

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2019.03.015

• 文献综述 •

原发性肝癌的发生机制及中西医治疗研究进展^{*}

王雅欢^{1#} 黄晓桃^{2#} 吴云霞^{1△}

¹ 华中科技大学同济医学院药学院, 中药/药理系, 武汉 430030

² 华中科技大学同济医学院附属湖北省妇幼保健院, 武汉 430070

原发性肝癌是我国乃至世界上最常见、最具有危害性的恶性肿瘤之一。世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 2015 年全球癌症报告显示, 全球肝癌死亡人数约为 75.1 万, 我国每年约有 38.3 万人死于肝癌, 占全球肝癌死亡总数的 51%^[1]。近年来肝癌发病率和死亡率呈上升趋势, 严重威胁人类生命健康^[2]。目前, 肝癌的 5 年生存率大约为 14%^[3]; 由于起病隐匿, 肝癌被发现时多处于中晚期, 并且大部分常合并肝硬化, 同时伴有肝功能异常, 此时手术治疗或化学栓塞不再可行, 多采用姑息治疗方式。在姑息治疗中, 中西医结合治疗具有重要作用。中药可减轻肿瘤患者临床症状和体征, 提高机体免疫功能, 改善生活质量, 实现对放、化疗的减毒增效, 并减少细胞耐药的出现, 实现“带瘤生存”^[4]。现本文对原发性肝癌病因、发病机制及中西医治疗研究进展综述如下。

1 原发性肝癌病因和发病机制

1.1 原发性肝癌的病因

文献^[5-7]报道显示, 肝细胞癌主要由以下 5 种危险因素造成, 包括慢性肝炎病毒感染(乙型和丙型肝炎病毒)、饮酒、吸烟、肥胖和糖尿病。全世界约有 44% 的肝癌病例由慢性乙型肝炎引起, 其中大部分病例发生于亚洲。乙型肝炎病毒(HBV)患者血清中 HBV 表面抗原(HBsAg)与 e 抗原(HBeAg)与肝癌的发生密切相关^[8], 肝炎病毒进一步发展将导致肝纤维化, 最终恶变转化为肝癌。不良生活方式如酗酒、吸烟等, 也是导致肝癌发生发展的又一重要因素: 过度饮酒造成肝硬化后极易转化为肝癌^[9]; 长期吸烟可导致肝癌患者长期处于慢性炎症反应状态, 并影响患者的凝血功能^[10]。研究发现, 肥胖导致肝癌的发生与多种

细胞因子和信号通路有关, 其中包括瘦素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、IL-6、TNF- α 、脂联素等细胞因子, 以及与胰岛素抵抗、氧化应激反应、肠道微生物紊乱及含 patatin 样磷脂酶域 3、miRNA、TM6SF2 和 JAZF1 等基因调节有关^[11]。此外, 糖尿病引发原发性肝癌的机制可能与高胰岛素血症、慢性炎症及高血糖有关^[12]。

1.2 原发性肝癌发生的分子机制

肝脏的生理特性十分特殊, 肝癌发生的分子机制也较为复杂, 主要包括以下几个方面:

1.2.1 表观遗传学机制 目前与原发性肝癌相关的表观遗传学变化主要集中在以下几个方面: ①基因选择性转录表达的调控, 如 DNA 甲基化修饰, 常见的甲基化抑癌基因有 RAS 相关结构家族 1 A 基因(RASSF1A)、p16 基因、清道夫受体成员 5(SCARA 5)等^[13]; ②基因转录后的调控, 如非编码 RNA(主要是 miRNA)的调控作用, 近年来研究发现 miRNA 在原发性肝癌发生、发展过程中发挥重要作用, 其调控机制甚为复杂, 目前尚处于探索阶段, 但不可否认将来会成为一类新的癌基因及抑癌基因^[14]; ③蛋白质的翻译后修饰, 如组蛋白修饰、染色质重塑, 其中染色质重塑在细胞增殖、分化过程中具有重要作用, 其主要机制是组蛋白修饰, 如乙酰化、甲基化等。以上 3 个特有的表观遗传学现象之间相互作用, 相互影响, 共同决定了复杂的生物学过程。

1.2.2 癌基因与抑癌基因 目前普遍认为原发性肝癌的发生是一个多阶段、多基因、多因素影响的复杂过程, 与癌基因的激活/抑癌基因的失活有关。常见的癌基因主要包括 N-ras 和 HBVx 等^[15], 抑癌基因主要包括 p53、Rb、p21 和 PTEN 等^[16], 癌基因与抑癌基因在正常生理条件下保持动态平衡, 一旦平衡被打破, 则可能导致癌症的发生和发展。

1.2.3 细胞信号转导通路 细胞信号转导通路在原发性肝癌的发生、发展、转移和预后中均扮演了重要角色, 也是近年来原发性肝癌发病机制的研究热点,

^{*} 十二·五国家重大新药创制专项资助(Na 2012ZX09103101-047); 国家自然科学基金资助(Na 81373873)

[#] 共同为第一作者

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: wuyunxia@hust.edu.cn

目前对原发性肝癌细胞信号通路中关键分子的靶向治疗已成为热门研究方向,其中主要包括:①Notch 信号通路,Notch 信号通路是影响细胞命运的高度保守而重要的信号转导通路,几乎涉及所有细胞的增殖、分化和凋亡;②与新生血管形成相关的信号通路:肝癌组织具有诱导新生血管生成的能力,而肿瘤的生长、浸润、转移都依赖于新生血管形成,因此对与之相关信号通路的研究甚为重要,其中尤以血管生长因子受体备受关注,主要有血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, HGFR)等,目前 VEGF/VEGFR 被认为是最强效的正性调控因子并不断有新的靶向药物问世^[14];③Hedgehog(Hh)信号转导通路,Hh 信号通路是经典的胚胎发育调控信号通路,广泛影响细胞分化和再生,调控细胞增殖、凋亡及迁移;目前研究热点集中在配体和核转录因子:sonic hedgehog(Shh)由配体基因 SHH 编码,在大多数肿瘤组织中 Shh 表达水平明显增高,Shh 表达沉默后会诱导原发性肝癌细胞增殖显著减少^[17];Jeng 等^[18]通过动物实验证实 Shh 信号通路的激活主要发生在肿瘤干细胞,阻断该通路可为肝癌的治疗提供新思路;④Hippo 信号通路,Hippo 信号转导通路在进化上高度保守,通过调节细胞增殖和凋亡而在维持组织器官大小及肿瘤发生方面发挥重要作用;⑤其他信号通路,如丝裂原活化蛋白激酶 MAPK 通路、AKT 信号通路以及外调节蛋白激酶 ERK 信号通路等,均为肝癌发生过程中重要的调控通路^[14]。

2 原发性肝癌的西医治疗研究进展

2.1 肝切除

肝脏切除是治愈肝癌的主要手段,肝切除术能最大限度地切除肿瘤组织,然而较多因素影响肝癌肝切除的可行性,其中主要须考虑肝脏储备功能、余肝体积、全身情况和肿瘤病理等因素。随着术前对患者的评估、肝脏解剖认识的增加、手术方式的改进及术前、术后护理的改善,肝癌肝切除术后并发症的发生率及病死率已大幅下降。目前,国内外对肝切除病死率的标准为小于 3%,其中不到 10%的患者需要术中输血^[19-20]。

2.2 肝移植

肝移植是肝癌根治性治疗手段之一,尤其适用于

失代偿期肝硬化、不适合切除的小肝癌患者。合适的适应证是提高肝移植疗效,保证宝贵的供肝资源得到公平合理应用的关键。关于肝移植适应证,国际上主要采用米兰标准及美国加州大学旧金山分校标准等。目前国内尚无统一标准,但已有多家单位和学者陆续提出了不同的标准,包括杭州标准^[21]、上海复旦标准^[22]、华西标准和三亚共识等。各家标准对于无大血管侵犯、淋巴结转移及肝外转移的要求都比较一致,但是对于肿瘤大小和数目的要求不尽相同。上述国内标准均不同程度的扩大了肝癌肝移植的适用范围,可使更多肝癌患者因肝移植手术受益,但尚未见明显降低术后总体生存率和无瘤生存率的报道。对此仍需多中心协作研究以进一步证实,从而获得更高级别的循证医学证据。

2.3 局部消融治疗

尽管外科手术是肝癌的首选治疗方法,但因肝癌患者大多合并肝硬化,或者在确诊时大部分患者已达中晚期,能获得手术切除机会的患者仅约占 20%~30%。近年来广泛应用的局部消融治疗,具有创伤小、疗效确切的特点,使一些不耐受手术切除的肝癌患者亦可获得根治机会。局部消融治疗适用于单个肿瘤直径 ≤ 5 cm;或肿瘤结节不超过 3 个、最大肿瘤直径 ≤ 3 cm;无血管、胆管和邻近器官侵犯以及远处转移,肝功能分级为 Child-Pugh A 或 B 级的肝癌患者,其有望获得根治性治疗效果^[23]。对于不能手术切除的直径为 3~7 cm 的单发肿瘤或多发肿瘤,可联合介入疗法。

2.4 介入治疗

介入治疗目前被公认为肝癌非手术治疗的最常用方法之一^[24]。其适应证为:①Ⅱb 期、Ⅲa 期和Ⅲb 期的部分患者,肝功能分级 Child-Pugh A 或 B 级,ECOG 评分 0~2 分;②可以手术切除,但由于其他原因(如高龄、严重肝硬化等)不能或不愿接受手术的Ⅰb 期和Ⅱa 期患者;③多发结节型肝癌;④门静脉主干未完全阻塞,或虽完全阻塞,但肝动脉与门静脉间代偿性侧支血管形成;⑤肝肿瘤破裂出血或肝动脉-门脉静分流造成门静脉高压出血;⑥为控制局部疼痛、出血以及动静脉瘘;⑦肝癌切除术后,血管造影早期发现残癌或复发灶等。

2.5 放射治疗

分为外放疗和内放疗。外放疗是利用放疗设备产生的射线(光子或粒子)从体外对肿瘤进行照射,内放疗是利用放射性核素,经机体管道或通过针道植入肿瘤内。对伴有门静脉/下腔静脉癌栓或肝外转移的

Ⅲa 期、Ⅲb 期肝癌患者,多属于姑息性放疗,有一部分患者肿瘤缩小或降期,可获得手术切除机会^[25]。肝外转移包括淋巴结转移、肺转移、骨转移、肾上腺转移、脑转移、腹膜和胸腔内膜转移等;对于肝外转移患者,外放疗可减轻疼痛、梗阻或出血等症状,使肿瘤发展减缓,从而延长生存期^[26]。

2.6 全身治疗

对于没有禁忌证的晚期肝癌患者,全身治疗可以减轻肿瘤负荷,改善肿瘤相关症状,提高生活质量,延长生存时间。其中常用药物包括:①分子靶向药物,迄今为止,索拉非尼仍然是唯一获得批准治疗晚期肝癌的分子靶向药物;②系统化疗,传统的细胞毒性药物,包括阿霉素、表阿霉素、氟尿嘧啶、顺铂和丝裂霉素等,单药或传统联合用药效率均不高,且毒副作用大,可重复性差;其主要原因为化疗药物不但会激活乙肝病毒复制,还会损害患者的肝功能,加重肝炎肝硬化,导致化疗无法带来生存效益;③免疫治疗,肝癌免疫治疗主要包括免疫调节剂(干扰素 α 、胸腺肽 α 1等)^[27]、免疫阻断剂(CTLA-4 阻断剂、PD-1/PD-L1 阻断剂等)、肿瘤疫苗(树突细胞疫苗等)、细胞免疫治疗(细胞因子诱导的杀伤细胞,即 CIK)等^[28],这些治疗手段均有一定的抗肿瘤作用,但尚待大规模的临床研究加以验证;④中医药,中医中药治疗肿瘤能够改善症状,提高机体抵抗力,减轻放化疗不良反应,提高生活质量。除了辨证论治选用的汤剂之外,我国药监部门已批准了若干种现代中药制剂如槐耳颗粒^[29]、康莱特、华蟾素、榄香烯、肝复乐^[30]等用于治疗肝癌,其具有一定疗效,且患者的依从性和耐受性均较好。但是,这些药物的疗效尚需高级别的循证医学证据加以充分支持。

3 原发性肝癌的中医药治疗研究进展

中医药治疗肝癌具有减轻毒性反应、提高疗效以及减少肿瘤复发和转移的优势^[31]。因此,阐明中医药治疗肝癌的机理对指导临床应用具有重要意义。中医药防治肝癌的研究进展主要包括以下几个方面:

3.1 抑制肿瘤细胞增殖

异常增殖是癌细胞的主要特征,肝癌细胞增殖异常迅速,许多中药可通过抑制肝癌细胞增殖,发挥抗肿瘤作用。解毒消癌饮提取物能够抑制肝癌细胞的增殖,诱导肝癌细胞凋亡,其主要通过抑制 Bmi1 和 Wnt/ β -catenin 信号通路及激活线粒体依赖的凋亡途径发挥作用^[32-33]。张怡等^[34]通过比较补肾健脾方含药血清和复方斑蝥对 SMMC-7721 肝癌细胞的作用,

发现补肾健脾方含药血清可抑制肝癌细胞增殖,且具有诱导凋亡的趋势。

3.2 诱导细胞周期阻滞和凋亡

细胞凋亡又称程序性细胞死亡,凋亡受到抑制后,细胞寿命延长,更利于突变积累,其为恶性肿瘤形成的重要机制之一。罗春蕾等^[35]对移植性肝癌小鼠灌胃六味地黄丸药液,并进行相关指标检测,发现六味地黄丸可明显抑制瘤体生长,阻滞瘤体细胞周期并诱导凋亡,降低血清 VEGF 水平,降低肿瘤表观扩散系数,从而发挥抗肿瘤作用。牛静秀等^[36]发现温化胶囊具有诱导 BEL-7402 人肝癌细胞株凋亡的作用,并可引起细胞周期的改变。

3.3 抑制黏附侵袭能力

肿瘤细胞的黏附侵袭能力与肿瘤恶性程度相关,直接影响疾病的预后。黄跃英等^[37]用扶正抑瘤方超滤物干预人肝癌细胞 SMMC-7721,划痕试验检测细胞运动能力的变化,Transwell 趋化小室检测细胞的侵袭能力,结果表明,扶正抑瘤方超滤物可降低肝癌细胞存活能力,并可抑制肝癌细胞水平运动能力及体外侵袭能力。

3.4 抑制肿瘤血管生成

血管形成在肿瘤发展过程中具有不可替代的作用,不仅可以为瘤体提供养分,而且也有利于后续的转移。史国军等^[38]观察健脾柔肝汤对肝癌小鼠癌组织 VEGF 的表达和微血管密度(MVD)的影响,初步证实健脾柔肝汤通过降低肿瘤组织 VEGF、MVD 水平而抑制肿瘤微血管的生成。卜凡儒等^[39]发现化痰祛瘀方含药血清能使肝癌细胞内 VEGF 表达下调,且其表达与含药血清剂量呈负相关;此外,免疫荧光实验显示,高剂量化痰祛瘀含药血清(24 g/kg)可以完全抑制 VEGF 蛋白的表达。

3.5 调节机体免疫功能

肿瘤患者的免疫功能不仅与肿瘤的发生和发展关系密切,而且对判断肿瘤患者治疗效果和评估疾病预后具有重要的参考价值。崔佳等^[40]发现解氏肝癌 2 号方能明显改善小鼠的一般生活状态,增加小鼠体重,抑制肿瘤生长,改善机体免疫功能。陈嘉璐等^[41]发现温阳法代表方四逆汤对肝癌有抑制作用,同时具有免疫保护作用。

3.6 增效减毒、逆转耐受

化疗和靶向治疗均有不同程度的不良反应,中药可以在一定程度上减轻不适,同时提高疗效。吴婷婷等^[42]发现补肾健脾方能够抑制肝癌复发瘤体生长,增强模型动物对索拉非尼的耐受程度,减轻其对血液系

统的毒性反应,稳定机体的日常饮食摄取和体重,对索拉非尼起到增效减毒的作用。

3.7 其他作用

黄连解毒方在人肝癌细胞和裸鼠移植瘤模型上,均可发挥抗肿瘤作用,机制与激活 eEF2 K 进而抑制 eEF2 有关^[43]。黄芪丹参方提取物可抑制肝纤维化和 I 型纤溶酶原激活物抑制因子-1,其机制与调节 MAPK 调控的 TGF- β /Smad 信号通路有关^[44]。张院辉等^[45]通过体内实验研究发现从中药分离的细胞毒性蛋白在体内外具有明确的抗肝癌作用。

4 小结与展望

中医药对肝癌手术、介入、消融治疗后预防复发转移有着非常重要的作用,中医药治疗肝癌的作用与机制是多方面的,其可通过抑制细胞增殖、诱导细胞周期阻滞和凋亡、抑制黏附侵袭能力、抑制血管生成、调节免疫、改善肿瘤微环境以及增效减毒、逆转耐药等对肝癌细胞或组织发挥作用。中药复方多靶点的治疗作用,是中医药治疗肝癌的一大优势,但同时也是其机制难以明确的主要原因。利用当今网络大数据,将中药复方的临床疗效和机制研究有机结合,以便有效发挥中药复方临床疗效优势,更好地促进中药复方的推广和使用^[46]。

大量临床观察及实验研究为肝癌的治疗用药提供了依据。但中医药治疗肝癌仍存在问题,如肝癌的辨证分型尚不完善,没有相关统一规定,使得临床上中医药的推广应用及疗效评定仍有一定困难;此外,目前许多临床观察还缺乏大规模、多中心、随机双盲对照试验研究,结果不能完全令人信服。因此,研究、制定相对规范统一且易于推广的原发性肝癌中医辨证分型系统,加强大样本、多中心、随机双盲的中医药治疗原发性肝癌的临床研究势在必行。

参 考 文 献

- [1] 魏矿荣,彭侠彪,梁智恒,等. 全球肝癌流行概况[J]. 中国肿瘤,2015,24(8):621-630.
- [2] 陈万青. 从肿瘤登记数据看中国恶性肿瘤的发病特点和趋势[J]. 中华健康管理学杂志,2016,10(4):249-252.
- [3] Siegel R, Ward E, Brawley O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(4):212-236.
- [4] 董孟佳,许允琪,方祯. 中药复方治疗肝癌机理的实验研究进展[J]. 环球中医药,2017,10(10):1270-1273.
- [5] Baecker A, Liu X, La Vecchia C, et al. Worldwide inci-

dence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors[J]. Eur J Cancer Prev, 2018, 27(3): 205-212.

- [6] Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level[J]. JAMA, 2006, 295(1):65-73.
- [7] Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Hepatitis C virus sero-markers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(30):4587-4593.
- [8] Tian S, Hui X, Fan Z, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma proliferation and hepatitis B surface antigen secretion with interferon- λ 1 or PEG-interferon- λ 1 [J]. FASEB J, 2014, 28(8):3528-3539.
- [9] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. Hepatology, 2011, 53(3):1020-1022.
- [10] 赵淑芬,刘卓环,罗美华,等. 吸烟对原发性肝癌患者凝血功能的影响[J]. 中国实用医药,2016,11(35):50-52.
- [11] 时培岑,李巍. 肥胖对肝癌发生发展的影响及其作用机制[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(10):2004-2008.
- [12] 梁静,韩涛. 糖尿病与原发性肝癌:危险因素还是致病病因? [J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(4):757-762.
- [13] Huang J, Zheng DL, Qin FS, et al. Genetic and epigenetic silencing of SCARA5 may contribute to human hepatocellular carcinoma by activating FAK signaling[J]. J Clin Invest, 2010, 120(1):223-241.
- [14] 陈业盛,孙志为,孟春城,等. 原发性肝癌分子生物学机制和相关分子靶向药物的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2015,23(6):914-924.
- [15] Zhao M, He HW, Sun HX, et al. Dual knockdown of N-ras and epiregulin synergistically suppressed the growth of human hepatoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 387(2):239-244.
- [16] Jeon YE, Lee SC, Paik SS, et al. Histology-directed matrix-assisted laser desorption/ionization analysis reveals tissue origin and p53 status of primary liver cancers[J]. Pathol Int, 2011, 61(8):449-455.
- [17] Efroni S, Meerzaman D, Schaefer CF, et al. Systems analysis utilising pathway interactions identifies sonic hedgehog pathway as a primary biomarker and oncogenic target in hepatocellular carcinoma[J]. IET Syst Biol, 2013, 7(6):243-251.
- [18] Jeng KS, Sheen IS, Jeng WJ, et al. Activation of the sonic hedgehog signaling pathway occurs in the CD133 positive cells of mouse liver cancer Hepa 1-6 cells[J]. Onco Targets Ther, 2013, 6:1047-1055.
- [19] Lai EC, Lau WY. The continuing challenge of hepatic cancer in Asia[J]. Surgeon, 2005, 3(3):210-215.

- [20] Lau WY, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2008, 7(3): 237-257.
- [21] Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences [J]. *Transplantation*, 2008, 85(12): 1726-1732.
- [22] Fan J, Yang GS, Fu ZR, et al. Liver transplantation outcomes in 1,078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(10): 1403-1412.
- [23] Hasegawa K, Aoki T, Ishizawa T, et al. Comparison of the therapeutic outcomes between surgical resection and percutaneous ablation for small hepatocellular carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(Suppl 3): S348-S355.
- [24] Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a systematic review of efficacy and safety data[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 106-116.
- [25] Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. A comparison of chemoembolization combination with and without radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer J*, 2004, 10(5): 307-316.
- [26] Zhou LY, Zeng ZC, Fan J, et al. Radiotherapy treatment of adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma: clinical features and prognostic factors[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 878.
- [27] 程树群, 吴孟超, 陈汉, 等. 胸腺肽 α_1 对原发性肝癌术后复发的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2004, 10(9): 592-593.
- [28] Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1383-1391.
- [29] 阎涛, 毕新宇, 方仪, 等. 槐耳颗粒对原发性肝癌患者术后长期生存的影响[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2012, 18(2): 99-102.
- [30] 高继良. 肝复乐方剂治疗晚期原发性肝癌的前瞻性、随机对照临床研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(12): 2367-2369.
- [31] Ling CQ, Yue XQ, Ling C. Three advantages of using traditional Chinese medicine to prevent and treat tumor[J]. *J Integr Med*, 2014, 12(4): 331-335.
- [32] Chen XZ, Cao ZY, Li JN, et al. Ethyl acetate extract from Jiedu Xiaozheng Yin inhibits the proliferation of human hepatocellular carcinoma cells by suppressing polycomb gene product Bmi1 and Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6): 2710-2718.
- [33] Cao Z, Chen X, Lin W, et al. Jiedu Xiaozheng Yin decoction inhibits hepatoma cell proliferation by inducing apoptosis via the mitochondrial-mediated pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2800-2806.
- [34] 张怡, 周荣耀, 钟慧, 等. 补肾健脾方含药血清对人肝癌细胞株 SMMC-7721 细胞增殖和细胞凋亡的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2013, 27(3): 77-81.
- [35] 罗春蕾, 顾怡中, 钟慧, 等. 六味地黄丸抑制移植性原发性肝癌小鼠肿瘤生长的实验研究[J]. *河北中医*, 2015, 37(10): 1519-1522, 1531.
- [36] 牛静秀, 应简子, 吴晓静, 等. 温化胶囊对人肝癌细胞株 Bel-7402 凋亡的作用[J]. *生物医学工程与临床*, 2015, 19(3): 305-308.
- [37] 黄跃英, 李洪生, 张晓明, 等. 扶正抑瘤方对肝癌细胞运动及侵袭能力影响的实验研究[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(14): 2604-2606.
- [38] 史国军, 山广志, 邱慧颖. 健脾柔肝汤对肝癌小鼠癌组织 VEGF 及 MVD 表达影响的研究[J]. *中国中医药科技*, 2014, 21(6): 627-629.
- [39] 卜凡儒, 张超, 蒋树龙. 化痰祛瘀方含药血清对肝癌细胞血管内皮生长因子的调控作用研究[J]. *新中医*, 2013, 45(9): 154-156.
- [40] 崔佳, 朱成功, 赵莹莹, 等. 解氏肝癌 2 号方对肝癌 H22 荷瘤小鼠作用的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(33): 3655-3657, 3661.
- [41] 陈嘉璐, 李湧健, 张晓迪, 等. 四逆汤上调 p53 蛋白表达诱导肝癌细胞凋亡研究[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(2): 548-551.
- [42] 吴婷婷, 吴伟忠, 高东梅, 等. 补肾健脾方抑制裸鼠高转移原位肝癌切除术后肿瘤复发以及对索拉非尼的增效减毒作用[J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(9): 63-66, 76.
- [43] Wang N, Feng Y, Tan HY, et al. Inhibition of eukaryotic elongation factor-2 confers to tumor suppression by a herbal formulation Huanglian-Jiedu decoction in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 309-318.
- [44] Boye A, Wu C, Jiang Y, et al. Compound Astragalus and Salvia miltiorrhiza extracts modulate MAPK-regulated TGF- β /Smad signaling in hepatocellular carcinoma by multi-target mechanism[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 169: 219-228.
- [45] Zhang YH, Wang Y, Yusufali AH, et al. Cytotoxic genes from traditional Chinese medicine inhibit tumor growth both in vitro and in vivo[J]. *J Integr Med*, 2014, 12(6): 483-494.
- [46] Zhao CQ, Zhou Y, Ping J, et al. Traditional Chinese medicine for treatment of liver diseases: progress, challenges and opportunities[J]. *J Integr Med*, 2014, 12(5): 401-408.

(收稿日期: 2018-12-26)