

槲芪癥消汤联合仑伐替尼治疗Ⅲ期乙肝相关 肝癌 93 例临床观察^{*}

姚杨¹ 刘迪¹ 王一同¹ 王雪婧¹ 张旻玥¹ 张纯¹ 郑小勤¹ 汪晓军¹

[摘要] 目的:评价槲芪癥消汤联合仑伐替尼治疗Ⅲ期乙肝相关肝癌的有效性及其安全性。方法:采用实用性随机对照方法,纳入Ⅲ期乙肝相关肝癌患者 93 例,随机分为治疗组 48 例,对照组 45 例。对照组采用仑伐替尼治疗(体重<60 kg,8 mg/次,1 次/d;体重≥60 kg,12 mg/次,1 次/d),治疗组在对照组用药基础上联合槲芪癥消汤中医治疗方案。两组均连续治疗 24 周,随访 24 周。主要研究终点为无进展生存期(progression-free survival, PFS),次要研究终点包括总生存期(overall survival, OS)、治疗前后生活质量症状评分、中医证候评分和安全性。结果:两组患者的基线特征差异无统计学意义,治疗组延长了Ⅲ期乙肝相关肝癌患者的 PFS(8.7 个月 vs. 7.2 个月, $P=0.007$), OS 未见显著获益(14.8 个月 vs. 13.8 个月, $P=0.147$)。槲芪癥消汤联合治疗能够改善患者的中医证候评分及腹胀($P=0.010$)、黄疸($P=0.007$)、营养改变($P=0.004$)3 个维度的生活质量评分,且能减少手足综合征($P=0.040$)、高血压($P=0.004$)及疲乏($P=0.013$)等不良反应。结论:槲芪癥消汤联合仑伐替尼治疗可提高Ⅲ期乙肝相关肝癌患者的 PFS,改善生活质量,且安全性良好。

[关键词] 乙肝相关肝癌;槲芪癥消汤;中医治疗;实用性随机对照试验

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.05

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A

Clinical study of Huqi Zhengxiao Decoction with lenvatinib in treating 93 patients with stage Ⅲ hepatitis B related liver cancer

YAO Yang LIU Di WANG Yitong WANG Xuejing ZHANG Minyue
ZHANG Chun ZHENG Xiaoqin WANG Xiaojun

(Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Center, Beijing You'an Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100069, China)

Corresponding author: WANG Xiaojun, E-mail: w_xiaojun@126.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of Huqi Zhengxiao Decoction(HQZX) combined with lenvatinib in the treatment of stage Ⅲ hepatitis B related liver cancer. **Methods:** A practical randomized control method was used. Eighty-two patients with stage Ⅲ hepatitis B related liver cancer were enrolled and randomly divided into the treatment group and the control group, with 41 patients in each group. The control group was treated with lenvatinib(body weight <60 kg, 8 mg/d, body weight ≥ 60 kg, 12 mg/d). The treatment group was treated with a combination of HQZX on the basis of the control group's medication. Both groups were treated continuously for 24 weeks and followed up for 24 weeks. The main endpoint of the study was progression free survival(PFS), while secondary endpoints included overall survival(OS), quality of life symptom score before and after treatment, Traditional Chinese Medicine syndrome score, and safety. **Results:** There was no significant difference in baseline characteristics between the two groups. The treatment group prolonged the PFS of patients with stage Ⅲ hepatitis B related liver cancer(8.7 months vs 7.2 months, $P=0.007$), and OS did not benefit significantly(14.8 months vs 13.8 months, $P=0.147$). The combination treatment of HQZX can improve the Traditional Chinese Medicine syndrome score and the quality of life scores in the three dimensions of abdominal distension($P=0.010$), jaundice($P=0.007$), and nutritional changes($P=0.004$) in the EORTC QLQ-HCC-18 scale. It can also reduce adverse reactions to hand and foot syndrome($P=0.040$), hypertension($P=0.004$) and fatigue($P=0.013$). **Conclusion:** HQZX combined with lenvatinib treatment can significantly improve the PFS of patients with stage Ⅲ hepatitis B related liver cancer, and improve the quality of life with good safety.

Key words hepatitis B related liver cancer; Huqi Zhengxiao Decoction; Traditional Chinese Medicine treatment; practical randomized controlled trial

^{*}基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No:首发 2022-2-2186);北京市医院管理中心“扬帆”计划诊疗能力提升项目(No: ZLRK202332);国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(No:zyydxk-2023002)

¹首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中心(北京,100069)

通信作者:汪晓军, E-mail: w_xiaojun@126.com

引用本文:姚杨,刘迪,王一同,等.槲芪癥消汤联合仑伐替尼治疗Ⅲ期乙肝相关肝癌 93 例临床观察[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(3):208-213. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.05.

肝癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,2020 年全球新发肝癌病例 905 677 例,因肝癌死亡病例 830 180 例,癌症死亡原因全球排名第 3^[1]。据统计,我国 80% 的肝癌患者由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)慢性感染发展而来^[2-3]。

目前,晚期肝癌的治疗以综合治疗为主,包括靶向治疗、免疫治疗及介入治疗等,新的联合方案及新兴治疗手段为晚期肝癌患者提供了更多的治疗选择,一定程度上延长了生存期,但远期预后仍不理想。近年来研究发现,中医药治疗恶性肿瘤的优势主要体现在稳定瘤体、改善症状、延缓复发转移等方面^[4-5]。本研究采用实用性随机对照试验方法,观察槲芪癥消汤联合仑伐替尼与单独使用仑伐替尼两种治疗方案的有效性与安全性,以期为临床中医药治疗晚期乙肝相关肝癌提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

患者来自 2021 年 1 月 21 日—2023 年 1 月 23 日首都医科大学附属北京佑安医院中西医结合中

心门诊,采用实用性随机对照试验方法,根据文献及前期临床研究结果,对照组生存期为 10.7 个月,治疗组生存期预估为 12.7 个月,两组样本率为 1:1。双侧检验, $\alpha = 0.05$,把握度(检验效能) $1 - \beta = 90\%$, Z 值为双侧,则 $Z_{0.05} = 1.96$, β 为单侧, $Z\beta = 1.28$ 。设定 20% 的脱失率,根据 PASS 软件计算出总例数为 82 例,试验组、对照组各 41 例。采用简单随机法,借助 SPSS 25.0 统计软件生成随机数字,对随机数(及其对应的患者编号)进行分组,将分箱变化量设为“组别”,将分割点数设置为 1,将组别为 1 的患者纳入治疗组,组别为 2 的患者纳入对照组。

实际研究共纳入受试者 93 例,其中治疗组 48 例,对照组 45 例,两组患者的临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

本研究已通过首都医科大学附属北京佑安医院医学伦理委员会审批[No: 京佑科伦字(2022) 062 号]。

表 1 两组患者的临床资料比较

例(%)

临床资料	治疗组($n=48$)	对照组($n=45$)	χ^2	P
性别			0.180	0.671
男	42(87.5)	38(84.4)		
女	6(12.5)	7(15.6)		
年龄/岁			0.300	0.862
<65	37(77.1)	34(75.6)		
65~75	11(22.9)	11(24.4)		
Child-Pugh 分级			0.617	0.432
A 级	39(81.3)	32(71.1)		
B 级	9(18.7)	13(28.9)		
ECOG 评分/分			1.322	0.250
1	20(41.7)	16(35.6)		
2	28(58.3)	29(64.4)		
AFP 水平/(ng/mL)			1.062	0.303
<400	27(56.3)	30(66.7)		
≥ 400	21(43.7)	15(33.3)		
分期			1.229	0.268
Ⅲ a	30(62.5)	23(51.1)		
Ⅲ b	18(37.5)	22(48.9)		
前期治疗			0.764	0.739
无	13(27.1)	11(24.4)		
介入治疗	31(64.6)	32(71.1)		
手术治疗	4(8.3)	2(4.5)		
分化程度			1.039	1.000
高	1(2.1)	0		
中	3(6.3)	3(6.7)		
低	4(8.3)	4(8.9)		
无	40(83.3)	38(84.4)		

1.2 诊断标准

慢性乙型肝炎诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[6];根据《原发性肝癌诊疗规

范(2019 年版)》^[7]的诊断标准和临床分期,确诊为原发性肝癌并符合Ⅲ期(Ⅲ a、Ⅲ b 期)诊断条件;肝功能分级 Child-Pugh A 或 B 级,ECOG 评分 0~2

分;伴有血管侵犯和(或)肝外转移。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》中原发性肝癌辨证为正气亏虚,兼有痰湿(和)或瘀毒内蕴证。(1)主症:神疲乏力,胁下痞块,痛处不移,腰膝酸软;(2)次症:纳呆食少,形体消瘦,黄疸,嗳气,脘腹胀满,面色晦暗,口黏不欲饮,恶心、呕吐;(3)舌脉:舌质紫暗,有瘀斑、瘀点,舌边有齿痕,舌苔厚腻;脉沉细或弦涩。

1.3 纳入标准

(1)年龄 18~75 岁;(2)预期生存期>3 个月;(3)符合上述诊断标准;(4)增强影像学检查至少有 1 个可测量病灶用于肿瘤客观应答评价;(5)对于乙肝的治疗符合标准治疗方案;(6)中医证型属于肝脾肾俱虚,兼有痰湿和(或)瘀毒内蕴证;(7)前期未接受过靶向治疗;(8)签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)妊娠或哺乳期妇女;(2)合并其他严重的全身性疾病和精神病患者;(3)尽管 Child-Pugh A~B 级,但单项血清总胆红素 $>51\text{ }\mu\text{mol/L}$ (3 ULN)和(或)氨基转移酶(AST 或 ALT) $>5\text{ ULN}$ 、血清白蛋白 $<28\text{ g/L}$,或反复发作肝性脑病、感染、发热、难治性腹水或肝肾综合征;凝血功能严重减退,且无法纠正;(4)预期生存期 <3 个月;(5)研究开始前 4 周内接受过免疫治疗;(6)合并其他恶性肿瘤;(7)研究前 4 周内参加过其他药物临床试验;(8)研究者认为不适合参加本研究的其他情况。

1.5 脱落标准

未完成方案所规定的观察周期,或随访时间逾期 3 周以上,均记为脱落病例。

1.6 方法

1.6.1 治疗方法 对照组给予口服甲磺酸仑伐替尼胶囊(4 mg/片,日本 Eisai Co., Ltd 生产,进口药品注册证号: H20180052): 体重 $<60\text{ kg}$ 的患者,8 mg/次,1 次/d;体重 $\geq 60\text{ kg}$ 的患者,12 mg/次,1 次/d,在每天固定时间服用,连续服用,直至终止治疗标准,如出现与仑伐替尼有关的毒性反应,参照仑伐替尼说明书进行剂量调整。

治疗组在对照组基础上予槲芪癥消汤口服,槲芪癥消汤基本组成:槲寄生 30 g、生黄芪 30 g、莪术 10 g、郁金 12 g、三七 6 g、黄芩 12 g、夏枯草 10 g、苦参 10 g。2 次/d,早、晚饭后温服。针对仑伐替尼的不良反应及并发症、合并症,治疗组给予辨证、辨症结合治疗,主要不良反应辨证加减用药如下:腹泻:靶向药物损伤气血,后天脾胃愈加虚弱,而肝阳亢盛者易发生腹泻,在处方中加入党参 15 g,陈皮 10 g,防风 10 g 健脾疏肝;手足综合征:靶向药物损伤手足血络,瘀血阻滞加重,手足肌肤不得濡养,在处方中加入当归 12 g,鸡血藤 30 g,或选用当归 15 g,川芎 15 g,红花 10 g,花椒 6 g 水煎外洗;

高血压:靶向药物损伤气阴愈甚,阴亏阳愈亢,在处方中加入石决明 30 g,煅磁石 30 g,钩藤 30 g 潜镇熄风。

1.6.2 观察指标和方法 主要观察指标:无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为患者从入组至首次发现肿瘤客观进展或死亡的时间。

次要观察指标:(1)总生存期(overall survival, OS):定义为从随机化入组开始至任何原因死亡日期的时间。对于失访的受试者,在知道受试者生存的最终日期进行删失,对于仍然生存的受试者,在数据截止日期时进行删失;(2)生活质量评分:采用生活质量评分表 EORTC QLQ-HCC-18 进行生活质量评价;(3)中医症状评分:采用中医证候评分表进行中医证候改善情况评价。

安全性指标:参照常见不良反应事件评价标准(CTCAE 4.0)评估用药后不良反应的发生情况。

1.6.3 疗效判定标准 采用改良 RECIST(mRECIST)标准作为疗效评价标准。根据积分法判定中医证候疗效:疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $>70\%$;有效:临床症状、体征有好转,证候积分减少 $30\%\sim 70\%$;无效:临床症状、体征无明显改善,甚或加重,证候积分减少 $<30\%$;加重:临床症状、体征均有加重,证候积分减少 0。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料采用 t 检验或非参数秩和检验;等级资料采用秩和检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制患者生存曲线;采用 log-rank 检验比较不同因素对患者的生存函数的影响;采用 Cox 多因素回归分析影响生存期疗效的独立预后因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脱落情况

研究期间共有脱落病例 11 例(治疗组 8 例,对照组 3 例),脱落率为 11.8%,脱落原因为疫情期间无法来院治疗。

2.2 疗效及安全性比较

2.2.1 主要观察终点 截至 2023 年 12 月 31 日,治疗组与对照组患者均观察到疾病进展,疾病进展前两组患者西医系统治疗均使用仑伐替尼靶向治疗方案,失访患者记为删失数据。两组的中位 PFS 分别为 8.7 个月和 7.2 个月,槲芪癥消汤联合治疗可延长中位 PFS,差异有统计学意义($P=0.007$,图 1)。

Kaplan-Meier 法单因素分析显示:性别、年龄、Child-Pugh 分级、甲胎蛋白(AFP)水平、ECOG 评分、分化程度与患者预后无关($P>0.05$),疾病分

期、前期治疗、是否使用中药与患者预后相关($P<0.05$),见表 2。将影响 PFS 的主要影响因素及是否使用中药纳入 Cox 比例风险模型回归分析。结果表明中药联合治疗是影响 PFS 预后的保护因素,疾病分期是影响 PFS 预后的危险因素;使用槲芪癥消汤能降低 38.9%的疾病进展风险(回归系数 <0 , $HR=0.621$, $P<0.05$)。见表 3。

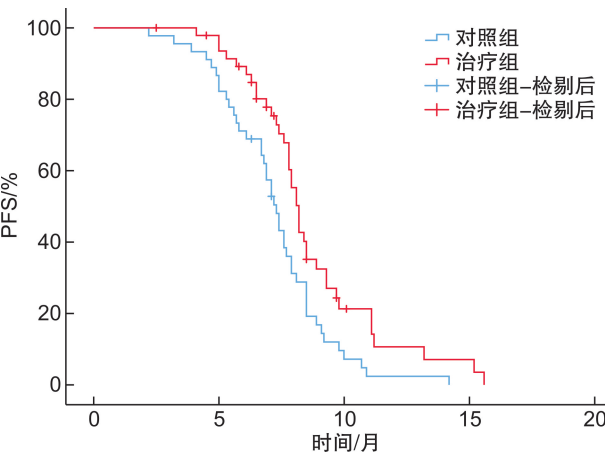


图 1 两组患者 PFS 的生存曲线

表 2 PFS 的单因素预后分析

影响因素	χ^2	P
性别	0.436	0.509
年龄	3.189	0.074
Child-Pugh 分级	2.221	0.136
ECOG 评分	1.578	0.209
AFP 水平	0.110	0.740
疾病分期	8.313	0.004
前期治疗	8.902	0.012
分化程度	2.731	0.435
是否使用中药	7.326	0.007

表 3 PFS 的多因素预后分析

影响因素	OR(95%CI)	P
分期(Ⅲa vs Ⅲb)	1.851(1.159~2.957)	0.010
前期治疗(介入 vs 无)	0.279(0.082~0.948)	0.041
前期治疗(手术 vs 无)	0.670(0.369~1.000)	0.050
是否使用中药(否 vs 是)	0.621(0.396~0.974)	0.038

2.2.2 次要观察终点 截至 2024 年 1 月,治疗组($n=20$)与对照组($n=24$)共有 44 例患者到达研究终点。由于疾病进展,对照组有 33 例患者使用了免疫治疗(替雷利珠单抗 14 例,信迪利单抗 9 例,卡瑞利珠单抗 9 例,恩沃利单抗 1 例),治疗组有 31 例患者使用了免疫治疗(替雷利珠单抗 11 例,信迪利单抗 11 例,卡瑞利珠单抗 9 例)。治疗组与对照组的中位 OS 分别为 14.8 个月和 13.8 个月,差异无统计学意义($P=0.147$,图 2)。

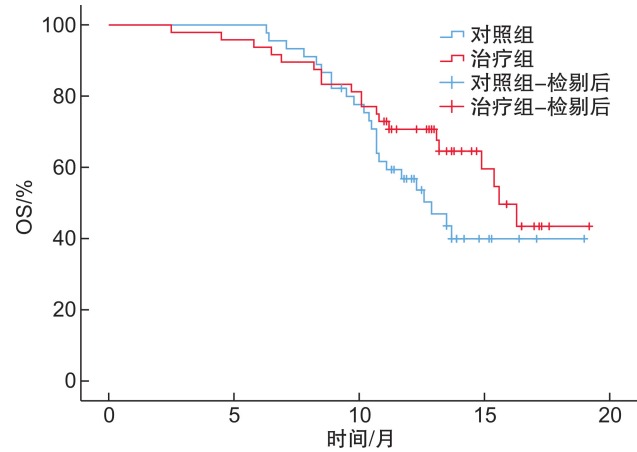


图 2 两组患者 OS 的生存曲线

2.2.3 两组患者治疗前后中医疗效比较 治疗 4 或 6 周期后,共有 69 例患者获得完整的随访信息,经秩和检验两组有效率比较差异有统计学意义($Z=-3.041$, $P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后中医疗效比较

组别	例数	疗效评价			有效率 /%
		显效	有效	无效	
治疗组	37	6	15	16	56.8
对照组	32	0	7	25	21.9
P					0.002

2.2.4 两组患者生活质量量表评分比较 治疗组在腹胀、黄疸和营养改变维度上的改善优于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.2.5 安全性指标评价 入组患者无治疗相关性死亡事件及严重不良反应事件发生,治疗组Ⅲ级及以上不良反应主要是腹泻(2.1%),高血压(2.1%);对照组Ⅲ级及以上不良反应包括手足综合征(4.4%),腹泻(2.2%),高血压(8.9%),恶心呕吐(2.2%)及蛋白尿(4.4%)。治疗组在手足综合征、高血压、疲乏方面的不良反应分级情况较对照组低,差异有统计学意义(表 6)。

3 讨论

研究发现,气滞、血瘀、气虚、湿、热是晚期肝癌最常见的病性证素,湿、热是其发生、发展的病机关键^[8-9]。中晚期乙肝相关肝癌通常是由乙肝肝硬化发展而来,病程较长,患者正气亏虚,久耗肝血,肝肾同源,精血互生,肝血亏虚又致肾精亏损,故呈肝肾阴虚之象。病邪深入,一方面脾土不得肝之疏泄,运化失常,而生湿浊;另一方面,肝胆失疏,易生湿生热,湿性顽固,病程日久,湿热瘀互结为患,病入肝络,疾病呈现虚实夹杂的特点。故本学科团队认为,肝脾肾亏虚,湿热瘀重是乙肝相关肝癌的核心病机,并在此基础上创立了槲芪癥消汤。

表 5 两组患者生活质量量表评分比较

分, $\bar{X} \pm S$

维度	治疗组 ($n=48$)		对照组 ($n=45$)		P_1	P_2
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
腹胀	45.53±33.13	26.01±22.99	47.15±31.60	41.46±29.60	0.010	0.178
躯体改变	17.89±25.11	9.76±12.90	17.89±22.79	13.82±14.39	0.050	0.095
黄疸	22.36±23.75	10.57±12.22	25.20±23.61	19.11±17.30	0.007	0.093
疼痛	19.92±19.44	17.07±17.28	22.76±22.28	18.29±16.16	0.285	0.110
发热	32.93±23.71	26.83±3.54	32.11±23.98	30.49±18.22	0.132	0.458
营养改变	39.67±20.11	35.12±17.83	35.45±16.15	32.03±15.15	0.004	0.078
疲乏	38.48±20.65	32.79±20.63	33.88±20.48	29.81±15.00	0.085	0.115
性生活改变	37.40±30.00	34.15±26.34	32.52±30.26	29.27±22.60	0.405	0.371

注: P_1 : 治疗组治疗前后比较; P_2 : 对照组治疗前后比较。

表 6 两组患者的不良反应比较 例(%)

不良反应	治疗组 ($n=48$)	对照组 ($n=45$)	P
手足综合征			0.040
I 级	7(14.6)	9(20.0)	
II 级	1(2.1)	5(11.1)	
III 级	0	2(4.4)	
腹泻			0.272
I 级	12(25.0)	14(31.1)	
II 级	6(12.5)	8(17.8)	
III 级	1(2.1)	1(2.2)	
高血压			0.004
I 级	13(27.1)	14(31.1)	
II 级	2(4.2)	8(17.8)	
III 级	1(2.1)	4(8.9)	
血清转氨酶升高			0.638
I 级	6(12.5)	5(11.1)	
II 级	2(4.2)	1(2.2)	
III 级	0	0	
食欲不振			0.723
I 级	14(29.2)	16(35.6)	
II 级	6(12.5)	5(11.1)	
III 级	0	0	
体重下降			0.064
I 级	5(10.4)	9(20.0)	
II 级	3(6.3)	6(13.3)	
III 级	0	0	
疲乏			0.013
I 级	8(16.7)	14(31.1)	
II 级	2(4.9)	6(13.3)	
III 级	0	0	
恶心呕吐			0.450
I 级	6(14.6)	6(13.3)	
II 级	1(2.4)	3(6.7)	
III 级	0	1(2.2)	
蛋白尿			0.279
I 级	6(12.2)	5(11.1)	
II 级	2(4.2)	4(8.9)	
III 级	0	2(4.4)	

中医药治疗的精髓之一在于辨证论治,一人一方,在进行中药复方的随机对照试验研究时,很难实现传统随机对照试验“标准化干预措施”的要求^[10],影响了高质量循证证据的产生。故本研究采用实用性随机对照试验的方法,用“以方统病”的思路,根据晚期乙肝相关肝癌的核心病机,采用“扶正祛瘀清湿热法”疗法。结果发现相较于对照组,治疗组的不良反应发生率明显下降,既体现了中医治疗个体化的特点,也更加真实地反映了中医药的临床疗效。

本研究共纳入 93 例晚期乙肝相关肝癌患者,48 例患者采用中西医结合治疗,45 例患者使用仑伐替尼治疗,由于中药的特性和服用方式,本试验未设安慰剂对照,未实现双盲,可能会对研究结果产生一定影响,故本研究分别采用数据库管理者、研究者及统计分析者三者分离,数据统计人员进行统计分析时,首先将所有病例分为 A、B 组,待数据录入并经核查,保证数据准确无误后将数据锁定,然后进行统计,待 A、B 组数据分析完毕,再明确 A、B 分别为试验组或对照组,以最少程度上减少对结果评价的偏倚,实现盲法。由于本研究设计并未干预患者进行包括介入、消融在内的局部治疗,允许临床医生在真实的临床情况中根据患者疾病选择局部治疗方案,虽然更贴近临床实际,但也可能对结果产生一定偏倚。

本研究结果达到主要观察疗效指标,可见槲芪癥消汤联合仑伐替尼治疗晚期乙肝相关肝癌具有相对可靠的疗效,为槲芪癥消汤治疗Ⅲ期乙肝相关肝癌提供了临床证据。本研究中两组患者 OS 未见明显差异,一方面由于观察时间较短,对于 OS 的真实获益情况尚需进一步的观察;另一方面,由于一线靶向治疗已成为晚期肝癌的标准治疗^[11],部分患者疾病进展又接受过其他新型抗肿瘤治疗,药物对于 OS 的影响较大,可能无法完全显示中药在 OS 中的获益情况。本研究发现槲芪癥消汤辨证加减能减少手足综合征、高血压等不良反应,初步反

映了中医药治疗在改善患者生存质量方面的独特优势,基于槲芪癥消汤的中西医结合治疗晚期乙肝相关肝癌可能具有临床应用价值,由于本研究样本量偏小未能完全真实地反映中药疗效,有待后期扩大样本量并改进试验设计进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [3] Zheng RS, Zhang SW, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
- [4] 庄克川. 中医药治疗恶性肿瘤的研究现状 [J]. 光明中医, 2022, 37(13): 2466-2468.
- [5] 王倩倩, 邱华, 朱玫霜, 等. 中医药联合靶向药物治疗原发性肝癌研究进展 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36(14): 2374-2377.
- [6] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [7] 《原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗规范 (2019 年版) [J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 140-160.
- [8] 惠友谊, 薛敬东, 高改娅, 等. 原发性肝癌中医证型及证素的文献研究 [J]. 世界中医药, 2023, 18(3): 401-405.
- [9] 邵峰, 曾普华, 曾光, 等. 628 例中晚期原发性肝癌患者中医证素分布特点 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3439-3442.
- [10] 肖蕾, 欧洋, 李京, 等. 基于试验设计三要素规范化的中医实用性随机对照试验构想 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 60-63.
- [11] Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-1905.

(收稿日期: 2024-01-10)

(上接第 207 页)

中鳖甲咸, 微寒, 能滋阴潜阳, 软坚散结, 用于癥瘕积聚, 久疟痞母, 肝脾肿大; 牡蛎咸, 微寒, 能潜阳补阴, 软坚散结, 二者合用能治疗血瘀气滞之癥瘕痞块。瘀血形成日久, 气血流动不利, 导致水液代谢障碍, 凝聚而成痰饮。

3.2.4 利水渗湿清积滞 高频药物中利水渗湿药包括利水消肿药 (茯苓、泽泻、猪苓)、利尿通淋药 (车前子) 和利湿退黄药 (茵陈)。一方面 EGVB 属于肝硬化失代偿事件, 这类患者往往会伴有腹水和胆红素升高, 所以在高频药物中发现淡渗利湿及利湿退黄药物; 另一方面“血不利则为水”, 针对 EGVB 血瘀积滞较重的情况, 酌加利水渗湿药可使水液运行通畅, 则气血通利, 瘀血自除。痰饮是水液代谢失常障碍形成的病理产物, 积之血瘀是形成痰饮的初始病因, 瘀血形成后, 阻滞于局部, 常常影响和加重气机的阻滞, 导致气血运行不畅、经络阻滞的病理变化。此外, 脾胃为后天之本, 气血生化之源, 脾脏喜燥恶湿, 治疗出血病症, 利水渗湿也可以健脾以清积滞。

4 结论

综上, EGVB 病机复杂, 本虚标实, 病位累及多个脏腑, 主要治疗原则为补益虚损、清热泻火、化痰祛瘀、利水渗湿。补益虚损可用益气之黄芪汤、滋阴之一贯煎配伍补血药; 清热泻火可用泻心汤配伍活血凉血药; 化痰祛瘀可用二陈汤配伍浙贝母、桃

仁; 利水渗湿可用茯苓、泽泻、猪苓、车前子、茵陈。

中医药防治 EGVB 具有一定优势, 本研究通过数据挖掘技术分析了我院 2018 年 7 月—2023 年 6 月真实世界中 EGVB 中药处方的客观规律, 但样本量较为有限, 故本研究存在一定的局限性, 希望今后联合多中心进行大样本的临床研究加以验证, 以期能更好地发挥中医药的优势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐小元, 丁惠国, 令狐恩强, 等. 肝硬化门静脉高压食管胃静脉曲张出血的防治指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(3): 527-538.
- [2] 陈冲, 吕莹, 陈茜蕾, 等. 内镜结扎联合中医辨证论治对肝硬化食管静脉曲张破裂出血的二级预防效果 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(5): 1075-1080.
- [3] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 55-440.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2020 年版 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 3-403.
- [5] 陈茜蕾, 慕永平, 刘平. 肝硬化门静脉高压症中医证候病机特点及治疗进展 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2734-2738.
- [6] 石礼平, 张国壮, 刘丛盛, 等. 三七化学成分和药理作用研究概况及质量标志物的预测 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2059-2067.

(收稿日期: 2023-12-15)