

中图分类号: R932; R285.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)17-0115-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.17.020



柴胡疏肝散加减治疗肝郁脾虚型原发性肝癌临床观察*

王万娥, 沈兰超, 王雨露, 王元元, 张青[△]

(江苏省淮安市第四人民医院, 江苏 淮安 223002)

摘要:目的 探讨柴胡疏肝散加减治疗肝郁脾虚型原发性肝癌的临床疗效。方法 选取医院2020年6月至2024年6月收治的接受经动脉化学治疗(简称化疗)栓塞术(TACE)治疗的肝郁脾虚型原发性肝癌患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者均予甲磺酸仑伐替尼胶囊治疗,观察组患者在此基础上加用柴胡疏肝散加减。两组患者均连续治疗9周。结果 观察组总有效率为56.00%,显著高于对照组的36.00%($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者的中医证候积分显著低于对照组($P < 0.05$);甲胎蛋白、血清癌胚抗原、糖类抗原125、糖类抗原199、铁蛋白和维生素K缺乏或拮抗剂-II诱导的蛋白质、CD4⁺Foxp3⁺Treg、皮质醇、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)水平均显著低于对照组($P < 0.05$);CD8⁺CD69⁺、CD8⁺HLA-DR⁺、胃动素、胃泌素水平均显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组患者的中位无进展生存期、总生存期均显著长于对照组($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率相当($P > 0.05$)。结论 柴胡疏肝散加减治疗肝郁脾虚型原发性肝癌的临床疗效确切,可减轻患者的中医证候积分,降低肿瘤标志物水平及VEGF、bFGF、PDGF等血管生长因子的表达水平,纠正免疫抑制,延长生存时间,且安全性良好。

关键词:柴胡疏肝散加减;原发性肝癌;肝郁脾虚型;血管内皮生长因子;免疫抑制

Clinical Observation of Modified Chaihu Shugan Powder in the Treatment of Primary Liver Cancer with Liver Depression and Spleen Deficiency Syndrome

Wang Wan'e, Shen Lanchao, Wang Yulu, Wang Yuanyuan, Zhang Qing[△]

(Huai'an No. 4 People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223002, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of modified Chaihu Shugan Powder in the treatment of primary liver cancer with liver depression and spleen deficiency syndrome. **Methods** A total of 100 patients with primary liver cancer with liver depression and spleen deficiency syndrome treated with transarterial chemoembolization (TACE) in the hospital from June 2020 to June 2024 were selected and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 50 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Lenvatinib Mesylate Capsules, and the patients in the observation group were additionally treated with modified Chaihu Shugan Powder. Both groups were treated continuously for 9 weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 56.00%, which was significantly higher than 36.00% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$); the levels of alpha fetoprotein (AFP), serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199), ferritin, and vitamin K deficiency or antagonist II-induced proteins, CD4⁺Foxp3⁺Treg, cortisol, vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), and platelet-derived growth factor (PDGF) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of CD8⁺CD69⁺, CD8⁺HLA-DR⁺, motilin (MTL), and gastrin (GAS) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The median progression-free survival and overall survival in the observation group were significantly longer than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was comparable between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The modified Chaihu Shugan Powder has good clinical efficacy and safety in the treatment of patients with primary liver cancer with liver depression and spleen deficiency syndrome, which can reduce the TCM syndrome score, the levels of tumor markers and vascular growth factors such as VEGF, bFGF, PDGF, correct immune suppression, and prolong survival time.

Key words: modified Chaihu Shugan Powder; primary liver cancer; liver depression and spleen deficiency syndrome; vascular endothelial growth factor; immunosuppression

原发性肝癌作为起源于肝脏的恶性肿瘤,其发病率逐年上升^[1]。由于该疾病在早期阶段症状多不明显,

*基金项目:江苏省卫生健康委员会科研项目[Z2020045];江苏省淮安市卫生健康科研项目[HAWJZ202103]。

第一作者:王万娥,女,大学本科,主任中医师,研究方向为中西医结合诊治肝病,(电子信箱)wangwane72@126.com。

[△]通信作者:张青,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为中西医结合诊治肝病(电子信箱)475946111@qq.com。

导致确诊时已发展至晚期阶段,故多采用药物保守治疗^[2]。临床多采用仑伐替尼治疗,能通过有效抑制血管内皮生长因子(VEGF)受体激酶的活性发挥治疗作用^[3]。但单用仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌时,化学治疗(简称化疗)引起的毒副反应较多,且易致患者情绪低落,严重影响其生活质量,且靶向药物易产生耐药性,这使化疗效果难以达到预期^[4]。惠友谊等^[5]的研究显示,中西药结合可显著提高原发性肝癌患者的生存质量,降低化疗药物的毒副反应。中医学认为,肝癌的病理机制复杂多变,以“正虚”“邪实”为核心,长期邪压于正而形成肿块,通常以脾虚为根,肝郁脾虚为常见证型^[6]。中医常用柴胡疏肝散加减治疗,方中的柴胡具有理肝畅气功效,与陈皮等7种中药配伍,共奏疏肝解郁功效^[7]。既往研究表明,柴胡疏肝散加减可缓解原发性肝癌患者化疗后的抑郁情绪、乏力等不良反应^[8],但对患者的生存质量及VEGF表达的影响研究较少。为此,本研究中探讨了柴胡疏肝散加减治疗肝郁脾虚型原发性肝癌的临床疗效,以及对患者生存质量及VEGF表达的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄18~65岁;肿瘤患者卡诺夫斯基功能状态(KPS)评分^[9]>70分;预计生存期>12周;经病理检查确诊为原发性肝癌,且TNM分期^[10]为Ⅲa-Ⅲb期;未曾接受经动脉化疗栓塞术(TACE)治疗;依据改良实体瘤疗效评价标准1.1版(mRECIST 1.1)^[11]评价,经计算机体层成像(CT)、磁共振成像(MRI)检查,明确存在1个目标病灶;具有TACE治疗获益征;Child-Pugh肝功能分级为A级或B级^[12];中医辨证^[13]确诊为肝郁脾虚证。本研究方案经我院医学伦理委员会审批(批件号:202006.17),患者签署知情同意书。

排除标准:临床资料不完整;肝转移癌;伴有可能显著影响治疗和预后的其他严重急慢性疾病;肿瘤体积超过肝脏总体积的70%;拒绝配合治疗或失访;治疗期间使用其他中药制剂。

病例选择与分组:选取我院2020年6月至2024年6月收治的接受TACE治疗的肝郁脾虚型原发性肝癌患者100例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各50例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

对照组患者于TACE术后24 h予甲磺酸仑伐替尼胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20213600,规格为每粒4 mg<按 $C_{21}H_{19}ClN_4O_4$ 计>)口服,体质量 ≥ 60 kg,每日1次,每次12 mg;体质量<60 kg,每日1次,每次8 mg。每日在同一固定时间服用。

表1 两组患者一般资料比较($n=50$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=50$)

项目	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X}\pm s$,岁)	TNM分期(Ⅲa/ Ⅲb期,例)	KPS评分 ($\bar{X}\pm s$,分)	Child-Pugh肝功能 分级(A级/B级,例)
观察组	32/18	50.96 $\pm$ 7.35	29/21	76.12 $\pm$ 3.01	39/11
对照组	36/14	51.03 $\pm$ 7.44	26/24	76.34 $\pm$ 2.95	37/13
t/χ^2 值	0.735	0.047	0.364	0.369	0.219
P值	0.391	0.962	0.547	0.713	0.640

观察组患者在对照组治疗基础上,次日加用柴胡疏肝散加减治疗。组方:醋炒陈皮、川芎、麸炒枳壳、芍药、香附各10 g,柴胡15 g,炙甘草5 g。若伴有肝区疼痛[视觉模拟评分法(VAS)评分 ≥ 4 分]则加延胡索10 g,若气虚症状较明显则加黄芪15 g、人参5 g,伴有脾虚则加白术10 g、薏苡仁15 g。中药汤剂由我院智能煎药包装机煎煮、包装,每袋200 mL,每日早晚各温服1次,每次200 mL。两组患者均连续治疗9周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)肿瘤标志物。分别于治疗前后采集患者的外周肘静脉血各8 mL,离心(转速为3 500 r/min)10 min,取血清,采用放射免疫分析法检测甲胎蛋白(AFP)含量,采用Centaur XP/XPT型全自动化学发光免疫分析仪(德国Siemens公司)检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)、铁蛋白及维生素K缺乏或拮抗剂-II诱导的蛋白质(PIVKA-II)水平,检测试剂盒由北京凡知医学科技有限公司提供,严格按说明书操作。2)细胞蛋白表达。采用多重免疫荧光法观察患者肿瘤微环境中CD8⁺CD69⁺、CD8⁺HLA-DR⁺、CD4⁺Foxp3⁺Treg的浸润丰度,试剂盒由美国Akoya Biosciences公司提供,严格按说明书操作;采用DXFLEX型流式细胞分析仪(美国Beckman Coulter公司)定量分析CD8⁺CD69⁺、CD8⁺HLA-DR⁺、CD4⁺Foxp3⁺Treg水平。3)血管生长因子。分别于治疗前后采集患者的外周肘静脉血各8 mL,离心(转速为3 500 r/min)10 min,取血清,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)水平,试剂盒均购自上海通蔚生物科技有限公司,严格按说明书操作。4)内分泌功能。分别于治疗前后采集患者的外周肘静脉血各8 mL,离心(转速为3 500 r/min)10 min,取血清,采用ELISA法测定皮质醇(Cor)、胃动素(MTL)、胃泌素(GAS)的含量,试剂盒购自上海通蔚生物科技有限公司,严格按说明书操作。5)中医证候积分。分别对患者治疗前后的神疲乏力、大便稀溏、食少、恶心呕吐、形体消瘦等症状进行评分,根据严重程度

无、轻、中、重分别计0分、2分、4分、6分^[14]。6)中位无进展生存期和总生存期。通过电话随访,每3个月随访1次,随访至2025年6月,以患者死亡或随访截止时间为随访终点。7)安全性。记录患者治疗期间高血压、蛋白尿、腹泻、骨髓抑制、转氨酶升高、胆红素升高等不良反应发生情况。

疗效判定^[15]:治疗9周后评定临床疗效。肿瘤和中医症状完全消失,为完全缓解;肿瘤体积缩小>50%,中医症状明显减轻,为部分缓解;肿瘤体积缩小≤50%或增长≤25%,中医症状无明显变化,为稳定;肿瘤体积增长>25%,中医症状明显加重,为进展。总有效=完全缓解+部分缓解。

1.4 统计学处理

采用SPSS 27.0统计学软件分析。符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验或Fisher精确概率检验(当理论频数<5)。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表8、图1。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 50$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 50$]					
组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
观察组	3(6.00)	25(50.00)	17(34.00)	5(10.00)	28(56.00)
对照组	2(4.00)	16(32.00)	25(50.00)	7(14.00)	18(36.00)
χ^2 值					4.026
P 值					0.045

表3 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n = 50$)

Tab. 3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n = 50$)										
组别	神疲乏力		大便稀溏		食少		恶心呕吐		形体消瘦	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.16 ± 1.05	1.78 ± 0.27*	3.36 ± 0.57	2.16 ± 0.20*	4.63 ± 1.19	1.74 ± 0.24*	4.51 ± 1.01	0.92 ± 0.15*	4.26 ± 1.02	1.51 ± 0.33*
对照组	4.15 ± 1.24	2.63 ± 0.72*	3.28 ± 0.58	2.37 ± 0.62*	4.72 ± 1.52	2.51 ± 0.31*	4.53 ± 1.07	1.92 ± 0.38*	4.21 ± 1.05	2.33 ± 0.31*
t 值	0.044	7.816	0.696	2.279	0.330	12.888	0.096	0.924	0.242	0.810
P 值	0.965	<0.001	0.488	0.025	0.742	<0.001	0.924	<0.001	0.810	<0.001

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4至表7同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 7).

表4 两组患者肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

Tab. 4 Comparison of tumor marker levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)												
项目	AFP(ng/mL)		CEA(ng/mL)		CA125(U/mL)		CA199(ng/mL)		PIVKA-II(mAU/mL)		铁蛋白(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.68 ± 4.31	13.15 ± 4.63 [*]	15.76 ± 3.14	9.83 ± 1.26 [*]	56.87 ± 12.67	32.48 ± 8.24 [*]	102.44 ± 23.28	47.10 ± 10.67 [*]	724.15 ± 201.48	604.17 ± 167.19 [*]	452.78 ± 59.84	159.22 ± 20.11 [*]
对照组	18.15 ± 4.20	15.05 ± 3.28 [*]	15.83 ± 3.16	12.14 ± 2.24 [*]	58.02 ± 12.61	40.38 ± 10.26 [*]	103.01 ± 22.28	69.89 ± 11.87 [*]	723.48 ± 202.16	697.16 ± 189.14 [*]	453.87 ± 60.73	248.36 ± 31.31 [*]
t 值	0.623	2.368	0.111	6.356	0.455	4.245	0.125	10.097	0.017	2.605	0.090	16.939
P 值	0.535	0.020	0.912	<0.001	0.650	<0.001	0.901	<0.001	0.987	0.011	0.928	<0.001

3 讨论

原发性肝癌中肝郁脾虚型是中医辨证的常见证型,患者因情志遭受内伤,又兼外邪侵扰,致肝脏疏泄功能失常,气机运行郁滞不畅,血液流通受阻,进而形成瘀血之象。中医提倡疏肝解郁、健脾益气,兼顾化痰散结、调和气血,同时根据肝癌病情特点辅以抗肿瘤、解毒祛邪^[5]。本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),患者的无进展生存期和总生存期均显著长于对照组($P < 0.001$),表明柴胡疏肝散加减可有效提升肝郁脾虚型原发性肝癌的整体疗效。柴胡

表5 两组患者内分泌功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)

Tab. 5 Comparison of endocrine function indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 50$)						
组别	Cor(mmol/L)		MTL(ng/L)		GAS(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	238.45 ± 19.14	192.86 ± 14.37 [*]	261.47 ± 25.15	324.26 ± 33.74 [*]	35.16 ± 5.08	41.73 ± 6.61 [*]
对照组	241.77 ± 20.93	211.53 ± 16.82 [*]	256.53 ± 23.92	297.86 ± 30.23 [*]	36.41 ± 5.39	38.56 ± 6.08 [*]
t 值	0.828	5.968	1.006	4.121	1.193	2.496
P 值	0.410	<0.001	0.317	<0.001	0.236	0.014

表6 两组患者中位无进展生存期与总生存期比较($\bar{X} \pm s$,个月, $n = 50$)

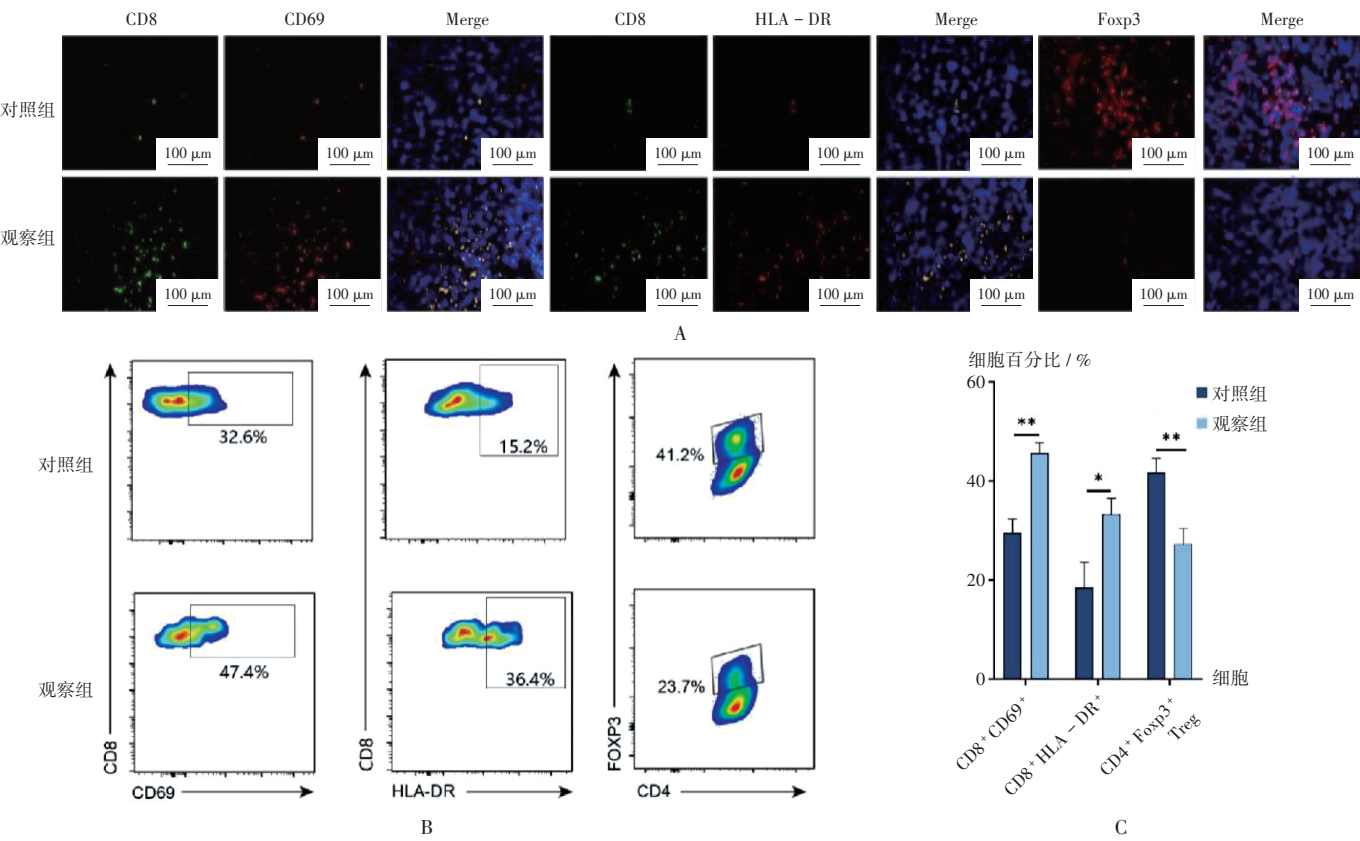
Tab. 6 Comparison of median progression free survival and overall survival between the two groups ($\bar{X} \pm s$, month, $n = 50$)		
组别	中位无进展生存期	总生存期
观察组	19.96 ± 4.38	26.49 ± 5.14
对照组	16.58 ± 4.06	23.73 ± 4.52
t 值	4.002	2.851
P 值	<0.001	<0.001

表 7 两组患者血管生长因子水平比较($\bar{X} \pm s, \text{ng} / \text{L}, n = 50$)

组别	VEGF		bFGF		PDGF	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	458.41 ± 93.71	407.91 ± 97.82*	167.13 ± 23.22	126.53 ± 20.22*	2 167.82 ± 339.33	1 975.62 ± 505.63*
对照组	471.31 ± 99.82	459.23 ± 132.32*	175.4 ± 25.93	143.81 ± 21.66*	1 991.71 ± 538.95	2 361.22 ± 561.23*
t 值	0.666	2.205	1.680	4.136	1.955	2.312
P 值	0.507	0.030	0.096	< 0.001	0.053	0.023

表 8 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 50$]

组别	高血压		蛋白尿		腹泻		骨髓抑制		转氨酶升高		胆红素升高	
	I - II 级	III - IV 级	I - II 级	III - IV 级	I - II 级	III - IV 级	I - II 级	III - IV 级	I - II 级	III - IV 级	I - II 级	III - IV 级
观察组	4(8.00)	2(4.00)	3(6.00)	2(4.00)	4(8.00)	1(2.00)	3(6.00)	1(2.00)	4(8.00)	2(4.00)	3(6.00)	1(2.00)
对照组	2(4.00)	0(0)	2(4.00)	1(2.00)	3(6.00)	0(0)	1(2.00)	1(2.00)	3(6.00)	1(2.00)	2(4.00)	0(0)
χ^2 值	1.223		0.136		0.136		0.177		0.111		0.177	
P 值	0.269		0.712		0.712		0.674		0.739		0.674	



注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.001$ 。

A. CD8⁺ T细胞和Treg细胞多重免疫荧光图 B. 外周血活化CD8⁺ T细胞和Treg细胞流式细胞图 C. 细胞百分比差异比较条形图
图 1 两组患者活化CD8⁺ T细胞和Treg细胞的多重免疫荧光与流式细胞术分析图

Note: Compared with those in the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$.

A. Multiple immunofluorescence image of CD8⁺ T cells and Treg cells B. Flow cytometry image of activated CD8⁺ T cells and Treg cells in peripheral blood C. Bar chart of cell percentage difference

Fig. 1 Multiple immunofluorescence and flow cytometry analysis of activated CD8⁺ T cells and Treg cells between the two groups

疏肝散方中,柴胡、香附疏肝理气,白术、党参健脾祛湿,恢复肝脾功能,改善食欲、疲劳及消化症状;配伍黄芪、当归补益气血,全方共奏调和肝脾、补气养血功效^[6]。原

发性肝癌患者由于肝的疏泄功能失常,导致肝气横逆侵犯胃腑,从而引发恶心呕吐,故方中芍药、甘草柔肝缓急,和胃降逆,使胃气通降,呕吐自消,同时纠正脾虚湿

困、气血不足等继发症状,故观察组患者治疗后的中医证候积分显著低于对照组($P < 0.05$)。这与黄湘谚等^[16]的研究结果一致。

AFP高表达与肝细胞异常增殖和去分化密切相关^[17]。在肝郁脾虚型原发性肝癌中,肝失疏泄导致脾虚气血不足,促使AFP异常分泌,并抑制免疫功能。PIVKA-Ⅱ则因肝郁脾虚患者维生素K吸收障碍导致羧化异常而积累,两者共同促进肿瘤进展^[18-19]。同时,肝郁脾虚可致铁代谢紊乱,铁过载通过氧化应激加速癌变。有研究发现,肝癌患者的血清CA125,CEA,CA199等肿瘤标志物均异常表达^[20-21]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的肿瘤标志物(AFP、CEA、CA125、CA199、PIVKA-Ⅱ、铁蛋白水平均显著低于对照组($P < 0.05$),表明柴胡疏肝散加减可降低肿瘤标志物及铁蛋白水平。现代药理学研究表明,柴胡疏肝散加减方中丹参所含丹参酮Ⅱ_A通过去甲基化作用恢复抑癌基因p53表达,增强仑伐替尼的凋亡诱导效应,且方中柴胡皂苷、白芍总苷等成分可促进肝细胞合成铁调素,抑制肠道上皮细胞的铁吸收,同时减少巨噬细胞内储存铁的释放,降低血清游离铁浓度,从而减少铁蛋白的合成底物^[22]。肝癌细胞依赖糖酵解Warburg效应,而黄芪所含黄芪甲苷可抑制人激肽释放酶2(HK2)活性,阻断癌细胞的能量供给^[23]。

VEGF信号通路一定程度上能促进血管内皮细胞增殖,提高血管通透性,为肿瘤生长提供必要条件^[24]。有研究指出,VEGF可抑制树突状细胞的成熟,降低T细胞应答,导致机体抗肿瘤免疫反应降低^[25]。本研究结果显示,观察组患者治疗后的VEGF,bFGF,PDGF水平均显著低于对照组($P < 0.05$),表明柴胡疏肝散加减能降低VEGF,bFGF,PDGF等血管生长因子水平。且观察组患者治疗后的CD8⁺CD69⁺,CD8⁺HLA-DR⁺,MTL,GAS水平均显著高于对照组($P < 0.05$),CD4⁺Foxp3⁺Treg和Cor水平均显著低于对照组($P < 0.05$),表明联合治疗方案对肝癌患者免疫功能的正向调控作用。CD69是T细胞早期活化的特异性标志物,HLA-DR为T细胞晚期活化的标志物,二者表达升高提示CD8⁺细胞毒性T细胞从静息状态转化为活化状态,具备更强的识别和杀伤肿瘤细胞的能力,是免疫功能增强的直接客观证据。Treg作为机体免疫抑制的核心细胞,可通过分泌抑制性细胞因子、抑制效应T细胞活化等方式,促进肿瘤免疫逃逸,其水平升高与肝癌进展、预后不良密切相关。肝郁脾虚型原发性肝癌患者常因肝气郁结、情志失调,导致HPA轴过度激活,Cor分泌增多,而Cor持续升高会加剧机体的慢性炎症、抑制免疫功能,进一步促进肿瘤进展。MTL和GAS是调节胃肠道功能的核心

胃肠激素,肝郁脾虚型原发性肝癌患者因脾虚失运,常出现纳差、腹胀、便溏等症状,其本质与胃肠激素分泌紊乱密切相关。柴胡疏肝散加减以柴胡疏肝解郁、条达肝气,辅以陈皮、枳壳理气健脾,川芎活血通络,芍药、炙甘草养血柔肝,全方共奏疏肝健脾、理气活血功效,契合肝郁脾虚型原发性肝癌肝气郁结、脾虚失运的核心病机,推测其可能通过疏肝健脾、调理气血,改善机体免疫抑制微环境,抑制Treg细胞增殖,促进CD8⁺T细胞活化,从而解除肿瘤免疫逃逸,增强机体抗肿瘤的免疫功能。此外,柴胡疏肝散中的柴胡皂苷、白芍总苷等活性成分可通过下调肝癌细胞中VEGF基因的转录水平,减少VEGF蛋白的合成与分泌;川芎嗪可降低肝癌组织中bFGF的表达量,抑制bFGF诱导的血管内皮细胞趋化作用;甘草酸可抑制肝癌细胞分泌PDGF,并阻断PDGF与血小板衍生生长因子受体的结合,减少血管平滑肌细胞的增殖与迁移,进而抑制新生血管的成熟与稳定,降低肿瘤血管的血供效率。霍瑞静等^[26]的研究显示,柴胡疏肝散能显著降低乙型肝炎病毒(HBV)感染小鼠的Treg细胞比例(从12.65%降至7.83%),并伴随Treg相关抑制因子白细胞介素10(IL-10)和转化生长因子 β (TGF- β)下降(分别下降36.6%,36.5%);同时,Th17/Treg比值升至0.39,表明该方剂通过逆转Th17/Treg失衡,可有效解除Treg介导的免疫抑制。为激活原发性肝癌患者体内的免疫细胞,抑制过度炎症反应,维持免疫稳态提供了良好的基础。有试验结果证实,单用白芍能特异性地上调Toll样受体4(TLR4)、髓分化因子88(MyD88)、磷酸化免疫组化p65(p-p65)的表达,激活树突细胞,使炎症减轻,并促进组织修复,增强抗肿瘤免疫应答^[27]。尽管仑伐替尼能增加程序性死亡配体1(PD-L1)表达,并结合血管内皮生长因子受体2(VEGFR2),但联用柴胡疏肝散加减能发挥协同作用,多靶点、多层次地调节血管生长因子水平,并增强机体的免疫功能。

肝郁脾虚型原发性肝癌主因肝气郁滞、脾失健运,肝气郁滞致转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)和PDGF过度分泌,激活造血干细胞(HSC),并分泌更多促纤维化因子,加速肝癌微环境硬化,由此形成恶性反馈循环;脾虚状态削弱了机体的抗肿瘤免疫能力,促进肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)向M₂型极化,导致IL-10、VEGF等促肿瘤因子升高,加速肿瘤生长和转移。柴胡疏肝散方中,陈皮的活性成分橙皮苷可抑制程序性死亡受体1(PD-1)/PD-L1结合,逆转T细胞耗竭;黄芩抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/VEGF信号通路;当归中的阿魏酸可通过极化M₂型巨噬细胞趋向M₁型,增强健脾药的免疫调节作用,从而降低促血管生长因子水平,这一作用有助

于减少HSC活化,极化M₁型巨噬细胞,使肿瘤组织VEGF表达下调,降低微血管密度,阻断TAMs向M₂型分化,抑制肿瘤血管新生^[28]。柴胡疏肝散加减联用仑伐替尼,体现了中西医结合治疗的优势。此外,观察组和对照组的不良反应发生率相当($P > 0.05$),表明柴胡疏肝散的安全性较好。可见,该方辨证准确、剂量规范、疗程合理,常规剂量下的毒性较低,可能对胃肠道、肝肾功能造成轻微负担,但按医嘱使用的安全性可控。

综上所述,柴胡疏肝散加减治疗肝郁脾虚型原发性肝癌的临床疗效确切,可减轻患者的中医症状,降低肿瘤标志物水平及血管生长因子水平,纠正免疫抑制,延长生存时间,且安全性良好。但本研究仅为临床现象观察,柴胡疏肝散加减调控血管生成子体的具体作用机制仍需后续研究进一步验证;同时,本研究为单中心、小样本临床研究,结论外推性受限。未来需开展多中心、大样本的前瞻性研究,并结合基础研究及多组学技术、细胞分子生物学方法等手段,深入探讨中西医结合方案调节肿瘤微环境、免疫状态等方面的作用机制,为其临床应用提供更充分的证据。

参考文献

- [1] 张陈,肖昌倩,周利梅.快速康复护理用于原发性肝癌经导管动脉化栓塞术围术期效果分析[J].中国药业,2023,32(增刊1):257-259.
- [2] Hamaya S, Oora K, Morishita A, et al. Cisplatin in liver cancer therapy[J]. IntMol Sci, 2023, 24(13):1085-1092.
- [3] Peng Z W, Fan W Z, Zhu B W, et al. Lenvatinib Combined With Transarterial Chemoembolization as First-Line Treatment for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Phase III, Randomized Clinical Trial (LAUNCH) [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(1):117-127.
- [4] 黄英,杨志勇,罗明.卡瑞利珠单抗联合仑伐替尼治疗晚期原发性肝癌患者疗效和安全性分析[J].实用肝脏病杂志,2024,27(4):595-598.
- [5] 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.
- [6] 周敏,赵文霞,贾冉,等.原发性肝癌肝胆湿热证与肝郁脾虚证患者舌苔菌群特征及功能差异[J].中华中医药杂志,2023,38(6):2861-2867.
- [7] 柴金文,董玉娜,孙逊,等.基于网络药理学探讨柴胡疏肝散治疗乙型肝炎相关性肝癌的机制[J].中医临床研究,2023,15(10):8-15.
- [8] Wu L L, Deng Y, Yu L Y, et al. Efficacy and Potential Mechanism of Chinese Herbal Formula Chaihu Shugan Powder on Animal Models of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. CNS Neurosci Ther, 2025, 31(4):e70735.
- [9] 张金忠,朱冬霞,李富永,等.健脾散结方联合载药微球栓塞治疗中晚期肝癌的临床疗效[J].中华中医药学刊,2024,42(7):218-221.
- [10] 陈志,蒋仕芬,孙应龙,等.穴位贴敷联合三阶梯止痛法治疗原发性肝癌疼痛疗效观察[J].中国药业,2024,33(21):98-100.
- [11] Lencioni R, Llovet J M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2010, 30(1):52-60.
- [12] 王星星,李娅,王璐璐.老年原发性肝癌患者血清 FABP5、SEMA-3B 水平变化及其临床意义[J].实用癌症杂志,2025,40(4):558-562.
- [13] 林洪生.恶性肿瘤中医诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2014:71.
- [14] 宋春荣,南然,刘永刚,等.益脾养肝方对肝郁脾虚证原发性肝癌 TACE 患者 bFGF、VEGF、AFP-L3 及免疫功能影响[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(1):80-84.
- [15] 周林,肖康,夏建辉.八珍汤加减辅助治疗原发性肝癌疗效及对患者外周血 Th17/Treg 平衡和不良反应的影响[J].陕西中医,2023,44(9):1216-1219.
- [16] 黄湘谚,许怡珠,杜国如.柴胡疏肝散化裁方治疗慢性非萎缩性胃炎肝郁脾虚证临床观察[J].实用中医药杂志,2024,40(5):817-819.
- [17] 向丹丹,王丛.AFP、CEA、CA199、CA125 及 CA153 联合检测诊断原发性肝癌的价值研究[J].罕少疾病杂志,2022,29(2):63-64.
- [18] 宋佳悦,袁权,车雨东,等.基于 PIVKA-II、AFP 检测和机器学习算法的肝癌诊断预测模型性能分析[J].中西医结合肝病杂志,2024,34(9):775-780.
- [19] 解维敏,刘杰.乙型肝炎肝硬化及原发性肝癌患者血清铁蛋白、Hcy、维生素 B12 的表达[J].肝脏,2025,30(5):630-632.
- [20] 张庆彪,崔贵医,杨磊,等.肝肿瘤切除术与射频消融术治疗原发性肝癌的疗效及其对血清 AFP、CEA、CA125 水平的影响[J].实用癌症杂志,2022,37(8):1316-1319.
- [21] 曾令鹏,罗侃莹,张庆,等.原发性肝癌 CA125 水平与 CONUT 评分的关系研究[J].国际检验医学杂志,2024,45(19):2377-2381.
- [22] 刘鹏,陈青山,杨建波.柴胡疏肝散加减联合射频消融治疗肝癌疗效研究[J].陕西中医,2023,44(7):892-896.
- [23] 颜彬,马颖瑞,白不凡,等.基于 U 原发性肝癌-Q-TOF-MS 的参芪扶正注射液主要成分鉴定及其治疗三阴性乳腺癌的网络药理学研究[J].上海中医药杂志,2024,58(2):52-61.
- [24] 邓健威,罗庆任,朱会文,等.骨髓增殖性肿瘤 WT1、BCR-ABL 基因与 IL-6、VEGF、PC、PS 的相关性分析[J].重庆医学,2025,54(6):1319-1322.
- [25] 李玉灵,赵华,任秀宝.VEGF 及其受体与免疫抑制细胞关系的研究进展[J].山东医药,2016,56(17):105-107.
- [26] 霍瑞静,张翠丽,李静,等.柴胡疏肝散对 HBV 感染小鼠 Th17/Treg 细胞亚群失衡的逆转作用[J].中华医院感染学杂志,2021,31(14):2129-2133.
- [27] 张兆鹏,李秋英,于子晴,等.柴芍六君子汤通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路抗溃疡性结肠炎的机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(19):17-23.
- [28] 孙墨晗.当归阿魏酸对肝纤维化中肝星状细胞增殖的抑制作用及对 JAK2、STAT3 表达的影响[D].兰州:甘肃中医药大学,2022:26-36.

(收稿日期:2025-10-09;修回日期:2026-07-08)