

基于数据挖掘的中医药治疗TACE术后栓塞综合征用药规律研究

钟志鹏, 郭冰洁, 肖楚兰, 殷子斐, 李柏

Study on the regularity of traditional Chinese medicine in treatment of postembolization syndrome after TACE based on data mining

ZHONG Zhipeng, GUO Bingjie, XIAO Chulan, YIN Zifei, LI Bai

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202208101>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新型冠状病毒肺炎医学观察期中医治疗方案的不良反应分析

Adverse drug reactions induced by traditional Chinese medicine treatment for new coronavirus pneumonia during the medical observation period

药学实践与服务. 2020, 38(5): 404-408, 434 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005040

质子泵抑制剂临床超适应证使用的医疗大数据分析

Medical big data analysis of the clinical off-label use of proton pump inhibitors

药学实践与服务. 2020, 38(2): 184-188 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201909086

基于疾病动物模型的中药药动学研究进展

Advances on pharmacokinetics of traditional Chinese medicine based on animal model under diseased states

药学实践与服务. 2017, 35(2): 108-111, 140 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.003

中药防治新型冠状病毒肺炎概述

Prevention and treatment of COVID-19 with Traditional Chinese Medicine

药学实践与服务. 2020, 38(3): 202-206, 210 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003098

上海市中医医院中药饮片调剂质量监管新模式的建立

The new quality control mode for authorized distribution of traditional Chinese medicine pieces

药学实践与服务. 2020, 38(6): 563-567 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.201911056

中药治疗新型冠状病毒肺炎临床研究文献的质量评价

Quality evaluation of clinical trial literatures on the COVID-19 treatment with traditional Chinese medicine (TCM)

药学实践与服务. 2021, 39(3): 206-210 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202012012



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 研究报告 ·

基于数据挖掘的中医药治疗 TACE 术后栓塞综合征用药规律研究

钟志鹏^a, 郭冰洁^a, 肖楚兰^a, 殷子斐^a, 李 柏^b (海军军医大学: a. 中医系; b. 第一附属医院康复医学科, 上海 200433)

[摘要] 目的 探究中医药治疗 TACE 术后栓塞综合征的用药规律。方法 以《中国知网数据库》(中国知网)、《中国学术期刊数据库》(万方)、《中文科技期刊数据库》(维普)作为数据来源,检索 2000 年 1 月至 2021 年 12 月与中医药治疗相关的期刊文献,筛选出相关中药复方或中成药制剂,将其所含中药录入 Excel 2019 表数据库中,并采用 SPSS Statistics 21.0 和 SPSS Modeler 18.0 统计软件对数据进行分析。结果 纳入符合标准的方剂 86 首,共含中药 181 味,频数共计 942 次。在纳入的 181 味中药中,频率 $\geq 10\%$ 的中药共 28 种,频数共 587 次;频数最高的 5 味中药依次是甘草、茯苓、白术、柴胡和黄芪;功效分类中,以补虚药、清热药和利水渗湿药最为常用;药性药味中,药性前 3 位依次为温、平、寒,药味前 3 位依次为甘、苦、辛;归经分类中,归经前 3 位依次为脾经、肺经和肝经;关联规则分析中得到 30 条关联规则,因子分析共得到 11 个公因子,聚类分析得到 6 个聚类组合,综合得到 4 个常用药物组合。结论 治疗 TACE 术后栓塞综合征的处方用药主要为补虚药、清热药和利水渗湿药,治法以健脾益气、清热利湿解毒为主。

[关键词] 肝癌;经肝动脉化疗栓塞术;栓塞综合征;中医;数据挖掘

[文章编号] 2097-2024(2023)12-0747-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202208101

Study on the regularity of traditional Chinese medicine in treatment of postembolization syndrome after TACE based on data mining

ZHONG Zhipeng^a, GUO Bingjie^a, XIAO Chulan^a, YIN Zifei^a, LI Bai^b (a. Faculty of Traditional Chinese Medicine; b. Department of Rehabilitation of the First Affiliated Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To explore the regularity of traditional Chinese medicine (TCM) in the treatment of postembolization syndrome (PES) after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). **Methods** CNKI, WANFANG and VIP were used as data sources to search the journals and literatures related to TCM treatment from January 2000 to December 2021. Then, relevant TCM formula or Chinese patent medicines preparations were screened out. The Chinese medicinal materials contained were entered into Excel 2019 table database, and the data were analyzed by SPSS Statistics 21.0 and SPSS Modeler 18.0 statistical software. **Results** 86 qualified prescriptions were included, containing 181 Chinese medicinal materials, with a total frequency of 942 times. Of the 181 Chinese herbs included, there were 28 herbs with frequency $\geq 10\%$, with a total frequency of 587. The top 5 Chinese medicinal materials of frequency were licorice, Poria, Atractylodes, Bupleurum and Astragalus. Among the efficacy classifications, tonifying deficiency drugs, heat-clearing drugs and diuretics were most used. In four properties and five tastes, the top three of four properties were warm, flat and cold, and the top three of five tastes were sweet, bitter and pungent. In the classification of meridians, the first three meridians were spleen meridian, lung meridian and liver meridian. 30 association rules were obtained in association rules analysis, 11 common factors were obtained by factor analysis, 6 clustering combinations were obtained by cluster analysis, and 4 commonly used drug combinations were obtained. **Conclusion** The prescription drugs for the treatment of PES after TACE were mainly tonic drugs, heat-clearing drugs and diuresis and dampness-draining drugs. The treatment methods were mainly invigorating spleen and replenishing qi, clearing heat and dampness and detoxification.

[Key words] liver cancer; transcatheter arterial chemoembolization; postembolization syndrome; traditional Chinese medicine; data mining

[基金项目] 国家自然科学基金(81673738, 81803929);上海市自然科学基金(21ZR1479500)

[作者简介] 钟志鹏,中医学博士生,研究方向:中西医结合防治肿瘤, Tel: 15116084658, Email: zhongzhipeng2015@126.com

[通信作者] 李 柏,医学博士,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:中西医结合防治肿瘤, Tel: 13818929258, Email: libai9@126.com

我国肝癌发病率占有肿瘤疾病的第4位,病死率占第2位^[1]。HBV或HCV感染、肝硬化等与肝癌的发病密切相关^[2]。肝癌起病隐匿,进展迅速,多数患者临床症状明显或发现时已为中晚期,容易错失最佳手术时机。针对无法手术切除的肝癌患者,经肝动脉化疗栓塞术(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)目前被公认为非手术治疗肝癌的最常用方法之一^[3]。

TACE采用栓塞剂栓塞肿瘤动脉同时结合抗肿瘤药物,使肿瘤组织缺血缺氧并产生细胞毒性作用,从而诱导肿瘤细胞坏死^[4-5]。但TACE术后不良反应发生率高,严重时甚至死亡。栓塞后综合征(postembolization syndrome, PES)是最常见的并发症^[6],其病理机制为:当肝段动脉栓塞后,栓塞区域组织成片坏死、水肿;PES患者临床表现为发热、腹痛、恶心、呕吐、黄疸等。现代医学对此常采用的治疗方法主要为退热、止呕、止痛和保肝等对症治疗,但部分患者症状缓解欠佳;而中医药毒副作用较少,价格低廉,患者接受度高,能预防PES发生和缓解临床症状,提高介入治疗疗效^[7]。中西医结合治疗可发挥各自优势,可更好地促进TACE术后快速康复,降低并发症的发生率,提高疗效。因此,本研究通过数据挖掘技术对临床中药用药进行数据分析,并总结临床用药规律,挖掘核心处方,以便更好地指导临床用药,为中医药治疗PES提供科学依据。

1 资料和方法

1.1 数据来源

以《中国知网数据库》(中国知网)、《中国学术期刊数据库》(万方)、《中文科技期刊数据库》(维普)作为数据来源,采用“中药”、“TACE术后”、“栓塞综合征”、“TACE术后栓塞综合征”为关键词进行检索,时间范围是2000年1月至2021年12月,共检索到156篇期刊文献。

1.2 纳入标准

剔除综述类、实验研究类、组方重复出现、无具体药物组成或单味中药等文献,选择中药复方或中药制剂治疗的临床研究,最终筛选出符合标准的期刊文献84篇,方剂86首。

1.3 数据处理

通过查阅《中华人民共和国药典》(2020年版)^[8]和《中药学》(第3版)^[9],将药物名称、分类、性味归经等进行规范处理,对具有不同名称的中药统一命名,如“生晒参”统一为“人参”,“玄胡”、“元胡”统

一为“延胡索”,“八月札”统一为“预知子”等。

1.4 统计学方法

首先将上述中药逐一输入至Excel 2019,根据编号、方名、药名、类别、性味、归经等建立中药数据信息表;再对纳入的全部中药进行筛选排序,并使用SPSS Statistics 21.0和SPSS Modeler 18.0进行关联规则分析、因子分析和聚类分析等统计学处理。

2 结果

2.1 中药使用频次分布

86首方剂中含181味中药,累积频数942次;频率 $\geq 10\%$ (药物频数/处方数)的高频中药共28种,累积频数587次。对频率 $\geq 10\%$ 的中药进行统计,其中,使用频数最高的前3位分别是甘草(53次,61.63%)、茯苓(51次,59.30%)和白术(45次,52.33%),见表1。

表1 治疗TACE术后栓塞综合征的中药使用频次分布

药物	频数	频率(%)	药物	频数	频率(%)
甘草	53	61.63	枳壳	15	17.44
茯苓	51	59.30	莪术	14	16.28
白术	45	52.33	山药	13	15.12
柴胡	39	45.35	生姜	13	15.12
黄芪	34	39.53	茵陈	13	15.12
白芍	30	34.88	太子参	11	12.79
半夏	30	34.88	薏苡仁	11	12.79
党参	28	32.56	栀子	11	12.79
当归	23	26.74	鳖甲	10	11.63
白花蛇舌草	22	25.58	赤芍	10	11.63
黄芩	20	23.26	人参	10	11.63
陈皮	18	20.93	延胡索	10	11.63
半枝莲	17	19.77	郁金	10	11.63
丹参	17	19.77	大枣	9	10.47

2.2 中药类别频次分布

对频率 $\geq 10\%$ 的高频中药进行分类归纳,共包括7类中药。前3类中药分别是:补虚药(266次,45.32%)、清热药(80次,13.63%)、利水渗湿药(75次,12.78%),见图1。再根据气血阴阳的不同,对补虚药进行统计,从高到低依次为补气药(203次,76.32%)、补血药(53次,19.92%)、补阴药(10次,3.76%),见图2。

2.3 中药性味频次分布

对高频药物(频率 $\geq 10\%$)的药性药味进行统计,结果显示,药性频数共计587次,药味频数共计911次。在药性分布中,前3类中药药性分别

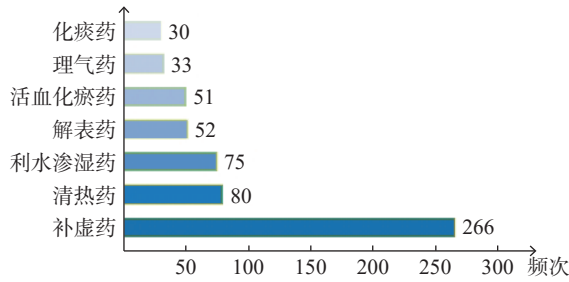


图1 中药类别频次分布

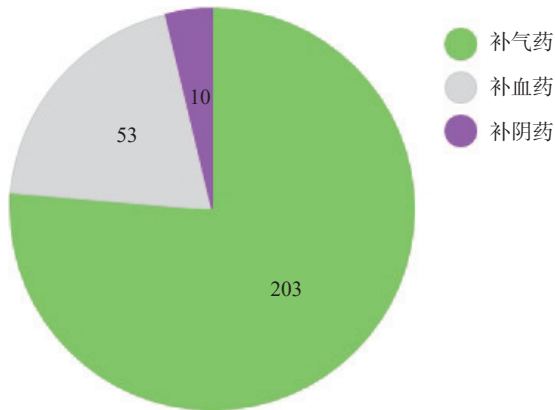


图2 补虚药组成图

是: 温(12种, 234次, 39.86%)、平(6种, 186次, 31.69%)、寒(9种, 156次, 26.58%), 共占98.13%, 见图3。在药味分布中, 前3类中药药味分别是: 甘(13种, 340次, 37.32%)、苦(16种, 282次, 30.95%)、辛(11种, 202次, 22.17%), 共占90.45%, 见图4。

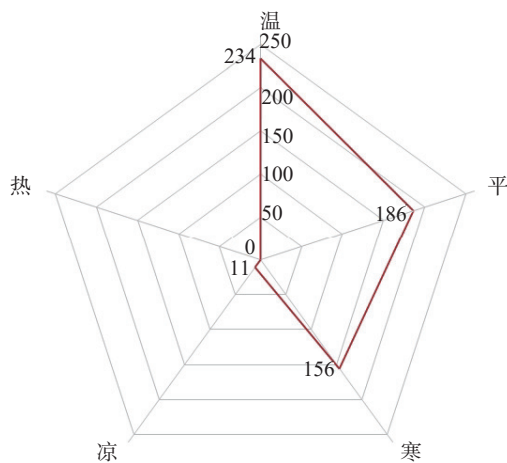


图3 药性频次分布

2.4 中药归经频次分布

对高频药物(频率 $\geq 10\%$)的归经进行统计, 结果显示, 28味中药归经频数共计1706次, 其中, 前3类中药归经分别是脾经(421次, 24.68%)、肺经(399次, 23.39%)、肝经(193次, 11.31%), 见图5。

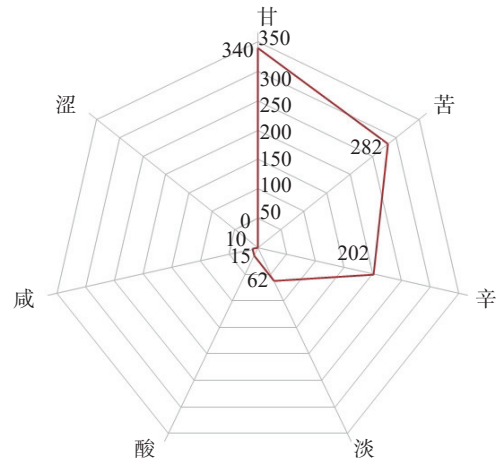


图4 药味频次分布

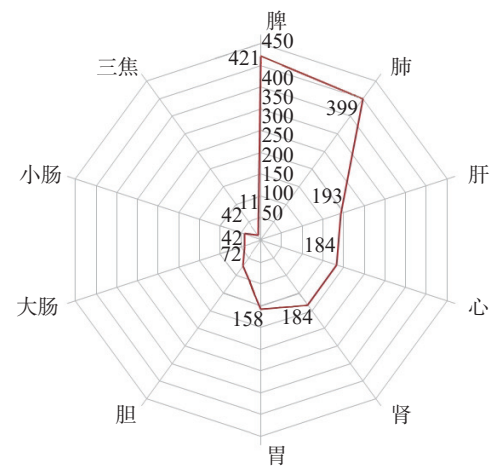


图5 归经频次分布

2.5 高频药物关联规则分析

运用SPSS Modeler 18.0统计软件, 对高频药物(频率 $\geq 10\%$)进行关联规则分析。先建立“源 \rightarrow 类型 \rightarrow 网络”数据流, 得到药物规则分析网络, 见图6; 再通过Apriori建模进一步发现中药之间的联

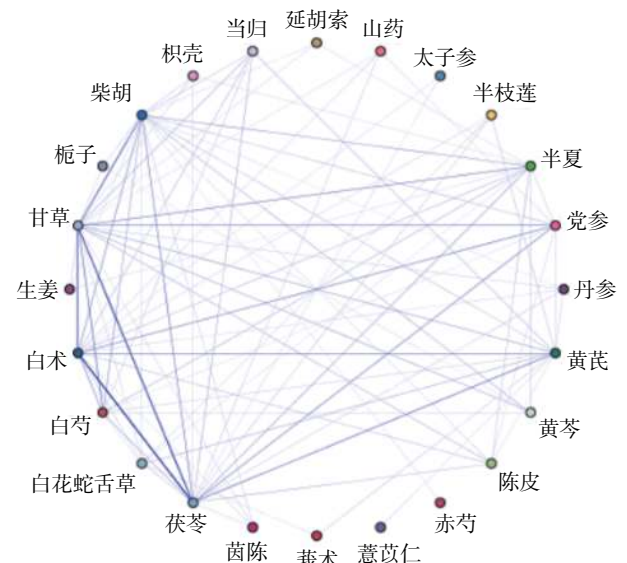


图6 高频中药关联规则分析网络

系,设置支持度为10%,置信度为100%,最大前项数为5,提升度 ≥ 1 ,删去重复组合,共得到30条关联规则,支持度前5的依次是:茯苓 \rightarrow 党参和白术、

茯苓 \rightarrow 黄芪和白术、茯苓 \rightarrow 党参、白术和甘草、茯苓 \rightarrow 黄芪、白术和甘草、茯苓 \rightarrow 陈皮和白术,见表2。

表2 高频中药关联规则分析

药物组合	支持度(%)	药物组合	支持度(%)
茯苓 \rightarrow 党参和白术	26.74	茯苓 \rightarrow 陈皮、白术和甘草	11.63
茯苓 \rightarrow 黄芪和白术	26.74	白术 \rightarrow 当归、白芍和茯苓	11.63
茯苓 \rightarrow 党参、白术和甘草	19.77	甘草 \rightarrow 当归、白芍和茯苓	11.63
茯苓 \rightarrow 黄芪、白术和甘草	18.60	白术 \rightarrow 党参、黄芪和甘草	11.63
茯苓 \rightarrow 陈皮和白术	15.12	茯苓 \rightarrow 党参、黄芪和甘草	11.63
甘草 \rightarrow 黄芩、半夏和柴胡	15.12	茯苓 \rightarrow 党参、柴胡和白术	11.63
白术 \rightarrow 党参和黄芪	13.95	茯苓 \rightarrow 半夏、白术和甘草	11.63
茯苓 \rightarrow 党参和黄芪	13.95	茯苓 \rightarrow 黄芪、柴胡和白术	11.63
茯苓 \rightarrow 党参、黄芪和白术	13.95	甘草 \rightarrow 当归、白芍、白术和茯苓	11.63
茯苓 \rightarrow 白花蛇舌草和白术	12.79	茯苓 \rightarrow 党参、黄芪、白术和甘草	11.63
甘草 \rightarrow 当归、白芍和白术	12.79	甘草 \rightarrow 生姜和柴胡	10.47
甘草 \rightarrow 栀子和柴胡	11.63	茯苓 \rightarrow 半枝莲、黄芪和白术	10.47
柴胡 \rightarrow 茵陈和甘草	11.63	茯苓 \rightarrow 陈皮、半夏和白术	10.47
茯苓 \rightarrow 半枝莲和白术	11.63	白术 \rightarrow 白芍、半夏和茯苓	10.47
茯苓 \rightarrow 丹参和白术	11.63	茯苓 \rightarrow 白芍、黄芪和白术	10.47

2.6 高频药物因子分析

运用 SPSS Statistics 21.0 统计软件,对高频药物(频率 $\geq 10\%$)进行因子分析。统计前完成 KMO 和 Bartlett 的球形度检验, KMO 值为 0.556 > 0.5 , Bartlett 的球形度检验的 χ^2 值为 697.379(自由度为 378), $P < 0.001$, 说明差异显著,数据具有较好的线性关系,适合做因子分析。通过旋转成分矩阵,得到 11 个公因子,累积方差贡献率 71.716%,见表 3。

表3 高频中药因子分析

公因子	中药	因子贡献率(%)
F1	白术、茯苓、党参	13.545
F2	半枝莲、白花蛇舌草、黄芪、莪术	9.790
F3	茵陈、栀子、柴胡、黄芩	8.347
F4	陈皮、半夏、延胡索	7.066
F5	大枣、生姜	6.111
F6	山药、白芍	5.549
F7	太子参	5.126
F8	人参	4.817
F9	丹参、薏苡仁	3.976
F10	赤芍	3.755
F11	郁金、当归	3.634

2.7 高频药物聚类分析

运用 SPSS Statistics 21.0 统计软件,对高频药

物(频率 $\geq 10\%$)进行聚类分析。选择组间连接,度量标准中的区间选择 Pearson 相关性,聚类选择为变量,得到聚类树状图,见图 7。结合中药主治功效,将药物分为 6 类,聚类 1:茯苓、白术、党参;聚类 2:白花蛇舌草、莪术、黄芪、半枝莲;聚类 3:丹参、鳖甲;聚类 4:生姜、大枣;聚类 5:甘草、白芍;聚类 6:半夏、黄芩、延胡索、柴胡、栀子、茵陈。

3 讨论和结果

中医学认为,肝癌患者早期气滞、血瘀、湿热等邪实相互搏结,日久成积,肝积即成,邪毒内蕴,耗气伤阴,导致气血亏虚,阴阳两虚,虚实夹杂、标本互见,成为本虚标实之证^[10]。而 TACE 治疗,虽然是治疗措施,但也能成为致病因素, TACE 治疗中化疗药物、栓塞剂等外来毒邪侵袭人体,进而使肝脾受到损伤,肝的气血运行不畅,脾的运化功能失常,机体气机壅滞、脉络阻滞,湿热聚集^[11],从而出现以发热、腹痛、恶心、呕吐、黄疸等临床表现为主的 PES,故中医治法应当以健脾益气,清热利湿,行气活血为主。

中药频次分析结果表明,治疗 PES 的用药包括补气药、清热药、利水渗湿药、补血药、解表药、活血化瘀药、理气药、化痰药;用药以补气药、清热药、利水渗湿药为最多,反映了 PES 本虚标实的病

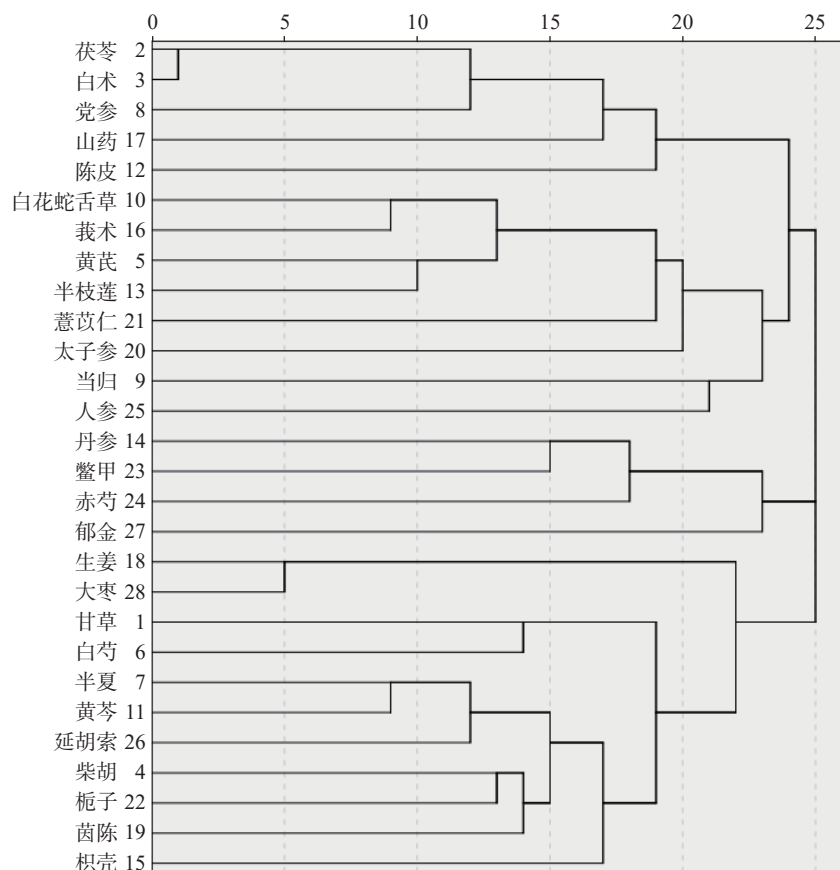


图7 高频中药系统聚类分析树状图

机特点,本虚以脾气虚为主,标实包括湿热、血瘀、气滞等实邪。

药物性味与归经分析发现,治疗 PES 的中药药性主要为温、平、寒;药味主要为甘、苦、辛。甘味可补益、和中、调和药性、缓急止痛,温性药能温中、散寒、助阳,甘温药如白术、黄芪可益气健脾;寒性药能清热泻火,苦味能泻火、燥湿,苦寒直折,苦寒药如黄芩可清热燥湿;辛味能散、能行,有行气、行血作用,《黄帝内经·素问》云:“肝欲散,急食辛以散之,用辛补之”,如柴胡味辛,可疏肝解郁。药物归经主要为脾、肺、肝经。PES 虽病位在肝,但与脾胃密切相关,《金匱要略》有云:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,故应当注意调理脾胃,防止肝病传脾,进一步加重病情。肝主升,肺主降,二者相互协调,调畅气机,当肝、肺失司,气机不畅,或会出现痰瘀互结,所以在治疗时还应注意疏肝调肺。

基于关联规则分析,在置信度为 100% 时,支持度前 5 的中药包括茯苓、党参、白术、黄芪、甘草和陈皮,这些药物与单味药用药频次统计结果具有高度的一致性,多为补气药,以四君子汤为基础。因子分析共得到 11 个公因子;聚类分析得到 6 个聚类,聚类 1 可健脾益气燥湿,聚类 2 清热利湿解毒,聚类 3 可养阴活血,聚类 4 可调和营卫,聚

类 5 可缓急止痛,聚类 6 可清热退黄、利湿除满、和解少阳。综合关联规则分析、因子分析、聚类分析,可得到治疗 PES 的 4 个药物组合,分别是组合 1:茯苓、白术、党参、黄芪、甘草;组合 2:白花蛇舌草、半枝莲、莪术;组合 3:柴胡、黄芩、半夏、生姜、大枣;组合 4:茵陈、栀子。

组合 1 中党参功效似人参,可益肺补脾、养血生津,白术健脾益气、燥湿利水,茯苓利水渗湿、健脾补中,黄芪补气健脾、利水消肿,甘草益气和中,调和诸药,五药合用,共奏益气健脾祛湿之功效。白术、党参、茯苓、甘草 4 味中药在中医临床上常一起配伍成经典方剂——四君子汤。《时方歌括》曰:“胃气为生人之本,参、术、苓、草从容和缓,补中宫土气,达于上下四旁,而五脏六腑皆以受气,故一切虚证皆以此方为主”,四君子汤为古今益气健脾的基础方,以培土固本之法改善患者的正气不足之症,广泛应用于临床中。现代研究发现,四君子汤及其化裁方可有效提高免疫功能,调节肝功能指标^[12-13],能抑制 Hep G2 肝癌细胞的增殖,诱导其凋亡^[14],抑制 H22 荷瘤小鼠肿瘤生长^[15-16],并抑制移植瘤血管新生^[16]。

组合 2 中白花蛇舌草、半枝莲清热利湿解毒,莪术破血消癥、行气止痛,3 药配伍,清热利湿、活

血解毒。TACE 治疗的患者大多为肝癌中晚期,虽行 TACE 术,但不能完全清除肿瘤细胞,邪气虽渐消,但仍有癌毒蛰伏体内,再者, TACE 术后患者正气亏虚,易导致术后复发,治疗 PES 不仅要注重补益正气,还要注意抗肝癌中药的使用。现代研究发现,3 药具有抗肝癌的作用,白花蛇舌草乙酸乙酯提取物可能通过抑制 Nur77/JNK 信号通路发挥抗肝癌作用^[17],半枝莲多糖组分 SBP-1A 与 SBP-2A 对肝癌细胞 Hep G2 的增殖有抑制作用^[18],白花蛇舌草与半枝莲提取物通过调控 circRNA 表达抑制肝癌细胞的生长^[19],莪术中的 β -榄香烯对 Hep G2 细胞具有明显的抑制作用^[20]。

组合 3 是小柴胡汤的主要组成,组合中柴胡疏透郁邪,黄芩清泄火热,二者合用,和解少阳,解郁退热,如《本草汇言》曰:“清肌退热,柴胡最佳,然无黄芩不能凉肌达表”;黄芩苦寒,清热燥湿,半夏辛温,燥湿化痰,二者相合,辛开苦降,清热燥湿;《本经疏证》云,“《伤寒》《金匱》两书……姜与枣联,为和营卫之主剂,姜以主卫,枣以主营”,生姜温胃散寒,大枣补脾和胃,益气生津,二者配伍,可健运脾胃,调和营卫;生姜为“呕家圣药”,配伍半夏可降逆止呕;五药合用,和解少阳、清热燥湿、降逆止呕。有研究发现,小柴胡汤可有效地预防及治疗 PES,在一定程度上缓解发热、呕吐、腹痛等临床症状,改善肝功能^[21-22],抗肝纤维化^[23-24],促进 Huh7 细胞凋亡^[25],增强顺铂对 Hep G2 肝癌细胞促凋亡效果^[26],抑制 H22 肝癌小鼠癌细胞的生长,并改善免疫水平^[27]。

组合 4 中,茵陈清热利湿、利胆退黄,栀子,清热利湿、通利三焦,《本草通玄》有云:“仲景多用栀子茵陈,取其利小便而蠲湿热也”,二者配伍,引湿热下行,使湿热从小便出,从而清热利湿退黄。茵陈、栀子与大黄合为茵陈蒿汤,可清热利湿退黄,治疗湿热黄疸。有研究发现,鲜茵陈提取物及茵陈蒿汤能抑制 Hep G2 肝癌细胞增殖,促进细胞的凋亡^[28-29],茵陈蒿汤可改善黄疸症状及指标^[30],减少肝损伤,改善肝功能^[31]。

综上所述,通过对中医治疗 TACE 术后栓塞综合征的临床研究文献归纳统计后,从用药频次统计以及统计学分析结果可知:临床用药以补虚药、清热药和利水渗湿药居多,治法以健脾益气、清热利湿解毒为主,而 PES 主要病机为正气亏虚、湿热聚集,数据挖掘结果与 PES 的病因病机及治则治法相符。本研究以中国知网、万方、维普数据库作为数据来源,筛选了中药治疗 PES 的临床用药文献,在一定程度上反映了临床治疗的整体用药趋势,可供

临床医师在辨证论治的同时给予适当的参考,也为中药治疗 PES 深入研究奠定一定的基础。

【参考文献】

- [1] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] CHEUNG C K M, LAW M F, CHAO D C, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies and resolved hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Dig Dis*, 2020, 21(3): 160-169.
- [3] Bureau of Medical Administration, Nationsl Health Commiaaion of the People's Republic of China. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40(2): 121-138.
- [4] LING C Q, FAN J, LIN H S, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of primary liver cancer with integrative traditional Chinese and Western medicine[J]. *J Integr Med*, 2018, 16(4): 236-248.
- [5] 中国医师协会介入医师分会临床诊疗指南专委会,滕皋军,赵明,等. 中国肝细胞癌经动脉化疗栓塞(TACE)治疗临床实践指南(2021年版)[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(7): 599-614.
- [6] 柯传庆,彭恩兰,彭秋平,等. 原发性肝癌介入术后并发症诊治经验[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(18): 2634-2636.
- [7] 程紫薇,程伟,邢东炜,等. 中医药治疗肝动脉化疗栓塞术后栓塞综合征进展[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(11): 1533-1536.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部: 2020年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 3-403.
- [9] 唐德才,吴庆光. 中药学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 37-384.
- [10] 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.
- [11] 李朋娟,赖丽,李红阁. 加减龙胆泻肝汤对原发性肝癌 TACE 术后栓塞综合征患者肝功能和生活质量的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(5): 876-879.
- [12] 李杏英,杨德全,骆常义,等. 黄芪四君子汤对老年原发性肝癌放疗患者放射增敏及免疫功能的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(16): 3937-3940.
- [13] 温晓丽,邱晓静,胡德升,等. 黄芪四君子汤辅助外科手术治疗原发性肝细胞癌对肝功能及免疫水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(12): 42-45.
- [14] 施胜英,林海楨,周激,等. 加味四君子汤含药血清对肝癌 Hep-G2 细胞的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(18): 88-93.
- [15] 陈莉媚,金彤,宁春桃,等. 加味四君子汤对 H22 肝癌小鼠的抑瘤作用和免疫功能的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(2): 241-248.
- [16] 金彤,陈莉媚,宁春桃,等. 加味四君子汤对 H22 荷瘤小鼠移植瘤血管生成的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(10): 1-7.

5 结论

本研究运用 UPLC-QQQ-MS 技术结合 DMRM 数据库及化学计量学方法进行了胆管囊肿、胆道结石、肝癌、肝门部胆管癌患者和健康志愿者血清的代谢组学研究,分别鉴定出 15 个、7 个、7 个和 3 个在胆管囊肿患者、胆道结石患者、肝癌患者和肝门部胆管癌患者与健康人血清中存在显著性差异的潜在生物标志物,并根据这些显著性差异的代谢物分别富集到 8 条、4 条、4 条、1 条在胆管囊肿患者、胆道结石患者、肝癌和肝门部胆管癌患者体内显著改变的代谢通路。根据上述鉴别的差异代谢物和富集的代谢通路结果,表明肝脏病变主要影响了机体的能量代谢及氨基酸的代谢与转运,而磷酸肌醇代谢在胆管囊肿、胆道结石、肝癌、肝门部胆管癌中均显著改变。

【参考文献】

- [1] 胡聪,吴琳静,熊印华,等. 脂质组学在肝脏疾病中的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(1): 6-12.
- [2] 文露,彭芳. 肝病患者粪便上清代谢组学研究及肠道菌群对代谢的影响 [J]. *医学综述*, 2017,23(6): 5.
- [3] 罗小芳,茹清静. 代谢组学在肝脏疾病研究中的应用 [J]. *云南中医学院学报*, 2015, 38(5): 97-100.
- [4] 柏兆方,董方,柴焯,等. 肝癌血清学早期筛查与诊断标志物研究进展 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(5): 589-593.
- [5] 王淑凤. 基于 LC-MS/MS 技术的肝细胞癌患者血清代谢组学研究[D]. 北京:军事科学院,2021. DOI:10.27193/d.cnki.gjsky.2021.000071.
- [6] 厉颖,李灿委,范孟然,等. 酒精性肝病的代谢组学研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(7): 944-947.
- [7] 魏艳平,李艳灵,夏梦瑶,等. 代谢组学在乳腺癌生物标志物中的应用进展 [J]. *药物分析杂志*, 2022, 42(6): 988-999.
- [8] ZAMPIERI M, SEKAR K, ZAMBONI N, et al. Frontiers of high-throughput metabolomics[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2017, 36: 15-23.
- [9] 李胜男,原永芳. 代谢组学技术在肝毒性生物标志物筛选中的应用 [J]. *医学综述*, 2017, 23(11):2131-2134, 2139.
- [10] ZHOU J B, MIN Z H, ZHANG D, et al. Enhanced frequency and potential mechanism of B regulatory cells in patients with lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 304.
- [收稿日期] 2023-02-22 [修回日期] 2023-11-29
[本文编辑] 崔俐俊
-
- (上接第 752 页)
- [17] 周春红,许霓珊,曹惠慧,等. 白花蛇舌草抗肝癌作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10): 757-758.
- [18] 林霄月. 半枝莲多糖提取纯化与组成分析及抗肝癌活性研究 [D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2021: 19-40.
- [19] YANG P W, CHEN T T, ZHAO W X, et al. *Scutellaria barbata* D. Don and *Oldenlandia diffusa* (Willd.) Roxb crude extracts inhibit hepatitis-B-virus-associated hepatocellular carcinoma growth through regulating circRNA expression[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 275: 114110.
- [20] SHI L P, CHEN T T, YUAN Z, et al. Apoptosis and antitumor effects between β -elemene and astragaloside and drug mechanism analysis[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31(5 Special): 2271-2276.
- [21] 潘攀. 小柴胡汤防治原发性肝癌 TACE 患者术后并发症的临床研究 [D]. 南宁:广西中医药大学, 2018: 17-29.
- [22] 张雯雯,蒋吟嘯,杨丹,等. 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.
- [23] 李晋,徐尚福,李远洋,等. 小柴胡汤对肝纤维化大鼠肝脏 MMP-2、TIMP-2 表达的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(5): 1066-1068, 1119.
- [24] 胡睿. Nrf2/ARE 信号通路参与小柴胡汤抗大鼠肝纤维化的机制研究 [D]. 遵义:遵义医学院, 2018: 9-24.
- [25] 赵锦燕,刘丽雅,张毓宸,等. 小柴胡汤对人肝癌细胞 Huh7 细胞凋亡的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(6): 746-749.
- [26] 邵和一. 小柴胡汤含药血清联合顺铂对 Hep-G2 肝癌细胞凋亡的影响 [D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2018: 9-29.
- [27] 章红燕,何福根,姜建伟. 小柴胡汤对 H22 肝癌小鼠瘤细胞的增殖抑制作用及其作用机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(6): 1386-1388.
- [28] 袁满,张君利,傅风华,等. 鲜茵陈提取物对人肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的作用 [J]. *中医药信息*, 2020, 37(6): 45-49.
- [29] 谭章斌,丁文俊,徐由财,等. 茵陈蒿汤抑制 JAK2/STAT3 信号通路调控肝癌细胞增殖与凋亡 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(3): 295-299.
- [30] 王淑平. 茵陈蒿汤治疗妊娠期肝内胆汁淤积症湿热内蕴型的临床研究及其对 Th17/Treg 平衡的影响 [D]. 广州:广州中医药大学, 2020: 23-39.
- [31] JIANG S L, HU X D, LIU P. Immunomodulation and liver protection of Yinchenhao Decoction against concanavalin A-induced chronic liver injury in mice[J]. *J Integr Med*, 2015, 13(4): 262-268.
- [收稿日期] 2022-08-24 [修回日期] 2023-02-27
[本文编辑] 李春德