

中西医结合对原发性肝癌的防治作用及相关机制*

罗莎¹ 王德¹ 黄钧¹ 黎海贤¹ 龙富立²

1.广西中医药大学研究生院, 广西 南宁 530200; 2.广西中医药大学第一附属医院 肝病科二区, 广西 南宁 530023

摘要: 原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是全球常见的恶性肿瘤, 其发病率高且预后差。目前西医以手术、介入治疗、靶向治疗和免疫治疗为主, 但存在术后复发率高、药物毒副作用、部分患者不耐受及耐药等问题。中医药在防治肿瘤方面积累了丰富的经验, 中西医结合治疗已成为当前研究热点: 西医精准治疗结合中医整体辨治, 不仅可起到增效减毒的效果, 更能在肿瘤发生及术后复发阶段发挥“治未病”的预防作用。本文对中西医结合在防癌化干预、介入治疗、靶向治疗和免疫治疗等领域的最新进展进行了系统综述, 并客观探讨了当前研究面临的质量控制及安全性等短板, 旨在为肝癌的临床应用和研究提供参考。

关键词: 原发性肝癌; 中西医结合; 机制研究; 中成药; 治疗进展

【中图分类号】 R259 **【文献标识码】** A

原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 是全球重要的公共卫生问题, 其侵袭性强、预后差, 多数患者确诊时已属中晚期。据统计, 全球肝癌每年新发病例约 86.6 万例, 年死亡人数约 76.0 万例, 我国占比突出^[1]。目前西医治疗主要包括肝切除、消融、经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE) 和分子靶向药物治疗, 但因早期诊断困难, 约 70% 的患者初诊时已失去根治手术的机会, 且术后生存率低、肿瘤复发率高、药物毒副作用等治疗局限给治疗带来了极大挑战^[2]。近年来, 免疫治疗为晚期患者提供了新的治疗选择: 肝动脉灌注化疗联合靶向及免疫治疗的三联方案可将客观缓解率 (objective response rate, ORR) 提高至 60.4%, 手术转化率达 34%^[3]。然而, 免疫相关不良反应及代偿性耐药问题也日益凸显。中医药在整体观念指导下, 通过多靶点机制调控肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME), 在预防复发及联合手术、靶向及免疫治疗中显示出显著的协同抗肿瘤潜力。本文系统综述了中西医结合在预防、介入治疗、靶向治疗和免疫治疗等领域的应用进展与独特机制, 并探讨了当前研究的局限性, 旨在为肝癌的临床实践和科学研究提供参考依据。

1 中西医结合防治 PLC

1.1 中西医结合在 PLC 预防中的应用

《黄帝内经》云: “圣人不治已病治未病”, 在 PLC 的防治中, 中医药的预防价值尤为突出。肝癌的发生多遵循“肝炎-肝硬化-肝癌”的炎癌转化规律。在西医预防体系中, 核苷酸类似物等抗病毒治疗是阻断肝炎向肝癌进展的基石, 但其难以彻底逆转已形成的肝脏纤维化及异常的促癌微环境。在此背景下, 中西医结合展现出了“病证结合、标本兼治”的独特阻断优势。近 5 年的多项大规模队列研究及真实世界研究提示, 在规范使用西药抗病毒治疗的基础上, 长期联合运用鳖甲煎丸、扶正化瘀胶囊等疏肝健脾、软坚散结、活血化瘀类中药, 不仅能显著逆转肝脏纤维化, 还能将 PLC 的发生风险在单纯西药组的基

*【基金项目】广西中医药适宜技术开发与推广项目 (GZSY23-30); 广西中医药多学科交叉创新团队 (GZKJ2306); 青年岐黄学者培养项目 (国中医药人教函[2022]256 号); 八桂青年拔尖人才项目 (桂人才办[2022]5 号); 广西名中医传承工作室建设项目 (GZY2024012)。
【第一作者】罗莎(1998-), 2023 级在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治肝病研究; E-mail: 13350145641@163.com。

【通讯作者】龙富立(1981-), 主任医师/教授, 医学博士, 博士生导师, 方向: 中医药防治肝病研究; E-mail: longfuli005@163.com。

础上进一步降低^[4-5]。其深层协同机制在于西药“精准”压制病原体，中药则通过抑制肝星状细胞活化、改善肝脏局部微循环来重塑免疫稳态，两者结合高度契合了中医学“未病先防，既病防变”的肝癌前沿防治思想。

1.2 手术与中医药结合

围术期中医药干预可通过多靶点机制改善 PLC 预后。术前干预可显著改善肝脏功能，体外基础实验研究表明，针对肝阴亏虚证候患者，女贞子提取物通过激活半胱天冬酶（cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase）3/8/9 通路诱导肝癌细胞凋亡，同时上调周期蛋白依赖性蛋白激酶抑制剂 1A 表达，促进细胞衰老，从而增强手术耐受性^[6]。细胞机制研究进一步提示，健脾化痰方通过调控转化生长因子- β 1/Smad7 信号通路，有效抑制肝癌细胞的迁移和侵袭能力，为手术创造有利的微环境^[7]。地五养肝方联合腹腔镜肝切除术可使术后 1 年复发率显著降低，同时改善肝功能指标及炎症因子水平^[8]。

1.3 局部消融与中医药结合

中医药通过多靶点干预调控局部消融术后治疗转归。一项涉及多中心的临床观察表明，在免疫调控层面，射频消融可激活自然杀伤细胞功能，使穿孔素表达显著升高^[9]；联合免疫调节策略可能增强抗肿瘤应答，提高治疗效果^[10]。针对预防复发，一项前瞻性队列研究显示，活血化瘀方联合消融可使复发风险降低 41.7%；可见，中医药联合局部消融可通过抗炎、抗氧化、免疫调节等多靶点协同优化术后转归，个体化方案可能提升患者的生存获益^[11-12]。但仍需更多大样本随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）验证机制细节与长期疗效。

1.4 TACE 与中医药结合

TACE 是巴塞罗那临床肝癌分期 B 期肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）的标准治疗方法。研究表明，中药联合 TACE 可通过多靶点调节 TME，为不可切除 HCC 提供新治疗策略。然而，TACE 术后恶心和呕吐发生率分别为 52.5%和 40.3%，主要与化疗药物刺激及缺血再灌注损伤相关^{Error: Reference source not found}，中药可通过下调炎症因子水平、调节免疫平衡从而缓解恶心呕吐^{[14-15]Error: Reference source not found}。华蟾素注射液联合 TACE 可将患者中位无进展生存期（median progression-free survival, mPFS）延长至 6.8 个月，中位总生存期达 14.8 个月，较单纯 TACE 组延长 4.1 个月（ $P=0.003$ ）^[16]。

1.5 靶向治疗、免疫治疗与中医药结合

大量研究表明，部分中药活性成分可多靶点调控 TME，增强抗肿瘤免疫效应。多项回顾性分析指出，中药复方与靶向免疫药物的联用可改善临床治疗耐受性：复方苦参注射液通过调控肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages, TAMs）介导的免疫抑制微环境，增强索拉非尼的抗肿瘤效果，显示出逆转索拉非尼耐药的潜力^[17-18]。此外，一项单中心回顾性研究提示，扶正类中药联合程序性死亡受体 1（programmed death-1, PD-1）/程序性死亡配体 1（programmed death-ligand 1, PD-L1）抑制剂及抗血管生成药物可显著延长晚期 HCC 患者的生存期，其机制与抑制髓系抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSCs）增殖、下调调节性 T 细胞活性及重塑免疫抑制性 TME 相关^[19]。然而，当前此类临床研究的样本量普遍有限，存在一定的选择偏倚，中药成分对 TME 的精准调控机制及远期生存获益，仍有赖于开展多中心 III 期临床试验以提供高等级循证医学证据。

2 中西医结合治疗 PLC 的作用机制

《医方考》有云：“攻邪之药，每伤正气”。单纯西医治疗多为“直击病灶”的攻伐手段，虽能迅速缩减瘤体，但易耗伤机体正气并诱导 TME 重塑导致耐药。中医药则秉承“养正积自除”及“整体调平”理念。中西医结合并非机制的简单叠加，其独特优势在于西医精准杀灭肿瘤，中医则通过修复微环境“土壤”、恢复机体动态平衡，从根本上逆转免疫逃逸与耐药机制。

2.1 调节机体免疫功能

目前单纯西医免疫治疗面临两大机制瓶颈：一是单靶点过度激活 T 细胞极易打破机体免疫稳态，导致重度免疫性肝炎等严重免疫相关不良反应；二是肝癌特有的高度免疫抑制微环境常导致 T 细胞耗竭与原发耐药^[20]。中西医结合在此展现了中医“扶正培本”带来的“双向免疫调节”独特优势。在细胞层面，姜黄素通过抑制信号转导子和转录激活因子 3 磷酸化，显著减少肝癌小鼠模型 MDSCs 的募集并降低其免疫抑制活性，从而恢复 CD8 阳性 T 细胞功能^[21]。黄芪多糖则通过 Toll 样受体 4/核转录因子 κ B 通路促进巨噬细胞向 M1 型极化，在增强吞噬功能的同时有效防止了过度自身免疫炎症风暴^[22]。在免疫因子网络调控方面，加味鳖甲煎丸可阻断缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 介导的 PD-L1 过表达，逆转 T 细胞耗竭^[23]。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡

PLC 的进展与肿瘤细胞凋亡失衡密切相关，表现为抗凋亡蛋白的异常过表达及促凋亡通路的抑制。单纯西医化疗或靶向药物诱导肿瘤细胞凋亡时，常伴随继发性肝功能衰竭等严重非特异性细胞毒性，且肝癌细胞极易通过上调抗凋亡蛋白迅速产生凋亡抵抗机制^[24-25]。中西医结合的独特机制在于西药强效杀伤肿瘤的同时，中医“活血化瘀、清热解毒”类药物能特异性封闭肿瘤细胞的抗凋亡逃逸通路，且对正常肝实质细胞表现出无毒性甚至保护作用。基于中医“清热解毒、消肿散结”经典理论发掘的特异性中药活性成分展现出广阔前景。例如，传统中药重楼的提取物重楼皂苷，不仅能通过上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (bcl-2 associated X , Bax) / B 淋巴瘤 -2 (b-cell lymphoma-2, Bcl-2) 比值及激活 Caspase-3 诱导肝癌细胞发生不可逆凋亡，且在药理学评价中显示出对正常肝组织极低的细胞毒性^[26]。综上，“西药靶向杀灭，中药阻断逃逸通路兼顾肝功能保护”的机制组合，是单一西医或中医无法比拟的，这为逆转 HCC 的凋亡抵抗提供了新方向。

2.3 抑制肿瘤血管生成

索拉非尼、仑伐替尼等西医单纯抗血管生成治疗常因引发严重的局部缺氧，反而刺激血管拟态形成导致耐药甚至加速转移。中医药“活血化瘀”理论在此展现了独特的“血管正常化”机制优势。临床研究表明，中药复方联合 TACE 可显著降低血清血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平，并减少微血管密度，该效应与肿瘤坏死程度呈正相关 ($r=0.68$)^[27]。姜黄素等中药活性成分通过抑制 HIF-1 α 核转位，使 VEGF 转录活性降低 50-60%^[28]。当前前沿策略聚焦时序化干预：TACE 联合抗血管生成药物可通过逆转缺氧微环境，使 HIF-1 α 表达下调约 50%，而在抗血管治疗初期 3-7 天联合免疫调节中药，可通过阻断 VEGF 转录诱导血管正常化，增强 T 细胞浸润，使 PD-1 抑制剂的 ORR 提升至 27.3%，将患者的 mPFS 延长至 6.2 个月^[29-30]。

2.4 改善肿瘤微环境

单纯西医疗法往往过度聚焦于杀灭肿瘤细胞自身，却忽视了 TME 与全身代谢稳态；

靶向及化放疗的长期使用甚至会严重破坏肠道菌群，加剧肠-肝轴炎症，最终导致微生态恶化并催生微环境依赖性耐药^[31]。中西医结合治疗展现了“纠偏微生态与阻断代谢偶联”的独特优势。中西医结合治疗通过多靶点重塑 TME 稳态：黄连素可通过抑制外泌体介导的细胞间通讯，阻断肿瘤相关成纤维细胞（**cancer-associated fibroblasts**, CAFs）与 HCC 的代谢偶联，逆转糖酵解依赖的化疗耐药，弥补了西医化疗药无法直接干预基质细胞代谢网络协同的局限^[32]。在菌群-免疫轴调控层面，解毒颗粒通过增加罗氏菌素的丰度，调节肠道微生态，延长晚期 HCC 患者生存期^[33]。此外，槐耳颗粒可通重塑肠道菌群，修复肠黏膜屏障，调节 TME 从而发挥抗肿瘤作用^[34-35]。综上，中西医结合可通过调节 CAFs 功能、改善菌群稳态等多靶点作用，为 PLC 治疗提供新方向。

3 小结与展望

中西医结合治疗通过调节免疫功能、诱导肿瘤凋亡、抑制血管生成及改善微环境稳态等多靶点协同作用，在优化手术、消融、TACE 及靶向免疫治疗的疗效，降低毒副作用，延长生存期及改善生活质量等方面展现出显著的优势。然而，目前该疗法仍存在以下局限性：首先，中医对肝癌的辨证分型缺乏客观统一的标准；其次，中草药的有效成分受产地和炮制工艺影响较大，导致临床疗效存在较大差异，这阻碍了治疗的标准化和研究的可重复性；此外，对中药潜在的肝毒性认识不足，特别是含吡咯里西啶类生物碱的草药可能诱发药物性肝损伤，对合并肝硬化的患者可能造成不可逆的二次损害；最后，现有临床研究多为回顾性、小样本的单中心研究，缺乏高质量的循证医学证据，限制了该疗法在国际范围内的推广应用。

因此，未来在肝癌防治领域，应全面贯彻中医“治未病”的理念。在临床实践方面，需要开展多中心、大样本、随机双盲对照试验，以明确中西医结合治疗的临床价值；在基础研究方面，可运用多组学技术建立中医证候的微观生物学评价体系，并采用指纹图谱和高分辨质谱技术构建中药全流程质量控制体系；同时，应完善中药靶向毒理学评价，建立针对肝病患者的中西药联合用药警戒系统，明确易感人群、用药禁忌及安全剂量范围。通过实现诊疗标准化、质量控制规范化和药物风险防控系统化，中西医结合疗法有望为 PLC 患者提供更加科学、安全和有效的治疗方案。

[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.
- [2]中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].协和医学杂志,2024,15(3):532-558.
- [3]LIN P Z, HU L X, CHEN D,et al.Efficacy and safety of targeted therapy plus immunotherapy combined with hepatic artery infusion chemotherapy (FOLFOX) for unresectable hepatocarcinoma.[J].World J Gastroenterol,2024,30 (17):2321-2331.
- [4]DONG J ,YAN C ,JINGFENG B ,et al.Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B.[J].Journal of hepatology,2022,77(6):1515-1524.
- [5]顾宏图,桂红莲,徐列明,等.扶正化瘀片联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎肝纤维化的效果观察[J].临床肝胆病杂志,2021,37(02):309-313.

- [6]GUOYAN T ,JIN C ,YAN L , et al.Ethanol extract of *Ligustrum lucidum* Ait. leaves suppressed hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo.[J].*Cancer Cell Int*,2019,19(1):246.
- [7]章颖,方崇锴,施涵千,等.健脾化痰方调控 TGF- β 1/Smad7 通路逆转肝细胞癌上皮间质转化及血管生成[J].*中药新药与临床药理*,2024,35(08):1181-1190.
- [8]喻灿,王凌,肖巍,等.地五养肝方结合腹腔镜肝切除术治疗原发性肝癌疗效及预防复发效果观察[J].*中华中医药学刊*,2025,43(09):150-154.
- [9] HAIYAN W ,XIONGWEI C ,YONGHONG Z , et al.Dynamic changes of phenotype and function of natural killer cells in peripheral blood before and after thermal ablation of hepatitis B associated hepatocellular carcinoma and their correlation with tumor recurrence.[J].*MC cancer*,2023,23(1):486-486.
- [10]LING Y ,LIANG X ,YAN K ,et al.Bimetallic Ca/Zn Nanoagonist Remould the Immunosuppressive Hepatocellular Carcinoma Microenvironment Following Incomplete Microwave Ablation via Pyroptosis and the STING Signaling Pathway.[J].*Adv Sci (Weinh)*,2025,12(23):e2500670.
- [11]郭玺,汤晓青,王洁,等. 参麦散结胶囊联合微波消融治疗老年小肝癌患者的疗效[J]. *中西医结合肝病杂志*,2025,35(3):305-309.
- [12]从云,吴孝雄.清肝祛癌方预防热瘀型肝癌消融后复发临证经验 [J]. *中医临床研究*,2023,15(30):50-53.
- [13]HAOHAO L ,CHUANSHENG Z ,BIN L , ET AL.Mechanism and risk factors of nausea and vomiting after TACE: a retrospective analysis.[J].*BMC Cancer*,2021,21(1):513-513.
- [14]卢冬彦,叶小卫.参芪化痰方联合经导管动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌患者的效果[J].*中国医药导报*,2023,20(05):98-101+110.
- [15]王昊,单良,吴孝雄,等. 清肝祛癌方联合肝动脉化疗栓塞术治疗晚期热瘀型肝癌临床疗效 [J]. *临床军医杂志*,2021,49(3):306-308.
- [16]HUIFENG G ,JIAN H ,CHIENSHAN C , et al.Unresectable hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolisation plus Huachansu - a single-center randomised controlled trial.[J]. *BMJ Support Palliat Care*,2024, 14(2): e1976–e1983.
- [17]YANG Y ,MAYU S ,WENBO Y , et al.Compound kushen injection relieves tumor-associated macrophage-mediated immunosuppression through TNFR1 and sensitizes hepatocellular carcinoma to sorafenib.[J].*J Immunother Cancer*,2020,8(1):e000317.
- [18]李先晨,徐秋燕,盛文飞,等.复方苦参注射液协同索拉非尼提高晚期肝细胞癌应答[J].*肝癌电子杂志*,2023,10(04):42-50.
- [19]LI Y, LI Y, ZHANG J, et al. Current Perspective of Traditional Chinese Medicines and Active Ingredients in the Therapy of Hepatocellular Carcinoma.[J]. *Hepatocell Carcinoma*,2022,9:41-56.
- [20]DAI Y X ,YANG J X ,WU H , et al.Mechanisms of Immune Checkpoint Inhibitor Resistance in Hepatocellular Carcinoma and Strategies for Reversal.[J].*Cancers*,2025,18(1):39-39.
- [21]SHA T ,LIU L ,QING Z , et al.Curcumin inhibits the growth of liver cancer by impairing myeloid-derived suppressor cells in murine tumor tissues.[J].*Oncol Lett*,2021,21(4): 286-286.

- [22]LIU Y ,WU J ,HAO H .Antitumor immunostimulatory activity of the traditional Chinese medicine polysaccharide on hepatocellular carcinoma.[J].Frontiers in Immunology,2024,15:1369110.
- [23] XINCHEN T ,FEN L ,ZIJIAN W , et al.Modified Biejia Jianwan decoction restrains PD-L1-mediated immune evasion through the HIF-1 α /STAT3/NF- κ B signaling pathway[J].J Ethnopharmacol,2024,322:117577.
- [24]VOGEL A,MEYER T,SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma[J].The Lancet, 2022, 400(10360):1345-1362.
- [25]YONGFANG M ,XUEKE L ,XIAOLONG T .ETS-1/c-Met drives resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma.[J].Am J Transl Res,2023,15(2):896-913.
- [26] LIJIAO Y ,HUAN G ,XIAOFANG Y , et al.The comparison analysis of Polyphyllin I and its analogues induced apoptosis of colon and lung cancer cells via mitochondrial dysfunction. [J].Basic Clin Pharmacol Toxicol,2021,129(1):15-25.
- [27]刘志勇,周建伟,潘龙赐,等.温阳扶正方联合肝动脉化疗栓塞术治疗脾肾阳虚型肝癌患者的临床研究[J].现代肿瘤医学,2022,30(3):471-475.
- [28]贾洪艳,邵天朋,周英文,等.姜黄素联合 TACE 对肝癌患者肿瘤自噬活性及疗效的影响[J].贵州医科大学学报,2026,51(02):240-249.
- [29]YUN Q X ,PING L H ,WEI F G , et al.Efficacy of lenvatinib combined with sequential transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma and the effects on serum basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor.[J].Front Pharmacol,2022,13:965770.
- [30]冯文明,唐成武,薛涛,等.中晚期肝癌 TACE 后肿瘤相关血管生成靶向治疗策略的构建与应用[Z].湖州: 湖州市第一人民医院.2023.
- [31]JASON B ,NADIA A ,TAO X J , et al.Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma[J].Nat Commun,2021,12(1):187-187.
- [32]XU N ,WU J ,WANG W , et al.Anti-tumor therapy of glycyrrhetic acid targeted liposome co-delivery of doxorubicin and berberine for hepatocellular carcinoma.[J].Drug Deliv Transl Res,2024,14(9):2386-2402.
- [33]FAN Y ,ZHAO H ,ZHANG Y , et al.Effectiveness of Jiedu granule on gut microbiota in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial.[J].Tradit Chin Med,2022,42(6):988-996.
- [34]WEI X ,HUANG H ,WANG F , et al.Modulation of gut microbiota and its metabolite Equol by Huaier granule suppresses hepatocellular carcinoma via the gut-liver axis.[J].NPJ Biofilms Microbiomes,2026,12(1):54-54.
- [35]LI X , ZHANG H , DENG Y ,et al.Huaier polysaccharides inhibits hepatocellular carcinoma via gut microbiota mediated M2 macrophage polarization.[J].Int J Biol Macromol,2025,293:139357.

