

# 基于“炎-癌转化”探讨炎症对肿瘤的影响及中医药干预作用

彭孟凡, 李鸣, 苗晋鑫, 田硕, 张媛鑫, 李晨辉, 苗明三\*  
(河南中医药大学, 郑州 450046)

**[摘要]** 肿瘤具有较高的发病率和死亡率,同时伴随一定的致残率,是全球范围内主要的公共问题之一。现有研究表明,环境、遗传、基因突变等是肿瘤发生与发展的共同作用因素,涉及氧化应激、炎症、自噬、细胞间质化等多种相关通路的异常激活或抑制。其中,炎症信号通路的过度激活是机体癌变和肿瘤恶化的主要机制之一,在癌细胞恶性增殖、放化疗抵抗、侵袭和转移中具有重要的促进作用,现今长期慢性非可控性炎症和肿瘤“炎-癌转化”的相关性已被公认。因此,明确肿瘤发病过程中炎症所扮演的角色,对肿瘤的防治、诊断和预后评估具有重要意义。随着炎症反应在肿瘤中的作用不断被报道,已研发出相应的阻断剂或激活剂靶向相应的炎症通路,并取得一定的进展。然而,肿瘤的发生伴随多个炎症通路的异常,尤其是晚期肿瘤患者常伴随不同程度的癌细胞转移,因此单一靶向制剂治疗有限。中药具有多成分、多靶点的优势,可有效控制炎症反应,通过多种途径延缓肿瘤进展、增强肿瘤细胞对放化疗的敏感性、降低术后感染和减少放化疗致机体不良反应,从而发挥抗癌作用。但目前,从炎症角度探究中医药抗肿瘤作用报道相对较少。因此,该文主要从炎症对肿瘤发生发展的影响和中医药经炎症反应干预肿瘤的进展2个方面进行阐述,以期对肿瘤的防治提供新的方向。

**[关键词]** 肿瘤; 炎症反应; 中医药; 临床诊断; 预后评估

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)22-0196-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221424

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220429.1051.007.html>

**[网络出版日期]** 2022-04-29 15:09

## Influence of Inflammation on Tumor and Intervention of Chinese Medicine: Based on "Inflammation-tumor Transformation"

PENG Mengfan, LI Ming, MIAO Jinxin, TIAN Shuo, ZHANG Yuanxin, LI Chenhui, MIAO Mingsan\*  
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** With high incidence and lethality rate and certain disability rate, tumor has become a major global public health threat. It has been verified that the occurrence and development of tumor are resulted from the synergy of environment, heredity, and gene mutation, involving the abnormal activation or inhibition of a variety of related pathways such as oxidative stress, inflammation, autophagy, and mesenchymal transition of cells. Among them, the excessive activation of inflammatory signaling pathway is one of the main mechanisms of carcinogenesis and tumor progression, which enhances the proliferation, chemoradiotherapy resistance, invasion, and metastasis of cancer cells. At the moment, the correlation between long-term chronic uncontrollable inflammation and "inflammation-cancer transformation" has been widely recognized. Therefore, it is of great significance for the prevention and treatment, diagnosis, and prognosis evaluation of tumor to clarify the role of inflammation in the incidence of tumor. Blockers or activators have been developed to target

**[收稿日期]** 2022-02-26

**[基金项目]** 国家中医药管理局标准化项目(GZY-FJS-2020-219);河南省重大公益专项(201300310100);河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZYD02);河南省自然青年科学基金项目(202300410259);中国博士后科学基金特别资助项目(2021T140184);河南省博士后科研启动项目(202001043)

**[第一作者]** 彭孟凡,在读博士,从事中药药理学研究,E-mail: pengmengfanfan@163.com

**[通信作者]** \*苗明三,博士,教授,从事中药药理学研究,E-mail: miaomingsan@163.com

the corresponding inflammatory pathways. However, tumor is accompanied by the abnormality of multiple inflammatory pathways, especially the advanced tumor with metastasis of cancer cells, and thus the efficacy of single pathway-targeting agents is non-ideal. Chinese medicine, featuring multiple components and multiple targets, can remarkably control the inflammatory response, delay tumor progression, enhance the sensitivity of tumor cells to radiotherapy and chemotherapy, and reduce postoperative infection and the adverse reactions caused by radiotherapy and chemotherapy, thereby exerting the anti-cancer effect. Nevertheless, a few reports on the anti-tumor effect of Chinese medicine from the perspective of inflammation are available. Therefore, this paper mainly expounds the influence of inflammation on the occurrence and development of tumor and summarizes the research on the intervention of tumor by Chinese medicine through inflammatory pathway, which is expected to provide a new mindset for the prevention and treatment of tumor.

**[Keywords]** tumor; inflammatory response; Chinese medicine; clinical diagnosis; prognosis evaluation

“炎-癌转化”源于1863年德国病理学家Virchow提出“肿瘤源于慢性炎症”的假说,是炎症性疾病从“炎症-癌前病变-癌症”发生、发展、转归动态过程的总称<sup>[1]</sup>。据报道,炎症信号相关通路如Toll样受体4(TLR4)/髓样分化因子88(MyD88)/核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路<sup>[2]</sup>、NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体信号通路<sup>[3]</sup>、白细胞介素(IL)-6相关通路<sup>[4]</sup>、IL-8相关通路<sup>[5]</sup>和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )相关通路<sup>[6]</sup>等均参与肿瘤的发生发展,并与肿瘤细胞的血管生成、免疫逃逸、侵袭和迁移等恶性生物学行为相关<sup>[7-9]</sup>,还可参与构成肿瘤微环境<sup>[10]</sup>。现今长期慢性非可控性炎症和肿瘤“炎-癌转化”的相关性已被公认,因此有效控制炎症反应是阻断癌变和恶化的关键环节。手术、化疗和放疗是现代医学治疗肿瘤的疗效确切的三大手段,但均可诱发机体炎症反应,且治疗效果均不同程度受炎症的影响<sup>[11]</sup>,影响临床治疗效果和预后。中医药在肿瘤术后感染、炎症反应,放化疗致胃肠道反应、免疫抑制等方面疗效显著,已普遍应用于肿瘤的治疗中。但尚未见中医药从炎症反应的角度干预肿瘤的系统综述,因此文章主要从炎症对肿瘤的影响和中医药经炎症干预肿瘤2个方面进行展开,以拓宽肿瘤防治思路。

## 1 炎症反应参与肿瘤发生与发展影响的实验研究

### 1.1 炎症反应参与肿瘤的发生

炎症反应是肿瘤研究的热点,炎症不仅参与肿瘤的恶性进展,还是肿瘤发生的危险因素<sup>[12]</sup>。根据经典的Correa假说,“慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-异型增生”是胃癌发生的病理过程,即炎症反应参与胃癌的发病。如实验研究表明,N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍(MNNG)可诱导BALB/C小鼠胃黏膜组织出现胃黏膜上皮细胞脱落、炎性细胞浸润、胃黏膜萎缩、肠上皮化生和

细胞异型增生等胃“炎-癌转化”关键病理改变,进而成功构建胃“炎-癌转化”小鼠模型<sup>[13]</sup>。基于炎症反应介导结肠癌发生的观点已建立多种炎性相关结肠癌模型,如采用基因敲除抑炎性细胞因子IL-10结合螺杆菌环境构建溃疡性结肠炎(UC)-结肠癌小鼠模型<sup>[14]</sup>、利用葡聚糖硫酸钠(炎性诱导剂)结合氧化偶氮甲烷(致癌剂)构建UC相关结肠癌小鼠模型<sup>[15]</sup>。于爽<sup>[16]</sup>发现,与NLRP3<sup>-/-</sup>敲除C57BL/6小鼠(B6-Nlrp3<sup>mi</sup>)相比,接种同等数量的小鼠食管鳞癌细胞(AKR)后,野生型C57BL/6小鼠皮下瘤组织生长更快、体积更大。采用ED-L2启动子驱动细胞因子IL-1 $\beta$ 在食管组织过表达的转基因小鼠可依次经历食管炎症-柱状化生-严重不典型增生的过程,并可发展成食管癌<sup>[17]</sup>。体内动物实验表明,基因敲除食管癌细胞IL-11可显著抑制该细胞在雌性BALB/C裸鼠的皮下成瘤能力,缩小肿瘤体积,并降低肿瘤组织细胞增殖相关蛋白Ki67的表达<sup>[18]</sup>。研究表明,慢性炎症反应是肝癌的主要诱发因素,尤其是慢性肝炎刺激IL-6大量分泌,引起转录激活因子3(STAT3)的磷酸化激活,进而使癌症驱动基因异常表达,造成“炎-癌”转化,如二乙基亚硝胺可诱导大鼠依次经历肝炎-肝纤维化和肝癌的病理改变<sup>[19-20]</sup>,表明炎症早于癌症发生。

## 1.2 炎症反应参与肿瘤的恶化

### 1.2.1 炎症反应抑制肿瘤细胞凋亡和促进其增殖

凋亡受阻和无限增殖是肿瘤细胞的主要特点,炎症反应则可通过抑制肿瘤细胞凋亡、促进其生长和增殖使病情恶化。IL-33是小鼠胃癌生长所必需的,同源IL-33受体(ST2)可促进胃癌的进展,如ST2<sup>-/-</sup>小鼠较ST2<sup>+/+</sup>和ST2<sup>+/-</sup>小鼠具有较低的肿瘤负荷、肥大细胞数量和CD31阳性微血管丰度<sup>[21]</sup>。YU等<sup>[22]</sup>发现,沉默NLRP3可抑制食管鳞癌细胞KYSE-70和

TE13活力,过表达NLRP3能增强食管鳞癌KYSE-510和EC9706细胞的增殖能力。ALSAADI等<sup>[23]</sup>发现,采用多西环素能抑制脂多糖(LPS)介导的NLRP3炎症小体的激活,进而抑制NLRP3介导的炎症反应,从而促进前列腺癌PC3细胞株和肺癌A549细胞株的早期凋亡、抑制细胞增殖和降低细胞活力。IL-8及IL-8受体(CXCR2)是癌症发展的关键信号通路分子,体外实验表明IL-8暴露或过度表达显著增强食管鳞癌细胞增殖,CXCR2特异性拮抗剂SB225002和干扰IL-8表达能显著抑制细胞增殖<sup>[24]</sup>。DING等<sup>[25]</sup>发现,过表达miR-22-3p可通过抑制NLRP3的表达减少IL-1 $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、IL-8和IL-18等炎症相关因子的分泌,进而抑制胶质母细胞瘤(GBM)细胞的增殖,且该增殖抑制作用可被NLRP3过表达抵消。

**1.2.2 炎症反应促进肿瘤细胞侵袭和转移** 上皮细胞间质化(EMT)和细胞外基质(ECM)降解是肿瘤出现侵袭、转移的关键环节。其中,间质细胞标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)上调和上皮细胞标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin)下调是EMT的特征,基质金属蛋白酶(MMPs)则可通过调节细胞外基质影响肿瘤的侵袭和转移<sup>[26]</sup>。炎症反应可通过诱导肿瘤细胞EMT和ECM降解促进其侵袭和转移。

ZANDI等<sup>[27]</sup>发现,TLR4阻断剂可通过阻断TLR4/MyD88通路降低乳腺癌和卵巢癌细胞系MMP-2和MMP-9的酶活性,下调EMT相关基因的表达,从而降低肿瘤细胞的侵袭能力。TNF- $\alpha$ 能通过增加结直肠癌(CRC)HCT116细胞中N-cadherin蛋白和mRNA表达、降低E-cadherin蛋白和mRNA表达、升高Vimentin蛋白表达和激活蛋白激酶B/糖原合成酶激酶3 $\beta$ /锌指转录因子(Akt/GSK-3 $\beta$ /Snail)通路促进肿瘤细胞侵袭和迁移<sup>[28]</sup>。LV等<sup>[29]</sup>发现,IL-17A与肿瘤组织微血管密度(MVD)呈正相关,Transwell实验表明干扰宫颈癌HeLa和SiHa细胞株IL-17A表达能抑制NF- $\kappa$ B p65蛋白表达,减少地下室细胞数量。据报道,激活NLRP3炎症小体可通过增加MMP-2表达增强肺癌PC-9细胞的侵袭能力,采用MCC950抑制NLRP3炎症小体的活化则能降低侵袭能力<sup>[30]</sup>。沉默NLRP3可降低划痕实验中食管鳞癌KYSE-70和TE13细胞迁移率、抑制Transwell实验中细胞的侵袭和迁移能力,过表达NLRP3则能增强食管鳞癌KYSE-510和EC9706细胞的侵袭和迁移能力<sup>[22]</sup>。

**1.2.3 炎症反应促进肿瘤细胞免疫逃逸** 免疫逃逸指肿瘤细胞可通过多种机制逃避免疫系统识别和攻击从而在机体内存活和增殖,而肿瘤微环境中存在的 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、IL-6、IL-12、IL-17、TNF- $\alpha$ 等炎症细胞因子可通过多种途径参与肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[31-32]</sup>。

程序性细胞死亡蛋白1配体1(PD-L1)是重要的免疫检查点蛋白,能通过与其受体程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)结合抑制T细胞激活,促进肿瘤细胞的免疫逃逸。现有研究表明,NLRP3高表达伴随着T细胞、B细胞等免疫细胞的高浸润,淋巴细胞活化因子3(LAG3)、PD-L1、PD-1等免疫检查点的高表达,而NLRP3抑制剂MCC950则能通过抑制肝癌细胞Hep3B中免疫检查点PD-L1和LAG3表达促进T细胞对Hep3B的杀伤力,证实NLRP3的高表达促进肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[33]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞来源的IFN- $\gamma$ 可激活肺癌A549细胞磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt和Janus激酶/信号转导与转录激活因子3(JAK/STAT3)通路活化下游效应分子,上调PD-L1 mRNA的表达,促进肿瘤细胞免疫逃逸,而该作用可被PI3K/Akt通路抑制剂LY294002或JAK/STAT3通路抑制剂AG490阻断<sup>[34]</sup>。WANG等<sup>[35]</sup>发现,IL-17能上调前列腺癌LNCaP细胞和结直肠癌HCT116细胞株中PD-L1蛋白表达,TNF- $\alpha$ 能上调LNCaP和HCT116细胞中PD-L1蛋白和mRNA的表达,进而促进肿瘤细胞免疫逃逸,Akt、细胞外信号调控蛋白激酶1/2(ERK1/2)或NF- $\kappa$ B抑制剂可消除上述作用。嗜乳脂蛋白样2(BTNL2)是一种在胃肠道高度表达的跨膜免疫调节蛋白,能与局部 $\gamma\delta$ T细胞群相互作用促进肿瘤微环境中IL-17A的产生,抑制BTNL2则能减少产生IL-17A的 $\gamma\delta$ T细胞和髓源性抑制细胞的数量,同时促进CD8<sup>+</sup>T细胞的积聚,抑制肿瘤免疫逃逸,延长荷瘤小鼠存活时间<sup>[36]</sup>。

**1.2.4 炎症反应促进肿瘤细胞放化疗抵抗** 放化疗是除外科手术外治疗肿瘤的重要手段,但肿瘤细胞对放射线、化疗不敏感或在放化疗过程中产生抵抗是导致疗效低、预后差、复发、转移和死亡的主要原因。近年来,研究表明炎症可参与肿瘤细胞的放化疗抵抗,降低治疗效果<sup>[37]</sup>。

研究表明,反复进行的放疗在诱导胶质母细胞瘤U87MG、U251MG和U118MG细胞系DNA损伤的同时激活NF- $\kappa$ B信号通路,活化的NF- $\kappa$ B信号通路能促进DNA损伤修复,从而增强肿瘤细胞的放疗

抵抗性<sup>[38]</sup>。醛酮还原酶家族1成员B10(AKR1B10)可能通过激活TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路促进鼻咽癌CNE-2/Vector和CNE-2/AKR1B10细胞放疗抵抗,从而抑制细胞凋亡、增加其存活率,而上述现象可被TLR4抑制剂TAK-242弱化<sup>[39]</sup>。MATASSA等<sup>[40]</sup>发现,炎症通路和IL信号的激活是顺铂耐药/敏感卵巢癌(OC)细胞系之间最显著的差异调节途径,体外给予TNF- $\alpha$ 和IL-6可选择性诱导OC细胞系TAP1和多药耐药蛋白1表达增加,增强细胞顺铂耐药性。干扰素诱导的四三肽重复序列3蛋白(IFIT3)是一种炎症相关基因,其高表达与肿瘤细胞化疗耐药性相关。WANG等<sup>[41]</sup>发现,IFIT3基因敲除可减弱胰腺导管腺癌(PDAC)L3.6pl细胞对吉西他滨、紫杉醇的耐药性,而IFIT3的过表达能增强L3.6pl细胞的耐药性。据报道,TLR7高表达与非小细胞肺癌化疗耐药和不良预后相关,给予NOD/SCID小鼠、C57BL/6小鼠和TLR7缺陷小鼠移植胰腺癌肿瘤细胞中注射TLR7激动剂可促进肿瘤恶性进展和增加化疗耐药性<sup>[42]</sup>。

## 2 炎症反应对肿瘤发生与发展影响的临床研究

**2.1 炎症反应在肿瘤诊断中的作用** 研究表明,IL-17在胃癌<sup>[43]</sup>、胰腺癌<sup>[44]</sup>等患者样本中高表达,是潜在的肿瘤诊断标志物。此外,XU等<sup>[45]</sup>发现肺癌伴恶性胸腔积液(MEP)患者胸腔积液中IL-7水平高于非恶性胸腔积液患者,是肺癌伴MEP的潜在诊断标志物。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、系统性免疫性炎症指数(SII)作为炎症的复合指标,与肿瘤的发生和进展密切相关。章晓燕等<sup>[46]</sup>发现,与无淋巴结转移胃癌患者比,淋巴结转移患者具有较高的NLR、MLR、PLR和SII水平,可辅助临床判断胃癌是否发生淋巴结转移。LALOSEVIC等<sup>[47]</sup>通过对比300例CRC患者和300例健康志愿者NLR、PLR和平均血小板体积(MPV)发现,NLR和PLR对CRC患者的诊断有效性较高,NLR、PLR和MPV三者联合用于CRC的诊断效果优于单个指标。BROWN等<sup>[48]</sup>通过对比262例肺癌患者血浆样本和528例健康志愿者血浆样本中炎症蛋白的含量发现,高水平的IFN- $\gamma$ 、IL-12/IL-23p40、IL-6、IL-8和C反应蛋白(CRP)与肺癌诊断率的增加相关。DASHTI等<sup>[49]</sup>发现,较之癌旁正常组织,与NF- $\kappa$ B相互作用的基因CHAST、ADINR、DICER1-AS1、HNF1A-AS1以及影响NF- $\kappa$ B通路传导的Atg5和CEBPA mRNA编码基因

在乳腺癌组织中高表达,是乳腺癌临床诊断的潜在标志物。

**2.2 炎症反应在肿瘤治疗中的作用** 血小板中性粒细胞与淋巴细胞率(PNLR)能用于全面评估全身炎症状态,并可用于癌症患者抗炎疗效的预测。临床数据表明,高水平PNLR直肠癌患者非甾体抗炎药(NSAIDs)治疗组具有显著降低的复发风险,多变量分析结果表明围手术期应用NSAIDs治疗的患者具有更好的5年无病生存率(DFS)<sup>[50]</sup>。WU等<sup>[51]</sup>发现,T细胞炎症胃癌患者具有高水平的CD8<sup>+</sup>T、活化的CD4<sup>+</sup>记忆性T细胞和低水平的静息NK细胞。在无远处转移的II-IV期胃癌患者中,无论采用何种化疗方案,T细胞炎症胃癌患者均能不同程度受益于辅助化疗。研究表明,IL-10<sup>+</sup>肿瘤相关巨噬细胞(TAM)浸润能形成一个以调节性T细胞浸润和CD8<sup>+</sup>T细胞功能障碍为特征的免疫逃避肿瘤微环境,且IL-10 TAM浸润高的胃癌患者对以氟尿嘧啶为基础的辅助化疗表现出较低的治疗反应性<sup>[52]</sup>。肥胖能通过诱发白色脂肪组织中的慢性低度炎症促进癌症进展,导致脂肪组织巨噬细胞(ATM)的积聚,特别是促炎症M1表型巨噬细胞(ATM M1)。研究表明,16周有氧运动联合阻力运动训练能降低脂肪组织中ATM M1和促炎细胞因子IL-6和TNF- $\alpha$ 的分泌,升高ATM M2和脂联素等抗炎细胞因子的分泌,从而改善乳腺癌存活者身体成分、心脏代谢生物标志物<sup>[53]</sup>。

**2.3 炎症反应在肿瘤预后评估中的作用** ZHOU等<sup>[54]</sup>发现,与癌旁组织比,IL-33 mRNA、IL-33及IL-33受体(ST2L)蛋白在胃癌组织中高表达。Kaplan-Meier生存分析显示,IL-33或ST2L高表达的胃癌患者总生存期较短。据报道,错配修复基因(MMR)缺陷型CRC患者TLR4蛋白表达显著下降,且低水平的TLR4与较好的总体生存具有潜在相关性<sup>[55]</sup>。YASUI等<sup>[56]</sup>利用术前和术后NLR、淋巴细胞与单核细胞率(LMR)、CRP/白蛋白比率(CAR)和淋巴细胞与CRP(LCR)将III期CRC患者分为术前低炎症状态组、术前高但术后低炎症状态组和持续高炎症状态组,多变量分析发现术后(而非术前)以炎症为基础的预后标志物更能精确评估III期CRC患者的总体生存(OS)和无复发生存(RFS)情况。WATTENBERG等<sup>[57]</sup>在胰腺癌外周血中发现了由中性粒细胞、细胞因子(IL-6和IL-8)和急性期反应物组成的与预后相关的炎症网络,NLR>3.1的全身炎症患者的中位OS显著低于NLR<3.1的胰腺癌患

者。全身炎症反应指数(SIRI)依据血液中的单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞计数,是乳腺癌的独立有效预测因素。临床数据显示,在早期和进展期乳腺癌中,低SIRI乳腺癌患者较高SIRI具有较长的无病生存(DFS)和OS期<sup>[58]</sup>。数据显示高水平的血清SII与侵袭性外阴癌患者的晚期国际妇产科联盟(FIGO)分期呈正相关、与疾病特异性生存率(DSS)和OS呈负相关,且SII对DSS和OS的预后价值独立于患者年龄和FIGO分期<sup>[59]</sup>。

### 3 中医药经炎症干预肿瘤的研究

#### 3.1 中医药经炎症干预肿瘤的临床研究 炎症对

肿瘤的发生、发展具有重要的驱动作用,炎症微环境为肿瘤细胞的增殖、生长和分化提供了有力环境。术后炎症不仅影响伤口愈合,还影响治疗效果,术后炎症水平较高的患者通常伴有较差的预后。细胞凋亡是放化疗发挥抗癌疗效的重要机制,而肿瘤相关炎症免疫细胞会通过促进细胞增殖、增加细胞活力和抑制细胞凋亡降低放化疗效果。中医药在改善肿瘤相关炎症微环境方面疗效确切,与手术、化疗和放疗联用能通过抑制炎症反应降低术后并发症的发生率,增强放化疗效果。对中医药经炎症干预肿瘤的临床研究进行汇总,见表1。

表1 中医药经炎症干预肿瘤的临床研究

Table 1 Clinical study on intervention of traditional Chinese medicine on tumor through inflammation

方药	联合手术/化疗/放疗
扶正消瘤汤 <sup>[60]</sup>	明显降低CRC患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 水平,而IL-6、TNF- $\alpha$ 水平与中医治疗、生活质量、生存率呈负相关,与分化程度、症状评分呈正相关
十全大补汤 <sup>[61]</sup>	降低气血两虚型乳腺癌患者血清IL-6、IL-8、CRP水平,升高CD3 <sup>+</sup> T淋巴细胞及NK细胞百分比,抑制术后炎症反应,提高免疫功能,改善临床证候
益肾通瘤汤 <sup>[62]</sup>	联合中医外治(温姜灸+穴位刺激)能明显降低前列腺癌骨转移患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-17及MMP-3水平,提高治疗总有效率,减缓疼痛和骨转移进展
八珍逐瘀消积方 <sup>[63]</sup>	联合隔姜灸能显著降低原发性肝癌介入术后患者血清IL-6、TNF- $\alpha$ 及超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平,降低不良反应发生率,提高治疗有效率和临床控制率
阳和汤 <sup>[64]</sup>	明显降低胃癌患者血清IL-10、TGF- $\beta_1$ 、TNF- $\alpha$ 和单核细胞趋化蛋白-1水平,升高IFN- $\gamma$ 水平,提高治疗有效率和疾病控制率。改善肿瘤相关炎症微环境,重塑肿瘤免疫是阳和汤发挥化疗增效的潜在重要机制
抗癌增效方 <sup>[65]</sup>	提高肺癌患者血清IL-2、IL-12、IFN- $\gamma$ 、CD4 <sup>+</sup> 及CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 水平,降低CD8 <sup>+</sup> 和血清肿瘤标志物水平,提高生活质量和免疫功能
补中益气汤 <sup>[66]</sup>	抑制炎症因子CRP和淀粉样蛋白的升高,降低血小板和白细胞计数,升高CD3 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 水平,从而提高CRC患者生活质量、降低不良反应
华蟾素胶囊 <sup>[67]</sup>	降低乳腺癌患者炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$ 和HsCRP水平,升高免疫球蛋白IgA和IgG水平,抑制炎症反应,提高免疫功能,提高治疗总有效率
康复新 <sup>[68]</sup>	降低宫颈癌放疗后迟发性放射性直肠炎患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP水平,降低病情分级,提高治疗总有效率
养阴清肺汤 <sup>[69]</sup>	降低肺癌患者皮肤损伤分级,降低hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平,抑制炎症反应,降低不良反应发生率
复方苦参注射液 <sup>[70]</sup>	降低肺癌患者血清炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta_1$ 和血小板源性生长因子水平,抑制机体炎症反应,减少放疗所致放射性肺炎、放射性食管炎、骨髓抑制、胃肠道反应发生率
复方四黄外洗液 <sup>[71]</sup>	减轻鼻咽癌调强放疗患者的皮肤损伤程度,控制炎症反应,降低血清CRP、TGF- $\beta_1$ 水平
扶正祛瘀汤 <sup>[72]</sup>	显著降低胃癌根治术后腹腔淋巴转移癌患者血清IL-4、IL-10、TNF- $\alpha$ 水平,抑制机体炎症反应,改善患者功能领域、症状领域评分,降低胃肠道和血液不良反应发生率,提高临床疗效

3.2 中医药经炎症干预肿瘤的实验研究 中医药具有多成分、多靶点的特性,其单体、粗提物和中药复方均可通过作用于NLRP3炎症小体信号通路、IL-6/STAT3信号通路、核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)/NF- $\kappa$ B/还原型谷胱甘肽(GSH)轴、NF- $\kappa$ B信号通路等抑制炎症反应发挥体内外抗癌作用。见表2。

#### 4 讨论

综上,炎症不但能增加肿瘤的发生率,还能促进肿瘤细胞无限增殖、凋亡受阻、放化疗抵抗、侵袭

和转移等多种恶性生物学行为。随着炎症反应在肿瘤中的作用不断被报道,已研发出相应的阻断剂或激活剂靶向相应的炎症通路,以阐明肿瘤的发病机制,对肿瘤进行针对性干预。然而,肿瘤的发生伴随多个炎症通路的异常,尤其其中晚期肿瘤患者常伴随不同程度的癌细胞转移,因此单一靶向制剂治疗有限。相对于靶向制剂,中药具有多成分、多靶点的优势,可通过多种调节途径发挥抗癌作用。实验和临床数据均显示中医药可通过调节炎症反

表2 中医药经炎症干预肿瘤的实验研究

Table 2 Experimental study on the intervention of traditional Chinese medicine on tumor through inflammation

方药(提取物)	作用途径
迷迭香酸 <sup>[73]</sup>	抑制NLRP3炎症小体的活化,从而抑制人鼻咽癌CNE-1细胞增殖和促进其凋亡
姜黄素 <sup>[74]</sup>	通过抑制IL-6/STAT3通路,降低IL-6R、STAT3、Snail和细胞周期蛋白D <sub>1</sub> (Cyclin D <sub>1</sub> )蛋白表达,从而降低小鼠肝癌发生率和死亡率,抑制肝癌HepG2细胞增殖
石榴多酚 <sup>[75]</sup>	通过抑制Nrf2/NF-κB/GSH轴减轻荷瘤小鼠炎症反应,缓解肿瘤诱导的肝损伤程度,阻断Nrf2和NF-κB则能消除石榴多酚对肿瘤诱导的肝损伤的减轻作用
表告依春 <sup>[76]</sup>	通过下调骨肉瘤U2OS细胞中炎症因子NF-κB、IL-1β和TNF-α蛋白的表达,从而抑制U2OS细胞增殖、侵袭和迁移能力
健脾益气方 <sup>[77]</sup>	通过下调肝组织IL-6/STAT3通路STAT3、糖蛋白130(gp130)、p-JAK1、p-JAK2、p-STAT3蛋白以及IL-6和STAT3 mRNA表达抑制炎症反应,发挥对肝癌大鼠的保护作用
健脾化痰解毒方 <sup>[13]</sup>	抑制NF-κB信号通路活化介导的“炎症因子风暴”级联反应,干预MNNG诱导的胃“炎-癌转化”,并抑制胃癌细胞迁移
西黄丸 <sup>[78]</sup>	可通过降低血清和瘤组织IL-1β、IL-18水平,抑制NLRP3炎症小体激活降低肺癌A549细胞荷瘤小鼠肿瘤体积和质量

应发挥抗肿瘤作用。但临床治疗肿瘤以手术、放疗和化疗为主,多在后期患者不耐受或敏感性差的情况下才会采用联合中医药,不利于病情的控制和中医药的优势发挥。因此,在肿瘤的防治中,宜重视中医药的应用,以进一步提高临床疗效。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 施月,李萍,李园,等. 基于“主客交”理论探讨慢性胃炎“炎癌转化”[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(10): 935-939.

[2] LI C Y, YANG S Q, MA H Q, et al. Influence of icariin on inflammation, apoptosis, invasion, and tumor immunity in cervical cancer by reducing the TLR4/MyD88/NF-κB and Wnt/β-catenin pathways[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 206.

[3] DENG L T, WANG Q L, YU C, et al. lncRNA PVT1 modulates NLRP3-mediated pyroptosis in septic acute kidney injury by targeting miR-20a-5p [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(4): 271.

[4] JIA C C, WANG G Y, WANG T T, et al. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial- mesenchymal transition via the Transglutaminase 2-dependent IL-6/IL6R/STAT3 axis in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(14): 2542-2558.

[5] WEN J R, ZHAO Z W, HUANG L W, et al. IL-8 promotes cell migration through regulating EMT by activating the Wnt/β-catenin pathway in ovarian cancer [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(2): 1588-1598.

[6] TSAI M M, LIN H C, YU M C, et al. Anticancer effects of helminthostachys zeylanica ethyl acetate extracts on human gastric cancer cells through downregulation of the TNF- α -activated COX-2-

cPLA2-PGE 2 pathway [J]. J Cancer, 2021, 12(23): 7052-7068.

[7] WATANABE S, HIBIYA S, KATSUKURA N, et al. Influence of chronic inflammation on the malignant phenotypes and the plasticity of colorectal cancer cells [J]. Biochem Biophys Rep, 2021, doi: 10.1016/j.bbrep. 2021. 101031.

[8] CHATTOPADHYAY I, AMBATI R, GUNDAMARAJU R. Exploring the crosstalk between inflammation and epithelial-mesenchymal transition in cancer [J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 9918379.

[9] DANAHER P, WARREN S, LU R, et al. Pan-cancer adaptive immune resistance as defined by the tumor inflammation signature (TIS): Results from the cancer genome atlas (TCGA) [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 63.

[10] MAROZZI M, PARNIGONI A, NEGRI A, et al. Inflammation, extracellular matrix remodeling, and proteostasis in tumor microenvironment [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8102.

[11] LIANG H W, PENG H J, CHEN L. Prognostic value of sarcopenia and systemic inflammation markers in patients undergoing definitive radiotherapy for esophageal cancer [J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 181-192.

[12] QIAN S H, GOLUBNITSCHAJA O, ZHAN X Q. Chronic inflammation: Key player and biomarker-set to predict and prevent cancer development and progression based on individualized patient profiles [J]. EPMA J, 2019, 10(4): 365-381.

[13] 李思怡. 健脾化痰解毒法调节NF-κB活性抑制胃“炎-癌”转化细胞迁移机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.

[14] KEUBLER L M, BUETTNER M, HAGER C, et al.

- A multihit model: colitis lessons from the interleutin-10-deficient mouse[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(8):1967-75.
- [15] MANICASSAMY S, PRASAD P D, SWAFFORD D. mouse models of colitis-associated colon cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, doi: 10.1007/978-1-0716-1008-4\_10.
- [16] 于爽. NLRP3炎症小体参与食管鳞癌增殖、侵袭和迁移并介导荷瘤小鼠顺铂抵抗[D]. 郑州:郑州大学, 2020.
- [17] 宋韶鹤, 苗晋鑫, 王峥, 等. 食管癌小鼠模型研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(7):140-146.
- [18] YANG S M, LI S Y, YU L Y, et al. IL-11 activated by lnc-ATB promotes cell proliferation and invasion in esophageal squamous cell cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.108835.
- [19] DING Y F, WU Z H, WEI Y J, et al. Hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis in the rat hepatocellular carcinoma induced by diethylnitrosamine[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143(5):821-834.
- [20] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4):234-248.
- [21] EISSMANN M F, DIJKSTRA C, JARNICKI A, et al. IL-33-mediated mast cell activation promotes gastric cancer through macrophage mobilization [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2735.
- [22] YU S, YIN J J, MIAO J X, et al. Activation of NLRP3 inflammasome promotes the proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(4): 1113-1124.
- [23] ALSAADI M, TEZCAN G, GARANINA E E, et al. Doxycycline attenuates cancer cell growth by suppressing NLRP3-mediated inflammation [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(9): 852.
- [24] INOUE M, TAKEUCHI H, MATSUDA S, et al. IL-8/CXCR2 signalling promotes cell proliferation in oesophageal squamous cell carcinoma and correlates with poor prognosis[J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(2): 783-794.
- [25] DING Q P, SHEN L, NIE X H, et al. MiR-223-3p overexpression inhibits cell proliferation and migration by regulating inflammation-associated cytokines in glioblastomas [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214(9): 1330-1339.
- [26] 彭孟凡, 苗晋鑫, 田硕, 等. 内质网应激对肿瘤发生发展的影响及中医药的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(22):215-221.
- [27] ZANDI Z, KASHANI B, BASHASH D, et al. TLR4 blockade using TAK-242 suppresses ovarian and breast cancer cells invasion through the inhibition of extracellular matrix degradation and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 853:256-263.
- [28] ZHANG Z G, XU J J, LIU B, et al. Ponicidin inhibits pro-inflammatory cytokine TNF- $\alpha$ -induced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of colorectal cancer cells via suppressing the Akt/GSK3 $\beta$ /Snail pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(3):627-638.
- [29] LV Q Y, WU K J, LIU F L, et al. Interleukin-17A and heparanase promote angiogenesis and cell proliferation and invasion in cervical cancer[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(4):1809-1817.
- [30] 李久康, 陈虹. 烟草烟雾提取物激活 NLRP3 炎症小体促进肺腺癌 PC-9 细胞侵袭 [J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(20):2214-2219.
- [31] MORTEZAEE K. Immune escape: A critical hallmark in solid tumors[J]. *Life Sci*, 2020, 258:118110.
- [32] SACDALAN D B, LUCERO J A. The association between inflammation and immunosuppression: implications for ICI biomarker development[J]. *Onco Targets Ther*, 2021, doi: 10.2147/OTT.S278089.
- [33] DING Y, YAN Y L, DONG Y H, et al. NLRP3 promotes immune escape by regulating immune checkpoints: A pan-cancer analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 104:108512. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108512.
- [34] ZHANG X H, ZENG Y Y, QU Q X, et al. PD-L1 induced by IFN- $\gamma$  from tumor-associated macrophages via the JAK/STAT3 and PI3K/Akt signaling pathways promoted progression of lung cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(6):1026-1033.
- [35] WANG X, YANG L Y, HUANG F, et al. Inflammatory cytokines IL-17 and TNF- $\alpha$  up-regulate PD-L1 expression in human prostate and colon cancer cells[J]. *Immunol Lett*, 2017, doi: 10.1016/j.imlet.
- [36] DU Y Y, PENG Q W, CHENG A, et al. Cancer cell-expressed BTNL2 facilitates tumour immune escape via engagement with IL-17A-producing  $\gamma\delta$  T cells[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 231.
- [37] ARCHER M, DOGRA N, KYPRIANOU N, et al. Inflammation as a driver of prostate cancer metastasis and therapeutic resistance[J]. *Cancers (Basel)*, 2020,

- 12(10):2984.
- [38] 简海锋. 胶质母细胞瘤细胞系辐射抵抗性分子分型与NF- $\kappa$ B及EGFR激活的相关性研究[D]. 广州:广州医科大学,2021.
- [39] 刘香婷. AKR1B10激活FFA/TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路促进鼻咽癌放疗抵抗[D]. 衡阳:南华大学,2020.
- [40] MATASSA D S, AMOROSO M R, LU H, et al. Oxidative metabolism drives inflammation-induced platinum resistance in human ovarian cancer[J]. *Cell Death Differ*,2016,23(9):1542-54.
- [41] WANG Z F, ZHAO J G, LI J H, et al. Inflammatory IFIT3 renders chemotherapy resistance by regulating post-translational modification of VDAC2 in pancreatic cancer [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (16) : 7178-7192.
- [42] CHATTERJEE S, CROZET L, DAMOTTE D, et al. TLR7 promotes tumor progression, chemotherapy resistance, and poor clinical outcomes in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*,2014,74(18):5008-5018.
- [43] KARABULUT M, AFSAR C U, SERIMEZ M, et al. Serum IL-17 levels can be diagnostic for gastric cancer [J]. *J Buon*,2019,24(4):1601-1609.
- [44] KARABULUT S, AFSAR C U, KARABULUT M, et al. Evaluation of serum interleukin-17 (IL-17) levels as a diagnostic marker in pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2016, 47 (1):47-54.
- [45] XU C H, YU L K, ZHANG Y. Elevated pleural effusion IL-17 is a diagnostic marker and outcome predictor in lung cancer patients [J]. *Eur J Med Res*, 2014,19(1):23.
- [46] 章晓燕,张光满. 术前NLR、MLR、PLR和SII检测在判断胃癌淋巴结转移中的应用价值[J]. *临床输血与检验*,2021,23(06):783-787.
- [47] LALOSEVIC M S, MARKOVIC A P, STANKOVIC S, et al. Combined diagnostic efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and mean platelet volume (MPV) as biomarkers of systemic inflammation in the diagnosis of colorectal cancer[J]. *Dis Markers*,2019,doi: 10.1155/2019/6036979.
- [48] BROWN D, ZINGONE A, YU Y K, et al. Relationship between circulating inflammation proteins and lung cancer diagnosis in the national lung screening trial[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019,28(1):110-118.
- [49] DASHTI S, GHAFOURI-FARD S, ESFANDI F, et al. Expression analysis of NF- $\kappa$ B interacting long noncoding RNAs in breast cancer[J]. *Exp Mol Pathol*, 2020, doi: 10.1016/j.yexmp.2019.104359.
- [50] CAO X, WANG X, WANG H, et al. Systemic inflammation status relates to anti-inflammatory drug benefit and survival in rectal cancer [J]. *J Surg Res*, 2022, doi: 10.1016/j.jss.2021.08.028.
- [51] WU X L, GAO X Y, XING X F, et al. The T-cell-inflammation status can predict outcomes of adjuvant chemotherapy in patients with gastric cancer [J]. *Ann Surg Oncol*,2021,28(3):1407-1416.
- [52] ZHANG H Y, LI R C, CAO Y F, et al. Poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in intratumoral IL-10-producing macrophages enriched gastric cancer patients [J]. *Ann Surg*, 2020, doi: 10.1097/SLA.0000000000004037.
- [53] DIELI-CONWRIGHT C M, PARMENTIER J H, SAMI N, et al. Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: Effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention [J]. *Breast Cancer Res Treat*,2018,168(1):147-157.
- [54] ZHOU Q, WU X Y, WANG X F, et al. The reciprocal interaction between tumor cells and activated fibroblasts mediated by TNF- $\alpha$ /IL-33/ST2L signaling promotes gastric cancer metastasis [J]. *Oncogene*,2020,39(7):1414-1428.
- [55] SCARPA M, RUFFOLO C, KOTSAFTI A, et al. MLH1 deficiency down-regulates TLR4 expression in sporadic colorectal cancer [J]. *Front Mol Biosci*,2021, doi: 10.3389/fmolb.2021.624873.
- [56] YASUI K, SHIDA D, NAKAMURA Y, et al. Postoperative, but not preoperative, inflammation-based prognostic markers are prognostic factors in stage III colorectal cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2021,124(5):933-941.
- [57] WATTENBERG M M, HERRERA V M, GIANNONE M A, et al. Systemic inflammation is a determinant of outcomes of CD40 agonist-based therapy in pancreatic cancer patients [J]. *JCI Insight*, 2021,6(5):e145389.
- [58] 朱梦柳,陈力,孔祥溢,等. 全身炎症反应指数(SIRI)在乳腺癌患者中的临床意义和预后价值[J]. *现代肿瘤医学*,2022,30(3):442-450.
- [59] BARTL T, BEKOS C, POSTL M, et al. The systemic immune-inflammation index (SII) is an independent prognostic parameter of survival in patients with invasive vulvar cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2021, 32 (1):e1.

- [60] 黄浩然,赵杉,王如然,等.扶正消瘤汤对湿热蕴结型晚期结直肠癌术后患者生存率、生活质量及血清白细胞介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的影响[J].河北中医,2021,43(8):1266-1271.
- [61] 杨玉雪,谢曼丽,陈彬,等.十全大补汤干预围手术期气血两虚型乳腺癌患者转移性生物标志物的随机双盲对照研究[J].上海中医药大学学报,2021,35(6):31-36.
- [62] 刘德果,陈其华,李博.益肾通癥汤联合中医外治对中老年前列腺癌骨转移临床疗效研究[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(4):83-87.
- [63] 钱芳,王俊壹.八珍逐瘀消积方联合隔姜灸对原发性肝癌介入术后疗效、炎性因子及T细胞亚群的影响[J].四川中医,2021,39(11):127-131.
- [64] 田同德,杨峰,岳立云,等.阳和汤对晚期胃癌阳虚证患者的化疗增效及其对肿瘤炎症因子,Treg,MDSs水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(22):160-164.
- [65] 马东阳,耿良,胡彦辉,等.抗瘤增效方联合吉非替尼治疗老年非小细胞肺癌患者及对炎症因子,T细胞亚群水平及血清肿瘤标志物的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(7):173-178.
- [66] 李培培,曹旻,王海存,等.补中益气汤联合FOLFIRI方案化疗对结直肠癌患者免疫功能及炎症反应的影响[J].临床荟萃,2021,36(8):730-734.
- [67] 刘志强,周叶乔,逯妍.华蟾素胶囊联合多西他赛治疗乳腺癌的临床分析[J].系统医学,2021,6(9):54-56.
- [68] 李萌,武慧杰,宋冀,等.康复新联合庆大霉素对宫颈癌放疗后迟发性放射性直肠炎的临床疗效[J].世界临床药物,2021,42(12):1103-1107,1118.
- [69] 鲁玲玲,孙亚波.养阴清肺汤对放疗肺癌患者放射性损伤及炎症因子水平的影响[J].国际医药卫生导报,2020,26(20):3064-3066.
- [70] 李佳,刘峰.复方苦参注射液辅助放疗治疗肺癌的疗效分析及评估[J].中国实用医药,2020,15(15):22-24.
- [71] 龚秋燕,黄国森,陈小平,等.复方四黄外洗液对鼻咽癌调强放疗患者皮肤反应及血清CRP、TGF- $\beta_1$ 的影响[J].护理实践与研究,2020,17(8):106-107.
- [72] 马东玉,刘明.扶正祛瘀汤同步放疗治疗胃癌根治术后腹腔淋巴结转移癌的疗效及对IL-4、IL-10及TNF- $\alpha$ 水平的影响[J].四川中医,2018,36(4):103-106.
- [73] 赵琳,巩楠.NLRP3炎症小体在迷迭香酸促进鼻咽癌细胞凋亡中的作用[J].山西医科大学学报,2020,51(12):1329-1334.
- [74] CAO W Y, ZHANG Y C, LI A M, et al. Curcumin reverses hepatic epithelial mesenchymal transition induced by trichloroethylene by inhibiting IL-6R/STAT3 [J]. Toxicol Mech Methods, 2021, 31 (8) : 589-599.
- [75] MUKHERJEE S, GHOSH S, CHOUDHURY S, et al. Pomegranate polyphenols attenuate inflammation and hepatic damage in tumor-bearing mice: Crucial role of NF- $\kappa$ B and the Nrf2/GSH axis [J]. J Nutr Biochem, 2021, doi: 10.1016/j.jnutbio.2021.108812.
- [76] 赵伟,孟桢桢,王兴.表参酮调控NF- $\kappa$ B相关炎症通路对骨肉瘤细胞恶性行为的抑制[J].宁夏医科大学学报,2021,43(12):1270-1274.
- [77] 音金萍,岳紫晨,王超,等.基于网络药理学探讨健脾益气方治疗DEN肝癌大鼠的分子机制及关键通路的验证[J].北京中医药大学学报,2021,44(10):917-927.
- [78] 蒋锐沅,莫春梅,满婷婷,等.西黄丸对炎症微环境下肺癌A549荷瘤小鼠NLRP3炎症小体及其产物和肿瘤增殖的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(17):20-28.

[责任编辑 张丰丰]