

中药活性成分抗肝癌的研究进展

刘 斐^{1,2}, 商 倩¹, 张士俊^{1*}

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 近年来, 中药以其显著的临床疗效, 在肝癌的治疗中发挥着不可替代的作用, 中西医结合治疗肝癌已成为其临床治疗中的一种重要手段。通过综述近年来中药治疗肝癌方面的相关实验研究文献, 中药抗肝癌的主要活性成分为多糖类(真菌多糖; 植物多糖等)、黄酮类(黄酮和黄酮醇; 黄烷酮醇; 异黄酮; 查耳酮等)、皂苷类(三萜皂苷; 甾体皂苷)、萜类(倍半萜; 二萜; 三萜; 多萜等)和挥发油、生物碱类(异喹啉生物碱; 甾体生物碱等)。

关键词: 抗癌; 肝癌; 多糖类; 黄酮类; 皂苷类; 萜类; 挥发油; 生物碱类

中图分类号: R282.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)06 - 0624 - 05

Research progress in anti-hepatoma of active ingredients in Chinese materia medica

LIU Fei^{1,2}, SHANG Qian¹, ZHANG Shi-jun¹

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Because of the significant therapeutic effect, Chinese materia medica (CMM) plays an important and irreplaceable role in the treatment of hepatoma nowadays. Through reviewing the recent researches, the main active constituents with anti-hepatoma activity are polysaccharides (fungus polysaccharose and plant polysaccharides), flavonoids (flavone and flavonol, flavanone, isoflavone, and chalcone), saponins (triterpenoid saponin and steroid saponin), terpenoid (sesquiterpene, diterpene, triterpene, and polyterpene), volatile oil, and alkaloids (isoquinoline alkaloid and steroid alkaloid).

Key words: anticancer; hepatoma; polysaccharides; flavonoids; saponins; terpenoids; volatile oil; alkaloids

肝癌是临床上常见的恶性肿瘤, 据最新统计, 全世界新发肝癌患者每年约 60 万, 居恶性肿瘤的第 5 位, 被称为肿瘤之王^[1]。中药治疗肿瘤是中国独特的治疗方法, 中药以其资源丰富, 副作用少等优点应用于临床, 在肝癌的治疗中发挥着不可替代的作用。中药的主要抗肝癌化学成分包括生物碱类、黄酮类、糖类、甾体及其苷类、萜类和挥发油、醌类、肽与氨基酸、脂肪酸类等。本文针对近年来学者对中药抗肝癌的研究, 综述中药抗肝癌的活性成分。

1 多糖类

多糖(polysaccharide)是由 20 个以上的单糖通过糖苷键连接形成的含醛基或酮基的多羟基聚合物及其衍生物, 广泛分布于动物、植物及微生物的细胞壁中。多种构型的多糖都具有抗肿瘤活性, 但是以 1,3-D-葡聚糖和 1,4-D-葡聚糖占优势的多糖活性

最为显著^[2]。研究发现珠子参多糖、黄蘑多糖、枸杞多糖、黄芪多糖等均对肝癌有显著的作用。

珠子参多糖是五加科人参属植物珠子参 *Panax japonicus* C. A. Meyer var. *major* (Burkill) C. Y. Wu et K. M. Feng 中的有效成分, 陈涛等^[3]将 H22 荷瘤小鼠分为生理盐水对照组和 5-氟尿嘧啶(5-FU, 25 mg/mL)阳性对照组、珠子参多糖(50 mg/mL) + 5-FU(25 mg/mL)组, 对照组和 5-FU 组 ip 给药, 珠子参组 ig 给药, 连续 11 d。发现珠子参多糖有较强的抑瘤作用, 抑瘤率为 34.44%。胸腺指数、脾指数、CD⁴⁺/CD⁸⁺比值, 外周血血清中血管内皮生长因子含量及生命延长率均高于 5-FU 组 ($P < 0.01$), 提示珠子参多糖能有效阻止肿瘤机体免疫器官的萎缩, 从而起到免疫激活作用。

马岩等^[4]将黄蘑 *Hohenbuehelia serotina* (Pers.

收稿日期: 2012-08-29

作者简介: 刘 斐, 女, 在读硕士研究生, 研究方向为抗肿瘤药物药理学研究。Tel: 13516299301 E-mail: LF_0622@126.com

*通讯作者 张士俊, 女。Tel: (022)23006870 E-mail: zhangsj@tjipr.com

Fr.) Sing. 中黄蘑多糖作用于 H22 荷瘤小鼠, 分为生理盐水对照组, 环磷酰胺 (CTX, 15 mg/kg) 组, 黄蘑多糖低、中、高剂量 (20、40、80 mg/kg) 组, 均连续 ip 给药 10 d, 发现其对 H22 荷瘤小鼠的平均抑瘤率分别为 36.1%、47.7%、57.6%, 表现出较强的抗肿瘤活性。同时体外还能增加小鼠免疫器官质量, 促进 T 淋巴细胞转化, 提高 NK 细胞及 IL-2、TNF- α 的活性, 通过增强机体免疫功能达到抗肿瘤的功效。

何彦丽等^[5]观察枸杞 *Lycium barbarum* L. 中的枸杞多糖对肝癌荷瘤小鼠模型的血管内皮生长因子 (VEGF) 表达及分泌的影响。发现用枸杞多糖 0.625、1.25 g/kg 连续 ig 给药 14 d, 均可降低肿瘤组织中 VEGF 的表达, 与模型组相比差异有显著性 ($P < 0.05$), 推测其能抑制肝癌细胞 VEGF 因子产生, 减少肿瘤微血管的形成。张鸣号等^[6]研究显示枸杞多糖 5、10、20 mg/kg 明显降低移植性肝癌小鼠死亡率, 抑瘤率分别为 9.16%、25.10%、42.23%。枸杞多糖抑制人肝癌细胞 HepG₂ 的生长, 其机制与阻滞细胞周期和诱导细胞凋亡有关^[7]。

唇形科植物半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don 中的半枝莲多糖是其有效成分, 叶华等^[8]将 H22 荷瘤小鼠分为模型组、CTX 组、半枝莲多糖 (50、100、200 mg/kg) 组, CTX 组 ip 给药 20 mg/kg, 模型和半枝莲多糖组分别 ig 给药, 均连续给药 10 d。发现半枝莲多糖能抑制 H22 肝癌细胞在小鼠体内的生长, 在 50~200 mg/(kg·d) 量具有剂量相关性; 能激活脾脏功能, 使脾内免疫细胞增殖、活化, 促进脾细胞分泌 TNF- α 和 IL-2, 与模型组相比差异具有显著性 ($P < 0.01$), 因而增强体内的免疫应答。

冯涛等^[9]对黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bge. 中的黄芪多糖和 5-FU 联用对肝癌 HepG₂ 细胞的作用进行研究, 分为 PBS 对照组、黄芪多糖组 (100 g/mL)、5-FU 组 (100 g/mL)、黄芪多糖 (100 g/mL) + 5-FU (100 g/mL)、黄芪多糖 (200 g/mL) + 5-FU (100 g/mL), 用 MTT 法、流式细胞法、蛋白印迹法检测。结果发现单独使用黄芪多糖虽不能明显抑制 HepG₂ 细胞的生长, 但与 5-FU 联用可显著增强 5-FU 的作用, 显著抑制 HepG₂ 细胞的增殖, 并呈现浓度和时间相关; 还可使细胞周期阻滞于 G₁ 期, 诱导 HepG₂ 细胞凋亡; 使 HepG₂ 细胞中 caspase-3、caspase-9 蛋白的表达明显提高, 同时抑制凋亡蛋白 Bcl-2 表达显著降低, 而在只使用 5-FU 组

的细胞中没有检测到上述变化。推测其是通过影响细胞周期, 激活细胞凋亡系统而诱导细胞凋亡。还有研究发现黄芪多糖可抑制肝癌组织中转移生长因子 TGF- β 1 的表达, 降低肝癌标志物谷胱甘肽 S-转移酶的表达, 从而抑制大鼠实验性肝癌发生^[10]。

草苈蓉根茎多糖可升高肝癌荷瘤小鼠肿瘤细胞内超氧化物歧化酶 (SOD) 和血液肿瘤坏死因子水平^[11]。玉郎伞多糖通过阻滞 G₂/M 周期而抑制人肝癌细胞系 BEL-7407 细胞的增殖^[12]。虫草多糖通过裂解细胞 DNA, 使肿瘤细胞阻滞在 G₁ 期而抑制人肝癌细胞系 Hep-3B 和 HepG₂ 等肿瘤细胞的增殖^[13]。

2 黄酮类

黄酮类化合物 (flavonoids) 是一类具有 2-苯基色原酮结构的化合物, 可分为黄酮类、黄酮醇类、异黄酮类、查尔酮类、花青素类等。

黄芪总黄酮在体外对人肝癌 BEL-7402 细胞株有显著的抑制作用^[14]。还有研究发现黄芪总黄酮及其单体化合物能够抑制肝癌细胞 BEL-7402 的生长, 并呈时间和剂量相关; 使细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期, 阻止肿瘤细胞进入 S 期, 抑制肝癌细胞的增殖, 可能与改变细胞周期相关的基因如 CDKN3、CDKN1B、CDKN2B、skp2、E2F1、CDC2 等有关^[15]。胥正敏^[16]研究证明黄芪总黄酮对人正常细胞有良好的放射防护作用, 对肝癌细胞具有显著的放射增敏效应, 并呈显著的剂量相关。

丹参酮是丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 中的有效成分。丹参酮可通过抑制 ERK 通路 (参与细胞增殖、转化和分化) 使人肝癌 HepG₂ 细胞的 Bcl2 基因表达下调、Bax 基因表达上调^[17]。丹参酮类对 HepG₂ 均有诱导其分化、凋亡的作用, 可能是通过抑制细胞原癌基因、诱导抑癌基因的表达, 阻止肿瘤细胞进入 S 期及 DNA 合成, 而诱导肿瘤细胞分化^[18]。丹参酮 II_A 对 K562 和 BEL-7402 肿瘤细胞均有抑制增殖、促进凋亡作用^[19]。符寒等^[20]通过免疫细胞化学染色及 ELISA 法检测发现, 丹参酮 II_A (0.5 mg/L) 可以使肝癌细胞血管内皮生长因子 (VEGF) 表达下调, 使培养液中 VEGF 分泌量明显减少, 与未加药组相比有统计学意义 ($P < 0.01$), 但与尼美舒利组 (300 mol/L) 比差异无显著性。

半枝莲中含 5 种黄酮类成分野黄芩苷、芹菜素、木犀草素、4-羟基汉黄芩素和黄芩素。曾秋红^[21]体外用 MTT 法研究发现木犀草素对肝癌 HepG₂ 细胞半数抑制浓度 (IC₅₀) 为 (15.9 ± 0.3) g/L、黄芩素

的 IC_{50} 为 (8.4 ± 0.5) g/L; 而野黄芩苷和 4-羟基汉黄芩素的 IC_{50} 分别为 (34.5 ± 0.6) 、 (26.0 ± 1.0) g/L, 抑制作用较弱。

槲皮素在多种植物中含量都比较高, 如湖南连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl。用槲皮素处理人肝癌 SMMC-7721 细胞能使 survivin 蛋白表达显著下降, 促进细胞色素 C 的释放, 增加肿瘤细胞对药物的敏感性, 引发 caspase 的级联反应, 激活 caspase-3, 从而促进肿瘤细胞凋亡^[22]。

郭霞等^[23]以唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 中的黄芩苷作用于人肝癌 BEL-7402 细胞, 探讨其对细胞分化的影响。发现经黄芩苷作用后细胞趋于成熟分化。与对照组相比, 黄芩苷组显著降低 γ -谷氨酰转移酶比活力、胎盘型碱性磷酸酶活性及甲胎蛋白分泌量; 提高碱性磷酸酶比活力、白蛋白分泌及细胞内环磷腺苷含量。还发现随着黄芩苷浓度的增加和作用时间的延长, BEL-7402 细胞 G_1/G_0 期比例逐步增高, S 期细胞减少。这些变化均说明黄芩苷能诱导肝癌细胞分化, 且与细胞周期调节密切相关。

3 皂苷类

皂苷类由皂苷元和糖、糖醛酸或其他有机酸组成的, 分为甾体皂苷和三萜皂苷。人参皂苷、黄芪皂苷、重楼皂苷等均已证明对肝癌有抑制作用。

人参皂苷 Rh2 是人参 *Panax ginseng* C. A. Mey 中的有效成分。刘艳红等^[24]用终质量浓度为 5、10、20 mg/L 的人参皂苷 Rh2 作用于人肝癌 HepG₂ 细胞, 于 24、48、72 h 后采用 MTT 法检测细胞增殖抑制率; 72 h 后流式细胞术检测细胞周期及凋亡率; RT-PCR 检测 survivin mRNA 表达, survivin 具有肿瘤特异性, 只表达于肿瘤和胚胎组织, 且与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关, 属于凋亡抑制蛋白家族。发现人参皂苷 Rh2 明显抑制肝癌 HepG₂ 细胞增殖, 并存在浓度和时间相关; 使细胞阻滞于 G_0/G_1 期, 细胞凋亡率随药物质量浓度的增加逐渐增加, 还能下调肝癌 HepG₂ 细胞 survivin mRNA 表达。

蔡翊等^[25]研究发现黄芪总皂苷在体外对肝癌细胞株 HepG₂ 没有作用, 但在体内活性明显, 能显著抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长, 推测黄芪总皂苷可能通过作用于免疫系统来达到抑瘤作用。许杜娟^[26]发现黄芪皂苷 II 和黄芪皂苷 IV 在 0.04~0.08 mg/mL 的无细胞毒性活性浓度能提高 5-FU 对肝癌耐药细胞 (BEL-7402) 的细胞毒作用, 且随着质量浓度的增

加其逆转倍数则分别达到了 1.81、1.86, 说明黄芪皂苷 II 和黄芪皂苷 IV 可有效逆转 BEL-7402/5-FU 细胞的耐药。

程志祥^[27]发现宽瓣重楼 *Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand.-Mazz. 中的重楼总皂苷可以使人肝癌细胞系 HepG₂ 细胞形态和数量发生明显改变。采用流式细胞仪检测发现重楼总皂苷能诱导 HepG₂ 细胞凋亡, 引起 HepG₂ 细胞 S 期阻滞。张晓^[28]运用 MTT 比色法检测重楼皂苷对肝癌细胞 BEL-7402 的增殖作用, 发现其在 0.312 5~5 g/mL 对 BEL-7402 细胞均有抑制作用; 用免疫细胞化学染色检测重楼皂苷对 Bax、Bcl-2、caspase-3 蛋白的作用, 重楼皂苷 I 可使肝癌细胞中 Bcl-2 蛋白表达明显降低, Bax、caspase-3 蛋白表达显著升高, 推测其可能是通过影响 Bcl-2、Bax 的表达, 激活 caspase-3 通路发挥抗肿瘤作用的。

王海侠等^[29]将毛茛科植物白头翁 *Pulsatilla chinensis* (Bge.) Regel 中的白头翁皂苷 B4 作用于人肝癌细胞 HepG₂, 用 MTT 法测定其对细胞增殖的抑制, 流式细胞术检测细胞周期阻滞作用, DNA 片段化方法检测细胞凋亡情况。发现其对 HepG₂ 具有显著的抑制作用, 最大抑制率达到 71.5%; 有 83.2% 的细胞被阻滞在 G_2 期; 在 40 mg/mL 时细胞凋亡与孵育时间呈剂量相关, 并且发生了 DNA 片段化; 进一步检测发现, 白头翁皂苷 B4 能提高 HepG₂ 细胞 caspase-3 活性。

4 萜类和挥发油

萜类化合物是指分子式为异戊二烯单位的倍数的烃类及其含氧衍生物; 挥发油则是一类具有芳香气味的油状液体, 其组成以萜类化合物为多。多数中药的萜类如异土木香内酯、番茄枝二萜、五味子萜类, 还有多种挥发油类对肝癌均有抑制作用。

陈进军等^[30]体外实验研究表明菊科植物土木香 *Inula helenium* L. 中的异土木香内酯对人肝肿瘤细胞的增殖有明显的抑制作用, 并呈较好的剂量相关; 进一步的在体实验表明, 异土木香内酯连续 ig 给药 10 d, 100、10 mg/(kg·d) 剂量组可显著抑制小鼠肝癌 H22 的生长, 抑制率为 65.50%、42.97%, 与空白对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 且不降低荷瘤小鼠的胸腺指数和脾指数, 推测其可能是通过提高机体的免疫力来抗肿瘤的。

菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 中的挥发油是其有效成分之一。王郁金等^[31]

将白术挥发油用于小鼠 H22 肝癌淋巴道转移模型, 用 ELISA 法检测血清中基质金属蛋白酶 MMP-9 的表达。生理盐水对照组 ig 给药, CTX 组 (100 mg/kg) ip 给药, 白术挥发油低、中、高剂量组 (0.025、0.05、0.10 mL/kg) ig 给药, 均连续给药 14 d, 发现白术挥发油各剂量组均对小鼠 H22 肝癌淋巴道转移模型的肺转移率有明显抑制作用, 能显著降低 H22 肝癌淋巴转移模型小鼠血清中 MMP-9 的量, 与模型组相比有显著性差异 ($P < 0.05$)。

张晓春^[32]体外实验研究发现番荔枝 *Annona squamosa* L. 5 种二萜类化合物中, L2-11、L2-26 两种化合物对人肝癌细胞 HepG₂、SMMC7721 增殖呈明显抑制作用, 且随浓度的提高和作用时间的延长而增强。L2-26 作用 72 h 对这 2 种癌细胞的最高抑制率分别为 85.02%、84.59%, IC₅₀ 分别为 47.2、53.33 mol/L; L2-11 最高抑制率分别为 77.73%、69.55%, IC₅₀ 分别为 71.38、84.72 mol/L。

李斌^[33]对北五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 中的萜类化合物进行分离, 并用 MTT 法和流式细胞检测法检测对肝癌细胞增殖的影响。结果北五味子中的科罗索酸对 Bel-7402、SMMC7721、HepG₂ 和 HSC-T6 均有抑制作用, IC₅₀ 为 12.5~25 g/mL; 齐墩果酸仅对 HepG₂ 有抑制作用, IC₅₀ 为 52 g/mL; lancifodilactone C 可抑制 Bel-7402 和 HepG₂, IC₅₀ 分别为 30、10 g/mL; nigranoic acid 能抑制 Bel-7402、HepG₂ 和 HSC-T6, IC₅₀ 分别为 16、21、25 g/mL。

郑瑾等^[34]发现姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 中 β -榄香烯能下调肝癌细胞 SK-hep-1 的 MMP2 mRNA 表达, 降低肝癌细胞的侵袭、迁移能力。

5 生物碱类

生物碱 (alkaloid) 是一类含氮的碱性有机化合物, 在植物中常与有机酸结合成盐而存在。马钱子碱、甲基莲心碱、棘豆生物碱等有抗肝癌作用。

马钱子碱是马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 中的主要成分, Deng 等^[35]研究发现马钱子碱在人肝细胞瘤中的细胞毒性效应最强, 能够引起 HepG₂ 细胞程序性死亡, caspase-9 蛋白酶解增加, HepG₂ 细胞线粒体膜去极化而杀灭肝癌细胞。苦参碱能够通过下调 stat3、stat5 mRNA 表达水平, 降低信号传导及转录激活因子 stat3 和 stat5 蛋白表达水平, 抑制细胞 JAK-STAT 信号转导通路来抑制肝癌细胞

SMMC-7721 的增生^[36]。甲基莲心碱能够逆转耐热细胞 HepG₂/thermotolerance 对多柔比星的耐药性, 其机制可能与下调肝癌细胞 Bcl-2 蛋白表达有关^[37]。

吴达^[38]研究棘豆生物碱对小鼠移植性 H22 肝癌的影响, 将荷瘤小鼠分为生理盐水对照组 ig 给药, CTX 组 (25 mg/kg) ip 给药, 棘豆生物碱低、中、高剂量组 (0.25、0.5、1.0 g/kg) ig 给药, 均连续 10 d。结果表明, 棘豆生物碱低、中、高剂量组均可抑制小鼠实体型与腹水型肝癌的生长, 抑瘤率分别为 38.6%、43.2%、53.8%, 生命延长率分别为 45.1%、55.1%、59.4%, 与对照组比有极显著性差异 ($P < 0.01$); 还可抑制肿瘤基因 p53 蛋白的表达, 提高小鼠胸腺指数和脾脏指数以及血清中 TNF 和 IL-2 的量。

6 结语

我国具有丰富的中药资源, 近年来国内外对中药的研究越来越多, 中药参与肝癌的综合治疗, 对改善患者症状体征、调节免疫、减毒增效及提高生存质量等具有重要作用。但目前中药抗肝癌研究仍存在诸多问题: 不少临床有效中药复方抗肝癌活性成分难以明确; 现有的中药提取方法是否保证原药物成分的有效性尚且缺乏标准依据; 多数中药活性成分的研究绝大部分停留在以个别肝癌细胞系为对象的体外试验阶段, 针对其他肝癌细胞系及动物试验的抗肿瘤作用尚未获得定论; 对中药活性成分诱导肝癌细胞凋亡的研究多局限于对受试现象的观察及个别指标的检测上, 其作用的分子机制不够深入。现阶段中药抗肝癌的研究大部分仅限于中药中的某种化学成分对某种肝癌细胞系, 从一类化学成分到单味药或复方药的研究还有一大段路要走, 因此要结合现代药理学理论和生物技术, 完善实验研究方法和体系, 从多靶点、多途径、多学科加强对中药活性成分的筛选以及作用机制的探讨, 以取得国际上对中药抗肿瘤的认可。

参考文献

- [1] 骆丹, 叶丽红. 中药治疗肝癌在实验研究领域的发展现状及趋势 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(26): 2964-2968.
- [2] 李松, 吴青华, 陈畅, 等. 多糖抗肿瘤活性的最新研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2007, 28(3): 214-215.
- [3] 陈涛, 陈茂华, 胡月琴, 等. 珠子参多糖抗肝癌作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6): 1329-1331.
- [4] 马岩, 张锐, 于小凤, 等. 黄蓍多糖提取物的抗肝癌作用及其机制 [J]. 吉林大学学报, 2005, 31(6): 886-889.

- [5] 何彦丽, 应逸, 苏宁, 等. 枸杞多糖抗实验性肝癌作用及对 VEGF 表达与分泌的影响 [J]. 广东医学, 2006, 27(7): 950-951.
- [6] 张鸣号, 王秀玉, 王秀梅, 等. 枸杞多糖对小鼠移植性肝癌抑制作用的实验研究 [J]. 中草药, 2012, 43(6): 1142-1146.
- [7] 黄霞, 肖丙秀, 赵军秀, 等. 枸杞多糖对人肝癌细胞 HepG₂ 生长的影响及其分子机制 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 1501-1503.
- [8] 叶华, 崔燎. 半枝莲多糖的抗肝癌作用及其机制的研究 [J]. 癌症进展, 2009, 7(3): 331-334.
- [9] 冯涛, 张保国. 黄芪多糖对肝癌 HepG₂ 细胞的抑制作用及其机制 [J]. 实用老年医学, 2010, 24(6): 486-488.
- [10] 党双锁, 张正国, 袁利超, 等. 大黄素和黄芪多糖对大鼠实验性肝癌的抑制作用 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2006, 27(3): 250-253.
- [11] 伍海鹰, 宫晓光, 黄海, 等. 草苈蓉根茎多糖的抗肝癌作用及相关机制 [J]. 海南医学, 2011, 22(2): 22-23.
- [12] 蔡文娥, 林兴, 张晓帆, 等. 玉郎伞多糖诱导人肝肿瘤细胞株 BEL7404 细胞凋亡 [J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(5): 332-335.
- [13] Wang B J, Won S J, Yu Z R, *et al.* Free radical scavenging and apoptotic effects of *Cordyceps sinensis* fractionated by supercritical carbon dioxide [J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(4): 543-552.
- [14] Li J X, Xue B, Chai Q, *et al.* Antihypertensive effect of total flavonoid fraction of *Astragalus complanatus* in hypertensive rats [J]. *Chin J Physiol*, 2005, 48(2): 101-106.
- [15] 张冬青. 黄芪总黄酮及其活性成分对肿瘤细胞的抑制作用与机理研究 [D]. 北京: 军医进修学院, 2010, 47-56.
- [16] 胥正敏. 黄芪总黄酮对正常细胞和肝癌细胞的辐射防护差异性研究 [D]. 南充: 川北医学院, 2010.
- [17] Liu J J, Lin D J, Liu P Q, *et al.* Induction of apoptosis and inhibition of cell adhesive and invasive effects by tanshinone II_A in acute promyelocytic leukemia cells *in vitro* [J]. *J Biomed Sci*, 2006, 13(6): 813-823.
- [18] Efferth T, Kahl S, Paulus K, *et al.* Phytochemistry and pharmacogenomics of natural products derived from traditional Chinese medicine and Chinese materia medica with activity against tumor cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(1): 152-161.
- [19] 高洁, 白茹, 李长志, 等. 丹参酮 II_A 对阿霉素抑制肿瘤细胞生长作用的影响 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(2): 91.
- [20] 符寒, 何水祥, 徐俊丽, 等. 丹参酮 II_A 对肝癌细胞血管内皮生长因子表达的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2009, 30(1): 115-118.
- [21] 曾秋红. 半枝莲黄酮类化合物体外抗肿瘤活性的研究 [J]. 海峡药学, 2011, 23(1): 137-139.
- [22] 谭君, 祝连彩, 王伯初. Survivin 在槲皮素诱导肝癌细胞 SMMC7721 凋亡中的调节作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(10): 2358-2360.
- [23] 郭霞, 郭昱. 黄芩甙体外对人肝癌细胞 BEL-7402 的诱导分化作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(10): 1119-1123.
- [24] 刘艳红, 章秀丽, 陈少文, 等. 人参皂苷 Rh₂ 诱导人肝癌 HepG₂ 细胞凋亡的研究 [J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(12): 2011-2012.
- [25] 蔡翊, 王群伟. 黄芪总皂苷抗肝癌活性研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(34): 4258-4260.
- [26] 许杜娟. 黄芪皂苷 II 和黄芪皂苷 IV 对人肝癌细胞 BEL-7402/5-FU 的耐药逆转作用及其机制的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.
- [27] 程志祥. 重楼总皂苷作用于人肝癌细胞系 HepG₂ 的蛋白组学研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2008.
- [28] 张晓. 重楼皂苷 I 对肝癌细胞 Bel-7402 生长抑制作用的实验研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2010.
- [29] 王海侠, 郑新勇, 郜尽. 白头翁皂苷 B₄ 体外抑制人肝癌细胞 HepG₂ 增殖并诱导其凋亡 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2011, 31(10): 1482-1485.
- [30] 陈进军, 赵路, 董玫, 等. 土木香根中 5 种倍半萜化合物抗肝癌活性的研究 [J]. 癌变·畸变·突变, 2010, 22(6): 440-443.
- [31] 王郁金, 苏衍进, 郑广娟. 白术挥发油对小鼠 H22 肝癌淋巴道转移模型的影响 [J]. 现代中医药, 2009, 29(4): 74-75.
- [32] 张晓春. 番茄枝二萜类化合物抑制肝癌增殖及其机制的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2006.
- [33] 李斌. 五味子三萜类化合物分离纯化、结构鉴定及抗肝癌活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2010.
- [34] 郑瑾, 刘强, 任凯夕, 等. β-榄香烯对肝癌细胞 SK-hep-1 的迁移和侵袭力的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(11): 2055-2059.
- [35] Deng X, Yin F, Lu X, *et al.* The apoptotic effect of brucine from the seed of *Strychnos nuxvomica* on human hepatoma cells is mediated via Bcl-2 and Ca²⁺ involved mitochondrial pathway [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 91(1): 59-69.
- [36] 殷飞, 赵军艳, 姚树坤. 苦参碱对肝癌 SMMC-7721 细胞 JAK-STAT 信号通路的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(6): 873-877.
- [37] 艾小红, 唐小卿, 刘艳萍, 等. 甲基莲心碱逆转肝癌 HepG₂/thermotolerance 细胞对阿霉素耐受性的作用 [J]. 癌症, 2007, 26(4): 357-360.
- [38] 吴达. 甘肃棘豆生物碱抗肝癌活性及其对荷瘤小鼠免疫功能影响的研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2010.