如意金黄散联合ICIs治疗肝癌晚期伴肝胆湿热证者的临床观察Δ

喻　丹*，何胜利#，沈　婕，胡南华，蔡芸芸，曹铁留（复旦大学附属肿瘤医院闵行分院中西结合科，上海 200240）

中图分类号　R979.9；R730.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）12-1488-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.12.15

摘　要　目的　探讨如意金黄散外敷联合免疫检查点抑制剂（ICIs）治疗肝癌晚期伴肝胆湿热证患者的临床效果及安全性。**方法**　选择2018年1月至2022年6月在我院就诊的肝癌晚期伴肝胆湿热证患者，按随机数字表法分为观察组和对照组，对照组56例患者采用ICIs（纳武利尤单抗注射液/信迪利单抗注射液/注射用卡瑞利珠单抗）200 mg静脉滴注治疗，每21 d为1个周期；观察组56例患者在对照组治疗基础上给予如意金黄散外敷，每日1次。治疗1个周期后比较两组患者的疗效；观察两组患者治疗前后血清中白细胞介素6（IL-6）、基质金属蛋白酶9（MMP-9）、环氧合酶2（COX-2）、前列腺素E2（PGE2）、糖类抗原199（CA199）、甲胎蛋白（AFP）和血管内皮生长因子（VEGF）的水平，两组患者Karnofsky功能状态（KPS）评分、数字评定量表（NRS）评分、中医总症状积分，并记录不良反应发生情况。**结果**　治疗后，观察组患者血清中IL-6、MMP-9、COX-2、PGE2、CA199、AFP、VEGF水平及NRS评分、中医总症状积分均显著低于对照组（$P<0.05$）；KPS评分显著高于对照组（$P<0.05$）。观察组患者的总有效率和总缓解率分别为64.29%、80.36%，对照组分别为60.71%、73.21%，两组比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。两组患者的不良反应均以恶心呕吐、肝功能损伤、发热等为主，观察组不良反应发生率显著低于对照组（$P<0.05$）。**结论**　对于肝癌晚期伴肝胆湿热证的患者而言，采用如意金黄散外敷联合ICIs治疗有助于抑制疼痛介质分泌，调节血管内皮功能，减轻炎症反应，促进心肺功能恢复，提高临床疗效，且安全性较高。

关键词　如意金黄散；免疫检查点抑制剂；肝癌晚期；肝胆湿热证

Clinical observation of Ruyi jinhuang powder combined with ICIs in the treatment of advanced liver cancer complicated with dampness and heat syndrome of liver and gallbladder

YU Dan, HE Shengli, SHEN Jie, HU Nanhua, CAI Yunyun, CAO Tieliu (Dept. of Integrated Chinese and Western Medicine, Minhang Branch of Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200240, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To explore the clinical efficacy and safety of Ruyi jinhuang powder for external application combined with immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the treatment of patients with advanced liver cancer complicated with dampness and heat syndrome of liver and gallbladder. **METHODS** All patients with advanced liver cancer complicated with dampness and heat syndrome of liver and gallbladder were admitted to our hospital from January 2018 to June 2022 and assigned into observation group and control group according to random number table method. Patients in the control group ($n=56$) were treated with ICIs (Navulizumab injection/Sintilimab injection/Camrelizumab for injection) 200 mg, ivgtt, 21 days as a treatment cycle. Patients in the observation group ($n=56$) were additionally treated with Ruyi jinhuang powder for external application, once a day, on the basis of control group. The therapeutic effects of 2 groups were compared after a treatment cycle. The levels of interleukin-6 (IL-6), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), cyclooxygenase-2 (COX-2), prostaglandin E2 (PGE2), carbohydrate antigen 199 (CA199), alpha-fetoprotein (AFP) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum were compared between 2 groups before and after treatment. Karnofsky functional status (KPS) score, digital rating scale (NRS) score, total symptom score of traditional Chinese medicine, and the occurrence of adverse reactions were recorded for both groups of patients. **RESULTS** After treatment, the levels of IL-6, MMP-9, COX-2, PGE2, CA199, AFP, VEGF, NRS score and total symptom score of traditional Chinese medicine in observation group were significantly lower than control group ($P<0.05$), KPS score was significantly higher than the control group ($P<0.05$). The total effective rate and remission rate of the observation group were 64.29% and 80.36%, those of control group were 60.71% and 73.21%. There was no statistical significance between two groups ($P>0.05$). The adverse drug reactions of both groups were mainly nausea and vomiting, liver function injury, fever and so on; the incidence of adverse reaction in observation

Δ **基金项目**　上海市闵行区卫生健康委员会科研课题（No. 2021MW19）；上海市闵行区卫生和计划生育委员会科研课题（No. 2018MW16）；上海市闵行区中医特色品牌专科（专病）建设项目（No. zypp-04）

* **第一作者**　主治医师。研究方向：消化系统肿瘤、肺癌及乳腺癌的中西结合诊疗，介入、聚焦超声、热疗等微创治疗。E-mail：yudan1031@163.com

通信作者　主任医师，硕士。研究方向：消化系统肿瘤、肺癌及乳腺癌的中西结合诊疗，介入、聚焦超声、热疗等微创治疗。E-mail：hlshli@yeah.net

group was significantly lower than that of control group ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** In patients with advanced liver cancer complicated with dampness and heat syndrome of liver and gallbladder, the combination of Ruyi jinhuang powder for external application and ICIs can help inhibit the secretion of pain mediators, regulate vascular endothelial function, reduce the inflammatory response, promote the recovery of cardiopulmonary function, improve clinical efficacy and has good safety.
KEYWORDS Ruyi jinhuang powder; immune checkpoint inhibitors; advanced liver cancer; dampness and heat syndrome of liver and gallbladder

原发性肝癌被称为“癌中之王”，以上腹部疼痛、黄疸、进行性消瘦为主要表现，大部分患者确诊时已为中晚期。资料表明，全球每年原发性肝癌新增病例为85万，原发性肝癌已成为严重威胁民众生命健康的疾病之一[1]。原发性肝癌病机复杂，目前认为长期饮酒、乙型肝炎病毒感染、黄曲霉素摄入、遗传等均是常见致病因素[2]。有研究表明，炎症因子的状态与肝癌的发生发展密切相关，例如白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）升高可引起疼痛介质大量分泌，从而导致癌细胞加速转移[3]。此外，新生血管也与肝癌的关系较为密切，研究表明，肝癌晚期患者的血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）表达异常活化，因此通过抑制VEGF表达从而阻断肿瘤血供是目前多种恶性肿瘤治疗的重要手段[4]。

近些年，随着肿瘤研究尤其是肿瘤免疫微环境相关研究的不断深入，免疫治疗已成为晚期肝癌的主要治疗手段[5]。以免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）为主的免疫治疗发展最为迅速[6]。ICIs治疗晚期肝癌的客观缓解率为14%～20%，中位无进展生存期较传统治疗方法有所提高，但效果有限，且无法改变肝癌晚期患者因疼痛导致的生活质量严重受损[7]。中医认为，肝癌晚期有形肿块形成是癌毒积聚所致，临床证型以肝胆湿热多见。如意金黄散源于《外科正宗》，是中医肿疡敷贴类的代表方。现代研究表明，如意金黄散具有较强的抗炎、抑菌、镇痛作用，并且可促进晚期肝癌瘤体缩小[8]。本研究采用中药复方如意金黄散联合ICIs治疗肝癌晚期伴肝胆湿热患者，观察其临床效果和安全性，以期为临床中西医结合治疗本病提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2018年1月至2022年6月因肝癌晚期伴肝胆湿热证于我院治疗的患者，根据随机数字表法分为对照组和观察组，两组各56例。本研究方案经医院医学伦理委员会批准（批准号20180805）。两组患者年龄、性别、体质量、肝功能分级、肿瘤数量、病程、是否合并肝硬化、TNM分期等一般资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），结果见表1。

1.2 诊断标准

肝癌的诊断标准为：符合《原发性肝癌诊疗指南（2019年版）》中的原发性肝癌诊断标准[9]；存在肝区疼痛、肝大等典型症状；血清甲胎蛋白（alpha-fetoprotein，AFP）＞400 μg/L；排除活动性肝病、妊娠、转移性肝癌等其他疾病；经影像学检查存在肝癌特征性占位性病变。

肝胆湿热证的诊断标准为：主要症状为上腹疼痛、身目黄染、恶心呕吐、口苦口干、胸胁苦满；次要症状为舌红苔黄腻，脉弦滑[10]。

1.3 纳入标准

本研究患者的纳入标准为：（1）确诊为肝癌晚期（Ⅲb或Ⅳ期），初次使用ICIs治疗者；（2）患者年龄为18～75岁，并签署了受试知情同意书；（3）中医证型为肝胆湿热证；（4）预计生存期≥3个月；（5）既往接受含奥沙利铂化疗和（或）索拉非尼治疗失败者。

1.4 排除标准

本研究患者的排除标准为：（1）合并急性病毒性肝炎、自身免疫性肝病者；（2）对受试药物过敏者；（3）肝功能衰竭者；（4）继发性肝癌者；（5）生命体征不平稳者；（6）器官移植后使用免疫抑制剂者；（7）伴有严重感染且未控制者；（8）孕妇或哺乳期妇女。

1.5 终止标准

终止标准为：（1）患者病情进展、生命安全严重受限无法参与后续研究；（2）肿瘤转移。

1.6 治疗方法

对照组所有患者采用单纯西医治疗，采用纳武利尤单抗注射液[Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG，国药准字S20180014，规格40 mg/40 mL（10 mg/mL）]/信迪利单抗注射液[信达生物制药（苏州）有限公司，国药准字S20180016，规格100 mg（10 mL）/瓶]/注射用卡瑞利珠单抗（苏州盛迪亚生物医药有限公司，国药准字S20190027，规格200 mg/瓶）中的一种进行治疗，给药剂量均为200

表1 两组患者的一般资料比较

组别	n	年龄（$\bar{x}\pm s$）/岁	男性/女性/（例）	体质量（$\bar{x}\pm s$）/kg	肝功能分级/例（%）		肿瘤数量/例（%）		病程（$\bar{x}\pm s$）/月	合并肝硬化/例（%）		TNM分期/例（%）	
					A级	B级	单发	多发		是	否	Ⅲ期	Ⅳ期
对照组	56	46.27±6.87	33/23	69.02±5.81	35（62.50）	21（37.50）	19（33.93）	37（66.07）	10.16±1.97	43（76.79）	13（23.21）	18（32.14）	38（67.86）
观察组	56	45.76±6.28	36/20	68.65±5.73	37（66.07）	19（33.93）	21（37.50）	35（62.50）	9.85±1.78	45（80.36）	11（19.64）	16（28.57）	40（71.43）

mg，静脉滴注，每21 d为1个周期。观察组在对照组基础上联用如意金黄散（北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂，国药准字Z11020906，规格每袋装12 g）进行治疗。如意金黄散使用方法：根据肿瘤大小调节用量，将如意金黄散兑入蜂蜜、清茶，搅拌均匀呈糊状备用；用温水洗净患处（皮肤局部肿块或疼痛处）皮肤并擦干，用碘伏消毒，将事先准备好的糊状如意金黄散用压舌板涂布患处，厚约1.0～2.0 cm，涂擦范围超过肿瘤边缘1.0 cm，用无菌纱布覆盖后再覆盖1层保鲜膜并用医用胶布固定，每日1次，每21 d为1个周期。治疗1个周期后比较两组疗效。

1.7 观察指标

1.7.1 血清相关指标 分别于治疗前及治疗后21 d采集两组患者的空腹静脉血5 mL，以3 000 r/min离心15 min，取上层血清，采用酶联免疫吸附测定（ELISA）法测定IL-6、基质金属蛋白酶9（matrix metalloproteinase-9，MMP-9）、环氧合酶2（cyclooxygenase-2，COX-2）、前列腺素E2（prostaglandin E2，PGE2）的水平；采用AXSYM免疫发光仪测定糖类抗原199（carbohydrate antigen 199，CA199）、AFP和VEGF的水平。IL-6试剂盒（批号20180403、20191002）、MMP-9试剂盒（批号20200905、20210302）均购自上海研卉生物科技有限公司；PGE2试剂盒（批号20180305、20191104）、COX-2试剂盒（批号20200901、20210302）均购自南京建成科技有限公司。

1.7.2 患者症状评分 患者的健康情况采用Karnofsky功能状态（Karnofsky performance scale，KPS）评分进行评价，KPS评分越高，表明患者健康状况越好，其中50分以下为依赖级，50～70分为半依赖级，80分以上为非依赖级[9]。患者的疼痛程度采用数字评定量表（numeric rating scales，NRS）进行评价，由医师指导患者完成，其中0分为无痛，1～3分为轻度疼痛，4～6分为中度疼痛，7～10分为重度疼痛[11]。患者的症状严重程度采用中医总症状积分评价，评价的主要症状包括上腹疼痛、黄疸、恶心呕吐、口苦口干、胸胁苦满[10]，具体评分标准见表2。

1.7.3 临床疗效判定标准 完全缓解（complete response，CR）：靶病灶消失，持续时间4周以上；部分缓解（partial response，PR）：靶病灶最大直径之和减少≥30%，持续时间4周以上；疾病稳定（stable disease，SD）：靶病灶最大直径之和降幅不足30%，或进一步增大；疾病进展（progressive disease，PD）：靶病灶最大直径之和较前增大，增幅20%以上，或发现新病灶[9]。总有效率＝（CR例数+PR例数）/总例数×100%；总缓解率＝（CR例数+PR例数+SD例数）/总例数×100%。

表2 中医总症状积分评价标准

主要症状	1分	2分	3分	4分	6分
上腹疼痛	－	NRS评分<3分	－	NRS评分3～7分	NRS评分>7分
黄疸	－	总胆红素水平低于2倍正常上限	－	总胆红素水平为2～10倍正常上限	总胆红素水平大于10倍正常上限
恶心呕吐	－	恶心呕吐每周发作天数不足3 d	－	恶心呕吐每周发作天数3～6 d	持续存在
口苦口干、胸胁苦满	偶有发作	反复发作	持续存在	－	－

－：无相关描述、评分

1.7.4 不良反应情况 以美国卫生及公共服务部常见不良事件评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）5.0版观察与评估不良反应。

1.8 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，若符合正态分布则采用两独立样本t检验，若不符合正态分布则采用非参数秩和检验；治疗前后计量资料的比较采用配对t检验。计数资料以例数或率表示，两组比较采用χ^2和Fisher精确概率法。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者血清中IL-6、MMP-9、COX-2、PGE2水平的比较

由表3可见，治疗前，两组患者的血清中IL-6、MMP-9、COX-2、PGE2水平比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组患者上述指标水平均较治疗前显著降低，且观察组患者的上述指标水平均显著低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

2.2 两组患者血清中CA199、AFP、VEGF水平的比较

由表4可见，治疗前，两组患者的血清中CA199、AFP、VEGF水平比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，两组患者血清上述指标水平均较治疗前显著降低，且观察组患者上述指标水平显著低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

2.3 两组患者症状评分比较

由表5可见，治疗前，两组患者的KPS评分、NRS评分、中医总症状积分比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组患者KPS评分均较治疗前显著升高，NRS评分、中医总症状积分均较治疗前显著降低；且观察组患者KPS评分显著高于对照组，NRS评分、中医总症状积分均显著低于对照组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表3 两组患者血清中IL-6、MMP-9、COX-2、PGE2水平的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	IL-6/(pg/mL)		MMP-9/(mg/L)		COX-2/(ng/L)		PGE2/(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	135.63±25.59	98.18±8.92[a]	68.37±8.62	49.84±6.85[a]	49.63±6.59	38.19±5.92[a]	461.37±38.62	397.87±34.85[a]
观察组	56	136.27±26.26	57.94±6.63[ab]	69.58±8.47	38.95±4.93[ab]	50.27±6.26	27.84±4.63[ab]	463.58±39.47	348.95±39.93[ab]

a：与治疗前比较，$P<0.05$；b：与治疗后对照组比较，$P<0.05$

表4　两组患者血清中CA199、AFP、VEGF水平的比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	CA199/(kU/L)		AFP/(ng/mL)		VEGF/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	97.95±12.78	62.81±8.14[a]	981.83±130.62	607.12±116.90[a]	57.27±8.95	36.92±5.17[a]
观察组	56	98.98±12.21	49.59±6.12[ab]	984.97±132.27	538.63±94.20[ab]	58.36±8.74	29.04±4.63[ab]

a：与治疗前比较，$P<0.05$；b：与治疗后对照组比较，$P<0.05$

表5　两组患者症状评分比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	KPS评分/分		NRS评分/分		中医总症状积分/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	71.86±6.04	76.31±8.05[a]	6.65±1.04	4.89±0.76[a]	17.85±3.42	6.97±1.53[a]
观察组	56	72.28±6.27	81.36±7.08[ab]	6.87±1.25	2.95±0.37[ab]	18.68±3.66	4.58±0.95[ab]

a：与治疗前比较，$P<0.05$；b：与治疗后对照组比较，$P<0.05$

2.4　两组患者临床疗效比较

由表6可见，观察组的总有效率和总缓解率分别为64.29%和80.36%，对照组分别为60.71%和73.21%，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。

表6　两组患者临床疗效比较

组别	n	CR/例(%)	PR/例(%)	SD/例(%)	PD/例(%)	总有效率/%	总缓解率/%
对照组	56	4(7.14)	30(53.57)	7(12.50)	15(26.79)	60.71	73.21
观察组	56	6(10.71)	30(53.57)	9(16.07)	11(19.64)	64.29	80.36

2.5　两组患者不良反应发生情况比较

由表7可见，两组不良反应均以恶心呕吐、肝功能损伤、发热、乏力、手足反应、食欲减退、皮肤过敏为主，观察组不良反应总发生例次为39，对照组总发生例次为56，观察组不良反应发生率显著低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表7　两组患者不良反应发生情况比较[例次(%)]

组别	恶心呕吐	肝功能损伤	发热	乏力	手足反应	食欲减退	皮肤过敏	总发生情况
对照组	6(10.71)	6(10.71)	6(10.71)	13(23.21)	7(12.50)	13(23.21)	5(8.93)	56(100)
观察组	5(8.93)	3(5.36)	4(7.14)	9(16.07)	5(8.93)	10(17.86)	3(5.36)	39(69.64)[a]

a：与对照组比较，$P<0.05$

3　讨论

大部分原发性肝癌患者确诊时已属中晚期，错失手术时机，治疗难度增加，ICIs主要适用于无法手术切除的肝癌患者，可显著延长患者的生存时间。免疫逃逸是恶性肿瘤的发病基础，肿瘤免疫主要由T淋巴细胞介导。肿瘤细胞逃避免疫监视有多种途径，包括肿瘤抗原递呈无效、免疫抑制细胞聚集、免疫抑制因子释放以及免疫检查点失调等[12]。ICIs是人类免疫球蛋白G4（IgG4）的单克隆抗体，其能阻碍程序性死亡蛋白-1与程序性死亡蛋白配体-1结合，有助于恢复机体的免疫监视功能，切断癌细胞免疫逃逸通路，增强T淋巴细胞毒性识别功能，从而达到治疗目的[13]。目前，原发性肝癌的治疗已进入免疫治疗时代，但对于肝癌晚期患者而言，单纯免疫治疗的远期疗效有限[14]。

肝癌可归属于中医“积聚”“伏梁”“癥瘕”等疾病范畴，中医认为，肝癌发病与外感湿热、饮食不洁、情志失调相关。本病病位在肝，因湿热蕴结肝胆，肝失疏泄，故肝胆湿热是本病的常见证型。其中，湿邪可影响气机，导致肝气郁滞；热邪可耗伤气阴，导致痰浊内生。如意金黄散出自清代《外科正宗》，方中大黄可通腑泄热、化瘀、清热利湿，促进湿热从下焦而解，为君药。黄柏清热燥湿、解毒消肿，可加强大黄清热化湿之功效；天南星解毒散结、消肿；姜黄破血化瘀、消肿止痛，且可促进肝胆气机恢复，上述药物合用为臣药。厚朴行气消胀、燥湿化痰，可促进肝气疏泄功能恢复；苍术燥湿健脾、醒脾，可促进脾运恢复，避免肝病日久伤脾；天花粉养阴生津、散结消肿；陈皮入肝脾经，肝脾同调，上述药物合用为佐药。甘草调和诸药，为使药。全方具有清热解毒、软坚消肿、祛瘀止痛的功效，对疼痛、水肿类症状具有良好的治疗作用[15]。

肝癌患者体内存在炎症反应，易引起辅助性T细胞1（T helper 1，Th1）/辅助性T细胞2（T helper 2，Th2）失衡。IL-6是促炎性因子，也是炎症反应的启动因子，一般情况下其在体内具有较高的稳定性。IL-6由Th1细胞分泌生成，可促进IL-8的合成及分泌，损伤血管内皮功能，导致血管舒缩失调，还可活化血小板功能，导致高凝状态[16]。IL-6/信号传导子与激活子3信号通路的激活不仅可引起肝癌，还可引起索拉非尼耐药，因此通过干预IL-6表达有助于延缓病情发展[17]。疼痛是影响肝癌晚期患者生存质量的重要因素，但单纯的肿瘤压迫理论并不能解释疼痛的全部原因。IL-6可促使PGE2、COX-2等疼痛介质分泌，从而降低患者痛阈，引起疼痛感；IL-6等促炎性因子还可损伤毛细血管，促进炎性渗出，引起水肿，从而加重疼痛[18]。COX-2是一种与PGE2呈正相关的酶类，也是PGE2合成的主要成分之一，二者均在发生炎症反应及氧化应激时表达升高，进一步促使细胞损伤，促进肿瘤的进展[19]。本研究结果显示，治疗后观察组患者血清中IL-6、PGE2、COX-2显著低于对照组，表明加用如意金黄散后，可减轻肝癌患者的炎症反应及疼痛。

MMP-9在肿瘤细胞浸润中发挥着重要作用，其可通过降解基质成分，导致细胞外基质降解增加，进而导致骨髓基质细胞黏附缺陷，使大量幼稚细胞侵入外周，为恶性肿瘤转移提供条件[20]。肝癌细胞的增殖需要充足的血供，VEGF可促使肿瘤组织的毛细血管新生，加速血管内皮细胞有丝分裂，诱导血管内皮细胞增殖，多途径参与血管生成。因此，抑制VEGF表达从而抑制肝癌进展，是多种药物研究的作用机制[21]。研究表明，肝癌组织中VEGF mRNA阳性率高于健康组织，因此抑制VEGF mRNA的表达有助于抑制肿瘤的生长[22]。本研究结果显示，治疗后观察组MMP-9、VEGF水平均显著低于对照组，提示如意金黄散外用有助于干扰肿瘤侵袭转移、抑制肿瘤血管新生。

KPS评分在临床上用于评估患者活动状态，满分100分为体力活动正常，分数越低代表活力越差。治疗

后观察组KPS评分高于对照组，可说明患者体力状况得到提升，治疗改善了心肺功能。本研究结果显示，治疗后观察组患者的肿瘤标志物CA199、AFP水平，NRS评分和中医总症状积分显著降低，提示如意金黄散外敷联合ICIs可有效调节机体内环境，减轻疼痛，改善预后，提升患者生存质量。本研究中，观察组的不良反应发生率显著低于对照组，说明如意金黄散外敷联合ICIs治疗的安全性较高。

综上所述，如意金黄散外敷联合ICIs治疗肝癌晚期伴肝胆湿热证患者能够抑制疼痛介质分泌，调节血管内皮功能，减轻炎症反应，促进心肺功能恢复，提高临床疗效，且安全性较高。其作用机制可能是：(1)如意金黄散有助于减轻炎症反应，降低IL-6水平，调节Th1/Th2平衡；(2)如意金黄散可调节MMP-9，缓解细胞外基质降解，有助于防止肿瘤转移；(3)如意金黄散有助于抑制PGE2、COX-2等疼痛介质分泌，降低VEGF水平，抑制血管新生，促进病情好转。但本研究也存在一定的局限性：总有效率及总缓解率方面，观察组显示出一定优势，但差异并不显著，这可能是因为样本量太小，而且随访时间较短，因此本研究结论需要纳入更多样本进行远期效应的深入研究来证实。

参考文献

[1] ZHANG J C，HE Y，JIANG X R，et al. Nature brings new avenues to the therapy of central nervous system diseases：an overview of possible treatments derived from natural products[J]. Sci China Life Sci，2019，62(10)：1332-1367.

[2] 赵沛，蒋栋铭，鲜林峰，等. 2004－2018年中国大陆地区原发性肝癌死亡率分析[J]. 上海预防医学，2021，33(10)：881-886.

[3] 邹灿，刘祖明，沈丰，等. 血清miR-155联合IL-6检测对肝细胞肝癌预后的评估价值[J]. 中南医学科学杂志，2021，49(2)：188-191，202.

[4] 夏晓露，肖玉玲，邱培，等. 肝细胞癌患者术前血清VEGF、COX-2和C反应蛋白联合水平对TACE的预后分析[J]. 北华大学学报(自然科学版)，2021，22(2)：211-214.

[5] 曹雅青，金鑫，隋松男，等. 嵌合抗原受体T细胞联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 中国肿瘤临床，2018，45(9)：472-476.

[6] 王昭月，魏来，黄缘. 程序性细胞死亡受体1及其配体抑制剂在肝细胞癌治疗中的应用进展[J]. 临床肝胆病杂志，2021，37(2)：437-443.

[7] 刘菲，隋红. 基于肿瘤免疫微环境的肝癌分子分型研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志，2021，35(6)：557-561.

[8] 方继立，方松韵. 加减如意金黄散外敷治疗原发性肝癌疼痛50例[J]. 中国中西医结合杂志，1993，13(12)：752-753.

[9] 国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南：2019年版[EB/OL].(2020-01-06)[2022-11-10]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202001/6d24f85ff720482188c9dc22f20d16fa.shtml.

[10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则：试行[S]. 北京：中国医药科技出版社，2002：243.

[11] 马小琴. 护理学基础[M]. 3版. 北京：人民卫生出版社，2021：191-193.

[12] CHEN D S，MELLMAN I. Oncology meets immunology：the cancer-immunity cycle[J]. Immunity，2013，39(1)：1-10.

[13] PISHVAIAN M J，LEE M S，RYOO B Y，et al.LBA26-updated safety and clinical activity results from a phase Ⅰb study of atezolizumab + bevacizumab in hepatocellular carcinoma（HCC）[J]. Ann Oncol，2018，29：viii718-viii719.

[14] 李江，黄志勇. 肝癌免疫微环境与免疫治疗研究进展[J]. 临床外科杂志，2021，29(11)：1089-1091.

[15] 程塞渊，阙华发. 如意金黄散药物配伍特点及临床应用浅析[J]. 四川中医，2013，31(5)：26-28.

[16] 陈甜，吴艺锋，张烨琼. 外周血Th细胞水平在肝炎肝硬化肝癌中的检测价值[J]. 河北医学，2019，25(3)：542-548.

[17] 孙阳，陶雪莲，徐放，等. 鳖甲煎丸对肝癌细胞Bcl-2、Bax表达及IL-6/STAT3信号通路的影响[J]. 时珍国医国药，2020，31(2)：277-279.

[18] 刘风雨. IL-6上调CaV3.2 T型钙离子通道参与神经病理性疼痛的机制研究[J]. 中国疼痛医学杂志，2019，25(4)：250.

[19] CHEN Z，LIU M，LIU X，et al，COX-2 regulates E-cadherin expression through the NF-κB/Snail signaling pathway in gastric cancer[J]. Int J Mol Med，2013，32(1)：93-100.

[20] ABDELMAKSOUD A H K，ABDELAZIZ A O，NABEEL M M，et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis：a case-control study[J]. Clin Radiol，2021，76(9)：709.e1-709.e6.

[21] 陈宁. VEGF和MMP-9在肝癌病理诊断中的应用分析[J]. 中国现代药物应用，2021，15(16)：32-34.

[22] 曹如柔，周坚，王其美，等. 莪术二酮通过VEGF/VEGFR2信号通路对肝癌HepG2细胞微环境下HHSEC增殖的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2021，41(12)：1835-1839.

（收稿日期：2022-12-05　修回日期：2023-05-18）

（编辑：曾海蓉）