

## 乌梅丸治疗晚期胆道恶性肿瘤的可行性分析

夏霖<sup>1</sup>, 苏丽<sup>2</sup>, 张梅<sup>1,2\*</sup>

(1. 安徽中医药大学 研究生院, 合肥 230038; 2. 安徽医科大学 第一附属医院, 合肥 230022)

**[摘要]** 胆道恶性肿瘤是来源于胆囊及胆管上皮的一组高度异质性的恶性肿瘤,包括胆囊癌及胆管癌,恶性程度高,确诊时往往病程已至中晚期,预后差。中晚期胆道恶性肿瘤治疗难度大,缺乏统一的化疗标准及具有针对性的靶向药物,临床综合治疗一直处于瓶颈状态。中药复方具有多靶点、多环节、多途径特点,可以发挥稳定肿瘤,缓解临床症状,减轻放化疗毒副作用,提高生存质量等优势,尤其在晚期肿瘤患者对症治疗中有着不可替代的作用,因而受到诸多科研工作者关注。中医认为晚期胆道恶性肿瘤病机多属正虚邪盛、阴阳乖戾、寒热错杂,病位涉及肝胆脾胃肾,其在病位、病程及病证上与厥阴病表现相似,故临床应用乌梅丸治疗常获佳效。乌梅丸从中医“理、法、方、药”角度分析,具有寒热并调,清上温下,温肝扶阳,攻补兼施等功效,兼顾肝、脾、肾,符合晚期胆道恶性肿瘤的中医证候学特点;从现代中药药理学角度分析,乌梅丸中多种有效成分具有诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、减轻机体炎症反应、抑制血管生成、逆转肿瘤细胞多药耐药性以及调节机体免疫力等作用。该文通过从中西医角度分析乌梅丸治疗晚期胆道恶性肿瘤的可行性,为晚期胆道恶性肿瘤的临床综合治疗及中药复方的实验研究提供参考。

**[关键词]** 乌梅丸; 胆道恶性肿瘤; 厥阴病; 可行性分析

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)01-0229-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20202224

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200903.0825.005.html>

**[网络出版日期]** 2020-9-3 10:34

## Feasibility Analysis of Wumeiwan in Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers

XIA Lin<sup>1</sup>, SU Li<sup>2</sup>, ZHANG Mei<sup>1,2\*</sup>

(1. Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China;

2. The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

**[Abstract]** Biliary tract cancers are group of highly heterogeneous malignant tumors derived from gallbladder and bile duct epithelium, including gallbladder cancer and cholangiocarcinoma, with a high degree of malignancy. When diagnosed, the course of disease often develops to the middle and late stage, with a poor prognosis. It is difficult to treat the advanced biliary tract cancers, with a lack of unified chemotherapy standard and targeted drugs. Traditional Chinese medicine (TCM) compound has multi-target, multi-link and multi-path characteristics, with effects in stabilizing tumor, alleviating clinical symptoms, alleviating side effect of radiotherapy and chemotherapy, and improving the quality of life. Especially in the treatment of advanced cancer patients, it plays an irreplaceable role. Therefore, it is concerned by many researchers. According to TCM, the pathogenesis of patients with advanced biliary tract cancers are mainly due to asthenia of healthy Qi and sthenia of pathogenic factors, Yin-Yang disharmony, and simultaneous occurrence of cold and heat. The location of the disease is related to liver, gallbladder, spleen, stomach and kidney. Because the advanced biliary tract cancers are similar to Jueyin syndrome in disease location, course and disease, Wumeiwan is often used in clinical

**[收稿日期]** 20200501(013)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81774051)

**[第一作者]** 夏霖,在读硕士,从事中西医结合防治肿瘤的临床及基础研究,E-mail:1151488221@qq.com

**[通信作者]** \*张梅,博士,主任医师,副教授,博士生导师,从事中西医结合防治肿瘤的临床及基础研究,E-mail:2239824941@qq.com

treatment. Based on "theory, method, prescription and medicine" of TCM, Wumeiwan has the effect in regulating cold and heat, clearing the upper and lower temperature, warming the liver and supporting Yang, attacking and supplementing simultaneously, balancing the liver, spleen and kidney, which conforms to the TCM syndrome characteristics of advanced biliary tract cancers, according to modern Chinese medicine pharmacology, many effective ingredients in Wumeiwan have the effects in inducing tumor cell apoptosis, inhibiting tumor cell proliferation and reducing tumor cell proliferation, reducing inflammatory response in the body, inhibiting angiogenesis, reversing multidrug resistance of tumor cells and regulating immunity. This paper analyzes the feasibility of treatment of advanced biliary tract cancers with Wumeiwan from the perspective of traditional Chinese and Western medicine, so as to provide reference for clinical comprehensive treatment of advanced biliary tract cancers and the experimental study of TCM.

[Key words] Wumeiwan; biliary tract cancers; Juelyin diseases; feasibility

胆道恶性肿瘤是来源于胆囊及胆管上皮的一组高度异质性的恶性肿瘤,约占所有消化系统恶性肿瘤的3%<sup>[1]</sup>,具有起病隐匿、侵袭性强、早期诊断困难等特点,确诊时往往病程已到中晚期,易发生复发及转移,预后差<sup>[2]</sup>,总体5年存活率不高于5%<sup>[3]</sup>。根治性手术仍是目前胆道恶性肿瘤患者唯一可能获得治愈的方法,但临床上仅有少数患者有手术治疗指征,然而术后复发率高<sup>[4-5]</sup>。针对局部进展、转移性或复发的晚期患者,化疗、靶向治疗、免疫治疗等均无法获得令人满意的疗效,最佳的综合治疗方案仍在探索中<sup>[6-7]</sup>。中医方药作为我国防治肿瘤工作中的重要组成部分,以恢复机体功能为要,可弥补现代医学过多顾及“瘤体”的常规治疗的不足,尤其在提高晚期患者生活质量、延长生存期方面具有独特的优势与特色<sup>[8-9]</sup>。临证擅用乌梅丸<sup>[10]</sup>治疗胆道恶性肿瘤,在改善患者临床症状、减轻化疗及靶向治疗不良反应、延长生存期等方面常获佳效<sup>[11]</sup>,受此启发,笔者通过概述中医对晚期胆道恶性肿瘤病因病机的认识,阐明晚期胆道恶性肿瘤与厥阴病的关系,从中医“理、法、方、药”角度对乌梅丸用于治疗晚期胆道恶性肿瘤的可行性进行分析论述,同时结合现代中药药理学总结归纳了乌梅丸中有效成分抗胆道恶性肿瘤的机制,以期为晚期胆道恶性肿瘤的临床综合治疗及中药实验研究提供参考。

## 1 晚期胆道恶性肿瘤病因病机特点

**1.1 正虚邪盛,阴阳乖戾,寒热错杂** 胆道恶性肿瘤多因情志内伤、饮食不节等导致肝胆疏泄不利,湿热蕴结,从而使元气化生异常,瘤毒内生<sup>[12]</sup>。初起阶段,正气始虚,瘤毒向周围侵袭发展而不易被察觉,而后瘤毒日盛,正气渐衰,病络丛生,瘤毒又盘踞病络,不断从机体获取气血,以扩散、转移,致正不胜邪,使得胆道恶性肿瘤向中晚期发展,呈现

正虚邪盛的疾病状态。正气亏虚则元阳失于温煦,无法制约体内水湿痰浊瘀血等阴寒物质,致机体寒邪凝滞,加之前期应用属性寒凉的化疗药物,阳气亏损更甚,导致机体脏腑气血阴阳失衡。所谓“积阴之下,必有伏阳”,在阳气虚馁的脏寒基础上,瘤毒充盛,郁积体内,病久又易生郁,两者相互叠加,郁而化火,终至寒热格拒上下,形成整体为虚,局部为实的疾病状态,表现出“阳虚”合并“内热”的虚实夹杂、寒热错杂之征象。

**1.2 病位涉及肝胆脾胃肾,以肝为核心** 胆囊癌、胆管癌是基于现代医学解剖结构命名的恶性肿瘤,中医古籍中并无相关记载,但根据其发病特点及临床症状,现代医家认为其与中医学肝胆病变密切相关<sup>[13-14]</sup>。胆附于肝叶之间,与肝关系十分密切。在经络上,“肝足厥阴之脉……属肝,络胆”;在功能上,肝主疏泄,调畅全身气机,胆汁的正常分泌与排泄均赖以肝的疏泄功能。中医认为气机升降出入相宜是五脏六腑之根本,而胆道恶性肿瘤病情进展当责于肝胆疏泄不利,气机逆乱,妄动于内,使阴阳气不相顺接,病程渐至晚期。另一方面,肝失畅达,易乘逆脾胃,致脾胃运化失常,则见腹胀、纳差、恶心呕吐等;肝木又生于肾水,子病犯母,故晚期可见腹水。综上,晚期胆道恶性肿瘤病位涉及肝、胆、脾、胃、肾,核心关键在肝。

## 2 乌梅丸与晚期胆道恶性肿瘤的治疗

**2.1 基于中医“理、法、方、药”探讨乌梅丸对晚期胆道恶性肿瘤的治疗**

**2.1.1 厥阴病内涵** 厥阴包括手厥阴心包经、足厥阴肝经及其所属的脏腑,故厥阴为病,病在心包与肝,以肝为主。从阴阳论而言,厥阴为两阴交尽,一阳初生之经;从六气论来看,“厥阴之上,风气治之”,其生理乃由阴入阳,和风而生,其应于肝,病理

表现阴阳往复,则寒热错杂,风气内盛,此风不如实风之强劲有力,不能外袭体窍,只能乘虚内扰、攻击胸腹脏器,则见“消渴,气上撞心,心中疼热,饥而不欲食”之象;同时,肝体阴而用阳,其阴体易消耗,其阳气易浮动,则容易形成虚实错杂之象。

**2.1.2 晚期胆道恶性肿瘤与厥阴病的关系** 胆道恶性肿瘤虽为器质性病变,但有诸内者必形诸外,晚期胆道恶性肿瘤厥阴之气受体内水湿痰浊瘀血等阴寒之物束缚,阴阳气不相顺接,故外在证候明显且复杂,表现为右上腹或胁肋部疼痛、面色晦暗、腹胀大、形体消瘦、胸闷纳呆、乏力、纳少、恶心呕吐、五心烦热、潮热盗汗、反酸烧心等虚实夹杂、寒热错杂之象,与厥阴病相似。此外,厥阴病是六经病证的最后阶段,病情复杂,一般多属疾病的终末期阶段,故结合病位、病症及病程,厥阴病乃晚期胆道恶性肿瘤进入阴阳失调的危重阶段。

**2.1.3 乌梅丸方解** 乌梅丸出自《伤寒论》厥阴病篇,乃厥阴篇之主方,其由乌梅、黄连、黄柏、细辛、附子、蜀椒、桂枝、干姜、人参、当归组成。从乌梅丸的方药来看,乌梅味酸性平为君药,既能酸敛肝胆横逆之气,又能清解肝胆郁结之火,起到中介枢纽之用,实现阴阳的顺接;臣以细辛、干姜、附子、桂枝、蜀椒疏木达郁,以通阳破阴、温肾散寒;佐以苦寒之黄连、黄柏,一则清解肝胆相火内郁之热,二则配以方中辛温之品,清热和胃,顺气降逆,使气机升降相宜;配伍辛甘之人参、当归培土荣木,益气养血以助复阳,达固本逐邪之功。从脏腑经络来看,方中乌梅入厥阴肝经,谓之“阴中之阳药”,当归、人参乃酸甘柔润之品,补益肝血以资肝体;细辛、附子、干姜、桂枝、蜀椒等辛香发散之物,温肾散寒,使肝胆横逆之气回归正途,正如《名医方论》<sup>[15]</sup>中评价乌梅丸所言:“肾者肝之母,椒附以温肾,则火有所归,肝得所养,是固其本”;黄柏、黄连苦寒坚阴,使相火不浮。从标本气化来看,方中桂枝、细辛归于上焦,蜀椒、干姜、黄连、当归、人参归于中焦,乌梅、附子、黄柏归于下焦,三焦兼顾,使人体阴阳平衡,寒热相宜。综上,全方共奏寒热并用,虚实同治;寒温互用,攻补兼施;辛开苦降,土木并调之功。

**2.2 乌梅丸现代中药药理研究** 据相关文献报道<sup>[16-17]</sup>,乌梅丸中含有 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇、槲皮素、山柰酚、吴茱萸碱、吴茱萸次碱、小檗碱、乌头碱、人参皂苷、榄香烯、姜辣素等多种成分,包括77个靶点,通过多成分-多靶点机制,调控数个信号通路,影响多个生物过程,发挥诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤

细胞增殖、减轻机体炎症反应、抑制血管生成、逆转肿瘤细胞多药耐药性、调节机体免疫力等作用。

**2.2.1 乌梅丸诱导肿瘤细胞凋亡** 研究表明,胆囊癌发生过程中B淋巴瘤-2(Bcl-2)基因的外显子突变率较高,提示其参与胆囊癌的形成<sup>[18]</sup>。Bcl-2家族是凋亡相关蛋白,其表达和调控是细胞凋亡的关键因素之一,其中Bcl-2,Bcl-2相关蛋白xl(Bcl-xl)和B细胞淋巴因子-w(Bcl-w)是凋亡抑制蛋白,Bcl-2相关蛋白X(Bax),Bax样死亡因子(Bak)是促凋亡蛋白,两类蛋白协同作用,调控细胞凋亡<sup>[19]</sup>。乌梅丸中所含的 $\beta$ -谷甾醇、槲皮素、山柰酚及乌头碱成分,均可作用于Bcl-2家族<sup>[17]</sup>。其中,槲皮素、 $\beta$ -谷甾醇,山柰酚和乌头碱不仅可以作用于促凋亡蛋白Bax,还可以降低抗凋亡蛋白Bcl-2,Bcl-xL表达,起到双向调节细胞凋亡的作用。小檗碱不仅可下调Bcl-2基因表达,还可以上调细胞增殖周期抑制因子(p53)基因表达,以诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[20]</sup>。ZHANG等<sup>[21]</sup>发现人参皂苷Rg<sub>3</sub>可通过激活p53,从而诱导胆囊癌细胞凋亡。WU等<sup>[22]</sup>发现,人参皂苷Rg<sub>3</sub>诱导胆囊癌细胞内质网应激激活,上调C/EBP同源蛋白(CHOP)和激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-12,发挥促胆囊癌细胞凋亡活性。在胆囊癌发展过程中, $\beta$ -catenin主要起促进肿瘤细胞增殖、抑制其凋亡的作用,槲皮素可下调 $\beta$ -catenin磷酸化,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[23]</sup>。PANDEY等<sup>[24]</sup>发现,豆甾醇在人胆囊癌细胞中能上调细胞周期负调控因子(p27)的表达、下调C-Jun激活域结合蛋白1(JAB1)基因,调控线粒体凋亡信号通路,激活Caspase-3,诱导肿瘤细胞凋亡。

**2.2.2 乌梅丸抑制肿瘤细胞增殖** 唐思敏等<sup>[25]</sup>发现,槲皮素对人胆管癌细胞RBE和HUCCT1具有抑制作用,其机制可能与抑制炎症因子的表达进而抑制Akt/mTOR信号通路,最终抑制人胆管癌细胞的增殖有关。侯敬申等<sup>[26]</sup>发现,山柰酚能明显抑制SGC-996细胞的增殖,其机制可能是通过影响mTORC1信号通路实现的。TAKADA等<sup>[27]</sup>证明吴茱萸碱是一种高效的核转录因子(NF)- $\kappa$ B激活抑制剂,既能抑制NF- $\kappa$ B的诱导激活,又能阻断其结构性激活,而NF- $\kappa$ B活性降低可减轻胆囊癌细胞增殖和迁移<sup>[28]</sup>,说明吴茱萸碱可抑制胆囊癌细胞增殖。

**2.2.3 乌梅丸能减轻炎症反应** 炎症反应的刺激能使肿瘤释放多种促进自身生长的因子,形成炎症微环境。其中,肿瘤坏死因子(TNF)是重要的促炎因子,不仅参与细胞凋亡,而且还介导细胞的生存

和增殖信号<sup>[29]</sup>。NF- $\kappa$ B是炎症反应的关键因子,能促进白细胞介素-1(IL-1 $\beta$ ),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),环加氧酶2(PTGS2)等炎症因子的进一步表达<sup>[30]</sup>。乌梅丸中槲皮素、山柰酚、吴茱萸次碱等成分一方面可能通过抑制TNF上游的表达而影响整个炎症反应,另一方面参与NF- $\kappa$ B信号通路并下调NF- $\kappa$ B抑制剂 $\alpha$ (NFKBIA),直接或间接抑制NF- $\kappa$ B的释放,从而抑制下游炎症因子的表达<sup>[17]</sup>,而小檗碱、当归多糖能直接抑制IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6等炎症因子的分泌和表达,减轻机体炎症反应<sup>[31-32]</sup>。同时,癌痛与某些炎症因子的参与密切相关<sup>[33]</sup>,由此,乌梅丸减轻晚期胆道恶性肿瘤引起的疼痛可能与其抗炎作用有关。

**2.2.4 乌梅丸能抑制血管生成** 研究表明,血管内皮生长因子(VEGF)在胆道肿瘤患者血清中高表达,能促进胆道肿瘤细胞的血管生成、增殖和侵袭<sup>[34]</sup>。研究显示榄香烯可下调VEGF表达,从而抗肿瘤血管形成。促炎介质环氧合酶-2(COX-2)可提高VEGF的表达水平<sup>[35]</sup>,而有研究表明,COX-2的表达与原发胆道恶性肿瘤的恶性生物学行为呈显著正相关<sup>[36]</sup>。豆甾醇能够降低COX-2的表达,从而发挥抑制肿瘤血管生成作用<sup>[37]</sup>。KANGSAMAKSIN等<sup>[38]</sup>证实,豆甾醇在体内能破坏肿瘤血管的生成,从而抑制胆管癌异种移植瘤的生长。血管的发育和重建还与Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路关系密切, $\beta$ -catenin可通过血管生成因子、成纤维生长因子等保持自身稳定,以促进血管生成反应,乔岐禄等<sup>[39]</sup>

发现 $\beta$ -catenin在胆道肿瘤中存在异常表达,而吴茱萸碱可抑制 $\beta$ -catenin而降低VEGF $\alpha$ 转录活性,表明其具有抑制肿瘤血管形成的作用<sup>[40]</sup>。

**2.2.5 乌梅丸逆转肿瘤细胞多药耐药性** 多药耐药相关蛋白1/2(MRP1, MRP2),热休克蛋白70(HSP70)和P-糖蛋白(P-gp)在胆囊癌和胆管癌组织中均有不同程度的高表达<sup>[41-42]</sup>,王力等<sup>[43]</sup>研究发现槲皮素可逆转胆囊癌耐药细胞GBC-SD的耐药因子(MDR1),逆转能力呈浓度依赖性,其机制可能与抑制MDR1基因的转录活性,明显下调HSP70表达等相关。孙梦瑶等<sup>[44]</sup>发现吴茱萸碱、小檗碱单用及两者联用可下调耐药相关蛋白MRP, P-gp的表达,从而逆转肿瘤细胞多药耐药性。

**2.2.6 乌梅丸能调节机体免疫功能** 免疫反应是机体对抗肿瘤的重要途径,而T细胞所介导的细胞免疫在肿瘤免疫中起着至关重要的作用。乌梅丸中所含的人参皂苷Rg<sub>3</sub>,人参皂苷Rh<sub>2</sub>成分对肿瘤微环境中免疫细胞功能具有显著影响。人参皂苷Rg<sub>3</sub>可以提高CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的活性,上调CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,以增强机体免疫功能<sup>[45-46]</sup>。人参皂苷Rh<sub>2</sub>可增强效应T细胞活性,诱导肿瘤周围M2型巨噬细胞向M1型分化,增强肿瘤周围NK细胞,CD8<sup>+</sup>T细胞对肿瘤细胞的杀伤活性<sup>[47]</sup>。人参多糖既能够活化免疫活性T细胞,升高CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,明显增强机体的免疫能力,又可间接抑制肿瘤细胞生长,直接作用肿瘤组织<sup>[48]</sup>。乌梅丸多成分抗胆道恶性肿瘤作用机制及相关蛋白或细胞株见表1。

表1 乌梅丸有效成分抗胆道恶性肿瘤

Table1 Anti-biliary tract cancers effect of active components of Wumeiwan

| 作用机制        | 化学成分                 | 细胞株或相关蛋白  | 参考文献    |
|-------------|----------------------|---|---------|
| 诱导肿瘤细胞凋亡    | $\beta$ -谷甾醇、山柰酚、乌头碱 | Bax, Bcl-2, Bcl-x1                                    | [17]    |
|             | 槲皮素                  | Bax, Bcl-2, Bcl-x1, $\beta$ -catenin                  | [17,23] |
|             | 人参皂苷 Rg <sub>3</sub> | p53, CHOP, Caspase-12                                 | [21-22] |
|             | 豆甾醇                  | p27, JAB1   | [24]    |
| 抑制肿瘤细胞增殖    | 槲皮素                  | RBE, HUCCT1   | [25]    |
|             | 山柰酚                  | SGC-996   | [26]    |
|             | 吴茱萸碱                 | NF- $\kappa$ B  | [27]    |
| 减轻机体炎症反应    | 槲皮素、山柰酚、吴茱萸次碱        | TNF, NF- $\kappa$ B                                   | [17]    |
|             | 小檗碱、当归多糖             | IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6                   | [31-32] |
| 抑制血管生成      | 榄香烯                  | VEGF  | [35]    |
|             | 豆甾醇                  | COX-2   | [37]    |
|             | 吴茱萸碱                 | $\beta$ -catenin                                      | [38-39] |
| 逆转肿瘤细胞多药耐药性 | 槲皮素                  | GBC-SD, MDR1, HSP70                                   | [43]    |
|             | 吴茱萸碱、小檗碱             | P-gp, MRP   | [44]    |
| 调节机体免疫功能    | 人参皂苷 Rg <sub>3</sub> | CD4 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> | [45-46] |
|             | 人参皂苷 Rh <sub>2</sub> | NK, CD8 <sup>+</sup>                                  | [47]    |
|             | 人参多糖                 | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>                    | [48]    |

### 3 小结

笔者从临床疗效获得启发,提出了乌梅丸可用于治疗晚期胆道恶性肿瘤的观点,结合中医学对晚期胆道恶性肿瘤的认识,基于中医“理、法、方、药”和现代中药药理学分析了乌梅丸治疗晚期胆道恶性肿瘤的可行性。从中医学角度来看,晚期胆道恶性肿瘤患者在阳虚脏寒的基础上,又内郁化热,形成寒热错杂征象,乌梅丸符合其中医证候学特点,能够缓解晚期胆道恶性肿瘤患者腹痛腹泻、五心烦热、纳差乏力等临床症状。从西医角度来看,乌梅丸既可以直接作用于肿瘤,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤血管生成以及逆转耐药,又可以减轻机体炎症反应,提高患者免疫力。因此,乌梅丸具有运用于晚期胆道恶性肿瘤治疗的可行性和有效性。

#### [参考文献]

[1] 李茂岚,刘颖斌.胆道恶性肿瘤临床研究进展与展望[J].中国实用外科杂志,2020,40(2):167-170.

[2] RANI K, JENNA-LYNN S, SHAHID A, et al. Gallbladder cancer in the 21<sup>st</sup> century[J]. J Clin Oncol, 2015,2015: 1-26.

[3] ATHAUDA A, FONG C, LAU D K, et al. Broadening the therapeutic horizon of advanced biliary tract cancer through molecular characterisation [J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 101998.

[4] 李茂岚,赵铭宁,刘颖斌.胆囊癌外科治疗理念变迁[J].上海医药,2018,39(19):9-11.

[5] USON J P, BOGENBERGER J, BORAD M J. Advances in the treatment of biliary tract cancers [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2020, 36(2): 85-89.

[6] KISH M, CHAN K, PERRY K, et al. A systematic review and network Meta-analysis of adjuvant therapy for curatively resected biliary tract cancers [J]. Curr Oncol, 2020, 27(1): e20-e26.

[7] PALMIERI L J, LAVOLÉ J, DERMINE S, et al. The choice for the optimal therapy in advanced biliary tract cancers: chemotherapy, targeted therapies or immunotherapy [J]. Pharmacol Ther, 2020, 210: 107517.

[8] ZHANG L, DOU X W, ZHANG C, et al. A review of current methods for analysis of mycotoxins in herbal medicines [J]. Toxins (Basel), 2018, 10(2): 65.

[9] 周慧灵,郑佳彬,马雪娇,等.林洪生固本清源理论指导下的恶性肿瘤“五治”治疗经验[J].中华中医药杂志,2020,35(1):195-198.

[10] 王庆国.伤寒论讲义[M].北京:高等教育出版社,2012:233.

[11] 唐冠豪.加味乌梅丸方联合阿法替尼参与下40例晚期胆道癌真实诊疗分析[D].合肥:安徽中医药大学,2019.

[12] 唐冠豪,苏丽,李平.基于“稳化生、扶正气、清瘤毒、调病络”理念治疗晚期恶性肿瘤探讨[J].安徽中医药大学学报,2019,38(5):45-47.

[13] 王雪,李慧杰,曲倩倩,等.李秀荣治疗胆囊癌的经验[J].江苏中医药,2014,46(7):20-21.

[14] 林天碧,王永奇,朱培庭.朱培庭治疗胆囊癌经验[J].中国中医药信息杂志,2012,19(5):91-92.

[15] 清·吴谦,整理.名医方论[M].北京:中国医药科技出版社,2012.

[16] 马清林,臧凯宏,杜丽东,等.乌梅丸治疗溃疡性结肠炎的网络药理学研究[J].中药药理与临床,2019,35(2):11-16.

[17] WAN Y, XU L, LIU Z, et al. Utilising network pharmacology to explore the underlying mechanism of Wumei Pill in treating pancreatic neoplasms [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 158.

[18] 栗宏红.关于 bcl-2、c-myc 及 survivin 基因突变与胆囊癌关系的研究[D].太原:山西医科大学,2018.

[19] YANG D, ZHAN M, CHEN T, et al. miR-125b-5p enhances chemotherapy sensitivity to cisplatin by down-regulating Bcl2 in gallbladder cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 967472-971148.

[20] HESARI A, GHASEMI F, CICERO A F G, et al. Berberine: a potential adjunct for the treatment of gastrointestinal cancers? [J]. J Cell Biochem, 2018, 119(12): 9655-9663.

[21] ZHANG F, LI M, WU X, et al. 20(S)-ginsenoside Rg<sub>3</sub> promotes senescence and apoptosis in gallbladder cancer cells via the p53 pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 3969-3987.

[22] WU K, LI N, SUN H, et al. Endoplasmic reticulum stress activation mediates Ginseng Rg<sub>3</sub>-induced anti-gallbladder cancer cell activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 466(3): 369-375.

[23] AL-ISHAQ R K, OVERY A J, BUSSELBERG D. Phytochemicals and gastrointestinal cancer: cellular mechanisms and effects to change cancer progression [J]. Biomolecules, 2020, 10(1): 105.

[24] PANDEY P, BAJPAI P, SIDDIQUI M H, et al. Elucidation of the chemopreventive role of stigmasterol against Jab1 in Gall bladder carcinoma [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2019, 19(6): 826-837.

[25] 唐思敏,邓雪婷,李全朋,等.槲皮素对胆管癌的抑制作用及其机制研究[J].中华转移性肿瘤杂志,2019,

- 2(3):25-26,30.
- [26] 侯敬申,梁颖涛,王伟雄,等. 山柰酚抑制人胆囊癌细胞增殖及其对mTORC1通路的影响[J]. 暨南大学学报:自然科学与医学版,2019,40(5):419-425.
- [27] TAKADA Y, KOBAYASHI Y, AGGARWAL B B. Evodiamine abolishes constitutive and inducible NF-kappaB activation by inhibiting IkappaBalpha kinase activation, thereby suppressing NF-kappaB-regulated antiapoptotic and metastatic gene expression, up-regulating apoptosis, and inhibiting invasion [J]. J Biol Chem, 2005, 280(17): 17203-17212.
- [28] DENG X T, TANG S M, WU P Y, et al. SP/NK-1R promotes gallbladder cancer cell proliferation and migration [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(12): 7961-7973.
- [29] 杨晓宇,苏秀兰. 炎症与肿瘤微环境在肿瘤发生中的作用[J]. 医学研究杂志,2018,47(6):6-10.
- [30] 金虹,李竞,高凌. 肿瘤坏死因子受体相关因子的研究进展[J]. 中国医药导报,2017,14(11):39-42.
- [31] WANG Y, LIU Y F, DU X Y, et al. The anti-cancer mechanisms of berberine: a review [J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 695-702.
- [32] ZHOU Y N, GUO X Q, CHEN W M, et al. *Angelica* polysaccharide mitigates lipopolysaccharide-evoked inflammatory injury by regulating microRNA-10a in neuronal cell line HT22 [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 3194-3201.
- [33] 李鹏涛,肖智. 癌性疼痛相关离子通道的研究进展 [J]. 医学研究生学报,2018,31(7):756-761.
- [34] XU D Q, LI J W, JIANG F F, et al. The effect and mechanism of vascular endothelial growth factor (VEGF) on tumor angiogenesis in gallbladder carcinoma. [J]. Iran J Public Health, 2019, 48(4): 713-721.
- [35] ZHAI B, ZHANG N, HAN X, et al. Molecular targets of beta-elemene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: a review [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 114: 108812.
- [36] 赵素斌,李守霞,赵国栋,等. 原发性胆囊癌组织中COX-2的表达及其相关性研究[J]. 广西医科大学学报,2006,23(2):258-259.
- [37] LIANG Q, YANG J, HE J, et al. Stigmasterol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammation and improving antioxidant defenses in rats [J]. Biosci Rep, 2020, doi: 10.1042/BSR20192133.
- [38] KANGSAMAKSIN T, CHAITHONGYOT S, WOOTHICHAIKANGSAN C, et al. Lupeol and stigmasterol suppress tumor angiogenesis and inhibit cholangiocarcinoma growth in mice via downregulation of tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0189628.
- [39] 乔岐禄,温泉,赵建勋,等.  $\beta$ -catenin与cyclinD1在胆道肿瘤中的表达及临床意义(英文)[J]. 中国现代医学杂志,2007,17(2):134-137.
- [40] 时乐.  $\beta$ -catenin介导的血管生成在吴茱萸碱抗肝癌中的作用及机制研究[D]. 南京:南京医科大学,2016.
- [41] 刘厚宝,金赟杰,沈振斌,等. 胆囊、胆管癌组织中多药耐药基因产物的表达及其意义[J]. 中华实验外科杂志,2008,25(3):322-324,410.
- [42] SHEN D Y, ZHANG W, ZENG X, et al. Inhibition of Wnt/beta-catenin signaling downregulates P-glycoprotein and reverses multi-drug resistance of cholangiocarcinoma [J]. Cancer Sci, 2013, 104(10): 1303-1308.
- [43] 王力,董怀平,高恒强,等. 槲皮素逆转人胆囊癌细胞耐药性的作用机制探讨[J]. 山东医药,2007,47(29):21-23.
- [44] 孙梦瑶,王丹丹,吴秋雪,等. 吴茱萸碱、小檗碱对SGC-7901/DDP耐药性及耐药相关蛋白的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2019,21(2): 197-203.
- [45] SUN M, YE Y, IAO L, et al. Anticancer effects of ginsenoside Rg<sub>3</sub> (review) [J]. Int J Mol Med, 2017, 39(3): 507-518.
- [46] 王曼,黄念,凌昌全. 人参皂苷Rg<sub>3</sub>对肿瘤的免疫调节作用及其纳米给药体系研究进展[J]. 中草药,2019,50(15):3729-3734.
- [47] 黄容容,钱颖,向明. 人参皂苷Rh<sub>2</sub>免疫调节作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(23):2936-2941.
- [48] 于雪妮,冯小刚,张建民,等. 人参化学成分与药理作用研究新进展[J]. 人参研究,2019,31(1):47-51.

[责任编辑 张丰丰]