

口服中药辅助治疗原发性肝癌的Meta分析及基础用药筛选

章新友¹, 王姝¹, 潘树茂^{1*}, 吴地尧², 谈荣珍³, 李秀云¹, 刘梦玲⁴, 丁亮⁴

(1. 江西中医药大学药学院, 南昌 330004;

2. 江西中医药大学循证医学中心, 南昌 330004;

3. 南昌市洪都中医院, 南昌 330006;

4. 江西中医药大学计算机学院, 南昌 330004)

【摘要】 目的:系统评价口服中药联合肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)治疗原发性肝癌的疗效,筛选基础用药,为临床用药提供一定的参考。方法:从CBM,中国知网(CNKI),维普(VIP),万方(WANFANG)数据库中,筛选口服中药联合TACE治疗原发性肝癌的随机对照试验(RCT);通过Cochrane手册和RevMan 5.3软件对最终纳入文献进行质量评价和Meta分析,计数资料采用比值比(OR),计量资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD);效应量使用95%的可信区间(CI)来表示。并将文献中涉及的中药方剂进行数据整理,利用“中医传承辅助平台”软件进行关联规则分析和频次分析,进而探讨治疗原发性肝癌中药的基础用药及其剂量。结果:最终纳入75项研究,共7406例患者,Meta分析结果表明,在TACE治疗的基础上,加服中药治疗原发性肝癌的试验组在瘤体近期疗效改善[OR=2.05,95% CI(1.83,2.29)],甲胎蛋白的降低[MD=-59.02,95% CI(-79.03,-39.01)],肝功能改善[SMD=-1.23,95% CI(-1.58,-0.88)],免疫功能的提高[SMD=1.08,95% CI(0.84,1.32)],卡氏评分改善率[OR=2.7,95% CI(1.11,11.02)],生存率的提高[OR=2.31,95% CI(1.96,2.71)]和不良反应的降低[OR=0.38,95% CI(0.34,0.43)]方面,均优于单独采用TACE治疗,差异均具有显著统计学意义($P<0.01$)。数据挖掘结果显示,柴胡、白芍、白术、茯苓和甘草为治疗原发性肝癌的基础中药,其常用的临床剂量:柴胡为6~15 g,白芍为10~15 g,白术为9~15 g,茯苓为10~15 g,甘草为3~10 g。结论:口服中药联合TACE治疗原发性肝癌的疗效显著优于单独使用TACE,5味基础中药均具有抗癌效果,剂量使用基本符合2020年版《中华人民共和国药典》规定,可为临床用药提供一定的参考。

【关键词】 原发性肝癌; 中药; 肝动脉插管化疗栓塞术(TACE); Meta分析; 数据挖掘

【中图分类号】 R285;R289;R22;R2-031;R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2021)20-0180-11

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20211219

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210824.1328.003.html>

【网络出版日期】 2021-08-24 16:26

Meta-analysis of Oral Chinese Medicine for Adjuvant Treatment of Primary Hepatic Carcinoma and Screening of Basic Chinese Herbs

ZHANG Xin-you¹, WANG Shu¹, PAN Shu-mao^{1*}, WU Di-yao², TAN Rong-zhen³, LI Xiu-yun¹,
LIU Meng-ling⁴, DING Liang⁴

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. Evidence-based Medicine Center, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

3. Nanchang Hongdu Hospital of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China;

4. School of Computing, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

【Abstract】 Objective: To systematically evaluate the efficacy of oral Chinese herbal prescriptions combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) against primary hepatic carcinoma (PHC) and

【收稿日期】 20210718(007)

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81660727)

【第一作者】 章新友,博士,教授,博士生导师,从事中医药信息学研究,Tel:0791-87118631,E-mail:xinyouzhang@Jxutcm.edu.cn

【通信作者】 *潘树茂,硕士,从事中药信息挖掘与应用,Tel:0791-87118631,E-mail:psm6418@163.com

screen the basic Chinese herbs, in order to provide certain reference for clinical medication. **Method:** The randomized controlled trials concerning the treatment of PHC with oral Chinese herbal prescriptions plus TACE were retrieved from CBM, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chongqing Weipu Database for Chinese Technical Periodicals (VIP), and Wanfang Data Knowledge Service Platform. The quality of the included trials was evaluated by Cochrane handbook, and the Meta-analysis was performed using RevMan 5.3. The enumeration data were expressed by odds ratio (OR), the measurement data by mean difference (MD) or standardized mean difference (SMD), and the effect size by 95% confidence interval (CI). The data of oral Chinese herbal prescriptions involved in trials were sorted out and subjected to association rule analysis and frequency analysis based on the Traditional Chinese Medicine Inheritance Support System (TCMISS), for exploring the basic Chinese herbs and their dosages against PHC. **Result:** A total of 75 randomized controlled trials were included, involving 7 406 cases. As revealed by the Meta-analysis, oral Chinese herbal prescriptions combined with TACE was significantly better than TACE alone in improving the short-term curative effect [OR=2.05, 95%CI(1.83, 2.29)], decreasing alpha fetoprotein (AFP) [MD=-59.02, 95%CI(-79.03, -39.01)], ameliorating liver function [SMD=-1.23, 95%CI(-1.58, -0.88)], boosting immunity [SMD=1.08, 95%CI(0.84, 1.32)], adjusting Karnofsky Performance Status (KPS) scale score [OR=2.7, 95%CI(1.11, 11.02)], elevating survival rate [OR=2.31, 95%CI(1.96, 2.71)], and reducing adverse reactions [OR=0.38, 95%CI(0.34, 0.43)]. Data mining results showed that the basic Chinese herbs against PHC were Bupleuri Radix, Paeoniae Alba Radix, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, Poria, and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma, with their clinical dosages listed as follows: 6-15 g for Bupleuri Radix, 10-15 g for Paeoniae Alba Radix, 9-15 g for Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, 10-15 g for Poria, and 3-10 g for Glycyrrhizae Radix et Rhizoma. **Conclusion:** The oral Chinese herbal prescriptions combined with TACE produce better effects in treatment of PHC as compared with TACE alone. These five basic Chinese herbs have anti-cancer effect, and their dosages are within the ranges stipulated in 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia*. This Meta-analysis has provided certain reference for clinical medication.

[Keywords] primary hepatic carcinoma (PHC); Chinese medicine; transcatheter arterial chemoembolization (TACE); Meta-analysis; data mining

原发性肝癌(PHC)是一种常见的恶性肿瘤,发病较为隐匿,大多数患者确诊时已到癌症中晚期,错过了最佳的手术治疗时机^[1]。肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)是临床常用的PHC非手术治疗方法,对于不能手术切除的肿瘤,具有一定的疗效,但是也存在恶心呕吐、肝功能损伤、骨髓抑制、发热、胃肠道反应等各种不良反应,影响患者生活质量^[2]。中医对PHC病机的普遍认识为PHC由内外交互产生,与脏腑虚弱、气血瘀滞、癌毒内生密切相关,病性本虚标实,治疗多采用扶正消积之法^[3]。

大量临床试验发现,在TACE基础上,采用中药治疗,可使患者毒副反应降低,提高患者的生存质量;同时瘤体近期疗效也得到显著改善,在延长患者远期生存率方面也存在一定疗效。例如,陈艳等^[4]利用健脾理气方配合TACE治疗PHC,发现两者配合治疗可以提高PHC患者的瘤体近期疗效。杨元磊等^[5]采用解毒疏肝汤治疗TACE带来的术后

综合征,发现中药可以明显改善患者的肝功能损伤,同时治疗组在白细胞介素-1、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α 的表达水平均显著低于对照组,提示解毒疏肝汤可降低TACE术后患者的炎症反应,从而改善肝功能。肝癌组织中的血管内皮生长因子(VEGF)表达水平显著高于正常肝组织;肿瘤特异性生长因子(TSGF)又是恶性肿瘤及其周边毛细血管大量扩增的结果,因此,血浆VEGF/TSGF水平是确定肝转移的有效指标^[6]。李岳勇等^[6]通过中药华蟾素联合TACE术后的肿瘤复发转移进行研究,发现联合治疗组VEGF/TSGF水平显著降低,说明TACE联合中药华蟾素治疗肝癌疗效良好,主要是通过抑制VEGF表达,从而抑制术后残余肿瘤的复发转移。

随着信息技术的发展,数据挖掘技术在中医药的研究中应用越来越广泛,常用的数据挖掘方法有关联规则、回归分析、决策树、聚类分析、频次分析

和人工神经网络等^[7]。雷蕾等^[8]对471首治疗慢性肾衰竭的内服方剂进行数据挖掘分析,发现黄芪出现频次最高,临床中应用广泛。陈芳等^[9]对不同配比下的当归-黄芪的实验效果,发现当归剂量小于或者等于黄芪剂量时,主治以内科疾病为主;当归剂量大于黄芪剂量时,主治以内科、妇科为主,两者剂量比例随疾病差异有所不同。

本课题组一直致力于中药信息数据的挖掘,以期通过现代数据挖掘技术,对中药信息进行量子化处理,为中药数据的挖掘奠定基础。中药信息“量子化”,是指通过合理的剖析将原有复杂的中药数据细化成由若干汉字或数字组成的具有相对独立内涵的、不可再行细分的和排它作用的最小信息单位,从而将中药数据中大量带有模糊性的、有噪声和冗余的数据进行清理和过滤,保证中药数据的确定性、一致性和唯一性,以满足适合数据挖掘的需求^[10]。例如,通过构建中药方剂功效智能预测系统,利用神经网络的模糊性与拟合性,挖掘出中药方剂药性与功效的联系,处理中药基本属性特征与中药方剂功效间的非线性问题,并实现了中药方剂功效的快速预测,其准确率高达87.5%^[11]。采用模糊数学和深度神经网络相结合的方法,建立了PHC证型诊断分类的预测模型,预测准确率介于82.86%~92.76%,并用关联规则方法验证了预测结果,其符合率介于75%~100%,研究成果为今后中医证型分类的预测研究奠定了实验与理论基础^[12]。

尽管越来越多的临床证据表明,中药联合TACE治疗PHC具有增效减毒、改善患者生活质量和延长患者生存期等效果,但尚缺少此方面的系统评价和Meta分析,无法为中药联合TACE治疗PHC的疗效评价和治疗提供参考,因此本研究对其进行系统评价和Meta分析。同时,本研究在循证医学的基础上,创新性地引入数据挖掘方法,对治疗PHC的基础中药及其剂量进行挖掘分析,相对于以往文献数据挖掘,方法更为严谨。融合循证医学和数据挖掘两种方法,为中药联合TACE治疗PHC的疗效评价和临床用药提供一定的证据和参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 ①文献范围:2020年8月之前公开发表的中药治疗PHC的临床随机对照试验(RCT)文献。不论是否对实施者、结果评价者和被研究对象实施盲法。②纳入患者:临床确诊为PHC的患者,且患者无基线差异。③干预措施:对照组采用TACE疗法;试验组在对照组的基础上采用中

药(口服)治疗。④结局指标:瘤体近期疗效,不良反应、免疫功能变化、卡氏评分和中医证候改善率等。

1.2 文献排除标准 ①一稿多投、重复发表的文献,试验设计不完整的文献。②统计学方法有误且无法修正的文献。③结局效应不明显的研究报告,试验数据有明显错误的文献。④临床个案报道的文献。⑤伴有其他癌症或者癌症转移的文献。⑥动物类实验和其他非治疗性文献等。

1.3 检索策略 使用中国生物医学文献数据库(CBM),万方数据库(WANFANG),重庆维普数据库(VIP)及中国知网数据库(CNKI)4个常用数据库,通过“专业检索”模式,制定检索策略,查阅中药治疗肝癌的相关文献,时间为建库截至2020年8月1日。分别从疾病、中药、疗效变化、试验和无关文献,对所需文献进行检索。疾病的检索词主要包括“原发性肝癌”“肝肿瘤”和“中晚期原发性肝癌”等;中药的检索词主要包括“中药”“中草药”和“中成药”等;疗效变化的检索词主要包括“疗效”“变化”和“观察”等;试验的检索词为“化疗”;无关文献的检索词为“鼠”“动物”和“Meta分析”等。以CNKI为例,其专业检索式为SU=(‘原发性肝癌’+‘肝肿瘤’+‘中晚期原发性肝癌’+‘肝癌病’)*(‘中药’+‘复方’+‘汤’+‘方’+‘中成药’+‘中医药’+‘中草药’+‘丸’+‘剂’+‘颗粒’+‘胶囊’+‘汤剂’+‘汤药’+‘散’+‘口服液’+‘液’)*(‘疗效’+‘病例’+‘观察’+‘例’+‘变化’+‘对照组’+‘随机’+‘影响’+‘临床’)*(‘化疗’)-(‘鼠’+‘动物’+‘Meta分析’+‘系统评价’)。

1.4 评价方法 ①文献资料提取。两位具备循证医学专业知识背景的人员分别独立筛选文献,排除明显不符合纳入标准的文献研究,然后交换结果,核对各自纳入的文献及数据,如果遇到双方意见存在分歧的部分,则请第三方专业人员裁定,确定最终结果。②文献质量评价。结果偏倚风险的评估参考循证医学Cochrane手册,从分配隐藏、随机序列产生、结局数据完整性等几方面开展。③统计学处理。软件:RevMan5.3分析软件。效应指标:计数资料采用比值比(OR),计量资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD);效应量使用95%置信区间(CI)来表示。同质/异质性分析根据 I^2 检验确定异质性大小,判定规则,若 $P>0.10$, $I^2\leq 50\%$,表明异质性较小,使用固定效应模型;若 $P\leq 0.10$, $I^2> 50\%$,表明异质性较大,使用随机效应模型。

1.5 基础用药的筛选 对纳入系统评价的文献,提取其中的中药方剂,并按2020年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)的规定将中药名称规范化。最后导入“中医传承辅助平台”软件中,通过频次统计和关联规则对中药方剂进行数据挖掘分析。

2 评价与结果

2.1 文献纳入的基本情况 按照制定的检索策略得到原始文献,CNKI得到195篇,万方得到794篇,VIP得到374篇,CBM得到280篇,共1643篇相关文章。根据排除标准,剔除重复文献594篇;浏览题目和摘要,剔除不相关的文献860篇;快速纵览全文,再剔除80篇文献;最后精读全文,纳入文献75篇^[4,13-86]。所纳入的文献均为RCT研究。发表时间为1998—2020年。共包括7406例患者,其中治疗组3929例、对照组3477例。分组方法包括随机数字表法,SAS统计软件,抽签法,信封法等。治疗组的干预措施为中药(口服)联合TACE治疗,其中,中药主要包括中药汤剂以及颗粒剂、胶囊等口服中成药。对照组的干预措施为单独使用TACE治疗。结局指标主要包括瘤体近期疗效、肿瘤标志物、肝功能水平、免疫功能、中医证候和生存率等。

2.2 质量评价 本研究纳入的75项RCT均使用随机分配原则,其中39篇文献描述了具体的随机分配方法,其余均仅提及随机法^[4,13-15,18-22,24-27,29-32,35-36,38,40-43,45-46,48,55-56,59,62,68,70,72,74-75,82-83,86]。4篇文献^[48,68,83,86]使用分配隐藏,3篇文献^[48,68,83]使用双盲,1篇文献^[22]使用单盲。2篇文献^[48,83]提及安慰剂的使用。9篇文献^[39,41-42,49,56,59,65,67,82]报道了病例的脱落。偏倚风险评估结果,见图1。

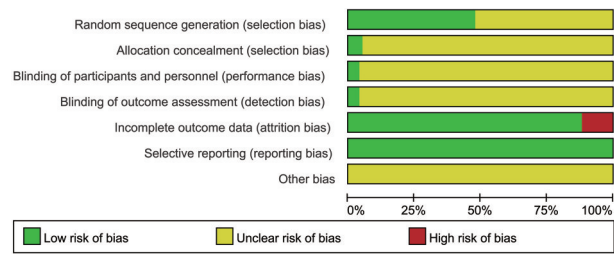


图1 纳入研究偏倚风险的评价

Fig. 1 Evaluation results of bias risk of inclusion study

2.3 Meta分析结果

2.3.1 瘤体近期疗效改善 瘤体近期疗效改善以(完全缓解例数+部分缓解例数)计算,其中,完全缓解是指治疗后,相关体征、症状显著缓解,病灶基本消失,且维持1个月以上;部分缓解是指肿瘤减少

50%以上,未出现新病灶(最少维持4周)^[28]。63项研究报道了中药联合TACE治疗PHC的瘤体近期疗效,治疗组3399例,对照组2952例^[4,13-15,18,20-26,28-40,42-63,66-76,79-80,82,85-86]。异质性检验 $[\chi^2=75.53, df=62, P=0.11, I^2=18\%]$,异质性较小,故采用固定效应模型。Meta分析结果表明,中药联合TACE治疗PHC的近期临床疗效优于对照组,差异有统计学意义 $[OR=2.05, 95\% CI(1.83, 2.29), Z=12.41, P<0.000 01]$ 。

2.3.2 甲胎蛋白 20项研究报道了中药联合TACE对甲胎蛋白(AFP)的影响,治疗组778例,对照组773例^[13,15,18-19,21,26-27,31,35,37-38,45,51,58,63,69,75-76,78,81]。异质性检验 $[\chi^2=928.21, df=19, P<0.000 01, I^2=98\%]$,异质性较大,故采用随机效应模型。Meta分析结果表明,治疗组患者的AFP低于对照组,差异有统计学意义 $[MD=-59.02, 95\% CI(-79.03, -39.01), Z=5.78, P<0.000 01]$ 。

2.3.3 肝功能 20项研究报道了中药联合TACE对PHC患者肝功能的影响^[4,20,23,25-27,29-30,34-35,40,45,49,55,60,62,69,75,81,83]。肝功能指标主要包括谷丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST)和总胆红素(TBIL)。异质性检验 $[\chi^2=1367.54, df=44, P<0.000 01, I^2=97\%]$,纳入研究的异质性较大,故采用随机效应模型。Meta分析结果表明,在ALT^[4,20,23,25-27,29-30,34-35,40,45,49,55,60,62,69,75,81,83],AST^[4,20,25-26,34,40,45,49,53,55,69,75,83],TBIL^[4,20,26,29,34,40,45,49,53,69,75]指标方面,相对于对照组,治疗组的指标均降低,差异均有统计学意义($P<0.01$)。总体上,中药联合TACE治疗在改善PHC患者肝功能方面优于对照组 $[SMD=-1.23, 95\% CI(-1.58, -0.88), P<0.000 01]$,各项指标见表1。

2.3.4 免疫功能 24项研究报道了中药联合TACE对PHC患者免疫功能的影响^[21,23,26,31-34,38,40-41,44-45,48,62,65,67-68,70,74,76,80,82,84,86]。免疫功能指标主要包括分化群3(CD3⁺),分化群4(CD4⁺),分化群8(CD8⁺),CD4⁺/CD8⁺和自然杀伤细胞(NK)。异质性检验 $[\chi^2=1861.32, df=80, P<0.000 01, I^2=96\%]$,纳入研究的异质性较大,故采用随机效应模型。Meta分析结果表明,在CD3⁺细胞水平^[23,31,33-34,38,40-41,45,62,65,67,74,76,80,84,86],CD4⁺细胞水平^[23,26,31-34,38,40,44-45,62,65,67,70,74,76,80,84,86],CD4⁺/CD8⁺^[26,31,33,34,40-41,44,48,62,67-68,74,76,80,82,84,86],NK细胞水平^[21,33,44-45,48,62,65,67-68,74,76,80,84,86],治疗组各项指标均升高,明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),

表1 中药联合TACE治疗对PHC患者肝功能影响的Meta分析

Table 1 Meta-analysis of improvement of liver function

功能指标	纳入文献/篇	样本量/例	异质性检验				SMD(95% CI)	P
			χ^2	df	P	I ² /%		
ALT	20	2 295	552.040	19	<0.000 01	96	-1.21(-1.71, -0.71)	<0.000 01
AST	14	1 767	559.294	13	<0.000 01	98	-1.39(-2.13, -0.65)	0.002
TBIL	11	1 335	283.480	10	<0.000 01	96	-1.09(-1.76, -0.41)	0.002

而在CD8⁺细胞水平^[23,26,31-32,34,38,41,44-45,65,67,70,80,84,86]方面,治疗组CD8⁺虽然有所降低,但是和对照组相比,差异无统计学意义。总体上,中药联合TACE治疗

在改善PHC患者免疫功能方面显著优于对照组[SMD=1.08, 95%CI(0.84, 1.32), P<0.000 01],各项免疫功能指标见表2。

表2 中药联合TACE治疗对PHC患者免疫功能影响的Meta分析

Table 2 Meta-analysis of the improvement of immunologic function

功能指标	纳入文献/篇	样本量/例	异质性检验				SMD(95% CI)	P
			χ^2	df	P	I ² /%		
CD3 ⁺	16	1 267	93.76	15	<0.000 01	84	1.46(1.14, 1.78)	<0.000 01
CD4 ⁺	19	1 540	122.07	18	<0.000 01	85	1.62(1.32, 1.93)	<0.000 01
CD8 ⁺	15	1 226	295.27	14	<0.000 01	95	-0.43(-0.99, 0.13)	0.13
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	17	2 212	345.91	16	<0.000 01	95	0.98(0.52, 1.43)	<0.000 01
NK	14	1 911	364.04	13	<0.000 01	96	1.63(1.03, 2.22)	<0.000 01

2.3.5 卡氏评分改善率 卡氏评分是临床评价患者生活质量状况的指标,得分越高,则健康状况越好,KPS评分标准,治疗前后分别计分,治疗前后计分提高10分以上为提高,提高或减少10分及以内为稳定,减少10分以上为降低^[45]。27项研究^[14-15,20,27,31,41,43,45-48,50,55-57,59,61-63,66,68,71,73,76,79,82,85]报道了中药联合TACE治疗PHC患者的卡氏评分改善情况,治疗组1 633例,对照组1 207例。异质性检验 $[\chi^2=29.02, df=26, P=0.31, I^2=10\%]$,异质性较小,故采用固定效应模型。Meta分析结果表明,治疗组在卡氏评分改善方面优于对照组,说明中药联合TACE治疗在改善PHC患者生活质量方面具有显著性优势,差异有统计学意义[OR=2.7, 95%CI(1.11, 11.02), Z=11.08, P<0.000 01]。

2.3.6 中医证候改善率 中医证候改善率,以(显效例数+有效例数)计算,中医证候疗效参考《中药新药临床研究指导原则》拟定中医证候积分量表和疗效评定标准,以治疗后中医证候积分较就诊时降低>90%,为显效;降低40%~90%,为有效^[17]。15项研究^[14,17,27,31,44,46,48,50,52,61,68,77,83-85]报道了中药联合TACE对PHC患者中医证候疗效的影响,治疗组1 240例,对照组830例。异质性检验 $[\chi^2=13.35, df=14, P=0.5, I^2=0\%]$,异质性较小,故采用固定效应模型。Meta分析结果表明,中药联合TACE改善PHC

患者中医证候优于对照组,差异有统计学意义[OR=4.07, 95%CI(3.31, 7.88), Z=13.33, P<0.000 01]。

2.3.7 生存率 21项研究^[14,16-17,24,33,37,39,41-42,44,61,65-66,69,71-72,75,78,81,85-86]报道了中药联合TACE对PHC患者生存期的影响。生存率主要包括3月生存率,6月生存率,1年生存率,18月生存率,2年生存率,3年生存率。异质性检验 $[\chi^2=33.12, df=48, P=0.95, I^2=0\%]$,纳入研究的异质性较小,故采用固定效应模型。Meta分析结果表明,在6月生存率^[14,16,24,33,42,44,61,71,75,78,85-86],1年生存率^[14,16-17,24,33,37,44,61,65-66,69,71-72,75,78,81,85-86],18月生存率^[61,65,75],2年生存率^[17,33,41,61,66,71,75,78,81,86]和3年生存率^[71,78,81]方面,治疗组的生存率均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.01),而在3月生存率方面^[14,16,33,39],二者差异无统计学意义。总体上,中药联合TACE治疗可以提高PHC患者的生存率尤其是远期生存率[SMD=2.31, 95%CI(1.96, 2.71), P<0.000 01],各项指标见表3。

2.3.8 不良反应发生率 27项研究^[4,13,16,19-20,22,25,31,35-36,39,42-45,49,54,57,61-62,67,70,72-74,82-83]报道了不良反应的发生。不良反应主要包括恶心呕吐、发热、血小板减少、白细胞减少、骨髓抑制、胃肠道反应和肝功能损伤。异质性检验 $[\chi^2=97.17, df=70,$

表3 中药联合TACE治疗对PHC患者生存率的Meta分析

Table 3 Meta-analysis of Chinese medicine combined with TACE treatment for PHC patients survival rate

生存率	纳入文献/篇	样本量/例	异质性检验				OR(95% CI)	P
			χ^2	df	P	I ² /%		
3月	4	288	0.28	2	0.87	0	2.81(0.98, 8.07)	0.06
6月	12	876	6.34	11	0.85	0	1.82(1.28, 2.57)	0.000 8
1年	18	1 274	17.61	17	0.41	3	2.43(1.89, 3.12)	<0.000 01
18月	3	195	0.72	2	0.70	0	2.80(1.50, 5.23)	<0.000 01
2年	10	720	5.42	9	0.80	0	2.34(1.66, 3.28)	<0.000 01
3年	3	192	0.11	2	0.95	0	2.73(1.31, 5.72)	0.008

$P=0.02$, $I^2=28\%$], 纳入研究的异质性较小, 故采用固定效应模型。Meta分析结果表明, 在恶心呕吐^[4, 16, 19, 31, 35, 39, 42-45, 49, 61, 67, 72-74, 83], 发热^[16, 19, 31, 35, 39, 42-43, 45, 67, 74], 血小板减少^[31, 39, 42, 49, 54, 67, 70, 72, 74], 白细胞减少^[31, 36, 39, 42, 49, 54, 62, 67, 70, 72-74], 骨髓抑

制^[4, 13, 20, 25, 44, 54, 57, 61, 82], 胃肠道反应^[13, 22, 25, 36, 54, 82]和肝功能损伤^[4, 13, 16, 35, 39, 43, 45, 61]方面, 治疗组的发生率均低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$)。总体上, 中药联合TACE治疗可以减缓PHC患者不良反应的发生[OR=0.38, 95% CI(0.34, 0.43), $P<0.000 01$], 各项指标见表4。

表4 中药联合TACE治疗对PHC患者不良反应发生率的Meta分析

Table 4 Meta-analysis of Chinese medicine combined with TACE treatment for PHC patients adverse effects rate

功能指标	纳入文献/篇	样本量/例	异质性检验				OR(95% CI)	P
			χ^2	df	P	I ² /%		
恶心呕吐	17	1 843	16.78	16	0.40	5	0.32(0.26, 0.40)	<0.000 01
发热	10	836	15.94	9	0.07	44	0.43(0.31, 0.59)	<0.000 01
血小板减少	9	1 071	6.80	8	0.56	0	0.48(0.37, 0.63)	<0.000 01
白细胞减少	12	1 295	20.49	11	0.04	46	0.43(0.34, 0.55)	<0.000 01
骨髓抑制	9	733	11.07	8	0.20	28	0.29(0.21, 0.41)	<0.000 01
胃肠道反应	6	482	7.64	5	0.18	35	0.32(0.19, 0.52)	<0.000 01
肝功能损伤	8	616	10.21	7	0.18	31	0.46(0.32, 0.66)	<0.000 1

2.4 敏感性分析 敏感性分析是分析单个研究结果对系统评价如何改变的一种方法, 主要用来评价Meta分析合并结果的稳健程度^[87]。通过RevMan 5.3软件, 采用随机效应模型对近期疗效、卡氏评分、中医证候改善、生存率和不良反应发生率进行再次分析, 采用固定效应模型对AFP、肝功能、免疫功能进行分析, 结果显示其研究结果的方向和显著性基本未改变, 说明该研究结果对不同效应量的改变均较为稳定。其中, 通过固定效应模型对免疫功能进行再分析时, 结果显示在CD8⁺细胞水平方面, Meta分析结果发生改变, 差异有统计学意义, 说明中药联合TACE治疗是否改善CD8⁺细胞水平, 仍需进一步研究。对不同的研究依次删除后, 重新分析剩余研究, 评价结果未发生显著性变化。敏感性分析结果显示, 本研究结果较可靠, 具有参考价值。

2.5 数据挖掘 对纳入分析的文献进行方剂整理, 共得到中药方剂63首, 通过中医传承辅助平台对其基础用药进行分析筛选。

2.5.1 关联规则分析 关联是指反映一个事件与其他事件存在一定程度的依赖或者关联, 并且可以根据相关规则进行预测^[88]。关联规则用于表述数据内隐含的关联性, 支持度和置信度为设定关联规则的指标^[81]。设数据集中有事件A和事件B, 则支持度表示事件A和事件B同时出现的概率, 置信度表示事件A出现时事件B也出现的概率^[81]。在中医传承辅助平台软件中, 支持度个数表示在所有药物中同时出现的次数^[89]。

在中医传承辅助平台的“方剂分析”模块中, 分别以支持度个数 ≥ 5 , 置信度 ≥ 0.6 ; 支持度个数 ≥ 10 , 置信度 ≥ 0.75 ; 支持度个数 ≥ 14 , 置信度 ≥ 0.75 ; 支持度个

数≥18,置信度≥0.75,得到相应的网络关系。

关联性分析结果表明,所用药物以补虚药为主,与活血化瘀药、利水渗湿药、清热药、理气药、化湿药、消食药等中药结合配伍。依次提高参数值,柴胡、白芍、白术、茯苓、党参、甘草、黄芪、当归、茵陈、莪术、延胡索、半枝莲和白花蛇舌草的关联性较大。其中,柴胡、白芍为调肝基本组合,可疏肝养肝、调畅气血。白术、茯苓、党参、甘草在方剂中经常一起或加减配伍出现,其合用为经方四君子汤,可补中益气、温补脾胃,现代药理学研究表明,其在肿瘤治疗中,可以增强免疫功能、减毒增效、护肝、提高抗氧化能力,这与“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的中医治疗思想相符^[90]。黄芪具有补气之效,当归补血活血,具有补益气血之效,可治疗患者因TACE治疗后的气血虚弱之证。茵陈利湿退黄,可治疗患者伴随的黄疸症状。莪术行气破血、消积止痛,可以促进瘤细胞凋亡、抑制癌细胞增殖^[91]。延胡索活血散瘀,行气止痛,具有镇痛作用,可缓解患者的疼痛症状,另外也有一定的抗肿瘤效果。半枝莲、白花蛇舌草清热解毒,对于多种癌症均有明显的抗肿瘤效果,临床上在辨证用药的基础上,常配伍此二者,以增强抗肿瘤效果。进一步提高参数值,得到基础药物柴胡、白芍、白术、茯苓和甘草。

2.5.2 基础用药的药量分析 对于基础药物柴胡、白芍、白术、茯苓和甘草,通过中医传承辅助平台中的“方剂分析”模块,分别检索每味药物的剂量,可以得到基础药物的剂量使用情况,见表5。

表6 治疗PHC基础中药剂量的频数

Table 6 Frequency of dosage of basic Chinese herbs against PHC 次

中药	3 g	5 g	6 g	8 g	9 g	10 g	12 g	15 g	18 g	20 g	30 g	50 g
柴胡	-	-	2	-	1	10	3	11	-	-	-	-
白芍	-	-	-	-	-	3	3	8	1	-	2	-
白术	-	-	-	-	1	6	2	10	-	2	1	-
茯苓	-	-	-	-	0	7	-	15	-	-	1	1
甘草	2	6	12	1	-	3	-	1	-	-	-	-

注:“-”表示出现次数为零。

对剂量分析可知,柴胡基本使用剂量为6~15 g,多发挥疏肝解郁的作用,发热甚重者,其剂量亦增大(15 g)。白芍基本使用剂量为10~15 g,多发挥敛阴柔肝的作用,当使用30 g时,多发挥缓急止痛的作用。白术基本使用剂量为9~15 g,多发挥健脾益气的作用,其剂量在20 g和30 g时,增强了补脾的

功效。茯苓基本使用剂量为10~15 g,多发挥利水渗湿的作用,腹水重者,其剂量亦加大(30, 50 g)。甘草基本使用剂量为3~10 g,多发挥补中益气、调和诸药的作用。

3 讨论

本研究将口服中药联合TACE与单独使用TACE治疗PHC进行比较,共纳入75项研究。Meta分析结果显示,在瘤体近期疗效改善、肿瘤标志物AFP的降低、肝功能改善、免疫功能的提高、卡氏评分改善率、生存率的提高和不良反应的降低方面,中药联合治疗PHC具有显著优势。另外,在生存率的指标中,3月生存率无统计学意义,但其余均有显著性差异,提示中药联合TACE疗法可提高患者远期生存率。敏感性分析结果显示,本研究结果较可靠,具有参考价值。其中对免疫功能中的CD8⁺指标进行敏感性分析时,Meta分析结果发生显著性变化,提示中药联合治疗是否改善CD8⁺细胞水平,仍需更高质量的临床证据支持。

在Meta分析的基础上,引入数据挖掘方法,对中药联合TACE治疗PHC的基础药物进行筛选,最终得到柴胡、白芍、白术、茯苓和甘草5味基础中药,以及他们的用药剂量。柴胡善于解表退热、疏散少阳半表半里之邪,白芍善于养血敛阴、柔肝止痛、平抑肝阳,二者合用,可奏解表达邪、疏肝解郁而酸收之功^[92]。PHC病位在肝,常有肝气郁结,以致肝失疏泄,柴胡、白芍二者配伍,一散一收,动静结合,相得益彰。现代药理研究表明,柴胡皂苷A可通过蛋白激酶C信号通路诱导p15 mRNA和p16 mRNA表达,进而介导HepG2细胞生长抑制和DNA合成抑制^[93]。芍药苷可通过抑制转化生长因子(TGF)-β₁/Smads信号转导通路蛋白的表达强度抑制肝癌HepG2细胞的侵袭和迁移;还可通过增加B淋巴细胞瘤(Bcl)关联相关X蛋白(Bax)/Bcl-2并上调半胱天冬酶3的表达诱导肝癌细胞HepG2和SMCC-7721凋亡^[94-95]。二者在方剂配伍中,谨守肝经之病机,随证加减,充分体现“之精变也”^[92]。

另一方面,“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,PHC虽然病位在肝,但肝郁则气行不畅,木克脾土,肝病日久伤及脾胃,因此临床用药上也注重对脾胃的调养,以达到扶正固本之效^[96]。白术健运脾胃而燥湿,茯苓健脾渗湿,甘草调中益脾补气^[97]。现代药理研究表明,白术可通过线粒体凋亡途径显著抑制肝癌细胞HepG2, SMCC7721和MHCC97H的增殖和凋亡,同时还可通过抑制上皮间充质转化过程

和下调基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9的表达来抑制肝癌细胞的迁移和侵袭^[98]。甘草次酸可通过减少T细胞凋亡及调节性T细胞的表达,来逆转肝星状细胞介导的免疫抑制作用,从而增强T细胞攻击肿瘤细胞和减弱肝癌细胞侵袭的能力^[99]。异甘草素可阻滞人肝癌细胞周期并通过p53途径来诱导细胞凋亡^[100]。茯苓具有抗肝纤维化作用,其机制可能与下调TGF- β_1 及血小板衍生生长因子表达、抑制HSC增殖活化、促进细胞外基质降解、减少肝纤维结缔组织沉积有关^[101]。白术、茯苓、甘草三者共用,可奏补气健脾之功,若与党参联用,可配伍成四君子汤,补气之力显著增强,可弥补PHC患者正气不足之证^[83]。柴胡、白芍偏于疏肝解郁,白术、茯苓、甘草偏于补气健脾,两者优势互补,可发挥疏肝健脾的功效,体现了中医肝脾同治的思想。此外,基础中药辨证配伍,发挥疏肝健脾之效,则肝得疏泄、脾得健运,肝脾功能恢复,这和中药联合TACE治疗可改善PHC患者肝功能、降低恶心呕吐、胃肠道反应等不良反应亦首尾呼应,为临床用药提供了一定的依据。进一步对基础中药的剂量进行分析,发现每味中药的基本用量与中国药典的用量基本相符,超剂量使用情况较少,可为临床合理用药提供一定的参考价值。

综上所述,中药联合TACE疗法治疗PHC具有更显著的治疗效果,研究结果能充分表明中药在治疗PHC上具有潜在的研究与应用价值。在循证医学的基础上,引入数据挖掘方法,挖掘出治疗PHC的基础中药及其常用剂量,相对于传统的文本数据挖掘,其结果更加严谨可靠,为临床用药提供了一定的理论参考和数据支持。本研究通过数据挖掘的方法得到基础中药的常用剂量,但限于纳入文献的实际,无法分析药物在不同人群、不同症状和不同方剂中的剂量变化情况,这将是未来研究的重点。另外,建议今后的临床研究应严格按照随机对照试验相关报告规范,即临床试验报告的统一标准制定并实施研究方案,开展高质量的研究,为证实中药联合TACE疗法提高PHC患者临床疗效提供更高质量的证据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 马文华,李娜,邹长鹏,等.金龙胶囊联合TACE治疗肝癌随机对照试验的系统评价[J].世界科学技术—中医药现代化,2016,18(4):692-698.

[2] 何咏霖,王磊庆,刘焯锟,等.中药联合TACE在原发性肝癌治疗中的研究现状[J].现代医学与健康研究电子杂志,2021,5(5):25-27.

[3] 徐菲,曾杨丽,李娟,等.中药复方防治肝癌作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(24):196-204.

[4] 陈艳,潘云苓,陈坚,等.健脾理气方配合肝动脉化疗灌注栓塞治疗原发性肝癌的临床疗效及安全性分析[J].中国现代医生,2020,58(1):76-78,82.

[5] 杨元磊,曹玉鹃,孙韬,等.解毒疏肝汤治疗原发性肝癌介入术后综合症的疗效及对炎症反应、生活质量的影响[J].四川中医,2020,38(11):113-116.

[6] 李岳勇,韦忠恒,钟秋红,等.中药华蟾素对肝细胞肝癌TACE术后肝内复发和血清VEGF/TSGF表达的影响[J].辽宁中医杂志,2020,47(1):131-134.

[7] 潘树茂,章新友,吴地尧,等.基于中药数据策略模式分析平台分析治疗原发性肝癌中药处方的用药规律[J].中国药房,2020,31(24):2966-2973.

[8] 雷蕾,骆言,任静,等.基于数据挖掘对中医治疗慢性肾衰竭组方规律的分析[J].中成药,2019,41(12):3079-3082.

[9] 陈芳,唐于平,陶静,等.当归-黄芪药对不同配比的应用数据分析[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(15):235-238.

[10] 罗山水,章新友,张春强,等.基于策略模式的中药数据挖掘研究与系统设计[J].世界科学技术—中医药现代化,2015,17(5):929-933.

[11] 郭永坤,章新友,刘莉萍,等.基于神经网络的中药方剂功效预测系统研究[J].时珍国医国药,2019,30(2):493-495.

[12] 丁亮,章新友,刘莉萍,等.基于深度神经网络的原发性肝癌证型诊断分类预测模型[J].世界科学技术—中医药现代化,2020,22(12):4185-4192.

[13] 张伟娜,王璐.小柴胡汤加味联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌疗效观察[J].河南中医,2020,40(4):529-532.

[14] 张妮.三金柴疏散联合肝动脉灌注化疗治疗中晚期肝癌的临床疗效[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(2):164-165.

[15] 洪桂花,陈思环,黄珊.复方斑蝥胶囊对原发性肝癌患者免疫功能及临床疗效的影响[J].世界中西医结合杂志,2020,15(2):365-368,373.

[16] 徐海晶,侯宝松.逍遥方合大黄蛰虫方加减联合TACE治疗原发性肝癌对中医证候临床评分的影响[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(92):239-242.

[17] 肖献辉.复元活血汤联合肝动脉栓塞化疗术治疗原发性肝癌的临床分析[J].黑龙江医药,2019,32(2):337-339.

- [18] 田颖颖,田宝睿,李冠贞,等. 小柴胡汤联合经导管动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国民间疗法,2019,27(12):63-64.
- [19] 乔喜婷,王昊,杨林,等. 复元活血汤合化积丸联合肝动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌临床研究[J]. 陕西中医,2019,40(8):998-1000.
- [20] 乔建军. 经导管动脉化疗栓塞术联合中药肝复方法治疗肝郁脾虚型原发性肝癌的临床观察[J]. 中国民间疗法,2019,27(15):66-68.
- [21] 李岩,郭鹏,田月洋,等. 黄芩汤联合序贯肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者核因子 κ B及细胞缺氧诱导因子-1 α 的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(8):3870-3873.
- [22] 李屏,李明芬,韦巍,等. 癌痛消颗粒联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的疗效及其对白介素12、白介素10、 γ 干扰素的影响研究[J]. 中国全科医学,2019,22(18):2230-2236.
- [23] 黄如意. 膈下逐瘀汤加减联合精准肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌临床效果[J]. 中国现代医生,2019,57(19):36-38,42.
- [24] 崔静,郝朋朋,高玉凯,等. 中药联合肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌的疗效[J]. 心理月刊,2019,14(2):99-100.
- [25] 谢立民. 自拟疏肝健脾方联合洛铂介入栓塞治疗原发性肝癌的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志,2018,28(11):32-34.
- [26] 万晓燕. 正肝化症方联合TACE治疗中晚期原发性肝癌临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(3):256-260.
- [27] 史金萍. 自拟护肝汤联合TACE对原发性肝癌AFP及生存质量的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.
- [28] 石洪伟,许斌,林彬,等. 八珍汤合化积丸加减结合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床效果观察[J]. 中国当代医药,2018,25(2):56-58.
- [29] 钱贇达,楼晓军,沈灵娜,等. 膈下逐瘀汤联合精准肝动脉化疗栓塞术治疗中晚期原发性肝癌临床研究[J]. 新中医,2018,50(9):140-143.
- [30] 丁海斌. 中药联合TACE对原发性肝癌的疗效及其对肝功能的影响研究[J]. 实用癌症杂志,2018,33(5):787-789.
- [31] 汤中杰. 微调二号方(WD-2)联合肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)治疗原发性肝癌的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [32] 马晶洁,单红星. 健脾舒肝方对原发性肝癌肝动脉栓塞化疗术后的影响[J]. 中国民间疗法,2017,25(8):43-45.
- [33] 刘翔. 三黄散结胶囊联合TACE治疗原发性肝癌疗效及对免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(18):1996-1998.
- [34] 李炜,柳仲秋,贺启华,等. 益气解毒中药联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌疗效及对T淋巴细胞亚群、GP-73、GPC-3水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(36):4017-4020.
- [35] 邓兰,蒋益兰,江摩,等. TACE联合中药治疗原发性肝癌患者初步临床研究[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(2):242-243.
- [36] 吴贵阳,蔡力,叶甫波,等. 益脾柔肝方联合化疗对中晚期原发性肝癌患者疗效及生存质量的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(11):144-146,150.
- [37] 程瑞文,李平,邓梨平. TACE序贯柴胡疏肝散治疗肝郁脾虚型肝癌的临床研究[J]. 中医药导报,2016,22(20):20-23.
- [38] 陈倩琪,赵艳,高小平. 益气养阴方联合化疗治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 浙江临床医学,2016,18(4):614-616.
- [39] 闫德祺,白雪峰,刘群才,等. 加味当归贝母苦参丸辅助经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌临床研究[J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(5):33-36.
- [40] 唐秋媛,韦艾凌,潘哲,等. 癌痛消方联合肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌患者的临床疗效观察[J]. 时珍国医国药,2015,26(4):906-908.
- [41] 柳侠平,陶玉,吴春明,等. 资生丸对肝癌患者肝动脉化疗栓塞术后不良反应的干预及疗效观察[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(1):74-77.
- [42] 徐森华,徐成兴,瞿春霞,等. 加味柴芍六君子汤联合经肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌临床观察[J]. 介入放射学杂志,2014,23(2):163-167.
- [43] 谢永贤,王三虎,杨建青,等. 瑶药权提汤联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2014,28(4):74-76.
- [44] 吴晖. 槐耳颗粒联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌96例[J]. 中国药业,2014,23(3):16-18.
- [45] 马永虹,杨健全. 回生口服液联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 临床医学,2014,34(6):124-125.
- [46] 储真真,陈历宏,黄祝晓,等. 复元活血汤联合介入治疗原发性肝癌的疗效分析[J]. 国际中医中药杂志,2014,36(5):426-429.
- [47] 张章,吴越菲,秦岭,等. 肝动脉化疗栓塞联合回生口服液治疗原发性肝癌的疗效[J]. 广州医学院学报,2013,41(5):73-75.
- [48] 孙利,任君霞,田野,等. 养正消积胶囊配合介入化疗治疗原发性肝癌随机双盲多中心临床研究[J]. 世界中医药,2013,8(6):688-691.
- [49] 宋旦哥,谭萍,史华,等. 养正消积胶囊联合肝动脉化

- 疗栓塞治疗对原发性肝癌患者肝功能改善的疗效观察[J]. 世界中医药, 2013, 8(8): 973-975.
- [50] 刘旭, 尤建良, 张宝南. 微调二号方联合介入手术治疗原发性肝癌 32 例[J]. 陕西中医, 2013, 34(5): 518-520.
- [51] 贾学平, 司银梅, 胡伟, 等. 中药联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(2): 7-8.
- [52] 吕晓峰. 扶正消癥汤联合肝动脉栓塞介入化疗术治疗原发性肝癌 62 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(3): 183-184.
- [53] 郝卫平, 林艳翠, 李娟, 等. 自拟疏肝软坚汤结合化疗栓塞术治疗中晚期肝癌疗效观察[J]. 中医临床研究, 2012, 4(13): 68-69.
- [54] 丁瑞飞. 肝动脉化疗栓塞结合扶正汤治疗中晚期高发肝细胞性肝癌的临床疗效[J]. 河北医科大学学报, 2012, 33(6): 679-681.
- [55] 陈宇. 益气和解方对肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌后毒副作用的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3149-3152.
- [56] 陈红杰, 陈红跃, 张小路, 等. 回生口服液联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 河南外科学杂志, 2012, 18(3): 39-40.
- [57] 周俭. 肝动脉化疗栓塞术配合参一胶囊治疗原发性肝癌临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2011, 27(11): 762-763.
- [58] 徐文军, 孙新锋, 周小舟, 等. 抗癌方联合肝动脉化疗栓塞治疗气虚血瘀型原发性肝癌临床分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(2): 74-76.
- [59] 王建新. 八珍汤合化积丸加减结合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 光明中医, 2011, 26(8): 1579-1580.
- [60] 吕晓峰, 安春绵, 李保义, 等. 扶正消癥汤治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 河北医药, 2011, 33(7): 1085-1086.
- [61] 李云辉, 梁慧, 张春虎, 等. 中药联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2011, 31(5): 742-745.
- [62] 曾普华, 郜文辉, 蒋益兰, 等. 益气化瘀解毒方加减联合化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌 37 例总结[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(6): 19-20.
- [63] 张杰峰. 抗癌平丸联合肝动脉栓塞化疗术在 30 例中晚期肝癌中的临床应用[J]. 重庆医学, 2010, 39(5): 563-564.
- [64] 乔丽娟. 癌痛消颗粒结合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的中医证候及相关临床疗效研究[J]. 中医学报, 2010, 25(3): 393-395.
- [65] 吕瑞民, 王静滨, 韩雪燕, 等. 中药联合 TACE 疗法对原发性肝癌免疫功能的影响[J]. 中医药信息, 2010, 27(6): 33-35.
- [66] 刘博, 于硕, 邢莉, 等. 西黄丸联合介入化疗治疗中晚期原发性肝癌 80 例疗效分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 947-948.
- [67] 胡鸿涛, 郭晨阳, 黎海亮, 等. 养正消积胶囊联合肝动脉化疗栓塞治疗原发性肝癌的疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(1): 39-40.
- [68] 张水艳, 谷春华, 高学东, 等. 养正消积胶囊辅助介入化疗治疗原发性肝癌的随机双盲多中心临床研究[J]. 疑难病杂志, 2009, 8(8): 461-464.
- [69] 孙新锋, 周小舟, 周大桥, 等. 抗癌方联合 TACE 治疗气虚血瘀型 HCC 的临床观察[C]//中国中西医结合学会. 第十八次全国中西医结合肝病学术会议论文集, 深圳: 中国中西医结合学会, 2009: 63-68.
- [70] 刘玉. 化积健脾方对原发性肝癌肝动脉栓塞化疗术后细胞免疫功能的影响[D]. 福州: 福建中医学院, 2009.
- [71] 李仁廷, 范秋丽. 山仙颗粒配合介入疗法治疗中晚期肝癌临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(12): 2118-2119.
- [72] 黄景玉, 樊青霞, 孙燕. 慈丹胶囊配合人参皂苷 Rg₃ 治疗中晚期原发性肝癌的近期临床观察[J]. 中成药, 2009, 31(5): 673-676.
- [73] 黄景玉, 樊青霞, 孙燕. 参一胶囊加慈丹胶囊联合介入治疗中晚期肝癌的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(10): 1721-1723.
- [74] 侯恩存, 陆运鑫. 中药联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(3): 225-227.
- [75] 张华堂, 方灿途, 黄振炎, 等. 中药配合介入疗法治疗原发性肝癌 31 例[J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18(3): 178-180.
- [76] 王永中. 清肝化瘀口服液对介入治疗肝癌患者免疫功能及肿瘤转移影响的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [77] 王劭苗, 洪立立, 刘名龙, 等. 加味四君子汤在原发性肝癌介入治疗后应用的临床观察[J]. 天津药学, 2008, 20(1): 34-35.
- [78] 刘士霞, 谷彩平, 李家才, 等. 中西医结合治疗原发性肝癌 30 例临床观察[J]. 中国民康医学, 2008, 20(7): 689-690.
- [79] 林军. 扶正解毒方配合肝动脉栓塞化疗术治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2008, 30(2): 30-31.
- [80] 贾长河, 王文玉, 康谊. 金龙胶囊配合肝动脉灌注化疗栓塞治疗肝癌的临床研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(18): 1416-1418.

- [81] 宋希仁,赵其德,张明. 中药配合肝动脉栓塞化疗治疗肝癌的疗效观察[J]. 中国临床医生,2007,35(6):38-40.
- [82] 曾宝珠. 金龙胶囊联合肝动脉化疗栓塞改善原发性肝癌患者生活质量的临床观察[D]. 郑州:河南中医药大学,2007.
- [83] 赵水连,潘杰. 片仔癀胶囊配合介入化疗治疗原发性肝癌患者临床观察[J]. 医药世界,2006(9):49-51.
- [84] 王文海,周荣耀,吴丽英,等. 六味地黄合四君子汤对原发性肝癌介入术后患者细胞免疫功能的调节作用[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(10):1225-1227.
- [85] 李洪涛,付国权,王成全. 肝动脉栓塞化疗结合回生口服液治疗原发性肝癌疗效观察[J]. 华西医学,2003,(4):516.
- [86] 李杰,孙桂芝,朴炳奎,等. 肝康冲剂配合肝动脉介入治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 医学理论与实践,1998(8):341-343.
- [87] 尹晓亮. 脑血运重建的相关研究-颈动脉闭塞再通的荟萃分析、单中心队列研究与动脉吻合训练模型的建立[D]. 北京:北京协和医学院,2019.
- [88] 纪文璐,王海龙,苏贵斌,等. 基于关联规则算法的推荐方法研究综述[J]. 计算机工程与应用,2020,56(22):33-41.
- [89] 闫军堂,赵妍,王雪茜,等. 基于中医传承辅助系统的王庆国教授治疗溃疡性结肠炎用药规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(14):186-190.
- [90] 吕苑. 四君子汤的药理研究和临床应用[J]. 中医研究,2012,25(1):76-79.
- [91] 袁雪芳,王巧晗,顾薇,等. 生、醋莪术对大鼠原发性肝癌模型的治疗作用研究[J]. 时珍国医国药,2018,29(7):1622-1624.
- [92] 李冀,李想,高彦宇,等. 柴胡-白芍配伍临床应用及现代药理学研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(7):8-12.
- [93] WU W S, HSU H Y. Involvement of p-15(INK4b) and p-16(INK4a) gene expression in saikosaponin a and TPA-induced growth inhibition of HepG2 cells [J]. Biochem Bioph Res Co,2001,285(2):183-187.
- [94] 王昌高,韦红,王裕宣,等. 芍药苷对肝癌 HepG2 细胞侵袭和迁移作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(15):1625-1628.
- [95] WU J J, SUN W Y, HU S S, et al. A standardized extract from *Paeonia lactiflora* and *Astragalus membranaceus* induces apoptosis and inhibits the proliferation, migration and invasion of human hepatoma cell lines[J]. Int J Oncol,2013,43(5):1643-1651.
- [96] 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.
- [97] 余榕键,林丽珠,刘湘云,等. 林丽珠教授治疗肝癌常用药物及药对探析[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(4):87-90.
- [98] CHENG Y, CHEN T Y, YANG X L, et al. Atractylon induces apoptosis and suppresses metastasis in hepatic cancer cells and inhibits growth *in vivo* [J]. Cancer Manag Res,2019,11:5883-5894.
- [99] KUANG P H, ZHAO W X, SU W X. 18 β -Glycyrrhetic acid inhibits hepatocellular carcinoma development by reversing hepatic stellate cell-mediated immunosuppression in mice[J]. Int J Cancer,2013,132(8):1831-1841.
- [100] HSU Y L, KUO P L, LIN C C. Isoliquiritigenin induces apoptosis and cell cycle arrest through p53-dependent pathway in Hep G2 cells[J]. Life Sci,2005,77(3):279-292.
- [101] 何绮微,杨洁. 苦参与茯苓对肝纤维化的作用及机制的研究[J]. 热带医学杂志,2010,10(8):930-931,971.

[责任编辑 顾雪竹]