

# 基于文献挖掘探析肝癌前病变的中医临床用药规律



苟思媛<sup>1</sup>, 杨先照<sup>2</sup>, 王龙珠<sup>1</sup>, 田羽佳<sup>1</sup>, 茹淑瑛<sup>3</sup>

1. 北京中医药大学东直门医院脾胃病科 (北京 100700)
2. 北京中医药大学东直门医院感染科 (北京 100700)
3. 北京中医药大学东直门医院通州院区脾胃病科 (北京 101100)

**【摘要】目的** 收集并整理中医药治疗肝癌前病变临床用药经验的文献, 通过分析其组方规律, 归纳总结疾病特点和治疗思路, 为该病的临床中医药治疗在遣方用药、经验加减上提供参考。**方法** 经过系统性检索中国知网、维普中文科技期刊数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、EMBASE、Cochrane 等8个电子数据库, 纳入自建库起至2023年12月收录的中医药治疗肝癌前病变的临床研究及个人经验类文献, 提取符合纳入标准的方药信息, 基于“中医药数据挖掘系统 TCM Miner”组成用药记录数据库来统计药频及性味归经, 使用SPSS 25.0统计软件进行聚类分析, 通过SPSS Modeler 14.1的Apriori模块完成关联规则分析, 最后应用SPSS Modeler网络模块来完成对高频药物的复杂网络分析。**结果** 最终达到标准纳入研究的共34篇文献, 其中含有34首中药复方, 共110味药物, 涉及15类功效, 总计291药物频次。频数分析显示, 药物词频前8位的中药为黄芪、白术、丹参、白花蛇舌草、鳖甲、莪术、半枝莲、郁金; 在“四气”中所占比重前3位的药物排名依次为寒、温、平; “五味”中所占比重前3位排名依次为苦、甘、辛; 由多到少药物在归经频次中前4位排名依次为肝、脾、肾、肺。Apriori关联规则分析显示核心药对组合为“白花蛇舌草+半枝莲”; 复杂网络分析得到核心处方为白术、白芍、白花蛇舌草、茯苓、莪术、郁金、鳖甲、黄芪、三棱、丹参、半枝莲。**结论** 中医治疗肝癌前病变以健脾养肝、活血解毒为组方首选, 配伍行气、清热、化痰、软坚散结等药物。

**【关键词】** 肝癌; 癌前病变; 中医药; 数据挖掘; 用药规律; 黄芪; 白术; 丹参

**【中图分类号】** R287 **【文献标识码】** A

## Exploring the medication rules of hepatic precancerous lesions based on data mining

GOU Siyuan<sup>1</sup>, YANG Xianzhao<sup>2</sup>, WANG Longzhu<sup>1</sup>, TIAN Yujia<sup>1</sup>, RU Shuying<sup>3</sup>

1. Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. Department of Infectious Diseases, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

3. Department of Gastroenterology, Tongzhou District, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 101100, China

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202405139

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81603555)

通信作者: 茹淑瑛, 博士, 主治医师, Email: rsy\_2008@163.com

Corresponding author: RU Shuying, Email: rsy\_2008@163.com

**【Abstract】Objective** To collect and sort out the literature on the clinical medication experience of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of hepatic precancerous lesions, and to summarize the characteristics of the disease and the treatment ideas by analyzing the rules of its formula, in order to provide instructions for the treatment of precancerous lesions of hepatocellular carcinoma with TCM in terms of medication and experience addition and subtraction. **Methods** CNKI, VIP, WanFang Data, CBM, PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane databases were systematically searched, the clinical research and personal experience literature of TCM in the treatment of hepatic precancerous lesions from the establishment of the databases to December 2023 was included, and the prescription information that met the inclusion criteria was extracted. Based on "Traditional Chinese Medicine data Miner (TCM Miner)", the medication database was established to analyze the frequency, properties and flavours of the drugs and meridian tropism. The cluster analysis were conducted by SPSS 25.0 statistical software, and the association rules were analyzed by using Apriori algorithm of SPSS Modeler 14.1, and the complex network analysis of high-frequency drugs was conducted by network module of SPSS Modeler. **Results** 34 researches including 34 formulas, 110 drugs with 291 frequencies and 15 drug efficacy were included. Frequency analysis showed that the top eight types of frequently applied drugs were milkvetch root, largehead atractylodes rhizome, radix salviae miltiorrhizae, hedyotis, carapax trionycis, zedorgy rhidoray, barbated skullcup herb, redix curcumae. The top three properties in the "four qi" were cold, warm and mild. The top three tastes of the "five flavors" were bitterness, sweetness and acidity. The top four in the frequency of meridian tropism were liver, spleen, kidney and lung. Apriori correlation analysis showed that the core drug pairs was "Hedyotis diffusa+Atractylodes". Complex network analysis showed that the core prescriptions were composed of Atractylodes, Radix Paeoniae Alba, Hedyotis diffusa, Poria cocos, Rhizoma Curcumae, Radix Curcumae Aromatica, Trionycis Carapax, Radix Astragali, Sparganium stoloniferum, Salvia miltiorrhiza, Scutellaria barbata. **Conclusion** The TCM treatment of hepatic precancerous lesions should be based on tonifying spleen and nourishing liver, promoting blood circulation and detoxification, and combined with drugs that can promote qi-circulation, clear heat, remove blood-stasis, soften hard masses and resolve hard masses.

**【Keywords】** Hepatocellular carcinoma; Precancerous lesions; Traditional Chinese medicine; Data mining; Medication rule; Milkvetch root; Largehead atractylodes rhizome; Radix salviae miltiorrhizae

肝癌，作为全球癌症死亡原因排名第 4 的疾病，5 年生存率早期为 36%，晚期转移患者仅为 13%<sup>[1]</sup>，其最常见的形式是肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC），约占 90%<sup>[2]</sup>。临床上，HCC 的形成是一个多步骤过程，而由乙型肝炎发展至肝硬化，最后衍变为肝癌的疾病发展模式，是我国 HCC 较为常见的演变过程。其中在肝硬化—肝癌的恶变过程中，存在一个较长时间的肝癌前病变阶段<sup>[3]</sup>。癌前病变有一个广泛的定义：即从正常的组织到有风险发展成为癌症的明显病变，

且该明显的病变可以表现出异常的外观和具有一定的分子特性，区别于正常和癌组织的特殊阶段<sup>[4]</sup>。同理，肝癌前病变目前也被认为是在肝病基础上，当部分肝组织的组织结构、细胞形态展现出一些特定的异型性时，经过评估其具有形成潜在的恶性变化风险异型增生结节的可能，即异型增生结节的病理状态<sup>[5]</sup>。现代医学中，病理学目前仍是诊断肝癌前病变的金标准，但受肝活检局限性的影响，在缺少病理标本的情况下，临床诊断 HCC 癌前病变的主要方法多以影像学检查

为主<sup>[5]</sup>。临床治疗方面，西医治疗基本是沿用院外随访、监测病情发展的模式，如果病情需要，可行局部消融和手术切除<sup>[6-7]</sup>。近年来，免疫生物疗法是关注度较高的非手术治疗方法，其防治肝癌的机制主要是针对肝内免疫抑制状态微环境进行干预，包括逆转免疫应答失衡和免疫抑制两类策略<sup>[8]</sup>，如细胞因子与细胞疗法、靶向清除肿瘤相关巨噬细胞以及免疫位点检测等，其中，程序性死亡受体/程序性死亡-配体1、趋化因子配体2等为免疫监测点的免疫新疗法也取得了突破性进展<sup>[9]</sup>。中医学虽无肝癌前病变的病名记载，但根据其症状，可将其归属于中医“胁痛”范畴，以及具有腹部形态变化的“臌胀”和“积聚”等。现代医家结合长期临床实践对肝癌前病变的病因病机进行了丰富的理论探究，将该病病因分为内因与外因两个方面，内因指机体阴阳不和、脏腑虚弱，外因则为感受湿热寒邪及疫毒等，正邪相搏，邪气久羁则发为本病<sup>[10]</sup>。陈天阳等<sup>[11]</sup>认为该病的发生主要为热毒、痰湿、气滞、血瘀互结于肝脏，损伤正气；黄倩等<sup>[3]</sup>认为该病进展的中医病机关键为“虚积互生、毒瘀交阻”。临床各家观点侧重虽有所不同，对该病的证型分类不一，但都普遍认为肝癌前病变的疾病性质为本虚标实，临床也多以此立论，从肝、脾、肾三脏进行辨证论治，“壮益正气以祛邪、攻而不过兼以补益”为基本治疗原则。

西医方面，目前临床上的诊疗措施有限，大多数HCC患者发现时已至晚期，从而失去了外科根治的机会，临床生存率不高，因而癌前病变的识别诊断及早期治疗十分重要<sup>[5]</sup>。就中医药治疗来说，虽然与肝癌前病变相关的临床试验研究较少，但就现有的临床治疗经验而言，中医药学的整体观念以及辨证论治理念在该病的治疗中有着不可替代的作用，在改变疾病进展倾向方面较为突出。研究表明，中药可以有效逆转癌前病变恶性发展的过程，体外实验也验证了中医在抑制癌症相关细胞活力，抑制细胞迁移，诱导细胞凋亡，调节相关病理蛋白产物的作用<sup>[12]</sup>。由于疾病的不确定性以及中医药处方的灵活性，目前临床上的中药处方存在很多差异。本研究通过对近几十年来国内外有关肝癌前病变的相关中医药文献进行整理、分析，挖掘中医药针对肝癌前病变的用药规律，以期对肝癌前病变的临床用药提供组方思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源

以“肝癌前病变”为关键词和主题词，在数据库（中国知网、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库）设置时间节点为建库至2023年12月，选择类型为学术期刊、专利，根据结果文献，纳入中医药治疗肝癌前病变经验文献；以“hepatic”“liver”“precancerous”“preneoplastic”“atypical hyperplasia”为检索词，采用主题词结合自由词的检索方式，检索PubMed、Web of Science、EMbase、the Cochrane Library自建库至2023年12月所收录文献，纳入中医药治疗肝癌前病变经验文献。根据初步检索发现中医药治疗肝癌前病变的文献较少，为避免遗漏，因而扩大检索范围，以“肝癌前病变”为主题词进行检索。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①研究人群为肝癌前病变患者；②治疗干预形式为中药复方，并且有完整及明确的药物组成；③方药所治疗患者的诊断标准符合目前临床肝癌前病变的诊断标准，且无其他原发肿瘤病史。④所用方药证明有效。排除标准：①涉及的方药并非直接治疗肝癌前病变，或结合西医药物共同治疗肝癌前病变；②治疗方式以外敷、针灸等其他非中药内服治疗法为主；③相同研究、同稿或多角度发表多篇文章，中心方剂未变，只计入1次，且取发表较早或论述较全面者；④方名不同但组成完全相同的方剂，只计入1篇。

### 1.3 数据规范化处理

使用Microsoft Excel 2016处方进行输录，采用双人核对的形式以确认数据无误，纳入处方共计34张。数据处理方面通过中医药数据挖掘系统TCM Miner，主要使用正异名替换功能，中药名称以全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中药学》和《中国药典（2020版）》为基准进行校准，如“蛇舌草”经过规范替换，调整为“白花蛇舌草”等。

### 1.4 统计学分析

本统计研究中通过利用Excel的COUNTIF函数，进行处方药物频次的统计，使用SPSS Modeler 14.1的Apriori模块，对高频药物（频次 $\geq 3$ 的中药）进行计算，统计得出其间的置信度、支持度、共现频率、提升度、部署能力等。

高频药物的聚类分析由 SPSS 25.0 统计软件的系统聚类模块完成，选择项目“组间联接”作为聚类方法，“皮尔逊相关性”为测量区间，结果以树状图的形式展现，为距离 =20 的药物组合。汇总后应用 SPSS Modeler 网络模块，用复杂网络分析对高频药物进行分析，最后展示药物网络时，参数为链接强度 2~9。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

初检相关文献共获得 3 529 篇，去掉重复文献 765 篇，通过对题目和摘要进行进一步筛选剔除文献 2 533 篇，通过全文评估中药复方最终纳入 34 篇文献进行数据挖掘研究用药规律。具体文献检索流程见图 1。

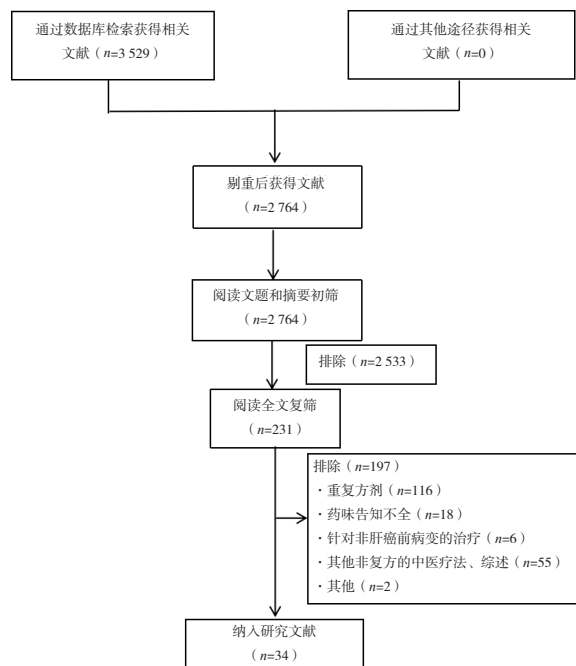


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1. Literature screening process and results

注：\*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=539)、Embase (n=616)、Cochrane (n=45)、Web of Science (n=608)、CBM (n=195)、CNKI (n=331)、万方 (n=973)、VIP (n=208)、专利 (n=14)。

### 2.2 用药频次统计

根据纳排标准，最终有 34 篇文献符合要求，其中筛选出中药复方 34 个，总计中药 110 味，药物频次共计 291 次。高频用药（频次 ≥ 3 次）共 30 味，累计使用频次 176 次，其中频次 > 3 次由多到少排列前 10 位依次为黄芪、白术、丹参、白花蛇舌草、鳖甲、莪术、半枝莲、郁金、茯苓、枸杞子（图 2）。

### 2.3 药物性味归经频次统计

频次分析就四气、五味、归经进行统计，“四气”中药物排名由大到小依次为寒、温、平、凉、热（图 3A）。“五味”中药物排名由大到小，前 3 位依次为苦、甘、辛，后 4 位为淡、咸、酸、涩（图 3B）。归经频次排名由多到少前 6 位依次为肝、脾、肾、肺、心、胃（图 4）。

### 2.4 药物功效分类频次统计

按中药药效作用进行分类，纳入的中药可分为 15 类，得到结果发现出现最多频次为补虚药，频次为 94 次，占比 34.81%，排名第 2 的为活血化瘀药、随后按高至低为清热药、化湿药、理气药等（图 5）。

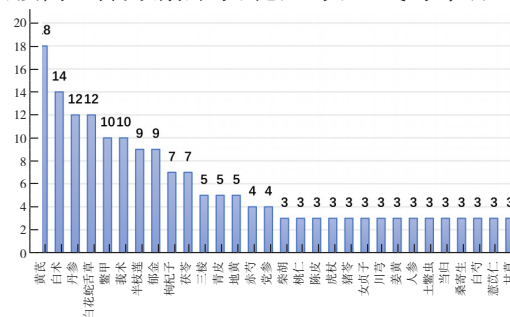


图2 中医药治疗肝癌前病变的高频中药及频次  
Figure 2. The high frequency drugs of TCM and their frequencies in treating hepatic precancerous lesions

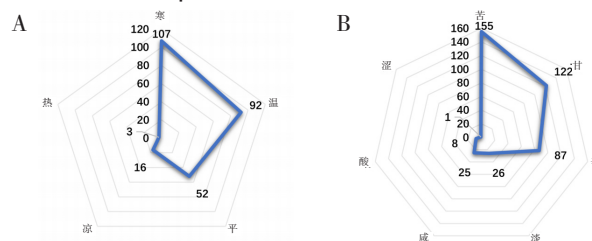


图3 中医药治疗肝癌前病变的四气 (A) 和五味 (B) 分类统计图

Figure 3. Statistical chart of four Qi (A) and five tastes (B) classification of hepatic precancerous lesions treated with TCM

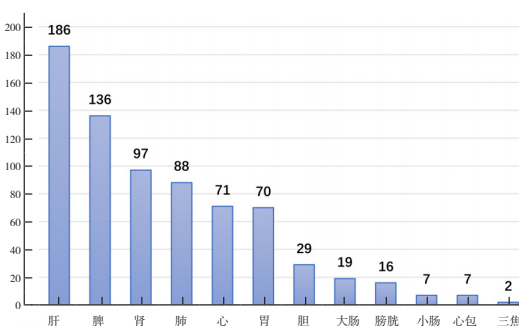


图4 中医药治疗肝癌前病变的归经分类统计图  
Figure 4. Statistical chart of meridian tropism of hepatic precancerous lesions treated with TCM

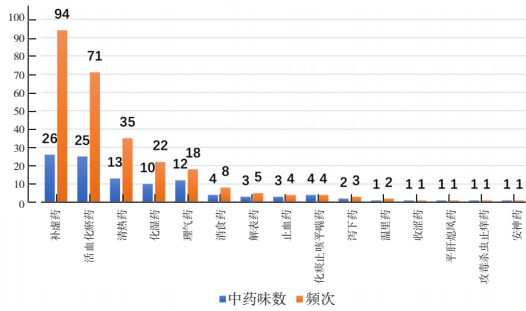


图5 中医药治疗肝癌前病变的中药功效频次  
Figure 5. Frequency of efficacy of TCM in treating hepatic precancerous lesions

2.5 药物关联规则分析

对筛选出的 110 味药物使用 SPSS Modeler 14.1 软件的 Apriori 模块进行关联分析，参数设置为：支持度 ≥ 10%、置信度 ≥ 50%、提升度 > 1，结果得到 30 对关联药物，将所得结果按置信度进

行降序排序，其中陈皮 + 茯苓关联最强（表 1）。

2.6 药物聚类分析

聚类分析得到 8 个常用聚类方：C1：当归、土鳖虫、白芍、黄芩、柴胡、大黄、桃仁、人参、牡丹皮；C2：虎杖、泽兰、赤芍；C3：姜黄、地黄、党参；C4：薏苡仁、甘草；C5：陈皮、茯苓、猪苓、青皮、白术；C6：桑寄生、苦参、郁金、丹参；C7：三棱、莪术；C8：半枝莲、枸杞、女贞子、鳖甲、川芎、白花蛇舌草、黄芪（图 6）。

2.7 复杂网络分析

汇总后应用 SPSS Modeler 网络模块，用复杂网络分析对高频药物进行分析，最后展示药物网络时，参数为链接强度 2~9，得出处方核心药物：白术、白芍、白花蛇舌草、茯苓、莪术、郁金、鳖甲、黄芪、三棱、丹参、半枝莲（图 7）。

表1 中医药治疗肝癌前病变的高频中药关联规则

Table 1. High-frequency association rule of TCM in treating hepatic precancerous lesions

前项	后项	置信度 (%)	支持度 (%)	提升	共现频率
陈皮	茯苓	100	11.429	4.375	4
三棱	莪术	80	11.429	2.333	4
三棱	黄芪	80	11.429	1.400	4
半枝莲	白花蛇舌草	77.778	20	2.269	7
茯苓	白术	75	17.143	1.641	6
枸杞	鳖甲	71.429	14.286	2.273	5
枸杞	黄芪	71.429	14.286	1.250	5
丹参	黄芪	69.231	25.714	1.212	9
莪术	黄芪	66.667	22.857	1.167	8
白花蛇舌草	白术	66.667	22.857	1.458	8
鳖甲	黄芪	63.636	20	1.114	7
郁金	白花蛇舌草	60	17.143	1.750	6
郁金	白术	60	17.143	1.312	6
白花蛇舌草	半枝莲	58.333	20	2.269	7
莪术	白花蛇舌草	58.333	20	1.701	7
白花蛇舌草	莪术	58.333	20	1.701	7
白花蛇舌草	黄芪	58.333	20	1.021	7
枸杞	半枝莲	57.143	11.429	2.222	4
枸杞	白花蛇舌草	57.143	11.429	1.667	4
半枝莲	白术	55.556	14.286	1.215	5
鳖甲	白花蛇舌草	54.545	17.143	1.591	6
茯苓	陈皮	50	11.429	4.375	4
茯苓	郁金	50	11.429	1.750	4
郁金	莪术	50	14.286	1.458	5
郁金	丹参	50	14.286	1.346	5
白花蛇舌草	郁金	50	17.143	1.750	6
白花蛇舌草	鳖甲	50	17.143	1.591	6
莪术	白术	50	17.143	1.094	6
白花蛇舌草	丹参	50	17.143	1.346	6
白术	白花蛇舌草	50	22.857	1.458	8

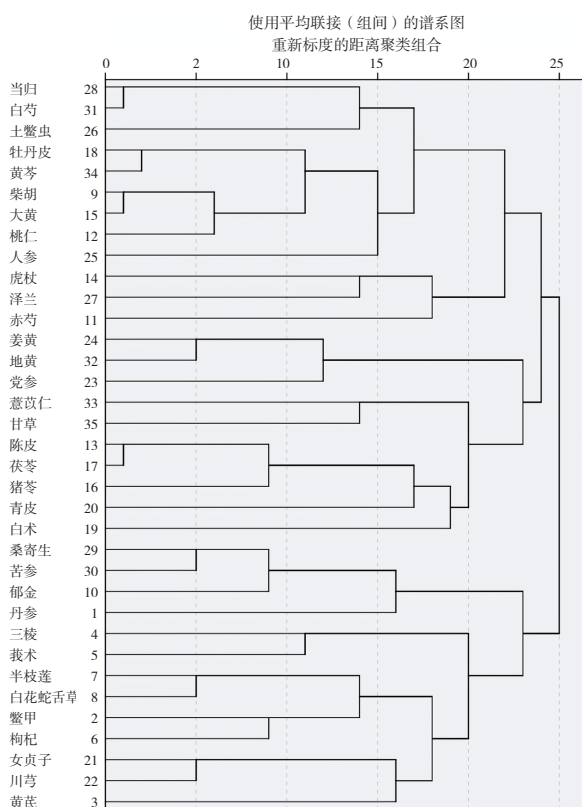


图6 中医药治疗肝癌前病变的高频药物聚类分析树状图

Figure 6. High frequency clustering analysis dendrogram of TCM in treating hepatic precancerous lesions

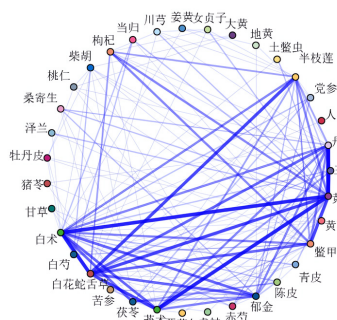


图7 中医药治疗肝癌前病变的复杂网络分析图  
Figure 7. Complex network analysis diagram of TCM treatment of hepatic precancerous lesions

### 3 讨论

西医临床共识<sup>[5]</sup>表明，肝癌前病变的病理表现是肝脏异型增生结节（dysplastic nodule, DN），而根据 DN 细胞的异型程度分类来看，其中高度异型增生结节常被认为是肝癌的癌前病变的类型，这是因为 HGDN（high—grade dysplastic nodules）恶性发展程度高，进展为肝细胞癌的概率较高，现代医学的治疗手段也多针对于此，如

手术切除、射频消融，定期监测等。中医方面，目前肝癌前病变暂无中医诊疗的通用方剂，结合目前临床发表的研究及治疗经验<sup>[10]</sup>来看，本病病机为本虚标实，治疗以扶正祛邪、攻补兼施为则，从肝、脾、肾三脏上辨证论治，结合医家经验加以健脾柔肝益肾、调养气血以治本，清热、活血、利水、解毒、散结等以治标，且现代医家普遍认为，现代药理研究成果显著，治疗应结合经验证的经验药物，如明确能干预肿瘤进展信号通路作用的中药，在辨证论治的基础上加以组方配伍。这也与本研究结果较为一致。

在统计所得出的结果中，位于中药功效前 3 位的依次为：补虚药、活血化瘀药、清热药，而将结果中 3 类药物再进行进一步对比，发现活血化瘀药加上清热药的应用频次与补虚药的相近。在高频中药统计结果中，位列前 10 位的基本列属于调补气血之品，剩余的可分属为活血化瘀、清热解毒、利水渗湿之物。综上结论，推断本研究“本虚标实”为肝癌前病变的基本病机，其中本虚以气血阴虚为主，标实则以血瘀、热毒较为常见。需要注意的是，在临床上，医家普遍认为虚实夹杂是肝癌前病变最重要的发病因素，临证遣方常虚实兼顾，也侧面与肝癌前病变的“本虚标实”的病机特点相符。

用药频次分析发现，使用频数最高的药物为黄芪，其味甘，性微温，归肺、脾经，具有升阳利水消肿、生津止汗、补气固表、养血行滞、通痹、托毒外出、排脓敛疮生肌等药效。作为黄芪提取物的黄芪总苷与黄芪多糖，现代药理学实验经过验证，发现其具有抗肝纤维化、减缓肝癌进程的作用，其原理主要涉及 p38 促分裂原活化的蛋白激酶（p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK）、转化生长因子 β1/Smads<sub>1</sub>（Transforming growth factor-β1, TGF-β1）/Smads, TGF-β1/Smads、核转录因子-κB（nuclear factor-κB, NF-κB）、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor, PPARγ）、Notch、蛋白酶激活受体 2（protease-activated receptor 2, PAR2）、前列腺素 E2/EP2/环磷酸腺苷 [(prostaglandin E2, PGE2)/EP2/(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)] 多条信号通路，这些通路在肝纤维化与肝癌的疾病进程中占据较为关键的枢纽，而黄芪的

活性成分作用于此通道，从而延缓肝癌前病变的恶化进展<sup>[13]</sup>。其次是白术，白术多糖作为白术的有效活性成分之一，在现代药理学研究中被发现具有抗肿瘤、调节免疫功能的作用<sup>[14]</sup>。有研究表明，白术多糖可以影响肝癌细胞体外增殖和侵袭能力，且其机制可能与 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 信号通路相关，白术多糖对 Akt/糖原合酶激酶 3 $\beta$ [Akt/ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ), AKT/GSK-3 $\beta$ ] 磷酸化的过程进行干预，降低肝癌细胞中  $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 蛋白的积累，下游靶分子 - 基质金属蛋白酶 2 的基因转录和蛋白表达被抑制<sup>[15-16]</sup>，从而减缓肝脏细胞外基质的沉积，而这正是肝癌前病变进程中的关键性病理改变。丹参的水溶性成分经研究发现可以抗 HCC，机制涉及抑制 Src-黏着斑激酶 [Src- (focal adhesion kinase, FAK), Src-FAK] 信号通路来促进细胞周期停滞，影响细胞凋亡的内在和外在途径以及内质网应激介导的细胞凋亡通路 (如 caspase 途径) 来诱导肝癌细胞凋亡<sup>[17-18]</sup>，此外，还涉及抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 /Akt/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 [phosphoinositide 3-kinase, PI3K/Akt/ (mammalian target of rapamycin, mTOR), PI3K/Akt/mTOR] 信号通路及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路等通路改善肝脏蛋白沉积进程<sup>[19]</sup>。白花蛇舌草和半枝莲提取物在癌症进程、细胞凋亡、Wnt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路等方面均有靶点干预<sup>[20]</sup>，已经被证实能够抑制 HCC 的体内外生长和侵袭<sup>[21-22]</sup>，考虑机制为抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化来减缓肝癌变进程<sup>[23]</sup>。鳖甲作为鳖甲煎丸的君药，近年来也是干预肝癌进程的研究重点，鳖甲煎丸已经经实验验证其通过抑制促分裂原活化的蛋白激酶 /胞外信号调节激酶 [ (mitogen-activated protein kinase, MAPK) / (extracellular signal-regulated kinase, ERK), MAPK/ERK] 信号通路激活，下调细胞周期蛋白 D1 (CyclinD1)、基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP1) 等因子表达来达到减缓肝癌发展的作用<sup>[24]</sup>。郁金中的姜黄素类<sup>[25]</sup>及莪术中含有的莪术醇、 $\beta$ -榄香烯、姜黄素具有不同程度的抗肿瘤作用，多途径多靶点如细胞毒作用、抑制肿瘤细胞增殖等发挥抗癌作用<sup>[26]</sup>。经频次统计得出的高频药物经过现代药理学验证，为中药治疗肝癌变进

程提供更加有力的证据。

高频药物药性以寒、温为主，药味多苦，兼具甘味；结果中肝、脾、肾三经的中药药物之和归经占比超过 50%。寒热是八纲辨证中的纲领，虽肝癌前病变患者证型各异，但总体均可以寒热分型辨证。甘苦合用，温阳不伤阴。肝藏血，体阴而用阳；脾统血，脾统之血为营气；肾藏精，精血互生。肝内物质来自脾、肾，肾所藏之精供于肝，使肝升发。若肾水不足，则肝血无可藏；若脾虚不能统血，脾不得养，肝木亦能克土，若脾气被克，运化乏力，肝血亦生成乏源，久之脾虚木枯，加之毒邪侵袭，湿热、瘀阻、痰浊停聚体内，将会进一步恶变为肝癌前病变。因此可见，治疗可着重于肝，寒以清热解毒，兼顾脾、肾二脏，甘苦合用以温补而不伤阴，攻补兼施。由此可见，性味归经均紧合“虚”“实”的基本病机。

基于关联规则，高频组合药对第 1 位的是陈皮 (苦、辛，温；归肺、脾经；理气养脾，燥湿化痰)+茯苓 (甘、淡，平；归心、肺、脾、肾经；利水渗湿，健脾宁心)，该组合主要体现了祛湿化痰的治疗思路，说明在本病的临床治疗思路中，脾虚痰湿为本病最为常见的病理特质之一。

聚类分析中，类 1 是当归 (补血活血、消肿止痛)、白芍 (养血柔肝、敛阴止汗)、土鳖虫 (破血消瘀)、黄芩 (清热燥湿、泻火解毒)、柴胡 (疏肝、解郁、升举阳气)、牡丹皮 (清热、凉血、活血、化瘀)、大黄 (清热、解毒，利湿、逐瘀)、桃仁 (活血祛瘀)、人参 (补气生津、养血安神)；类 2 为虎杖 (利湿退黄、散瘀止痛、清热解毒)、泽兰 (活血逐瘀，利水退湿消肿)、赤芍 (清热凉血、散瘀止痛)；类 3 为姜黄 (破血行气、通经止痛)、生地黄 (清热凉血、养阴生津)、党参 (健脾益肺、养血生津)。这 3 组药物提示在临床组方思路中以治血为主，兼以益气行气散瘀，与临床气滞血瘀证相对应<sup>[27]</sup>。类 4 为薏苡仁 (健脾渗湿、清热排脓)、甘草 (健脾脾胃、益气清热、解毒、药物调和)；类 5 为陈皮 (理气健脾、燥湿化痰)、茯苓 (利水渗湿、健脾宁心)、青皮 (疏肝破气、消积化滞)、猪苓 (利水渗湿)、白术 (健脾益气、燥湿利水)，这 2 组药物提示临床组方思路中，选药以治水为主，兼以理气补气，与临床肝郁脾虚证相对应<sup>[28]</sup>。类 6 为桑寄生 (祛风湿、补肝肾)、苦参 (清热燥湿)、郁金 (行

气、活血、利胆、凉血、退黄)、丹参(活血化瘀、凉血逐痛);类7为三棱(破血行气、消积止痛)、莪术(破血祛瘀、行气消积);这2组药物提示临床组方思路中主要以清热解毒,活血化瘀为主,同时也体现了本病“热毒、血瘀”病机特点。类8为半枝莲(清热解毒、活血化瘀)、白花蛇舌草(清热解毒)、枸杞(滋补肝肾、益精明目)、女贞子(滋养补益肝肾)、鳖甲(滋阴潜阳、退热除蒸)、川芎(活血、行气、祛风、止痛)、黄芪(补气固表、健益脾胃),类8药物组成与临床治疗肝癌前病变常用方剂正肝方的核心药物组成高度相似,虚瘀同治,在清热解毒、活血化瘀的同时,兼以补益肝肾,体现了该病“本虚标实”的基本病机特点<sup>[29-30]</sup>。

复杂网络分析结果显示,白术、白芍、莪术、白花蛇舌草、郁金、鳖甲、黄芪、三棱、丹参、茯苓、半枝莲这11味药为治疗肝癌前病变的核心药物组成,补虚药与清热解毒、活血化瘀药物并用,符合临床常见用药情况,此结果也与高频药物之间的关联规则网络图大致相符。分子药理学研究表明,清热解毒药可通过调控多个细胞信号的靶点显著治疗肿瘤,代表药物如白花蛇舌草、半枝莲等,主要涉及Wnt/ $\beta$ -catenin、PI3K/Akt、Hedgehog信号通路<sup>[31]</sup>。活血化瘀药诸如莪术、三棱,其提取液已被证实可调控抑癌基因P53,促进肝癌细胞的凋亡,配伍使用比单独用药更强<sup>[32]</sup>。白芍、黄芪、茯苓等养阴扶正类药物,能够调节不同分子及通路,干扰免疫抑制细胞Treg,或抑制程序性死亡-配体1的表达,或通过阻断肝癌细胞侵袭和迁移的信号通路,从而达到治疗肝癌目的<sup>[33]</sup>。

综上所述,本研究利用数据挖掘方法,揭示了中医药治疗肝癌前病变的基本病机为本虚标实,本虚以气血阴虚为主,标实以血瘀、热毒常见等,常在肝、脾、肾三脏上辨证论治,以扶正祛邪、攻补兼施为则,扶正以补益气血,攻以清热解毒、化痰散结、活血散瘀为主,治疗与临床各医家观点基本一致,用药上普遍认为肝癌前病变不宜用过温通,但因使用清热解毒药物,考虑肝脏“体阴而用阳”,苦寒之药久服易伤脾阳,故在热毒清退或久用寒凉药物时应固护正气,取“养正则积自消”之意。研究为肝癌前病变的临床用药提供了参考,但由于目前临床研究较少,且方药应用大多为个人经验方,因此研究结果还有待进一步验证。

## 参考文献

- 1 Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular carcinoma: new developments[J]. Clin Liver Dis, 2023, 27(1): 85-102. DOI: 10.1016/j.cld.2022.08.004.
- 2 Feng F, Zhao Y. Hepatocellular carcinoma: prevention, diagnosis, and treatment[J]. Med Princ Pract, 2024: 21. DOI: 10.1159/000539349.
- 3 黄倩,李京涛,张海博,等.李京涛诊治肝癌癌前病变经验探析[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(3): 246-248. [Huang Q, Li JT, Zhang HB, et al. An analysis of Li Jingtao's experience in diagnosing and treating precancerous lesions of liver cancer[J]. Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Liver Disease, 2020, 30(3): 246-248.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2020.03.018.
- 4 Stangis MM, Chen Z, Min J, et al. The hallmarks of precancer[J]. Cancer Discov, 2024, 14(4): 683-689. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-1550.
- 5 夏锋,李雪松.肝细胞癌前病变的诊断和治疗多学科专家共识(2020版)[J].临床肝胆病杂志,2020,36(3): 514-518. [Xia F, Li XS. Expert consensus on multidisciplinary diagnosis and treatment of precancerous lesions of hepatocellular carcinoma (2020 edition)[J]. Journal of Clinical Hepatobiliary Diseases, 2020, 36(3): 514-518.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.03.007.
- 6 Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment[J]. Cells, 2020, 9(6): 1370. DOI: 10.3390/cells9061370.
- 7 Nevala R, Ruocco R, Criscuolo L, et al. Predictors of early and late hepatocellular carcinoma recurrence[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(8): 1243-1260. DOI: 10.3748/wjg.v29.i8.1243.
- 8 朱迎,钦伦秀.肝癌免疫生物治疗的现状及评价[J].中国实用外科杂志,2016,36(6): 636-640. [Zhu Y, Qin LX. Recent progress of biological immunotherapy for hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2016, 36(6): 636-640.] DOI: 10.7504/CJPS. ISSN1005-2208.2016.06.13.
- 9 Xie M, Lin Z, Ji X, et al. FGF19/FGFR4-mediated elevation of ETV4 facilitates hepatocellular carcinoma metastasis by upregulating PD-L1 and CCL2[J]. J Hepatol, 2023, 79(1): 109-125. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.036.
- 10 宁麟,孙建光.原发性肝癌癌前病变中西医研究进



- 展[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2021, 23(10): 3590-3598. [Ning L, Sun JG. Progress in traditional Chinese and western medicine research on precancerous lesions of primary liver cancer[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2021, 23(10): 3590-3598.] DOI: [10.11842/wst.20210506008](https://doi.org/10.11842/wst.20210506008).
- 11 陈天阳, 成扬, 陈建杰. 中医药防治肝癌前病变的研究进展[J]. 广西医学, 2019, 41(24): 3189-3192. [Chen TY, Cheng Y, Chen JJ. Research progress on traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of precancerous lesions of liver cancer[J]. Guangxi Medical Journal, 2019, 41(24): 3189-3192.] DOI: [10.11675/j.issn.0253-4304.2019.24.22](https://doi.org/10.11675/j.issn.0253-4304.2019.24.22).
- 12 Wang Y, Chu F, Lin J, et al. Erianin, the main active ingredient of *Dendrobium chrysotoxum* Lindl, inhibits precancerous lesions of gastric cancer (PLGC) through suppression of the HRAS-PI3K-AKT signaling pathway as revealed by network pharmacology and *in vitro* experimental verification[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279: 114399. DOI: [10.1016/j.jep.2021.114399](https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114399).
- 13 李淑娣, 王振, 刘江凯, 等. 基于细胞信号通路探讨黄芪活性成分抗肝纤维化的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(1): 18-23. [Li SD, Wang Z, Liu JK, et al. Research progress on the anti liver fibrosis effect of active ingredients in *Astragalus membranaceus* based on cell signaling pathways[J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2023, 39(1): 18-23.] DOI: [10.13457/j.cnki.jncm.2017.10.016](https://doi.org/10.13457/j.cnki.jncm.2017.10.016).
- 14 Zhu B, Zhang QL, Hua JW, et al. The traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of *Atractylodes macrocephala* Koidz.: a review[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 226: 143-167. DOI: [10.1016/j.jep.2018.08.023](https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.08.023).
- 15 Zhang Z, Wang X, Zhang L, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in trophoblasts and abnormal activation in preeclampsia (review)[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1007-1013. DOI: [10.3892/mmr.2017.6718](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6718).
- 16 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. [Zhu Y, Li C, Lin X, et al. Effect of *Atractylodes macrocephala* polysaccharide on proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells *in vitro*[J]. Journal of Southern Medical University, 2019, 39(10): 1180-1185.] DOI: [10.12122/j.issn.1673-4254.2019.10.08](https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2019.10.08).
- 17 李圣豪, 郝立园, 国英琳, 等. 丹参水溶性组分 SABP 对小鼠肝癌免疫微环境的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(7): 694-698. [Li SH, Hao LY, Guo YL, et al. Effect of SABP, a water-soluble component of *Salvia miltiorrhiza*, on immune microenvironment of mice with liver cancer[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2021, 48(7): 694-698.] DOI: [10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1405](https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.1405).
- 18 赵珍, 李明花. 丹参酮 IIA 对人肝癌细胞 Huh7 增殖与凋亡的影响[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(2): 33-38. [Zhao Z, Li MH. Effects of tanshinone IIA on proliferation and apoptosis of human hepatocellular carcinoma Huh7 cells[J]. Journal of Oncology in Chinese Medicine, 2020, 2(2): 33-38.] DOI: [10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2020.02.013](https://doi.org/10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2020.02.013).
- 19 丘佩容, 邓鑫, 陈泽山, 等. 丹参抗肝癌潜在机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1): 103-106. [Qiu P, Deng X, Chen ZS, et al. Research progress on the potential mechanism of *Salvia officinalis* against hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2023, 41(1): 103-106.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2023.01.024](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2023.01.024).
- 20 许晶, 石凤芹, 杜可心, 等. 基于网络药理学探讨“半枝莲-白花蛇舌草”抗乳腺癌的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(18): 4448-4454. [Xu J, Shi FQ, Du KX, et al. Mechanism of "*Scutellaria barbata*-*Hedyotis diffusa*" against breast cancer based on network pharmacology[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2020, 45(18): 4448-4454.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20200302.502](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200302.502).
- 21 王倩, 陈亭亭, 王守梅, 等. 半枝莲乙醇提取物对高低转移性肝细胞癌细胞生长和侵袭的影响[J]. 中医学报, 2023, 38(3): 584-594. [Wang Q, Chen TT, Wang SM, et al. Effects of *Banzhilian* (*Scutellaria barbata*) extract on growth and invasion of high and low metastatic hepatocellular carcinoma cells[J]. China Journal of Chinese Medicine, 2023, 38(3): 584-594.] DOI: [10.16368/j.issn.1674-8999.2023.03.097](https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2023.03.097).
- 22 Yang PW, Chen TT, Zhao WX, et al. *Scutellaria barbata* D. Don and *Oldenlandia diffusa* (Willd.) Roxb crude extracts inhibit hepatitis-B-virus-associated hepatocellular carcinoma growth through regulating circRNA expression[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 275: 114110. DOI: [10.1016/j.jep.2021.114110](https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114110).
- 23 杨培伟, 朱金霞, 陈欣菊, 等. 半枝莲-白花蛇舌草调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 轴对肝癌迁移和侵袭的作用机制

- 研究[J/OL]. 中药药理与临床, 2024-04-26. [Yang PW, Zhu JX, Chen XJ, et al. Mechanism of SCUTELLARIAE BARBATAE HERBA and Hedyotis diffusa Willd. Regulating Wnt/ $\beta$ -catenin Axis on Migration and Invasion of Hepatocellular Carcinoma[J/OL]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2024-04-26.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.20240424.001](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20240424.001).
- 24 伍梦思, 刘华, 谭年花, 等. 鳖甲煎丸调控 EGFR/MAPK/ERK 通路对 MHCC-97H 肝癌细胞的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(3): 394-406. [Wu MS, Liu H, Tan NH, et al. The effect of Biejiajian Pills on regulating the EGFR/MAPK/ERK pathway in MHCC-97H liver cancer cells[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2024, 47(3): 394-406.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2157.2024.03.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2157.2024.03.014).
- 25 孙杏倩, 蔡俊飞, 高家菊, 等. 基于网络药理学和文献探讨异喹啉类生物碱抗肝癌研究进展[J]. 粮油食品科技, 2021, 29(1): 122-130. [Sun XQ, Cai JF, Gao JJ, et al. Research progress of isoquinoline alkaloids against liver cancer based on network pharmacology and literature[J]. Science and Technology of Cereals, Oils and Foods, 2021, 29(1): 122-130.] DOI: [10.16210/j.cnki.1007-7561.2021.01.017](https://doi.org/10.16210/j.cnki.1007-7561.2021.01.017).
- 26 倪雯婷, 潘燕红, 王爱云, 等. 破血消癥中药抗肿瘤转移研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(24): 4472-4477. [Ni WT, Pan YH, Wang AY, et al. Research progress in inhibition of Chinese materia medica with breaking blood stasis and resolving mass on tumor metastasis[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2016, 4472-4477.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2016.24.028](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2016.24.028).
- 27 张金良. 膈下逐瘀汤联合西药治疗乙型肝炎肝硬化代偿期临床观察[J]. 新中医, 2017, 49(10): 52-54. [Zhang JL. Clinical observation of gexia zhuyu tang combined with western medicine for hepatitis B compensatory phase cirrhosis[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2017, 49(10): 52-54.] DOI: [10.13457/j.cnki.jncm.2017.10.016](https://doi.org/10.13457/j.cnki.jncm.2017.10.016).
- 28 孟博博, 芮冉, 董夏, 等. 中医药防治肝癌癌前病变恶性转化研究进展[J]. 河北中医, 2018, 40(11): 1752-1756. [Meng BB, Rui R, Dong X, et al. Research progress on the prevention and treatment of malignant transformation of precancerous lesions in liver cancer with traditional Chinese medicine[J]. Hebei Traditional Chinese Medicine, 2018, 40(11): 1752-1756.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-2619.2018.11.035](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2619.2018.11.035).
- 29 孙童, 胡世平, 杨大国, 等. 正肝方对二乙基亚硝胺诱导的肝癌前病变模型大鼠肝组织 PTEN/PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(7): 1278-1284, 1314. [Sun T, Hu SP, Yang DG, et al. Zhenggan prescription regulates the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway in the rat model of diethylnitrosamine-induced precancerous lesion of liver[J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2023, 18(7): 1278-1284, 1314.] DOI: [10.13935/j.cnki.sjzx.230702](https://doi.org/10.13935/j.cnki.sjzx.230702).
- 30 薛丹, 刘永刚, 曾立伟, 等. 从肝玄府微癥结辨治肝癌癌前病变[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(3): 379-383. [Xue D, Liu YG, Zeng LW, et al. Distinguishing and treating precancerous lesions of liver cancer from the micro crux of liver Xuanfu[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2024, 33(3): 379-383.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-8849.2024.03.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-8849.2024.03.016).
- 31 李冀, 李想, 高彦宇, 等. 清热解毒药对肿瘤治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 188-195. [Li J, Li X, Gao Y, et al. Effect of Qingre Jiedu medicine in treating tumor and regulating signaling pathway[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2019, 188-195.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20191727](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20191727).
- 32 王惠茹, 梁爽, 张骞, 等. 原发性肝癌中活血化瘀类常用中药的成分及作用分析[J]. 中国医药科学, 2024, 14(8): 45-48. [Wang HR, Liang S, Zhang Q, et al. Analysis of the components and effects of commonly used Chinese herbal medicines for activating blood and resolving stasis in primary liver cancer[J]. China Medicine and Pharmacy, 2024, 14(8): 45-48.] DOI: [10.20116/j.issn2095-0616.2024.08.11](https://doi.org/10.20116/j.issn2095-0616.2024.08.11).
- 33 蔡雪, 于莉华, 刘晓利, 等. 基于免疫微环境探讨养阴扶正解毒法治原发性肝癌[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(4): 351-354. [Cai X, YLH, Liu XL, et al. Exploring the treatment of primary liver cancer with nourishing yin, strengthening the body, and detoxifying methods based on immune microenvironment[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2024, 34(4): 351-354.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-0264.2024.004.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-0264.2024.004.015).

收稿日期: 2024 年 05 月 23 日 修回日期: 2024 年 06 月 13 日  
本文编辑: 李 阳 钟巧妮