

破血消癥中药抗肿瘤转移研究进展

倪雯婷^{1,2}, 潘燕红^{1,2}, 王爱云^{1,2}, 陆茵^{1,2}, 陈文星^{1,2*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏 南京 210023

摘要: 活血化癥治则是中医临床抗肿瘤的重要法则之一, 活血化癥中药的抗肿瘤作用也得到大量的研究证实。但近几年实验研究发现某些活血化癥中药有促进肿瘤转移的作用, 从而使活血化癥中药临床抗肿瘤应用出现争议。破血消癥中药属于活血化癥药的一种, 其效力峻猛, 现代研究证实其抗肿瘤作用明显, 且进一步的研究发现破血消癥类中药及其有效成分对肿瘤转移具有明显的抑制作用。就破血消癥类中药莪术、三棱、斑蝥、水蛭及其有效成分的抗肿瘤转移作用及其机制研究进行综述, 分析认为破血消癥药是一类具有典型抗肿瘤转移作用的活血化癥药, 具有显著的临床应用及开发价值, 并认为其抗肿瘤转移实质与影响肿瘤有氧糖酵解的能量代谢密切相关, 阐明这一机制可为破血消癥药的临床抗肿瘤及肿瘤转移的应用提供理论指导。

关键词: 破血消癥中药; 抗肿瘤转移; 有氧糖酵解; 能量代谢; 活血化癥; 莪术; 三棱; 斑蝥; 水蛭

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)24-4472-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.24.028

Research progress in inhibition of Chinese materia medica with breaking blood stasis and resolving mass on tumor metastasis

NI Wen-ting^{1,2}, PAN Yan-hong^{1,2}, WANG Ai-yun^{1,2}, LU Yin^{1,2}, CHEN Wen-xing^{1,2}

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, Nanjing 210023, China

Abstract: Activating blood and dissolving stasis is one of the important principles of clinical anti-tumor by traditional Chinese medicine and the anti-tumor effect of the blood-activating and stasis-resolving drugs has been confirmed by a large number of studies. But in recent years, some experimental studies have found that some blood-activating and stasis-resolving drugs could promote tumor metastasis. And then the clinical application of this kind of drugs has suffered from many controversial problems. Chinese materia medica (CMM) with breaking blood stasis and resolving mass (Poxue herbs) is a kind of blood-activating and stasis-resolving drugs which display the severe effect. Nowadays some researchers confirmed its obvious antineoplastic effect and its prominent anti-tumor metastasis effect, which indicated in recent studies. In this article, we summarized the anti-tumor metastasis effect and mechanism of the Poxue herbs like *Curcumae Rhizoma*, *Sparganii Rhizoma*, *large blister Beetle*, *leech*, and its effective components in detail. And we also put forward that Poxue herbs are the ones which have the anti-tumor metastasis effect among blood-activating and stasis-resolving drugs, and it valued with significant clinical application and development. It is also believed that the Poxue herbs could inhibit the tumor metastasis which is related with aerobic glycolysis and can provide the theoretical direction to guide clinical application.

Key words: Chinese materia medica with breaking blood stasis and resolving mass (Poxue herbs); antitumor metastasis; aerobic glycolysis; energy metabolism; activating blood and dissolving stasis; *Curcumae Rhizoma*; *Sparganii Rhizoma*; *Myiablbris*; *Hirudo*

恶性肿瘤是当今危害人类生命健康的重要杀手, 而转移又是恶性肿瘤所特有的一种生物学行为, 是肿瘤治疗失败的最根本原因^[1]。中医对肿瘤转移

的病机认识有气滞、血瘀、痰凝、毒聚、正虚等几个方面^[2]。临床观察也显示大部分肿瘤患者存在有形肿块固定不移、疼痛昼轻夜重、舌质青紫、舌体

收稿日期: 2016-09-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673648); 江苏省高校优势学科建设项目 (PAPD); 江苏省青蓝工程项目

作者简介: 倪雯婷 (1993—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药肿瘤药理学。Tel: 15161190788 E-mail: nwting93@163.com

*通信作者 陈文星 (1975—), 男, 硕士生导师, 副教授, 研究方向为中药肿瘤药理学。Tel: 13951767231 E-mail: chenwxmail@163.com

瘀点瘀斑及舌下脉络迂曲等症状,这基本符合中医血瘀证的表现^[3]。基于肿瘤与血瘀证之间的密切联系,活血化瘀中药在临床抗肿瘤治疗上的重要性日益突显,但在长期临床应用的观察后发现,活血化瘀中药在抗肿瘤的同时应用不当会出现不良反应^[4]。许多学者通过研究表明活血化瘀药可能存在促进肿瘤转移的作用,故对此类药物的应用一直争议较大^[5]。

然而随着研究的深入,越来越多的研究数据证实破血消癥中药相较于其他活血化瘀中药对肿瘤转移有明显的抑制作用^[6],这或许与破血消癥中药属于活血化瘀中药中效力最强的一类相关。相较于活血化瘀中药中的和血药和活血药 2 类,破血消癥中药的功效为化瘀散结、破血消癥,效力峻猛。现代研究也证实破血消癥中药中的有效成分对肿瘤细胞的杀伤作用明显强于和血药和活血药中的有效成分。而在影响肿瘤转移最为关键的一环——血管生成方面,和血药和活血药中的有效成分对血管生成表现出双向作用,而破血消癥药中的有效成分均呈现抑制作用,这也是破血消癥药对肿瘤转移表现抑制作用的最直接证据。所以若能真正明确其抗肿瘤转移的确切作用,深入认识其抗肿瘤转移作用的分子机制及其具体环节,将对临床肿瘤治疗具有显著意义,并且为抗肿瘤转移的新药研究提供方向性指导。

本文对破血消癥中药具体药味及其有效成分在抗肿瘤转移方面的研究进展进行阐述,并结合中医的肿瘤认识及目前抗肿瘤转移研究的趋势提出破血消癥中药抗肿瘤转移的可能研究方向。

1 莪术

莪术 *Curcuma Rhizoma* 属姜科植物,味辛、苦,性温,归肝、脾经,其主要抗肿瘤活性成分有姜黄素(curcumin)、 β -榄香烯(β -elemene)、 γ -榄香烯(γ -elemene)、莪术醇(curcumol)、莪术酮(curzerenone)、吉马酮(germacrone)、异莪术烯醇(isocurcumenol)等。其中研究较多的是姜黄素、 β -榄香烯和莪术醇。

1.1 姜黄素

研究发现姜黄素在抑制原位癌向外扩散和转移方面的作用明显。Chen 等^[7]通过实验观察到姜黄素能抑制癌基因 MDM2 的表达,下调 bc1-2 和 survivin 表达,激活抑癌基因 HLJ1,通过改变多种癌基因蛋白以及诱导抗癌基因的表达水平来发挥抗肿瘤转移作用。在肿瘤细胞侵袭和转移过程中,金属基质蛋

白酶(MMPs)起着关键性的作用,它几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,而有研究表明姜黄素可以显著抑制小鼠高转移性黑色素瘤细胞的 MMP-2 活性,使膜 I 型基质金属蛋白酶(MT1-MMP)和细胞内信号途径中的局部黏着斑激酶(FAK)的表达下降,减少人肺腺癌细胞的迁移、侵袭和转移。FAK 下调和 MMP-2 活性的下降是姜黄素抗肿瘤转移的一个重要原因^[8]。另外姜黄素的抗肿瘤转移作用还涉及到对肿瘤内血管生成的抑制作用,研究表明核转录因子- κ B(NF- κ B)通路在该过程中起到了十分重要的作用^[9],在肿瘤细胞中 NF- κ B 信号通路若被激活,会导致肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达增加,而 TNF- α 表达增加则会促进血管内皮生长因子(VEGF)的表达,进而诱导肿瘤血管的生成^[10]。

1.2 β -榄香烯

β -榄香烯是莪术中另一个研究广泛的抗癌有效成分,目前有研究表明其可通过诱导肿瘤细胞凋亡来抑制肿瘤转移。诸多体内外的实验表明,细胞凋亡是调节肿瘤细胞转移的重要机制,对肿瘤转移的过程有多个环节调控^[11]。其中 Bcl-2 基因家族包括了以 Bcl-2、Bcl-xl 为代表的抗凋亡基因以及 Bax、Bak 为代表的促凋亡基因,两者通过二聚体化过程在线粒体水平上调节细胞凋亡^[12]。杜旭升等^[13]研究表明 β -榄香烯可通过下调 Bcl-2、Bcl-xl 的表达而促使 A549 和 H460 细胞发生凋亡,抑制肿瘤转移。近年来还有研究发现 Survivin 是凋亡抑制蛋白(IAP)家族中的成员,可通过与 Caspase-3、Caspase-7、Caspase-9 结合抑制多种刺激诱导的细胞凋亡^[14-15]。Chen 等^[16]也证实 β -榄香烯在膀胱癌细胞中可通过下调 Survivin 基因表达而降低细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡,故被认为是肿瘤治疗的一个新靶点。此外,Chen 等^[17]还发现 β -榄香烯可以通过抑制 VEGF 诱导的血管生成对黑色素瘤的生长及转移起到抑制作用。Shi 等^[18]则认为 β -榄香烯还可通过下调尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)、尿激酶型纤溶酶原激活剂受体(uPAR)、MMP-2 和 MMP-9 的表达抑制黑色素瘤细胞的转移。

1.3 莪术醇

有学者用莪术醇构建 SGC-7901 瘤苗显示,莪术醇能显著抑制皮下肿瘤结节形成,且能显著阻止胃癌细胞的肺转移,延长荷瘤鼠的生存时间^[19]。林海等^[20]用莪术醇处理白血病 L1210 细胞后,发现细

胞形态发生改变,形成特征性的凋亡小体,这提示莪术醇能通过诱导细胞凋亡抑制 L1210 细胞生长,且抑制作用比莪术油更强。

2 三棱

三棱 *Sparganii Rhizoma* 属黑三棱科植物,味苦、性平,入肝、脾经,三棱抗肿瘤活性成分研究较多的是三棱黄酮类。

2.1 三棱水提物

研究表明肿瘤细胞往往通过自分泌,与周围的组织相互作用,在肿瘤周边的组织区域形成一种相对的“免疫赦免”环境,使转移灶中的肿瘤细胞能够逃避机体免疫的攻击^[21]。李学臣等^[22]用免疫组织化学等方法将三棱水提物作用于 H₂₂ 荷瘤小鼠,结果显示三棱水提物能够提高血清中 TNF- α 、白细胞介素-2 (IL-2) 的水平,增强荷瘤鼠的免疫能力。因此,提高肿瘤患者自身的免疫功能也是抑制肿瘤转移的有效途径之一。吉爱军等^[23]还发现三棱散水提物对人胃癌 SGC-7901 细胞有抑制增殖和促进凋亡的作用。RT-PCR 法检测显示,NF- κ B p65 mRNA、cyclinD1 mRNA 呈现低表达,则 p16 mRNA 呈现高表达。由此推测,NF- κ B p65 表达下调会直接影响 cyclinD1 表达,发挥细胞周期的正反馈调节作用,p16 表达上调可启动细胞周期的负反馈调节,共同作用产生细胞增殖抑制及促进凋亡的作用以抑制肿瘤转移。

2.2 三棱黄酮

肿瘤病人血液的高凝状态是肿瘤生长、肿瘤转移的强诱导因素,并且肿瘤细胞还可通过多种机制导致血栓形成,进而促进肿瘤的生长与转移^[24]。陆兔林等^[25]采用血小板聚集功能测定法、小鼠体内血栓形成法对三棱黄酮进行抗血小板聚集及抗血栓的研究。结果表明,三棱黄酮具有较强的抗血小板聚集及抗血栓作用,由此改善肿瘤病人异常的血液流变学状态,降低肿瘤转移的发生几率。

3 斑蝥

斑蝥 *Mylabris* 属节肢动物昆虫纲,是我国首先发现的一种具有抗肿瘤作用的昆虫类药物。斑蝥素作为主要抗肿瘤活性成分已投入临床应用多年,但因斑蝥素对消化系统和泌尿系统有严重刺激性,故限制了其临床应用。因此,基于对斑蝥素的结构优化就产生了一系列斑蝥素的衍生物,如去甲斑蝥素、斑蝥酸钠、去甲斑蝥酸钠等^[26-27]。

3.1 斑蝥素

研究表明斑蝥中的有效成分抗肿瘤转移作用明

显。斑蝥素能抑制 NF- κ B p65 和 FAK 的磷酸化水平,同时上调 FAK 蛋白表达,NF- κ B p65 下调后能使 VEGF、白细胞介素-8 (IL-8) 和 MMP-9 活性下降,减少肿瘤的新血管生成,从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移^[28]。Kim 等^[29]研究了斑蝥素对肺癌细胞 A549 的作用,发现其能通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,降低 MMP-2 的活性,从而减少细胞外基质的降解,降低肺癌细胞转移率。在 TSGH-8301 人膀胱肿瘤细胞研究中,斑蝥素通过阻碍线粒体相关信号通路,降低 MMP-2 和 MMP-9 的活性,从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移^[30]。

3.2 去甲斑蝥素

Yeh 等^[31]进行了去甲斑蝥素抗人肝癌细胞 Huh7 转移的研究,结果表明去甲斑蝥素通过降低 NF- κ B 结合 DNA 的活性而抑制 ERK1/2 磷酸化,引起 MMP-9 和 u-PA 表达下调,从而抑制肝癌细胞迁移和侵袭。Zhang 等^[32]研究了去甲斑蝥素对 VEGF、血管内皮细胞生长因子受体 2 (VEGFR2) 及其下游信号分子丝裂原活化的细胞外信号调节激酶 (MEK)、细胞外信号调控的蛋白激酶 (ERK) 的影响,结果表明去甲斑蝥素通过抑制 VEGFR2/MEK/ERK 信号通路活化,减弱了 VEGF 的作用,减少了肿瘤血管生成。Zhang 等^[33]观察了去甲斑蝥素对其他血管生成调节因子的影响,发现其能提高胆囊癌移植瘤内血管生成抑制因子凝血酶敏感蛋白 (TSP) 和金属蛋白酶组织抑制因子-2 抗体 (TIMP-2) 的表达,同时降低血管生成刺激因子 VEGF、促血管生成素 (Ang-2) 的表达,以此发挥抗血管生成作用。Liu 等^[34]发现去甲斑蝥素还可呈时间、剂量依赖性地诱导人淋巴管内皮细胞 (HLECs) 凋亡,抑制 HLEC 增殖、迁移,同时下调 VEGF-3、血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 以及血管内皮生长因子 D (VEGF-D) 表达,减少淋巴管的形成,减少肿瘤细胞的淋巴道转移。张梅^[35]研究还表明去甲斑蝥素可诱导 SMMC-7721 细胞凋亡,作用机制在于上调 bax 的表达,促进线粒体中的细胞色素 C 释放入细胞质内,激活 caspase-3 酶原为活性 caspase-3,最终活性 caspase-3 直接执行肿瘤细胞的早期凋亡和晚期凋亡过程。

魏素菊等^[36]通过体外实验对艾易舒 (斑蝥酸钠和维生素 B6 配制而成的抗肿瘤注射剂) 进行研究,分析其对经过植物血凝素活化后的人外周血淋巴细胞在分泌白介素方面的影响,结果表明斑

螯酸钠能通过促进淋巴细胞分泌 IL-2 来增强机体的免疫功能,抑制转移,提高疗效。同时也通过抑制 IL-8 的分泌,抑制肿瘤血管新生。杨海昆等^[37]证实去甲斑螯酸钠能抑制肝癌细胞 HepG2 的黏附、侵袭及迁移能力,其机制可能也与降低 MMP-9 的表达有关。

4 水蛭

水蛭 *Hirudo* 是水蛭科动物蚂蟥 *Whitmania pigra* Whitman、水蛭 *Hirudo nipponica* Whitman、柳叶蚂蟥 *Whitmania acranulata* Whitman 的干燥全体,其最主要的抗肿瘤活性成分是水蛭素。

李小菊等^[38]研究发现水蛭能改善肿瘤缺氧微环境,从而抑制肿瘤血管生成来发挥抗肿瘤作用,其机制可能是通过降低缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 蛋白表达水平以及降低由 HIF-1 α 所介导的靶基因 VEGF mRNA 表达来实现。吴秋玲等^[39]研究发现,水蛭能够抑制 VEGF 和 MMP-9 的表达,降低肿瘤组织的微血管密度及抑制血管内皮细胞的增殖,从而抑制肿瘤血管的生成,起到抗肿瘤转移的作用。Langer 等^[40]研究发现血友病大鼠 B16F10 肺转移在使用单剂量凝血 FVIII 因子后明显增加,而加入水蛭素后,其肺结节数量明显减少,显示即使在 FVIII 因子缺失的情况下,凝血酶的产生也能促进肺转移。Niimi 等^[41]研究发现血栓调节蛋白和凝血酶能提高小鼠乳房肿瘤细胞的侵袭能力,实验研究证明水蛭素恰能抑制血栓调节蛋白和凝血酶的刺激作用而产生抗肿瘤作用。除此以外,Guo 等^[42]发现水蛭素能明显增强长春新碱抑制黑色素瘤 B16 细胞增长及转移的作用。Lu 等^[43]观察到水蛭素可抑制喉癌 HEP2 细胞的黏附、运动和迁移。

5 展望

基于破血消癥中药在抑制肿瘤转移方面的明显优势,认为深入研究其抗肿瘤转移机制的意义重大。尽管现有研究对于破血消癥药及其有效成分的抗肿瘤转移作用的机制进行了探讨,且多数集中在影响肿瘤细胞运动、黏附、转移相关的 MMPs、VEGF 以及凋亡相关蛋白分子上,显然这一研究结果明显落后于现在肿瘤转移的研究进展,无法满足临床应用的需要。

近几年,肿瘤有氧糖酵解能量代谢异常(Warburg 效应)的观点越来越受到学者们的关注。Hanahan 等^[44]2000 年提出癌细胞的六大标志,一度被广泛引用。2006 年美国癌症研究协会年会上

Gottlieb 预言能量代谢异常或将成为癌细胞的第 7 个标志^[45],而分析认为破血消癥中药抗肿瘤转移机制与能量代谢密切相关。中医认为肿瘤属于典型的血瘀证,治以化瘀散结,而破血消癥药化瘀散结的实质可能就是逐步地改善局部增生组织的缺血缺氧环境,加速能量代谢、提高效率,从而破坏增生组织赖以生存的环境,进而影响细胞的生物学行为如黏附、运动、迁移等。已有研究数据证实破血消癥药具有抑制肿瘤血管生成的作用,而血管生成是有氧糖酵解促进肿瘤转移的关键环节。因此,以有氧糖酵解途径为靶向的研究将会有助于阐明破血消癥药抗肿瘤转移的实质,并为临床破血消癥药的抗肿瘤及肿瘤转移的应用提供依据。

参考文献

- [1] 杨振江. 活血化痰对肿瘤转移影响的研究概况 [J]. 湖南中医学院学报, 2002, 22(4): 66-69.
- [2] 宋春燕. 活血化痰药物对肿瘤转移的研究进展 [J]. 江西中医药, 2007, 38(3): 65-68.
- [3] 任为民, 张培彤. 血瘀证及活血药对肿瘤转移影响的相关分子机制研究概况 [J]. 中国肿瘤, 2011, 20(7): 509-514.
- [4] 邱佳信. 在恶性肿瘤治疗中如何合理应用活血化痰药物 [J]. 中医杂志, 1987, 5(38): 64-67.
- [5] 孔颖泽, 江秋英. 活血化痰法治疗恶性肿瘤探析 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(12): 1847-1849.
- [6] 宋贯霞, 顾新刚, 王 炎. 中药调节肿瘤血管新生现状 [J]. 中国医药科学, 2011, 23(1): 45-47.
- [7] Chen H W, Lee J Y, Huang J Y, *et al.* Curcumin inhibits lung cancer cell invasion and metastasis through the tumor suppressor HLJ1 [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(18): 7428-7438.
- [8] Banerji A, Chakrabarti J, Mitra A, *et al.* Effect of curcumin on gelatinase A (MMP-2) activity in B16F10 melanoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2004, 211(2): 235-242.
- [9] Marquardt J U, Gomez-Quiroz L, Camacho L O A, *et al.* Curcumin effectively inhibits oncogenic NF- κ B signaling and restrains stemness features in liver cancer [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(3): 661-669.
- [10] Wilken R, Veena M S, Wang M B, *et al.* Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10(12): 19.
- [11] 齐菲菲, 贺福初, 姜 颖. 肿瘤转移研究的现状与趋势

- [J]. 生物化学与生物物理进展, 2009, 36(10): 1244-1254.
- [12] 史新惠, 王芳. 肺癌中相关凋亡分子的新近研究进展 [J]. 医学综述, 2014, 20(10): 1729-1732.
- [13] 杜旭升, 鱼军, 李建英, 等. β -榄香烯对肺腺癌 A549 和 H460 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(9): 1107-1108.
- [14] Tamm I, Wang Y, Sausville E, *et al.* IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(23): 5315-5324.
- [15] Dohi T, Beltrami E, Wall N R, *et al.* Mitochondrial surviving inhibits apoptosis and promotes tumorigenesis [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(8): 1117-1127.
- [16] Chen X, Wang Y, Luo H, *et al.* β -Elemene acts as an antitumor factor and downregulates the expression of survivin, Bcl-xl and Mta-1 [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 6(5): 989-995.
- [17] Chen W, Lu Y, Wu J, *et al.* Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(4): 799-808.
- [18] Shi H, Liu L, Liu L, *et al.* β -Elemene inhibits the metastasis of B16F10 melanoma cells by downregulation of the expression of uPA, uPAR, MMP-2 and MMP-9 [J]. *Melanoma Res*, 2014, 24(2): 99-107.
- [19] 徐立春, 陈平, 孙振华, 等. 莪术醇瘤苗治疗胃癌的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(12): 2066-2069.
- [20] 林海, 李晓辉. 莪术醇诱导白血病 L1210 细胞凋亡作用研究 [J]. 中国药房, 2008, 30(19): 2328-2329.
- [21] 张百红, 岳红云. 免疫微环境促进肿瘤发生发展的机制研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(6): 862-864.
- [22] 李学臣, 张涛, 魏晓东. 三棱提取物对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用 [J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(5): 78.
- [23] 吉爱军, 陆建伟, 刘沈林, 等. 三棱散对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖作用的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(1): 114-117.
- [24] 王玉婷, 赵化荣. 恶性肿瘤与静脉血栓栓塞的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(5): 1028-1032.
- [25] 陆兔林, 叶定江, 毛春芹, 等. 三棱总黄酮抗血小板聚集及抗血栓作用研究 [J]. 中草药, 1999, 30(6): 439-440.
- [26] 杜恒飞, 于路佳, 蒙艳凤, 等. 去甲斑蝥素抗骨髓瘤作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2479-2483.
- [27] 周杰, 吴敬波. 斑蝥素及其衍生物抗肿瘤研究近况 [J]. 西南军医, 2014, 16(3): 271-274.
- [28] Huang S, Robinson J B, Deguzman A, *et al.* Blockade of nuclear factor-kappaB signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8 [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(19): 5334-5339.
- [29] Kim Y M, Ku M J, Son Y J, *et al.* Anti-metastatic effect of cantharidin in A549 human lung cancer cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(4): 479-484.
- [30] Huan K H, Lee H H, Liu D Z, *et al.* Candidature-included cytotoxicity and cyclooxygenase 2 expression in human bladder carcinoma cell line [J]. *Toxicology*, 2006, 223(1/2): 136-143.
- [31] Yeh C B, Hsieh M J, Hsieh Y H, *et al.* Antimetastatic effects of norcantharidin on hepatocellular carcinoma by transcriptional inhibition of MMP-9 through modulation of NF- κ B activity [J]. *PLoS One*, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0031055.
- [32] Zhang L, Ji Q, Liu X, *et al.* Norcantharidin inhibits tumor angiogenesis via blocking VEGFR2/MEK/ERK signaling pathways [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(5): 604-610.
- [33] Zhang J T, Fan Y Z, Chen C Q, *et al.* Norcantharidin: a potential antiangiogenic agent for gallbladder cancers in vitro and in vivo [J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(5): 1501-1514.
- [34] Liu Z Y, Qiu H O, Yuan X L, *et al.* Suppression of lymphangiogenesis in human lymphatic endothelial cells by simultaneously blocking VEGF-C and VEGF-D/VEGFR-3 with norcantharidin [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(5): 1762-1772.
- [35] 张梅. 去甲斑蝥素对人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡相关因子半胱天冬酶 3、bax 和细胞色素 C 表达的影响 [J]. 陕西中医, 2015, 36(8): 1094-1096.
- [36] 魏素菊, 苑素云, 刘义冰. 斑蝥酸钠维生素 B6 注射液体外调节细胞因子的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(9): 1226-1228.
- [37] 杨海昆, 刘会平, 赵浩亮. 去甲斑蝥酸钠注射液对人类肝癌 HepG2 细胞侵袭迁移、黏附的抑制作用 [J]. 肿瘤研究与临床, 2012, 24(10): 678-681.
- [38] 李小菊, 卢宏达, 陈卫群, 等. 水蛭抑制肿瘤血管生成的作用及其机制 [J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(1): 46-50.
- [39] 吴秋玲, 卢宏达, 郭继龙, 等. 水蛭、斑蝥对小鼠移植

- 肉瘤 S180 血管形成的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(6): 667-669.
- [40] Langer F, Amirkhosravi A, Ingersoll S B, *et al.* Experimental metastasis and primary tumor growth in mice with hemophilia A [J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(5): 1056-1062.
- [41] Niimi S, Harashima M, Takayama K, *et al.* Thrombomodulin enhances the invasive activity of mouse mammary tumor cells [J]. *J Biochem*, 2005, 137(5): 579-586.
- [42] Guo R R, Liu Y, Lu W L, *et al.* A recombinant peptide, hirudin, potentiates the inhibitory effects of stealthy liposomal vinblastine on the growth and metastasis of melanoma [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(4): 696-702.
- [43] Lu Q, Lv M, Xu E, *et al.* Recombinant hirudin suppresses the viability, adhesion, migration and invasion of Hep-2 human laryngeal cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(3): 1358-1364.
- [44] Hanahan D, Weinberg R A. The hallmarks of cancer [J]. *Cell*, 2000, 100(1): 57-70.
- [45] Garber K. Energy deregulation: licensing tumors to grow [J]. *Science*, 2006, 312(5777): 1158-1159.