

基于关联规则和复杂系统熵聚类研究历代原发性肝癌方剂遣药组方规律

乔 曦^{1*}, 许世豪¹, 朱紫依¹, 李姚婷¹, 彭佩克¹, 王梦琳², 徐 珊^{1#}, 沈凯凯^{1#}

¹上海中医药大学基础医学院, 上海

²上海市嘉定区安亭医院药剂科, 上海

Email: hqiaoxi@163.com, "xujin3264@hotmail.com, "skkshanghai@163.com

收稿日期: 2021年4月28日; 录用日期: 2021年7月2日; 发布日期: 2021年7月8日

摘要

目的: 我国是肝癌大国, 自秦汉起就有对其症状的描述和用药的记载。本研究基于历代医案, 揭示自秦汉至现代治疗原发性肝癌内服方剂的遣药组方规律。方法: 收集《中医方剂大辞典》自秦汉至现代治疗原发性肝癌相关的方剂727首, 涉略医书235本, 运用中医传承辅助系统(V2.5)中关联规则和复杂系统熵聚类分析历代肝癌用药遣药组方规律; 通过大数据挖掘和比对, 发现治疗原发性肝癌的新处方。结果: 历代肝癌用药频次前30味中药以甘草、陈皮、茯苓、当归、木香为主, 158个常用药对以陈皮 - 甘草、黄芩 - 甘草、陈皮 - 茯苓和甘草 - 柴胡为主, 36个核心组合以三棱 - 荞术 - 青皮为主, 以及以柴胡类方为主的8个演化新方。结论: 历代肝癌用药体现了原发性肝癌多以脏腑气血亏虚为主, 夹杂湿、热、痰、瘀等实证的病机特点, 用方侧重于柴胡类方, 旨在条达肝气、和解少阳、疏利三焦, 为现代临床治疗肝癌用药思想及新药研发提供了一定的理论依据, 以期指导临床遣药组方并推进中医肝癌的精准治疗。

关键词

肝癌, 中医方剂大辞典, 中医传承辅助系统, 数据挖掘, 遣药组方规律

Analysis on the Principles of Primary Liver Cancer Prescriptions Based on Association Rules and Entropy Clustering of Complex Systems

Xi Qiao^{1*}, Shihao Xu¹, Ziyi Zhu¹, Yaoting Li¹, Peike Peng¹, Menglin Wang², Jin Xu^{1#}, Kaikai Shen^{1#}

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 乔曦, 许世豪, 朱紫依, 李姚婷, 彭佩克, 王梦琳, 徐珊, 沈凯凯. 基于关联规则和复杂系统熵聚类研究历代原发性肝癌方剂遣药组方规律[J]. 中医学, 2021, 10(4): 516-527. DOI: 10.12677/tcm.2021.104070

¹School of Basic Medical Sciences, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

²Pharmacy Department, Shanghai Jiading District Anting Hospital, Shanghai

Email: hqiaoxi@163.com, "xujin3264@hotmail.com, "skkshanghai@163.com

Received: Apr. 28th, 2021; accepted: Jul. 2nd, 2021; published: Jul. 8th, 2021

Abstract

Objective: Primary liver cancer (PLC) is an aggressive malignancy with increasing mortality in China. The description of PLC symptoms and treatment has been recorded from the Qin-Han Dynasty. The aim of present study is to reveal the principles of the PLC internal prescriptions from Qin-Han Dynasty to nowadays according to the medicinal records. **Method:** 727 prescriptions of the PLC treatment from Qin-Han Dynasty to nowadays were collected in the Dictionary of Chinese Medicine Prescription (DCMP), containing 235 medical books. The methods of Association Rules and Entropy Clustering of Complex Systems and data mining from TCM Inheritance Support System (V2.5) approached to analyze the prescription principles of PLC and to identify new prescriptions for the PLC treatment, respectively. **Results:** The top 30 herbs used in the PLC treatment frequency were mainly related to Gan Cao, Chen Pi, Fu Ling, Dang Gui, Mu Xiang, etc. 158 commonly used herb pairs were mainly associated with Chen Pi-Gan Cao, Huang Qin-Gan Cao, Chen Pi-Fu Ling, and Gan Cao-Chai Hu, etc. The core of 36 combinations is San Leng-E Zhu-Qing Pi. 8 evolved new prescriptions look like a party of Chai Hu Decoction. **Conclusion:** The medications of PLC treatment in the past days reflected the pathogenic characteristics of PLC, which is response to the deficiency of qi and blood, interspersed with actual symptoms such as dampness, heat, phlegm, and stasis. The prescriptions focused on Chai Hu decoction, which aims to promote liver qi, reconcile Shao Yang and regulate Sanjiao. It provides the theoretical evidence for how to correctly use TCM and new prescriptions development for the PLC treatment, leading to guide clinical prescriptions and promote the progress of precision treatment of PLC in TCM.

Keywords

Primary Liver Cancer, The Dictionary of Chinese Medicine Prescription, Traditional Chinese Medicine Inheritance System (V2.5), Data Mining, Prescription Principles

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌(Primary liver cancer)是一种具有隐匿性、快速发展、不可预知和浸润转移性的恶性肿瘤[1]，中国的肝癌发病率较高，仅次于肺癌与胃癌。据不完全统计，肝癌的死亡人口分别占男性癌症死亡人口的 19.6% 和女性癌症死亡人口的 13.0%，而且全球半数以上的肝癌发病和死亡案例发生在中国[2]，其主要病因与病毒性肝炎、饮酒、吸烟、糖尿病、肝癌家族史等密切相关[3]。

清朝末年西医理论尚未传入中国之前，历代中医古籍中并无肝癌病名，其大致归属于“肝积”、“脾积”、“癰积”、“肝著”、“癰积”、“痃癖”、“癰瘕”、“肥气”、“胁痛”、“黄疸”、“臌

胀”、“岩”等范畴[4]。在《灵枢·五变》中记载：“人之善肠中积聚者，……如此，则肠胃弱，恶则邪气留止，积聚乃伤。”巢元方在《诸病源候论》中也说到：“气饮停滞，结积成癖，因热气相搏则郁蒸不清，故胁下满痛，面身发黄。”上述古籍中的描述皆符合现代原发性肝癌的临床症状。中医因其辨证论治，灵活用药的特点，对肝癌术后配合放、化疗，防止其复发、转移，改善肝癌晚期腹水、疼痛、黄疸等症状，缓解放、化疗带来的不适及副反应，提高免疫力及生存率等方面具有优势[5]。然而，中医治疗虽具有辨证论治的优势，但没有统一标准，这给传承治疗经验带来了一定的挑战。本研究收集自秦汉至现代治疗原发性肝癌方剂，运用中国中医科学院中药研究所开发的“中医传承辅助系统”(V2.5)[6]，采用系统中的关联规则分析、改进的互信息法[7]、复杂系统熵聚类[8]、无监督的熵层次聚类[9]等数据挖掘方法，分析历代肝癌用药遣药组方规律，通过大数据挖掘和比对，探索治疗原发性肝癌新处方，揭示历代中医治疗原发性肝癌核心用药及遣药组方规律，以期为临床运用中医药治疗肝癌提供一定的指导思想，推动中医药肝癌的精准治疗。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源

以《中医方剂大辞典》为载体，所选的组方来源于自秦汉至现代、具有研究价值的著名医籍，如《伤寒杂病论》、《临证指南医案》等，共计235本书籍对原发性肝癌的相关记载。

2.2. 纳入标准

1) 筛选上述来源方剂中记载“肝积”、“脾积”、“癖积”、“肝著”、“癥积”、“痃癖”、“癥瘕”、“肥气”、“胁痛”、“黄疸”、“臌胀”、“岩”的内服方剂；2) 包含上述关键词且明确记载有右上腹查体可触及的包块；3) 组方药物记载完全，且临床疗效尚可。

2.3. 排除标准

1) 重复方剂(名称不同，但药物组成相同)；2) 组方药物记载不完整或症状描述含糊；3) 不以内服为主要治疗方法；4) 用药对象以小儿为主；5) 所治肿瘤与肝无关。

2.4. 数据提取与录入

将上述筛选的方剂分别按书籍名、朝代、年代、病名、方剂名、药物和剂型由专人录入中医传承辅助系统(V2.5)，双人核查，以确保数据源的准确性。参照2020版《中国药典》和普通高等教育“十三五”国家规划教材《中医学》规范中药名称，如“七叶一枝花”和“蚤休”规范为“重楼”、“淮山药”规范为“山药”等。

2.5. 数据分析

通过中医传承辅助系统中“数据分析”模块中的“方剂分析”功能，利用系统“数据查询”功能，按中医病名“肝积”、“癖积”、“脾积”、“肝着”、“癥积”、“痃癖”、“癥瘕”、“肥气”、“胁痛”、“黄疸”、“臌胀”、“岩”提取出录入系统的727首方剂，然后，点击相应功能按钮进行数据分析，包括药物频次统计、组方规律分析和新方分析。统计分析方法为该软件自带的挖掘算法，包括改进的互信息法[7]、复杂系统熵聚类[8]、无监督的熵层次聚类[9]。应用关联规则挖掘方法，在系统的方剂分析模块中，使用“组方规律”分析，将支持度设置为“30”，置信度为“0.85”；应用复杂系统熵聚类方法进行核心组合分析，在系统的方剂分析模块中，设置相关度为“8”，惩罚度为“2”。

3. 结果

3.1. 历代治疗肝癌方剂用药归类及用药频次分析

依据 2020 年版《中国药典》和普通高等教育“十三五”国家规划教材《中药学》统一处理药名和归类后，共统计用药 255 味，频次 6294 次，结果如图 1 所示，用药归类频次由高到低分别为：补虚药(1091 次)、行气药(828 次)、清热药(718 次)、温里药(551 次)、活血化瘀药(474 次)、利水渗湿药(417 次)、化湿药(407 次)；单味药使用频次排名前 30 味药物的结果如图 2 所示，其中甘草(233 次)、陈皮(175 次)、茯苓(154 次)、当归(143 次)、木香(136 次)的使用频次位列前五。历代医家已证实，甘草补脾益气；陈皮与木香疏肝理气健脾；茯苓健脾祛湿；当归补血活血；木香行气止痛。这五味中药与原发性肝癌本虚标实，虚实夹杂的特点相一致，提示古代肝癌的病机多以脏腑气血亏虚为主，夹杂湿、热、痰、瘀等实证。

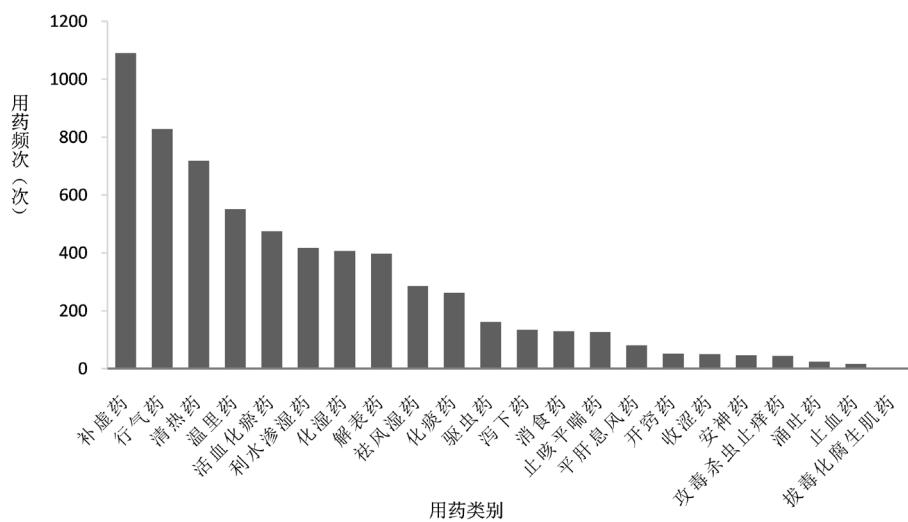


Figure 1. Analysis on the prescriptions used in the treatment of liver cancer

图 1. 历代治疗肝癌方剂用药归类分析

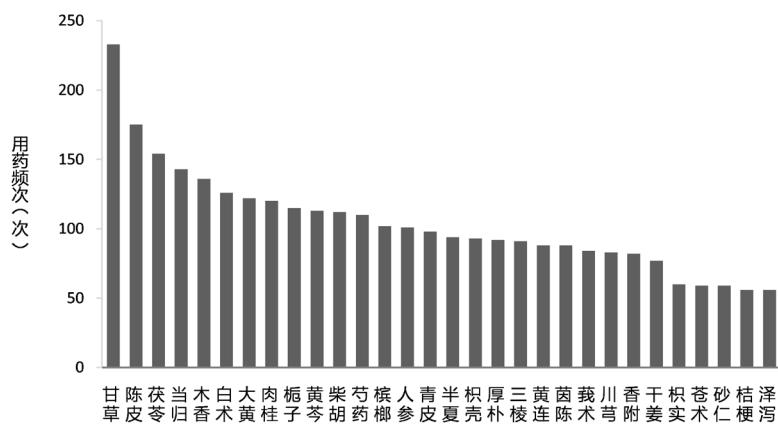


Figure 2. The top 30 prescriptions for liver cancer in the past dynasties

图 2. 历代治疗肝癌方剂用药频次前 30 味

3.2. 历代治疗肝癌方剂药性分析

继而，对历代治疗肝癌的 255 味中药进行药性分析，并按使用频次进行排序，性味分布结果如图 3

所示,药味以辛味(36.53%)、苦味(34.43%)、甘味(23.34%)为主,药性以温(45.59%)、寒(28.28%)、平(16.95%)为主;辛味药以行气药和活血化瘀药为主,如木香、川芎等;甘味药以滋补虚药为主,如甘草、熟地等;苦味药以清热泻火燥湿药为代表,如栀子、大黄、苍术等。重用苦寒、辛温平和之品,是以调整机体阴阳平衡,缓解气血亏虚、痰瘀互结、湿热蕴毒之症状。

归经频次结果如图4所示,以脾(3268次)、胃(2641次)二经为主,其次是肝经(2061次)和肺经(1943次),这正符合张仲景《金匮要略》中“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的治疗思想;且与《黄帝内经》中“脾胃乃后天之本,气血生化之源”,补益脾胃,在此基础上方可抵御外邪的思想不谋而合。

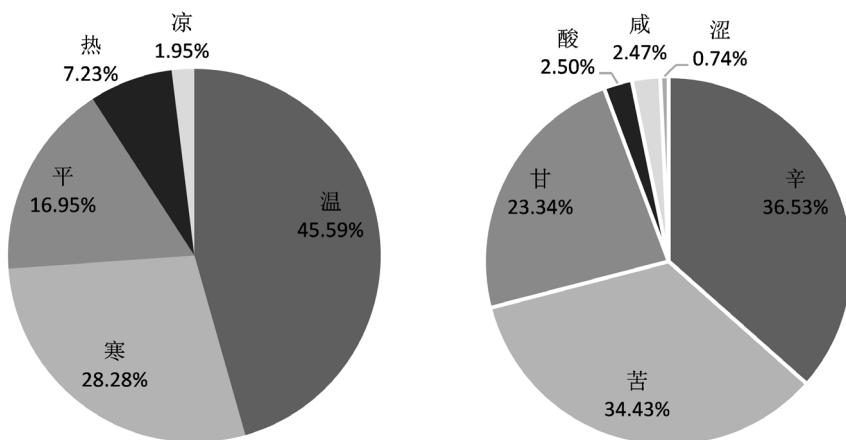


Figure 3. Distribution of properties and flavors of drugs for liver cancer

图3. 历代治疗肝癌药物性味分布

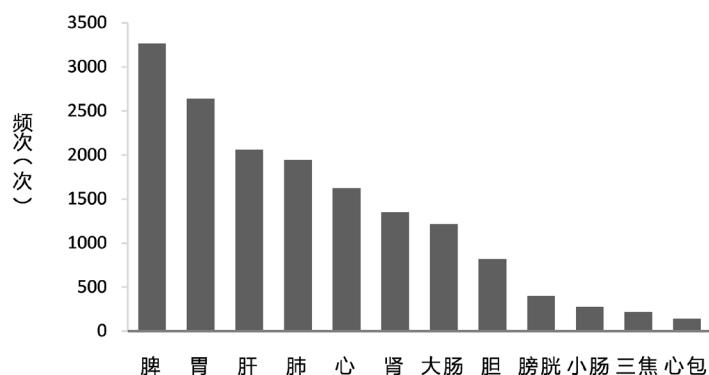


Figure 4. Distribution of medicines for Liver Cancer in past dynasties

图4. 历代治疗肝癌药物归经分布

3.3. 历代治疗肝癌方剂组方规律

基于关联规则挖掘历代治疗肝癌方剂的遣药组方规律,发现历代治疗肝癌的药对有158对,频次前30的药对的结果如表1所示,其中,频次前4的药对分别为陈皮-甘草(84次)、黄芩-甘草(78次)、陈皮-茯苓(76次)和甘草-柴胡(76次);运用复杂系统熵聚类分析,结果如表2所示,治疗肝癌方剂中核心组合共36组,以三棱-莪术-青皮为主;选择中医传承辅助系统的“网络展示”功能,得到药物组合之间一种网络可视化关系如图5所示;继而,运用关联规则分析肝癌方剂中药物的用药模式,结果如表3所示,陈皮的出现频次最多,体现其在治疗原发性肝癌用药模式中的重要性。

Table 1. The frequency of use of common medicine pairs in the prescriptions for liver cancer
表 1. 历代治疗肝癌方剂中常用药对使用频次

序号	药对	频次	序号	药对	频次	序号	药对
1	陈皮, 甘草	84	11	陈皮, 青皮	75	21	白术, 甘草
2	甘草, 当归	75	12	陈皮, 木香	75	22	干姜, 肉桂
3	白术, 茯苓	72	13	黄芩, 甘草	71	23	陈皮, 当归
4	陈皮, 白术	71	14	莪术, 青皮	68	24	人参, 茯苓
5	甘草, 柴胡	69	15	三棱, 木香	68	25	三棱, 青皮
6	甘草, 茵芍	69	16	人参, 甘草	68	26	川芎, 甘草
7	黄芩, 甘草	78	17	陈皮, 厚朴	66	27	梔子, 甘草
8	陈皮, 茯苓	76	18	当归, 茵芍	63	28	三棱, 槟榔
9	甘草, 柴胡	76	19	青皮, 木香	62	29	陈皮, 莪术
10	甘草, 茯苓	76	20	莪术, 木香	62	30	甘草, 肉桂

Table 2. The core combination in the treatment of liver cancer in the past generations based on Association Rules and Entropy Clustering of Complex Systems

表 2. 基于复杂系统熵聚类的历代治疗肝癌方剂中的核心组合

序号	核心组合	频次	序号	核心组合	频次
1	三棱, 莪术, 青皮	49	19	莪术, 木香, 槟榔	35
2	陈皮, 莪术, 青皮	48	20	川芎, 甘草, 当归	35
3	陈皮, 白术, 茯苓	45	21	黄芩, 甘草, 柴胡	35
4	三棱, 莩术, 木香	43	22	陈皮, 青皮, 木香	34
5	陈皮, 甘草, 厚朴	42	23	三棱, 陈皮, 莩术, 青皮	34
6	三棱, 木香, 槟榔	41	24	青皮, 木香, 槟榔	33
7	三棱, 陈皮, 莩术	41	25	莪术, 青皮, 槟榔	33
8	陈皮, 白术, 甘草	41	26	陈皮, 白术, 当归	33
9	甘草, 当归, 茵芍	41	27	三棱, 青皮, 槟榔	32
10	白术, 甘草, 茯苓	40	28	陈皮, 青皮, 香附	32
11	莪术, 青皮, 木香	39	29	陈皮, 川芎, 甘草	32
12	陈皮, 甘草, 当归	39	30	半夏, 甘草, 柴胡	31
13	肉桂, 木香, 槟榔	38	31	半夏, 黄芩, 甘草	31
14	三棱, 陈皮, 青皮	37	32	陈皮, 莩术, 木香	30
15	陈皮, 甘草, 茯苓	37	33	陈皮, 厚朴, 木香	30
16	三棱, 青皮, 木香	36	34	陈皮, 白术, 木香	30
17	陈皮, 木香, 槟榔	36	35	厚朴, 干姜, 肉桂	30
18	三棱, 莩术, 槟榔	36	36	人参, 白术, 茯苓	30

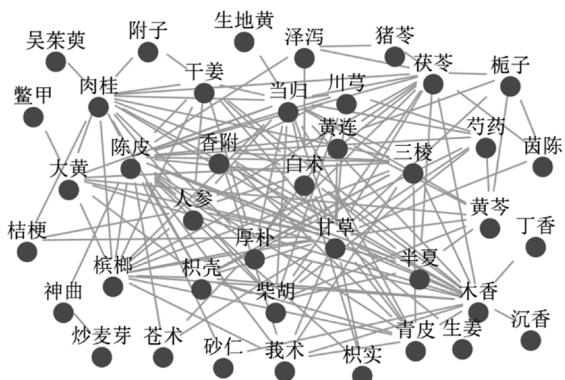


Figure 5. Network of drugs commonly used in the treatment of liver cancer

图 5. 历代治疗肝癌常用药物组合网络

Table 3. Association rules of drug combinations in prescriptions for treatment of liver cancer in past dynasties (confidence greater than 0.85)

表 3. 历代治疗肝癌方剂中药物组合关联规则(置信度大于 0.85)

序号	用药模式	置信度
1	苍术, 厚朴→陈皮	0.96667
2	茯苓, 青皮→陈皮	0.93103
3	三棱, 陈皮, 青皮→莪术	0.91892
4	茯苓, 猪苓→泽泻	0.90000
5	厚朴, 青皮→陈皮	0.89655
6	白术, 苍术→陈皮	0.89286
7	陈皮, 青皮, 槟榔→莪术	0.89286
8	陈皮, 莪术, 槟榔→青皮	0.89286
9	半夏, 柴胡→甘草	0.88571
10	三棱, 香附→莪术	0.87879
11	白术, 泽泻→茯苓	0.87097
12	猪苓→泽泻	0.86486
13	苍术, 茯苓→陈皮	0.86207
14	半夏, 黄芩→甘草	0.861111

3.4. 基于熵层次聚类的新组合及新方法分析

在上述肝癌方剂中药物组合关系的基础上，运用复杂系统熵聚类方法进行核心组合分析，通过大数据挖掘和比对，获取聚类成治疗原发性肝癌新处方，在这些组合中对应的两个组合又可以聚合成治疗肝癌的新方，结果显示，可用于新方聚类的组合有 8 对，结果如表 4 所示；在此基础上，这 8 对核心组合各自可聚合成 8 个新方，以及 13 个相对应的常用类方，如表 5 所示，其药物之间关联的“网络化展示”如图 6 所示。13 个新聚合方的类方以为柴胡类方为主，分别为加减小柴胡汤、柴胡加山栀子汤、柴胡疏肝散，这三类方的功用主要体现在条达肝气、和解少阳、疏利三焦，除此之外，另有消痞除满之效的快气丸；化瘀消肿和活血止痛之效的七厘散；清热解毒之效的紫雪丹；清泻肝胆实火和清利肝胆湿热之效

的龙胆泻肝汤和茵陈五苓散，与原发性肝癌病因病机密不可分。

Table 4. Drug combination for clustering of new prescriptions

表 4. 用于新方聚类的药物组合

序号	药物组合 1	药物组合 2
1	白术, 茯苓, 人参	猪苓, 泽泻, 茵陈, 桀子
2	木通, 黄芩, 桀子	人参, 甘草, 柴胡
3	木通, 车前子, 生地黄	泽泻, 车前子, 茵陈
4	木香, 沉香, 丁香	木香, 肉豆蔻, 三棱, 青皮
5	羚羊角, 犀角, 麝香	青木香, 犀角, 麝香, 苏合香
6	羚羊角, 朱砂, 麝香	乳香, 朱砂, 麝香
7	白术, 猪苓, 泽泻, 茯苓	茯苓, 莱菔仁, 酸枣仁, 山药
8	川芎, 当归, 甘草, 芍药	砂仁, 香附, 陈皮, 青皮

Table 5. A new prescription for treating liver cancer based on entropy hierarchical clustering

表 5. 基于熵层次聚类的治疗肝癌新方

序号	潜在药物新组合	类方
1	白术, 茯苓, 人参, 猪苓, 泽泻, 茵陈, 桀子	茵陈五苓散
2	木通, 黄芩, 桀子, 人参, 甘草, 柴胡	加减小柴胡汤、柴胡加山栀子汤
3	木通, 车前子, 生地黄, 泽泻, 茵陈	龙胆泻肝汤
4	木香, 沉香, 丁香, 肉豆蔻, 三棱, 青皮	快气丸
5	羚羊角, 犀角, 麝香, 青木香, 苏合香	紫雪丹
6	羚羊角, 朱砂, 麝香, 乳香	七厘散
7	白术, 猪苓, 泽泻, 茯苓, 莱菔仁, 酸枣仁, 山药	茵陈五苓散、减黄丹、小分清饮
8	川芎, 当归, 甘草, 芍药, 砂仁, 香附, 陈皮, 青皮	补肝汤、香附丸、柴胡疏肝散

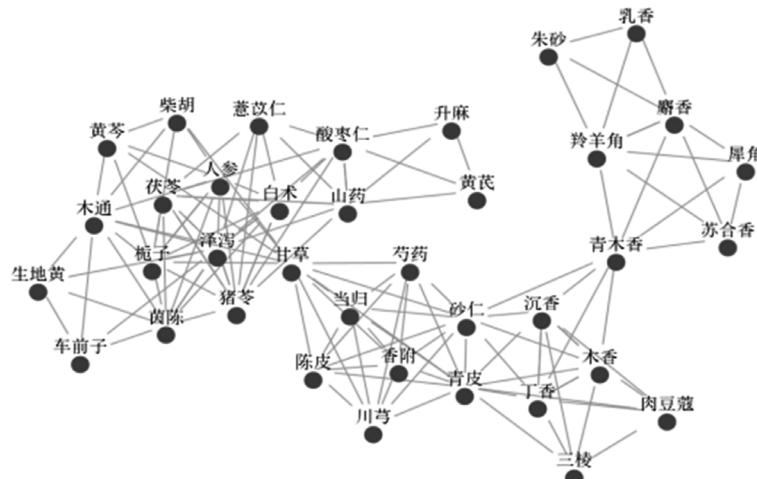


Figure 6. New prescription drug network for the treatment of liver cancer

图 6. 治疗肝癌新方药物网络

4. 讨论

4.1. 历代治疗原发性肝癌用药思路

本研究发现，历代治疗原发性肝癌的高频用药以具有健脾益气之效的甘草、白术、黄芪和人参；疏肝理气之效的陈皮、木香和柴胡；清热解毒之效的大黄、栀子和黄连；活血化瘀之效的当归和芍药；利水渗湿之效的茯苓、泽泻和苍术为主，结合原发性肝癌“肝肾阴虚、肝气郁滞、肝胆湿热、肝血瘀阻、脾虚湿困”的临床表现[10]，提示临床治疗原发性肝癌当以扶正祛邪为主。上述历代治疗肝癌高频中药的活性成分均已被证实，如白术中的苍术酮、白术内酯 I、白术内酯 II [11] [12]，甘草中的甘草次酸[13]，人参中的人参皂苷 Rg1、Rb1 [14]，陈皮中的陈皮多甲氧基黄酮类成分[15]、川陈皮素[16]，木香中的去氢木香内酯[17]，柴胡中的柴胡皂苷 D [18]；大黄中的大黄素[19]，栀子提取物[20]，黄连中的黄连素[21]，当归中的当归多糖[22]，芍药中的芍药苷[23]，茯苓中的羧甲基茯苓多糖[24]，苍术中的苍术酮[25]，均能够不同程度地通过阻滞肝癌细胞周期、诱导肝癌细胞凋亡、抑制肝癌转移、增强免疫，从而减缓肝癌的发生发展，为现代临床治疗肝癌用药提供一定的理论依据。

药物的四气五味在纠正人体气血阴阳偏盛偏衰，恢复其阴阳平衡中发挥着重要作用，是药物性能的重要标志。本研究发现，历代治疗肝癌用药多以苦寒、辛温平和之品为主。肝气、肝阳常有余，故用辛温疏肝理气、苦寒清肝泻火；肝阴、肝血常不足，故用苦寒药滋养肝阴、肝血。徐大椿在《医学源流论》中明确指出了药物归经的重要性：“治病者，必先分经络脏腑之所在，而又知其七情六淫所受何因，然后择何经何脏对病之药”；“不知经络而用药，其实也泛，必无捷效”[26]。本研究结果显示，历代肝癌用药归经以脾、胃、肝经为主，与“肝一病及延及他脏”理论相符，故肝癌病位主要在肝，次而入脾胃，包含心、肾、肺[27]。《血证论》中也明确指出“木之性主于疏泄，食气入胃，全赖肝木之气以疏泄之，而水谷乃化。”。故在治疗肝病的同时，要注重调护脾胃，肝失疏泄，则水谷不能正常化生为精气。国医大师刘祖贻在治疗肝癌时，主张在补养脾胃以扶正气的基础上，佐以疏肝行气、活血化瘀、清热利湿达到御邪、祛邪、安邪的作用[28]。结合本研究发现和历代医家立论进一步体现肝癌从脾论治的中医内涵。

4.2. 历代治疗原发性肝癌的核心药对

徐大椿在《医学源流论·古方加减论》中指出：“古人制方之义，微妙精详，不可思议……但生民之疾病不可胜穷，若必每病制一方，是曷有尽期乎？故古人即有加减之法，其病大端相同，而所现之症或不同，则不必更立一方，即于是方之内，因其现症之异，而为之加减。”徐大椿明确指出方剂中有“要药”。都广礼教授提出“药群”概念，有别于君臣佐使剖析方剂的局限性，更有利于剖析方理方义、指导遣药制方和优化方剂[29]。本研究发现，历代治疗原发性肝癌的以两味药为主的核心药群以陈皮-甘草、甘草-当归、白术-茯苓、陈皮-白术、甘草-柴胡、甘草-芍药、黄芩-甘草、陈皮-茯苓、甘草-柴胡、甘草-茯苓为主，主要体现出四君子汤、小柴胡汤和二陈汤的用法，代表补气健脾、和解少阳和燥湿化痰的治法。现代药理学研究已证实，这三类治法的代表方剂均可不同程度地诱导肝癌细胞凋亡、抑制肝癌细胞增殖和转移，从而发挥其抑制肝癌进程的作用[30] [31] [32]。除此以外，上述核心药对还体现在逍遥散、大柴胡汤、血府逐瘀汤和龙胆泻肝汤的用法中，现代临床研究显示，这些方均可缓解肝癌栓塞后综合征和肝癌肝动脉栓塞灌注化疗术后[33] [34] [35] [36]。此外，历代治疗原发性肝癌的多味药核心药群以三棱-莪术-青皮为主，与《黄帝内经》中“气行则血行，气滞则血瘀”的中医思想相符合。《医林改错》中记载“腹内有形之血，血无论受寒受热均可成为积块；”《圣济总录》称“瘤”是因为气血流行不正常，在淤塞不通之处的间隙而生。现代临床研究显示，肝癌患者会出现不同程度的慢性微循环障碍，当以用活血化瘀法缓解微循环障碍，且增强免疫功能[37] [38]。国医大师刘嘉湘认为肝癌主要

是气滞血瘀，郁而化热，热瘀毒结于肝，久而化癌，这与本研究发现的活血化瘀的用药思路相吻合[39]。以三棱 - 莪术 - 青皮为主的核心组合进一步体现“瘀”在原发性肝癌形成过程中的重要性。因此，通过对历代治疗肝癌用药的分析，以两味药或多味药的药群有助于指导现代临床肝癌的遣药制方。

4.3. 历代治疗原发性肝癌的新方探索

通过对历代治疗肝癌用药的大数据挖掘和比对，可聚合成 8 个新方，以及 13 个相对应的常用类方。本研究发现以柴胡汤类方为主，主要体现在加减小柴胡汤、柴胡加梔子汤、柴胡疏肝散、龙胆泻肝汤等，而这些方是以《伤寒论》中小柴胡汤为基础方，灵活加减化裁，旨在条畅气机、清肝利胆、和解少阳、活血化瘀之功。其中，柴胡 - 黄芩为小柴胡汤中的核心药对。二药合用可疏肝利胆，一定程度上缓解肝癌病情，指导现代临床治疗肝癌的用药思想。现代药理学研究证实，柴胡汤类方能通过增强免疫，清除氧化自由基，诱导肝癌细胞凋亡、自噬、逆转细胞耐药性，从而缓解肝癌临床症状如癌性发热、腹水、黄疸、出血等，联合 TACE 治疗，可以从一定程度上缓解其副作用及不良反应[36] [40]。除柴胡类方外，还有龙胆泻肝汤[41]、茵陈五苓散[42]和补肝汤[43]分别通过清热利湿退黄、补肝养筋之效治疗原发性肝癌，这三张方在治疗原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征已被现代临床研究证实。另外，还有主治脾积的快气丸；主治邪热内陷心包证的紫雪丹；用于活血化瘀止痛的七厘散；主治女劳疸的减黄丹；具有燥湿理气作用的小分清饮和疏肝健脾的香附丸。尽管这六张方剂目前暂无与肝癌临床和药理学研究的相关报道，但大数据挖掘结果提示其具有潜在治疗原发性肝癌的作用，为古方新用提供一定的理论依据。

本研究基于自秦汉至现代中医治疗原发性肝癌的临床实践，运用关联规则和复杂系统熵聚类算法，结合现代临床研究和药理研究，精准挖掘历代中医治疗肝癌的用药经验，以期为遣药制方、古方新用和优化方剂提供理论依据，为现代临床治疗原发性肝癌的遣药组方及新药研发提供理论依据，并推动中医药现代化发展。

致 谢

感谢沈凯凯教授、徐琎副研究员、彭佩克老师在研究设计、研究评估上提供的指导和建议；感谢许世豪、朱紫依、李姚婷和王梦琳在研究实施、资料整理上提供的帮助。

基金项目

国家自然科学基金青年基金(81303266, 82004000)；上海人才发展资金(2017067)；中医药学会青托人才项目(2019-QNRC2-B07)；上海中医药大学杏林学者(跟踪计划)。

参考文献

- [1] Stepien, M., Fedirko, V., Duarte-Salles, T., et al. (2016) Prospective Association of Liver Function Biomarkers with Development of Hepatobiliary Cancers. *Cancer Epidemiology*, **40**, 179-187.
- [2] 王伟进, 张晓路. 中国癌症的现状与疾病负担[J]. 中国经济报告, 2019(4): 63-73.
- [3] 李佳红, 付娜, 牛学敏, 焦冠楠, 南月敏. 573 例原发性肝癌病因及临床特点分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 399-402.
- [4] 周勇, 唐万和. 中晚期原发性肝癌的中医临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(7): 45-47.
- [5] 孙佳, 叶丽红. 名老中医治疗肝癌经验研究评述[J]. 中医学报, 2012, 27(6): 658-660.
- [6] 唐仕欢, 申丹, 卢朋, 等. 中医传承辅助平台应用评述[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 329-331.
- [7] 杨洪军, 赵亚丽, 唐仕欢, 等. 基于熵方法分析中风病方剂中药物之间的关联度[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(9): 706.
- [8] 唐仕欢, 陈建新, 杨洪军, 等. 基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J]. 世界科学技术-中医

- 药现代化, 2009, 11(2): 225.
- [9] Yang, H.J., Chen, J.X., Tang, S.H., et al. (2009) New Drug R&D of Traditional Chinese Medicine—Role of Data Mining Approaches. *JBS*, **17**, 1. <https://doi.org/10.1142/S0218339009002971>
- [10] 武嫣斐, 王素萍, 孙健民, 魏俊妮. 原发性肝癌中医证型临床分布及证型标准[J]. 山西中医学院学报, 2007, 8(2): 21-23.
- [11] Cheng, Y., Chen, T., Yang, X., et al. (2019) Atractylon Induces Apoptosis and Suppresses Metastasis in Hepatic Cancer Cells and Inhibits Growth *in Vivo*. *Cancer Management and Research*, **11**, 5883-5894. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S194795>
- [12] Xi, S., Peng, Y., Minuk, G.Y., et al. (2016) The Combination Effects of Shen-Ling-Bai-Zhu on Promoting Apoptosis of Transplanted H22 Hepatocellular Carcinoma in Mice Receiving Chemotherapy. *Journal of Ethnopharmacology*, **190**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.055>
- [13] Tang, Z.H., Li, T., Chang, L.L., et al. (2014) Glycyrrhetic Acid Triggers a Protective Autophagy by Activation of Extracellular Regulated Protein Kinases in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **62**, 11910-11916. <https://doi.org/10.1021/jf503968k>
- [14] Yu, M., Yu, X., Guo, D., et al. (2015) Ginsenoside Rg1 Attenuates Invasion and Migration by Inhibiting Transforming Growth Factor β 1-Induced Epithelial to Mesenchymal Transition in HepG2 Cells. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 3167-3173. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3098>
- [15] 李兰英, 彭蕴汝, 钱士辉. 陈皮多甲氧基黄酮类成分诱导荷 H₂₂ 肝癌小鼠肿瘤细胞凋亡作用的研究[J]. 中药材, 2009, 32(10): 1596-1598.
- [16] 王巧玲, 贾绍华. 川陈皮素抗癌作用及机制的研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(S1): 40-42.
- [17] 苗加伟, 陈洁, 邓雪松, 熊书, 李国利, 马强. 去氢木香内酯抑制人肝癌细胞系 HepG2 增殖及促凋亡[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(10): 1369-1373.
- [18] 卢新兰, 卢朝辉, 曹琰, 张旭, 王新, 李雅睿, 郭丹, 和水祥. 柴胡皂甙 D 诱导肝癌细胞同时发生凋亡及类凋亡性细胞死亡[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(6): 966-971.
- [19] 舒遵华, 王慧林, 刘扬扬, 杨明, 王珊珊, 来庆娟, 熊壮. 大黄素抗肝癌作用机制的研究进展[J]. 吉林中医药, 2020, 40(2): 278-280.
- [20] 林蔚, 潘竞锵, 吕俊华, 肖柳英, 张世平. 桉子抑制小鼠 S₁₈₀ 和肝癌及促进小鼠肝癌细胞凋亡作用[J]. 中国医疗前沿, 2007(8): 4-6.
- [21] 陈建卫, 高娟, 朱忠辉, 宫卫东, 卫飞鹏, 刘晓宇, 李晓冰. 黄连素对肝癌细胞系 HepG2 细胞体外迁移影响及其机制研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(6): 686-689.
- [22] 孙政敏. 当归多糖对荷瘤小鼠肿瘤生长和铁代谢的影响[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2018.
- [23] 张亚武, 权柯. 苓药苷对 HepG2 肝癌细胞凋亡的诱导作用[J]. 西部中医药, 2016, 29(5): 23-25.
- [24] 陈卓. 羧甲基茯苓多糖对在两种肝癌细胞上清液中培养的树突状细胞的成熟及免疫功能影响[D]: [硕士学位论文]. 广州: 暨南大学, 2008.
- [25] 郭楠楠. 苍术酮对体外培养肝癌细胞 HepG2 的抑制作用[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(12): 51-53.
- [26] 徐大椿. 医学源流论[M]. 万芳, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [27] 花海兵, 胡燕姣. 中晚期肝癌四大症状皆宜从脾论治[J]. 浙江中医杂志, 1996, 31(12): 555.
- [28] 王琦, 周胜强, 刘芳, 刘祖贻. 刘祖贻扶正三法治疗肝癌经验[J]. 中医杂志, 2019, 60(13): 1099-1101.
- [29] 陈少丽, 文小平, 陈德兴, 都广礼. 试论“药群法”建立方剂方解的可行性[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(4): 4-7.
- [30] 李明襄, 王海晓, 叶舒婷, 张念栋, 叶蕾. 四君子汤活性成分抗肝癌研究现状[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(12): 141-143.
- [31] 江洋. 二陈汤及其加减方通过 JNK 信号通路抑制 NSCLC 肿瘤血管生成的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [32] 崔亚运, 黄古叶, 陈梓洋, 陈鹏兰. 小柴胡汤防治肝病的实验研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2020, 32(1): 190-194.
- [33] 杨鹤. 遥遥散加味联合 TACE 治疗原发性肝癌(肝郁脾虚型)的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- [34] 卢冬彦, 叶小卫. 血府逐瘀汤治疗原发性肝癌 TACE 术后气滞血瘀型疼痛 30 例[J]. 安徽中医药大学学报, 2016,

- 35(1): 45-47.
- [35] 陈学武, 姜靖雯, 林福煌. 龙胆泻肝汤治疗原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征的疗效观察[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(3): 224-228.
- [36] 王鑫, 杨洋, 杨兴武. 大柴胡汤治疗肝癌 TACE 术后综合征的疗效分析[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(1): 130-133.
- [37] 黄覃凤. 从活血化瘀法论治肝癌复发和转移的理论探讨[J]. 时针国医国药, 2018, 29(8): 1944-1945.
- [38] 贾文霞, 赵红兵, 陈桂杰, 等. 肝癌的中医用药方法[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(1): 121-123.
- [39] 李朝军, 刘嘉湘. 刘嘉湘教授治疗肝癌经验[J]. 山西中医, 2009, 25(12): 9-10.
- [40] 张雯雯, 蒋吟啸, 杨丹, 胡启超, 文建霞, 郭耀光, 曾进浩, 李浩田, 马骁. 小柴胡汤联合经导管动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的有效性与安全性的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(2): 149-153+157.
- [41] 张承军. 龙胆泻肝汤治疗原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(27): 3001-3003.
- [42] 覃岭, 赵微, 何峰, 吴维宇. TACE 联合中药治疗原发性肝癌伴门静脉癌栓的临床疗效观察[J]. 西部医学, 2019, 31(1): 105-108.
- [43] 马立伟. 养阴补肝汤结合 TACE 治疗原发性肝癌的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.