

刺五加抗肿瘤活性成分作用机制及其临床应用

于淼^{1,3,4*}, 刘玉龙¹, 王冰², 陈刚⁵, 薛沁冰¹, 李超宇¹, 王昊¹, 刘婷¹, 陈思宇¹

1. 哈尔滨商业大学 药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 哈尔滨商业大学食品工程学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

3. 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

4. 黑龙江省肿瘤预防与抗肿瘤药物研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150076

5. 齐齐哈尔医学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006

摘要: 刺五加 *Acanthopanax senticosus* 是五加科传统药用植物, 具有益气健脾、补肾安神的功效。现代药理研究表明, 刺五加可通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移、阻滞细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、自噬、提高机体免疫功能等发挥抗肿瘤作用。通过对刺五加抗肿瘤活性成分作用机制及刺五加抗肿瘤的临床应用进行综述, 探究其在抗肿瘤应用中的不足和改善策略, 旨在揭示刺五加活性成分发挥抗肿瘤作用的具体机制, 为刺五加具有抗肿瘤作用的活性成分提供新的认识, 提示刺五加抗肿瘤活性成分具有开发成新的抗肿瘤药物的潜力。

关键词: 刺五加皂苷; 刺五加苷; 刺五加多糖; 细胞凋亡; 周期阻滞; 抗肿瘤

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)22-7897-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.22.032

Research progress on mechanism of action of antitumor active ingredients and clinical application of *Acanthopanax senticosus*

YU Miao^{1,3,4}, LIU Yulong¹, WANG Bing², CHEN Gang⁵, XUE Qinbing¹, LI Chaoyu¹, WANG Hao¹, LIU Ting¹, CHEN Siyu¹

1. Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. School of Food Engineering, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

3. Engineering Research Center of Natural Antitumor Drugs, Ministry of Education, Harbin 150076, China

4. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Cancer Prophylaxis and Anticancer Drugs Research, Harbin 150076, China

5. Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China

Abstract: Ciwujia (*Acanthopanax senticosus*), a traditional medicinal plant from the Araliaceae family, is known for its functions of invigorating *qi*, strengthening spleen, tonifying kidney, and calming mind. Modern pharmacological studies have demonstrated that *A. senticosus* exerts antitumor effects through mechanisms such as inhibiting tumor cell proliferation, invasion, and metastasis, arresting cell cycle, inducing apoptosis and autophagy, and enhancing immune function. This review focuses on mechanisms of action of antitumor active components of *A. senticosus* and its clinical applications in cancer therapy, aiming to identify existing limitations and propose improvement strategies. The goal is to elucidate the specific mechanisms through which its active ingredients exert antitumor effects, providing new insights into the antitumor potential of *A. senticosus* and highlighting its potential for developing novel antitumor agents.

Key words: *Acanthopanax senticosus* saponins; *Acanthopanax senticosus* glycosides; *Acanthopanax senticosus* polysaccharides; cell apoptosis; cell cycle arrest; antitumor

恶性肿瘤对人类的生命和健康构成重大威胁, 一定程度上起到遏制肿瘤的作用, 但临床放化疗所使用的药物可能引起肝肾损伤、骨髓抑制、正常细胞其治疗方法包括放疗、化疗和手术^[1]。虽然能在一

收稿日期: 2024-05-01

基金项目: 黑龙江省重点研发计划 (GZ20220108); 2023 年度哈尔滨商业大学镜湖学者支持计划项目 (JHQNRC06); 黑龙江省优秀青年教师基础研究支持计划 (YQJH2023243); 哈尔滨商业大学博士科研支持计划 (24BQ31)

*通信作者: 于淼, 男, 研究员, 博士生导师, 从事抗肿瘤药物研究。E-mail: yumiao913@163.com

损伤等一系列问题^[2-3], 因此研发抗肿瘤新药显得十分重要。近年来, 中药因其不良反应小、安全性高、延长患者生存期、改善预后等优点而受到广泛关注, 是开发抗肿瘤新药的理想药物。刺五加为五加科植物刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms 的干燥根和根茎或茎, 早在《神农本草经》已有记载并被列为上品, 主要分布于韩国、日本、俄罗斯及中国的北部^[4-5], 是黑龙江道地药材之一, 具有益气健脾、补肾安神的功效^[6], 传统用于脾肺气虚、久咳虚喘、肺肾两虚、失眠多梦等, 现代药理研究表明其在抗炎、增强免疫力、抗肿瘤、抗炎方面有显著的作用, 具有极高的经济和药用价值^[7]。

国内外研究发现, 目前已从刺五加根、茎、叶等不同部位分离鉴定出 300 余种活性成分, 包括苷类(胡萝卜苷、紫丁香苷、刺五加皂苷等)、黄酮类(槲皮素、芦丁等)、多糖类及香豆素类^[8]。同时研究发现多种从刺五加中提取分离的活性成分可以通过

多靶点、多途径有效抑制乳腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、结肠癌等肿瘤细胞增殖、分化和迁移, 具有良好的抗肿瘤活性^[9-10]。然而, 刺五加虽具有一定的抗肿瘤作用, 但其活性成分发挥抗肿瘤作用所需的剂量远高于常用的化疗药物。目前, 艾迪注射液、微达康颗粒等刺五加相关制剂在临床上主要作为抗肿瘤的辅助用药, 通过增强机体免疫功能, 增强化疗的疗效、减轻不良反应提高患者的生活质量, 与化学药在临床中所发挥的抗肿瘤疗效相比仍具有一定的差距。基于此, 本文对刺五加主要抗肿瘤活性成分, 抗肿瘤作用机制及目前刺五加的临床应用进行归纳总结, 探讨刺五加作为抗肿瘤药物的不足及改善策略, 对开发新的抗肿瘤药物具有重要意义。

1 主要抗肿瘤活性成分

刺五加含有多种活性成分, 其中苷类、黄酮类及多糖是刺五加发挥抗肿瘤作用的主要活性成分。刺五加中已知结构的抗肿瘤活性成分见图 1。

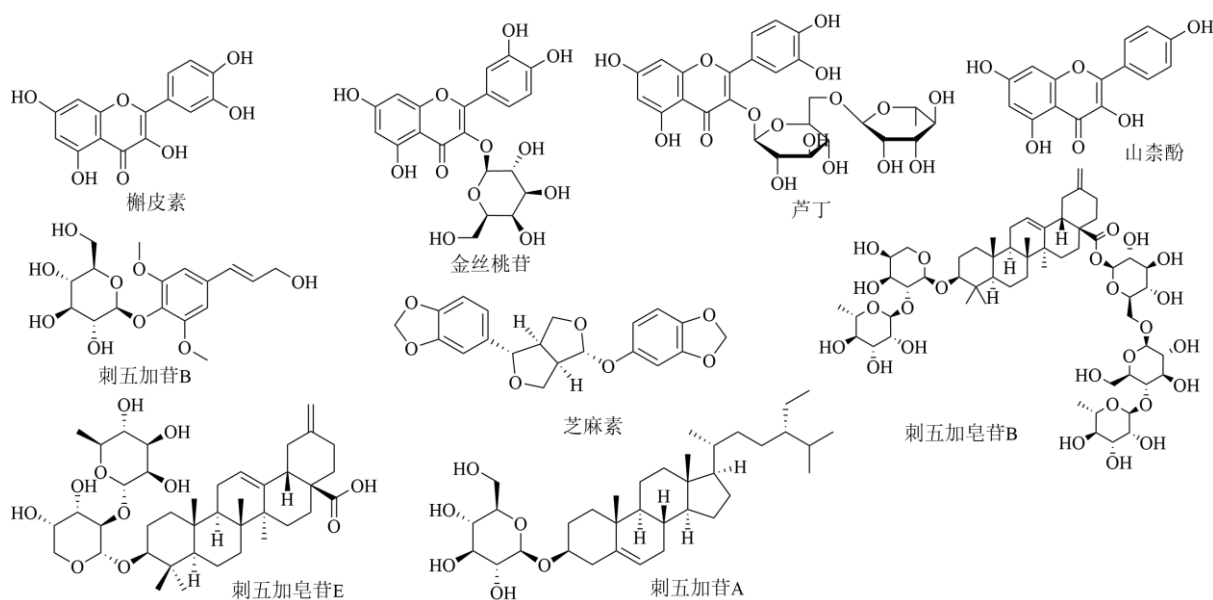


图 1 刺五加主要抗肿瘤成分结构

Fig. 1 Structural of main antitumor components of *A. senticosus*

1.1 苷类

苷类成分是刺五加中的主要活性物质, 刺五加苷类成分主要包括酚苷和皂苷^[11], 其中酚苷主要存在于刺五加根及根茎中, 包括刺五加苷 A (胡萝卜苷)、刺五加苷 B (紫丁香苷) 及芝麻素等, 其中刺五加苷 A、B 在应用中发挥主要作用^[12-13], 并且《中国药典》2020 年版将紫丁香苷质量分数不得少于刺五加干燥品 0.050% 作为刺五加的质控标准^[6], 皂苷主要存在于刺五加叶和果实中, 多为三萜类皂苷,

包括刺五加皂苷 B、E 等^[14]。

近年来, 大量研究证明刺五加苷类成分具有显著的抗肿瘤活性, 对胃癌、乳腺癌、肝癌、肾癌、肺癌等肿瘤细胞均具有良好的抑制作用。Lee 等^[15]研究发现刺五加苷 A 20 $\mu\text{mol/L}$ 能够抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞和人肝癌 SK-HEP-1 细胞的迁移。孙尚凡^[16]综合分析了刺五加苷 B 通过抗肿瘤血管生成、免疫调节、联合其他药物等发挥抗肿瘤作用的机制。邓庭亭^[17]研究刺五加成分对人肾癌 786-

O 细胞的作用, 结果发现刺五加皂苷 100 mg/mL 对 786-O 细胞的抑制作用最为明显, 且研究显示刺五加皂苷通过下调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达诱导 786-O 细胞凋亡, 另一方面刺五加皂苷可影响细胞周期, 使 S 期和 G₂/M 期细胞减少, G₀/G₁ 期细胞增多, 出现 G₀/G₁ 期阻滞, 从而抑制 786-O 细胞增殖。此外, Wen 等^[18]研究发现芝麻素 40 μmol/L 时可以显著下调三基序蛋白 44 并抑制核因子-κB 信号通路, 发挥抗食管鳞状细胞癌的作用。

1.2 黄酮类

黄酮类成分多以糖苷与碳水化合物的结合形式存在, 刺五加中黄酮类化合物主要存在于叶和根茎中。研究显示刺五加根茎部总黄酮含量为 (36.95 ± 0.05) mg/g, 且主要为槲皮素、芦丁、山柰酚等, 是刺五加的主要活性成分^[19-20], 均具有一定的抗肿瘤作用^[21-22]。其中槲皮素为分子机制研究较为深入且抗肿瘤活性较为显著的成分。

近年来研究证实刺五加黄酮可以有效诱导肝癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤细胞的凋亡, 抑制其增殖和转移。杨扬等^[23]综合分析了槲皮素通过多种机制针对不同肿瘤类型所发挥的作用, 发现槲皮素能诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞侵袭迁移的能力等。余苏云等^[24]发现山柰酚能够抑制瞬时受体通道蛋白 C5 的表达, 进而抑制胃癌细胞转移的能力。Sengupta 等^[25]总结发现山柰酚可通过调控多种信号通路抑制乳腺癌、卵巢癌和宫颈癌等肿瘤细胞的机制。此外, 郭晋祥等^[26]证明金丝桃苷 125 μmol/L 可显著抑制 90 kDa 热休克蛋白 αA1 的表达进而抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖、侵袭和迁移。

1.3 多糖

多糖结构较为复杂, 由多个单糖分子通过糖苷键结合构成, 刺五加多糖 (*Acanthopanax senticosus polysaccharides*, ASP) 主要有酸性多糖和中性多糖, 郑冉^[27]从刺五加中提取分离出一种中性多糖 ASP-I 和一种酸性多糖 ASP-II, 崔雪娇等^[28]从刺五加果实中提取分离出一种酸性多糖 ASPF, 且发现其对肺癌细胞具有较好的抑制作用。ASP 存在于刺五加的果实、根皮和茎皮中, 主要由半乳糖、葡萄糖、阿拉伯糖、半乳糖酸、鼠李糖、木糖等构成^[29-30]。大量研究表明, ASP 对多种肿瘤具有良好的抑制作用^[31]。陈靖昀等^[32]研究发现 ASP 100 μg/mL 可通过调节

Bcl-2 和细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1) 表达水平进而促进人肝癌 HepG2 细胞凋亡, 抑制其增殖。Wang 等^[33]发现 ASP 对 HepG2 细胞具有显著的抑制作用, 流式细胞术结果表明 ASP 阻滞 HepG2 细胞 G₀/G₁ 周期, 进一步实验发现 ASP 通过影响 Wnt/β-连环蛋白(β-catenin) 通路, 使 β-catenin、cyclin D1 及 c-Myc 蛋白水平降低, 从而发挥抗肝癌的作用。此外, 有研究表明 ASP 145 mg/kg 可显著抑制 MG63 骨肉瘤小鼠肿瘤的生长, 且抑瘤率达到 65.24%, 给药后骨肉瘤小鼠血清中白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、γ 干扰素水平显著升高, 证明 ASP 可改善骨肉瘤小鼠的免疫功能^[34]。

2 抗肿瘤作用机制

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡

肿瘤是由多种因素长期共同作用导致机体细胞异常增生的一类疾病, 而细胞凋亡在生物学上是指细胞的程序性死亡, 主要包括内在的线粒体途径和外在的死亡受体途径, 线粒体途径是促进细胞色素 C 释放, 激活下游分子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、Caspase-9 等凋亡蛋白酶, 从而诱导细胞凋亡。死亡受体途径是外部信号 (细胞凋亡启动剂) 激活死亡受体, 启动致死性信号转导, 激活 Caspase 信号从而诱导细胞凋亡^[35]。抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤药物发挥治疗作用的重要途径和机制。抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤药物发挥治疗作用的重要途径和机制。曾俊权等^[36]通过实验证实刺五加苷 A 100 μg/mL 可抑制 Bcl-2 的表达, 提高 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的表达促进肝癌细胞的凋亡, 抑制 Wnt3a 和 β-catenin 蛋白的表达, 进而抑制 Wnt/β-catenin 信号通路起到抑制肝癌细胞增殖的作用。Rajavel 等^[37]研究发现刺五加苷 A 对人肺正常 L132 和 PBMC 细胞无毒, 但质量浓度为 20.9 μmol/L 时能通过抑制 Bcl-2 蛋白的表达, 促进 Bax、Caspase-3、Caspase-9、DNA 修复酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 表达促使人肺癌 A549 细胞线粒体依赖性凋亡。Lee 等^[38]发现紫丁香苷 30 μmol/L 可显著上调 p21、Caspase-3、Caspase-9、PARP 表达, 下调 X 连锁凋亡抑制蛋白表达, 促使 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞发生凋亡。Sun 等^[39]研究发现紫丁香苷 15

$\mu\text{mol/L}$ 可显著下调肿瘤细胞中 Bcl-2、Survivin 水平,上调 p53、Bax 水平,使线粒体膜电位降低,细胞色素 C 释放增多,证明紫丁香苷触发线粒体途径诱导人肝癌 SMMC-7721 细胞和人宫颈癌 HeLa 细胞的凋亡。此外, Bian 等^[40]通过实验证明刺五加皂苷 240 mg/kg 作用于 H₂₂ 荷瘤小鼠模型能够通过上调 Bax 和 Caspase-3 表达,抑制 Bcl-2 表达,在体内发挥促进肿瘤细胞凋亡的作用。韩克等^[41]通过研究槲皮素对甲状腺乳头状癌 PTC-1 细胞的影响和作用机制,研究结果显示槲皮素 100 $\mu\text{mol/L}$ 可以通过激活细胞信号转导抑制因子 3 (suppressors of cytokine signaling 3, SOCS3) /信号传导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路诱导 PTC-1 细胞凋亡,抑制其增殖,涉及的机制包括 p-Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /JAK2、p-STAT3/STAT3 表达显著下降,SOCS3 mRNA 及蛋白表达显著增加。李畅等^[42]探究了槲皮素对 A549 细胞铁死亡和凋亡的作用和机制,发现槲皮素 200 $\mu\text{mol/L}$ 可以调节 p53、谷胱甘肽过氧化物酶 4 等铁死亡相关蛋白的表达,使细胞内脂质过氧化合物、线粒体活性氧含量显著增加,谷胱甘肽等含量显著降低,促使 A549 细胞发生铁死亡,抑制其增殖,同时研究结果表明槲皮素还可促进 Caspase-3、Caspase-9 及 Bax 等促凋亡蛋白的表达,抑制 Bcl-2 表达诱导 A549 细胞发生凋亡。Wu 等^[43]研究证实了槲皮素及其水溶性代谢物槲皮素 3'-硫酸盐和槲皮素 3-葡萄糖苷对 MCF-7 细胞均具有较强的抑制作用,能够诱导 MCF-7 细胞发生细胞凋亡。Kim 等^[44]通过体外实验证明槲皮素可呈剂量相关性显著降低人黑色素瘤 A375SM 细胞的活力和增殖活性,具体机制通过 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) /p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 途径促进 A375SM 细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。李鹰飞等^[45]研究发现山柰酚 60 $\mu\text{mol/L}$ 通过调控 Caspase-3、神经源性基因 Notch 同源蛋白 1 表达诱导人乳腺癌 SK-BR-3 细胞凋亡。Lu 等^[46]研究发现 ASP 100 $\mu\text{mol/L}$ 通过抑制 c-Myc 和 Bcl-2 表达,促进 p53、Bax、Fas、及转化生长因子- β 表达,显著抑制人胃癌 SGC-7901 细胞增殖并促进其凋亡。靳伟等^[47]研究发现 ASP 促进 HeLa 细胞凋亡与 Bax 表达增强有关。

2.2 阻滞肿瘤细胞周期

肿瘤细胞异常增殖的行为是其调控机制异常引

起的。多种细胞周期蛋白依赖激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 及其抑制剂可调控肿瘤细胞周期的进程,因此,通过调节细胞周期蛋白的表达或活性,干扰肿瘤细胞的细胞周期进程,可以有效抑制肿瘤的生长和扩散。Rajavel 等^[37]发现刺五加苷 A 20.9 $\mu\text{mol/L}$ 能诱导 A549 细胞在 G₂/M 期阻滞。刺五加苷 B 在 30 $\mu\text{mol/L}$ 时则可显著增加 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞的周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21 蛋白表达,降低 CDK4 的表达,在 G₂/M 期阻断细胞周期进程,抑制肿瘤细胞增殖^[38]。此外,刺五加皂苷 100 mg/mL 能使 786-O 细胞 S 期和 G₂/M 期细胞减少,G₀/G₁ 期细胞增多,出现 G₀/G₁ 期阻滞,从而抑制 786-O 细胞的增殖^[17]。Wu 等^[43]发现槲皮素可使 MCF-7 细胞 S 期细胞减少,降低 G₀/G₁ 和 G₂/M 数量。Wang 等^[33]发现 ASP 80 mg/L 可显著下调 cyclin D1 和 c-Myc 蛋白的表达,同时抑制 Wnt/ β -catenin 通路阻滞 HepG2 细胞 G₀/G₁ 周期。赵俊霞等^[48]实验证明 ASP 960 mg/L 通过激活细胞外调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 转导途径阻滞人肺癌 H446 细胞 G₂/M 期发挥抗肿瘤作用。

2.3 抑制肿瘤细胞侵袭、迁移

肿瘤细胞的侵袭和迁移是指肿瘤细胞从原发部位向周围组织浸润和转移的过程,是肿瘤恶性进展和预后不良的重要因素,也是临床上引起患者死亡的重要原因。肿瘤细胞的侵袭和迁移是其致病的因素也是医治的难点,如果能对这一途径进行有效的抑制,对肿瘤的治疗具有重要意义。在肿瘤细胞侵袭和迁移过程中,细胞外基质和基底膜的降解是关键步骤之一,肿瘤细胞通过分泌多种蛋白酶,如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 等,降解细胞外基质和基底膜,从而形成转移通道,因此,抑制肿瘤细胞分泌这些蛋白酶或抑制其活性,可以有效抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移^[49]。曹雪婷等^[50]研究发现紫丁香苷 25、35 mmol/L 通过上调 E-cadherin 蛋白表达,下调上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 转录因子 Slug 和 Snail 表达,影响 EMT 进程抑制 A549 细胞和人肺癌 H460 细胞的迁移和侵袭。刺五加皂苷 B、E 能通过抑制葡萄糖转运蛋白 4 表达,从而减少肿瘤细胞对葡萄糖的摄入,另一方面刺五加皂苷可呈剂量相关性下调己糖激酶、磷酸果糖激酶的表达,并且使乳酸分泌减少,从而抑制肿瘤细胞糖酵解的进程,抑制

MAD-MB-231 细胞侵袭和迁移的能力^[51]。此外, 刺五加皂苷 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 能通过下调 N-cadherin 和 Vimentin 的表达, 上调 E-cadherin 的表达, 抑制 EMT 进程, 从而影响 SGC-7901 细胞侵袭和迁移的作用^[52]。靳莉等^[53]研究发现槲皮素 50 mg/kg 可显著增加 Runt 相关转录因子 3 (Runt-related transcription factor 3, Runx3) 蛋白在小鼠体内瘤组织中的表达水平, 体外研究证明槲皮素联合小干扰 RNA 针对 Runx3 给药后, A549 细胞中侵袭和迁移细胞显著减少, 增殖率明显降低, 且 MMP9、MMP2、Wnt3 α 、 β -catenin 蛋白表达水平均显著降低, 表明槲皮素抑制 A549 细胞侵袭和迁移能力可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路有关。Zeng 等^[54]研究表明刺五加苷 A 同样可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路有效抑制 HepG2 细胞的侵袭和迁移。此外, 李毅等^[55]实验发现槲皮素 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路抑制人骨肉瘤 SW-1353 细胞 EMT、迁移和侵袭的进程。王丽敏等^[56]研究发现金丝桃苷 40 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 可显著下调 IL-6、STAT3 及 p-STAT3 蛋白水平, 通过调控 IL-6/STAT3 通路, 抑制人胃癌 MGC-803 细胞迁移、侵袭能力。Chen 等^[57]通过体外实验发现芝麻素以剂量相关性显著降低 p38 MAPK 和 JNK 磷酸化, 进而调节 MMP2 抑制头颈部鳞状细胞癌 HNSCC 细胞的迁移和侵袭。Sun 等^[58]研究发现 ASP 320 mg/mL 可以降低 MMP2、MMP9 的水平, 上调 E-cadherin 水平, 通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路进而达到抑制人肺鳞癌 NCI-H520 细胞侵袭和迁移的作用。

2.4 免疫调节

癌症的发生和发展与人体免疫系统密切相关, 从免疫学的角度看, 癌症是人体免疫功能低下, 肿瘤细胞通过各种方式躲避开免疫系统的识别和攻击从而增殖和转移所致。通过增强机体免疫调节可以间接地达到抗肿瘤的作用, 促进免疫细胞的增殖、增强免疫细胞的活化功能及促进免疫细胞因子的分泌等均可以增强机体免疫力^[59]。人体免疫抗肿瘤通常由天然免疫细胞(巨噬细胞、自然杀伤细胞、T 细胞、B 细胞、树突状细胞等)介导的, 免疫疗法是针对多种癌症治疗的有效方法。体内实验证明刺五加皂苷 240 mg/kg 可显著提高小鼠血浆中 IL-2、TNF- α 和 γ 干扰素水平, 通过免疫调节抑制 H₂₂ 实体瘤的生长^[40]。郑小小^[60]研究槲皮素作用于免疫相关的巨噬细胞, 发现家族序列相似性 198 成员 B

(family with sequence similarity 198 member B, FAM198B) 基因表达能促进巨噬细胞 M₂ 型极化, 而槲皮素能通过靶向 FAM198B, 抑制其表达, 通过 Smad2 途径抑制巨噬细胞 M₂ 极化, 进而遏制肿瘤的发生。Meng 等^[31]研究发现 ASP 200 mg/kg 能通过增加肉瘤小鼠血清中 IL-2、IL-12 及 γ 干扰素水平抑制 S₁₈₀、U14、H₂₂ 等实体瘤的生长。Yoon 等^[61]研究证实 ASP 1 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 能刺激巨噬细胞和 NK 细胞活化, 促进巨噬细胞产生 IL-2、IL-12 及 γ 干扰素, 增强自然杀伤细胞对肿瘤细胞的细胞毒性, 从而抑制肿瘤的生长发挥抗肿瘤作用。

2.5 抑制肿瘤血管生成

血管生成是肿瘤生长和扩散的关键过程, 为了满足快速增殖的肿瘤细胞对营养和氧气的需求, 肿瘤会刺激新血管的形成, 以提供必要的养分和支持。在正常生理状态下, 血管生成是一个受到严格调控的过程, 然而, 在肿瘤环境下肿瘤细胞通过分泌一系列的血管生成因子, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 这些血管生成因子作用于周围的基质细胞, 进一步产生刺激新血管形成的生长因子, 这些新生血管不仅为肿瘤提供营养, 同时也是肿瘤细胞扩散和转移的主要途径^[35,62]。从治疗角度来看, 抗血管生成疗法已成为一种重要的肿瘤治疗方法, 通过抑制肿瘤的血管生成过程, 可以抑制其生长, 甚至导致肿瘤细胞的死亡, 血管生成抑制剂主要针对血管生成因子, 能有效抑制瘤血管的形成和生长, 在肿瘤治疗中有着重要的作用^[63]。Bian 等^[40]在体内实验中发现刺五加皂苷 240 mg/kg 可显著下调 VEGF 的水平, 抑制 H₂₂ 荷瘤小鼠体内实体瘤血管生成。此外, 体外实验证明, 刺五加皂苷通过抑制 EMT 进程, 并且下调 VEGF 和碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factors, BFGF) 的表达, 从而抑制人胃癌 SGC-7901 细胞血管的生成。

2.6 调节肿瘤细胞自噬

自噬作为一种细胞内的自我消化机制, 对于维持细胞内稳态和存活具有重要作用。自噬在抗肿瘤方面具有双重作用, 一方面, 在肿瘤细胞中, 自噬可以降解和循环利用细胞内的蛋白质、细胞器和其他成分, 从而提供能量和营养物质, 帮助肿瘤细胞在营养匮乏或应激条件下生存, 此外, 自噬可以清除化疗药物或放疗引起的细胞内毒性物质, 提高肿瘤细胞的耐受性和生存能力; 另一方面, 自噬还可

以清除受损的细胞器和蛋白质，防止细胞发生突变和癌变。抑制或促进自噬可作为癌症治疗的方法，微管相关蛋白 1 轻链 3 (recombinant microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3) 是自噬过程中的一个关键调节蛋白，其在自噬体的形成、成熟和降解中都具有重要作用，LC3 在自噬体膜上的积累是自噬活动的标志^[64-65]。刺五加苷 B 能通过调节肿瘤细胞自噬抑制肿瘤的发生和发展，Sun 等^[39]发现刺五加苷 B 30 $\mu\text{mol/L}$ 可以通过线粒体途径使 SMMC-7721 细胞和 HeLa 细胞发生凋亡，并且可显著降低 LC3-I 的表达，增加 LC3-II 的表达，同时降低 p62 蛋白水平，诱导细胞自噬。此外，刺五加皂苷 B 作用于 A549 细胞和 H460 细胞后，LC3-II/LC3-I 的值增加，p62 蛋白水平降低，并且磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、p-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 及 p-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 蛋白表达水平降低，表明刺五加皂苷 B 可能通过影响 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导肺癌细胞自噬^[66]。

3 抗肿瘤临床应用

作为临床上常用的一味中药，刺五加及其复方制剂在多种癌症的治疗和辅助治疗中具有较好的疗效。如由刺五加、斑蝥、人参和黄芪组成的艾迪注射液对于肝癌、肺癌、直肠癌、妇科恶性肿瘤等均有治疗作用，是临床常用的抗肿瘤辅助用药^[67-68]。研究显示，艾迪注射液发挥抗肿瘤作用的主要成分为刺五加苷 B、刺五加皂苷 E、人参皂苷、斑蝥素等^[69-70]。Wu 等^[71]采用艾迪注射液联合化疗治疗乳腺癌，临床效果表明艾迪注射液可提高化疗疗效，减少化疗引起的骨髓抑制、消化道反应和心脏毒性，且不良反应较小。Guo 等^[72]使用艾迪注射液辅助吉西他滨化疗治疗晚期非小肺癌，发现与单独使用吉西他滨相比，艾迪注射液辅助给药可显著改善客观缓解率和肿瘤的疾病控制率，并在一定程度上提高患者生活质量，减轻药物不良反应，降低胃肠道毒性、血小板减少症、中性粒细胞减少症、肝损伤、肾损伤和贫血的风险等。由刺五加、黄芪、女贞子、淫羊藿等组成的中成药微达康被制成多种剂型(膏、颗粒、口服液)并广泛用于肿瘤化疗引起的白细胞减少、免疫功能降低等。陈丽娟等^[73]通过反相高效液相色谱测定其主要活性成分刺五加苷 B、淫羊藿苷、特女贞苷的含量，许克强^[74]发现微达康颗粒

能够使恶性肿瘤化疗后白细胞减少的患者在较短的时间内恢复至正常范围。此外，刺五加相关的多个方剂在抗肿瘤的临床上同样发挥重要的作用，由刺五加、黄芪、党参等 10 味药组成的加味补中益气汤可提高胃癌阿霉素化疗患者的机体免疫功能，增强临床疗效，抑制肿瘤标志物表达，减轻化疗不良反应^[75]，联合紫杉醇与卡铂放疗同步化疗治疗宫颈癌，可减轻局部炎症并有效抑制宫颈癌患者肿瘤生长^[76]；刺五加方能利水消肿、抗癌扶正，用于治疗绒毛膜癌及恶性葡萄胎的辅助治疗，补骨脂大麻药煎和刺五加皮薜荔果方主要用于治疗骨肿瘤^[77]。

4 结语和展望

苷类、黄酮类和多糖类成分是刺五加发挥抗肿瘤作用的主要活性成分。刺五加主要通过诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、抑制肿瘤细胞侵袭和迁移、调节机体免疫功能、诱导肿瘤细胞自噬、抑制肿瘤血管的生成等多种机制有效地抑制肿瘤生长(图 2)。刺五加抗肿瘤作用机制的不断揭示，对于开发新的抗肿瘤药物具有重要意义。

然而刺五加抗肿瘤活性成分在体内、外实验中所需的有效剂量均远高于常用的化疗药物，其效价强度与常用化疗药物相差甚远。后续研究中，可以对这些有效成分进行化学修饰，如 ASP 的硒化修饰、硫酸化修饰，刺五加黄酮的酰基化修饰等以提高其活性和生物利用度。或对刺五加药材进行炮制进而增强药效，如对刺五加进行发酵处理，发酵过程中微生物的代谢作用可能会改变刺五加中成分的结构和性质达到增强药效的目的。

此外，刺五加在抗肿瘤方面应用的制剂多是胶囊、颗粒等较为传统的剂型，且在抗肿瘤的临床应用中仅作为辅助用药以增强机体免疫功能，减轻化疗引起的不良反应等。可能由于刺五加苷类和黄酮类成分在体内吸收后受到首过效应的影响，导致进入体循环的药量减少^[78-79]，阻碍了其抗肿瘤药效的发挥。因此，改变药物的剂型，如中药穴位贴敷^[80]，或使用药物载体，如植物外泌体样纳米囊泡^[81-82]，从而避免或减少首过效应对药物的影响，提高刺五加苷类和黄酮类成分的生物利用度和有效性。而多糖类成分存在自身稳定性差、靶向性差、体内代谢快、易于被肠道消化酶分解等问题^[83]，极大地限制了其在体内抗肿瘤的作用，对此可以通过纳米药物递送系统，利用外泌体、脂质体等将其制备成纳米药物载体，进而提高其稳定性和靶向性以增强治疗

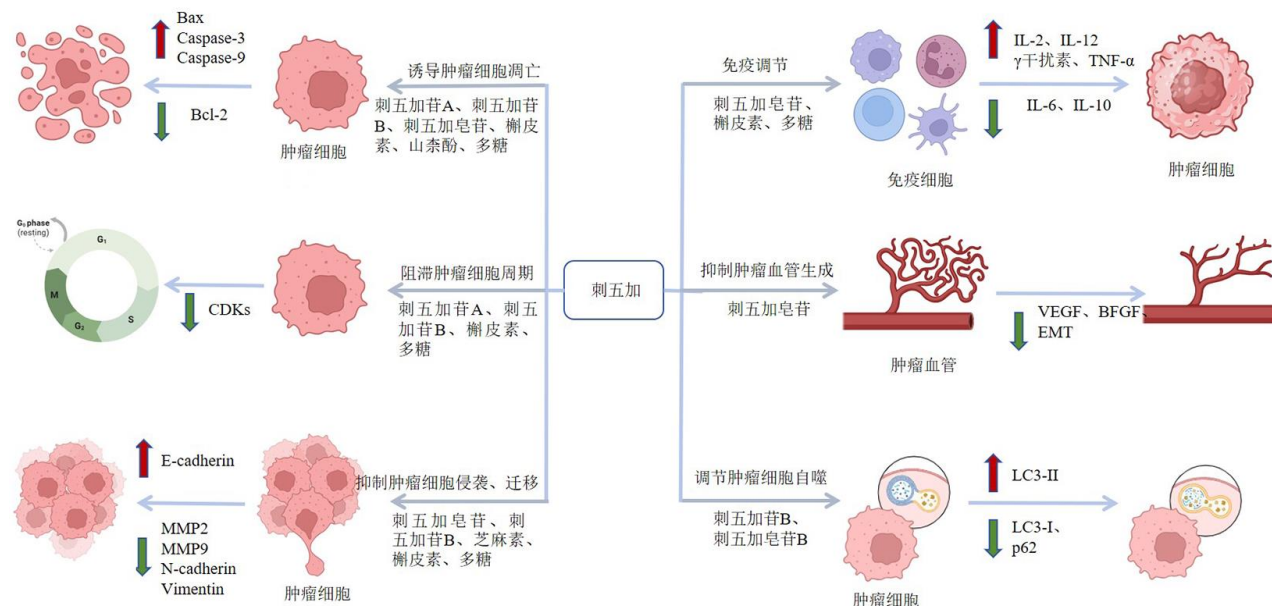


图 2 刺五加抗肿瘤作用机制

Fig. 2 Mechanism of antitumor effect on *A. senticosus*

效果。总而言之，刺五加在抗肿瘤领域具有广阔的应用前景，但仍需要大量的科研实验作为支撑以促进其更好的发挥作用。今后的研究可以围绕刺五加抗肿瘤成分的结构修饰、刺五加药材炮制及剂型改善等方向，促进高效低不良反应新型抗肿瘤药物的开发、为防治恶性肿瘤疾病提供更多中医药治疗策略、推进中药现代化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Wang C, Liu M, Wang Z F, *et al.* Point-of-care diagnostics for infectious diseases: From methods to devices [J]. *Nano Today*, 2021, 37: 101092.
 [2] Chen X, Wang J G, Fu Z P, *et al.* Curcumin activates DNA repair pathway in bone marrow to improve carboplatin-induced myelosuppression [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17724.
 [3] Zhu L X, Zhao J Z, Guo Z K, *et al.* Applications of aptamer-bound nanomaterials in cancer therapy [J]. *Biosensors*, 2021, 11(9): 344.
 [4] Wang Y H, Meng Y H, Zhai C M, *et al.* The Chemical Characterization of *Eleutherococcus senticosus* and Ciwu-Jia Tea using UHPLC-UV-QTOF/MS [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 475.
 [5] 孙悦, 张楠淇, 杜锐, 等. 中药刺五加叶质量标志物预测分析 [J]. *中国野生植物资源*, 2023, 42(11): 77-85.
 [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 215.
 [7] Li T, Ferns K, Yan Z Q, *et al.* *Acanthopanax senticosus*: Photochemistry and anticancer potential [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(8): 1543-1558.

[8] 宋娟, 张晶玉, 吕重宁, 等. 基于 HPLC 指纹图谱及多成分定量对刺五加的质量评价 [J]. *中草药*, 2024, 55(4): 1326-1333.
 [9] 张宇航, 邱智东, 傅超美, 等. 刺五加化学成分药动学特性及其体内代谢过程研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2020, 41(16): 334-339.
 [10] 高世勇, 唐博琪, 石佳, 等. 刺五加多糖的提取工艺及活性研究进展 [J]. *特产研究*, 2022, 44(3): 124-128.
 [11] 潘景芝, 金沙, 崔文玉, 等. 刺五加的化学成分及药理活性研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2019, 40(23): 353-360.
 [12] 粟杰, 冯艳, 林炳锋, 等. 刺五加化学成分的分离与鉴定 [J]. *中草药*, 2021, 52(16): 4783-4788.
 [13] Meng Z Y, Liu H, Zhang J, *et al.* Sesamin promotes apoptosis and pyroptosis via autophagy to enhance antitumor effects on murine T-cell lymphoma [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 147(3): 260-270.
 [14] Li F, Li W, Fu H W, *et al.* Pancreatic lipase-inhibiting triterpenoid saponins from fruits of *Acanthopanax senticosus* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(7): 1087-1089.
 [15] Lee D Y, Lee S J, Kwak H Y, *et al.* Sterols isolated from Nuruk (*Rhizopus oryzae* KSD-815) inhibit the migration of cancer cells [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2009, 19(11): 1328-1332.
 [16] 孙尚凡. 刺五加苷 B 抑制肿瘤细胞作用及其分子机制 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
 [17] 邓庭亭. 刺五加诱导肾癌细胞 786-O 凋亡的研究 [D]. 上海: 华东师范大学, 2008.
 [18] Wen L C, Mao W M, Xu L, *et al.* Sesamin exerts anti-tumor

- activity in esophageal squamous cell carcinoma via inhibition of TRIM44 and NF- κ B signaling [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 99(1): 118-125.
- [19] Liu R X, Chu X L, Su J Q, *et al.* Enzyme-assisted ultrasonic extraction of total flavonoids from *Acanthopanax senticosus* and their enrichment and antioxidant properties [J]. *Processes*, 2021, 9(10): 1708.
- [20] 马媛媛. 液相色谱—质谱联用技术在中药刺五加分析中的应用 [J]. *广东化工*, 2016, 43(21): 155-156.
- [21] Wang Q, Wei H C, Zhou S J, *et al.* Hyperoside: A review on its sources, biological activities, and molecular mechanisms [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(7): 2779-2802.
- [22] Yılmaz S, Doğanıyğit Z, Oflamaz A O, *et al.* Determination of Rutin's antitumoral effect on EAC solid tumor by AgNOR count and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Med Oncol*, 2023, 40(5): 131.
- [23] 杨扬, 郭举. 具有抗肿瘤活性的槲皮素衍生物研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(6): 1468-1475.
- [24] 余苏云, 邓蕊, 王爱云, 等. 基于 TRPC5 探讨山奈酚抗胃癌转移的作用及机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10): 753.
- [25] Sengupta B, Biswas P, Roy D, *et al.* Anticancer properties of kaempferol on cellular signaling pathways [J]. *Curr Top Med Chem*, 2022, 22(30): 2474-2482.
- [26] 郭晋祥, 魏攀, 吕会茹, 等. 金丝桃苷通过抑制 HSP90AA1 抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(21): 5271-5276.
- [27] 郑冉. 短梗五加多糖的提取分离、生物活性及结构解析 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [28] 崔雪娇, 佟潇禹, 张彦龙, 等. 刺五加果多糖 ASPF 的结构表征及其体外抗肺癌活性研究 [J]. *中国农学通报*, 2022, 38(22): 157-164.
- [29] 杨永鹏, 修玉武, 黄维芝. 短梗五加多糖的结构解析及抗氧化活性分析 [J]. *日用化学工业*, 2022, 52(11): 1208-1213.
- [30] 白也明. 刺五加多糖的分离纯化和结构研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2015.
- [31] Meng Q L, Pan J Z, Liu Y J, *et al.* Anti-tumour effects of polysaccharide extracted from *Acanthopanax senticosus* and cell-mediated immunity [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(2): 1694-1701.
- [32] 陈靖昀, 于书剑, 肖冬. 刺五加多糖对肿瘤干细胞的作用研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(7): 1233-1238.
- [33] Wang H T, Sun B, Zhang Z, *et al.* Effects of *Acanthopanax senticosus* polysaccharide on the proliferation, apoptosis and cell cycle in human HepG2 cells [J]. *Pharmazie*, 2016, 71(4): 201-204.
- [34] 李东光, 于波, 李笑莹, 等. 刺五加多糖对骨肉瘤小鼠抑瘤作用及免疫功能的影响 [J]. *陕西中医*, 2023, 44(10): 1372-1376.
- [35] 高剑坤, 梁雪兰, 江洪波, 等. 麦冬抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(5): 160-164.
- [36] 曾俊权, 林晔, 刘婷婷, 等. 胡萝卜苷对人肝癌细胞株 HepG2 增殖、凋亡的影响及其机制探讨 [J]. *山东医药*, 2018, 58(23): 5-8.
- [37] Rajavel T, Mohankumar R, Archunan G, *et al.* Beta sitosterol and Daucosterol (phytosterols identified in *Grewia tiliaefolia*) perturbs cell cycle and induces apoptotic cell death in A549 cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3418.
- [38] Lee C H, Huang C W, Chang P C, *et al.* Reactive oxygen species mediate the chemopreventive effects of syringin in breast cancer cells [J]. *Phytomedicine*, 2019, 61: 152844.
- [39] Sun S F, Zhang Y, Xu W L, *et al.* Mitochondrial dysfunction is involved in the cellular activity inhibition by eleutheroside B in SMMC-7721 and HeLa cells [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 9603271221089006.
- [40] Bian X B, Zhao Y, Guo X, *et al.* Chiisanoside, a triterpenoid saponin, exhibits anti-tumor activity by promoting apoptosis and inhibiting angiogenesis [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(66): 41640-41650.
- [41] 韩克, 董保华, 孟佳佳, 等. 槲皮素调控 SOCS3/STAT3 信号通路对甲状腺乳头状癌细胞生物学行为的影响 [J]. *河北医学*, 2023, 29(9): 1415-1420.
- [42] 李畅, 王浩, 贺千羽, 等. 槲皮素通过诱导铁死亡抑制 A549 细胞增殖的作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(22): 7112-7120.
- [43] Wu Q, Needs P W, Lu Y L, *et al.* Different antitumor effects of quercetin, quercetin-3'-sulfate and quercetin-3-glucuronide in human breast cancer MCF-7 cells [J]. *Food Funct*, 2018, 9(3): 1736-1746.
- [44] Kim S H, Yoo E S, Woo J S, *et al.* Antitumor and apoptotic effects of quercetin on human melanoma cells involving JNK/p38 MAPK signaling activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 860: 172568.
- [45] 李鹰飞, 曾世彬, 邱华平, 等. 山奈酚对乳腺癌细胞增殖及诱导凋亡的作用研究及机制 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3679-3682.
- [46] Lu X Y, Su M C, Li Y, *et al.* Effect of *Acanthopanax giraldii* Harms Var. *Hispidus* Hoo polysaccharides on the human gastric cancer cell line SGC-7901 and its possible mechanism [J]. *Chin Med J*, 2002, 115(5): 716-721.
- [47] 靳祎, 刘超, 范林林, 等. 刺五加多糖对宫颈癌 HeLa 细胞体外增殖和凋亡作用的实验研究 [J]. *中成药*, 2014, 36(1): 162-164.

- [48] 赵俊霞, 闫永鑫, 王彦玲, 等. 刺五加多糖通过 ERK 信号转导途径诱导 H446 细胞 G₂/M 期阻滞 [J]. 基础医学与临床, 2010, 30(1): 59-62.
- [49] 丁倩倩, 陈威, 辛佳芸, 等. 黄芪抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(10): 113-118.
- [50] 曹雪婷, 陈静. 刺五加苷 B 影响 EMT 进程抑制肺癌细胞迁移和侵袭的机制研究 [J]. 中医药信息, 2023, 40(12): 29-34.
- [51] 梁睿, 翟溯澜, 吕梦雨, 等. 刺五加皂苷 B/E 对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移能力的影响及作用机制研究 [J]. 药学与临床研究, 2020, 28(1): 15-19.
- [52] 陈冬雪, 陈亮. 刺五加皂苷对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖、凋亡、EMT 及 VEGF、bFGF 表达的影响 [J]. 中草药, 2016, 39(4): 880-882.
- [53] 靳莉, 张小红, 胡朝阳, 等. 槲皮素对人肺癌 A549 细胞移植瘤模型小鼠移植瘤生长和肺转移及细胞侵袭和迁移的影响及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2023, 49(4): 1018-1026.
- [54] Zeng J Q, Liu X, Li X F, *et al.* Daucosterol inhibits the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells via Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 862.
- [55] 李毅, 张恒, 赵维彪. 槲皮素阻滞 JAK2/STAT3 信号通路对软骨肉瘤细胞迁移, 侵袭和 EMT 的抑制作用研究 [J]. 激光生物学报, 2023, 32(3): 240-246.
- [56] 王丽敏, 江智慧, 朱秋双, 等. 基于 IL-6/STAT3 信号通路探讨金丝桃苷抑制胃癌细胞侵袭和迁移的作用机制 [J]. 中医药信息, 2023, 40(3): 52-54.
- [57] Chen J M, Chen P Y, Lin C C, *et al.* Antimetastatic effects of sesamin on human head and neck squamous cell carcinoma through regulation of matrix metalloproteinase-2 [J]. *Molecules*, 2020, 25(9): 2248.
- [58] Sun D, Chen J, Hu H, *et al.* *Acanthopanax senticosus* polysaccharide suppressing proliferation and metastasis of the human non-small cell lung cancer NCI-H520 cells is associated with Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Neoplasma*, 2019, 66(4): 555-563.
- [59] 燕羽婷, 李昕蓉, 李岩, 等. 补益药红芪免疫调节作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(16): 5656-5668.
- [60] 郑小小. 槲皮素通过 FAM198B 调控肿瘤相关巨噬细胞在结直肠癌中的作用研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- [61] Yoon T J, Yoo Y C, Lee S W, *et al.* Anti-metastatic activity of *Acanthopanax senticosus* extract and its possible immunological mechanism of action [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93(2/3): 247-253.
- [62] 李香香, 王振, 杨星, 等. 中药抑制肝细胞癌血管生成的作用机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(7): 1477-1485.
- [63] Morse M A, Sun W J, Kim R, *et al.* The role of angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3): 912-920.
- [64] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: A disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1/2): 11-42.
- [65] Cao W Y, Li J H, Yang K P, *et al.* An overview of autophagy: Mechanism, regulation and research progress [J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3): 304-322.
- [66] 曹雪婷. 刺五加苷 B 调节 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制肺癌细胞生长 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2023.
- [67] 杨玉晴, 李春晓, 郭静. 中药注射剂联合化疗治疗中晚期食管癌有效性与安全性的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3608-3621.
- [68] Xie G, Cui Z H, Peng K, *et al.* Aidi injection, a traditional Chinese medicine injection, could be used as an adjuvant drug to improve quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A propensity score matching analysis [J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18: 1534735418810799.
- [69] 周张杰, 沈伟, 付淑娟, 等. 艾迪联合 5-氟尿嘧啶治疗胃肠肿瘤术后的疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(5): 781-788.
- [70] 张苗苗, 刘艳丽, 陈重, 等. 艾迪注射液的化学成分研究 [J]. 中草药, 2012, 43(8): 1462-1470.
- [71] Wu C H, Qi Y J, Zhou J, *et al.* Aidi Injection as adjuvant drug combined with chemotherapy in treatment of breast cancer: A systematic Meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8832913.
- [72] Guo S T, Li Y, Su H H, *et al.* Aidi Injection as adjunctive treatment to gemcitabine-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1260-1275.
- [73] 陈利娟, 穆晓倩, 刘杰, 等. RP-HPLC 法检测微达康口服液中含女贞苷、紫丁香苷和淫羊藿苷的含量 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(03): 346-349.
- [74] 许克强. 重组人粒细胞集落刺激因子治疗化疗后白细胞减少的有效性分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(4): 482-483.
- [75] 赵江, 唐晓龙, 朱惠军. 加味补中益气汤联合 DOX 化疗方案治疗胃癌疗效研究 [J]. 陕西中医, 2023, 44(11): 1554-1557.
- [76] 任爱敏. 紫杉醇与卡铂化疗同步放疗联合加味补中益气汤治疗宫颈癌合并放射性结肠炎的临床疗效 [J]. 中国药物与临床, 2023, 23(2): 91-94.
- [77] 赵建成, 谢继增, 杨建宇. 肿瘤方剂大辞典 [M]. 北京:

- 中医古籍出版社, 2009: 107-164.
- [78] Tian X T, Chen S J, Zhang Y Y, *et al.* Absorption, liver first-pass effect, pharmacokinetics and tissue distribution of calycosin-7-*O*- β -*D*-glucopyranoside (C7G) and its major active metabolite, calycosin, following oral administration of C7G in rats by LC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 148: 350-354.
- [79] 赵禾笛. 基于补血养血作用的当归补血汤多成分血液运载与组织分布研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [80] 卢倩影. 舒适护理联合中药穴位贴敷在慢性阻塞性肺疾病中的应用效果观察 [J]. 中国民族医药杂志, 2024, 30(2): 76-78.
- [81] 李文婧, 谢睿石, 杨松, 等. 植物外泌体样纳米囊泡的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(24): 3459-3466.
- [82] Rani S, Rana R, Saraogi G K, *et al.* Self-emulsifying oral lipid drug delivery systems: Advances and challenges [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(3): 129.
- [83] 赵轶男. 构建治疗溃疡性结肠炎的党参均一多糖 CPA 纳米递送系统及作用机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2023.

[责任编辑 赵慧亮]