

青藤碱防治肝癌的药理作用研究进展

陈杉¹, 吴芬², 徐大兴², 曾斌芳³

1. 铜陵市中医医院 中医内科, 安徽 铜陵 244000

2. 铜陵市中医医院 肿瘤科, 安徽 铜陵 244000

3. 新疆医科大学 中医学院, 新疆 乌鲁木齐 830017

摘要: 肝癌是癌症死亡最常见原因之一, 大多数类型的肝癌对化疗具有高度耐药性。青藤碱是从青藤的根和茎中提取的吗啡烷型生物碱, 具有多种药理作用, 通过促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、阻止肿瘤细胞侵袭和转移、调节免疫功能、与抗癌药物发挥协同作用防治肝癌。总结了青藤碱防治肝癌的药理作用研究进展, 希望为青藤碱临床治疗肝癌提供参考。

关键词: 青藤碱; 肝癌; 细胞凋亡; 细胞增殖; 细胞侵袭; 免疫功能; 协同作用

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)07-1932-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.043

Research progress on pharmacological effects of sinomenine in prevention and treatment of liver cancer

CHEN Shan¹, WU Fen², XU Daxing², ZENG Binfang³

1. Department of Traditional Chinese Medicine, Tongling Traditional Chinese Medicine Hospital, Tongling 244000, China

2. Department of Oncology, Tongling Traditional Chinese Medicine Hospital, Tongling 244000, China

3. School of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China

Abstract: Liver cancer is one of the most common causes of cancer death, and most types of liver cancer have high resistance to chemotherapy. Sinomenine is a morphine alkaloid extracted from the roots and stems of *Cocculus trilobus*. (Thunb.) DC. and it has various pharmacological effects. Sinomenine can promote tumor cell apoptosis, inhibit tumor cell proliferation, prevent tumor cell invasion and metastasis, regulate immune function, and has synergistic effects with anti-cancer drugs to prevent and treat liver cancer. This article summarizes the pharmacological research progress of sinomenine in prevention and treatment of liver cancer, hoping to provide reference for the clinical treatment of liver cancer with sinomenine.

Key words: sinomenine; liver cancer; cell apoptosis; cell proliferation; cell invasion; immune function; synergistic effect

肝癌是癌症死亡最常见原因之一, 是发病率排第 6 位的癌症, 尤其是亚洲和非洲的肝癌死亡率非常高, 手术切除或肝移植的预后最好, 但只有 15% 的肝癌患者在初步诊断后适合手术或肝移植治疗, 后期仍需要非手术治疗^[1]。大多数类型的肝癌对化疗具有高度耐药性, 在临床病例中通常很难获得理想的治疗效果, 发现治疗肝癌的新药是重中之重^[2]。中药在肝癌防治的优势逐渐受到人们关注。青藤碱是从青藤的根和茎中提取的吗啡烷型生物碱, 具有抗炎、镇痛、免疫抑制、降压、抗心律失常、抗风湿、抗癌等多种药理作用, 可用于治疗类风湿性关

节炎、慢性胃炎、高血压、关节痛等多种疾病的治疗^[3]。近年来青藤碱的抗肿瘤作用逐渐受到广大学者的认可。青藤碱通过促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、阻止肿瘤细胞侵袭和转移、调节免疫功能、与抗癌药物发挥协同作用防治肝癌。本文总结了青藤碱防治肝癌的药理作用研究进展, 希望为青藤碱临床治疗肝癌提供参考。

1 促进肿瘤细胞凋亡

1.1 调控半胱天冬酶 (Caspase) 的表达

Caspase 家族是线粒体介导的细胞凋亡级联反应的调节蛋白, 可作为细胞凋亡的关键调节因子^[4]。

收稿日期: 2024-04-18

基金项目: 新疆维吾尔自治区区域协同创新专项 (上海合作组织科技伙伴计划及国际科技合作计划) 项目 (2022E01008)

作者简介: 陈杉 (1990—), 女, 安徽怀宁人, 主治医师, 医学硕士, 研究方向为中医药防治脾胃病。E-mail: lochenshanve@126.com

Yu 等^[5]使用青藤碱干预人肝癌细胞系 SMMC-7721 细胞, 结果 0.5、1、2 mmol/L 青藤碱能显著抑制肿瘤细胞增殖, 促使细胞发生凋亡相关形态学改变, 以剂量相关性提高钙离子水平, 可调节 47 个细胞凋亡相关途径基因, 证实青藤碱主要调控 Caspase 家族和 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 家族其他相关基因的表达, 以促使肿瘤细胞凋亡, 发挥抗肝癌活性。李吉业等^[6]使用青藤碱干预人肝癌 HepG2 细胞, 结果 0.7、1.4、2.8 μ mol/L 青藤碱可呈剂量相关性抑制 HepG2 细胞增殖, 抑制率从 17.15% 到 79.64%, 能促使细胞发生形态学变化, 显著提高细胞凋亡率, 降低细胞中总蛋白、唾液酸、胆固醇含量和膜流动性、封闭度, 提高微黏度, 显著降低 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} -ATP 酶的水平, 有效减轻 Caspase-3 活性和浓度, 证实青藤碱可通过激活 Caspase-3 促进细胞凋亡发挥抗肝癌作用。刘斌等^[7]使用青藤碱干预人肝癌 HepG2 细胞, 结果 0.2、0.4、0.8、1.6、3.2、6.4 mmol/L 青藤碱可呈浓度 - 时间相关性提高肿瘤抑制率, 促使肿瘤细胞发生细胞碎裂、细胞核缩小等形态学改变, 显著提高细胞中活性氧 (ROS) 水平, 降低细胞线粒体膜电位, 降低 Bcl-2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 水平, 提高 Caspase-3、Caspase-9、细胞色素 C (Cyt-c) 蛋白表达, 证实青藤碱可通过激活 Caspase-3 信号以促使细胞凋亡, 发挥抗肿瘤作用。

1.2 促进死亡受体的表达

死亡受体 DR4、DR5 介导外源性凋亡, 通过与死亡配体结合后能促使受体胞质区死亡结构域形成蛋白结合位点, 与衔接蛋白结合后形成配体 - 受体 - 衔接复合物, 激活 Caspase 凋亡信号通路, 以发生细胞凋亡^[8]。张俊等^[9]使用盐酸青藤碱干预人肝癌细胞 SMMC-7721, 结果发现 0.25、.05、1.0、2.0、4.0 mmol/L 盐酸青藤碱呈浓度 - 时间相关性抑制细胞生长, 抑制率最高可达 87%, 促使细胞皱缩、细胞核碎裂, 显著提高 DR4、DR5 蛋白的表达, 提示盐酸青藤碱可通过提高死亡受体的表达以促使肝癌细胞凋亡。

1.3 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

PI3K/Akt 信号级联在介导细胞生长和细胞凋亡中起着不可或缺的作用, 激活 PI3K/Akt 信号级联可增强肝癌细胞的增殖和转移^[10]。Luo 等^[11]使用青藤碱干预人肝癌 HCC 细胞, 0.125、0.25、0.5、1.0

mmol/L 青藤碱能呈浓度 - 时间相关性降低 HCC 细胞的活力和增殖力, 促进 Caspase-3 的表达, 以促使肝癌细胞凋亡, 激活线粒体介导的内源性细胞凋亡通路, 显著降低细胞中 PI3K p85 α 、Akt、增殖细胞核抗原 (PCNA) 的表达; 75、150 mg/kg 青藤碱能够显著抑制异种移植肝癌小鼠肿瘤的生长, 下调小鼠肿瘤组织中 PI3K p85 α 、Akt、Bcl-2、Pro-Caspase-9 和 pro-Caspase-3 的表达水平, 上调裂解的 Caspase-9、Caspase-3 表达, 结果提示青藤碱可通过激活 PI3K/Akt 信号通路以促使肝癌细胞凋亡, 限制细胞生长。

1.4 下调蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/信号转导和转录激活因子 3 (Akt/mTOR/STAT3) 信号通路激活

Akt/mTOR 参与肿瘤细胞的生长、增殖、代谢, 能促使下游 STAT3 信号激活, 以促进细胞过度增殖和高转移, 阻断 Akt/mTOR/STAT3 信号通路激活有助于诱导细胞周期停滞和凋亡^[12]。田颖颖等^[13]使用青藤碱干预人肝癌 SK-HEP-1、HepG2 细胞, 0.5、1.0、2.0、2.5 mmol/L 青藤碱能呈浓度和时间相关性降低肝癌细胞的增殖能力, 显著提高植物组蛋白 (H2AX) 的水平, 引起肝癌细胞发生 DNA 损伤, 与 Caspase-3 结合促进肝癌细胞凋亡, 上调凋亡标志物多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 的水平, 结果证实青藤碱可通过下调 Akt/mTOR/STAT3 信号通路激活以促使肝癌细胞凋亡。

1.5 抑制膜相关 RING-CH 脂蛋白 1 (MARCH1) 的表达

MARCH1 敲低可显著下调 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 和 STAT3 的磷酸化, AMPK 通过调节线粒体介导的代谢和 LKB1-AMPK 通路抑制癌细胞生长和肿瘤发生, 可促使下游 STAT3 的活化, STAT3 信号通路正向调节细胞周期素 D1 (Cyclin D1)、存活素、Bcl-2、Bcl-XL 和 Mcl-1 以促进癌细胞周期进展^[14]。Yang 等^[15]使用青藤碱干预人肝癌细胞系 HepG2、Hep3B, 2、4 mmol/L 青藤碱可显著降低细胞中 MARCH1、p-AMPK 和 p-STAT3 的表达, 上调促凋亡蛋白 Bax 的表达, 下调 Mcl-1、Bcl-2 等抗凋亡分子、周期相关蛋白 Cyclin D1、Cyclin B1 的表达, 将肝癌细胞停滞于 G₀/G₁ 期, 促进细胞凋亡和抑制细胞增殖, 实验结果证实青藤碱可通过抑制 MARCH1 的表达以降低 AMPK/STAT3 信号通路激活, 显著促使肝癌细胞凋亡。

1.6 破坏肿瘤微环境

肿瘤微环境涉及肿瘤生长、免疫逃逸、血管生成、炎症反应等多个病理进程,白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 由免疫细胞分泌,可刺激肝癌细胞生长和转移^[16]。曹瑞琪等^[17]使用盐酸青藤碱干预人肝癌细胞 SMMC-7721, 0.25、0.5、1、2、4 mmol/L 盐酸青藤碱对肝癌生长抑制作用呈浓度-时间相关性,提高细胞凋亡率,浓度相关性降低 IL-1 β 、TNF- α 、C/EBP β 蛋白的表达,结果证实盐酸青藤碱可通过破坏肿瘤微环境以促使肝癌细胞凋亡,发挥抗癌活性。刘新迎等^[18]使用青藤碱治疗肝癌细胞 H22 诱导的肝癌腹水瘤小鼠, 400 μ mol/L 青藤碱能抑制小鼠巨噬细胞中 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体 (α 7nAChR) 表达,下调 M2 表型的水平, 40 mg/kg 青藤碱能促使小鼠 CD86 的表达,降低 α 7nAChR、CD206 的表达,结果证实青藤碱能通过靶向调节 α 7nAChR 的表达以改善肿瘤微环境,发挥抗肝癌作用。

1.7 影响肿瘤细胞周期分布

肝癌细胞通过 G₁ 期进入 S 期,以促使细胞增殖,若细胞阻滞于 G₁ 期而无法进入 S 期,无法进行自我修复,可导致细胞发生凋亡^[19]。袁婉雯等^[20]使用青藤碱干预人肝癌细胞 HepG2,发现 0.3、0.6、1.2 μ mol/L 青藤碱能促使 HepG2 细胞发生形态学改变,呈浓度相关性降低 HepG2 增殖率,提高细胞的早期凋亡和晚期凋亡,使细胞停滞与 G₁ 期,结果证实青藤碱可通过影响肝癌细胞周期分布以促进细胞凋亡。

1.8 抑制人转化生长因子- β /磷酸化 p38 MAPK/热休克蛋白 27 (TGF- β /p-p38/Hsp27) 信号通路

TGF- β 信号可抑制细胞凋亡,通过激活 p38 非典型信号通路促使 Hsp27 的表达,以保护肿瘤细胞免受环境中自由基、热、缺血和毒性物质等各种应激因素引起的损伤,阻止细胞凋亡^[21]。王云等^[22]使用青藤碱治疗肝癌 SMMC-7721 细胞癌系裸鼠, 100 mg/kg 青藤碱能提高裸鼠的生存率,降低肿瘤的质量和体积,联合二甲双胍的效果更佳,能进一步促使肝癌细胞凋亡,降低 Bcl-2/Bax 的水平,降低 PCNA、Ki67 增殖因子和基质金属蛋白酶-14 (MMP-14)、血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达,能降低肿瘤组织内细胞凋亡相关分子 TGF- β 、p-p38、Hsp27 的表达,结果证实青藤碱可通过抑制 TGF- β /p-p38/Hsp27 信号通路以促进细胞凋亡。

2 抑制肿瘤细胞增殖

C/EBP β 是转录因子家族成员,可促使溶血磷脂酸的表达,进而促使诱导肝癌组织中环氧合酶-2 (COX-2) 表达,促使肝癌细胞增殖^[23]。王新等^[24]使用盐酸青藤碱干预人肝癌 Huh7 细胞, 0.5、1、5、10 μ mol/L 盐酸青藤碱呈浓度-时间相关性上调细胞中 COX-2、C/EBP β 基因和蛋白的表达,进而抑制肝癌细胞的增殖,结果表明盐酸青藤碱可通过下调 C/EBP β -COX-2 的表达以抑制溶血磷脂酸诱导的肝癌细胞增殖。

3 阻止肿瘤细胞侵袭和转移

趋化因子及其受体 CXCL12-CXCR4、CCL21-CCR7 轴被认为是调节血管生成的重要因子,对肝癌的生长发展至关重要,可增强 MMP-2/MMP-9 的表达和分泌,降解细胞外基质和基底膜,促进肝癌细胞的侵袭和迁移^[25]。Shen 等^[26]使用盐酸青藤碱干预人肝癌 SK-Hep1 细胞, 0.05、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35 mmol/L 盐酸青藤碱能显著降低细胞增殖和侵袭的活力,显著上调 CXCL12、CXCR4 的表达,进一步提高肝癌细胞凋亡,刺激 Caspase-3 的表达,抑制 CCL21 和 CCR7 结合引发的细胞增殖,降低肝组织中 p-细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 和 MMP-2/MMP-9 活性,结果证实盐酸青藤碱可通过抑制 CXCL12-CXCR4 或 CCL21-CCR7C 轴的激活以阻止肝癌细胞侵袭和转移。

4 调节免疫功能

多种炎症因子参与肝癌移植术后免疫应答,免疫排斥反应可诱导多种炎症细胞向移植肝脏聚集,加重肝组织损伤^[27]。王欣玲等^[28]采用青藤碱治疗肝细胞癌术后大鼠, 2.0 mg/kg 青藤碱能显著降低 CD4、Treg 的水平,降低血清中 IL-2、IL-6、TNF- α 、TGF- β 1、 γ -干扰素诱导蛋白 10 (IP-10) 的水平,结果证实青藤碱可通过抑制免疫细胞以减轻肝移植后的免疫排斥反应。

5 与抗癌药物发挥协同作用

Zhang 等^[29]使用青藤碱干预肝癌 N1-S1 细胞接种的大鼠,结果显示, 20 mg/kg 青藤碱能够显著减少大鼠肿瘤体积,促使癌细胞凋亡,降低炎性细胞因子、天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) 的水平,并减少红细胞、白细胞和血小板的数量,显著降低肝癌组织中 Ki-67、CD44、VEGF、CD31、Bcl-2、Cyclin D1、CDK4、CDK6、Survivin 的表达,促进 Bax、Cleaved-Caspase-3/pro-Caspase-

3、P21 的表达,结果证实青藤碱对原位肝癌具有治疗作用,与索拉非尼可发挥协同作用。Cao 等^[30]使用青藤碱与 5-氟尿嘧啶制成原位液晶用于中晚期肝细胞癌 HCC 细胞,1 280 $\mu\text{g/mL}$ 青藤碱联合 5-氟尿嘧啶能显著提高细胞的抑制率,提高药物的组织相容性,呈浓度相关性、时间相关性和协同作用的抗癌活性,显著降低 HepG2 细胞的 DIM 值,证实青藤碱可与化疗药物发挥协同抗癌作用。王云等^[22]研究也证实青藤碱联合二甲双胍使用能显著提高对肝癌 SMMC-7721 细胞增殖的抑制作用,发挥药物协同作用。

6 结语

目前肝癌的发病机制和治疗面临巨大挑战,中药在肝癌防治的优势逐渐受到广大学者的关注。青藤碱可通过促使肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、阻止肿瘤细胞侵袭和转移、调节免疫功能、与抗癌药物发挥协同作用等多途径、多靶点发挥防治肝癌的作用。目前青藤碱用于肝癌的研究以动物和细胞实验为主,患者临床随机研究仍为空白;部分研究设计较单一,缺乏深入机制探讨,获得的结论有限,高质量的实验研究较少。青藤碱几乎不溶于水,如何提高该药的生物利用度和药物载体也为制药工艺提出较高的要求。总之,青藤碱在肝癌治疗中具有良好的前景,为肝癌的治疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贺庆,刘坤,王超红,等.《原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)》解读 [J]. 西部医学,2023,35(4): 474-479.
- [2] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 中国肿瘤整合诊治指南-肝癌(2022 精简版) [J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(17): 865-873.
- [3] 孔庆峰,李军. 青藤碱研究新进展 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(20): 1573-1576.
- [4] Mok E H K, Leung C O N, Zhou L, et al. Caspase-3-induced activation of SREBP2 drives drug resistance via promotion of cholesterol biosynthesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(17): 3102-3115.
- [5] Yu M, Ji Y. Effects of sinomenine on apoptosis of human hepatoma cell line SMMC-7721 and its molecular mechanism *in vitro* [J]. *Mater Express*, 2022, 12(9): 1163-1173.
- [6] 李吉业,辛国松,于淼,等. 基于肿瘤细胞膜受体干预的青藤碱抗肝癌作用机制研究 [J]. 中药材, 2021, 44(3): 667-673.
- [7] 刘斌,杨焱,王福玲,等. 青藤碱对 HepG2 细胞的抑制作用 [J]. 中成药, 2023, 45(1): 237-241.
- [8] Zayed S A, Zahran N M, Khorshied M M, et al. Genetic variations in death receptor domain 4 gene and the susceptibility to hepatitis C related hepatocellular carcinoma [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(8): 1537-1544.
- [9] 张俊,卢桂芳,任牡丹,等. 盐酸青藤碱诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡及其死亡受体 DR4、DR5 表达的变化 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2016, 25(8): 873-876.
- [10] Tian L Y, Smit D J, Jücker M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2652.
- [11] Luo Y, Liu L, Zhao J, et al. PI3K/AKT1 signaling pathway mediates sinomenine-induced hepatocellular carcinoma cells apoptosis: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(5): 614-624.
- [12] Garcia-Lezana T, Lopez-Canovas J L, Villanueva A. Signaling pathways in hepatocellular carcinoma [J]. *Adv Cancer Res*, 2021, 149: 63-101.
- [13] 田颖颖,马贝贝,赵新月,等. 青藤碱对人肝癌 HepG2 和 SK-HEP-1 细胞的抑制作用及分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4702-4710.
- [14] Xie L, Dai H, Li M, et al. MARCH1 encourages tumour progression of hepatocellular carcinoma via regulation of PI3K-AKT- β -catenin pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3386-3401.
- [15] Yang W, Feng Q, Li M, et al. Sinomenine suppresses development of hepatocellular carcinoma cells via inhibiting MARCH1 and AMPK/STAT3 signaling pathway [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 684262.
- [16] Donne R, Lujambio A. The liver cancer immune microenvironment: Therapeutic implications for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2023, 77(5): 1773-1796.
- [17] 曹瑞琪,卢新兰,任牡丹,等. 盐酸青藤碱诱导人肝癌细胞凋亡及其对 IL-1 β ,TNF 及 C/EBP β 水平的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2017, 38(2): 290-294.
- [18] 刘新迎,曹敏蝶,蓝燕,等. 青藤碱对 $\alpha 7\text{nAChR}$ 参与的巨噬细胞 M2 极化和小鼠肝癌 TAM 极化的干预作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(12): 1645-1653.
- [19] Wang C, Vegna S, Jin H, et al. Inducing and exploiting vulnerabilities for the treatment of liver cancer [J]. *Nature*, 2019, 574(7777): 268-272.
- [20] 袁婉雯,杨玲,叶名冠,等. 青藤碱抑制人肝癌细胞 HepG2 作用的研究 [J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(5): 604-607.
- [21] Pan B, Wang Z, Yao Y, et al. TGF- β -p-STAT1-LAIR2 axis has a "self-rescue" role for exhausted CD8 T cells in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2023,

- 46(6): 1625-1644.
- [22] 王云, 罗玉梅, 张丽. 青藤碱联合二甲双胍对肝癌 SMMC-7721 细胞系裸鼠模型的促存活、抗凋亡和对 TGF- β /P38/Hsp27 通路的抑制 [J]. 医学分子生物学杂志, 2019, 16(3): 244-250.
- [23] Jin J, Iakova P, Jiang Y, *et al.* Transcriptional and translational regulation of C/EBP β -HDAC1 protein complexes controls different levels of p53, SIRT1, and PGC1 α proteins at the early and late stages of liver cancer [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(20): 14451-14462.
- [24] 王新, 卢朝辉, 李雅睿, 等. 盐酸青藤碱通过 C/EBP β -COX-2 通路抑制 LPA 诱导的肝癌细胞增殖 [J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(5): 786-789.
- [25] Wendel C, Hemping-Bovenkerk A, Krasnyanska J, *et al.* CXCR4/CXCL12 participate in extravasation of metastasizing breast cancer cells within the liver in a rat model [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e30046.
- [26] Shen C H, Li J H, Li R D, *et al.* Effects of tumor-derived DNA on CXCL12-CXCR4 and CCL21-CCR7 axes of hepatocellular carcinoma cells and the regulation of sinomenine hydrochloride [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 901705.
- [27] Yahoo N, Dudek M, Knolle P, *et al.* Role of immune responses in the development of NAFLD-associated liver cancer and prospects for therapeutic modulation [J]. *J Hepatol*, 2023, 79(2): 538-551.
- [28] 王欣玲, 罗霞, 孙建琴, 等. 青藤碱对肝细胞癌模型大鼠肝移植术后免疫应答的影响 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(2): 222-225.
- [29] Zhang Y L, Ran H M, Hui S, *et al.* Effects of sinomenine on a rat orthotopic liver carcinoma model [J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(6): 795-804.
- [30] Cao J, Huang J, Gui S, *et al.* Preparation, synergism, and biocompatibility of in situ liquid crystals loaded with sinomenine and 5-Fluorouracil for treatment of liver cancer [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021: 3725-3739.

【责任编辑 解学星】