

2006—2025年肝癌中药治疗研究热点与趋势可视化分析



臧国杰¹, 霍李娜¹, 武美元¹, 王 健², 刘巾玮^{1,3}

1. 内蒙古医科大学药学院 (呼和浩特 010107)
2. 赤峰市医院药供科 (内蒙古赤峰 024000)
3. 赤峰市医院药剂科 (内蒙古赤峰 024000)

【摘要】目的 采用文献计量学方法, 对过去 20 年传统中药在肝癌治疗中的应用现状、研究热点及未来发展趋势进行探讨, 为该领域未来研究提供参考。**方法** 对 2006 年 3 月 31 日至 2025 年 3 月 31 日中国知网 (CNKI)、万方、维普 (VIP) 和 Web of Science 核心合集 (WOS) 数据库中关于中医治疗肝癌的研究文献进行检索。采用 Microsoft Excel 2021、CiteSpace 和 VOSviewer 对纳入研究的论文数量、作者、机构及关键词共现情况进行可视化分析。**结果** 研究共纳入 2 057 篇中文文献和 705 篇英文文献。中国发文数量最多 (579 篇), 但沙特阿拉伯的发文中心度排第 1。发文量最多的作者是赵增虎 (13 篇), 发文量最多的机构分别是广州中医药大学 (147 篇) 和上海中医药大学 (44 篇)。肝癌中药治疗研究热点已从传统复方疗效评价转变为网络药理学和分子对接。研究的最多中药成分为华蟾素、苦参碱、槲皮素和类黄酮素。**结论** 肝癌中药治疗研究模式正从传统单一活性成分分析, 转向多组学整合的系统生物学研究。新剂型研发正在突破传统给药方式的局限, 中药有望从辅助治疗升级为肝癌综合治疗方案, 推动传统医学与现代肿瘤学发展。

【关键词】 文献计量学; 中药; 肝癌; 可视化分析; CiteSpace; VOSviewer; 网络药理学; 分子对接; 华蟾素; 苦参碱; 槲皮素; 类黄酮素

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Visualization of research hotspots and trends in traditional Chinese medicine treatment for liver cancer from 2006 to 2025

ZANG Guojie¹, HUO Lina¹, WU Meiyuan¹, WANG Jian², LIU Jinwei^{1,3}

1. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010107, China

2. Department of Pharmacy Supply, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng 024000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

3. Department of Pharmacy, Chifeng Municipal Hospital, Chifeng 024000, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: LIU Jinwei, Email: 632178172@qq.com

【Abstract】Objective To assess the research landscape, focal themes, and evolving trends in traditional Chinese medicine (TCM) for treating liver cancer over the past two decades using bibliometric analysis, and to provide a reference for future research in this

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202510061

基金项目: 内蒙古医科大学联合项目 (YKD2023LH006); “玉龙英才”工程产业创新人才团队项目

通信作者: 刘巾玮, 博士, 副主任药师, 硕士研究生导师, Email: 632178172@qq.com

field. **Methods** Literature related to TCM treatment for liver cancer published between March 31, 2006, and March 31, 2025, was retrieved from the CNKI, WanFang, VIP, and Web of Science (WOS) Core Collection databases. Microsoft Excel 2021, CiteSpace and VOSviewer were used to visualize publication volumes, author and institutional distribution, and keyword co-occurrence networks. **Results** A total of 2,057 Chinese literature and 705 English literature were included. China contributed the highest number of literature (579 papers), while Saudi Arabia ranked first in terms of the centrality of its literature. The most prolific author was ZHAO Zenghu (13 papers), Guangzhou University of Chinese Medicine (147 papers) and Shanghai University of Traditional Chinese Medicine (44 papers) were the most productive institutions. Research hotspots had shifted from efficacy evaluation of traditional compound preparations to network pharmacology and molecular docking. The most frequently studied TCM components included cinobufagin, matrine, quercetin, and flavonoids. **Conclusion** Recent research paradigms in TCM for liver cancer are transitioning from conventional single-component analysis toward multi-omics integrated systems biology approaches. Advances in novel formulation development are addressing the limitations of traditional administration routes, and TCM is expected to upgrade from adjuvant therapy to a comprehensive treatment regimen for liver cancer, which will promote the development of traditional medicine and modern oncology.

【Keywords】 Bibliometrics; Traditional Chinese medicine; Liver cancer; Visual analytics; CiteSpace; VOSviewer; Network pharmacology; Molecular docking; Cinobufagin; Matrine; Quercetin; Flavonoids

肝癌是全球范围内严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一^[1-2]。调查显示,肝癌发病率位居全球恶性肿瘤第6位,死亡率高居癌症相关死亡的第3位^[3]。在我国,肝癌的发病率在所有恶性肿瘤中排第5位,死亡率位居第3^[4-5],全球每年约有84.1万例新发病例和78.2万例死亡^[6]。手术切除被认为是早期肝癌的有效治疗方法,但早期肝癌患者无明显症状,大多数患者在诊断时已发展为晚期癌症,错过了手术切除或肝移植的最佳时期^[7-8]。放化疗的毒副作用严重影响患者生活质量,且易引发耐药。肝癌晚期患者即使接受靶向治疗或免疫疗法,中位生存期仍不足16个月,且5年生存率低于20%^[9]。在耐药性方面,由于肝癌细胞的高度异质性,患者通常会对索拉非尼和乐伐替尼等酪氨酸激酶抑制剂产生耐药^[10]。免疫治疗中肿瘤细胞通过上调负调控途径、抗原呈递缺失等多种途径逃避机体免疫监视,导致免疫治疗不理想^[11]。

传统中药因其多成分、多靶点的治疗优势,在肝癌治疗领域展现出应用前景,成为肿瘤研究的热点方向^[12]。大量研究表明,中药及其活性成分通过多种机制发挥抗肝癌作用,如类黄酮素、槲皮素等可通过诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制血管生成等途径显著抑制肝癌进

展^[13-14]。临床转化方面,多项随机对照试验结果表明,中药复方能有效改善肝癌患者生存质量,延长无进展生存期^[15-16]。另外,中药在逆转化疗耐药和改善肿瘤微环境免疫抑制状态等方面展现出独特优势,为肝癌治疗提供了新思路^[17-18]。近年来,随着纳米递送系统、分子靶向修饰等新技术的快速发展,中药新剂型的研发取得重要突破,如甘草次酸修饰的姜黄素纳米粒显著提高了药物生物利用度^[17]。这些成果为中药抗肝癌的临床应用提供了科学依据,有望为肝癌患者带来新的治疗选择。

文献计量以文献体系和文献特征指标为研究对象,运用数学、统计学等方法定量分析文献的分布结构、数量关系及变化规律^[18-19],借助CiteSpace^[20]和VOSviewer^[21]等软件进行文献统计分析、引文分析等定量分析。目前文献计量学已成为情报学和文献学的一个重要学科分支,是与科学传播及基础理论关系密切的学术环节^[22]。已有部分文献对中药治疗肝癌领域的研究进展和前沿进行了分析^[23-25]。目前关于该领域的研究涉及作用机制、递送系统、临床研究等众多方面,但鲜有文献对此进行梳理。因此,本研究使用文献计量学方法,基于中国知网(CNKI)、万方、维普(VIP)和Web of Science核心合集(WOS)数

数据库, 使用 CiteSpace 和 VOSviewer 可视化软件, 对近 20 年中药抗肝癌研究的热点及发展趋势进行可视化分析, 筛选出高频次中药及中药成分, 分析该领域的现状、热点和前沿, 为传统中药的抗肿瘤研究和临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究中所讨论的中药活性成分, 指从中药植物、动物或矿物药中提取的、具有药理活性的化学物质, 在现代医学中的应用与传统中医理论和复方使用经验紧密相关。一些最初源自植物的单体化合物, 如紫杉醇和青蒿素, 因其作用机制被完全阐明并作为标准化肿瘤药物广泛应用于临床, 通常认为是化学药物而非传统“中药”。本研究将聚焦于前者, 仍在中医理论框架和现代结合医学背景下进行探索的成分。

中文文献以肝癌、中药、治疗为主题词, 检索 CNKI、万方和 VIP 数据库; 英文文献检索 WOS 数据库, 结合主题词和自由词进行检索, 检索式为 TS=[(liver neoplasms OR liver cancer OR hepatocellular carcinoma OR HCC OR hepatic carcinoma OR liver tumor) AND (traditional Chinese medicine OR herbal medicine OR Chinese herbal compounds OR ethnopharmacology OR Chinese herbal formula OR herbal prescription OR TCM formula OR network pharmacology OR phytochemicals) AND (treatment OR treated OR therapy OR treat OR management OR therapeutics OR cure)], 以纯文本格式从 WOS 数据库中导出有效文献。检索时限为 2006 年 3 月 31 日至 2025 年 3 月 31 日。纳入标准: ①研究内容与中药/中药复方在肝癌领域的使用相关; ②文献类型为论著。排除标准: 重复发表和与主题不相关的文献。采用 NoteExpress 格式导出文献, 进行查重并删除重复文献。

1.2 方法

采用 Microsoft Excel 2021 软件对纳入的文献进行数据整理, 并对发文量进行统计。使用 VOSviewer 1.6.20 进行发文核心作者、组织/机构及关键词聚类分析。核心作者是指在某一学科或专业领域中, 发文量多、被引率高和影响力大的作者^[26]。根据普赖斯定律使用以下公式进行计算:

$$M=0.749 \times \sqrt{N_{\max}}$$

其中 M 指核心作者的最小发文数, N_{\max} 指发文量最多作者的论文数量。同时使用总连接强度进行评价, 该指标衡量的是节点在网络中的直接连接强度, 高连接强度节点通常是核心研究者、热点关键词或重要组织机构等。使用 CiteSpace 6.3.1 软件进行国家/组织、关键词突现分析及可视化作图, 设置节点类型为国家(组织/关键词), 选择 G 指数(G-index)作为网络修剪参数以平衡网络密度与清晰度。国家(组织/关键词)的纳入阈值设置为最小出现频次 ≥ 5 次(即 G-index=5), 其他参数保持软件默认值, 时间切片设置为 1 年。中文文献关键词突现分析 γ 值设置为 1, 英文文献 γ 值设置为 0.8, 将最小持续时间设定为 1 年。此阈值设置参考 Chen 等^[20]文献计量学标准, 确保网络覆盖核心关键词的同时避免过度稀疏。使用中心度评价节点在 CiteSpace 网络中连接其他节点的能力, 数值越高表示该节点在图谱网络中最短路径出现的次数越多, 其影响力和重要程度越大。作者、国家/地区合作图谱中的节点代表每个作者、国家/地区, 节点大小反映出发文量大小, 节点越大代表发文量越大影响力越好, 节点之间的连线表示合作强度, 连线越粗则合作越紧密。

使用 R 4.3.1 绘制中英文核心作者共现图、组织发文量、高频关键词、高频中药-药理作用-靶标/通路桑基图及频次趋势相关性热图。其中, 桑基图依据药理作用分为 6 大类, 包括细胞死亡诱导[细胞凋亡、铁死亡、细胞自噬、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ER stress)、线粒体崩溃、线粒体膜电位破坏]; 抑制增殖; DNA 损伤与周期停滞(DNA 损伤, 细胞周期停滞); 衰老与血管调控(细胞衰老、抑制血管生成); 抗转移与抗侵袭(抑制迁移、抑制侵袭、抑制黏附); 免疫与炎症调控(M2 巨噬细胞、免疫反应、炎症)。

2 结果

2.1 一般情况

2006—2025 年, 中文发文量共 2 057 篇, 2021 年发文量达峰值(152 篇)。英文发文量共 705 篇, 2024 年发文量达峰值(93 篇), 整体呈逐年上升趋势(图 1)。

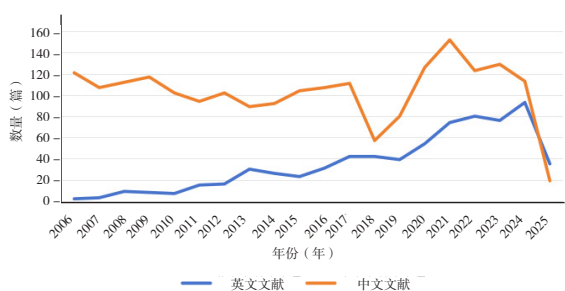


图1 发文量趋势分析

Figure 1. Trend analysis of publication volume

2.2 合作网络分析

根据 Price 定律，中文文献 $N_{max}=13$ ，核心作者 M 约为 2.701 篇，即核心作者阈值 ≥ 3 篇。进行敏感性分析，排除最高产作者后 $N_{max}=9$ ， $M \approx 2.247$ ，原阈值未受极值影响。中文文献核心作者数为 173 人，最高发文量的作者为赵增虎教授（13 篇）。中文核心作者间的合作未形成明显的合作网络，作者分布相对分散，但团队内交流趋势逐渐加强，同机构内的作者合作网络在逐渐发展形成规模（附件图 1A）。

英文发文数量最多为 8 篇， $M \approx 2.12$ ，核心作者阈值为 ≥ 3 篇，进行敏感性分析排除最高产作者后， $N_{max}=7$ ， $M \approx 1.98$ 。结果与原始阈值相近，表明原阈值未受极值过度影响。为进一步验证阈值的适用性，本研究比较了不同阈值下核心作者的分布特征。当阈值设为 ≥ 3 篇时，共有 155 位核心作者，累计发文 601 篇，占总发文量的 85.24%，远高于 Price 定律所提出的 50% 标准，表明该领域的核心作者高度集中。为提高核心作者群的代表性并更严格地符合 Price 定律中“核心作者应贡献半数以上科研成果”的界定原则，本文尝试将阈值调整为 4。此时英文核心作者人数为 71 人，累计发文 349 篇（49.50%），接近 50% 的理论值，因此本文最终将发文量 ≥ 4 篇的英文文献作者认定为核心作者。

该领域的高质量文献作者分布尚未形成严格符合普赖斯定律的核心作者群，领域内的高产作者影响力显著，但其发文总量未能达到全部产出的一半，其合作网络分析显示，发文量达 8 篇的代表性作者有 6 人，提示这些学者在该领域中具有较高的学术影响力（附件图 1B 和 1C）。同理，英文核心作者未形成明显的合作网络，同机构内的作者合作网络在逐渐发展形成规模。

国家/地区合作图谱显示，发文量排名前 3 的国家依次为中国（579 篇）、美国（37 篇）和印度（28 篇）。中国在中药治疗肝癌研究中占据核心地位，其发文量远超其他国家，节点体积最大但国际合作连线相对稀疏。从中心度指标来看，中心度前 3 的国家分别为沙特阿拉伯、中国和美国（附件图 1D）。

中文文献组织/机构合作分析结果表明，发文量排名前 3 的机构分别是广州中医药大学（147 篇）、广西中医药大学（78 篇）、南京中医药大学（58 篇）（附件图 1E）。英文文献结果显示，发文量排名前 3 的机构分别是上海中医药大学（44 篇）、广州中医药大学（42 篇）、北京中医药大学（28 篇）（附件图 1F）。中国的相关机构在该领域处于领先地位，且机构合作存在区域性，同一地区的机构间合作较为紧密，不同地区机构间的合作尚有待增强。

2.3 被引文献分析

Sung 等^[3]发表的文献被引频次最高（77 次），该研究总结了全球癌症情况的最新信息（表 1）。中心度排首位的是 Chan 等^[27]发表的研究（中心度 0.02），该研究使用一种生物测定指导分离新方法从半枝莲（*Scutellaria barbata*）中分离脱镁叶绿酸盐 A（pheophorbide A），并探究了脱镁叶绿酸盐 A 对肝癌 Hep3B 细胞的抗增殖活性和作用机制（表 2）。

表1 被引频次排名前5的文献
Table 1. Top 5 most cited literature

序号	研究	文献名称	发文期刊	被引频次
1	Sung 2021 ^[3]	Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries	CA: A Cancer Journal for Clinicians	77
2	Bray 2018 ^[1]	Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries	CA: A Cancer Journal for Clinicians	52
3	Anwanwan 2020 ^[28]	Challenges in liver cancer and possible treatment approaches	Biochimica Et Biophysica Acta-reviews On Cancer	34
4	Liu 2019 ^[29]	Effects of adjuvant traditional Chinese medicine therapy on long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma	Phytomedicine	32
5	Llovet 2021 ^[30]	Hepatocellular carcinoma	Nature Reviews Disease Primers	25

表2 中心度排名前5的文献
Table 2. Top 5 literature ranked by centrality

序号	研究	文献名称	发文期刊	被引频次
1	Chan 2006 ^[27]	Pheophorbide a, a major antitumor component purified from <i>Scutellaria barbata</i> , induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells	<i>Planta Medica</i>	0.02
2	Bray 2018 ^[1]	Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries	<i>CA: A Cancer Journal for Clinicians</i>	0.01
3	Chen 2016 ^[31]	Cancer statistics in China, 2015	<i>CA: A Cancer Journal for Clinicians</i>	0.01
4	Liu 2003 ^[32]	Radix <i>Sophorae flavescentis</i> for chronic hepatitis B: a systematic review of randomized trials	<i>American Journal Of Chinese Medicine</i>	0.01
5	Adams 2007 ^[33]	The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy	<i>Oncogene</i>	0.01

2.4 关键词共现分析

高频次和中心度代表在该领域的研究热点及发展趋势。中文共现关键词共有 554 个节点、4 720 条线。出现频次前 3 的关键词分别是原发性肝癌（530 次）、肝癌（524 次）、细胞凋亡（132 次）；去除肝癌、原发性肝癌、肝细胞癌、中药等核心关键词，得到中心度前 3 的分别是细胞凋亡、临床疗效和中药治疗，主要涉及中药抗肿瘤的机制与临床研究的相关研究（图 2A）。

英文共现关键词共有 248 个关键词节点、6 636 条线。共现频次前 3 的关键词分别是细胞凋亡（apoptosis, 284 次）、肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, 277 次）、癌症（cancer, 156 次）；去掉癌细胞（cancer cells）、肝细胞癌（hepatocellular carcinoma）、癌症（cancer）、肝癌（liver cancer）等核心关键词，中心度前 3 的分别是细胞凋亡（apoptosis）、细胞色素 C（cytochrome C）、活化（activation），主要涉及肝癌细胞程序性死亡的相关研究（图 2B）。

2.5 关键词聚类分析

使用 VOSviewer 对 554 个中文关键词进行聚类，得出 6 个聚类，大致分为 3 个研究方向，分别是临床研究（中医药、中医药治疗、中西医联合疗法、临床应用、临床疗效、总生存期）、机制研究 [丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）信号通路、p53、体外实验、分子机制、分子对接] 和药理学基础研究（中药制剂、制剂工艺、制备工艺、化学成分、含量测定），具体见表 3。

英文关键词可得出 6 个聚类，大致分为 4 个研究方向，分别是肿瘤分子机制与信号通路调控网络 [增殖（proliferation）、表达（expression）、侵袭（invasion）、通路（pathway）、p53、核

转录因子蛋白家族（核因子- κ B, nuclear factor- κ B, NF- κ B）]、抗癌药物开发与天然产物作用机制 [生长（growth）、抑制（inhibition）、抗癌（anticancer）、机制（mechanism）、死亡（death）、提取物（extract）]、纳米递送系统与肿瘤耐药性逆转 [自噬（autophagy）、抗性（resistance）、纳米粒子（nanoparticles）、递送（delivery）] 和中医药肿瘤治疗与临床转化研究 [中医药（traditional Chinese medicine）、转移的（metastasis）、生存（survival）、预后（prognosis）]，具体见表 4。

2.6 关键词时序重叠分析

选择 VOSviewer 软件内置的时序重叠分析功能对关键词进行共现和平均发布时间可视化。以关键词出现的平均年份为着色依据，颜色由较早年份的深青色向近年来的亮黄色渐变，所有参数均为软件默认设置。结果显示，中英文文献早期研究主要集中在信号通路、凋亡等传统机制研究领域。近年来，网络药理学和分子对接占据了更主要的地位，表明这两类方法近年来迅速成为中药肿瘤治疗领域的研究前沿。另外中文文献中异病同治、用药规律、物质基础等节点仍维持一定活跃度，整体呈现出从传统理论阐述转向系统生物学与网络药理学的演进趋势，而英文文献中“预测（prediction）”“促进（promotes）”等关键词呈现黄绿色，表示其关注度持续上升（图 2C 和 2D）。

2.7 关键词突现分析

中文文献中，2006 年的前沿关键词主要为肝癌与中药治疗、中药复方、介入治疗的临床干预研究；2007—2008 年主要为动物模型的临床前模型的研究；2009—2010 年及 2012 年主要为临床结局评价；2015—2018 年主要为抑制增殖、凋亡的研究；2019—2020 年主要为实验药理机制探索；2021 年

和 2023 年主要为作用机制、信号通路、分子对接、数据挖掘、铁死亡等研究 (图 2E)。

英文文献中, 2007—2008 年及 2010 年的前沿关键词主要为细胞凋亡与应答机制研究; 2012 年及 2015—2016 年主要为信号通路调控与分子靶向

研究; 2013 年主要为细胞周期调控与氧化应激研究; 2017 年主要为中药活性成分提取与体外实验; 2018 年主要为表观遗传修饰; 2021 年主要为抗氧化研究; 2022 年主要为细胞转移机制研究; 2023 年主要为网络药理学分析、分子对接技术 (图 2F)。

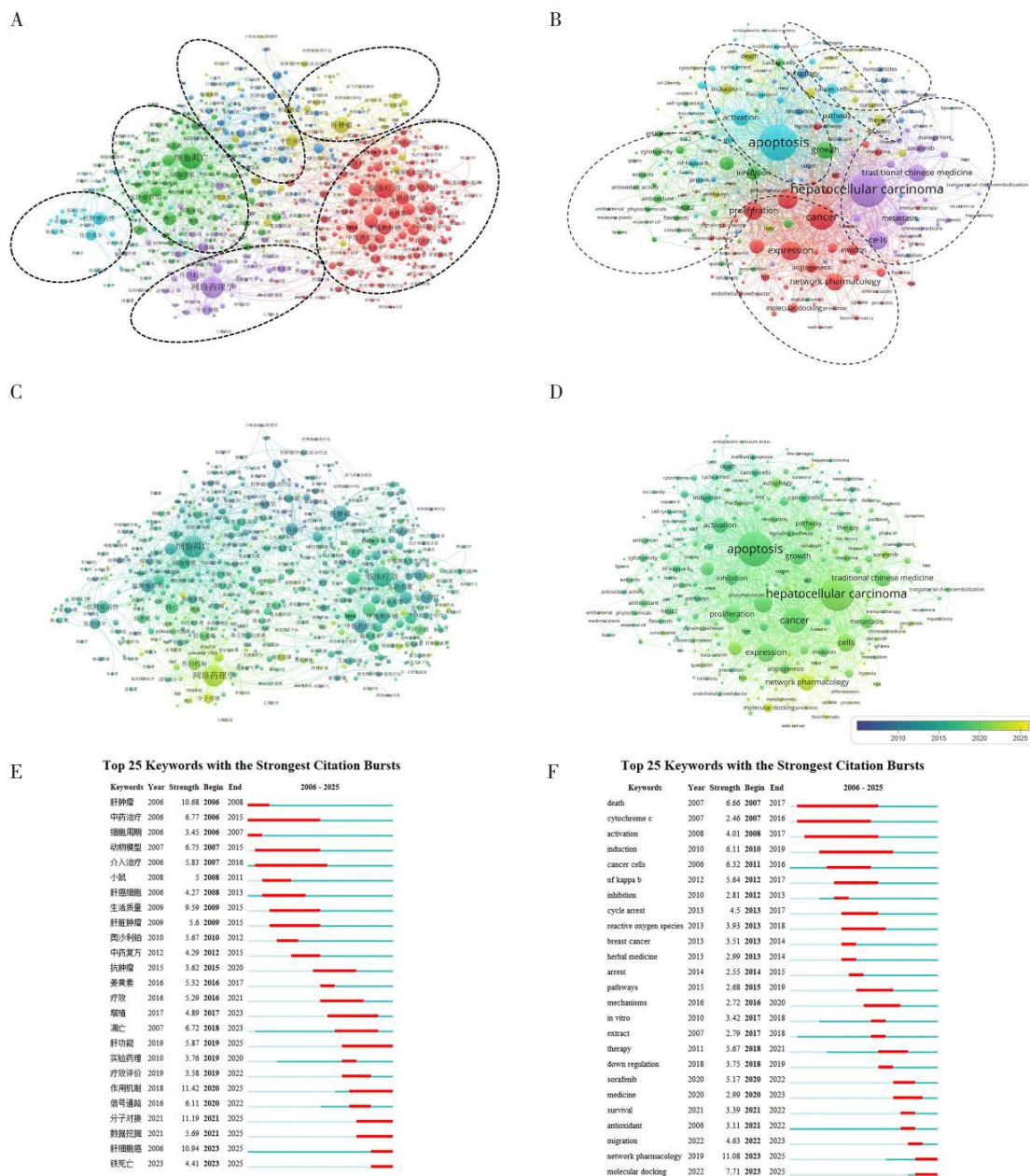


图2 关键词共现及聚类图谱

Figure 2. Keyword co-occurrence and clustering map

注: A. 中文文献关键词聚类图谱图; B. 英文文献关键词聚类图谱图; C. 中文年份着色网络图; D. 英文年份着色网络图; E. 中文文献实现强度排名前25位的突现关键词; F. 英文文献实现强度排名前25位的突现关键词。

表3 中文关键词聚类及所包含的关键词

Table 3. Chinese keyword clustering and included keywords

聚类	数量 (个)	主要涉及领域	包含关键词
1	174	临床试验设计	中医药、中医药治疗、中西医联合疗法、临床应用、临床疗效、总生存期
2	128	信号通路	MAPK信号通路、p53、PI3K-AKT信号通路、Bax
3	73	中药成分与中药复方	免疫逃逸、丹酚酸b、八宝丹、黄芪化瘀方

续表3

聚类	数量 (个)	主要涉及领域	包含关键词
4	67	疗效评价指标	疗效评价、自杀机制、药效机制
5	66	实验验证与分子对接	代谢组学、体外实验、分子机制、分子对接、健脾理气方、半枝莲、四君子汤
6	42	制剂工艺与成分分析	中药制剂、制剂工艺、制备工艺、化学成分、含量测定

注: PI3K-AKT: 磷脂酰肌醇3-激酶-Akt激酶 (phosphoinositide 3-kinase-Akt kinase, PI3K-AKT); Bax: B细胞淋巴瘤因子-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein)。

表4 英文关键词聚类及所包含的关键词

Table 4. English keyword clustering and included keywords

聚类	数量 (个)	主要涉及领域	包含关键词
1	62	癌症增殖、表达调控与网络药理学研究	cancer, proliferation, expression, network pharmacology, invasion
2	46	体外抗癌机制研究	growth, inhibition, in vitro, anticancer, mechanism
3	41	肿瘤耐药性与纳米药物递送研究	antophagy, resistance, bufalin, nanoparticles, delivery
4	37	天然活性成分诱导肿瘤细胞死亡研究	death, therapy, induction, extract, curcumin
5	34	肝癌中药治疗与改善预后研究	hepatocellular carcinoma, traditional chinese medicine, metastasis, survival, prognosis
6	28	细胞凋亡通路、相关信号分子激活机制研究	apoptosis, pathway, activation, P53, NF-κB

2.8 高频中药成分

高频中药成分分析结果显示, 中文文献中华蟾素 (36次)、苦参碱 (26次)、姜黄素 (25次) 是出现频率最高的3种中药成分或中药复方制剂 (表5)。纳入的文献中, 2006—2013年华蟾素早期研究关注临床疗效观察和安全性评价; 2014—2020年进入作用机制研究; 2021—2024年, 新生血管形成的抑制作用和联合中药复方成为研究热点。苦参碱的研究出现在2006—2013年, 主要集中于临床疗效观察与细胞凋亡诱导; 2014—2020年, 研究深入作用机制, 其通过调节Wnt/β-连环蛋白 (Wnt/β-catenin)、PI3K/AKT等多条信号通路及抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 发挥作用, 2021—2024年以来, 研究进一步转向抑制肿瘤新生血管、干预代谢重编程, 并运用网络药理学等手段深度解析其与中药复方协同作用的整合机制。2006—2011年姜黄素早期研究内容以诱导凋亡、抑制增殖为主; 2012—2016年研究达到高峰, 内容多集中于自噬凋亡、炎症、联合用药等机制; 2017—2022年的研究更加系统化, 以验证多通路、多靶点的协同作用为主, 主要集中于验证信号通路及新靶点的发现。

英文文献中, 槲皮素 (quercetin, 31次)、类黄酮素 (flavonoid, 21次) 和姜黄素 (curcumin, 17次) 是出现频率最高的3种中药成分 (表6)。在纳入的文章中, 槲皮素于2006—2016的早期研究中主要确认了其抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡和抗炎等基础活性, 2017—2023年, 研究借助网络药理学和生物信息学方法, 揭示了槲皮

素通过PI3K/AKT、MAPK/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、糖化终产物和其受体、白细胞介素-17、肿瘤坏死因子等多条信号通路协同作用的复杂网络, 2024—2025年的研究则进一步聚焦于肿瘤微环境、代谢重编程、自噬调控等前沿领域, 并强调其在中药复方中的协同增效机制。类黄酮素于2006年发表第1篇相关研究, 2016—2020年达到研究高峰 (8篇, 50%), 聚焦于体内外验证以类黄酮素为主要成分的中药成方促进肝癌细胞凋亡^[34-36]。姜黄素在2016—2020年为高频研究期 (8篇, 53.3%), 研究内容以姜黄素为主要成分的中药成方抑制肝癌细胞的增殖及促凋亡^[14, 37-38]。而近年来, 研究最多的中药活性成分是槲皮素和紫杉醇 (表6)。

将中英文文献中出现频率较高的中药成分-药理作用-通路/靶点绘制成桑基图与热图 (图3)。结果显示, 中文文献中药活性成分的核心作用机制聚焦于细胞死亡诱导、免疫与炎症调控及抑制增殖三大方向, 首要作用通路涉及VEGF、Bax/Bcl-2凋亡调控, 近5年研究占比较高的中药/中药复方分别是敷和备化方、复方斑蝥胶囊、鳖甲煎丸。英文文献中药活性成分的核心作用机制聚焦于细胞死亡诱导、DNA损伤及周期停滞三大方向, 首要作用通路涉及PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号轴、Bax/Bcl-2凋亡调控, 近5年研究占比较高的中药/中药复方分别是紫杉醇、木犀草素、槲皮素。

表5 英文文献高频中药成分

Table 5. High-frequency Chinese medicinal components in English literature

序号	中药/复方制剂	拉丁名称/英文名称	出现频次	发表年份(年)
1	华蟾素	cinobufotalin	36	2014
2	苦参碱	matrine	26	2014
3	姜黄素	curcumin	25	2014
4	艾迪注射液	Aidi injection	24	2014
5	复方苦参注射液	compound Kushen injection	22	2013
6	半枝莲	Scutellaria barbata D. Don	17	2013
7	小柴胡汤	Xiao chai hu decoction	16	2016
8	健脾化痰方	Jianpi Huayu Fang	16	2019
9	敷和备化方	Fù Hé Bèi Huà formula	12	2020
10	槐耳颗粒	Huaier granule	12	2017
11	鳖甲煎丸	Biejia jianwan	11	2018
12	复方斑蝥胶囊	Fufangbanmao capsule	10	2016
13	慈丹胶囊	Cidan capsule	10	2011

表6 英文文献高频中药成分

Table 6. High-frequency Chinese medicinal components in English literature

序号	中药/复方制剂	拉丁名称/英文名称	出现频次	发表年份(年)
1	槲皮素	quercetinum	31	2020
2	类黄酮素	flavonoida	21	2017
3	姜黄素	curcuminum	17	2018
4	蟾毒灵	bufalinum	13	2016
5	小檗碱	berberinum	12	2018
6	木犀草素	luteolinum	12	2020
7	白藜芦醇	resveratrolum	11	2017
8	华蟾素	cinobufotalin	8	2019
9	没食子酸	Acidum gallicum	6	2017
10	半枝莲	Scutellaria barbata	5	2015
11	蟾蜍二烯羟酸内酯	bufadienolidum	4	2015
12	雷公藤红素	celastrolum	4	2020
13	紫杉醇	paclitaxelum	3	2020

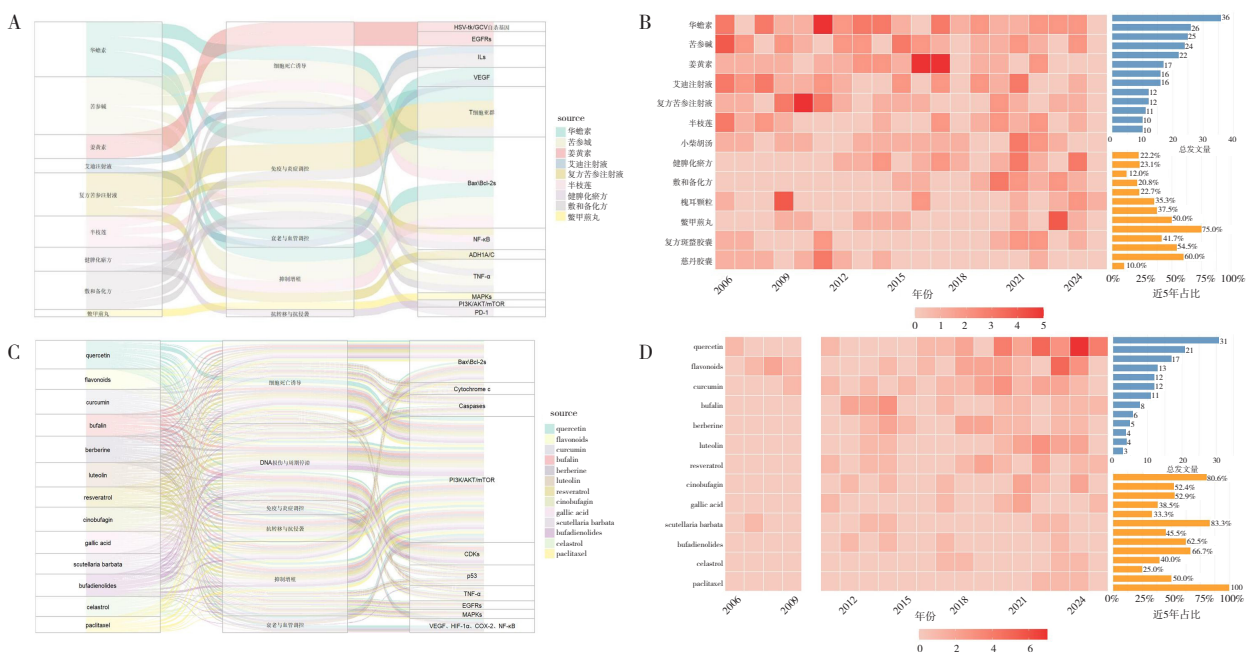


图3 桑基图及频次趋势相关性热图

Figure 3. Sankey diagram and frequency trend correlation heatmap

注：A. 中文文献高频中药-药理作用-靶点/通路桑基图；B. 中文文献频次趋势相关性热图；C. 英文文献高频中药-药理作用-靶点/通路桑基图；D. 英文文献频次趋势相关性热图。

3 讨论

随着对传统中医药的持续关注及肿瘤联合治疗方案的增加,中药在治疗肝癌领域的研究呈现出蓬勃的发展,相关发文量呈上升趋势,但作者间的合作未形成广泛且紧密的合作网络,研究呈现出一定的分散性,出现这一现象可能是多种原因导致的,不同学科存在交叉性与分散性。该领域涉及中医学、分子生物学、药理学等多学科,不同学者常基于学科背景开展特色的独立研究;其次,中药复方成分复杂、药材个体差异大、实验模型与评价标准不统一等,使得不同团队的研究数据整合性较低,增加了团队间的合作障碍。组织/机构内的大多数研究团队局限于机构内部,跨机构的大规模协作项目较为少见。同机构内的作者合作网络在逐渐发展形成规模。

国家/地区合作分析结果表明,中文文献发文量排名前3的机构分别是广州中医药大学、广西中医药大学、南京中医药大学;英文文献结果表示发文量排名前3的机构分别是上海中医药大学、广州中医药大学、北京中医药大学;其中广州中医药大学都占据了在网络节点的重要部分,其对肝癌的研究成果在该领域具有广泛的影响力。中国的相关机构在该领域处于领先地位,且机构合作存在区域性,同一地区的机构间合作较为紧密,不同地区机构间的合作尚有待增强。中国是中药治疗肝癌领域研究首要的产出中心,贡献了超过80%的文献。然而,深入分析后发现中国研究的国际影响力尚未与产出量完全匹配。中国研究的中心度显著低于美国、德国等发达国家,平均被引频次也相对较低。这一现象可能有以下原因:大量研究集中于少数几个成熟的中药复方或机制,创新性突破不足。合作方式多为双边合作或国内机构间的合作,缺乏深度融入国际合作网络的能力。沙特阿拉伯、美国等国家,虽产出有限,但通过精准、高效的国际化合作获得了极高的中心度,发挥了远超其产出的影响力^[39-40]。

将高被引文献的研究主题与关键词突现分析结果比较发现二者高度一致。高被引文献聚焦于“全球癌症流行病学统计”“中药复方临床疗效”及“Bcl-2 凋亡通路”等经典机制,体现了中药治疗肝癌领域正逐步从基础机制发展到临床转化阶段。而关键词突现分析进一步显示,近年研究

热点正从“凋亡”“细胞周期阻滞”等传统方向,逐步转向“铁死亡”“分子对接”“网络药理学”等新兴机制与研究方法。这一转变交叉验证了本研究热点识别的一致性,并揭示了领域从经典机制向新兴机制的演进趋势。

中文文献中,“分子对接”“数据挖掘”“铁死亡”等关键词于2021年出现爆发性增长;英文文献中,2023年起“网络药理学”“分子对接”等生物信息学研究方法出现爆发性增长,标志着该领域进入“系统生物学与数据挖掘”主导的新阶段,即通过构建“药物-成分-靶点-疾病”多维网络,解析中药复方对肝癌微环境的整体调控。这种创新性的研究体系,为中药抗肝癌机制的研究带来了全新的视角和方法。以七叶内酯为例,其通过调控PI3K/AKT信号通路、抑制p-AKT、VEGF等蛋白表达实现抑制HepG2细胞增殖、迁移及诱导凋亡的作用;网络药理学与分子对接技术则从进一步验证了活性成分与靶点AKT、表皮生长因子受体等结合构象^[41]。这一发展过程符合本研究的“网络药理学”和“分子对接”近年兴起的总体趋势。网络药理学与分子对接技术通过构建“成分-靶标-疾病”多层网络关联图,直观呈现中药多成分协同干预的关键靶标与核心通路。然而,该方法仍存在一定局限性,如数据库的成分、靶标信息存在覆盖不全、物种特异性混淆等;分子对接主要模拟配体-受体的静态结合,难以准确反映体内的动态过程;计算筛选出的高结合力成分,其体内生物利用度、组织分布可能无法达到理论要求,导致预测结果在体内实验中无法复现等。尽管如此,网络药理学及分子对接目前仍是模拟中药复杂作用机制中最前沿的方法之一,为中药在抑制肝癌进展方面构建更加坚实的理论基础。

关键词时序分析与高频中药桑基图结果显示,中药活性成分的研究方式已发生根本性转变,研究不再满足于孤立地验证单个通路,而是致力于构建一个完整的、动态的机制网络,系统地揭示单一成分如何进行“多通路”协同作用。在这一新趋势下,桑基图结果成为系统药理学研究的直观体现。本研究中的桑基图系统性地整合了高频中药/中药复方姜黄素、苦参碱、蟾毒灵等多种成分,这些成分通过同时作用于多个关键靶点发挥多种药理效应。槲皮素作为桑基图高频关键词

分析所识别出的代表性分子,对该成分的研究热点呈现出清晰的时间演化。早期研究发现槲皮素可以通过抑制 AKT 信号通路来抑制生长因子 α 诱导的细胞迁移。槲皮素抑制关键蛋白的磷酸化过程,从而阻断信号传导,抑制肿瘤细胞的迁移能力^[42]。随后的研究进一步证明,槲皮素还能通过阻断 Janus 激酶-2 (Janus kinase-2, JAK-2) / 信号转导与转录激活因子-3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT-3) 信号通路,在肝癌 LM3 细胞中发挥抗肿瘤作用^[43]。新近研究则从更深入的层面揭示了槲皮素的作用机制,研究发现槲皮素可以通过下调脯氨酰 4-羟化酶亚基 2 (prolyl 4-hydroxylase subunit 2, P4HA2) 的表达,同时抑制 PI3K/AKT/mTOR 轴,加速肝癌细胞凋亡。P4HA2 是一种与肿瘤细胞的侵袭和转移密切相关的蛋白,其高表达会促进肿瘤细胞的增殖和迁移,增加肿瘤的转移风险,槲皮素能下调 P4HA2 的表达,从而降低肿瘤细胞的侵袭能力,有效缓解肝癌的恶性进展^[44]。中药这种“多成分-多靶点-多通路”的作用模式充分体现了中药整体调控的特点,这种协同作用优于单一靶点药物,在克服肝癌异质性和逆转耐药性方面具有独特优势。

英文文献关键词聚类分析表明,纳米颗粒递送系统已成为现代药物递送技术的重要组成部分。传统中药活性成分常因水溶性差、生物利用度低以及靶向能力不足等因素,限制其临床应用与疗效。近年来,基于纳米技术的药物递送策略在中药抗肝癌领域取得重要突破。脂质体凭借其磷脂双分子层结构,可高效包载疏水性中药成分,如丹参酮^[45]、木犀草素^[46],提高溶解度,还可以通过表面修饰来增强其在肝癌组织的蓄积与渗透^[47]。甘草次酸和叶酸双配体修饰的新型斑蝥素负载固体脂质纳米颗粒比斑蝥素单药拥有更好的体内抗肝癌疗效,能够显著降低 HepG2 细胞的迁移速率^[48]。外泌体同样能有效改善中药成分的溶解度,白藜芦醇等中药成分通过抑制外泌体的分泌,从而抑制 Huh7 细胞的增殖、迁移与恶性表型^[49]。水凝胶是一种由亲水性高分子(如壳聚糖、透明质酸、海藻酸钠等)通过物理或化学交联形成的三维网状结构,具有良好的生物相容性、可调控的降解性及高载药能力^[50]。甘草次酸修饰姜黄素超分子水凝胶的出现,为姜黄素提供了新给药方式^[17]。中药递送技术的快速发展,为中药活

性成分的临床转化提供了更多的可能性。

目前针对中药干预不可切除肝细胞癌的安全性与有效性,以及肝癌切除后复发和转移的多项临床试验正在进行。NCT04000737 研究^[51]聚焦于评估 YIV-906 (由“黄芩汤”中的 4 味中药材组成的复方植物药)联合索拉非尼在晚期不可切除 HBV (+) 晚期肝癌的患者中的治疗效果和安全性。该试验通过多中心随机对照研究,观察联合用药方案对患者的肿瘤缓解率、总生存期等关键指标的影响。NCT05903456^[52]和 NCT03236636^[53]研究正在招募中,该研究评价了淫羊藿素联合不同药物,包括小分子靶向药和中药,在晚期不可切除、非转移性肝癌的有效性和安全性。尽管大量临床前研究显示出中药活性成分的治疗潜力,但相较于化学药或生物制剂的肝癌临床试验,中药试验的总体完成率明显偏低,而且大量已完成的中药肝癌临床试验,如 NCT03236636 研究^[53]结果至今仍未公布,试验结果在完成长期未在学术期刊发表的现象普遍存在。出现这样的情况主要有以下原因:中药复方干预周期长,且可能要求患者暂停其他治疗,这与晚期患者联合治疗相冲突;中药试验常侧重于中医结局指标,评价生存期的同时,中医证候、治未病相关指征等也纳入观察结局。结局指标的多元性与主观性,以及专业分析人才的短缺,均对后期结果的分析构成巨大挑战。中药复方化学成分复杂,批次间稳定性难以控制,无法标准化规范。要实现从辅助治疗到核心治疗的转变,必须构建一个多维度的评估体系。通过构建前瞻性真实世界研究平台,系统收集使用标准化中药方案的患者的数据。通过数据挖掘,为精准定位目标人群提供参考。

本研究通过文献计量学方法,对相关文献进行了系统性量化分析,客观揭示了中药治疗肝癌领域的整体发展趋势与研究热点演变。与传统叙述性综述相比,本研究有效补充了主观性与选择性偏倚,实现了对领域的全面描述。传统综述多聚焦于特定中药成分的作用机制,而本研究通过关键词共现与突现分析,系统识别出自噬、铁死亡等新兴热点,提示肿瘤微环境与细胞死亡方式的交互可能是未来研究的重要方向,这一发现可能在传统综述中未被充分强调。然而,本研究也存在一定局限性:研究完全基于已发表的中英文学术文献,数据主要来源于主流数据库,未能涵

盖未发表的阴性研究结果、学位论文、会议摘要以及可能发表于地方性或非索引期刊上的重要研究成果, 可能导致对领域发展趋势的整体评估存在一定的发表偏倚。综上, 肝癌的中药治疗研究热点呈现从传统复方疗效评价向现代技术驱动的分分子对接、网络药理学迁移的趋势。研究模式正从传统单一活性成分分析, 转向多组学整合的系统生物学研究。在制剂创新方面, 新剂型研发正在突破传统给药方式的局限。然而, 在临床应用中, 中医主要作为辅助治疗手段, 未来结合临床验证与现代技术, 中药或将成为肝癌综合治疗的重要组成部分, 推动传统与现代医学的协同发展。

附件见《药学前沿》官网附录 (<https://yxqy.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202510061.pdf>)

参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
- Li Z, Duan D, Li L, et al. Tumor-associated macrophages in anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy for hepatocellular carcinoma: recent research progress[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1382256. DOI: [10.3389/fphar.2024.1382256](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1382256).
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 曹广文. 我国原发性肝癌的流行病学特征及精准防控 [J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(11): 1455–1463. [Cao GW. Epidemiological characteristics and precise prophylaxis and control of primary liver cancer in China[J]. *Journal of Guangxi Medical University*, 2024, 41(11): 1455–1463.] DOI: [10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.002](https://doi.org/10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.002).
- 郝运, 李川, 文天夫, 等. 全球及中国的肝癌流行病学特征: 基于《2022 全球癌症统计报告》解读 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(7): 781–789. [Hao Y, Li C, Wen TF, et al. Epidemiological characteristics of liver cancer worldwide and in China: an interpretation of global cancer statistics 2022[J]. *Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery*, 2024, 31(7): 781–789.] DOI: [10.7507/1007-9424.202405099](https://doi.org/10.7507/1007-9424.202405099).
- Filho AM, Laversanne M, Ferlay J, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide[J]. *Int J Cancer*, 2025, 156(7): 1336–1346. DOI: [10.1002/ijc.35278](https://doi.org/10.1002/ijc.35278).
- Fu J, Wang H. Precision diagnosis and treatment of liver cancer in China[J]. *Cancer Lett*, 2018, 412: 283–288. DOI: [10.1016/j.canlet.2017.10.008](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.10.008).
- Serper M, Taddei TH, Mehta R, et al. Association of provider specialty and multidisciplinary care with hepatocellular carcinoma treatment and mortality[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(8): 1954–1964. DOI: [10.1053/j.gastro.2017.02.040](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.040).
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7–34. DOI: [10.3322/caac.21551](https://doi.org/10.3322/caac.21551).
- Wang Z, Wu L, Zhou Y, et al. Protein and metabolic profiles of tyrosine kinase inhibitors co-resistant liver cancer cells[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1394241. DOI: [10.3389/fphar.2024.1394241](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1394241).
- Liu R, Li HF, Li S. PD-1-mediated inhibition of T cell activation: mechanisms and strategies for cancer combination immunotherapy[J]. *Cell Insight*, 2024, 3(2): 100146. DOI: [10.1016/j.cellin.2024.100146](https://doi.org/10.1016/j.cellin.2024.100146).
- Wang C, Yang L, Xu S, et al. Systematic analysis of the role and significance of target genes of active ingredients of traditional Chinese medicine injections in the progression and immune microenvironment of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1095965. DOI: [10.3389/fphar.2022.1095965](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1095965).
- Li X, Huang Y, He Y, et al. Wogonoside alleviates the proliferation and promotes the apoptosis in liver cancer cells by regulating PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 244. DOI: [10.1007/s12672-025-01995-5](https://doi.org/10.1007/s12672-025-01995-5).
- Bai C, Zhao J, Su J, et al. Curcumin induces mitochondrial apoptosis in human hepatoma cells through BCLAF1-mediated modulation of PI3K/AKT/GSK-3 β signaling[J]. *Life Sci*, 2022, 306: 120804. DOI: [10.1016/j.lfs.2022.120804](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120804).
- Ji D, Chen Y, Bi J, et al. Entecavir plus Biejia-Ruangan compound reduces the risk of hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1515–1524. DOI: [10.1016/j.jhep.2022.07.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.07.018).
- Yang X, Feng Y, Liu Y, et al. Fuzheng Jiedu Xiaoji formulation inhibits hepatocellular carcinoma progression in patients by targeting the AKT/CyclinD1/p21/p27 pathway[J]. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153575. DOI: [10.1016/j.phymed.2021.153575](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153575).
- Chen G, Li J, Cai Y, et al. A glycyrrhetic acid-modified curcumin supramolecular hydrogel for liver tumor targeting therapy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44210. DOI: [10.1038/srep44210](https://doi.org/10.1038/srep44210).
- Ninkov A, Frank JR, Maggio LA. Bibliometrics: methods for studying academic publishing[J]. *Perspect Med Educ*, 2022, 11(3): 173–176. DOI: [10.1007/s40037-021-00695-4](https://doi.org/10.1007/s40037-021-00695-4).
- Cooper ID. Bibliometrics basics[J]. *J Med Libr Assoc*, 2015, 103(4): 217–218. DOI: [10.3163/1536-5050.103.4.013](https://doi.org/10.3163/1536-5050.103.4.013).
- Chen C, Song M. Visualizing a field of research: a methodology of systematic scientometric reviews[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0223994. DOI: [10.1371/journal.pone.0223994](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223994).
- Van Eck NJ, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping[J]. *Scientometrics*, 2010, 84(2): 523–538. DOI: [10.1007/s11192-009-0146-3](https://doi.org/10.1007/s11192-009-0146-3).
- Wu Z, Chen S, Wang Y, et al. Current perspectives and trend

- of computer-aided drug design: a review and bibliometric analysis[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(6): 3848–3878. DOI: [10.1097/js9.0000000000001289](https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001289).
- 23 李锴, 孙航, 吴传新. 中药复方注射液在肝癌治疗中的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(9): 1007–1011. [Li K, Sun H, Wu CX. Research progress of compound injection of traditional Chinese medicine in the treatment of liver cancer[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2022, 30(9): 1007–1011. DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20210927-00486](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20210927-00486).
- 24 Ding Z, Wang L, Sun J, et al. Hepatocellular carcinoma: pathogenesis, molecular mechanisms, and treatment advances[J]. *Front Oncol*. 2025, 15: 1526206. DOI: [10.3389/fonc.2025.1526206](https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1526206).
- 25 Hu B, An HM, Yan X, et al. Traditional Chinese medicine formulation Yanggan Jiedu Sanjie inhibits TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition and metastatic potential in human hepatocarcinoma Bel-7402 cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 67. DOI: [10.1186/s12906-019-2477-9](https://doi.org/10.1186/s12906-019-2477-9).
- 26 Xu F, Bai L, Dai Z, et al. Research hotspots and trends in post-stroke dysphagia: a bibliometric analysis[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1275748. DOI: [10.3389/fnins.2023.1275748](https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1275748).
- 27 Chan JY, Tang PM, Hon PM, et al. Pheophorbide a, a major antitumor component purified from *Scutellaria barbata*, induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Planta Med*, 2006, 72(1): 28–33. DOI: [10.1055/s-2005-873149](https://doi.org/10.1055/s-2005-873149).
- 28 Anwanwan D, Singh SK, Singh S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314. DOI: [10.1016/j.bbcan.2019.188314](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.188314).
- 29 Liu X, Li M, Wang X, et al. Effects of adjuvant traditional Chinese medicine therapy on long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152930. DOI: [10.1016/j.phymed.2019.152930](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152930).
- 30 Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 6. DOI: [10.1038/s41572-020-00240-3](https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3).
- 31 Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115–132. DOI: [10.3322/caac.21338](https://doi.org/10.3322/caac.21338).
- 32 Liu J, Zhu M, Shi R, et al. *Radix Sophorae Flavescentis* for chronic hepatitis B: a systematic review of randomized trials[J]. *Am J Chin Med*, 2003, 31(3): 337–354. DOI: [10.1142/s0192415x03001107](https://doi.org/10.1142/s0192415x03001107).
- 33 Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy[J]. *Oncogene*, 2007, 26(9): 1324–1337. DOI: [10.1038/sj.onc.1210220](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210220).
- 34 Xu Z, Dang Y, Chen X, et al. Quercetin 7-rhamnoside from *Sorbaria sorbifolia* exerts anti-hepatocellular carcinoma effect via DHRS13/apoptotic pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156031. DOI: [10.1016/j.phymed.2024.156031](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156031).
- 35 Abdallah RH, Al-Attar AR, Shehata YM, et al. Comprehensive chemical profiling and mechanistic insight into anticancer activity of annona muricata leaves extract[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(5): 614. DOI: [10.3390/ph17050614](https://doi.org/10.3390/ph17050614).
- 36 Wang F, Mai J, Wang H, et al. Identification of Erzhu Jiedu recipe and its molecular mechanism underlying inhibited human hepatoma cells by UHPLC-Q-exactive orbitrap HRMS and network pharmacology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117893. DOI: [10.1016/j.jep.2024.117893](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117893).
- 37 Jin Q, Jiao W, Lian Y, et al. Study on antihepatocellular carcinoma effect of 6-shogaol and curcumin through network-based pharmacological and cellular assay[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1367417. DOI: [10.3389/fphar.2024.1367417](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1367417).
- 38 Zhang J, Liu Y, Wang X, et al. Curcumin inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma cells by blocking PTPN1 and PTPN11 expression[J]. *Oncol Lett*, 2023, 26(1): 307. DOI: [10.3892/ol.2023.13893](https://doi.org/10.3892/ol.2023.13893).
- 39 宋雨馨, 池秀莲, 易悦, 等. “一带一路”国家及地区药用植物资源及其可利用性初探[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(5): 1137–1143. [Song YX, Chi XL, Yi Y, et al. Resources and utilization of medicinal plants in countries and regions involved in "the Belt and Road" Initiative[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2024, 49(5): 1137–1143.] DOI: [10.19540/j.cnki.ejcm.20231129.102](https://doi.org/10.19540/j.cnki.ejcm.20231129.102).
- 40 Celis JE, Heitor M. Towards a mission-oriented approach to cancer in Europe: an unmet need in cancer research policy[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(3): 502–510. DOI: [10.1002/1878-0261.12452](https://doi.org/10.1002/1878-0261.12452).
- 41 Jiang S, Bao H. Exploring the mechanism of esculetin extracted from *Chroogomphus rutilus* in treating liver cancer based on network pharmacology, molecular docking, and *in vivo* experimental validation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 348: 119837. DOI: [10.1016/j.jep.2025.119837](https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.119837).
- 42 Yamada N, Matsushima-Nishiwaki R, Kozawa O. Quercetin suppresses the migration of hepatocellular carcinoma cells stimulated by hepatocyte growth factor or transforming growth factor- α : attenuation of AKT signaling pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 682: 108296. DOI: [10.1016/j.abb.2020.108296](https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108296).
- 43 Wu L, Li J, Liu T, et al. Quercetin shows anti-tumor effect in hepatocellular carcinoma LM3 cells by abrogating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(10): 4806–4820. DOI: [10.1002/cam4.2388](https://doi.org/10.1002/cam4.2388).
- 44 Zhang J, Guo J, Qian Y, et al. Quercetin induces apoptosis through downregulating P4HA2 and inhibiting the PI3K/Akt/mTOR axis in hepatocellular carcinoma cells: an *in vitro* study[J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2025, 8(5): e70220. DOI: [10.1002/cnr.2.70220](https://doi.org/10.1002/cnr.2.70220).
- 45 Cai C, Liu K, Yang D, et al. The nanocrystal-loaded liposome of tanshinone IIA with high drug loading and stability towards efficient liver fibrosis reversion[J]. *Nanomedicine*, 2025, 63: 102797. DOI: [10.1016/j.nano.2024.102797](https://doi.org/10.1016/j.nano.2024.102797).
- 46 Cao X, Wang B. Targeted PD-L1 PLGA/liposomes-mediated luteolin therapy for effective liver cancer cell treatment[J]. *J Biomater Appl*, 2021, 36(5): 843–850. DOI: [10.1177/08853282211017701](https://doi.org/10.1177/08853282211017701).
- 47 Farooq MA, Trevaskis NL. TPGS decorated liposomes as

- multifunctional nano-delivery systems[J]. *Pharm Res*, 2023, 40(1): 245–263. DOI: [10.1007/s11095-022-03424-6](https://doi.org/10.1007/s11095-022-03424-6).
- 48 Xu Y, Wang M, Ning S, et al. Development of glycyrrhetic acid and folate modified cantharidin loaded solid lipid nanoparticles for targeting hepatocellular carcinoma[J]. *Molecules*, 2022, 27(20): 6786. DOI: [10.3390/molecules27206786](https://doi.org/10.3390/molecules27206786).
- 49 Song B, Shuang L, Zhang S, et al. Research progress of nano drug delivery systems in the anti-tumor treatment of traditional Chinese medicine monomers[J]. *PeerJ*, 2025, 13: e19332. DOI: [10.7717/peerj.19332](https://doi.org/10.7717/peerj.19332).
- 50 Sun Y, Li D, Yu Y, et al. Insights into the role of natural polysaccharide-based hydrogel wound dressings in biomedical applications[J]. *Gels*, 2022, 8(10): 646. DOI: [10.3390/gels8100646](https://doi.org/10.3390/gels8100646).
- 51 NCT04000737. YIV-906 (formerly PHY906/KD018) with sorafenib in HBV(+) hepatocellular carcinoma (HCC)[EB/OL]. (2025-04-13) [2025-10-25]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04000737?cond=NCT04000737&rank=1>.
- 52 NCT05903456. Icaritin soft capsule combined with lenvatinib and TACE for the treatment of hepatocellular carcinoma[EB/OL]. (2023-06-15) [2025-10-21]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05903456?cond=NCT05903456&rank=1>.
- 53 NCT03236636. Comparison of efficacy and safety of icaritin versus cinobufotalin in first-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma subjects: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy phase III clinical trial[EB/OL]. (2021-01-27) [2025-10-21]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03236636?cond=NCT03236636&rank=1>.

收稿日期: 2025年10月22日 修回日期: 2025年11月13日
本文编辑: 李阳 钟巧妮