

Advances in Traditional Chinese Medical Treatment Research in Liver Cancer Postoperation

Bin Wei¹, Wenhai Wang², Yunquan Luo³, Shibing Su^{1*}

¹Research Center for Traditional Chinese Medicine Complexity System, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

²Department of Oncology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

³Department of Liver and Gallbladder Surgery, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai

Email: *shibingsu07@163.com

Received: Mar. 21st, 2014; revised: Apr. 1st, 2014; accepted: Apr. 11th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

Abstract

With the improvement of early diagnosis rate for primary liver cancer (LC), the surgical treatment is more and more increasing. However, how to deal with postoperative adverse reactions, side effects caused by chemotherapy and postoperative recurrence and metastasis, is one of the clinical problems. Traditional Chinese Medicine (TCM) theory and its unique system of diagnosis and treatment practices can improve postoperative and chemotherapy-induced adverse reactions. There is great significance to improve the postoperative quality of life of patients with liver cancer, and prolong survival time in LC. This paper reviewed the advances in TCM treatment research on LC postoperation in recent years and put forward problems and countermeasures, to provide a reference for better TCM treatment on LC postoperation.

Keywords

Liver Cancer, Postoperation, Traditional Chinese Medicine, Treatment

肝癌术后中医药治疗的研究进展

*通讯作者。

魏 滨¹, 王文海², 罗运权³, 苏式兵^{1*}

¹上海中医药大学复杂系统研究中心, 上海

²上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科, 上海

³上海中医药大学附属曙光医院肝胆外科, 上海

Email: *shibingsu07@163.com

收稿日期: 2014年3月21日; 修回日期: 2014年4月1日; 录用日期: 2014年4月11日

摘 要

随着原发性肝癌(肝癌)早期诊断率的提高, 手术治疗日益增加, 如何处理术后不良反应、化疗引起的副作用以及术后复发转移, 是临床面临的难题之一。中医药以其独特的理论和诊疗实践体系, 可以不同程度地改善术后及化疗引起的不良反应, 对提高肝癌患者术后生活质量, 延长生存期有着重要意义。本文综述了近年来肝癌术后中医药治疗的研究进展, 提出了问题和对策, 为今后更好地开展肝癌术后的中医药治疗提供参考。

关键词

肝癌, 术后, 中医药, 治疗

1. 引言

肝癌是世界范围内第五大恶性肿瘤, 发病率居恶性肿瘤第三位, 每年肝癌死亡人数达 20 万以上, 死亡率居第二位[1]-[3], 新发肝癌病例中 55%发生于中国[3]。《2013 中国肿瘤登记年报》显示我国肝癌死亡人数占世界死亡人数的 45%, 严重影响了我国人民的健康水平。肝癌的治疗至今仍然以外科手术切除或肝移植为最佳选择。但肝癌患者的预后大不相同, 即使是小于 3 cm 的小肝癌, 有的患者可生存达 10 年或 20 年之久, 有些则在 1 年内复发, 数月后死亡[4] [5]。近年来, 动态观察肝癌相关指征变化的措施已经在专科医院广泛实施。肝癌高危人群也有了科学的防控意识和行动, 使得肝癌的早期诊断率明显提高, 因此获得手术切除或介入等外科治疗的肝癌患者日益增加。肝癌术后常用化疗防止肝癌术后复发转移, 然而临床已认识到肝癌对化疗不敏感, 且会损伤正常肝细胞。因此, 防止肝癌术后复发转移、减少化疗引起的不良反应、改善临床症状、提高生活质量、延长生存期的需求也逐渐加大, 这些为中医药干预提供了广阔的空间[6]。

中医古籍无肝癌病名的记载, 据其常见临床表现, 当属中医中的“肝积”“伏梁”“胁痛”“癥积”“臌胀”“黄疸”等病范畴。肝癌病因病机相当复杂, 张元素曾言“壮人无积, 虚人则有之, 脾胃虚弱, 气血两衰, 四时有感, 皆能成积。”《医宗必读·积聚》曰“积之成也, 正气不足而后邪气居之。”中医认为恶肉内阻是肿瘤主要的病理机制, 张从正在《儒门事亲》中说“邪能伤正, 祛邪则正安”, 所以宜用手术首先祛除实邪恶肉。《黄帝内经》曰, “邪之所凑, 其气必虚”, 正气亏虚、脏腑功能失调在先, 外邪与机体内部病理产物互结在后, 最终导致肝癌术后癌细胞的转移和肿瘤的复发。“正气不足, 毒瘀内蕴”是贯穿肝癌术后始终的基本病理机制。肝癌术后多为虚实夹杂, 虚为肝肾阴虚、脾气虚弱, 实为实证要素以毒瘀最为突出, 而其它兼证则复杂多变, 需根据具体的临床表现仔细辨识。治法上强调扶正祛邪, 扶正以补益肝肾、健脾益气为主, 祛邪以解毒化瘀为主[6], 或是根据术后的并发症进行对症

施治。

2. 防止肝癌术后复发转移，提高患者生存率

2.1. 防止肝癌术后复发转移

手术切除是当今治疗肝癌的最佳选择，但由于初诊时多为中、晚期肝癌，适宜手术者只占 20%左右 [7]。手术只可暂时消除原发病灶，且对肝脏亦是一次较大的创伤性损害，可直接或间接加重原有肝损害程度，甚至促进癌转移和扩散。刘仲宏 [7] 报道，在南方医院 1227 例肝癌住院患者中，曾接受手术切除治疗者 237 例，为 19.31%，术后存活 1 年以上者 147 例，为 62%，死于围手术期者 3 例，为 0.27%，其他多死于术后肿瘤复发和转移。因此，如何防治或延缓肝癌术后复发和转移问题，已成为肝癌防治研究中的重要课题。

中医经历数千年的发展，在肝癌治疗领域自成体系，数千年的历史检验说明中医治疗的合理性。目前中医治疗肝癌术后复发转移主要有三种方法，一是疏肝解郁。中医认为，肝为刚脏，喜条达，恶抑郁，情志不畅是肝脏疾病的主要诱因。肝气郁结与肝纤维化同步进行，气滞血瘀，两胁疼痛，肝血循环障碍。肝血循环不畅导致肝细胞营养不良，不能及时排出体内代谢产物，致使肝细胞基因突变。故肝癌术后宜条达肝气。李世杰 [8] 发现将疏肝解郁的小柴胡汤用于肝癌术后的治疗的临床试验结果显示，治疗组 (22 例) 和对照组 (18 例) 两组患者在服药 12 个月，并追踪观察 36 个月之后，治疗组的远期复发率及二次肝癌发生率均明显低于对照组。二是健脾补气。中医认为“见肝之病先当实脾”，肝癌术后患者常表现为脾气虚弱，健脾补气有助于提高机体免疫功能，控制肝癌术后的复发转移。著名老中医于尔辛 [9] 提出脾虚气滞辨证肝癌的理论，从临床和实验两方面论证了健脾理气法防治肝癌的发生、转移和复发的依据。黄智芬等 [10] 应用健脾消积口服液配合西药治疗晚期肝癌 40 例，显示健脾消积口服液具有良好的免疫调节作用，尤其以改善 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 为明显，结果表明，健脾消积口服液延缓肝癌患者的复发转移，有效地控制病情。刘仲宏 [7] 在治疗肝癌术后转移临床实践中运用健脾补气的参苓白术散有效降低了甲胎蛋白 (AFP) 的含量，且能够改善肝癌患者常伴有的，血液粘稠度高，血流瘀滞的现象。三是清热解毒。中医认为，癌细胞是一种癌毒之邪，清热解毒有助于抑制癌细胞的生长，减少炎症，改善癌细胞生存、生长及复发转移的微环境。Zhai XF 等 [11] 通过多中心、随机对照临床试验，发现中药解毒颗粒和华蟾素联合治疗能够降低肝癌术后复发的风险和无复发生存时间，减少肝动脉化疗栓塞术 (TACE) 引起的不良事件。

在实验研究中，黄修燕等 [12] 采用高转移性人肝癌裸鼠原位移植模型，发现健脾固肾活血的松友饮能够通过抑制 MMP-2 活性抑制肝癌的侵袭性，增强小鼠 NK 细胞活性和巨噬细胞的吞噬功能。进一步，熊伟等 [13] 构建奥沙利铂化疗后的残余肝癌裸鼠原位移植模型，发现松友饮能够有效降低化疗后残余肝癌的肺转移能力，抑制化疗后残余肝癌组织的上皮-间质转化，降低残余肝癌组织侵袭转移潜能，延长残余肝癌再接种裸鼠的生存时间。

2.2. 提高肝癌术后患者生存率和生存质量

肝癌术后复发有肝内复发及肝外复发两种形式，单中心复发是指原发性肝癌侵入肝内门静脉分支形成微小癌栓，首次肝切除时不彻底而残留复发，复发的实质为肝内转移 [14]。中医认为防治肝癌术后复发、提高患者的生存率，除了扶正健脾，须保持脉管畅通，清除微小癌栓，须用活血化痰通络之药 [15]。苏小康等 [16] 在临床观察健脾化痰法治疗 82 例肝癌术后患者的研究中发现，对比观察健脾化痰治疗组和单纯手术对照组的生存率，复发率，肝功能 Child 分级以及肿瘤相关指标等的变化，结果显示治疗组 3、5 年

生存率,肝功能 Child 分级,AFP 明显优于对照组($P < 0.05$)。山广志等[17]应用补阳还五汤治疗 35 例肝癌术后患者,发现补阳还五汤通过增强单核巨噬细胞系统吞噬功能,发挥对肿瘤细胞的抑杀效应,干预了肿瘤细胞的免疫逃逸,五年生存率达 85.71%,减少了肝癌的复发。

肝癌患者由于多有慢性肝病史,病程长,加之术后常接受化疗灌注或介入术治疗,因此肝肾阴虚证者多见,且常伴有纳呆、腹胀腹泻等脾虚兼证。王文海等[18][19]从患者的生存质量和免疫机理调节上证实了补肾健脾法对肝癌介入术后肝肾阴虚兼脾虚证的的方证相关性和疗效优势。而且,其补肾健脾法的疗效在对移植性肝癌小鼠肿瘤生长的实验研究中得到进一步的证明[20]。

此外,在中药实验研究中发现,从丹参中提取的丹参酮 IIA 可下调肝癌细胞血管内皮细胞生长因子的表达及分泌,对肝癌细胞的生长有明显的抑制作用,并呈剂量依赖性[21]。白花蛇舌草中提取的白花蛇舌草甾醇能阻滞肝癌细胞增殖周期,抑制肿瘤细胞分裂,从而抑制肿瘤细胞的生长[22],还可以诱导荷瘤小鼠活体腹水中 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ T 细胞增加而发挥抗肿瘤作用[23]增强机体免疫力,提高抗肿瘤作用。研究提示中医药治疗可能通过调节机体免疫、诱导癌细胞凋亡等多途径和多靶点抗肝癌术后复发,提高肝癌术后生存率和生存质量。

3. 减少肝癌术后化疗的毒副作用

肝癌术后一般采取化疗方法抑制其复发,常用化疗方案如:羟基喜树碱、氟脲嘧啶脱氧核苷、亚叶酸钙等,化疗泵泵入[24]等。然而,化疗药物在杀伤或抑制肿瘤细胞的同时,对正常组织或器官亦有损害,产生毒副作用,成为限制用药、限制用量、阻碍疗效发挥的障碍。肝癌术后化疗常见有消化系统障碍,身体衰弱,肝功能损害。中医对化疗患者副反应的治疗,主要是通过补气养血,健脾和胃,滋补肝肾来达到扶正培本的治疗目的。许多研究表明,扶正方药可以促进机体免疫功能,从而增强对外界恶性刺激的抵抗力,有利于抑制癌细胞的生长;减轻患者在放疗中的毒副反应,增强放疗效果[25]-[27]。张淑萍[28]报道,在中药治疗 50 例原发性肝癌术后化疗副反应的临床研究中,治疗组采用健脾益肾汤随症加减,25 例中明显改善者 19 例,部分改善者 4 例,无效改善 2 例,有效率为 86%。在对照组的 25 例中单纯使用化学药物治疗,明显改善 8 例,部分改善 10 例,无效改善 7 例。有效率为 38.8%,两组比较有显著性差异($P < 0.05$),治疗组疗效明显优于对照组。

化疗药物属于热毒之邪,可耗气伤阴,损伤气血,尤其损伤脾胃肝肾,使气血化生的先天之源、后天之源枯损。根据中医“虚则补之”,“实则泻之”治疗原则,以及脾主运化水谷精微,肾主骨生髓,化生气血的脏腑理论,采用补气血、健脾胃、滋补肝肾法治疗[28]。张鑫[29]的临床试验表明,治疗组在化疗的同时服中药,采用柔肝健脾法治疗肝癌术后 30 例中,明显改善的为 27 例,有效率为 90%。在 10 例单纯应用化疗药物的对照组中,明显改善的 4 例,有效率为 40%,提示在化疗的同时,采用中药补气养血,健脾和胃治疗,其疗效明显优于单纯化疗的治疗。

4. 改善肝癌术后的不良反应

肝癌术后的术后不良反应主要表现为黄疸、肠胀气、腹水、胸水、腹泻、发热、呕吐以及呃逆等,中医药治疗可以不同程度地改善这些不良反应,提高患者的生活质量。

4.1. 黄疸的治疗

胆红素作为衡量肝功能的重要指标之一,也是导致黄疸的主要因素,与肝功能的好坏密切相关,也是术前参考指标之一[30]。肝癌手术过程中不可避免的出血使血压低于基础血压,低血压可使交感神经兴奋而加重损伤。手术时间长而造成肝脏长时间的低灌注,导致肝功能受损,胆红素代谢受阻[30],所以肝

癌术后经常发生黄疸。

中医认为，肝癌术后黄疸是由于肝脏手术后耗气伤血，气血亏虚，肝失血的濡养和气的温煦，引起肝失疏泄，气机不利；原有肝癌宿疾，湿热瘀毒内结而成黄疸，肝癌术后气血亏虚影响脾胃运化，水湿不化，郁而生热导致黄疸。吴建新等[31]随机选择肝癌术后黄疸的病人编入治疗组与对照组，治疗组患者服用加味茵陈蒿汤利湿退黄，57例中45例有效，有效率为78.9%。空白对照组中45例病人中只有17例有效，有效率为37.8%。研究表明，针对肝癌术后黄疸对证应用利湿退黄的经典方剂茵陈蒿汤有明显的疗效。

4.2. 肠胀气的治疗

原发性肝癌患者晚期常出现胃肠功能障碍。特别是手术后，肠蠕动减慢，从肛门排出的气体减少，肠黏膜功能紊乱，使肠壁吸收气体的功能降低，而使大肠内积留气体增多，形成肠胀气[32]。肠胀气是原发性肝癌患者术后临床常见的症状之一，临床主要表现为腹胀、腹痛、排气不畅、纳差等。

肠胀气在中医学属“痞满”范畴。中医认为是脏腑功能紊乱，肝失疏泄，中焦脾胃受损，气机升降枢纽失职所致。以脾虚为本，肝郁气滞、湿困邪实为标，以肝郁脾虚、气机阻滞为基本病机。宜用疏肝健脾、理气消滞的方法治疗。黄建东等[33]通过木香顺气丸治疗原发性肝癌术后肠胀气疗效观察，发现治疗组服用木香顺气丸的总有效率为83%明显高于对照组的60%，而且治疗组的排气时间 5.0 ± 3.5 小时，也是明显高于对照组的 10.0 ± 7.0 小时，治疗组在治疗过程中未出现任何不良反应，提示中医治疗肠胀气可改善原发性肝癌术后肠胀气临床症状，提高生活质量。

4.3. 腹水和胸水的治疗

现代研究认为，肝性胸水的形成多由腹水通过横膈淋巴管或横膈膜裂孔直接迁延至胸膜腔所致，横膈膜裂孔多由高腹压使膈浆膜内层变薄并突入胸腔，形成水泡，遇咳嗽等使腹压骤增致水泡破裂而成，且胸膜腔内为负压，故腹水可通过孔隙单向流入胸膜腔[34]。主要临床症状是：纳少，眠差，小便不利，大便尚可；四肢倦怠，形体消瘦，腹部膨隆，脐心外突等。《伤寒论》云：“心下有水气，咳而微喘，发热不渴…小青龙汤主之。”《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证治》记载的“咳逆倚息不得卧”“咳而微喘”“咳逆倚息不得卧”与肝性胸水临床表现基本一致。中医在治疗肝癌术后腹水时辨证为：脾虚血瘀、气滞水阻，运用健脾行气，利水化瘀的方法在临床实践中延长了病人的生存期，提高了生活质量[35]。在传统中医理论认为体内水液的积聚皆可责之于脾运化水液功能的不足，气滞，瘀血等因素也可以导致体内异常水液的积聚，因此健脾行气，利水化瘀的方法不仅在理论上可行，更在实践中得到了检验。我国名老中医李素领[36]用活血化瘀、行气理气的葶苈大枣泻肺汤、春泽汤合五皮饮加减在临床肝癌术后并胸腹水的治疗中取得了较好的效果。

4.4. 腹泻的治疗

肝癌术后患者腹泻的发病机理，可能与肝癌手术创伤及介入疗法、化疗等药物毒性代谢产物有关。中医认为肝癌病位在肝、累及五脏六腑，尤以影响脾胃消化功能为重点。宜用疏肝理气解郁，条畅枢机，活血化瘀兼利湿行气利水渗湿方法。张鑫[37]在总结肝癌术后腹泻病例时发现，治疗组使用疏肝解郁，利水行气的中药结合西医补液及能量合剂，40例病人中37例明显好转，总有效率为92.5%。而对照组中仅使用西医补液及能量合剂治疗有效率为65%。以疏肝健脾方配合西药补液及能量合剂能减轻手术创伤及介入、化疗药物对人体的毒副作用，改善胃肠道内环境，增进营养吸收，提高人体免疫功能，取得了较好临床疗效。

4.5. 发热的治疗

多数肝癌患者在手术后合并发热。原因主要有感染、术后组织碎片的吸收以及术后免疫力下降有关，为肝癌患者最常见的并发症和引起死亡的主要原因之一。能否有效、及时地控制体温，直接关系到患者病情的控制及预后[38]。传统的解决术后发热和炎症的方法为应用抗生素、解热镇痛药物及物理降温，前者易引起菌群失调，解热镇痛药会影响癌症病人骨髓造血功能，不利于进一步抗肿瘤治疗。因此，寻找功能全面，副作用小的药物成为肝癌术后用药的重要课题。肖亿[39]在痰热清注射液在肝癌术后治疗中的应用研究中，将肝癌术后发热患者随机分为治疗组与对照组，治疗组服用具有清热、解毒、化痰、辅助抗肿瘤等功效的黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘等，治疗第5天，治疗组疗效良好者16例，疗效较好者10例，总有效率88.66%；对照组疗效良好者8例，疗效较好者4例，总有效率44.44%。研究提示，中药在肝癌术后发热治疗过程中效果显著，且没有毒副作用，为治疗肝癌手术后发热、提高病人术后生活质量提供了参考。

4.6. 呕吐、呃逆的治疗

肝癌术后患者有时出现呕吐、呃逆的症状。原因主要是手术过程中不可避免的刺激迷走神经、交感神经，引起神经冲动导致膈肌收缩[40]。《素问》曰“胃为气逆，为哕”，中医认为呃逆是胃气上逆所致。呕吐大多数原因是术后病人体虚，胃虚不能受盛水谷，脾虚不能化生精微，食滞胃中，上逆成呕。Luo M等[40]采用针灸的方法针刺足三里，合谷，内关等穴位和胃降逆，在其治疗的72例肝癌术后呃逆患者中，治疗组使用针灸的方法有效率为75%优于使用哌醋甲酯对照组的33.33%的有效率。以上的研究为中医治疗肝癌术后呃逆提供借鉴。

近年来，随着肝癌介入术等治疗技术的发展，中医药防治肝癌介入术后的不良反应日益受到重视。例如，陈徐贤等[41]报道健脾补气中药能够预防和减轻TACE术后所引起的恶心呕吐、发热、腹痛。李世林[42]采用穴位注射的方法治疗35例肝癌介入术后呕吐患者，总有效率为96.0%。曾建峰等[43]用双柏散外敷预防原发性肝癌介入术后肝区疼痛，也取得了良好的疗效。

5. 问题与对策

近年来肝癌术后的中医药治疗有了较快发展，中医药综合治疗的疗效有所提高。肝癌术后的中医治疗主要是防止肝癌复发和转移，改善临床症状，缓解并发症的发生，需要围绕肝癌发生的病因进行调理。研究表明，中医药具有调节肿瘤患者机体免疫的优势，能够通过改善免疫微环境延缓肝癌患者的复发和转移[44]。然而，目前肝癌术后中医药治疗研究的整体水平较低，还存在许多问题：1) 中医辨证分型尚未取得共识，其中医证候的发生发展及分布的基本规律尚有待于深入探讨；2) 临床研究尚局限于单方面、小样本报道，许多临床研究试验设计水平不高，或缺乏试验对照，或没有随机分组，或缺少对盲法的描述，研究结果可信度不高；3) 肝癌术后的治疗缺少有效的个体化治疗方案，缺乏对整体调节及肝癌细胞敏感性的规律研究；4) 在实验研究中，缺少可靠且适合中医药特点的肝癌术后复发转移等的体内外实验模型，制约了中医药对肝癌术后复发和转移、减少化疗副作用等的疗效评价及机制的深入研究。

因此，今后当积极开展肝癌术后中医证候的流行病学调查研究，开展中医药及其联合化疗治疗肝癌术后复发和转移等的多中心、大样本、随机对照的临床试验；根据中医临床辨证施治的诊疗特点，制定中医肝癌术后证候分型的诊断标准和个体化治疗方案的规范；参考报道的肝癌术后转移模型[45]-[47]等，构建适合于中医药评价的肝癌术后实验模型，开展中医药诊疗肝癌术后复发和转移、减少化疗副作用等的疗效评价研究；基于肝癌术后中医药治疗的整体性和复杂性特点，运用系统生物学和复杂科学等的研究方法[48]-[50]，探讨肝癌术后中医药辩证施治个体化诊疗的机制等。

6. 小结

肝癌术后的并发症纷繁复杂,主要包括术后不良反应(临床表现为黄疸、肠胀气、腹水、胸水、腹泻、发热、呕吐以及呃逆等),化疗持续治疗引起的副作用,术后癌症复发,转移等问题。中医药补益肝肾、健脾益气,解毒化瘀等的综合治疗可以不同程度地改善上述不良反应。一些中药和方剂不仅对癌细胞有抑杀作用,而且可提高患者的免疫功能,保护肝功能,改善体内代谢水平,改善癌细胞生存、生长及复发转移的微环境,修复已损害的肝细胞。因此,肝癌术后运用中医药跟踪治疗,可以减少复发转移的机会进而达到治愈的目的。对提高患者生活质量,延长生存期有重要意义。根据临床辨证论治达到预期的效果,体现了中医药个体化治疗的整体调节和多靶点作用优势。随着中医药临床和基础研究的深入开展,将有力促进肝癌术后中医药疗效的进一步提高。

致 谢

本篇综述是在我的导师苏式兵老师的亲切关怀和悉心指导下完成的。他严肃的科学态度,严谨的治学精神,精益求精的工作作风,深深地感染和激励着我。苏老师不仅在学业上给我以精心指导,同时还在思想、生活上给我以无微不至的关怀,在此谨向苏老师致以诚挚的谢意和崇高的敬意。

基金项目

国家自然科学基金重点项目(81202667);上海市教委 E 研究院建设项目(E 03008)。

参考文献 (References)

- [1] Krishnam, S., Dawson, L.A., Seong, J., et al. (2008) Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: An overview. *Annals of Surgical Oncology*, **15**, 1015-1024.
- [2] 罗政, 饶建, 殷蔚伯援 (2006) 放疗在原发性肝癌治疗中的地位和现状. *中华放射肿瘤学杂志*, **4**, 345.
- [3] Parkin, D.M., Bray, F., Ferlay, J., et al. (2005) Global cancer statistics 2002. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **55**, 74-108.
- [4] Bruix, J., Sherman, M., Practice Guidelines Committee and American Association for the Study of Liver Diseases (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, **42**, 1208.
- [5] Lovet, J.M., Burroughs, A. and Bmix, J. (2003) Hepatocellular eardnoma. *Lancet*, **362**, 1907.
- [6] 张秋云, 车念聪, 高连印 (2010) 钱英辨治肝癌术后临床经验. *北京中医药*, **12**, 905-906.
- [7] 刘仲宏 (2000) 术后转移与中医药防治. *第一军医大学学报*, **2**, J001-J002.
- [8] 李世杰, 李潞, 易成 (2002) 小柴胡片对肝癌术后的预防作用的临床观察. *成都中医药大学学报*, **4**, 16, 18.
- [9] 刘鲁明, 宋明志 (2004) 于尔辛肝癌经验集: 健脾理气法则治疗肝癌的研究. 人民卫生出版社, 北京.
- [10] 黄智芬, 黎汉忠, 施智严 (2003) 健脾消积口服液结合西药治疗晚期肝癌 40 例的临床观察. *中国中西医结合杂志*, **3**, 192-194.
- [11] Zhai, X.F., Chen, Z., Li, B., et al. (2013) Traditional herbal medicine in preventing recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. *Journal of Integrative Medicine*, **11**, 90-100.
- [12] 熊伟, 汤钊猷, 任正刚, 等 (2013) 中药松友饮对裸鼠体内化疗后残余肝癌的作用. *中华肿瘤杂志*, **11**, 804-807.
- [13] 黄修燕, 黄自丽, 晁愚, 等 (2008) 中药“松友饮”对高转移人肝癌侵袭性及小鼠免疫功能的影响. *肿瘤*, **6**, 489-493.
- [14] McCormack, L., Petrowsky, H. and Clavien, P.A. (2005) Surgical therapy of hepatocellular carcinoma. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **5**, 497-503.
- [15] 潘敏求, 黎月恒 (1987) 中药肝复方与放疗、化疗对比治疗中晚期原发性肝癌 112 例. *北京中医*, **3**, 36-37.
- [16] 苏小康, 叶小卫, 林谋清, 等 (2006) 健脾化瘀法抗肝癌术后复发 82 例临床研究. *中医杂志*, **9**, 673-675.
- [17] 山广志, 凌仕良 (2011) 应用补阳还五汤维持治疗肝癌术后患者 35 例. *中国中医药科技*, **2**, 164-165.

- [18] 王文海, 周荣耀, 吴丽英, 等 (2006) 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. *辽宁中医杂志*, **10**, 1225-1227.
- [19] 王文海, 周荣耀, 颜志平, 等 (2008) 补肾健脾方对原发性肝癌介入术后患者细胞免疫功能的调节作用. *中国中西医结合杂志*, **7**, 583-587.
- [20] 钟蕙, 罗春蕾, 张安君, 赵喜, 周荣耀, 刘慧 (2011) 补肾健脾方及其拆方对移植性原发性肝癌小鼠肿瘤生长的影响及差异研究. *中国中西医结合杂志*, **2**, 213-217.
- [21] 符寒, 和水祥, 徐俊丽, 等 (2009) 丹参酮 IIA 对肝癌细胞血管内皮生长因子表达的影响. *西安交通大学学报(医学版)*, **1**, 115-118.
- [22] 张烁, 岳旺, 王蕾, 等 (2008) 白花蛇舌草甾醇对肝癌细胞的体内外抑制作用及其增殖周期、凋亡的影响. *现代生物医学进展*, **11**, 2016-2017.
- [23] 胡玲, 王洪琦, 崔娜娟, 等 (2007) 白花蛇舌草对小鼠活体腹水 H22 肝癌细胞及 T 细胞的影响. *广州中医药大学学报*, **4**, 313-316.
- [24] 汤垂丽, 李雪雁, 陈晓军 (2007) 肝动脉泵化疗预防肝癌切除术后复发的护理. *当代护士(学术版)*, **6**, 54-55.
- [25] 章新奇, 刘淑俊, 潘秀英, 等 (1996) 扶正复方治疗化疗后白细胞减少症的临床研究. *实用中西医结合杂志*, **10**, 605.
- [26] 陈世伟, 张利民 (2001) 肿瘤中西医结合综合治疗. 人民卫生出版社, 北京, 159, 161.
- [27] 张代钊 (2000) 中西医结合治疗化疗毒副反应. 人民卫生出版社, 北京, 1-2.
- [28] 张淑萍 (2009) 中药治疗原发性肝癌术后化疗副反应 50 例. *环球中医药*, **5**, 340-342.
- [29] 张鑫 (1997) 中药配合化疗治疗肝癌术后 30 例. *中西医结合肝病杂志*, **2**, 80.
- [30] 邓辉洲, 彭向阳, 汪谦 (2004) 肝癌术后黄疸原因分析. *肝胆外科杂志*, **5**, 345-348.
- [31] 吴建新, 陈德忠 (2006) 加味茵陈蒿汤治疗肝癌术后黄疸. *浙江中西医结合杂志*, **3**, 160-161.
- [32] 黄智芬 (2001) 木香顺气丸治疗晚期原发性肝癌肠胀气 44 例. *四川中医*, **8**, 32-33.
- [33] 黄建东, 农田泉 (2004) 木香顺气丸治疗原发性肝癌术后肠胀气疗效观察. *现代中西医结合杂志*, **9**, 3046-3047.
- [34] 钱家鸣 (2006) 消化病学精要系列丛书·肝胆疾病. 辽宁科学技术出版社, 沈阳, 177.
- [35] 徐兰, 尹正康 (2001) 肝癌术后肝硬化腹水黄疸的中西医结合治疗体会. *环境与职业医学*, **6**, 382.
- [36] 高军丽 (2011) 李素领治疗肝癌术后并胸腹水验案 1 则. *上海中医药杂志*, **1**, 25-26.
- [37] 张鑫 (2002) 中西医结合治疗肝癌术后腹泻 40 例. *中西医结合肝病杂志*, **5**, 306-307.
- [38] 肖秀兰 (2004) 痰热清注射液治疗肿瘤热疗效观察. *临床医学*, **11**, 45.
- [39] 肖亿 (2007) 痰热清注射液在肝癌术后治疗中的应用. *时珍国医国药*, **6**, 1476-1477.
- [40] Luo, M., Sun, B.M. and Wu, S.B. (2007) Acupuncture for 72 case hiccup after operation of primary liver cancer. *World Journal of Acupuncture-Moxibustion*, **17**, 52-54.
- [41] 陈徐贤, 张蓓, 胡丕丽, 等 (2001) 中药减轻肝癌化疗栓塞术后综合征的临床研究. *中国癌症杂志*, **3**, 246-247, 249.
- [42] 李世林 (2008) 胃复安穴位注射治疗肝癌介入术后呕吐体会. *中医药临床杂志*, **4**, 421.
- [43] 曾建峰, 王峰峰, 黄勇 (2011) 双柏散外敷预防原发性肝癌介入术后肝区疼痛的疗效观察. *江西中医药*, **42**, 21-23.
- [44] 徐汉辰, 宋海燕, 杨金坤, 等 (2013) 中医药调节免疫微环境延缓肝癌复发转移. *中医学*, **2**, 30-34.
- [45] 王鲁, 汤钊猷 (2005) 肝癌转移复发模型的建立及其在实验干预中的应用. *癌症进展杂志*, **1**, 17-20.
- [46] 李海燕, 方肇勤, 梁尚华 (2000) 小鼠移植性肝癌 (H22) 模型的研究及在中医药抗肿瘤中的应用. *中国中医基础医学杂志*, **1**, 27-30.
- [47] Fujiwara, S., Fujioka, H., Tateno, C., et al. (2012) A novel animal model for *in Vivo* study of liver cancer metastasis. *World Journal of Gastroenterology*, **18**, 3875-3882.
- [48] 李青雅, 苏式兵 (2008) 系统生物学在中医药研究的应用. *世界科学技术—中医药现代化*, **4**, 1-6.
- [49] 苏式兵, 严广乐 (2011) 中医复杂性研究的探索. *世界科学技术—中药现代化*, **2**, 362-366.

- [50] Chen, Q.L., Lu, Y.Y., Zhang, G.B., et al. (2013) Characteristic analysis from excessive to deficient syndromes in hepatocarcinoma underlying miRNA array data. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2013**, Article ID: 324636.