

山仙颗粒抑制肿瘤作用机制的研究概况

魏静, 周涵, 王晓雅, 李媛, 应小平, 方艳

(陕西中医药大学基础医学院, 陕西咸阳 712046)

摘要: 该研究对山仙颗粒抑制肝癌、肺癌、肉瘤、黑色素瘤等肿瘤的作用机制进行了综述, 以期如山仙颗粒治疗恶性肿瘤提供依据。山仙颗粒是陕西中医药大学肿瘤学团队在中医辨证论治理论的基础上结合数十年的临床经验以及现代药理研究成果而研制的抗恶性肿瘤的纯中药制剂, 主要由山楂、仙鹤草、西洋参、莪术、龟甲、鳖甲、延胡索、猪苓等组成, 具有益气养阴、扶正培本及活血化瘀、消肿抗癌的功效, 该制剂的药物组成体现了扶正不敛邪、祛邪不伤正的组方原则。山仙颗粒能有效抑制肝癌、肺癌、肉瘤、黑色素瘤等肿瘤的体内外生长与转移, 减轻肿瘤患者临床症状, 改善预后。其疗效机制与增强机体免疫功能、抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞发生凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭与转移、抑制肿瘤血管形成等有关。

关键词: 山仙颗粒; 肝癌; 肺癌; 肉瘤; 黑色素瘤; 免疫功能; 细胞增殖; 细胞凋亡; 肿瘤血管形成; 综述

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)03-0809-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.03.041

A Review of Research Status for the Anti-tumor Mechanism of *Shanxian* Granule

WEI Jing, ZHOU Han, WANG Xiao-Ya, LI Yuan,
YING Xiao-Ping, FANG Yan

(School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046 Shaanxi, China)

Abstract: In this article, the mechanism of *Shanxian* Granule in inhibiting liver cancer, lung cancer, sarcoma, melanoma and other tumors was reviewed, with a view to providing a theoretical basis for the clinical research of *Shanxian* Granules in the treatment of malignant tumors. *Shanxian* Granule are the pure Chinese medicine preparation for counteracting malignant tumor developed by the Oncology Research Team of Shaanxi University of Chinese Medicine on the basis of the theory of traditional Chinese medicine syndrome differentiation and treatment combined with decades of clinical experience as well as the achievements of modern pharmacological research. *Shanxian* Granule are mainly composed of *Crataegi Fructus*, *Agrimoniae Herba*, *Panacis Quinquefolii Radix*, *Curcumae Rhizoma*, *Testudinis Carapax et Plastrum*, *Trionycis Carapax*, *Corydalis Rhizoma*, and *Polyporus*, and have the actions of benefiting *qi* and nourishing yin, supporting healthy-*qi* and cultivating the essence, activating blood and removing stasis, and eliminating swelling and counteracting cancer. The compatibility of *Shanxian* Granule embodies the principle of supporting healthy-*qi* but avoiding maintaining pathogens, and eliminating pathogens but avoiding injuring healthy-*qi*. The granules can effectively inhibit the growth and metastasis of liver cancer, lung cancer, sarcoma, melanoma and other tumors both in vivo and in vitro, alleviate the clinical symptoms of tumor patients, and improve their prognosis. The anti-tumor mechanism of *Shanxian* Granules is related to the enhancement of body immune function, inhibition of tumor cell proliferation, enhancement of tumor cell apoptosis, inhibition of tumor cell invasion and metastasis as well as the tumor angiogenesis.

Keywords: *Shanxian* Granule; liver cancer; lung cancer; sarcoma; melanoma; immune function; cell proliferation; apoptosis; tumor angiogenesis; review

收稿日期: 2023-04-19

作者简介: 魏静(1990-), 女, 讲师; E-mail: wj361874220@sina.com

通信作者: 方艳(1976-), 女, 教授; E-mail: fangyan9494@163.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 82003806)

恶性肿瘤严重威胁着人类的生命健康。我国每年约有170万人因恶性肿瘤死亡,约占死亡人数的1/3左右,其中肺癌所占比例最大,其次为肝癌、胃癌、食管癌、直肠癌、宫颈癌、乳腺癌等^[1]。肿瘤是细胞过度增殖、凋亡不足及免疫功能失常等因素共同作用的产物。肿瘤发生的分子机制非常复杂,包括原癌基因大量激活、抑癌基因的异常灭活、凋亡调节基因功能紊乱等,此过程中涉及PI3K/AKT、MAPK/ERK、Wnt/ β -catenin等相关通路的调节异常。恶性肿瘤有难治疗、易转移、易复发、预后差等临床特点,其常规疗法为手术治疗、放射治疗以及药物靶向治疗等。其中,化疗适用于中晚期转移的肿瘤患者,但特异性差,副作用较大^[1]。

肿瘤可归属中医“癥瘕”“积聚”等范畴。传统中医认为,七情郁结、脾胃受损等可致气血凝滞,日久则成癥瘕、积聚。肿瘤的形成是体内正邪相争,最终正不胜邪的结果,而肿瘤的转移则归于“邪之所凑,其气必虚”^[2]。其中气虚与血瘀贯穿了肿瘤发病与转移的全过程,气虚是本,血瘀是标,两者互为因果。扶正祛邪为肿瘤的中医治疗原则,扶正培本和益气活血贯穿抗肿瘤防治的全过程^[3]。

在肿瘤治疗史上,中药已成为我国独特的治疗手段,可以作为手术、放疗和化疗的辅助治疗,也能直接发挥抗肿瘤作用。对于中晚期肿瘤患者,中药在改善患者症状、提高患者生活质量等方面发挥了独特优势^[4]。目前,抗肿瘤中药研究侧重于单味药或其提取成分,复方制剂较少。如紫杉醇和多西他赛(多烯紫杉醇)在单品植物类抗肿瘤药中已居于前10位;中药提取物姜黄素、藤黄酸、甘草次酸、色胺酮、紫草素等能显著抑制肿瘤细胞增殖,已广泛用于肝癌、肺癌等恶性肿瘤的治疗^[5]。复方中药制剂山仙颗粒(*Shanxian Granule*, SXG)为陕西中医药大学肿瘤学团队基于中医“益气活血,扶正培本”的治疗原则,结合数十年的临床经验以及现代药理研究成果而研制的抗恶性肿瘤的纯中药制剂,是中医辨证论治理论在临床应用的体现。以下对山仙颗粒的抗肿瘤作用机制进行综述,以期抗肿瘤复方中药制剂的研发提供参考。

1 山仙颗粒的组成及功效

山仙颗粒主要由山楂、仙鹤草、西洋参、莪术、龟甲、鳖甲、延胡索、猪苓等组成,具有益气养阴、扶正培本及活血化瘀、消肿抗癌的功效,该制剂的药物组成体现了扶正不敛邪、祛邪不伤正的组方原则^[6]。

方中的西洋参味甘、微苦,性凉,能益气养阴、清火生津;现代药理研究表明,西洋参总皂苷Re单体能提高血液中自然杀伤细胞(NK细胞)与淋巴因子的杀伤细胞(LAK细胞)的活性,诱导脾细胞生成白细胞介素2(IL-2)和 γ -干扰素(IFN- γ),提高肿瘤患者的免疫能力^[7]。莪术味辛苦、性温,为“气中血药”,具有破血行气、消积止痛、软坚消结的功效;现代药理研究表明,莪术挥发油能直接杀死肿瘤细胞^[8]。西洋参与莪术一攻一补,共奏益气养阴、活血化瘀之效,且祛邪不伤正,共为君药。龟甲甘寒清润、咸寒潜阳,能滋阴潜阳,养血止血,益肾;龟甲可抑制肿瘤细胞发生突变,其提取物能抑制S180(小鼠肉瘤细胞)和腹腔积液中肝癌细胞的生长^[8]。鳖甲味咸、性寒,能滋阴潜阳、软坚散结;鳖甲粉能抑制移植性实质癌的发生,减小小鼠体内MH134细胞(小鼠肝癌细胞)移植瘤的体积和质量^[8]。龟甲与鳖甲合用能助西洋参益气养阴清热。延胡索辛散苦泻,为活血行气止痛之要药,具有抑制肿瘤细胞生长的活性;生山楂酸甘、微温,能行气散癖,活血化瘀、调理脾胃。延胡索与生山楂二者助莪术破血消积,行气止痛,与龟甲、鳖甲共为臣药。猪苓可利水渗湿,防止气虚血瘀所致的水湿运化失常,水液内停;猪苓提取物能有效抑制小鼠宫颈癌S180细胞、U14细胞(小鼠宫颈癌细胞)及肝癌细胞的生长,猪苓多糖还能抑制肿瘤的转移^[9];仙鹤草能补虚消积,收敛止血;仙鹤草素是仙鹤草的有效成分,可以有效抑制肿瘤生长和转移^[8]。山楂提取物有较强的抗癌活性,能抑制艾氏腹腔积液瘤细胞生长^[10]。仙鹤草与莪术同用,散收结合,以防止莪术破血太过。猪苓与仙鹤草共为佐药。

综上所述,山仙颗粒是基于中医理论和现代药理研究成果而研制的抗肿瘤复方中药制剂,具有较好的抗肿瘤潜能。

2 山仙颗粒抑制肿瘤的作用机制

自1994年实施研发以来,山仙颗粒在陕西中医药大学附属医院开展了广泛的临床应用。研究表明,山仙颗粒能有效改善肿瘤患者的临床症状、提高机体抗肿瘤免疫力,对肝癌、肺癌、肉瘤、黑色素瘤等患者的疗效显著,特别是对肝癌或伴有肝转移的肿瘤患者的临床效果较佳。

2.1 肝癌 山仙颗粒可广泛用于消化系统肿瘤的临床治疗,尤其适用于原发性肝癌。原发性肝癌是消化系统最常见的肿瘤之一,是肿瘤患者的第3位死亡病因。转化生长因子 α (TGF- α)是表皮生长因子家族成员,可调控细胞的生长;端粒逆转录酶(TERT)参与维持细胞的端粒长度。研究^[11]表明,山仙颗粒能够下调TGF- α 与TERT的表达,从而抑制H22小鼠肝癌细胞移植瘤的生长及转移,并提高其生活质量。

诱导肿瘤细胞凋亡已成为现代医学治疗恶性肿瘤的主要方法。Caspase是凋亡过程中的关键蛋白酶,Caspase-3/MST1是重要的凋亡调控通路。Caspase-3是主要的凋亡效应蛋白酶,能激活下游底物MST1的活性,而MST1能够抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞发生凋亡^[12]。山仙颗粒能加快H22移植瘤中细胞的凋亡,其机制可能通过激活肿瘤细胞中的Caspase-3,使底物MST1活化,最终导致细胞内染色质浓集以及DNA碎片化^[13]。

微血管密度(MVD)是衡量肿瘤组织中微血管数量的标志,高MVD可预示肿瘤转移及患者的不良预后。血管内皮生长因子(VEGF)在多种肿瘤疾病中均出现高表达,是刺激肿瘤生成新生血管最强的细胞因子,其表达与MVD呈显著正相关。山仙颗粒可能通过降低VEGF的表达和MVD,有效抑制肿瘤微血管形成,最终抑制肝癌细胞的侵袭迁移^[14]。IV胶原酶是一种重要的基质金属蛋白酶(MMP),其对细胞外基质的降解是肿瘤细胞侵袭和转移的必要条件。山仙颗粒通过降低IV型胶原酶在小鼠H22肝癌模型中的表达,从而有效抑制H22肝癌细胞侵袭肾包膜。成纤维细胞生长因子(FGF)是重要的促有丝分裂因子,FGF受体R1(FGFR1)是FGF的受体,FGF/FGFR1信号通路能促进内皮细胞迁移、增殖和分化,调节血管生成。山仙颗粒可能通过抑制H22细胞中血管生长因子FGF、FGFR1的表达,从而抑制H22腹水型

肝癌移植瘤的血管形成^[15]。

剧毒物质黄曲霉毒素B1能诱发动植物发生肝癌。血清总胆红素(STB)、谷丙转氨酶(ALT)水平可反映肝脏的病变程度,总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)可反映肝脏代谢状况, γ -谷氨酸转氨酶(γ -GT)则为肝癌诊断的特异性分子。研究^[16]显示,山仙颗粒能抑制黄曲霉毒素B1诱发性肝癌的生长,保护大鼠肝脏功能,其机制可能通过降低血清中的STB、ALT及 γ -GT的水平,提高ALB水平,从而发挥作用。

谷胱甘肽巯基转移酶P(GST-P)为肝癌的标志酶,参与肿瘤的发生发展。肝癌前疾病是指能转化为肝癌的一类肝脏良性病变,包括肝细胞的再生结节、肝硬化等。山仙颗粒可通过减少GST-P的表达以减慢肝脏癌前病变的进程,并降低黄曲霉毒素所致肝癌的发生率^[17]。此外,Wnt/ β -catenin信号通路在肝组织恶性转变过程中起到了非常重要的作用^[18]。山仙颗粒能明显减慢二乙基亚硝胺(DEN)诱发的大鼠肝脏癌前病变的发生过程,其机制与抑制Wnt/ β -catenin信号通路的活化、下调其下游靶基因 β -catenin和c-Myc的表达有关^[19]。另有研究^[20]显示,山仙颗粒能显著减轻DEN诱导的大鼠肝脏癌前病变的形态学改变,减轻肝脏纤维化等病变程度,其作用呈剂量依赖性,其机制与抑制白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症介质的释放有关。

综上所述,山仙颗粒能通过下调TGF- α 与TERT的表达,抑制肝癌细胞的恶性生长;通过激活Caspase-3/MST1信号通路活性,促进肝癌细胞的凋亡进程;能通过降低VEGF、FGF、FGFR1的表达以降低微血管密度,从而抑制肝癌移植瘤中的血管形成;通过降低IV型胶原酶的表达,抑制肝癌细胞的侵袭迁移能力。此外,山仙颗粒还可通过抑制肿瘤中Wnt/ β -catenin信号通路并下调 β -catenin、c-Myc和GST-P表达等,从而有效延缓肝脏癌前病变的进程。因此,山仙颗粒能有效抑制肝癌的恶性生长。

2.2 肺癌 肺癌是呼吸系统最常见的肿瘤之一,其发病率和死亡率逐年上升。机体免疫力低下以及免疫监视功能的降低是导致肺癌发生的原因。白细胞介素2(IL-2)、 γ 干扰素(IFN- γ)和肿瘤坏死

因子 β (TNF- β)等为Th1型细胞因子,能刺激细胞毒性T淋巴细胞(CTL)的增殖和分化。IL-10为Th2型抑制性细胞因子,能抑制巨噬细胞进行抗原提呈,而NK细胞活性的抑制则可致肿瘤细胞发生免疫逃逸。肺癌患者具有明显的免疫失衡,表现为CD4⁺T淋巴细胞水平明显降低、CD4⁺/CD8⁺比值下降等。山仙颗粒能抑制小鼠Lewis肺癌细胞移植瘤的生长,激活T淋巴细胞,上调外周血中IFN- γ 、TNF- β 的表达并下调IL-10的表达,还能调控Th1/Th2、CD4⁺/CD8⁺的比值,从而提高机体免疫监视能力^[21]。山仙颗粒能增强NK细胞对肿瘤细胞的杀伤活性,提高IL-1活性,并促进B细胞、T细胞及胸腺细胞的活化及增殖,增强小鼠免疫能力,抑制Lewis移植瘤的生长和转移。此外,山仙颗粒还可通过上调IL-12、激活小鼠体内巨噬细胞并增强其吞噬功能来抑制肿瘤的生长与转移^[22]。

TNF- α 可通过诱导杀伤性T淋巴细胞和自然杀伤细胞的细胞毒作用,从而抑制肿瘤细胞生长。尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)与其受体结合能促进肿瘤细胞侵袭转移。山仙颗粒能提高小鼠血清中TNF- α 的水平,降低uPA水平,抑制小鼠Lewis细胞移植瘤的生长及肺转移^[23]。钙黏蛋白E(E-cadherin)能使肿瘤细胞紧密连接在一起,nm23-H1为肿瘤转移的抑制基因,CD44V6黏附分子的表达则预示了肿瘤侵袭转移能力。在Lewis肺癌形成和自发转移过程中,山仙颗粒能上调E-cadherin和nm23-H1的表达,下调CD44V6的表达^[3],从而抑制肺癌细胞的转移。细胞周期蛋白D1(cyclin D1)在G1期发挥作用,能加速细胞周期进程,山仙颗粒可能通过抑制基质金属蛋白酶2(MMP-2)和cyclin D1的表达,抑制小鼠Lewis肺癌移植瘤的生长和肺转移^[24]。细胞因子IFN- γ 能抑制肿瘤细胞增殖。血栓素A2(TXA2)与前列环素(PGI2)极不稳定,但可形成稳定而无活性的血栓素B2(TXB2)和6-酮-前列腺素F1 α (6-Keto-PGF1 α),血液中TXB2/6-Keto-PGF1 α 比例失衡是瘤栓形成的关键因素^[25]。山仙颗粒可通过提高IFN- γ 的活性,降低TXB2水平,并维持血浆中TXB2/6-Keto-PGF1 α 的比值从而抑制肺癌细胞的生长和转移^[26]。

综上所述,山仙颗粒可通过激活T淋巴细胞和巨噬细胞,上调小鼠外周血中IFN- γ 、TNF- β 、IL-12的表达并下调IL-10的表达,提高机体抗肿瘤

瘤免疫能力;通过降低uPA和TXB2水平,上调肺癌组织中E-cadherin和nm23-H1的表达及下调CD44V6、MMP-2、cyclin D1的表达等方式,抑制肺癌细胞的侵袭与转移。因此,山仙颗粒能有效抑制肺癌的增殖与转移。

2.3 肉瘤 肉瘤是间叶组织的恶性肿瘤。山仙颗粒能抑制S180肉瘤细胞在荷瘤小鼠体内的生长,并可以对抗荷瘤小鼠的体质量减轻以及恶病质的进程^[27]。Caspase-9为凋亡启动因子,能识别并激活凋亡执行因子如Caspase-3,从而触发细胞凋亡。Caspase-9的异常表达可加快肿瘤的恶性进程。山仙颗粒能促进Caspase-9的表达,触发肿瘤细胞的凋亡,最终抑制S180荷瘤小鼠肿瘤的生长^[28]。热休克蛋白70(HSP70)能拮抗细胞凋亡,Caspase-3为凋亡执行酶。山仙颗粒能通过下调S180细胞中HSP70的表达,并以时间和剂量依赖性效应降低对Caspase-3的抑制,促进肿瘤细胞凋亡^[29]。

Bcl-2家族是调控细胞凋亡的基因家族。其中Bcl-2 proper为凋亡抑制基因,在肿瘤中高表达^[30]。VEGF能够刺激新生血管形成。山仙颗粒可能通过抑制S180细胞中Bcl-2、VEGF基因的表达,促进凋亡的发生,最终抑制肿瘤的生长^[31]。Bax是Bcl-2家族中的促凋亡基因,能拮抗Bcl-2的保护效应而使细胞趋于死亡。山仙颗粒能以时间和剂量依赖性效应上调Bax基因并抑制Bcl-2的表达,有效促进S180肉瘤细胞凋亡^[32]。Fas为自杀相关因子,FasL为Fas的配体,与活化T细胞表面的Fas结合后可导致T细胞凋亡^[33]。山仙颗粒能抑制S180细胞中的FasL基因表达,减少其对T细胞的杀伤作用,增强机体的免疫监视功能,抑制肿瘤细胞的生长与转移^[34]。自由基代谢紊乱介导了肿瘤的发生,超氧化物歧化酶(SOD)为超氧自由基的特异性清除酶,能保护细胞免受超氧阴离子的损伤。丙二醛(MDA)为脂质过氧化反应的代谢产物,其含量与体内总自由基的水平呈正相关。山仙颗粒能降低小鼠血清中MDA的含量,增强SOD活性,清除氧自由基,抑制S180细胞移植瘤的形成^[35]。

综上所述,山仙颗粒可通过促进Caspase-9/caspase-3的表达,上调Bax基因,并下调HSP70、Bcl-2表达,触发肿瘤细胞的凋亡程序;通过抑制FasL基因表达,提高机体抗肿瘤免疫能力;通过降

低小鼠血清中MDA的含量,增强SOD活性,抑制氧自由基的产生,从而抑制肉瘤细胞移植瘤的生长。因此,山仙颗粒可有效抑制S180肉瘤细胞的生长和转移。

2.4 黑色素瘤 nm23编码了二磷酸核苷激酶(NDPK),其改变可导致染色体畸变以及非整倍体形成,nm23基因的表达与肿瘤转移能力呈显著负相关。山仙颗粒能提高黑色素瘤细胞中nm23基因的表达,发挥抑制小鼠黑色素瘤肺转移的作用^[36]。IL-2对肿瘤细胞有免疫监视作用。山仙颗粒可能通过提高小鼠血清中IL-2的水平,增强机体免疫功能,抑制小鼠黑色素瘤的肺转移^[37]。TNF- α 能与肿瘤细胞表面的TNF- α 受体特异性结合,最终杀死肿瘤细胞。山仙颗粒可提高小鼠NK细胞活性以及血清中TNF- α 、IL-2的水平,增强U14瘤细胞(小鼠腹水型宫颈癌细胞)荷瘤小鼠的免疫功能,防止肿瘤的发生^[38]。

综上所述,山仙颗粒可上调nm23基因的表达,抑制小鼠黑色素瘤细胞的转移能力;通过提高小鼠血清中IL-2、TNF- α 的表达,上调NK细胞活性,提高机体抗肿瘤免疫能力,抑制小鼠黑色素瘤细胞的生长。因此,山仙颗粒能有效抑制黑色素瘤的恶性进程。

3 临床应用

山仙颗粒已广泛用于肿瘤的临床辅助治疗。李仁廷等^[39]报道了山仙颗粒配合介入疗法治疗中晚期肝癌的临床研究,结果表明,对中晚期肝癌患者行化疗栓塞术的同时配合山仙颗粒治疗,能减轻化疗药物的毒性,增强临床治疗效果,有效改善患者全身状况。庞淑珍等^[6]的临床观察显示,中晚期消化道肿瘤患者(包括食道癌、胃癌、大肠癌)在经化疗联合山仙颗粒治疗后,患者体内的纤维蛋白原、全血比黏度、血浆比黏度较单纯化疗组显著降低,血浆组织型纤溶酶原活化剂活性(t-PA)显著升高,表明机体血小板聚集性显著降低,同时纤维溶解活性显著增强,最终抑制血管中肿瘤瘤栓的形成。王希胜等^[40]采用山仙颗粒治疗56例气虚血瘀型中晚期恶性肿瘤,包括肺癌、乳腺癌、食道癌、胃癌、原发性肝癌、大肠癌等,结果显示山仙颗粒联合西药治疗较单纯西药治疗能显著抑制肿瘤生长,改善临床症状,提高患者

的生活质量,延长生存时间,减轻化疗毒性反应。以上临床观察结果显示,山仙颗粒可减缓肿瘤生长和改善患者症状,具有减毒增效作用。

4 小结

山仙颗粒是由西洋参、莪术、龟甲、鳖甲、元胡、山楂、仙鹤草、猪苓等中药组成的抗癌制剂,能有效抑制肝癌、肺癌、肉瘤、黑色素瘤等多种肿瘤的生长。其疗效机制与增强机体免疫功能、抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞发生凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭转移、抑制肿瘤血管形成等有关。目前,山仙颗粒治疗肿瘤的临床研究仍较少,其作用机制也并未完全明确。深入探索山仙颗粒在肿瘤治疗方面的作用机制,有利于拓展中医药治疗肿瘤的临床应用,为肿瘤治疗提供新的方向和思路。

参考文献:

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [2] 辛海,马琴. 防治恶性肿瘤转移的理论探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(2): 45-47.
- [3] 庞淑珍,关建民,王旭,等. 山仙颗粒对Lewis肺癌转移过程中E-cadherin CD44V6及nm23-H1表达影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(10): 2266-2268.
- [4] SARWAR M, ZHANG H, TSANG S. Perspectives of plant natural products in inhibition of cancer invasion and metastasis by regulating multiple signaling pathways[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(38): 5057-5087.
- [5] KAUR R, MANJAL S, RAWAL R, et al. Recent synthetic and medicinal perspectives of tryptanthrin [J]. Bioorgan Med Chem, 2017, 25(17): 4533-4552.
- [6] 庞淑珍,吴爱华. 山仙颗粒联合化疗治疗消化道癌临床疗效观察[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2007, 19(2): 39-42.
- [7] 丁涛,尚智,温富春,等. 西洋参茎叶总皂甙对小鼠腹腔巨噬细胞免疫功能作用的研究[J]. 长春中医药大学学报, 2007, 23(6): 14-15.
- [8] 陈德溯,方肇勤. 中药治疗原发性肝癌中晚期的药味频率分析[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(4): 187-189.
- [9] 常久,张琪,郑宏,等. 药用真菌抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(12): 140-144.
- [10] 郭炜,赵泽贞,单保恩,等. 六种中草药抗突变及抗肿瘤活性的实验报告[J]. 癌变·畸变·突变, 2002, 14(2): 94-98.
- [11] 方瑜,李仁廷,陈光伟. 山仙颗粒对H22移植瘤小鼠TGF- α 和端粒酶表达影响的实验研究[J]. 陕西中医, 2012, 33(12): 1681-1683.
- [12] AYESHA M, MAJID A, ZHAO D, et al. MiR-4521 plays a

- tumor repressive role in growth and metastasis of hepatocarcinoma cells by suppressing phosphorylation of FAK/AKT pathway via targeting FAM129A[J]. J Adv Res, 2022, 36: 147-161.
- [13] 应小平, 胥冰, 方艳, 等. 基于 Caspase-3/MST1 通路研究山仙颗粒对 H22 肝癌细胞凋亡的调控作用[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(5): 715-719.
- [14] 王希胜, 李仁廷, 张晓伟. 山仙颗粒对肝癌气虚血瘀证侵袭转移相关因子表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(6): 1030-1032.
- [15] 张杨. 山仙颗粒对 H22 腹水型瘤株移植瘤小鼠 bFGF 和 FGFR1 影响的实验研究[D]. 西安: 陕西中医药大学, 2009.
- [16] 王院春, 王希胜. 山仙颗粒对诱发性肝癌肝功能相关指标影响的实验研究[J]. 健康必读, 2012, 11(5): 126-126.
- [17] 王希胜, 王院春. 山仙颗粒对单剂量黄曲霉毒素 B1 致大鼠肝癌影响的实验研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(7): 915-917.
- [18] MONA M Z. Serum markers of epithelial mesenchymal transition as predictors of HCV-induced liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Electr Phys, 2015, 7(8): 1626-1637.
- [19] 潘艳芳, 贾晓涛, 芮冉, 等. 山仙颗粒对大鼠肝癌前病变 Wnt/ β -catenin 信号通路相关蛋白表达水平的影响[J]. 中成药, 2020, 42(11): 3057-3062.
- [20] YANG L, PAN Y F, JIA X T, et al. Shanxian granule ameliorates diethylnitrosamine-induced precancerous lesions in liver by regulating inflammatory mediators[J]. E3S Web of Conferences, 2020, 185: 03020.
- [21] 方艳, 张朝玉, 应小平, 等. 山仙颗粒对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠抗肿瘤免疫力及外周血中 IFN- γ 、TNF- β 、IL-10 的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(10): 1487-1492.
- [22] 饶群阳, 刘成高, 徐基平. 山仙颗粒对 Lewis 肺癌瘤株感染小鼠巨噬细胞和白介素 12 影响的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(21): 2985-2987.
- [23] 范明明, 周光华, 苏加利, 等. 山仙颗粒对 Lewis 肺癌瘤株感染中 TNF- α 和 uPA 的影响[J]. 实用癌症杂志, 2008, 23(5): 445-447.
- [24] 方瑜. 山仙颗粒对 Lewis 肺癌小鼠模型抑制作用的影响[J]. 陕西中医学院学报, 2007, 30(2): 44-45.
- [25] POWELL W. Eicosanoid receptors as therapeutic targets for asthma[J]. Clin Sci, 2021, 135(16): 1945-1980.
- [26] 庞淑珍, 王旭. 山仙颗粒对 Lewis 肺癌 C57BL/6 小鼠 IFN- γ 、TXB2 和 6-酮-PGF1 α 影响的实验研究[J]. 肿瘤基础与临床, 2008, 21(5): 396-398.
- [27] 史迎莉, 应小平, 陈光伟. 山仙颗粒对小鼠 S180 肉瘤的抑瘤作用[J]. 陕西中医学院学报, 2008, 31(3): 51-52.
- [28] 应小平, 张朝玉, 方艳, 等. 山仙颗粒对 S-180 荷瘤小鼠 T 细胞活性及瘤组织中 Caspase-9 影响的实验研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(12): 1876-1879.
- [29] 方艳, 应小平, 王小平, 等. 山仙颗粒含药血清对 S180 细胞 caspase-3 及热休克蛋白 70 表达的影响[J]. 中成药, 2013, 35(9): 2003-2005.
- [30] CAMPBELL K, LEUNG H. Evasion of cell death: a contributory factor in prostate cancer development and treatment resistance[J]. Cancer Letters, 2021, 520: 213-221.
- [31] 胥冰, 方艳, 吴肖晓, 等. 大鼠山仙颗粒含药血清对 S-180 肉瘤细胞 bcl-2、VEGF 表达的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(9): 1926-1929.
- [32] 应小平, 吴肖晓, 方艳, 等. 山仙颗粒含药血清诱导 S-180 肉瘤细胞凋亡及其对 bcl-2、Bax 基因表达的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(1): 28-30.
- [33] MUSTAFA N, MITXELENA J, INFANTE A, et al. E2f2 attenuates apoptosis of activated T lymphocytes and protects from immune-mediated injury through repression of Fas and FasL[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 311.
- [34] 方艳, 吴肖晓, 应小平, 等. 山仙颗粒含药血清对大鼠 S-180 肉瘤细胞 Fas/FasL 基因表达的相关性研究[J]. 现代中医药, 2011, 31(2): 46-48.
- [35] 赵艳莉, 王希胜. 山仙颗粒对 S180 肉瘤瘤株感染胃功能紊乱小鼠 SOD 和 MDA 的影响[J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(5): 526-528.
- [36] 王希胜, 张英. 山仙颗粒对小鼠黑色素瘤肺转移中 nm23/NDPK 水平的影响[J]. 陕西中医, 2006, 27(2): 244-245.
- [37] 张英, 张勇, 黄会英. 山仙颗粒对小鼠黑色素瘤肺转移中 IL-2 水平的影响[J]. 陕西中医学院学报, 2004, 27(3): 63-64.
- [38] 李仁廷, 范秋丽. 山仙颗粒对荷瘤小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(1): 134-135.
- [39] 李仁廷, 范秋丽. 山仙颗粒配合介入疗法治疗中晚期肝癌临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(12): 2118-2119.
- [40] 王希胜, 陈光伟, 李红廷, 等. 山仙颗粒治疗恶性肿瘤 56 例[J]. 陕西中医, 2002, 23(9): 778-779.

【责任编辑: 贺小英】