

· 数据挖掘 ·

基于数据发掘探寻肝癌中医临床用药的宏观规律

宋亚刚, 白明, 崔琳琳, 李艳, 项丽玲, 康乐, 苗明三*
(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] **目的:**探寻中医药治疗原发性肝癌的宏观用药规律,为临床用药提供相应参考。**方法:**以“中医”和“肝癌”为主题词,检索中国知网、维普和万方数据库(1959年9月至2019年6月),搜集治疗原发性肝癌的中药组方,建立数据库,使用Excel等统计分析软件进行录入,并对频次、聚类 and 关联规则分析。**结果:**共纳入有效文献106篇,剔除加减方,剩余有效处方92首,其中涉及中药共计281味,频次累计出现1 181次,使用频次排名前5位的中药依次为茯苓、黄芪、柴胡、白芍、党参;所属类别分别为补虚药、清热药、活血化瘀药、利水渗湿药和理气药;通过对频次>10的药物性味进行分析,结果显示,治疗原发性肝癌以甘、苦、辛味,寒、温、平性药,归脾、肝经药物居多。通过对高频药物聚类分析得到4类组合,关联规则分析得出10个潜在组合药对,根据肝癌不同阶段的主要证型变化,对高频药物及潜在药对组合与肝癌不同阶段证型的治疗进行了对应分类。**结论:**益气健脾、清热解毒、活血化瘀是中医治疗原发性肝癌的基本法则,三类药物配比组合是肝癌治疗的主要方向;高频药物及聚类分析得到10个潜在药对组合为原发性肝癌临床分期分证型治疗提供参考,拟对临床用药具有一定的参考价值。

[关键词] 原发性肝癌; 中医临床; 用药规律; 高频药物; 聚类分析; 临床证型

[中图分类号] R322.4+7;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)13-0146-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210814

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210421.1126.002.html>

[网络出版日期] 2021-4-21 13:33

Data Mining-Based Macroscopic Exploration of Clinical Medication of Chinese Medicine for Liver Cancer

SONG Ya-gang, BAI Ming, CUI Lin-lin, LI Yan, XIANG Li-ling, KANG Le, MIAO Ming-san*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the macroscopic medication rule of Chinese medicine for the treatment of primary liver cancer and provide references for clinical medication. **Method:** The databases of CNKI, VIP, and Wanfang Data were searched for research articles published from September 1959 to June 2019 with the terms of "Chinese medicine" and "liver cancer". A database was established based on the collected Chinese medicinal prescriptions for the treatment of primary liver cancer. The frequency, clustering, and association rules were analyzed by Excel, etc. **Result:** In this study, 106 effective articles were included, and after the modified prescriptions were removed, 92 effective prescriptions were screened out, involving 281 Chinese herbal medicines used for 1 181 times in total. The top 5 high-frequency drugs were Poria (deficiency-tonifying), Astragali Radix (heat-clearing), Bupleuri Radix (blood-activating and stasis-resolving), Paeoniae Radix Alba (urination-promoting and dampness-draining), and Codonopsis Radix (Qi-regulating). The analysis of drug flavor with a frequency higher than 10 showed that most of the drugs were sweet, bitter, and pungent in flavor, cold, warm, and plain in nature, and acted on spleen and liver meridians. Four combinations and 10 herbal

[收稿日期] 20210120(006)

[基金项目] 国家国际科技合作基地项目(2016-65);河南省科技厅“中原学者”项目(162101510003)

[第一作者] 宋亚刚,博士,助理研究员,从事中药学研究,E-mail:songyagang1016@163.com

[通信作者] *苗明三,博士,教授,从事中药药理教学与研究,Tel:0371-65962546,E-mail:miaomingsan@163.com

pairs were obtained by the cluster analysis of high-frequency drugs and association analysis, respectively. The high-frequency drugs and potential herbal pairs were classified targeting the specific clinical syndromes in different stages of liver cancer. **Conclusion:** Replenishing Qi, invigorating spleen, clearing heat, removing toxin, activating blood, and resolving stasis were the basic principles for the treatment of primary liver cancer. The combination of those drugs was the main therapeutic strategy. In addition, the resulting 10 potential herbal pairs from high-frequency drugs and cluster analysis could inspire the clinical treatment of primary liver cancer in different clinical stages with various clinical syndromes, which was of reference value for the clinical medication.

[Key words] primary liver cancer; traditional Chinese medicine (TCM) clinical practice; medication law; high-frequency drugs; cluster analysis; clinical syndromes

原发性肝癌起源于肝脏的上皮或间叶组织,中国高发。全世界原发性肝癌每年新发100万例以上,其中42.5%分布在中国,死亡率为20.4/10万,占全部恶性肿瘤死亡的18.8%^[1-3]。肝癌起病隐匿、发展迅速,大部分肝癌患者发现时已处中晚期,且易发生转移现象,致使无法承受根治性手术治疗。中医药在延缓病情、改善症状方面具有独特优势。中医药治疗肝癌辨证论治的个体化疗法可改善肝癌相关症状、提高生活质量、延长生存期,是目前肝癌治疗的有效手段之一^[4-9]。

中医治疗原发性肝癌辨证论治,配伍用药,组方灵活多变,难以宏观把握用药的规律性。传统的中医药辨证论治在一定程度上能够较好地适应外界变化,根据病人体质,病程进展辨证用药。随着经济的飞速发展,人们的生活环境,饮食习惯和生活节奏的改变,原发性肝癌的发病率逐年升高,能否从宏观上把握中医药综合考虑环境,生活习惯等因素的用药规律值得进一步探讨。通过大量数据挖掘的方式,立足于中医辨证论治的基础,以从宏观上寻找中医应对环境,饮食和生活习惯变化的规律,不失为有效的解决途径之一。通过数据挖掘的方式,找出肝癌用药的高频次药物,通过高频药物聚类得出潜在的配伍药对,在应对现今社会的肝癌治疗中具有重大的意义。现有基于数据挖掘的中医药治疗原发性肝癌文章已有较多,如WU等^[10]基于数据挖掘和网络药理学方法探讨了中药治疗肝癌的潜在机制,LIN等^[11]采用灰色筛选与多元分析相结合方法对治疗癌性发热中药方剂进行了系统分析,ZHANG等^[12]利用计算机程序对124个抗肝癌古方的配伍规律进行了分析,但上述工作仅是归纳了中医用药频次,药味分类,核心药对等,并未对高频使用的核心药对与肝癌发展不同时期的证型进行对应分析^[13-15]。本文拟通过使用Excel进行统计收录,SPSS Statis-tics23.0和SPSS Modeler14.1软件

进行分析,在对中医治疗肝癌的用药频次,性味归经,用药类别等进行归纳总结基础上,采用聚类分析得出核心药对,通过对核心药对与肝癌发生发展不同时期的证型类别进行对应,得出不同时期,不同证型宜采用的核心药对组合,以期原发性肝癌不同阶段不同证型的临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 以“中医”和“肝癌”为主题词,在中国知网、维普和万方数据库中进行检索,检索时间范围为1959年9月-2019年6月,共搜集到4 997篇期刊文献。

1.2 纳入剔除标准 剔除实验研究,综述,联合用药,手术后用药,无具体药物,硕博论文等文献,仅选择中药或复方治疗肝癌的临床研究,经初步筛选出92篇实用期刊文献,将文献中92首方剂基本方录入处理,舍去加减方,建立治疗肝癌中药组方数据库。

1.3 数据处理 中药名称,类别,性味归经等均参照2020年版《中华人民共和国药典》^[16](简《中国药典》称)和《中药学》^[17]教材进行规范统一,如同一味中药有不同名称则统一为一种名称,如“路边草、乙肝草”统一为“白花蛇舌草”,“云苓”统一为“茯苓”,“国老”统一为“甘草”等。对于同一中药拥有多个性味归经,则将其所有药味归经统计在内。同一药物不同方法炮制后,性味、功效发生变化,因此统计时按照其炮制种类进行分类统计,将不同炮制品视为不同的药物,如生地黄主要功效为养阴生津、清热凉血;熟地黄由于酒炙则性转微温而以补血常见;生甘草性凉偏清热利尿而蜜制后的炙甘草偏于润肺和中。

1.4 统计方法 将符合标准的92首方剂中全部中药输入Excel 2013建立数据库,进行分类排序,进行统计学处理。

2 结果

2.1 单味中药频次 共计纳入92首方剂,对证治疗自拟处方63首,《伤寒论》方剂8首,《金匱要略》3首,《太平惠民和剂局方》2首,其余方书各1首。将Excel数据库中所涉及到的92首方剂全部中药进行排序,结果统计可见共有281种中药,累计出现频次为1 181次。在92首纳入的方剂中,使用频数≥3

的药物共90种,累计出现895次。使用频数最高的是茯苓(50次,5.58%),黄芪(46次,5.13%),柴胡(41次,4.58%),白芍(32次,3.68%),党参(32次,3.57%);甘草(31次,3.46%),白花蛇舌草(27次,3.02%),使用频数最低的药物有自然铜、炙紫菀、百部、玉米须等,仅出现1次。使用频数≥3的药物,见表1。

表1 使用频数≥3次的药物使用情况

Table 1 Drug use with frequency≥3

| 中药 | 频数/次 | 占比/% | 中药 | 频数/次 | 占比/% | 中药 | 频数/次 | 占比/% | 中药 | 频数/次 | 占比/% |
|-------|------|------|-----|------|------|-----|------|------|-----|------|------|
| 茯苓 | 50 | 5.58 | 炙甘草 | 11 | 1.23 | 炒麦芽 | 5 | 0.56 | 夏枯草 | 3 | 0.34 |
| 黄芪 | 46 | 5.13 | 佛手 | 10 | 1.12 | 川楝子 | 5 | 0.56 | 仙鹤草 | 3 | 0.34 |
| 柴胡 | 42 | 4.58 | 桃仁 | 10 | 1.12 | 大黄 | 5 | 0.56 | 枳实 | 3 | 0.34 |
| 白芍 | 33 | 3.68 | 延胡索 | 10 | 1.12 | 桂枝 | 5 | 0.56 | 竹茹 | 3 | 0.34 |
| 党参 | 32 | 3.57 | 鸡内金 | 9 | 1.01 | 虎杖 | 5 | 0.56 | 山萸肉 | 3 | 0.34 |
| 甘草 | 31 | 3.46 | 八月札 | 8 | 0.89 | 山药 | 5 | 0.56 | 人参 | 3 | 0.34 |
| 白花蛇舌草 | 27 | 3.02 | 川芎 | 8 | 0.89 | 山楂 | 5 | 0.56 | 全蝎 | 3 | 0.34 |
| 莪术 | 27 | 3.02 | 垂盆草 | 8 | 0.89 | 生姜 | 5 | 0.56 | 牡蛎 | 3 | 0.34 |
| 半枝莲 | 26 | 2.91 | 大枣 | 8 | 0.89 | 石斛 | 5 | 0.56 | 茵陈 | 3 | 0.34 |
| 郁金 | 26 | 2.91 | 女贞子 | 8 | 0.89 | 浙贝母 | 5 | 0.56 | 焦三仙 | 3 | 0.34 |
| 当归 | 24 | 2.68 | 砂仁 | 8 | 0.89 | 梔子 | 5 | 0.56 | 桔梗 | 3 | 0.34 |
| 薏苡仁 | 23 | 2.57 | 生地黄 | 8 | 0.89 | 白英 | 4 | 0.45 | 厚朴 | 3 | 0.34 |
| 陈皮 | 19 | 2.12 | 猪苓 | 8 | 0.89 | 苍术 | 4 | 0.45 | 杜仲 | 3 | 0.34 |
| 茵陈 | 19 | 2.12 | 半夏 | 7 | 0.78 | 炒谷芽 | 4 | 0.45 | 地龙 | 3 | 0.34 |
| 赤芍 | 17 | 1.9 | 三棱 | 7 | 0.78 | 红花 | 4 | 0.45 | 丹皮 | 3 | 0.34 |
| 鳖甲 | 15 | 1.68 | 生甘草 | 7 | 0.78 | 黄精 | 4 | 0.45 | 蛇六谷 | 3 | 0.34 |
| 丹参 | 15 | 1.68 | 生黄芪 | 7 | 0.78 | 姜半夏 | 4 | 0.45 | 神曲 | 3 | 0.34 |
| 枳壳 | 15 | 1.68 | 大腹皮 | 6 | 0.67 | 青蒿 | 4 | 0.45 | 生山楂 | 3 | 0.34 |
| 泽泻 | 14 | 1.56 | 法半夏 | 6 | 0.67 | 香附 | 4 | 0.45 | 熟地黄 | 3 | 0.34 |
| 炒白术 | 12 | 1.34 | 金钱草 | 6 | 0.67 | 败酱草 | 3 | 0.34 | 土鳖虫 | 3 | 0.34 |
| 太子参 | 12 | 1.34 | 生牡蛎 | 6 | 0.67 | 北沙参 | 3 | 0.34 | 重楼 | 3 | 0.34 |
| 枸杞 | 11 | 1.23 | 酸枣仁 | 6 | 0.67 | 壁虎 | 3 | 0.34 | | | |
| 山药(炒) | 11 | 1.23 | 半边莲 | 5 | 0.56 | 五味子 | 3 | 0.34 | | | |

2.2 药物分类 在建立的92首方剂数据库中,对纳入全部中药类别进行统计分析。结果共计使用频次1 181次,频次最高为补气药(272次,23.0%),清热药(196次,16.6%),活血化瘀药(139次,11.8%),利水渗湿药(123次,10.4%),理气药(109次,9.2%)从分析结果可见,肝癌中药治疗主要补虚药味数最多,其次为清热药、活血化瘀药、利水消肿药、理气药,见表2。

2.3 药性药味 在建立的92首方剂数据库中,依据《中药学》教材和2020年版《中国药典》分类标准,

对纳入的高频药物(频数>10次)进行药性药味统计分析。如果同一味中药具有多个药性药味,则全部统计在内,不同炮制品的药性药味按照不同药物对待,在281味中药中,频数>10次的中药共有27味。在以上27味中药中,累计出现药味999次,药性累计出现555次。可见甘(347次,34.7%),苦(284次,28.4%),辛(218次,21.8%)药味最为常见;寒(239次,43.1%),平(168次,30.3%),温(148次,26.7%)性药居多;故肝癌临床用药主要以甘、苦和辛味药以及寒、温、平性药为主,见表3。

表2 不同类别中药使用情况

Table 2 Use of different types traditional Chinese medicine

| 中药类别 | 频数/次 | 占比/% | 中药类别 | 频数/次 | 占比/% |
|-------|------|------|-------|------|------|
| 补虚药 | 380 | 32.2 | 化湿药 | 21 | 1.8 |
| 清热药 | 196 | 16.6 | 安神药 | 15 | 1.3 |
| 活血化瘀药 | 139 | 11.8 | 收涩药 | 13 | 1.1 |
| 利水渗湿药 | 123 | 10.4 | 温里药 | 13 | 1.1 |
| 理气药 | 109 | 9.2 | 泻下药 | 12 | 1.0 |
| 解表药 | 56 | 4.7 | 祛风湿药 | 7 | 0.59 |
| 消食药 | 46 | 3.9 | 止咳平喘药 | 6 | 0.51 |
| 平肝潜阳药 | 31 | 2.6 | 驱虫药 | 2 | 0.17 |
| 化痰药 | 25 | 2.1 | | | |

表3 药物药味药性归纳统计

Table 3 Summary and statistics of drug taste and property

| 项目 | 分类 | 频数/次 | 占比/% |
|----|----|------|------|
| 药味 | 酸 | 48 | 4.80 |
| | 苦 | 284 | 28.4 |
| | 甘 | 347 | 34.7 |
| | 辛 | 218 | 21.8 |
| | 咸 | 15 | 1.5 |
| | 淡 | 87 | 8.7 |
| 药性 | 寒 | 239 | 43.1 |
| | 热 | 0 | 0 |
| | 温 | 148 | 26.7 |
| | 凉 | 0 | 0 |

2.4 药物归经 在建立的92首方剂数据库中,依据《中药学》教材和2015年版《中国药典》分类标准,对纳入的高频药物(频数>10次)归经进行统计分析。180味中药,频数>10次的中药共有27味。27味中药里,累计出现1581次归经。其中肝经(285次,18.0%),脾经(385次,24.4%),心经(189次,12.0%),肾经(154次,9.7%),肺经(232次,14.7%)最为常见,肝癌治疗以归肝、脾经的药物为主,见表4。

表4 药物归经归纳统计

Table 4 Statistics of drug meridian return

| 归经 | 频数/次 | 占比/% | 归经 | 频数/次 | 占比/% |
|----|------|------|----|------|------|
| 心 | 189 | 12.0 | 肾 | 154 | 9.7 |
| 肝 | 285 | 18.0 | 胆 | 87 | 5.5 |
| 脾 | 385 | 24.4 | 大肠 | 60 | 3.8 |
| 肺 | 232 | 14.7 | 膀胱 | 14 | 0.9 |
| 胃 | 148 | 9.4 | 小肠 | 27 | 1.7 |

2.5 高频药物聚类分析 对频数≥15次的进行18味高频药物聚类分析,采用组间链接的聚类分析方法,共得到4个聚类结果,分别为类别1(利水活血理气清热法),包括茵陈、丹参、陈皮、枳壳、赤芍、郁金、鳖甲、白花蛇舌草、半枝莲、薏苡仁,分别属于利水渗湿、活血化瘀、理气药和清热药;类别2(补气活血法),包括黄芪、莪术,分别属于补气药和活血化瘀药;类别3(补气利水法),包括茯苓、党参,分别属于利水渗湿和补气药;类别4(补益解郁法),包括柴胡、白芍、当归、甘草,分别属于解表药(疏肝解郁)和补益药,结果见图1。

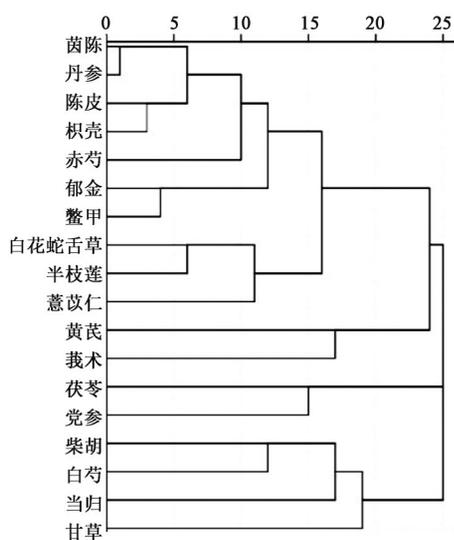
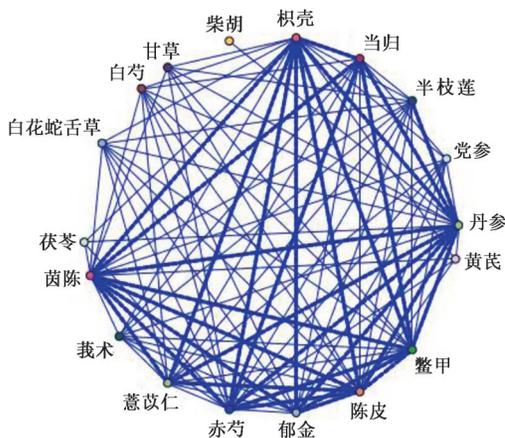


图1 原发性肝癌单味药聚类树状

Fig. 1 Cluster tree of single drug in primary liver cancer

2.6 高频药物关联规则分析 进行关联规则分析,网络化展示各药物之间关联,Apriori建模挖掘高频药物之间配伍关系,设置支持度为60%,置信度为80%,提升度≥1的条件,挖掘原发性肝癌治疗高频药物(频数≥15次)潜在药物组合,结果得出10个核心药物组合,各组合提升度均≥1,表明具有统计学意义,结果见图2,表5。

2.7 肝癌不同阶段证型与高频药物分析 现代中医对肝癌不同阶段证型进行了大量临床研究,虽然各家对肝癌证型演变仍存在较大的争议,但已初步形成共识。根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》,通过对临床肝癌患者大样本证型分析^[18-20],对肝癌不同时期主要证型与高频药物(频数≥15次)及药对组合进行分析对应,肝癌I期患者以肝郁气滞、脾气虚、血瘀证为主,II期主要以肝血瘀阻、肝郁气滞、脾气虚和脾胃湿热为主;III期主要以肝血瘀阻、脾虚湿阻、脾气虚、脾胃湿热和肝肾阴虚为主。将



线条粗细代表药物间关联度强弱

图2 原发性肝癌单味药关联规则分析

Fig. 2 Analysis of association rules of single drug in primary liver cancer

表5 原发性肝癌治疗药物之间关联规则分析

Table 5 Association between therapeutic drugs for primary liver cancer

| 药物组合 | 支持度/% | 置信度/% | 提升度 |
|-----------------|--------|--------|-------|
| 黄芪-薏苡仁-莪术 | 11.957 | 90.910 | 1.608 |
| 莪术-半枝莲-白花蛇舌草-黄芪 | 11.956 | 90.910 | 2.390 |
| 甘草-丹参-黄芪 | 10.870 | 90.000 | 1.592 |
| 茯苓-当归-白芍-甘草 | 10.869 | 90.000 | 1.562 |
| 甘草-当归-白芍-茯苓 | 10.870 | 90.000 | 1.592 |
| 甘草-当归-柴胡-黄芪 | 10.869 | 90.000 | 1.592 |
| 黄芪-半枝莲-莪术 | 18.478 | 88.235 | 1.561 |
| 黄芪-莪术-白花蛇舌草 | 17.391 | 87.500 | 1.548 |
| 茯苓-党参-甘草-黄芪 | 15.217 | 85.714 | 1.488 |
| 茯苓-党参-甘草 | 21.739 | 85.000 | 1.475 |

高频药物和10个潜在药对组合与肝癌各时期进行对应,为肝癌各时期不同证型辨证用药提供参考。见表6。

3 讨论

中医无“原发性肝癌”病名,据临床症状将其归为胁痛、肝积、黄疸、臌胀等症^[21-22]。目前,已有大量临床研究证实,中医药或联合化疗在原发性肝癌治疗方面疗效确切^[23-24]。中医认为原发性肝癌多为正虚邪实之证,多以肝区疼痛、神疲乏力、纳呆食少和肝肿大等为常见临床表现^[25]。主要由六淫邪毒入侵,邪凝毒结,七情内伤,情志抑郁等导致,气、血、湿、热、瘀、毒互结而形成肝癌^[26-28]。病位在肝,与胆、脾、胃具有密切联系,其病机是本虚于内,邪毒蕴结,本虚即为气血不足,正气亏损,标实为邪气内蕴,血瘀炽盛^[29]。初期患者出现肝郁脾虚,气滞

血瘀,致使体内瘀滞气郁化成火邪,火毒内蕴,痹阻不通,从而产生积块、黄疸和臌胀等状;晚期患者受邪毒侵袭,耗伤气血,使正气大损,可见肝肾阴虚,生风动血之症^[30-32]。治疗主张以“健脾理气、化痰软坚、清热解毒”为基本治法,配合清热利湿、清肝利胆、利水化湿、滋补肝肾等法^[33-34],以上为中医治疗肝癌的用药方向,但各治法用药尚未明确。

通过检索相关数据库,共筛选得到合格的复方92首,其中涉及中药281味,频次1181次。经过统计学分析,各医家治疗原发性肝癌用药次数最多的是茯苓、黄芪、柴胡、白芍、党参、甘草和白花蛇舌草等;对全部中药的分类进行统计分析,结果可见使用频次最高的依次为补益药,清热药,活血化瘀药,利水渗湿药和理气药,可见补脾益气、活血化瘀、清热解毒是临床上治疗原发性肝癌的常用法则。对高频药物性味进行归纳发现,治疗原发性肝癌使用最多的药味依次为甘味、苦味、辛味药,甘味多为补益药,苦味多清热,辛味多具活血化瘀功效,与临床补脾益气,清热解毒和活血化瘀法治疗原发性肝癌治法相吻合。药性统计结果显示,原发性肝癌多以寒性、平性和温性药物为主,对药性峻烈之物使用较少,可能与肝癌发生发展中机体多亏虚,恐峻烈药物伤及素体相关。归经结果显示,归脾经和肝经药物为最是原发性肝癌的用药特点之一,充分体现中医认为原发性肝癌“肝郁脾虚”的主要病机。

高频药物聚类结果发现,治疗原发性肝癌药物可聚为四类,类别1主要为利水渗湿、活血化瘀、理气药和清热药;类别2以补益和活血化瘀为主;类别3以利水渗湿和补益药为主;类别4以疏肝解郁和补益药为主。综上提示,利水消肿、活血化瘀、疏肝理气和清热解毒可为肝癌治疗方向之一;补脾益气、活血化瘀法可为肝癌治法之二;利水消肿和补脾益气为肝癌治法之三;疏肝解郁和补脾益气可作为肝癌的又一治法。关联规则得出10个核心药物组合。置信度反映出关联规则的准确程度,根据置信度核心药物组合依次为黄芪-薏苡仁-莪术、莪术-半枝莲-白花蛇舌草-黄芪、甘草-丹参-黄芪、茯苓-当归-白芍-甘草、甘草-当归-白芍-茯苓、甘草-当归-柴胡-黄芪、黄芪-半枝莲-莪术、黄芪-莪术-白花蛇舌草、茯苓-党参-甘草-黄芪、茯苓-党参-甘草。

现代中医对肝癌不同阶段的证型演变规律已有相关研究。关联规则得出10个核心药物组合对应于肝癌不同阶段不同证型对临床应用具有一定的参考价值。研究发现肝癌I期患者以肝郁气滞、

表6 原发性肝癌不同阶段主要证型与高频药物分析对应

Table 6 Correspondence between main syndrome types and high frequency drug analysis in different stages of primary liver cancer

| 肝癌阶段 | 主要证型 | 高频药物 | 高频药物组合 |
|------|------|------------------------|---|
| I期 | 肝郁气滞 | 柴胡、郁金、陈皮、枳壳、白芍 | 兼顾患者体质以甘草-当归-柴胡-黄芪加减郁金、陈皮、枳壳、白芍 |
| | 脾气虚 | 黄芪、党参、甘草、当归 | 兼顾患者体质以茯苓-党参-甘草-黄芪加减健脾益气药物 |
| | 血瘀 | 莪术、丹参、白花蛇舌草、半枝莲、赤芍 | 兼顾患者体质以黄芪-薏苡仁-莪术加减丹参、白花蛇舌草、半枝莲、赤芍 |
| II期 | 肝血瘀阻 | 莪术、丹参、白花蛇舌草、半枝莲、赤芍 | 兼顾患者体质以黄芪-薏苡仁-莪术加减丹参、白花蛇舌草、半枝莲、赤芍 |
| | 肝郁气滞 | 柴胡、郁金、陈皮、枳壳、白芍 | 兼顾患者体质以甘草-当归-柴胡-黄芪加减郁金、陈皮、枳壳、白芍 |
| | 脾气虚 | 黄芪、党参、甘草、当归 | 兼顾患者体质以茯苓-党参-甘草-黄芪加减健脾益气药物 |
| III期 | 脾胃湿热 | 茯苓、薏苡仁、陈皮、茵陈 | 兼顾患者体质以茯苓-党参-甘草-黄芪加减薏苡仁、陈皮、茵陈 |
| | 肝血瘀阻 | 莪术、丹参、白花蛇舌草、半枝莲、赤芍 | 兼顾患者体质以黄芪-薏苡仁-莪术加减丹参、白花蛇舌草、半枝莲、赤芍 |
| | 脾虚湿阻 | 茯苓、薏苡仁、陈皮、茵陈 | 兼顾患者体质以茯苓-党参-甘草-黄芪加减薏苡仁、陈皮、茵陈 |
| | 脾气虚 | 黄芪、党参、甘草、当归 | 兼顾患者体质以茯苓-党参-甘草-黄芪加减健脾益气药物 |
| | 脾胃湿热 | 茯苓、薏苡仁、陈皮、茵陈、白花蛇舌草、半枝莲 | 兼顾患者体质以茯苓-党参-甘草-黄芪加减薏苡仁、陈皮、茵陈、白花蛇舌草、半枝莲 |
| | 肝肾阴虚 | 鳖甲、党参、甘草、当归 | 兼顾患者体质以茯苓-党参-甘草加减鳖甲、当归 |

脾气虚、肝血瘀阻证为主。I期肝郁气滞证患者在清除癌毒的同时考虑增加核心药物组合中甘草-当归-柴胡-黄芪疏肝解郁相关药对;脾气虚证应施以茯苓-党参-甘草-黄芪中相关药对;肝血瘀阻证增加黄芪-薏苡仁-莪术中相应药对组合。肝癌II期主要以脾虚气滞证、气滞血瘀证、脾虚湿热证常见,脾虚气滞证在清热解毒莪术-半枝莲-白花蛇舌草-黄芪基础上增加疏肝理气甘草-当归-柴胡-黄芪药对;气滞血瘀证在黄芪-莪术-白花蛇舌草活血清热解毒基础上施以疏肝解郁的柴胡;脾虚湿热证以茯苓-党参-甘草-黄芪为主利湿健脾。III期则以肝肾阴虚证,湿热蕴结证,血瘀夹湿证为主,III期肝肾阴虚证应以补益肝肾基础上施以莪术-半枝莲-白花蛇舌草-黄芪药对以清理癌毒;湿热蕴结证应以茯苓-当归-白芍-甘草结合莪术-半枝莲-白花蛇舌草-黄芪组合加减治疗,在清利湿热基础上增加活血清热解毒;血瘀夹湿证应以黄芪-薏苡仁-莪术组合茯苓-党参-甘草在祛湿活血化瘀基础上施以补脾益气。本文得出高频药物及核心药物组合可为原发性肝癌临床分期分证型治疗提供参考,拟对临床用药具有一定的参考价值。基于数据发掘的方法对中医治疗原发性肝癌的用药组方进行总结,明确肝癌核心治法下的高频用药,并通过关联规则和聚类分析得到潜在药物组合,以期为临床用药提供参考。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] ZHANG H, GAO C, FANG L, et al. Increased

international normalized ratio level in hepatocellular carcinoma patients with diabetes mellitus [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(15):2395-2403.

[2] GAO C, FANG L, ZHAO H, et al. Potential role of diabetes mellitus in the progression of cirrhosis to hepatocellular carcinoma: a cross-sectional casecontrol study from Chinese patients with HBV infection [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(4):385-393.

[3] 陈万青,张思维,郑荣寿,等. 中国2009年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(1):2-12.

[4] 顾露,吴冬梅,谢坪. 中药联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌系统评价的再评价[J]. 中国药房, 2016, 27(15):2073-2076.

[5] 熊雨,唐志宇,曹文富. 原发性肝癌的中医治疗现状[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(3):100-101.

[6] 王海峰,侯宝松,徐海晶,等. 柴胡疏肝方合桃红四物汤加减对肝癌TACE患者中医证候积分的临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(6):153.

[7] 肖柳英,洪晖菁,潘竞锵,等. 荔枝核的抑瘤作用及对肝癌组织端粒酶活性的影响[J]. 中国药房, 2007, 18(18):1366-1368.

[8] 吕云勇,钟方泽. 补肾健脾方联合扶正抑瘤方治疗原发性肝癌术后疗效及对血清免疫因子水平的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(6):18-20.

[9] 胡鑫,李凤珍,尚亚平,等. 疏肝健脾逐水汤治疗原发性肝癌腹水及其对生活质量影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(12):93-96.

[10] WU Z, YANG L, HE L, et al. Systematic elucidation of the potential mechanisms of core chinese materia

- medicas in treating liver cancer based on network pharmacology[J]. eCAM, 2020, 2020:4763675.
- [11] LIN Z, CHEN J, GUO Y. Analysis on traditional Chinese medicine prescriptions treating cancerous fever based on grey screening method combined with multivariate analysis method and discovery of new prescriptions[J]. Chin J Chin Materia Med, 2019, 44(13):2849-2857.
- [12] ZHANG J, LI H, FAN W, et al. Regularity of drugs compatibility of anti-hepatoma traditional Chinese medicine ancient prescriptions and risk evaluation of anti-hepatoma new drug research and development[J]. Chin J Chin Materia Med, 2014, 39(19):3870-3875.
- [13] 刘保松, 彭孟凡, 冯素香, 等. 基于数据挖掘分析槐花用药配伍规律[J]. 中药材, 2019, 42(6):1454-1459.
- [14] 彭孟凡, 乔靖怡, 白莉, 等. 基于关联规则和因子分析探讨中药治疗多囊卵巢综合征用药规律[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1):253-255.
- [15] 白明, 刘保松, 彭孟凡, 等. 基于数据挖掘和网络药理学2型糖尿病用药规律及机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9):182-188.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020.
- [17] 窦昌贵. 中药学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2013.
- [18] 李永健, 方肇勤, 唐辰龙, 等. 2060例原发性肝癌中医证候分布规律的临床流行病学调查研究[J]. 中国医药学报, 2003, 18(3):144-146.
- [19] 侯风刚, 凌昌全, 赵钢, 等. 原发性肝癌中医基本证候临床分布状况调查分析[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(2):22-23.
- [20] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:207-224.
- [21] 赵强, 陈欣菊. 原发性肝癌综合介入治疗前后中医证型变化规律的临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 58(6):8-9.
- [22] 尹常健. 中医药治疗肝癌的几个理论与实践问题[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(2):112-113, 117.
- [23] 李牧婵, 徐春军, 王玉涛, 等. 抗肝癌I号方改善早、中期原发性肝细胞癌患者生活质量的临床研究[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(3):352-357.
- [24] 刘晓霓, 李宁. 原发性肝癌中医临床用药荟萃分析[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(9):1327-1331.
- [25] 赵万爽, 王颖. 中医药治疗肝癌简况[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(9):85-87.
- [26] 爨国庆. 中医辨证治疗晚期原发性肝癌临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(6):777-779.
- [27] 蒋查先. 肝癌的中医辨证论治[J]. 大家健康:学术版, 2014, 8(2):53-53.
- [28] 于尔辛, 徐惠群, 宋明志, 等. 原发性肝癌的中医辨证分型和客观指标的对比观察[J]. 肿瘤, 1983, 3(6):255-256.
- [29] 叶丽红, 程海波, 吴勉华, 等. 原发性肝癌中医病机特点思考[J]. 中医杂志, 2010, 51(6):557-559.
- [30] 吴发胜, 刘丽, 荣震, 等. 益气活血为主方药联合化疗治疗原发性肝癌的系统评价[J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(4):248-253.
- [31] 宋亚刚, 崔琳琳, 李艳, 等. 中药诱导肝癌细胞自噬特点分析及意义[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24):179-187.
- [32] 李载元. 原发性肝癌治疗方药的研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2006.
- [33] 曾普华, 潘敏求. 浅析潘敏求辨治恶性肿瘤的学术思想观[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8):1619-1622.
- [34] 杜欣芸, 李常青, 陈滨, 等. 叶下珠复方II号对肝癌Huh7细胞增殖、凋亡与自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2):48-54.

[责任编辑 顾雪竹]