床肿瘤学会 CSCO 原发性肝癌诊疗指南 (2024 版)^[17] 指出, 晚期肝癌二线治疗策略选择中, 若患者肝功能为 A 或 B 级 (≤ 7 分), 1 级推荐使用靶向治疗: 瑞格非尼 (1A 类)、阿帕替尼 (1A 类)、雷莫西尤单抗 (限于血清甲胎蛋白 AFP ≥ 400 ng \cdot mL⁻¹ 者) (1A 类), 以及免疫治疗: 帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗 (1A 类)。

该患者肝癌移植术后一线治疗使用的是仑

伐替尼 (1 级推荐, 1A 类) 靶向治疗, 因蛋白尿相关肾损伤不良事件导致治疗失败, 后线治疗可选择其他蛋白尿相关肾损伤发生风险相对较低的抗血管生成药物。免疫检查点抑制剂通过调节人体免疫系统来增强免疫系统对肿瘤细胞的识别和攻击能力, 而移植术后患者长期接受免疫抑制剂治疗抗排异处于免疫抑制状态, 肿瘤免疫治疗对于肝癌移植术后患者需谨慎使用^[18], 本例患者不宜选择免疫治疗药物。该患者 AFP 为 78.7 ng \cdot mL⁻¹, 不宜选择雷莫西尤单抗。对比瑞格非尼和阿帕替尼蛋白尿相关肾损伤的发生风险, 瑞格非尼 ≥ 3 级蛋白尿事件发生率

为 6%~10%，小于阿帕替尼（8%~12%）^[19]。阿帕替尼为选择性 VEGFR2 抑制剂^[20]，靶向性较强可能更易诱发肾损伤^[21]。瑞格非尼为一种口服多靶点抑制剂，通过靶向 VEGFR1-3、FGFR、血小板衍生生长因子受体（platelet-derived growth receptor factor, PDGFR）、KIT 原癌基因（KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase, KIT）等靶点抑制肿瘤生长，其蛋白尿和肾毒性风险相对较低^[22]，研究^[23]表明其在肝癌肝移植术后患者中耐受性较好。因其严重不良事件发生较少，美国临床肿瘤学会 ASCO 指南^[8]推荐瑞格非尼用于仑伐替尼耐药或治疗失败后的进展期肝癌的二线治疗。在肝移植术后索拉非尼耐药的的患者中，瑞格非尼序贯治疗显示出显著的生存获益和良好的安全性^[24-25]；同时，肝移植术后患者使用瑞戈非尼的 OS 与未接受移植的肝癌患者相似（RESORCE 试验中 OS 为 10.6 个月），提示免疫抑制状态未显著影响药物疗效。此外，瑞格非尼在继发骨转移的患者中具有一定的疗效，其机制可能与抑制 TEK 受体酪氨酸激酶（TEK receptor tyrosine kinase, TIE2）通路调节骨微环境有关^[26]。而地舒单抗针对骨转移灶，可减少病理性骨折风险^[27]。本例为一线仑伐替尼治疗失败后的肝癌肝移植术后骨转移患者，瑞格非尼联合地舒单抗可作为后续治疗的抗肿瘤方案。

本文报道 1 例肝癌肝移植术后骨转移患者仑伐替尼靶向治疗发生蛋白尿及 TMA 相关药物性肾损伤的病例，提示临床需重视抗血管生成药物的肾损伤风险，尤其对于合并免疫抑制状态及高血压病史的高风险人群，可考虑早期监测尿蛋白、密切监控免疫抑制剂剂量、早期预防性使用肾脏保护药物，或早期联合贝前列素等前列环素类似物改善肾小球血流动力学，预防蛋白尿事件的发生等临床策略。及时调整治疗方案及多学科协作是改善预后的关键，未来需进一步探索蛋白尿及肾毒性相关预警标志物及个体化给药策略。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide

for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).

2 Chen BB, Murakami T, Shih TT, et al. Novel imaging diagnosis for hepatocellular carcinoma: consensus from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014)[J]. *Liver Cancer*, 2015, 4(4): 215–227. DOI: [10.1159/000367742](https://doi.org/10.1159/000367742).

3 Zhong Y, Huo H, Dai S, et al. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors-combined antiangiogenic drugs in the treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 964779. DOI: [10.3389/fonc.2022.964779](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.964779).

4 Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic inhibition of VEGF signaling and associated nephrotoxicities[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(2): 187–200. DOI: [10.1681/asn.2018080853](https://doi.org/10.1681/asn.2018080853).

5 Vogel A, Qin S, Kudo M, et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6(8): 649–658. DOI: [10.1016/s2468-1253\(21\)00110-2](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00110-2).

6 Shibutani Y, Suzuki S, Sagara A, et al. Impact of lenvatinib-induced proteinuria and renal dysfunction in patients with thyroid cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1154771. DOI: [10.3389/fonc.2023.1154771](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1154771).

7 Khoja L, Kumaran G, Zee YK, et al. Evaluation of hypertension and proteinuria as markers of efficacy in antiangiogenic therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(5): 430–434. DOI: [10.1097/MCG.0b013e3182a8804c](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182a8804c).

8 Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15): 1830–1850. DOI: [10.1200/jco.23.02745](https://doi.org/10.1200/jco.23.02745).

9 Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Overall survival and objective response in advanced unresectable hepatocellular carcinoma: a subanalysis of the REFLECT study[J]. *J Hepatol*, 2023, 78(1): 133–141. DOI: [10.1016/j.jhep.2022.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.09.006).

10 Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer, and cancer drugs[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(5): 857–868. DOI: [10.1053/j.ajkd.2015.02.340](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.340).

11 Nair A, Reece K, Donoghue MB, et al. FDA supplemental approval summary: lenvatinib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Oncologist*, 2021, 26(3): e484–e491. DOI: [10.1002/onco.13566](https://doi.org/10.1002/onco.13566).

12 Taddei S, Nami R, Bruno RM, et al. Hypertension, left ventricular hypertrophy and chronic kidney disease[J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(6): 615–620. DOI: [10.1007/s10741-010-9197-z](https://doi.org/10.1007/s10741-010-9197-z).

13 Luft FC, Mervaala E, Müller DN, et al. Hypertension-induced end-organ damage: a new transgenic approach to an old problem[J]. *Hypertension*, 1999, 33(1 Pt 2): 212–218. DOI: [10.1161/01.hyp.33.1.212](https://doi.org/10.1161/01.hyp.33.1.212).

14 中国医师协会肝癌专业委员会. 肝细胞癌分子靶向药物临床应用中国专家共识（2022 版）[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(34): 2655–2668. [Liver Cancer Professional Committee of

- Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the clinical application of molecular targeted drugs for hepatocellular carcinoma (2022 edition)[J]. National Medical Journal of China, 2022, 102(34): 2655–2668.] DOI: [10.3760/cma.cn112137-20220623-01387](https://doi.org/10.3760/cma.cn112137-20220623-01387).
- 15 Boyer O, Schaefer F, Haffner D, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(4): 277–289. DOI: [10.1038/s41581-020-00384-1](https://doi.org/10.1038/s41581-020-00384-1).
- 16 Torres VE, Ahn C, Barten TRM, et al. KDIGO 2025 clinical practice guideline for the evaluation, management, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary[J]. Kidney Int, 2025, 107(2): 234–254. DOI: [10.1016/j.kint.2024.07.010](https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.07.010).
- 17 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(3): 532–558. [Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. Peking Union Medical College Journal, 2024, 15(3): 532–558.] DOI: [10.12290/xhyxzz.2024-0304](https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2024-0304).
- 18 李欣雨, 聂多锐, 肖婷芬, 等. 基于孟德尔随机化分析全身炎症因子与肝癌发生风险的因果关系[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(8): 592–599. [Li XY, Nie DR, Xiao TF, et al. Causal association between systemic inflammatory factors and the risk of hepatocellular carcinoma based on Mendelian randomization[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(8): 592–599.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405001](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405001).
- 19 Qin S, Li Q, Gu S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7): 559–568. DOI: [10.1016/s2468-1253\(21\)00109-6](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(21)00109-6).
- 20 Qiu H, Li J, Liu Q, et al. Apatinib, a novel tyrosine kinase inhibitor, suppresses tumor growth in cervical cancer and synergizes with paclitaxel[J]. Cell Cycle, 2018, 17(10): 1235–1244. DOI: [10.1080/15384101.2018.1471315](https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1471315).
- 21 Gong A, Li X. The efficacy and safety of apatinib combined with TACE in the treatment of hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis[J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 69. DOI: [10.1186/s12957-021-02451-8](https://doi.org/10.1186/s12957-021-02451-8).
- 22 Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2017, 389(10064): 56–66. DOI: [10.1016/s0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32453-9).
- 23 Cappuyns S, Corbett V, Yarchoan M, et al. Critical appraisal of guideline recommendations on systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a review[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(3): 395–404. DOI: [10.1001/jamaoncol.2023.2677](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2677).
- 24 Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. Am J Transplant, 2019, 19(11): 3176–3184. DOI: [10.1111/ajt.15551](https://doi.org/10.1111/ajt.15551).
- 25 Ye ZD, Song MC, Ama AK, et al. Prognostic impact of tace combined with sorafenib or lenvatinib followed by regorafenib in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a retrospective study[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 1049. DOI: [10.1186/s12885-025-14446-9](https://doi.org/10.1186/s12885-025-14446-9).
- 26 Ducreux M, Petersen LN, Öhler L, et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study[J]. Eur J Cancer, 2019, 123: 146–154. DOI: [10.1016/j.ejca.2019.09.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.09.015).
- 27 Farhang M, Isaksson M, Wänman J, et al. Denosumab combined with radiotherapy as an alternative to surgery for advanced metastatic bone lesions and pathologic fractures: a retrospective case study of 38 patients[J]. Acta Oncol, 2024, 63: 932–938. DOI: [10.2340/1651-226x.2024.40977](https://doi.org/10.2340/1651-226x.2024.40977).

收稿日期: 2025年07月16日 修回日期: 2026年01月15日
本文编辑: 周璐敏 杨燕