· 综述 ·

肝癌相关信号通路的中药调控研究进展

于春, 高芬, 郑兰兰, 郭才, 何燕芳, 谢娇娇, 张轩, 马燕花*
(甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000)

[摘要] 肝癌是一种在消化道中常见的肿瘤,其形成机制尚未完全被揭示。在肝癌的治疗方面,虽然手术、放疗、化疗、靶向治疗及免疫疗法等方式已经取得显著的成果,但这些治疗手段也伴随着相当数量的不良反应和并发症。近年来,中药在肝癌治疗中表现出了显著的疗效,基础实验和临床研究已经证实了中药的功效。中药以其多成分、多靶点的特性来应对疾病,然而肝癌的发病机制异常复杂且尚未完全解析,这也意味着中药在防治肝癌过程中的具体作用机制仍不为人了解。为此,可以运用网络药理学及分子生物学等技术,以更深入地挖掘中药在治疗疾病过程中的作用机制。研究显示,中药可以调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路、刺猬(Hedgehog)信号通路、Wnt/ β -连接蛋白(β -catenin)信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、Janus激酶2/信号转导及转录激活因子3(JAK2/STAT3)信号通路及转化生长因子- β (TGF- β)/Smad信号通路等途径,从而通过诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖和迁移、阻滞细胞周期等方面展现其抗肝癌效果。然而,对其系统性认知尚不充分。该研究旨在全面研究中药对肝癌相关信号通路的调控作用,以揭示中药在肝癌治疗中的分子作用机制。这一研究有望为肝癌治疗提供新的靶点、新的视角和新的疗法,推动中医药现代化的进程和发展。

[关键词] 中药; 肝癌; 信号通路; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)15-0232-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240128

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231207.1408.009>

[网络出版日期] 2023-12-08 10:59:09

Chinese Medicine Regulates Hepatocellular Carcinoma-related Signaling Pathways: A Review

YU Chun, GAO Fen, ZHENG Lanlan, GUO Cai, HE Yanfang, XIE Jiaojiao, ZHANG Xuan, MA Yanhua*
(First School of Clinical Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common tumor in the digestive tract, the formation mechanism of which remains to be fully elucidated. Although surgery, radiation, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy have achieved significant results in the treatment of HCC, these methods are accompanied by a considerable number of adverse reactions and complications. In recent years, Chinese medicine has shown remarkable efficacy in the treatment of HCC, and both basic experiments and clinical studies have confirmed the effectiveness of Chinese medicine, which exerts therapeutic effects via multiple components and multiple targets. However, the pathogenesis of HCC is exceptionally complex and not fully understood, which means that studies remain to be carried out regarding the specific mechanism of Chinese medicine in preventing and treating HCC. Network pharmacology and molecular biology can be employed to decipher the mechanism of Chinese medicine in the treatment of diseases. Studies have shown that Chinese medicine can regulate various pathways such as the mitogen-activated protein kinase (MAPK),

[收稿日期] 2023-09-12

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金项目(81860821); 甘肃省科技计划项目(23JRRA1523)

[第一作者] 于春,在读硕士,从事肝癌相关方面研究,E-mail:804862656@qq.com

[通信作者] * 马燕花,博士,副教授,硕士生导师,从事肝癌相关方面研究,E-mail:617747928@qq.com

phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), Hedgehog, Wnt/ β -catenin, nuclear factor- κ B (NF- κ B), Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 (JAK2/STAT3), and transforming growth factor- β (TGF- β)/Smad signaling pathways. Chinese medicine can exhibit its anti-HCC effects by inducing cell apoptosis, inhibiting cell proliferation and migration, and blocking the cell cycle via the above pathways. However, the specific mechanisms remain to be systematically studied. This study comprehensively reviews the regulatory effects of Chinese medicine on HCC-related signaling pathways to reveal the molecular mechanisms of Chinese medicine in the treatment of HCC. This view holds the promise of providing new targets, new perspectives, and new therapies for HCC treatment and advancing the modernization and development of Chinese medicine.

[Keywords] Chinese medicine; hepatocellular carcinoma; signaling pathway; research progress

肝癌是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其中以肝细胞癌(HCC)最为常见^[1]。肝炎病毒感染(主要是乙肝和丙肝)、脂肪性肝炎、糖尿病、肥胖酒精性肝病、脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和摄入受黄曲霉毒素污染的食物等因素与HCC的发生密切相关^[2-3]。肝癌在许多国家的发病率和死亡率较高^[4]。目前,对于晚期肝癌患者,主要的治疗方法包括免疫治疗、靶向治疗、放射治疗、化学治疗等。然而,尽管这些治疗手段已经取得了一定的进展,但晚期肝癌患者的生存率仍然相对较低,预后较差^[5]。因此,如何改善患者的预后是一个迫切需要解决的关键问题。中药具有悠久的历史,并且是我国传统医学的财富和宝藏。近年来,中药在防治肝癌方面受到了广泛关注^[6]。研究表明,中药可以通过调控多条信号通路来发挥抗肿瘤作用。中药在防治肝癌过程中可能通过调控多种信号通路发挥作用^[7-8]。这些信号通路包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、刺猬(Hedgehog)、Wnt/ β -连接蛋白(β -catenin)、核转录因子- κ B(NF- κ B)、Janus激酶2/信号转导及转录激活因子3(JAK2/STAT3)及转化生长因子- β (TGF- β)/Smad信号通路等。然而,目前还没有相关的文献综述对这些信号通路进行整理和阐明。因此,本文对中药在调控肝癌过程中涉及的这些信号通路进行了归纳,深入挖掘中药在防治肝癌过程中的调控作用对于进一步探究中药的药理学作用和临床应用具有重要意义。

1 中医学关于肝癌的认识

目前,我国是原发性肝癌的高发地区之一,属于中医学所称的“肝积、癥瘕、积聚、鼓胀”范畴^[9]。中医学认为,原发性肝癌的病因与外感六淫、情志失调、饮食劳倦等因素有关。肝癌主要发生在肝脾,机制较为复杂,但总体可归结为本虚和标实两

方面。《黄帝内经·灵枢·百病始生》中提到:“壮人无积,虚则有之”。由此可见,肝癌是在正气本虚、脏腑失和的基础上,痰、湿、瘀、毒等各种病理因素相互交错,长期积滞而发展,且邪愈盛而正愈虚,病变错综复杂^[10]。许多医家从不同角度对肝癌的发病机制及证候演变进行探讨,各有不同见解。根据胡文雷等^[11]的观点,引起肝癌的外部因素主要包括肝郁气滞和感受邪毒等。苏小康等^[12]在对106例肝癌术后患者进行辨证分型时发现,大部分早期患瘤的立论为肝郁脾虚证;万茜等^[13]表示气虚、血瘀证多见于中晚期肝癌;王泽民等^[14]主张肝癌的发生以情志抑郁为先,瘀、痰、湿、火为变,毒为特异治病因素,正气亏损为本;林敏等^[15]通过对HCC证候演变规律及病机特点的进一步分析,认为HCC的病位在肝胆脾胃、久必及肾。肝癌的发生和发展基于正气虚损和脏腑失调的基本前提。其中,气血瘀滞和络脉瘀阻是主要因素,而癌毒内生和邪毒盘踞是根本原因。在防治肝癌发生过程中,湿热痰浊和诸邪相攻起着关键作用^[16]。

2 中药调控肝癌相关信号通路

2.1 MAPK信号通路

2.1.1 MAPK信号通路和肝癌的关系 MAPK信号通路包括应激活化蛋白激酶/c-Jun氨基末端激酶(SAPK/JNK)、细胞外信号调节激酶(ERK)和MAPK14(p38 MAPK)等亚型^[17]。WANG等^[18]的研究发现了促进HCC发生发展的乙肝病毒X蛋白(HBx)。HBx蛋白通过p38 MAPK信号通路灭活p53基因来实现其作用。LAI等^[19]的研究证明,Tax1结合蛋白2(TAX1BP2)的低表达可以抑制p38/p53/p21途径的活化,从而促进HCC细胞生长。热休克蛋白27(HSP27)是PKC-p38 MAPK信号通路中的一个重要激活蛋白,而这个信号通路被称为PKC-p38 MAPK/HSP27通路^[20],在调控HCC细胞

转移中起着关键作用。具体来说, p38 MAPK 可以促使 HSP27 发生磷酸化, 从而增强 HCC 细胞的增殖和迁移能力^[21-22]。在 HCC 组织中, 多种生长因子的受体表达高, 这些受体与相应的配体结合后, 可以激活酪氨酸激酶的活性, 促进 ERK 的磷酸化。活化的 ERK 进而激活多种基因的表达, 并激活 NF- κ B 和磷酸化细胞转录因子-1 (Elk-1), 促进细胞从 G₁ 期向 S 期的转化^[23-24], 从而促进 HCC 细胞的增殖。活化的 ERK 还可以上调低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子- α (VEGF- α) 等基因的表达, 促进 HCC 的糖酵解过程和血管形成。使用 ERK 抑制剂可以降低 ERK 的表达, 导致细胞增殖减缓, 引起细胞凋亡^[25-26]。

JNK 的异常活化在 HCC 中普遍存在, 并在 HCC 的形成和发展中具有促进或抑制细胞增殖的双重作用。通过对敲除药物二乙基亚硝胺诱导的 HCC 小鼠的 JNK1、JNK2 基因进行研究, DAS 等^[27]得出结论, JNK 在不同类型细胞中具有不同的生物学效应。在肝间质细胞中, JNK 可以促进细胞增殖, 而在肝实质细胞中, JNK 表现为抑制细胞增殖的生物学效应。GUO 等^[28]研究表明, 在 HCC 的形成过程中, 增强的 JNK 活性可以加速肝癌细胞的分裂。活化的 JNK 通过抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的分泌和 Fas 途径介导的细胞凋亡, 进一步加快肝癌细胞的增殖和生长。

2.1.2 中药调控 MAPK 信号通路治疗肝癌 研究发现, 澳洲茄碱提取自中药龙葵, 具有抗肿瘤作用, 包括膀胱癌、胆管癌和肺癌等^[29-31]。澳洲茄碱作用下 HepG2 肝癌细胞存活率、细胞迁移能力、细胞侵袭能力降低并且磷酸化 MEK (p-MEK)、磷酸化 ERK (p-ERK) 蛋白相对表达量降低。该研究表明, 澳洲茄碱可以通过调控 ERK/MAPK 信号通路实现抑制肝癌细胞增殖活性和降低恶性肿瘤细胞的恶性生物学行为^[32]。这为开发澳洲茄碱作为治疗肝癌的潜在药物提供了理论依据。

大黄具有清热解毒、凉血祛瘀、泻下攻积的作用, 广泛用于治疗胃肠道和肝胆疾病。现代药理学研究发现, 大黄具有促泻、保肝、抗病毒、抗菌和抗肿瘤作用^[33-34]。研究结果显示, 大黄提取物可以通过激活 p38 MAPK 信号通路来促进肝癌细胞的凋亡, 从而发挥抑制肝癌的作用^[35]。这一发现为肝癌治疗提供了新的思路和策略。

研究发现, 大柴胡汤具有解热、抗肿瘤、抗菌和保肝等多种功效^[36]。其中, 大柴胡汤中的枳实、黄

芩、柴胡和大黄含有丰富的萜醌类、萜类和黄酮类成分^[37], 这些成分是大柴胡汤中主要的抗肝癌活性物质。实验证明, 大柴胡汤干预后可抑制肝癌细胞中 JNK、STAT3 和 MAPK 等蛋白表达水平。结果表明, 大柴胡汤可以通过调控 MAPK 信号通路来发挥抗肝癌的作用^[36]。这为大柴胡汤在肝癌治疗方面提供了理论基础。

2.2 PI3K/Akt 信号通路

2.2.1 PI3K/Akt 信号通路和肝癌的关系 研究表明, 肝细胞癌中存在 PI3K/Akt 信号通路的异常调控。该通路在各种生物细胞中广泛存在, 并参与调控细胞的生长、存活、迁移、肿瘤形成和血管生成等多个过程, 与肝癌细胞的生长、凋亡、转移和侵袭密切相关^[38]。PI3K 可以通过促进磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸 (PIP3) 生成, 从而促进 Akt 发生磷酸化, 进一步激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶/(雷帕霉素靶蛋白) mTOR, 促进蛋白质合成和肝癌细胞的生长和侵袭^[39]。

2.2.2 中药调控 PI3K/Akt 信号通路治疗肝癌 高良姜素是一种黄酮类多元酚化合物^[40], 主要从中药材高良姜中提取而来。具有多种生物活性, 包括抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗菌和抗癌活性。近年来, 人们对高良姜素的抗癌机制进行了广泛研究^[41]。研究表明, 高剂量的高良姜素可以有效地抑制多种恶性肿瘤的生长和侵袭。例如, 在肺癌、肝癌、结肠癌和白血病等恶性肿瘤中, 高良姜素都显示出了显著的抗癌活性^[42]。这一发现引起了人们的广泛关注。张国燕等^[43]研究显示, 高剂量的高良姜素可以降低二乙基亚硝胺 (DEN) 诱发的大鼠肝癌模型中组磷酸化 Akt (p-Akt) 蛋白的表达, 并增加胱天蛋白酶-9 (Caspase-9) 蛋白的表达。研究结果表明, 高良姜素有成为新的抗癌药物潜力, 主要与通过调控 PI3K/Akt 信号通路有关。

双氢青蒿素是青蒿素在体内的主要代谢产物, 其可以发挥抗肿瘤、抗炎和免疫调节等作用^[44]。徐靖达等^[45]发现, 双氢青蒿素可以显著降低 H22 肝癌细胞荷瘤小鼠中 PI3K 表达水平和 Akt 磷酸化水平, 同时提高炎症因子水平。因此, PI3K/Akt 信号通路在双氢青蒿素抗肿瘤过程中发挥关键性作用。

丹皮酚又称牡丹醇, 其具有抗炎、抗氧化和解热镇痛等疗效^[46]。研究发现, 丹皮酚还可以对肿瘤形成和肿瘤转移产生影响^[47-48]。孙新锋等^[49]的研究结果显示, 经丹皮酚干预后的 Hep3B 肝癌细胞中 PI3K, Akt 等蛋白的表达水平显著下调。从而表明,

丹皮酚可以作用于PI3K/Akt信号通路,从而发挥其抗肿瘤作用。这一发现为丹皮酚在防治肝癌的应用提供了理论依据,并为进一步研究其作用机制提供了方向。

白花蛇舌草是常用中药的一种,具有消肿止痛、清泄热毒的功效。研究发现,白花蛇舌草与低剂量的5-氟尿嘧啶联合使用可以下调肝癌皮下移植瘤裸鼠体内TGF- β 和血管内皮生长因子的表达水平,从而增强节拍化疗对血管生成的抑制作用^[50]。章尤权等^[51]的研究结果显示,在肝癌小鼠模型中,白花蛇舌草能够使PI3K、Akt等蛋白表达水平显著下调并且降低了血管内皮生长因子的表达水平。从而表明,白花蛇舌草可以通过调控PI3K/Akt信号通路发挥抗肝癌作用。可见,白花蛇舌草在治疗肝癌过程中具有重要价值。

2.3 Hedgehog信号通路

2.3.1 Hedgehog信号通路和肝癌的关系 Hedgehog信号通路最早由Nusslein-Vollhard和他的同事Wieschaus共同发现,并且是一种高度保守的信号通路^[52]。研究发现,Hedgehog信号通路由7个主要组成部分构成。这些部分包括Hedgehog信号通路配体(Hedgehog)、位于靶细胞膜上的2种跨膜蛋白补缀同源物重组蛋白(Ptch)和平滑蛋白重组蛋白(Smo)、核转录因子Gli、类驱动蛋白2(Cos2)等^[53]。ZHANG等^[54]认为,Gli通过降低细胞周期蛋白(Cyclin)D₁和Cyclin E₂的表达,增强Caspase-3和Caspase-9的活性来影响肝癌细胞的增殖和凋亡。在肝癌患者中,Gli1的水平明显升高,Gli1与Snail同源物1重组蛋白启动子中的特定位点结合,上调Snail1基因的表达,从而促进上皮向间叶细胞转化,增强肝癌细胞的侵袭和转移能力。

2.3.2 中药调控Hedgehog信号通路治疗肝癌 复方叶下珠是深圳市中医院肝病科创制的一种中药复方,主要用于治疗肝癌,尤其是乙肝病毒(HBV)相关HCC。在临床应用中,复方叶下珠能够降低HBV相关HCC患者血清中的病毒学标志物,并延缓HBV肝硬化发展为HCC,具有良好的抗HBV相关HCC效果。栗昀^[55]研究表明,复方叶下珠能够抑制HepG2细胞的增殖、迁移和克隆,同时也能够抑制裸鼠移植瘤的生长,降低肿瘤/体质量比,提高肿瘤抑制率,说明复方叶下珠具有抗HBV相关HCC的作用。复方叶下珠可以抑制乙肝病毒X蛋白(HBX)的表达,同时也可以抑制Hedgehog信号通路中音猬因子重组蛋白(SHH)、Ptch1和Gli1的表

达,说明抑制Hedgehog信号通路激活是复方叶下珠发挥抗HBV相关HCC作用的机制之一。

中药槲芪散是国家级名老中医钱英教授多年临床经验的治疗肝纤维化和肝癌前病变的方剂^[56-57]。由黄芪、郁金、丹参等8种中药组成,具有解毒疏肝、利胆化痰和清热祛湿等作用。槲芪散具有抑制大鼠肝癌前病变形成的作用,其作用机制与槲芪散调控端粒酶活性^[58]、抑制原癌基因c-Myc的表达^[56]、诱导肝癌细胞凋亡^[59]有关。李若菲等^[60]的研究结果表明,槲芪散促使肝癌前病变大鼠的肝脏及肝卵圆细胞的Hedgehog信号通路活化及其下游靶分子升高,表明槲芪散阻断大鼠肝癌前病变的机制可能与其促使Hedgehog信号通路进一步活化、促进肝卵圆细胞增殖和向肝细胞分化而促使肝脏修复有关,进而抑制大鼠肝癌前病变的形成,从而抑制肝癌的发生。槲芪散有望成为一种潜在治疗肝癌的药物。

苦参是复方苦参注射液中的主要成分,可以通过抑制肝癌细胞的增殖周期,抑制其细胞进入S期,使细胞停留在G₁期^[61]和抑制肿瘤血管形成,从而发挥抗肿瘤作用^[62-63]。朱艳志等^[64]的研究表明,给予药物苦参的治疗,其Gli2和Ptch mRNA的表达水平降低,说明苦参通过调控Hedgehog信号通路跨膜蛋白和某一下游的核转录因子来作用。进而表明苦参可能通过调控Hedgehog信号通路来达到干预肝细胞癌的作用,在抗肿瘤过程中发挥出重要价值。

2.4 Wnt/ β -catenin信号通路

2.4.1 Wnt/ β -catenin信号通路和肝癌的关系 Wnt/ β -catenin信号通路在正常肝细胞中起着重要的调控作用,参与肝脏发育的各个阶段,包括细胞增殖、肝脏干细胞命运和成熟肝脏的稳态维持^[65-66]。然而,在HCC细胞中,Wnt/ β -catenin信号通常过度活跃,导致下游靶向基因的激活,如Cyclin D₁、生存素(Survivin)、钙黏着蛋白(Ecadherin)、上皮细胞黏附分子(EpCAM)和谷氨酰胺合成酶等,这些基因在肝癌中发挥关键作用,促进肿瘤的发生、生长、侵袭及细胞周期的变化等病理生理改变^[67-69]。研究表明,Wnt3a在人HCC中的表达异常高,而Wnt5a的表达明显低于癌旁组织。Wnt5a信号强度与Wnt3a信号强度呈负相关,并且两者均与HCC的分期和预后相关^[70]。Wnt/ β -catenin通路的突变是人HCC中常见的致病突变^[65],其中最常见的是编码 β -catenin的CTNNB1基因突变(约30%)、轴蛋白axin 1/2基因突变(5%~10%)及APC基因突变(1.4%)等^[67,71-73]。

这些突变推动肝癌的发生和发展,通过通路的异常激活。

2.4.2 中药调控 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗肝癌
橙皮素是一种具有抗氧化和抗炎等多种生物学功能的类黄酮物质^[74]。过去和现在的研究表明,橙皮素在降压、降血脂和抗肿瘤等方面都表现出良好的疗效^[75-76]。李晓媛等^[77]的研究发现,橙皮素可以降低肝癌细胞的迁移和侵袭能力并使肝癌细胞中 β -catenin、Cyclin D₁ 和 c-Myc 等蛋白的表达水平显著下调。结果表明,橙皮素可以通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活来发挥其抗肿瘤作用。

白藜芦醇是一种具有抗氧化、抗癌、抗炎、杀菌等多种作用的多酚类化合物,可以从葡萄和虎杖中提取出来^[78-79]。李英等^[80]研究表明,不同浓度的白藜芦醇均可以明显抑制 Hep3B 肝癌细胞的生长,并且具有浓度和时间依赖性。在不同浓度的白藜芦醇作用下,可以显著下调肝癌细胞 Hep3B 中 Wnt1、 β -catenin 和富含亮氨酸重复 G 蛋白偶联受体 5 (Lgr5) 蛋白表达量。这说明白藜芦醇可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,对肝癌细胞 Hep3B 的增殖能力产生影响,发挥其抗肿瘤作用。

莪术是姜黄属植物的根茎,其具有止痛、消积、行气、破瘀等多种功能。经研究发现,莪术还具有保肝、抗早孕、抗氧化、抗癌和抗凝血等作用^[81]。研究发现,从莪术中提取的 β -榄香烯在抗肿瘤方面取得了显著效果,并且具有明显改善患者的生存质量和不良反应较少的特点^[82-83]。叶兴涛等^[84]研究结果显示,莪术提取物 β -榄香烯可以降低 HepG2 肝癌细胞的增殖能力,并且可以降低 Wnt1 和 β -catenin 的含量。这表明莪术提取物可以调控 Wnt/ β -catenin 信号通路并且降低肝癌细胞的增殖和迁移能力,从而达到抗肿瘤的作用。这为莪术在肝癌的治疗中提供了基础。

2.5 NF- κ B 信号通路

2.5.1 NF- κ B 信号通路和肝癌的关系 NF- κ B 作为重要的转录调节因子之一,可以发挥生物学效应通过调控多种基因的转录表达。在炎症反应和肿瘤发展中,NF- κ B 起着关键作用,并对肝损伤、肝纤维化、肝细胞癌等疾病的进展具有重要的调节作用^[85]。NF- κ B 信号通路的活性在肝癌的发生和发展过程中起着关键性的作用,并且肝损伤模式密切相关。然而,在乙肝肝炎病毒表面抗原(HBsAg)诱导的肝细胞癌形成过程中,NF- κ B 作为重要的肿瘤抑制因子^[86],从而抑制肿瘤的发生与发展。此外,

在嗜中性粒细胞驱动的肝细胞癌中,NF- κ B₁ 基因可以对嗜中性粒细胞中的趋化因子网络产生负调控影响。而 NF- κ B₁ 基因敲除则会促进肝癌的发生^[87]。

2.5.2 中药调控 NF- κ B 信号通路治疗肝癌 山楂原花青素(HPC)是一种多酚化合物,由表儿茶素和儿茶素缩合而成。与葡萄籽高聚体原花青素相比,HPC 具有更高的生物活性,包括抗氧化、抗肿瘤和抗微生物等生理活性^[88-91]。研究结果显示,HPC 处理的 Huh-7 细胞中肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)和 NF- κ B p65 的 mRNA 和蛋白表达水平下降^[92]。得出结论,HPC 可以通过 NF- κ B 信号通路调控 p65 的基因和蛋白表达,诱导肝癌细胞凋亡,从而阻止肝癌的进展。

中药柴胡是一种常用的中药材,具有疏散退热、疏肝解郁、和解表里、升阳举陷、保肝利胆等功效^[93]。柴胡皂苷是柴胡中的主要活性成分并且具有多种功效如抗炎、抗纤维化和抗肿瘤等^[94-95]。研究表明,柴胡皂苷具有显著的抗肿瘤活性,并且其作用机制可能涉及多个方面。例如抑制肝癌细胞的增殖、诱导其凋亡与分化、对肝癌细胞产生细胞增殖抑制作用^[96]、抑制肝癌细胞浸润与转移^[97],并抵抗肿瘤细胞对多种药物耐药性^[98]等。研究表明,柴胡皂苷 b₂(SS-b₂)能上调丝氨酸苏氨酸激酶 4 (STK4)的表达,下调白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IRAK1)和 NF- κ B 的表达。这表明 SS-b₂ 可能通过 STK4/IRAK1 抑制下游 NF- κ B 炎症通路,抑制促炎因子的转录,从而抑制 DEN 诱导的小鼠原发性肝癌的发生发展^[99]。

肝鳖甲煎丸是一种常用的方药,尤其在治疗肝癌方面具有明显的作用^[100]。研究发现,鳖甲煎丸对 II 期肝癌患者的保肝抑瘤效果显著,能降低丙氨酸氨基转移酶(ALT)和总胆红素(TB)水平,提高白蛋白(ALB)水平,改善肝功能,降低死亡率^[101]。研究观察了肝癌晚期患者,发现鳖甲煎丸和艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞能提高白细胞水平,改善肝功能,延长生存期和无进展生存期,提高生活质量^[102]。研究发现,鳖甲煎丸可以通过调控 NF- κ B 信号通路从而抑制 TGF- β ₁ 介导的 HepG2 细胞上皮细胞-间充质转化(EMT)^[103]。这种作用可以降低 HepG2 肝癌细胞的增殖和迁移能力,从而达到抗肿瘤的作用。这表明肝鳖甲煎丸具有潜在治疗肝癌作用。

2.6 JAK2/STAT3 信号通路

2.6.1 JAK2/STAT3 信号通路和肝癌的关系 STAT3 在正常细胞中可以短暂活化。然而,在肿瘤细胞

中,由于上游信号蛋白失调和细胞因子水平改变等原因,导致STAT3的酪氨酸705(Tyr705)和丝氨酸727(Ser727)位点被过度活化。这导致STAT3持续刺激下游基因表达和信号转导^[104],进而导致STAT3在许多肿瘤细胞和癌旁组织中的活性异常增高^[105]。JAK2/STAT3通路的激活是导致肝癌发生的常见机制,肝细胞癌中常常发现STAT3的过表达^[106]。STAT3作为一种驱动因子,在肝细胞癌的发生、进展、转移和免疫抑制中起关键作用,并与不良预后有关^[107]。白细胞介素-9(IL-9)增强肝癌细胞SMMC-7721的迁移、增殖和侵袭能力,可能通过调控JAK2/STAT3通路来实现。IL-9的作用导致磷酸化STAT3(p-STAT3)和磷酸化JAK2(p-JAK2)的表达增加,并同时增加了基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和VEGF的表达^[99],从而促进肝癌的发生与发展。

2.6.2 中药调控JAK2/STAT3信号通路治疗肝癌

《卫生宝鉴》中记载的三棱丸,又称醋煮三棱丸,是一种经典方剂,用于治疗各种积聚病证。由三棱、川芎、大黄三味药组成。后世医家在此方剂的基础上进行了多种改良,用于治疗癥瘕积聚等有形实邪,临床应用效果确切。现代中药及其药理研究证实,三棱丸中的三味药物均具有抗肿瘤活性,已被广泛应用于胃癌、肝癌等的治疗。研究结果显示,三棱加参方能够降低肝癌细胞中白细胞介素-6(IL-6)的表达水平,同时还降低了JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3等关键蛋白的表达水平,及MMP-2、MMP-9的表达水平^[108]。这说明三棱加参方可能主要通过抑制炎症反应,调控JAK2/STAT3信号通路来发挥其抗癌效应。研究结果为三棱加参方在治疗肝癌过程中,提供了理论依据。

茵陈蒿汤最早由张仲景记录于《伤寒论》中,其在治疗湿热黄疸方面具有千百年的历史。如今主要将其用于肝胆等疾病的治疗^[109]。对其药理学作用的进一步挖掘表明,茵陈蒿汤具有多种作用,例如增强免疫、抗肝纤维化、抗肿瘤及保肝等^[110-112]。研究还发现,茵陈蒿汤可以降低肝癌细胞增殖和迁移能力并且下调肝癌细胞HepG2中c-Myc、Cyclin D₁等蛋白表达水平^[113]。从而表明,茵陈蒿汤可以通过调控JAK2/STAT3信号通路,从而产生抗肿瘤作用,茵陈蒿汤在抗肿瘤过程中发挥重要价值。

复方苦参注射液具有利湿散结、清热解毒等作用。临床研究结果表明,复方苦参注射液在多种肿瘤的治疗中展现出显著效果^[114-115]。动物实验表明,

复方苦参注射液可抑制肝癌移植瘤的生长^[116]。研究结果显示,复方苦参注射液可以显著降低HepG2肝癌细胞的增殖能力和侵袭能力,并且减少细胞中MMP-2、MMP-9的表达量。此外,复方苦参注射液可以明显降低HepG2肝癌细胞中JAK2和STAT3的磷酸化水平,并且降低肿瘤细胞的迁移能力^[117]。研究表明,复方苦参注射液发挥抗肿瘤作用是通过调控JAK2/STAT3信号通路实现的。这些研究结果为复方苦参注射液在肝癌等恶性肿瘤的治疗中提供了科学依据。

2.7 TGF- β /Smad通路

2.7.1 TGF- β /Smad信号通路和肝癌的关系 在肝癌发生过程中,TGF- β 具有双重作用。在肝炎阶段,TGF- β_1 可以通过刺激肝星状细胞分泌外基质和抑制肝细胞过度增殖发挥抗炎作用^[118]。然而,进展到肝硬化阶段,其可以作用于TGF- β /Smad信号通路,达到抗纤维化的作用^[119,113]。这表明TGF- β 在肝炎和肝纤维化过程中发挥保护作用。在肝癌早期,TGF- β_1 可以通过促进细胞凋亡,发挥抑癌作用。然而,在癌症后期,TGF- β_1 通过EMT的产生促进癌症的发生^[120]。EMT是指上皮细胞表型向间质细胞表型逐渐转变的过程^[121]。TGF- β_1 可以通过激活Smad同源物2(Smad2)和Smad同源物3(Smad3)信号通路促进EMT的发生,从而导致癌症的发展^[122-123]。

2.7.2 中药调控TGF- β /Smad信号通路治疗肝癌

《金匱要略》中的经典名方鳖甲煎丸是一种用于治疗肝病中医药方。该方具有软坚消癥、益气扶正、祛湿化痰、行气活血、解毒散结等多种功效。研究发现,鳖甲煎丸可以调控Wnt/ β -catenin信号通路,从而抑制肝癌细胞的侵袭、增殖和黏附^[124-126]。肝脏可以在肝硬化的基础上发生癌前病变^[127],主要包括异型增生结节和异型增生灶。因此,在肝硬化阶段使用鳖甲煎丸,对于预防肝癌的发生具有重要意义。有研究表明,鳖甲煎丸可以通过降低肝癌组织中TGF- β_1 的表达水平,进而抑制TGF- β /Smad通路激活介导的EMT的发生,进而减缓肿瘤的发生与发展^[128]。

黄芪和丹参在现代医学中也证实了他们对抗肝纤维化和肝癌的作用。研究显示,黄芪中的有效成分黄芪总苷可以抑制肝纤维化进展^[129],并且可以抑制肝癌细胞的生长^[130-131]。另一种有效成分黄芪多糖在低浓度下可以抑制肝星状细胞(HSC细胞)和胶原的增殖,从而抑制大鼠胆汁淤积引起的肝纤维化^[51,132]。丹参中的有效成分丹酚酸被广泛应用

于抗肝纤维化治疗,具有显著的抗肝纤维化作用^[133-134]。在体外培养的HepG2细胞中,丹酚酸可以促进细胞凋亡,表现出抗肝癌的效果^[135]。复方芪参提取物是将黄芪和丹参的有效成分进行配伍组方而成的药物。研究发现,复方芪参提取物可以通过调节TGF- β /Smad信号通路显著下调纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、RAN结合蛋白7/RAN结合蛋白8(Imp7/Imp8)等蛋白的表达水平,从而发挥抗肿瘤作用^[136]。这些研究结果有助于进一步揭示肝癌发生发展的分子机制。

扶正化痰方具有舒肝活血、提高免疫力、化痰解毒和益精养肝等作用,对慢性乙肝肝纤维化的治疗效果确切。研究发现,经过扶正化痰方的药物干预后的肝癌细胞中TGF- β_1 、Smad2、Smad3、p-Smad2、p-Smad3蛋白表达水平上调,并且下调PAI-1表达,并抑制了肝癌细胞的增殖能力和迁移能力^[137]。随着药物浓度的增加,该信号通路的相关蛋白表达的变化越明显。因此,扶正化痰方可以通过调控TGF- β /Smad信号通路,抑制肿瘤的进展。这为扶正化痰方在治疗肝癌的应用中提供理论依据。

3 小结与展望

肝癌是一种恶性肿瘤,治疗仍面临耐药性、转移性和复发性等挑战。因此,研究中药作为治疗策略的热点领域。中药具有多靶点调控特性,可以通过调控多条信号通路来干预肝癌的发生和发展。与单一靶点药物相比,中药的多靶点调控特性有助于降低肝癌细胞对药物的耐药性,提高治疗效果。近年来,基础实验和临床研究证实了中药治疗肝癌的良好效果。

中药在肝癌防治中展现了多方面的优势,通过调控多种信号通路的多个靶点来抑制肿瘤进展。这些信号通路包括Hedgehog、JAK2/STAT3、PI3K/Akt、TGF- β /Smad、NF- κ B、MAPK、Wnt/ β -catenin等。中药具有抗血管生成、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤细胞增殖、调节免疫应答和诱导肿瘤细胞凋亡等作用。中药复方和单体可以通过调控多条信号通路来治疗肝癌,进一步展现了中药的多组分、多靶点、多途径的特点。这种综合调控的方式有助于提高治疗效果,并且减少了药物耐药性的发生。

尽管中药在调控信号通路防治肝癌方面具有潜在优势,但仍存在一些不足。目前对于中药调控多条信号通路的具体机制和作用途径尚未完全明

确,对于中药在人体内对信号通路的调控机制尚缺乏深入的了解,需要进一步深入研究来阐明其详细的分子机制。此外,中药作为复杂多成分的药物,其药效成分、药理作用和药代动力学等方面的研究仍相对不足,需要更多的严密科学的研究来支持其临床应用。

未来的研究可以通过深入探究中药与多条信号通路之间的相互作用、研究中药药效成分的药理作用和药代动力学,以及进一步优化中药的配伍和剂型等方面来提高中药在肝癌防治中的临床应用水平。可以结合临床实践,开展大样本、高质量、多中心的临床研究,探究中药在肝癌防治中的安全性和有效性,并制定相应的临床应用指南,提高中药在肝癌防治中的临床实践水平。

[参考文献]

- [1] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [2] 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.
- [3] SAGNELLI E, MACERA M, RUSSO A, et al. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma [J]. Infection, 2020, 48(1): 7-17.
- [4] DASGUPTA P, HENSHAW C, YOULDEN D R, et al. Global trends in incidence rates of primary adult liver cancers: A systematic review and Meta-analysis [J]. Front Oncol, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00171.
- [5] VOGEL A, MEYER T, SAPISOCHIN G, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. Lancet, 2022, 400(10360): 1345-1362.
- [6] 宋亚刚,白明,崔琳琳,等.基于数据发掘探寻肝癌中医临床用药的宏观规律[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(13):146-152.
- [7] 徐菲,曾杨丽,李娟,等.中药复方防治肝癌作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(24):196-204.
- [8] 胡泽玉,杨清瑞,周毓,等.肝癌化疗耐药机制及中药干预研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(14):254-261.
- [9] 田明涛,包新华.原发性肝癌从脾肾论治的新机制

- 探讨[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(6): 11-12.
- [10] 吴云, 刘新燕, 黄煜璋, 等. 中医对原发性肝癌的认识及治疗现状[J]. 中国针灸, 2015, 35(S1): 126-128.
- [11] 胡文雷, 徐焕海. 扶正补虚方对原发性肝癌患者细胞免疫功能及生活质量的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(8): 444-446, 450.
- [12] 苏小康, 程宇星, 林少辉, 等. 肝癌辨证分型与基质降解的相关性研究[J]. 新中医, 2008, 40(2): 37-39, 38.
- [13] 万茜, 章永红. 原发性肝癌中医证候特征及与生存质量的关系[J]. 贵阳中医学院学报, 2008, 30(4): 27-28.
- [14] 王泽民, 丁霞, 王婧. 原发性肝癌的证素初探[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(10): 739-740.
- [15] 林敏, 姜胜攀, 罗云. 原发性肝癌的病机特点及证候演变规律探析[J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(5): 49-51.
- [16] 杨丽惠, 胡凯文, 王婧筱. 基于肝癌免疫微环境探讨活血化瘀解毒法在肝癌中的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 172-178.
- [17] FANG J Y, RICHARDSON B C. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(5): 322-327.
- [18] WANG W H, HULLINGER R L, ANDRISANI O M. Hepatitis B virus X protein via the p38MAPK pathway induces E2F1 release and ATR kinase activation mediating p53 apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(37): 25455-25467.
- [19] LAI W L, HUNG W Y, WONG L L, et al. The centrosomal protein Tax1 binding protein 2 is a novel tumor suppressor in hepatocellular carcinoma regulated by Cyclin-dependent kinase 2[J]. *Hepatology*, 2012, 56(5): 1770-1781.
- [20] GUO K, LIU Y, ZHOU H, et al. Involvement of protein kinase C beta-extracellular signal-regulating kinase 1/2/p38 mitogen-activated protein kinase-heat shock protein 27 activation in hepatocellular carcinoma cell motility and invasion[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(3): 486-496.
- [21] TAKAI S, MATSUSHIMA-NISHIWAKI R, TOKUDA H, et al. Protein kinase C delta regulates the phosphorylation of heat shock protein 27 in human hepatocellular carcinoma[J]. *Life Sci*, 2007, 81(7): 585-591.
- [22] YANG F, YIN Y, WANG F, et al. miR-17-5p promotes migration of human hepatocellular carcinoma cells through the p38 mitogen-activated protein kinase-heat shock protein 27 pathway[J]. *Hepatology*, 2010, 51(5): 1614-1623.
- [23] MELOCHE S, POUYSSÉGUR J. The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G₁ to S-phase transition[J]. *Oncogene*, 2007, 26(22): 3227-3239.
- [24] YANG F, LI J, ZHU J, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibits angiogenesis of hepatocellular carcinoma via blocking ERK/MAPK and NF- κ B signaling pathway in H22 tumor-bearing mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 754: 105-114.
- [25] CUSIMANO A, FODERÀ D, D'ALESSANDRO N, et al. Potentiation of the antitumor effects of both selective cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 inhibitors in human hepatic cancer cells by inhibition of the MEK/ERK pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(9): 1461-1468.
- [26] XIE B, TANG C, CHEN P, et al. Hepatitis B virus X protein regulates c-met promoter via the ERKs signal pathway in HepG2 cells[J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2009, 17(7): 531-534.
- [27] DAS M, GARLICK D S, GREINER D L, et al. The role of JNK in the development of hepatocellular carcinoma[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(6): 634-645.
- [28] GUO Y, WANG W, WANG J, et al. Receptor for activated C kinase 1 promotes hepatocellular carcinoma growth by enhancing mitogen-activated protein kinase kinase 7 activity[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1): 140-151.
- [29] 郭风, 石理冉, 张晓颖, 等. 澳洲茄碱抑制人膀胱癌5637细胞增殖及其机制研究[J]. *生物技术*, 2020, 30(5): 489-494.
- [30] 石芳, 巫林, 王妍, 等. 龙葵提取物澳洲茄碱对肺癌细胞侵袭及MMPs/TIMPs表达的影响[J]. *肿瘤药学*, 2018, 8(3): 337-341, 346.
- [31] 严展鹏, 王晓松, 徐婷婷, 等. 澳洲茄碱诱导胆管癌QBC939细胞凋亡及作用机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(4): 559-562, 578.
- [32] 刘英琦, 施喆, 孙树刚, 等. 澳洲茄碱通过MAPK/ERK信号通路调控肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的研究[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(2): 182-186.
- [33] ESPINOSA A, PAZ-Y-MIÑO-C G, SANTOS Y, et al. Anti-amebic effects of Chinese rhubarb (*Rheum palmatum*) leaves' extract, the anthraquinone rhein and related compounds[J]. *Heliyon*, 2020, 6(4): e03693.

- [34] 李文娟, 宋艳艳, 王志玉. 大黄乙醇提取物体外抗麻疹病毒作用实验研究 [J]. 济宁医学院学报, 2014, 37(6): 389-392.
- [35] 谭章斌, 徐由财, 刘祺. 大黄提取物激活 p38MAPK 促进 HepG2 肝癌细胞凋亡 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(8): 970-973, 978.
- [36] 乔曦, 许世豪, 王宇炜, 等. 大柴胡汤通过调控 p38 MAPK/IL-6/STAT3 信号通路抑制肝癌的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 19-28.
- [37] 刘丹, 王佳贺. 柴胡皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 203-208.
- [38] LI Y, WANG T, SUN Y, et al. p53-Mediated PI3K/Akt/mTOR pathway played a role in Ptox (Dpt)-induced EMT inhibition in liver cancer cell lines [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-15.
- [39] KAHRAMAN D C, KAHRAMAN T, CETIN-ATALAY R. Targeting PI3K/Akt/mTOR pathway identifies differential expression and functional role of IL8 in liver cancer stem cell enrichment [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(11): 2146-2157.
- [40] LI N, MEN W, ZHENG Y, et al. Oroxin B induces apoptosis by down-regulating microRNA-221 resulting in the inactivation of the PTEN/PI3K/Akt pathway in liver cancer [J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4384.
- [41] LUO H, MA C, WANG Y J, et al. Study on apoptosis of BEL-7402 cells induced by galangin [J]. *J Chin Med Mater*, 2008, 31(8): 1204-1207.
- [42] GAO X, CHENG Z, YUAN H, et al. K-Ras-PI3K regulates H3K56ac through PCAF to elevate the occurrence and growth of liver cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(4): 3905-3915.
- [43] 张国燕, 尚军, 陈海娟, 等. 高良姜素通过调节 PI3K/Akt 信号通路抑制 DEN 诱发大鼠肝癌进展 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(1): 166-170.
- [44] 严峻. 二氢青蒿素联合替莫唑胺抑制胶质瘤细胞增殖和凋亡的机制研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(2): 3.
- [45] 徐靖达, 杨公利, 杜井峰, 等. 双氢青蒿素通过调控 PI3K/Akt 通路增强肝癌 H22 细胞荷瘤小鼠放疗效果 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(10): 1782-1788.
- [46] 周晓慧, 牛成伟, 曹凯, 等. 丹皮酚通过抑制 NF- κ B 信号通路下调高脂血清诱导的人脐静脉内皮细胞黏附分子的表达 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(2): 249-253.
- [47] 彭万仁, 付卫争, 孙国平, 等. 丹皮酚对人肝癌 BEL-7402 细胞凋亡和 COX-2、Survivin、XIAP、c-IAP1 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(6): 735-739.
- [48] LEE H J, KIM S A, LEE H J, et al. Paeonol oxime inhibits bFGF-induced angiogenesis and reduces VEGF levels in fibrosarcoma cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12358.
- [49] 孙新锋, 韩志毅, 冯文杏, 等. 丹皮酚通过上调 miR-424-3p 和抑制 PI3K/Akt 信号通路影响肝癌细胞的生长和迁移 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(8): 1487-1492.
- [50] 陈旭征, 曹治云, 章尤权, 等. 白花蛇舌草联合低剂量 5-氟尿嘧啶抗肝癌血管新生研究 [J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(4): 20-23.
- [51] 章尤权, 王清泰, 陈旭征, 等. 白花蛇舌草对人肝癌 HepG2 细胞裸鼠皮下移植瘤 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(4): 277-280.
- [52] NÜSSLEIN-VOLHARD C, WIESCHAUS E. Mutations affecting segment number and polarity in drosophila [J]. *Nature*, 1980, 287(5785): 795-801.
- [53] HERETSCH P, TZAGKAROULAKI L, GIANNIS A. Modulators of the hedgehog signaling pathway [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(18): 6613-6624.
- [54] ZHANG D, LIU J, WANG Y, et al. shRNA-mediated silencing of Gli2 gene inhibits proliferation and sensitizes human hepatocellular carcinoma cells towards TRAIL-induced apoptosis [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(11): 3140-3150.
- [55] 栗响. 复方叶下珠抑制 Hedgehog 信号通路发挥抗 HBV 相关 HCC 作用的实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [56] LI X, SHI Z M, FENG P, et al. Effect of Qi-protecting powder (Huqi San) on expression of c-Jun, c-Fos and c-Myc in diethylnitrosamine-mediated hepatocarcinogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(31): 4192-4198.
- [57] JIANG Y, WANG C, LI Y Y, et al. Mistletoe alkaloid fractions alleviates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through inhibition of hepatic stellate cell activation via TGF- β /Smad interference [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 158: 230-238.
- [58] 刘树红, 吕喆, 李霞, 等. 槲芪散及其君药槲寄生提取物对人肝癌细胞生长和端粒酶活性的影响 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(3): 62-65.
- [59] 董坤, 丰平, 江瑛, 等. 槲寄生碱和多糖对肝癌细胞增生和凋亡的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(1): 80-84.
- [60] 李若菲, 白云飞, 王芸姣, 等. 槲芪散可通过激活 Hedgehog 信号通路抑制大鼠肝癌前病变的形成 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(4): 661-668.
- [61] 林丽珠, 周岱翰, 陈瑶, 等. 复方苦参注射液对肺癌

- 和肝癌细胞抑制作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(1): 21-23.
- [62] 李敏, 钱晓萍, 刘宝瑞. 复方苦参注射液联合热疗抗血管生成作用的实验研究[J]. 实用临床医药杂志, 2007, 11(5): 57-61.
- [63] KASPER M, REGL G, FRISCHAUF A M, et al. GLI transcription factors: Mediators of oncogenic Hedgehog signalling [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(4): 437-445.
- [64] 朱艳志, 孔宪炳, 颜朗. SD大鼠肝细胞癌模型 Hedgehog 信号通路及复方苦参干预后的效应[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(2): 257-260.
- [65] DAHMANI R, JUST P A, PERRET C. The Wnt/ β -catenin pathway as a therapeutic target in human hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35(11): 709-713.
- [66] 赵永华, 张玉峰, 樊亚芳, 等. 中药有效成分通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抗肝癌作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21): 276-282.
- [67] OZCAN M, ALTAY O, LAM S, et al. Improvement in the current therapies for hepatocellular carcinoma using a systems medicine approach[J]. *Adv Biosyst*, 2020, 4(6): e2000030.
- [68] MANI S K, ZHANG H, DIAB A, et al. EpCAM-regulated intramembrane proteolysis induces a cancer stem cell-like gene signature in hepatitis B virus-infected hepatocytes [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5): 888-898.
- [69] XU C, XU Z, ZHANG Y, et al. β -Catenin signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(4): e154515.
- [70] WANG L, YAO M, FANG M, et al. Expression of hepatic Wnt5a and its clinicopathological features in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(3): 227-232.
- [71] WANG W, SMITS R, HAO H, et al. Wnt/ β -catenin signaling in liver cancers [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): 926.
- [72] GARCIA-LEZANA T, LOPEZ-CANOVAS J L, VILLANUEVA A. Signaling pathways in hepatocellular carcinoma [J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149: 63-101.
- [73] 倪彩菊, 覃小珊, 黄赞松. Wnt/ β -catenin 信号通路及肝癌发生发展的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(4): 190-196.
- [74] PARHIZ H, ROOHBAKHSH A, SOLTANI F, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: An updated review of their molecular mechanisms and experimental models [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(3): 323-331.
- [75] JO S H, KIM M E, CHO J H, et al. Hesperetin inhibits neuroinflammation on microglia by suppressing inflammatory cytokines and MAPK pathways [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(8): 695-703.
- [76] ERSOZ M, ERDEMIR A, DURANOGLU D, et al. Comparative evaluation of hesperetin loaded nanoparticles for anticancer activity against C6 glioma cancer cells [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 319-329.
- [77] 李晓媛, 郭昊翊, 郭敏娟, 等. 橙皮素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控肝癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 348-352.
- [78] 陈惠, 胡勇. 白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt 通路抑制内皮细胞凋亡的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(4): 376-380, 398.
- [79] 李雨欣, 陈琳, 李娟, 等. 聚乙二醇修饰白藜芦醇脂质体的特性及其抗肿瘤实验研究[J]. 陕西师范大学学报: 自然科学版, 2020, 48(1): 92-98.
- [80] 李英, 马富平, 张大闯, 等. 白藜芦醇通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制肝癌细胞生长的研究[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(18): 7-9.
- [81] LIU Z, ZHANG Y, XU Z. UNC119 promotes the growth and migration of hepatocellular carcinoma via Wnt/ β -catenin and TGF- β -EMT signaling pathways [J]. *J Buon*, 2018, 23(1): 188-192.
- [82] CHAI S, NG K Y, TONG M, et al. Octamer 4/microRNA-1246 signaling axis drives Wnt/ β -catenin activation in liver cancer stem cells [J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 2062-2076.
- [83] 解刚强, 范永刚, 王伟, 等. 转化生长因子- β_1 通过诱导 Wnt/ β -连环蛋白信号通路调节肝癌细胞上皮-间充质转化的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(6): 1033-1035.
- [84] 叶兴涛, 史国军, 陆宁, 等. 莪术提取物介导 Wnt/ β -catenin 信号通路对人肝癌 Hep-G2 细胞的影响[J]. 解剖学杂志, 2020, 43(6): 472-476.
- [85] LUEDDE T, SCHWABE R F. NF- κ B in the liver-linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(2): 108-118.
- [86] SUNAMI Y, RINGELHAN M, KOKAI E, et al.

- Canonical NF- κ B signaling in hepatocytes acts as a tumor-suppressor in hepatitis B virus surface antigen-driven hepatocellular carcinoma by controlling the unfolded protein response [J]. *Hepatology*, 2016, 63(5): 1592-1607.
- [87] WILSON C L, JURK D, FULLARD N, et al. NF κ B₁ is a suppressor of neutrophil-driven hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2015, doi: 10.1038/ncomms7818.
- [88] ORHAN I E. Phytochemical and pharmacological activity profile of *Crataegus oxyacantha* L. (Hawthorn) - a cardiogenic herb [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(37): 4854-4865.
- [89] LI P, WANG J N, HOU J C, et al. Calcium mobilizing effect of hawthorn leaf procyanidins in vascular endothelial cells [J]. *China J Chin Mater Med*, 2018, 43(12): 2600-2606.
- [90] SENDKER J, PETEREIT F, LAUTENSCHLÄGER M, et al. Phenylpropanoid-substituted procyanidins and tentatively identified procyanidin glycosides from hawthorn (*Crataegus* spp.) [J]. *Planta Med*, 2013, 79(1): 45-51.
- [91] HELLENBRAND N, SENDKER J, LECHTENBERG M, et al. Isolation and quantification of oligomeric and polymeric procyanidins in leaves and flowers of Hawthorn (*Crataegus* spp.) [J]. *Fitoterapia*, 2015, 104: 14-22.
- [92] 宓伟, 尹淑英, 高丽霞, 等. 山楂原花青素下调 Traf6/NF- κ B 信号通路诱导肝癌细胞凋亡 [J]. *食品科学*, 2023, 44(5): 96-102.
- [93] HU S C, LEE I T, YEN M H, et al. Anti-melanoma activity of *Bupleurum chinense*, *Bupleurum kaoi* and nanoparticle formulation of their major bioactive compound saikosaponin-d [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179: 432-442.
- [94] MASI G, BROVEDANI P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: Possible implications for the pharmacotherapy of depression [J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(11): 913-931.
- [95] 江楠, 于靖, 杨莉, 等. 中药柴胡皂苷药理作用的研究进展 [J]. *环球中医药*, 2018, 11(5): 796-800.
- [96] ZHANG Z, ZHANG H, CHEN S, et al. Dihydromyricetin induces mitochondria-mediated apoptosis in HepG2 cells through down-regulation of the Akt/Bad pathway [J]. *Nutr Res*, 2017, 38: 27-33.
- [97] JIA X, DANG S, CHENG Y, et al. Effects of saikosaponin-D on syndecan-2, matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases-2 in rats with hepatocellular carcinoma [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(3): 415-422.
- [98] 盖晓东, 历春, 李倩, 等. 柴胡皂苷在体外对人白血病细胞株 K562/ADM 多药耐药性的逆转作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(1): 76-80.
- [99] 高子涵. 柴胡皂苷-b₂通过调控 STK4/IRAK1/NF- κ B 通路抑制原发性肝癌的研究 [D]. 洛阳: 河南科技大学, 2019.
- [100] 朱燃培, 张华, 李小青, 等. 鳖甲煎丸抗肝癌的作用机制和临床研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(18): 267-276.
- [101] 武如通. 鳖甲煎丸对中晚期肝癌保肝抑制瘤的临床研究 [J]. *按摩与康复医学*, 2014, 5(4): 2.
- [102] 郑康, 何盟国, 王智翔, 等. 鳖甲煎丸和艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的疗效观察 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(10): 1909-1912.
- [103] 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): 24-32.
- [104] WU W Y, LI J, WU Z S, et al. STAT3 activation in monocytes accelerates liver cancer progression [J]. *BMC Cancer*, 2011, doi:10.1186/1471-2407-11-506.
- [105] LEI R E, SHI C, ZHANG P L, et al. IL-9 promotes proliferation and metastasis of hepatocellular cancer cells by activating JAK2/STAT3 pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(7): 7940-7946.
- [106] CAI H, ZHANG Y, MENG F, et al. Preoperative serum IL6, IL8, and TNF- α may predict the recurrence of hepatocellular cancer [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2019, 2019(41): 1-10.
- [107] LEE C, CHEUNG S T. STAT3: An emerging therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1646.
- [108] 李玉国. 三棱加参方通过 JAK2/STAT3 信号通路干预肝细胞癌的作用及机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [109] 李建缘, 刘平, 孙明瑜. 茵陈蒿汤治疗肝胆病的作用机制研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(6): 241-244.
- [110] 窦志华, 罗琳, 候金燕, 等. 茵陈蒿汤保肝作用的血清药理学研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2012, 29(10): 868-871.
- [111] 张贵贤, 李木松, 魏媛媛, 等. 茵陈蒿汤对肝纤维化大鼠 Caspase-12 通路以及 TIMP-1、Smad2 的影响 [J]. *实验动物科学*, 2020, 37(2): 47-52.
- [112] JIANG S L, HU X D, LIU P. Immunomodulation and

- liver protection of Yinchenhao decoction against concanavalin A-induced chronic liver injury in mice [J]. *J Integr Med*, 2015, 13(4): 262-268.
- [113] 谭章斌, 丁文俊, 徐由财, 等. 茵陈蒿汤抑制 JAK2/STAT3 信号通路调控肝癌细胞增殖与凋亡 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(3): 295-299.
- [114] 蔡涛, 孙兰珍, 王婷, 等. 复方苦参注射液联合化疗治疗宫颈癌的疗效观察 [J]. *医学临床研究*, 2018, 35(7): 1262-1264.
- [115] 张风庆, 于志军, 崔新江, 等. 复方苦参注射液动脉灌注联合 TACE 治疗中晚期 HCC 的临床研究 [J]. *天津药学*, 2018, 30(2): 48-50.
- [116] 刘清, 阳卫立, 王伟, 等. 复方苦参注射液对小鼠肝癌 H22 细胞增殖的影响 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(5): 482-485.
- [117] 张大为, 张海光, 王丽莉, 等. 复方苦参注射液通过 JAK2/STAT3 信号通路对肝癌 HepG2 细胞增殖、侵袭的调控作用 [J]. *肝胆外科杂志*, 2020, 28(2): 145-148.
- [118] OZAKI I, HAMAJIMA H, MATSUHASHI S, et al. Regulation of TGF- β_1 -induced pro-apoptotic signaling by growth factor receptors and extracellular matrix receptor integrins in the liver [J]. *Front Physiol*, 2011, doi:10.3389/fphys.2011.00078.
- [119] FEILI X, WU S, YE W, et al. MicroRNA-34a-5p inhibits liver fibrosis by regulating TGF- β_1 /Smad3 pathway in hepatic stellate cells [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(10): 1370-1376.
- [120] MANCARELLA S, KROL S, CROVACE A, et al. Validation of hepatocellular carcinoma experimental models for TGF- β promoting tumor progression [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10):1510.
- [121] NIETO M A, HUANG R Y, JACKSON R A, et al. EMT: 2016 [J]. *Cell*, 2016, 166(1): 21-45.
- [122] BOGAERTS E, HEINDRYCKX F, VANDEWYNCKEL Y P, et al. The roles of transforming growth factor- β , Wnt, Notch and hypoxia on liver progenitor cells in primary liver tumours (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(4): 1015-1022.
- [123] WU K, DING J, CHEN C, et al. Hepatic transforming growth factor beta gives rise to tumor-initiating cells and promotes liver cancer development [J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2255-2267.
- [124] 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): 2964-2967.
- [125] 程旸, 贺松其, 朱云, 等. 鳖甲煎丸抑制肝癌细胞增殖、黏附及侵袭作用的实验研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(5): 664-667.
- [126] 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): 81-85.
- [127] BORZIO M, FARGION S, BORZIO F, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development [J]. *J Hepatol*, 2003, 39(2): 208-214.
- [128] 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): 9-15.
- [129] 丁向东, 王红群, 吴强, 等. 黄芪总苷对小鼠日本血吸虫病肝纤维化的影响 [J]. *世界华人消化杂志*, 2008, 16(2): 125-131.
- [130] 黄熠, 胡火珍. 黄芪总苷对肝癌 BEL-7402 细胞株的抑制作用 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(5): 1261-1262.
- [131] 杨雁, 陈敏珠. 黄芪总苷对肝癌细胞凋亡及 wtp53 基因表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2001, 17(4): 447-451.
- [132] 徐方明, 过建春, 包剑锋, 等. 黄芪多糖对继发性胆汁淤积性肝纤维化大鼠模型 TGF- β_1 的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(5): 1026-1029, 1187.
- [133] LIU P, HU Y Y, LIU C, et al. Clinical observation of salvianolic acid B in treatment of liver fibrosis in chronic hepatitis B [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(4): 679-685.
- [134] WANG R, YU X Y, GUO Z Y, et al. Inhibitory effects of salvianolic acid B on CCl₄-induced hepatic fibrosis through regulating NF- κ B/ $\text{I}\kappa$ B α signaling [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 592-598.
- [135] 王燕舞, 李艳, 张端莲, 等. Sal B 对肝癌细胞株 HepG2 的促凋亡作用 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2012, 21(1): 9-13.
- [136] 胡祥鹏. 复方芪参提取物调控 TGF- β /Smad 信号及 miR-145、miR-21 表达发挥抗肝纤维化——肝细胞癌作用 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [137] 袁馨. 基于 TGF- β_1 /smad 信号通路探讨扶正化瘀含药血清抑制肝癌细胞发生、发展的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.

[责任编辑 张丰丰]