DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.07.029

小柴胡汤治疗肝癌的研究进展

王泽坤[1],张顺超[2],王俊涛[2],郑玉玲[2]
(1.河南中医药大学第一临床医学院,河南 郑州 450003;2.河南中医药大学,河南 郑州 450003)

摘要:肝癌是临床上最常见的肿瘤性疾病之一,其发病率和病死率在所有癌种中均居前列,且中国肝癌病例初次确诊以晚期居多,治疗难度大,复发转移率高,预后差。现代医学治疗肝癌有外科手术、介入治疗、放化疗、靶向治疗、免疫治疗等手段,疗效确切,但有不良反应多、依从性差、耐药性高等局限性问题。中医学认为肝癌发生与湿、热、痰、毒、瘀、虚等病理因素相关,病性为正虚邪实,治疗特点为辨证论治,一人一方,可有效改善患者生活质量,延长患者生存期。小柴胡汤是治疗肝癌的经典方剂,记载于《伤寒论》,具有和解少阳、疏肝健脾的功效。近年来诸多研究发现,其对肝癌具有良好的治疗作用。临床研究方面,小柴胡汤可提高手术疗效,促进术后恢复,改善放化疗不良反应,治疗癌性发热等并发症和预防肝癌发生;基础研究方面,小柴胡汤治疗肝癌的作用机制可能与可促进线粒体途径凋亡、阻滞细胞周期、逆转化疗耐药、提高免疫功能和抗氧化作用相关。主要从基础方证理论、临床研究及基础研究3个方面对小柴胡汤治疗肝癌展开讨论,旨在深入研究小柴胡汤治疗肝癌的新进展,以期为临床诊疗提供更加广阔的思路。

关键词:小柴胡汤;肝癌;经方
中图分类号:R273.357 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)07-0140-05

Research Progress of Xiaochaihu Decoction(小柴胡汤) in Treatment of Liver Cancer

WANG Zekun[1], ZHANG Shunchao[2], WANG Juntao[2], ZHENG Yuling[2]
(1. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, Henan, China;
2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, Henan, China)

Abstract: Liver cancer is one of the most common clinical oncological diseases. Its incidence and fatality rate are in the forefront of all cancers. In addition, most cases of liver cancer in China are initially diagnosed in late stage, which is difficult to treat, with high recurrence and metastasis rate and poor prognosis. Modern medicine has surgical operation, interventional therapy, chemoradiotherapy, targeted therapy, immunotherapy and other means in the treatment of liver cancer. The curative effect is accurate, but there are many limitations such as side effects, poor compliance and high drug resistance. Traditional Chinese medicine believes that the occurrence of liver cancer is related to dampness, heat, phlegm, toxin, blood stasis, deficiency and other pathological factors. The disease is characterized by positive deficiency and evil excess, and the treatment is based on syndrome differentiation and treatment, with one prescription for one patient, which can effectively improve the quality of life and prolong the survival period of patients. Xiaochaihu Decoction(小柴胡汤) is a classic prescription for the treatment of liver cancer recorded in *Treatise on Febrile Diseases*, with the effect of reconciling Shaoyang, soothing liver and strengthening spleen. In recent years, many studies have found that it has a good therapeutic effect on liver cancer. In clinical studies, Xiaochaihu Decoction can improve the curative effect of surgery, promote postoperative recovery, improve the adverse reactions of radiotherapy and chemotherapy, treat complications such as cancerous fever and prevent liver cancer. In terms of basic research, the mechanism of Xiaochaihu Decoction in the treatment of liver cancer may be related to promoting mitochondrial apoptosis, blocking cell cycle, reversing chemotherapy resistance, improving immune function and antioxidant effect. This paper mainly discussed the treatment of liver cancer by Xiaochaihu Decoction from three aspects, including basic prescription theory, clinical research and basic research, ai-

基金项目:国家中医药管理局国家中医药百千万人才支持计划-岐黄学者项目(国中医药人教发〔2018〕284号);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75号);国家中医药管理局全国名中医传承工作室建设项目(国中医药办人教函〔2022〕245号)

作者简介:王泽坤(1995-),男,河南洛阳人,博士在读,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。
通讯作者:郑玉玲(1955-),女,河南郑州人,主任医师、教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治恶性肿瘤的临床与基础。E-mail:zhengyl@hactcm.edu.cn。

ming to further study the new progress of Xiaochaihu Decoction in the treatment of liver cancer and provide a broader idea for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: Xiaochaihu Decoction(小柴胡汤); liver cancer; classic prescription

2020 年 GLOBOCAN 统计报告显示[1],在所有恶性肿瘤疾病中,肝癌发病率排第 6 位,病死率居第 3 位。我国肝癌病例初次确诊以晚期居多,治疗难度大,复发转移率高,预后差,5 年总生存率仅 14.1%[2-3]。传统医药在治疗肝癌并发症、减轻药物不良反应、提高患者生活质量等方面表现出独特优势[4-5],在“辨证论治”“整体观念”等中医思维指导下,合理运用经典名方调节肝癌患者机体气血、阴阳,潜在价值大,值得深入研究。

小柴胡汤由东汉张仲景创制,有和解少阳、疏肝健脾之功,临床常用于治疗肝胆系疾病,且对肝癌具有较好疗效,适用于肝郁脾虚证型[6]。现代中医药学家已进行较多的小柴胡汤治疗肝癌的临床与基础研究。临床研究方面,小柴胡汤可提高手术疗效,促进术后恢复,改善放化疗不良反应,治疗癌性发热等并发症和预防肝癌发生;基础研究方面,小柴胡汤可促进线粒体途径凋亡、阻滞细胞周期、逆转化疗耐药、提高免疫功能和抗氧化作用。故本文通过检索中国知网、万方、维普、Pub Med 等数据库建库至 2023 年 6 月小柴胡汤治疗肝癌的中英文文献,对小柴胡汤治疗肝癌的临床与基础研究进展作一综述,以期为小柴胡汤后续的深入实验研究和临床推广应用提供参考。

1 方证探析

传统医学无“肝癌”之名,据其胁下肿块、腹胀、黄疸等常见症状,可归于“肝积”“癖黄”等范畴[7]。小柴胡汤出自《伤寒论》,由柴胡、黄芩、半夏、生姜、党参、炙甘草、大枣等 7 味药物组成,书中多个条文记载:“胁下硬满……小柴胡汤主之。”“胁下”对应生理解剖的肝、胆、胃、脾等器官的体表位置,说明小柴胡汤适用于肝胆、脾胃系疾病;“硬满”为触感,现在的肿瘤疾病多伴此特征,表明小柴胡汤适用于肝胆、脾胃系肿瘤。流传至今,小柴胡汤不仅可以用来治疗肝胆胰脾等消化系疾病,还可用于呼吸系统、神经系统、循环系统等多系统疾病[8]。

中医学认为肝癌多因湿、热、痰、毒、瘀、虚等病理因素,导致脏腑失和,肝失疏泄,气血郁滞,痰瘀互结,化热酿毒,久积而生[9]。基本病性为正虚邪实,涉及肝、脾、肾三脏,正虚是脾肾亏虚,邪实则为痰瘀毒邪蕴积于肝脏[10]。临床常见有湿热蕴结、肝郁脾虚、气滞血瘀、肝肾阴虚等证型,其中肝郁脾虚证,可选用小柴胡汤论治[11-12]。方中柴胡和少阳,透邪热,疏经气;黄芩清泄少阳邪热;半夏宣降气机,醒脾和中;生姜宣散郁结,化痰健脾,兼制柴胡黄芩苦寒伤胃;人参、甘草、大枣,健脾和胃,益气补中。全方辛凉、苦寒药物相配,透热于外,泻热于内;辛散、苦降药相合,辛开苦降调理气机;祛邪药与补益药相配,既祛邪又扶正,标本兼顾,共奏和解少阳、疏肝健脾之功。

2 临床研究

2.1 辅助经导管动脉栓塞化疗(TACE)治疗 当前,TACE 是治疗中晚期肝癌的标准治疗方法[13],临床疗效显著,但术后存在栓塞综合征(发热、肝区疼痛、呕吐等)、肝功能受损、疾病控制率低等不足[14],因此中医药的辅助治疗得到重视。李正军等[15]发现,小柴胡汤合六味地黄汤加减可降低 TACE 术后栓塞后综合征的发生率、严重程度及持续时间,可利于肝功能恢复,缩短住院时间。潘攀[16]基于“方证相应”应用小柴胡汤能有效预防及治疗肝癌 TACE 患者术后并发症,改善 TACE 术后患者临床症状和肝功能。郝颖等[17]发现,小柴胡汤加减联合 TACE 治疗肝癌,可稳定瘤体,降低 AFP 水平,提高 KPS 评分,提高肿瘤控制率。

2.2 改善射频消融术后不良反应 近年来,射频消融治疗以其微创及安全有效性在肝癌治疗领域受到广泛认可[18],但对人体机能有一定损害,联合中医药治疗可弥补这一不足[19]。有研究称[20],原发性肝癌射频消融术后给予加味小柴胡汤巩固治疗,可显著减轻不良反应,改善体力状况和肝功能,提高生活质量。赵威武等[21]证实,小柴胡汤联合微波消融并门静脉灌注治疗原发性肝癌疗效显著,能稳定肿瘤,提高微波消融治疗效率,改善患者生活质量。杨芳明等[22]发现,小柴胡汤能有效改善肝癌射频消融术后不良反应,提高患者生活质量。

2.3 促进术后康复 目前,外科手术切除依然是肝癌最主要的根治性手段,但术后不良反应多,复发率高,5 年生存率仅为 40% ~60%[23],因此如何减轻肝癌术后不良反应,降低复发率,延长患者生存期成为现代医学亟待解决的难题。故此,中医药在肝癌术后的应用逐渐受到重视。李子奈等[24]发现,肝癌患者外科手术后配合中药加味小柴胡汤治疗,可改善术后发热、腹胀、乏力等症状,促进患者术后恢复。李世杰等[25]对 40 例肝癌根治术患者进行临床随机对照试验,对照组服用安慰剂,治疗组给予小柴胡片干预,治疗 1 年余,随访观察 3 年。发现治疗组肝癌患者复发率、其他类型肝癌的发生率均低于对照组($P<0.05$)。证明小柴胡汤可有效预防肝癌术后复发和第二肝癌的发生。

2.4 治疗癌性发热 癌性发热是肝癌患者一种常见且难治的症状,指在排除感染且抗生素治疗无效的情况下,出现与癌症直接相关或因治疗而引起的非感染性发热,发病原因、机制尚未完全明确[26]。针对癌性发热,现代医学治疗有一定的局限性,中医药则表现出独特优势[27]。小柴胡汤治疗癌性发热疗效确切[28],戴春山等[29]发现,小柴胡汤适用于各癌种的癌性发热,临床疗效显著,无不良反应。有研究[30]表明,小柴胡汤联合吲哚美辛栓治疗中晚期肝癌性发热效果显著,安全性高。朱兆承等[31]发现,加味小柴胡汤联合新癀片治疗原发性肝癌癌性发热具有较好疗效。

2.5 预防肝癌 肝癌发病原因较为复杂,与多种因素相关,如乙型肝炎病毒、酒精滥用、黄曲霉毒素及丙型肝炎病毒等,其中乙肝病毒(HBV)感染最为严重[32]。鉴于乙肝常用的抗病毒治

疗效果差、易复发、易耐药、不良反应大和费用昂贵等缺点，中医药治疗乙肝在我国得以广泛应用[33]。有报道[34]称，小柴胡汤加减可提高感染性乙肝患者的治疗效果，显著改善肝功能，降低肝纤维化及 HBV－DNA 拷贝数，且安全性高。陈少芳等[35]发现，小柴胡汤治疗肝郁脾虚型乙肝患者临床疗效确切。另有研究[36]称，小柴胡汤联合西药治疗丙型肝炎，疗效可靠、安全。

由 HBV 所致的乙型肝炎可进一步发展为肝纤维化、肝硬化，最终发展为肝癌，肝纤维化是肝脏对慢性损伤修复的表现形式，由于细胞外基质的过量沉积而造成，也是肝炎发展为肝硬化的一个必经过程[37－38]。故此，有效治疗肝纤维化、肝硬化可在一定程度上预防肝癌的发生[39]。有研究[40]发现，小柴胡汤联合干扰素 α 在慢性乙型肝炎肝纤维化的治疗中，效果显著。有报道[41]称，小柴胡汤联合恩替卡韦可改善乙肝肝硬化患者肝功能，效果显著，且联合用药安全性高。有临床研究[42]证实，小柴胡汤化裁对乙型肝炎肝硬化疗效显著。曾彬等[43]发现，小柴胡汤加减治疗慢性乙型肝炎肝硬变临床疗效可靠，明显改善肝功能，降低肝纤维化程度。

3 作用机制研究

3.1 促进线粒体途径凋亡 细胞凋亡是维持体内稳态的一种主动死亡过程，与肿瘤发生发展密切相关[44]。内源性线粒体凋亡途径是诱导细胞凋亡机制的一种，过程复杂，有 B 细胞淋巴瘤－2（Bcl－2）家族，半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶（Caspase）家族等，对抑制肝癌细胞增殖具有重要作用[45－46]。Bcl－2 家族主要定位于线粒体、内质网及核周膜上，可阻止细胞色素 C（Cyt C）的释放而发挥抗凋亡作用；在持续或严重缺氧等应激状态时可通过变构激活 Bax/Bak，释放细胞色素 C，从而激活 Caspase 依赖的凋亡通路[47]。Caspase 家族中Caspase－2、8、9、10 蛋白参与细胞凋亡的起始；参与细胞凋亡执行的则是 Caspase－3、6、7 蛋白[48]。有报道[49]称，小柴胡汤含药血清可通过线粒体途径抑制 HepG－2 肝癌细胞增殖，促进其凋亡。邵和一[50]发现，小柴胡汤可增强顺铂对 Hep－G2 肝癌细胞促凋亡效果，机制为协同顺铂减少抑凋亡蛋白 Bcl－2 表达，增加促凋亡蛋白 Bax、Caspase－3 蛋白的表达有关。

3.2 阻滞细胞周期 癌细胞的增殖、转移与细胞周期紊乱、周期检查位点功能失活以及周期调控蛋白的异常表达相关[51]，诸多抗肿瘤药物的起效机制就是通过调控细胞周期来抑癌生长[52]。传统医药也可通过调控细胞周期来抑制肿瘤生长，罗昌国等[53]研究发现，小柴胡汤对肝郁脾虚型移植性肝癌小鼠有抑瘤作用，其作用机制主要是将肿瘤细胞增殖阻滞于 G0－G1 期，从而进一步诱导肝癌细胞凋亡。有报道[54]称，小柴胡汤含药血清可诱导 SSMC－7721 细胞株向成熟细胞分化，其作用机制可能与将细胞阻滞于 G0/G1 期有关。另有体外实验[55]发现，小柴胡汤可分别从细胞糖代谢方式和细胞周期调控方面诱导 SMMC－7721 肝癌细胞分化。

3.3 逆转化疗耐药 化疗是中晚期肝癌患者的重要治疗手段[56]，但化疗药物会使肝癌细胞产生多药耐药性，即不仅对原化疗药物耐药，还会对很多首次接触药物也产生耐药性，其形成机制复杂，目前认为和 P－糖蛋白（P－gp）、多种靶蛋白、DNA 拓扑异构酶的功能受限，DNA 损伤修复能力提高和细胞凋亡异常等因素相关，影响肝癌的临床治疗效果，因此，逆转药物耐药已成为肝癌研究热点之一[57]。中医药逆转耐药疗效可靠[58]，赵锦燕等[59]发现，小柴胡汤可逆转肝癌细胞多药耐药，作用机制有以下几点：①抑制耐药细胞 BEL－7402/5－FU 细胞增殖；②促进耐药细胞 BEL－7402/5－FU 细胞凋亡；③抑制耐药细胞 BEL－7402/5－FU 细胞药物外排功能；④小柴胡汤调控 miR－122 及其靶基因促进 BEL－7402/5－FU 凋亡，抑制细胞增殖及药物的外排功能。另有临床报道[60]称，小柴胡汤可通过调控耐药基因的表达可增强肝癌化疗效果。

3.4 提高免疫功能 调动机体免疫系统功能来杀灭肿瘤细胞是肿瘤免疫治疗发挥疗效的关键[61]，在免疫治疗过程中，T 淋巴细胞、NK 细胞、白细胞介素（IL）和 TNF－α 等发挥着重要作用。T 淋巴细胞可介导细胞免疫、调节机体的免疫功能，IL 家族中 IL－1、IL－2、IL－6 在维持机体正常的免疫应答中有重要作用[62]，章红燕等[63]研究表明，小柴胡汤能够通过增加 IL－2、IFN－γ 分泌，提高机体免疫功能，抑制肿瘤生长。李江等[64]研究发现，小柴胡汤可通过提高 NK 细胞、T 淋巴细胞增殖及 IL－2 活性均来提高荷瘤宿主免疫功能，从而进一步抑制小鼠 H22 肝癌实体瘤生长，并且该方的扶正作用药群（人参、大枣和甘草）可能是其抑瘤作用的核心药群。也有研究发现，中药的免疫调节机制与刺激 TNF－α 因子释放相关[65]，赵硕[66]实验发现，小柴胡汤可促进 Hca－f 肝癌小鼠产生 TNF－α 来抑制肿瘤生长。

3.5 抗氧化 肿瘤发生发展过程中，癌细胞分裂、生长失控，扰乱机体氧化稳态，产生氧化应激损伤，可诱导 DNA 损伤，影响细胞内信号转导途径，导致肿瘤进展，并影响药物治疗效果[67]。因此，减弱氧化应激损伤对抗肿瘤有一定疗效。有报道称，小柴胡汤可体外抑制人肝癌细胞株 HepG2 增殖，起效机制可能与其抗氧化活性及抑制 NO 生成有关[68]。刘应柯等[69]实验发现，加味小柴胡汤可减轻肝癌 TACE 中化疗药诱致的脂质过氧化反应，从而减轻不良反应及肝损害。高密度脂蛋白（HDL）和低密度脂蛋白（LDL）是人体中重要的两类脂蛋白，两者可因疾病、环境及精神等多种因素而发生氧化应激损伤，与肝炎、肝硬化和癌症等多种疾病的发生发展密切相关，有报告称，小柴胡汤可通过升高肝癌患者血清总氧化抵抗，调节整体血清氧化还原微环境，改善血清 HDL 和 LDL 氧化抵抗，从而起到抗肿瘤作用[70]。

4 结语与展望

中医药发挥疗效前提在于“辨证论治”，小柴胡汤出自《伤寒论》，有和解少阳、疏肝健脾之功，适用于肝郁脾虚证型肝癌[6]，症见口苦、情志不舒、胸胁苦满胀痛等。肝癌发病率高，预后差，找寻有效、安全无毒的中医经典方剂是目前传统医学研究的重要方向。中药复方组成药物多，具有作用靶点多，疗效机制广等特色[71]。本文通过搜阅大量文献，明示此方治疗

肝癌确有良效，不仅可预防、治疗原发肿瘤疾病，还可缓解手术、放疗、化疗带来的不良反应；而且基础研究方面也疗效确切，经得起推敲，前景广阔。

基于此，小柴胡汤可作为有效的肝癌辅助用药，作进一步探索，推广应用于临床。但当前研究也确有不足之处。临床方面：①小柴胡汤研究多停留在减轻抗肿瘤治疗的不良反应方面，是否有防复发、延长生存期等其他作用，还需进一步研究；②临床研究样本量较小，缺乏大样本、多中心、随机、双盲的临床证据。基础研究方面：①具体有效成分尚未完全清楚，应深入挖掘，明确有效成分，以便进一步提高疗效；②作用机制尚不清楚，应多加强此方信号通路、基因和蛋白等分子水平研究，以突出小柴胡汤治疗肝癌多靶点、多通路的优势。综上，小柴胡汤不论是临床研究还是作用机制研究，都需更彻底、更深入地研究。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209 - 249.

[2] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000 - 14 (CONCORD - 3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population - based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023 - 1075.

[3] 王宁, 刘硕, 杨雷, 等. 2018 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 87 - 97.

[4] 章新友, 王姝, 潘树茂, 等. 口服中药辅助治疗原发性肝癌的 Meta 分析及基础用药筛选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 180 - 190.

[5] 曹玉婵, 黄金昶. 养阴益气活血抗癌法治疗原发性肝癌临床经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2779 - 2782.

[6] 翟玉萱, 赵怡, 项荣武, 等. 基于加权网络药理学的小柴胡汤抗肝癌作用机制研究[J]. 中国药物化学杂志, 2020, 30(11): 658 - 668.

[7] 毛启远, 周慧灵, 关靓, 等. 林洪生"固本清源"理论治疗原发性肝癌经验思想[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8): 3950 - 3953.

[8] 龙馨, 彭旋, 梁爱武. 小柴胡汤实验及临床应用研究综述[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(8): 882 - 886.

[9] 李秀惠, 袁慧鑫. 从病因病机入手提高中医药治疗原发性肝癌的疗效[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2001 - 2004.

[10] 段桦, 周天, 胡凯文. 疏肝解郁法在原发性肝癌中的应用进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 307 - 309.

[11] 林栋毅, 彭波, 郑景辉, 等. 基于肝癌临床特征构建的 logistic 回归模型对原发性肝癌中医证型的判断效能[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(6): 1293 - 1298.

[12] 欧杰, 陈闯, 胡利荣, 等. 175 例原发性肝癌中医证型分布规律及其与 GPC - 3 的相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(9): 1199 - 1200, 1225.

[13] KUDO M, HAN K H, YE S L, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate - stage hepatocellular carcinoma: Asia - Pacific primary liver cancer expert consensus statements[J]. Liver Cancer, 2020, 9(3): 245 - 260.

[14] 梁宏元, 卢再鸣. 原发性肝癌综合介入治疗现状与困惑[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(1): 44 - 48.

[15] 李正军, 梁定, 张元朝, 等. 小柴胡汤合六味地黄汤加减防治原发性肝癌 TACE 术后栓塞后综合征 50 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2020, 52(5): 38 - 41.

[16] 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] 郝颖, 迟文成. 小柴胡汤加减联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床疗效观察[J]. 黑龙江医药, 2016, 29(2): 260 - 262.

[18] 杨薇, 梁梓南. 肝癌射频消融治疗的临床应用现状与进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2020, 17(4): 289 - 295.

[19] 李伟良, 许尤琪, 尹会玲, 等. 清肝化瘀方联合射频消融术对肝癌患者生活质量、免疫功能及肿瘤转移的影响[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(2): 225 - 231.

[20] 王文英,张克勤,刘金明,等. 加味小柴胡汤联合微波消融治疗原发性肝细胞癌的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志,2022, 28(7):121 - 126.

[21] 赵威武, 孙厚坦, 陈朝旻, 等. 小柴胡汤联合微波消融并门静脉灌注治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25(7): 543 - 546.

[22] 杨芳明, 杨亚琴. 小柴胡汤改善肝癌射频消融术后不良反应 32 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(20): 50 - 52.

[23] DHIR M, MELIN A A, DOUAIHER J, et al. A review and update of treatment options and controversies in the management of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg, 2016, 263(6): 1112 - 1125.

[24] 李子奈, 黄水源. 加味小柴胡汤在肝癌术后的应用[J]. 福建中医药, 1993, 24(1): 21.

[25] 李世杰, 李潞, 易成. 小柴胡片对肝癌术后的预防作用的临床观察 附: 40 例病例报告[J]. 成都中医药大学学报, 2002, 25(4): 16 - 18.

[26] PASIKHOVA Y, LUDLOW S, BALUCH A. Fever in patients with cancer[J]. Cancer Contr, 2017, 24(2): 193 - 197.

[27] 阳国彬, 刘松林, 刘玉芳. 基于"少阳为枢"理论探讨《伤寒论》柴胡类方治疗癌性发热[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5024 - 5027.

[28] 申洁婷, 吴煜, 袁菊花, 等. 小柴胡汤治疗癌性发热体会[J]. 中医杂志, 2011, 52(S1): 47 - 48.

[29] 戴春山, 王雄华, 陈彬, 等. 加味小柴胡汤治疗老年癌性发热 48 例[J]. 福建中医药, 2013, 44(2): 46.

[30] 吴俊生. 小柴胡汤联合吲哚美辛栓治疗中晚期原发性肝癌性发热的临床分析[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(20): 149 - 150.

[31] 朱兆承, 宗登伟. 加味小柴胡汤联合新癀片治疗原发性肝癌癌性发热临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(7): 749 - 750.

[32] 侯春阳, 马玉梅, 刘莉, 等. 慢性乙型肝炎及乙型肝炎后肝硬

化、肝癌患者外周血辅助性 T 淋巴细胞表达水平分析[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(5): 98 - 101.
[33] 张向磊, 李勇. 基于中医传承辅助平台的中医药治疗慢性乙肝用药规律分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(9): 1245 - 1248.
[34] 夏莉, 陈新瑜, 李小清, 等. 小柴胡汤对感染性乙肝病毒肝炎患者肝功能与 HBV - DNA 拷贝数的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(6): 827 - 830.
[35] 陈少芳, 王章林, 万石川. 加味小柴胡汤人含药血清对 HepG2.2.15 细胞的干预作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 38 - 41.
[36] 安云凤, 袁枚, 倪新. 小柴胡汤联合西药治疗丙型肝炎 46 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12): 291 - 292.
[37] 徒康宛, 朱银芳, 俞萍, 等. 加减清营汤治疗乙肝后肝硬化内毒素血症热毒血瘀型的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(4): 322 - 325.
[38] 童光东, 王宇新, 邢宇锋, 等. 从“虚、毒、瘀、积”论慢性乙型肝炎及相关肝硬化、肝癌的治疗[J]. 中医杂志, 2021, 62(16): 1404 - 1407.
[39] 时克. 乙肝肝硬化患者发生肝癌的预测模型及中医药对其预防作用[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
[40] 盛雄, 邹卓琳. 小柴胡汤联合干扰素 α 治疗慢性乙型肝炎肝纤维化疗效及对细胞免疫状态的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 2016 - 2018.
[41] 师会杰. 恩替卡韦联合小柴胡汤治疗慢性乙型肝炎肝硬化临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(15): 40 - 42.
[42] 吴俏青. 小柴胡汤化裁治疗乙型肝炎肝硬化 69 例临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(4): 517 - 518.
[43] 曾彬, 胡阳黔, 姜红梅, 等. 小柴胡汤加减治疗慢性乙型肝炎肝硬变 60 例[J]. 河南中医, 2015, 35(6): 1284 - 1286.
[44] NAGATA S, TANAKA M. Programmed cell death and the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(5): 333 - 340.
[45] LIU G B, PEI F, YANG F Q, et al. Role of autophagy and apoptosis in non - small - cell lung cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 367.
[46] CHANG C W, LO J F, WANG X W. Roles of mitochondria in liver cancer stem cells[J]. Differentiation, 2019, 107: 35 - 41.
[47] 孙秀玉, 刘立亚, 吴宥熹, 等. Bcl - 2 家族对线粒体质量控制的调控研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(12): 1633 - 1636.
[48] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease[J]. Immunity, 2019, 50(6): 1352 - 1364.
[49] 李然, 刘立萍, 马骥, 等. 小柴胡汤含药血清对肝癌 HepG - 2 细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 217 - 220.
[50] 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.
[51] 刘旺, 王衡, 黄剑, 等. 维康醇与维泰醇的抗肿瘤作用研究进展[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(6): 651 - 657.
[52] 王孝锦, 徐湛翔. 抗肿瘤药物多药耐药机制的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(3): 164 - 167.
[53] 罗昌国, 张晶, 李阳. 四君子合小柴胡汤对移植性原发性肝癌抑瘤作用的实验研究[J]. 中国医药科学, 2017, 7(6): 19 - 22.
[54] 胡雅凌, 黄秀深. 小柴胡汤含药血清诱导 SSMC - 7721 人肝癌细胞株分化研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(3): 37 - 39.
[55] 赖霓, 黄秀深, 陈继兰, 等. 小柴胡汤中药血清对 SMMC - 7721 细胞株诱导分化作用的实验研究[J]. 四川中医, 2013, 31(6): 55 - 57.
[56] 田塬, 唐贵菊, 王继婷, 等. 化疗药治疗肝细胞癌的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(12): 1088 - 1093.
[57] 戴奇男, 张景红. 肿瘤多药耐药与自噬、DNA 修复和肿瘤干细胞相关的分子机制研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(4): 69 - 77.
[58] 余云霞, 夏嘉文, 熊友香. 中药逆转肝癌多药耐药机制的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(8): 92 - 97.
[59] 赵锦燕. 小柴胡汤调控 miR - 122 逆转肝癌多药耐药的作用机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
[60] 张延新, 李成宏, 宋文刚, 等. 小柴胡汤对肝癌化疗耐药性逆转的作用[J]. 求医问药(下半月), 2013, 11(1): 486 - 487.
[61] 崔迎春, 李建全, 张典. 肿瘤的免疫治疗[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(14): 1783 - 1787.
[62] CHENG K B, WU ZH, GAO B L, et al. Analysis of influence of baicalin joint resveratrol retention *Enema* on the TNF - α, *SIgA*, IL - 2, IFN - γ of rats with respiratory syncytial virus infection[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(2): 1305 - 1309.
[63] 章红燕, 何福根, 姜建伟. 小柴胡汤对 H22 肝癌小鼠癌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.
[64] 李江, 谢鸣, 甘媛. 小柴胡汤及其药群配伍抗小鼠 H22 肝肿瘤及免疫调节作用[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(9): 1039 - 1044.
[65] 黄睿. 姜黄素抑制单核细胞来源的巨噬细胞肝脏浸润抗小鼠肝纤维化作用[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
[66] 赵硕. 小柴胡汤联合 5 - 氟尿嘧啶诱导 Hca - f 肝癌小鼠细胞凋亡的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2009.
[67] 云图娅, 苏秀兰. 抗氧化肽通过抗氧化作用抗肿瘤研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(68): 71 - 73.
[68] 廖晖, DAVID J DE VRIES, LINDA K BANBURY, 等. 小柴胡汤对体外培养人肝癌细胞株 HepG2 增殖的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(11): 24 - 26.
[69] 刘应柯, 谢磊, 刘尚岭. 加味小柴胡汤对肝癌患者栓塞化疗后脂质过氧化反应的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2006, 14(6): 369 - 372.
[70] 曾晓英,朱海龙,刘晓秋,等. 原发性肝癌患者血清及血清高密度脂蛋白、血清低密度脂蛋白的氧化和氧化抵抗及小柴胡汤的作用[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(23):3499 - 3504.
[71] 刘宁宁, 谈政, 孙明瑜, 等. 半夏泻心汤治疗胃癌的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6254 - 6257.