

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251130

中医药联合免疫检查点抑制剂对中晚期肝细胞癌的治疗作用与机制

李永琪, 李妍秋, 孙丽娜, 王超冉, 冯颖, 王宪波

首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心, 北京 100015

通信作者: 王宪波, wangxianbo638@163.com (ORCID: 0000-0002-3593-5741)

摘要: 肝细胞癌(HCC)是我国发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤,其中晚期阶段是当前治疗中的难点。免疫检查点抑制剂(ICI)作为新兴治疗方案在临床中虽显示出一定的效果,但存在总体应答率低和免疫相关不良事件发生较多等问题。中医药在中晚期HCC治疗中具有独特优势。本文通过系统回顾近年相关研究发现,中医药联合ICI可通过多成分、多靶点、多途径协同机制,在中晚期HCC治疗中发挥控制疾病进展、延长患者生存时间及减少免疫相关不良事件等作用,其潜在机制可能涉及直接抑制肿瘤细胞、调节机体免疫系统及肠道菌群等多个方面。

关键词: 癌,肝细胞;免疫检查点抑制剂;中医药疗法

基金项目: 国家自然科学基金(82474419); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(zyyzdxk-2023005); 首都卫生发展科研专项(2024-1-2173)

Efficacy and mechanism of traditional Chinese medicine combined with immune checkpoint inhibitor in treatment of advanced hepatocellular carcinoma

LI Yongqi, LI Yanqiu, SUN Lina, WANG Chaoran, FENG Ying, WANG Xianbo

Center of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: WANG Xianbo, wangxianbo638@163.com (ORCID: 0000-0002-3593-5741)

Abstract: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a malignant tumor with high incidence and mortality rates in China, and advanced HCC is a difficult issue in current treatment. Immune checkpoint inhibitor (ICI), as an emerging treatment regimen, has shown a certain effect in clinical practice, but there are still problems such as low overall response rate and a high incidence rate of immune-related adverse events (irAEs). Traditional Chinese medicine exhibits unique advantages in the treatment of advanced HCC. Through a retrospective analysis of related studies in recent years, this article shows that traditional Chinese medicine combined with ICI can control disease progression, prolong survival time, and reduce irAEs in the treatment of advanced HCC through the synergistic effect between multiple components, targets, and pathways. The potential mechanism of this treatment modality may involve various aspects such as the direct inhibition of tumor cells and the regulation of immune system and intestinal flora.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Immune Checkpoint Inhibitors; Traditional Chinese Medicine Therapy

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82474419); National Administration of Traditional Chinese Medicine High Level Key Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine (zyyzdxk-2023005); Capital's Funds for Health Improvement and Research (2024-1-2173)

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是我国第4位常见恶性肿瘤,并位居肿瘤致死原因的第2位^[1],因

其起病隐匿,患者长期处于无症状阶段,超过50%的患者在确诊时已进展至中晚期(BCLC B、C期)^[2],自然生

存期仅为3~10个月^[3]。目前,以免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)为主的免疫治疗已成为中晚期HCC的主要治疗方案^[4],不仅有效延长了患者的生存时间,也提高了其生存质量。然而,ICI在临床应用中仍面临有效应答率差异较大、免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAE)较多等问题^[5],限制了其广泛应用,中医药的联合使用凭借其整体调节优势,有望弥补免疫治疗的上述不足^[6]。本文系统论述中医药联合ICI治疗中晚期HCC的临床研究进展及作用机制,旨在为中晚期HCC治疗提供新思路。

1 中晚期HCC的ICI治疗现状

ICI是目前中晚期HCC免疫治疗主要选择。肿瘤细胞通过利用机体内的负性免疫检查点,逃避免疫系统中T细胞的识别与杀伤,从而促进癌症的发生与发展^[7]。程序性死亡受体-1(programmed death receptor 1, PD-1)及程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associate antigen 4, CTLA-4)等作为负性免疫检查点,其抑制剂可通过解除机体的免疫抑制状态,重新激活T细胞功能,提高肿瘤浸润淋巴细胞水平,增强抗肿瘤作用。CheckMate-040研究^[8]表明,纳武利尤单抗在HCC的治疗中显示出优于索拉非尼的临床疗效,已成为中晚期HCC免疫治疗的重要选择。此外,ICI与靶向治疗、放疗等的联合应用进一步优化了治疗方案,特别是与抗血管内皮生长因子联合应用的治疗方案^[9],可显著延长HCC患者的总生存期和无进展生存期(progression-free survival, PFS),已被纳入中晚期HCC的一线治疗选择。

然而,部分HCC患者因存在主流靶点抗原表达水平低、肿瘤内T细胞浸润不足以及免疫抑制细胞浸润较多等问题,对ICI疗效不敏感,总体有效率仅为15%~20%^[4,10]。此外,在ICI治疗后,过度激活的免疫系统会引发机体自身的免疫紊乱^[11],表现为皮肤毒性、胃肠道毒性、肝毒性、内分泌毒性等irAE,影响患者的长期治疗依从性及生活质量。因此,如何提升ICI的疗效及安全性是目前临床实践中亟待解决的问题,联合其他具有协同作用的治疗方案可作为中晚期HCC免疫治疗的补充。

2 中晚期HCC的中医认识及治疗现状

中医将HCC归属于“肝积”“癥瘕”“积聚”等范畴,多因机体感受邪毒、酒食不节、情志失调或劳倦过度等,影响体内气血、水液的运行代谢,产生气滞、瘀血、痰湿等

病理产物,日久形成积聚有形之物。“久病伤正,其气必虚”,伴随疾病慢性消耗,中晚期HCC患者多伴肝、脾、肾三脏气血阴阳亏虚,总属本虚标实之证。在治疗方面,中医多从扶正、祛邪出发^[12]。《素问》有言:“大积大聚,其可犯也,衰其大半而止,过者死”;张景岳在《景岳全书》中提出:“治积之要,在知攻补之宜,而攻补之宜,当于孰缓孰急中辨之”;后李中梓在《医宗必读》中将攻、补两法与积聚初、中、末三期有机结合起来,认为“初者,病邪初起,正气尚强,邪气尚浅,则任受攻;中者,受病渐久,邪气较深,正气较弱,任受且攻且补;末者,病魔经久,邪气侵袭,正气消残,则任受补”,强调在中晚期HCC的治疗中应攻补兼施,寓攻于补,以达益气养血、解毒祛瘀之效,此与现代ICI增强机体免疫功能以抗肿瘤的观念不谋而合。此外,中医也可采用药物外敷、针灸、灌肠等多种方法缓解患者临床不良症状。由此可见,中医药联合ICI在中晚期HCC的临床应用中具有良好的潜力。

3 中医药联合ICI治疗中晚期HCC临床切入点

3.1 协同提高临床疗效 近年来,中医药与ICI的联合应用展现了显著的临床疗效。刘凤新等^[13]通过一项纳入272例原发性肝癌的随机对照研究证明,解毒疏肝活血方(白花蛇舌草、延胡索、香附、鳖甲等)联合信迪利单抗可提高患者的客观应答率(objective response rate, ORR)($P<0.05$)及疾病控制率(disease control rate, DCR)($P<0.01$),且延长了患者的PFS。张丽娟^[14]对中晚期使用PD-1抑制剂的HCC患者加用肝癌I号方(党参、白术、茯苓、桃仁等)健脾利湿、软坚散结,结果同样证明,加用中药可改善患者近期疗效与PFS($P=0.041$)。在免疫治疗联合靶向治疗方案中,周坤等^[15]研究证明疏肝健脾解毒方(柴胡、黄芪、白芍、莪术等)联合雷利珠单抗和贝伐珠单抗方案,可提高晚期HCC患者DCR($P<0.05$),更好地控制肿瘤进展。在中晚期HCC的协同治疗中多采用益气健脾、疏肝活血类中药,在补益气血的同时调节气血运行,为HCC患者争取了更多的生存时间和机会。然而,现有研究存在样本量小和随访周期短等局限性,其长期生存获益仍需更多大样本随机对照研究的证明。

3.2 改善irAE ICI治疗后所诱发的皮疹、肌肉关节痛、腹胀腹泻、恶心呕吐等irAE是患者依从性低的重要原因。相关研究^[16]证实,与中医药的联合使用可有效降低irAE的发生,缓解irAE症状,提高患者的生活质量。喻丹等^[17]通过对112例肝胆湿热证的晚期HCC患者研究证明,在使用ICI基础上加用如意金黄散,可减少患者恶

心呕吐、食欲减退、手足皮肤反应、乏力等不良反应发生率($P<0.05$)。在治疗方面,对于最常发生的皮肤不良反应,中医归属于“药疹”“毒疮”等范畴,王燕^[18]对ICI治疗后出现1~2级皮肤不良反应且属血虚风燥证患者,在外用氢化可的松软膏基础上加用四物消风饮(生地、当归、荆芥、防风等)内服祛风消疹、清热解表,可明显改善患者皮损伴抓痕等症状($P<0.05$),且皮疹复发率明显低于对照组($P=0.037$),可提高患者生存质量。此外,通过按压足三里、内关等穴位可缓解ICI带来的恶心呕吐、腹泻等胃肠道症状^[19]。由此可见,中医药可通过多种特色治疗手段,减少irAE发生,缓解不良反应症状。

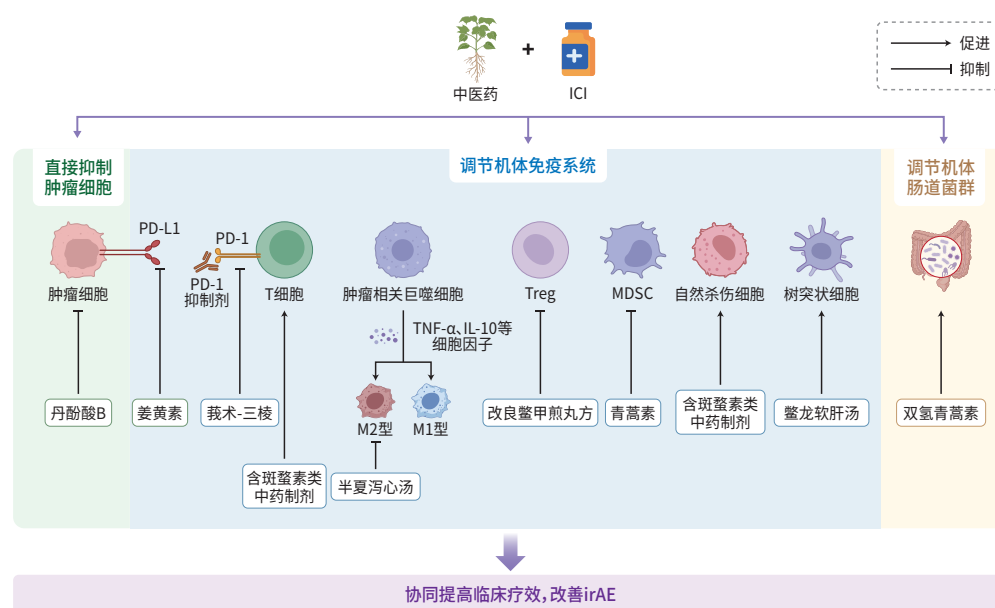
4 中药联合ICI治疗中晚期HCC机制

中药联合ICI对中晚期HCC的治疗取得良好效果可能与直接抑制肿瘤细胞、调节机体免疫系统及肠道菌群等作用及其间的相互联系密切相关(图1)。

4.1 直接抑制肿瘤细胞 中药及其活性成分可通过调控肝癌细胞相关蛋白表达,影响NF- κ B、PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin等信号通路,抑制肝癌细胞增殖、侵袭和迁移,诱导肝癌细胞凋亡、焦亡,显示出显著的抗肿瘤作用^[20-21]。槐耳作为传统治疗HCC中药,在肝癌细胞中可通过下调促进肝癌细胞增殖和迁移的YAP1表达,抑制肝癌细胞的增殖和迁移,同时能够显著提升肝癌细胞中Caspase-3/-7剪切水平,诱导肝癌细胞凋亡^[22]。更多研究证实,中药协同

ICI可以更好地发挥作用。丹参具有活血化瘀、软坚散结功效,丹酚酸B作为丹参水溶性提取物中的主要成分,可下调间隙连接蛋白 β -2表达,影响NF- κ B通路,抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移。基础研究证实,在HCC小鼠模型中,丹酚酸B联合PD-1抑制剂较单独使用PD-1抑制剂进一步缩小了肿瘤重量和体积,增强了免疫治疗的效果^[23]。由此可见,中药联合ICI可直接作用于肿瘤细胞起到抑制作用,实现“1+1>2”的协同效果,具有临床转化的潜力。

4.2 调节机体免疫系统 中医药联合ICI可通过调控免疫检查点、免疫细胞及改善机体炎症反应等途径降低免疫抑制、提高免疫应答。(1)调控免疫检查点:活血化瘀类中药在HCC治疗中广泛应用,基础研究证明莪术-三棱可降低肝癌细胞中负性免疫检查点PD-1的表达,改善免疫逃逸现象^[24]。此外,Guo等^[25]研究证明,姜黄素联合PD-1抑制剂可抑制HCC肿瘤组织中PD-L1的表达,重新激活免疫系统,有效抑制肿瘤细胞生长。(2)调控免疫细胞:一方面,中药可靶向免疫抑制细胞,青蒿素可诱导MDSC凋亡并驱动其向免疫刺激表型极化^[26],改良鳖甲煎丸方、半夏泻心汤等复方与ICI的联合应用可抑制肿瘤相关巨噬细胞M2型极化、促进M1型极化,减少Treg、MDSC等免疫抑制细胞,改善免疫抑制微环境^[27-28]。另一方面,含斑蝥素类中药制剂可提高HCC患者CD3⁺及CD4⁺T细胞水平、自然杀伤细胞水平、CD4⁺/CD8⁺比值,增强机体免疫系统功能^[29]。鳖龙软肝汤则可刺激HBV相关HCC患者外



注:TNF- α ,肿瘤坏死因子- α ;IL-10,白细胞介素10;Treg,调节性T细胞;MDSC,骨髓来源抑制性细胞。

图1 中医药联合ICI治疗中晚期HCC的作用机制

Figure 1 Mechanism of traditional Chinese medicine combined with ICI in the treatment of advanced HCC

周血树突状细胞的增殖^[30]。Li等^[31]证实槐耳可通过PI3K/Akt通路,增加T细胞的能量供应,提高免疫细胞的数量和细胞因子分泌,且与PD-L1抑制剂联合使用后,进一步促进CD4⁺、CD8⁺T细胞浸润。临床研究^[32]亦证实,中医药与ICI的联合应用可提高HCC患者的CD4⁺T细胞水平及CD4⁺/CD8⁺比值(P 值均 <0.05),协同提高机体抗肿瘤能力。(3)改善炎症反应:在“肝炎-肝硬化-肝癌”的病理演变过程中,持续慢性炎症在促进HCC发展的同时诱导免疫抑制微环境的形成^[33],与ICI治疗效果相关^[34]。中药黄芩、茵陈、垂盆草等具有良好的抗炎作用^[35],具有通过降低IL-6和TNF- α 等炎症因子的水平协同提高ICI疗效的潜力。另外,高炎症水平也是irAE的独立危险因素^[36],如金解毒散^[17]等中医药的使用可降低机体炎症水平,从而减少irAE发生。

4.3 调节机体肠道菌群 肠道菌群及其代谢产物作为体内复杂的生态系统,影响HCC的发生发展和免疫治疗效果^[37]。有益菌群两歧双歧杆菌与PD-1抑制剂的联合使用^[38],可增加机体CD4⁺、CD8⁺T细胞及自然杀伤细胞等免疫活性细胞,提高抗肿瘤能力;而有害菌群则可通过增加MDSC或Treg、破坏肠黏膜屏障等抑制抗肿瘤免疫应答效应,削弱ICI疗效。中医药可通过调节肠道菌群,为提高ICI疗效提供靶点。青蒿具有清退虚热、退黄的作用,双氢青蒿素是青蒿的主要活性成分,其与PD-1抑制剂联合,可通过抑制YAP1蛋白增加HCC小鼠体内有益菌群嗜黏蛋白阿克曼菌的丰度,从而提高CD8⁺T细胞数量、降低抑制性细胞因子IL-10水平,显著降低小鼠肿瘤重量和体积^[39]。同时,中医药通过改善肠道菌群也可构建更稳定的肠道屏障,减少食欲不振、腹胀腹痛、大便溏薄等irAE发生,提高中晚期HCC患者的生活质量。

5 小结

单一ICI治疗方案在临床应用中具有一定局限性,而中医药从整体出发,通过扶助机体正气辅助抗邪,在联合ICI治疗中晚期HCC患者中发挥控制疾病进展、延长生存时间、改善临床症状等积极作用。然而,中医药与ICI的联合应用也存在如下问题需要改进:(1)中医药与ICI联合应用临床研究较少,仍需多中心、大样本临床研究证实联合应用的可行性与安全性。(2)对于免疫应答不佳的中晚期HCC患者,应进一步探索如何联合中医药改善免疫微环境,从而扩大免疫治疗优势人群。(3)针对irAE发病率高的问题,应探索相关临床指标,提高irAE发生预测能力,辅以中医药联合应用,提高患者免

疫治疗依从性。(4)在基础方面,应研究中医药联合ICI应用对于机体免疫微环境、抗肿瘤机制等的影响,明确中医药作用靶点,从而建立标准化的中西医协同治疗方案。综上所述,中医药与ICI的联合使用中晚期HCC治疗中展示出确切的临床疗效及应用潜力,可为患者提供更多的选择和机会。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 李永琪、李妍秋负责论文选题,框架设计,撰写论文;孙丽娜、王超冉负责资料收集,修订论文;冯颖负责指导撰写文章、论文审阅与修订;王宪波负责拟定写作思路并最后定稿。

参考文献:

- [1] ZHENG RS, CHEN R, HAN BF, et al. Analysis on the prevalence of malignant tumors in China in 2022[J]. *Chin J Oncol*, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035. 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [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/iv.12818.
- [3] KWON MJ, CHANG S, KIM JH, et al. Factors associated with the survival outcomes of patients with untreated hepatocellular carcinoma: An analysis of nationwide data[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1142661. DOI: 10.3389/fonc.2023.1142661.
- [4] ZHU LZ, XU XL, ABUDUSALAMU AN, et al. Research advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(5): 1197-1203. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.031. 朱丽珍, 许晓磊, 阿卜杜萨拉木·艾尼, 等. 肝细胞癌免疫治疗研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(5): 1197-1203. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.031.
- [5] RULI TM Jr, POLLACK ED, LODH A, et al. Immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma and their hepatic-related side effects: A review[J]. *Cancers*, 2024, 16(11): 2042. DOI: 10.3390/cancers16112042.
- [6] YU YX, WANG S, LIU ZN, et al. Traditional Chinese medicine in the era of immune checkpoint inhibitor: Theory, development, and future directions[J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 59. DOI: 10.1186/s13020-023-00751-7.
- [7] YOUNIS A, GRIBBEN J. Immune checkpoint inhibitors: Fundamental mechanisms, current status and future directions[J]. *Immuno*, 2024, 4(3): 186-210. DOI: 10.3390/immuno4030013.
- [8] EL-KHOUEIRY AB, SANGRO B, YAU T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): An open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10088): 2492-2502. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2.
- [9] FINN RS, QIN SK, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [10] SPRANGER S, DAI D, HORTON B, et al. Tumor-residing Batf3 dendritic cells are required for effector T cell trafficking and adoptive T cell therapy[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(5): 711-723. e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.04.003.
- [11] POSTOW MA, SIDLOW R, HELLMANN MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade[J]. *N*

- Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.
- [12] MENG XF, WANG XB. Clinical thinking and application of spleen-strengthening liver-protecting and nude eliminating methods for liver cancer used by WANG Xian-bo[J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2019, 38(7): 654-657. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2019.07.007. 孟晓峰, 王宪波. 王宪波健脾护肝散结法治疗肝癌的证思路与临床应用[J]. 北京中医药, 2019, 38(7): 654-657. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2019.07.007.
- [13] LIU FX, HAN Y, SUN T, et al. Clinical efficacy of a self-formulated Jiedu Shugan Huoxue formula combined with PD-1 inhibitors in treating primary liver cancer after microwave ablation[J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2024, 52(12): 93-98. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.240256. 刘凤新, 韩钰, 孙韬, 等. 自拟解毒疏肝活血方联合PD-1抑制剂治疗原发性肝癌微波消融术后的临床效果[J]. 中医药学报, 2024, 52(12): 93-98. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.240256.
- [14] ZHANG LJ. Efficacy and safety of hepatoma I formula plus minus plus and minus plus PD-1 inhibitor in the treatment of advanced primary hepatoma[D]. Lanzhou: Gansu University of Chinese Medicine, 2023. 张丽娟. 肝癌I号方加减联合PD-1抑制剂治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023.
- [15] ZHOU K, YUAN W, WU J, et al. Clinical efficacy of Shugan Jianpi Jiedu decoction combined with tislelizumab and bevacizumab on patients with advanced liver cancer[J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(12): 4221-4224. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.052. 周坤, 袁维, 伍静, 等. 疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗对晚期肝癌患者的临床疗效[J]. 中成药, 2024, 46(12): 4221-4224. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.052.
- [16] ZHAI FY, XU YQ. Advances in the study of traditional Chinese medicine to prevention and treatment immune-related adverse reactions of PD-1/PD-L1inhibitors[J]. Clin J Tradit Chin Med, 2022, 34(9): 1773-1777. DOI: 10.16448/j.cjtc.2022.0945. 翟凡叶, 许允琪. 中医药防治PD-1/PD-L1抑制剂免疫相关不良反应的研究进展[J]. 中医临床杂志, 2022, 34(9): 1773-1777. DOI: 10.16448/j.cjtc.2022.0945.
- [17] YU D, HE SL, SHEN J, et al. 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[J]. China Pharm, 2023, 34(12): 1488-1492. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.12.15. 喻丹, 何胜利, 沈婕, 等. 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[J]. 中国药房, 2023, 34(12): 1488-1492. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.12.15.
- [18] WANG Y. Clinical observation on the therapeutic effect of SiWuXiaoFeng decoction on immune checkpoint inhibitor-associated skin toxicity[D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2024. 王燕. 四物消风饮治疗免疫检查点抑制剂相关皮肤毒性的临床疗效观察[D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- [19] CHEN HZ, LIANG WL, GU Z, et al. Etiology and pathogeny analysis and treatment exploration in traditional Chinese medicine of immune-related adverse reactions of PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. World Chin Med, 2021, 16(9): 1386-1390, 1399. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.09.007. 陈泓志, 梁伟林, 顾瞻, 等. 程序性细胞死亡蛋白-1及其配体抑制剂免疫相关不良反应的中医病因病机及治法[J]. 世界中医药, 2021, 16(9): 1386-1390, 1399. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.09.007.
- [20] QIU WL, SUN QQ, QIU B. Action mechanism progress of Chinese medicinal and its active ingredients in treatment of hepatic carcinoma[J]. Inf Tradit Chin Med, 2022, 39(5): 79-84. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20220515. 邱文亮, 孙倩倩, 邱冰. 中药及其活性成分在肝癌治疗中的作用机制研究进展[J]. 中医药信息, 2022, 39(5): 79-84. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.20220515.
- [21] CHENG QL, LIU L, BAI CC, et al. Mechanism of action of five classic prescriptions in treatment of hepatocellular carcinoma based on network pharmacology[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(8): 1848-1855. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.020. 程秋骆, 刘柳, 白长川, 等. 基于网络药理学探析5种经典方剂治疗肝细胞癌的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(8): 1848-1855. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.08.020.
- [22] QIAO XP, LUO C, DING XS, et al. Research progress on active components and anticancer molecular mechanism of Huaier[J]. Chem Life, 2023, 43(1): 124-129. DOI: 10.13488/j.smhx.20220772. 乔旭鹏, 罗程, 丁煦申, 等. 槐耳活性成分及抗癌分子机制[J]. 生命的化学, 2023, 43(1): 124-129. DOI: 10.13488/j.smhx.20220772.
- [23] LIU HY, LI X, ZHANG CW, et al. GJB2 promotes HCC progression by activating glycolysis through cytoplasmic translocation and generating a suppressive tumor microenvironment based on single cell RNA sequencing[J]. Adv Sci, 2024, 11(39): 2402115. DOI: 10.1002/adv.202402115.
- [24] GUO HL, LI J, ZHANG Q, et al. Mechanism of rhizoma curcumaerhizoma sparganii against hepatocellular carcinoma based on PD-1 mediated NF- κ B pathway[J]. J Mod Oncol, 2024, 32(7): 1179-1185. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.07.001. 郭洪麟, 李静, 张琦, 等. 基于PD-1介导NF- κ B通路探讨莪术-三棱抗肝癌的机制[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(7): 1179-1185. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2024.07.001.
- [25] GUO L, LI HB, FAN TL, et al. Synergistic efficacy of curcumin and anti-programmed cell death-1 in hepatocellular carcinoma[J]. Life Sci, 2021, 279: 119359. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119359.
- [26] ZHANG M, WANG L, LIU W, et al. Targeting inhibition of accumulation and function of myeloid-derived suppressor cells by artemisinin via PI3K/AKT, mTOR, and mapk pathways enhances anti-PD-L1 immunotherapy in melanoma and liver tumors[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 2253436. DOI: 10.1155/2022/2253436.
- [27] TIAN XC, LIU F, WANG ZJ, 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. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117577.
- [28] HE L, LIU XP, CHEN GS, et al. Banxia Xiexin decoction inhibits macrophage polarization to M2Phenotype to sensitize hepatocellular carcinoma to PD-1 monoclonal antibody[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2025, 41(4): 21-28. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20241115.003. 何玲, 刘喜平, 陈光顺, 等. 半夏泻心汤抑制巨噬细胞M2型极化增敏PD-1单抗治疗肝细胞癌[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(4): 21-28. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyj.20241115.003.
- [29] DING H, WANG J, WANG ZG, et al. Clinical effectiveness of cantharidin-containing Chinese medicine preparations on immune function in patients with hepatocellular cancer: A meta-analysis[J]. J Oncol Chin Med, 2020, 2(1): 85-91. DOI: 10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2020.01.020. 丁皓, 王婧, 王志刚, 等. 含斑蝥素中药制剂对肝癌患者免疫功能影响的Meta分析[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(1): 85-91. DOI: 10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2020.01.020.
- [30] WU YN, LI X, ZHANG D, et al. Influence of BeilongRuangan decoction on periferation of peripheral blood dendritic cells from HBV related hepatocellular carcinoma patients[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2019, 46(3): 646-649, 673. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.03.060. 伍玉南, 李秀, 张冬, 等. 鳖龙软肝汤含药血浆对HBV相关性肝癌患者外周血树突状细胞增殖的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(3): 646-649, 673. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2019.03.060.
- [31] LI HW. Efficacy and mechanism of Huaier combined with immune checkpoint inhibitors against hepatocellular carcinoma[J]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2023. 李华伟. 槐耳联合免疫检查点抑制剂治疗肝癌的疗效及机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [32] CAO C, LIU ZY, ZHANG X, et al. A clinical study on the effect of Wenyang fuzheng formula combined with PD-1 immunotherapy on the microenvironment of Yang deficiency type of liver cancer[J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2024, 31(6): 1042-1048. DOI: 10.11748/bjmy.issn.

1006-1703.2024.06.012.

曹晨, 刘志勇, 张翔, 等. 温阳扶正方联合PD-1免疫治疗影响阳虚型肝癌微环境的临床研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2024, 31(6): 1042-1048. DOI: 10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2024.06.012.

- [33] BAGLIERI J, BRENNER DA, KISSELEVA T. The role of fibrosis and liver-associated fibroblasts in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7): 1723. DOI: 10.3390/ijms20071723.
- [34] AMERATUNGA M, CHÉNARD-POIRIER M, MORENO CANDILEJO I, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio kinetics in patients with advanced solid tumours on phase I trials of PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. Eur J Cancer, 2018, 89: 56-63. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.11.012.
- [35] LIU MK, JI MM, CHENG L, et al. Research progress in anti-tumor effect and mechanism of baicalin[J]. J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci, 2021, 41(2): 246-250. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.02.019. 刘梦珂, 纪濛濛, 程林, 等. 黄芩苷抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(2): 246-250. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.02.019.
- [36] TIAN LJ, SANG YJ, SUN YJ, et al. The predictive value of systemic immune-inflammation index for immune checkpoint inhibitor treatment-related adverse reactions in patients with primary liver cancer[J]. J Shandong Univ Health Sci, 2024, 62(6): 48-53, 75. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2024.0267. 田丽君, 桑玉洁, 孙瑜婧, 等. 全身免疫炎症指数对原发性肝癌患者免疫检查点抑制剂治疗相关不良反应的预测价值[J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(6): 48-53, 75. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2024.0267.

[37] YANG QQ, WANG B, ZHENG QH, et al. A review of gut microbiota-derived metabolites in tumor progression and cancer therapy[J]. Adv Sci, 2023, 10(15): 2207366. DOI: 10.1002/advs.202207366.

[38] LEE SH, CHO SY, YOON Y, et al. Bifidobacterium bifidum strains synergize with immune checkpoint inhibitors to reduce tumour burden in mice [J]. Nat Microbiol, 2021, 6(3): 277-288. DOI: 10.1038/s41564-020-00831-6.

[39] ZHANG ZQ, SHI XL, JI JM, et al. Dihydroartemisinin increased the abundance of Akkermansia muciniphila by YAP1 depression that sensitizes hepatocellular carcinoma to anti-PD-1 immunotherapy[J]. Front Med, 2023, 17(4): 729-746. DOI: 10.1007/s11684-022-0978-2.

收稿日期: 2025-03-26; 录用日期: 2025-05-09

本文编辑: 刘晓红

引证本文: LI YQ, LI YQ, SUN LN, et al. Efficacy and mechanism of traditional Chinese medicine combined with immune checkpoint inhibitor in treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(11): 2397-2402.

李永琪, 李妍秋, 孙丽娜, 等. 中药联合免疫检查点抑制剂对早晚期肝细胞癌的治疗作用与机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(11): 2397-2402.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Hepatology | 肠道菌群移植在肝硬化肝性脑病中的安全性与疗效

来自美国弗吉尼亚联邦大学的Bajaj等报道了一项II期随机、双盲、安慰剂对照临床试验(THEMATIC研究),评估粪菌移植(FMT)在肝硬化合并肝性脑病(HE)患者中的安全性和疗效。该研究在标准治疗(乳果糖及利福昔明)基础上,探讨FMT在预防HE复发中的作用及其潜在机制。

结果显示,FMT在肝硬化人群中安全可行,未出现与FMT直接相关的严重不良事件或死亡。常见不良反应为轻度腹部不适、便秘或乏力,发生率与安慰剂组相似。在疗效方面,整体HE复发率为17%,其中安慰剂组复发率达40%,而任何形式的FMT治疗组仅为9%,差异有统计学意义($P=0.035$)。多因素分析表明,FMT使HE复发风险下降约85%($OR=0.15, 95\%CI:0.04\sim0.64$)。不同给药途径或供者饮食类型对疗效影响不显著。

微生物组学分析发现,FMT显著增加了受者肠道中Lachnospiraceae等短链脂肪酸产菌的丰度,同时降低了Enterobacteriaceae和Fusobacterium等潜在致病菌水平。在FMT后受者中,供者菌群的定植率与疗效密切相关:定植成功者的HE复发率明显更低。此外,Lachnospiraceae丰度升高与较低的HE复发风险呈显著正相关,提示该菌群可能为预测FMT疗效的关键标志物。FMT治疗还改善了患者的生活质量评分,但认知量表变化未达显著水平。

在安全结局方面,4例死亡主要与跌倒及癫痫相关,1例接受肝移植,整体住院率组间无显著差异。综合结果显示,FMT不仅安全耐受性良好,而且能在标准治疗基础上进一步降低HE复发率,其效应与供者菌群定植及特定代谢菌群恢复密切相关。研究提出,受者基线Lachnospiraceae水平可能决定FMT定植效率与疗效,为个体化微生态干预提供了潜在依据。

总体而言,THEMATIC研究建立了FMT用于HE二级预防的随机对照证据,表明FMT在肝硬化人群中具有良好安全性和初步疗效。结果提示,通过优化供者选择和提高菌群定植效率,有望实现HE的精准微生态干预,为该领域临床转化提供了重要方向。

摘译自BAJAJ JS, FAGAN A, GAVIS EA, et al. Microbiota transplant for hepatic encephalopathy in cirrhosis: The THEMATIC trial[J]. J Hepatol, 2025, 83(1): 81-91. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.12.047.

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 李凡 高沿航 报道)