

## 中药有效成分抗肿瘤活性及作用机制研究进展

李小江<sup>1</sup>, 邬明歆<sup>2</sup>, 孔凡铭<sup>1</sup>, 杨佩颖<sup>1</sup>, 朱津丽<sup>1</sup>, 贾英杰<sup>1\*</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300381

2. 天津中医药大学研究生院, 天津 300193

**摘要:** 中医药已有 2 000 多年的历史, 并已获得广泛的临床应用, 随着诊疗水平的提高, 中药在延长癌症患者生存期、提高其生活质量等方面的作用得到了越来越多的关注和认可。中药抗肿瘤的活性与机制有多途径、多靶点、多通路的特点, 如抑制肿瘤细胞增殖, 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞侵袭、转移, 调节肿瘤微环境, 抗肿瘤血管生成, 逆转药物耐药等。对目前抗肿瘤有明确疗效的中药有效成分作用机制进行综述, 以期中医药抗肿瘤研究提供一定的思路和理论依据。

**关键词:** 中药; 有效成分; 肿瘤; 抗肿瘤活性; 作用机制

**中图分类号:** R285      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2020)09-2587-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.09.036

## Review of anti-tumor activity and mechanism of Chinese materia medica active ingredients

LI Xiao-jiang<sup>1</sup>, WU Ming-xin<sup>2</sup>, KONG Fan-ming<sup>1</sup>, YANG Pei-ying<sup>1</sup>, ZHU Jin-li<sup>1</sup>, JIA Ying-jie<sup>1</sup>

1. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

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

**Abstract:** Traditional Chinese medicine has a history of more than 2 000 years with wide application in clinical practice. With the progress of diagnosis and treatment, the role of Chinese materia medica in extending the survival period of cancer patients and improving their quality of life has received increasing attention and recognition. The anti-tumor activity and mechanism of Chinese materia medica have the characteristics of multi-pathway, multi-target, and multi-pathway, such as inhibiting tumor cell proliferation, promoting tumor cell apoptosis, inhibiting tumor cell invasion and metastasis, regulating tumor microenvironment, anti-tumor angiogenesis, and reversing drug resistance. The mechanism of anti-tumor monomer in Chinese materia medica was reviewed in order to provide some ideas and theoretical basis for the anti-tumor research of traditional Chinese medicine.

**Key words:** Chinese materia medica; active ingredients; tumor; antitumor activity; mechanism of action

我国的恶性肿瘤发生率及死亡率较高, 根据国家癌症中心 2019 年最新发布的中国癌症统计结果表明<sup>[1]</sup>, 我国癌症患者人数约占全球 40%; 中国恶性肿瘤的发病率约为 0.278%、死亡率为 0.167%, 中国人口标准化率分别为 0.190%、0.106%, 世界标准化率为 0.186%、0.106%。在中国, 肿瘤治疗中具有中医药全程管理的特点, 中医药的介入可以明显降低肿瘤治疗过程中的不良反应, 提升治疗有效率, 改善肿瘤患者的生活质量。

目前采用一些肿瘤治疗药物, 如化疗药物吉西他滨、多西他赛、培美曲塞, 分子靶向药物, 免疫治疗药物厄洛替尼、贝伐珠单抗及吉非替尼等<sup>[2]</sup>治疗后, 肿瘤患者中位无进展生存期延长, 总体生存率较高, 与此同时, 三级或四级不良反应(如骨髓抑制, 肝肾功能异常, 皮疹, 恶心、呕吐等胃肠道反应)发生率在治疗后增加, 并且价格昂贵<sup>[3]</sup>。中医治疗恶性肿瘤更多强调“整体观念”和“带瘤生存”, 其治疗目标不仅局限于杀灭癌细胞和缩小肿

收稿日期: 2019-12-07

**基金项目:** 天津市卫生健康委员会中医药重点领域科研项目(2020008); 天津市自然科学基金资助项目(19JCZDJC37000); 天津市计划科技项目(17ZXMFSY00190); 天津市中医药重点领域科技项目(A0105)

**作者简介:** 李小江(1980—), 女, 博士, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: zxqlovelxj@126.com

**\*通信作者:** 贾英杰(1960—), 男, 博士, 研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail: jiayingjie1616@sina.com

瘤, 还在于提高患者生存质量和延长生存期<sup>[4]</sup>。中药具有多成分、多靶点、多通路的协同调控作用, 其中的活性单体成分众多, 作用机制复杂多样。在肿瘤的发生、发展、转移及免疫调节等多个阶段发挥了多种疗效。本文综述了近年来发现的中药有效成分抗肿瘤活性及其可能的作用机制, 为中药活性成分研究提供参考。

### 1 抑制肿瘤细胞增殖

抗肿瘤中药可从多条途径调节细胞信号转导通路, 抑制癌细胞过度增殖而发挥抗肿瘤作用。

黄芩素 (baicalein) 提取自黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi, 可以抑制乳腺癌、肺癌和白血病等多种癌细胞的增殖<sup>[5]</sup>。Chen 等<sup>[6]</sup>发现, 黄芩素作用于肺癌 A549 细胞后, 细胞增殖、侵袭、迁移及人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 官腔样结构形成均受到明显抑制, 黄芩素进入体内后, 在血液中迅速转化为黄芩苷 (baicalin) 及其他代谢物, 黄芩苷可以刺激内质网应激, 上调 Ste20-like 激酶磷酸化水平, 激活 Hippo 信号通路, 抑制肿瘤细胞的增殖和转移。体内实验亦证实黄芩素通过干预氨基酸、碳水化合物和能量代谢等对移植瘤的生长具有直接的抑制作用<sup>[7]</sup>。

苦参碱 (matrine) 提取自苦参 *Sophora flavescens* Alt., 有抗肿瘤、抗病毒作用, 当作用于体外培养的宫颈癌 HeLa 细胞后, 细胞周期比例发生明显变化, 周期相关蛋白 Wee 表达水平升高, CyclinA、CDC2 和 CyclinB 表达水平降低, 细胞增殖被抑制<sup>[8]</sup>。在肝癌 HepG2 细胞中, 苦参碱能抑制细胞内 CD90、EpCAM 和 CD133 等干细胞标志物 mRNA 的表达, 抑制  $\beta$ -catenin 的转录活性, 使 HepG2 细胞增殖活性降低<sup>[9]</sup>。

雷公藤红素 (tripterine) 来源于雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 的根皮, 可以祛风除湿、清热解毒, 有抗氧化、抗癌症新生血管生成作用。胃癌 BGC-823 细胞经雷公藤红素处理后, 细胞周期阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期, 细胞有氧糖酵解过程中葡萄糖利用量及乳酸生成量降低, 代谢相关蛋白表达下降, 相关酶活性受抑制, 使细胞增殖受到抑制<sup>[10]</sup>。然而, 雷公藤红素具有肝毒性和肾毒性的副作用, 需注意其治疗肿瘤的安全性和有效性。

姜黄素 (curcumin) 对胃癌细胞的增殖具有较强抑制作用、并且抑制迁移和侵袭, 机制可能与调控 Wnt3a/ $\beta$ -catenin/上皮间质转化 (EMT) 通路、细

胞凋亡相关家族 Bcl-2 及 caspase 有关<sup>[11]</sup>。

### 2 促进肿瘤细胞凋亡

针对细胞内凋亡信号通路、凋亡相关靶点的分子靶向治疗可以逆转、延迟、阻止肿瘤发生发展。小檗碱 (berberine) 能够促进肿瘤细胞凋亡, 通过下调凋亡抑制因子 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 表达, 上调凋亡基因 Bax 表达, 抑制细胞色素释放和 EMT 过程, 促进细胞凋亡<sup>[12]</sup>。

蟾蜍皮中提取的沙蟾毒精 (arenobufagin) 作用于非小细胞肺癌 PC-9 细胞后, 细胞的染色质固缩、核碎裂、形成凋亡小体, 同时表皮生长因子受体 (EGFR) /Raf/丝裂原活化蛋白激酶激酶 (MEK) /细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路蛋白的磷酸化均受到抑制, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达水平下调, 促凋亡蛋白 Bax 表达水平上调<sup>[13]</sup>; 同时诱导 caspase 家族中的 caspase-9、caspase-3 及聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 裂解, 上调促凋亡蛋白 Noxa 的表达, 并使细胞内与 Noxa 主要结合的抗凋亡蛋白 Mcl-1 失活, 干扰 Noxa 相关通路, 促进肿瘤细胞凋亡<sup>[14]</sup>。含蟾蜍皮的相关成品如华蟾素胶囊、华蟾素注射液等已在临床应用, 并获得良好的效果。

冬凌草甲素 (oridonin) 提取自冬凌草 *Herba Rabdosiae*, 是一种贝壳杉烯的四环二萜类天然化合物。冬凌草甲素可调节磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基  $\alpha$  (PIK3R1)、转化生长因子- $\beta$ 2 等靶蛋白基因表达, 激活 P13K/Akt 信号通路, 从而促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖能力<sup>[15-16]</sup>。

槲皮素 (quercetin) <sup>[17]</sup>可上调 P53、Bax、Fas 等多个凋亡相关基因表达, 阻止 Caspase 蛋白酶激活, 诱发肿瘤细胞凋亡, 对非小细胞肺癌具有较强的抑制作用, 可诱导肿瘤细胞 caspase 非依赖性细胞凋亡。除此之外, 槲皮素还可以下调 DNA 甲基化水平, 抑制癌基因表达<sup>[18]</sup>。

### 3 抑制肿瘤细胞侵袭、转移

侵袭与转移是恶性肿瘤进展的过程, 抑制肿瘤侵袭转移主要包括: ①调控肿瘤细胞的 EMT; ②抑制基质金属蛋白酶对基底膜和细胞外基质的水解; ③抑制肿瘤细胞与基质成分的黏附; ④抑制肿瘤细胞迁移能力; ⑤调控与肿瘤转移相关基因的表达。目前中药抑制肿瘤侵袭转移作用逐渐明确, 以期为临床应用和药物研究提供依据<sup>[19]</sup>。

双氢青蒿素 (dihydroartemisinin) <sup>[20]</sup>具有很强的抗癌活性, 通过调控 EMT 相关基因, 抑制转化

生长因子- $\beta$  诱导的细胞侵袭、转移, 癌症转移与 EMT 过程有关, 有细胞黏附分子表达减少、细胞骨架及形态上具有间充质细胞等特征, 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程, 在体内外对多种肿瘤细胞具有杀伤作用, 对正常组织细胞的毒性较低。

三七 *Panax notoginseng* (Burkill) F. H. Chen ex C. Chow & W. G. Huang 活性成分三七总皂苷 (PNS) 有活血化瘀的功效, PNS 抑制 PI3K/蛋白激酶 B (Akt) 通路的激活, 下调 miR-21 表达水平, 使肿瘤细胞侵袭和转移相关基质金属蛋白酶受到抑制<sup>[21]</sup>。

淫羊藿苷 (icariin) 是淫羊藿 *Epimedium brevicornu* Maxim. 总黄酮的有效成分, 在前列腺癌中可降低 p-Akt 及磷酸化雄激素受体 (p-AR) 蛋白表达水平, 同时提高钙黏附蛋白 E 水平以增加肿瘤细胞与基质之间的黏附力, 降低降钙素 (calctonin) 以减少去势抵抗现象, 抑制癌细胞侵袭和转移<sup>[22]</sup>。

蝎毒素 (buthotoxin) <sup>[23]</sup>能抑制胶质母细胞瘤细胞的侵袭, 对金属蛋白酶有选择性的抑制作用, 蝎毒液中的活性多肽是其发挥药理作用的主要功能分子, 并且能够跨越血脑屏障和组织屏障, 有较高的药用价值。

#### 4 调节肿瘤微环境

黄芪 *Astragali Radix* 为补气之长, 祖国传统医学认为正气存内、邪不可干, 正虚是与肿瘤发生发展有关, 黄芪可通过上调重组人白细胞介素-17D (IL-17D) 的表达, 从而增强自然杀伤细胞 (NK) 的肺脏募集能力, 促进肺脏抗肿瘤免疫效应<sup>[24]</sup>。黄芪黄酮 (astragalins) <sup>[25]</sup>可以降低血清及肿瘤组织中 IL-17 和维甲酸受体相关孤儿受体  $\gamma$  (ROR $\gamma$ ) 表达, 提高荷瘤小鼠的脾指数及胸腺指数, 降低 X 盒结合蛋白 1、肌醇酶 1 及葡萄糖调节蛋白 78 的表达, 促进重组人 CCAAT 增强子结合蛋白 (C/EBP) 家族同源蛋白的表达, 调节免疫功能。

人参皂苷 (ginsenoside) 是从人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer 中分离得到的主要成分, 在抗肿瘤治疗中得到了广泛的研究, 能激活毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞, 通过调节免疫机能抑制肿瘤。人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 通过上调炎性小体 NLRP12, 抑制白细胞介素和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 表达, 改善炎性微环境<sup>[26]</sup>。

灵芝提取物能有效抑制肿瘤生长, 且无肝、肾

毒性和骨髓抑制作用, 对与炎症反应相关的小胶质细胞行为也有调节作用<sup>[27]</sup>; 灵芝提取物在临床治疗中已应用多年, 联合铂类<sup>[28]</sup>体内实验不仅能抑制肿瘤生长, 还能改善 U14 宫颈癌小鼠脾脏和胸腺指标, 肝肾功能几乎未见毒理学效应, 不仅疗效显著, 而且安全性高。

#### 5 抗肿瘤血管生成

肿瘤新生血管形成与肿瘤生长和转移密切相关。抗血管形成的作用途径有以下几个方面: ①抑制蛋白降解酶的活性, 防止内皮细胞活化; ②干扰血管内皮生长因子的合成、释放及生物效应的发生; ③阻止内皮细胞的迁移; ④阻止内皮细胞的增殖; ⑤调控血管内皮细胞的黏附; ⑥诱导血管内皮细胞凋亡。目前已发现多种抑制肿瘤血管生成有关的中药单体, 可阻断新生血管生成, 抑制肿瘤的持续生长转移。肿瘤血瘀证血液多高凝状态, 血管生成因子异常表达更加明显, 与肿瘤新生血管之间的关系密切, 活血化瘀中药对肿瘤的生长有明显抑制作用<sup>[29]</sup>。

中药中活血化瘀类药物多认为与肿瘤治疗中的抗血管生成相关, 姜黄素可显著降低血管内皮生长因子 D 的 mRNA 和蛋白表达水平, 可能通过抑制高迁移率族蛋白 B1/血管内皮生长因子-D (HMGB1/VEGF-D) 信号通路表达而发挥抗血管生成的作用<sup>[30]</sup>。

在缺氧条件下, 肿瘤血管及无氧糖酵解为肿瘤供给, 低氧诱导因子-1 $\alpha$  (Hif-1 $\alpha$ ) 在缺氧条件下诱导肿瘤血管生成, 丹参酮 (tanshinone) 可以调节 Hif-1 $\alpha$ /VEGF 通路的表达, 通过抗血管生成起到抑制肿瘤增殖作用<sup>[31]</sup>。

川芎嗪 (ligustrazine) 联合顺铂能够抑制小鼠 Lewis 肺癌移植瘤生长, 其作用机制可能是通过与整合素结合, 抑制肺癌血管内皮生长因子与半乳糖凝集素表达来抑制肿瘤血管生成进而抑制肿瘤生长<sup>[32]</sup>, 同时减少化疗不良反应, 调节了肿瘤血管微环境, 使化疗药物能够顺利到达癌灶并减少化疗药物在正常细胞的蓄积, 为中西医结合抗肿瘤治疗提供依据。

斑蝥素 (cantharidin) 可作用于人卵巢癌细胞中可以阻断核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 活性, 从而抑制血管内皮生长因子和 IL-8 这 2 种促血管生长因子在体内外的表达<sup>[33]</sup>, 从而抑制细胞迁移。

#### 6 逆转药物耐药

药物耐药是导致肿瘤治疗失败的主要原因, 药物耐药后, 可能涉及细胞内药物的浓度降低、耐药相关基因或蛋白表达改变、代谢增强、DNA 损伤修

复功能失衡等多种变化。逆转耐药的途径主要包括：(1) 下调多药耐药基因及其编码的糖蛋白表达；(2) 调节 DNA 损伤修复相关蛋白、基因表达；(3) 调节抗凋亡通路的激活或抗凋亡基因表达等。目前中医药逆转肿瘤药物耐药的研究已取得了一定进展和突破。

榄香烯 (elemene) 可以增强肺癌 A549 细胞对厄洛替尼 (Erlotinib) 的耐药性, P-糖蛋白的表达减少, 细胞内抗癌药物的浓度增加<sup>[34]</sup>; 联合顺铂使用可以抑制 P21 基因及蛋白的表达, 可以作为肺癌化疗耐药逆转剂, 逆转转移肺癌细胞化疗耐药, 具有良好的临床应用前景<sup>[35]</sup>。

熊果酸 (ursolic acid) 可抑制 NF-κβ 核蛋白 p65 的表达, 减少 NF-κB 的核转位, 抑制下游耐药基因和 P-糖蛋白的表达, 逆转化疗耐药<sup>[36]</sup>, 具有见效快、效果稳定, 为临床应用提供基础。

### 7 结语与展望

祖国医药在防治肿瘤方面历史悠久、效用明确,

抗肿瘤药物治疗后体内正气受损、毒性存留, 中医药介入可以在扶正同时减轻毒性, 为下一步治疗提供机会; 直接作用于肿瘤细胞, 延长患者无进展生存期及总生存期, 有巩固治疗之效; 无明显不良反应, 使用安全有效; 且经济效优。

目前, 多种具有扶正补益、清热解毒、活血化瘀类中药已被证实有直接或间接抗肿瘤作用, 中药的有效成分筛选、药理作用研究是中医药研究的聚焦点, 中药活性成分有显著的抑瘤作用, 可减轻肿瘤治疗中所产生的毒副作用, 协同治疗提高临床疗效 (表 1), 对其机制的研究有利于调控肿瘤细胞的发生、发展, 为人类攻克肿瘤重大难题提供线索, 具有重大的社会意义。

但中药有效成分作用靶点广泛, 在机制研究上很难明确唯一作用途径, 中药单体制剂在临床上应用与中医理论的融入尚有欠缺, 与祖国传统医学动态辨证协调发展尚需进一步研究, 以充分发挥中药

表 1 中药有效成分抗肿瘤作用机制

Table 1 Mechanism of anti-tumor action of Chinese materia medica active ingredients

作用机制	单体	作用途径
抑制肿瘤细胞增殖	黄芩素	转化为黄芩苷, 上调 Ste20-like 激酶磷酸化水平, 激活 Hippo 信号通路
	苦参碱	阻断细胞周期进程 (周期相关蛋白 Wee 表达增强, CyclinA、CDC2 和 CyclinB 表达减弱)
	雷公藤红素	细胞周期阻滞于 G <sub>2</sub> /M 期
	姜黄素	调控 Wnt3a/β-catenin/EMT 通路
促进肿瘤细胞凋亡	小檗碱	下调凋亡抑制因子 Bcl-2 表达水平, 上调促凋亡基因 Bax 表达水平
	沙蟾毒精	抑制 EGFR/RAF/MEK/ERK 信号通路蛋白的磷酸化, 使 Bcl-2 蛋白表达水平下调, Bax 蛋白表达水平上调
	冬凌草甲素	调节 PI3K 调节亚基 α、转化生长因子-β2 等靶蛋白基因表达, 激活 PI3K/Akt 信号通路
	槲皮素	诱导肿瘤细胞 Caspase 非依赖性细胞凋亡
抑制肿瘤细胞侵袭、转移	双氢青蒿素	调控 EMT 相关基因
	三七总皂苷	抑制肿瘤细胞的侵袭和转移相关基质金属蛋白酶
	淫羊藿苷	降低 p-Akt 及 p-AR 蛋白表达水平, 同时提高钙黏附蛋白 E 以增加肿瘤细胞与基质之间的黏附力
	蝎毒素	对金属蛋白酶有选择性的抑制作用
调节肿瘤微环境	黄芪黄酮	上调 IL-17D 表达水平, 降低血清及肿瘤组织中 IL-17 和 RORγt 表达水平, 调节免疫功能
	人参皂苷	激活毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞
	灵芝提取物	增强 T 细胞受体信号通路表达
抗肿瘤血管生成	姜黄素	降低 VEGF-D mRNA 和蛋白表达水平
	丹参酮	调节 Hif-1α/VEGF 通路的表达
	川芎嗪	与整合素结合, 抑制肺癌血管内皮生长因子与半乳糖凝集素表达
	斑蝥素	阻断 NF-κB 活性, 抑制血管内皮生长因子和 IL-8 这 2 种促血管生长因子在体内外表达; 抑制整合素蛋白
逆转药物耐药	榄香烯	抑制耐药细胞周期、DNA 复制与修复
	熊果酸	抑制 NF-κB 活性并抑制下游耐药 mRNA 和 P-糖蛋白的表达, 逆转化疗耐药

制剂多途径、多靶点的优势。以中医药辨证论治与调整用药规律为基础,结合现代医学知识和科技手段,深入研究药物作用机制并实现祖国传统医学与现代科学技术的互通互补,可以促进临床与基础研究的紧密结合,为肿瘤治疗的进一步发展提供依据,有一些单体具有肝毒性和肾毒性的副作用,这也提示需提高中药加工技术保障中药单体治疗肿瘤的安全性和有效性,提供疗效的同时也保证临床用药安全性。

现代肿瘤研究治疗方式即使在肿瘤不能治愈情况下,“带瘤生存”中仍可追求优质的生活质量,这正是中医药介入契机,如何在治疗中更好的多学科综合治疗,仍需要进一步科学、严谨、大规模研究,同时把握好中医药介入时间及转变治疗时间,形成优势、规范的中西医结合治疗恶性肿瘤之路。

参考文献

[1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *Ca A Cancer J Clin*, 2019, 68(1): 13-71.

[2] Wang Q, Huang H, Zeng X, *et al*. Single-agent maintenance therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A systematic review and Bayesian network meta-analysis of 26 randomized controlled trials [J]. *Peer J*, 2016, 4(10): e2550.

[3] Zhang L, Gao S, He J. The role of maintenance therapy in the treatment of elderly non-small-cell lung cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11(24): 3435-3440.

[4] Han Y, Wang H, Xu W, *et al*. Chinese herbal medicine as maintenance therapy for improving the quality of life for advanced non-small cell lung cancer patients [J]. *Compl Ther Med*, 2016, 24(4): 81-91.

[5] 曹慧娟, 李君, 孙淑军, 等. 黄芩素对人肺腺癌 A549 细胞的药效作用及机制探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(2): 98-103.

[6] Chen S, Wu Z, Ke Y, *et al*. Wogonoside inhibits tumor growth and metastasis in endometrial cancer via ER stress-Hippo signaling axis [J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2019, 36(1): 103-109.

[7] 种楠, 李勤, 冯艳红, 等. 汉黄芩素的抗肿瘤研究进展 [J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(11): 112-116.

[8] 程熠, 郭秋云, 于世英, 等. 苦参碱对人体外培养宫颈癌 HeLa 细胞增殖的抑制作用 [J]. *医药导报*, 2019, 38(10): 1255-1259.

[9] 戴美琴, 蔡茁, 陈娜娜, 等. 苦参碱通过调控  $\beta$ -catenin 信号通路抑制肝癌细胞干性 [J]. *南方医科大*

学学报, 2019, 39(10): 1239-1245.

[10] 李珂, 张蕴莉, 苏荣健, 等. 雷公藤红素对胃癌细胞增殖及有氧糖酵解的影响 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2019, 40(4): 658-663.

[11] 刘文虎, 袁江北, 张帆, 等. 姜黄素通过 Wnt3a/ $\beta$ -catenin/EMT 信号通路抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(14): 3107-3115.

[12] Huang C, Wang X, Qi F, *et al*. Berberine inhibits epithelial-mesenchymal transition and promotes apoptosis of tumour-associated fibroblast-induced colonic epithelial cells through regulation of TGF- $\beta$  signalling [J]. *J Cell Commun Signal*, 2019, doi: 10.1007/s12079-019-00525-7.

[13] 刘倩, 胡春萍, 曹鹏, 等. 沙蟾毒精诱导肺癌 PC-9 细胞的凋亡效应及其作用机制初探 [J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(12): 2030-2035.

[14] Ma L, Zhu Y, Fang S, *et al*. Arenobufagin induces apoptotic cell death in human non-small-cell lung cancer cells via the noxa-related pathway [J]. *Molecules*, 2017, doi: 10.3390/molecules22091525.

[15] 刘伟, 张彦忠, 白素平. 基于反向分子对接和网络药理学确定冬凌草甲素抗肿瘤的潜在作用机制 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(17): 2148-2156.

[16] Weeden C E, Ah-Cann C, Holik A Z, *et al*. Dual inhibition of BCL-XL and MCL-1 is required to induce tumour regression in lung squamous cell carcinomas sensitive to FGFR inhibition [J]. *Oncogene*, 2018, 10.1038/s41388-018-0268-2.

[17] Li H, Tan L, Zhang J, *et al*. Quercetin is the active component of Yang-Yin-Qing-Fei-Tang to induce apoptosis in non-small cell lung cancer [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(4): 879-893.

[18] Sundaram M K, Hussain A, Haque S, *et al*. Quercetin modifies 5'CpG promoter methylation and reactivates various tumor suppressor genes by modulating epigenetic marks in human cervical cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 18357-18369.

[19] 李春雨, 王琪, 申珅, 等. 中药单体成分抗肿瘤侵袭转移的作用机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(8): 1168-1172.

[20] Dong J, Yang W, Han J, *et al*. Effect of dihydroartemisinin on epithelial-to-mesenchymal transition in canine mammary tumour cells [J]. *Res Vet Sci*, 2019, 12(4): 240-247.

[21] 龚春香, 徐微微, 邵馨. 三七总皂苷对 A549 细胞侵袭转移的影响及机制研究 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(28): 17-20.

[22] 张温花, 张文超, 于远东. 淫羊藿苷对前列腺癌细胞株活力、迁移与侵袭的作用 [J]. *中国病理生理杂志*,

- 2017, 33(6): 1017-1020.
- [23] Othman H, Wieninger S A, ElAyeb M, *et al.* In silico prediction of the molecular basis of CITx and AaCTx interaction with matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) to inhibit glioma cell invasion [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2017, 35(13): 2815-2829.
- [24] 兰红云, 郑晓丹, 郭钰琪, 等. IL-17D 调控肺脏 NK 细胞募集及黄芪的促进作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(3): 393-397.
- [25] 杨冰, 于桂红, 李明雨, 等. 基于“补气固表”探究黄芪黄酮组分抑制 C57BL/6 荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫调节机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20191104.401.
- [26] Zhu G, Wang H, Wang T, *et al.* Ginsenoside Rg<sub>1</sub> attenuates the inflammatory response in DSS-induced mice colitis [J]. *Inter Immunopharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.intimp.2017.06.002.
- [27] Zhao R, Chen Q, He Y. The effect of *Ganoderma lucidum* extract on immunological function and identify its anti-tumor immunostimulatory activity based on the biological network [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12680-12689.
- [28] Zhu J, Xu J, Jiang L, *et al.* Improved antitumor activity of cisplatin combined with *Ganoderma lucidum* polysaccharides in U14 cervical carcinoma-bearing mice [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019, 35(4): 222-229.
- [29] 伏杰, 王松坡, 李琦, 等. 活血化瘀中药抗肿瘤血管新生的实验研究进展 [J/OL]. 中华中医药学刊, [2019-12-07]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20190912.1443.020.html>.
- [30] Da W, Zhang J, Zhang R, *et al.* Curcumin inhibits the lymphangiogenesis of gastric cancer cells by inhibition of HMGB1/VEGF-D signaling [J]. *Inter J Immunopathol Pharmacol*, 2019, doi: 10.1177/2058738419861600.
- [31] Kyoko T, Xinshou O, Katsuko K, *et al.* Sodium tanshinone II<sub>A</sub> sulfonate derived from Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) attenuates hypertrophy induced by angiotensin II in cultured neonatal rat cardiac cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 64(4): 745-750.
- [32] Cheng L, Ma H, Shao M, *et al.* Synthesis of folate-chitosan nanoparticles loaded with ligustrazine to target folate receptor positive cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, doi: 10.3892/mmr.2017.6740.
- [33] 张鑫, 赵慧, 魏洁, 等. 斑蝥素诱导 HCT116 细胞形态改变及脱黏附机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 20-25.
- [34] Lin L, Li L, Chen X, *et al.* Preliminary evaluation of the potential role of  $\beta$ -elemene in reversing erlotinib-resistant human NSCLC A549/ER cells [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3380-3388.
- [35] 韦巧玲, 张永军, 张爱琴, 等.  $\beta$ -榄香烯调控 CDK8-P21 通路逆转肺癌化疗耐药的机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 642-644.
- [36] 胡锦涛, 冯慧玲, 孙文雄, 等. 熊果酸对 K562/ADR 细胞多药耐药基因 1 mRNA 和 P-糖蛋白表达影响及机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(23): 2739-2742.