

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.09.009

肝积康方辅助治疗正虚血瘀型乙型肝炎相关性原发性肝癌的回顾性队列研究

李梦阁¹, 党志博², 马素平³, 张广玉¹, 王宇亮¹, 党中勤^{1✉}

1. 河南省中医院, 河南省郑州市东风路 6 号, 450002; 2. 北京中医药大学东直门医院; 3. 河南中医药大学第一附属医院

摘要 目的 探讨肝积康方对正虚血瘀型乙型肝炎(以下简称乙肝)相关原发性肝癌(PLC)患者五年生存率的影响及相关影响因素分析。方法 回顾性收集河南省中医院 2010 年 1 月至 2014 年 9 月首次确诊为乙肝相关 PLC 并使用肝积康方辅助治疗的患者(中药组 80 例),并根据年龄及性别按照 1:2 的比例匹配未使用肝积康方的患者(对照组 160 例),随访患者存活时间,采集患者的人口学特征及相关临床指标信息,采用 COX 回归分析筛选出患者生存的保护因素,并对不同肝癌亚组即 BCLC 分期(0-B 期、C-D 期)、治疗方法(内科常规治疗、微创治疗、切除治疗)、HBeAg(HBeAg 阳性、HBeAg 阴性)的患者进行生存分析。结果 中药组中位生存时间为 28.58 个月,五年生存率为 35.00%;对照组中位生存时间为 9.95 个月,五年生存率为 8.80%,两组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。肝积康方的使用是乙肝相关 PLC 生存的保护因素[HR = 0.416 (0.295, 0.586)]。进一步分析肝积康方对不同肝癌亚组患者的结局影响,结果提示使用肝积康方对不同亚组的肝癌患者均为保护因素,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对使用肝积康方疗程不同的患者进行生存分析,结果提示用药时间越长,生存时间越长($P < 0.01$)。结论 肝积康方对乙肝相关 PLC 患者的生存有保护作用,且用药时间与生存时间呈正相关。

关键词 乙肝相关原发性肝癌; 肝积康方; 扶正解毒消癥; 生存分析

原发性肝癌(primary carcinoma of liver, PLC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一,死亡率高,预后差,严重影响患者的生存。我国 2015 年癌症数据显示肝癌的新发病例达 46.61 万人,新增肝癌死亡病例达 42.21 万人,发病率居第 4 位,死亡率居第 3 位^[1]。其主要与乙型肝炎(以下简称乙肝)病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)感染,黄曲霉菌、饮水污染、酒精、肝硬化、性激素、亚硝胺类有关^[2],其中 80% 以上患者由 HBV 感染引起^[3]。随着医疗技术的进展,肝癌的预后有了一定的改善,但死亡率仍较高。中医药作为一项辅助治疗方式被证明可以改善患者的症状并延长生存时间^[4]。本研究对比使用肝积康方与未使用肝积康方患者的生存时间,探讨其对乙肝相关 PLC 的影响,以期指导临床。

1 临床资料

1.1 诊断标准

PLC 西医诊断标准参照《原发性肝癌诊疗规

范(2017 年版)》^[5]。

肝癌复发及进展标准^[6]: 随访过程中发现原病灶增大,或其周围或肝内其他地方出现新发病灶,且符合原发性肝癌的影像学表现。

中医辨证标准参考《中医内科学》^[7]中正虚血瘀型,症见神疲乏力,少气懒言,形体消瘦,胸胁胀痛或刺痛,痛处不移,舌质晦暗或有瘀斑,脉沉弦。

1.2 纳入标准

年龄 18~80 岁;符合上述西医诊断标准与中医辨证标准者;HBsAg 为阳性者;随访时间至少 5 年,临床资料完善者。

1.3 排除标准

1) 合并人类免疫缺陷病毒(HIV)、甲型肝炎病毒(HAV)、HCV、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)等病毒感染;2) 合并严重心、脑、肺、肾等重要脏器严重疾病伴功能不全者;3) 合并严重精神疾病者;4) 妊娠期及哺乳期女性。

1.4 一般资料

回顾性收集河南省中医院 2010 年 1 月至 2014 年 9 月首次确诊为乙肝相关 PLC 并使用肝积康方辅

基金项目:“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项(2018ZX10303502)

✉ 通讯作者: dzhqn@126.com, (0371) 60908997

助治疗超过 3 个月以上的患者 80 例 (中药组), 并根据年龄及性别用倾向性评分法 (PS) 按照 1:2 的比例匹配未使用肝积康方的患者 160 例 (对照组)。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组根据患者病情选择内科常规对症治疗、外科手术治疗、介入治疗、射频治疗, 以及手术联合射频或介入治疗。

中药组在对照组治疗的基础上加用肝积康方治疗。肝积康方药物组成: 黄芪 30 g, 猪苓 20 g, 茯苓 25 g, 麸炒白术 20 g, 白花蛇舌草 30 g, 八月札 15 g, 蜂房 10 g, 莪术 12 g, 淫羊藿 15 g, 菝葜 30 g, 藤梨根 30 g, 薏苡仁 30 g。配方颗粒由深圳三九医药股份有限公司提供, 每日 1 剂, 加水 300 ml, 早晚分 2 次口服。1 个疗程为 3 个月, 治疗满 1 个疗程即纳入中药组。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 实验室指标 血常规: 白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、血红蛋白 (HGB); 生化指标: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBiL)、白蛋白 (ALB)、肌酐 (Cr); 凝血指标: 凝血酶原活动度 (PTA); 病毒学指标: 乙型肝炎 e 抗原 (HBeAg)、乙型肝炎病毒定量 (HBV-DNA); 肿瘤指标: 甲胎蛋白 (AFP)。

2.2.2 影像学 肝脏 B 超、CT、核磁共振 (MRI)。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析。符合正态分布的定量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组均数比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料采用中位数四分位数 [$M (Q_{25}, Q_{75})$] 表示, 两组之间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用频数表示, 采用 χ^2 检验。采用 COX 回归单因素、多因素回归分析筛选出影响结局的独立危险因素。采用 K-M 法绘制患者生存曲线, Log-rank 检验法比较生存率。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者基线数据比较

表 1 示, 两组患者基线数据比较, 除 HGB 及 ALT 外, 其余差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 肝积康方的使用对不同肝癌亚组结局的影响

表 2 示, 由多因素回归分析得出使用肝积康方为正虚血瘀型乙肝相关原发性肝癌五年生存的保护因素。进而分析使用肝积康方对不同肝癌亚组的结局的影响, 具体分为: HBeAg (阳性/阴性)、BCLC 分期、不同治疗方法。结果得出肝积康方的使用对不同分组患者均为保护因素, HR 值均小于 1, 有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组正虚血瘀型乙肝相关原发性肝癌患者基线数据比较

变量	中药组 (80 例)	对照组 (160 例)	统计值	P 值
性别 (例, 男/女)	60/20	112/48	0.657	0.418
年龄 [岁, $M (Q_{25}, Q_{75})$]	57 (52, 67)	58 (53, 63)	0.533	0.623
乙肝家族史 (例, 有/无)	29/51	64/96	0.319	0.853
吸烟史 (例, 有/无)	36/44	59/101	1.472	0.225
饮酒史 (例, 有/无)	30/50	53/107	0.451	0.502
BCLC 分期 ^[3]			1.960	0.161
0-B 期 (例)	61	108		
C-D 期 (例)	19	52		
肿瘤 (例, 单发/多发)	43/37	85/75	0.008	0.927
HBV-DNA			0.035	0.852
≥ 500 (例)	47	96		
< 500 (例)	33	64		
HBeAg (例, 阳性/阴性)	50/30	90/70	0.857	0.355
WBC [$\times 10^9/L$, $M (Q_{25}, Q_{75})$]	4.05 (2.79, 5.23)	4.45 (3.05, 5.77)	-1.424	0.154
HGB [g/L, $M (Q_{25}, Q_{75})$]	127.05 (110.38, 141.93)	117.85 (105.85, 134.38)	2.358	0.018
PLT [$\times 10^9/L$, $M (Q_{25}, Q_{75})$]	81.80 (53.01, 120.25)	85.00 (55.55, 128.43)	-0.973	0.330
Cr [$\mu\text{mol/L}$, $M (Q_{25}, Q_{75})$]	65.50 (54.25, 78.80)	66.80 (56.00, 78.00)	-0.462	0.644
ALT [U/L, $M (Q_{25}, Q_{75})$]	34.45 (23.03, 47.18)	35.05 (22.93, 61.63)	-2.088	0.037
AST [U/L, $M (Q_{25}, Q_{75})$]	40.40 (29.73, 62.08)	48.15 (32.00, 79.65)	-1.006	0.314
TBiL [$\mu\text{mol/L}$, $M (Q_{25}, Q_{75})$]	19.40 (12.43, 26.25)	22.00 (12.75, 37.35)	-1.260	0.208
ALB [g/L, $M (Q_{25}, Q_{75})$]	34.40 (30.40, 39.30)	33.10 (29.03, 37.80)	1.698	0.089
PTA [% , $M (Q_{25}, Q_{75})$]	75.05 (62.45, 86.00)	71.00 (56.03, 82.60)	1.742	0.082

注: WBC, 白细胞计数; PLT, 血小板计数; HGB, 血红蛋白; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 门冬氨酸氨基转移酶; TBiL, 总胆红素; ALB, 白蛋白; Cr, 肌酐; PTA, 凝血酶原活动度; HBeAg, 乙型肝炎 e 抗原; HBV-DNA, 乙型肝炎病毒定量。

表 2 肝积康方的使用对不同肝癌亚组结局的影响

变量	HR	95% CI	P 值
BCLC 分期			
0-B 期	0.378	[0.256, 0.558]	<0.001
C-D 期	0.419	[0.238, 0.740]	0.003
治疗方法			
内科常规治疗	0.389	[0.154, 0.984]	0.046
微创治疗	0.456	[0.319, 0.651]	<0.001
切除治疗	0.079	[0.069, 0.698]	0.022
HBeAg			
HBeAg 阳性	0.452	[0.281, 0.727]	0.001
HBeAg 阴性	0.342	[0.222, 0.528]	<0.001

注: HR, 风险比; HBeAg, 乙型肝炎 e 抗原。

3.3 影响患者五年生存率的 COX 回归结果

表 3 示, 进一步分析影响患者生存的因素, 使用 COX 回归分析得出性别、饮酒史、肿瘤单发/多发、肿瘤体积 (<3 cm、3~5 cm、5~10 cm、>10 cm)、BCLC 分期^[8]、肝积康的应用、治疗方法 (内科常规治疗、微创治疗、切除治疗、微创+切除治疗)、Cr、ALT、AST、ALB、AFP 及 HBV-DNA 定量均为影响结局的单因素。为进一步降低交互及混杂因素, 将 $P < 0.05$ 的单因素纳入多因素分析, 结果显示, 饮酒史、肿瘤单发/多发、肿瘤体积 (<3 cm、3~5 cm、5~10 cm、>10 cm) 均

为五年生存的危险因素; 肝积康方的应用、治疗方法 (内科常规治疗、微创治疗、切除治疗、微创+切除治疗) 为五年生存的保护因素。

3.4 两组五年生存率比较

绘制 K-M 曲线, Log-rank 检验法比较五年生存率。中药组的中位生存时间为 28.58 个月, 五年生存率为 35.00%; 对照组的中位生存时间为 9.95 个月, 五年生存率为 8.80%。中药组五年生存率及中位生存时间均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 具体见图 1。进一步分析使用肝积康方的时间对患者生存时间的影响, 结果提示使用中药的时间越长, 生存时间越长, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。具体见图 2。

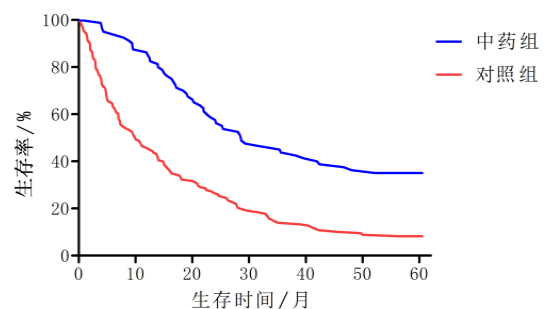


图 1 两组正虚血瘀型乙肝相关原发性肝癌患者五年生存曲线

表 3 影响乙肝相关正虚血瘀型原发性肝癌五年生存的 COX 回归结果

变量	单因素分析			多因素分析		
	P 值	HR	95% CI	P 值	校正 HR	95% CI
性别 (男/女)	0.037	0.712	[0.517, 0.980]			
年龄	0.424	1.006	[0.991, 1.021]			
乙肝家族史	0.579	1.079	[0.826, 1.409]			
吸烟史	0.129	1.245	[0.938, 1.653]			
饮酒史	0.011	1.459	[1.091, 1.951]	0.032	1.430	1.032, 1.982
肿瘤单发/多发	<0.001	1.897	[1.429, 2.519]	0.017	1.460	1.069, 1.993
肿瘤体积	<0.001	1.431	[1.238, 1.653]	<0.001	1.363	1.164, 1.596
BCLC 分期	<0.001	1.843	[1.370, 2.479]			
肝积康方的应用	<0.001	0.381	[0.276, 0.525]	<0.001	0.416	0.295, 0.586
治疗方法	<0.001	0.571	[0.444, 0.732]	<0.001	0.588	0.420, 0.767
WBC ($\times 10^9/L$)	0.122	1.048	[0.987, 1.113]			
HGB (g/L)	0.152	0.996	[0.990, 1.002]			
PLT ($\times 10^9/L$)	0.574	1.001	[0.999, 1.002]			
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	0.033	1.002	[1.000, 1.004]			
ALT (U/L)	0.018	1.003	[1.000, 1.005]			
AST (U/L)	<0.001	1.003	[1.002, 1.005]			
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	0.061	1.002	[1.000, 1.005]			
ALB (g/L)	0.003	0.969	[0.949, 0.989]			
PTA (%)	0.078	0.993	[0.986, 1.001]			
AFP (>350 ng/ml)	0.002	1.812	[1.233, 2.663]			
HBV-DNA (>500)	0.038	1.354	[1.016, 1.804]			
HBeAg 阳性	0.096	0.788	[0.595, 1.043]			

注: HR, 风险比; WBC, 白细胞计数; PLT, 血小板计数; HGB, 血红蛋白; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天门冬氨酸氨基转移酶; TBIL, 总胆红素; ALB, 白蛋白; Cr, 肌酐; PTA, 凝血酶原活动度; HBeAg, 乙型肝炎 e 抗原; HBV-DNA, 乙型肝炎病毒定量; AFP, 甲胎蛋白。

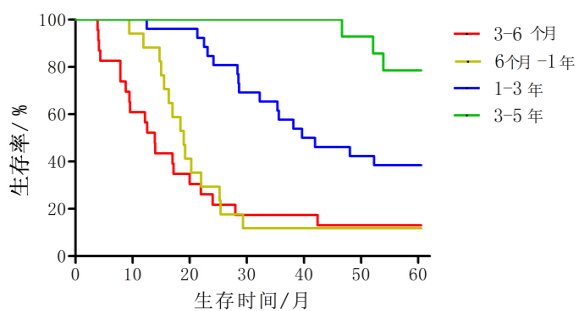


图2 肝积康方不同用药时间的五年生存曲线

4 讨论

中国古代医学文献中无“肝癌”病名的记载。结合其临床症状的表现可归属于中医学“积聚”“癥瘕”“鼓胀”“肝积”“胁痛”等范畴。中医学认为，肝癌的病因分为内因和外因。外因主要是由于湿热、疫毒之邪等侵犯肝胆，久而化生癌毒，进一步伤肝；内因则主要是思虑劳倦过度而伤脾，或年老脾肾亏虚，脾失健运，或情志抑郁，使肝气失于疏泄，不能条达。病机为本虚标实、正虚邪实，本虚为正气不足，邪实多为痰湿瘀血毒聚。

本研究肝积康方中黄芪、白术健脾益气以促运化，为君药；薏苡仁、猪苓、茯苓利湿健脾，合用既健脾益气又祛湿防止困脾，淫羊藿补肾壮阳，祛风除湿，既可温补肾元以扶正气，又可温化湿邪，以防痰邪聚积形成有形之邪加重病情，以上四药成补益正气之效，为臣药；白花蛇舌草、藤梨根、蜂房能够攻解癌毒之势，使癌毒得以清除，八月札、莪术、莪术，活血消癥、行气止痛，使有形之癥瘕得以消散，直达病所，防治病理产物进一步聚积，六者共为佐药；薏苡仁药食同源，健脾渗湿，兼有使药之意。

药理学研究表明，黄芪的主要成分黄芪多糖 (APS) 是一种具有多重功效的天然提取物，有抗炎、抗肿瘤的作用^[8]；其抗肿瘤作用主要表现在抑制肿瘤细胞的生长、增殖、细胞自噬及诱导肿瘤细胞的凋亡。杜芳等^[9]研究发现 APS 通过增加细胞自噬和抑制蛋白激酶 B (Akt) 通路抑制人肝癌细胞增殖，提示靶向细胞自噬和 Akt 可成为增强抗肝癌药物敏感性的潜在靶点。朱云等^[10]研究发现白术的主要成分白术多糖 (PAM) 对肝癌细胞的体外增殖和侵袭能力具有抑制作用，PAM 通过抑制 Akt/糖原合成酶-激酶 3 (GSK-3β) 的磷酸化，降低 β-catenin 蛋白在肝癌细胞中的积累，从而抑制其下游靶分子基质金属蛋白酶 2 (MMP2) 的基因转录和蛋白表达。薏苡仁的主要活性成分为薏苡

仁油，含薏苡仁酯、薏苡内酯等多种酯类，注射用薏苡仁油即康莱特注射液可抑杀癌细胞，并减少西医手段引起的不良反应，提高疗效，改善肿瘤患者的生存质量^[12]。尹蓓珮等^[13]研究发现，薏苡仁油通过将 SMMC-7721 细胞停滞在 G2/M 期，使有丝分裂减少，从而抑制肝癌细胞的增殖。研究^[14]显示，白花蛇舌草可通过多种途径起到抗肿瘤作用。另有研究^[15]显示，白花蛇舌草通过提高荷瘤小鼠体内 IgG、IgM 及干扰素 (INF-γ)、白细胞介素 12 (IL-12) 的分泌水平，降低血清中甲胎蛋白 (AFP) 含量，增强机体细胞免疫及体液免疫能力，使机体有效识别并清除肿瘤细胞。莪术的主要成分莪术皂苷及乙酸乙酯提取物具有抗肿瘤作用，莪术的醋酸乙酯部位在抗炎和抗肿瘤方面有疗效^[16-17]。藤梨根主要成分白藤梨根乙酸乙酯提取物具有较好的体内外抗肿瘤活性，其抗肿瘤作用主要通过降低 B 淋巴细胞瘤 2 基因 (Bcl-2) 蛋白的表达，升高 Bcl-2 相关 x 蛋白 (Bax) 蛋白的表达，使 Bax/Bcl-2 升高，促进肿瘤细胞凋亡^[18]。本研究结果显示，肝积康方可以改善患者生存情况，作用机制可能与其抗肿瘤、增强免疫功能相关。

本研究结果显示，肝积康方可以明显延长患者中位生存时间及提高患者五年生存率，且无论是肝癌早期患者或是晚期患者均有疗效。另外，经过对比用药时间对生存曲线的影响，结果显示随着用药时间的延长患者生存时间也延长，提示肝积康方辅助治疗正虚血瘀型乙肝相关原发性肝癌可以提高临床疗效、改善患者预后。本研究为临床回顾性研究，虽然可能存在选择差异，但是经过对病例进行匹配研究，极大地降低了选择差异影响，且为临床大样本研究，统计结果具有一定的参考价值。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] TESTINO G, LEONE S, BORRO P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(43): 15943-15954.
- [3] DE MARTEL C, MAUCORT-BOULCH D, PLUMMER M, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2015, 62(4): 1190-1200.
- [4] 艾望, 夏玉坤, 王秀萍, 等. 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): 133-136.
- [5] 李照, 朱继业. 《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》解

- 读 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(9): 1655-1657.
- [6] 中华人民共和国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]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2): 277-292.
- [7] 吴勉华, 王新月. 中医内科学 [M]. 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 417-423.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- [9] 黄燕峰, 朱达坚, 鲁路. 黄芪多糖对慢性疲劳小鼠骨骼肌线粒体功能的影响及作用机制 [J]. 广东医学, 2017, 38(12): 1789-1794.
- [10] 杜芳, 董立江. 黄芪多糖抑制人肝癌细胞增殖的作用机制研究 [J]. 华西药理学杂志, 2020, 35(4): 402-406.
- [11] 朱云, 李成, 林鑫盛, 等. 白术多糖对肝癌细胞增殖及侵袭的抑制作用及其机制 [J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(10): 1180-1185.
- [12] 李颖颖, 汪琼, 杨楠楠, 等. 薏苡化学成分及药理活性研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(7): 114-121.
- [13] 尹蓓珮, 严萍萍, 刘畅, 等. 薏苡仁油注射液对人体肝癌 SMMC-7721 细胞株体外抗肿瘤作用及机制研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(4): 693-698.
- [14] 吴逢选, 周郁鸿, 叶宝东. 白花蛇舌草抗肿瘤机制研究进展及其在血液病中的应用 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 167-169.
- [15] 陈晨, 张吉菲, 房鑫. 白花蛇舌草对肝癌的作用机制研究 [J]. 河南中医, 2018, 38(1): 67-71.
- [16] 徐燕, 王海燕, 蒋家月, 等. 薏苡中的甾体皂苷及其细胞毒性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 92-96.
- [17] 王涛, 王鹏. 薏苡乙酸乙酯提取物抗癌活性的实验研究 [J]. 肿瘤基础及临床, 2007, 20(3): 234-236.
- [18] 张家敏, 张骋, 王鹏, 等. 白藤梨根提取物体内外抗肿瘤作用研究 [J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(3): 178-180.

Adjuvant Ganjikan Formula (肝积康方) in Treatin Hepatitis B-related Primary Liver Cancer Patients of Healthy Qi Deficiency and Blood Stasis Pattern: A Retrospective Cohort Study

LI Mengge¹, DANG Zhibo², MA Suping³, ZHANG Guangyu¹, WANG Yuliang¹, DANG Zhongqin¹

1. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, 450002; 2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine; 3. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the impact of *Ganjikan Formula* (肝积康方) on the five-year survival rate in hepatitis B-related primary liver cancer (PLC) patients of healthy *Qi* deficiency and blood stasis pattern and to analyze the associated impact factors. **Methods** Eighty patients who were diagnosed as hepatitis B-related PLC for the first time and received adjuvant therapy of *Ganjikan Formula* in Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2010 to September 2014 were included as Chinese medicine group; one hundred and sixty hepatitis B-related PLC patients who did not take *Ganjikan Formula* were matched to the Chinese medicine group by age and sex at a ratio of 1 : 2. The survival time was assessed; the demographic characteristics and relevant clinical information were collected. The COX regression analysis was used to screen out the protective factors for survival of the patients. Survival analyses were conducted in different subgroups in terms of liver cancer type (BCLC stage: 0-B stage vs. CD stage), treatment method (routine medical treatment vs. minimally invasive treatment vs. resection treatment) and hepatitis B virus e antigen (HBeAg) type (HBeAg-positive vs. HBeAg-negative). **Results** The median survival time of the Chinese medicine group was 28.58 months, and the five-year survival rate was 35.00%; the median survival time of the control group was 9.95 months, and the five-year survival rate was 8.80%; the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.01$). The adjuvant treatment of *Ganjikan Formula* was a protective factor for the survival of hepatitis B-related PLC (HR = 0.416, 95% confidence interval 0.295 to 0.586). Further subgroup analysis in terms of different liver cancer types showed that *Ganjikan Formula* was a protective factor for all subgroups, and the differences between subgroups were statistically significant ($P < 0.05$). The subgroup analysis in terms of different treatment course showed that the longer treatment of *Ganjikan Formula* was associated with longer survival time ($P < 0.01$). **Conclusion** *Ganjikan Formula* is a protective factor associated with the survival of patients with hepatitis B-related PLC, and the treatment time is positively correlated with the survival time.

Keywords hepatitis B-related primary liver cancer; *Ganjikan Formula* (肝积康方); reinforce healthy *qi*, resolve toxins and disperse concretions; survival analysis

(收稿日期: 2020-10-13; 修回日期: 2021-02-10)

编辑: 叶 晨