

鳖甲煎丸抗肝癌作用机制研究进展

李楠楠¹ 张玉峰² 刘玲芳¹

(1.河南中医药大学第二临床医学院,河南郑州450053;2.河南省中医院,河南郑州450002)

摘 要 肝癌是消化系统常见恶性肿瘤之一,严重危害人类健康。鳖甲煎丸出自《金匱要略》,具有软坚散结、行气活血、祛湿化痰等功效,广泛用于肝脏系统疾病的治疗。现代研究证实,鳖甲煎丸能够显著抑制肝癌细胞生长、侵袭及转移,其主要从抑制肝癌细胞增殖、诱导肝癌细胞凋亡、阻滞肝癌细胞周期、抑制肝癌细胞侵袭转移、抑制肿瘤血管生成、改善肿瘤微环境、增强机体免疫功能等途径发挥抗肝癌作用。鳖甲煎丸抗肝癌作用机制研究多集中于单一通路,且多为细胞和动物实验,发挥抗肿瘤的有效成分、量效关系尚不完善,缺少逆转肝癌耐药方面的相关研究。未来可从以上几点进行深入研究,为临床应用提供新的科学依据。

关键词 鳖甲煎丸;肝癌;作用机制;综述

基金项目 河南省高等学校重点科研项目(19A360016);河南省二〇一九年科技发展规划(192102310428)

据2020年全球癌症统计数据显示,全球新发肝癌约91万例,死亡约83万例,发病率和死亡率分别居全球第6位和第3位^[1]。我国是肝癌的高发地区,在所有恶性肿瘤中肝癌发病率排第5,死亡率位居第2^[2]。因本病发病隐匿、早期诊断困难,肝癌患者确诊时多已发展为中晚期,恶性程度高,极易发生浸润转移,且预后较差。目前临床常规治疗方法有肝切除术、肝移植术、局部消融治疗、经动脉化疗栓塞、放射治疗、系统抗肿瘤等^[3],虽有一定的治疗作用,但存在整体预后较差、复发转移率高、化疗副作用大、生存质量低、生存周期短等问题。

根据临床特征可将肝癌归属于中医学“肝积”“积聚”“癥瘕”“黄疸”等范畴,虚、瘀、痰、热为其主要病因,病机虚实夹杂,基本治则为扶正祛邪、活血化瘀、清热解毒、软坚散结^[4]。鳖甲煎丸出自《金匱要略·疟病脉证并治》,方含23味中药,是仲景名方中第一大方,具有软坚散结、行气活血、祛湿化痰等功效,主治疟母、癥瘕等疾患^[5],现代临床常用于治疗肝纤维化、肝硬化、肝癌等肝脏疾病,疗效确切。本文对近十年来鳖甲煎丸抗肝癌作用机制的相关文献进行归纳总结,阐述其作用机制的研究进展,以期为其后续的深入研究及临床推广应用提供依据。

1 抑制肝癌细胞增殖

细胞增殖是生物体生长、发育、繁殖及遗传的基础,也是肿瘤细胞生长、发展的重要条件。与正常细

胞相比,肿瘤细胞的特点是过度增殖且不受调控,因此抑制恶性增殖是治疗肿瘤的关键。

文彬等^[6]以肝癌细胞HepG2为模型,运用血清药理学方法研究发现鳖甲煎丸可阻断分泌型糖蛋白/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路的传递,减少β-catenin在细胞核内积聚,抑制其下游处于不同过程的靶基因的表达,从而抑制肝癌细胞的增殖。孙海涛等^[7]研究亦发现,鳖甲煎丸通过调控人肝癌HepG2裸鼠移植瘤Wnt/β-catenin信号通路,抑制肝癌细胞的增殖并促进其凋亡,从而发挥抗肝癌作用。鳖甲煎丸还可通过调节丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,有效抑制肝癌细胞Bel-7402的增殖,起到抗癌作用^[8]。此外,林洪升等^[9]、李明芬等^[10]研究发现,鳖甲煎丸可抑制肝癌细胞SMMC-7721增殖活性,其机制涉及众多微小RNA(miRNA)、信使RNA(mRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)及其信号通路的传导,有待进一步研究。

2 诱导肝癌细胞凋亡

细胞凋亡是人体自身为维持内环境稳定,由基因控制细胞自主有序的死亡,又称程序性细胞死亡。目前,应用药物诱导癌细胞的凋亡是临床治疗癌症常用方法之一。介导凋亡主要有线粒体通路、内质网通路和死亡受体通路三种通路。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族是作用于线粒体的细胞凋亡重要调节分子,其中发挥重要作用的是Bcl-2和Bax,

当Bcl-2高表达时可抑制细胞凋亡,Bax高表达则促进细胞凋亡。Janus酪氨酸蛋白激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路是一种常见的细胞内信号转导通路,参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节,与各种癌症和自身免疫性疾病密切相关^[11]。

孙阳等^[12-13]采用H22荷瘤小鼠制作体内抗肿瘤实验模型,在鳖甲煎丸干预H22移植瘤后通过电镜观察其细胞形态学变化发现,鳖甲煎丸可诱导肝癌细胞凋亡,细胞内线粒体形态变化最为明显,可知其抗肿瘤作用机制是通过抑制白细胞介素-6(IL-6)/JAK/STAT信号通路,下调Bcl-2表达、上调Bax表达,从而诱导肝癌细胞线粒体途径凋亡。另有研究表明,经鳖甲煎丸干预后的肝癌细胞SMMC-7721凋亡率显著增高,且具有浓度依赖性,其机制与细胞中STAT3、Bcl-2表达降低、Bax表达升高有关^[14]。

3 阻滞肝癌细胞周期

细胞周期通常可分为DNA合成前期(G₁期)、DNA合成期(S期)、DNA合成后期(G₂期)、有丝分裂期(M期)。在细胞周期过程中,细胞周期蛋白(cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)及其抑制剂(CKI)共同构成复杂的信号调控网络,以确保整个细胞周期过程的精准调控。细胞周期在肿瘤的生长增殖调控中具有重要作用,阻滞肿瘤细胞周期可有效抑制肿瘤的生长。

贾文燕等^[15]研究发现,鳖甲煎丸可通过调控Wnt/ β -catenin信号通路,下调cyclin D1表达,使肝癌细胞HepG2在G₁期发生停滞,抑制肝癌细胞过度增殖,从而发挥抗癌作用。李明芬等^[10]将鳖甲煎丸作用于肝癌细胞SMMC-7721后,与空白对照组比较,鳖甲煎丸组肝癌细胞的G₀/G₁期比例增加、G₂/M期与S期所占比例减少,表明其增殖活性受到明显抑制。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)合成并存在于细胞核内,是DNA复制的必需物质,参与多种DNA代谢过程,与细胞周期关系密切^[16],并有研究证实在原发性肝癌组织中PCNA阳性表达率明显高于癌旁组织^[17]。文彬等^[18]动物实验研究表明,鳖甲煎丸能够抑制人肝癌HepG2裸鼠移植瘤组织中PCNA的表达,减少DNA的合成,阻滞肝癌细胞周期,从而抑制肝癌细胞的生长和增殖,且抑制作用与鳖甲煎丸药物浓度呈正相关。

4 抑制肝癌细胞侵袭转移

侵袭和转移是肿瘤的基本特征,也是癌症患者死亡的主要原因。上皮-间质转化(epithelial-

mesenchymal transition, EMT)参与肿瘤的发生与发展,可促进肿瘤的转移和侵袭,是肿瘤转移、复发的关键环节。EMT主要指上皮细胞向间质细胞转化的生物学过程,在这过程中肿瘤细胞获得侵袭转移的能力,其标志蛋白E-钙黏蛋白(E-cadherin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)表达水平也发生了变化,因其过程的可逆性,可作为肿瘤治疗的切入点^[19]。其中,转化生长因子- β (TGF- β)信号通路是目前调控EMT的作用机制较为明确的通路,分为经典Smad信号通路和非Smad信号通路。TGF- β 在肿瘤的发生过程中具有双重作用,在肿瘤早期阶段,TGF- β 通过抑制肿瘤细胞生长和诱导凋亡发挥抑癌作用;在肿瘤后期,细胞对TGF- β 诱导的生长抑制产生抗性,此刻TGF- β 加速了肿瘤EMT进程,具有促癌作用^[20]。

陈炜聪等^[21]研究发现,鳖甲煎丸可下调二乙基亚硝胺(DEN)诱导制作肝癌模型大鼠肝癌组织中TGF- β 1的表达水平,抑制TGF- β /Smad信号通路的激活及相关通路介导的肝癌细胞EMT,降低癌细胞的迁移能力,从而抑制肝癌细胞的转移侵袭。招文婷等^[22]以大鼠肝卵圆细胞WB-F344为研究对象,采用TGF- β 1诱导WB-F344细胞发生EMT,通过蛋白免疫印迹法(Western blot)检测WB-F344细胞发生EMT时相关标志蛋白的变化发现,其上皮标志物E-cadherin蛋白表达水平降低,间质标志物N-cadherin、Vimentin蛋白表达水平升高,而鳖甲煎丸可通过上调E-cadherin蛋白表达,下调N-cadherin、Vimentin蛋白表达,有效逆转TGF- β 1诱导WB-F344细胞的EMT改变,从而减弱WB-F344细胞迁移能力,发挥防治肝癌的作用。钟晓丹等^[23]以肝癌细胞HepG2为研究对象,同样以TGF- β 1诱导HepG2细胞发生EMT以构建EMT模型,结果表明鳖甲煎丸可阻断核转录因子 κ B(NF- κ B)/Snail信号通路的激活,抑制Snail表达,提高E-cadherin表达水平,抑制HepG2细胞的EMT进程,减弱肝癌细胞的增殖和迁移能力,从而起到抗癌作用。此外,磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)信号通路也参与调控肿瘤细胞的EMT^[24],孙嘉玲等^[25]研究证实,鳖甲煎丸通过调控肝癌细胞Hep3B细胞中PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路,上调GSK-3 β 的表达,下调其下游Snail蛋白表达,升高E-cadherin蛋白表达水平,降低N-cadherin蛋白表达水平,以调节肝癌细胞Hep3B的EMT改变,从而抑制肝癌细胞的侵袭转移。

另外, Wnt/ β -catenin信号通路不仅通过参与EMT的信号传导干预肿瘤侵袭转移,还可调控该通路相关蛋白促进肿瘤的生长及转移性病变。 β -catenin是Wnt/ β -catenin信号通路重要的信号分子,参与细胞间黏附,调控细胞生长、分化和凋亡等过程,在肝细胞癌的侵袭转移过程中具有双重作用:一方面, β -catenin在钙粘连蛋白和细胞骨架连接中起重要的桥梁作用,使E-cadherin保持黏附功能;另一方面, β -catenin入核转运可促进肿瘤细胞转移相关基因的表达,如糖蛋白Dickkopf-1(DKK-1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、细胞粘附分子CD44变异体6(CD44v6)、环氧合酶-2(COX-2)、T-box转录因子3(Tbx3)等是Wnt/ β -catenin信号通路的相关靶基因,与肿瘤的侵袭和转移密切相关^[26]。贺松其团队以Wnt/ β -catenin信号通路为切入点,通过多项细胞和动物实验研究得出:鳖甲煎丸可显著降低肝癌细胞HepG2中 β -catenin表达,上调DKK-1表达^[27],下调MMP-2^[6]、CD44v6^[28]、COX-2^[15]、Tbx3^[18]表达,阻断Wnt信号通路的信号传递,从而抑制肝癌细胞的侵袭转移。

5 抑制肿瘤血管生成

肿瘤新血管的生成不仅为肿瘤的生长提供更多的氧气和营养物质,还为肿瘤的转移提供可能的血管通路,在恶性肿瘤增殖、侵袭与转移中起关键作用。肝癌与血管关系密切,是典型的多血管恶性肿瘤,抗肿瘤血管生成成为肝癌的治疗提供了新的途径。体内有多种因子可以调控肿瘤血管生长,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最重要的促血管生成因子。

郑艳等^[29]使用肝癌细胞HepG2培养液上清培养人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vascular endothelial cell, HUVEC)以建立体内肿瘤血管内皮细胞模型,结果证实鳖甲煎丸可以抑制HUVEC的异常增殖,其机制是通过阻断Wnt/ β -catenin信号通路,降低HepG2中VEGF的表达,从而抑制肝癌细胞血管生成,且抑制作用强度与药物浓度成正相关。常欣峰等^[30]研究发现,鳖甲煎丸可通过降低VEGF、Delta样配体4(Dll4)蛋白表达,阻断VEGF/Dll4-Notch信号通路,抑制肿瘤血管生成,且抑制作用随药物浓度的升高而逐渐加强。

6 改善肿瘤微环境

肿瘤微环境指肿瘤细胞与非肿瘤细胞及其产生和释放的分子共同构成的一种特殊生物环境,有利于肿瘤生长和转移,在肿瘤发生、发展、侵袭和

转移过程中发挥决定性作用,可作为治疗肿瘤的靶点^[31]。缺氧是肿瘤微环境的重要特征,与细胞增殖、血管生成、新陈代谢和肿瘤免疫反应密切相关,可促进肿瘤的进展,增强肿瘤侵袭转移能力^[32]。铁明慧等^[33]将肝癌皮下转移瘤模型Hepa1-6小鼠随机分为鳖甲煎丸组、贝伐单抗组,干预14 d后检测各组肿瘤组织微血管密度计数、周细胞覆盖率、血管基底膜面积、血管通透性、乏氧区域面积发现,鳖甲煎丸能够使小鼠肿瘤血管正常化、减少肿瘤乏氧区域面积、降低血管通透性,从而改善肝癌细胞微环境,达到抑癌作用。

持续的炎症反应是肝癌发生发展的重要因素,肝癌往往是由慢性肝炎或肝硬化等肝脏疾病进展而来,因此,改善炎症微环境对肝癌的发生发展有一定抑制作用。二乙基亚硝胺(DEN)可使动物体内产生自由基,造成机体氧化损伤和炎症反应,从而引起动物从肝纤维化至肝硬化向肿瘤的病理发展,很好地模拟了体内持续的炎性环境对肝癌的促进作用。多项研究表明,鳖甲煎丸可通过调控NLRP3炎症小体、IL-6/STAT3通路、下调炎症因子表达,从而改善肝脏氧化应激及炎症微环境,以降低肝功能损伤,维持肝脏正常功能,延缓肝脏从肝硬化进展至肝细胞癌的进程,有效抑制癌体的生长^[34-36]。

7 增强机体免疫功能

肿瘤免疫治疗是一种新型癌症疗法,通过提高机体免疫系统功能,利用自身的免疫细胞去对抗肿瘤,以抑制或杀伤肿瘤细胞,并能引发长期的抗肿瘤免疫反应。脾脏和胸腺都是机体的免疫器官,具有重要的免疫作用,可反映机体的免疫功能。T淋巴细胞作为重要免疫细胞,在机体的抗肿瘤免疫排斥反应中发挥重要作用,参与抗肿瘤免疫主要以辅助性T淋巴细胞CD4⁺ T淋巴细胞和抑制性T淋巴细胞CD8⁺ T淋巴细胞为主。据报道,在肿瘤患者中CD3⁺、CD4⁺ T淋巴细胞比例明显降低,CD4⁺/CD8⁺比值也明显下降,机体处于免疫失衡状态^[37]。罗庆东等^[38]研究发现,经鳖甲煎丸治疗的H22荷瘤小鼠外周血内CD4⁺ T淋巴细胞比例显著上升,CD8⁺ T淋巴细胞比例显著下降,纠正了CD4⁺/CD8⁺比值失衡,增强抗肿瘤免疫反应,达到抑制肿瘤生长和转移的目的。另有研究证实,鳖甲煎丸可提高H22荷瘤鼠的脾脏指数和胸腺指数,增强小鼠的免疫功能,间接发挥抗肿瘤作用^[12-13]。

8 其他作用机制

除上述机制外,鳖甲煎丸还有抑制肝癌干细胞

增殖、与化疗药共用减毒增效等功效。肿瘤干细胞是肿瘤细胞的一个小亚群,具有影响自我更新、分化和肿瘤发生的能力,在肿瘤的发生、进展、耐药、复发和转移中发挥重要作用^[39]。谢杨益等^[40]通过免疫磁珠法分选出肝癌干细胞进行培养后发现,肝癌干细胞的增殖和侵袭能力较肝癌细胞均明显提高,经鳖甲煎丸含药血清干预后,肝癌干细胞的增殖能力明显受抑制,其抑制作用机制与下调Wnt/ β -catenin信号通路分子表达有关。

化疗是临床治疗癌症的常用手段,然而化疗药物在杀灭癌细胞的同时,亦会损害人体的正常细胞,具有一定毒副作用,并且在长期化疗后,容易出现多药耐药,降低化疗效果。于笑笑等^[41]研究发现,鳖甲煎丸联合环磷酰胺在抑制H22小鼠肝癌细胞皮下瘤生长的同时,还能改善环磷酰胺引起的肝损害,表明常规西药治疗基础上联合鳖甲煎丸可起到增效减毒的效果。

9 结语

鳖甲煎丸作为临床治疗肝癌的中药复方之一,其配伍严谨,集寒热并用、攻补兼施、益气活血、活血化痰、解毒散结之功,可从多途径、多通路、多靶点发挥抗肝癌作用,具有疗效确切、副作用小等特点。虽然现代实验研究已证实鳖甲煎丸治疗肝癌的多种作用机制,但也存在不足之处:一是目前鳖甲煎丸抗肝癌作用机制在逆转肝癌耐药性方面缺少相关研究,可进一步探索鳖甲煎丸逆转肝癌耐药的作用;二是鳖甲煎丸抗肝癌机制研究多是细胞和动物实验,需进一步验证其临床疗效;三是对鳖甲煎丸抗肝癌作用机制的信号通路研究多集中于单一通路,而各通路间往往是相互联系的,可进一步加深相关信号通路及靶点研究,从整体上阐释其作用机制;四是鳖甲煎丸抗肝癌药效的物质基础尚未完善,中药复方治病的关键不仅是单味药物的功效,更重要的是通过君臣佐使配伍后药物之间产生的协同治疗作用,下一步要明确鳖甲煎丸抗肝癌的物质基础;五是多项研究表明鳖甲煎丸抗癌作用随药物浓度的增加而加强,但也有研究显示低剂量鳖甲煎丸抑制血管生成作用强于高剂量鳖甲煎丸,对肝癌起最优治疗作用的药物浓度和剂量还没有确切标准,需进一步证实药物的量效关系,使药效最大化,以助于临床更好地推广。

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.

- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J].Chin Med J (Engl), 2021, 134 (7): 783.
- [3] 国家卫生健康委办公厅.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].临床肝胆病杂志, 2022, 38 (2): 288.
- [4] 杨硕, 郑洪新.郑洪新教授治疗肝癌四法[J].辽宁中医药大学学报, 2020, 22 (3): 189.
- [5] 刘思鸿, 李莎莎, 侯酉娟, 等.《金匱要略》鳖甲煎丸临床应用的古今文献研究[J].中国实验方剂学杂志, 2020, 26 (6): 12.
- [6] 文彬, 孙海涛, 贺松其, 等.鳖甲煎丸对Wnt信号通路中 β -catenin/TCF4复合物活性及信号分子cyclin D1、MMP-2的影响[J].南方医科大学学报, 2014, 34 (12): 1758.
- [7] 孙海涛, 贺松其, 文彬, 等.鳖甲煎丸对HepG2裸鼠移植瘤Wnt信号通路相关分子及靶基因的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (13): 81.
- [8] 常欣峰, 宋春花, 陈涛, 等.鳖甲煎丸对人肝癌细胞Bel-7402MAPK信号通路的影响(英文)[J].赣南医学院学报, 2015, 35 (5): 663.
- [9] 林洪升, 韦巍, 林英辉, 等.鳖甲煎丸通过LncRNA-mRNA顺式调控抑制肝癌细胞[J].基因组学与应用生物学, 2021, 40 (4): 1829.
- [10] 李明芬, 潘爱萍, 林英辉, 等.鳖甲煎丸含药血清抑制肝癌细胞的miRNA-mRNA调控机制分析[J].中成药, 2021, 43 (6): 1437.
- [11] HU X Y, LI J, FU M R, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic[J].Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1): 402.
- [12] 孙阳, 吴勃岩, 车艳新, 等.鳖甲煎丸诱导肝癌细胞凋亡及对STAT信号通路的影响[J].时珍国医国药, 2016, 27 (4): 849.
- [13] 孙阳, 陶雪莲, 徐放, 等.鳖甲煎丸对肝癌细胞Bcl-2、Bax表达及IL-6/Stat3信号通路的影响[J].时珍国医国药, 2020, 31 (2): 277.
- [14] 孙阳, 陶雪莲, 解颖, 等.鳖甲煎丸含药血清对SMMC-7721肝癌细胞凋亡的影响[J].中成药, 2019, 41 (11): 2757.
- [15] 贾文燕, 贺松其, 文彬, 等.鳖甲煎丸对肝癌细胞周期及Wnt/ β -catenin信号通路中 β -catenin、COX-2蛋白表达水平的影响[J].中华中医药杂志, 2015, 30 (8): 2964.
- [16] CARDANO M, TRIBIOLI C, PROSPERI E. Targeting proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as an effective strategy to inhibit tumor cell proliferation[J].Curr Cancer Drug Targets, 2020, 20 (4): 240.

- [17] 徐珂珂,王军梅,郭亚南.p53、增殖细胞核抗原在原发性肝癌中的表达情况及与超声图像特征的关系[J].癌症进展,2022,20(8):828.
- [18] 文彬,孙海涛,贺松其,等.鳖甲煎丸对HepG2裸鼠移植瘤的抑制作用及瘤体组织中 β -catenin、Tbx3表达水平的影响[J].南方医科大学学报,2016,36(2):210.
- [19] DEBNATH P, HUIREM R S, DUTTA P, et al. Epithelial-mesenchymal transition and its transcription factors[J]. Biosci Rep, 2022, 42(1): BSR20211754. doi: 10.1042/BSR20211754.
- [20] HAO Y, BAKER D, TEN DIJKE P. TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(11): 2767.
- [21] 陈炜聪,文彬,孙海涛,等.鳖甲煎丸通过TGF- β /Smad信号通路抑制DEN诱导肝癌大鼠上皮间质转化的机制[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(20):9.
- [22] 招文婷,孙嘉玲,文彬,等.鳖甲煎丸通过Wnt/ β -catenin信号通路逆转大鼠肝卵圆细胞EMT的机制[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(1):38.
- [23] 钟晓丹,文彬,孙海涛,等.鳖甲煎丸通过NF- κ B信号通路抑制肝癌细胞上皮间质转化的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(1):24.
- [24] 吴爱兵,黎明春,麦宗炯,等.CK2 α 通过PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路调控肺腺癌A549细胞的侵袭及迁移[J].中国肺癌杂志,2017,20(4):233.
- [25] 孙嘉玲,文彬,杨雪梅,等.基于PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路探讨鳖甲煎丸调控肝癌细胞Hep3B增殖转移的机制[J].中华中医药杂志,2021,36(3):1361.
- [26] 贺松其,姚飞龙,吕志平,等.Wnt/ β -catenin信号通路在肝癌转移侵袭中的调控机制[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(7):251.
- [27] 贺松其,程旸,朱云,等.鳖甲煎丸对肝细胞癌中Wnt/ β -catenin信号通路及抑制基因DKK-1、FrpHe表达的影响[J].南方医科大学学报,2013,33(1):30.
- [28] 孙海涛,贺松其,文彬,等.鳖甲煎丸对肝癌细胞中Wnt信号分子 β -catenin、GSK-3 β 及靶基因CD44v6、VEGF的影响[J].南方医科大学学报,2014,34(10):1454.
- [29] 郑艳,贺松其,文彬,等.鳖甲煎丸对HUVEC增殖及HepG2中VEGF表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(20):132.
- [30] 常欣峰,周海倩,宋春花,等.鳖甲煎丸对人肝癌细胞Bel-7402VEGF/Dll4-Notch信号通路的影响[J].江西中医药,2019,50(11):65.
- [31] XIAO Y, YU D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J]. Pharmacol Ther, 2021, 221: 107753. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107753.
- [32] LI Y, ZHAO L, LI X F. Hypoxia and the tumor microenvironment[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 15330338211036304. doi: 10.1177/15330338211036304.
- [33] 铁明慧,张颖,王科.鳖甲煎丸对肝癌皮下转移瘤小鼠肿瘤新生血管及微环境的影响[J].中医杂志,2018,59(4):325.
- [34] 黄鸿娜,黄晶晶,毛德文,等.鳖甲煎丸对大鼠肝癌癌前病变血管生成和微环境的机制探讨[J].时珍国医国药,2016,27(11):2570.
- [35] 冯明辉,贺松其,黄松泽,等.鳖甲煎丸对二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝癌的抑制作用及机制[J].南方医科大学学报,2020,40(8):1148.
- [36] 陈炜聪,文彬,孙海涛,等.鳖甲煎丸对二乙基亚硝胺诱导的肝癌前病变模型大鼠肝组织IL-6/STAT3信号通路的影响[J].中医杂志,2021,62(19):1720.
- [37] 严健,原永明,张舒,等.CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T淋巴细胞亚群在肿瘤患者外周血中检测的临床意义[J].检验医学,2013,28(10):901.
- [38] 罗庆东,王月飞,赵红晔,等.鳖甲煎丸对肝癌荷瘤小鼠细胞免疫功能的干预作用[J].中医药学报,2012,40(3):21.
- [39] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8381.
- [40] 谢杨益,林洪升,孔茵芝,等.鳖甲煎丸含药血清对肝癌干细胞的抑制作用及潜在调控机制研究[J].吉林中医药,2022,42(5):574.
- [41] 于笑笑,李曼,马利节,等.基于AKT信号通路探讨鳖甲煎丸诱导H22肝癌细胞皮下瘤细胞凋亡的作用机制[J].中华中医药杂志,2022,37(8):4449.

第一作者:李楠楠(1994—),女,硕士研究生在读,研究方向:中医药防治肝胆脾胃疾病研究。

通讯作者:张玉峰,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师。jogo2003@163.com

收稿日期:2022-11-14

编辑:蔡强

