

• 综 述 •

中药介导线粒体防治肝癌的研究进展

李 振¹, 王 科¹, 王凯强¹, 俞科贤^{2*}

1. 青海大学研究生院, 青海 西宁 810016

2. 青海大学医学院, 青海 西宁 810001

摘 要: 肝癌是临床肝病科较为常见的疾病之一, 具有高发病率、高复发率及高致死率。近年来线粒体介导的凋亡途径成为防治肝癌的研究热点, 如何更好地利用中医药低毒性、多靶点、多环节的优势通过介导线粒体凋亡途径抑制肝癌的发生发展, 仍是临床中急需解决的关键问题。从单味中药、中药复方及中药注射液的分子机制方面综述中药介导线粒体防治肝癌的研究进展, 并围绕研究中存在的问题进行讨论和展望。

关键词: 穿心莲; 苦参; 大黄; 健脾活血祛湿方; 贝参茺萸方; 扶正清解方; 艾迪注射液; 华蟾素注射液; 白花蛇舌草注射剂; 线粒体; 肝癌

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)02-0575-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.02.028

Research progress on mitochondrial prevention and treatment of liver cancer mediated by traditional Chinese medicine

LI Zhen¹, WANG Ke¹, WANG Kai-qiang¹, YU Ke-xian²

1. School of Graduate, Qinghai University, Xining 810016, China

2. College of Medicine, Qinghai University, Xining 810001, China

Abstract: Liver cancer is one of the most common diseases in clinical hepatology department, which has high incidence, high recurrence rate and high mortality rate. In recent years, mitochondria-mediated apoptosis has become a research hotspot in the prevention and treatment of liver cancer. How to make better use of the advantages of low toxicity, multi-target and multi-link of traditional Chinese medicine to inhibit the occurrence and development of liver cancer by mediating mitochondrial apoptosis is still a key problem to be solved urgently in clinic. In this paper, research progress on mitochondrial prevention and treatment of liver cancer mediated by traditional Chinese medicine is reviewed from the molecular mechanism of single traditional Chinese medicine, traditional Chinese medicine compound and traditional Chinese medicine injection, and the existing problems in the research are discussed and prospected.

Key words: *Andrographis Herba*; *Sophorae Flavescentis Radix*; *Rhei Radix et Rhizome*; Jianpi Huoxue Qushi Decoction; Beishen Zhuyu Formula; Fuzheng Qingjie Recipe; Aidi Injection; Cinobufacini Injection; Hedyotis Diffusa Injection; mitochondrion; liver cancer

由于世界范围内人口的增长和老龄化的增加, 且吸烟、不良饮食、缺乏运动和熬夜等不良生活行为方式的增加, 肝癌已经成为全世界最常见的 6 大癌症之一^[1]。肝癌包括原发性肝细胞癌 (hepatic cell carcinoma, HCC)、肝内胆管细胞癌、纤维板层癌、肝母细胞瘤和继发性肝癌^[2]。2018 年有 960 万人死

于肝癌, 特别是亚洲东部和东南部、非洲中部和西部^[2]。尽管目前手术、放疗及化疗等治疗手段迅猛发展, 但其不良反应亦不容忽视, 且肝癌晚期一般在 5 年内有 30%~40% 的复发率^[3]。因此, 需要开发新的治疗方案来改善肝癌患者的临床疗效。

线粒体是一种存在于大多数细胞中的由 2 层膜

收稿日期: 2021-06-29

基金项目: 国家中医药管理局全国中医药创新骨干人才培养项目 (国中医药人教函[2019]128 号)

作者简介: 李 振, 女, 硕士研究生。E-mail: 496911433@qq.com

*通信作者: 俞科贤, 男, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中藏药研究。Tel: 18909783226 E-mail: ykx0421@163.com

包被的细胞器,通过产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)和调控细胞代谢参与维护机体内环境的稳定^[4]。肝癌细胞上线粒体的有丝分裂是一个选择性的自噬过程,可以吞噬功能障碍的线粒体,维持线粒体稳态,减少因线粒体功能障碍诱导的癌症进展^[5]。此外,线粒体介导的机体内源性凋亡途径对抑制肝癌细胞的增殖、分化及迁移具有重要的作用^[6]。当细胞因子、生长因子或一氧化氮等多种线粒体应激信号诱导线粒体外膜通透化,释放细胞色素 C (cytochrome C, Cyt C) 和第 2 个线粒体来源的胱冬肽酶激活剂(second mitochondria-derived activator of caspases, Smac)等细胞凋亡触发因子,从线粒体膜间隙进入细胞质,导致激活胱冬酶诱导的细胞发生级联性凋亡,最终触发线粒体依赖的内源性凋亡途径而拮抗肝癌^[7]。

祖国中医学认为,肝癌归属于“积气”“肥气”和“痞气”的范畴。《难经·五十六难·论五脏积病》提出:“肝之积名曰肥气,在左胁下,如覆杯,有头足”。宋代《圣济总录》指出:“积气在腹中,久不差,牢固推之不移者……按之其状如杯盘牢结,久不已,令人身瘦而腹大,至死不消”。肝癌是由于脏腑气血亏虚,导致气、血、湿、热、瘀、毒蕴结于肝,肝失疏泄而致的^[8]。由于五行生化克制关系,且肝胆相表里,肝肾同源,虽然肝癌的病位在肝,但也与胆、脾胃、肾密切相关。肝癌主要以肝区疼痛、右胁部结块、目黄身黄小便黄、乏力、纳差及形体消瘦为主要临床表现^[9]。随着分子医学技术的发展,人们发现中药不仅可以通过影响机体亲环素 D 等蛋白或 Mst1-C-Jun 氨基端激酶(mammalian sterile 20-like kinase 1-c-jun N-terminal kinase, Mst1-JNK)及激活腺苷酸激活蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]等信号通路的磷酸化水平,介导线粒体转换孔通透性,降低线粒体膜电位水平,提高细胞内 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白[B-cell lymphoma-2(Bcl-2)-associated X, Bax]和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cystein-aspartate protease, Caspase)-3/9 的表达水平并抑制 Bcl-2 的表达,导致线粒体形态结构或功能障碍,刺激内质网应激,促使细胞周期停滞和 ROS 生成等多环节、多靶点及多途径防治肝癌并取得较好的临床疗效,且中医药的不良反应该少,对改善肝癌患者的生活质量,延长肝癌患者的生命周期,减轻肝癌患者家庭及社会的经济负担做出巨大的贡

献。因此,本文通过查阅近年来国内外中药防治肝癌的相关文献,从单味中药、中药复方及中药注射液 3 个方面综述中药介导线粒体防治肝癌的研究进展,以期为临床改善肝癌的治疗及相关基础研究提供理论指导。

1 单味药

在防治肝癌的用药历史中,清热解毒类、燥湿杀虫类、补益类、泻下类、活血类、行气类、祛湿类以及通经类等中药可通过清热燥湿、杀虫、利尿、清热解毒、凉血、消肿、逐瘀通经等方式发挥较好的治疗作用。现代药理学研究发现单味药中的主要有效成分可以通过介导线粒体转换孔通透性,破坏线粒体跨膜电位,破坏线粒体的形态结构和功能,激活相关死亡蛋白因子释放,触发线粒体介导的内源性凋亡,最终显著抑制肝癌细胞的增殖并诱导其凋亡。

1.1 穿心莲

穿心莲为爵床科植物穿心莲(圆锥须药草)*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees 的干燥地上部分,具有清热解毒、凉血、消肿的功效,包含穿心莲内酯和穿心莲多糖 2 种活性成分。研究表明,穿心莲内酯通过抑制亲环素 D,介导线粒体转换孔通透性,破坏线粒体跨膜电位,导致线粒体功能障碍和自噬细胞死亡^[10]。Zou 等^[11]选取穿心莲多糖为研究对象,考察穿心莲多糖对人肝癌细胞 HepG2 的作用及机制,结果显示穿心莲多糖会诱导线粒体膜电位丧失,促使 Cyt C 从线粒体释放到细胞质中,激活 HepG2 细胞中 Caspase-9 和 Caspase-3,抑制 HepG2 细胞的增殖。由此可知,穿心莲可以通过抑制亲环素 D,介导线粒体转换孔通透性,破坏线粒体跨膜电位,导致线粒体功能障碍,激活相关死亡蛋白因子释放的方式介导肝癌细胞的凋亡。

1.2 苦参

苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Alt. 的干燥根,具有清热燥湿、杀虫、利尿的功效。苦参碱和槐果碱是苦参的主要活性成分。Zhou 等^[12]研究发现苦参碱可以通过下调线粒体跨膜电位,促使细胞凋亡诱导因子从线粒体释放到细胞质内,然后进入细胞核中,降低 Caspase 依赖的程序性细胞死亡,发挥其抑制肿瘤生长的作用。Ou 等^[13]研究发现苦参碱干预后可以显著增强白藜芦醇诱导 HepG2 细胞的凋亡,推测苦参碱可通过破坏线粒体膜电位,激活 Caspase-3 和 Caspase-9,下调生存素,进而抑制了

HepG2 细胞的生长。王庆华等^[14]研究指出槐果碱可以通过降低线粒体膜电位水平,提高细胞内 Bax 和 cleaved Caspase-3 的表达水平并抑制 Bcl-2 的表达,进而抑制肝癌细胞的增殖并促进其凋亡。Cao 等^[15]研究显示苦参碱可通过抑制 Mst1-JNK 通路而介导线粒体分裂,促进线粒体功能障碍,引起细胞氧化应激,破坏细胞能量代谢,启动细胞凋亡通路而发挥抗肝癌作用。综上所述,苦参主要通过下调线粒体跨膜电位,抑制 Mst1-JNK 通路,介导线粒体裂变,促使线粒体功能障碍,破坏肝癌细胞的生命活性,诱导细胞凋亡而发挥其抗肝癌的作用。

1.3 大黄

大黄为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根及根茎,具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经的功效,包含大黄素和大黄素甲醚等化学成分。研究显示大黄素直接作用于线粒体,诱导的线粒体肿胀,促使线粒体通透性转变和 Ca^{2+} 的释放,诱导 HepG2 细胞死亡^[16]。Yu 等^[17]观察到,大黄素可诱导 Cyt C 从线粒体释放到细胞质中,激活 Caspase-8 和 Caspase-9,并增加 HepG2 细胞中 p53 的蛋白质水平,抑制核因子- κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB) p65 的表达从而诱导肝癌细胞的凋亡。Cui 等^[18]研究提示大黄素可通过改善 Bcl-2/Bax 值,引起线粒体膜电位的破坏,促进 Cyt C 向细胞质的外排,从而激活线粒体依赖性凋亡信号,介导人类肝母细胞瘤细胞的凋亡。Zhang 等^[19]研究提示大黄素可通过抑制细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的磷酸化,降低线粒体基质蛋白 (亲环蛋白 D) 的表达水平,影响线粒体的构象和活性,破坏线粒体的功能,促进 HepG2 细胞死亡。Pan 等^[20]研究发现大黄素甲醚诱导 HCC 细胞的凋亡和降低其活力的机制是通过激活 AMPK 信号传导来刺激内质网应激,介导线粒体功能障碍,导致 HCC 细胞内源性凋亡。Dong 等^[21]亦提出大黄素通过线粒体凋亡诱导细胞凋亡途径,促使细胞周期停滞和 ROS 生成,进而抑制人肝癌 HepaRG 细胞的生长。综上所述,大黄可以通过诱导线粒体肿胀,转变线粒体通透性,破坏线粒体膜电位,刺激内质网应激,激活线粒体依赖性凋亡信号等方式发挥其拮抗肝癌的作用。

1.4 藤黄

藤黄为双子叶植物药藤黄科植物藤黄 *Garcinia*

hanburyi Hook. f. 的胶质树脂,具有消肿、接毒、止血、杀虫的功效。对于痈疽肿毒、顽癣恶疮、损伤出血、牙疳蛀齿及汤火伤等疾病的临床治疗效果显著。藤黄酸和藤黄素为藤黄治疗肝癌的主要活性成分。Yan 等^[22]对藤黄酸治疗人肝癌的效果进行研究,结果显示藤黄酸可介导线粒体膜通透性,诱导线粒体氧化应激和激活 Caspase-3 和 Caspase-9 依赖的凋亡途径,显著抑制肝癌细胞增殖并诱导其凋亡。Lee 等^[23]通过探讨藤黄酸对 p53 缺失 (Hep3B) 或 p53 突变 (Huh7) 的肝癌细胞的抗癌活性,结果提示藤黄酸通过激活 Caspases-3/7/8/9,进一步活化线粒体依赖的凋亡途径,最终诱导 Hep3B 和 Huh7 2 种肝癌细胞的凋亡。Kim 等^[24]等考察藤黄素通过活化 JNK 而诱导自噬对肝癌的治疗效果,结果表明藤黄素可以提高线粒体的降解率,磷酸化 JNK,诱导自噬体和自溶酶体的形成,促进肝癌细胞的凋亡。所以,藤黄可以通过介导线粒体膜通透性,提高线粒体的降解率,激活细胞凋亡途径,诱导癌细胞凋亡等方式实现较好的抗肝癌作用。

1.5 姜黄

姜黄为姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥根茎,具有破血行气、通经止痛的功效。姜黄主要含有姜黄素。研究发现姜黄素能够通过诱导线粒体断裂,降低线粒体膜电位,激活 Caspase-3 和降低 Bcl-2/Bax 值,增强阿霉素诱导的 HepG2 细胞死亡^[25]。Tork 等^[26]围绕细胞间通讯、自噬和线粒体功能障碍 3 个方面探讨姜黄素和/或间充质干细胞对肝细胞癌的潜在保护作用,结果发现姜黄素和/或间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 可以改善线粒体功能,提高连接蛋白 43、泛素连接酶 E3、自噬标记 LC3 和辅酶 Q10 的表达水平,降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-6 等促炎细胞因子水平,最终抑制肝癌的生长。Liu 等^[27]研究显示,3,3'-羟基姜黄素破坏细胞内氧化还原平衡,诱导脂质过氧化,引起线粒体膜电位的破坏并最终导致 HepG2 细胞凋亡。Liu 等^[28]还指出,四氢姜黄素通过 Bcl-2 家族介导 Bcl-2 的表达并增加 Bcl-2 相关蛋白的表达,促使 Cyt C 的释放,破坏线粒体膜的完整性,激活并诱导 Caspase-3 和 Caspase-9 裂解,诱导小鼠肝癌细胞 H22 凋亡。由此可知,姜黄可通过诱导线粒体断裂,降低线粒体膜电位,改善线粒体功能,活化体内细胞的凋亡程序等方式实现对肝癌组织的保护作用。

1.6 冬虫夏草

冬虫夏草是冬虫夏草菌和蝙蝠蛾科幼虫的复合体,具有补肺益肾、止血化痰的功效,可用于久咳虚喘、劳嗽咯血、阳痿遗精及腰膝酸痛等疾病的治疗。冬虫夏草含有冬虫夏草 C 和虫草素等有效成分。Sun 等^[29]研究发现冬虫夏草 C 导致聚(ADP-核糖)聚合酶-1 裂解,并以时间和剂量相关性方式触发 HepG2 细胞线粒体膜电位的损失,从而诱发凋亡的核易位-诱导因子和核酸内切酶 G,发挥其拮抗肝癌细胞的作用。研究发现虫草素可以诱导 HepG2 细胞凋亡,推测可能是通过诱导跨膜脂肪酸合成酶配体(fatty acid synthetase ligand, FasL)介导的与死亡域蛋白相关的外在信号传导途径发生的,介导线粒体膜

通透性改变并导致 Cyt C 进入细胞质的发生有关^[30]。

显而易见,冬虫夏草能够通过触发线粒体膜电位损失,介导线粒体膜通透性改变,诱导肝癌细胞凋亡等方式发挥抗肝癌的作用。

此外,除上述中药对肝癌有较好的治疗作用外,研究发现还有很多其他中药及其有效成分^[31-94]同样被证实对肝癌具有较好的治疗效果,见表 1。以上这些中药有效成分,都可以通过直接或间接地方式,影响线粒体膜电位水平,刺激内质网应激,改变线粒体膜通透性,破坏线粒体形态、结构及功能,释放 Cyt C 等细胞凋亡触发因子,影响 Bcl-2 及 Caspase-3/9 等死亡结构域家族相关蛋白的表达水平,改变细胞的生长周期,最终诱导肝癌细胞的凋亡。

表 1 中药及活性成分的抗肝癌作用及机制

Table 1 Effects and mechanisms of traditional Chinese medicine and active ingredients on liver cancer

中药	有效成分	功效	作用机制	文献
穿心莲	穿心莲内酯和穿心莲多糖	清热解毒、凉血、消肿	抑制亲环素 D, 介导线粒体转换孔通透性, 破坏线粒体跨膜电位, 导致线粒体功能障碍, 激活相关死亡蛋白因子释放	10-11
苦参	苦参碱	清热燥湿、杀虫、利尿	下调线粒体跨膜电位, 抑制 Mst1-JNK 通路, 介导线粒体裂变, 促使线粒体功能障碍, 诱导细胞凋亡	12-15
大黄	大黄素和大黄素甲醚	泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经	诱导线粒体肿胀, 转变线粒体通透性, 破坏线粒体膜电位, 刺激内质网应激, 激活线粒体依赖性凋亡信号	16-21
藤黄	藤黄酸和藤黄素	消肿、化毒、止血、杀虫	介导线粒体膜通透性, 提高线粒体的降解率, 激活细胞凋亡途径, 诱导癌细胞凋亡	22-24
姜黄	姜黄素	破血行气、通经止痛	诱导线粒体断裂, 降低线粒体膜电位, 改善线粒体功能, 活化体内细胞的凋亡程序	25-28
冬虫夏草	冬虫夏草 C 和虫草素	补肺益肾、止血化痰	触发线粒体膜电位损失, 介导线粒体膜通透性改变, 诱导肝癌细胞凋亡	29-30
黄连	黄连素	清热燥湿、泻火解毒	促使线粒体 ROS 的产生和线粒体调节蛋白向线粒体的募集, 激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号传导, 诱导 HCC Hep3B 细胞自噬; 激活 AMPK, 诱导以 Caspase 依赖性的线粒体凋亡途径, 抑制 HCC 的生长	31-32
紫草	紫草素	凉血、活血、解毒透疹	介导 M2-型丙酮酸激酶(pyruvate kinase M2, PKM2)-AMPK-过氧化物酶体增殖物激活受体-γ 共激活因子-1α(peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α, PGC1α)信号通路, 破坏线粒体膜电位和氧化应激状态来触发线粒体功能障碍, 发挥抗肝癌活性	33
白头翁	白头翁总皂苷	清热解毒、凉血止痢	可能通过激活线粒体凋亡途径, 诱导细胞凋亡以拮抗抗肝癌	34
积雪草	积雪草酸	清热利湿、解毒消肿	诱导非 p53 依赖的线粒体凋亡途径, 发挥其拮抗肝癌的作用	35
红花	红花多糖	活血通经、散瘀止痛	降低线粒体膜电位, 上调 Bax, 下调 Bcl-2, 抑制人肝癌细胞的增殖	36
黄芩	黄芩苷	清热燥湿、凉血安胎、解毒功效	下调 Bcl-2 蛋白的表达, 上调 Bax 及细胞内 Ca ²⁺ 的水平, 促进线粒体膜通透性转运孔开放下调, 线粒体跨膜电位, 诱导肝癌细胞凋亡	37
青蒿	青蒿素	清虚热、除骨蒸、解暑热、截疟、退黄	可能通过作用于线粒体凋亡途径相关, 阻滞细胞周期于 G ₂ /M 期, 抑制 HepG2 细胞的增殖并诱发细胞凋亡	38
秦皮	秦皮乙素	清热燥湿、收涩止痢、止带、明目	通过激活线粒体途径诱导细胞凋亡, 有效地抑制肝癌细胞的增殖	39

续表 1

中药	有效成分	功效	作用机制	文献
淫羊藿	淫羊藿苷	补肾阳、强筋骨、祛风湿	活化线粒体凋亡途径, 上调 Bax/Bcl-2 蛋白表达值, Caspase-3、Caspase-9 蛋白的表达水平, 诱导 HepG2 细胞凋亡	40
重楼	活性单体 PP-26 和重楼皂苷 VI	清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊	抑制 Akt 信号通路, 激活内源性线粒体凋亡途径, 进一步诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡; 增加 ROS, 破坏线粒体功能, 改变细胞周期分布, 进一步诱导肝癌 HepG2 凋亡	41-42
高良姜	高良姜素	温胃止呕、散寒止痛	可能通过线粒体途径, 下调 Bcl-2 mRNA 和相关蛋白的表达, 促进人肝癌 Hep3B 细胞凋亡	43
人参	人参皂苷 Rk ₁ 、Rg ₃	大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津、安神	促使线粒体外膜透化, 释放 Cyt C, 上调 Caspase-9 的水平, 拮抗肝癌细胞癌	44
黄芪	黄芪甙多糖	补气固表、托毒排脓、利尿、生肌	降低线粒体膜电位, 增加 ROS 含量, 开放线粒体膜转换孔开放, 促使大量的质子和水分子进入线粒体内, 造成线粒体破裂, 诱导了人肝癌 HepG-2 细胞的凋亡	45
土贝母	土贝母苷甲	散结、消肿、解毒	通过线粒体介导细胞的凋亡, 进而抑制肝癌细胞的生长	46
甘草	甘草酸苷	补气益脾、和中缓急、调和诸药	激活细胞的线粒体途径, 诱导肝癌细胞凋亡	47
山豆根		清热解毒、消肿利咽	降低线粒体代谢活性, 抑制肝癌细胞的增殖	48
龙葵	龙葵碱	清热、解毒、活血、消肿	损伤线粒体结构, 诱导肝癌细胞凋亡	49
贯众	贯众水提物	杀虫、清热、解毒、凉血、止血	降低线粒体代谢活性, 抑制肝癌细胞的增殖	50
墨旱莲	旱莲苷 A	凉血、止血、补肾、益阴	可能是激活线粒体途径, 下调 Bcl-2 蛋白的表达, 上调 Bcl-2 同源拮抗剂杀伤细胞 (Bcl-2 homologous antagonist killer, Bak) 和 Caspase-3 的水平, 诱导肝癌细胞凋亡	51
肉桂	桂皮酸	补火助阳、引火归元、散寒止痛、温通经脉	通过促进 Bax 蛋白转位至线粒体, 从而刺诱导 Cyt C 释放至胞浆, 激活 Caspase 蛋白导致肝癌细胞凋亡	52
蟾酥		解毒止痛、开窍醒神	下调线粒体膜电位, 活化 Caspase 9/3, 抑制肝癌细胞的增殖并促进其凋亡	53
蒲公英		清热解毒、消肿散结、利尿通淋	上调促凋亡蛋白 (Smac 和 Caspase-3/7/9) 的水平, 降低抗凋亡蛋白 (survivin、Bcl-xL 和 Bcl-2) 的表达, 诱导 Cyt C 从线粒体释放到细胞质中, 发挥其抑制肝癌细胞增殖的作用	54
土槿皮	土槿皮乙酸	杀虫疗癣、祛湿止痒	下调 BEL-7402 线粒体膜电位、上调环氧化酶-2 水平, 抑制肝癌细胞生长并诱导其凋亡	55
制何首乌		补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨	降低线粒体膜电位, 促进肝癌细胞凋亡	56
浙贝母	贝母素乙	清热散结、化痰止咳	通过线粒体途径诱导肝癌细胞凋亡	57
石参		清热解毒、消肿止痛	通过活化线粒体凋亡途径诱导 HepG2 细胞凋亡	58
桔梗	桔梗皂苷 D	宣肺、利咽、祛痰、排脓	诱导线粒体肿胀, 降低线粒体膜电位, 促使肝癌细胞发生自噬性死亡	59
绞股蓝	绞股蓝皂苷	健脾补肾、化痰止咳、清热解毒	降低肝癌细胞线粒体的膜电位, 提高细胞内钙离子及 ROS 的浓度, 激活线粒体信号介导途径诱导 HepG2 细胞凋亡	60
仙鹤草	仙鹤草水提物	收敛止血、截疟、止痢、解毒	上调线粒体凋亡通路中的 Bax 和 Caspase-3 的水平, 诱导肝癌细胞凋亡	61
汉防己	汉防己甲素	利水消肿、祛风止痛	破坏线粒体功能, 抑制细胞的能量代谢, 抑制 HepG-2 细胞的增殖	62
柴胡	槲皮素	和解表里、疏肝升阳	降低线粒体的膜电位, 抑制肝癌细胞株 CBRH-7919 的增殖	63
银杏叶	银杏叶多糖	益心敛肺、化湿止泻	诱导线粒体的损伤, 促进肝癌 HepG2 细胞凋亡	64
野菊花		疏风清热、清肿解毒	抑制肝癌 MHCC97H 细胞的增殖可能是通过线粒体途径实现的	65
五指毛桃	五指毛桃提取物	健脾补肺、行气利湿、舒筋活络	激活线粒体凋亡途径, 拮抗肝癌	66
铁皮石斛	铁皮石斛提取物	滋阴清热、生津止渴	激活线粒体凋亡通路并抑制 Wnt/ β -catenin 通路, 抑制肝癌 SMMC-7721 和 BEL-7404 细胞以及原发性肝癌细胞的生长	67

续表 1

中药	有效成分	功效	作用机制	文献
合欢皮	合欢皮总皂苷	解郁、和血、宁心、消痈肿	激活线粒体依赖性凋亡途径, 激活肝癌细胞凋亡	68
苦杏仁	苦杏仁苷	降气止咳平喘、润肠通便	启动内源性线粒体凋亡途径, 阻滞细胞周期, 促进肝癌细胞凋亡	69
苦木		清热、祛湿、解毒	介导 ROS 依赖的线粒体功能障碍, 抑制肝癌细胞的生长	70
葛根	葛根素	解肌退热、生津、透疹、 升阳止泻	通过线粒体依赖性途径抑制 SMMC-7721 细胞的增殖并诱导其凋亡	71
臭椿	臭椿酮	清热燥湿、收涩止带、止 泻、止血	降低 PI3K/Akt 信号传导途径的磷酸化, 激活由线粒体介导 HCC 的凋亡	72
女贞子	齐墩果酸	滋补肝肾、明目乌发	促使线粒体脂肪酸氧化产生的 ROS, 增加 Bax/Bcl-2 值, 诱导 Cyt C 的 释放增加以及胱天蛋白酶/聚(ADP-核糖)聚合酶的激活, 活化线粒体 细胞凋亡途径, 促使肝癌细胞凋亡和细胞周期停滞	73
益智仁	益智仁油	温脾止泻摄涎、暖肾缩尿 固精	以浓度相关的方式促进 Cyt C 从线粒体向细胞质的释放, 导致线粒体功 能障碍	74
芝麻	芝麻素	补肝肾、益精血、润肠燥、 通乳	诱导线粒体膜电位的丧失引起线粒体功能障碍, 抑制 PI3K III 类/Bcl-1 途径来抑制线粒体, 诱发线粒体呼吸障碍, 引起 HepG2 细胞凋亡	75
紫苏	木犀草素	发表、散寒、理气、和营	通过 ROS 介导线粒体膜电位的丧失, 线粒体的溶胀和 Cyt C 的释放, 诱导线粒体通透性转变, 活化 Caspase-3 蛋白, 诱导肝癌细胞凋亡	76
柠檬	橙皮素	生津、止渴、祛暑、安胎	增加细胞内 ROS、三磷酸腺苷和 Ca^{2+} 的水平来触发线粒体途径的激 活, 从而抑制肝细胞癌的增殖并诱导其凋亡	77
棕榈	棕榈酸酯	收涩止血	诱导的线粒体代谢活化促进大鼠肝细胞 H4IIEC3 氧化应激和细胞凋亡	78
生姜	6-姜油醇	解表散寒、温中止呕、温 肺止咳、解毒	抑制组织蛋白酶 D 活性导致抑制 Cyt C 的释放, 介导线粒体功能障碍, 诱导 HepG2 细胞凋亡	79
石榴皮	石榴皮多酚	涩肠止泻、止血、驱虫	诱导线粒体凋亡途径, 阻断细胞周期, 促使 HepG2 细胞的细胞周期停 滞在 S 期	80
紫杉	紫杉叶提取物	利尿、通经	增加 Bax/Bcl-2 值和 Caspase-3/9 的活性, 降低线粒体膜电位, 诱导 HepG2 和 Hep3B HCC 细胞凋亡	81
香附子		理气解郁、止痛调经	促凋亡蛋白 (Bim、tBid、Bax 和 Bak) 的增加和抗凋亡蛋白 (Bcl-2) 的 减少通过控制线粒体膜的通透性和 Cyt C 从线粒体进入细胞的释放来 调节 Hep3B 细胞死亡	82
白英		清热解毒、利湿消肿、抗癌	下调线粒体途径中 Fas 和 Bcl-2 的表达, 诱导肝癌 SMMC-7721 细胞的凋亡	83
川芎	川芎嗪	活血行气、祛风止痛	直接降低线粒体膜电位, 增加 Cyt C 的释放并增加 Caspase 活化, 诱导 HepG2 细胞的细胞周期阻滞和 Caspase 依赖性线粒体凋亡	84
核桃	核桃楸	补肾、固精强腰、温肺定 喘、润肠通便	降低线粒体膜电位, 从而导致线粒体膜去极化, 促进人肝癌 BEL-7402 细胞的凋亡	85
半枝莲	半枝莲总黄酮	凉血解毒、散瘀止痛、消 肿、清热利湿	降低线粒体膜电位, 增加 MHCC97-H 细胞的凋亡率	86
大叶紫薇	巴拿巴叶乙醇提取物	敛疮、解毒	通过内在的线粒体途径触发 HepG2 细胞的氧化应激介导的细胞凋亡	87
熊胆粉		清热解毒、明目、止痉	激活线粒体介导的凋亡抑制 HepG2 肝癌细胞的生长	88
胡芦巴	薯蓣苷	温肾、散寒止痛	诱导线粒体和内质网介导的凋亡途径, 促使肝癌细胞	89
蟾蜍	蟾蜍灵、华蟾蜍精	破症结、行水湿、化毒、 杀虫、定痛	通过线粒体介导和 Fas 介导的途径诱导 HepG 细胞凋亡	90
悬钩子	悬钩子总生物碱	醒酒、止渴、祛痰、解毒	激活线粒体依赖性细胞凋亡来抑制体内和体外肝细胞癌的生长	91
满天星	异荭草素	祛风、散瘀、利湿、驱虫	诱导线粒体介导的途径介导的抗 HepG2 细胞凋亡的能力	92

2 中药复方

肝癌的发病机制复杂,细胞内源性线粒体依赖的凋亡途径已逐渐成为防治肝癌的研究热点。中药复方是中医临床应用最广泛的剂型,因肝癌的病因、病机不同,各医家用药亦有所差别。研究表明,健脾活血祛湿方、贝参茺萸方、扶正清解方、癌痛消颗粒、解毒消瘕饮、扶正抑瘤颗粒、大柴胡汤、小柴胡汤、加味茵陈蒿汤、四逆散和槲蕈散等中药复方可以通过破坏线粒体膜电位,影响 Bax、Bcl-2、Caspase-3/9 及 Cyt C 的表达水平,介导线粒体凋亡途径,发挥其拮抗肝癌的功效。

2.1 健脾活血祛湿方

健脾活血祛湿方是由白背叶根 30 g、猪苓 15 g、五爪龙 30 g、白术 30 g、田基黄 20 g、土鳖虫 10 g、砂仁 5 g、茜草 15 g 8 味中药根据中医理论配伍而成,具有益气健脾、活血祛湿的功效,目前临床上多用于防治肝硬化、肝腹水等疾病^[93]。李嘉等^[94]基于前期研究发现健脾活血祛湿方改善肝功能的机制与升高肝硬化大鼠水通道蛋白 9 (aquaporin 9, AQP-9) 的表达,减轻线粒体水肿有关,通过研究健脾活血祛湿方对肝癌 H₂₂ 皮下移植瘤裸鼠的影响,结果显示健脾活血祛湿方可通过调控 AQP-9 的表达水平介导线粒体凋亡途径,诱导肝癌细胞凋亡,发挥拮抗肝癌的功效。因此,李嘉等医家创立的健脾活血祛湿方可以通过活化线粒体凋亡途径而抗肝癌。

2.2 贝参茺萸方

贝参茺萸方是由绞股蓝 10 g、山萸肉 10 g、土贝母 20 g、珠子参 15 g、生甘草 5 g 5 味中药配伍组成,具有疏肝理气、活血化瘀的功效,目前临床上多用于治疗肝癌^[95]。贝参茺萸方可通过破坏线粒体膜电位,诱发相关凋亡蛋白的表达,激活线粒体介导的凋亡途径而发挥抗肝癌的作用。晁旭等^[96]通过下调线粒体膜电位,升高 Bax、Caspase-3/9 和 Cyt C 的表达水平,降低 Bcl-2 的表达,介导线粒体的凋亡途径,抑制肝癌 HepG2 细胞的增殖并诱导其凋亡。由此可知,贝参茺萸方可以通过影响线粒体膜电位水平,调控相关凋亡蛋白的表达,激活内源性凋亡途径而显著抑制肝癌。

2.3 扶正清解方

扶正清解方是由白花蛇舌草 30 g、夏枯草 15 g、女贞子 15 g、淮山药 15 g、黄芪 30 g、灵芝 30 g 6 味中药制成的中药复方制剂,具有清热解毒、益气养阴的功效,临床上常用于提高机体免疫力,促进

患者肿瘤切除术后恢复,减轻放化疗的毒副作用及防治肿瘤复发等^[97]。黎金浓^[98]通过研究扶正清解方对 HepG2 细胞增殖率的影响,结果发现扶正清解方可以促使细胞线粒体膜电位显著性下降,增加 Caspase-3/9 的活性,启动线粒体凋亡通路,能够诱导肝癌细胞凋亡。所以,扶正清解方可以通过介导线粒体凋亡通路而发挥其拮抗肝癌的作用。

2.4 癌痛消颗粒

癌痛消颗粒是由白花蛇舌草 30 g、半枝莲 15 g、香附 10 g、赤芍 30 g、元胡 20 g、乌药 10 g、三棱 10 g、莪术 10 g、红花 6 g、黄芪 20 g、党参 12 g、山药 10 g、灵脂 10 g (炒)、桃仁 10 g、甘草 10 g 15 味中药组成,是广西中医药大学第一附属医院韦艾凌教授自拟用于治疗原发性肝癌及转移性肝癌的方剂。癌痛消颗粒具有清热解毒、活血化瘀、益气健脾、行气止痛的功效,常用于破坏线粒体功能,促进癌细胞凋亡,抗肿瘤血管生成及增强机体免疫力等并取得显著的临床疗效^[99]。韦艾凌等^[100]通过围绕肝癌组织细胞凋亡率、细胞膜及线粒体膜电位等多个凋亡参数,探讨癌痛消颗粒对大鼠肝癌作用的影响,结果提示癌痛消颗粒能够促进提高和恢复线粒体膜和细胞膜的电位,促进肝癌细胞的凋亡而发挥抗癌作用。也就是说,癌痛消颗粒可以通过调控线粒体膜电位水平而介导线粒体途径阻滞肝癌细胞的生长。

2.5 解毒消瘕饮

解毒消瘕饮主要由夏枯草 75 g、山慈菇 75 g、白花蛇舌草 150 g、苦参 75 g 4 味中药配伍而成,是福建中医药大学附属第二人民医院围绕消化道癌症拟建的方药。解毒消瘕饮具有清热解毒、活血散结的功效,对于消化道的肿瘤具有诱导癌细胞凋亡、抑制肿瘤生长、增强免疫功能等作用^[101]。陈旭征等^[102]研究发现,解毒消瘕饮可以诱发 HepG2 细胞凋亡,推测其机制可能是通过破坏细胞线粒体跨膜电位的平衡,导致细胞能量代谢受损,促进线粒体内 Ca²⁺ 释放,提高细胞内 ROS,引发细胞凋亡级联反应,抑制瘤体生长。综上所述,解毒消瘕饮抑制肝癌的生长可能是通过作用于线粒体凋亡途径实现的。

此外,除上述中药复方制剂可以介导线粒体功能障碍对肝癌具有较好的治疗效果外,研究发现扶正抑瘤颗粒^[103-104]、大柴胡汤^[105]、小柴胡汤^[106]、加味茵陈蒿汤^[107]、四逆散^[108]和槲蕈散^[109-110]也可以通过降低线粒体膜电位,减轻肝癌肝细胞内线粒体

肿胀和保护肝脏结构达到抗肝癌的作用, 见表 2。健脾活血祛湿方、贝参茺萸方、扶正清解方、癌痛消颗粒、解毒消癥饮、扶正抑瘤颗粒、大柴胡汤、小柴胡汤、加味茵陈蒿汤、四逆散和槲蕈散等中药复方是医家们根据肝癌患者不同的病因、证候类型

而创立的中药方, 虽然每个中药方的中医功效略有不同, 但都涉及调理肝脾两脏, 理气活血解毒, 现代药理学上都能够通过活化线粒体依赖的凋亡途径, 引发细胞凋亡级联反应, 抑制肝癌细胞的增殖, 诱导肝癌细胞的凋亡。

表 2 中药复方的抗肝癌作用及机制

Table 2 Effects and mechanisms of traditional Chinese medicine compound on liver cancer

复方名称	组成	功效	作用机制	文献
健脾活血祛湿方	白背叶根 30 g、猪苓 15 g、五爪龙 30 g、白术 30 g、田基黄 20 g、土鳖虫 10 g、砂仁 5 g、茜草 15 g	益气健脾、活血祛湿	调控 AQP9 介导线粒体凋亡途径, 诱发肝癌细胞凋亡	93-94
贝参茺萸方	绞股蓝 10 g、山萸肉 10 g、土贝母 20 g、珠子参 15 g、生甘草 5 g	疏肝理气、活血化痰	通过破坏线粒体膜电位, 诱发相关凋亡蛋白的表达, 激活线粒体介导的凋亡途径而发挥抗肝癌的作用	95-96
扶正清解方	白花蛇舌草 30 g、夏枯草 15 g、女贞子 15 g、淮山药 15 g、黄芪 30 g、灵芝 30 g	清热解毒、益气养阴	促使细胞线粒体膜电位显著性下降, 启动线粒体凋亡通路, 能够诱导肝癌细胞凋亡	97-98
癌痛消颗粒	白花蛇舌草 30 g、半枝莲 15 g、香附 10 g、赤芍 30 g、元胡 20 g、乌药 10 g、三棱 10 g、莪术 10 g、红花 6 g、黄芪 20 g、党参 12 g、山药 10 g、灵脂(炒) 10 g、桃仁 10 g、甘草 10 g	清热解毒、活血化痰、益气健脾、行气止痛	提高和恢复线粒体膜和细胞膜的电位, 促进肝癌细胞的凋亡	99-100
解毒消癥饮	夏枯草 75 g、山慈菇 75 g、白花蛇舌草 150 g、苦参 75 g	清热解毒、活血散结	破坏细胞线粒体跨膜电位的平衡, 导致细胞能量代谢受损, 促进线粒体内 Ca^{2+} 释放, 提高细胞内 ROS, 引发细胞凋亡级联反应, 抑制瘤体生长	101-102
扶正抑瘤颗粒	黄芪 30 g、菝葜 30 g、党参 15 g、白术 15 g、白芍 15 g、丹参 30 g、鳖甲 20 g、牡蛎 30 g、人参 30 g、陈皮 12 g、柴胡 10 g、甘草 6 g	疏肝健脾、清热化痰、祛瘀止痛、软坚散结	降低线粒体膜电位, 诱导 H ₂₂ 细胞凋亡	103-104
大柴胡汤	柴胡 12 g、黄芩 9 g、芍药 9 g、半夏 9 g、枳实 9 g、生姜 15 g、大枣 4 枚、大黄 6 g	和解少阳、内泻热结	降低线粒体膜电位, 激活线粒体依赖的沉默调节蛋白 3 (recombinant sirtuin 3, Sirt3) / PI3K 途径, 显著抑制人肝癌 HepG2 细胞增殖	105
小柴胡汤	柴胡 30 g、黄芩 9 g、人参 9 g、半夏 9 g、甘草(炙) 9 g、生姜 9 g、大枣(擘) 4 枚	和解少阳	活化线粒体途径, 抑制肝癌细胞增殖并促进其凋亡	106
加味茵陈蒿汤	茵陈蒿 18 g、生栀子 12 g、大黄 6 g、黄芪 12 g、太子参 12 g、猫人参 20 g、醋鳖甲 12 g	益气清热、利湿退黄	降低 Bax 蛋白、Caspase-3 和 Caspase-9 的表达水平, 下调 Bcl-2 和 Bcl-x 的表达, 抑制人肝癌裸鼠皮下移植瘤增殖的机制可能与活化线粒体途径有关	107
四逆散	甘草(炙) 6 g、枳实(破, 水渍, 炙干) 6 g、柴胡 6 g、芍药 6 g	透邪解郁、疏肝理脾	通过线粒体途径, 诱导 HepG2 细胞	108
槲蕈散	槲寄生、黄芪、丹参、郁金、苦参、莪术等 8 味中药	调补肝脾肾、行气活血、通络、清热祛湿、解毒、疏肝利胆化痰	减轻肝细胞线粒体结构异常改变, 保护线粒体的功能, 保护肝功能	109-110

3 中药注射液

随着现代医学技术的进步,人们研发了中药注射液,其中艾迪注射液、华蟾素注射液、白花蛇舌草注射剂、参麦注射液和蟾酥注射液在抑制肿瘤方面有很大的优势,能够增强化疗或放疗的疗效,减少化疗或放疗引起的不良反应和并发症,改善机体免疫系统功能。研究指出在肝癌的防治中,艾迪注射液、华蟾素注射液、白花蛇舌草注射剂、参麦注射液和蟾酥注射液等中药注射液可通过活化线粒体凋亡途径,调控相关凋亡蛋白、相关信号通路的磷酸化水平,最终诱导肝癌细胞的凋亡。

3.1 艾迪注射液

艾迪注射液是由斑蝥、人参、黄芪、刺五加及甘油组成,具有清热解毒、消瘀散结的功效,临床常用于治疗原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤及妇科恶性肿瘤等疾病^[111]。Lan 等^[112]在研究艾迪注射液对 HCC 疗效的实验中指出,艾迪注射液可能通过调节 PI3K/Akt 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路,诱导线粒体膜电位崩溃,激活线粒体凋亡途径,诱导肝癌细胞凋亡,从而抑制肝癌的生长。因此,艾迪注射液可以通过作用于细胞内源性凋亡途径而抗肝癌。

3.2 华蟾素注射液

华蟾素注射液的主要化学成分为蟾毒内酯类、多肽、胆固醇及吲哚生物碱类等,具有解毒、消肿及止痛的功效,常用于中、晚期肿瘤及慢性乙肝等治疗^[113]。现代药理学研究指出,华蟾素可以通过阻滞肿瘤细胞周期,抑制肿瘤细胞转移与侵袭,诱导肿瘤细胞凋亡,调控肿瘤细胞微环境,抑制肿瘤血管生成,增强机体免疫功能及调节菌群功能等机制抑制肿瘤的生长^[114]。齐芳华^[115]研究报道,华蟾素可以通过线粒体介导的内源性凋亡途径,减弱 Bcl-2 蛋白的表达,提高 Bax 蛋白的水平,且增加 Bax/Bcl-2 的值,降低线粒体电势能,促使 Cyt C 从线粒体释放到胞浆,激活 Caspase-9 和 Caspase-3 参与了肝癌细胞的凋亡。所以在肝癌的治疗中,华蟾素注射液可以通过介导线粒体途径影响相关凋亡蛋白的表达水平,进而诱导肝癌细胞凋亡。

3.3 白花蛇舌草注射剂

白花蛇舌草注射剂主要含有黄酮类、蒽醌类、有机酸类及生物碱类等多种化合物,其中山柰酚、山柰酚-3-O- β -D-槐糖苷、山柰酚-3-O-[2-O-(6-O-阿

魏酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基]- β -D-半乳糖苷可以显著抑制肿瘤细胞的增殖^[116]。白花蛇舌草注射剂具有清热解毒、利湿消肿的功效,对肝癌细胞、人卵巢癌 HO-8910PM 细胞及人宫颈癌 HeLa 细胞等多种肿瘤具有抑制作用^[117-118]。李文婷等^[117]报道了,白花蛇舌草注射剂可以激活以线粒体为核心介导的内源性细胞凋亡途径,上调促凋亡蛋白 Bax 的水平,降低抑凋亡蛋白 Bcl-2 的水平,降低 Bcl-2/Bax 值,提高 Cyt C 蛋白的表达,最终激活 Caspase-3 等相关凋亡蛋白的表达,从而诱导肝癌细胞凋亡。崔宏等^[119]亦证实了白花蛇舌草注射剂抑制 HepG2 细胞的增殖并诱导其凋亡的机制可能是通过调控 Bcl-2/Cyt C 线粒体信号通路的表达水平实现的。综上所述,白花蛇舌草注射剂可以通过激活内源性线粒体凋亡途径,调控相关凋亡蛋白的表达水平,影响 Bcl-2/Cyt C 信号通路的表达,最终发挥其拮抗肝癌细胞的作用。

现代药理学研究表明,除了艾迪注射液、华蟾素注射液及白花蛇舌草注射剂之外,参麦注射液^[120]和蟾酥注射液^[121]也可以通过介导内源性凋亡途径抑制肝癌的增长,见表 3。艾迪注射液、华蟾素注射液、白花蛇舌草注射剂、参麦注射液和蟾酥注射液可以通过破坏线粒体功能,下调线粒体膜电位,激活线粒体内源性细胞凋亡途径,最终发挥其拮抗肝癌的作用。

4 结语与展望

肝癌是一个发病机制错综复杂的病理生理过程,与中医的虚实夹杂、瘀毒互结理论机制相关。此外,肝癌细胞凋亡主要包含线粒体依赖的内源性凋亡途径及 Fas 受体介导的外源性凋亡途径^[122],正是中药在细胞微观层面上通过攻毒抗癌,扶正祛邪,调控机体的癌变达到阴阳平衡的重要体现。

虽然中药防治癌症的历史悠久,中药单体、提取物、复方及注射液均可在不同层面通过不同机制激活线粒体内源性凋亡途径防治癌症的发展(图 1),相较于化学药以及化疗药物而言,中药不良反应低,且在提高患者生存质量、减少复发转移、延长患者生存期等方面有着比较独特的优势^[123],但综合以往研究发现靶向线粒体凋亡途径抑制肝癌的相关研究大多停留在脱离人体的细胞实验,较少动物实验,临床实验更是基本没有,表明靶向线粒体途径抑制肝癌的中药研究还很初级,离新药开发和应用于临床还很远,仍需要不断深入研究;其次,中药单体或提取物虽然质量可控,机制清楚,但脱离了中医

表 3 中药注射液的抗肝癌作用的及机制

Table 3 Effects and mechanisms of traditional Chinese medicine injection

中药注射液	主要成分	功效	作用机制	文献
艾迪注射液	斑蝥、人参、黄芪、刺五加、甘油	清热解毒、消瘀散结	调节 PI3K/Akt 和 MAPK 信号转导通路, 诱导线粒体膜电位崩溃, 激活线粒体凋亡途径, 诱导肝癌细胞凋亡, 从而抑制肝癌的生长	111-112
华蟾素注射液	蟾毒内酯类、吲哚生物碱类、多肽、胆固醇	解毒、消肿、止痛	线粒体介导的内源性凋亡途径, 诱导的肝癌细胞凋亡	113-115
白花蛇舌草注射液	多种黄酮类、蒽醌类、有机酸类、生物碱类	清热解毒、利湿消肿	激活以线粒体为核心介导的内源性细胞凋亡途径, 抑制肝癌细胞的增殖和诱导其凋亡	116-119
参麦注射液	红参、麦冬	益气固脱、养阴生津、生脉	诱导内源性线粒体依赖的细胞凋亡途径, 抑制 Hep3B 细胞增殖	120
蟾酥注射液	蟾酥	清热解毒	破坏线粒体功能并下调线粒体膜电位水平, 抑制人肝癌的增殖并诱导其凋亡	121

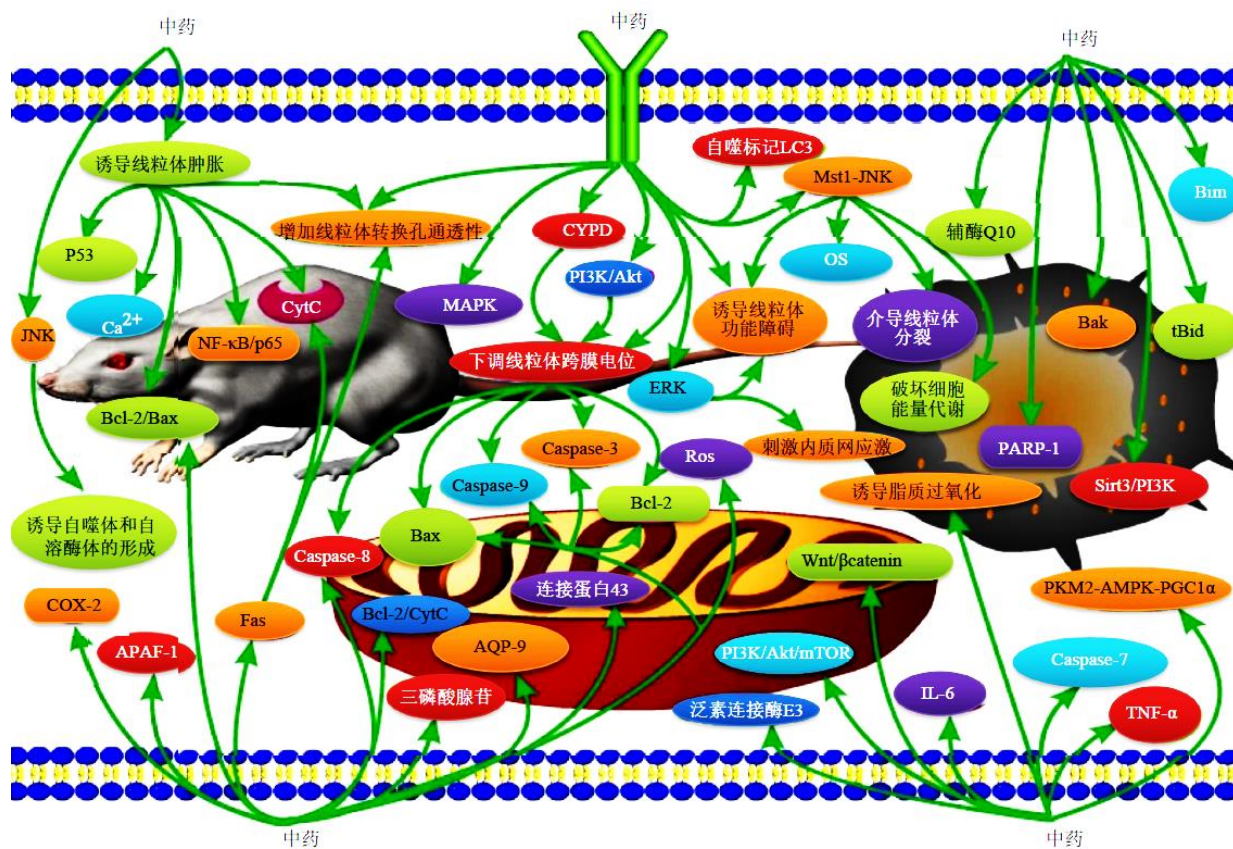


图 1 中药介导线粒体防治肝癌的机制

Fig. 1 Mechanism of mitochondrial prevention and treatment of liver cancer mediated by traditional Chinese medicine

的整体观念及辨证论治的治疗原则。因此, 如何更好地将中药单体成分或单味中药运用于肝癌防治的同时也应考虑如何符合中医的整体辨证论治理论基础; 再者, 中药复方虽然很好地体现了中医整体观念和辨证论治的治疗原则, 更好体现从多靶点、多层次及多环节等途径介导线粒体依赖的内源性凋亡

途径防治肝癌的优势, 但是, 中药复方含有较多的有效成分, 具体是哪些药物成分发挥了作用, 药物与药物之间、成分与成分之间、各作用环节之间是否具有协同效应, 或拮抗作用, 且在哪个环节或机制发挥了作用, 都仍需继续研究和探索; 此外, 中药注射液在降低并发症、重症、危重症发生率及

死亡率等方面存在潜在的优势有待进一步的循证研究以提供依据；最后，虽然目前对中药抑制肝癌的研究机制已逐渐深入到基因层面，但研究机制仅限于部分蛋白或某条通路上的几个分子，对于完整的信号通路各个上下游分子以及不同通路间如何联系成一张网络的研究还不够。因此，要更全面地探讨中药防治肝癌的作用机制，并且对其线粒体靶点进行精准定位不仅是未来继续研究的方向，也是中药走向现代化、国际化的重要研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Torre L A, Bray F, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA: A Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Daniela S, Villanueva A, Friedman S L, *et al.* Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis [J]. *Gastroenterology*, 2016, 152(4): 745.
- [3] Kim W R, Lake J R, Smith J M, *et al.* OPTN/SRTR 2016 annual data report: Liver [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18: 172-253.
- [4] Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, *et al.* Energy metabolism in tumor cells [J]. *Febs J*, 2007, 274(6): 1393-1418.
- [5] Wei R, Cao J, Yao S. Matrine promotes liver cancer cell apoptosis by inhibiting mitophagy and PINK1/Parkin pathways [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2018, 23(6): 1295-1309.
- [6] Jin T Q, Wang C, Tian Y, *et al.* Mitochondrial metabolic reprogramming: An important player in liver cancer progression [J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 197-203.
- [7] Chang C W, Lo J F, Wang X W. Roles of mitochondria in liver cancer stem cells [J]. *Differentiation*, 2019, 107: 35-41.
- [8] 熊壮, 刘扬扬, 刘亚洲, 等. 刘铁军教授应用“下法”治疗肝病思想解析 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(3): 716-717.
- [9] 王强, 邓厚波, 翟双庆, 等. 东北部地区名老中医刘铁军教授治疗肝癌学术思想及用药规律的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(12): 3014-3016.
- [10] Chen W, Feng L, Nie H, *et al.* Andrographolide induces autophagic cell death in human liver cancer cells through cyclophilin D-mediated mitochondrial permeability transition pore [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(11): 2190-2198.
- [11] Zou Y, Xiong H, Xiong H, *et al.* A polysaccharide from *Andrographis paniculata* induces mitochondrial-mediated apoptosis in human hepatoma cell line (HepG2) [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(7): 5179-5186.
- [12] Zhou H, Xu M, Gao Y, *et al.* Matrine induces caspase-independent program cell death in hepatocellular carcinoma through Bid-mediated nuclear translocation of apoptosis inducing factor [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 59.
- [13] Ou X, Chen Y, Cheng X, *et al.* Potentiation of resveratrol-induced apoptosis by matrine in human hepatoma HepG2 cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6): 2803-2809.
- [14] 王庆华, 韩玮, 陈达飞, 等. 槐果碱对肝癌细胞 SMMC-7721 和肝细胞 L02 生长的影响 [J]. *中医药导报*, 2018, 24(17): 31-35.
- [15] Cao J, Wei R, Yao S. Matrine has pro-apoptotic effects on liver cancer by triggering mitochondrial fission and activating Mst1-JNK signalling pathways [J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(2): 185-198.
- [16] Du Q, Bian X L, Xu X L, *et al.* Role of mitochondrial permeability transition in human hepatocellular carcinoma HepG2 cell death induced by rhein [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91: 68-73.
- [17] Yu J Q, Bao W, Lei J C. Emodin regulates apoptotic pathway in human liver cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(2): 251-257.
- [18] Cui Y, Lu P, Song G, *et al.* Involvement of PI3K/Akt, ERK and p38 signaling pathways in emodin-mediated extrinsic and intrinsic human hepatoblastoma cell apoptosis [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 92: 26-37.
- [19] Zhang L, He D, Li K, *et al.* Emodin targets mitochondrial cyclophilin D to induce apoptosis in HepG2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 222-228.
- [20] Pan X P, Wang C, Li Y, *et al.* Physcion induces apoptosis through triggering endoplasmic reticulum stress in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 894-903.
- [21] Dong X, Ni B, Fu J, *et al.* Emodin induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepaRG cells via the mitochondrial caspase-dependent pathway [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 1985-1993.
- [22] Yan F, Wang M, Li J, *et al.* Gambogic acid induced mitochondrial-dependent apoptosis and referred to phospho-Erk1/2 and phospho-p38 MAPK in human hepatoma HepG2 cells [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 33(2): 181-190.
- [23] Lee P N H, Ho W S. Antiproliferative activity of gambogic acid isolated from *Garcinia hanburyi* in Hep3B and Huh7 cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(5): 1744-1750.
- [24] Kim M O, Lee H S, Chin Y W, *et al.* Gartanin induces autophagy through JNK activation which extenuates

- caspase-dependent apoptosis [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(1): 139-146.
- [25] Qian H, Yang Y, Wang X. Curcumin enhanced adriamycin-induced human liver-derived hepatoma G2 cell death through activation of mitochondria-mediated apoptosis and autophagy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 43(3): 125-131.
- [26] Tork O M, Khaleel E F, Abdelmaqsoud O M. Altered cell to cell communication, autophagy and mitochondrial dysfunction in a model of hepatocellular carcinoma: Potential protective effects of curcumin and stem cell therapy [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(18): 8271-8279.
- [27] Liu G Y, Sun Y Z, Zhou N, *et al.* 3,3'-OH curcumin causes apoptosis in HepG2 cells through ROS-mediated pathway [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 112: 157-163.
- [28] Liu W, Zhang Z, Lin G, *et al.* Tetrahydrocurcumin is more effective than curcumin in inducing the apoptosis of H22 cells via regulation of a mitochondrial apoptosis pathway in ascites tumor-bearing mice [J]. *Food Funct*, 2017, 8(9): 3120-3129.
- [29] Sun Y S, Lv L X, Zhao Z, *et al.* Cordycepol C induces caspase-independent apoptosis in human hepatocellular carcinoma HepG2 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(4): 608-617.
- [30] Shao L W, Huang L H, Yan S, *et al.* Cordycepin induces apoptosis in human liver cancer HepG2 cells through extrinsic and intrinsic signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 995-1000.
- [31] Kim S Y, Hwangbo H, Kim M Y, *et al.* Coptisine induces autophagic cell death through down-regulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and up-regulation of ROS-mediated mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma Hep3B cells [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 697: 108688.
- [32] Yang X, Huang N. Berberine induces selective apoptosis through the AMPK-mediated mitochondrial/caspase pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(2): 505-510.
- [33] Liu B, Jin J B, Zhang Z Y, *et al.* Shikonin exerts antitumor activity by causing mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma through PKM2-AMPK-PGC1 α signaling pathway [J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(4): 397-405.
- [34] 沈文华, 季秀美, 舒展, 等. 白头翁总皂苷碱水解产物通过线粒体通路促进肝癌细胞凋亡研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(4): 895-902.
- [35] 王献哲, 苏棋, 梁聪, 等. 积雪草酸对人肝癌 SMMC-7721 细胞体内外增殖和凋亡的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(5): 729-733.
- [36] 张晓莉, 程翔, 刘洋, 等. 红花多糖对人肝癌 SMMC-7721 细胞 Bcl-2 与 Bax 基因转录及蛋白表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(14): 239-244.
- [37] 郭昱, 郭霞, 姚金峰, 等. 黄芩苷对肝癌细胞 BEL-7402 形态学的影响 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2008, 17(2): 174-179.
- [38] 李亚巍, 张巍, 李妍, 等. 青蒿素通过线粒体途径诱导人肝癌细胞 HepG2 凋亡的分子机制研究 [J]. *毒理学杂志*, 2018, 32(3): 194-198.
- [39] 姬剑. 秦皮乙素通过线粒体途径诱导人肝癌 BEL-7402 细胞凋亡 [D]. 锦州: 辽宁医学院, 2015.
- [40] 陈东英. 淫羊藿苷对人肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [41] 刘纪明. 重楼活性单体 PP-26 对肝癌 HepG2 细胞的增殖抑制作用及其机制 [D]. 广州: 暨南大学, 2016.
- [42] 倪博然, 董晓旭, 刘艺, 等. 重楼皂苷 VI 对肝癌 HepG2 细胞凋亡的作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4): 1391-1395.
- [43] 唐 博, 李 扬, 唐 芳, 等. 高良姜素下调 Bcl-2 通过线粒体途径促进人肝癌 Hep3B 细胞凋亡 [J]. *中华普通外科杂志*, 2013, 28(07): 542-545.
- [44] 吕晴. 人参皂苷 Rk₁ 与 Rg₅ 诱导人肝癌 MHCC-97H 细胞凋亡及其机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [45] 陈璇. 黄芪多糖对人肝癌 HepG-2 细胞凋亡作用的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2014.
- [46] 王雅姝. 土贝母苷甲对体外培养肝癌细胞 (HepG2) 抑制作用及其相关机制的研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2011.
- [47] 郑晓珂, 王利娟, 张红巧, 等. 甘草酸苷对肝癌细胞 SMCC-7721 凋亡的诱导作用 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(14): 1879-1881.
- [48] 肖正明, 宋景贵, 徐朝晖, 等. 山豆根水提物对体外培养人肝癌细胞增殖及代谢的影响 [J]. *山东中医药大学学报*, 2000, 24(1): 62-64.
- [49] 高世勇, 徐丽丽, 季宇彬. 龙葵碱调控还原型谷胱甘肽和活性氧化还原体系损伤线粒体超微结构诱导 HepG2 细胞凋亡 [J]. *中草药*, 2009, 40(11): 1779-1784.
- [50] 肖正明, 宋景贵, 徐朝晖, 等. 贯众水提物对体外培养人肝癌细胞增殖及代谢的影响 [J]. *医学研究通讯*, 2000, 29(5): 5-7.
- [51] 李胜友, 丁亚慧, 黄宏靓. 旱莲苷 A 对 HepG-2 细胞凋亡作用的研究 [J]. *广东药科大学学报*, 2018, 34(1): 50-54.
- [52] 路蕾, 朱文渊, 林国旺, 等. 桂皮酸诱导 Bel-7402 人肝癌细胞凋亡的作用及机制 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2013, 34(4): 542-546.
- [53] 冯静, 邓菲, 张萍, 等. 蟾酥对肝癌 HepG2 细胞增殖和

- 凋亡的影响及其机制 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2016, 36(3): 340-343.
- [54] 郭君宾, 叶海虹, 陈剑峰. 蒲公英提取物抗人肝癌细胞 HepG2 增殖的作用及机制研究 [J]. 中药材, 2015, 38(10): 2129-2133.
- [55] 鞠晓华, 徐永红, 李岩. 土槿皮乙酸对 BEL-7402 细胞凋亡、线粒体膜电位及 COX-2 蛋白表达的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(11): 1151-1156.
- [56] 向龙超. 制何首乌醇提物 (HSWE) 通过下调 SREBP1 抑制肝癌细胞的脂肪代谢 [D]. 武汉: 湖北医药学院, 2017.
- [57] 晁旭, 李宏, 王国全, 等. 贝母素乙诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡的分子机制研究 [J]. 西部中医药, 2020, 33(3): 26-29.
- [58] 刘鸿儒. 石参提取物活性成分的鉴定及其对 HepG2 肝癌细胞影响的研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2014.
- [59] 徐洁, 李小兵, 赖盼建, 等. 桔梗皂苷 D 在体外对人肝癌细胞株 HepG2 的杀伤作用机制研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(16): 2754-2757.
- [60] 韩雪莲. 绞股蓝皂苷 damulin A 和 damulin B 体外对肝癌 HepG2 细胞的作用研究 [D]. 北京: 中央民族大学, 2017.
- [61] 张婷婷, 周琢艳, 嵇丽娜, 等. 仙鹤草水提物对 HepG2 细胞凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(23): 2746-2749.
- [62] 王蒙, 吕安雯, 魏晴, 等. 汉防己甲素对人肝癌 HepG2 细胞能量代谢的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(5): 1925-1929.
- [63] 马朋, 曹同涛, 于敏, 等. 槲皮素对 CBRH-7919 细胞增殖及线粒体膜电位的影响 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(6): 3317-3318.
- [64] 廖国志. 银杏叶多糖抗氧化活性及对肝癌 HepG2 细胞诱导凋亡作用的研究 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2017.
- [65] 王志东, 李宗芳, 张澍, 等. 野菊花提取物对人肝癌 MHCC97H 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 16(4): 286-289.
- [66] 杨思霞, 李纬, 谢泽萍, 等. 五指毛桃提取物对 HepG2 细胞凋亡的影响及机制研究 [J]. 中药材, 2019, 42(7): 1670-1673.
- [67] Guo Z B, Zhou Y M, Yang J P, *et al.* *Dendrobium candidum* extract inhibits proliferation and induces apoptosis of liver cancer cells by inactivating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 371-379.
- [68] Qian Y, Han Q H, Wang L C, *et al.* Total saponins of *Albizia Cortex* show anti-hepatoma carcinoma effects by inducing S phase arrest and mitochondrial apoptosis pathway activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 221: 20-29.
- [69] El-Desouky M A, Fahmi A A, Abdelkader I Y, *et al.* Anticancer effect of amygdalin (vitamin B-17) on hepatocellular carcinoma cell line (HepG2) in the presence and absence of zinc [J]. *Anti-Cancer Agents Med Chem*, 2020, 20(4): 486-494.
- [70] Zhang W G, Liu X F, Meng K W, *et al.* Puerarin inhibits growth and induces apoptosis in SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5): 2752-2758.
- [71] Xie D P, Gong Y X, Jin Y H, *et al.* Anti-tumor properties of *Picrasma quassioides* extracts in H-RasG12V liver cancer are mediated through ROS-dependent mitochondrial dysfunction [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(7): 3819-3830.
- [72] Zhuo Z, Hu J, Yang X, *et al.* Ailanthone inhibits Huh7 cancer cell growth via cell cycle arrest and apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16185.
- [73] Wang X, Bai H, Zhang X, *et al.* Inhibitory effect of oleanolic acid on hepatocellular carcinoma via ERK-p53-mediated cell cycle arrest and mitochondrial-dependent apoptosis [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(6): 1323-1330.
- [74] Hui F, Qin X, Zhang Q, *et al.* *Alpinia oxyphylla* oil induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via PI3K/Akt pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2365-2374.
- [75] Liu Z, Ren B, Wang Y, *et al.* Sesamol induces human hepatocellular carcinoma cells apoptosis by impairing mitochondrial function and suppressing autophagy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45728.
- [76] Seydi E, Salimi A, Rasekh H R, *et al.* Selective cytotoxicity of luteolin and kaempferol on cancerous hepatocytes obtained from rat model of hepatocellular carcinoma: Involvement of ROS-mediated mitochondrial targeting [J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70(4): 594-604.
- [77] Zhang J, Song J, Wu D, *et al.* Hesperetin induces the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells via mitochondrial pathway mediated by the increased intracellular reactive oxygen species, ATP and calcium [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(4): 101.
- [78] Egnatchik R A, Leamy A K, Noguchi Y, *et al.* Palmitate-induced activation of mitochondrial metabolism promotes oxidative stress and apoptosis in H4IIEC3 rat hepatocytes [J]. *Metabolism*, 2014, 63(2): 283-295.
- [79] Yang G, Wang S, Zhong L, *et al.* 6-Gingerol induces apoptosis through lysosomal-mitochondrial axis in human hepatoma G2 cells [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(11): 1667-1673.
- [80] Song B, Li J, Li J. Pomegranate peel extract polyphenols

- induced apoptosis in human hepatoma cells by mitochondrial pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 93: 158-166.
- [81] Yang J, Xu C, Chen H, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antitumor effects of the diterpene-enriched extract from *Taxodium ascendens* through the mitochondrial-dependent apoptosis pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1199-1208.
- [82] Pham H H T, Seong Y A, Ngabire D, *et al.* *Cyperus amuricus* induces G₁ arrest and apoptosis through endoplasmic reticulum stress and mitochondrial signaling in human hepatocellular carcinoma Hep3B cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 208: 157-164.
- [83] Mo X Q, Wei H Y, Huang G R, *et al.* Molecular mechanisms of apoptosis in hepatocellular carcinoma cells induced by ethanol extracts of *Solanum lyratum* Thumb. through the mitochondrial pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(6): 1010-1017.
- [84] Bi L, Yan X, Chen W, *et al.* Antihepatocellular carcinoma potential of tetramethylpyrazine induces cell cycle modulation and mitochondrial-dependent apoptosis: Regulation of p53 signaling pathway in HepG2 cells *in vitro* [J]. *Integr Cancer Ther*, 2016, 15(2): 226-236.
- [85] Zhang Y, Cui Y, Zhu J, *et al.* The anti-tumor effect and biological activities of the extract JMM6 from the stem-barks of the Chinese *Juglans mandshurica* Maxim on human hepatoma cell line BEL-7402 [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(2): 258-269.
- [86] Gao J, Lu W F, Dai Z J, *et al.* Induction of apoptosis by total flavonoids from *Scutellaria barbata* D. Don in human hepatocarcinoma MHCC97-H cells via the mitochondrial pathway [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(3): 2549-2559.
- [87] Thakur R S, Devaraj E. *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers. triggers oxidative stress mediated apoptosis via intrinsic mitochondrial pathway in HepG2 cells [J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(11): 1225-1233.
- [88] Zhao J Y, Chen Z H, Lin W, *et al.* Bear bile powder (熊胆粉) induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells via mitochondrion-dependent pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(2): 123-129.
- [89] Meng X, Dong H, Pan Y, *et al.* Diosgenyl saponin inducing endoplasmic reticulum stress and mitochondria-mediated apoptotic pathways in liver cancer cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(41): 11428-11435.
- [90] Qi F, Inagaki Y, Gao B, *et al.* Bufalin and cinobufagin induce apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells via Fas-and mitochondria-mediated pathways [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(5): 951-958.
- [91] Zhao J, Chen X, Lin W, *et al.* Total alkaloids of *Rubus aleaefolius* Poir inhibit hepatocellular carcinoma growth *in vivo* and *in vitro* via activation of mitochondrial-dependent apoptosis [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(3): 971-978.
- [92] Lin X, Wei J, Chen Y, *et al.* Isoorientin from *Gypsophila elegans* induces apoptosis in liver cancer cells via mitochondrial-mediated pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187: 187-194.
- [93] 李嘉, 高玲, 陈珊珊, 等. 健脾活血祛湿方通过干预 AQP9 表达调控线粒体细胞凋亡通路对荷 H₂₂ 肝癌移植瘤裸鼠的影响研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 51-55.
- [94] 李嘉, 高玲, 陈晓兰, 等. 健脾活血祛湿方经 AQP9 和线粒体细胞凋亡途径对 H₂₂ 肝癌荷瘤裸鼠的影响 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(8): 1014-1018.
- [95] 陈燕妮, 王兰兰, 查青, 等. 贝参茱萸方抑制 H₂₂ 肝癌模型小鼠肿瘤生长的作用及其分子机制 [J]. 环球中医药, 2020, 13(12): 2011-2016.
- [96] 晁旭, 张艳芳, 李宏, 等. 贝参茱萸方通过线粒体途径诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡的分子机制 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3353-3357.
- [97] 连文亮, 魏开建. 魏开建教授运用扶正清解方治疗肿瘤经验 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(2): 115-117.
- [98] 黎金浓. 扶正清解方通过线粒体凋亡通路诱导肝癌细胞凋亡的机制研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2014.
- [99] 黄峰, 韦艾凌. 癌痛消颗粒对移植性肝癌模型大鼠肝癌组织 miRNAs 表达的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(20): 1740-1743.
- [100] 韦艾凌, 官志杰. 癌痛消颗粒对移植性肝癌大鼠肝癌组织细胞凋亡率、细胞膜及线粒体膜电位的影响 [A]// 第二届临床中药学学术研讨会论文集 [C]. 南宁: 中华中医药学会, 2009: 292-295.
- [101] 胡海霞, 陈旭征, 曹治云, 等. 解毒消癥饮对肝癌干细胞标记分子 CD90 和 CD133 表达的影响 [J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(5): 80-82.
- [102] 陈旭征, 杜建. 解毒消癥饮对肝癌细胞株 HepG2 线粒体膜电位的影响 [J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(2): 22-23.
- [103] 陈晓琦, 张鹏鸽, 陈新蕊, 等. 扶正消瘤颗粒对原发性肝癌血清中 VEGF、HIF-1 α 表达的影响及临床意义 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(10): 3629-3635.
- [104] 赵健雄, 郭芙莲, 白德成, 等. 扶正抑瘤颗粒对小鼠肝癌 H₂₂ 细胞凋亡率及线粒体膜电位的影响 [J]. 中西医结合学报, 2006, 4(3): 271-274.
- [105] 陆国辉, 李艳茹. 大柴胡汤含药血清通过 Sirt3 线粒体途径诱导人肝癌 HepG2 细胞凋亡的研究 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5): 17-21.
- [106] 李然, 刘立萍, 马骥, 等. 小柴胡汤含药血清对肝癌

- HepG-2 细胞的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 217-220.
- [107] 李木松, 张贵贤, 陈晖, 等. 加味茵陈蒿汤抑制人肝癌裸鼠皮下移植瘤生长的机制 [J]. 中医学报, 2020, 35(5): 1059-1064.
- [108] 赵家荣, 冯雪松, 李宏, 等. 四逆散对人肝癌 HepG2 细胞增殖、凋亡的影响及其机制 [J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5): 489-493.
- [109] 续畅, 刘泽洲, 李志红, 等. 槲芪散抗 CCl₄ 诱导大鼠肝纤维化的药效及对肝细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(2): 95-97.
- [110] 丰平, 刘树红, 李霞, 等. 槲芪散对肝癌前病变大鼠肝脏线粒体结构的影响 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(1): 56-57.
- [111] 徐洁, 居文政, 谈恒山. 艾迪注射液药理作用及临床应用研究概况 [J]. 药学与临床研究, 2012, 20(1): 48-52.
- [112] Lan H Y, An P, Liu Q P, *et al.* Aidi Injection induces apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through the mitochondrial pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 114073.
- [113] 韩玲玉. 华蟾素中蟾毒配基类成分化学、代谢、活性及毒性的研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [114] 吴宏磊, 陈进宝, 徐可, 等. 华蟾素抗肿瘤作用及其机制研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(2): 192-196.
- [115] 齐芳华. 华蟾素及其活性成分蟾毒灵和华蟾毒精诱导肝癌细胞凋亡的机制探讨 [D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [116] 李方丽. 白花蛇舌草化学成分及其体外抗肿瘤活性研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [117] 李文婷, 赵凤鸣, 戴紫函, 等. 白花蛇舌草注射剂抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 增殖及调控 Bcl-2/Cyt C 信号通路诱导线粒体凋亡 [J]. 中成药, 2015, 37(10): 2264-2267.
- [118] 王志东, 李宗芳, 张澍, 等. 野菊花提取物对人肝癌 MHCC97H 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2010, 23(1): 286-289.
- [119] 崔宏, 高琴琴, 王效谦, 等. 白花蛇舌草注射剂调节 Bcl-2/Cyt C 信号通路诱导线粒体凋亡抑制肝癌细胞增殖的研究 [J]. 陕西中医, 2019, 40(4): 418-420.
- [120] 李红娟, 杨军, 姜英, 等. 参麦注射液对 p53 缺失 Hep3B 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(10): 2500-2503.
- [121] 赖慧, 赖洪林, 陈立, 等. 蟾酥注射液对人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 医学研究杂志, 2021, 50(4): 69-73.
- [122] Mao M G, Xu J, Liu R T, *et al.* Fas/FasL of Pacific cod mediated apoptosis [J]. *Dev Comp Immunol*, 2021, 119: 104022.
- [123] 赵丹, 魏海梁, 李京涛, 等. 益脾养肝方联合索拉非尼治疗中晚期肝癌 34 例 [J]. 现代中医药, 2018, 38(1): 31-33.

[责任编辑 崔艳丽]