

· 指南与规范 ·

DOI: 10.12449/JCH260505

原发性肝癌分子靶向药物相关蛋白尿中西医结合诊疗专家共识

原发性肝癌分子靶向药物相关蛋白尿中西医结合诊疗专家共识工作组

通信作者: 李秀惠, lixiuhui@sohu.com (ORCID: 0000-0002-6707-2693)

摘要: 蛋白尿是原发性肝癌患者接受分子靶向药物治疗过程中常见的不良反应,属于中医学“尿浊”“水肿”“虚劳”等范畴。目前肝癌靶向药物相关蛋白尿尚缺乏特效的临床治疗和监测管理手段,中西医结合是有效的防治手段。本标准工作组在遵循循证医学原则的基础上,结合近年来的临床实践总结,参考国内外最新发表的相关指南与专家共识,通过文献调研、证据等级评价及多学科专家讨论等方法,建立起体现中医药特色优势且便于临床医生操作的中西医结合诊疗专家共识,旨在为中西医结合防治肝癌靶向药物相关蛋白尿的临床实践提供参考。

关键词: 肝肿瘤; 蛋白尿; 中西医结合疗法; 诊疗准则

基金项目: 国家科技重大专项(2024ZD0526200); 深圳市“医疗三名工程”(SZZYSM202411013)

Expert consensus on the integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of proteinuria associated with molecular targeted drugs for primary liver cancer

Work Group of Expert Consensus on the Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Diagnosis and Treatment of Proteinuria Associated with Molecular Targeted Drugs for Primary Liver Cancer

Corresponding author: LI Xiuhui, lixiuhui@sohu.com (ORCID: 0000-0002-6707-2693)

Abstract: Proteinuria is a common adverse reaction in patients with primary liver cancer undergoing molecular targeted therapy and falls in the categories of “turbid urine”, “edema”, and “consumptive disease”, among others, in traditional Chinese medicine. Currently, there is a lack of specific clinical treatments and monitoring and management strategies for proteinuria associated with targeted drugs for liver cancer, and integrated traditional Chinese and Western medicine therapy is an effective prevention and treatment method. Following the principles of evidence-based medicine and using the methods of literature review, grading of evidence, and multidisciplinary expert discussions, the work group established an expert consensus on integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment with unique advantages of traditional Chinese medicine and convenient clinical operation with reference to recent clinical practice experience and the latest guidelines and expert consensus statements in China and globally, in order to provide a reference for the clinical practice of integrated traditional Chinese and Western medicine therapy for proteinuria associated with targeted drugs for liver cancer.

Key words: Liver Neoplasms; Proteinuria; Integrated Chinese Traditional and Western Medicine Therapy; Practice Guideline

Research funding: National Science and Technology Major Project (2024ZD0526200); Shenzhen Medical and Health “Three Famous Projects” (SZZYSM202411013)

原发性肝癌(以下简称肝癌)是我国发生率居第4位,肿瘤致死率居第2位的恶性肿瘤。初诊患者中晚期比例超60%^[1-2],需要接受分子靶向药物(以下简称靶向药)治疗。蛋白尿是靶向药治疗过程中常见的不良反应,仑伐替尼相关蛋白尿发生率为25%~65%,其中20%~

25%患者将进展至美国国家癌症研究所发布的《常见不良事件评价标准5.0版本》中蛋白尿分级3级^[3-4];阿帕替尼治疗过程中有约25%的患者会发生蛋白尿^[5];贝伐珠单抗治疗的患者发生蛋白尿的比例在21%~41%^[6]。严重蛋白尿会影响靶向药治疗计划的实施,带来一系列不良

后果,是肝癌系统治疗的难题之一。

肝癌靶向药物相关蛋白尿(以下简称肝癌靶向药蛋白尿)在临床治疗、监测与管理等方面缺乏规范的多学科协作诊治策略。除及时减量或停用靶向药物外,西医目前尚无确切的治疗方法^[7-9]。在此背景下,中西医结合治疗肝癌靶向药蛋白尿显示出独特优势,不仅能缓解症状、减少蛋白尿、改善肾功能,还能有效预防蛋白尿的发生。但是,目前尚缺乏统一的辨证施治标准及高质量的循证医学证据支持。

为进一步规范肝癌靶向药蛋白尿的中西医诊疗,本工作组通过文献调研、证据等级评价及专家讨论等,制定以下体现中医药特色优势、便于临床医生应用的中西医结合诊疗专家共识。

1 范围

本共识提出了肝癌靶向药蛋白尿的定义、诊断、中医辨证施治、中西医结合治疗等建议。

本共识适用于18周岁以上肝癌靶向药蛋白尿患者的诊断和治疗。

本共识适用于中医科、中西医结合科、肿瘤科、肝病科、肾病科等相关科室临床医师。

2 推荐意见和证据质量的定义

证据级别参照《基于证据体的中医药临床证据分级标准建议》(表1)^[10-12]。专家推荐意见参照“推荐意见分级的评估、制订和评价(grading of recommendation assessment, development and evaluation, GRADE)系统”(表2)^[13]。

表1 临床证据分级标准

Table 1 Grading criteria for clinical evidence

证据等级	具体描述
I级	随机对照试验及其系统综述、N-of-1试验系统综述
II级	非随机临床对照试验、队列研究、N-of-1试验
III级	病例对照研究、前瞻性病例系列
IV级	规范化专家共识、回顾性病例系列、历史性对照研究
V级	非规范化专家共识、病例报告、经验总结

3 术语和定义

肝癌靶向药蛋白尿是肝癌患者接受分子靶向药物治疗后发生的严重不良反应之一,以尿蛋白异常漏出为核心临床表现,可伴有乏力、下肢水肿、腰酸、尿中泡沫增多等症状,严重时可进展为肾病综合征、肾功能不全。

表2 GRADE系统推荐强度等级

Table 2 Strength grading of recommendations in GRADE system

推荐强度	具体描述	强度等级
强推荐	充分考虑到了证据的质量、患者可能的预后情况及治疗获益大于风险或风险大于获益	1级
选择性推荐	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐的治疗意见获益风险相当,更倾向于较低等级的推荐	2级

注:GRADE,推荐意见分级的评估、制订和评价。

中医无“蛋白尿”病名,对“分子靶向药物”也无相关论述,肝癌靶向药蛋白尿根据临床病症可归属于“尿浊”“水肿”“虚劳”等中医范畴(推荐意见:Ⅲ级,推荐强度:强推荐)^[14-16]。

推荐意见1:根据临床表现,肝癌靶向药蛋白尿的中医病名可归属于“尿浊”“水肿”“虚劳”等范畴。

4 发病机制及病因病机

4.1 西医发病机制 肝癌患者应用靶向治疗引起的蛋白尿,其核心机制涉及肾小球滤过屏障破坏、血栓性微血管病变(thrombotic microangiopathy, TMA)、血流动力学改变等。抗血管生成类靶向药基于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路中的作用靶点发挥功效的同时,也对其造成损伤。研究发现,VEGF抑制剂可影响肾小球血管内皮细胞增殖,导致足细胞和裂孔隔膜损伤,引起肾小球滤过屏障破坏而引起蛋白尿的发生^[17-19]。小分子酪氨酸激酶抑制剂通过干扰足细胞-内皮VEGF轴信号,也会导致内皮细胞和足细胞受损,从而引发多种肾小球、肾小管病变,引发蛋白尿^[20-24]。靶向药蛋白尿患者肾活检结果中的TMA也和肾小球足细胞功能障碍有关^[20]。此外,VEGF减少使外周血管舒张功能异常,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,引起系统性和肾小球性高血压等血流动力学改变,导致蛋白尿的发生^[21,25]。尽管靶向药蛋白尿患者常伴随有靶向药引起的高血压,但研究提示临床中有时肾小球损伤先于高血压出现,这说明肝癌靶向药蛋白尿的发生是由多种机制造成的^[25-27]。

4.2 中医病因病机 肝癌靶向药蛋白尿的中医病因归为外因和内因:外因主要为“药毒”侵袭,即靶向药直入体内损及脏腑^[16];内因责之于肝癌患者本身已存在虚实夹杂的病理基础,又受到情志怫郁、素体亏虚、饮食不节等诱因^[28-29],导致内外合邪而发病。本病病位以肾、脾、肝为主,可累及于肺,病性总属虚实夹杂。发病初期,

“药毒”直中肾络,导致络脉气机失畅,从而水湿不化、郁热内生、血行瘀阻次第产生,相互交织、蓄积肾络^[16,29,30-32];病程进展至中期,邪气耗伤气血,久之出现气阴不足,脾肾亏虚,肝失濡养^[33-34];病至后期,阴损及阳,脾肾虚损加重,终致气、血、阴、阳俱虚,肾络封藏失司,精微物质不固,出现蛋白尿^[30,34-35](证据等级:Ⅲ级,推荐强度:强推荐)。临床上根据尿蛋白定量及临床症状分为轻型、中型和重型(表3)^[36-37]。

随着肝癌靶向药蛋白尿病情进展,初期时免疫异常活化,肾小球微循环发生障碍,肾小球内皮细胞轻度损伤^[20,22-23,38-41];中期时免疫失衡进一步加重,肾小球足细胞功能障碍,滤过屏障破坏,尿蛋白持续漏出^[24];后期肾小球TMA及硬化样病变形成,甚则肾功能不全^[27,41-42]。

推荐意见2:肝癌靶向药蛋白尿的主要病因是药毒侵入,病位以肾、脾、肝为主,病理产物为湿、热、瘀、毒,且相互交织,核心病机是脾肾亏虚、热毒瘀结,精微下泄。

5 临床特征

患者在患病初始可以仅表现为尿中泡沫增多,尿常规、尿蛋白定量检测异常;随着病情发展,大部分患者会出现泡沫尿、双下肢水肿、乏力等症状;若病情持续加重,严重者可出现畏寒肢冷、大量蛋白尿,甚则发展至肾病综合征、肾功能不全(证据等级:Ⅳ级,推荐强度:强推荐)^[7,39-40]。靶向药蛋白尿在肝癌患者接受靶向治疗后发生,但靶向药开始应用时间至发生蛋白尿的时长尚不明确。肝癌靶向药蛋白尿患者的病理特征可表现为TMA和微小病变和/或塌陷型局灶节段性肾小球硬化^[41-43],其中前者较为多见(证据等级:Ⅲ级,推荐强度:强推荐)。个别病例中,靶向药引起的肾小球微血管病可伴随免疫复合性肾小球肾炎。此外,酪氨酸激酶抑制剂的病理表现包括微小病变、塌陷型局灶节段性肾小球硬化样病变,还有部分会导致急性肾小管间质病变^[41,44]。

推荐意见3:肝癌靶向药蛋白尿的临床表现以尿中泡沫增多为主,可伴有双下肢水肿、乏力等症状,实验室检查为尿蛋白异常,病理特征主要为肾小球TMA。

6 诊断标准与辨证分型

6.1 西医诊断标准

6.1.1 肝癌诊断标准及分期 参照《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》中原发性肝癌的诊断标准及中国肝癌分期方案(China Liver Cancer Staging, CNLC)进行分期^[45]。

6.1.2 蛋白尿定义 参照王海燕主编《肾脏病学》及国际指南中有关蛋白尿的诊断标准^[36-37],满足以下任意一条即可诊断:(1)定性标准:尿常规中尿蛋白定性试验阳性;(2)定量标准:尿蛋白定量试验>150 mg/24 h或者尿白蛋白/肌酐比值>30 mg/g或24 h尿白蛋白排泄率>30 mg/24 h。

6.1.3 肝癌靶向药蛋白尿的诊断 须满足以下两个条件:(1)蛋白尿的发生或加重与肝癌患者接受靶向治疗存在前后时序关系;(2)排除其他继发性肾脏病或原发性肾脏病所导致的蛋白尿发生或加重。

6.1.4 蛋白尿分级 参照美国国家癌症研究所发布的《常见不良事件评价标准5.0版本》中的蛋白尿分级评价(表4)^[7-9]。

6.2 中医辨证分型

参照国家中医药管理局发布《中医临床诊疗术语(第2部分:证候)(GB/T 16751.2-2021)》,2000年—2026年国内生物医学期刊发表的有关中医药及中西医结合治疗肝癌靶向药蛋白尿的中医证型诊断标准。肝癌靶向药蛋白尿的证候特点是虚实夹杂,证型多见复合证型。湿热蕴结证多见于疾病早中期,气阴两虚证多见于疾病中期,脾肾气虚证、脾肾阳虚证多见于疾病中后期,瘀阻肾络证贯穿疾病始终。

6.2.1 湿热蕴结证 临床表现:尿中泡沫增多,尿黄短少,身热汗出,面浮肢肿,脘腹胀满,便溏不爽。舌质红,苔黄腻,脉滑数^[16,31,46]。临床多见于轻型患者(证据等级:Ⅲ级,推荐强度:强推荐)。

6.2.2 瘀阻肾络证 临床表现:尿中泡沫增多,尿黄短少,皮肤瘙痒、肢体末端破溃,腹部刺痛,面部瘀斑。舌质暗,有瘀斑或瘀点,苔黄或白腻,舌下脉络迂曲,脉涩^[32,46-47]。临床多见于各型患者(证据等级:Ⅲ级,推荐强度:强推荐)。

表3 靶向药蛋白尿的中医病机演变规律

Table 3 Evolution law of TCM pathogenesis of proteinuria induced by targeted drugs

分型	主要中医病机	临床表现	实验室检查
轻型	湿热瘀毒蕴结	尿泡沫略多,舌红苔黄腻	尿常规中尿蛋白为+,伴/不伴24 h尿蛋白定量<1 g
中型	脾肾气虚,封藏失职	尿泡沫明显增多,足部水肿,乏力	尿常规中尿蛋白为++~+++,24 h尿蛋白定量在1~3.5 g
重型	脾肾不足,阳虚不固	尿中大量泡沫,畏寒肢冷,下肢浮肿,乏力倦怠	尿常规中尿蛋白为++++,24 h尿蛋白定量>3.5 g

表4 NCI蛋白尿分级标准

Table 4 NCI Grading criteria for proteinuria

分级	具体描述
0级	蛋白尿阴性
1级	尿蛋白+,或24 h尿蛋白定量≥正常上限值但<1.0 g
2级	尿蛋白++和+++ ,或24 h尿蛋白定量在1.0~3.5 g
3级	尿蛋白++++,或24 h尿蛋白≥3.5 g,血清白蛋白正常
4级	肾病综合征

注:NCI,美国国家癌症研究所。

6.2.3 气阴两虚证 临床表现:尿中泡沫增多,神疲乏力,气短懒言,稍动则心悸、汗出,伴见五心烦热,咽干口燥,失眠多梦。舌质嫩红,边有齿痕,苔少,脉细^[33,47]。临床多见于中型患者(证据等级:V级,推荐强度:强推荐)。

6.2.4 脾肾气虚证 临床表现:尿中泡沫增多,神疲乏力,腰膝酸软,大便溏泄。或纳少,或夜尿频多。舌质淡红,苔薄白,舌边齿痕,脉细弱^[30,48]。临床多见于中型患者(证据等级:V级,推荐强度:强推荐)。

6.2.5 脾肾阳虚证 临床表现:尿中泡沫增多,气短乏力,畏寒肢冷,腰膝酸软,面色㿗白,下肢浮肿,或夜尿频繁,或大便溏泄。舌质淡胖,苔薄白,脉沉细^[30,35,48]。临床多见于重型患者(证据等级:Ⅲ级,推荐强度:强推荐)。

推荐意见4:肝癌靶向药蛋白尿中医辨证分为湿热蕴结证、瘀阻肾络证、气阴两虚证、脾肾气虚证、脾肾阳虚证。临床可见到单一证型,当上述两个及以上证型同时出现时,呈现为复合证型。

7 治疗

7.1 西医治疗 目前针对靶向药蛋白尿仍缺乏明确的西医治疗药物。对于靶向药相关高血压合并蛋白尿患者,血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂可作为一项治疗选择,但是仍缺乏有力的循证医学证据^[7-9]。而对于抗VEGF治疗相关但与高血压无关的蛋白尿患者,尚无用药建议。此外,血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂是否有助于肝癌靶向治疗的效果,是否有利于肝癌患者的远期预后,仍存较大争议^[49]。

7.2 中医治疗

7.2.1 中医辨证论治

7.2.1.1 湿热蕴结证 治法:清热利湿。

推荐方药:四妙丸联合草薢分清饮加减^[16]。药物组成:薏苡仁、苍术、川牛膝、草薢、石菖蒲、车前子、茯苓、生白术、黄芪、炙甘草等。用药疗程≥2周(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:强推荐)。

7.2.1.2 瘀阻肾络证 治法:化瘀通络。

推荐方药:桃红四物汤合黄芪桂枝五物汤加

减^[32,47]。药物组成:当归、白芍、黄芪、生白术、桃仁、红花、丹参、连翘、蚤休等。用药疗程9~12周(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:强推荐)。

7.2.1.3 气阴两虚证 治法:益气养阴。

推荐方药:生脉散合参芪地黄汤加减^[33,47,50]。药物组成:太子参、麦冬、五味子、黄芪、熟地黄、山萸肉、山药、茯苓、丹皮、炙甘草等。用药疗程≥9周(证据等级:V级;推荐强度:强推荐)。

7.2.1.4 脾肾气虚证 治法:健脾益肾。

推荐方药:黄芪四君子汤合水陆二仙丹加减^[30,50]。药物组成:生黄芪、太子参、生白术、茯苓、陈皮、白扁豆、芡实、金樱子、炙甘草等。用药疗程4~6周(证据等级:V级;推荐强度:强推荐)。

7.2.1.5 脾肾阳虚证 治法:温阳固肾。

推荐方药:金匮肾气丸加减^[35]。药物组成:熟地黄、山萸肉、山药、茯苓、泽泻、丹皮、菟丝子、杜仲、肉桂、附子等。用药疗程≥2周(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:强推荐)。

推荐意见5:肝癌靶向药蛋白尿的治疗原则为扶正祛邪、标本兼治,采用清热利湿、化瘀通络、益气养阴、健脾益肾、温阳固肾等治法,分别使用四妙丸合草薢分清饮、桃红四物汤合黄芪桂枝五物汤、生脉散合参芪地黄汤、黄芪四君子汤合水陆二仙丹和金匮肾气丸,可减少尿蛋白,改善临床症状。

7.2.1.6 临证加减 在靶向药蛋白尿分期辨治的基础上,根据患者症候及药物功效进行加减治疗^[46,50]。若兼有肝肾不足,可加用续断、寄生以祛风除湿、疏经活络,牛膝以活血通经(证据等级:Ⅲ级,推荐强度:强推荐)^[48]。若兼夹风邪,可加用防风、荆芥以祛风除湿^[46,51];若兼痰浊,可加用菖蒲、远志以祛痰开窍^[52];若兼有肝阳扰动心神,可加用龙骨、牡蛎以平肝潜阳、收敛固涩^[46,52];若兼有水湿停聚,可加用茯苓、猪苓、车前子、益母草、泽泻、玉米须以利水渗湿消肿^[46,50](证据等级:V级,推荐强度:强推荐)。

7.2.1.7 现代药理研究 在临证实践中,芡实、金樱子、五倍子、覆盆子、菟丝子等具有补益脾肾、收涩固敛功效的中药经常经验性地用于降低蛋白尿的治疗^[46,50,53]。基础研究证实,部分中药具有降低尿蛋白、改善肾损伤的现代药理作用。芡实-金樱子药对可通过关键成分槲皮素、β-谷甾醇、山奈酚等抑制肾脏组织炎症因子过表达,进而调节免疫,改善肾功能^[54]。金樱子多糖通过调节色氨酸代谢,抑制铁死亡和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路介导的细胞凋亡,有效减轻肾损伤和降低其尿蛋白^[55-56];五倍子水煎剂能降低阿霉素肾病大鼠尿蛋白,可能通过

清除氧自由基来调节脂质代谢紊乱,延缓肾损伤进展^[53,57]。此外,玉米须具有利尿消肿功效,能够缓解大量蛋白尿引起的下肢浮肿,研究证实玉米须多糖通过维持肾小球滤过屏障完整性和肠-肾轴来预防足细胞损伤^[58]。现有药理研究虽已明确上述中药的活性作用,但目前针对肝癌靶向治疗相关蛋白尿,仍缺乏专属的实验研究佐证。中医认为,药毒致病是其核心病因,临床治疗当以肝脾肾同调为基本法则,谨守辨证论治原则施治。

推荐意见 6: 中医治疗肝癌靶向药蛋白尿可在病证结合和辨证论治基础上,结合中药功效特点,并参考现代药理学研究作为辅助选药依据。

7.2.2 中成药治疗 中成药广泛运用于肾病患者的临床治疗。参照《中成药治疗慢性肾脏病3~5期(非透析)临床应用指南(2020年)》和《糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南》^[50,59],对具有降低尿蛋白作用的中成药可根据其中药功效,按照肝癌靶向药蛋白尿的中医辨证予以一种单用或多种联用(表5)。需注意,同一种功效的中成药不得重复使用。

黄葵胶囊连续治疗12周可明显降低阿帕替尼所致蛋白尿,改善其肾功能^[61]。至灵菌丝胶囊(成分:冬虫夏草和黄芪)联合甲花片(成分:黄蜀葵花)较厄贝沙坦可有效缓解抗血管生成药相关蛋白尿^[62]。研究发现^[60,63-64],雷公藤多苷片改善贝伐珠单抗致蛋白尿的主要机制可能是通过恢复肾小球足细胞 VEGF、nephrin、podocin 蛋白及 mRNA 的表达,进而发挥足细胞修复作用,但是由于雷公藤多苷片有发生肝损伤风险,故对肝癌靶向药蛋白尿患者应慎重使用。

百令胶囊、金水宝胶囊、尿毒清颗粒、肾炎康复片、肾衰宁胶囊等肾病常用中成药被证实可有效改善慢性肾脏病患者的24 h尿蛋白定量,但尚无肝癌靶向药蛋白

尿方面的研究,需进一步探索和验证^[50,59]。

推荐意见 7: 肝癌靶向药蛋白尿的中成药治疗可依据中医辨证和说明书内容,但同一功效的中成药不建议重复使用。

7.2.3 中医外治法

7.2.3.1 概述 在中医基础理论指导下,中医外治法通过中药外用、针灸疗法、穴位贴敷/注射等途径施于体表,作用于肌肤及病变部位,可显著改善慢性肾脏病患者的肾功能,降低尿蛋白,若联合中药内服等其他疗法还会增强其原有疗效^[65]。现有证据主要来自原发性或继发性肾脏病伴有蛋白尿人群,尚缺乏针对肝癌靶向药蛋白尿的直接证据,因此可依据辨证论治结果作为个体化的辅助治疗选择。

7.2.3.2 中药灌肠 灌肠合剂(组成:大黄、黄芪、当归、丹参、麦冬、赤芍、生牡蛎)治疗8周可改善湿浊血瘀证蛋白尿(证据等级:Ⅳ级;推荐强度:选择性推荐)^[66]。经典方剂温脾汤联合结肠透析法(证据等级:Ⅱ级;推荐强度:强推荐)^[67]、中药灌肠(组成:酒大黄、当归、丹参、赤芍、龙骨、牡蛎、蒲公英)联合肾衰熏蒸方(组成:麻黄、地肤子、桂枝、苦参、泽泻、土茯苓、当归、桑白皮、赤芍、黄芪)(证据等级:Ⅱ级;推荐强度:选择性推荐)治疗4~8周^[68]有助于缓解脾肾阳虚证且夹湿夹瘀的蛋白尿。大黄甘草汤(组成:大黄、甘草)经验性地用于早期实热在胃蛋白尿患者的灌肠或含漱治疗(证据等级:Ⅴ级;推荐强度:选择性推荐)。

7.2.3.3 针灸疗法 针刺肾俞、脾俞、肝俞、三阴交、足三里、关元等腧穴治疗8~24周用于脾肾气虚证蛋白尿患者^[69-71],或联合温针灸、间接艾炷灸、温灸器灸、雷火灸等灸法^[72-75]治疗6~12周,用于脾肾阳虚证者,有助于降低尿蛋白,改善肾功能(证据等级:Ⅳ级;推荐强度:选择性推荐)。

表5 治疗靶向药蛋白尿的中成药汇总

Table 5 Summary of Chinese Patent Medicines for targeted drug-induced proteinuria

证型	推荐中成药	安全性	证据等级	推荐强度
湿热蕴结证	黄葵胶囊 ^[57]	个别患者用药后出现上腹部胀满不适	Ⅲ级	强推荐
瘀阻肾络证	肾康注射液 ^[50,59]	个别患者使用后可能会出现红肿瘙痒,恶心呕吐和头痛头晕等症状	V级	选择性推荐
湿热血瘀证	雷公藤多苷片 ^[60]	个别患者出现黄疸、转氨酶升高,严重者可出现肝肾功能损伤等	V级	选择性推荐
湿浊证	海昆肾喜胶囊 ^[50]	个别患者服用后可能出现胃脘不适,纳差	V级	选择性推荐
气阴两虚证	肾炎康复片 ^[50,59]	比较安全	V级	选择性推荐
脾肾气虚证	百令胶囊 ^[50,59]	个别患者可能出现牙龈肿痛或咽干咽痛等表现	V级	强推荐
	金水宝胶囊 ^[50,59]	同上	V级	强推荐
脾虚湿浊血瘀证	尿毒清颗粒 ^[50,59]	个别患者服用后可能会出现排便次数增多	V级	选择性推荐
脾胃气虚、浊瘀内阻证	肾衰宁胶囊 ^[50,59]	个别患者服用后可能会出现排便次数增多	V级	选择性推荐

7.2.3.4 穴位贴敷和穴位注射 穴位贴敷和穴位注射都是通过药物和腧穴的共同作用以防治疾病,前者是在穴位上贴敷中药,后者则是将药物注射入有关穴位。既往研究发现,依据中医辨证基础理论,中药穴位贴敷和中药注射液穴位注射治疗3~12周可有效降低尿蛋白,改善肾功能,也可联合中药内服或针灸疗法治疗使用以增强疗效^[76-79](证据等级:Ⅳ级;推荐强度:选择性推荐)。

7.2.3.5 其他非药物疗法 耳穴埋豆联合中药内服、中药穴位贴敷、灸法等其他中医疗法治疗2~12周可有效缓解临床症状,降低尿蛋白,改善肾功能^[80-82](证据等级:Ⅳ级;推荐强度:选择性推荐)。

推荐意见8:中药灌肠、针灸疗法、穴位贴敷、穴位注射及耳穴埋豆等中医外治法可作为肝癌靶向药蛋白尿的治疗方法,可在疾病不同阶段选择使用,可与西医治疗、中医内治等联合使用。

7.3 中西医结合治疗 在辨病辨证的基础上,针对肝癌靶向药蛋白尿,中西医结合治疗能够有效降低尿蛋白定量,减少靶向药引起的肾损伤,无明显毒副作用。益肾健脾固精汤联合厄贝沙坦片连续治疗VEGF信号通路抑制剂相关蛋白尿共4周,能显著改善患者的24 h尿蛋白定量、血肌酐、尿素氮等指标($P<0.05$),提高肾小球滤过率水平($P<0.05$),且安全性良好(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:选择性推荐)^[48]。针对老年患者,益肾化浊法联合盐酸贝那普利片治疗6周可降低贝伐珠单抗诱发蛋白尿肾虚兼湿浊证的尿蛋白水平,改善肾功能($P<0.01$)(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:选择性推荐)^[34]。

推荐意见9:肝癌靶向药蛋白尿患者采用中西医结合治疗,可降低其尿蛋白水平,改善肾脏功能。

7.4 肝癌靶向药蛋白尿的中医药预防 针对肝癌患者,中西医结合治疗不仅能达到抗肿瘤功效,还能减少靶向药引起的蛋白尿风险,确实发挥了中医药减毒增效的优势。参芪扶正注射液联合脾多肽注射液和阿帕替尼连续治疗肝癌共8周,不仅有效改善患者的生活质量评分及肝功能指标,还显著减少蛋白尿的发生风险($P<0.05$)(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:选择性推荐)^[83]。健脾解毒方联合甲磺酸阿帕替尼片连续治疗晚期肝癌共8周的客观缓解率显著低于西药组($P<0.05$),且蛋白尿风险明显降低($P<0.05$)(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:选择性推荐)^[84]。培元抗癌汤联合甲磺酸阿帕替尼片连续治疗晚期肝癌脾虚血瘀型共8周,可降低肿瘤标志物水平,改善细胞免疫功能,减少蛋白尿的发生($P<0.05$)(证据等级:Ⅲ级;推荐强度:选择性推荐)^[85]。

推荐意见10:肝癌患者使用阿帕替尼治疗时联合中药口

服或注射剂,可降低蛋白尿发生的风险。

8 临床管理与监测

参照靶向药蛋白尿相关国内外指南及专家共识^[7-9],肝癌靶向药蛋白尿患者的临床管理流程见图1。

8.1 停药原则 参照美国国家癌症研究所发布的《常见不良事件评价标准5.0版本》以及国内外相关指南或共识中对蛋白尿不良事件处理意见^[7-9]:(1)24 h尿蛋白定量 ≥ 2 g则建议暂停药物;(2)一旦发生肾病综合征,则建议永久终止靶向治疗(证据等级:Ⅳ级,推荐强度:强推荐)。对于因蛋白尿暂停靶向治疗的肝癌患者,若24 h尿蛋白定量恢复至 <2 g,可将靶向药物减量后继续使用,但其蛋白尿加重以及肾毒性风险如何仍需要更多研究去验证。此外,需注意,靶向药是挽救肝癌患者生命的重要治疗方式,影响到肝癌患者的远期预后,是否停药或再次启动靶向治疗应充分权衡患者的风险获益比。

8.2 监测原则

8.2.1 定期监测 参照国内外相关指南或共识^[7-9],靶向药治疗开始前及治疗最初2个月内应每2周检查1次尿常规和/或24 h尿蛋白定量,之后每4周检查1次。一旦检测尿蛋白 $\geq ++$,必须立即检查24 h尿蛋白定量(证据等级:Ⅳ级,推荐强度:强推荐)。

8.2.2 关注高危人群 对于具有潜在的肾脏疾病,肾切除手术后,既往有高血压病、肾脏疾病以及糖尿病病史的患者,或者使用靶向药之前肾功能指标异常者,需要密切随访尿常规、24 h尿蛋白定量及肾功能(血肌酐、尿素氮等)指标^[19,86]。

8.3 多学科会诊原则 多学科协作在肝癌靶向药蛋白尿防治过程中非常重要。多学科会诊的情况须包括以下之一:(1)经治疗后评估24 h尿蛋白定量 ≥ 2 g;(2)经治疗后24 h尿蛋白定量 <2 g,有重启靶向药指征。

8.4 疗效评估 参照《中药新药临床研究指导原则》(2002年版)中《中药新药治疗慢性肾炎的临床研究指导原则》^[87],主要针对肝癌靶向药蛋白尿患者的尿蛋白进行疗效评价(证据等级:Ⅳ级,推荐强度:强推荐):

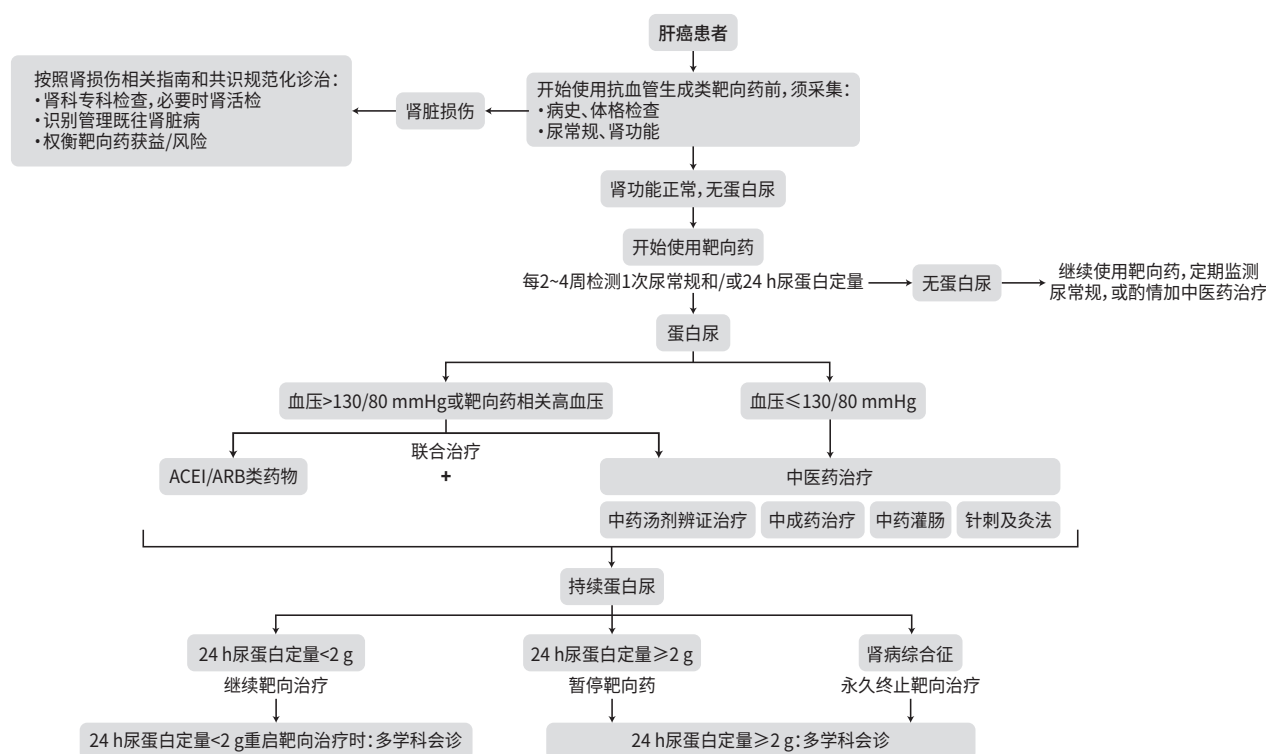
(1)临床控制:尿常规检查蛋白转阴性,或24 h尿蛋白定量正常;

(2)显效:尿常规检查蛋白减少2个“+”,或24 h尿蛋白定量减少 $\geq 40\%$;

(3)有效:尿常规检查蛋白减少1个“+”,或24 h尿蛋白定量减少 $<40\%$;

(4)无效:尿蛋白无减少或增加。

推荐意见11:肝癌患者靶向治疗过程中,应定期监测、疗



注:ACEI,血管紧张素转换酶抑制剂;ARB,血管紧张素受体拮抗剂。

图1 肝癌靶向药蛋白尿的临床管理流程

Figure 1 Clinical management process of proteinuria induced by hepatocellular carcinoma targeted drugs

效评估、开展多学科会诊,按照停药原则全程管理肝癌靶向药蛋白尿的中西医结合诊疗,以提升临床疗效和用药安全。

9 健康调护

9.1 饮食调护 肝癌靶向药蛋白尿患者在饮食上应保持日常热量摄入的基础上,给予优质蛋白、高热量、高维生素等食物^[88-89],可适当增加植物蛋白比例^[90-92]。基于“药食同源”理论,湿热为主时可加白扁豆、芡实、薏苡仁等;脾肾气虚证可选用山药等,若兼阴虚证可用百合、银耳等。肝硬化、腹水、低蛋白血症及肝性脑病风险个体化制定蛋白摄入方案,有食管静脉曲张的患者,注意避免食用刺激性和粗糙食物。有肝性脑病风险者应避免高蛋白饮食($>1.3 \text{ kg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)^[89-91]。

9.2 运动康复 肝癌靶向药蛋白尿患者应根据病情评估进行规律运动训练,建议以低-中等强度有氧运动为主。根据患者承受能力及运动耐力,患者的运动应从低强度或目前的运动水平逐渐增加,每次20~30 min,每周3~5次,循序渐进^[92-93]。中医理论认为,适度运动应顺应四时,以运动后微微汗出为宜。中晚期脾肾两虚明显者忌剧烈运动、大汗淋漓,以防外邪侵入,加重病

情^[89,92,94]。运动类型包括但不限于步行、太极拳、八段锦、五禽戏等。

10 警惕肝肾毒性风险的药物

肝癌患者发生靶向药蛋白尿,在诊治基础疾病时应避免使用涉及肾损伤风险的西药(如:氨基糖苷类和喹诺酮类抗生素等)和中药(如:关木通、广防己、青木香、马兜铃等马兜铃科植物;马钱子、北豆根、川乌、草乌等含生物碱类中药)(证据等级:Ⅳ级,推荐强度:强推荐)^[50,91]。此外,肝癌患者多存肝病背景,须慎用对肝功能有影响的西药(如:对乙酰氨基酚、抗结核类药物等)和中药/中成药(如:何首乌、雷公藤多苷片等),以减少药物性肝损伤风险(证据等级:Ⅳ级,推荐强度:强推荐)^[95-96]。应用非处方药或营养品、保健品时应在专业医师或药师指导下进行^[96-97]。

推荐意见12:肝癌靶向药蛋白尿的治疗过程中,要尽量避免使用肝肾毒性药物。

11 展望

蛋白尿作为分子靶向药物治疗中晚期肝癌患者常见不良反应,由于缺乏有效干预手段,不仅影响抗肿瘤

治疗方案的实施,更可能损伤肾功能,制约着患者长期生存获益。中西医结合治疗在控制蛋白尿、增强靶向药物耐受性及预防肾损伤风险方面展现出独特优势及良好的安全性,在初步规范肝癌靶向药蛋白尿中西医结合分型、分级诊断,实现个体化、精细化分类治疗的前提下,通过积累临床数据,结合生物样本的组学检测及人工智能大数据分析技术等,进一步完善中医病名、病因病机、治则治法、疗效评价体系及预后预测等方面的相关工作,有望提升肝癌靶向药蛋白尿的诊疗质效。

本共识中所有证据等级评价理由见附录。

本共识由首都医科大学附属北京佑安医院、中国人民解放军总医院第五医学中心提出。

本共识由国家科技重大专项“原发性肝癌中西医结合预防体系创建与临床评价研究”(2024ZD0526200)原发性肝癌分子靶向药物相关蛋白尿中西医结合诊疗专家共识工作组编制。

本共识起草单位:中国人民解放军总医院第五医学中心、首都医科大学附属北京佑安医院、深圳市中医院。

牵头专家:李秀惠(首都医科大学附属北京佑安医院),王睿林(中国人民解放军总医院第五医学中心),陆荫英(中国人民解放军总医院第五医学中心)

专家组成员(按姓氏笔画排列):王晓忠(新疆维吾尔自治区中医院),王睿林(中国人民解放军总医院第五医学中心),尹东豪(首都医科大学附属北京佑安医院),卢秉久(辽宁中医药大学附属医院),田广俊(广东省中医院珠海医院),田爱平(中国医学科学院肿瘤医院),包剑锋(杭州市西溪医院),尼富苓(首都医科大学附属北京佑安医院),邢宇锋(深圳市中医院),刘光伟(上海中医药大学附属龙华医院),刘俊宏(甘肃中医药大学附属医院),孙学华(上海中医药大学附属曙光医院),李芹(福建医科大学孟超肝胆医院),李秀惠(首都医科大学附属北京佑安医院),李京涛(陕西中医药大学附属医院),李晓东(湖北省中医院),李博(首都医科大学附属北京中医医院),杨志云(首都医科大学附属北京地坛医院),冷炎(长春中医药大学附属医院),汪晓军(首都医科大学附属北京佑安医院),汪静(西南医科大学附属医院),张宁(中国人民解放军总医院第五医学中心),张国梁(安徽省中医院),张诗军(中山大学附属第一医院),陆荫英(中国人民解放军总医院第五医学中心),陈欣菊(河南中医药大学第一附属医院),周晓玲(广西中医药大学第一附属医院),宗亚力(南昌市中心医院),聂广(深圳市第三人民医院),徐春军(首都医科大学附属北京中医医院),韩志毅(深圳市中医院),景婧(中国

中国人民解放军总医院第五医学中心),童光东(深圳市中医院),熊国良(深圳市中医院)

执笔人:景婧、王睿林、尹东豪、韩志毅、熊国良、张宁、李秀惠

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

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.
- [2] PARK JW, CHEN MS, COLOMBO M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The BRIDGE Study[J]. Liver Int, 2015, 35(9): 2155-2166. DOI: 10.1111/liv.12818.
- [3] KUDO M, FINN RS, QIN SK, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10126): 1163-1173. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1.
- [4] IKEDA K, KUDO M, KAWAZOE S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Gastroenterol, 2017, 52(4): 512-519. DOI: 10.1007/s00535-016-1263-4.
- [5] GU XY, ZHANG S, YANG XJ, et al. Drug-related adverse events potentially predict the efficacy of apatinib on advanced hepatocellular carcinoma[J]. BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 441. DOI: 10.1186/s12876-022-02542-0.
- [6] QUINTANILHA JCF, WANG J, SIBLEY AB, et al. Bevacizumab-induced hypertension and proteinuria: A genome-wide study of more than 1 000 patients[J]. Br J Cancer, 2022, 126(2): 265-274. DOI: 10.1038/s41416-021-01557-w.
- [7] ANDO Y, NISHIYAMA H, SHIMODAIRA H, et al. Chapter 3: Management of kidney injury caused by cancer drug therapy, from clinical practice guidelines for the management of kidney injury during anti-cancer drug therapy 2022[J]. Int J Clin Oncol, 2023, 28(10): 1315-1332. DOI: 10.1007/s10147-023-02382-2.
- [8] China Anti-Cancer Association Committee of Liver Cancer. Chinese expert consensus on clinical application of molecular targeted drugs for hepatocellular carcinoma (2022 Edition) [J]. Natl Med J China, 2022, 102(34): 2655-2668. DOI: 10.3760/cma.cn112137-20220623-01387. 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. DOI: 10.3760/cma.cn112137-20220623-01387.
- [9] YANG XR, SUN HC, XIE Q, et al. Chinese expert guidance on overall application of lenvatinib in hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Dig Surg, 2023, 22(2): 167-180. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230201-00035. 杨欣荣, 孙惠川, 谢青, 等. 仑伐替尼肝癌全程应用中国专家指导意见[J]. 中华消化外科杂志, 2023, 22(2): 167-180. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20230201-00035.
- [10] LIU JP. The composition of evidence body of traditional medicine and recommendations for its evidence grading[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2007, 27(12): 1061-1065. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2007.12.001. 刘建平. 传统医学证据体的构成及证据分级的建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(12): 1061-1065. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2007.12.001.
- [11] CHEN W, FANG SN, LIU JP. Recommendations for clinical evidence grading on traditional Chinese medicine based on evidence body [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2019, 39(3): 358-364. 陈薇, 方赛男, 刘建平. 基于证据体的中医药临床证据分级标准建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(3): 358-364.
- [12] YANG SH, CHEN KJ, LIU JP, et al. Criterion and detailed judgments for the transformation from evidence to recommendations in the clinical

- cal practice guidelines of Chinese medicine[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2021, 41(4): 494-498.
- 杨思红, 陈可冀, 刘建平, 等. 中医药临床实践指南从证据到推荐意见形成要目和解读[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(4): 494-498.
- [13] GUYATT GH, OXMAN AD, VIST GE, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [14] WU MH, SHI Y. Chinese internal medicine[M]. 5th ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- 吴勉华, 石岩. 中医内科学[M]. 5版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [15] XIAO K. Clinical study of fuzhengxiaozhuo decoction combined with irbesartan on the treatment of proteinuria of Qi-Yin deficiency and damp turbidity stasis resistance type induced by apatinib[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2019.
- 肖康. 扶正消浊汤联合厄贝沙坦治疗阿帕替尼所致气阴两虚湿浊瘀阻型蛋白尿的临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [16] WANG H, SUN SK, JIA YH, et al. Treatment of targeted drug associated proteinuria with Lishi Huazhuo formula[J]. J Changchun Univ Chin Med, 2025, 41(5): 524-528. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2025.05.012.
- 王欢, 孙守坤, 贾艳华, 等. 利湿化浊方治疗靶向药物相关性蛋白尿[J]. 长春中医药大学学报, 2025, 41(5): 524-528. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2025.05.012.
- [17] TADA T, KUMADA T, HIRAOKA A, et al. Adverse events as potential predictive factors of therapeutic activity in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with atezolizumab plus bevacizumab[J]. Cancer Med, 2023, 12(7): 7772-7783. DOI: 10.1002/cam4.5535.
- [18] HORSLEY L, MARTI K, JAYSON GC. Is the toxicity of anti-angiogenic drugs predictive of outcome? A review of hypertension and proteinuria as biomarkers of response to anti-angiogenic therapy[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2012, 8(3): 283-293. DOI: 10.1517/17425255.2012.656845.
- [19] FUKUDA N, TODA K, SUTO H, et al. Clinical impact of proteinuria on renal function and treatment outcomes in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer treated with lenvatinib[J]. Endocr J, 2024, 71(4): 363-371. DOI: 10.1507/endocrj.EJ23-0378.
- [20] 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.
- [21] BI X, NIU JY, DING W, et al. Angiotensin-1 attenuates angiotensin II-induced ER stress in glomerular endothelial cells via a Tie2 receptor/ERK1/2-p38 MAPK-dependent mechanism[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 428: 118-132. DOI: 10.1016/j.mce.2016.03.027.
- [22] HACK SP, VERRET W, MULLA S, et al. IMbrave 151: A randomized phase II trial of atezolizumab combined with bevacizumab and chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13: 17588359211036544. DOI: 10.1177/17588359211036544.
- [23] BENMEBAREK MR, OGUZ C, SEIFERT M, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment potentiates immune checkpoint blockade through a BAFF- and IL-12-dependent reprogramming of the TME[J]. Immunity, 2025, 58(4): 926-945. e10. DOI: 10.1016/j.immuni.2025.02.017.
- [24] BOURHIS M, PALLE J, GALY-FAUROUX I, et al. Direct and indirect modulation of T cells by VEGF-A counteracted by anti-angiogenic treatment[J]. Front Immunol, 2021, 12: 616837. DOI: 10.3389/fimmu.2021.616837.
- [25] TESAŘOVÁ P, TESAŘ V. Proteinuria and hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signalling pathway: Incidence, mechanisms and management[J]. Folia Biol, 2013, 59(1): 15-25. DOI: 10.14712/fb2013059010015.
- [26] HIRAOKA A, KUMADA T, TADA T, et al. Clinical predictor of urinary protein as adverse event associated with atezolizumab plus bevacizumab treatment for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2022, 100(12): 645-654. DOI: 10.1159/000526521.
- [27] IZZEDINE H, MASSARD C, SPANO JP, et al. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(2): 439-448. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.11.001.
- [28] SANG XX, YANG HY, WANG ZX, et al. Distribution of CM constitutions, syndrome types, and clinical characteristics in 180 patients with HBV related liver cancer[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2018, 38(12): 1425-1429. DOI: 10.7661/j.cjim.20180926.146.
- 桑秀秀, 杨慧银, 王仲霞, 等. 180例乙肝相关性肝癌患者的中医体质分布、证候类型及临床特点分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(12): 1425-1429. DOI: 10.7661/j.cjim.20180926.146.
- [29] YU SM, WANG RL, LI JH, et al. Research on the evolution of traditional Chinese medicine syndromes and syndrome elements in different stages of primary hepatocellular carcinoma based on factor analysis and cluster analysis[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 40(2): 867-871.
- 余思邈, 王睿林, 李佳辉, 等. 基于因子分析与聚类分析的原发性肝细胞癌不同分期中医证候及证素演变规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(2): 867-871.
- [30] CHEN L, HUANG T. Professor HUANG Ting's experience in syndrome differentiation and treatment of sunitinib related proteinuria[J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2018, 42(5): 377-379. DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2018.05.010.
- 陈玲, 黄挺. 黄挺教授辨证治疗舒尼替尼相关蛋白尿的经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(5): 377-379. DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2018.05.010.
- [31] XU LL, ZHA MB, LI S. Syndrome differentiation and treatment of 2 cases of apatinib-induced proteinuria[J]. Acta Acad Med Wannan, 2016, 35(6): 611-612.
- 许林利, 查名宝, 李晟. 2例阿帕替尼致蛋白尿的中医辨证治疗[J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(6): 611-612.
- [32] XU JL, GU YX. Efficacy of promoting blood circulation and removing blood stasis for bevacizumab induced hypertension and proteinuria in cancer patients[J]. Chin J Clin Oncol Rehabil, 2022, 29(2): 151-153. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2022.02.06.
- 徐建林, 顾银霞. 活血化瘀法早期干预贝伐珠单抗所致肿瘤患者高血压及蛋白尿的研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(2): 151-153. DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.2022.02.06.
- [33] XU QJ, LIAO TT, HU M, et al. An analysis of Shenqi Dihuang decoction in treating proteinuria associated with anlotinib[J]. Clin J Chin Med, 2024, 16(15): 123-126. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2024.15.025.
- 徐秦娟, 廖天天, 胡敏, 等. 参芪地黄汤治疗安罗替尼相关蛋白尿经验浅析[J]. 中医临床研究, 2024, 16(15): 123-126. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2024.15.025.
- [34] SUN YJ, HUANG CJ, HAN L, et al. Clinical effect of tonifying kidney and removing turbidity combined with benazepril in the treatment of proteinuria kidney deficiency and dampness turbidity syndrome induced by bevacizumab in elderly patients with advanced colorectal cancer[J]. Geriatr Heal Care, 2021, 27(4): 818-822, 833. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2021.04.033.
- 孙怡婕, 黄春锦, 韩力, 等. 益肾化浊法联合洛汀新治疗贝伐珠单抗诱发老年晚期结直肠癌患者蛋白尿肾虚兼湿浊证的临床观察[J]. 老年医学与保健, 2021, 27(4): 818-822, 833. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2021.04.033.
- [35] ZHAO ZX. Clinical observation of modified shenqiwan decoction in treating gastric cancer patient with apatinib-associated proteinuria[D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2021.
- 赵梓萱. 加减肾气丸干预胃癌阿帕替尼靶向治疗相关性蛋白尿的临床观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [36] WANG HY, ZHAO MH. Nephrology[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.
- 王海燕, 赵明辉. 肾脏病学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [37] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2024, 105(4S): S117-S314. DOI: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
- [38] COSMAI L, GALLIENI M, LIGUIGLI W, et al. Renal toxicity of anticancer agents targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) and

- its receptors (VEGFRs) [J]. J Nephrol, 2017, 30(2): 171-180. DOI: 10.1007/s40620-016-0311-8.
- [39] OBI S, SATO T, SATO S, et al. The efficacy and safety of lenvatinib for advanced hepatocellular carcinoma in a real-world setting[J]. Hepatol Int, 2019, 13(2): 199-204. DOI: 10.1007/s12072-019-09929-4.
- [40] SASAKI R, FUKUSHIMA M, HARAGUCHI M, et al. Impact of lenvatinib on renal function compared to sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. Medicine, 2022, 101(19): e29289. DOI: 10.1097/MD.00000000000029289.
- [41] IZZEDINE H, ESCUDIER B, LHOMME C, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): An 8-year observational study at a single center[J]. Medicine, 2014, 93(24): 333-339. DOI: 10.1097/MD.0000000000000207.
- [42] EREMINA V, JEFFERSON JA, KOWALEWSKA J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy[J]. N Engl J Med, 2008, 358(11): 1129-1136. DOI: 10.1056/NEJMoa0707330.
- [43] PFISTER F, AMANN K, DANIEL C, et al. Characteristic morphological changes in anti-VEGF therapy-induced glomerular microangiopathy[J]. Histopathology, 2018, 73(6): 990-1001. DOI: 10.1111/his.13716.
- [44] GAYATHRI JS, KRISHNA SS, RAKESH MP. Tyrosine kinase inhibitor induced proteinuria-a review[J]. Drug Res, 2025, 75(1): 5-11. DOI: 10.1055/a-2423-3533.
- [45] National Health Commission of the People's Republic of China. Standard for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508. 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 893-918. DOI: 10.12449/JCH240508.
- [46] WANG ZD, GAO YB, SUN XG, et al. Study on the rule of differentiation and treatment of chronic kidney disease based on the consensus of group illustrious senior traditional Chinese medicine practitioners[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 40(9): 4670-4676. 王振东, 高彦彬, 孙晓光, 等. 基于群体名老中医共识的慢性肾脏病辨证规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(9): 4670-4676.
- [47] JING J, ZHANG AZ, YU SM, et al. Efficacy of Zishen Huoxue Formula in treatment of molecular-targeted therapy-associated proteinuria in patients with primary liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(4): 874-881. DOI: 10.12449/JCH260416. 景婧, 张傲哲, 余思邈, 等. 滋肾活血方治疗原发性肝癌患者分子靶向药物相关蛋白尿的有效性评价[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(4): 874-881. DOI: 10.12449/JCH260416.
- [48] YE ZF, HUANG T, HE FY, et al. Observation on curative effect of proteinuria related with VEGF signaling pathway inhibitors treated with yishen Jianpi Gujing Tang combining with irbesartan[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2019, 26(2): 204-206. 叶知锋, 黄挺, 何飞燕, 等. 益肾健脾固精汤联合厄贝沙坦治疗 VEGF 信号通路抑制剂相关蛋白尿的疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(2): 204-206.
- [49] ZHANG S, CAO MQ, HOU ZY, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors have adverse effects in anti-angiogenesis therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2021, 501: 147-161. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.031.
- [50] China Association of Chinese Medicine; Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; Beijing University of Chinese Medicine. Diagnosis and treatment guideline of integrated traditional Chinese and western medicine for diabetic kidney disease [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2024, 47(4): 580-592. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2024.04.005. 中华中医药学会, 北京中医药大学东直门医院, 北京中医药大学. 糖尿病肾脏疾病中西医结合诊疗指南[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(4): 580-592. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2024.04.005.
- [51] LIU YF, ZHU LW, NI BR, et al. ZHAO Jin-xi's 'treating from wind pathogen' academic thought and application experience of diabetic kidney disease[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(5): 2615-2618. 刘铁凡, 朱荔炜, 倪博然, 等. 赵进喜“从风论治”糖尿病肾脏病学术思想及应用经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2615-2618.
- [52] HAO N, YANG HT. Clinical experience of Professor HUANG Wen-Zheng in the treatment of anxiety and depression in patients with chronic kidney disease[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2017, 34(10): 652-654. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2017.10.02. 郝娜, 杨洪涛. 黄文政教授治疗慢性肾脏病患者焦虑抑郁心理状态的临床经验[J]. 天津中医药, 2017, 34(10): 652-654. DOI: 10.11656/j.issn.1672-1519.2017.10.02.
- [53] CHEN X. The clinical observation on the therapeutic effect of gallnut in treatment of proteinuria induced by bevacizumab[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2019. 陈笑. 五倍子治疗贝伐珠单抗所致蛋白尿的临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [54] TIAN HY, TIAN Y. The study on the action mechanism of the Jinyingzi (rosae laevigatae fructus)-Qianshi (euryales semen) couplet herbs on membranous nephropathy based on network pharmacology[J]. Chin Med Nat Prod, 2022, 2(3): e158-e168. DOI: 10.1055/s-0042-1757458.
- [55] CHEN JM, LI YD. Effect of Jinyingzi on the acute experimental serum sickness nephritis in rats[J]. LiShiZhen Med Materia Med Res, 2006, 17(8): 1404-1405. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2006.08.015. 陈敬民, 李友娣. 金樱子醇提物对血清病型肾炎大鼠的药理作用[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(8): 1404-1405. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2006.08.015.
- [56] ZHANG TY, SUN WJ, WANG LX, et al. Rosa laevigata michx. Polysaccharide ameliorates diabetic nephropathy in mice through inhibiting ferroptosis and PI3K/AKT pathway-mediated apoptosis and modulating tryptophan metabolism[J]. J Diabetes Res, 2023, 2023: 9164883. DOI: 10.1155/2023/9164883.
- [57] ZENG WY, CHEN L. Protective effect of Galla chinensis apozema on adriamycin-induced nephropathy in rats[J]. J Chin Med Mater, 2009, 32(8): 1262-1264. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-4454.2009.08.031. 曾文谊, 陈莉. 五倍子水煎剂对阿霉素肾病大鼠的保护作用[J]. 中药材, 2009, 32(8): 1262-1264. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-4454.2009.08.031.
- [58] WANG XZ, DONG YF, BAO ZJ, et al. Acidic Stigma maydis polysaccharides protect against podocyte injury in membranous nephropathy by maintenance of glomerular filtration barrier integrity and gut-kidney axis[J]. Food Funct, 2022, 13(22): 11794-11810. DOI: 10.1039/d2fo02652j.
- [59] Clinical Application Guidelines for Dominant Diseases Treated With Chinese Patent Medicine Standardization Project Team. Clinical application guidelines of Chinese patent medicine in the treatment of chronic kidney disease stage 3-5(non-dialysis) (2020) [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2021, 41(3): 261-272. DOI: 10.7661/j.cjim.20210114.257. 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗慢性肾脏病3~5期(非透析)临床应用指南(2020年)[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(3): 261-272. DOI: 10.7661/j.cjim.20210114.257.
- [60] CHENG Y, MA XQ, JIANG C, et al. A case report Lei Gongteng glycosides is effective in treating proteinuria caused by bevacizumab [J]. J Mod Oncol, 2016, 24(19): 3129-3131. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.19.035. 成远, 马兴群, 江超, 等. 雷公藤多苷治疗贝伐珠单抗导致蛋白尿1例[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(19): 3129-3131. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.19.035.
- [61] PAN SJ, YANG NJ, MA R. Clinical effect of Huangkui capsule on advanced proteinuria caused by apatinib in malignant tumor[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2023, 16(22): 40-43. 潘守杰, 杨宁娟, 马瑞. 黄葵胶囊治疗阿帕替尼所致恶性肿瘤晚期蛋白尿的临床效果[J]. 临床合理用药, 2023, 16(22): 40-43.
- [62] BAI L. Clinical study of Zhiling mycelia capasule and Jiahua Tablet on the treatment of early renal injury of anti-angiogenic drugs[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2024. 白璐. 至灵菌丝联合甲花片对抗血管生成药早期肾损伤蛋白尿的临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [63] WEN M, CHEN YX, MA XQ, et al. Effects and mechanism of Tripterysium wilfordii polyglucoside on proteinuria induced by bevacizumab [J]. Acta Univ Med Anhui, 2018, 53(5): 686-691. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.006.

- 闻妹, 陈映霞, 马兴群, 等. 雷公藤多苷对贝伐珠单抗诱导的小鼠蛋白尿的影响及其相关机制的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(5): 686-691. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.006.
- [64] CHEN WB, ZHANG N, XIE F, et al. Effects of losartan and *Tripterygium* glycosides on bevacizumab-induced proteinuria in mice and the related mechanisms[J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2020, 23(10): 890-896. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202010004.
- 陈文彬, 张楠, 谢凤, 等. 氯沙坦及雷公藤多苷对贝伐珠单抗诱导的小鼠蛋白尿的影响及其相关机制的研究[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(10): 890-896. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202010004.
- [65] HE YJ, FU XJ. A review on treating chronic glomerulonephritis by TCM external therapies[J]. Clin J Chin Med, 2025, 17(26): 100-104. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2025.26.013.
- 何映婧, 傅晓骏. 中医外治法治疗慢性肾小球肾炎研究进展[J]. 中医临床研究, 2025, 17(26): 100-104. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2025.26.013.
- [66] ZHANG P, LIANG JS. Effect of Losartan and coloclysis mixture of Chinese herbs on chronic renal insufficiency[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2005, 28(3): 82-84. DOI: 10.3321/j.issn: 1006-2157.2005.03.026.
- 张萍, 梁劲松. 氯沙坦配合中药灌肠治疗慢性肾功能不全的临床观察[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3): 82-84. DOI: 10.3321/j.issn: 1006-2157.2005.03.026.
- [67] ZHU XG, CAI Z, LI Q, et al. Randomized controlled trial of Wenpi decoction combined with colon dialysis for chronic kidney disease stages 4-5 with pi-Shen Yang deficiency pattern[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2025, 45(11): 1350-1355. DOI: 10.7661/j.cjim.20251026.028.
- 朱向刚, 蔡朕, 李倩, 等. 温脾汤联合结肠透析治疗脾肾阳虚型慢性肾脏病4~5期随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(11): 1350-1355. DOI: 10.7661/j.cjim.20251026.028.
- [68] HUANG XY, ZHANG N, LI XY, et al. Chinese herbal *Enema* combined with fumigation as adjunctive therapy for 60 cases of non-dialysis chronic kidney disease patients of stage 3-5 with spleen-kidney Yang deficiency and turbid toxin blood stasis pattern: A randomized controlled trial[J]. J Tradit Chin Med, 2024, 65(7): 703-709. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.07.008.
- 黄雪莹, 张宁, 李翔宇, 等. 中药灌肠联合熏蒸辅助治疗脾肾阳虚、浊毒血瘀型慢性肾脏病3~5期非透析患者60例随机对照试验[J]. 中医杂志, 2024, 65(7): 703-709. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2024.07.008.
- [69] HE Y, FAN YS. Effect of acupuncture and moxibustion on the clinical efficacy of idiopathic membranous nephropathy proteinuria and the titer of M anti phospholipase A2 antibody[J]. CSTJ (Abstract Ed) - Med Health, 2024, (11): 117-121.
- 贺有, 范郁山. 针灸疗法对特发性膜性肾病蛋白尿临床疗效及M抗磷脂酶A2抗体滴度的影响[J]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生, 2024, (11): 117-121.
- [70] WEI YH, LI WJ, WANG Z. Efficacy of acupuncture and moxibustion combined with Jiawei Erxian decoction in the treatment of chronic glomerulonephritis with spleen-kidney qi deficiency syndrome[J]. Asia Pac Tradit Med, 2021, 17(4): 64-67. DOI: 10.11954/ytctyy.202104016.
- 魏艳红, 李文建, 王峥. 针灸配合加味二仙汤治疗脾肾气虚证慢性肾小球肾炎疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(4): 64-67. DOI: 10.11954/ytctyy.202104016.
- [71] NI JQ, MI XH. Clinical study of acupuncture of invigorating spleen and benefiting kidney combined with Shipi Gushen Huayu Recipe in the treatment of chronic nephritis proteinuria[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2020, 54(S1): 47-49. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2020.S1.016.
- 倪家庆, 米秀华. 健脾益肾针刺法联合实脾固肾化痰方治疗慢性肾炎蛋白尿的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 47-49. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2020.S1.016.
- [72] ZHANG C, ZHANG CY, JI Q, et al. Clinical observation on treatment of chronic glomerulonephritis with spleen-kidney Yang deficiency by warm acupuncture and moxibustion[J]. J New Chin Med, 2015, 47(4): 240-242.
- 张超, 张春艳, 吉勤, 等. 温针灸治疗慢性肾小球肾炎脾肾阳虚型临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(4): 240-242.
- [73] ZUO Z, JIANG YW, GUAN ZX, et al. Observations on the therapeutic effect of herbal cake moxibustion on chronic renal failure[J]. Shanghai J Acupunct Moxibustion, 2015, 34(3): 218-220. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2015.03.0218.
- 左政, 姜云武, 管遵信, 等. 隔药饼灸治疗慢性肾功能衰竭疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(3): 218-220. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2015.03.0218.
- [74] JIANG XL, QIU FH. Effect of acupuncture-moxibustion as adjunct treatment on kidney function and prognosis in early-middle stage chronic renal failure[J]. Shanghai J Acupunct Moxibustion, 2018, 37(12): 1363-1367. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2018.12.1363.
- 姜新龙, 邱芳晖. 针灸辅助治疗早中期慢性肾功能衰竭对患者肾功能及预后的影响[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(12): 1363-1367. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2018.12.1363.
- [75] HU XP, ZHOU FW, DENG YP. Efficacy observation of thunder-fire moxibustion combined with oral administration of *Tripterygium* glycosides tablets in treating IgA nephropathy[J]. Shanghai J Acupunct Moxibustion, 2020, 39(7): 818-822. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2020.13.1025.
- 胡晓平, 周方威, 邓颖平. 雷火灸配合口服雷公藤多苷片治疗IgA肾病的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(7): 818-822. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2020.13.1025.
- [76] ZOU D, WANG XY. Clinical observation on Guben Peiyuan Xiaoshui cream in treating Yang deficiency of spleen and kidney edema[J]. Guangming J Chin Med, 2018, 33(11): 1566-1569. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2018.11.019.
- 邹迪, 王贤雅. 固本培元消水膏治疗脾阳虚型肾水临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(11): 1566-1569. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2018.11.019.
- [77] WANG LL, DOU DB, YU AS, et al. Clinical observation on 35 cases of chronic nephritis proteinuria with spleen-kidney qi deficiency treated by acupoint application of traditional Chinese medicine combined with losartan potassium[J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2016, 48(8): 52-54.
- 王丽莉, 窦丹波, 余安胜, 等. 中药穴位敷贴联合氯沙坦钾治疗脾肾气虚型慢性肾炎蛋白尿35例临床观察[J]. 江苏中医药, 2016, 48(8): 52-54.
- [78] BAO YF, ZHOU QH, ZHU WH, et al. Clinical effect of traditional Chinese medicine combined with acupoint application in treatment of chronic nephritis: A report of 35 cases[J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2016, 32(10): 10-12. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2016.10.003.
- 鲍玉芳, 周庆华, 朱卫红, 等. 中药加穴位贴敷治疗慢性肾炎35例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(10): 10-12. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2016.10.003.
- [79] YANG XY, SUN JY, WANG WY, et al. Treatment of 60 cases of proteinuria caused by primary glomerulopathy with Yinqiao Dihuang decoction combined with acupoint injection[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2015, 36(9): 1238-1239.
- 杨晓媛, 孙金英, 王维英, 等. 银翘地黄汤配合穴位注射治疗原发性肾小球蛋白尿60例[J]. 陕西中医, 2015, 36(9): 1238-1239.
- [80] YU MF, LEI B. Clinical analysis of proteinuria in diabetic kidney disease treatment with Yiqi Peiyuan Gushen decoction combined with auricular point application[J]. J Jiangxi Univ Chin Med, 2021, 33(6): 52-54.
- 余敏锋, 雷兵. 益气培元固肾汤联合耳穴贴敷治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床分析[J]. 江西中医药大学学报, 2021, 33(6): 52-54.
- [81] CHEN LN, QI LJ. Effect analysis of auricular point pressing with beans and point application with Chinese herbal medicine combined with routine medical measures for relieving lassitude in loin and legs caused by chronic renal failure[J]. J New Chin Med, 2021, 53(1): 171-174. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2021.01.045.
- 陈丽娜, 戚柳杰. 耳穴埋豆与中药穴位贴敷联合常规医护措施缓解慢性肾功能衰竭腰膝酸软效果分析[J]. 新中医, 2021, 53(1): 171-174. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2021.01.045.
- [82] ZHANG J, ZHANG RJ. Clinical effect of auricular point embedding beans combined with Baixiao moxibustion on proteinuria in patients with chronic glomerulonephritis[J]. Clin Res Pract, 2019, 4(8): 111-112. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201908043.
- 张姣, 张瑞娟. 耳穴埋豆联合百笑灸治疗慢性肾小球肾炎蛋白尿的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(8): 111-112. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.201908043.
- [83] WEI J, NI LG, CHEN XM, et al. Study on the curative effect of Jiedu Huoxue decoction combined with spleen polypeptide injection

- and apatinib in the treatment of advanced liver cancer[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2021, 31(9): 803-805. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.09.009.
- 魏娟, 倪龙刚, 陈贤明, 等. 参芪扶正注射液联合阿帕替尼和脾多肽注射液治疗晚期原发性肝癌患者的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(9): 803-805. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.09.009.
- [84] MA YK, FANG SM, CHEN L, et al. Clinical efficacy of Jianpi Jiedu decoction combined with apatinib mesylate on advanced primary liver cancer[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2018, 40(11): 1682-1686. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2018.11.019.
- 马耀凯, 方世明, 陈龄, 等. 健脾解毒方联合甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期原发性肝癌临床疗效[J]. 河北中医, 2018, 40(11): 1682-1686. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2018.11.019.
- [85] GAO YY, SHEN JH, JIN XX, et al. Clinical efficacy of Peiyuan Kangai Decoction with apatinib mesylate tablets for advanced primary liver cancer of spleen-deficiency blood stasis and how to impact on peripheral immune cells and tumor marker[J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2022, 44(1): 96-99. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2022.01.022.
- 高琰妍, 沈家欢, 金晓新, 等. 培元抗癌汤联合甲磺酸阿帕替尼片治疗晚期原发性肝癌脾虚血瘀型的疗效及对外周免疫细胞和肿瘤标志物的影响[J]. 河北中医, 2022, 44(1): 96-99. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2022.01.022.
- [86] GU YY, LIU Y, HUANG L, et al. Potential risk and protective factors of bevacizumab induced proteinuria[J]. Chin J Hosp Pharm, 2024, 44(20): 2386-2390, 2432. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.20.09.
- 谷莹莹, 刘一, 黄琳, 等. 贝伐珠单抗致蛋白尿的潜在危险因素及保护因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(20): 2386-2390, 2432. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.20.09.
- [87] ZHENG XY. Guiding principles for clinical research of new Chinese medicine: Trial implementation[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002.
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [88] Branch of Hepatobiliary Diseases, China Association of Chinese Medicine. Guideline for traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of primary liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 919-927. DOI: 10.12449/JCH240509.
- 中华中医药学会肝胆病分会. 原发性肝癌中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 919-927. DOI: 10.12449/JCH240509.
- [89] Compilation Group of Expert consensus on integrative medicine for chronic kidney disease stage 3-5 non-dialysis. Expert consensus on integrative medicine for chronic kidney disease stage 3-5 non-dialysis[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(7): 791-801. DOI: 10.7661/j.cjim.20220311.008.
- 《慢性肾脏病3~5期非透析中西医结合诊疗专家共识》编写组. 慢性肾脏病3~5期非透析中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(7): 791-801. DOI: 10.7661/j.cjim.20220311.008.
- [90] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the management of hepatic encephalopathy in cirrhosis (2018, Beijing)[J/CD]. Chin J Gastrointest Endosc Electron Ed, 2018, 5(3): 97-113. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2018.03.001.
- 中华医学会肝病学分会. 肝硬化肝性脑病诊疗指南(2018年, 北京)[J/CD]. 中华胃肠内镜电子杂志, 2018, 5(3): 97-113. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-7157.2018.03.001.
- [91] Neurology Committee of Chinese Association of Integrative Medicine, YANG WM, WANG H, et al. Chinese expert consensus on integrated Chinese and western medicine management of Wilson disease-related renal damage[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2025, 31(19): 43-53. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20252091.
- 中国中西医结合学会神经科专业委员会, 杨文明, 汪瀚, 等. 中国肝豆状核变性肾脏损害中西医结合管理专家共识[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(19): 43-53. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20252091.
- [92] Chinese Medical Doctor Association Rehabilitation Physicians Branch, Professional Committee of Renal Rehabilitation. Expert consensus on exercise rehabilitation for Chinese adults with chronic kidney disease[J]. Chin J Nephrol, 2019, 35(7): 537-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.07.011.
- 中国医师协会康复医师分会肾康复专业委员会. 我国成人慢性肾脏病患者运动康复的专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(7): 537-543. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2019.07.011.
- [93] ZHANG F, WANG WQ, ZHANG HC. Interpretation on the clinical practice guidelines and expert consensus about exercise rehabilitation in chronic kidney disease[J]. Chin J Blood Purif, 2022, 21(2): 111-114. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2022.02.010.
- 张帆, 王蔚琼, 张华春. 慢性肾脏病的运动康复临床实践指南及专家共识解读[J]. 中国血液净化, 2022, 21(2): 111-114. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2022.02.010.
- [94] REN XL, YANG LP, WANG YY, et al. Exploration of the theory of the simultaneous regulation of body, qi, and spirit in chronic kidney disease based on the concept of integrating body, qi, and spirit[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(8): 1094-1099. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2023.08.006.
- 任雪雷, 杨丽平, 王宇阳, 等. 鉴于形气神一体化理念的慢性肾脏病形气神同调理论探索[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(8): 1094-1099. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2023.08.006.
- [95] Technology Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver, MAO YM. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury(2023 version)[J]. Chin J Gastroenterol, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
- 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组, 茅益民. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
- [96] XIAO XH, TANG JY, MAO YM, et al. Technical guidelines for clinical evaluation of drug-induced liver injury in traditional Chinese medicine[J]. Acta Pharm Sin, 2018, 53(11): 1931-1942.
- 肖小河, 唐健元, 茅益民, 等. 中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则[J]. 药科学报, 2018, 53(11): 1931-1942.
- [97] XIAO XH, WANG JB, SONG HB, et al. Guidelines for safe use of polygoni multiflori Radix[J]. Acupunct Herb Med, 2024, 4(2): 151-158. DOI: 10.1097/hm9.0000000000000113.



附录详见二维码

收稿日期: 2026-04-17; 录用日期: 2026-04-21

本文编辑: 王亚南

引证本文: Work Group of Expert Consensus on the Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Diagnosis and Treatment of Proteinuria Associated with Molecular Targeted Drugs for Primary Liver Cancer. Expert consensus on the integrated traditional Chinese and Western medicine diagnosis and treatment of proteinuria associated with molecular targeted drugs for primary liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(5): 1015-1026.

原发性肝癌分子靶向药物相关蛋白尿中西医结合诊疗专家共识工作组. 原发性肝癌分子靶向药物相关蛋白尿中西医结合诊疗专家共识[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(5): 1015-1026.