

有毒中药抗食管癌作用机制研究进展

高振东^{1,2}, 司富春^{2*}

(1. 河南中医药大学中医学学院(仲景学院), 郑州 450046;

2. 河南省中医方证信号传导重点实验室/河南省中医方证信号传导国际联合实验室, 郑州 450046)

[摘要] 食管癌是最常见的恶性肿瘤之一,发病率及死亡率分别位于恶性肿瘤的第7位和第6位。以毒攻毒法是中医治疗食管癌的重要手段之一,因此在食管癌治疗时常用到有毒中药来增强疗效。近年来随着天然药物成为抗肿瘤药物研发的重要领域,有毒中药也受到越来越多的关注,并且研究显示多种有毒中药具有显著的抗食管癌作用。通过对中国生物医学文献数据库(SinoMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang)、维普网(VIP)收录的文献中治疗食管癌的有毒中药进行统计,发现在食管癌的临床治疗中主要用到半夏、壁虎、急性子、蜈蚣、水蛭、山豆根、全蝎、蟾皮等有毒中药,按照功效可以分为清热解毒类、攻毒类、化痰类、活血化癥类4种,其中具有辛味(19,52.78%)、苦味(17,47.22%)的居多,归经统计显示有毒中药主要归肝经(25,69.44%)、脾经(13,36.11%)、肺经(12,33.33%)。对上述常用有毒中药国内外文献研究整理发现,绝大部分药物具有抗肿瘤作用,其中部分药物有抗食管癌的相关研究报道,其作用机制主要体现在,抑制细胞增殖、迁移、分化,诱导细胞周期阻滞,激活B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白/Bcl-2/胱天蛋白酶(Bax/Bcl-2/Caspase)信号通路诱导凋亡等。该文就临床常用治疗食管癌有毒中药进行统计,并对其抗食管癌作用机制进行综述,以期有毒中药临床合理用药、毒效机制研究等提供参考。

[关键词] 食管癌; 有毒中药; 作用机制; 归经; 研究进展

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)20-0274-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202202024

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220816.1142.009.html>

[网络出版日期] 2022-08-16 13:25

Mechanism of Toxic Chinese Medicinals Against Esophageal Cancer: A Review

GAO Zhendong^{1,2}, SI Fuchun^{2*}

(1. *Traditional Chinese Medicine (TCM, Zhongjing) School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China*; 2. *Henan Provincial Key Laboratory of Prescription-Syndrome Signal TCM, International Joint Laboratory of Prescription-syndrome Signal Transduction of TCM in Henan Province, Zhengzhou 450046, China*)

[Abstract] Esophageal cancer ranks the seventh and sixth in morbidity and mortality among the malignant tumors, respectively. In traditional Chinese medicine, toxic medicinals are commonly used to enhance the efficacy on esophageal cancer. In recent years, as natural drugs have become the focus of research on anti-tumor drugs, toxic Chinese medicinals have received wide attention. It has been found that a variety of toxic Chinese medicinals have significant anti-esophageal cancer effect. In this study, articles on the treatment of esophageal cancer were retrieved from SinoMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, and VIP, and the toxic Chinese medicinals in the articles were summarized. It was found that the toxic

[收稿日期] 2022-06-03

[基金项目] 河南省高等学校重点科研计划项目(21A360018);河南省科技攻关项目(222102310187);河南省自然科学基金项目(162300410185)

[第一作者] 高振东,在读硕士,从事肿瘤中医方证研究,E-mail:zd_gao0323@163.com

[通信作者] * 司富春,教授,博士生导师,从事肿瘤中医方证研究,E-mail:sife2000@hotmail.com

Paridis Rhizoma, Gekko, Cremastrae Pseudobulbus Pleiones Pseudobulbus, Scolopendra, Hirudo, Sophorae Tonkinesis Radix et Rhizoma, Scorpio, and Bufonis Corium were mainly used for the treatment of this cancer. They can be classified into the heat-clearing and toxin-removing medicinals, toxin-counteracting medicinals, phlegm-resolving medicinals, and blood-activating and stasis-resolving medicinals. Most of them were pungent (19, 52.78%) or bitter (17, 47.22%). The majority had the meridian tropism toward liver (25, 69.44%), spleen (13, 36.11%), and lung (12, 33.33%). According to the research on the above commonly used toxic Chinese medicinals, most of them have anti-tumor effect and some have been reported to have anti-esophageal cancer effect. The mechanism is mainly the inhibition of proliferation. To be specific, they exert the anti-cancer effect by suppressing the proliferation, migration, and differentiation of cancer cells, inducing cell cycle arrest, and activating B-cell lymphoma/leukemia-2 (Bcl-2)-associated X protein (Bax)/Bcl-2/Caspase signaling pathway to induce apoptosis. In this paper, the commonly used toxic Chinese medicinals for the treatment of esophageal cancer were statistically analyzed, and the mechanisms were summarized, in order to provide a reference for the clinical rational use of toxic Chinese medicinals and the research on the mechanisms for their efficacy.

[Keywords] esophageal cancer; toxic Chinese medicinal; mechanism; meridian tropism; advance

食管癌是最常见的恶性肿瘤之一,世界卫生组织统计数据显示2020年全球有60.4万食管癌新发病例,54.4万新增死亡病例,发病率及死亡率分别位于恶性肿瘤的第7位和第6位^[1]。目前化疗药物仍是食管癌非手术治疗的重要手段,但其带来的不良反应及耐药性越来越多引起重视。近年来天然药物成为抗肿瘤药物研发的热门领域,而三氧化二砷、斑蝥、蟾蜍等有毒中药及其衍生物在肿瘤治疗应用中的成功,也为新药研究开辟了一个新的方向。自“癌毒”学说提出以来,“癌毒”病机在恶性肿瘤发生发展中的关键作用受到了广泛关注。程海波团队在此基础上构建了中医肿瘤临床辨治体系,并结合临床实践提出食管癌的治疗原则为“抗癌祛毒、扶正祛邪”,其中抗癌祛毒以清热解毒与以毒攻毒为主,运用该理论辨治食管癌取得了不错的疗效^[2-3]。本课题组前期通过对食管癌方药规律进行总结,也发现临床上食管癌治疗时常会用到半夏、紫硃砂、全蝎、砒石、蟾酥、硼砂、蜈蚣、壁虎、黄药子、急性子、山豆根等有毒中药,药物筛选实验表明瓜蒂、常山、土荆皮、斑蝥、蟾皮、重楼、皂角、黑骨藤等有毒中药具有明显的抗食管癌作用,可见有毒中药在食管癌的防治应用中大有可为^[4-9]。本文就有毒中药抗食管癌的作用机制进行总结探讨,以期为其临床合理用药和基础研究提供参考。

1 临床常用有毒中药统计

1.1 资料来源 检索中国生物医学文献数据库(SinoMed)、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台(WanFang)、维普网(VIP) SinoMed、CNKI、WANFANG、VIP收录的含有毒中

药治疗食管癌的文​​献。采取自由词与主题词相结合的方式,检索式(食管癌 or 食道癌 or 食管肿瘤) and (中医 or 中医药 or 复方 or 中成药 or 中草药 or 中药),检索时限为建库至2022年4月18日。

1.2 文献纳入、排除标准 纳入标准:①含有毒中药治疗食管癌的非手术治疗临床研究、病例报告、治疗经验、验案类文献;②中医治疗为汤剂、颗粒剂、丸剂、胶囊等内治法;③证型明确、药物完整者。排除标准:①综述、理论探讨、系统评价、实验研究类文献;②中医治疗部分为针灸、中药外敷等非内服药物文献及单方治疗的文献;③研究内容相似、方药相同的文献,取论述较为全面的文献。

1.3 文献数据统计与整理 运用 NoteExpress (v3.3.0.8102)软件管理文献,通过阅读文献题目、摘要、全文,根据纳入、排除标准对文献进行筛选;运用 Office 2019 Excel(v10. 1. 0. 7566)软件建立数据库,包括编号、证型、中药名称、性味归经等信息。中药名称、药物功效和归经参照2020版《中华人民共和国药典》^[10]所载标准整理,如将“蚤休”规范为“重楼”,“全虫”规范为“全蝎”等。应用 SPSS 21.0 对资料进行频数分析。

1.4 结果分析

1.4.1 纳入文献情况 检索相关文献共10 193篇,其中 SinoMed 4 886篇、CNKI 1 756篇、Wanfang 2 701篇、VIP 850篇;去重后得到7 336篇文献;进一步阅读题目、摘要排除综述、理论探讨、实验研究等不相关文献得到1 014篇文献;阅读全文排除不符合标准的文献,从中筛选出138篇文献予以数据录入,共计246首方。

1.4.2 药物、五味、归经频次 共涉及中药291味,含有毒中药36味,使用频次656次。有毒中药多具有辛(19,52.78%)、苦(17,47.22%)味;其中归肝经的25种(69.44%),归脾经的13种(36.11%),归肺经的12种(33.33%),归胃经的8种(22.22%),归肾经的8种(22.22%),归大肠经的8种(22.22%),归心经的6种(16.67%),归小肠经的1种(2.78%),归

膀胱经的1种(2.78%)。见表1。

2 常用有毒中药抗食管癌作用机制

2.1 植物药

2.1.1 山豆根 山豆根为豆科植物越南槐 *Sophora tonkinensis* 的干燥根和根茎。有报道山豆根水提物能呈时间、剂量依赖关系抑制食管癌细胞 Eca109 增殖,诱导细胞周期 G₁/G₀ 期到 S 期阻滞,倒置显微镜、

表1 有毒中药的性味、归经、功效与频次统计

Table 1 Statistics of properties, flavors, meridian tropism, efficacy and frequency of toxic Chinese medicinals

有毒中药	性味	归经	功效	频次/次	频率/%
半夏	辛,温	脾、胃、肺	燥湿化痰,降逆止呕,消痞散结	160	65.04
壁虎	咸,寒	肝	祛风定惊,散结解毒	72	29.27
急性子	微苦,辛,温	肝、肺	破血,软坚,消积	46	18.70
山慈菇	微辛,甘,寒	肝、脾	清热解毒,化痰散结	42	17.07
蜈蚣	辛,温	肝	息风镇痉,通络止痛,攻毒散结	39	15.85
水蛭	咸,苦,平	肝	破血通经,逐瘀消癥	30	12.20
山豆根	苦,寒	肺、胃	清热解毒,消肿利咽	28	11.38
全蝎	辛,平	肝	息风镇痉,通络止痛,攻毒散结	26	10.57
蟾皮	苦,凉	心、肺、脾、大肠	清热解毒,利尿消肿	26	10.57
天南星	苦,辛,温	肝、脾、肺	燥湿化痰,祛风止痉,散结消肿	24	9.76
附子	辛,甘,大热	心、肾、脾	回阳救逆,补火助阳,散寒止痛	18	7.32
黄药子	苦,寒	肝、心、肺	散结消癥,清热解毒,凉血止血	17	6.91
胆南星	苦,微辛,凉	肝、脾、肺	清热化痰,息风定惊	17	6.91
重楼	苦,微寒	肝	清热解毒,消肿止痛,凉肝定惊	16	6.50
礞砂	咸,苦,辛,温	肝、脾、胃	软坚,消积,化痰,散瘀,消肿	11	4.47
土鳖虫	咸,寒	肝	破血逐瘀,续筋接骨	8	3.25
雄黄	辛,温	肝、大肠	解毒杀虫,燥湿祛痰,截疟	7	2.85
蟾酥	辛,温	心	解毒,止痛,开窍醒神	7	2.85
朱砂	甘,微寒	心	清心镇惊,安神,明目,解毒	6	2.44
马钱子	苦,温	肝、脾	通络止痛,散结消肿	6	2.44
吴茱萸	辛,苦,热	肝、脾、胃、肾	散寒止痛,降逆止呕,助阳止泻	5	2.03
千金子霜	辛,温	肝、肾、大肠	泻下逐水,破血消癥;外用疗癣蚀疮	5	2.03
川楝子	苦,寒	肝、小肠、膀胱	疏肝泄热,行气止痛,杀虫	5	2.03
金钱白花蛇	甘,咸,温	肝	祛风,通络,止痉	5	2.03
苦杏仁	苦,微温	肺、大肠	降气止咳平喘,润肠通便	4	1.63
仙茅	辛,热	肝、脾、肾	补肾阳,强筋骨,祛寒湿	4	1.63
蛇床子	辛,苦,温	肾	燥湿祛风,杀虫止痒,温肾壮阳	4	1.63
蝼蛄虫	咸,寒	肝、胃、大肠	镇惊,破瘀,通便,攻毒	4	1.63
木鳖子	苦,微甘,凉	肝、脾、胃	散结消肿,攻毒疗疮	4	1.63
狼毒	辛,平	肝、脾	散结,杀虫	2	0.81
北豆根	苦,寒	肺、胃、大肠	清热解毒,祛风止痛	2	0.81
斑蝥	辛,热	肝、胃、肾	破血逐瘀,散结消癥,攻毒蚀疮	2	0.81
罂粟壳	酸,涩,平	肺、大肠、肾	敛肺,涩肠,止痛	1	0.41
鸦胆子	苦,寒	肝、大肠	清热解毒,截疟,止痢	1	0.41
细辛	辛,温	肺、心、肾	解表散寒,祛风止痛,通窍,温肺化饮	1	0.41
蛇六谷	辛,温	肝、脾、肺	化痰散结,行瘀消肿	1	0.41

HE染色、流式细胞仪及DNA琼脂糖凝胶电泳等结果均显示细胞出现凋亡^[11]。山豆根水提物还能降低Eca109谷氨酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶、乳酸脱氢酶的活性,可能影响食管癌的糖酵解过程^[12]。研究显示水提醇沉法精制纯化后的山豆根多糖成分(质量分数90.2%)能抑制Eca109增殖^[13]。

2.1.2 重楼 重楼为百合科植物云南重楼或七叶一枝花 *Paris polyphylla* 干燥根茎。重楼正丁醇提取物对食管癌 TE-1、EC9706、Eca109 三种细胞系均有较强的抑制作用,且呈时间、剂量依赖关系^[8]。YAN 等^[14]皮下注射 *N*-亚硝基甲基苄胺建立大鼠食管癌模型,发现重楼总皂苷能减少食道肿瘤个数、体积,并且降低食道组织中环氧化酶 2(COX-2)、细胞周期蛋白 D₁(Cyclin D₁)的表达,体外研究证实重楼总皂苷能呈剂量依赖的方式抑制食管癌细胞 EC9706、KYSE150 的存活、迁移和侵袭,增加凋亡率,诱导细胞周期 G₂/M 期阻滞,以及下调 COX-2、Cyclin D₁、前列腺素 E₂(PGE₂)的水平。重楼皂苷 VI 对 KYSE150、Eca109 有生长抑制作用,相关指标检测显示活化的胱天蛋白酶(cleaved Caspace-3),活化的多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(cleaved PARP),B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关 X 蛋白(Bax),Bcl-2 相关 K 蛋白(Bak),cleaved Caspace-9,磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶(p-JNK)蛋白表达上调,葡萄糖转运蛋白-1(GLUT-1),己糖激酶 II(HK II),乳酸脱氢酶 A(LDHA),磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶 1/2(p-ERK1/2),c-核蛋白类基因(c-Myc),Bcl-2 蛋白表达下调,且葡萄糖消耗、乳酸生成能力明显下降,提示重楼皂苷 VI 可能通过激活 JNK 通路诱导食管癌细胞凋亡及抑制 ERK/c-Myc 通路调节有氧糖酵解来发挥抗食管癌的作用^[15]。有报道显示重楼皂苷 I 对食管癌细胞 OE-19 增殖有抑制作用^[16]。

2.1.3 吴茱萸 吴茱萸为芸香科植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa*、石虎 *E. rutaecarpa* 或疏毛吴茱萸 *E. rutaecarpa* 的干燥近成熟果实。吴茱萸碱能抑制 Eca-109 的增殖,并且增强放射敏感性,可能与抑制细胞周期 G₂/M 期阻滞、下调 DNA 损伤修复相关蛋白 Ku70, Ku80, Rad51, DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-PKcs)表达水平有关^[17]。吴茱萸碱还能通过诱导细胞晚期凋亡、细胞周期 G₀/G₁ 期阻滞来增强 TE-1 奥沙利铂化疗作用^[18]。WANG 等^[19]报道吴茱萸次碱可以诱导食管癌细胞 CE81T/VGh 周期 G₂/M 和 S 期阻滞,激活 TP53 基因,增加 Bax/Bcl-2,导致细胞凋亡和生长抑制;体外实验显示增殖细胞核抗

原(PCNA)水平降低,cleaved Caspase-9,cleaved Caspase-3 表达增加,且没有观察到肝肾主要器官的损伤。绿原酸是吴茱萸有机酸类成分,詹芸等^[20-21]进行体内外实验研究发现绿原酸不仅能下调 Notch 信号受体 1(Notch1)的表达来抑制食管癌细胞的克隆形成、侵袭、转移,还能通过 γ 干扰素(IFN- γ)信号通路抑制程序性细胞死亡配体 1(PD-L1)的表达来发挥抗食管癌作用。

2.1.4 木鳖子 木鳖子为葫芦科植物木鳖 *Momordica cochinchinensis* 的干燥成熟种子。木鳖子水提物、醇提物对食管癌细胞 TE-13 增殖均有明显的抑制作用,可能与阻滞细胞周期和诱导凋亡有关^[22]。对羟基桂皮醛(CMSP)是木鳖子单体化合物,研究发现 CMSP 能抑制食管癌细胞的增殖、迁移、促进凋亡和诱导分化,作用机制可能与细胞环磷酸腺苷(cAMP)/Ras 同源基因家族蛋白 A(RhoA)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路有关^[23-25];体内实验证实 CMSP 能下调大鼠食道组织中 p-ERK1/2, p-JNK, GTP-RhoA 的表达水平,升高外周血中 CD4⁺T 细胞, CD8⁺T 细胞和自然杀伤(NK)细胞比例,而降低 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞比例,表明 CMSP 可能通过调节 RhoA-ERK/JNK 信号通路,促进免疫系统功能,从而抑制 4-硝基喹啉-1-氧化物(4NQO)诱导的食管癌的发生^[26]。

2.1.5 北豆根 北豆根为防己科植物蝙蝠葛 *Menispermum dauricum* 的干燥根茎。北豆根醇提物、水提物均能抑制 TE-1 的增殖,且醇提物的有效浓度更低,进一步研究发现醇提物有效成分为两种生物碱类成分,推测可能为蝙蝠葛碱和蝙蝠葛苏林碱,而北豆根的多糖成分对 TE-1 无抑制作用^[27]。蝙蝠葛碱呈剂量、时间依赖性地抑制 Eca109 增殖、诱导凋亡,可能与上调 cleaved Caspase-3, Bax, 下调 Bcl-2 有关^[28]。

2.1.6 鸦胆子 鸦胆子为苦木科植物鸦胆子 *Brucea javanica* 的干燥成熟果实,鸦胆子油常被制成乳剂、脂质体、颗粒剂、注射液等广泛用于各种癌症的治疗。鸦胆子油乳能够增强食管癌放疗敏感性,可能与低氧条件下能够抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)表达、诱导凋亡^[29],抑制 Cyclin D₁-细胞周期蛋白依赖激酶 4/6(CDK4/6)轴有关^[30]。研究发现乙醚提取的鸦胆子油能通过增加氧化应激对甲基苄基亚硝胺诱导的大鼠食管癌模型产生抑制作用^[31],另一项研究显示鸦胆子油口服乳液对模型没有明显的作用^[32],推测可能与两者的提取方法不同

导致的化学成分差异有关。

2.1.7 其他 山慈菇为兰科植物杜鹃兰 *Cremastra appendiculata*、独蒜兰 *Pleione bulbocodioides* 或云南独蒜兰 *P. yunnanensis* 的干燥假鳞茎,其有效成分秋水仙碱作用于甲基苄基亚硝胺诱导的大鼠食管癌模型后,能引起细胞周期 G₀/G₁ 期阻滞,上调 Caspase-3 的表达来促进凋亡,减小大鼠食管癌体积、食管系数比,且在同等剂量下,秋水仙碱海藻酸钠微球比秋水仙碱效果要好^[33]。黄药子为薯蓣科植物黄独 *Dioscorea bulbifera* 的干燥块茎,其石油醚提取物能通过诱导细胞周期 G₀/G₁ 期阻滞、促进凋亡发挥抗食管癌作用^[34]。狼毒为大戟科植物月腺大戟 *Euphorbia ebracteolata* 或狼毒大戟 *E. fischeriana* 的干燥根,研究发现狼毒中总三萜的石油醚、正丁醇、乙酸乙酯、水层成分都具有抑制 Eca109 增殖作用,其中石油醚层效果最好,红外光谱、液相色谱结果显示其有效成分可能为羽扇豆醇,总三萜的最佳提取工艺为乙醇体积分数 80%、料液比 1:10、超声功率 70 W、超声处理时间 60 min,最高提取率为 5.86%^[35]。蛇床子为伞形科植物蛇床 *Cnidium monnieri* 的干燥成熟果实,蛇床子素作用于食管癌细胞 KYSE150、KYSE410 后, Bax, cleaved PARP1, cleaved Caspase-3, cleaved Caspase-9, 磷酸酶及张力蛋白同源物 (PTEN) 蛋白表达上调,细胞周期蛋白 B₁ (Cyclin B₁), Cyclin 依赖性激酶 2 (CDC2), Bcl-2, PARP1, 生存素 (Survivin), 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K), 磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 表达下调,提示蛇床子素通过激活 PTEN 抑制 PI3K/Akt 信号通路,从而诱导细胞周期 G₂/M 期阻滞和细胞凋亡^[36]。

2.2 动物药

2.2.1 壁虎 壁虎为壁虎科动物无蹼壁虎 *Gekko swinhonis* 或多疣壁虎 *G. japonicus* 等的干燥全体。壁虎水煎液能减少甲基苄基亚硝胺诱导的 Wistar 大鼠食管癌模型瘤质量,并且下调食管组织 COX-2 mRNA 的表达,但对大鼠的病理形态无明显改善作用^[37]。报道显示壁虎醇提物、生物碱粗提物能抑制食管癌细胞 CaEs-17 增殖,下调 Bcl-2 蛋白表达促进凋亡^[38]。王建刚团队对壁虎抗食管癌成分进行了大量实验研究,发现其醇提物^[39-40]、含药血清^[41]、活性肽成分^[42-43] 均能呈时间、剂量依赖性的抑制食管癌细胞的增殖,通过线粒体凋亡相关通路促进凋亡;粗多肽经过 G-25 葡萄糖凝胶分离后的峰 1 组分,能上调 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达,下调波形蛋白 (Vimentin) 的表达,通过 EMT 途径抑制食管癌

细胞的迁移^[44];醇提物经过超滤管截留、葡萄糖凝胶 G-25、葡萄糖凝胶 LH-20 过滤纯化后,发现 LH-20-15 组分抑制 EC9706 增殖的效果最好,进一步的机制研究表明 LH-20-15 通过抑制 PI3K/Akt/GLUT1 信号通路诱导细胞凋亡^[45]。

2.2.2 蟾皮、蟾酥 蟾皮为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* 或黑眶蟾蜍 *B. melanostictus* 的干燥全皮,蟾酥是蟾蜍的干燥分泌物。华蟾素为蟾皮的脂溶性成分,在体内外均能抑制食管癌增殖,通过激活活性氧 (ROS)/MAPK,抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路诱导细胞凋亡^[46]。华蟾素能增强食管癌细胞化疗敏感性,机制可能与抑制食管癌细胞上皮-间质转化 (EMT) 过程^[47],诱导细胞周期 S 期阻滞, Bax/Bcl-2 通路^[48] 有关。临床实验也发现华蟾素联合化疗能抑制食管癌患者人端粒逆转录酶 (hTERT) 表达,增强抗肿瘤疗效^[49]。其还能通过下调泛素连接酶 (RNF2), CDK4 表达水平,上调 p16 基因水平,诱导细胞周期 G₀/G₁ 期阻滞来增强放疗的敏感性^[50]。DENG 等^[51] 报道华蟾酥毒基/华蟾毒精 (cinobufagin) 能上调 p21, Wee1 的表达,下调 Cyclin B₁, CDC2 的表达,使细胞周期阻滞于 G₂/M 期,并通过上调 cleaved Caspase-3, p53 上调凋亡调控因子 (Puma), Noxa 的表达,增加 Bax/Bcl-2 的比值,诱导细胞凋亡,这些可能受到 p73 及其下游信号分子鼠双微体基因 2 (mdm2) 的调控,但 p53 的表达没有变化。另有研究显示 Cinobufagin 作用于细胞后, p53 的表达上调,两者不同主要在于药物浓度有待进一步的研究^[52]。Cinobufagin 抑制食管癌细胞的迁移和侵袭可能与诱导 PTEN 基因表达,下调黏着斑激酶 (FAK)/PI3K/Akt 信号通路有关^[53]。大量研究发现蟾毒灵 (Bufalin) 可能通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) / 核糖体蛋白 S6 激酶 (P70S6K) 通路^[54], FAK 和 EMT 过程^[55], ERK/p90 核糖体 S6 激酶 2 (RSK2) 通路^[56], Raf/MEK/ERK 通路^[57], mTOR/4E 结合蛋白 1 (4E-BP1) 通路^[58], ERK/NF- κ B 通路^[59] 等抑制食管癌的增殖、迁移及促进凋亡,在 Bufalin 诱导的凋亡过程中观察到 hTERT 部分由细胞核向线粒体转位^[60], Bufalin 可增加食管癌细胞化疗的敏感性^[61-62]。报道显示蟾毒它灵,沙蟾毒精能激活 p53 依赖的途径诱导食管癌细胞凋亡,且对正常食管上皮细胞增殖抑制作用较小^[63-64]。蟾蜍噁啉 16 mg·L⁻¹ 时对 Eca109 增殖抑制作用最强,抑制率为 (73.31±5.25)%^[65]。

2.2.3 全蝎 全蝎为钳蝎科动物东亚钳蝎 *Buthus*

martensii 的干燥体。生理盐水稀释过的蝎毒对 Eca109 表现出细胞增殖抑制作用^[66]。对全蝎水提物、醇提物、醇解酶解提取物抑制 Eca109 作用进行比较,发现全蝎提取物的整体作用偏差,其中醇提物 10 mg·L⁻¹时,抑制率最大为(13.45±6.4326)%^[67]。

2.2.4 土鳖虫 土鳖虫为鳖蠊科昆虫地鳖 *Eupolyphaga sinensis* 或冀地鳖 *Steleophaga plancyi* 的雌虫干燥体。土鳖虫经过醇沉、层析洗脱后的糖蛋白对食管癌细胞 Eca109 有明显的抑制作用^[68]。林静华等^[69]采用硫酸铵沉淀,DEAE 离子交换色谱, SephadexG75 凝胶色谱等方法,从土鳖虫中分离纯化得到具有纤溶活性的土鳖虫纤溶活性蛋白,发现该成分能诱导 Eca109 细胞周期 G₂/M 期阻滞。

2.2.5 斑蝥 斑蝥为芫青科昆虫南方大斑蝥 *Mylabris phalerata* 或黄黑小斑蝥 *Mylabris cichorii* 的干燥体,斑蝥素及其衍生物是其主要活性成分。研究发现斑蝥醇提物具有抑制 EC9706 增殖的作用^[7]。斑蝥衍生物斑蝥酸钠可以下调 Bcl-2, p53 的表达水平^[70],诱导 Eca109 细胞周期 G₂/M 期阻滞、促进凋亡^[71]。多项研究表明去甲斑蝥素具有抑制食管癌细胞增殖、促进凋亡的作用,其机制可能与诱导细胞 G₀/G₁ 期阻滞,下调 Bcl-2, 细胞型 Fas 相关死亡域样白细胞介素-1β 转换酶抑制蛋白(c-FLIP)蛋白表达,上调 Fas, Caspase-3, Caspase-8, Survivin 蛋白表达及 Caspase-8, Caspase-3 mRNA 的水平有关^[72-74]。去甲斑蝥素抗食管癌作用还可能与下调 hTERT 表达和受体 O 型蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPRO)基因启动子去甲基化有关^[75]。LI 等^[76]通过醇解反应合成了两种新型聚合物-药物偶联剂去甲斑蝥素-聚乙烯醇(NCTD-PVA)和去甲斑蝥素壳聚糖(NCTD-CS),发现 NCTD、NCTD-PVA 和 NCTD-CS 均能诱导细胞周期 S 期阻滞,上调 Caspase-8、Caspase-3 表达引起细胞凋亡;在荷瘤小鼠模型中,NCTD-PVA 和 NCTD-CS 的抗肿瘤作用明显高于 NCTD,但两种药物的安全性有待进一步的研究。

2.2.6 蜈蚣 蜈蚣为蜈蚣科动物少棘巨蜈蚣 *Scolopendra subspinipes mutilans* 的干燥体。GUO 等^[77]从蜈蚣中分离得到一个新的异喹啉成分 4-甲氧基-1,5-二羟基异喹啉,研究发现该成分对食管癌细胞具有中度细胞增殖抑制作用,且对正常食管上皮细胞影响很小,当异喹啉环被 C-1、C-4 和 C-5 氧化后,可以增强其细胞增殖抑制作用。

2.3 矿物药 雄黄,雄黄为硫化物类矿物雄黄族雄

黄,主含二硫化二砷(As₂S₂),临床常用来治疗白血病等血液系统疾病^[78]。雄黄直接给药途径能抑制 Eca109 增殖、促进凋亡,作用机制可能是促进 ROS 生成,降低线粒体膜电位,上调 cleaved Caspase-3, Bax 蛋白表达,下调 Bcl-2 表达,从而激活线粒体凋亡通路^[79]。王娟锐等^[80]利用酸洗水飞法纯化雄黄,得到硫化砷成分(As₄S₄ 86%, As₂S₂ 13%),制备荷瘤小鼠含药血清及正常大鼠含药灭活血清,研究发现二者均可抑制 EC9706 生长。

3 讨论

食管癌属于中医“噎膈”范畴,主要病理因素为正虚、气郁、痰凝、血瘀、癌毒等^[3]。通过对文献中临床治疗食管癌有毒中药统计发现,半夏、壁虎、急性子、山慈菇、蜈蚣、水蛭、山豆根、全蝎、蟾皮等 36 味有毒中药较为常用,其中壁虎、蟾皮、黄药子、硃砂、虻螂虫、蛇六谷未被收录在 2020 年《中华人民共和国药典》中^[10]。常用有毒中药根据功效大致可以归为四类,清热解毒类:山慈菇、山豆根、黄药子、北豆根、重楼、朱砂、川楝子、鸦胆子等;攻毒类:壁虎、蜈蚣、雄黄、全蝎、蟾酥、虻螂虫、木鳖子、斑蝥、狼毒等;化痰类:半夏、天南星、胆南星、硃砂、蛇六谷等;活血化瘀类:急性子、水蛭、土鳖虫、马钱子、千金子霜、硃砂、金钱白花蛇、蛇六谷等,说明在食管癌的治疗中多是利用有毒中药化痰、化瘀、祛毒的特点用药。归经统计发现治疗食管癌的常用有毒中药主要归为肝经、脾经、肺经,肝藏血、脾为生痰之源、肺为贮痰之器,归经特点对应食管癌的病理因素,这也与张靖等^[81]对抗肿瘤有毒中药归经统计结果一致。五味频次结果显示有毒中药多具有辛、苦味,“辛”味能散能行,多入肺、肝、脾经,入肝可条达肝气、疏肝解郁,入肺经可行气行水行血、化痰饮,入脾胃经可助醒脾化湿^[82],最终使痰、滞、瘀、毒得以行散;“苦”味能下能软,可化瘀软坚、清泄热毒、消散肿块。可见有毒中药的五味、归经、功效都契合食管癌的病因病机。

有毒中药抗食管癌作用机制主要体现在抑制细胞增殖、迁移、分化,诱导细胞周期阻滞,激活 Bax/Bcl-2/Caspase 信号通路诱导凋亡等。还注意到半夏、水蛭、急性子、天南星、附子、硃砂、朱砂、马钱子、千金子霜、川楝子、金钱白花蛇、苦杏仁、仙茅、虻螂虫、蛇六谷、细辛具有抗肿瘤作用,但未见有抗食管癌的相关实验报道,推测部分原因可能与药物抗肿瘤的特异性有关,而胆南星、罂粟壳尚未见抗肿瘤的相关报道。有毒中药抗食管癌的物质基础

研究主要涉及到提取物、单体化合物、衍生物等层次,有些药物的毒性成分也是抗肿瘤活性成分;机制研究以细胞实验为主,相关动物实验较少,对食管癌作用相关信号通路研究不够深入;且同一药物的研究机构较为单一;整体上存在物质基础不明确、毒效机制不清晰的情况。

本文仅对4种中文数据库含完整证型方药的文献进行统计筛选,并不能完整概括临床中有毒中药的使用情况,如雷公藤、硼砂、砒石等因所在文献不符合纳排标准未被收录。中医药在长期实践中积累了丰富的有毒中药增效减毒手段,如相畏、相杀、辨证减毒、配伍减毒、炮制减毒等,结合转录组学、系统生物学、网络药理学、毒理学等现代化研究手段开展相关的基础和临床研究,有助于解读有毒中药抗食管癌的“毒-效-剂量”物质基础、作用机制、减毒增效机制等,为有毒中药临床合理用药、现代化研究夯实基础。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 程海波,周仲瑛,李柳,等. 基于癌毒病机理论的中医肿瘤临床辨治体系探讨[J]. *中医杂志*, 2015, 56(23):1989-1992.
- [3] 任明明,王俊壹,李柳,等. 癌毒病机理论辨治食管癌探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(2):839-842.
- [4] 陈玉龙,司富春. 中医药治疗食道癌方药分析[J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(2):401-402.
- [5] 司富春,刘紫阳. 食管癌中医证型和用药规律分析[J]. *中医学报*, 2012, 27(6):655-657.
- [6] 李迎霞. 清热化痰活血方及其拆方抑制食管癌细胞EC9706磷酸酶介导的生长信号转导的研究[D]. 上海:上海中医药大学,2009.
- [7] 陈瑞. 祛风化痰解毒方及其拆方调节食管癌EC9706细胞PLC- γ 1-PI3K信号转导的研究[D]. 郑州:河南中医学院,2014.
- [8] 丁帅伟. 清热化痰方及其拆方调节人食管癌细胞PLC介导的生长信号转导的研究[D]. 郑州:河南中医学院,2015.
- [9] 皇甫阳阳. 清热祛湿活血方及其拆方抑制食管癌细胞增殖、迁移、浸润及EGFR和PI3K蛋白表达的作用研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2018.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M].

- 北京:中国医药科技出版社,2020:1-402.
- [11] 王小龙. 陕西山豆根提取物体外对人食管癌Eca-109细胞抗增殖及诱导凋亡的实验研究[D]. 咸阳:陕西中医药大学,2007.
- [12] 赵培荣,田爱琴,马湘玲,等. 山豆根对人食管癌细胞株(Eca-109)杀伤、抑制及脱氢酶类的影响[J]. *河南肿瘤学杂志*, 1998, 11(2):87-89.
- [13] 彭湘君. 山豆根多糖的提取工艺及抗肿瘤活性研究[D]. 赣州:赣南师范学院,2012.
- [14] YAN S, TIAN S, KANG Q, et al. Rhizoma Paridis Saponins suppresses tumor growth in a rat model of n-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal cancer by inhibiting cyclooxygenases-2 pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0131560.
- [15] 钟方明,吕望,方礼逢,等. 重楼皂苷VI激活JNK通路诱导食管癌细胞凋亡和抑制ERK/c-Myc通路调节有氧糖酵解的研究[J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(1):63-69.
- [16] 刘作宁,郑晨昭,郑立军. 重楼皂苷I对胃食管交界腺癌增殖的影响[J]. *潍坊医学院学报*, 2018, 40(4):304-305,309.
- [17] 冯辉,郭宝瑞,孔祥梅,等. 吴茱萸碱增强Eca-109食管鳞癌细胞的放射敏感性[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(7):940-944.
- [18] 刘利琼. 吴茱萸碱联合常用化疗药物奥沙利铂等对消化道肿瘤细胞的作用及机制探讨[D]. 南京:南京中医药大学,2015.
- [19] WANG L Y, YEH S L, HSU S T, et al. The Anti-proliferative and apoptotic effects of rutaecarpine on human esophageal squamous cell carcinoma cell line CE81T/VGH *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5):2843.
- [20] 詹芸,李瑞,蒋建东,等. 绿原酸通过下调Notch1的表达抑制食管癌细胞的克隆形成和侵袭转移[J]. *中国医药生物技术*, 2021, 16(3):201-208.
- [21] 詹芸,李瑞,李晓琳,等. 绿原酸通过IFN- γ 信号通路抑制食管癌细胞中PD-L1的表达[J]. *药科学报*, 2021, 56(6):1599-1605.
- [22] 赵连梅,韩丽娜,单保恩,等. 木鳖子提取物体外抗肿瘤活性的初步研究[J]. *癌变·畸变·突变*, 2010, 22(1):19-23.
- [23] 戴素丽,吴昊,赵日晔,等. 对羟基桂皮醛诱导食管癌Kyse30细胞分化及其作用机制研究[J]. *中草药*, 2018, 49(3):610-618.
- [24] MA M, ZHAO L M, YANG X X, et al. p-Hydroxycinnamaldehyde induces the differentiation of oesophageal carcinoma cells via the cAMP-RhoA-MAPK signalling pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:31315.
- [25] MA M, ZHANG C, XIANG X H, et al.

- p-Hydroxycinnamaldehyde from cochinchinamomordica seed reverses resistance to TRAIL in human oesophageal squamous cell carcinoma via the activation of the p38 mitogen-activated protein kinase signalling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109611.
- [26] ZHAO L, MA M, WU H, et al. p-Hydroxycinnamaldehyde slows the progression of 4NQO-induced oesophageal tumourigenesis via the RhoA-MAPK signaling pathway[J]. *Mol Carcinog*, 2018, 57(10):1319-1331.
- [27] 单保恩,任风枝,梁文杰,等. 北豆根抗肿瘤有效成分的分离、纯化和活性分析[J]. *癌变·畸变·突变*, 2006, 18(3):175-179.
- [28] 贾红玉,王赫楠,夏风宇,等. 蝙蝠葛碱对人食管癌细胞 Eca-109 的增殖和凋亡影响的实验研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(18):1927-1930.
- [29] PAN P, YANG B X, GE X L. Brucea javanica seed oil enhances the radiosensitivity of esophageal cancer by inhibiting hypoxia-inducible factor 1 α , *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3870-3875.
- [30] QIU Z H, ZHANG W W, ZHANG H H, et al. Brucea javanica oil emulsion improves the effect of radiotherapy on esophageal cancer cells by inhibiting cyclin D₁-CDK4/6 axis[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(20):2463-2472.
- [31] 唐欣,施文荣,刘艳,等. 亚硝酸致食管癌前病变时大鼠血清氧化还原水平的变化及鸦胆子油的影响[J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(11):2601-2603.
- [32] 施文荣,涂春香,陈玲,等. 鸦胆子油口服乳液对甲基苄基亚硝酸诱发的大鼠食管癌变的作用及氧化应激的影响[J]. *福建中医药*, 2020, 51(2):40-43, 91.
- [33] 高艳春. 山慈菇有效成分秋水仙碱微球的制备及其对 MBNA 诱发大鼠食管癌的治疗作用[D]. 福州:福建中医药大学, 2020.
- [34] 褚亮. 陕西黄药子提取物体外对人食管癌细胞 Eca-109 抗增殖及诱导凋亡的实验研究[D]. 咸阳:陕西中医学院, 2007.
- [35] 谢文仙. 狼毒大戟三萜的提取纯化、鉴定与抑癌抑菌等作用研究[D]. 广州:广东工业大学, 2015.
- [36] ZHU X, LI Z, LI T, et al. Osthole inhibits the PI3K/Akt signaling pathway via activation of PTEN and induces cell cycle arrest and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102:502-509.
- [37] 施文荣,刘艳,谢佐福. 中药壁虎对食管癌大鼠食管组织 COX-2 mRNA 转录水平的影响[J]. *福建医药杂志*, 2010, 32(6):1-3.
- [38] 王悦怡. 多疣壁虎提取物抗肿瘤作用研究[D]. 长春:吉林大学, 2012.
- [39] 宋佳玉,王晓兰,王建刚,等. 壁虎醇提物对人食管癌 EC-109 细胞增殖抑制作用及其机制研究[J]. *中药材*, 2011, 34(7):1020-1023.
- [40] 王晓兰,王建刚,宋佳玉,等. 壁虎醇提物对人食管癌细胞 EC9706 增殖及凋亡蛋白表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(4):887-889.
- [41] LIU F, WANG J G, WANG S Y, et al. Antitumor effect and mechanism of Gecko on human esophageal carcinoma cell lines *in vitro* and xenografted sarcoma 180 in Kunming mice [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(25):3990-6.
- [42] 郭梦丽,段冷昕,刘玲,等. 壁虎粗多肽诱导食管癌 KYSE450 细胞凋亡机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(24):2606-2609.
- [43] 徐新丽,王建刚,李瑞芳,等. 壁虎多肽混合物对人食管癌 EC109 细胞生长的抑制作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2013, 29(8):602-604.
- [44] 段一梦,孔盼盼,黄泽月,等. 壁虎活性组分抑制人食管癌 KYSE150 细胞增殖及迁移[J]. *河南科技大学学报:医学版*, 2018, 36(3):170-173.
- [45] LV X, LI R, LI Z, et al. Purification of Gekko small peptide fraction and its effect of inducing apoptosis of EC9706 esophageal cancer cells by inhibiting PI3K/Akt/GLUT1 signaling pathway[J]. *Chem Biodivers*, 2021, 18(3):e2000720.
- [46] 聂雪珂. 华蟾素通过 ROS/MAPK 和 NF- κ B 信号通路促进食管癌细胞凋亡[D]. 开封:河南大学, 2020.
- [47] 杨兴肖,马鸣,单保恩,等. 华蟾素注射液对人食管癌细胞增殖、侵袭和化疗敏感性的影响及其机制[J]. *癌变·畸变·突变*, 2017, 29(2):96-101.
- [48] 刘博,戚诚,赵爽,等. 华蟾素增强氟尿嘧啶对食管癌 TE-1 细胞杀伤作用及机制研究[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(9):973-977.
- [49] 杨柳,洪永贵,胡彦伟,等. 华蟾素联合化疗在食管癌中对人端粒逆转录酶表达的影响[J]. *数理医药学杂志*, 2021, 34(5):749-750.
- [50] 杨兴肖,李幼梅,宋姮,等. 华蟾素注射液联合放疗对食管癌细胞增殖与周期的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(16):128-133.
- [51] DENG X, SHENG J, LIU H, et al. Cinobufagin promotes cell cycle arrest and apoptosis to block human esophageal squamous cell carcinoma cells growth via the p73 signalling pathway[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(9):1500-1509.
- [52] 邓旭,盛杰霞,王佳宝,等. 华蟾酥毒基通过调控基质金属蛋白酶抑制食管癌细胞侵袭转移的作用[J]. 中

- 国临床药理学杂志, 2019, 35(2): 133-136.
- [53] 盛杰霞, 邓旭, 包军, 等. 华蟾酥毒基通过 FAK/PI3K/Akt 通路抑制食管癌 Kyse-520 细胞迁移和侵袭[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(1): 139-145.
- [54] LIU Y, WANG X, JIA Y, et al. Effects of bufalin on the mTOR/p70S6K pathway and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma in nude mice[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2): 357-366.
- [55] 刘雪姣. Bufalin 对食管癌中 FAK 活化和上皮间质转化的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [56] 岳萌. Bufalin 通过 ERK/RSK2 通路对 ECA109 细胞和裸鼠移植瘤作用的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [57] 丁妍, 王小玲, 邓会岩, 等. 蟾蜍灵抑制 Raf/MEK/细胞外信号调节激酶信号通路活化影响食管鳞癌细胞增殖及迁移机制研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(21): 2535-2541.
- [58] 王旭. Bufalin 对裸鼠食管鳞状细胞癌原位移植瘤 mTOR/4E-BP1 信号通路及凋亡的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [59] 王晶晶, 王巍东, 康小红, 等. 蟾毒灵抑制 NF- κ B 引起人食管癌细胞凋亡[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(17): 2784-2787.
- [60] 田昕, 罗颖, 闫永波, 等. 蟾蜍灵对人食管鳞癌 EC9706 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2012, 34(6): 556-562.
- [61] 王晶晶, 王巍东, 王萃楠, 等. 低氧环境下蟾毒灵联合顺铂抗食管癌 ECA109 细胞研究[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(3): 190-192, 197.
- [62] 方为扬, 李越, 盛蕾, 等. 蟾毒灵对食管癌细胞株 Kyse150 放疗敏感性影响的研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(7): 728-733.
- [63] LV J, LIN S, PENG P, et al. Arenobufagin activates p53 to trigger esophageal squamous cell carcinoma cell apoptosis *in vitro* and *in vivo*[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 1261-1267.
- [64] LIN S, LV J, PENG P, et al. Bufadienolides induce p53-mediated apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2): 1566-1572.
- [65] 王舒雨, 赵明蕊, 王俊巍, 等. 蟾毒噁啉的抗肿瘤作用[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2014, 49(5): 671-674.
- [66] 董伟华, 孔天翰, 郑智敏, 等. 河南马氏钳蝎粗毒对体外培养的人食管癌细胞株(Eca109)的毒性[J]. 中国病理生理杂志, 1992, 8(1): 25-28.
- [67] 王集会, 王璐, 高世杰, 等. 野生全蝎粉与醇解和酶解提取物抗肿瘤效果比较研究[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(3): 224-226.
- [68] 韩雅莉, 谢昆. 土鳖虫糖蛋白的提取及抗肿瘤活性初步研究[J]. 汕头大学学报: 自然科学版, 2006, 21(4): 46-50.
- [69] 林静华, 吴映娥, 蔡应木, 等. 地鳖虫纤溶活性蛋白组分的提取及对肿瘤细胞的抑制作用[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(12): 1088-1090, 1093.
- [70] 梁枫, 王明艳, 许冬青. 斑蝥酸钠对体外培养的人食管癌 Eca109 细胞中 Bcl-2、p53 基因表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 2064-2065.
- [71] 王桂琦, 熊朝晖, 杜萍, 等. 斑蝥酸钠对人食管癌细胞作用的体外实验研究[J]. 河北医科大学学报, 2014, 35(2): 194-196.
- [72] 李慧. 去甲斑蝥素对人食管癌 Eca9706 细胞凋亡及 caspase-3、survivin 和 NF- κ B 蛋白表达的影响及意义[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [73] 戴晓荣, 成宏伟, 史红霞, 等. 去甲斑蝥素诱导食管癌细胞凋亡作用研究[J]. 河南中医, 2014, 34(12): 2314-2316.
- [74] 许欣, 彭林涛. 去甲斑蝥素诱导人食管癌 Eca-109 细胞凋亡及其作用机制[J]. 肿瘤, 2010, 30(8): 666-670.
- [75] 薛晓婕, 汪宏良, 陈婷. 去甲斑蝥素对食管癌细胞株 Eca-109 中 hTERT 的表达和 PTPRO 基因启动子甲基化影响的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(4): 293-296.
- [76] LI M, XU X, LU F, et al. Primary *in vitro* and *in vivo* evaluation of norcantharidin-chitosan/poly(vinyl alcohol) for cancer treatment[J]. *Drug Deliv*, 2014, 21(4): 293-301.
- [77] GUO Y R, WU P X, XU H M, et al. A new 1, 5-Dihydroxy-4-methoxyisoquinoline from *Scolopendra subspinipes mutilans*[J]. *Chem Biodivers*, 2017, 14(6): e1600478.
- [78] 裴可, 冯慧超, 郑文利, 等. 纳米雄黄抗肿瘤的药理毒理研究及临床应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 214-219.
- [79] 赵婧. 雄黄对食管癌细胞株 Eca109 增殖的抑制作用及机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2021.
- [80] 王娟锐, 王建刚, 李艳. 纯化雄黄体内外抗肿瘤作用[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(12): 1030-1033.
- [81] 张靖, 张瑶, 王彦丽, 等. 有毒中药抗癌作用及其与归经的相关性研究进展[J]. 中草药, 2013, 44(13): 1852-1859.
- [82] 孙坤坤, 王加锋. 辛味药药性理论及归经应用[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(4): 458-461.

[责任编辑 张丰丰]