

## 中药复方防治肝癌作用机制研究进展

徐菲<sup>1</sup>, 曾杨丽<sup>1</sup>, 李娟<sup>1</sup>, 蔡思<sup>1</sup>, 唐玺<sup>1</sup>, 王智<sup>1</sup>, 肖利辉<sup>2</sup>, 李顺祥<sup>1\*</sup>

(1. 湖南中医药大学, 湖南省中药活性物质筛选工程技术研究中心, 长沙 410208;  
2. 康普药业股份有限公司, 长沙 410008)

**[摘要]** 肝细胞癌是世界上最常见的恶性肿瘤。尽管肝癌在诊断和治疗方面取得了一些进展,但由于不易被早期诊断并且病情进程快,仍然是全球癌症死亡的第三大原因。中国亦是肝癌的高发地区,发病人数较多且呈上升趋势,防治形势相当严峻。目前,西医对于肝癌复杂发病机制与临床治疗思路尚不清晰,仍然存在许多短板并面临着巨大的挑战,而中医药在治疗肝癌方面具有其独特的优势,讲究整体观念,对于肝癌的治疗功效独特、副作用相对较小;不仅可以抑制肿瘤生长,还能改善患者的临床症状并提高其生存质量。因此,中医药方剂治疗肝癌的研究吸引了无数临床工作者和科学学者的目光。但是中药复方的化学成分复杂,作用靶点多,发挥药效机制网络庞大,极大地限制了学者们对其的深入研究与临床用药开发。近年来,中药复方在抗肝癌的药效与作用机制研究方面也取得了一些成果,主要集中在复方对肝癌细胞的抑制增殖作用、阻滞细胞周期和诱导细胞凋亡与自噬作用、抑制肝癌细胞侵袭和转移、调节免疫功能、增效减毒和逆转耐药性等方面。该文对中药复方抗肝癌上述药效与作用机制的国内外文献进行检索,并进行分析、归纳与总结,现就其抗肝癌的作用机制研究进展作简要综述,为今后中药复方抗肝癌的作用机制研究及其临床合理应用提供科学思路与依据。

**[关键词]** 中药复方; 防治肝癌; 肝细胞癌; 抑制肝癌肿瘤; 作用机制

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)24-0196-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20191921

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190612.1701.001.html>

**[网络出版时间]** 2019-06-14 08:52

### Mechanism of Traditional Chinese Medicine Compound in Preventing and Treating Hepatocellular Carcinoma

XU Fei<sup>1</sup>, ZENG Yang-li<sup>1</sup>, LI Juan<sup>1</sup>, CAI Si<sup>1</sup>, TANG Xi<sup>1</sup>, WANG Zhi<sup>1</sup>, XIAO Li-hui<sup>2</sup>, LI Shun-xiang<sup>1\*</sup>

(1. Hunan Province Engineering Research Center of Bioactive Substance Discovery of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;  
2. KAMP Medicine Co. Ltd., Changsha 410008, China)

**[Abstract]** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common malignancy in the world. Although there is progress in HCC diagnosis and treatment, it is still the third leading cause of cancer death worldwide because it is not easily diagnosed early and the disease progresses quickly. China is a high-risk area for HCC, and the number of cases is high and on the rise. Its prevention and treatment is a pressing problem. At present, western medicine is still unclear about the complex pathogenesis and clinical treatment of HCC. There are still many shortcomings and huge challenges. Traditional Chinese medicine (TCM) has its unique advantages in the treatment of HCC. With an overall concept, it has unique therapeutic effect and fewer side effect on HCC, it can not only

**[收稿日期]** 20181203(012)

**[基金项目]** 湖南省科技计划项目(2016SK2033);长沙市科技局计划项目(kp1801043);湖南省中医药管理局重点项目(201614);湖南中医药大学中药学一流学科(校行科字[2018]3号);湖南中医药大学中药学一流学科开放基金项目(2018ZYX02);湖南省教育厅项目(14C0861)

**[第一作者]** 徐菲,在读博士,实验师,从事中药及其复方制剂物质基础与作用机制研究,E-mail:springxufe@163.com

**[通信作者]** \*李顺祥,博士,二级教授,从事中药有效成分及中药新药研究,E-mail:lishunxiang@hotmail.com

inhibit tumor growth, but also alleviate patients' clinical symptoms and improve their quality of life. Therefore, the study of the effect of TCM in treating HCC has attracted the attention from many clinicians and researchers. However, the chemical composition of TCM formula is complex, with many targets and huge network of pharmacodynamic mechanisms, which greatly limits the research on the development of clinical drugs for the Chinese medicine formula. In recent years, there have been achievements in the studies of anti-hepatocarcinoma efficacy and mechanism of action of Chinese medicine compound, which mainly focused on the compound's effect in inhibiting the proliferation of hepatocarcinoma cells, blocking cell cycle and inducing apoptosis and autophagy, inhibiting liver cancer cell invasion and metastasis, regulating the immune function, synergism and attenuation, and reversing the drug resistance. In this paper, domestic and foreign literatures on the above-mentioned pharmacodynamics and mechanism of anti-liver cancer of TCM compound were studied, analyzed, summarized and summarized. This paper briefly reviews the research progress of its anti-hepatocarcinoma mechanism, and provides scientific ideas and evidence for the future study of the anti-hepatocarcinoma mechanism of TCM compound and its rational clinical application.

**[Key words]** traditional Chinese medicine compound; prevention and treatment of liver cancer; hepatocellular carcinoma; inhibiting liver cancer tumors; mechanism

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是目前世界公认死亡率较高的肿瘤之一,也是全球癌症死亡的第三大原因<sup>[1]</sup>。中国是肝癌的高发地区,发病人数约占全球的 55%,且仍呈上升的趋势<sup>[2]</sup>,防治形势相当严峻。目前,肝癌患者被确诊肝癌后大多数为中晚期,西医在对其的治疗上虽取得了一定的成果,但是越来越多的临床观察显示,西药化疗治疗肝癌存在手术预后效果差、复发率高、癌转移率高、生存时间短、生存质量差、耐药性高等副作用,这是一个亟待解决的问题<sup>[3-4]</sup>。而复方中药相对西药而言,利用药物相互配伍的减毒增效关系,遵循“辨证论治”的原则,根据肝癌患者病情、病证的不同随证加减,具有副作用低、可明显改善患者临床症状和生存质量并延长生存时间的特色,克服了许多西药化疗的缺点。因此,挖掘复方中药治疗肝癌的临床价值是今后的发展趋势。而且传统中药也已被广泛用于肝癌的预防和治疗。本课题组前期对中药复方抗肝癌的药效与作用机制进行了文献查阅与梳理,为课题组研究中药复方抗肝癌的作用机制提供实验思路。中药复方可有效防治肝癌主要集中在以下几个方面,抑制细胞增殖与细胞周期;诱导肿瘤细胞凋亡和自噬;抑制上皮-间质转化、转移和血管生成;调节免疫功能;逆转耐药性和增强化疗效果<sup>[5-7]</sup>。现对上述中药复方抗肝癌的作用机制作总结与综述,以期为本课题组的项目开展及其他学者研究中药复方抗肝癌的作用机制提供较为坚实的理论基础。

## 1 中药复方抗肝癌药效及作用机制

肝癌是西医学称谓,中医学并没有此病名。

传统的中医理论从“整体观念”对肝癌进行“辨证论治”,认为肿瘤即癥瘕、积聚、痃疽、疮肿等,其发病病机由内外交互产生,与脏腑虚弱、气血瘀滞、癌毒内生密切相关<sup>[8]</sup>。近年来,中医药在对肝癌的治疗上有较大的突破,中药从整体上系统地调控机体抑制肿瘤,在临床上已经渐渐显露出治疗优势<sup>[9]</sup>。中药复方通过调节阴阳、气血、血瘀平衡,消除病理因素,对肝癌具有临床疗效<sup>[10]</sup>,其治疗肝癌药效及作用机制研究见表 1。

**1.1 抑制肝癌细胞增殖和诱导肝癌细胞凋亡** 癌症的特征在于不受控制的细胞增殖和肿瘤生长。抑制细胞增殖和肿瘤生长是癌症治疗的主要目标之一。肝癌肿瘤的生长是由于机体对于肝细胞增殖和细胞凋亡调节失去控制,因此通过有效的抑制肝细胞生长与诱导细胞凋亡是肝癌的治疗方向。学者报道提示,许多复方可调控肝癌相关的信号通路,抑制肝癌细胞增殖活性与过度诱导肝癌细胞凋亡使肝癌细胞死亡<sup>[30]</sup>。

**1.1.1 中药复方对肝癌细胞的增殖与抑制** 中药复方可通过抑制肝癌细胞过快的增殖率,而发挥抗肿瘤的作用。郑阳阳等<sup>[11]</sup>研究双莲方发现其各有效组分对肝癌细胞 SMMC-7721 的增殖抑制作用较强,并能有效诱导肝癌细胞凋亡。李然等<sup>[12]</sup>报道小柴胡汤 10% 含药血清与空白血清比较,可抑制 HepG2 肝癌细胞的增殖并且具有较好的时间依赖性。后续研究中,通过在体内外对小柴胡汤进行抗肝癌实验研究,发现显著降低 Huh7 细胞增殖活力,并改变了细胞周期与凋亡相关蛋白 Bax, Bcl-2,

表 1 中药复方治疗肝癌药效及作用机制

Table 1 Pharmacodynamics and mechanism of Chinese herbal compounds in treatment of hepatocellular carcinoma

复方及治法	处方组成	指标	机制	HCC 细胞系	文献来源
双莲方	半枝莲、半边莲、夏枯草	抑制细胞增殖和诱导凋亡	促进细胞凋亡	SMMC-7721 细胞	[11]
小柴胡汤	北柴胡、法半夏、黄芩片、大枣、人参片、甘草片、生姜	抗乙肝病毒(HBV)/丙肝病毒(HCV);抑制增殖;在G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 阶段阻滞;诱导细胞凋亡;调节免疫功能;抗炎	上调白细胞介素-10(IL-10), 肿瘤坏死因子-α(TNF-α), 细胞周期蛋白依赖性激酶4(Cdk4), 促细胞凋亡基因(Bax); 下调细胞周期蛋白D(Cyclin D), B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)	Huh7(体内/体外) HepG2(体外)	[12-13]
扶正抑瘤颗粒	黄芩片、女贞子、灵芝、山药	抗增殖;诱导细胞凋亡;调节免疫功能	上调自然杀伤细胞(NK), 白细胞介素-2(IL-2), TNF-α	H22(体内); HepG2(体外)	[14]
活血化瘀,扶正固本	华蟾素, 人参皂苷Rg <sub>3</sub> , 三七皂苷(PNS)和香菇多糖	降低耐药性、减毒	上调 WBCs	H22(体内)	[15-16]
解毒消癥饮	乙酸乙酯部位	抑制肿瘤增长;抑制肝癌细胞增殖, Wnt/β-catenin 信号通路	下调 Cyclin D, Wnt/β-catenin	HepG2 异位瘤裸鼠; Huh7	[17]
健脾解毒方	党参片、茯苓、白术、半枝莲、莪术、北柴胡、甘草乙酸乙酯部分	提高生存率	下调抑癌基因(PTEN); 上调磷脂酰肌醇-3-羟激酶(PI3K)	Bel-7402-异位瘤裸鼠	[18-19]
黄连片-大黄-肉桂复方	黄连、大黄、肉桂	调节 PTEN-PI3K-丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)/人丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(SGK1)信号通路	上调 PTEN mRNA, 下调 SGK1 mRNA	SMMC-7721 人肝癌细胞株	[20]
叶下珠复方Ⅱ号	叶下珠、丹参、太子参等	抑制 PI3K/Akt 信号通路诱导凋亡	下调 PI3K, 苏氨酸蛋白激酶 2(Akt2), Bcl-2 mRNA	肝癌 Huh7 细胞	[21]
黄芪四君子汤	黄芪片、白术、石斛、太子参、生地黄、黄连、女贞子、茯苓	诱导细胞凋亡	上调天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)mRNA	SK-Hep1 细胞	[22-23]
复方黄芪丹参提取物	黄芪总皂苷、黄芪多糖和丹酚酸	调节转化生长因子(TGF)-β/白细胞抑制因子(Smad)信号转导, 抗细胞侵袭	上调白细胞抑制因子 7(Smad7)	HepG2 细胞	[24]
QHF 复方	华蟾素, 人参皂苷Rg <sub>3</sub> , 三七总皂苷, 香菇多糖	调控细胞周期分布和凋亡信号通路、侵袭能力	上调 Bax; 下调 Bcl-2, 肿瘤干细胞 133(CD133), 肿瘤干细胞 44(CD44)	SMMC7721/Huh7 细胞	[25-26]
芍药软肝合剂	白芍、半枝莲、三叶青、白花蛇舌草、陈皮、重楼、郁金、莪术、白茅根、焦栀子等	抑制细胞转移、侵袭	下调 VEGF	H22 肝癌小鼠	[27]
二黄解郁汤	黄连、黄芩	抑制细胞侵袭和转移	下调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)蛋白	HepG2 细胞	[28]
中药复方双术油	白术、莪术、连翘	提高免疫、抑制细胞生长	上调 IL-2, 白细胞介素-6(IL-6), 白细胞介素-12(IL-12), TNF-α, CD4, T 抑制/细胞毒性细胞亚群(CD8)	HepG2 细胞	[29]

CDK4 和 Cyclin D 的表达, 从而阻止细胞增殖并促进了细胞凋亡<sup>[13]</sup>。扶正抑瘤方高剂量含药血清干

预 HepG2 细胞与空白血清组比较,能显著降低肝癌细胞活力,抑制其细胞增殖<sup>[14]</sup>。益气化瘀解毒方含药血清能较好抑制人肝癌 HepG2 细胞的增殖率并有量效关系,并且该方对荷瘤裸鼠的体质量变化无明显影响<sup>[15]</sup>。

**1.1.2 诱导阻滞肝癌细胞的周期与凋亡** 肿瘤发生发展的关键性环节与细胞周期的破坏也有直接关联。主要转换环节为 G<sub>1</sub>/S, G<sub>2</sub>/M 期。真核细胞的分裂主要分为 4 个期,①G<sub>1</sub>-S 期负责 DNA 合成;细胞的增殖在 S 期完成;②G<sub>2</sub> 期;③蛋白质和 RNA 的合成;④M 期完成有丝分裂。因此,在这两个活跃期及时调控,对控制肝癌细胞生长重要意义;细胞凋亡是最常研究的细胞过程之一,又称程序性细胞死亡(PCD),是多基因参与的过程,肝癌细胞的迅速增殖是癌基因和原癌基因的非正常过度表达引起肝癌细胞的生长并且阻断了肝癌细胞的凋亡。由此,采用药物干预后诱导肝癌细胞的凋亡和将肝癌细胞生长周期阻滞在关键性环节也是抑制肿瘤的重要机制与手段之一。

近些年来,学者们发现中药复方通过阻滞细胞周期,降低端粒酶活性、影响丝裂原活化蛋白激酶(MAPK), Wnt 信号通路, PI3K/Akt 信号通路, 信号传导/转录活化蛋白(JAK/STAT)等信号通路,激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)等途径来抑制肝癌细胞增殖和诱导肝癌细胞凋亡<sup>[31-33]</sup>。

据报道黄连解毒汤有助于细胞周期阻滞,通过上调 Bax 和 Bak, 诱导线粒体介导的细胞凋亡,并抑制凋亡相关蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xl 的表达,还通过增加细胞质中 IκBα 的量和降低细胞核中 NF-κB 的水平及活性来阻断细胞存活信号传导<sup>[34-35]</sup>。鳖甲煎丸含药血清体外抑制肝癌的作用机制研究是通过实验干预人肝癌 bel-7402 细胞后考察调控 MAPK 信号通路的相关蛋白并且促进 p-C-Jun N-末端激酶(JNK)磷酸化来验证其抑制肝癌细胞的增殖机制<sup>[36]</sup>。

Wnt 信号通路是促进细胞生长的信号通路,正常成熟细胞中处于未激活状态,其异常激活与肿瘤发生密切相关。解毒消癥饮乙酸乙酯提取部位<sup>[17]</sup>能在肝癌细胞中抑制原癌基因(C-myc), Cyclin D<sub>1</sub>, B 细胞特异性白血病病毒插入位点(Bmi1)的表达,上调抑癌基因(p16<sup>INK4A</sup>)的表达,促进 β-连环素从细胞质和核向细胞膜的转运;它对肝癌小鼠移植瘤模型的细胞增殖及 Bmi1, Wnt/β-catenin 的表达有抑制作用,可通过抑制 Bmi1 和 Wnt/β-catenin 信号通路

抑制 HCC 的增殖。学者考察鳖甲煎丸对 HepG2 裸鼠移植瘤的抑制作用,发现能通过调控 Wnt/β-catenin 信号通路,降低 β-catenin 的表达,抑制下游靶蛋白 Tbx3 的表达,从而减少 β-catenin 向核内转移,发挥抑瘤作用<sup>[37]</sup>。

磷酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路是蛋白质合成的主要信号调节途径,信号通路中的原癌因子 PI3K, Akt 和 mTOR 与细胞的增殖,凋亡等过程关系十分密切<sup>[38-39]</sup>,在肿瘤的发生和发展中扮演重要角色<sup>[40]</sup>。赵东耕等<sup>[16]</sup>发现,扶正抗癌方干预人肝癌细胞 SMMC-7721 后产生的抑制 PI3K/Akt 信号转导途径激活作用是通过促进 PTEN 的表达并降低磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)蛋白表达而形成。同时,还加速了凋亡酶激活因子(Apaf-1)结合 Caspase-9 并切断 Caspase-3 前体使其富有活性最终导致细胞凋亡。考察健脾解毒方对原位肝癌裸鼠模型的影响,发现 PI3K 在癌组织中的表达强度明显高于正常组织。PI3K 在健脾解毒方组中表达强度最低,说明原位肝癌裸鼠存活时间延长可能与该方对 PTEN, PI3K 的调节有关<sup>[18]</sup>。黄连-大黄-肉桂复方药液干预 SMMC-7721 人肝癌细胞株细胞,发现 Akt mRNA 和 SGK1 mRNA 表达降低而 PTEN mRNA 表达上调,能有效抑制肝癌细胞的恶性增殖,且具有时效和量效关系;其抑制作用可能与调节细胞 PTEN/PI3K/Akt/SGK1 信号转导通路有关<sup>[20]</sup>。叶下珠复方 II 号干预肝癌 Huh7 细胞后,可通过显著降低 PI3K, Akt2, Bcl-2 mRNA 表达水平,从而抑制 PI3K/Akt 信号通路活化诱导细胞凋亡产生对肝癌细胞的增殖抑制作用<sup>[21]</sup>。

JAK/STAT 通路是细胞向恶性转化和异常增殖的重要途径。它相关的转录因子 1, 2, 5(STAT1, 2, 5)蛋白是重要的信号分子,在肝癌组织中呈高度表达, Bcl-2 依赖和非依赖途径均可影响 STAT3 表达,促进肿瘤细胞生长和抑制细胞凋亡<sup>[41]</sup>。相关研究探索 QHF 复方对人肝癌细胞株 SMMC7721 的作用,发现 QHF 复方可显著上调促凋亡蛋白 Bax 基因,而显著下调抑制凋亡蛋白 Bcl-2 基因<sup>[33]</sup>。

诱导细胞凋亡的过程中 Caspase 有关键作用,在级联反应中的功能随位置变动而有所不同。Caspase-8 通过激活凋亡级联反应下游的效应因子引发凋亡,是主要的凋亡始动子;Caspase-3 作为发挥重要作用的执行人,其激活标志凋亡开启不可逆模式。龙胆汤干预 Hep3B 细胞后能诱导细胞凋亡;

在 G<sub>2</sub>/M 阶段阻滞细胞生长周期,并上调 Caspase-3 蛋白表达<sup>[42]</sup>。刘宏杰等<sup>[22]</sup>发现,黄芪四君子汤的含药血清抑制人肝癌 SK-HEP-1 细胞增殖,加速细胞凋亡是通过上调 Caspase-3 mRNA 基因的表达。

**1.1.3 诱导细胞自噬** 自噬作为细胞保护自我生存的手段,在肿瘤细胞持续分裂生长时期可通过降解细胞内半衰期较长的蛋白质和胞浆内的细胞器来克服营养缺乏及低氧的环境得以生存<sup>[43-44]</sup>,但过度激活自噬会破坏过多的蛋白质和细胞器导致细胞死亡。自噬微管相关蛋白轻链 3 抗体-II (LC3-II) 作为细胞自噬的标志物是由于自噬相关蛋白 LC3 在自噬形成过程由 I 型转化为 II 型。在许多类型的癌症中起双重作用,例如肝细胞癌 HCC,包括乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒,酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪性肝炎相关的 HCC<sup>[45]</sup>。杨爱琳等<sup>[46]</sup>探讨槐耳膏对人肝癌细胞 SK-HEP-1 自噬的影响,发现给药作用后细胞内 LC3 绿色荧光颗粒数量和亮度明显增高,自噬标志蛋白 LC3-II 的表达量也明显上升,提示其能够明显激活 SK-HEP-1 细胞自噬的发生,从而抑制细胞增殖。

**1.2 抑制肝癌细胞的侵袭和转移** 临床上超过 90% 的癌症死亡率归因于转移,是一个复杂的多步骤连续过程,影响肿瘤细胞的侵袭和转移。有许多突变抑癌基因、诱导细胞转化作用的基因和过度表达的生长因子,多数实体瘤的转移取决于血管生成和血管通透性<sup>[47-48]</sup>。

**1.2.1 抑制血管生成** VEGF 是最有效的促血管生长因子,对肝癌肿瘤生长、新生血管的形成和转移有重要影响。因为其在肝癌中高表达,目前抑制肝癌侵袭和转移方面研究的热点之一也包括采用 VEGF,其受体 VEGFR 为靶点<sup>[49]</sup>。复方黄芪丹参提取物以剂量依赖方式上调 Smad7 表达,并通过调节转化生长因子(TGF)- $\beta$ /Smad 信号转导途径发挥抗 HepG2 细胞侵袭作用<sup>[24]</sup>。二鳖散能有效抑制大鼠 Walker-256 肝癌的生长,抑制 VEGF 的表达但增加内皮抑素的表达,提示其具有抑制血管生成而产生抗癌的作用<sup>[50]</sup>。QHF 复方能够降低 Huh7 细胞的侵袭能力;QHF 复方能够下调肿瘤干细胞表面标志物 133,44(CD133,CD44)的表达,抑制 Huh7 细胞的生长、侵袭,这种抑制作用可能与肿瘤干细胞表面标志物 CD133,CD44 表达的下调有关。学者们还考察中药复方 QHF 对 HCC 的 HepG2 细胞迁移和侵袭的影响,发现其对肝癌 HepG2 细胞干预 24 h 后磷酸化-细胞外调节蛋白激酶(p-ERK)表达显著降低,磷

酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p-p38)和 p-JNK 表达显著增加,但细胞外调节蛋白激酶(ERK),p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38)和 JNK 蛋白总量无明显变化。ERK 抑制剂能改变 p38 和 JNK 的表达,表明 QHF 能够抑制 HepG2 细胞的迁移和侵袭活性<sup>[25-26]</sup>。芍药软肝剂作用于 H22 肝癌荷瘤小鼠 14 d,可减少小鼠 VEGF 及增殖细胞核抗原(PCNA)的表达,通过抑制肿瘤细胞活性并抑制肝癌新生血管生成,产生肿瘤细胞增殖和迁移的抑制效用<sup>[27]</sup>。

**1.2.2 抑制 金属蛋白酶(MMPs)信号通路** MMPs 通过降解细胞外基质和基底膜,使肝癌细胞侵袭力增强。在肝癌组织的侵袭转移过程中,降低 MMPs 信号通路中相关 MMP-2,基质金属蛋白酶-3(MMP-3),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等蛋白的表达,可有效的抑制肝癌侵袭和转移<sup>[51]</sup>。比如二黄解郁汤直接干预肝癌 HepG2 细胞,通过降低细胞中 MMP-2 蛋白的表达,抑制 HepG2 肝癌细胞的侵袭转移<sup>[28]</sup>。吕祥等<sup>[23]</sup>研究发现,四君子汤分别灌胃给药肝癌 H22 荷瘤小鼠 2,4 周后降低了肝癌细胞转移。可能是通过降低细胞间黏附分子(ICAM)-1 的表达量并在避免肝癌细胞脱落的同时调节肿瘤细胞黏附因子的表达,成功抑制了肿瘤细胞与基质和内皮细胞的黏附性。

**1.2.3 抑制机体细胞中缺氧诱导因子表达** 缺氧是中晚期实体肿瘤的显著特点,会激发肿瘤血管新生、转移能力等适应性的应答反应。HIF-1 $\alpha$  与细胞的增殖、迁移和侵袭及肿瘤转移(EMT)变化关系密切,是肿瘤在缺氧条件下形成的核转录因子。由此,降低机体细胞中 HIF-1 $\alpha$  水平,是有效抑制肝癌细胞侵袭转移的方案之一<sup>[52]</sup>。胡兵等<sup>[53]</sup>观察养肝解毒散结对肝癌血管生成的作用,发现其可降低裸鼠皮下移植人肝癌 Bel-7402 细胞肝癌组织中 VEGF 和 HIF-1 $\alpha$  表达,还可降低 2 型肿瘤相关巨噬细胞在肝癌组织的分布。

**1.3 中药复方可增强机体的免疫力** 免疫治疗在肝癌治疗研究中已然成为了热门之一,其缘由是研究者们发现机体的免疫力与肝癌的病程发展密切相关。目前,中药复方可以提高人体的免疫功能已经被证实,而其通过调节增强免疫力而抑制肝癌细胞的增殖或控制肝癌的病程恶化也已有较多研究报道。免疫细胞作为抑制或杀死肝癌细胞的利器,最常见的种类包括 T 细胞,NK 细胞,CD 细胞,B 细胞等。肝癌患者对于外界因素的防御、免疫功能监视效率降低,加上对化疗等药物的应激,患者的病情加

重可能与免疫力下降有关。因此,中药复方激发机体的免疫细胞活性后会有效的提高其对肝癌细胞的杀伤力。免疫细胞因子可提高机体内免疫细胞因子水平并在机体的免疫系统中起着重要作用。通过调节或者增强多种免疫细胞的功能,可以发挥更有效地抗肿瘤免疫功效。近年来,临床上常用的细胞因子包括干扰素(IFN),IL-2,TNF- $\alpha$ 等。中药复方双术油<sup>[29]</sup>能够明显提高荷瘤小鼠血清中与免疫有关的因子IL-6,IL-2,IL-12和TNF- $\alpha$ 的表达而发挥抗肿瘤作用。含有扶正清解方的血清处理HepG2细胞,该药诱导的细胞凋亡伴随着Bcl-2的下调和Bax的上调,细胞色素C的释放,Caspase-3,Caspase-9的激活以及腺苷酸二磷酸核糖聚合酶(PARP)的裂解;学者将扶正清解方干预携带H22肿瘤的小鼠,增加了CD4和NK细胞百分比,T辅助细胞/T抑制细胞的比值(CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)以及血清TNF- $\alpha$ 水平,表明可通过调节免疫功能和诱导线粒体介导的细胞凋亡来抑制肝癌细胞的生长<sup>[54-55]</sup>。

**1.4 中药复方能减毒增效、逆转肿瘤耐药性** 如果药物在多次干预肝癌肿瘤细胞后,肿瘤开始出现对药物的敏感性显著降低甚至完全消失,导致该药物对肿瘤细胞疗效降低或者完全无效,那么肿瘤已经产生耐药性。药物的化疗作用明显下降导致肿瘤细胞的耐药性产生,这也不可避免的成为肝癌患者治疗失败或者病情迅速恶化死亡的原因。肝癌细胞耐药性产生的相关基因现在已经发现了很多,如肿瘤多药耐药基因(MDR)和肿瘤抑制基因(p53),P糖蛋白的P-gp转运蛋白和多药耐药相关蛋白。细胞内药物浓度和耐药程度与P糖蛋白的关系密切,是目前研究较多的相关蛋白。化疗和靶向治疗是西医治疗肝癌的主要方式,但是不可避免有一定的副作用反应,恰好中药复方可以通过免疫调节等减轻机体的不适,并可提高肿瘤治疗的疗效<sup>[56-57]</sup>。补肾健脾方能够增强机体对索拉非尼的耐受程度,抑制了肝癌复发瘤体的再次生长,并且能减弱其入血后在血液系统里的毒性作用而且日常饮食和体质量都相对稳定;充分说明该方对索拉非尼有增效减毒的作用<sup>[58]</sup>。扶正消瘤方对环磷酰胺治疗S180荷瘤小鼠抑制肿瘤有良好的增效作用,并且能够减轻环磷酰胺对机体的损伤,体现出一定的增效减毒作用<sup>[59-60]</sup>。健脾化痰方干预肝癌耐药细胞Bel-7402/5-氟尿嘧啶(5-FU)结果显示,对常用肝癌化疗药物5-FU,阿霉素(ADM),顺氯氨铂(DDP)的耐药性有较好的逆转效果,对5-FU耐药性逆转效果最优;逆

转化疗药物的耐药性可能与下调细胞中P-gp蛋白的表达有关<sup>[19]</sup>。

## 2 中药复方对HCC的临床防治

HCC的恶性程度高,易发生浸润和转移,病情进展迅速,患者多有合并肝硬化、肝炎等肝病。目前原发性肝癌的治疗方案多是切除病灶或者肝移植手术,但是大多数患者发现病情已是中晚期,不能手术,西医的治疗方案对于他们的病情缓解、生存质量和时间的延长效果不显著<sup>[61]</sup>。临床上,医者认为中医药在预防和治疗肿瘤方面主要具有3个优势,预防肿瘤发生与发展、减弱毒性和联合西医手段增强治疗效果以及减少肿瘤复发和转移。

中药复方“肝复乐”是国家级第一个治疗肝病的中药三类新药(国药准字Z10940066),被列入2004年国家基本保险医疗药品目录抗肿瘤药物<sup>[62]</sup>。治疗中晚期肝癌的疗效显著,对急、慢性肝炎、肝硬化、肝硬化腹水的疗效也确切<sup>[63]</sup>,窦春青等<sup>[64]</sup>采用肝复乐胶囊联合索拉非尼治疗晚期肝癌患者,发现其能通过明显降低血清中VEGF,HIF-1 $\alpha$ 和骨桥蛋白(OPN)水平,提高患者免疫能力并改善其生存质量。冯雨薇<sup>[65]</sup>对270位患原发性肝癌并生存期超过2年的患者回访调查,研究“扶正解毒散结方”联合治疗原发性肝癌的临床疗效及症状改善情况,发现该方联合西医治疗比单纯西医治疗临床疗效更好,尤其是针对瘀血内结证的患者,对改善其肝功能特别是缓解黄疸和提升白蛋白具有显著效果,能提高患者生存质量,并减少西医治疗的副作用,无明显毒副作用。高映浩<sup>[66]</sup>观察60例原发性肝癌患者采用扶正消积化痰丸联合射波刀与单纯射波刀治疗原发性肝癌的效果,发现该复方在提高生活质量、改善中医证候、降低甲胎蛋白(AFP)水平等方面具有优势;并且扶正消积化痰丸联合射波刀较单纯射波刀治疗后可显著减少放疗后引起的胃肠道副反应。石相如等<sup>[67]</sup>临床观察益气活血中药对62例放疗后原发性肝癌患者的肝脏微循环及肝纤维化指标的影响发现其可明显改善患者肝脏微循环,降低肝纤维化程度,提高病灶稳定率,减轻患者病痛。董孟佳<sup>[68]</sup>发现健脾活血方联合介入治疗(TACE)对原发性肝癌患者具有改善临床疗效,减轻TACE毒副作用,显著改善生活质量,降低AFP值的作用。

## 3 讨论与展望

随着现代技术的进步及中医药的快速发展,许多中药的疗效逐渐被全世界认可,比如复方丹参滴丸、康莱特注射液等中药制剂。中药复方因在治

疗肿瘤方面的临床使用效果明显,并可延长患者的生存时间、改善生存质量而受到许多医学工作者的关注,但是其具体药效作用机制还有待进一步深入探究<sup>[69]</sup>。传统中医药是从整体上系统地调控机体,可多靶点、多方位和多层面抑制肿瘤生长,这是其治疗疾病的优势。同时,中药复方的化学成分复杂也是制约它在抗肿瘤机制研究中的主要瓶颈。目前,在分子、基因层面探索中药抗肝癌药效作用机制已经成为时下研究的热点,但是中药复方的治病机制复杂多样决定了其独特的研究思路。科研工作者们如果仅关注其对某一或者几个信号通路中少量蛋白表达的差异性,而对于其影响的一条完整通路或者各复杂信号通路网络关联性知之甚少,那么中药复方治疗肝癌肿瘤的作用机制就无法更全面地探究与挖掘。如果能利用网络大数据(网络药理学)、采用系统生物学中的基因、蛋白组学和代谢组学等研究方法对复方抗肝癌多信号传导体系的上下游调控基因以及靶点蛋白进行更系统深入的研究,并运用网络药理学中的对接技术对应复方抗肝癌活性组分群,将会更全面揭示中药抗肝癌的作用机制。在此基础上,将中药复方的作用机制实验研究合理地融合于临床实践中,便可将中医药在临床的疗效魅力充分展现并提升中医药在世界范围内的认可度。

[参考文献]

[ 1 ] Gaetano B, Shirin D, Annalisa A, et al. The immune system in hepatocellular carcinoma and potential new immunotherapeutic strategies [ J ]. Biomed Res Int, 2015, 2015(3) : 1-12.

[ 2 ] CHEN W, ZHENG R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2) : 115-132.

[ 3 ] 杨婉婷, 侯恩存. 原发性肝癌治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(21) : 3495-3499.

[ 4 ] 贺珊, 廖长秀. 中药治疗肝癌机制的研究进展[J]. 中成药, 2017, 39(1) : 155-160.

[ 5 ] 汪猛, 秦凯健, 杨梦琪, 等. 原发性肝癌的中医药诊治研究进展[J]. 中医药导报, 2015, 21(3) : 49-52.

[ 6 ] 程玉佩, 张明香. 中医药治疗原发性肝癌研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1) : 167-169.

[ 7 ] HU B, AN H M, WANG S S, et al. Preventive and therapeutic effects of chinese herbal compounds against hepatocellular carcinoma [ J ]. Molecules, 2016, 21(2) : 142.

[ 8 ] 占义平, 凌昌全. 原发性肝癌中医证候研究概述[J]. 中医杂志, 2017, 58(2) : 167-170.

[ 9 ] 王斌. 中西医结合治疗原发性肝癌研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(9) : 19003.

[ 10 ] 梁慧, 潘敏求. 潘敏求教授治疗肿瘤经验和学术思想总结[J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(2) : 22-24.

[ 11 ] 郑阳阳, 陈宇, 孟宪生, 等. 双莲方抗肝癌细胞 SMMC-7721 有效组分配伍研究[J]. 中药材, 2015, 38(10) : 2144-2147.

[ 12 ] 李然, 刘立萍, 马骥, 等. 小柴胡汤含药血清对肝癌 HepG-2 细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5) : 217-220.

[ 13 ] ZHAO J, LIU L, ZHANG Y, et al. The herbal mixture XIAO-CHAI-HU TANG (XCHT) induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma Huh7 cells *in vitro* and *in vivo* [ J ]. Evid-Based Complalt, 2017, 14 ( 3 ) : 231-241.

[ 14 ] CAO Z Y, CHEN X Z, LIAO L M, et al. Fuzheng yiliu granule inhibits the growth of hepatocellular cancer by regulating immune function and inducing apoptosis *in vivo* and *in vitro* [ J ]. Chin J Integr Med, 2011, 17(9) : 691-697.

[ 15 ] 曾普华, 郜文辉, 潘敏求, 等. 益气化痰解毒方药对人肝癌 HepG2 细胞增殖和裸鼠移植瘤生长的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(1) : 8-11.

[ 16 ] 赵冬耕, 孙佳, 王明艳, 等. 抗癌扶正方对人肝癌细胞 SMMC-7721 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11) : 136-139.

[ 17 ] CHEN X Z, CAO Z Y, LI J N, et al. Ethyl acetate extract from Jiedu Xiaozheng Yin inhibits the proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by suppressing polycomb gene product Bmi1 and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [ J ]. Oncol Rep, 2014, 32(6) : 2710-2718.

[ 18 ] SUN B, MENG J, XIANG T, et al. Jianpijiedu fang improves survival of hepatocarcinoma mice by affecting phosphatase and tensin homolog, phosphoinositide 3-kinase, and focal adhesion kinase [ J ]. Tradit Chin Med, 2013, 33(4) : 479-485.

[ 19 ] 凌博凡, 侯茜, 邹玺, 等. 健脾化痰方对肝癌耐药细胞 P-糖蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7) : 2577-2580.

[ 20 ] 刘小美, 潘志强, 方肇勤, 等. 黄连-大黄-肉桂复方对肝癌细胞增殖及 PTEN-PI3K-Akt/SGK1 信号通路的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(1) : 50-54.

[ 21 ] 杜欣芸, 李常青, 陈滨, 等. 叶下珠复方 II 号对肝癌 Huh7 细胞增殖、凋亡与自噬的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2) : 48-54.

[ 22 ] 刘宏杰, 陈建杰. 黄芪四君子汤含药血清对人肝癌细

- 胞增殖、迁移和凋亡的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(26): 22-24.
- [23] 吕祥, 李柏, 凌昌全, 等. 四君子汤对小鼠 H22 肝癌细胞肺转移的作用[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(6): 839-841.
- [24] YANG Y, XU S, HE S, et al. Compound astragalus and salvia miltiorrhiza extract inhibits cell invasion by modulating transforming growth factor- $\beta$ /Smad in HepG2 cell [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(2): 420-426.
- [25] CHEN T, WANG Q, LI Y, et al. Chinese herbal formula QHF inhibits liver cancer cell invasion and migration [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(6): 2413-2419.
- [26] 王萍, 姬生威, 朱晓东, 等. QHF 复方对人肝癌 Huh7 细胞生长凋亡、侵袭能力的作用及其对肿瘤干细胞表面标志物的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(10): 1173-1176.
- [27] 孙燕, 张爱琴, 郜飞宇. 芍药软肝合剂对荷 H22 肝癌小鼠免疫功能及 VEGF、PCNA 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(4): 590-592.
- [28] 李俊立, 丁月妮. 二黄解郁汤对肝癌 HepG2 细胞生长抑制及 MMP-2 表达的影响[J]. 湖北医药学院学报, 2012, 31(1): 46-48, 97.
- [29] 蒋媛媛, 徐扬, 李媛媛, 等. 中药复方双术油抗肿瘤机制的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 258-261.
- [30] 马星, 夏伟. 中药抗肝癌细胞增殖和诱导细胞凋亡的信号通路研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(8): 98-101.
- [31] Babichev Y, Kabaroff L, Datti A, et al. PI3K/Akt/mTOR inhibition in combination with doxorubicin is an effective therapy for leiomyosarcoma[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 67-71.
- [32] OU D L, Lee B S, LIN L I, et al. Vertical blockade of the IGFR-PI3K/Akt/mTOR pathway for the treatment of hepatocellular carcinoma: the role of survivin [J]. Mol Cancer, 2014, 13(1): 1-11.
- [33] Riquelme I, Tapia O, Leal P, et al. miR-101-2, miR-125b-2 and miR-451a act as potential tumor suppressors in gastric cancer through regulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Cel Onco, 2016, 39(1): 23-33.
- [34] HU Y L, KUO P L, ZENG T F, et al. Huang-lian-jie-du-tang, a traditional Chinese medicine prescription, induces cell-cycle arrest and apoptosis in human liver cancer cells *in vitro*, and *in vivo* [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(7pt2): e290-e299.
- [35] WANG N, FENG Y, TAN H Y, et al. Inhibition of eukaryotic elongation factor-2 confers to tumor suppression by a herbal formulation Huanglian-Jiedu decoction in human hepatocellular carcinoma [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 309-318.
- [36] 常欣峰, 宋春花, 陈涛, 等. 鳖甲煎丸对人肝癌细胞 Bel-7402 MAPK 信号通路的影响[J]. 赣南医学院学报, 2015, 35(5): 663-666, 672.
- [37] 文彬, 孙海涛, 贺松其, 等. 鳖甲煎丸对 HepG2 裸鼠移植瘤的抑制作用及瘤体组织中  $\beta$ -catenin、Tbx3 表达水平的影响[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(2): 210-214, 219.
- [38] Babichev Y, Kabaroff L, Datti A, et al. PI3K/Akt/mTOR inhibition in combination with doxorubicin is an effective therapy for leiomyosarcoma [J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 67-71.
- [39] CHO D C. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in malignancy: rationale and clinical outlook [J]. Biodrugs, 2014, 28(4): 373-381.
- [40] LIU Y Z, WU K, HUANG J, et al. The PTEN/PI3K/Akt and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways are involved in the inhibitory effect of resveratrol on human colon cancer cell proliferation [J]. Int J Oncol, 2014, 45(1): 104-112.
- [41] 胡娜, 王静. 芪苓益肝颗粒在慢性肝病中 JAK-STAT 信号通路介导的分子作用机制研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(5): 300-303.
- [42] CHOU C C, PAN S L, TENG C M, et al. Pharmacological evaluation of several major ingredients of Chinese herbal medicines in human hepatoma Hep3B cells [J]. Eur J Pharm Sci, 2003, 19(5): 403-412.
- [43] 张蕾, 周杰, 骆俊, 等. 桑葚花色苷诱导人胃癌 SGC-7901 细胞自噬凋亡的研究[J]. 中药材, 2016, 39(5): 1134-1138.
- [44] Watanabe R, Fujii H, Shirai T, et al. Autophagy plays a protective role as an anti-oxidant system in human T cells and represents a novel strategy for induction of T-cell apoptosis [J]. Eur J Immunol, 2014, 44(8): 2508-2520.
- [45] WANG Y, JING L, et al. Autophagy in the "inflammation-carcinogenesis" pathway of liver and HCC immunotherapy [J]. Cancer Lett, 2017, 411: 82-89.
- [46] 杨爱琳, 夏天吉, 赵亚楠, 等. 槐耳清膏通过激活自噬抑制人肝癌细胞 SK-HEP-1 增殖[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3): 591-595.
- [47] Valastyan S, Weinberg R A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms [J]. Cell, 2011, 147(2): 275-292.

- [48] Kunanopparat A, Issara-Amphorn J, Leelahavanichkul A, et al. Delta-like ligand 4 in hepatocellular carcinoma intrinsically promotes tumour growth and suppresses hepatitis B virus replication[J]. *World J Gastroentero*, 2018, 24(34): 3861-3870.
- [49] Kumar A, Coleman I, Morrissey C, et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer[J]. *Nat Med*, 2016, 22(4): 369-378.
- [50] WANG S, XU X, ZHANG W, et al. Effects of Erbie San on Walker-256 liver cancer and adjustment to unbalance of VEGF/endostatin in rats[J]. *China J Chin Mater Med*, 2009, 34(1): 89.
- [51] 贺珊, 廖长秀. 基于信号转导通路的中药抗肝癌侵袭转移机制的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(15): 2347-2354.
- [52] CHEN S R, QIU H C, HU Y, et al. Herbal medicine offered as an initiative therapeutic option for the management of hepatocellular carcinoma[J]. *Phytother Res*, 2016, 30(6): 863-877.
- [53] 胡兵, 安红梅, 王双双, 等. 养肝解毒散结中药对肝癌血管生成作用及机制[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2017, 27(3): 158-160, 199.
- [54] CHEN X, CAO Z, ZHANG G Y, et al. Fuzheng Qingjie granules inhibit growth of hepatoma cells via inducing mitochondria-mediated apoptosis and enhancing immune function[J]. *Integr Cancer Ther*, 2017, 16(3): 329-338.
- [55] CHEN X Z, LI J N, ZHANG Y Q, et al. Fuzheng qingjie recipe induces apoptosis in HepG2 cells via P38 MAPK activation and the mitochondria-dependent apoptotic pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(6): 2381-2387.
- [56] WANG X, WANG N, CHENG F, et al. Chinese medicines for prevention and treatment of human hepatocellular carcinoma: current progress on pharmacological actions and mechanisms[J]. *J Integr Med*, 2015, 13(3): 142-164.
- [57] LING C, YUE X. Three advantages of using traditional chinese medicine to prevent and treat tumor[J]. *Integr Med*, 2014, 12(4): 331-335.
- [58] 吴婷婷, 吴伟忠, 高东梅, 等. 补肾健脾方抑制裸鼠高转移原位肝癌切除术后肿瘤复发以及对索拉非尼的增效减毒作用[J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(9): 63-66, 76.
- [59] 李敏, 王斌, 肖思源, 等. 扶正消癥方对环磷酰胺治疗 S180 荷瘤小鼠的增效减毒作用[J]. *吉林中医药*, 2017, 37(6): 604-607.
- [60] 万海军. 疏肝健脾方治疗原发性肝癌介入化疗后的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2015.
- [61] 赵河通, 翟笑枫. 中药复方治疗原发性肝癌的临床研究进展[J]. *中医药导报*, 2017, 23(17): 107-110.
- [62] 潘博. 潘敏求主任医师治疗肝癌经验[J]. *湖南中医杂志*, 2011, 27(3): 46-48.
- [63] 贺新春. 肝复乐胶囊加常规治疗乙型肝炎肝硬化效果观察[J]. *人民军医*, 2016, 59(7): 714-715.
- [64] 窦春青, 金鑫, 孙丽媛, 等. 肝复乐胶囊联合索拉非尼治疗晚期肝癌的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2017, 32(4): 644-647.
- [65] 冯雨薇. 张建军教授防治肝癌的经验总结及扶正解毒散结方治疗肝癌的临床研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2018.
- [66] 高映浩. 扶正消积化痰丸联合射波刀治疗原发性肝癌临床观察[D]. 南宁:广西中医药大学, 2018.
- [67] 石相如, 章凯敏, 徐晓娅. 益气活血中药对肝癌放疗后肝脏微循环及肝纤维化指标的影响[J]. *世界中医药*, 2018, 13(5): 1123-1126.
- [68] 董孟佳. 健脾活血方联合 TACE 治疗肝癌的临床疗效观察及抗肿瘤作用的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2018.
- [69] ZHAO C Q, ZHOU Y, PING J, et al. Traditional chinese medicine for treatment of liver diseases: progress, challenges and opportunities[J]. *J Integr Med*, 2014, 12(5): 401-408.

[责任编辑 张丰丰]