

基于数据挖掘的中药治疗肝癌经导管动脉化疗栓塞术后用药规律探析[△]

张燕洁*, 孙凤霞#, 李晓玲, 张莹雪, 徐春军(首都医科大学附属北京中医医院肝病科, 北京 100010)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)08-1000-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.023

摘要 目的:数据挖掘中药治疗肝癌经导管动脉化疗栓塞术(TACE)后的用药规律,为中药治疗肝癌TACE术后提供参考。方法:检索7个国内外数据库,筛选相关文献并提取中药治疗肝癌TACE术后的方药信息,使用SPSS Statistics 25及SPSS Modeler 18软件对肝癌TACE术后中药使用频次、性味归经、关联度及聚类等方面进行挖掘分析。结果:共获得方药143首,中药216味,中药使用频次累计1407次;经分析,中药中有6味使用频次>50次(使用频次由高至低依次为甘草、柴胡、茯苓、白术、白芍和党参);有16味使用频次>20次,依功效划分为5类,分别为补益药(9味,占56.2%)、清热药(2味,占12.5%)、燥湿化痰药(2味,占12.5%)、理气药(2味,占12.5%)和散寒药(1味,占6.2%)。所纳入中药的药性以温、平和寒性为主,药味以辛、甘和苦味占大多数,归经以归胃、肾经最多见。关联、聚类分析形成了以柴胡、茯苓、黄芩、白术和甘草为基础的核心药物组方。结论:中药治疗肝癌TACE术后以补益药为主,形成以柴胡、茯苓、黄芩、白术和甘草为基础的核心药物组方,推荐以柴芍六君子汤为主方,在此基础上配合使用清热、燥湿化痰和理气活血的药物。

关键词 数据挖掘; 肝癌; 经导管动脉化疗栓塞术后; 用药规律; 中医药

Medication Rules of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Liver Cancer After Transcatheter Arterial Chemoembolization Based on Data Mining[△]

ZHANG Yanjie, SUN Fengxia, LI Xiaoling, ZHANG Yingxue, XU Chunjun (Dept. of Hepatology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the medication rules of traditional Chinese medicine in the treatment of liver cancer after transcatheter arterial chemoembolization (TACE) based on data mining, so as to provide reference for traditional Chinese medicine in the treatment of liver cancer after TACE. **METHODS:** Seven domestic and foreign databases were retrieved, relevant literature were screened, and information on prescriptions of traditional Chinese medicine in the treatment of liver cancer after TACE was extracted. SPSS Statistics 25 and SPSS Modeler 18 software were used to explore and analyze the frequency, properties and taste, correlation degree and clustering of traditional Chinese medicine after TACE for liver cancer. **RESULTS:** A total of 143 traditional Chinese medicines and 216 herbs were extracted, and the cumulative frequency used in herbs was 1 407 times. After analysis, there were 6 medicines with the frequency of >50 times (the frequency from high to low was licorice, bupleurum, poria, atractylodes macrocephala koidz, white peony root and radix codonopsis). The 16 traditional Chinese medicines used >20 times could be divided into 5 categories according to the efficacy, namely tonic drugs (9 types, 56.2%), heat-clearing drugs (2 types, 12.5%), and damp-drying and phlegm-resolving drugs (2 types, 12.5%), Qi-regulating drugs (2 types, 12.5%) and cold-dispelling drugs (1 type, 6.2%). The properties of the included traditional Chinese medicines were mainly warm, calm and cold, the majority of the medicinal flavors were pungent, sweet and bitter, and the most common meridian were the stomach and kidney meridians. Correlation analysis and cluster analysis formed a core drug formula based on bupleurum, poria, atractylodes macrocephala koidz and licorice. **CONCLUSIONS:** It is recommended to take Chaishao Liujunzi decoction as the main formula, on this basis, with the use of heat-clearing, damp-drying and phlegm-resolving, Qi-regulating and blood circulation-promoting drugs.

KEYWORDS Data mining; Liver cancer; After transcatheter arterial chemoembolization; Medication rules; Traditional Chinese medicine

[△] 基金项目:国家科技重大专项“十三五”课题(No. 2018ZX10725-505);首都卫生发展科研专项项目(No. 2018-2-2173)

* 博士研究生。研究方向:中医药防治肝病的临床研究。E-mail:17812096283@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:中西医结合治疗肝病的临床研究。E-mail:sunfengxia01969@163.com

肝癌是世界上第四大常见的死亡相关恶性肿瘤^[1]。由于该病早期病情隐匿,且恶性程度高,极易扩散和转移,以致发现时患者已多为中晚期^[2]。经导管动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是目前公认的肝癌晚期和肝癌切除术后最常用且较为有效的治疗手段之一^[3]。但是单独使用 TACE 术有术后易复发和转移的局限性,效果不理想^[4]。在 TACE 术后联合中药治疗能发挥协同作用,有效延长肝癌患者的生存时间^[5-6]。目前,有关肝癌 TACE 术后患者治疗的报道较少。随着中医治疗肿瘤精准医学的出现,对肿瘤的治疗提出了更高要求^[7]。因此,本研究通过查阅大量文献对治疗肝癌 TACE 术后的中药进行数据挖掘,以探求肝癌 TACE 术后的用药规律,为肝癌 TACE 术后的中医药治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 文献纳入标准:(1)含有治疗方药的中医临床研究文献或中医经验类论文;(2)研究对象限定为肝癌 TACE 术后患者,年龄>18 岁;(3)文献中使用药物组成明确的方药或中成药;(4)方药完全相同的文献,取发表时间较近者纳入;(5)对于存在辨证分型的文献,依照证型的不同分别录入信息。

1.1.2 文献排除标准:(1)民族医药如蒙药、藏药的研究文献;(2)非公开或无法获取全文的文献;(3)动物实验、Meta 分析和综述等文献;(4)采用外治法作为主要治疗手段的文献;(5)药物非中药材而为提取物者。

1.2 文献检索策略

计算机检索数据库,包括中国知网、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science 和 Embase,收集中药治疗肝癌 TACE 术后的文献,语种限定为中文和英文。检索词以主题词+自由词进行限定,以“肝癌 TACE 术后”“经导管肝动脉化疗栓塞术后”“肝癌化疗栓塞术后”“肝癌介入术后”“肝介入术后”“中药”“中成药”“草药”“汤”“丸”和“散”为检索词分别检索 4 个中文数据库;以“traditional chinese medicine”“after chemotherapy embolism for hepatocarcinoma”“after transarterial chemoembolization”和“after TACE for hepatocarcinoma”等为检索词分别检索 3 个英文数据库。界定检索时间为建库至 2021 年 8 月 26 日。

1.3 文献资料提取

使用 NoteExpress 软件管理文献,待审核题目、摘要和正文后,最终确定文献纳入量。在 Excel 软件中录入编号、标题、方药和中药名称等信息作为数据库。并对全部录入数据进行核查。

1.4 文献数据规范

参照《中华人民共和国药典:一部》(2020 年版)^[8]和《中华本草》^[9-17]将中药名称进行规范化,并去除产地名和炮制方法;未查出的药物保留原名称。根据《中药学》(第 2 版)^[18]按功效对中药进行分类。中药性味归经主要参照《中华本草》^[9-17],未查到的药物参照《中华人民共和国药典:一部》(2020 年版)^[8]。

1.5 统计方法

采用 Excel 软件录入数据并建立中药数据库,通过数据透

视表统计中药使用频次;关联规则和系统聚类分析分别使用 SPSS Modeler 18 和 SPSS Statistics 25 软件。

2 结果

2.1 纳入文献情况

共检索到文献 1 106 篇(中国知网 82 篇,万方数据库 241 篇,中国生物医学数据库 169 篇,维普数据库 82 篇,PubMed 293 篇,Web of Science 28 篇,Embase 211 篇),去掉重复文献 320 篇;按纳入、排除标准审查正文后得到文献 136 篇(中文 114 篇,英文 22 篇),对于药物完全相同的方药只取 1 次,最后共纳入 143 首方药。

2.2 中药使用频次分析

纳入的 143 首方药中共包括 216 种中药,总使用频次为 1 407 次。其中,6 味中药的使用频次>50 次,依次为甘草(88 次)、柴胡(65 次)、茯苓(64 次)、白术(62 次)、白芍(59 次)和党参(53 次),累计使用频次占总频次数的 27.8%;16 味中药的使用频次>20 次,累计使用频次占总频次数的 50.4%,见表 1。使用频次<5 次的中药有 154 味,占中药总味数的 71.3%。

表 1 使用频次≥20 次的中药

Tab 1 Traditional Chinese medicine with frequency ≥20 times

| 序号 | 药物 | 使用频次/次 | 占总频次数的比例/% |
|----|-------|--------|------------|
| 1 | 甘草 | 88 | 6.3 |
| 2 | 柴胡 | 65 | 4.6 |
| 3 | 茯苓 | 64 | 4.5 |
| 4 | 白术 | 62 | 4.4 |
| 5 | 白芍 | 59 | 4.2 |
| 6 | 党参 | 53 | 3.8 |
| 7 | 半夏 | 46 | 3.3 |
| 8 | 黄芪 | 41 | 2.9 |
| 9 | 当归 | 38 | 2.7 |
| 10 | 黄芩 | 38 | 2.7 |
| 11 | 白花蛇舌草 | 29 | 2.1 |
| 12 | 陈皮 | 29 | 2.1 |
| 13 | 山药 | 25 | 1.8 |
| 14 | 枳壳 | 25 | 1.8 |
| 15 | 生姜 | 24 | 1.7 |
| 16 | 大枣 | 23 | 1.6 |

16 味使用频次≥20 次的中药按功效可分为 5 类:(1)补益药(9 味,占 56.2%),包括茯苓、白芍、山药、当归、白术、党参、黄芪、甘草和大枣;(2)燥湿化痰药(2 味,占 12.5%),为半夏和陈皮;(3)清热药(2 味,占 12.5%),为白花蛇舌草和黄芩;(4)理气药(2 味,占 12.5%),为柴胡和枳壳;(5)散寒药(1 味,占 6.2%),为生姜。

2.3 药物的性味归经分析

剔除最终未查到性味归经的药物,如松针层孔菌、白囊耙齿菌和桦褐孔菌;对于只有性味的药物如黑芝麻、紫背天葵草则予以保留。中药的性味归经分析结果显示,不同药性的药物使用频次累计 236 次,不同药味的药物使用频次累计 330 次,不同归经的药物使用频次累计 575 次;药性方面,以温性(84 次,占 35.6%)、平性(64 次,占 27.1%)和寒性(49 次,占 20.8%)药物为主,见表 2、图 1;药味方面,以辛味(99 次,占 30.0%)、甘味(94 次,占 28.5%)和苦味(78 次,占 23.6%)药物为主,见表 2、图 2;归经方面,以归胃、肾经为主,见表 3、图 3。

表 2 不同药性、药味的药物使用频次

Tab 2 Frequency of traditional Chinese medicine with different medicinal properties and taste

| 药性 | 使用频次/次 | 药味 | 使用频次/次 |
|----|--------|----|--------|
| 温 | 84 | 辛 | 99 |
| 平 | 64 | 甘 | 94 |
| 寒 | 49 | 苦 | 78 |
| 凉 | 13 | 涩 | 23 |
| 热 | 12 | 咸 | 14 |
| 小毒 | 10 | 淡 | 14 |
| 大毒 | 3 | 酸 | 8 |
| 有毒 | 1 | | |

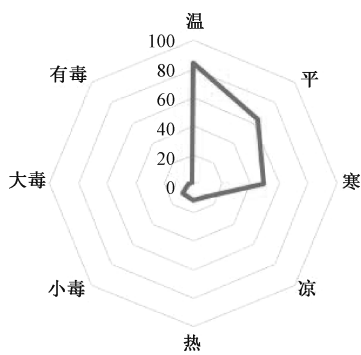


图 1 中药药性频次分布图

Fig 1 Distribution of frequency of traditional Chinese medicine with different medicinal properties

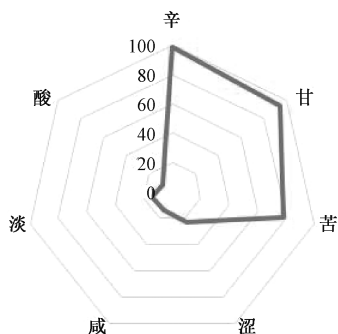


图 2 中药药味频次分布图

Fig 2 Distribution of frequency of traditional Chinese medicine with different medicinal taste

表 3 不同归经的药物使用频次

Tab 3 Frequency of traditional Chinese medicine with different meridian tropism

| 归经 | 使用频次/次 | 归经 | 使用频次/次 |
|-----|--------|-----|--------|
| 胃经 | 109 | 肺经 | 25 |
| 肾经 | 99 | 心经 | 18 |
| 膀胱经 | 89 | 脾经 | 17 |
| 肝经 | 85 | 三焦经 | 11 |
| 小肠经 | 61 | 胆经 | 3 |
| 大肠经 | 56 | 心包经 | 2 |

2.4 药物之间的关联规则分析

中药配伍关系挖掘在 SPSS Modeler 18 软件中进行,关联规则建模选择 Apriori 算法,设置最大链接数为 80,弱链接上限 15,强链接下限 35,结果显示 61 条关联规则,其中两药组合的关联规则有 7 条(见表 4),三药组合的关联规则有 54 条(支

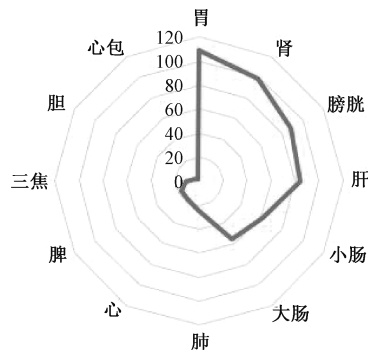


图 3 中药归经频次分布图

Fig 3 Distribution of frequency of traditional Chinese medicine with different medicinal meridian tropism

持度排序居前 10 位的关联规则见表 5)。关联规则解释举例(以表 4 第 1 条为例):有 65 首方药中使用了柴胡,占有方药数的 45.5%,在上述方药中有 83.1%的方药同时使用了甘草。治疗肝癌 TACE 术后中药间的关联规则可视化图见图 4,其中药物之间链接强者以粗线表示,链接正常以细线表示,虚线则说明链接弱。

表 4 中药治疗肝癌 TACE 术后的两药组合关联规则

Tab 4 Correlation rules of two-drug combination of traditional Chinese medicine in the treatment of liver cancer after TACE

| 序号 | 前项 | 后项 | 方药数/首 | 支持度百分比/% | 置信度百分比/% |
|----|----|----|-------|----------|----------|
| 1 | 柴胡 | 甘草 | 65 | 45.5 | 83.1 |
| 2 | 白术 | 茯苓 | 62 | 43.4 | 82.3 |
| 3 | 黄芩 | 柴胡 | 38 | 26.6 | 84.2 |
| 4 | 陈皮 | 甘草 | 29 | 20.3 | 82.8 |
| 5 | 山药 | 茯苓 | 25 | 17.5 | 80.0 |
| 6 | 川芎 | 甘草 | 19 | 13.3 | 84.2 |
| 7 | 香附 | 甘草 | 15 | 10.5 | 80.0 |

表 5 中药治疗肝癌 TACE 术后的三药组合关联规则(支持度排序居前 10 位)

Tab 5 Correlation rules of three-drug combination of traditional Chinese medicine in the treatment of liver cancer after TACE (Top 10, ranked by support)

| 序号 | 前项 | 后项 | 方药数/首 | 支持度百分比/% | 置信度百分比/% |
|----|-------|----|-------|----------|----------|
| 1 | 茯苓+甘草 | 白术 | 47 | 32.9 | 85.1 |
| 2 | 白术+甘草 | 茯苓 | 45 | 31.5 | 88.9 |
| 3 | 党参+白术 | 茯苓 | 40 | 28.0 | 85.0 |
| 4 | 白芍+柴胡 | 甘草 | 36 | 25.2 | 80.6 |
| 5 | 党参+茯苓 | 白术 | 35 | 24.5 | 97.1 |
| 6 | 黄芩+柴胡 | 半夏 | 32 | 22.4 | 84.4 |
| 7 | 黄芩+半夏 | 柴胡 | 29 | 20.3 | 93.1 |
| 8 | 黄芩+甘草 | 柴胡 | 29 | 20.3 | 86.2 |
| 9 | 白芍+茯苓 | 白术 | 27 | 18.9 | 88.9 |
| 10 | 白芍+茯苓 | 甘草 | 27 | 18.9 | 81.5 |

2.5 药物的系统聚类分析

对使用频次>15 次的药物采用组间联接法进行系统聚类,分析方法采用 Pearson 相关性分析,结果见图 5。

3 讨论

肝癌在中医学中属于“积聚”和“癥瘕”等范畴,病机总以本虚标实为关键,乃气血阴阳失衡,正气虚耗,湿热、痰瘀、癌毒侵袭,酝酿日久而成。对于 TACE 术后患者,一方面,肿瘤癌毒攻伐人体,耗败气血,造成人体本虚标实的状态,且局部治

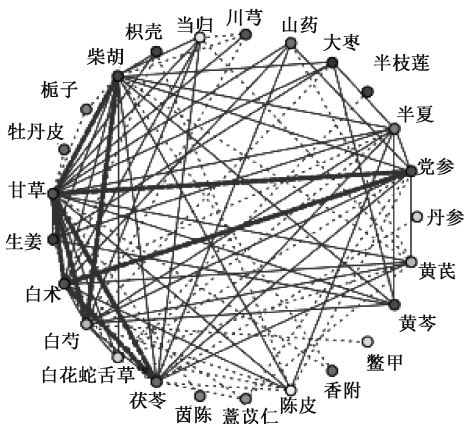


图4 治疗肝癌 TACE 术后的中药之间的关联规则分布图

Fig 4 Distribution of correlation rules of traditional Chinese medicine in the treatment of liver cancer after TACE

疗波及正常肝细胞,使本已虚损之体愈虚;另一方面,TACE 术将药物或栓塞剂由外而内注入肝动脉局部杀伤恶性肿瘤细胞的治疗,亦使外来湿邪热邪滞留于肝。大量文献报道,中医药在行肝癌 TACE 术患者的治疗过程中发挥了重要作用,尤其在增效减毒和预防肿瘤复发、转移方面^[19-20]。

本研究中发现,使用频次>50 次的中药有 6 味,除柴胡疏肝解郁外,其余 5 种均为补益类药物,与《医宗必读·积聚》中“末者,病魔经久,邪气侵袭,正气消残,则任受补”的治疗原则相契合,提示在肝癌 TACE 术后使用补益类中药。使用频次较高的 7 味中药基本为柴芍六君子汤的组成药物,研究结果表明,柴芍六君子汤不仅可下调 T 辅助细胞、T 淋巴细胞治疗慢性乙型肝炎^[21],而且联合 TACE 术治疗还能提高肝癌患者的卡诺夫斯凯计分,改善临床症状^[22-23]。提示对于肝癌 TACE 术后患者,可使用柴芍六君子汤作为基础方,在此基础上根据患者症状、舌脉进行药物加减,以提升临床辨证效率。另外,

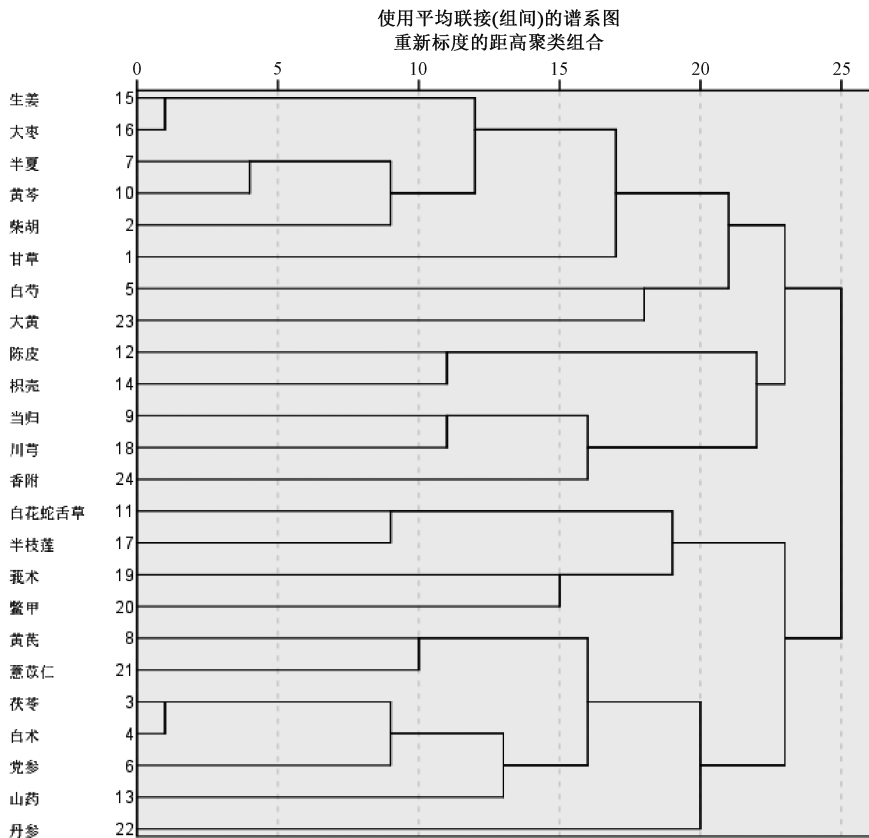


图5 治疗肝癌 TACE 术后使用频次较高的中药系统聚类谱系图

Fig 5 Systematic clustering pedigree of high-frequency traditional Chinese medicine in the treatment of liver cancer after TACE

从药物功效而言,使用频次>20 次的中药中除补虚药使用频率(56.2%)较高外,燥湿化痰药(12.5%)、清热药(12.5%)和理气药(12.5%)的使用频率也较高,与目前中医界普遍认为的湿热、气郁和痰瘀的病机特点基本相似^[24-25]。

对药物性味的分析发现,所使用的中药以温、平及寒性药物居多,药味多为辛、甘和苦味。有研究分析了 312 例原发性肝癌 TACE 术后患者,发现其辨证更倾向肝气郁滞证和湿热证,与本研究辛、苦味药使用频率较高的结论吻合^[26]。TACE 术后患者体内余热未清,故寒性药物较为常用。而温性药物的

使用频次较高,大抵与“寒证”无关,早在《黄帝内经》中就有“劳者温之,损者温之”之说,指出温肝法与机体虚损有关,故多见温、平性中药的使用^[27]。对中药归经的分析发现,以归胃、肾经多见,归肝经次之,提示肝癌 TACE 术后的中医治疗主要从先后天之本入手,着重于对机体正气的提升。

关于关联规则分析,依照支持度排序,前 10 组关联强度较高的药物组合有柴胡-甘草、白术-茯苓、茯苓和甘草-白术、白术和甘草-茯苓、党参和白术-茯苓、黄芩-柴胡、白芍和柴胡-甘草、党参和茯苓-白术、黄芩和柴胡-半夏以及陈皮-甘草。可以看

出,治疗肝癌 TACE 术后多选用具有益气扶正、升清降浊和调畅气机功效的中药。

关于聚类分析,当把使用频次 ≥ 15 次的中药聚为5类时,得出不同的方剂和对药、角药:(1)类1(生姜、大枣、半夏、黄芩、柴胡、甘草、白芍和大黄)为大柴胡汤加减化裁而成,功能为和解少阳,又内泻热结。全球有 $>70\%$ 的肝癌患者患有乙型肝炎病毒或丙型肝炎病毒感染,控制肝炎等原发基础疾病不仅可降低肝癌发生风险,还可改善肝癌患者预后^[28-29]。大柴胡汤在保肝抗炎方面疗效显著^[30];体外实验结果证实,该方含药血清能明显抑制人肝癌 HepG2 细胞增殖^[31]。(2)类2为陈皮和枳壳,为理气宽中、燥湿化痰的常用药对。(3)类3为当归、川芎和香附,为和血活血的药物组合。(4)类4有莪术、白花蛇舌草、半枝莲和鳖甲。莪术有行气破血、消积止痛的功效。白花蛇舌草、半枝莲可清热解毒、活血散结止痛,为抗恶性肿瘤的常选药对;有文献报道,二者的提取物黄酮体外抗肿瘤活性显著,可诱导恶性肿瘤细胞凋亡、抑制恶性肿瘤细胞迁移和侵袭^[32-33]。鳖甲能软坚散结。(5)类5为黄芪、薏苡仁、茯苓、白术、党参、山药和丹参,为益气扶正、活血的组合。著名肝病大师关幼波教授在慢性肝病治疗中尤善用黄芪,乃因黄芪既能补气扶正,又可使气行则血行、气旺则水湿得化,一药而得补气、活血、化湿、祛痰四效;丹参因气血同调亦较为常用^[34]。

本研究结果提示,肝癌 TACE 术后患者的中药治疗以补益药为主,推荐以柴芍六君子汤为主方,根据辨证的不同加用燥湿化痰药、清热药和理气活血药,方可取得较为理想的治疗效果。

参考文献

- [1] VILLANUEVA A. Hepatocellular carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1450-1462.
- [2] 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.
- [3] BENGMARK S, JEPPSSON B. Status of ischemic therapy for hepatic tumors[J]. *Surg Clin North Am*, 1989, 69(2): 411-418.
- [4] 吴孟超. 原发性肝癌外科综合治疗的现状和展望[J]. *中华外科杂志*, 2004, 42(1): 13-15.
- [5] 吴孟超. 中医药在肝癌防治中的作用、地位和存在的问题[J]. *中西医结合学报*, 2003, 1(3): 163-164.
- [6] 李霄茜, 凌昌全. 中药缓解原发性肝癌患者经动脉栓塞化疗术后副作用的系统综述和 meta 分析[J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(12): 1341-1362.
- [7] 殷东风. 中医理论指导下的恶性肿瘤精准治疗[J]. *中医杂志*, 2017, 58(7): 572-574.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]北京:中国医药科技出版社, 2020;目录 1-10.
- [9] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草:1册[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:1-633.
- [10] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草:2册[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:1-928.
- [11] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草:3册[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:1-778.
- [12] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草:4册[M]. 上

海:上海科学技术出版社, 1999:1-999.

- [13] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草:5册[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:1-1038.
- [14] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草:6册[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:1-608.
- [15] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草:7册[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:1-1020.
- [16] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草:8册[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:1-769.
- [17] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草:9册[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999:1-863.
- [18] 高学敏. 中药学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社, 2007:1-547.
- [19] 彭孟云, 宋晓宁, 汪静. 中医药治疗原发性肝癌 TACE 栓塞综合征的研究进展[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2018, 16(24): 152-154.
- [20] 刘艺. 健脾理气法联合 TACE 治疗原发性肝癌的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2020.
- [21] 尹燕耀, 林云华, 宗亚力, 等. 柴芍六君子汤加减对肝郁脾虚型慢性乙型肝炎免疫介导发病机制的干预研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(11): 2394-2396.
- [22] 邱汉波, 赵艺蔓, 周尧红, 等. 柴芍六君子汤联合经肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌效果的 Meta 分析[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(10): 20-22, 27.
- [23] 李玉婷, 李丽娴, 邓鑫. 柴芍六君子汤治疗肝病的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(26): 59-60.
- [24] 李杰, 孙凤霞, 戚团结, 等. 徐春军教授治疗肝癌肝硬化验案探析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(1): 84-86.
- [25] 田聪聪, 牛艳艳, 张照兰. 张照兰对原发性肝癌 TACE 术后中医调治经验[J]. *中医药临床杂志*, 2018, 30(5): 865-867.
- [26] 斯韬, 宁雪莹, 冯献斌, 等. 312 例原发性肝癌患者血管介入栓塞化疗前后中医证候研究[J]. *中医杂志*, 2015, 56(19): 1678-1681.
- [27] 李高军, 曲长江. 温肝法的学术渊源及方药整理研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(9): 52-54.
- [28] KANDA T, GOTO T, HIROTSU Y, et al. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1358.
- [29] 孙宁宁, 孙凤霞, 李晓玲, 等. 原发性肝癌基础肝病治疗的意义[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018, 10(1): 6-9.
- [30] 宋小雪, 黄金凤, 田明, 等. 大柴胡汤的药理及临床应用[J]. *中医药学报*, 2019, 47(4): 112-116.
- [31] 陆国辉, 李艳茹. 大柴胡汤含药血清通过 Sirt3 线粒体途径诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡的研究[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(5): 17-21.
- [32] 赖昌威. 药对白花蛇舌草与半枝莲提取物的体外抗肿瘤活性研究[D]. 广州:广东药科大学, 2019.
- [33] 杨培伟. 半枝莲和白花蛇舌草提取物对 HBV 相关性肝细胞癌的作用及对 circRNAs 差异表达的影响[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [34] 王莒生, 徐春军, 吴义春. 论关幼波“三因学说”[J]. *中医杂志*, 2011, 52(6): 458-461.

(收稿日期:2022-03-15 修回日期:2022-05-03)