

中药单体及其有效成分治疗肝癌的研究进展

朱宇¹, 费新应^{2*}

¹湖北中医药大学中医临床学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属黄石市中医医院, 湖北 黄石

收稿日期: 2023年4月16日; 录用日期: 2023年5月30日; 发布日期: 2023年6月9日

摘要

肝癌是最具挑战的恶性肿瘤之一, 它的起源、治疗、预后都存在着诸多未知的风险。然而, 通过对中草药的深入探索, 已经证实中药具有多重功效, 包括: 阻断肝癌细胞的生长、诱导肝癌细胞凋亡、抵御外界的侵害、激励机体的免疫系统、调整对化疗的耐受, 以及有效地改善肝癌细胞耐药等作用。近年来, 随着科学技术的发展, 中药已经被证明是一种有效的抗击肝癌的有效手段, 它有助于缓解患者的痛苦, 缩短病程, 延长患者的生存期, 以及有效减少西药副作用等功效。本文综述了近年来中药单体及其有效成分在治疗肝癌中的研究进展。

关键词

肝癌, 肝癌细胞, 信号通路

Research Progress of TCM Monomer and Its Effective Components in the Treatment of Liver Cancer

Yu Zhu¹, Xinying Fei^{2*}

¹Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Huangshi Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Huangshi Hubei

Received: Apr. 16th, 2023; accepted: May 30th, 2023; published: Jun. 9th, 2023

Abstract

Liver cancer is one of the most challenging malignant cancers. There are many unknown risks in

*通讯作者。

its origin, treatment and prognosis. However, through the in-depth exploration of Chinese herbal medicine, it has been confirmed that Chinese herbal medicine has multiple effects, including: blocking the growth of liver cancer cells, inducing the apoptosis of liver cancer cells, resisting external invasion, stimulating the body's immune system, adjusting the tolerance to chemotherapy, and effectively improving the drug resistance of liver cancer cells. In recent years, with the development of science and technology, traditional Chinese medicine has been proved to be an effective means of fighting liver cancer. It helps relieve the pain of patients, shorten the course of disease, prolong the survival of patients, and effectively reduce the side effects of western medicine. In this paper, the research progress of TCM monomer and its active components in the treatment of hepatocellular carcinoma in recent years was reviewed.

Keywords

Liver Cancer, Cells of Liver Cancer, Signaling Pathway

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝癌在中国已经变得越来越普遍, 其常见率目前已经排在第 4 位, 它的预后极不理想, 其肿瘤致死病因也排在第 2 位, 晚期肝癌的 5 年的生存率不超过 5%, 对中国人民的身体健康构成了极大的危害[1]。肝癌的发现, 需要从根本上解决, 而不能仅仅依靠治疗。据统计, 中国的原发性肝癌患者中, 肝细胞癌的比例高达 90% 之上, 而胆管细胞癌和混合细胞癌的比例则仅为 5%。此外, 由于肝脏血流丰富, 身体其他部位的癌症经常会转移到肝脏, 形成继发性肝癌[2]。这类转移性肝癌的特征与原发性肝癌的特征相似。中药单体及其有效成分在治疗肝癌方面有着独特的优势, 本文就其作用机制研究作一简要综述。

2. 活血化瘀类

2.1. 丹参

丹参是一种多年生草本植物, 其入药部位是根部, 性微寒而缓, 善通行血脉, 活血祛瘀, 能祛瘀生新。隐丹参酮是一种被发现的多功能的植物, 它能够抑制癌细胞的生长, 并且能够抵御炎症和自由基的侵袭。研究人员发现[3], 隐丹参酮能够调节肝癌细胞的凋亡, 这种调节机制主要体现在它能够抑制癌细胞的增殖, 同时还能够抑制自由基的生长。研究显示, 在癌细胞的进化过程中, Caspase 的功能是必不可少的, 它能够促进细胞的凋亡, 并且能够激活相关的酶, 进一步促进蛋白质的降解和分泌, 这样就能够有效地促进细胞的凋亡[4]。雷帕霉素(mTOR)是细胞增殖的中心调节因子, 隐丹参酮可以抑制雷帕霉素信号通路[5]。在相关研究中发现隐丹参酮可通过影响雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (mTORC2)的活性来进一步激活 Akt, 增强其对肝癌 HepG2 细胞的增殖抑制[6], 从而起到抗癌的作用。

2.2. 莪术

莪术是一种能够帮助人们排除体内毒素的中草药。它不仅能够进入人体的血液, 还能够帮助人们排除毒素, 促使新陈代谢物。根据药理学的研究, 莪术还能够抑制癌症的发展, 控制感染, 提高免疫力, 并且能够防止感冒。经袁雪芳的实验证实, 莪术能够有效地阻断 PI3K/Akt 信号转导途径, 从而大大减少

了肝癌细胞的繁衍,同时,Akt蛋白的磷酸化程度也有所改善,此外,有证据表明,莪术也能够有效地减少甲胎蛋白、甲胎蛋白异形体和白介素-17的含量[7]。吉马酮是莪术中分离得出的一种倍半萜类物质。研究表明,吉马酮能够促进p53、Bax蛋白的表达[8],并减少Bcl-2蛋白的表达,同时还能够提供更多的抗炎作用,有效地阻止肝癌BEL7402的生长。此外,吉马酮还可阻滞肝癌细胞生长周期和促使肝癌细胞凋亡的作用,从而实现抗肝癌的效果[9]。

3. 清热类

3.1. 黄芩

黄芩是一种唇形科植物,它的根部有寒凉的气味。现代研究表明,黄芩含黄芩苷元,汉黄芩素,棕榈酸等。经过多年的临床实验,我们已经证实,从黄芩中提炼出的黄芩素具有显著的抗肿瘤活性,它能够促进线粒体介导的凋亡[10],调节机体的功能[11],并且能够抵御肿瘤的扩散,同时还具备良好的抗菌活性,从而起到了良好的治疗效果。一项新的研究发现,PI3K/Akt基因的激活能够有效地减少肝癌细胞的数量[12],减缓其增殖速度,并且可以降低转移的风险,从而有效地遏制肝癌的发生和发展[13]。除了具备抗肿瘤的功效外,黄芩素还能够激活三氧化二砷(As₂O₃)的凋亡机理,这一机理的形成与PI3K/Akt的信号传递机制密切相关,它能够显著减少p-AKT的浓度,从而阻断AKT的表现,从而加速三氧化二砷的凋亡。

3.2. 白花蛇舌草

白花蛇舌草是一种常见的草本植物,它的根系细长,分支多,花朵洁白。性微苦、甘,寒。现代药理学研究表明,白花蛇舌草的化学成分主要包括环烯醚萜类、黄酮类、蒽醌类等化合物,具有抗癌、抗氧化、抗炎等多种生物活性[14]。一些研究发现其可通过抑制癌细胞增殖,促进癌细胞凋亡,并降低细胞的迁移能力来产生清热解毒散结、抗肿瘤的作用[15]。张彦兵等[16]发现白花蛇舌草总黄酮具有逆转TGF- β 1诱导肝癌细胞MHCC97-H上皮细胞间质转化,抑制肝癌的侵袭转移能力。孙超等[17]观察白花蛇舌草有效成分2-羟基-3-甲基蒽醌(HMA)对人肝癌HepG2细胞生长的抑制作用,结果显示HMA能下调凋亡基因Bcl-2 mRNA的表达,上调促凋亡基因Bax和Caspase-9 mRNA的表达,从而促进HepG2细胞凋亡,其机制可能与抑制IL-6/STAT-3信号通路有关。白花蛇舌草在消化系统肿瘤、肺癌、前列腺癌、胶质瘤、宫颈癌及急性白血病等体外实验研究中,通过调控不同信号通路及靶基因的表达,均表现出抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡的作用[18]。

3.3. 青蒿

青蒿辛寒芳香,善截疟,消除寒热。近年来,研究发现,青蒿琥酯既可以抵御疟疾,又可以抑制癌症的发展,因此,它可以被认定为一种安全、有效的治疗癌症的新型化合物。QIAN等[19]人进一步发现,它可以促进 γ DT细胞的正常表达,从而提升其对癌症的抑制作用。研究表明,青蒿琥酯能够有效地阻断SMC-7721的发展[20],并且能够有效地阻止其在RNA-RP11的复杂结构中的表达,进一步减弱其在肝脏的功能,如改变其内部结构、促进其繁衍、阻止其转化为恶性肿瘤等。甘氨酸被认为是非必需氨基酸,然而它却可以促进肿瘤细胞的增殖[21]。它可以促进多种蛋白质的形成,青蒿琥酯可以抑制甘氨酸的产量,这样就可以阻碍G1期的发展,让细胞处于G1/G0期,最终阻碍了癌症的发展,并最终引发了肝癌细胞的死亡。

4. 补益类

4.1. 淫羊藿

淫羊藿也被称为仙灵脾,味辛性温,无毒性,是一种温补肝肾、强筋健骨的药物。淫羊藿苷和淫羊

藜素,不仅可以控制癌细胞的生长,而且它们的活性物质也可以影响人体内的免疫系统,比如 IL-17、p53、PI3K-Akt、TNF、MAPK,甚至可以帮助人们预防乙型肝炎、丙型肝炎、前列腺癌、胰腺癌、人巨细胞病毒感染和肺癌的病症[22]。研究结果表明,孙丽等研究者使用淫羊藜素对 SMMC-7721 进行治疗[23],能够有效地阻断并促进它的凋亡。这一结果的实现是由淫羊藜素的抗凋亡效应,即它能够减少 Bcl-2/Bax 基因的含量,并促进 Caspase-3 的活动,从而引发线粒体/Caspase 凋亡的进程,并且还能够提高 Fas 的表达,从而促进 caspase-8 的活动。淫羊藜具有多种抑制癌细胞的功效,它的潜在靶点包括 TP53、JUN、CASP3、MMP9、MMP2、PTGS2,特别是 JUN [24],它能够抑制肝细胞癌的形成,而 c-Jun 则能够激活细胞的正常功能,从而对乙型肝炎病毒引起的癌症具有显著的抑制效果[25]。

4.2. 人参

人参是一种常见的植物,它的根部富含人参皂苷和一些挥发性物质。在这些物质的组合中,Rh2 是一种非常重要的物质,它可以促进机体的健康,并且可以帮助我们抵御肿瘤的侵袭。它还可以促进机体的内部平衡,帮助我们更好地应对疾病。Lee 和其他学者的研究发现,人参皂苷 Rh2 可以促使肝癌细胞的周期性蛋白质 p27Kip1 的表达[26],从而加速 SK-Hep-1 的生长,并在 G1/S 期间形成蛋白质的前期合成,从而最终实现对肝癌细胞的抑制[27]。研究结果显示,王娜等 Sub-I 在研究 F11 的基础上,成功地阻断了 IRAK1 的表达,这有助于阻止原发性肝癌的生长,并且有效地激活了 HepG2、Hep3B、SMMC-7721 以及 MHCC-97H 的凋亡[28]。

4.3. 黄芪

黄芪为多年生草本植物,味甘性微温。其主要活性成分有多糖、黄芪皂苷,黄酮类化合物毛蕊异黄酮、3-羟基-9 等。研究发现,黄芪多糖不仅能够显著减少血液中的胆固醇,还能够抵御炎症,提高机体的免疫力,并且还能够抵御各种致病性疾病。此外,它还能够阻断 Wnt/ β -catenin 信号传导,这样就能够阻止肝癌的发展,并且能够加速它们的死亡。经颜春鲁等[29]人的深入探索,他们发现,黄芪总皂苷能够有效地阻断 STAT3 信号通路[30],从而降低白介素-6 的活性,同时降低 Survivin 和 caspase-3 的活性,从而促使肝癌细胞的死亡。陈建业[31]等人的研究结果显示,黄芪中的总黄酮可以有效地阻断凋亡蛋白 Survivin 和 Bcl-2 的活性,同时也可以激活促进凋亡蛋白 Bax 的活性,这样就可以有效地阻止肝癌细胞的生长,此外,随着黄芪中总黄酮的含量的增加[32],这种作用也会更加显著。

5. 其它类中药

5.1. 虎杖

虎杖为多年生草本植物,有活血、散瘀、通经,镇咳等功效。其含有大黄素、白藜芦醇、槲皮素等有效成分。现代药理学研究发现虎杖可以通过增强机体的免疫功能,抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡,以及对化疗药物起到增敏的作用[33]来达到抗肿瘤的效果。其中大黄素甲醚能抑制 JAK2/STAT3 信号通路从而使肝癌细胞凋亡[34]。Dai 等[35]发现白藜芦醇可以通过 MARCH1 诱导的 PTEN/Akt 信号传导调节抑制肝细胞癌的恶性进展。槲皮素可以通过调节 HIF-1 α 和 VEGF 的水平[36],显著减少肝癌细胞的生长,从而起到抗肿瘤的作用。

5.2. 苦参

苦参苦寒,其药用部位为豆科植物苦参的干燥根。现代研究表明,苦参含苦参碱等生物碱类成分,苦醇 C 等黄酮类化合物。苦参碱能够显著抑制胃癌、肺癌、肝癌细胞的生长[37],并且能够促进细胞的

死亡, 因此它是一种非常有效的治疗癌症的药物。ZHANG J [38]等报道了苦参碱可以抑制人肝癌亚历山大细胞的侵袭, 且 Pro415、Arg424 残基可增加苦参碱对 MMP9 的结合亲和力, 从而抑制肝癌细胞的转移。郭浩等人的一项重要研究表明[39], 苦参碱能够显著地减少 mTORmRNA 蛋白质和 p-Akt 蛋白质的表达, 同时提升 LC3B mRNA, 并且有效地阻止 PI3K/Akt/mTOR 的激活, 这样就能够促进肝癌细胞的自我修复, 最终实现对肝癌的治疗。一项研究发现, 苦参碱可使肝癌 HepG2 和 BEL-7404 细胞的 pP38MAPK 和 p-JNK 蛋白表达增加, 上调促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3, 下调 Bcl-2 抗凋亡, 表明苦参碱可通过上调 P38MAPK 和 JNK 信号通路来抑制肝癌细胞增殖和促进其凋亡而发挥抗肿瘤的作用[40]。

6. 总结和展望

随着科学技术的进步, 中药单体及其有效成分在肝癌治疗的机制研究中取得了巨大的进展, 从分子水平上探索出了中药的作用机制, 为中医药治疗肝癌提供了重要的依据, 然而, 目前的研究仍以体外培养的细胞为主, 而动物实验则相对较少。且中医学的特点一是整体观念, 另一是辨证论治, 目前中药治疗肝癌的研究大都局限于对肝脏本身的作用, 通过研究其作用通路的变化, 或者通过诱导肿瘤细胞凋亡以及对肝癌细胞的生长是否起到抑制作用为观察指标, 但多种中药联合组成汤剂, 以及外治法是否能够增强对信号通路的改变, 或者增加中药单体对通路的敏感性, 是否能达到更好的临床疗效仍值得研究, 以及运用中医理论, 知肝传脾, 当先实脾, 中药单体对脾脏的影响以及对其他脏腑的改变是否也能改善肝癌的进展及预后也值得我们思考。此外, 利用中药配伍的七情, 是否能实现增效减毒的作用也值得我们进一步研究。中医药如何与西医实现更好的结合, 更有效的缓解患者症状, 改善患者预后是今后需要深入研究的问题。

参考文献

- [1] Mattiuzzi, C. and Lippi, G. (2019) Current Cancer Epidemiology. *Journal of Epidemiology and Global Health*, **9**, 217-222. <https://doi.org/10.2991/jegeh.k.191008.001>
- [2] 汪宁, 彭兆快. 腹部超声诊断肝脏肿块及相关疾病的临床应用分析[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(9): 1830-1832.
- [3] Zhu, Z., Zhao, Y., Li, J., et al. (2016) Cryptotanshinone, a Novel Tumor Angiogenesis Inhibitor, Destabilizes Tumor Necrosis Factor- α mRNA via Decreasing Nuclear-Cytoplasmic Translocation of RNA-Binding Protein HuR. *Molecular Carcinogenesis*, **55**, 1399-1410. <https://doi.org/10.1002/mc.22383>
- [4] 赵珍, 李明花. 丹参酮 IIA 对人肝癌细胞 Huh7 增殖与凋亡的影响[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(2): 33-38.
- [5] Ke, F., Wang, Z., Song, X., et al. (2017) Cryptotanshinone Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis through the JAK2/STAT3 and PI3K/Akt/NF κ B Pathways in Cholangiocarcinoma Cells. *Drug Design, Development and Therapy*, **11**, 1753-1766. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S132488>
- [6] 邓凤春, 于占江, 杨钰, 等. 隐丹参酮对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖及血管内皮生长因子 mRNA 表达的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(6): 7-10.
- [7] 袁雪芳, 王巧晗, 顾薇, 等. 生醋莪术对大鼠原发性肝癌模型的治疗作用研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7): 1622-1624.
- [8] Sadia Roshan, 柳昀熠, 郑倩, 等. 吉马酮抑制肝癌 BEL7402 细胞增殖机制初步研究[J]. 时珍国医国药, 2014(12): 2875-2877.
- [9] 赵铁建, 傅品悦, 刘露露, 郑洋, 彭岳. 中药莪术几种活性成分对肝脏疾病防治作用的机制[J]. 世界华人消化杂志, 2017, 25(27): 2433-2440.
- [10] Huynh, D.L., Sharma, N., Kumar Singh, A., et al. (2017) Anti-Tumor Activity of Wogonin, an Extract from *Scutellaria baicalensis*, through Regulating Different Signaling Pathways. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **15**, 15-40. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(17\)30005-5](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(17)30005-5)
- [11] 周珍, 刘少平, 周朗, 等. 黄芩素通过 PI3K/Akt 通路增强三氧化二砷对肝癌细胞的促凋亡作用[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(10): 1661-1668.
- [12] 惠友谊, 薛敬东, 翟延. 基于 PI3K/Akt 通路探索中医药治疗肝癌机制的研究概述[J]. 环球中医药, 2022, 15(6):

- 1095-1099.
- [13] He, K., Yu, X., Wang, X., *et al.* (2018) Baicalein and Ly294002 Induces Liver Cancer Cells Apoptosis via Regulating Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Signaling Pathway. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **14**, S519-S525. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.235356>
- [14] 浦飞飞, 陈凤霞, 夏平. 白花蛇舌草抗肿瘤化学成分和作用机制的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(17): 1985-1988, 1996.
- [15] Sunwoo, Y.Y., Lee, J.H., Jung, H.Y., *et al.* (2015) *Oldenlandia diffusa* Promotes Antiproliferative and Apoptotic Effects in a Rat Hepatocellular Carcinoma with Liver Cirrhosis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2015**, Article ID: 501508. <https://doi.org/10.1155/2015/501508>
- [16] 张彦兵, 朱娇, 肖菊香, 等. 白花蛇舌草总黄酮对 TGF- β 1 诱导肝癌细胞 MHCC97-H 细胞 EMT 的逆转作用及其机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2016, 37(2): 379-306.
- [17] 孙超, 吴铭杰, 江泽群, 等. 白花蛇舌草有效成分 2-羟基-3-甲基葱醌通过 IL-6/STAT3 信号通路诱导肝癌细胞凋亡作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5346-5350.
- [18] 李梓盟, 张佳彦, 李菲, 付丽娜, 朱志敏, 王刚. 白花蛇舌草抗肿瘤化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(2): 74-79. <https://doi.org/10.19656/j.cnki.1002-2406.210215>
- [19] Qian, P., Zhang, Y.W., Zhou, Z.H., *et al.* (2018) Artesunate Enhances Gammadelta T-Cell-Mediated Antitumor Activity through Augmenting Gammadelta T-Cell Function and Reversing Immune Escape of HepG2 Cells. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **40**, 107-116. <https://doi.org/10.1080/08923973.2017.1386212>
- [20] Jing, W., Dong, H., Min, M., *et al.* (2019) Dependence of Artesunate on Long Noncoding RNA-RP11 to Inhibit Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 6026-6034. <https://doi.org/10.1002/jcb.27889>
- [21] 王惠国, 王嗣瑶, 韩鑫龙, 李雨桐, 袁立霞, 谭晓梅, 汤庆发, 邢学锋, 陈飞龙, 尹雅蕾, 唐玲. 基于代谢组学分析青蒿琥酯治疗肝癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 78-85. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20191548>
- [22] 杨家军, 原明月, 牛野, 陈杨春华, 张会宗, 袁子民. 基于网络药理学和分子对接探讨淫羊藿抗肿瘤作用机制[J]. 药学研究, 2022, 41(5): 292-298+306. <https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2022.05.003>
- [23] Sun, L., Peng, Q., Qu, L., *et al.* (2015) Anticancer Agent Icaritin Induces Apoptosis through Caspase Dependent Pathways in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 3094-100. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3007>
- [24] Roderfeld, M., Padem, S., Lichtenberger, J., *et al.* (2020) *Schistosoma mansoni* Egg Secreted Antigens Activate HCC-Associated Transcription Factors c-Jun and STAT3 in Hamster and Human Hepatocytes. *Hepatology*, **72**, 5324-5388. <https://doi.org/10.1002/hep.30192>
- [25] Liu, C.L., Qiu, H., Yu, M.Y., *et al.* (2017) c-Jun-Mediated β -1,3-N-Acetylglucosaminyltransferase 8 Expression: A Novel Mechanism Regulating the Invasion and Metastasis of Colorectal Carcinoma Cells. *Oncology Letters*, **14**, 3722-3728. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6624>
- [26] Lee, K.Y., Park, J.A., Chung, E., *et al.* (1996) Ginsenoside-Rh 2 Blocks the Cell Cycle of SK-Hep-1 Cells at the G1/S Boundary by Selectively Inducing the Protein Expression of p27 kip1. *Cancer Letters*, **110**, 193-200. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(96\)04502-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(96)04502-8)
- [27] 张奉海, 张瑞荣, 陈淑娟, 王全红, 于永兰. 人参皂苷 Rh2 联合紫杉醇治疗人肝癌细胞 HepG2 和移植瘤小鼠的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33(9): 1-4+10.
- [28] 王娜, 刘刚, 刘欢, 等. 人参皂苷下调 IL-1 受体相关激酶 1 基因表达抑制肝癌细胞增殖及促进其凋亡作用及机制[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(8): 1183-1187.
- [29] 颜春鲁, 骆亚莉, 安方玉, 等. 黄芪总皂苷联合顺铂对 H₂(22) 荷瘤小鼠 STAT3 介导的炎症信号通路的抑制作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(11): 1359-1366.
- [30] 吕君, 朱鹏飞, 刘艳民, 等. 黄芪多糖通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进肝癌细胞凋亡研究[J]. 中草药, 2018, 49(21): 5155-5160.
- [31] 张秀云, 陈建业, 杨映雪, 等. 黄芪总黄酮对肝癌 HepG-2 细胞凋亡的诱作用[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(6): 1320-1322.
- [32] Zheng, Y.J., Ren, W.Y., Zhang, L.N., *et al.* (2020) A Review of the Pharmacological Action of Astragalus Polysaccharide. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article No. 349. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00349>
- [33] Wang, Y.L., Horng, C.T., Hsieh, M.T., *et al.* (2019) Autophagy and Apoptotic Machinery Caused by *Polygonum cuspidatum* Extract in Cisplatin-Resistant Human Oral Cancer CAR Cells. *Oncology Reports*, **41**, 2549-2557.

-
- <https://doi.org/10.3892/or.2019.6985>
- [34] Pan, X., Wang, C., Li, Y., *et al.* (2018) Protective Autophagy Induced by Physcion Suppresses Hepatocellular Carcinoma Cell Metastasis by In-Activating the JAK2/STAT3 Axis. *Life Sciences*, **214**, 124-135. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.064>
- [35] Dai, H., Li, M., Yang, W., *et al.* (2020) Resveratrol Inhibits the Malignant Progression of Hepatocellular Carcinoma via MARCH1-Induced Regulation of PTEN/AKT Signaling. *Aging (Albany NY)*, **12**, 11717-11731. <https://doi.org/10.18632/aging.103338>
- [36] 韦艳, 陆艳玲, 王荣荣, 等. 槲皮素对缺氧人肝癌细胞 HepG2 增殖及 HIF-1 α 、VEGF 的影响[J]. 武警医学, 2018, 29(2): 134-137.
- [37] Zhang, S.H., Yan, Z., Yan, Z., *et al.* (2017) Matrine Induces Apoptosis in Human Acute Myeloid Leukemia Cells via the Mitochondrial Pathway and Akt Inactivation. *PLOS ONE*, **7**, e46853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046853>
- [38] Zhang, J., Gao, Y., Han, H., *et al.* (2019) Matrine Suppresses Lung Metastasis of Human Hepatocellular Carcinoma by Directly Targeting Matrix Met Alloproteinase-9. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **515**, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.063>
- [39] 郭浩, 周淑妮, 冉睿智. 苦参碱调控肝癌细胞 HepG2 自噬作用机制研究[J]. 中国药业, 2019, 28(6): 14-17.
- [40] 谢小青, 杨晓娟, 卢利霞, 等. 苦参碱通过 P38MAPK 和 JNK 信号通路抑制肝癌细胞增殖的分子机制研究[J]. 兰州大学学报(医学版), 2022, 48(1): 38-43. <https://doi.org/10.13885/j.issn.1000-2812.2022.01.009>