中医药干预TGF-β信号通路治疗肝癌的研究进展

程豪[1]，郭浩浩[2]，孙俊[1,3*]，薛娟[3]，计春燕[3]，李诗祷[1]，丁毓雪[1]，岳华强[1]
（1. 湖北中医药大学 第一临床学院，武汉 430065；2. 甘肃中医药大学，兰州 730000；
3. 湖北省中西医结合医院，武汉 430015）

［摘要］ 肝癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一，且在全球新发恶性肿瘤中排名第6位。转化生长因子-β（TGF-β）调控着细胞的分化、增殖、凋亡等多种生理病理机制，在肿瘤发展过程中有着独特的抑癌、促癌双重作用。近年来，随着对肝癌的机制的不断探索，发现该通路的抑癌-促癌作用的转换在肝癌的发展中起着关键作用。中医药（TCM）以其多成分、多靶点、多途径的综合调节作用，为肝癌的分类和诊治提供了独特的视角。该文总结了TGF-β信号通路的抑癌机制包括促进癌细胞周期停滞、凋亡、自噬等，促癌机制包括促进癌细胞增殖、侵袭转移、免疫抑制、血管生成等。梳理了干预该通路的中医复方包括健脾化瘀方、扶阳保元方、益脾养肝方、扶正解毒方、黄芪丹参配伍方、鳖甲煎丸、大黄䗪虫丸、清香散；单味中药主要包括水田七、石斛、皂荚、剑叶龙血树；中药活性成分主要集中在黄酮类、生物碱类、苷类、酚类、萜类、多糖类及其他类化合物，同时总结了中医药调控该通路抑制肝癌的机制主要包括促进肝癌细胞凋亡、阻滞细胞周期，抑制肝癌细胞增殖、迁移、侵袭、血管生成、免疫逃逸等。以期充分发挥中医药的优势，精准调控TGF-β信号，从而发挥积极的抗肿瘤效应，为肝癌的精准靶向治疗开辟新的方向，为中医药在肝癌治疗中的应用提供科学依据和新策略。

［关键词］ 肝癌；转化生长因子-β（TGF-β）；信号通路；中医药；研究进展
［中图分类号］ R256；R287；R735.7 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2026）08-0318-09
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20251323
［网络出版地址］ https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250507.0828.001
［网络出版日期］ 2025-05-07 12:14:22 ［增强出版附件］ 内容详见http://www.syfjxzz.com或http://cnki.net

Treatment of Liver Cancer by Intervening TGF-β Signaling Pathway with Traditional Chinese Medicine: A Review

CHENG Hao[1], GUO Haohao[2], SUN Jun[1,3*], XUE Juan[3], JI Chunyan[3], LI Shiyi[1],
DING Yuxue[1], YUE Huaqiang[1]
(1. *First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan* 430065, *China*;
2. *Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou* 730000, *China*;
3. *Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese & Western Medicine, Wuhan* 430015, *China*)

［Abstract］ Liver cancer is one of the most common malignant tumors in the digestive system and ranks sixth among newly diagnosed malignant tumors worldwide. Transforming growth factor-β (TGF-β) regulates cell differentiation, proliferation, apoptosis, and other physiological and pathological mechanisms and exerts cancer-suppressive and pro-cancerous dual effects in the process of tumor development. In recent years, with the continuous exploration of the mechanism of liver cancer, it has been found that the conversion of the cancer-suppressive effect into a pro-cancerous effect of this pathway plays a key role in the development of liver cancer. Traditional Chinese medicine (TCM) provides a unique perspective for the classification, diagnosis, and treatment of liver cancer with its comprehensive regulatory effects of multi-components, multi-targets, and multi-pathways. This paper summarized that the cancer-suppressive mechanisms of the TGF-β signaling pathway included promoting cancer cell cycle arrest,

［收稿日期］ 2025-03-10
［基金项目］ 湖北省中医药管理局中医药科研项目青年人才项目（ZY2025Q017）；湖北省时珍工程人才项目（省级中医药优秀青年人才）（鄂卫函〔2024〕256号）；湖北省中西医结合医院“杏林人才工程”院级科研重点项目（H2023Z005）；鄂州市科技计划项目（EZ01-007-20230067）
［第一作者］ 程豪，在读硕士，从事中西医结合治疗消化系统疾病研究，E-mail：972287109@qq.com
［通信作者］ *孙俊，副主任医师，硕士生导师，从事中西医结合治疗消化系统疾病研究，E-mail：sunshine101411@126.com

apoptosis, autophagy, et al, while the pro-cancerous mechanisms included promoting cancer cell proliferation, invasion and metastasis, immunosuppression, angiogenesis, et al. The TCM compounds intervening this pathway were sorted out, including Jianpi Huayu compound, Fuyang Baoyuan compound, Yipi Yanggan compound, Fuzheng Jiedu compound, compound *Astragalus* and *Salvia*, Biejia Jianwan, Dahuang Zhechong pill, and Qingxiang powder. The single TCMs mainly included *Schizocapsa plantaginea*, Dendrobii Caulis, *Gleditsia sinensis*, and *Dracaena cochinchinensis*. The active ingredients of TCM are mainly concentrated on flavonoids, alkaloids, glycosides, phenolics, terpenoids, polysaccharides, and other kinds of compounds. At the same time, it summarized that the liver cancer inhibition mechanism of TCM by regulating this pathway mainly included promoting apoptosis of liver cancer cells, blocking the cell cycle, and inhibiting liver cancer cell proliferation, migration, invasion, angiogenesis, immune escape, etc. The mechanism aims to give full play to the advantages of TCM and precisely regulate the TGF-β signal, thereby exerting positive anti-tumor effects, opening up a new direction for the precise targeted treatment of liver cancer, and providing a scientific basis and a new strategy for the application of TCM in the treatment of liver cancer.

[Keywords] liver cancer; transforming growth factor-β (TGF-β); signaling pathway; traditional Chinese medicine; research progress

肝癌在全球新发恶性肿瘤中排名第6位，是第3大癌症致死病因，中国是肝癌的高发区，肝细胞癌（HCC）为我国肝癌患者的主要病理学类型[1]。目前，西医在治疗肝癌上主要采取手术、放化疗、靶向治疗，但存在复发率高、治疗方法对中晚期患者效果有限、不良反应显著、耐药性问题、个体化治疗不足等局限[2]。近年来，肝癌研究焦点逐渐转向了对内在信号通路及其调控机制的探讨，其中，转化生长因子-β（TGF-β）信号通路作为一种重要的细胞信号传导机制，在肝癌的发展中有着独特抑癌和促癌的双重作用[3]。TGF-β信号通路在肝癌发展初期可通过诱导癌细胞周期停滞、凋亡、自噬等作用抑制肝癌的进展[4]，然而，随着肿瘤进展，该信号通路转变功能，通过细胞抑制细胞凋亡、促进增殖、促进癌细胞侵袭和转移、血管生成及免疫抑制等机制促进肝癌的恶性进展[5]。中医药重视整体观念、辨证论治，可为肝癌患者提供个体化诊疗，同时可通过多靶点、多途径调控肝癌细胞增殖、凋亡、自噬、免疫抑制等[6]。因此，本文旨在探讨TGF-β信号通路在肝癌发病过程中的具体作用机制，梳理其作为治疗靶标的可能性，总结调控该通路的中医复方、单味中药、中药活性成分及他们调控该信号通路机制，分析其在抑制肝癌进展中的潜在应用。以期通过全面的文献分析与整理，为肝癌的综合治疗提供新的思路，并为中医药在现代肝癌治疗中的应用奠定科学基础。

1 TGF-β信号通路概述

TGF-β是由单核细胞、T细胞或血小板等各种细胞分泌的一组多功能多肽，对细胞的增殖、分化、凋亡及免疫功能等具有重要的调节作用[7]。TGF-β家族包含多个亚型，而TGF-β_1、TGF-β_2和TGF-β_3是最常见的3种。TGF-β_1是评估最充分且含量最高的，存在于上皮、内皮、造血和结缔组织中，与肿瘤的发生发展最为密切[8]。TGF-β家族的受体是一种普遍存在于细胞表面的跨膜糖蛋白，包括Ⅰ型（TβRⅠ）、Ⅱ型（TβRⅡ）和Ⅲ型（TβRⅢ）受体。相关潜伏肽（LAP）负责抑制TGF-β活性。TGF-β以潜伏形式（LAP-TGF-β）分泌至细胞外，需通过整合素与LAP结合，或通过机械力及基质金属蛋白酶（MMPs）切割可释放活性TGF-β。Smads蛋白家族是TGF-β信号传导的核心介导分子，负责将外界信号传递至细胞核内进行基因表达的调控[9]。根据功能的不同分为3种亚型：受体激活型Smad（R-Smads）包括Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8，共同型Smad（Co-Smads）包括Smad4，抑制型Smad（I-Smads）包括Smad6、Smad7[10]。R-Smad由Mad同源结构域N端区（MH1）、C端区（MH2）和中间连接区3个部位构成[11]；根据被磷酸化的区域不同可分为3种同工亚种：如Smad2/3的C端磷酸化形成磷酸化（p）-Smad2C和p-Smad3C、接头区磷酸化形成p-Smad2L和p-Smad3L、双头磷酸化形成p-Smad2L/C和p-Smad3L/C[12]。

该通路的经典传导途径：活化的TGF-β首先会与细胞膜上的TβRⅡ结合，随后招募并磷酸化TβRⅠ，形成受体复合物，随后这组受体复合物再磷酸化下游信号介质Smad2/3（p-Smad2/3），p-Smad2/3再与Smad4形成复合体并转运入核，直接结合DNA或与转录因子［如激活蛋白-1（AP-1）、CREB结合蛋白/组蛋白乙酰转移酶p300（CBP/p300）、叉头框蛋白O（FoxO）等］协作调控靶基因表达，参与细胞的增殖、分化、凋亡，免疫调节等[13-15]。TGF-β还能通过非Smad依赖途径激活其他通路如细胞外信号调节激酶1/2（ERK1/2）、c-Jun氨基末端激酶（JNK）、p38丝裂原活化蛋白激酶、黏着斑激酶/转录激活因子（RhoA/ROCK）、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（PI3K/Akt）等，参与细胞生理功能调控[16]。I-Smads能竞争性结合TβRⅠ结合阻止Smad2/3磷酸化，以及招募Smad特异性E3泛素蛋白连接酶2（Smurf2）负反馈调节该通路[17-18]。表观遗传（如组蛋白乙酰化/甲基化/miRNA）亦可调控该通路[19]。TGF-β通路机制图见图1。

2 TGF-β信号通路在肝癌中的作用

2.1 早期抑癌作用　在早期阶段，该通路通过多个途径抑制肝癌发展，而Smad蛋白C端磷酸化是其关键环节，p-Smad2/3C协助TGF-β上调细胞周期蛋白（Cyclin）依赖性激酶抑制因子p15INK4和p21CIP1，调控CyclinD-Cyclin依赖性激酶4/6（CDK4/6）和CyclinE-Cyclin依赖性激酶2（CDK2）复合物的活性，诱导细胞G_1期停滞[20-21]；该通路还可降低抗凋亡蛋白［抗B细胞淋巴瘤-2（Bcl-2）、B细胞超大淋巴瘤（Bcl-xL）及X连锁凋亡抑制蛋白（XIAP）］的表达水平，同时调控胱天蛋白酶（Caspase）-3、Caspase-7、Caspase-9活性促进细胞凋亡，增强自噬相关蛋白-1（Beclin-1）、自噬相关基因-7（Atg7）、UNC-51样激酶、UNC-51样自噬激活激

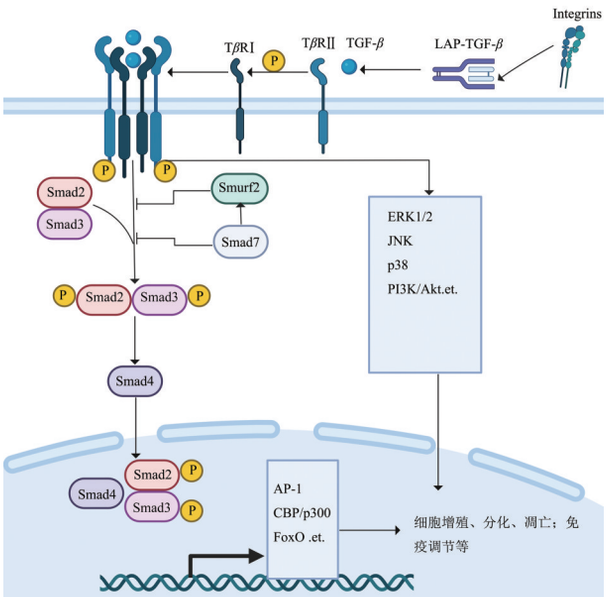

图 1　TGF-β 通路机制

Fig. 1　Schematic diagram of TGF-β signaling pathway

酶-1(ULK1)等自噬相关基因表达，诱导癌细胞凋亡、自噬从而抑制肝癌发展[22]。

2.2　发展期促癌作用　在肿瘤发展期该通路通过促进肝癌细胞增殖、抑制其凋亡，促进侵袭和转移能力，促进血管生成，诱导免疫抑制，并与其他信号通路串扰等多重机制促进肝癌的恶性进展。该通路通过多个途径促进细胞的增殖，而 p-Smad2/3L 高表达是该通路影响癌细胞增殖的关键[22]，文献报道 p-Smad3L-Smad4 复合物可以上调原癌基因 C-核蛋白类基因(C-Myc)转录，抑制 p15、p21 表达，上调 CyclinD、CyclinE，推动 G_1/S 期转换，加速细胞周期运行，上调抗凋亡蛋白(如 Bcl-2、Bcl-xL)及抑制促凋亡蛋白[如 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、Bcl-2 家族抗凋亡因子(Bad)]的表达等抑制 p-Smad3C 诱导的细胞自噬、凋亡，从而促进肝癌细胞的增殖[4]。Smad2/3/4 复合物通过上调锌指转录因子(Snail、Slug)、锌指 E 盒结合同源框-1(ZEB1)和扭转蛋白(Twist)表达，从而抑制上皮标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)、闭锁小带蛋白-1(ZO-1)等表达，上调间质蛋白 N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)表达[23]；上调 MMP-2/9 表达，促进细胞外基质(ECM)降解重构[24]；下调 CCAAT 增强子结合蛋白(C/EBPs)，破坏上皮细胞的稳态生长[25]等诱导上皮-间质转化(EMT)，增强肝癌细胞侵袭和远处转移能力[26]。该通路通过抑制辅助性 T 细胞 $CD4^+$、细胞毒性 T 细胞 $CD8^+$、自然杀伤(NK)细胞等免疫细胞的激活和功能，并诱导 $CD4^+$向辅助性 T 细胞 17(Th17)分化，上调叉头框蛋白 P3(FoxP3)表达，促进调节性 T 细胞(Treg)扩增等机制抑制免疫应答[27-29]。TGF-β 可以诱导肝星状细胞(HSCs)转化为癌相关成纤维细胞(CAFs)[30]，并促进碱性成纤维细胞生长因子(bEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、MMP-9 等表达；协同缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)上调血管内皮生长因子(VEGF)表达[31]。这些血管形成基因的表达会促进肝癌血管生成。TGF-β/Smad 信号通路还通过与其他信号通路串扰影响肝癌的进展如：与分泌型糖蛋白/β-连锁蛋白(Wnt/β-catenin)通路协同促进 EMT 和肝癌干细胞特性(CSCs)；与 Yes 相关蛋白(YAP)通路增强肝癌细胞侵袭；与 PI3K/Akt 协同调节肝癌细胞增殖和存活等[32]。由此可见在肝癌早期可以激活该通路发挥其抑癌作用，在肝癌进展期可通过调控该通路的任意一个节点从而调控肝癌的恶性进展。

3　中医药干预 TGF-β 信号通路治疗肝癌

3.1　中医药对肝癌的认识　传统中医药理论中，并无肝癌之名，故多以其“证”“症”，将其归属于“积聚”“癥瘕”“肝积”等，而其病机，多以素体亏虚，或久病体弱，复因情志怫郁，或饮食不节、嗜酒过度，或感受邪毒，使气滞、瘀血、痰湿、热毒淤积于肝，继而气、血、阴、阳之虚与毒、瘀、痰、滞互杂，病乃生之。其病位在肝、脾、肾三脏，扶正祛邪乃根本治疗大法；根据其病因又以健脾、益气、养阴、补血、温阳等法扶正，以行气、活血、化瘀、化湿、解毒、清热、散结之法祛邪[33]。于肝癌诊治，多以整体观念和辨证论治，通过调理机体内外环境，延长患者生存期，提高生活质量，同时增强机体免疫防御机制，达到“治癌存人”的目的。

3.2　中医复方　中医复方因其具有多靶点、多途径的优势，且随着现代科学技术，特别是分子生物学和基因组学的发展，使得对中药复方治疗肝癌的机制及疗效取得更加细致的研究。健脾化瘀方立足于“虚”与“瘀”的病机，以健脾益气、活血化瘀之法扶正祛邪，是中医治疗肝癌重要验方；章颖等[34]研究显示该方上调 Smad7 表达，抑制 Smad2/3 的磷酸化，从而抑制 TGF-$β_1$/Smad 信号通路的过度激活，由此下调 Vimentin、N-cadherin 表达，上调 E-cadherin 表达，抑制肝癌细胞 EMT 和血管生成。扶阳保元方以益气温阳、扶正固本的扶正之法治疗肝癌，黎军宏等[35]研究显示其抑制 TGF-$β_1$、Smad2 表达，从而抑制 TGF-β/Smad 通路，抑制肝癌细胞的侵袭与迁移。益脾养肝方具有益脾养肝、行气活血、解毒散结的功效；有研究显示其能下调 TGF-$β_1$、Smad3 蛋白水平，抑制了此信号通路的激活，抑制肝癌前病变细胞的增殖[36]。解毒方下调 Smad2/3 表达，并阻断其磷酸化，上调 E-cadherin，下调 Vimentin、N-cadherin 和 MMP-2/9 表达，抑制肝癌 EMT[37]。扶正解毒散结方以扶正、解毒、散结之法针对肝癌“虚、毒、瘀”的核心病机治疗肝癌；研究表明该方通过抑制 TGF-$β_1$ 调控 TGF-$β_1$/Samd 信号通路并从多个方面抑制肝癌发展；下调 VEGF、bFGF、MMP-2，抑制其血管形成和侵袭能力；调控 $CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、NK 细胞水平调节改善机体细胞免疫功能，抑制肝癌免疫逃逸；上调促凋亡蛋白 Bax、Caspase-4、Caspase-10，下调抗凋亡蛋白 Bcl-2、存活素(Survivin)促进其细胞凋亡[38]。黄芪丹参配伍方提取物(CASE)含有黄芪甲苷、黄芪多糖、丹酚酸等多种化学成分，有研究证实 CASE 通过上调 miR-145 促进 p-Smad3C，促进抑癌通路传导，从而诱导肝癌细胞周期阻滞、凋亡；下调 miR-21，下调 p-Smad3L，阻断促癌通路，减少肿瘤侵袭和转移[39]。鳖甲煎丸出自《金匮要略》，是治疗“癥瘕”“积聚”的经典名方，具有消痞化积、活血化瘀、疏肝解郁的功效，其能有效抑制肝癌中 TGF-$β_1$ 及其

mRNA 转录，下调 p-Smad2 表达，抑制 TGF-β/Samd 通路，下调 N-cadherin，Vimentin 表达，抑制肝癌 EMT 及转移侵袭[40]。大黄䗪虫丸出自《金匮要略》主治“干血劳”“癥瘕”“积聚”，具有活血破瘀，通经消癥，祛瘀生新的功效；研究证实该方的提取物通过调节 TGF-β/Smad 通路抑制 Treg 细胞的分化，抑制肝癌的免疫逃逸[41]。此外有复方通过激活该通路从而调控肝癌发展进程。清香散具有活血化瘀、清热化湿的功效，其通过提高肝组织的 TGF-β_1 表达，促进 TGF-β/Smad 信号通路激活，抑制肝癌癌前病变[42]。中医复方组成及干预机制总结见增强出版附加材料。

3.3 单味中药 中药通常具有多重的药理作用，能够针对肝癌细胞的多个靶点进行调控。水田七是壮药中的一种清热解毒药，具有清热解毒、散瘀消肿、理气止痛、止咳祛痰等功效，相关研究表明从中提取的总皂苷抑制 TGF-β_1 表达，上调 Smad7 表达，抑制 TGF-β/Smad 通路的信号传导，下调 MMP-2、MMP-9、血小板内皮细胞黏附分子（CD31）、造血干细胞抗原（CD34）和 VEGF 表达，抑制 ECM 降解重塑和血管生成；并下调 N-cadherin 和 Vimentin 表达，上调 E-cadherin，从而阻滞肝癌 EMT[43]。石斛具有生津益胃、养阴清热的功效，从铁皮石斛中提取出的异佛来心苷被发现能抑制 Smad2/3、Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）和核糖体蛋白 S6 激酶 B1（P70S6K）磷酸化，通过调节 TGF-β/Smad 信号通路，并协同 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 Snail、Slug 转录，降低 MMP-2/9、N-cadherin 表达，上调 E-cadherin、ZO-1 表达，逆转 EMT，降低肝癌细胞的迁移和侵袭能力[44]。由剑叶龙血树的树脂制备成的传统中药“龙血竭”具有散瘀止血、活血化瘀、止咳平喘的功效；研究表明龙血树提取物可以降低 Smad3 及其 mRNA 表达，从而抑制 TGF-β/Smad 信号通路传导，抑制肝癌细胞的迁移和侵袭[45]。皂荚具有祛除顽痰、通窍开闭、祛风杀虫等功效；有研究发现皂荚提取物可提高肝组织中 TGF-β_1、Smad4 表达、下调 Smad7 表达，激活 TGF-β/Smad 信号，发挥其抑癌作用，减少血管的生成、抑制癌基因的活化和失活、抑制肿瘤细胞的端粒酶活性、加快细胞凋亡，抑制肝癌进程[46]。

3.4 中药活性成分

3.4.1 黄酮类 黄酮类化合物是一类广泛存在于自然界中的天然有机化合物，具有 2-苯基色原酮的基本结构。槲皮素广泛存在于柴胡、白花蛇舌草、旋覆花等传统中药之中；研究表明其能够抑制 TGF-β_1，抑制 TGF-β/Smad 信号通路，下调 N-cadherin 表达，降低 N-cadherin、Vimentin 表达逆转肝癌 EMT，及侵袭转移能力[47]。葛根素主要从中药葛根中提取的天然异黄酮类化合物，研究表明其下调 TGF-β_1、Smad3 表达，抑制 MMP-2/9 表达，从而抑制肝癌细胞的增殖、迁移，并促进其凋亡[48]。千层纸素 A 主要来源于黄芩和木蝴蝶，有研究表明其通过调节 C/EBP-β 的乙酰化来促进生长分化因子 15（NAG-1）转录，抑制 TGF-β_1 诱导的肝癌细胞的 EMT 和转移[49]。杜鹃素是从满山红及其他杜鹃属植物中提取黄酮类化合物，有研究显示其抑制 Smad2/3 磷酸化，抑制 TGF-β/Smad 的传导，降低 Slug、Snail、Twist 和 ZEB1 等表达，上调 E-cadherin 表达，下调 N-cadherin 和 Vimentin 表达，抑制 EMT 和肝癌细胞迁移、侵袭；并下调 HIF-1α 和 VEGF 抑制肿瘤的血管生成[50]。红花黄素是从中药红花中提取的黄酮类化合物；FU 等[51]研究显示红花黄素能有效抑制 TGF-β 和 Smad2、Smad3 表达，下调胶原蛋白Ⅰ、Ⅲ（ColⅠ、ColⅢ）及肝基质相关蛋白和纤连蛋白 1（FN1）、MMP-9 表达，由此通过 TGF-β/Smad 信号通路消耗肝癌细胞中的肝基质，抑制其转移和侵袭能力。柚皮素主要存在于陈皮、橘红等中药之中，柚皮素-积雪草酸抑制 Smad3 表达，上调 Smad7 表达，从而抑制 TGF-β/Smad 信号通路，减弱肝癌的多药耐药性[52]。高良姜、木樨草素通过激活该通路调控肝癌发展，木樨草素最初是从木樨草中提取出来一种天然黄酮类化合物；金银花、菊花等多种中药材中均含有该成分；其能够促进上调了 TGF-β_1、Smad4 表达，激活 TGF-β/Smad 信号通路，诱导 p21、p27 表达，抑制 CDK 复合物活性，阻断 G_1/S 期转换，诱导肝癌细胞在 G_1 期停滞，抑制 C-Myc 并调控 Bax、Bcl-2 表达，诱导肝癌细胞凋亡[53]。高良姜素能上调 TGF-β_1、TβRⅡ、Smad1、Smad2、Smad3 和 Smad4 水平，降低 Smad6 和 Smad7 水平，通过激活 TGF-β/Smad 信号通路诱导肝癌细胞自噬[54]。

3.4.2 生物碱类 生物碱是一类含氮的碱性有机化合物，大多数有复杂的环状结构，氮素多包含在环内，有显著的生物活性，是中草药中重要的有效成分之一。延胡索乙素是从延胡索提取出天然生物碱，丁晓明等[55]的研究表明延胡索乙素可以下调 TGF-β_1、p-Smad2/3、Smad4、细胞间黏附分子-1（ICAM-1）、MMP-2 表达，抑制 TGF-β_1/Smad 信号通路过度激活，从而促进肝癌细胞凋亡，抑制增殖侵袭和迁移。水苏碱主要来源于益母草、水苏等植物，CHEN 等[56]研究表明其下调 TβRⅠ蛋白及其 mRNA 表达，阻止 Smad2/3 的磷酸化，从而下调 N-cadherin 和 Snail 表达，促进 E-cadherin 表达，抑制肝癌细胞的 EMT。血根碱是一种天然生物碱，主要存在于血根草，以及博落回等植物中；血根碱通过抑制 p-Smad2/3 表达及 PI3K/Akt 信号通路激活，阻断 TGF-β 与 HIF-1α 的正反馈循环，抑制 Snail 核转位，下调 N-cadherin、Vimentin、上调 E-cadherin，抑制 TGF-β/Smad 信号通路活性，抑制肝癌细胞 EMT 及迁移能力[57]。茄碱是一种可从中药龙葵中提取的生物碱，有研究表明其主要抑制 p-Smad2 表达，从而抑制 TGF-β/Smad 信号通路，上调 $CD4^+$、$CD8^+$ 表达，下调 FoxP3、Treg 表达，抑制肝癌免疫逃逸[58]。小檗碱是一种主要来源于小檗树、黄连的天然生物碱，其通过抑制 TGF-β_1，并通过高亲和力 TβRⅠ/Ⅱ，抑制 p-Smad3 磷酸化，阻断 TGF-β/Smad 信号轴，协同抑制 PI3K/Akt 和 Wnt/β-catenin 通路，抑制 Snail、Slug，下调 N-cadherin、Vimentin、MMP-2 表达，上调 E-cadherin、ZO-1、封闭蛋白-7（Claudin-7）表达，从而逆转 EMT 进程[59-60]。

3.4.3 苷类 苷类化合物又称为糖苷，其是由糖或糖的衍生物（如氨基糖、糖醛酸等）与非糖物质（苷元）通过糖的端基碳原子连接而成的化合物。皂苷是一类结构复杂的苷类化合物，根据苷元的不同可分为三萜皂苷，甾体皂苷 2 大类；人参皂苷是一种三萜皂苷，主要存在于人参属植物（如人参、西洋

参、三七等）中，研究显示人参皂苷CK通过抑制Smad2/3、p-Smad2/3表达，抑制TGF-β/Smad信号传导，并促进裂解的（cleaved）Caspase-3的表达，下调Bcl-2/Bax诱导肝癌细胞凋亡[61]。黄芪甲苷属于三萜皂苷类化合物其主要来源于黄芪属植物；研究表明其选择性上调p-Smad3C激活抑癌通路，上调p21表达，诱导细胞周期停滞，下调p-Smad3L，抑制促癌通路，抑制C-Myc表达，抑制肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭[62]。裂果薯皂苷是从裂果薯中提取的甾体皂苷类化合物，裂果薯皂苷单体Ⅰ是其中一个重要的甾体皂苷单体，吕美娴等[63]的研究表明其能下调TGF-β_1、Smad2/3、p-Smad2/3表达，上调Smad7表达，从而抑制N-cadherin、Vimentin表达，促进E-cadherin表达，抑制肝癌EMT、侵袭和转移。芍药苷主要来源于芍药属植物，王昌高等[64]研究显示其抑制TGF-β_1及Smad1表达，下调N-cadherin，上调E-cadherin、Bax和p53蛋白的表达，抑制肝癌侵袭和迁移。松果菊苷是一种主要从管花肉苁蓉提取出的苷类化合物，其能下调TGF-β_1、Smad4表达，抑制TGF-β/Smad的信号传导，下调MMP-9、结缔组织生长因子（CCN2）、血小板源性生长因子-B（PDGF-B），上调E-cadherin表达，抑制肝纤维化进展及肿瘤侵袭[65]。

3.4.4 酚类 酚类化合物是一类含有羟基（-OH）直接连接到芳香环（如苯环或稠苯环）上的有机化合物。茶黄素是红茶中的一种重要多酚类化合物，其通过下调TGF-β_1表达、抑制Smad3磷酸化，抑制TGF-β/Smad信号通路的激活，进而抑制肝癌细胞的增殖、迁移[66]。姜黄素是一种从姜科植物姜黄、莪术、郁金等根茎中提取的天然酚类，姜黄素通过下调miR-21，上调组织金属蛋白酶抑制因子3（TIMP3），并抑制TGF-β_1和p-Smad3表达，从而抑制TGF-β/Smad3信号通路抑制肝癌的EMT、侵袭[67]。另有研究表明姜黄素与抗程序性细胞死亡蛋白-1（PD-1）抗体联合能抑制p300诱导的TGF-β_1启动子区域的组蛋白乙酰化，下调TGF-β_1表达，抑制肝癌增殖，并激活淋巴细胞抑制免疫逃逸[68]。藤黄最早记载于《海药本草》之中，具有消肿、攻毒、祛腐敛疮、止血、杀虫的功效，多烯丙基化多环酰基间苯三酚（GMK）是一种从多花藤黄茎中分离出来的酚类化合物，有研究显示GMK通过下调TβRⅡ，抑制Smad磷酸化和核转位，减少了TGF-β靶基因的转录，抑制细胞迁移和细胞外基质产生，从而抑制肝癌细胞EMT和转移[69]。丹酚酸B是一种主要从丹参中提取出的酚类化合物，丹酚酸B通过选择性抑制p-Smad2L/3L，促进p-Smad3C，双向调控抑癌-促癌通路，从而逆转TGF-β_1的促转移特性并下调C-Myc，上调p21，抑制癌细胞增殖和转移[70-71]。和厚朴酚是一种从厚朴中提取酚类化合物；有文献报道其能下调TGF-β_1、Smad3表达，上调Smad7表达，从而抑制TGF-β/Smad信号通路，抑制肝癌增殖[72]。

3.4.5 萜类 萜类化合物是一类由异戊二烯单元组成的天然有机化合物。根据异戊二烯单元的数量可分为单萜、倍半萜类、二萜类、三萜类、四萜类、多萜类。积雪草酸为五环三萜类化合物，主要存在于龙脑香的树脂和挥发油中及积雪草中；研究显示可以抑制TGF-β_1、Smad4和Vimentin的表达，上调E-cadherin表达，从而抑制TGF-β诱导的EMT，降低肝癌细胞活力、迁移、侵袭[73]。丹参酮是一类二萜类化合物，是丹参的主要提取物之一，研究表明丹参酮ⅡA上调Smad7蛋白及其mRNA表达，促进E3连接酶β（Trcpβ）表达，抑制TGF-β信号传导，上调Caspase，并下调增殖细胞核抗原Ki-67及Cyclin D_1和Bcl-2蛋白表达抑制肝癌增殖、迁移和侵袭及促进其凋亡[74]。紫杉醇最初是从红豆杉的树皮中提取的二萜类化合物，有研究显示其与阿格列汀联合使用可以抑制TGF-β_1、Smad3的表达，促进肝癌细胞凋亡[75]。

3.4.6 多糖类 山药多糖通过促进miR-98-5p与TβRⅠ的3'UTR靶向结合直接抑制TβRⅠ的表达，抑制TGF-β/Smad信号传导，抑制肝癌细胞增殖、诱导其细胞凋亡[76]。海藻在中医理论中具有软坚散结、消痰、利水消肿的功效；羊栖菜是一种马尾科海藻，研究显示羊栖菜多糖可以下调TGF-β_1、p-Smad2和Bcl-2表达，上调Bax表达，抑制TGF-β/Smad通路活性，抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭，并诱导肝癌细胞凋亡[77]。樟芝多糖抑制TGF-β_1、Smad1、Smad2的表达，并下调α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）、成纤维细胞激活蛋白（FAP）、血小板反应蛋白-1（Tsp-1）、成纤维细胞特异性蛋白（FSP）等相关促纤维蛋白的表达，抑制CAFs转变，从而抑制肝癌进展[78]。

3.4.7 其他化合物 紫草素是由宗阜根、紫草中所提取的萘醌类化合物，其通过下调miR-106b，上调Smad7 mRNA表达，以及抑制TGF-β_1、p-Smad3表达，抑制TGF-β/Smad信号传导，下调N-cadherin、Vimentin表达，上调E-cadherin蛋白表达，抑制细胞进程和EMT，加速肝癌细胞凋亡[79]。五味子素是一种木脂素类化合物，通过下调TGF-β_1、抑制Smad3磷酸化抑制肝癌扩散、迁移和侵袭[80]。中药活性成分干预机制总结见增强出版附加材料。

4 小结与展望

肝癌作为全球高发恶性肿瘤，其发生发展与TGF-β信号通路的动态调控密切相关。该通路在早期通过诱导细胞周期停滞、凋亡及自噬发挥抑癌作用，而在进展期则转为促癌模式，驱动增殖、侵袭转移及免疫抑制等。大量研究证实中医药凭借多靶点协同调控的特性，在干预TGF-β通路治疗肝癌中具有诱导肝癌细胞凋亡、阻滞细胞周期，抑制肝癌细胞的EMT进程、增殖、迁移、侵袭及免疫逃逸等多种作用。本文总结了调控TGF-β信号通路的中药复方有健脾化瘀方、扶阳保元方、益脾养肝方、解毒方、扶正解毒散结方、黄芪丹参配伍方、鳖甲煎丸、大黄䗪虫丸、清香散；单味中药则有水田七、石斛、皂荚、剑叶龙血树；中药活性成分有黄酮类、生物碱类、苷类、酚类、萜类、多糖类及其他化合物。值得注意的是，中医药干预该通路呈现多模式特性：清香散、皂荚等通过激活TGF-β通路早期抑癌功能诱导凋亡、自噬等；黄芪丹参配伍方、黄芪甲苷、丹酚酸等可通过调节p-Smad3C和p-Smad3L表达调控抑癌-促癌作用的转化，然而，现有研究及干预策略仍以抑制TGF-β促癌效应为核心。

尽管中医药通过靶向调控TGF-β信号通路在肝癌治疗中展现出多靶点、多途径等优势，但其临床转化仍面临多重瓶颈，（1）研究深度不足：现有证据多基于体外细胞或动物模

型，缺乏高质量临床研究验证疗效及安全性，且中药材成分复杂性与标准化生产问题制约其可重复性；(2)机制复杂性：中医药调控TGF-β通路在肝癌中的双重机制尚未被充分解析，如何精准调控其抑癌-促癌作用动态平衡仍待突破；(3)技术整合欠缺：中药多成分协同调控网络的解析仍依赖传统方法，难以系统阐明其与TGF-β通路的交互关系。未来研究需从以下方向突破，(1)推进循证转化：设计多中心、大样本临床试验，结合基因组学与代谢组学技术建立疗效预测模型，同时构建中药材指纹图谱与质量控制标准；(2)深化机制研究：期待更加精细的分子生物学技术挖掘中药单体或复方对TGF-β通路时空特异性调控的分子靶点，并深入探索中医药双向调控该通路的机制；(3)强化跨学科协作：整合中医药理论、系统生物学与临床医学，开发基于TGF-β通路动态调控的个体化中西医联合疗法，以实现从“粗放干预”到“精准平衡”的转化升级。由此推动中医药干预TGF-β治疗肝癌的临床转化及研究进展。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 魏哲文，毕新宇. 肝癌转化治疗临床应用中的共识和争议[J]. 中国普通外科杂志，2025，34(1)：47-53.
WEI Z W，BI X Y. Consensus and controversies in the clinical application of translational therapy for liver cancer[J]. Chin J Gen Surg，2025，34(1)：47-53.

[2] 孟唤男，赵丽，刘柳，等. 中西医结合防治原发性肝癌研究进展[J]. 中医药学报，2021，49(2)：115-119.
MENG H N，ZHAO L，LIU L，et al. Research progress on integrated traditional Chinese and Western medicine in the prevention and treatment of primary liver cancer[J]. Acta Chin Med Pharmacol，2021，49(2)：115-119.

[3] ARRESE M，HERNANDEZ A，ASTETE L，et al. TGF-β and Hepatocellular carcinoma：When a friend becomes an enemy[J]. Curr Protein Pept Sci，2018，19(12)：1172-1179.

[4] XIN X，CHENG X Y，ZENG F X，et al. The role of TGF-β/Smad signaling in hepatocellular carcinoma：From mechanism to therapy and prognosis[J]. Int J Biol Sci，2024，20(4)：1436-1451.

[5] 王仕娇，王纯，张敏，等. 中药基于TGF-β/Smad信号转导通路调控肿瘤细胞[J]. 生命的化学，2020，40(4)：535-541.
WANG S J，WANG C，ZHANG M，et al. The regulation of tumor cell growth by traditional Chinese medicine based on TGF-β/Smad signal transduction pathway[J]. Chem Life，2020，40(4)：535-541.

[6] 李玉翠，张红星. 中医药防治肝癌作用机制的研究概述[J]. 实用中医内科杂志，2024，38(8)：43-47.
LI Y C，ZHANG H X. Overview of mechanism of TCM prevention and treatment of liver cancer[J]. J Pract Tradit Chin Intern Med，2024，38(8)：43-47.

[7] 王若涵，张霄霈，孙佳，等. TGF-β及Smad家族在瘢痕疙瘩形成中作用的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报，2022，44(10)：2051-2056.
WANG R H，ZHANG X P，SUN J，et al. Research progress on the role of TGF-β and smad familyin keloid formation[J]. Chin J Cell Biol，2022，44(10)：2051-2056.

[8] DEVAN A R，PAVITHRAN K，NAIR B，et al. Deciphering the role of transforming growth factor-beta 1 as a diagnostic-prognostic-therapeutic candidate against hepatocellular carcinoma[J]. World J Gastroenterol，2022，28(36)：5250-5264.

[9] MIYAZAWA K，ITOH Y，FU H，et al. Receptor-activated transcription factors and beyond：Multiple modes of Smad2/3-dependent transmission of TGF-β signaling[J]. J Biol Chem，2024，300(5)：107256.

[10] 李开榻，吴小梅，黄敬，等. 天然产物调控TGF-β_1/Smad通路治疗肝纤维化研究进展[J]. 中国实验动物学报，2024，32(10)：1320-1331.
LI K Y，WU X M，HUANG J，et al. Progress of research into natural products that regulate TGF-β_1/Smad pathway for the treatment of hepatic fibrosis[J]. Acta Lab Anim Sci Sin，2024，32(10)：1320-1331.

[11] MASSAGUÉ J，SEOANE J，WOTTON D. Smad transcription factors[J]. Genes Dev，2005，19(23)：2783-2810.

[12] MATSUZAKI K. Smad phosphoisoform signaling specificity：The right place at the right time[J]. Carcinogenesis，2011，32(11)：1578-1588.

[13] WANG Q，XIONG F，WU G H，et al. Smad proteins in TGF-β signalling pathway in cancer：Regulatory mechanisms and clinical applications[J]. Diagnostics (Basel)，2023，13(17)：2769.

[14] 杨鹏，刘铜华，秦灵灵，等. 中药基于TGF-β/Smad信号通路改善糖尿病心肌病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(1)：215-226.
YANG P，LIU T H，QIN L L，et al. Improvement of diabetic cardiomyopathy by Chinese medicine based onTGF-β/Smad pathway：A review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form，2023，29(7)：215-226.

[15] 林新晔，赖玉平. 病理性瘢痕的形成机制与治疗概述[J]. 生物学教学，2022，47(12)：2-5.
LIN X Y，LAI Y P. Review of the formation mechanism and treatment of pathological scars[J]. Biol Teach，2022，47(12)：2-5.

[16] ZHANG Y E. Non-smad signaling pathways of the TGF-beta family[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol，2017，9(2)：a22129.

[17] MIYAZAWA K，MIYAZONO K. Regulation of TGF-beta family signaling by inhibitory smads[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol，2017，9(3)：a022095.

[18] CHEN J，MITRA A，LI S L，et al. Targeting the E3 ubiquitin ligase PJA1 enhances tumor-suppressing TGFbeta signaling[J]. Cancer Res，2020，80(9)：1819-1832.

[19] 陈勇，吴瑞胜，王竟静，等. 非编码RNA介导TGF-β_1/Smads信号通路与肝纤维化及中药活性成分干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(7)：252-261.
CHENG Y，WU R S，WANG J J，et al. Non-coding RNA-mediated TGF-β_1/Smads signaling pathway andliver fibrosis，and intervention by active components of Chinese medicinal：A review

[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(7): 252-261.

[20] FENG X H, LIN X, DERYNCK R. Smad2, Smad3 and Smad4 cooperate with Sp1 to induce p15 (Ink4B) transcription in response to TGF-beta[J]. EMBO J, 2000, 19(19): 5178-5193.

[21] PARDALI K, KURISAKI A, MOREN A, et al. Role of Smad proteins and transcription factor Sp1 in p21 (Waf1/Cip1) regulation by transforming growth factor-beta[J]. J Biol Chem, 2000, 275(38): 29244-29256.

[22] ZHANG K G, ZHANG M P, LUO Z J, et al. The dichotomous role of TGF-β in controlling liver cancer cell survival and proliferation[J]. J Genet Genomics, 2020, 47(9): 497-512.

[23] BRACKEN C P, GOODALL G J, GREGORY P A. Erratum to "RNA regulatory mechanisms controlling TGF-β signaling and EMT in cancer" [J]. Semin Cancer Biol, 2024, 106-107: 13-14.

[24] INAGAKI Y, SHIRAKI K, SUGIMOTO K, et al. Epigenetic regulation of proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma cells by CBP/p300 histone acetyltransferase activity [J]. Int J Oncol, 2016, 48(2): 533-540.

[25] PAPA E, WELLER M, WEISS T, et al. Negative control of the HGF/c-MET pathway by TGF-β: A new look at the regulation of stemness in glioblastoma[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(12): 3210.

[26] 于春, 高芬, 郑兰兰, 等. 肝癌相关信号通路的中药调控研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(15): 232-243.
YU C, GAO F, ZHENG L L, et al. Chinese medicine regulates liver cancer-related signaling pathways: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(15): 232-243.

[27] NIXON B G, GAO S, WANG X X, et al. TGFβ control of immune responses in cancer: A holistic immuno-oncology perspective[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(6): 346-362.

[28] ZHAO H, WEI J, SUN J. Roles of TGF-β signaling pathway in tumor microenvirionment and cancer therapy [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89(Pt B): 107101.

[29] XUE V W, CHUNG J Y, CÓRDOBA C A G, et al. Transforming growth factor-β: A multifunctional regulator of cancer immunity [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(11): 3099.

[30] YANG J Y, LU Y U, LIN Z Y, et al. Vascular mimicry formation is promoted by paracrine TGF-β and SDF1 of cancer-associated fibroblasts and inhibited by miR-101 in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Lett, 2016, 383(1): 18-27.

[31] SHIH S C, CLAFFEY K P. Role of AP-1 and HIF-1 transcription factors in TGF-beta activation of VEGF expression[J]. Growth Factors, 2001, 19(1): 19-34.

[32] LUO K. Signaling cross talk between TGF-β/Smad and other signaling pathways[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(1): a022137.

[33] 中华中医药学会肝胆病分会. 原发性肝癌中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 919-927.
Branch of Hepatobiliary Diseases China Association of Chinese. Guideline for traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of primary liver cancer[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(5): 919-927.

[34] 章颖, 方崇锴, 施涵千, 等. 健脾化瘀方调控 TGF-β_1/Smad7 通路逆转肝细胞癌上皮间质转化及血管生成[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(8): 1181-1190.
ZHANG Y, FANG C K, SHI H Q, et al. Jianpi Huayu prescription reverses epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis of liver cancer by regulating TGF-β_1/Smad7 pathway[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2024, 35(8): 1181-1190.

[35] 黎军宏, 龙富立, 黄晶晶, 等. 扶阳保元方通过 NEDD9/TGF-β_1 信号介导肝癌 QGY-7701 细胞增殖、侵袭及迁移的实验研究[J]. 广西中医药, 2021, 44(1): 55-58.
LI J H, LONG F L, HUANG J J, et al. Experimental study on Fuyang Baoyuan formula mediating proliferation, invasion and migration of QGY-7701 liver cancer cells via NEDD9/TGF-β_1 signaling[J]. Guangxi J Tradit Chin Med, 2021, 44(1): 55-58.

[36] 焦俊喆. 益脾养肝方对肝癌前病变模型大鼠病理形态及 TGF-β_1、Smad3 蛋白的影响[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2019.
JIAO J Z. The influence of Yipi Yanggan decoction on the amelioration of pathological morphology and expression of TGF-β_1, Smad3 proteins during the liver precancerous[D]. Xi'an: Shaanxi University of Chinese Medicine, 2019.

[37] LIANG S F, ZOU Y, GAO J D, et al. Corrigendum to "The Chinese medicine, Jiedu recipe, inhibits the epithelial mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma via the regulation of Smad2/3 dependent and independent pathways"[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 9780826.

[38] 刘康, 范小宇, 彭力. 基于 TGF-β_1/Smad 信号通路探讨扶正解毒散结方对原发性肝癌患者细胞免疫状态、肿瘤微环境的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(5): 330-335.
LIU K, FAN X Y, PENG L. Based on TGF-β_1/Smad signaling pathway, to explore the effect of Fuzheng Jiedu Sanjie recipe on cellular immune status, tumor microenvironment and mechanism of action in patients with primary liver cancer[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2021, 29(5): 330-335.

[39] WU C, CHEN W Y, FANG M, et al. Compound astragalus and salvia miltiorrhiza extract inhibits hepatocellular carcinoma progression via miR-145/miR-21 mediated Smad3 phosphorylation[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 231: 98-112.

[40] 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.
CHEN W C, WEN B, SUN H T, et al. Mechanism of Biejia Jianwan in suppressing epithelial-mesenchymal transition in DEN-induced rat liver cancer via TGF-β/Smad pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(20): 9-15.

[41] WU L, YANG F Y, XING M L, et al. Multi-material basis and multi-mechanisms of the Dahuang Zhechong pill for regulating Treg/Th1 balance in hepatocellular carcinoma [J]. Phytomedicine, 2022, 100: 154055.

[42] 姚晋, 韦余, 王进京, 等. 清香散对肝癌前病变大鼠模型病理形态及转化生长因子-β_1 表达的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(17): 1295-1299.
YAO J, WEI Y, WANG J J, et al. Effect of Qingxiang powder on pathological morphology and TGF-β_1 expression in rat models

of liver precancerous lesion[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2021, 28(17): 1295-1299.

[43] LU M X, ZHOU H, ZHOU L M, et al. Saponin Ⅰ from Shuitianqi inhibits metastasis by negatively regulating the transforming growth factor-β_1/Smad7 network and epithelial-mesenchymal transition in the intrahepatic metastasis Bagg's Albino/c mouse model[J]. J Tradit Chin Med, 2024, 44(4): 642-651.

[44] 幸尚平. 异佛来心苷对肝癌细胞EMT的作用及其机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
XING S P. Study on the effects and mechanisms of isoviolanthin on epitheiiai-mesenchymai transition in liver cancer cells[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2019.

[45] CHEN X L, ZHAO Y L, YANG A L, et al. Chinese Dragon's blood EtOAc extract inhibits liver cancer growth through downregulation of Smad3[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 669.

[46] 王晓东, 张赤志, 蔡岳. 皂荚提取物对肝细胞癌大鼠TGF-β/Smads信号通路调控和微血管密度的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(3): 252-254.
WANG X D, ZHANG C Z, CAI Y. The effect of *Gitsia sinensis* extract on the regulation of TGF-β/Smads signal system and microvessel density in rat hepatoma cells[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2022, 32(3): 252-254.

[47] 郑岩松, 雷文俤, 陈明流, 等. 槲皮素抑制TGF-β_1诱导SMMC-7721人肝癌细胞发生EMT的效果研究[J]. 毒理学杂志, 2019, 33(6): 465-468.
ZHENG Y S, LEI W D, CHEN M L, et al. Inhibitory effect of quercetin on EMT induced by TGF-β_1 in SMMC-7721 human liver cancer cells[J]. J Toxicol, 2019, 33(6): 465-468.

[48] 梁义, 李健, 白波, 等. 葛根素对肝癌HepG2细胞增殖、凋亡与迁移的影响[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(6): 711-713.
LIANG Y, LI J, BAI B, et al. Effects of puerarin on proliferation, apoptosis and migration of hepatocellularcarcinoma HepG2 cells [J]. Prog Anat Sci, 2022, 28(6): 711-713.

[49] HUO T X, WANG X P, YU Z, et al. Oroxylin a inhibits the migration of hepatocellular carcinoma cells by inducing NAG-1 expression[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(3): 724-734.

[50] HAO Y M, LONG Z X, GU X F. Farrerol suppresses epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma via suppression of TGF-β_1/Smad2/3 signaling[J]. Pathol Res Pract, 2024, 264: 155719.

[51] FU H Y, LIU X, JIN L, et al. Safflower yellow reduces DEN-induced hepatocellular carcinoma by enhancing liver immune infiltration through promotion of collagen degradation and modulation of gut microbiota[J]. Food Funct, 2021, 12(21): 10632-10643.

[52] CHUNG J Y, CHAN M K, TANG P C, et al. AANG: A natural compound formula for overcoming multidrug resistance via synergistic rebalancing the TGF- β/Smad signalling in hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(20): 9805-9813.

[53] YEE S B, CHOI H J, CHUNG S W, et al. Growth inhibition of luteolin on HepG2 cells is induced via p53 and Fas/Fas-ligand besides the TGF-β pathway[J]. Int J Oncol, 2015, 47(2): 747-754.

[54] WANG Y J, WU J, LIN B Y, et al. Galangin suppresses HepG2 cell proliferation by activating the TGF-β receptor/Smad pathway [J]. Toxicology, 2014, 326: 9-17.

[55] 丁晓明, 曾江琴, 黄天慧, 等. 延胡索乙素通过抑制TGF-β_1/Smads通路影响肝癌细胞的迁移和侵袭[J]. 中药材, 2023, 46(9): 2314-2318.
DING X M, ZENG J Q, HUANG T H, et al. Tetrahydropalmatine inhibits migration and invasion of hepatocellular carcinoma by suppressing TGF-β_1/Smads pathway[J]. J Chin Med Mater, 2023, 46(9): 2314-2318.

[56] CHEN X N, YAN N. Stachydrine inhibits TGF-β_1-induced epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma cells through the TGF-β/Smad and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways[J]. Anticancer Drugs, 2021, 32(8): 786-792.

[57] SU Q, FAN M Y, WANG J J, et al. Sanguinarine inhibits epithelial-mesenchymal transition via targeting HIF-1α/TGF-β feed-forward loop in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 939.

[58] GAO J, YING Y, WANG J, et al. Solanine inhibits immune escape mediated by hepatoma treg cells via the TGFβ/Smad signaling pathway[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 9749631.

[59] 陈春苗, 张国哲, 刘平平, 等. 小檗碱通过TGF-β/Smad通路抑制TGF-β_1诱导的人肝癌HepG2细胞上皮间质转化的研究[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2): 261-267.
CHEN C M, ZHANG G Z, LIU P P, et al. Berberine inhibits TGF-β_1-induced epithelial-mesenchymal transition in HepG2 human liver cancer cells via TGF-β/Smad pathway[J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(2): 261-267.

[60] DU H, GU J, PENG Q, et al. Berberine suppresses EMT in liver and gastric carcinoma cells throug combination with TGFβR regulating TGF-β/Smad pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 2337818.

[61] 闫岩, 张斯琳, 陈佳欣, 等. 人参皂苷CK通过抑制TGF-β_1/Smads通路诱导人肝癌SMMC-7721细胞凋亡的作用[J]. 药学学报, 2019, 54(9): 1606-1611.
YAN Y, ZHANG S L, CHEN J X, et al. Ginsenoside CK induces apoptosis of human liver cancer SMMC-7721 cells through inhibition of TGF-β_1/Smads signaling pathway[J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(9): 1606-1611.

[62] LI L L, WANG Q, HE Y H, et al. Astragaloside Ⅳ suppresses migration and invasion of TGF-β_1-induced human hepatoma HuH-7 cells by regulating Nrf2/HO-1 and TGF- β_1/Smad3 pathways[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2022, 395 (4): 397-405.

[63] 吕美娴, 廖智红, 周欢, 等. 裂果薯皂苷单体Ⅰ通过TGF-β_1调控上皮间质转化对人肝癌细胞SMMC-7721侵袭和转移的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(3): 408-413.
LYU M X, LIAO Z H, ZHOU H, et al. Effect of saponin monomer Ⅰ of *Schizocapsa plantaginea* Hance on invasion and migration of liver cancer cell SMMC-7721 by regulating

epithelial-mesenchymal transition through TGF-β_1 [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(3): 408-413.

[64] 王昌高, 韦红, 王裕宣, 等. 芍药苷对肝癌HepG2细胞侵袭和迁移作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(15): 1625-1628.
WANG C G, WEI H, WANG Y X, et al. Invasion and migration effect of paeoniflorin in hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2019, 35(15): 1625-1628.

[65] ALBALAWI A Z, ALATAWI A S, AL-ATWI S M, et al. Echinacoside ameliorates hepatic fibrosis and tumor invasion in rats with thioacetamide-induced hepatocellular carcinoma[J]. Biomol Biomed, 2024, 24(5): 1186-1198.

[66] 王专, 韦武均, 任珍珍, 等. 茶黄素(TF_1)对人肝癌Bel-7402细胞的抑制作用及机制研究[J]. 茶叶科学, 2023, 43(2): 287-296.
WANG Z, WEI W J, REN Z Z, et al. Inhibitory effect and mechanism of theaflavin (TF_1) on hepatoma carcinoma Bel-7402 cells[J]. J Tea Sci, 2023, 43(2): 287-296.

[67] LI J T, WEI H, LIU Y, et al. Curcumin inhibits hepatocellular carcinoma via regulating miR-21/TIMP3 axis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 2892917.

[68] GUO L, LI H B, FAN T L, et al. Synergistic efficacy of curcumin and anti-programmed cell death-1 in hepatocellular carcinoma [J]. Life Sci, 2021, 279: 119359.

[69] HUANG S F, WANG Y L, CHEN J J, et al. Garcimultiflorone K from Garcinia multiflora attenuates hepatocellular carcinoma metastasis by suppressing transforming growth factor-β signaling [J]. Phytomedicine, 2021, 84: 153502.

[70] 余新梅. 丹酚酸B通过调控Hippo和TGF-β/Smad通路抑制HuH-7细胞增殖迁移及其机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2024.
YU X M. Salvianolic acid B inhibits the proliferation and migration of HuH-7 cells by regulating the Hippo and TGF-β/Smad pathways and its mechanism[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2024.

[71] GONG Y F, LI D, LI L L, et al. Smad3 C-terminal phosphorylation site mutation attenuates the hepatoprotective effect of salvianolic acid B against hepatocarcinogenesis[J]. Food Chem Toxicol, 2021, 147: 111912.

[72] 张明发, 沈雅琴. 和厚朴酚及厚朴酚抗肝癌、胆囊癌和胰腺癌的药理作用及机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(5): 1003-1009.
ZHANG M F, SHEN Y Q. Research advances in pharmacologic effects and mechanism of honokiol and magnolol against liver cancer, gallbladder cancer and pancreatic cancer[J]. Drug Eval Res, 2022, 45(5): 1003-1009.

[73] CHEN T M, ZHU C Z, WANG X, et al. Asiatic acid encapsulated exosomes of hepatocellular carcinoma inhibit epithelial-mesenchymal transition through transforming growth factor Beta/Smad signaling pathway[J]. J Biomed Nanotechnol, 2021, 17(12): 2338-2350.

[74] MA L F, JIANG H Y, XU X, et al. Tanshinone ⅡA mediates SMAD7-YAP interaction to inhibit liver cancer growth by inactivating the transforming growth factor beta signaling pathway[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(21): 9719-9737.

[75] KABEL A M, ARAB H H, ABD ELMAABOUD M A. Attenuation of diethyl nitrosamine-induced hepatocellular carcinoma by taxifolin and/or alogliptin: The interplay between toll-like receptor 4, transforming growth factor beta-1, and apoptosis[J]. Hum Exp Toxicol, 2021, 40(10): 1710-1720.

[76] 郑华山, 陈成辉, 蔡亲平, 等. 山药多糖通过miR-98-5p/TGFβR1分子轴调控肝癌细胞凋亡的机制研究[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2021, 15(1): 11-17.
ZHENG H S, CHEN C H, CAI Q P, et al. Chinese yam polysaccharide regulating apoptosis of liver cancer cells through miR-98-5p/TGFβR1 axis[J]. Chin Arch Gen Surg: Electron Ed, 2021, 15(1): 11-17.

[77] 刘卫红, 杨晨, 张贵平, 等. TGF-β/Smad通路在羊栖菜多糖诱导肝癌细胞凋亡过程中的作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(11): 996-999.
LIU W H, YANG C, ZHANG G P, et al. Analysis of the role of TGF-β/Smad pathway in the apoptosis of hepatocarcinoma cells induced by sargassum fusiforme[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2023, 33(11): 996-999.

[78] 顾艳玲, 盛泳佳, 王瑾. 樟芝多糖抑制肿瘤相关成纤维细胞生成的作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(3): 266-271.
GU Y L, SHENG Y J, WANG J. Polysaccharide inhibits tumor associated fibroblasts transformation[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2019, 24(3): 266-271.

[79] LI X J, ZENG X P. Shikonin suppresses progression and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma (HCC) cells by modulating miR-106b/SMAD7/TGF-β signaling pathway[J]. Cell Biol Int, 2020, 44(2): 467-476.

[80] WANG X H, DONG P, WANG P F, et al. Schisandrin A can promote the anti-tumor effect of 5-FU by reversing the immunosuppressive state of the body in rat[J]. J Asian Nat Prod Res, 2025, 27(2): 231-248.

[责任编辑 张丰丰]