

# 基于中医真实世界数据的鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的疗效评价

王靖雯<sup>1</sup>, 邵明义<sup>1\*</sup>, 符宇<sup>1</sup>, 陈晓琦<sup>1</sup>, 赵瑞霞<sup>1</sup>, 邢云飞<sup>1</sup>,

张容容<sup>2</sup>, 赵云霞<sup>2</sup>, 李蔓<sup>2</sup>, 邵范雷<sup>2</sup>

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南省中医药循证医学中心, 郑州 450000;

2. 河南中医药大学, 郑州 450046)

**[摘要]** 目的: 基于中医真实世界数据评价鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的疗效及影响因素。方法: 收集河南省5家三甲医院的医疗电子数据库中原发性肝癌患者的临床诊疗数据, 按照服用鳖甲煎丸 $\geq 30$  d为暴露组, 未服用或服用 $< 30$  d为非暴露组。运用倾向性评分法按照1:1遗传匹配法进行匹配, 以均衡混杂因素, 运用Kaplan-Meier法进行生存分析, 绘制生存曲线, Log-rank检验组间生存率的差异, 鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的单因素分析采用Kaplan-Meier法结合Log-rank检验, 将有统计学意义的因素( $P < 0.05$ )及倾向性评分匹配法未均衡的因素结合, 同时考虑临床常识及文献查询相关的预后影响因素, 纳入Cox比例风险回归模型中进行多因素分析。结果: 研究收集病例2 207例, 其中暴露组(鳖甲煎丸组)174例, 非暴露组2 033例, 经倾向性评分匹配后暴露组、非暴露组各174例。对匹配后的数据运用Kaplan-Meier法进行生存分析, Log-rank检验结果显示鳖甲煎丸治疗组原发性肝癌患者的生存率高于对照组( $\chi^2=12.193, P < 0.01$ )。Cox比例风险回归模型分析, 结果显示鳖甲煎丸治疗的回归系数-0.9164, 风险比(HR)[95%置信区间(CI)]=0.4(0.239 5~0.668 0),  $P < 0.01$ ], 射频消融治疗回归系数-0.976 5, HR(95%CI)=0.376 6(0.172 8~0.821 1),  $P < 0.05$ ]; 纤维蛋白原(FIB)异常回归系数0.481 4, HR(95%CI)=1.6184(1.022 0~2.562 9),  $P < 0.05$ 。结论: 鳖甲煎丸可延长原发性肝癌患者的生存期, 射频消融治疗是影响鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的独立保护因素, FIB异常是影响鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的独立危险因素。

**[关键词]** 原发性肝癌; 鳖甲煎丸; 真实世界研究; 回顾性队列研究; 倾向性评分

**[中图分类号]** R242; R2-031; R287; R979.1; R256.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)05-0158-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230591

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221028.1126.010.html>

**[网络出版日期]** 2022-10-29 17:48:20

## Efficacy Evaluation of Biejiajianwan in the Treatment of Primary Liver Cancer Based on Real-world Data of Traditional Chinese Medicine

WANG Jingwen<sup>1</sup>, SHAO Mingyi<sup>1\*</sup>, FU Yu<sup>1</sup>, CHEN Xiaoqi<sup>1</sup>, ZHAO Ruixia<sup>1</sup>, XING Yunfei<sup>1</sup>,

ZHANG Rongrong<sup>2</sup>, ZHAO Yunxia<sup>2</sup>, LI Man<sup>2</sup>, SHAO Fanlei<sup>2</sup>

(1. Henan Center for Evidence-based Medicine of Traditional Chinese Medicine,

The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy and influencing factors of Biejiajianwan in the treatment of primary liver cancer based on real-world data of traditional Chinese medicine (TCM). **Method:** Clinical diagnosis and treatment data of patients with primary liver cancer admitted to five Grade-A tertiary hospitals in

**[收稿日期]** 2022-08-11

**[基金项目]** 国家中医药管理局重大专项课题(2019ZYZD03)

**[第一作者]** 王靖雯, 在读硕士, 从事中西医结合消化系统疾病研究, E-mail: 675737047@qq.com

**[通信作者]** \* 邵明义, 博士, 主任医师, 从事中西医结合消化系统疾病研究, E-mail: shmy1016@163.com

Henan Province from January 2015 to December 2020 were collected from the medical electronic database. The patients treated with Biejiajianwan for  $\geq 30$  days were assigned to the exposure group and those without treatment with Biejiajianwan or treated with Biejiajianwan for  $< 30$  days to the non-exposure group. The propensity score matching model was used to balance confounding factors between the two groups according to the 1:1 genetic matching method. Kaplan-Meier method was used for survival analysis and survival curve plotting. Log-rank was used to test the difference in survival rate between the two groups. Univariate analysis of Biejiajianwan in the treatment of primary liver cancer was performed by Log-rank test combined with the Kaplan-Meier method. The factors with statistical significance ( $P < 0.05$ ) were combined with unbalanced factors by the propensity score matching model, and at the same time, clinical common sense and relevant prognostic factors by literature search were considered, which were subjected to multivariate analysis by Cox proportional hazards regression model. **Result:** A total of 2 207 electronic cases were collected, including 174 cases in the exposure group (Biejiajianwan group) and 2 033 cases in the non-exposure group. After propensity score matching, there were 174 cases in the exposure group and 174 cases in the non-exposure group. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis on the matched data, and the Log-rank test results showed that the survival rate of patients with primary liver cancer in the Biejiajianwan group was higher than that in the control group ( $\chi^2=12.193$ ,  $P < 0.01$ ). Cox proportional hazards regression model analysis showed that the regression coefficient of Biejiajianwan was  $-0.916 4$  with the hazard ratio (HR) [95% confidence interval (CI)]= $0.4 (0.239 5-0.668 0)$ ,  $P < 0.01$ , and the regression coefficient of radiofrequency ablation treatment was  $-0.976 5$  with HR (95% CI)= $0.376 6 (0.172 8-0.821 1)$ ,  $P < 0.05$ . Fibrinogen (FIB) abnormal regression coefficient was  $0.481 4$  with HR (95% CI)= $1.618 4 (1.022 0-2.562 9)$ ,  $P < 0.05$ . **Conclusion:** Biejiajianwan can prolong the survival period of patients with primary liver cancer. Radiofrequency ablation is an independent protective factor for Biejiajianwan in the treatment of primary liver cancer, while abnormal FIB are independent risk factors for Biejiajianwan in the treatment of primary liver cancer.

**[Keywords]** primary liver cancer; Biejiajianwan; real-world study; retrospective cohort study; propensity score models

原发性肝癌(PLC)是发病率和死亡率均居前列的恶性肿瘤之一,研究表明,原发性肝癌发病率、死亡率分别居恶性肿瘤的第6位、第3位<sup>[1]</sup>。原发性肝癌在中医学中无明确病名,但“肝积”“积聚”“癥瘕”“积块”“臌胀/鼓胀”“胁痛”等疾病症状与原发性肝癌接近。临床实践表明,中医药防治原发性肝癌疗效确切能够改善患者临床症状、提高生存质量、延长生存期<sup>[2-4]</sup>,但在临床决策中缺乏证据<sup>[5-6]</sup>。鳖甲煎丸是《金匮要略》中治疗“癥瘕”“积聚”的经典方,现代临床中常用于治疗肝纤维化、肝硬化、肝癌等多种疾病<sup>[7-9]</sup>。基于此,课题组开展了基于医院管理信息系统(HIS)的回顾性队列研究,应用倾向性评分匹配法控制混杂因素,探究鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的临床疗效,为临床决策提供证据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究设计** 本研究为多中心、历史性队列的真实世界研究,基于原发性肝癌的临床数据,采用真实世界研究模式的全样本设计法,即在一定的范

围内,所有病例全部纳入临床研究范围;基于真实世界原发性肝癌临床数据,对原发性肝癌患者的临床及随访数据进行统计分析,运用倾向性评分匹配法处理组间混杂因素<sup>[10]</sup>。

**1.2 病例来源** 本研究数据来源于河南中医药大学第一附属医院、河南省中医院、河南中医药大学第三附属医院、河南省肿瘤医院、河南省人民医院5所三级甲等医院HIS数据库,提取2015年1月至2020年12月原发性肝癌住院患者病历数据,包括基础信息(性别、年龄、民族、婚况、职业等)、实验室检验结果[丙氨酸氨基转移酶(ALT)天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、甲胎蛋白(AFP)等]、处方信息等。

**1.3 纳入与排除标准** 纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗规范(2011版)》<sup>[11]</sup>原发性肝癌诊断者;②年龄 $\geq 18$ 岁;③临床信息、住院病历完整的患者;④知情同意,同意接受随访的患者。

排除标准:①合并其他原发肿瘤的患者;②有

且仅有1次就诊记录,且失访或拒绝随访的患者;③意外死亡的患者;④合并严重精神障碍、心脑血管、肾脏疾病的患者;⑤其他任何因素影响研究数据收集的患者。

**1.4 暴露因素** 按照是否有鳖甲煎丸医嘱记录或鳖甲煎丸用药史分为暴露组和非暴露组。暴露定义指接受中成药鳖甲煎丸治疗且应用时长 $\geq 30$  d,非暴露组指未接受鳖甲煎丸治疗或鳖甲煎丸治疗时间 $< 30$  d。

**1.5 结局指标** 研究的结局指标为患者生存情况及患者的总生存期(OS);将患者死亡定义为终点事件,总生存期定义为从确诊开始到患者发生终点事件的时间。未发生终点事件的患者记录从确诊至随访当日的日期,失访患者记录至能观测到的最后日期。研究周期为2015年1月至2021年11月,其中电子病历数据时间2015年1月1日至2020年12月31日,随访数据时间为2021年7月1日至2021年11月1日。

**1.6 资料收集** 资料收集包括原始资料和随访数据。原始资料基于中医临床结构化电子病历数据,采用电子病历数据检索系统,以“原发性肝癌”为检索词,以病案首页诊断目录为主要检索路径,检索全部住院患者病历,取病案首页诊断目录中前3位诊断含“原发性肝癌”的患者病历,人工排除不符合条件的病历。采用双人工录入的方式,获取临床数据。随访数据根据观察治疗和疗效指标的要求,确立随访内容。采用门诊、住院随访及电话随访相结合的方式,根据随访项目,构建详细的随访条目。具体随访内容如下,治疗手段如手术、肝动脉化疗栓塞、放疗、化疗等具体方式,鳖甲煎丸应用情况、应用时间,口服中成药应用情况、应用时间,中草药应用情况、应用时间,患者生存信息,治疗信息等。

**1.7 数据处理** 依照研究对象及内容制定临床研究观察表,由课题组对采集、随访及录入人员进行集中培训,建立Excel数据库,对数据进行初步的整理。采集、随访、录入过程分别选取不同人员进行,采用双人录入形式,减少主观信息获取干扰,数据采集、录入过程请第三方人员进行数据的核对和质量控制。

**1.8 统计学方法** 本研究的统计学分析采用倾向性评分法按照1:1遗传匹配法进行匹配,以均衡混杂因素,运用Kaplan-Meier法进行生存分析,绘制生存曲线,Log-rank检验组间生存率的差异,鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的单因素分析采用Kaplan-Meier法

结合Log-rank检验,将有统计学意义的因素( $P < 0.05$ )及倾向性评分匹配法未均衡的因素结合,同时考虑临床常识及文献查询相关的预后影响因素,最终纳入Cox比例风险回归模型中进行多因素分析,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

**1.9 伦理审查** 研究经河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审批,伦理批号为No.2020HL-007-01。

## 2 结果

**2.1 倾向性评分法匹配前后组间基线比较** 经筛选后研究纳入病例2 207例,其中暴露组(鳖甲煎丸组)174例,非暴露组(非鳖甲煎丸组)2 033例。倾向性评分匹配前暴露组与非暴露组之间存在大量混杂因素,且组间分布差异具有统计学意义。通过倾向评分法按照1:1遗传匹配法进行匹配,均衡组间的混杂因素。在模型中,匹配前 $P < 0.05$ 的有职业、医保、饮酒、家庭成员患肝癌、家庭成员患病毒性肝炎、乙肝、肝硬化、Child-Pugh分级、肝癌巴塞罗那分期(BCLC)、上消化道出血、肝肾综合征、直接胆红素(DBIL)、白蛋白(ALB)、ALT、AST、ALP、GGT、活化部分凝血酶原时间(APTT)、AFP、切除、肝动脉化疗栓塞、肝动脉栓塞、射频消融、恩替卡韦、替诺福韦酯、氟尿嘧啶、中药注射剂、口服中成药、中草药等,利用倾向性评分匹配法处理后大部分混杂因素组间差异减小。见表1-表4。

**2.2 两组患者生存分析比较** 匹配后运用Kaplan-Meier进行生存分析,绘制生存曲线,鳖甲煎丸组中位生存期为82个月,而非鳖甲煎丸组由于生存时间过短而无法计算出中位生存期,Log-rank检验组间生存率存在差异,与非暴露组(对照组)比较,暴露组(用药组)死亡率显著降低( $\chi^2 = 12.193, P < 0.01$ )。见图1和表5。

**2.3 影响鳖甲煎丸治疗PLC预后的因素分析** 考虑到经倾向性评分匹配法调整后仍有部分混杂因素未被均衡,筛选出对结局有影响的因素进行Log-rank检验单因素分析,结果显示性别、BCLC分期、ALT、AST、ALB、DBIL、ALP、GGT、纤维蛋白原(FIB)、AFP、射频消融、恩替卡韦均为影响结局的单因素,为进一步降低交互及混杂因素,将单因素分析 $P < 0.05$ 的单因素纳入多因素分析,多因素Cox风险回顾模型结果显示鳖甲煎丸治疗的回归系数为-0.916 4,风险比(HR)95%置信区间(CI)=0.4 (0.239 5~0.668 0,  $P < 0.01$ ,)提示鳖甲煎丸治疗是患者的独立保护因素;射频消融治疗回归系数

表1 匹配前后两组患者一般信息及基础肝病的组间分布差异

Table 1 Differences in distribution of general information and basic liver diseases between two groups before and after matching

时间	组别	年龄( $\bar{x}\pm s$ ) /岁	性别/例		饮酒/例		乙肝/例		肝硬化/例		家庭成员患肝癌/例			家庭成员患乙肝/例		
			男	女	有	无	有	无	有	无	有	无	无法确定	有	无	无法确定
倾向性评分匹配前	暴露组	57.94±10.71	149	25	76	98	154	20	163	11	20	99	55	52	71	51
	非暴露组	56.54±11.12	1 648	385	708	1 325	1 556	477	817	1 216	192	1 568	273	312	1 467	254
	<i>P</i>	0.152	0.137		0.019		<0.001		<0.001		<0.001			<0.001		
倾向性评分匹配后	暴露组	57.94	149	25	76	98	154	20	163	11	20	99	55	52	71	51
	非暴露组	56.67	142	32	41	133	150	24	153	21	12	153	9	44	118	12
	<i>P</i>	0.26	0.311		<0.001		0.519		0.064		<0.001			<0.001		

表2 匹配前后两组患者并发症、肝功能分级及肝癌分期的组间分布差异

Table 2 Differences in distribution of complications, liver function grades and liver cancer stages between two groups before and after matching

时间	组别	上消化道出血		肝肾综合征		肝性脑病		感染		Child-Pugh分级			BCLC分期				
		有	无	有	无	有	无	有	无	A级	B级	C级	0期	A期	B期	C期	D期
倾向性评分匹配前	暴露	17	157	0	174	7	167	17	157	120	46	8	1	43	48	75	7
	非暴露	76	1 957	47	1 986	74	1 959	277	1 756	1 190	500	343	35	470	474	751	303
	<i>P</i>	<0.001		0.048		0.796		0.151		0.001			0.001				
倾向性评分匹配后	暴露	17	157	0	174	7	167	17	157	120	46	8	1	43	48	75	7
	非暴露	11	163	2	172	6	168	29	145	106	59	9	1	43	52	69	9
	<i>P</i>	0.237		0.499		0.777		0.058		0.281			0.956				

表3 匹配前后两组患者影像学检查结果的组间分布差异

Table 3 Differences in distribution of imaging results between two groups before and after matching

时间	组别	数目			癌栓			肝外转移		
		单发	多发	缺失	无	有	缺失	无	有	缺失
倾向性评分匹配前	暴露	57	105	12	101	29	44	95	24	55
	非暴露	196	377	1 460	413	161	1 459	455	120	1 458
	<i>P</i>	0.817			0.183			0.864		
倾向性评分匹配后	暴露	57	105	12	101	29	44	95	24	55
	非暴露	17	28	129	33	12	129	44	2	128
	<i>P</i>	0.748			0.552			0.012		

为-0.976 5, HR(95% CI)=0.376 6(0.172 8~0.821 1,  $P<0.05$ ),提示射频消融治疗是影响鳖甲煎丸治疗原发性肝癌患者预后的保护因素;FIB异常的回归系数为0.481 4, HR(95% CI)=1.618 4(1.02 2~2.562 9,  $P<0.05$ ),认为FIB异常是影响患者预后的独立危险因素。见表6。

#### 4 讨论

原发性肝癌严重威胁我国人民的生命和健康,中医药治疗肝癌作为重要手段逐渐得到认可,如《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》<sup>[12]</sup>、2021年发表的《原发性肝癌中西医结合诊疗专家共识》<sup>[13]</sup>等。鳖甲煎丸是《金匮要略》中仲景用治“癥瘕”“积聚”

的经典方,其组成为鳖甲、乌扇、黄芩、柴胡、鼠妇、干姜、大黄、芍药、桂枝、葶苈、石韦、厚朴、牡丹、瞿麦、紫葳、半夏、人参、蛭虫、阿胶、蜂窠、赤硝、蜣螂、桃仁,功软坚消癥、活血行气、祛湿化痰,不独专治疟母,凡属邪久不除之癥积均可用之。无论“疟母”或是“原发性肝癌”,究其病因病机,根于气机阻滞,血行不畅,血瘀络阻,日久成癥化积,呈现出虚实夹杂、正虚邪恋的病理特征<sup>[14-18]</sup>。原发性肝癌有气滞水停于腹中,瘀血积块留于胁下、寒热往来等症状,一如疟母之象,以仲景疟母专方鳖甲煎丸治疗原发性肝癌完全符合仲景“方证对应”的理念<sup>[19]</sup>。研究表明鳖甲煎丸能改善肝癌患者的临床症状、肝纤维

表4 匹配前后两组患者治疗情况的组间分布差异

**Table 4 Differences in distribution of treatment between two groups before and after matching** 例

变量	组别	切除		肝动脉化疗栓塞		肝动脉灌注化疗		肝动脉栓塞		射频消融		无水乙醇注射		顺铂		奥沙利铂	
		无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有
倾向性评分匹配前	暴露	157	17	146	28	148	26	155	19	142	32	172	2	174	0	168	6
	非暴露	1302	731	1284	749	1608	425	1990	43	1786	247	2021	12	1991	42	1973	60
	<i>P</i>	< 0.001		< 0.001		0.061		< 0.001		0.017		0.304		0.074		0.712	
倾向性评分匹配后	暴露	157	17	146	28	148	26	155	19	155	19	172	2	174	0	168	6
	非暴露	157	17	90	84	144	30	167	7	167	7	174	0	173	1	170	4
	<i>P</i>	> 0.999		< 0.001		0.56		0.014		0.017		0.499		> 0.999		0.521	

变量	组别	氟尿嘧啶		表柔吡星		替吉奥		碘125粒子植入		立体定向放疗		恩替卡韦		替比夫定		替诺福韦酯	
		无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有
倾向性评分匹配前	暴露	171	3	170	4	173	1	159	15	173	1	54	120	173	1	163	11
	非暴露	1852	181	2013	20	1986	47	1877	156	1993	40	1055	978	2019	14	2024	9
	<i>P</i>	0.001		0.115		0.175		0.654		0.371		< 0.001		> 0.999		< 0.001	
倾向性评分匹配后	暴露	171	3	170	4	173	1	159	15	173	1	54	120	173	1	163	11
	非暴露	173	1	173	1	172	2	164	10	172	2	61	113	172	2	165	9
	<i>P</i>	0.623		0.371		> 0.999		0.299		> 0.999		0.425		> 0.999		0.645	

变量	组别	拉米夫定		阿德福韦酯		索拉非尼		胸腺肽α		中药注射剂		口服中成药		中草药	
		无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有
倾向性评分匹配前	暴露	159	15	151	23	167	7	160	14	128	46	142	32	21	153
	非暴露	1917	116	1847	186	1903	130	1812	221	791	1242	1847	186	1556	477
	<i>P</i>	0.118		0.078		0.213		0.246		< 0.001		< 0.001		< 0.001	
倾向性评分匹配后	暴露	159	15	151	23	167	7	160	14	128	46	142	32	21	153
	非暴露	154	20	149	25	160	14	153	21	54	120	149	25	31	143
	<i>P</i>	0.373		0.756		0.115		0.246		< 0.001		0.311		0.133	

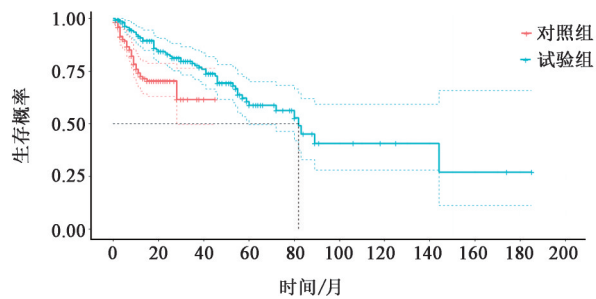


图1 两组患者的Kaplan-Meier生存曲线

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curve of two groups of patients

表5 两组患者中位生存期与生存率比较

Table 5 Comparison of median survival time and survival rate between two groups of patients

组别	死亡/例(%)	中位生存期M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )/d
非暴露组	41(23.56)	NA(NA, NA)
暴露组	52(29.89) <sup>1)</sup>	82(60, NA)

注:与非暴露组比较<sup>1)</sup>*P*<0.01, NA.无法计算

化程度、延长生存期等<sup>[20-21]</sup>。

真实世界数据是真实世界研究进行的基本要

表6 匹配后多因素Cox风险回归分析

Table 6 Cox risk regression analysis of multiple factors after matching

变量	项目	回归系数	HR(95% CI)	<i>P</i>
用药组	鳖甲煎丸	-0.916 4	0.400 0(0.239 5-0.668 0)	<0.001 0
FIB	异常	0.481 4	1.618 4(1.02 20-2.562 9)	0.040 1
射频消融	有	-0.976 5	0.376 6(0.172 8-0.821 1)	0.014 1

素之一,真实世界数据拥有来源广泛、数据量大、内容丰富、分散性强、异质性高等特点<sup>[22-23]</sup>,真实世界数据若不加以控制、处理,尤其在观察性研究中因无法达到随机化试验效果,很难进行高质量研究。倾向性评分法可应用于大样本、复杂干预、协变量多的非随机对照试验或观察性研究,运用倾向性评分值通过匹配、分层、回归、加权法来综合、平衡所有的观察变量从而达到均衡变量、减少偏倚的目的,故近年来倾向性评分法常应用于真实世界观察性研究的疗效评价<sup>[24-25]</sup>。

本研究利用医院HIS数据,在真实世界背景下开展回顾性队列研究,评价真实世界中鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的疗效及影响因素。纳入病例2 207例,其中暴露组(鳖甲煎丸组)174例,非暴露组(非鳖甲煎丸组)2 033例,采用倾向评分法按照1:1遗传匹配法进行匹配,以均衡组间的混杂因素,进行鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的疗效评价研究及影响因素分析。生存分析是将规定结局与出现其结局所经历的时间结合起来分析的一类统计方法,不仅考虑终点结局的出现与否,还考虑到观察对象出现终点结局所经历的时间长短,因此能更加全面反映治疗方案的、疾病的预后分析,适用于对肿瘤疾病的远期疗效评价<sup>[26]</sup>。

本研究的统计学分析采用倾向性评分法按照1:1遗传匹配法进行匹配,以均衡混杂因素,运用Kaplan-Meier法进行生存分析,绘制生存曲线,Log-rank检验组间生存率的差异,鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的单因素分析采用Kaplan-Meier法结合Log-rank检验,将有统计学意义的因素( $P<0.05$ )及倾向性评分匹配法未均衡的因素结合,同时考虑临床常识及文献查询相关的预后影响因素,最终把可能的影响因素纳入Cox比例风险回归模型中,进行多因素分析。

本研究分析结果显示,鳖甲煎丸组中位生存期为82个月,而非鳖甲煎丸组生存时间过短而无法计算出中位生存期,Log-rank检验组间生存率差异存在意义,认为鳖甲煎丸在治疗原发性肝癌中起积极作用,可延长患者生存期。同时探究了影响鳖甲煎丸治疗原发性肝癌疗效的相关因素,在倾向性评分匹配后,采用Kaplan-Meier法结合用Log-rank检验进行单因素分析,将有统计学意义的因素( $P<0.05$ )及未均衡的因素结合,同时考虑临床常识及文献查询相关的预后影响因素,将性别、BCLC分期、ALT、AST、ALB、DBIL、ALP、GGT、FIB、AFP、射频消融、恩替卡韦纳入Cox风险回归模型进行多因素分析,结果显示鳖甲煎丸对原发性肝癌患者有一定的保护作用,射频消融治疗是影响预后的保护因素,AFP异常、FIB异常是影响预后的独立危险因素,既往研究证实FIB升高可对恶性肿瘤患者短期和长期预后造成不利<sup>[27]</sup>。综上所述,基于真实世界数据的研究结果证实鳖甲煎丸治疗原发性肝癌可延长患者生存时间,这为临床规范地应用鳖甲煎丸治疗原发性肝癌提供依据。

真实世界电子病历系统中存在较多的不规范

的文本信息,耗费人力物力较大,且研究样本量的大小受限。应用倾向性评分法处理已知的混杂因素,但未知的混杂因素无法均衡。受上述因素影响,研究结果仍需要开展大型前瞻性研究以进一步验证,获取高级别、高质量证据,更好指导鳖甲煎丸临床应用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [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] 艾望,夏玉坤. 原发性肝癌中医药治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3): 133-135.
- [3] 程玉佩,张明香. 中医药治疗原发性肝癌研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1): 167-169.
- [4] 郭若闻,杨森,曹林,等. 原发性肝癌的中西医结合治疗进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(6): 573-576.
- [5] 赵文霞. 原发性肝癌中西医结合治疗进展与思考[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(2): 114-117.
- [6] 张强,邵明义,王琳琳,等. 中医药治疗原发性肝癌研究述评[J]. 河南中医, 2021, 41(3): 454-457.
- [7] 丁茂鹏,韦凌霞,王志旺,等. 基于网络药理学研究鳖甲煎丸抗肝纤维化的作用机制[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2874-2878.
- [8] 关华,刘玉萍,李明非,等. 鳖甲煎丸联合恩替卡韦治疗乙肝肝硬化代偿期的效果观察[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 194-196.
- [9] 彭涛. 鳖甲煎丸在肝癌治疗中的临床应用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(6): 481-483.
- [10] 王吉善,陈晓红,马谢民,等. 大数据时代统计分析转型[J]. 中国医院院长, 2014(17): 90-91.
- [11] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌规范化病理诊断指南(2011年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [12] 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》编写专家委员会. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 140-156.
- [13] 国家重大疑难疾病(原发性肝癌)中西医临床协作组. 原发性肝癌中西医结合诊疗专家共识[J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 101-107.
- [14] 吴雄志,彭涛. 运用伏邪理论治疗肝癌浅析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(4): 289-291.
- [15] 吴孝雄,陈挺松,罗明,等. 清热活血健脾法治疗原发性肝癌思路与经验[J]. 中医药通报, 2016, 15(5):

- 34-36.
- [16] 肖月升,耿建芳,杨瑞合,等. 初论“中心辨证”——学习于尔辛教授“肝癌的‘本’是脾虚”论点的启示[J]. 时珍国医国药,2006(6):1062-1063.
- [17] 叶丽红,程海波,吴勉华,等. 原发性肝癌中医病机特点思考[J]. 中医杂志,2010,51(6):557-559.
- [18] 张永琴,韦艾凌. 原发性肝癌病机探讨[J]. 广西中医药,2014,37(3):58-59.
- [19] 罗伟康,王宪贝,王加锋. 浅谈对《金匱要略》鳖甲煎丸方证的理解[J]. 四川中医,2018,36(4):25-28.
- [20] 社会萍,白莉婧,龚燕花,等. 鳖甲煎丸治疗老年原发性肝癌肝动脉栓塞术后纤维化的疗效[J]. 中国老年学杂志,2018,38(16):3895-3897.
- [21] 郑康,何盟国,王智翔,等. 鳖甲煎丸和艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的疗效观察[J]. 安徽医药,2017,21(10):1909-1912.
- [22] 赵云霞,邵明义,陈晓琦,等. 真实世界数据的真实性及其影响因素探讨[J]. 中医杂志,2021,62(4):303-306,311.
- [23] 符宇,邵明义,燕树勋,等. 真实世界研究与中医临床疗效评价[J]. 中医杂志,2019,60(7):546-550.
- [24] CSCO生物统计学专家委员会RWS方法学组. 倾向性评分方法及其规范化应用的统计学共识[J]. 中国卫生统计,2020,37(6):952-958.
- [25] 黎国威,张玲,陈裕明,等. 倾向性评分方法在观察性研究中的应用[J]. 中国循证医学杂志,2021,21(4):469-474.
- [26] 金欢. 肿瘤临床试验中三个实际问题的统计方法研究[D]. 上海:复旦大学,2011.
- [27] 王玉婷,古丽米拉木·艾热提,刘春花,等. D-二聚体、纤维蛋白原升高的影响因素及其与恶性实体肿瘤患者临床特征及预后的关系[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(12):1921-1924.

[责任编辑 王鑫]