

# 中医药减轻原发性肝癌靶向治疗药物 不良反应的研究进展\*

陈相霖<sup>1</sup>, 朱晓宁<sup>2</sup>, 彭昭宣<sup>2</sup>, 汪静<sup>2Δ</sup>

1 自贡市第三人民医院, 四川 自贡 643000; 2 西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000

**[摘要]** 分子靶向药物为中晚期原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)治疗带来新突破, 显著延长了患者的生存期, 但靶向药物的副作用也严重影响患者生活质量。中医药治疗作为重要的辅助治疗手段, 在缓解分子靶向治疗的不良反应、提升患者治疗依从性及改善生存质量方面展现出独特优势。基于此, 文章系统综述了近年来中医药在减轻分子靶向药物治疗中晚期PLC不良反应方面的研究进展, 旨在为PLC的临床治疗提供新的策略参考。

**[关键词]** 原发性肝癌, 中晚期; 分子靶向药物; 副作用; 不良反应; 中医药

**[中图分类号]** R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2026)04-0092-04

## Recent Advances in TCM for Alleviating Targeted Therapy Toxicity in Primary Liver Cancer

CHEN Xianglin<sup>1</sup>, ZHU Xiaoning<sup>2</sup>, PENG Zhaoxuan<sup>2</sup>, WANG Jing<sup>2Δ</sup>

1 Zigong Third People's Hospital, Zigong 643000, China;

2 The Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

**Abstract** Molecular targeted drugs represent a breakthrough in the treatment of intermediate-to-advanced stage primary liver cancer (PLC), significantly prolonging the patient survival, although their side effects can also substantially impair quality of life. As one of the important adjunctive therapies, TCM therapy demonstrates the unique advantages in alleviating adverse reactions to molecular targeted therapy, enhancing patient treatment compliance, and improving quality of life. On this basis, this article provides a systematic review of recent advances in traditional Chinese medicine for alleviating adverse reactions to molecular targeted therapy in patients with intermediate-to-advanced PLC, so as to provide new strategic insights for clinical therapy of PLC.

**Keywords** primary liver cancer, advanced; molecular targeted drug; side effect; adverse reaction; TCM

据国际癌症研究机构最新统计, 原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的全球发病率位列第五, 在肿瘤相关死亡率中位居第三。我国PLC发病率占比达9.0%, 在肿瘤相关死亡率中位居第二<sup>[1]</sup>。其发病通常与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染, 以及肥胖、糖尿病、饮酒、黄曲霉素暴露等因素密切相关<sup>[2-3]</sup>。在我国临床实践中, 大多数PLC患者确诊时已处于中晚期, 或已发生远处转移, 从而错失了外科治疗及局部治疗的最佳时机。此时, 分子靶向治疗及免疫治疗成为主要治疗手段。尽管这些治疗方法可显著延长患者的总生存期, 但存在药物耐药及用药不良反应等问题, 导致患者5年生存率仍然极低。如何降低分子靶向药物的不良反应, 提高患者的生存质量, 成为当前临床亟待解决的科学难题。近年来, 中医药作为恶性肿瘤的重要治疗手段, 其秉持的整

体观念、辨证论治、扶正祛邪等核心诊疗理念, 在中晚期PLC分子靶向治疗中可发挥减毒增效作用, 提升患者治疗依从性、保障疗程连续性, 同时改善其生存质量, 进而实现延长患者生存时间的核心治疗目标。

### 1 主要口服分子靶向药物及其毒副作用

截至目前, 最新版NCCN指南(2021版)<sup>[4]</sup>及我国《原发性肝癌诊疗规范2019版》<sup>[5]</sup>推荐的小分子多激酶抑制剂类药物主要包括: 一线药物有索拉非尼、仑伐替尼; 二线药物有瑞戈非尼、卡博替尼。尤其是二线药物瑞戈非尼和卡博替尼, 推荐用于病情进展或无法耐受索拉非尼治疗的PLC患者。尽管小分子靶向药物在延长患者生存期方面展现出显著优势, 但其不良反应发生率也相当高, 常见的不良反应有手足皮肤反应、腹泻、高血压、疲倦乏力等。见表1。

表1 4种中晚期PLC多激酶抑制剂第三期临床试验的不良反应

FAD推荐用药 (商品名)	III期临床试验	样本 量/例	中位生存 期/月	≥3级不 良事件发 生率/%	主要不良反应				停药 率/%	
					皮肤 反应/%	胃肠道 反应/%	心血管 系统/%	全身 反应/%		
一线 药物	索拉非尼(Nexavar)	SHARPE 试验	602	10.7	45.0	8.0	25.5	2.0	10.0	11.0
		Oriental 试验	271	6.5	23.5	10.7	7.0	2.0	3.4	19.5
	仑伐替尼(Lenvima)	REFLECT 试验	954	13.6	75.0	3.0	13.0	23.0	4.0	9.0
二线 药物	瑞戈非尼(Stivarga)	RESORCE 试验	573	10.6	66.0	13.0	11.0	15.0	9.0	10.0
	卡博替尼(Cabometyx)	CELESTIAL 试验	707	10.2	68.0	17.0	20.0	16.0	10.0	16.0

索拉非尼(sorafenib)通过抑制受体VEGFR-1,2,3及PDGFR,直接阻断信号传导途径(RAF/MEK/ERK),发挥抗肿瘤作用。在SHARPE试验<sup>[6]</sup>及ORIENTAL研究<sup>[7]</sup>中,索拉非尼组的总生存期分别为10.7个月和6.5个月,因药物相关不良反应,SHARPE试验中剂量减量与停药的患者比例分别为26%和11%,ORIENTAL研究中该比例则分别为36%和19.5%。仑伐替尼(Lenvatinib)的作用靶点与索拉非尼相近,但对VEGF受体和FGFR的作用更为活跃。在开放性III期非劣质试验REFLECT研究<sup>[8]</sup>中,仑伐替尼组的中位生存期约为13.6个月(亚太区人群获益尤为显著,约15.0个月),3级以上不良反应的发生率约为75%。瑞戈非尼(regorafenib)通过作用于多个膜和细胞内激酶,如调节肿瘤血管生成(VEGFR1-3、TIE2)、肿瘤增殖(KIT、RET、RAF-1、BRAF)及微环境(PDGFR、FGFR),以此控制PLC的进展。国际多中心临床研究表明,瑞戈非尼将中位生存期提升至10.6个月,疾病控制率从36%提高到65%,而相关3级或4级不良事件的发病率达50%<sup>[9]</sup>。卡博替尼(Cabozantinib)是c-Met、AXL、VEGFR1-3的多激酶抑制剂。有研究<sup>[10]</sup>将索拉非尼耐药的晚期PLC患者纳入研究,其中位生存期约为10.2个月,3级或4级不良事件的发生率约为68%,因不良事件导致的停药率约为16%。

## 2 中医药减轻靶向治疗产生的不良反应

ABDEL-RAHMAN等<sup>[11]</sup>的荟萃研究表明,接受分子靶向治疗的PLC患者出现相关不良反应与更优的生存期相关。因此,积极探寻能够预防或减轻靶向治疗所致不良反应的药物,具有重大意义。众多研究及临床试验表明,中医药作为重要的辅助抗癌治疗手段,具有减轻分子靶向药物不良反应的“减毒潜能”。

**2.1 手足皮肤反应** 手足皮肤反应是临床上分子靶向药物治疗后最常见的不良反应,会导致手掌和足部区域性出现过度增殖与分化,严重时会产生疼痛,从而限制活动。目前,LUO等<sup>[12]</sup>研究表明,手足皮肤反应的诱发机制主要与VEGFR相关,

这与分子靶向治疗对VEGFR的抑制能够有效抑制肿瘤血管生长具有一致性。

手足皮肤反应多出现皮疹、红肿和脱屑等症,根据其临床表现将其归于中医“药毒”范畴。机体禀赋不足,外受药毒,热毒内蕴,内耗伤营阴、外达肌肤,则表现为皮疹、红肿和脱屑等。如《丹溪心法·能合色脉可以万全》载:“有诸内者,必行诸外。”其病位在皮肤,治疗应采用清热解毒、生肌止痛之法,常用药物如金银花、连翘、川芎、紫草等。WANG等<sup>[13]</sup>将5种中药(黄芪、当归、老鹳草、紫草和红花)制成LC09颗粒,其具有活血止痛消斑的作用,主要用于靶向抗癌药治疗后1级以上肾综合征出血热患者,与安慰剂有效率46.15%相比,其有效率达85.71%,能明显减轻手足皮肤反应。于然等<sup>[14]</sup>将外用中药LC09颗粒剂及尿素软膏结合使用,能够缓解疼痛,降低靶向药物停药率。TIAN等<sup>[15]</sup>制成复方丹芍颗粒,在有效性治疗调查中发现,内服中药复方丹芍颗粒对靶向抗癌治疗引起的手足皮肤反应患者有益。根据我国医鉴记载,遵循“治病求本”的治则,推行解毒活血止痛之法,再参考现代医家们的临床经验,并不断加以精进完善,中医药的治疗效果得到肯定。

**2.2 胃肠道反应** 腹泻是小分子特异性抗肿瘤治疗中较常见的并发症,主要症状为腹泻,还可能伴随恶心、呕吐、食欲下降等消化道反应。这主要是由于口服靶向药物对胃肠道上皮细胞产生直接或间接作用,导致肠道黏膜损伤和变性<sup>[16-17]</sup>。当前,针对靶向治疗相关性腹泻的治疗方式较为单一,主要包括止泻、止吐及保护胃肠道黏膜等。在此形势下,中医药治疗方案将提供新的参考。

腹泻属于中医“泄泻”范畴。脾胃为后天之本,所生水谷之气和清气合成宗气,周流全身。《古今医鉴》载:“夫泄泻者,注下之症也。盖大肠为传导之官,脾胃为水谷之海,或为饮食生冷之所伤,或为暑湿风寒之所感,脾胃停滞,以致阑门清浊不分,发注于下,而为泄泻也。”脾运化水谷精微,胃腐熟水谷,脾胃调和,脾气升清,胃气和降,可通调

内里;脾胃不和,湿从内生,阑门清浊不分,下生殄泄,上逆而呕吐。腹泻病位在脾胃,以益气和胃,温肾健脾为治则,如参苓白术散、四君子汤等,代表中药包括薏苡仁、当归、茯苓和白术等。潘晓晓<sup>[18]</sup>将艾盐包外敷索拉非尼所致腹泻患者的腹部,取得了较好的止泻效果。卢舜等<sup>[19]</sup>将温肾健脾法与蒙脱石散联合使用,索拉非尼所致腹泻的治疗有效率达到83.3%,生活质量改善率为41.6%。方焕松<sup>[20]</sup>将晒参、桃仁、当归、仙鹤草等制成参桃软肝方,发挥益气活血、软坚散结功效,分子靶向治疗后腹泻发生率约为13.3%,明显低于对照组的36.7%;恶心和呕吐症状缓解情况也明显优于对照组。林丽珠<sup>[21]</sup>在辨证分型的基础上运用中药复方,对靶向治疗后胃肠道不良事件具有明显疗效。无论采用中药内服还是外敷的方式,均以调理脏腑、健脾温中为主,均需结合整体观念及辨证论治,从疾病的特点及特性出发,进行针对性治疗。

**2.3 心血管障碍** 高血压是心血管疾病常见的危险因素,也是常见抗血管生成药物不良事件之一<sup>[22]</sup>。血管生成抑制剂(如索拉非尼等)阻断VEGFR,会降低一氧化氮和前列环素的合成、增加内皮素1的浓度,促进血管收缩,从而导致高血压<sup>[23]</sup>。为更好地控制靶向治疗下血压波动,预防或降低心血管疾病风险,提高患者晚期生存质量,中医药体现出一定的潜力。

高血压属中医“头痛”“眩晕”范畴。《素问·至真要大论篇》载:“风火皆属阳,阳主乎动,两动相搏,则为之旋转。”中医学认为,靶向抗癌药物多为寒凉之品,内服会损及阳气,邪气入内,潜伏三阴,上扰清阳,阴阳失调,阴虚阳亢易致“眩晕”“头痛”,病位在脑。治宜平肝潜阳,行气活血,常用药物如天麻、钩藤、羚羊角等。杨姚瑶等<sup>[24]</sup>发现中药穴位封包的降压效果明显优于基础治疗(卡托普利),能减轻血压变异。杨广栋等<sup>[25]</sup>对120例高血压患者采用甘酸缓急中药进行治疗,结果显示在中药加减治疗下,血压控制效果优于单一西药降压。李倩等<sup>[26]</sup>运用六味地黄丸结合丹栀逍遥散加减治疗H型高血压,联合应用具有滋肾潜阳功效,能够达到降低血管变异率、稳定血压波动的目的。

**2.4 全身性反应** 肿瘤相关性乏力是在肿瘤持续进展或进行抗肿瘤治疗过程中出现的疲乏症状<sup>[27]</sup>。目前,其确切的发生机制尚未明确,作用因素较为繁杂,如肿瘤消耗、抗肿瘤治疗、精神状态、疼痛等,这些因素严重影响着患者的生存质量。国际上尚未明确疲乏的认定标准,现有的治疗措

施主要集中在控制相关因素上,但效果欠佳。

《素问·通评虚实论篇》载:“精气夺则虚。”中医对“倦怠”和“气短、乏力”等论述颇多,认为这些症状属于“虚劳”范畴。机体禀赋薄弱,病邪入侵,损及五脏,气血运行失常;或清热解毒攻邪之物,直中脾胃,损失阳气,运化失常,气血精微物质生化不足,正气虚损,邪气内存,正邪交争,可见神疲体倦、心悸气短、面容憔悴等症状。病位主要在脾、胃,病机涉及气血阴阳亏虚。“补土派”医家张锡纯言:“脾胃健壮,多能消化饮食,则全身健壮。”故治宜调和脏腑,健脾益肾,如补中益气汤,主要代表药物有黄芪、党参、当归、白术等,以滋先后天之本,使气血津液运行充足,扶正补虚,邪不胜正,病气自除。任润华等<sup>[28]</sup>对中医药治疗身软乏力进行观察,辨证论治下总有效率高于对照组,其中益肾健脾方对脾肾亏虚相关性乏力疗效显著。李斌斌等<sup>[29]</sup>因患者苦于靶向药物服用后出现疲乏反应,提出采用异功散行健脾理气之法,可起到扶正培本的作用,减轻靶向治疗后的神疲乏力等症状。方焕松<sup>[20]</sup>在探讨中药联合索拉非尼治疗的研究中发现,采用中药辅助治疗时,疲乏发生率(10.0%)比单纯靶向治疗的发生率(33.3%)低,能够缓解“虚劳”症状。中晚期PLC患者身体机能较差,无法进行剧烈运动,建议在身体条件允许的情况下适当活动<sup>[30]</sup>,以增强免疫力。

### 3 小结

中晚期PLC的5年生存率极低,分子靶向药物的出现为中晚期PLC患者带来了希望,但部分患者因不耐受不良反应而中断治疗。中医药历经千年传承与发展,彰显出中药在PLC靶向治疗中独特的“减毒”潜力,可提升患者的生存质量。然而,目前仍存在一些不足。中医药使用不规范、中药成分不明确、作用机制模糊及缺乏大量随机对照试验等问题,阻碍了中医药在现代治疗方案中的应用。因此,将中医药与多学科及现代分子生物技术相结合,成为重要的研究方向。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] KULIK L, EL-SERAG H B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2019, 156(2): 477-491.
- [3] YANG W S, ZENG X F, LIU Z N, et al. Diet and liver cancer risk: a narrative review of epidemiological evidence[J]. Br J Nutr, 2020, 124(3): 330-340.
- [4] BENSON A B, D'ANGELICA M I, ABBOTT D E, et al. Hepatobiliary cancers, version 2. 2021, NCCN clinical

- practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(5): 541-565.
- [5] 国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2): 121-138.
- [6] LLOVET J M, RICCI S, MAZZAFERRO V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390.
- [7] CHENG A L, KANG Y K, CHEN Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(1): 25-34.
- [8] KUDO M, FINN R S, QIN S, 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.
- [9] BRUIX J, QIN S, MERLE P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 56-66.
- [10] ABOU-ALFA G K, MEYER T, Cheng A L, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(1): 54-63.
- [11] ABDEL-RAHMAN O, LAMARCA A. Development of sorafenib-related side effects in patients diagnosed with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib: a systematic-review and meta-analysis of the impact on survival [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(1): 75-83.
- [12] LUO P, YAN H, CHEN X, et al. S-HBEGF/SIRT1 circuit-dictated crosstalk between vascular endothelial cells and keratinocytes mediates sorafenib-induced hand-foot skin reaction that can be reversed by nicotinamide [J]. *Cell Res*, 2020, 30(9): 779-793.
- [13] WANG G, JIA L, PEI Y, et al. Clinical study for external Chinese herbal medicine LC09 treating hand-foot skin reaction associated with the antitumor targeted drugs: Protocol for a prospective, randomized, controlled, double-blind, and monocentric clinical trial [J]. *Medicine*, 2020, 99(4): 18849.
- [14] 于然, 贾立群, 裴育莹, 等. 中药复方 LC09 颗粒泡洗联合尿素软膏治疗抗肿瘤靶向药物多激酶抑制剂致手足皮肤反应的随机对照双盲临床研究 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(23): 2078-2081.
- [15] TIAN A, ZHOU A, BI X, et al. Efficacy of topical compound Danxiong Granules for treatment of dermatologic toxicities induced by targeted anticancer therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 3970601.
- [16] MCCOLE D F, BARRETT K E. Decoding epithelial signals: critical role for the epidermal growth factor receptor in controlling intestinal transport function [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 195(1): 149-159.
- [17] RUGO H S, DI PALMA J A, TRIPATHY D, et al. The characterization, management, and future considerations for ErbB-family TKI-associated diarrhea [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(1): 5-15.
- [18] 潘晓晓. 艾盐包热熨治疗索拉非尼片相关腹泻的疗效观察 [J]. *上海针灸杂志*, 2018, 37(9): 1011-1014.
- [19] 卢舜, 王熙, 周小康. 温肾健脾法治疗肝癌靶向药物索拉非尼所致腹泻的临床研究 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(3): 177-179.
- [20] 方焕松. 参桃软肝方联合索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌的临床研究及机制探讨 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [21] 余玲, 林丽珠. 林丽珠中医药治疗原发性肝癌分子靶向药物不良反应的经验总结 [J]. *广州中医药大学学报*, 2014, 31(1): 133-134.
- [22] CALETTI S, PAINI A, COSCHIGNANO M A, et al. Management of VEGF-targeted therapy-induced hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(8): 68.
- [23] MØLLER N B, BUDOLFSEN C, GRIMM D, et al. Drug-induced hypertension caused by multikinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, lenvatinib and axitinib) in renal cell carcinoma treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4712.
- [24] 杨姚瑶, 王春玲. 中药穴位封包对肝阳上亢型原发性高血压患者血压水平的影响 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(2): 124-127.
- [25] 杨广栋, 王健, 张万辉, 等. 甘酸缓急中药组方治疗肝阳上亢型H型高血压疗效及对血压变异性、同型半胱氨酸的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(5): 469-473.
- [26] 李倩, 胡泽平, 韩卫星. 六味地黄丸合丹栀逍遥散加减治疗H型高血压阴虚阳亢证的临床观察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(3): 90-95.
- [27] THONG M S Y, VAN NOORDEN C J F, STEINDORF K, et al. Cancer-related fatigue: causes and current treatment options [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21(2): 17.
- [28] 任润华, 李检阅. 益肾健脾方对脾肾亏虚型肿瘤相关性乏力的疗效 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(11): 1540-1543.
- [29] 李斌斌, 卢建新, 姚羽, 等. 健脾理气法调治肾癌靶向药物不良反应临床体会 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(11): 117-120.
- [30] RIMASSA L, DANESI R, PRESSIANI T, et al. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors: Improving outcomes for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 77: 20-28.

收稿日期: 2026-01-28

\*基金项目: 四川省科技厅重大专项(2019YF0018); 四川省中医药管理局(2020IC0142); 国家中医临床基地研究建设单位科研项目: 西南医大中医院([2020]33号-1); 西南医科大学-西南医科大学附属中医医院联合项目(2019LZXNYDZ12)。

作者简介: 陈相霖(1996—), 女, 硕士学位。研究方向: 肝病的中医疗治及研究。

△通讯作者: 汪静(1968—), 女, 硕士研究生导师, 主任中医师。研究方向: 肝病的中西医结合诊治及研究。Email: lywj68@126.com。