

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

景婧¹, 张傲哲¹, 余思邈¹, 王鑫¹, 孙永强¹, 王一玲¹, 高瑞芯¹, 陆荫英², 肖小河³, 王睿林¹

1 中国人民解放军总医院肝病医学部中医肝病科, 北京 100039

2 中国人民解放军总医院肝病医学部肝病科, 北京 100039

3 中国人民解放军总医院肝病医学部全军中药研究所, 北京 100039

通信作者: 王睿林, WRL7905@163.com (ORCID: 0000-0002-7129-016X)

摘要: **目的** 探索滋肾活血方干预对原发性肝癌患者分子靶向药物相关蛋白尿的影响, 评估该组方治疗对靶向药物相关蛋白尿的临床效果, 进而为临床用药提供依据。 **方法** 采用回顾性队列研究, 收集2022年1月1日—2025年7月1日中国人民解放军总医院肝病医学部诊治的靶向药物相关蛋白尿的肝癌患者临床信息, 以滋肾活血方治疗作为暴露因素, 将累积治疗时间 ≥ 9 周的病例作为中药组, 未用中药治疗的病例作为对照组。将两组患者性别、年龄、24 h尿蛋白定量、尿素及肌酐以1:1配比进行倾向性评分匹配。正态分布的计量资料两组间比较采用成组 t 检验; 非正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素Logistic回归分析靶向药物相关蛋白尿改善的影响因素。 **结果** 共纳入137例靶向药物相关蛋白尿的肝癌患者, 其中中药组34例, 对照组103例。经6个月随访观察, 发现中药组患者尿蛋白分级较对照组显著改善($\chi^2=9.261, P=0.016$)。经倾向性评分匹配后, 中药组与对照组各25例患者, 随访观察6个月后, 结果显示, 中药组患者的尿蛋白分级($\chi^2=15.689, P<0.001$)和24 h尿蛋白定量($Z=-3.075, P=0.002$)与对照组相比, 差异均有统计学意义。服用滋肾活血方累积治疗时间 ≥ 9 周后, 中药组患者的24 h尿蛋白定量与基线的差值显著大于对照组($t=-2.514, P=0.016$), 且其肝肾功能在滋肾活血方干预前后差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。多因素Logistic回归分析显示, 滋肾活血方治疗是改善靶向药物相关蛋白尿的独立影响因素(比值比=2.901, 95%置信区间: 1.135~7.417, $P=0.026$)。 **结论** 滋肾活血方能有效改善肝癌患者靶向药物相关蛋白尿, 且安全性良好, 为中医药防治肝癌靶向药物相关不良反应提供了新的参考。

关键词: 癌, 肝细胞; 分子靶向治疗; 蛋白尿; 滋肾活血方

基金项目: 癌症、心脑血管、呼吸和代谢性疾病防治研究国家科技重大专项(2024ZD0526203); 国家自然科学基金(82104702)

Efficacy of Zishen Huoxue Formula in treatment of molecular-targeted therapy-associated proteinuria in patients with primary liver cancer

JING Jing¹, ZHANG Aozhe¹, YU Simiao¹, WANG Xin¹, SUN Yongqiang¹, WANG Yiling¹, GAO Ruixin¹, LU Yinying², XIAO Xiaohu³, WANG Ruilin¹

1. Department of Traditional Chinese Medicine and Hepatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China;

2. Department of Hepatology, Senior Department of Hepatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; 3. China

Military Institute of Chinese Medicine, Department of Hepatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China

Corresponding author: WANG Runlin, WRL7905@163.com (ORCID: 0000-0002-7129-016X)

Abstract: Objective To investigate the effect of Zishen Huoxue Formula (ZSXHF) on molecular-targeted therapy-associated proteinuria in patients with primary liver cancer (PLC), to assess the efficacy of ZSXHF in the treatment of molecular-targeted

therapy-associated proteinuria, and to provide a basis for clinical medication. **Methods** A retrospective cohort study was conducted among the PLC patients with molecular-targeted therapy-associated proteinuria who were diagnosed and treated in The Department of Hepatology of Chinese PLA General Hospital, from January 1, 2022 to July 1, 2025. With ZSXHF treatment as the exposure factor, the patients with a cumulative treatment duration of ≥ 9 weeks were enrolled as traditional Chinese medicine (TCM) group, while those without TCM treatment were enrolled as control group. Propensity score matching was performed for the two groups at a ratio of 1:1 based on sex, age, 24-hour urinary protein, blood urea nitrogen, and serum creatinine. The independent-samples *t* test was used for comparison of normally distributed continuous data between two groups, and the Mann-Whitney *U* test was used for comparison of non-normally distributed continuous data between two groups; the chi-square test was used for comparison of categorical data between groups. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to investigate the influencing factors for promoting the improvement of targeted-therapy-associated proteinuria. **Results** A total of 137 PLC patients with targeted-therapy-associated proteinuria were enrolled, with 34 patients in the TCM group and 103 in the control group. After follow-up for 6 months, the TCM group had a significant improvement in urinary protein grade compared with the control group ($\chi^2=9.261$, $P=0.016$). There were 25 patients in each group after propensity score matching, and after follow-up for 6 months, there were significant differences between the two groups in urinary protein grade ($\chi^2=15.689$, $P<0.001$) and 24-hour urinary protein ($Z=-3.075$, $P=0.002$). After cumulative treatment with ZSXHF for ≥ 9 weeks, the TCM group had a significantly greater change in 24-hour urinary protein from baseline compared with the control group ($t=-2.514$, $P=0.016$), while there were no significant differences in the changes in liver and renal function after ZSXHF intervention between the two groups (all $P>0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that ZSXHF treatment (odds ratio=2.901, 95% confidence interval: 1.135 — 7.417, $P=0.026$) was an independent influencing factor for improvement in molecular-targeted therapy-associated proteinuria. **Conclusion** ZSXHF can effectively alleviate molecular-targeted therapy-associated proteinuria in PLC patients with a favorable safety profile, which provides a new reference for TCM prevention and treatment of molecular-targeted therapy-associated adverse reactions in PLC patients.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Molecular Targeted Therapy; Proteinuria; Zishen Huoxue Formula

Research funding: National Science and Technology Major Project for Research on Prevention and Treatment of Cancer, Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Respiratory Diseases, and Metabolic Diseases (2024ZD0526203); National Natural Science Foundation of China (82104702)

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤,也是主要的肿瘤致死病因。数据显示,50%以上的肝癌患者初诊时已进展至中晚期,导致临床治疗困难,患者生存期较短^[1-2]。超过60%的中晚期肝癌患者在确诊时已经错失手术或微创等根治性治疗机会,仅能在肝功能允许的情况下,选择局部介入/放疗联合系统治疗。分子靶向药物是中晚期肝癌患者系统治疗的首选药物^[3-5]。尽管一线靶向药物(如贝伐珠单抗、仑伐替尼和阿帕替尼等)能够控制中晚期肝癌进展,延长患者生存时间,甚至部分患者可实现肿瘤部分或完全缓解,但仍有很多患者因发生较为严重的蛋白尿、腹泻和手足综合征等药物不良反应而停药、换药,以及终止靶向治疗^[3-8]。

蛋白尿是靶向药物的严重不良反应之一,当24 h尿蛋白定量 ≥ 2 g时,需中断靶向药物;若24 h尿蛋白定量 ≥ 3.5 g,患者将彻底终止靶向治疗^[9-12]。尽管启动血管紧

张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)或醛固酮拮抗剂(angiotensin II receptor blockers, ARB)可作为患有高血压和靶向药物所致轻度蛋白尿患者的可选择治疗方案,但其疗效尚未在随机对照试验中得到验证^[10-13]。此外,对于不伴有高血压的靶向药物相关蛋白尿患者,目前尚无明确的治疗参考及推荐意见^[11-12]。多项研究表明,恶性肿瘤患者接受系统治疗(包括靶向药物)的过程中联合应用中药,不仅有助于控制肿瘤进展,还可降低靶向药物所致蛋白尿的发生风险^[14-16]。

滋肾活血方是中国人民解放军总医院肝病医学部治疗肝癌患者发生靶向药物相关蛋白尿的有效经验方。课题组前期通过调研发现,肝癌患者发生靶向药物相关蛋白尿的辨证分型多以肾阴亏虚、瘀血内阻为主^[17-18]。本研究采用回顾性队列设计,以发生靶向药物相关蛋白尿的肝癌患者为研究对象,以随访期间尿蛋白是否降级为主要观

察指标,评价滋肾活血方对缓解靶向药物相关蛋白尿的有效性,旨在为后续临床应用提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集2022年1月1日—2025年7月1日中国人民解放军总医院肝病医学部收治的发生靶向药物相关蛋白尿的肝癌病例。为减少样本偏倚,本研究采用以下措施:(1)制定标准化纳入/排除标准,并嵌入医院电子病历系统,确保病例筛选一致性;(2)由2名主治医师分别按照纳入/排除标准同步筛选病例,对筛选结果不一致的病例提交科室专家组讨论裁定;(3)通过倾向性评分匹配法平衡两组基线资料,最终依照治疗方式将患者分为两组。分组标准:将滋肾活血方治疗作为暴露因素,观察起点至观察终点之间为随访观察时间,将接受滋肾活血方治疗靶向药物相关蛋白尿累积时间 ≥ 9 周的病例作为中药组,而未使用中药的病例作为对照组。因两个队列病例数相差较大,为了控制混杂因素及提高数据可靠性,将性别、年龄、24 h尿蛋白定量、尿素及肌酐作为匹配因素以1:1配比进行倾向性评分匹配。

滋肾活血方药物组成:当归6 g、白芍15 g、生黄芪30 g、太子参15 g、麦冬15 g、五味子10 g、生白术15 g和防风15 g。通过当量换算制成配方颗粒剂,每袋10 g,每次1袋,每日2次,口服。

1.2 诊断标准

1.2.1 肝癌诊断标准 参照《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[19],肝癌临床诊断标准应符合肝癌高危人群,且存在以下情况之一:(1)肝内结节直径 ≤ 1 cm,动态增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、动态增强计算机体层成像(computed tomography, CT)、超声造影3种检查中至少1项检查与钆塞酸二钠(gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid, Gd-EOB-DTPA)增强MRI同时呈现“快进快出”的肝癌典型特征;(2)肝内结节直径1~2 cm,动态增强MRI、动态增强CT、超声造影和Gd-EOB-DTPA增强MRI这4种检查中至少2项检查符合典型肝癌特征;(3)肝内结节直径 > 2 cm,动态增强MRI、动态增强CT、超声造影和Gd-EOB-DTPA增强MRI中至少1项检查符合典型肝癌特征;(4)血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平持续升高,动态增强MRI、动态增强CT、超声造影和Gd-EOB-DTPA增强MRI中至少1项检查符合典型肝癌特征。须注意,肝癌高危人群评分应符合我国研发的肝癌风险评估模型aMAP评分(age-male-ALBI-platelets

scores)60~100分。

1.2.2 肝癌分期标准 参照《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[19],巴塞罗那肝癌临床分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)分为0期、A期、B期、C期和D期5个阶段,中国肝癌分期(China liver cancer staging, CNLC)分为I期、II期、III期和IV期4个阶段。

1.2.3 蛋白尿的定义 定性标准:尿常规中尿蛋白定性试验阳性;定量标准:尿蛋白定量试验 ≥ 100 mg/24 h。符合定性标准或定量标准其一即可^[20]。

1.3 纳入标准 (1)年龄 ≥ 18 岁;(2)蛋白尿临床诊断符合蛋白尿定义;(3)肝癌临床诊断符合肝癌诊断标准且已接受靶向药物治疗;(4)治疗前3个月内未使用其他中药治疗药物及疗法;(5)已签署知情同意书。

1.4 排除标准 (1)合并心、肾、肺、内分泌、血液、代谢及胃肠道严重原发病者;(2)肝功能Child-Pugh分级为C级;(3)糖尿病、高血压等继发因素或原发性肾小球疾病所引起的尿蛋白患者;(4)使用靶向药物前已出现尿蛋白患者;(5)孕妇或哺乳期妇女;(6)临床诊疗及随访资料不完整;(7)随访未达到观察终点;(8)患者联合西药和滋肾活血方治疗时,服用滋肾活血方的累积用药时长 < 9 周,或在随访期间服用除滋肾活血方之外的其他中药。

1.5 资料收集 一般资料:性别、年龄、就诊编号、现病史、既往史及治疗史;实验室检查:尿常规、24 h尿蛋白定量、尿素、血肌酐、血清白蛋白、丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)和AFP;影像学及病理学检查;Child-Pugh分级。

1.6 观察指标 以肝癌患者首次使用靶向药的时间为观察起点,随访时间至少6个月。主要观察指标为尿常规中尿蛋白是否降级,即尿蛋白(+++)降为尿蛋白(++/+),或者尿蛋白(++)降为尿蛋白(+),或尿蛋白未检出。同时,随访期间因各种原因中断靶向治疗,亦或发生死亡视为观察终点。

1.7 统计学方法 应用SPSS 26.0软件进行数据统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。使用倾向性评分匹配平衡不同组间患者的基线差异,容差设为0.02。通过单因素和多因素Logistic回归分析,筛选靶向药物相关蛋白尿是否降级的独立影响因素,计算比值比(odds ratio, OR)及95%

置信区间(confidence interval, *CI*)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究最终纳入 137 例应用靶向药物后出现蛋白尿的肝癌患者,其中中药组 34 例,对照组 103 例。入组患者使用的靶向药物包括仑伐替尼($n=117$)、贝伐珠单抗($n=9$)、多纳非尼($n=8$)、瑞戈非尼($n=5$)、索拉非尼($n=3$)、阿帕替尼($n=2$)及安罗替尼($n=1$)。

其中,21 例患者因蛋白尿换用靶向药物,仅 2 例为中药组患者(5.9%),其余患者均来自对照组(18.4%)。此外,8 例患者因严重蛋白尿而终止靶向治疗,其中中药组患者 2 例(5.9%),对照组患者 6 例(5.8%)。

两组患者的年龄、性别、服用 ACEI/ARB 占比以及基线尿蛋白分级、尿素、血肌酐、血清白蛋白、ALT、AST、TBil、INR 和 AFP 差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05) (表 1)。随访 6 个月后,中药组患者尿蛋白分级情况和血肌酐水平均较对照组显著改善(P 值均 < 0.05) (表 2)。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics of patients between the two groups

指标	总计($n=137$)	中药组($n=34$)	对照组($n=103$)	统计值	P 值
年龄(岁)	58.20 ± 9.47	59.24 ± 8.92	57.86 ± 9.66	$t = -0.731$	0.466
男[例(%)]	112(81.8)	25(73.5)	87(84.5)	$\chi^2 = 2.049$	0.152
服用 ACEI/ARB[例(%)]	43(31.4)	10(29.4)	33(32.0)	$\chi^2 = 0.082$	0.834
尿蛋白分级[例(%)]				$\chi^2 = 1.309$	0.537
+	66(48.2)	14(41.2)	52(50.5)		
++	56(40.9)	15(44.1)	41(39.8)		
+++	15(10.9)	5(14.7)	10(9.7)		
尿素(mmol/L)	$5.5(4.3 \sim 6.9)$	$5.6(4.3 \sim 7.4)$	$5.5(4.3 \sim 6.9)$	$Z = -0.329$	0.742
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	$67(56 \sim 79)$	$63(52 \sim 73)$	$67(59 \sim 79)$	$Z = -1.844$	0.065
血清白蛋白(g/L)	34.7 ± 5.5	33.3 ± 4.6	35.2 ± 5.7	$t = 1.769$	0.079
ALT(U/L)	$25(18 \sim 39)$	$23(19 \sim 41)$	$26(18 \sim 37)$	$Z = -0.262$	0.794
AST(U/L)	$33(25 \sim 50)$	$36(26 \sim 71)$	$32(25 \sim 47)$	$Z = -1.638$	0.101
TBil($\mu\text{mol/L}$)	$14.6(10.3 \sim 20.3)$	$17.2(8.7 \sim 22.8)$	$13.8(10.4 \sim 19.1)$	$Z = -0.541$	0.589
INR	$1.04(0.96 \sim 1.13)$	$1.05(0.97 \sim 1.12)$	$1.03(0.96 \sim 1.13)$	$Z = -0.587$	0.557
AFP($\mu\text{g/mL}$)	$7.83(2.92 \sim 133.85)$	$26.60(4.68 \sim 200.75)$	$6.95(2.84 \sim 72.29)$	$Z = -1.578$	0.115

注:ACEI,血管紧张素转换酶抑制剂;ARB,醛固酮拮抗剂;ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;TBil,总胆红素;INR,国际标准化比值;AFP,甲胎蛋白。

表 2 随访 6 个月后两组患者临床资料比较

Table 2 Comparison of clinical data between the two groups after 6 months of follow-up

指标	总计($n=137$)	中药组($n=34$)	对照组($n=103$)	统计值	P 值
尿蛋白分级[例(%)]				$\chi^2 = 9.261$	0.016
-	2(1.5)	2(5.9)	0(0.0)		
+	61(44.5)	19(55.9)	42(40.8)		
++	66(48.2)	13(38.2)	53(51.5)		
+++	8(5.8)	0(0.0)	8(7.8)		
尿素(mmo/L)	$5.9(4.4 \sim 7.4)$	$6.1(5.0 \sim 7.0)$	$5.9(4.2 \sim 7.4)$	$Z = -0.726$	0.468
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	$70(55 \sim 81)$	$59(52 \sim 71)$	$73(59 \sim 83)$	$Z = -2.826$	0.005
血清白蛋白(g/L)	$33.0(30.0 \sim 37.0)$	$34.0(32.0 \sim 37.0)$	$33.0(29.0 \sim 37.0)$	$Z = -1.195$	0.232
ALT(U/L)	$25(17 \sim 40)$	$27(17 \sim 44)$	$25(17 \sim 36)$	$Z = -0.348$	0.728
AST(U/L)	$34(23 \sim 61)$	$40(27 \sim 66)$	$33(22 \sim 60)$	$Z = -1.333$	0.183
TBil($\mu\text{mol/L}$)	$12.6(9.7 \sim 18.9)$	$17.0(8.8 \sim 24.5)$	$12.5(9.8 \sim 17.9)$	$Z = -1.102$	0.271
INR	$1.04(0.97 \sim 1.11)$	$1.05(0.96 \sim 1.09)$	$1.04(0.97 \sim 1.13)$	$Z = -0.577$	0.564
AFP($\mu\text{g/mL}$)	$8.06(2.86 \sim 221.00)$	$29.90(3.97 \sim 170.50)$	$6.87(2.72 \sim 259.50)$	$Z = -1.013$	0.311

注:ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;TBil,总胆红素;INR,国际标准化比值;AFP,甲胎蛋白。

2.2 倾向性评分匹配后两组患者临床资料比较 经倾向性评分匹配后,中药组与对照组各25例患者,两组年龄、性别、BCLC分期和CNLC分期、基线时的尿蛋白分级与24 h尿蛋白定量、尿素、血肌酐、血清白蛋白、ALT、AST、TBil以及AFP水平差异均无统计学意义(P 值均 >0.05);尽管两组患者基线时INR水平存在差异($P=0.034$),但Child-Pugh分级差异无统计学意义($P>0.05$)(表3),表明匹配后两组患者肝功能水平基本均衡。满足随访时间后观察发现,中药组患者的尿蛋白分级、24 h尿蛋白定量显著优于对照组(P 值均 <0.05);中药组患者24 h尿蛋白定量与基线的差值显著大于对照组($P=0.016$);中药组和对照组患者的尿素、血肌酐、血清白蛋白、ALT、AST、TBil、INR及AFP水平差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)(表3)。

2.3 影响因素分析 单因素Logistic回归分析显示,滋肾活血方治疗和基线低白蛋白血症(血清白蛋白 <35 g/L)与尿蛋白是否降级有关(P 值均 <0.05);进一步多因素Logistic回归分析发现,滋肾活血方治疗($OR=2.901$, $95\%CI: 1.135 \sim 7.417$, $P=0.026$)和基线低白蛋白血症($OR=0.305$, $95\%CI: 0.115 \sim 0.807$, $P=0.017$)是尿蛋白是否降级的独立影响因素,其中服用滋肾活血方是尿蛋白降级的促进因素,而基线低白蛋白血症是尿蛋白降级的阻碍因素(表4)。

3 讨论

当前,以仑伐替尼、贝伐珠单抗和索拉非尼等为代表的靶向药物已成为中晚期肝癌患者系统治疗的基石药物^[5,19,21]。然而,蛋白尿是此类药物的常见严重不良反应,发生率为20%~40%,严重者可导致靶向治疗中断甚至失败,对肝癌患者的远期生存造成负面影响^[3-8,22]。目前针对靶向药物相关蛋白尿的特效药物匮乏,治疗指南尚未形成统一推荐^[10-12]。

中医根据临床表现,将蛋白尿归属于“尿浊”“水肿”范畴。《素问·六节藏象论》载:“肾者主蛰,封藏之本,精之处也”。蛋白尿为人体精微物质,若脾肾不能统摄、固藏精微,则会致精微外泄,继而发病。此外,血瘀、湿热均与蛋白尿的发生发展密切相关,既是导致该疾病的主要病因,也是加重疾病进展的重要病机^[23-24]。基于上述认识,结合课题组前期临床观察,肝癌患者发生靶向药物相关蛋白尿时,常见虚、瘀和湿等证候要素,加重肾、肝和脾损伤,辨证分型多见肾阴亏虚、瘀血内阻证,治则以滋肾活血、健脾利湿为

核心。

本研究发现,经滋肾活血方治疗后,中药组的尿蛋白分级较对照组获得显著改善($\chi^2=9.261$, $P=0.016$)。通过倾向性评分匹配控制混杂因素后,中药组干预后24 h尿蛋白定量与基线的差值明显大于对照组($t=-2.514$, $P=0.016$)。此外,多因素Logistic回归分析进一步证实,滋肾活血方治疗是靶向药物相关蛋白尿下降的促进性因素($OR=2.901$, $95\%CI: 1.135 \sim 7.417$, $P=0.026$)。滋肾活血方精准契合肝癌发生靶向药物相关蛋白尿中医辨证为肾亏血瘀患者的核心病机和证型。方中生黄芪、当归和白芍调气和血,取自黄芪桂枝五物汤柔肝健脾、宣营卫而行瘀阻;太子参、麦冬和五味子为生脉散组成,治以滋肾养阴、益气收摄;生白术、防风健脾祛风,联合白芍以达痛泻要方之法,取柔肝健脾、祛风胜湿之效。既往文献报道,血管内皮生长因子抑制剂的使用会导致肾小球足细胞损伤而产生蛋白尿,且调节性T细胞和巨噬细胞是人类肾脏维持免疫代谢稳态的主要组成部分,一旦失衡将导致进一步肾损伤^[25-28]。研究提示,当归、芍药可改善足细胞结构完整性,黄芪、白术、防风可通过下调肾组织磷酸化核转录因子- κB P65蛋白发挥保护作用,太子参、麦冬、五味子则可调节肾病患者体内白细胞介素17A和成纤维细胞生长因子23水平,以修复肾小球分子屏障损伤,以上药理研究是减缓蛋白尿的可能机制^[29-31]。

此外,本研究结果显示,基线低白蛋白血症与尿蛋白降低存在关联($OR=0.305$, $95\%CI: 0.115 \sim 0.807$, $P=0.017$),预示基线低白蛋白血症的出现可能使尿蛋白改善更加困难。相关研究报道,高水平的基线血清白蛋白与早期原发性膜性肾病患者发生蛋白尿自发性缓解显著相关,这可能是因为血清白蛋白能够反映肾小球滤过屏障的完整性和整体肾功能状态^[32]。低蛋白血症可能通过加剧肾小球滤过屏障损伤、炎症状态和免疫紊乱、血流动力学改变等,加重尿蛋白^[33-34]。尽管如此,上述研究多聚焦于原发性肾病所致尿蛋白,针对肝癌患者靶向药物相关蛋白尿的研究尚未涉及,亟需进一步探索。

本研究为单中心、小样本的队列研究,其回顾性设计可能存在选择偏倚,具有一定局限性。未来研究需通过前瞻性、随机对照试验进一步验证滋肾活血方改善肝癌靶向药物相关蛋白尿的效果,并结合基础实验加以疗效验证和机制解析。

表3 匹配后两组患者临床资料比较

Table 3 Comparison of clinical data of patients between the two groups after matching

指标	中药组(<i>n</i> =25)	对照组(<i>n</i> =25)	统计值	<i>P</i> 值
基线				
年龄(岁)	57.64 ± 8.99	59.04 ± 7.91	<i>t</i> =0.584	0.562
男[例(%)]	21(84.0)	21(84.0)	$\chi^2=0.000$	>0.05
BCLC分期[例(%)]			$\chi^2=0.249$	>0.05
A期	2(8.0)	2(8.0)		
B期	8(32.0)	9(36.0)		
C期	15(60.0)	14(56.0)		
D期	0(0.0)	0(0.0)		
CNLC分期[例(%)]			$\chi^2=0.358$	>0.05
I期	2(8.0)	3(12.0)		
II期	9(36.0)	8(32.0)		
III期	14(56.0)	14(56.0)		
IV期	0(0.0)	0(0.0)		
Child-Pugh分级[例(%)]			$\chi^2=0.081$	0.777
A级	11(44.0)	12(48.0)		
B级	14(56.0)	13(52.0)		
C级	0(0.0)	0(0.0)		
24 h尿蛋白定量(g)	1.101(0.444 ~ 2.602)	0.833(0.500 ~ 2.170)	<i>Z</i> =-0.068	0.950
尿蛋白分级[例(%)]			$\chi^2=3.952$	0.161
+	11(44.0)	6(24.0)		
++	10(40.0)	17(68.0)		
+++	4(16.0)	2(8.0)		
尿素(mmol/L)	5.73 ± 1.91	5.53 ± 1.33	<i>t</i> =-0.450	0.655
血肌酐(μmol/L)	67(57 ~ 74)	66(60 ~ 76)	<i>Z</i> =-0.039	0.973
血清白蛋白(g/L)	33.8 ± 4.8	34.0 ± 4.3	<i>t</i> =0.185	0.854
ALT(U/L)	24(20 ~ 46)	33(20 ~ 47)	<i>Z</i> =-0.272	0.791
AST(U/L)	49(27 ~ 76)	38(24 ~ 58)	<i>Z</i> =-1.456	0.148
TBil(μmol/L)	18.5(9.9 ~ 24.2)	12.3(9.4 ~ 15.4)	<i>Z</i> =-1.785	0.075
INR	1.07(0.98 ~ 1.13)	0.96(0.95 ~ 1.11)	<i>Z</i> =-2.114	0.034
AFP(μg/mL)	9.82(3.53 ~ 109.60)	7.73(3.80 ~ 202.33)	<i>Z</i> =-0.148	0.888
满足随访时间后观察 ¹⁾				
24 h尿蛋白定量(g)	0.515(0.316 ~ 1.181)	1.155(0.823 ~ 2.217)	<i>Z</i> =-3.075	0.002
尿蛋白分级[例(%)]			$\chi^2=15.689$	<0.001
-	2(8.0)	0(0.0)		
+	14(56.0)	3(12.0)		
++	9(36.0)	19(76.0)		
+++	0(0.0)	3(12.0)		
尿素(mmol/L)	6.20 ± 2.11	6.05 ± 1.85	<i>t</i> =-0.271	0.787
血肌酐(μmol/L)	62(55 ~ 71)	72(57 ~ 81)	<i>Z</i> =-1.528	0.129
血清白蛋白(g/L)	34.6 ± 3.8	32.6 ± 4.5	<i>t</i> =-1.664	0.103
ALT(U/L)	24(17 ~ 44)	25(20 ~ 45)	<i>Z</i> =-0.609	0.549
AST(U/L)	34(27 ~ 64)	33(23 ~ 71)	<i>Z</i> =-0.774	0.445
TBil(μmol/L)	17.2(8.6 ~ 24.5)	10.6(8.3 ~ 12.5)	<i>Z</i> =-1.894	0.058
INR	1.05(0.95 ~ 1.09)	1.01(0.96 ~ 1.08)	<i>Z</i> =-0.748	0.461
AFP(μg/mL)	8.89(3.12 ~ 110.00)	8.79(3.87 ~ 732.00)	<i>Z</i> =-0.581	0.569
24 h尿蛋白定量与基线的差值(g)	0.698 ± 1.032	-0.130 ± 1.232	<i>t</i> =-2.514	0.016

注:1)满足随访观察≥6个月,且中药组满足滋肾活血方累积治疗时间≥9周。ALT,丙氨酸氨基转移酶;AST,天冬氨酸氨基转移酶;TBil,总胆红素;INR,国际标准化比值;AFP,甲胎蛋白。

表4 靶向药物相关蛋白尿肝癌患者的Logistic回归分析

Table 4 Logistic regression analysis in hepatocellular carcinoma patients with targeted therapy-associated proteinuria

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
年龄	1.026(0.981 ~ 1.074)	0.262	1.025(0.976 ~ 1.077)	0.319
性别(男=0,女=1)	0.737(0.230 ~ 2.359)	0.607	0.447(0.128 ~ 1.557)	0.206
滋肾活血方治疗(否=0,是=1)	3.200(1.312 ~ 7.803)	0.011	2.901(1.135 ~ 7.417)	0.026
基线尿素	1.121(0.946 ~ 1.328)	0.189		
基线血肌酐	1.013(0.986 ~ 1.041)	0.344		
基线低白蛋白血症(否=0,是=1)	0.281(0.110 ~ 0.719)	0.008	0.305(0.115 ~ 0.807)	0.017
基线AFP	1.000(1.000 ~ 1.000)	0.597		

注:AFP,甲胎蛋白;OR,比值比;95%CI,95%置信区间。

伦理学声明:本研究方案于2025年8月20日经由中国人民解放军总医院医学伦理委员会审批,批号:KY-2025-8-165-1,患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:景婧负责论文框架设计,起草论文;景婧、王一玲、高瑞芯负责信息收集,数据整理;景婧、张傲哲、王鑫负责统计学分析;景婧、余思逸、王鑫、孙永强负责文章修改;肖小河、王睿林、陆荫英负责拟定写作思路,指导文章撰写;王睿林负责论文审阅并最后定稿。

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] QUINTANILHA JCF, WANG J, SIBLEY AB, et al. Bevacizumab-induced hypertension and proteinuria: A genome-wide study of more than 1000 patients[J]. Br J Cancer, 2022, 126(2): 265-274. DOI: 10.1038/s41416-021-01557-w.
- [5] National Clinical Research Center for Infectious Diseases; Society of Hepatology, Beijing Medical Association; Translational Medicine Branch, China Association of Gerontology and Geriatrics. Expert consensus on precise diagnosis and management of primary hepatocellular carcinoma in advanced stage (2023 version) [J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(9): 910-920. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230717-00006.
国家感染性疾病临床医学研究中心, 北京医学会肝病学会, 中国老年学及老年医学学会转化医学分会. 晚期原发性肝癌精细化诊疗管理专家共识(2023年版) [J]. 中华肝病杂志, 2023, 31(9): 910-920. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230717-00006.
- [6] 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.

- [7] TADA T, KUMADA T, HIRAOKA A, et al. Safety and efficacy of atezolizumab plus bevacizumab in elderly patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis[J]. Cancer Med, 2022, 11(20): 3796-3808. DOI: 10.1002/cam4.4763.
- [8] 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.
- [9] YANAGITA M, MUTO S, NISHIYAMA H, et al. Clinical questions and good practice statements of clinical practice guidelines for management of kidney injury during anticancer drug therapy 2022[J]. Clin Exp Nephrol, 2024, 28(2): 85-122. DOI: 10.1007/s10157-023-02415-0.
- [10] 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.
- [11] Liver Cancer Committee of Chinese Medical Doctor Association. Chinese experts consensus on the clinical practice 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.
- [12] 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. 仑伐替尼肝癌全病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.
- [13] 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.
- [14] LIU CQ, LI GH, ZHANG J, et al. Clinical study on prevention of proteinuria caused by apatinib through clearing heat and removing dampness[J]. Chin J Med Guide, 2019, 21(12): 723-726. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2019.12.006.
刘春秋, 李国欢, 张静, 等. 清热利湿法预防阿帕替尼引起的蛋白尿的临床研究 [J]. 中国医药导刊, 2019, 21(12): 723-726. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2019.12.006.
- [15] 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.cczxy.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.
- [16] DING MQ, LIANG H, WU HH, et al. Treatment of advanced gastric cancer by Tiaowei Hexue decoction combined with Apatinib: A clinical observation[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2018, 38(12): 1440-1443. DOI: 10.7661/j.cjim.20181025.311.
丁美钱, 梁惠, 吴厚海, 等. 调胃和血汤联合阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(12): 1440-1443. DOI: 10.7661/j.cjim.20181025.311.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] EVANS TRJ, KUDO M, FINN RS, et al. Urine protein: Creatinine ratio vs 24-hour urine protein for proteinuria management: Analysis from the phase 3 REFLECT study of lenvatinib vs sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2019, 121(3): 218-221. DOI: 10.1038/s41416-019-0506-6.
- [21] LAN XL, HUANG YN, ZHU MM, et al. Advances of VEGF signalling pathway in hepatocellular carcinoma in-vasion and metastasis and therapy[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2024, 29(6): 707-714. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.05.013.
蓝雪灵, 黄燕妮, 朱敏敏, 等. 抗VEGF及其受体分子靶向药物治疗肝癌机制的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(6): 707-714. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2024.05.013.
- [22] ZHANG YH, HU T, WANG Z, et al. Analysis of the predictive value of serum prealbumin, total bilirubin, and prothrombin activity for liver injury induced by targeted drug therapy combined with transarterial chemoembolization in primary liver cancer[J]. Chin J Med Offic, 2024, 52(7): 706-708. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.07.12.
张昀昊, 胡涛, 王钊, 等. 血清前白蛋白、总胆红素、凝血酶原活动度对原发性肝癌靶向药物联合经动脉插管化疗栓塞术治疗所致肝损伤预测价值分析[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(7): 706-708. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.07.12.
- [23] China Association of Chinese Medicine, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, et al. 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, 等. 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.
- [24] CAO Y, HE LQ, HU J. Advances in traditional Chinese medicine treatment for proteinuria in chronic kidney disease[J]. Chin J Integr Tradit West Nephrol, 2024, 25(8): 742-743. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2024.08.028.
- 曹玉, 何立群, 胡静. 慢性肾脏病蛋白尿的中医药治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(8): 742-743. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2024.08.028.
- [25] 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.
- [26] WANG HY, YUE ZH, WU JL, et al. The accumulation of VEGFA in the glomerular basement membrane and its relationship with podocyte injury and proteinuria in alport syndrome[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135648. DOI: 10.1371/journal.pone.0135648.
- [27] 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.
- [28] FORESTO-NETO O, MENEZES-SILVA L, LEITE JA, et al. Immunology of kidney disease[J]. Annu Rev Immunol, 2024, 42: 207-233. DOI: 10.1146/annurev-immunol-090122-045843.
- [29] LI MM, XU F, FU SP, et al. Protective mechanism of Danggui Shaoyao-san on podocytes of nephrotic syndrome rats based on Ang II-TRPC6 pathway[J]. Chin J Exp Med Formul, 2021, 27(19): 9-18. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211936.
李曼曼, 许钊, 付士平, 等. 基于Ang II/TRPC6通路探讨当归芍药散对肾病综合征大鼠足细胞的保护机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 9-18. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211936.
- [30] LIU YF, ZHOU L, LIU HY, et al. Research progress on the intervention of traditional Chinese medicine in regulating inflammatory response in IgA nephropathy[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2024, 26(12): 3108-3117. DOI: 10.11842/wst.20231226001.
刘永芳, 周莉, 刘晖扬, 等. 中药调控炎症反应干预IgA肾病的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(12): 3108-3117. DOI: 10.11842/wst.20231226001.
- [31] GUAN GB, ZENG ZH, WANG YY. Observation on curative effect of Dengzhan Shengmai capsule in treatment of diabetic nephropathy with Qi-yin deficiency and blood stasis and influences on serum IL-17A and FGF-23 levels[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2019, 26(4): 502-505.
管桂波, 曾志红, 王怡悦. 灯盏生脉胶囊治疗糖尿病肾病气阴两虚夹瘀证的疗效观察及其对血清IL-17A FGF-23水平的调节作用[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(4): 502-505.
- [32] JOSEPH J, SUBRAMANIAN T, VELLAISAMY M, et al. The association of lower levels of baseline proteinuria with earlier remission in primary membranous nephropathy[J]. Cureus, 2024, 16(6): e61918. DOI: 10.7759/cureus.61918.
- [33] LAWRENCE GM, BREWER DB. Normal urinary protein composition in the female Wistar rat and its relationship to the proteinuria induced by intraperitoneal bovine albumin[J]. Clin Sci, 1981, 60(6): 693-702. DOI: 10.1042/cs0600693.
- [34] CHEN YM, LIN SL, CHIANG WC, et al. Pentoxifylline ameliorates proteinuria through suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 in patients with proteinuric primary glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2006, 69(8): 1410-1415. DOI: 10.1038/sj.ki.5000302.

收稿日期: 2025-09-15; 录用日期: 2025-12-09

本文编辑: 葛俊

引证本文: 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.
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.