

## 中药有效成分逆转肝癌顺铂耐药机制的研究进展

徐瑞雪<sup>1</sup>, 王宇<sup>2\*</sup>

1. 陕西中医药大学 基础医学院, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学 医学科研实验中心, 陕西 咸阳 712046

**摘要:** 肝癌是最常见的恶性肿瘤之一, 也是全球癌症相关死亡的主要原因。顺铂是临床上治疗肝癌的一线化疗药物, 然而不良反应和耐药性是顺铂治疗肝癌的两大挑战, 因此一些天然产物作为潜在的抗癌药物和增敏剂引起了广大学者的密切关注。中药有效成分联合顺铂可发挥协同增效、降低化疗不良反应等作用来更好地抗肝癌。从逆转细胞凋亡受阻、调控细胞自噬、降低化疗药物浓度、诱导 DNA 损伤和抑制上皮-间充质转化 5 个方面综述中药有效成分逆转肝癌顺铂耐药的机制, 以期为未来减轻临床肝癌顺铂耐药、提高肝癌患者的生存质量和治疗效果提供参考。

**关键词:** 中药; 有效成分; 顺铂; 肝癌; 耐药; 凋亡; 细胞自噬; 药物浓度; DNA 损伤; 上皮-间充质转化

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)01-0257-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.01.043

## Mechanism of effective components in traditional Chinese medicine against cisplatin-induced resistance of liver cancer

XU Ruixue<sup>1</sup>, WANG Yu<sup>2</sup>

1. School of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. Medical Research Experimental Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

**Abstract:** Liver cancer is one of the most common malignancies and is the leading cause of cancer-related death worldwide. Cisplatin is a first-line chemotherapy drug for the treatment of liver cancer in clinical practice. However, adverse reactions and drug resistance are the two major challenges of cisplatin in treatment of liver cancer. Therefore, some natural products as potential anticancer drugs and sensitizers have attracted close attention from scholars. The combination of effective ingredients of traditional Chinese medicine and cisplatin can better resist liver cancer by exerting synergistic effects and reducing chemotherapy adverse reactions. This article reviews the mechanisms of effective components in traditional Chinese medicine against cisplatin-induced resistance of liver cancer from five aspects: reversing cell apoptosis obstruction, regulating cell autophagy, reducing drug concentration, inducing DNA damage, and inhibiting epithelial mesenchymal transition, to provide reference for reducing cisplatin-induced resistance against liver cancer in clinics, improving the quality of life and treatment effectiveness of liver cancer patients in the future.

**Key words:** traditional Chinese medicine; effective component; cisplatin; liver cancer; resistance; apoptosis; cell autophagy; drug concentration; DNA damage; epithelial mesenchymal transition

肝癌是最常见的恶性肿瘤之一, 也是全球癌症相关死亡的主要原因。肝癌是第 6 大最常见的恶性肿瘤, 也是全球癌症相关死亡的第 4 大原因<sup>[1-2]</sup>。然而, 肝癌的长期预后仍然远不令人满意, 诊断较晚, 治疗有限<sup>[3]</sup>。肝癌发展快, 预后差, 复发率高, 生存率低<sup>[4-5]</sup>。早期肝癌可以通过手术切除和肝移植成功

治愈。但大多数肝癌患者诊断为晚期, 手术成功率也有限<sup>[6]</sup>。化疗是治疗肿瘤的常用方法, 其中顺铂是临床上治疗肝癌的一线化疗药物, 但对肝癌的疗效不理想, 主要在于其反应差, 毒性大, 且具有耐药性<sup>[7]</sup>。顺铂可通过多种机制发挥抗肿瘤活性, 其机制包括通过与 DNA 上的嘌呤碱基相互作用产生

收稿日期: 2023-12-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81402344); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JM-595, 2023-JC-YB-745)

作者简介: 徐瑞雪, 女, 硕士研究生, 主要研究方向为肿瘤分子遗传学。E-mail: xruiXue0370@163.com

\*通信作者: 王宇, 男, 教授, 硕士生导师, 从事肿瘤分子遗传学研究。E-mail: wangyu541ban@sina.com

DNA 损伤, 随后激活几种信号转导途径, 最终导致细胞凋亡。然而不良反应和耐药性是顺铂治疗肝癌的两大挑战, 限制了其应用和疗效。肿瘤细胞内药物累积的减少、通过与谷胱甘肽和金属硫蛋白反应使药物失活以及 DNA 损伤的更快修复是顺铂耐药性的原因。为了最大限度地减少顺铂的不良反应和耐药性, 使用联合疗法的效果更佳<sup>[8]</sup>。因此, 寻找新的顺铂增敏剂来降低顺铂耐药性、提高肝癌治疗效果具有重要意义。

近年来, 一些天然产物作为潜在的抗癌药物和增敏剂引起了广大学者的密切关注<sup>[9]</sup>。中药因具有不良反应小、耐药性低、价格低廉等特点, 增强治疗效果的同时又不会增加经济负担, 被广泛应用于肿瘤的临床治疗<sup>[10]</sup>。中药有效成分的抗肿瘤机制研究更多, 其与顺铂的联合治疗可缓解耐药性和不良反应。研究表明, 中药有效成分联合顺铂可发挥协同增效、降低化疗不良反应等作用来更好地抗肝癌。本文从逆转细胞凋亡受阻、调控细胞自噬、降低化疗药物浓度、诱导 DNA 损伤和抑制上皮-间充质转化 (EMT) 5 个方面综述中药有效成分逆转肝癌顺铂耐药的机制, 以期为未来减轻临床肝癌顺铂耐药、提高肝癌患者的生存质量和治疗效果提供参考。

### 1 逆转细胞凋亡受阻

在肝癌治疗中, 顺铂的主要药理作用是诱导癌细胞凋亡。细胞凋亡是程序性细胞死亡一种形式, 其中促凋亡的 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax)、切割型半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3 (cleaved caspase-3) 和抗凋亡的 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 通常被用作标记物, 被认为是促进顺铂化疗疗效的主要细胞机制, 与肝癌的进展密切相关<sup>[11]</sup>。Rao 等<sup>[12]</sup>研究发现在 HepG2 细胞中, 与单一使用顺铂相比, 双氢青蒿素联合顺铂组的凋亡相关基因 *Fas*、*FADD*、*Bax* 表达水平和 *Caspase-3/pro-Caspase-3*、*Caspase-8/pro-Caspase-8* 的断裂比例均显著升高, *Bcl-2* 蛋白的表达水平明显降低。综上所述, 双氢青蒿素可通过调节 *Fas* 死亡受体信号通路活性和线粒体凋亡信号通路与顺铂协同促进肝癌 HepG2 细胞凋亡, 这为双氢青蒿素作为顺铂增敏剂治疗肝癌的可行性提供了有力的证据。臧文华等<sup>[13]</sup>单用和联用 2 mg/kg 顺铂、100 mg/kg 莪术醇 ip 小鼠后, 发现与单用组相比, 联用组对人肝癌裸鼠原位移植瘤生长的抑制作用最明显, 结果显示莪术醇联合顺铂可抑

制人肝癌裸鼠原位移植瘤生长, 并诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡, 其机制可能与下调 *Bcl-2* 的表达有关。Ye 等<sup>[14]</sup>从肝细胞癌细胞系 Huh7、HepG2 中分离出 CD133 阳性细胞, 通过实验发现蛇床子素可上调蛋白酶 (PRTN) 的表达, 抑制蛋白激酶 B (Akt) 和 Bad 的磷酸化, 从而降低 CD133<sup>+</sup> HepG2 和 Huh7 细胞中游离 *Bcl-2* 的数量, 最终促进顺铂诱导的线粒体凋亡。综上所述, 蛇床子素可通过 PTEN/Akt 通路使 CD133<sup>+</sup>肝细胞癌细胞对顺铂治疗重新敏感。有研究发现, 五味子酯乙不仅能抑制 P-糖蛋白 (P-gp) 的外排功能和表达, 还能下调抗凋亡蛋白 *Bcl-2* 表达, 恢复了促凋亡蛋白 *Bax* 与抗凋亡蛋白 *Bcl-2* 的平衡, 进而阻止线粒体膜通透性增加, 激活内源性凋亡通路, 增强内在耐药肝癌细胞 Bel7402 对顺铂诱导的凋亡的敏感性, 逆转凋亡受阻而逆转多药耐药 (MDR)<sup>[15]</sup>。

穿心莲内酯联合顺铂治疗是逆转肝细胞癌化疗耐药的新策略。凋亡诱导因子 (AIF) 可能与 Caspase 级联一起调控互补、合作或冗余的通路。Chowdhury 等<sup>[16]</sup>在研究穿心莲内酯诱导顺铂耐药肝癌细胞系 (HepG2CR) 凋亡的机制实验中发现, 穿心莲内酯通过调节蛋白激酶 A (PKA)/蛋白磷酸酶 2A (PP2A)/I $\kappa$ B 激酶 (IKK) 轴, 进而维持启动子 Caspase-8 的活性, 有效降低核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 核定位。在 HepG2CR 细胞中, 溶酶体分布的 tBid 刺激细胞膜组织蛋白酶 B (cathepsin B), 导致截断 AIF 的积累, 并诱导磷脂酶介导的磷脂酰丝氨酸暴露。穿心莲内酯治疗通过调节细胞检查点 (细胞周期蛋白 A、B、细胞周期蛋白依赖激酶-1), 从而诱导亚 G<sub>1</sub> 期阻滞, 促进细胞凋亡。以上研究提示穿心莲内酯通过 PKA/PP2A/IKK 途径在 HepG2CR 细胞中具有抗肿瘤潜力。

Survivin 作为凋亡抑制蛋白家族的一员, 是一种凋亡抑制因子, 其抗凋亡作用与直接或间接抑制 Caspase 的能力有关<sup>[17-18]</sup>。Hu 等<sup>[19]</sup>将肝癌细胞株 HepG2 皮下注射到 BALB/c 裸鼠体内, 建立小鼠肿瘤模型, 体内研究发现, 裸鼠肿瘤组织经苦参碱和顺铂处理后, survivin 和 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 的表达显著下调, *Caspase-3*、*Caspase-7* 和 *Caspase-9* 的表达显著上调, 提示苦参碱联合顺铂通过抑制 survivin 和激活 Caspase 通路促进肝癌细胞凋亡。此外, 鄂颖等<sup>[20]</sup>发现单用 2 mg/kg 顺铂或 100 mg/kg 苦参碱对人肝癌细胞株 HepG2 裸鼠移植瘤均

具有一定的抑瘤作用,且二者联用的抑瘤作用更明显,其作用机制可能与上调 Caspase-3 表达、下调 survivin 表达进而促使肿瘤细胞凋亡有关。另有 1 项体内研究发现,黄芪总皂苷联合顺铂对 H22 荷瘤小鼠的抗肿瘤机制可能与抑制信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路中白细胞介素-6 (IL-6) 的含量和 survivin 蛋白的表达以及上调 Caspase-3 蛋白的表达有关<sup>[21]</sup>。

顺铂诱导的细胞内氧化应激可增强其细胞毒性活性,而抗氧化机制可以降低顺铂诱导的细胞毒性<sup>[22]</sup>。Cheng 等<sup>[7]</sup>研究顺铂和姜黄素共处理后 HepG2 细胞内活性氧 (ROS) 水平的变化,发现游离顺铂和姜黄素联合处理组细胞内 ROS 水平高于单一顺铂或姜黄素处理组。此外,特异性蛋白 1 (SP1) 下调和磷酸化细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 上调与 ROS 水平相关。以上结果说明,姜黄素可通过 ROS 途径调控 SP1 和 p-ERK1/2 蛋白的表达来增强顺铂的抗肝癌作用。Apaf-1 寡聚化是细胞凋亡的内在途径。在 HepG2 细胞中,香菇多糖和顺铂共处理可在 mRNA 水平诱导 Apaf-1 过表达,进而增强顺铂促肝癌细胞凋亡<sup>[23]</sup>。体内外实验结果均表明,中药有效成分不仅可以抑制肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭和诱导凋亡,还可以通过调控多靶点多通路来逆转肝癌细胞凋亡受阻,使肝癌细胞对顺铂治疗重新敏感或增强对顺铂诱导凋亡的敏感性,进而逆转 MDR。

## 2 调控细胞自噬

细胞自噬是程序性细胞死亡的另一种形式,抑制自噬可增强化疗期间的细胞凋亡。AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 是主要的应激感应酶之一,积极调节细胞代谢和增殖。AMPK/Unc-51 样激酶 1 (ULK1) 通路在调节自噬中起重要作用<sup>[24]</sup>。磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路是与增殖、分化、自噬、凋亡和代谢相关的生理细胞过程的关键<sup>[25-26]</sup>。此外,AMP 激活的 AMPK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,通过在特定位点磷酸化 ULK1,是自噬的积极调节因子<sup>[28]</sup>。Liu 等<sup>[24]</sup>在探究银杏醇 C17:1 对顺铂处理后 HepG2 细胞的自噬和凋亡的影响实验中,用 0、20、40、80  $\mu\text{g}/\text{mL}$  银杏醇 C17:1 分别处理 HepG2 细胞 24 h 后发现银杏醇 C17:1 以剂量相关性的方式下调 p-AMPK 和 p-ULK1 的表达,此外,亦呈剂量相关性下调 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 的表达,以上结

果表明,银杏醇 C17:1 通过 AMPK/ULK1 信号通路抑制顺铂诱导的自噬,并通过 PI3K/Akt/mTOR 通路促进顺铂诱导的细胞凋亡。因此,银杏醇 C17:1 可能克服顺铂耐药性。

ATP 结合盒转运蛋白 ABCB1/MDR1 是肝细胞癌化疗耐药的关键因素<sup>[28]</sup>。在肝癌 HepG2 细胞和 HuH-7 细胞中,飞燕草素和顺铂联用能以浓度相关的方式抑制 MDR1 的表达,同时可以提高化疗效率,并且在低剂量顺铂的情况下达到相同的肿瘤抑制效果。此外,飞燕草素可降低 DDX17 的表达,抑制肝癌细胞的存活和增殖。进一步发现飞燕草素还是一种自噬的 fux 阻断剂,可以抑制自噬体和溶酶体的融合。它还增加了 HepG2 细胞中异常的自噬小体、Lc3BII/I 比值和 p62 水平,说明飞燕草素可诱导自噬 fux 阻断。以上提示飞燕草素可通过抑制 MDR1 和 DDX17 的表达促进肝癌细胞自噬阻断 fux 和凋亡,从而促进顺铂的化疗作用<sup>[29]</sup>。

cathepsin B 作为组织蛋白酶家族成员之一,是溶酶体酶复合物的组成部分,参与溶酶体介导的自噬细胞死亡过程<sup>[30]</sup>。因此,cathepsin B 的表达多少可间接反映细胞自噬的情况。郭林娜等<sup>[31]</sup>用 80  $\text{mg}/\text{L}$  人参多糖联合 2.5、5、10、15、20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  顺铂处理 HepG2 细胞 24 h,发现两者联用对肝癌 HepG2 细胞的杀伤效果与单独使用顺铂相比明显增强,且组织蛋白酶抑制剂 E-64 在一定程度上可抑制人参多糖联合顺铂对 HepG2 细胞的杀伤作用,进一步研究发现人参多糖联合顺铂组 cathepsin B 表达上调,而顺铂单独作用组 cathepsin B 表达下调。以上结果提示人参多糖可增强顺铂对人肝癌 HepG2 细胞的杀伤作用,其机制可能是人参多糖上调了细胞内 cathepsin B 表达。由此可见中药有效成分可从抑制自噬这一方面与顺铂一起达到减毒增效的作用,从而发挥出抑制肝癌细胞凋亡的作用。

## 3 降低化疗药物浓度

多药耐药相关蛋白 2 (MRP2) 是一种 ATP 结合盒转运蛋白,可以介导化疗药物从肿瘤细胞外排,从而降低化疗药物在肿瘤细胞中的浓度<sup>[32]</sup>。顺铂是 MRP2 的底物,MRP2 过表达是降低顺铂敏感性的关键机制<sup>[33]</sup>。Qu 等<sup>[34]</sup>探讨黄芪甲苷在肝细胞癌中对顺铂抗肿瘤的增敏作用机制,用黄芪甲苷和顺铂单用和联合处理 HepG2 细胞和小鼠肿瘤组织后发现,与单独使用顺铂相比,黄芪甲苷和顺铂联用显著抑制 MRP2 过表达,并呈剂量相关性,提示

黄芪甲苷可增强肝细胞癌对顺铂的化学敏感性，其机制与抑制 MRP2 的过表达有关，这为联合使用化疗药物和中药成分治疗肝癌提供了新见解。

#### 4 诱导 DNA 损伤

顺铂是一种针对线粒体和核 DNA 的 DNA 损伤剂，可引起链间或链内交联，并具有增加 ROS 的能力<sup>[35-36]</sup>。顺铂主要作用机制是 DNA 损伤，由于毒性作用和内在或获得性耐药，会导致肿瘤频繁复发，降低治疗效果<sup>[37]</sup>。THO 复合体 1 (THOC1) 是 THO 核糖核蛋白复合体的一部分，调节 mRNA 的加工、转录延伸和输出，并在肝癌中高表达<sup>[38]</sup>。Cai 等<sup>[39]</sup>在 HepG2/DDP 耐药细胞系中研究发现，THOC1 的表达降低导致 r 环形成和 DNA 损伤，进而降低顺铂敏感性，并且体内研究结果显示 THOC1 可通过促进肝癌细胞的增殖来促进体内肝癌的发生。此外，虚拟筛选预测 THOC1 是木犀草素的直接靶点，木犀草素通过靶向 THOC1 诱导 DNA 损伤，抑制肝癌细胞增殖，并增强肝癌细胞对顺铂的化疗敏感性。综上所述，THOC1 被认为是肝癌靶向

治疗和改善临床预后的重要预测性生物标志物。木犀草素联合顺铂可有效抑制肝癌肿瘤生长，提示木犀草素联合常规细胞毒性药物治疗肝癌是一种潜在有效的治疗策略。

#### 5 抑制 EMT

EMT 主要与肿瘤细胞的迁移、侵袭有关，是肿瘤发展的主要因素之一<sup>[40]</sup>。大量研究证实，EMT 在化疗耐药中起关键作用，可能是克服肿瘤耐药性的靶点<sup>[41-42]</sup>。此外，E-钙黏蛋白 (E-cad) 和 N-钙黏蛋白 (N-cad) 是已知的 EMT 标志物，而基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 可降解 EMT 后的细胞外基质<sup>[43]</sup>。双氢青蒿素联合顺铂处理可下调肝癌 HepG2 细胞中 N-cad 和 MMP-9 表达水平，上调 E-cad 的表达。因此，双氢青蒿素联合顺铂可抑制肝癌细胞的 EMT，抑制其迁移、侵袭，并且抑制 EMT 可能是双氢青蒿素提高顺铂耐药的作用机制<sup>[12]</sup>。结果提示双氢青蒿素具有作为顺铂新型抗肿瘤增敏剂的应用潜力。

中药有效成分逆转肝癌顺铂耐药机制见表 1。

表 1 中药有效成分逆转肝癌顺铂耐药机制

Table 1 Mechanism of effective components in traditional Chinese medicine reversing cisplatin resistance in liver cancer

中药成分	来源	靶点	逆转顺铂耐药机制	参考文献
双氢青蒿素	青蒿	Fas 死亡受体信号通路、线粒体凋亡信号通路; N-cad、MMP-9、E-cad	逆转细胞凋亡受阻; 抑制 EMT	12
莪术醇	莪术	Bcl-2	逆转细胞凋亡受阻	13
蛇床子素	蛇床子	PTEN/Akt 通路		14
五味子酯乙	五味子	P-gp、Bax、Bcl-2		15
穿心莲内酯	穿心莲	PKA/PP2A/IKK 轴		16
苦参碱	苦参	survivin、Caspase		19-20
黄芪总皂苷	黄芪	IL-6、survivin、Caspase-3		21
姜黄素	姜黄	ROS、SP1、p-ERK1/2		7
香菇多糖	香菇	Apaf-1		24
银杏酚 C17:1	银杏	PI3K/Akt/mTOR 通路	调控细胞自噬	25
飞燕草素	飞燕草	MDR1、DDX17		30
人参多糖	人参	cathepsin B		32
黄芪甲苷	黄芪	MRP2	降低化疗药物浓度	35
木犀草素	白毛夏枯草、野菊花、金银花、紫苏	THOC1	诱导 DNA 损伤	40

#### 6 结语与展望

如今，全世界癌症的发病率正在迅速上升。由于化疗药物的广泛使用，我们不得不面对化疗耐药性的挑战。中药在抗癌方面具有独特的优势，具有

多层次、多靶点的整体调节作用。许多研究者对中药进行了研究发现中药含有多种活性成分，包括黄酮类、生物碱类、酚类、醌类等，且部分中药成分被发现具有抗肿瘤特性，可以提高现有化疗药物的

疗效,同时具有较低的不良反应。顺铂与中药有效成分的联合使用将对肝癌的研究和治疗引入了一个新的领域。

中药有效成分可通过逆转凋亡受阻、降低药物浓度、诱导 DNA 损伤、调控细胞自噬和抑制 EMT 来逆转肝癌顺铂耐药。顺铂与中药有效成分联合应用抗肝癌具有广阔的应用前景。但目前关于中药成分的研究尚存在些许不足之处。首先,已有研究发现半枝莲乙醇提取物、人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 等联合顺铂比单用顺铂的抗肝癌作用更好,但其具体分子机制尚不清楚;其次,中药有效成分与顺铂联用时使用的有效剂量和不良反应还需进一步精确评估,期望可以通过用具有确定效果的中药成分代替常规化疗剂的部分剂量来减轻患者的负担;最后,中药成分和化疗药物顺铂联用可以发挥更佳的抗肝癌效果,那与除顺铂以外的化疗药物联用是否也可以有更好的抗肝癌作用,值得更多的探索。目前关于中药有效成分的抗肿瘤机制研究越来越多,未来有望能更好地促进中药从精准的角度出发抗癌。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1450-1462.
- [2] Craig A J, von Felden J, Garcia-Lezana T, et al. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3): 139-152.
- [3] Hou Z, Liu J, Jin Z, et al. Use of chemotherapy to treat hepatocellular carcinoma [J]. *Biosci Trends*, 2022, 16(1): 31-45.
- [4] Li D, Sedano S, Allen R, et al. Current treatment landscape for advanced hepatocellular carcinoma: Patient outcomes and the impact on quality of life [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 841.
- [5] Kudo M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: Latest advances [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(11): 412.
- [6] Ikeda K. Recent advances in medical management of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(1): 14-32.
- [7] Cheng Y, Zhao P, Wu S, et al. Cisplatin and curcumin co-loaded nano-liposomes for the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1-2): 261-273.
- [8] Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 88: 102925.
- [9] Dutta S, Mahalanobish S, Saha S, et al. Natural products: An upcoming therapeutic approach to cancer [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 128: 240-255.
- [10] 王松,熊壮,姜雨辛,等. 中医药防治肝癌复发转移作用机制的实验研究进展 [J]. *吉林中医药*, 2023, 43(4): 484-488.
- [11] Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(8): 573-584.
- [12] Rao Q, Li R, Yu H, et al. Effects of dihydroartemisinin combined with cisplatin on proliferation, apoptosis and migration of HepG2 cells [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(2): 275.
- [13] 臧文华, 郅琳, 郭晓娟, 等. 莪术醇联合顺铂对人肝癌裸鼠原位移植瘤生长的抑制作用及对 Bcl-2 表达的影响 [J]. *科学技术与工程*, 2018, 18(24): 220-224.
- [14] Ye J, Sun D, Yu Y, et al. Osthole resensitizes CD133<sup>+</sup> hepatocellular carcinoma cells to cisplatin treatment via PTEN/AKT pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(14): 14406-14417.
- [15] 刘小东, 张稳稳, 郑小红. 五味子酯乙通过下调 Bcl-2 表达增强内在耐药肝癌 Bel7402 细胞对顺铂诱导的凋亡敏感性 [J]. *山东化工*, 2020, 49(16): 11-13.
- [16] Chowdhury K D, Sarkar A, Chatterjee S, et al. Cathepsin B mediated scramblase activation triggers cytotoxicity and cell cycle arrest by andrographolide to overcome cellular resistance in cisplatin resistant human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019, 68: 120-132.
- [17] Albadari N, Li W. Survivin small molecules inhibitors: Recent advances and challenges [J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1376.
- [18] Shojaei F, Yazdani-Nafchi F, Banitalebi-Dehkordi M, et al. Trace of survivin in cancer [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2019, 28(4): 365-372.
- [19] Hu G, Cao C, Deng Z, et al. Effects of matrine in combination with cisplatin on liver cancer [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(1): 66.
- [20] 鄂颖, 尚德高, 尤胜. 苦参碱联合顺铂对人肝癌细胞株 HepG2 裸鼠移植瘤模型瘤体生长及 caspase-3 和 Survivin 表达的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(5): 457-460.
- [21] 颜春鲁, 骆亚莉, 安方玉, 等. 黄芪总皂苷联合顺铂对 H<sub>2</sub>(22) 荷瘤小鼠 STAT3 介导的炎症信号通路的抑制作用 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36(11): 1359-1366.
- [22] Schweyer S, Soruri A, Heintze A, et al. The role of reactive oxygen species in cisplatin-induced apoptosis in human malignant testicular germ cell lines [J]. *Int J Oncol*, 2004, 25(6): 1671-1676.
- [23] Wang Z, Qu K, Zhou L, et al. Apaf1 nanoLuc biosensors identified lentinan as a potent synergizer of cisplatin in

- targeting hepatocellular carcinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 577: 45-51.
- [24] Liu J, Li Y, Yang X, *et al.* Effects of ginkgol C17:1 on cisplatin-induced autophagy and apoptosis in HepG2 cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 1021-1029.
- [25] Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signalling: The path to discovery and understanding [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(3): 195-203.
- [26] Xu K, Liu P, Wei W. mTOR signaling in tumorigenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(2): 638-654.
- [27] Cheong H, Lindsten T, Wu J, *et al.* Ammonia-induced autophagy is independent of ULK1/ULK2 kinases [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(27): 11121-11126.
- [28] Yin W, Xiang D, Wang T, *et al.* The inhibition of ABCB1/MDR1 or ABCG2/BCRP enables doxorubicin to eliminate liver cancer stem cells [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10791.
- [29] Sun S, Xu K, Yan M, *et al.* Delphinidin induces autophagic flux blockage and apoptosis by inhibiting both multidrug resistance gene 1 and DEAD-box helicase 17 expressions in liver cancer cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(2): 253-263.
- [30] Akinyemi A O, Pereira G B S, Rocha F V. Role of cathepsin B in cancer progression: A potential target for coordination compounds [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(13): 1612-1624.
- [31] 郭林娜, 姚立杰, 王璐璐, 等. 组织蛋白酶 B 介导人参与多糖联合顺铂对肝癌细胞增殖抑制作用的研究 [J]. *世界复合医学*, 2021, 7(6): 23-26.
- [32] Myint K, Biswas R, Li Y, *et al.* Identification of MRP2 as a targetable factor limiting oxaliplatin accumulation and response in gastrointestinal cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2245.
- [33] Zhang W, Zhou H, Yu Y, *et al.* Combination of gambogic acid with cisplatin enhances the antitumor effects on cisplatin-resistant lung cancer cells by downregulating MRP2 and LRP expression [J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 3359-3368.
- [34] Qu X, Gao H, Zhai J, *et al.* Astragaloside IV enhances cisplatin chemosensitivity in hepatocellular carcinoma by suppressing MRP2 [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 148: 105325.
- [35] Dasari S, Tchounwou P B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 364-378.
- [36] Marullo R, Werner E, Degtyareva N, *et al.* Cisplatin induces a mitochondrial-ROS response that contributes to cytotoxicity depending on mitochondrial redox status and bioenergetic functions [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81162.
- [37] Cocetta V, Ragazzi E, Montopoli M. Links between cancer metabolism and cisplatin resistance [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2020, 354: 107-164.
- [38] Li X, Liu Z, Wei X, *et al.* Comprehensive analysis of the expression and clinical significance of THO complex members in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 2695-2713.
- [39] Cai S, Bai Y, Wang H, *et al.* Knockdown of THOC1 reduces the proliferation of hepatocellular carcinoma and increases the sensitivity to cisplatin [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 135.
- [40] Wang Y, Liu Y, Xiang L, *et al.* Cyclin D1b induces changes in the macrophage phenotype resulting in promotion of tumor metastasis [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(24): 2559-2569.
- [41] Bao Y, Zhang Y, Lu Y, *et al.* Overexpression of micro RNA-9 enhances cisplatin sensitivity in hepatocellular carcinoma by regulating EIF5A2-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(5): 827-837.
- [42] Du B, Shim J S. Targeting epithelial-mesenchymal transition (EMT) to overcome drug resistance in cancer [J]. *Molecules*, 2016, 21(7): 965.
- [43] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226.

[责任编辑 解学星]