

中药治疗肝癌在实验研究领域的发展现状及趋势

骆丹, 叶丽红

■背景资料

肝癌是临床最常见的恶性肿瘤, 被称为“肿瘤之王”, 恶性程度高, 预后差。为改善肝癌患者的预后, 除提倡早期发现、早期诊断、早期治疗外, 更重要的是探索更为有效的治疗方法。中医药以其显著临床疗效, 在肝癌的治疗中愈加发挥着不可替代的作用, 中西医结合治疗已成为肝癌治疗不可或缺的手段。医学工作者们对中医药治疗肝癌的机制的研究随着科技发展进步而不断扩充、深入和日益完善。

■同行评议者

管冬元, 副教授, 上海中医药大学基础医学院实验医学教研室

骆丹, 叶丽红, 南京中医药大学第一临床医学院 江苏省南京市 210029

作者贡献分布: 本文由骆丹综述; 叶丽红审校。

通讯作者: 叶丽红, 210029, 江苏省南京市, 南京中医药大学第一临床医学院. cocolihongye@126.com

电话: 025-85811627

收稿日期: 2008-06-16 修回日期: 2008-07-12

接受日期: 2008-07-21 在线出版日期: 2008-09-18

Current situation and prospects of experimental researches on treatment of hepatoma using traditional Chinese herbs

Dan Luo, Li-Hong Ye

Dan Luo, Li-Hong Ye, the First Clinical Medicine College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Li-Hong Ye, the First Clinical Medicine College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. cocolihongye@126.com

Received: 2008-06-16 Revised: 2008-07-12

Accepted: 2008-07-21 Published online: 2008-09-18

Abstract

Traditional Chinese herbs play an important and irreplaceable role in the treatment of hepatocellular carcinoma nowadays. Through reviewing the recent experimental researches, we consider that traditional Chinese herbs produce the anti-cancer effect by inducing hepatoma cell apoptosis, altering the cell cycle, restraining the expression of carcinoma-related genes, decreasing the telomerase's activity, regulating the cell signaling pathway, inhibiting the angiogenesis of tumors, improving the host immune function and reversing the multidrug resistance of cancer cells. It is becoming a hotspot to study the effective parts and components of traditional Chinese herbs for developing new effective antitumor drugs.

Key Words: Traditional Chinese herbs; Hepatoma; Experimental study; Treatment

Luo D, Ye LH. Current situation and prospects of experimental researches on treatment of hepatoma using

traditional Chinese herbs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(26): 2964-2968

摘要

中医药在肝癌的治疗中发挥着不可替代的作用, 中西医结合治疗已成为肝癌治疗的一种重要手段。通过综述近些年中药治疗肝癌的相关实验研究文献, 研究者认为中药主要通过诱导癌细胞凋亡、抑制癌细胞增殖及直接杀伤癌细胞、诱导癌细胞分化、抑制端粒酶活性、调节细胞信号转导、调节机体免疫功能、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤多药耐药性等作用环节, 从而达到治疗肝癌的目的。以研究中药有效部位群的作用靶点为突破口, 开发新型抗癌药物, 将成为癌症药物治疗领域的研究热点。

关键词: 中药; 肝癌; 实验研究

骆丹, 叶丽红. 中药治疗肝癌在实验研究领域的发展现状及趋势. *世界华人消化杂志* 2008; 16(26): 2964-2968

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2964.asp>

0 引言

原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PHC), 简称肝癌(hepatoma), 是临床最常见的恶性肿瘤, 被称为“肿瘤之王”, 若不能早期发现并彻底手术切除, 肝癌患者的总体5年生存率不超过5%, 所以改善肝癌患者的预后除提倡早期发现、早期诊断、早期治疗外, 更重要的是探索更为有效的治疗方法。中医药在肝癌的治疗中发挥着不可替代的作用, 中西医结合治疗已成为肝癌治疗的一种重要手段。随着分子生物学技术的日益发展^[1], 对中医药治疗肝癌的机制也有了大量深入研究, 在此基础上, 我们对中药治疗肝癌的实验研究领域所获得的最新成果作一综述。

1 细胞实验研究

1.1 直接抗肿瘤作用 药理实验证明, 无论复方还是单味中药, 许多中药本身就具有抗肿瘤作用, 有些对肝癌相对效果较好, 如龙葵、莪

术、姜黄、三棱、珠子参等对肝癌都有作用, 近年来中药抗肝癌的作用以其有效成分研究较多, 其抗肿瘤机制大体有两方面。

1.1.1 诱导肝癌细胞凋亡: 细胞凋亡即程序性细胞死亡, 是在生理或病理条件下细胞主动参与的“自杀过程”, 是由基因调控的主动的细胞死亡过程。在研究中药抗肿瘤的机制方面, 诱导凋亡是中药抗肿瘤的一个重要靶点。诱导癌细胞凋亡和抗癌效果间存在正相关。

在单体的研究方面, Yan *et al*^[12]发现白藜芦醇对人肝癌HepG2细胞的增殖有明显的抑制作用, 并诱导肿瘤细胞发生凋亡, 凋亡细胞表现为细胞固缩, 核染色质碎裂, 细胞周期阻滞于S期。Shen *et al*^[13]研究显示熊果酸可抑制人肝癌细胞生长并诱导凋亡并呈显著的剂量时效依赖性。也有研究发现如芍药醇^[4]、榄香烯^[5]、阿魏酸^[6]、姜黄素^[7]、大黄素等均有诱导肝癌细胞凋亡的作用。Yang *et al*^[8]研究了藤黄酸对人肝癌细胞基因表达图谱的影响。使用cDNA基因芯片RT-PCR检测予藤黄酸24和48 h后, 分别有31个及56个基因发生改变, 提示藤黄酸的抗肿瘤作用机制可能与凋亡、转移以及影响细胞周期有关。

中药复方一般是多靶点作用, 其中诱导肝癌细胞凋亡是重要的靶点之一。其抗肿瘤作用与诱导癌细胞凋亡有关。李东涛 *et al*^[9]发现益气活血软坚解毒方含药血清作用于人肝癌细胞BEL-7402, 有诱导细胞凋亡的作用。刘华 *et al*^[10]发现复方“晚癌康2号”能影响人体肝癌细胞凋亡相关基因*bcl-2*、Fas表达, 使*bcl-2*表达减少, Fas表达增加, 对*bax*表达无影响。提示其可能是通过调控凋亡相关基因的表达实现对原发性肝癌的治疗。另有实验研究显示如仙芦抗癌胶囊^[11]、蟾酥胶^[12]、扶正抑瘤颗粒(FYK)^[13]等亦有诱导肝癌细胞凋亡的作用。董青 *et al*^[14]探讨健脾益气类中成药对肝癌的防治作用及其机制, 发现鼠H22肝癌的*p53*基因表达明显降低, 而细胞凋亡指数升高。赵晓琴 *et al*^[15]研究发现复方龙葵糖浆(龙葵、白英、半枝莲、白花蛇舌草、黄芪、枸杞子)对鼠H22肝癌细胞的*bcl-2*、*p53*的表达分别有明显的抑制和促进作用, 具有诱导肝癌细胞凋亡的功效。

1.1.2 抑制肝癌细胞增殖和直接杀伤肝癌细胞: 细胞周期失控引起细胞无限增殖是导致癌变的重要原因, 抑制肝癌细胞的增殖是治疗肝癌的重要研究方向之一。许多中药含有可以抑制癌

细胞增殖的活性成分。罗民 *et al*^[16]进一步研究了红景天对肝癌细胞QGY7703的直接抑制作用及可能机制。发现给药组肿瘤细胞增殖缓慢甚至停滞, 出现细胞脱落、胞质内颗粒状物堆积等形态学改变, 克隆形成数明显少于对照组, 测得A值明显降低, 结合放射自显影³H-TdR掺入率减少, 即生存率下降。此外, 研究亦发现许多中药有直接杀伤肝癌细胞的作用。

1.2 诱导癌细胞分化 肿瘤细胞在不同程度上缺乏成熟的分化, 学者研究发现, 有的中药中存在许多有效成分可以将肿瘤细胞朝分化方向逆转, 使其朝良性或正常细胞分化。曾小莉 *et al*^[17]则从形态学和生化代谢两方面, 观察了400 mg/L人参总皂苷(G-Rh2)对人肝癌细胞HepG2的诱导分化作用, 发现癌细胞经处理后, 在形态学上出现了向正常肝细胞方向逆转的现象, 生长受到明显抑制; 生化代谢上ALP活性明显升高($P<0.01$), 而AFP合成明显下降($P<0.01$); SMMC-7721细胞在10.2 mg/L G-Rh2作用下, AFP分泌量明显减少, 而作为肝细胞分化成熟指标的ALB分泌量则明显增多, 呈剂量依赖关系, 提示G-Rh2诱导其分化。蓝惠玲 *et al*^[18]研究健脾化痰中药复方(由莪术、白术、苦参、白花蛇舌草等中药组成)对人肝癌细胞恶性表型的逆转作用及机制的实验中发现, 经药物血清温育细胞后, 培养液中肝细胞特异性分泌的功能性蛋白ALB浓度增高, 说明细胞生成白蛋白的能力增强, 药物血清作用5 d组AFP显著低于对照组, 说明细胞恶性程度降低, 向正常肝细胞转化, 且细胞内cAMP含量显著高于对照组, 说明其诱导分化机制可能与升高细胞内cAMP含量有关。解方为 *et al*^[19]用不同剂量红景天苷处理体外培养的SMMC-7721细胞株, 细胞均出现增殖抑制, 亚细胞结构趋于正常, AFP分泌量下降, ALB分泌量增加, γ -GT活力下降, 细胞DNA含量降低, 并呈剂量效应关系。表明红景天苷可诱导SMMC-7721在体外向正常肝细胞分化。

1.3 抑制端粒酶活性 端粒酶在癌细胞中表达率达8%-9%, 却在正常细胞中不表达。端粒酶在维持癌细胞的增殖中起着重要作用, 抑制端粒酶的活性有可能抑制癌的生长, 因而端粒酶已被认为是癌症治疗的新靶标, 以端粒酶为靶点的肿瘤抑制策略, 即通过抑制端粒酶活性或基因表达使肿瘤细胞不能有效合成端粒序列从而发生凋亡, 从而达到治愈肿瘤的目的^[20]。对中药抑制端粒酶活性的研究越来越深入。邓欣 *et al*^[21]

■研发前沿

近些年中药治疗肝癌的相关实验研究发现中药主要通过诱导癌细胞凋亡、抑制癌细胞增殖及直接杀伤癌细胞、诱导癌细胞分化、抑制端粒酶活性、调节细胞信号转导、调节机体免疫功能、抑制肿瘤血管生成、逆转肿瘤多药耐药性等作用环节, 从而达到治疗肝癌的目的。为了更好的指导临床, 以研究中药有效部位群的作用靶点为突破口, 开发新型抗癌药物, 将成为癌症药物治疗领域的研究热点。

■相关报道

目前癌症研究热点主要集中于端粒酶活性、细胞信号转导、肿瘤新生血管生成等方面, 且在分子生物学领域迅速发展。

■创新盘点

从中药治疗肝癌的实验研究领域出发,从体外细胞实验到动物体内实验,再从中药单体到中药复方研究,思路开阔,并多参考学术上较新的文献进行综述。

用聚合酶链反应-酶联免疫吸附法(ELISA-PCR)检测正肝方(由黄芪、丹参、鳖甲、女贞子、半枝莲等组成)及其拆方作用于肝癌细胞后的端粒酶活性,正肝方合方及方中活血软坚类药物、益气养阴类药物和清热解毒类药物均可抑制BEL-7402细胞端粒酶活性,且正肝方合方和活血软坚类药物的抑制作用优于清热解毒类药物。朱忠超 *et al*^[22]用同样方法发现在一定时间及一定剂量范围内,EGCG能抑制肝癌细胞端粒酶活性,随着浓度的增加和时间的延长,端粒酶活性逐渐下调,并能抑制肝癌细胞hTRET、mRNA的表达,其下降趋势与端粒酶活性下降趋势基本一致,且下调幅度较端粒酶活性下降更明显,两者呈正相关。蒋小玲 *et al*^[23]研究了剔毒护肝方及其拆方对人肝癌细胞端粒酶活性的影响,多聚酶链反应-酶联免疫吸附法检测细胞端粒酶活性,结果显示剔毒护肝方和裁术均可抑制BEL-7402细胞端粒酶活性($P<0.01$),而黄芪和叶下珠不能抑制其活性。

1.4 调节细胞信号转导 肿瘤细胞信号通路主要是通过环腺嘌呤核苷酸-蛋白激酶A(cAMP-PKA)通路、酶联受体信号通路、磷脂酰肌醇信号通路、钙和钙调蛋白(Calmodulin)通路等几个通路实现的。Singh *et al*^[24]报道紫草素能抑制人上皮样癌细胞生长,其机制与降低表皮生长因子受体(EGFR)、细胞外信号调节激酶(ERK)、蛋白酪氨酸激酶磷酸化水平,升高c-Jun N端激酶(JNK)的水平有关。Zeng *et al*^[25]对SMMC-7721细胞进一步的研究又发现在G-Rh2作用下,其可通过降低细胞内 Ca^{2+} 来抑制PKC的转位和激活,并通过抑制细胞内PKC的蛋白表达阻碍PKC介导的增值信号传导过程,提示G-Rh2通过降低肝癌细胞IGFIR表达来阻断IGFS-IG2FIR增值信号传导通路而抑制肝癌细胞增值和诱导其分化。殷飞 *et al*^[26]采用血清药理学方法,以病理鼠血清作对照,用Western免疫印迹方法检测清肝化瘀方含药血清能抑制Raf、MEK、ERK蛋白表达,以抑制MEK蛋白为主,RT-PCR方法检测清肝化瘀方含药血清对MEK1 mRNA表达能抑制。即能够抑制TGF- α 诱导的人肝癌细胞增生,阻断TGF- α 在细胞内的信号传导。

2 动物体内实验研究

2.1 调节机体免疫功能 免疫状态与肿瘤的发生有着密切的关系,使机体的免疫功能得以加强

是中药抗肿瘤的重要机制之一。有的中药能够激活T、B淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、细胞毒性T细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞及树突状细胞等免疫细胞,并能促进机体多种细胞因子的产生,如干扰素、肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1、IL-2、IL-6等来增强机体的免疫功能,激活补体系统,促进抗体产生,对免疫系统发挥多方面的整体调节作用^[27]。

在中药单体方面,许杜娟 *et al*^[28]研究发现黄芪多糖(APS)无直接抗肿瘤作用,但可使正常小鼠PM5培养上清液中肿瘤坏死因子TGF- α 的活性升高,明显增加正常小鼠脾细胞培养上清液中干扰素IFN- 2γ 的产生,证明其抗肿瘤作用是通过增强机体免疫功能实现的。陈涛 *et al*^[29]观察珠子参对小鼠移植性肝癌H-22的增殖抑制作用及其作用机制,发现珠子参组TNF-n水平高于正常组与5-FU组,但显著低于模型组,表明珠子参具有抑制荷瘤机体TNF水平异常升高并使其维持在一定水平而发挥抗肿瘤、调节机体免疫功能等积极作用。此外, Yang *et al*^[30]通过大鼠体内实验的研究发现:蝉蛹草多糖可以激发脾细胞增殖活跃,一定程度上能调节机体的免疫功能。

中药复方制剂在调节机体免疫方面研究较多。王大宪 *et al*^[31]研究发现化徵丸(红花、香附、土鳖、炮甲珠等)能降低肝癌小鼠瘤质量,增加脾质量,对小鼠淋巴细胞转化率与环磷酰胺组、0.9% NaCl溶液对照组相比差异显著。刘明华 *et al*^[32]以H-22肝癌小鼠移植瘤为模型,采用腹腔巨噬细胞吞噬试验检测伍氏百叶散对荷鼠肿瘤的抑制和免疫功能的影响。结果显示低、中、高剂量组伍氏百叶散对肝癌H-22的抑瘤率分别为34.16%, 40.17%和47.63%并能拮抗荷瘤所致的免疫抑制,明显提高荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数,增强DTH,促进淋巴细胞转化反应。伍氏百叶散能明显抑制小鼠移植性肿瘤的生长,其作用可能与其增强荷瘤机体细胞免疫的功能有关。

2.2 抗肿瘤血管生成 恶性肿瘤的生长与转移必须依靠新生血管提供足够的营养才能实现。因此,近年来抗肿瘤血管生成已成为肿瘤治疗的基础和临床研究热点,而抗血管生成机制的研究和抗血管生成药物的开发,是最有希望的肿瘤导向治疗靶标。白藜芦醇是一种多酚类化合物,能通过多种途径抑制肿瘤的起始、促进和发展三个阶段,因而具有抑制血管生成的作用^[33]。VEGF是主要的促血管生长因子,是肿瘤

血管形成的关键因素, 是肝癌细胞浸润和转移的基础. 殷飞 *et al*^[34]观察发现清肝化癥方(含黄芩、苦参、半枝莲、白花蛇舌草、三棱、莪术、黄芪等)和苦参素对癌前病变及癌变期病理改变较模型组明显减轻, VEGF和TGF- β 表达明显低于模型组, 清肝化癥方TNF- α 水平显著低于模型组和苦参素组, 表明清肝化癥方具有抑制肝癌血管形成的作用. 王庆高 *et al*^[35]观察癌痛消胶囊(五灵脂、桃仁、延胡索、三棱、莪术、黄芪、山药、党参等组成)有明显的抑瘤作用, 抑瘤率为36.34%. 造模各组VEGF阳性表达率为100%, 但程度不同, 癌痛消胶囊组可使肿瘤组织VEGF的表达明显下调, 与阴性对照组比较, 差异有显著性意义($P<0.01$). 夏荣龙 *et al*^[36]通过对肝癌模型鼠静脉注射丹参注射液, 比较其对肝癌瘤体大小、抑癌率、抑转率和肝癌和癌周组织中VEGF的表达, 发现丹参组与生理盐水组和肌苷+VC组相比, 肝癌平均瘤体减小 0.5 ± 0.2 cm, 抑癌率(41.7%)及抑转移率(59.7%、81.1%)增高($P<0.01$); 丹参组VEGF在肝癌组织和癌周组织中的表达率分别低于生理盐水组、肌苷+VC组($P<0.01$)和5-FU组($P<0.05$). Song *et al*^[37]通过建立人肝癌细胞BEL-7402裸鼠皮下移植瘤模型, 随机设对照组、阳性对照组、蜂毒素低、中、高剂量(40, 60, 80 μ g/kg)组. 蜂毒素处理组裸鼠肿瘤相对体积和对照组相比, 肿瘤体积明显缩小($P<0.01$)蜂毒素处理组肿瘤组织MVD、bFGF及NF- κ B阳性表达指数均明显低于对照组($P<0.01$). 实时荧光定量PCR检测显示, 蜂毒素能够抑制BEL-7402细胞VEGF mRNA和bFGF mRNA的表达. 研究认为蜂毒素能够明显抑制人肝癌BEL-7402细胞裸鼠移植瘤的生长, 影响NF- κ B表达、下调VEGF和bFGF的表达、抑制肝癌血管生成, 可能是其抗肿瘤作用的重要机制之一. 2 mo前, 由中美科研人员组成的研究团队首次发现中药单体首次发现中药单体藤黄酸能通过直接作用于血管内皮细胞受体II, 并引起细胞内多条信号通路发生改变, 从而抑制了小鼠肿瘤血管新生^[38]. 抑制血管生成的新药研发将再次开拓抗肿瘤药物的市场.

2.3 逆转肿瘤细胞耐药性 肿瘤细胞对化疗药物产生多药耐药(MDR), 是肿瘤化疗失败的主要原因之一, 所以寻找有逆转MDR作用而不良反应小的化疗增敏剂, 对提高肿瘤治疗水平具有重要意义. 肝癌的抗药性方面已经有了比较深入的研究, MDR的过度表达不仅与肝癌的内在

性耐药相关, 而且与其生物学恶性表型、预后相关. 目前已发现许多药物可抑制P2糖蛋白的功能而逆转MDR, 但多有较大的不良反应, 中药治疗肝癌有悠久的历史和丰富的经验, 从中筛选出低毒的MDR逆转剂应是可能的. 魏志霞 *et al*^[39]研究发现川芎嗪可提高SMMC-7721/ADM细胞内化疗药物的浓度, 增加ADM等化疗药物对SMMC-7721/ADM的毒性作用. 李起 *et al*^[40]分析了中药复方肝癌21号(茯苓、白术、黄芪、茵陈)逆转ADM诱导的HepG2/ADM细胞多药耐药性的机制, 发现中药复方肝癌-1号通过抑制HepG2/ADM耐药细胞MDR1mRNA的表达及P2糖蛋白合成, 能部分逆转肝癌细胞HepG2/ADM的耐药性.

3 结论

无论体外肝癌细胞实验, 抑或整体肝癌的体内研究, 中医药治疗肝癌机制是多方面的, 治疗关键在于整体的调节, 作用机制往往是多部位, 多环节, 多靶点的. 在实验方式上, 利用核技术中的同位素示踪方法筛选中药的有效成份并探讨其的治病机制是极为有效的中药筛选新方法. 目前以多系统生物组学以及蛋白组学为研究基础的多领域交叉学科不断相互渗透与整合, 也使“基因模块图谱”^[41]成功的将胚胎干细胞、组织干细胞以及人类癌细胞的转录程序系统连接一体. 在肝癌等癌症的中医药研究方面, 基于利用化学小分子探针, 研究在细胞增殖、分化、凋亡和迁移等各种细胞活动中涉及到的信号转导途径的作用机制以及获得对疾病相关信号分子有特异性调控作用的化学小分子探针的途径研究项目, 已经成为癌症研究领域的新热点. 但与此同时, 仍存在例如不少临床有效中药复方抗癌功效成份难以明确; 现有的中药提取方法是否保证原药物成分的有效性尚且缺乏标准依据; 在癌细胞信号传导通路的研究方面, 体现中医药理论特色的多通路多靶点相关研究或与肿瘤发生密切相关的信号通路如转化生长因子B(TGF- β)信号通路等的研究偏少等诸多问题. 因此, 发挥中医药肿瘤治疗中多部位、多靶点的优势, 加强对中药治疗肝癌的多层次的研究; 整合多学科、多系统为研究平台, 并以分子微观的局部研究与机体循环代谢系统整体研究相结合的多系统多层次的交叉研究模式为导向, 是当前癌症研究趋势, 开发以中药有效部位群的作用靶点为突破口的新药亦会成为癌症药物治疗研究的热点.

■应用要点

本文综述了当今新型的有效抗癌中药的研究情况, 为更好、更有效的指导临床肝癌的治疗提供了一定依据.

■同行评价

本文从实验方面综述了中药治疗肝癌的研究情况,思路清晰,书写规范,参考文献较新颖,基本上反应了当今中药治疗肝癌的最新研究情况,对指导开发治疗肝癌的中药研究具有一定价值。

4 参考文献

- 1 Poon TC, Wong N, Lai PB, Rattray M, Johnson PJ, Sung JJ. A tumor progression model for hepatocellular carcinoma: bioinformatic analysis of genomic data. *Gastroenterology* 2006; 131: 1262-1270
- 2 Yan F, Tian XM, Ma XD. [Effects of resveratrol on growth inhibition and gap-junctional intercellular communication of HepG2 cells] *Nanfang Yike Daxue Xuebao* 2006; 26: 963-966
- 3 Shen YM, Zhu X, Zhang KH, Xie Y, Chen J, Dai Y, Ou-Yang CH, Li BM. [Effect of ursolic acid on proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells in vitro] *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2008; 16: 298-301
- 4 Zhang CH, Hu SY, Li YH, Cao MQ. [Anti-tumor effect and mechanism of Paeonol on the hepatocellular carcinoma cell line Bel-7404] *Zhongnan Daxue Xuebao Yixueban* 2006; 31: 682-686, 695
- 5 王士勇, 杨振君, 于环, 杜微丽, 刘飒, 张哲, 张远, 邓英杰. β -榄香烯脂质体体内对消化系统肿瘤的抑制作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1059-1063
- 6 陈伟海, 徐晓玉, 胡益勇, 王淑美, 陈刚. 阿魏酸钠对小鼠H22肝癌生长的抑制作用及其机制研究. *北京中医药大学学报* 2006; 28: 690-693, 701, 723
- 7 Srinivasan M, Sudheer AR, Rajasekaran KN, Menon VP. Effect of curcumin analog on gamma-radiation-induced cellular changes in primary culture of isolated rat hepatocytes in vitro. *Chem Biol Interact* 2008; Mar 22. [Epub ahead of print]
- 8 Yang Y, Yang L, You QD, Nie FF, Gu HY, Zhao L, Wang XT, Guo QL. Differential apoptotic induction of gambogic acid, a novel anticancer natural product, on hepatoma cells and normal hepatocytes. *Cancer Lett* 2007; 256: 259-266
- 9 李东涛, 孙桂芝, 裴迎霞, 祁鑫, 李杰, 林洪生. 益气活血软坚解毒方含药血清诱导人肝癌细胞系Bel-7402细胞的凋亡. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2217-2221
- 10 刘华, 毛小玲, 钟海波. 晚癌康2号对原发性肝癌细胞凋亡基因bcl-2, Bax和fas表达的影响. *中医药学刊* 2005; 23: 1409-1410
- 11 高世勇, 李文兰, 张宇金, 王帅帅, 季宇彬. 仙芦抗癌胶囊抗肿瘤作用及对肝癌Hep2细胞内 Ca^{2+} 浓度的影响. *中草药* 2005; 36: 1675-1678
- 12 石雪蓉, 王虹. 蟾酥胶囊诱导人肝癌细胞凋亡的研究. *四川解剖学杂志* 2005; 13: 9-12
- 13 李元青, 赵健雄, 程卫东, 徐瑞峰. 扶正抑瘤颗粒含药血清对小鼠肝癌细胞H₂₂凋亡及细胞内 Ca^{2+} 浓度的影响. *山东中医杂志* 2005; 24: 361-363
- 14 董青. 百福生胶囊诱导小鼠肝癌细胞凋亡及对相关基因表达影响的实验研究. *河南中医学院学报* 2006; 21: 84
- 15 赵晓琴. 复方龙葵糖浆诱导小鼠H22肝癌细胞凋亡作用机制的研究. *辽宁中医杂志* 2005; 32: 974-975
- 16 罗民, 盛辉, 王医林. 红景天对肝癌细胞增殖的抑制作用. *吉林医学* 2005; 26: 1285-1286
- 17 曾小莉, 涂植光. 端粒酶在人参皂甙Rh-2诱导肝癌细胞分化中的作用. *癌症* 2005; 23: 879-884
- 18 蓝惠玲, 王昌俊, 刘友章, 李建军. 健脾化痰中药逆转人肝癌细胞恶性表型作用研究. *中医药通报* 2006; 12: 5651
- 19 解方为, 欧阳学农, 蒋明德. 红景天甙对人肝癌细胞的诱导分化作用. *西南国防医药* 2005; 15: 613-615
- 20 Mu XY, Zhao AG. [Progress in research of traditional Chinese medicine in inducing differentiation of human hepatoma cells] *Zhongxiyi Jiehe Xuebao* 2007; 5: 92-96
- 21 邓欣, 杨大国, 吴其恺, 蒋小玲, 聂广. 正肝方及其拆方影响人肝癌细胞增殖及端粒酶活性的体外实验研究. *中国中西医结合急救杂志* 2005; 12: 338-340
- 22 朱忠超, 刘志苏, 艾中立, 孙权. 表没食子儿茶素没食子酸酯对肝癌细胞端粒酶逆转录酶和c-myc基因表达的调控作用. *中华实验外科杂志* 2005; 22: 683-685
- 23 蒋小玲, 邓欣, 聂广, 杨大国. 剔毒护肝方及其拆方对人肝癌细胞增殖及端粒酶活性的影响. *中西医结合肝病杂志* 2004; 14: 91-92, 95
- 24 Singh F, Gao D, Lebowitz MG, Wei H. Shikonin modulates cell proliferation by inhibiting epidermal growth factor receptor signaling in human epidermoid carcinoma cells. *Cancer Lett* 2003; 200: 115-121
- 25 Zeng XL, Tu ZG. [Effect of telomerase on ginsenoside Rh2-induced differentiation of hepatocarcinoma cell line SMMC-7721.] *Ai Zheng* 2004; 23: 1655-1659
- 26 殷飞, 吴新满, 高洪生, 姚树坤. 清肝化痰方含药血清对TGF- α 诱导SMMC-7721细胞Raf-MEK-ERK信号传导的影响. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 88-90
- 27 Zhou G, Sheng W, Yao W, Wang C. Effect of low molecular lambda-carrageenan from *Chondrus ocellatus* on antitumor H-22 activity of 5-Fu. *Pharmacol Res* 2006; 53: 129-134
- 28 许杜娟, 陈敏珠. 黄芪多糖的抑瘤作用及其机制. *中国医院药学杂志* 2005; 25: 923-925
- 29 陈涛, 胡卫, 崔邦平, 黎家华. 珠子参对小鼠H22肝癌抑制作用及机制. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 2597-2601
- 30 Yang JZ, Zhuo J, Chen BK, Jin LQ, Lv JX, Li LJ. [Regulating effects of Paecilomyces cicadae polysaccharides on immunity of aged rats] *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 2008; 33: 292-295
- 31 王大宪, 吴晓丰, 郑沁荣, 李斌. 化微丸抗小鼠H22肝癌的效应及对淋巴细胞转化率的影响. *中西医结合肝病杂志* 2005; 15: 97-100
- 32 刘明华, 章卓, 顾立, 秦大莲, 王蕾, 肖顺汉. 伍氏百叶散对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响. *中国新药杂志* 2006; 15: 201-204
- 33 曹文涛, 石巍. 白藜芦醇抗肿瘤血管生成机制. *国际肿瘤学杂志* 2006; 33: 42-45
- 34 殷飞, 姚树坤, 吴新满. 清肝化痰方药、苦参素对大鼠肝癌形成过程中ERK蛋白的影响. *中国中医基础医学杂志* 2006; 12: 270-275
- 35 王庆高, 韦艾凌, 徐志新. 癌瘤消胶囊调节小鼠H-22移植性肝癌细胞荷瘤VEGF、p53、p21ras表达的实验研究. *广西中医药* 2005; 27: 45-48
- 36 夏荣龙, 陈存平. 丹参对肝癌致鼠梗阻性黄疸时VEGF表达的影响. *第四军医大学学报* 2005; 26: 1673-1675
- 37 Song CC, Lu X, Cheng BB, DU J, Li B, Ling CQ. [Effects of melittin on growth and angiogenesis of human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cell xenografts in nude mice] *Ai Zheng* 2007; 26: 1315-1322
- 38 Yi T, Yi Z, Cho SG, Luo J, Pandey MK, Aggarwal BB, Liu M. Gambogic acid inhibits angiogenesis and prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling. *Cancer Res* 2008; 68: 1843-1850
- 39 魏志霞. 川芎嗪对肝癌多药耐药株SMMC-7721/ADM的逆转作用. *江苏医药* 2005; 31: 371-372
- 40 李起, 刘作金, 张俊, 石毓君, 龚建平. 中药复方肝癌-1号逆转肝癌多药耐药的实验研究. *消化外科* 2006; 5: 70-73
- 41 Wong DJ, Liu H, Ridky TW, Cassa rino D, Segal E, Chang HY. Module map of stem cell genes guides creation of epithelial cancer stem cells. *Cell Stem Cell* 2008; 2: 333-344