

【实验研究】

白花蛇舌草醇提物和半枝莲醇提物联用抗胰腺癌作用及机制研究

伍友春¹, 张 昆¹, 康志龙¹, 赵 新¹, 王金华^{2*}, 许焕丽^{3*}

1. 南方科技大学第二附属医院, 广东 深圳 518100

2. 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050

3. 首都医科大学, 北京 100069

摘要:目的 探讨白花蛇舌草醇提取物 (EEHD)、半枝莲醇提取物 (EESB) 及其联用的体内外抗胰腺癌作用及机制。方法 MTS法检测不同浓度 EEHD、EESB (200.0、100.0、50.0、25.0、12.5、0 $\mu\text{g/mL}$) 及不同比例 (1:3、1:1、3:1) 联合对胰腺癌 Panc28、胰腺导管上皮 Hped6-C7 细胞生长的影响, Chou-Talalay 法评价两药联合的作用效果; 人胰腺癌裸鼠移植性肿瘤模型评价 EEHD、EESB (200 mg/kg) 及二者联用 (100 mg/kg+100 mg/kg、50 mg/kg+150 mg/kg、150 mg/kg+50 mg/kg) 的体内抗肿瘤作用; ELISA 法检测 EEHD (50 $\mu\text{g/mL}$)、EESB (50 $\mu\text{g/mL}$) 及 EEHD+EESB (25 $\mu\text{g/mL}$ +25 $\mu\text{g/mL}$) 对 Panc28、ASPC-1 细胞上清葡萄糖及乳酸水平的影响; Western Blotting 法检测其对 PKM2/PKM1 蛋白表达的影响。结果 EEHD、EESB 均能有效抑制胰腺癌细胞的增殖, 两药联合指数 (*I*) 值均小于 1, 提示二者具有协同作用。体内实验表明, 与模型组比较, 各给药组均可显著抑制胰腺癌生长 ($P < 0.05$), 联用组作用明显优于单药组, 且 1:1 比例效果最好。与对照组比较, 两药单用、联用均可显著抑制葡萄糖摄取、乳酸分泌并降低 PKM2/PKM1 比率, 且联用效果更好 ($P < 0.05$)。结论 EEHD、EESB 联用体内外均可协同抑制胰腺癌的生长, 其机制可能与影响肿瘤糖酵解有关。

关键词: 白花蛇舌草醇提物; 半枝莲醇提物; 药对; 胰腺癌; 糖酵解; PKM

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2020) 07-1233-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.07.005

Anti-tumor activity and mechanism of combination of ethanol extract from *Hedyotis diffusa* and ethanol extract from *Scutellariae barbata* on pancreatic cancer

WU Youchun¹, ZHANG Kun¹, KANG Zhilong¹, ZHAO Xin¹, WANG Jinhua², XU Huanli³

1. The Second Affiliated Hospital of Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518100, China

2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

3. Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: Objective This study investigated the inhibitory effects of combined ethanol extract from *Hedyotis diffusa* (EEHD) and ethanol extract from *Scutellaria barbata* (EESB) on human pancreatic cancer growth both *in vitro* and *in vivo*. **Methods** The effects of different concentrations (200.0, 100.0, 50.0, 25.0, 12.5 and 0 $\mu\text{g/mL}$) of *Hedyotis diffusa* extract, *Scutellariae Barbatae* extract, and their combinations on pancreatic cancer cell proliferation were detected using MTS assay, and the drug combination were evaluated by Chou-Talalay method. Panc28 pancreatic cells bearing nude mice model was used for evaluating the *in vivo* antitumor effects of EEHD, EESB (200 mg/kg) and their combinations (100 mg/kg+100 mg/kg, 50 mg/kg+150 mg/kg and 150 mg/kg+50 mg/kg). The effects of EEHD (50 $\mu\text{g/mL}$), EESB (50 $\mu\text{g/mL}$) and EEHD + EESB (25 $\mu\text{g/mL}$ + 25 $\mu\text{g/mL}$) on the levels of glucose and lactate in the supernatant of panc28 and AsPC-1 cells were detected by ELISA, and the effects on the expression of pkm2/pkm1 by Western blotting. **Results** MTS result showed that combination of both drugs showed more obvious inhibitory effects on pancreatic

收稿日期: 2019-12-29

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81774191); 北京市自然科学基金面上项目 (1172031); 北京市属高校高水平教师队伍建设支持计划青年拔尖人才培养计划 (CIT&TCD201804086)

第一作者: 伍友春, 学士, 从事肿瘤基础研究与临床工作。Tel: 0755-61238919 E-mail: wuyouchun@126.com

*通信作者: 王金华, 研究员, 研究方向为肿瘤药理学。Tel: (010)63165148 E-mail: wjh@imm.ac.cn

许焕丽, 副教授, 研究方向为中药抗肿瘤药理。Tel: (010)83911837 E-mail: 13301261635@163.com

cancer cells, with the combination index (I) <1 , indicating synergistic effects. *In vivo* result showed that drug combinations showed more obvious inhibitory effects compared to each individual ($P < 0.05$). Also, drug combinations significantly decreased glucose consumption, lactic acid production, and PKM2/PKM1 ratios ($P < 0.05$). **Conclusion** Combination of EEHD and EESB synergistically inhibited pancreatic cancer cell growth, which might be related with tumor glycolysis.

Key words: ethanol extract from *Hedyotis diffusa*; ethanol extract from *Scutellariae Barbata*; drug pairs; pancreatic cancer; glycolysis; PKM

中药抗肿瘤具有作用机制独特、药效持久、多靶点、毒副作用小等优点。白花蛇舌草(HD)为茜草科植物白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd. 的全草,有清热解毒、活血利尿等功效,现临床多用于治疗恶性肿瘤、炎症等疾病,疗效显著^[1-2]。半枝莲(SB)为唇形科植物半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don 的全草,有清热解毒、散瘀止血、利尿消肿的功效^[3]。

HD与SB常以药对形式出现于多种抗癌方中,如费福林的胃癌名方“扶正化毒汤”“二半二白汤”“肺癌辅助治疗方”“肿瘤和方”以及“余朋千白莲合剂”等^[4-8]。临床上,随不同肿瘤类型或症状轻重不同,二者的配伍比例也不尽相同^[9]。临床上SB与HD以等比的形式应用较多。罗忻将HD与SB以1:1~3:1配比联同大黄、灵芝等药味随证加减可治疗恶性淋巴瘤^[10];陈洪以HD与SB 3:1拟成肿瘤和方治疗胃癌疗效确切^[4];浙江省肿瘤医院名中医陈友芝验方中常用HD和SB药对(2:1)为君药,用于治疗原发性肝癌、肺癌和直肠癌等,取得了较好的效果^[5]。

大量的临床经验表明,二者以药对的形式用于治疗癌症、炎症等疗效明确,且优于单味药的使用^[11]。但HD与SB的配伍比例及其抗胰腺癌的作用尚未见报道。本研究旨在探讨HD乙醇提取物(Ethanol extract of HD, EEHD)和SB乙醇提取物(Ethanol extract of SB, EESB)不同比例联用的体内外抗胰腺癌的作用机制。

1 材料和方法

1.1 动物与细胞

SPF级健康全雌BALB/c(nu/nu)裸小鼠(3~4周龄),购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(沪)2017-0011,实验动物伦理号AEEI-2019-078。人胰腺癌Panc28细胞、人胰腺导管上皮Hped6-C7细胞、人转移胰腺癌ASPC-1细胞,均购自中国医学科学院基础医学研究所。

1.2 药材及主要试剂

HD、SB均购自北京同仁堂药房,并由首都医科大学中医药学院贺蕊博士鉴定,HD为茜草科植物

白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd. 的全草;SB为唇形科植物半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don 的全草。将HD、SB全草粉碎,并准确称量后加入体积比10倍量的90%乙醇,提取3次,每次2 h,收集提取液,浓缩至无醇味后真空干燥,即得。参照2015年《中国药典》第一部SB的质量控制方法对EESB和EEHD的总黄酮进行了定量^[12],EESB含总黄酮的量以野黄芩苷计为1.84%。EEHD含总黄酮的量以芦丁计为2.01%,二者均符合药典要求。注射用环磷酰胺(CTX),购自江苏恒瑞医药股份有限公司。

DMEM培养基、胎牛血清均购自美国GIBCO公司;胰酶、MTS试剂盒购自赛默飞世尔生物化学制品北京有限公司;PBS溶液购自碧云天生物技术有限公司。

1.3 MTS实验

将对数生长期的Panc28、Hped6-C7细胞接种于96孔培养板,每孔分别加入不同质量浓度的EEHD(200.0、100.0、50.0、25.0、12.5、0 $\mu\text{g/mL}$)、EESB(200.0、100.0、50.0、25.0、12.5、0 $\mu\text{g/mL}$)作用48 h。以20:1的比例将MTS和PMS混合,立即加入至培养基(1:5)。继续培养2 h后,490 nm检测各孔A值。计算抑制率及半数抑制浓度(IC_{50}),每组3个复孔,实验在相同的条件下重复3次。

同法检测2种提取物以不同的配比联用对Panc28细胞增殖的影响。每孔分别加入1:1联用组(EEHD+EESB: 120+120、90+90、60+60、30+30 $\mu\text{g/mL}$)、1:3联用组(EEHD+EESB: 60+180、45+135、30+90、15+45 $\mu\text{g/mL}$)及3:1联用组(EEHD+EESB: 180+60、135+45、90+30、45+15 $\mu\text{g/mL}$)作用48 h。采用Chou-Talalay联合指数法评价两药联用的作用效果^[13]。每组3个复孔,实验在相同的条件下重复3次。

1.4 裸鼠移植瘤实验

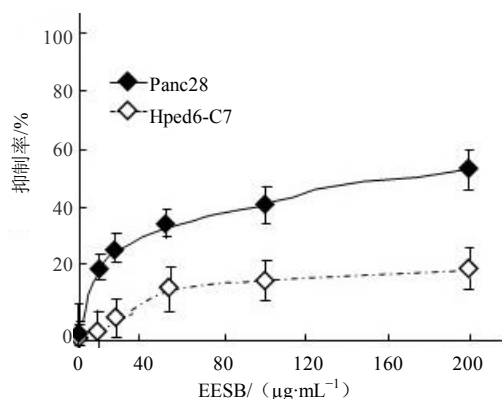
无菌条件下收集对数生长期的Panc28胰腺癌细胞,用生理盐水稀释成 $1 \times 10^7/\text{mL}$ 细胞悬液。小鼠右侧腋窝皮下接种0.2 mL细胞悬液制备胰腺癌移植瘤模型。

待瘤体长至 100 mm³ 后随机分组, 每组 8 只, 分别给予阳性对照环磷酰胺 (50 mg/kg, ip)、EEHD (200 mg/kg, ig)、EESB (200 mg/kg, ig)、1:1 联用组 (EEHD 100 mg/kg+EESB 100 mg/kg, ig)、1:3 联用组 (EEHD 50 mg/kg+EESB 150 mg/kg, ig)、3:1 联用组 (EEHD 150 mg/kg+EESB 50 mg/kg, ig), 每周给药 3 次, 连续给药 2 周后, 剥瘤称质量, 计算抑瘤率及体质量变化。实验重复 3 次, 后两次每组 6 只裸鼠。

抑瘤率 = (模型组瘤质量 - 给药组瘤质量) / 模型组瘤质量

1.5 葡萄糖摄取能力及乳酸水平检测

取对数生长期的 Panc28、ASPC-1 细胞, 接种于 6 孔板, 待细胞贴壁状态良好时, 加 EEHD (50 μ g/mL)、EESB (50 μ g/mL) 及 EEHD+EESB (25 μ g/mL+25 μ g/mL) 处理 48 h 后, 吸出培养液, 3 000 r/min 离心 5 min, 留取上清备用。细胞上清按照葡萄糖摄取检测试剂盒说明书、乳酸检测试剂盒说明书操作后, 分别计算得出细胞培养上清液中相对葡萄糖含量和乳酸浓度 (给药组/对照组)。每组 3 个复孔, 实验在相同的条件下重复 3 次。



1.6 Western blotting 实验

取对数生长期的 Panc28、ASPC-1 细胞, 待细胞贴壁状态良好时, 加 EEHD (50 μ g/mL)、EESB (50 μ g/mL) 及 EEHD+EESB (25 μ g/mL+25 μ g/mL) 处理 48 h 后, 收集细胞, 提取细胞总蛋白, 并进行蛋白定量。分别取 20 μ g 蛋白进行 SDS-PAGE (12%) 电泳, 并电转至 PVDF 膜上。将膜置于 5% BSA 中 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h, 然后在 4 $^{\circ}$ C 下与一抗孵育过夜。辣根过氧化物酶标记的二抗进行孵育后, 用增强化学发光显色液对蛋白条带进行显色。每组 3 个复孔, 实验在相同的条件下重复 3 次。

1.7 统计学分析

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 22.0 统计软件进行方差齐性检验, 单因素方差分析及 *t* 检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 EEHD、EESB 对胰腺癌细胞生长的抑制作用

结果如图 1 所示, EEHD 与 EESB 对 Panc28 癌细胞增殖具有很好的抑制作用, 而对胰腺导管上皮 Hped6-C7 影响较小。EEHD 与 EESB 对 Panc28 细胞的 IC₅₀ 分别为: (183.6 $\pm$ 18.4) μ g/mL 和 (201.4 $\pm$ 24.3) μ g/mL。

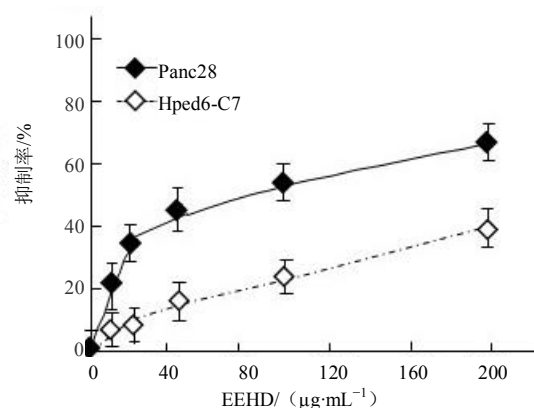


图1 EEHD与EESB对胰腺癌细胞Panc28和正常胰腺细胞Hped6-C7增殖的抑制曲线($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 1 Cell proliferation curves of in Panc28 pancreatic cancer cells and Hped6-C7 normal pancreatic cells treated by EESB and EEHD ($\bar{x} \pm s, n=3$)

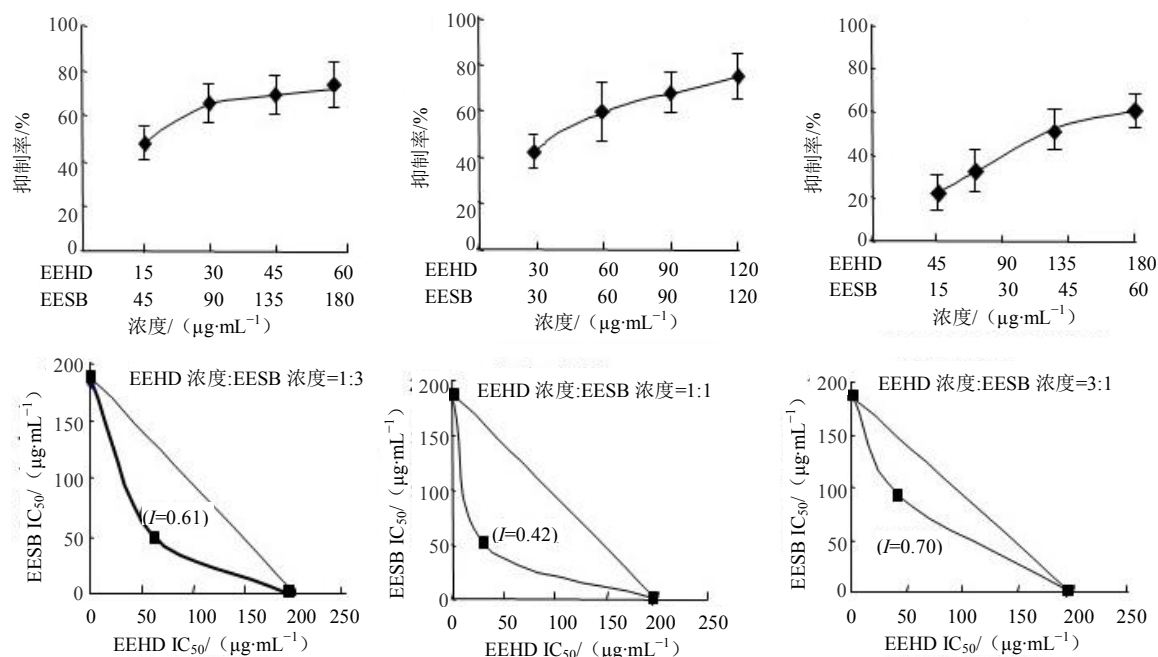
2.2 EEHD、EESB 不同比例联用对胰腺癌细胞生长的抑制作用

结果如图 2 所示, EEHD 与 EESB 以 1:3、1:1、3:1 比例联合使用产生的抗肿瘤效果均明显强于单药, 其所对应的等效曲线均为凹形, 通过计算得到的两药联合指数 (*I*) 发现, 这些 *I* 值均小于 1, 这提示 EEHD 与 EESB 联用显示出很好的协同抗肿瘤作用, 且 1:1 比例联用时其 *I* 值最小, 协同作用最明显。

2.3 EEHD、EESB 及联合给药的体内抗胰腺癌作用

EESB、EEHD 单独及联合应用对移植性 Panc28

荷瘤小鼠肿瘤生长的影响见表 1。与模型组比较, 给药后环磷酰胺组体质量显著下降 ($P < 0.05$); 与环磷酰胺组比较, EEHD、EESB、联用组体质量均显著上升 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 各给药组给药后瘤质量均显著下降 ($P < 0.05$), 1:3、1:1 和 3:1 比例的联用组可产生显著高于单独用药组的抑瘤作用 ($P < 0.05$), 1:1 比例的联用组可产生显著高于环磷酰胺组的抑瘤作用 ($P < 0.05$)。1:3、1:1 和 3:1 比例联用对 Panc28 移植瘤的抑瘤率分别为 57.80%、61.01% 和 58.72%。

图2 不同比例的EEHD与EESB联合对Panc28细胞增殖的影响及等效曲线($\bar{x} \pm s, n=3$)Fig. 2 Inhibitory effects and equivalent curves of different ratios of EESB and EEHD on Panc28 pancreatic cancer cells($\bar{x} \pm s, n=3$)表1 EESB、EEHD单独及联合应用对移植性Panc28荷瘤小鼠肿瘤生长的影响($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 1 Effects of EESB and EEHD on tumor growth of transplanted panc28 tumor bearing mice($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药前体质量/g	给药后体质量/g	肿瘤质量/g	抑制率/%
模型	—	19.81±0.93	28.97±1.15	2.18±0.83	—
环磷酰胺	50	20.08±0.85	24.18±2.87*	1.21±0.49*▲▼	44.50
EEHD	200	20.14±1.02	27.47±2.04#	1.23±0.79*	43.58
EESB	200	19.87±1.10	28.11±2.18#	1.35±0.81*	38.07
EEHD+EESB(1:3)	50+150	20.29±0.97	27.20±2.53#	0.92±0.23*▲▼	57.80
EEHD+EESB(1:1)	100+100	19.94±0.78	27.44±3.78#	0.85±0.87*▲▼#	61.01
EEHD+EESB(3:1)	150+50	20.14±1.03	26.98±2.97#	0.90±0.91*▲▼	58.72

与模型组比较: * $P < 0.05$; 与环磷酰胺组比较: # $P < 0.05$; 与EEHD组比较: ▲ $P < 0.05$; 与EESB组比较: ▼ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs model group; # $P < 0.05$ vs cyclophosphamide group; ▲ $P < 0.05$ vs EEHD group; ▼ $P < 0.05$ vs EESB group

通过裸鼠体质量变化结果可以看出,联用组对体质量影响较小,其对小鼠体质量影响显著低于环磷酰胺组,说明其毒性低、耐受性较好。模型组小鼠逐渐行动迟缓,毛发不荣,饮食和饮水量减少。环磷酰胺组小鼠表现出厌食、腹胀、精神萎靡、消瘦等毒性反应症状;而EEHD、EESB、联用组,症状较轻,厌食、腹胀及消瘦均不明显。

2.4 EEHD、EESB及联合给药抑制肿瘤细胞糖酵解作用

图3结果表明,与对照组比较,EEHD、EESB及二者联用均可显著降低葡萄糖利用($P < 0.05$),EEHD、EESB及二者联用也均可显著降低乳酸分泌($P < 0.05$),说明其糖酵解过程受到显著抑制,且

EEHD和EESB联用对糖酵解过程的抑制作用明显大于单药。这提示二者可协同抑制糖酵解过程。

2.5 EEHD、EESB及联合给药降低PKM2/PKM1比率

如图4所示,与对照组比较,EEHD、EESB均可以显著抑制PKM2的表达,降低PKM2/PKM1的比率($P < 0.05$),二者联用对PKM2/PKM1的抑制作用明显大于单药,这说明PKM可能是二者联用协同抑制糖酵解的重要靶点之一,该途径中的其它可能靶点有待于进一步研究。

3 讨论

胰腺癌恶性程度高、发展快,是预后最差的恶性肿瘤之一。临床上,80%以上的胰腺癌患者确诊

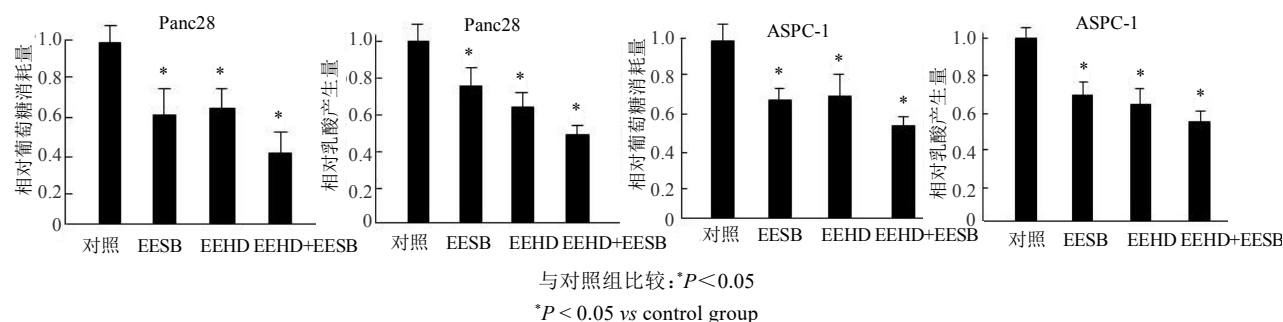


图3 EEHD(50 $\mu\text{g/mL}$)、EESB(50 $\mu\text{g/mL}$)及EEHD+EESB(25 $\mu\text{g/mL}$ +25 $\mu\text{g/mL}$)处理后Panc 28和ASPC-1肿瘤细胞葡萄糖消耗、乳酸产生的变化($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 Changes of glucose consumption and lactic acid production of Panc28 and ASPC-1 cells after treatment with EEHD (50 $\mu\text{g/mL}$), EESB (50 $\mu\text{g/mL}$) and EEHD+EESB (25 $\mu\text{g/mL}$ +25 $\mu\text{g/mL}$) ($\bar{x} \pm s, n=3$)

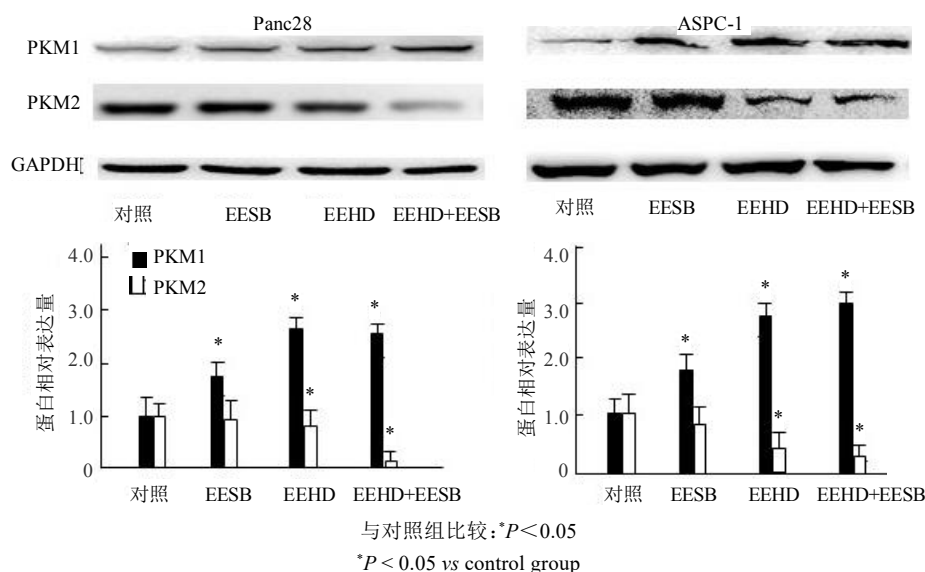


图4 EESB(50 $\mu\text{g/mL}$)、EEHD(50 $\mu\text{g/mL}$)及EEHD+EESB(25 $\mu\text{g/mL}$ +25 $\mu\text{g/mL}$)影响Panc 28和ASPC-1肿瘤细胞PKM亚型转换($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 4 Effects of EEHD (50 $\mu\text{g/mL}$), EESB (50 $\mu\text{g/mL}$) and their combination (25 $\mu\text{g/mL}$ +25 $\mu\text{g/mL}$) on PKM transformation of Panc28 and ASPC-1 cells($\bar{x} \pm s, n=3$)

时已是晚期,丧失了手术机会,只能依赖于药物的治疗。然而,常用的化疗药物如吉西他滨或者5-氟尿嘧啶等治疗效果很不理想。中医治疗胰腺癌的历史由来已久,多个小样本的临床研究、个案报道及名医经验总结均显示^[14-18],以中医药治疗为基础的综合治疗在延长胰腺癌患者的生存期、改善患者生活质量方面优势更明显。虽然HD、SB对肝癌、胃癌等肿瘤的抑制作用已有报道^[19-20],但其配伍比例及其对胰腺癌的作用未见报道。故本研究重点关注了其不同配伍比例的抗胰腺癌作用及机制。

本实验首先研究了EEHD与EESB对胰腺癌的体内外作用,并进一步研究了二者不同比例配伍对其抗肿瘤活性的影响。本研究将EEHD与EESB进行联用,确定最佳联用比例1:1,能够使该组合物发挥最大的协同作用。进一步的体内实验结果表明,

1:3、1:1和3:1比例联合可产生显著高于环磷酰胺组的抑瘤作用,其抑瘤率分别为57.80%、61.01%和58.72%。通过裸鼠体质量变化结果可以看出,联用组虽显著抑制了肿瘤生长,但对体质量影响较小,其对小鼠体质量影响显著低于环磷酰胺组,说明其毒性低、耐受性较好。

HD、SB在抗肿瘤方面的活性受到诸多学者的关注^[19,21]。其单味药的化学成分及抗肿瘤作用机制已有广泛研究,但目前对HD-SB药对配伍的研究相对较少。活跃的糖酵解代谢已成为恶性肿瘤最显著的特征之一^[22],故葡萄糖摄取量和乳酸的积累量的升高是肿瘤糖酵解的重要标准。本研究结果表明,HD、SB联合组葡萄糖摄取量和乳酸水平明显低于单药组,提示二者可协同抑制糖酵解过程。进一步研究发现,HD、SB联合对肿瘤有氧糖酵解的抑制

作用可能是通过影响PKM亚型转换实现的。HD、SB联合对糖酵解的影响可能与多靶点、多环节有关,其确切的机制和靶点还有待于进一步确证。

参考文献

- [1] 毛宇,徐芳,徐小娟,等.白花蛇舌草抗肿瘤成分及其作用机理研究进展[J].现代预防医学,2015,42(17):3128-3132.
- [2] 闫辉,吕青涛.白花蛇舌草、半枝莲及其药对抗肿瘤活性的研究进展[J].现代肿瘤医学,2015,23(22):3353-3356.
- [3] 林靖怡,刘韶松,明艳林.半枝莲化学成分及药理活性研究进展[J].亚热带植物科学,2015,44(1):77-82.
- [4] 陈洪.肿瘤和方加减治疗胃癌康复期20例[J].福建中医药,1997,28(1):24-25.
- [5] 陈友芝.陈友芝医案[M].杭州:浙江人民出版社,2003.
- [6] 余朋千,唯文发.实用中西医肿瘤治疗大全[M].重庆:重庆大学出版社,1995.
- [7] 陈志刚,谭金龙,余美剑.扶正解毒汤联合调强放疗治疗宫颈癌50例[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(22):40-42.
- [8] 费福林.扶正化毒汤治疗胃癌术后50例[J].陕西中医,1997,18(7):1.
- [9] 欧水平,王森,陈灵,等.白花蛇舌草-半枝莲药对配伍研究分析[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(2):215-217.
- [10] 罗忻.白花蛇舌草治疗恶性肿瘤[J].中医杂志,2007,45(3):249-250.
- [11] 寇志成,李廷保.基于数据分析当代名医陈友芝中医治癌的用药规律研究[J].西部中医药,2014,27(12):55-57.
- [12] 中国药典[S].一部.2015.
- [13] Chou T C. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies [J]. Pharmacol Rev, 2006, 58(3): 621-681.
- [14] 吴超勇.张培彤教授治疗胰腺癌术后患者的疗效观察与用药规律分析[D].北京:北京中医药大学,2019.
- [15] 郑健.基于“辨病论治”中药复方治疗胰腺癌的用药规律分析[A].中华中医药学会.第三届肿瘤阳光论坛暨中华中医药学会肿瘤创新共同体第二届会议论文集[C].中华中医药学会:中华中医药学会,2018.
- [16] 孙为.基于数据挖掘的周仲瑛教授辨治胰腺癌病机证治研究[D].南京:南京中医药大学,2017.
- [17] 刘秀平,孙敬,程君.胰宁消积汤联合化疗治疗中晚期胰腺癌39例临床观察[J].实用中医内科杂志,2015,29(11):55-57.
- [18] 丁铎.基于数据挖掘技术探讨胰腺癌临床用药规律的研究[D].济南:山东中医药大学,2016.
- [19] 蔡芸芸,高嵩,刘鲁明,等.半枝莲提取物通过Hippo/YAP通路抑制胰腺癌PANC-1细胞的增殖、侵袭转移和成瘤能力的研究[J].中华中医药杂志,2017,32(7):2947-2951.
- [20] Yeh Y C, Chen H Y, Yang S H, et al. Hedyotis diffusa combined with Scutellaria barbata are the core treatment of Chinese herbal medicine used for breast cancer patients: a population-based study [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014:202378.
- [21] 王骁,范焕芳,李德辉,等.白花蛇舌草的抗癌作用研究进展[J].中国药房,2019,30(10):1428-1431.
- [22] Schwartz L, Supuran C T, Alfarouk K O. The warburg effect and the hallmarks of cancer [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2017, 17(2):164-170.