

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Diagnosis and Treatment of Malignant Transformation from Hepatitis B Cirrhosis to Hepatocellular Carcinoma

Yiyu Lu, Xiaole Chen, Shibing Su*

Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai
Email: *shibingsu07@163.com

Received: Sep. 24th, 2019; accepted: Oct. 21st, 2019; published: Oct. 28th, 2019

Abstract

Hepatitis B virus (HBV)-infected cirrhosis is a chronic inflammatory liver disease. HBV induced hepatocellular carcinoma (HCC) has become the sixth most commonly diagnosed cancer and the fourth leading cause of cancer death worldwide in 2018. The malignant evolution HBV induced cirrhosis to HCC is a multi-stage and long process with precancerous lesions. Traditional Chinese medicine (TCM) has great advantages and effectiveness in the prevention and treatment of malignant transformation from HBV induced cirrhosis to HCC. In this paper, we reviewed etiology, pathogenesis, classification and biological basis of TCM Zheng of malignant transformation from Hepatitis B cirrhosis to HCC, and mechanisms of TCM treating liver precancerosis were also reviewed to provide references for prevention and treatment in TCM treating malignant transformation from Hepatitis B cirrhosis to HCC.

Keywords

Hepatitis B Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma, Malignant Transformation, TCM Zheng, Diagnosis and Treatment of TCM

中医药诊治乙肝后肝硬化 - 肝癌恶性转化的研究进展

陆奕宇, 陈晓乐, 苏式兵*

上海中医药大学交叉科学研究院, 上海
Email: *shibingsu07@163.com

收稿日期: 2019年9月24日; 录用日期: 2019年10月21日; 发布日期: 2019年10月28日

*通讯作者。

摘要

乙型肝炎病毒感染性肝硬化是肝脏慢性炎症坏死性疾病。肝癌在2018年成为全球第六大最常见的癌症和第四大癌症死亡原因。乙肝后肝硬化 - 肝癌的恶性转化是一个多阶段的从癌前病变演变到肝癌的长期过程。中医药在防治乙肝后肝硬化 - 肝癌恶性转化方面具有特色和优势。本文就乙肝后肝硬化 - 肝癌癌前病变的中医病因病机、证候分类及其物质基础研究以及中医药防治肝癌前病变机制研究等方面进行综述,为中医诊断和治疗乙肝后肝硬化 - 肝癌恶性转化提供参考。

关键词

乙肝后肝硬化, 肝癌, 恶性转化, 证候, 中医药诊治

Copyright © 2019 by author(s) 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

1. 引言

乙型肝炎病毒感染性肝硬化是肝脏慢性炎症坏死性疾病。乙肝后肝硬化患者中每年约有 2.05%发展成肝癌[1]。肝癌是全球第六大最常见的癌症和第四大癌症死亡原因[2]。在肝硬化 - 肝癌的恶变进程中,会经历一个较长的肝癌癌前病变过程,主要过程包括肝脏的 DNA 损伤或慢性炎症、肝细胞的异型增生(Hyperplastic Foci)、异性增生灶(Large Regenerative Nodules, LRN)、低度异型增生结节((Low Grade Dysplastic Nodules, LGDN)、高度异型增生结节(High Grade Dysplastic Nodules, HGDN)、早期高分化的肝细胞癌、进展期肝癌等[3] [4],其中 HGDN 是目前所公认的肝癌的癌前病变阶段,它是良性病变向恶性病变的过渡,是一类具有细胞不典型性和分化异常的增生性病变,包括慢性肝病,尤其是肝硬化病灶中出现的异型增生病灶或结节和异型增生的细胞,癌前病变持续时间较长。早期发现、早期诊断和早期治疗癌前疾病和癌前病变成为肝癌二级预防的关键环节,及时去除病因,进行适当治疗,可有效降低肝癌发病率和死亡率。而近年来国内外的多项研究表明中医药在防治乙肝后肝硬化 - 肝癌恶性转化方面,可以从发生癌变的各个阶段、各个层面对肝癌前病变实施干预,显示出中医药对肝癌前病变具有特色和优势[5] [6] [7]。但其具体作用机制尚未明确,本文综述如下。

2. 中医对乙肝后肝硬化 - 肝癌恶性转化的病因病机的认识

肝癌前病变在古代中医文献中尚无特异性病名相对应,根据其病因病机及临床表现转归,应归属胁痛、积聚、肝著、臌胀、癥瘕等范畴。慢性肝病病程延长,发展至肝癌癌前病变复杂漫长,上述病因名虽不同,但它们都代表慢性肝病的某一阶段,有着共同的病因病机。早在《内经》中有类似记载,如《灵枢·邪气脏腑病形》说:“微急为肥气,在胁下若覆杯”。之后的《张氏医通》谓:“嗜酒之人,病腹胀如斗,此得之湿热伤脾,……故成痞胀”。肝癌前病变的发生是多种因素导致的结果。① 湿热、疫毒等邪气侵入人体,多先伤及脾胃,中焦失运,痰湿内生,土壅木郁,肝气不畅,气血失和。病久邪势未衰,正气已伤,瘀毒内盛,积而生变,发为肝癌前病变。HBV 慢乙肝病毒属于“邪气”、“疫毒”范畴,《素问·五常政大论》“邪之太过易生毒”及《金匱要略心典》“毒者,邪气蕴结不解之谓”均已表明,“邪毒”有内生与外受之别。HBV 病毒具有传染性,嗜肝性,符合《素问·刺法论》中“五疫之至,皆

相染易，无问大小，病状相似”的疫毒之说。HBV 病毒入侵后，病程漫长，迁延难愈，由慢乙肝发展至重型肝炎，肝硬化，甚至肝癌，疫毒程度随 HBV 的活跃复制而愈重，贯穿始终。② 饮食不节，脾胃失健，酿生痰湿，日久脉络阻滞。湿为慢性乙肝的重要病理因素，在早期与肝脾关系密切，中后期涉及到肾，三焦。湿易阻滞气机，阻碍气血而为癥瘕积聚证。③ 情志失调则肝失疏泄、气机不利、终至脏腑失和。正如《重订严氏济生方积聚论治》忧、思、喜、怒之气，人之所不能无者，过则伤乎五脏，逆于四肢，传克不行，乃留结而为五积。综上，HBV 感染相关肝硬化以及肝癌具有“虚、毒、瘀”性质，并在致病过程中可兼夹出现。整个发病过程中，脾虚疫毒始终存在，肝脾不调，痰、瘀、毒互结则为其主要病机。

3. 肝硬化 - 肝癌恶性转化的证候分类

目前，乙肝后肝硬化 - 肝癌癌前病变阶段的大规模流行病学调查研究较少。由于肝癌前病变是一个慢性疾病邪正盛衰反复的复杂演变过程，病因病机比较复杂，兼证较多，复合证型较多见，在中医证候分型上学术界一直存在争议，至今尚无完全公认的统一标准；同时，外科手术，介入治疗等对中医证型的建立也有较多干预，因此肝癌癌前病变的中医辨证标准及各研究者对其治疗疗程的长短、疗效判断也未形成统一认识。但从乙肝后肝硬化及原发性肝癌的大规模流行病学研究分析可推知，肝病患者证候主要以气虚、气滞、血瘀、湿热为主，涉及脏腑主要为肝脾[8]。袁虹等[9]对 302 例乙肝后肝硬化患者中医证候分析研究显示，Child A 级患者以肝气郁结和湿热蕴结为主，邪气亢盛而正气未衰；Child B 级患者证型分布比较平均，有虚有实，但是正虚不显，邪实不盛；Child C 级患者以水湿内阻和瘀血阻络为主，体现出正气虚弱，邪气嚣张，邪实而正衰的晚期病变模式。Zeng 等[10]统计慢性肝病肝硬化证候分布，结果显示，肝肾阴虚，脾肾阳虚和血瘀证多出现在肝硬化后期。袁继丽等[11]对 440 例乙肝后肝硬化患者的中医证候研究显示，湿热内蕴证以肝脏的炎症活动明显、肝脏合成功能差、腹水多等为主要表现，提示病情处于进展期，病情较重；肝肾阴虚证则表现为肝脏炎症活动不明显，腹水量多，提示病情处于正气弱、邪气不亢盛，病情逐渐加重的阶段。李永健等[12]通过原发性肝癌中医证候分布规律的临床流行病学调查研究发现，I 期肝癌证型出现率依次为肝郁气滞、脾气虚、肝血瘀阻等。郎庆波等对江苏启东地区 4618 例乙肝病毒感染者证候调查研究中，针对社区居民进行普查，发现原发性肝癌患者主要以血瘀证、实热证为主。这些原发性肝癌患者大多在调查时发现，基本处于原发性肝癌的早期，肿瘤较小，症状比较轻微，较为接近癌前病变阶段[13]。方肇勤等[14]对 2060 例原发性肝癌患者的证候特点分析也表明，该病病机随病程的发展不断变化，且证的相兼愈加显著，气滞血瘀与气阴两虚贯穿该病始终。湿热，肝郁，脾虚等因素仍然是常见病理因素，阴虚，肾虚，血瘀等因素则主要在兼夹证型中出现，说明阴虚，肾虚，血瘀等是乙肝后肝硬化 - 肝癌的发展，转归的主要趋势[15]。付修文等[16]针对肝癌癌前病变研究发现，中医证型以气阴两虚痰湿瘀阻及肝肾阴虚痰毒瘀阻复合证型多见，这两型患者其 AFP 异常的病例较多，并与 AFP-L3 阳性率呈正相关，但与 AFP mRNA 无关。上述多项研究提示：慢性肝病恶性转化各期中证型出现率居前几位的都是肝血瘀阻、脾气虚、肝郁气滞，表明肝血瘀阻、脾虚、气滞是肝癌发生的根本病机，并贯穿于疾病的始终；随病程发展较少出现单一证候，多以复杂兼杂证候形式出现[16]。

4. 肝硬化 - 肝癌恶性转化证候物质基础研究

虽然目前单独针对肝硬化 - 肝癌癌前病变的证候及其物质基础研究较少，但仍有相当的研究针对失代偿期肝硬化，早期肝癌，以及肝硬化 - 肝癌恶性转化过程中的证候变化及分子生物学基础研究。Ji 等[17]通过血浆蛋白组学分析肝癌/大肠癌患者，发现蛋白质 C7 和 SERPING1 可能作为潜在标志物区分肝肾阴虚证。50 名原发性肝癌肝肾阴虚证的研究中，这些患者血液 MLH3 的表达降低，MLH3 是哺乳

动物 MutL 同源蛋白主要发挥 DNA 错配修复机制。因此 *MLH3* 的缺失表达可能是肝癌肝肾阴虚证的物质基础之一[18]。Lu 等[19]发现肝硬化证候由实向虚变化, *PNP*, *AQP7* 和 *PSMD2* 可能是能够区分出肝硬化肝郁脾虚的物质基础。*PSMD2* 促进成纤维细胞的增殖[20], 有可能参与肝纤维化过程。*AQP7* 是跨膜蛋白, 与甘油的代谢通路密切相关[21], 实验证实肝硬化的肝郁脾虚证候可能和上述基因调控的通路相关。随病程发展, 证候多由实变虚, 肝硬化作为肝癌的一种癌前状态, 了解肝硬化肝肾阴虚证候能为肝癌癌前病变研究提供依据, Li 等[22]通过单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)方法发现 IL-10 的 3 个 SNPs 和乙肝后肝硬化肝肾阴虚证的 child 分级相关, 提示肝硬化恶性转化过程中证候变化的物质基础可能与单个核苷酸多态性有关。

5. 肝硬化 - 肝癌恶性转化的中医辨证论治

谢英彪教授将肝癌癌前病变分为湿热内结型、热毒内结型、阴虚内热型、肝郁气滞型、气血两虚型、肝肾两虚型辨证论治[7]。叶永安教授根据中医学“未病先防, 既病防变”及“治病求本”的学术思想和治则, 确立了调肝健脾、活血化瘀为其主要治法, 并据此创立了抗纤抑癌方[23]。在长期肝癌临床防治实践中, 张希等发现中药复方叶下珠能有效阻断肝癌癌前病变, 适用于热毒内结、气虚血瘀的肝病患者[24]。肝硬化-肝癌恶性转变阶段临床证候往往数证并见, 但就各证型均有适用药方, 如: 小柴胡汤、逍遥散、异功散、四磨饮子等方加减用于气滞型; 药用血府逐瘀汤、隔下逐瘀汤、桂枝茯苓丸等方用于血瘀型; 药用四君子汤、香砂六君子汤、参苓白术散等用于脾虚型; 药用生脉散、一贯煎、大补阴丸、滋水清肝饮等方用于阴虚型[24]。热毒内结证肝硬化是肝硬化由代偿期向失代偿期过渡的主要阶段, 赵文霞教授认为, 此阶段的肝硬化, 接近癌变, 毒瘀痰结于脏腑, 血瘀程度更重, 此阶段应根据患者情况加减方, 谨慎把握解毒、化瘀, 以提高临床疗效[25]。

6. 中医药防治肝硬化 - 肝癌恶性转化的效应机制研究

6.1. 肝硬化 - 肝癌恶性转化动物模型

肝癌癌前病变是介于肝癌的异型性增生和肝癌之间的一种临界病态, 该病变模型的建立条件较难控制[26]。中药复方及单体对肝癌癌前病变的机制研究多采用大鼠/小鼠模型。目前, 采用化学诱导的方法诱发肝癌癌前病变的方法较为多用[27], 诱发的药物种类主要有: 黄曲霉素类(AFB)、亚硝胺类、氨基偶氮燃料类、芳香胺类化合物等。通过给予大鼠腹腔注射二乙基亚硝铵(DEN)可引起肝脏炎症损伤到肝癌癌前结节与肝癌, 与人类肝癌的发展非常相似[28]。另有唐东昕等[29]采用乙醇、HBV 双因素刺激方法利用转基因小鼠造模, 结果发现此方法可加重肝损伤, 22 周时模型组出现肝癌癌前病理变化, 造模成功。目前虽有上述肝癌癌前病变模型研究已用于中药实验研究, 还未有肝癌癌前病变的证候动物模型研究出现。

6.2. 组织病理变化的效应机制

病理诊断中, 常见的肝细胞结节性病变包括局灶性结节性增生、肝细胞腺瘤、异型增生结节和肝细胞癌。不同病变, 预后不同。前二者属良性病变, 低级别异型增生结节预后良好, 仅需随访, 而异型增生结节中的 HGDN 与肝细胞癌关系密切, 属交界癌前性病变[30]。利用动物模型, 可获得与人类似的肝癌癌前病变过程, 目前已有较多研究用于中医药防治肝癌前病变的研究。如动物实验证实, 正肝方对 AFB1 诱发的大鼠肝癌前病变有一定抑制作用[31]。肝硬化患者伴随血清甲胎蛋白含量升高被认为存在肝癌前病变, 中药正肝方治疗肝硬化伴高甲胎蛋白(AFP)血症患者具有较好疗效, 可较快降低肝硬化患者的高 AFP 血症[32]。银杏叶提取物能明显抑制黄曲霉素 B1 诱发大鼠肝的癌前病变及延迟癌前病变向癌发展[33], 大剂量正肝方能有效降低大鼠癌前病变肝组织 PCNA 和 AFP 的表达, 减轻大鼠癌前病变肝细胞的异常增

生。草苈蓉环烯醚萜[34]对二乙基亚硝胺诱发的大鼠肝癌前病变具有较好抑制作用,上述单体能够显著降低突变型 P53 蛋白及 RAS 基因产物 P21 蛋白的表达水平。益脾养肝方对 DENA 诱导的肝癌癌前病变大鼠肝功能具有明显的改善作用,具有保肝作用同时可通过降低肝癌癌前病变大鼠肝脏中炎症因子的水平来抑制炎症微环境的形成[35]。健脾消积汤对大鼠肝癌前病变有一定的抑制作用,小剂量中药组转化生长因子 TGF- β 1 显著降低,血清白细胞介素 IL-2 降低程度较模型组低,说明健脾消积汤可通过抑制 TGF- β 1 的生成,减轻其对 IL-2 的抑制作用,从而提高机体免疫功能,达到抑制肝癌变的作用[36]。利用肝癌癌前病变小鼠模型,研究葛花解醒方,发现此方改善肝功能;通过下调癌基因 CyclinD1 和 CDK4 的表达,上调抑癌基因 p27 的表达减轻肝癌前病变的进一步恶化,从而达到保护和逆转的作用[37]。

6.3. 细胞生物学调控机制

多种复方也有报道临床应用于肝癌癌前病变治疗,如叶下珠复方[38],正肝方[39],扶正化癥方[40]等,这些复方多从抑制细胞增殖,促进细胞凋亡和细胞分化等方面治疗并缓解肝癌癌前病变过程。叶下珠复方主要由叶下珠、半枝莲、莪术、黄芪四味中药组成,四药相合,攻补兼施。有报道叶下珠复方 II 号能够抑制肝癌 Huh7 细胞增殖[41]。Yu 等[42]研究发现蟾蜍灵通过抑制 CCRK 介导的 β -catenin/TCF 信号通路以抑制肝癌细胞增殖和致瘤性。魏海梁等[43]的研究发现益脾养肝方可通过影响经典 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B (TLR4/NF- κ B)炎症信号通路,抑制炎症的发生发展,从而延缓肝硬化进程,阻止癌前病变发生。通过抑制 IGF-II 癌基因及蛋白的异常表达,结合内外源性调控细胞增殖周期,阻断肝细胞异常增生,起到延缓或阻断肝癌前病变发生、发展的作用[39]。银杏提取物对肝癌细胞株 HepG2 生长繁殖具有抑制作用,其可能通过诱导 HepG2 细胞凋亡发挥抗肿瘤作用[44]。

6.4. 关键基因及信号通路调控机制

近年来的高通量组学研究进一步分析肝癌癌前病变的分子机制,在具有已鉴定突变的肿瘤中以及在相邻的非肿瘤肝脏样品中观察若干关键基因的表达情况,这些基因的异常表达可以在基因水平反映出在肝癌患者癌旁正常肝脏恶变前的“场效应”作用。如 Cleary SP 等[45]对肝癌组织及对应癌旁组织进行测序分析,发现 13 种复发突变基因的表达水平特征。在 HCC 病例的非肿瘤肝脏标本中观察到几种基因的过表达,包括 TP53, CTNNB1, ATAD3B, PCMTD1, 和 BRD9 等。c-Myc 在肝脏的癌前病变 HGDN 中表达水平明显上调[46]。基因 DBC1 在 LGDN, HGDN, 早期肝癌和进展肝癌中表达逐步增加($P = 0.0002$)。在这些报道中,部分研究证实,端粒逆转录酶(Telomerase Reverse Transcriptase, TERT)在肝癌癌前病变中扮演重要角色。端粒酶的再激活在癌症发生过程中广泛出现[47]。测序技术等高通量组学方法揭示多条信号传导途径在肿瘤 DNA 水平上发生改变,如: Wnt/ β -连环蛋白通路[48] [49], 细胞周期调节因子[50] [51] [52], 组蛋白甲基转移酶通路[53], 氧化应激通路, RAS/RAF/MAP 激酶通路和 AKT/MTOR 通路。已有报道,单味中药及中药有效成分、中药复方对肿瘤细胞端粒酶活性均有一定抑制作用,如磨炼等[54]研究发现黄连大黄肉桂复方及其有效组分通过抑制 hTERT 的蛋白质表达有关,可抑制人肝癌细胞株 SMMC-7721 的增殖。较高浓度抗纤灵能明显抑制肝癌细胞株 HepG2 端粒酶活性,调节端粒酶 RNA 水平,从而抑制肿瘤的生长和肝细胞癌变的发生[45]。

7. 展望

目前,中医药从辨证论治、复方及单味药等方面对缓解乙肝后肝硬化进程,逆转肝癌癌前病变过程取得了一定的成果。然而肝癌癌前病变机制较为复杂,尚未完全阐明,中医药论治肝癌癌前病变研究不够充分,存在以下问题:1) 中医药在防治乙肝后肝硬化-肝癌恶性转化方面具有特色和优势,病证结合、精准辨证是提高疗效的前提,中医对肝癌癌前病变阶段的证候分型标准有待统一;2) 专注于肝癌癌前病

变证候研究较少, 需要多中心联合, 随机, 双盲, 对照的方法, 大规模收集样本, 进行证候分型及机制研究。同时, 本综述也提示系统生物学、信息学、大数据挖掘和人工智能等新兴技术的出现, 为研究肝癌癌前病变及其证候研究提供新思路, 可根据流行病学资料结合收集患者的证候特征, 并对典型证候患者样本进行多种组学分析, 在分子水平构建证候演变的动态网络, 并通过生物功能分析和实验验证, 在免疫环境及基因突变等方面阐明乙肝后肝硬化-肝癌证候演变机制。综上, 本文首次从肝硬化-肝癌癌前病变的中医病因病机、证候分类及其物质基础研究以及中医药防治肝癌前病变机制研究等方面进行全面综述, 为研究者提供理论依据与进展报告, 为中医药精准治疗肝硬化-肝癌恶性转化提供依据。

基金项目

国家自然科学基金青年项目(81503478)。

参考文献

- [1] 付修文, 徐春军. HBV 所致肝癌前病变的中医辨证分型与 AFP-L3 及 AFPmRNA 相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(12):1363-1365.
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] Di Tommaso, L., Sangiovanni, A., Borzio, M., Park, Y.N., Farinati, F. and Roncalli, M. (2013) Advanced Precancerous Lesions in the Liver. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **27**, 269-284. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.03.015>
- [4] 王轲, 李京涛, 闫曙光, 魏海梁, 鞠迪, 冯飞雪, 等. 肠道微生态对肝硬化-肝癌癌前病变恶性转变的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(1): 111-114.
- [5] 赵宾宾. 地五养肝胶囊抑制 2-AAF/PH 大鼠肝癌前病变的作用及机制[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [6] 陈晓婷, 何超, 李京涛, 闫曙光, 魏海梁, 宋艺君, 等. 中医药防治肝癌癌前病变的研究现状[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(5): 314-316.
- [7] 赵立甫. 谢英彪教授应用药膳治疗肝癌癌前病变经验[J]. 时珍国医国药, 2000, 11(12): 1153-1154.
- [8] 张琴, 刘平, 王磊, 都广礼, 章浩伟, 陈慧芬, 等. 900 例肝炎后肝硬化中医证候判别模式的研究[C]//第十五次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编. 全国中西医结合肝病学术会议, 2006.
- [9] 袁虹, 曹廷智, 刘红, 李晓良, 王东, 吴其恺, 等. 302 例乙型肝炎肝硬化患者中医证候学探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(6): 346-349.
- [10] Zeng, X.X., Bian, Z.X., Wu, T.X., Fu, S.F., Ziea, E. and Woon, W.T. (2011) Traditional Chinese Medicine Syndrome Distribution in Chronic Hepatitis B Populations: A Systematic Review. *The American Journal of Chinese Medicine*, **39**, 1061-1074. <https://doi.org/10.1142/S0192415X11009408>
- [11] 袁继丽, 张华, 王磊, 林彦, 胡鑫才, 张琴, 等. 乙型肝炎后肝硬化患者中医证候要素的生物化学特征[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(4): 374-381.
- [12] 李永健, 方肇勤, 唐辰龙, 马骏, 管冬元, 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]. 中华中医药杂志, 2003, 18(3): 144-146.
- [13] 郎庆波, 翟东霞, 黄枫, 陈建国, 张永辉, 刘群, 等. 江苏启东地区 4618 例乙型肝炎病毒感染者证候调查[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(5): 525-531.
- [14] 方肇勤, 李永健, 唐辰龙, 马骏, 管冬元, 陈德溯. 2060 例原发性肝癌患者证候特点分析[J]. 中医杂志, 2004, 45(1): 53-54.
- [15] 刘平. 乙型肝炎肝硬化、肝癌的中医发病学及其基本病机演变规律的探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 1998(s1): 6-10.
- [16] 付修文, 徐春军. HBV 所致肝癌前病变的中医辨证分型与 AFP-L3 及 AFPmRNA 相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(12): 1363-1365.
- [17] Ji, Q, Wang, W., Luo, Y., Cai, F., Lu, Y., Deng, W., et al. (2017) Characteristic Proteins in the Plasma of Postoperative

- Colorectal and Liver Cancer Patients with Yin Deficiency of Liver-Kidney Syndrome. *Oncotarget*, **8**, 103223-103235. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21735>
- [18] Du, J., Zhong, M., Liu, D., Liang, S., Liu, X., Cheng, B., *et al.* (2017) Reduced MLH3 Expression in the Syndrome of Gan-Shen Yin Deficiency in Patients with Different Diseases. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, Article ID: 4109828. <https://doi.org/10.1155/2017/4109828>
- [19] Lu, Y.Y., Chen, Q.L., Guan, Y., Guo, Z.Z., Zhang, H., Zhang, W., *et al.* (2014) Study of ZHENG Differentiation in Hepatitis B-Caused Cirrhosis: A Transcriptional Profiling Analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **14**, 371. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-371>
- [20] Wan, D.F., Gong, Y., Qin, W.X., Zhang, P.P., Li, J.J., Wei, L., *et al.* (2004) Large-Scale cDNA Transfection Screening for Genes Related to Cancer Development and Progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 15724-15729. <https://doi.org/10.1073/pnas.0404089101>
- [21] Janne, L. (2014) Metabolic Impact of the Glycerol Channels AQP7 and AQP9 in Adipose Tissue and Liver. *Journal of Molecular Endocrinology*, **52**, 165-178. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0268>
- [22] Li, Q.Y., Guo, Z.Z., Liang, J., Zhang, W., Xu, L.M., Gao, Y.Q., *et al.* (2012) Interleukin-10 Genotype Correlated to Deficiency Syndrome in Hepatitis B Cirrhosis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2012**, Article ID: 298925. <https://doi.org/10.1155/2012/298925>
- [23] 叶永安, 田德录, 赵凤志, 朱陵群, 王晓静, 等. 肝癌前病变发生机理及中药干预作用的研究探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(2): 22-24.
- [24] 张希. 复方叶下珠对乙肝相关癌的癌前病变治疗的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [25] 马素平. 赵文霞教授基于“毒瘀痰虚”理论治疗肝炎肝硬化经验[J]. 中医研究, 2015, 28(11): 43-46.
- [26] 王倩, 杨柱, 龙奉玺, 罗莉, 王镜辉, 郭斌, 等. 肝癌癌前病变动物模型研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(8): 212-214.
- [27] 刘蕊洁, 杨先照, 焦云涛, 李莹, 张鹏, 叶永安. 二乙基亚硝胺诱导肝细胞癌前病变动物模型研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(3): 162-164+95.
- [28] Newell, P., Villanueva, A., Friedman, S.L., Koike, K. and Llovet, J.M. (2008) Experimental Models of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **48**, 858-879. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.01.008>
- [29] 唐东昕. 建立乙醇、HBV 双因素所致肝癌癌前病变小鼠模型的探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(11): 1374-1376+1472.
- [30] 刘莹, 廖芝玲, 向邦德. 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 及热休克蛋白 70 在肝细胞结节性病变中的表达及意义[J]. 广西医学, 2016, 38(3): 297-300+307.
- [31] 杨大国, 邓欣, 吴其恺, 等. 正肝方对大鼠癌前病变肝组织细胞周期蛋白 D1 及依赖性激酶 4 的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(3): 145-148.
- [32] 杨大国, 李知玉, 邓欣, 李晓良, 聂广, 等. 正肝方治疗肝硬化伴高甲胎蛋白血症的近期疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(10): 931-933.
- [33] 蒿艳蓉, 杨芳, 曹骥, 欧超, 张晶晶, 杨春, 等. 银杏叶提取物(EGb761)阻断 AFB1 致大鼠肝癌及其机制研究[J]. 中药材, 2009, 32(1): 92-96.
- [34] 尹宗柱, 金海玲, 李天洙, 李晶俊, 金荣镐, 李哲浩, 等. 草苈蓉甲醇提取物对二乙基亚硝胺诱发大鼠肝脏癌前病变的抑制作用[J]. 中国中药杂志, 1998, 23(7): 424-426.
- [35] 郭辉. 益脾养肝方对大鼠肝癌癌前病变炎症微环境形成机制的影响[D]: [硕士学位论文]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2017.
- [36] 胡利荣, 陈闯, 欧超, 黎汉忠, 黄智芬, 陈军. 健脾消积汤抑制二乙基亚硝胺致大鼠肝癌前病变的作用[J]. 广西医学, 2014, 36(1): 62-65.
- [37] 郭斌. 葛花解醒方对乙醇性 HBV 转基因小鼠肝癌癌前病变相关因子的影响[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵阳中医学院, 2015.
- [38] 鲁玉辉. 叶下珠复方抗 HBV、人肝癌裸鼠移植瘤及其分子生物学机制探讨[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [39] 邓欣. 正肝方对大鼠肝癌前病变及人肝癌细胞分化和端粒酶的影响[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医学院, 2008.
- [40] 季光, 曹承楼, 刘平, 胡义扬, 顾宏图. 扶正化瘀方预防大鼠肝癌形成机制的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,

2001, 9(1): 20-22.

- [41] 陈滨, 郭洁文, 何素, 李常青, 杜欣芸, 李俏敏, 等. 叶下珠复方 II 号对肝癌细胞增殖和胰岛素样生长因子-1 受体信号通路转录的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 108-114.
- [42] Yu, Z., Feng, H., Sun, X., Zhuo, Y., Li, M., Zhou, Z., *et al.* (2018) Bufalin Suppresses Hepatocarcinogenesis by Targeting Beta-Catenin/TCF Signaling via Cell Cycle-Related Kinase. *Scientific Reports*, **8**, 3891. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22113-2>
- [43] 魏海梁, 李京涛, 闫曙光, 郭辉, 鞠迪, 冯飞雪, 等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路研究益脾养肝方对大鼠肝癌前病变的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(10): 54-57.
- [44] 廖国志. 银杏叶多糖抗氧化活性及对肝癌 HepG2 细胞诱导凋亡作用的研究[D]: [硕士学位论文]: 泰安: 山东农业大学, 2017.
- [45] Cleary, S.P., Jeck, W.R., Zhao, X., Chen, K., Selitsky, S.R., Savich, G.L., *et al.* (2013) Identification of Driver Genes in Hepatocellular Carcinoma by Exome Sequencing. *Hepatology*, **58**, 1693-1702. <https://doi.org/10.1002/hep.26540>
- [46] Hunecke, D., Spanel, R., Langer, F., Nam, S.W. and Borlak, J. (2012) MYC-Regulated Genes Involved in Liver Cell Dysplasia Identified in a Transgenic Model of Liver Cancer. *The Journal of Pathology*, **228**, 520-533. <https://doi.org/10.1002/path.4059>
- [47] Kolquist, K.A., Ellisen, L.W., Counter, C.M., Meyerson, M., Tan, L.K., Weinberg, R.A., *et al.* (1998) Expression of TERT in Early Premalignant Lesions and a Subset of Cells in Normal Tissues. *Nature Genetics*, **19**, 182-186. <https://doi.org/10.1038/554>
- [48] Longerich, T., Endris, V., Neumann, O., Rempel, E., Kirchner, M., Abadi, Z., *et al.* (2019) *RSPO2* Gene Rearrangement: A Powerful Driver of Beta-Catenin Activation in Liver Tumours. *Gut*, **68**, 1287-1296. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317632>
- [49] Howell, J., Atkinson, S.R., Pinato, D.J., Knapp, S., Ward, C., Minisini, R., *et al.* (2019) Identification of Mutations in Circulating Cell-Free Tumour DNA as a Biomarker in Hepatocellular Carcinoma. *European Journal of Cancer*, **116**, 56-66. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.014>
- [50] Li, T., Zheng, Q., An, J., Wu, M., Li, H., Gui, X., *et al.* (2016) SET1A Cooperates With CUDR to Promote Liver Cancer Growth and Hepatocyte-Like Stem Cell Malignant Transformation Epigenetically. *Molecular Therapy: The Journal of the American Society of Gene Therapy*, **24**, 261-275. <https://doi.org/10.1038/mt.2015.208>
- [51] Jain, S., Singhal, S., Lee, P. and Xu, R. (2010) Molecular Genetics of *Hepatocellular neoplasia*. *American Journal of Translational Research*, **2**, 105-118.
- [52] Charni, M., Aloni-Grinstein, R., Molchadsky, A. and Rotter, V. (2017) p53 on the Crossroad between Regeneration and Cancer. *Cell Death and Differentiation*, **24**, 8-14. <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.117>
- [53] Zucman-Rossi, J., Villanueva, A., Nault, J.C. and Llovet, J.M. (2015) Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **149**, 1226-39.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.061>
- [54] 磨炼, 杨林浩, 严格, 刘小美. 黄连大黄肉桂复方及其有效组分配伍对人肝癌细胞株 SMMC-7721 端粒酶的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(2): 152-154+201.