

引用:张津浩,邓鑫,王嘉惠,庄烁琳,龚妙虹,莫丹娥.白花蛇舌草治疗肝癌的研究进展[J].湖南中医杂志,2024,40(6):210-214.

## 白花蛇舌草治疗肝癌的研究进展

张津浩<sup>1</sup>,邓鑫<sup>1,2</sup>,王嘉惠<sup>1</sup>,庄烁琳<sup>1</sup>,龚妙虹<sup>1</sup>,莫丹娥<sup>1</sup>

(1.广西中医药大学,广西 南宁,530001;

2.广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁,530011)

[关键词] 肝癌;抗肿瘤;中医药;白花蛇舌草;综述,学术性

[中图分类号]R273.57 [文献标识码]A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.06.045

肝癌是全球发病率较高的癌症之一。中国虽然通过近年来乙肝疫苗的推广,在肝癌的防治上取得了一定成效,但据统计,我国肝癌的发病率仍仅低于肺癌、结直肠癌、胃癌,病死率也仅次于肺癌<sup>[1]</sup>。因此,肝癌的治疗仍然占据重要地位。目前,根据肝癌发展的不同时期,已经存在多种治疗手段,如外科手术、肝移植、放疗、化疗和中药治疗等。其中,中药治疗作为我国传统医学的瑰宝,在肝癌治疗中展现出了其独特的优势。除了能够控制肝癌发展、提高患者免疫力外<sup>[2]</sup>,中药还具有多靶点、协同效应等特点<sup>[3]</sup>,且成本低、毒副作用小,为患者提供了更多选择。白花蛇舌草作为一味重要的中药材,含有多种抗肿瘤活性成分。这些成分能够抑制肝癌细胞增殖、诱导细胞凋亡,并抑制肿瘤侵袭。此外,白花蛇舌草还具有抗炎、抗氧化和调节免疫等药理活性。基于这些优势,本文综述了近年来关于白花蛇舌草治疗肝癌的研究进展,旨在深入探讨其对肝癌的疗效和作用机制,以期为肝癌的治疗探索新的思路和方法。

### 1 概述

白花蛇舌草(*Hedyotis diffusa* willd)属于茜草科耳草属,别名称蛇舌癩、白花十字草等,其全草干燥后可入药<sup>[4]</sup>。其主要生长在亚洲的热带和亚热带地区,在我国则广泛分布于广西壮族自治区、安徽、云南等地。其味苦、甘淡,性寒,归小肠、大肠、胃经。因其具有清热解毒、利尿活血、散结止痛等功效,中医常用以治疗淋证、痈肿疔疮、癌病等疾

病。研究发现,白花蛇舌草中含有黄酮类、萜醌类、甾醇类、氨基酸、烷烃类、萜类、含酸化合物、多糖类等多种化学成分,这些成分均表现出抗癌<sup>[5]</sup>、抑制炎症<sup>[6]</sup>、抗氧化和抑菌<sup>[7]</sup>、增强免疫<sup>[8]</sup>等药理作用。其中,白花蛇舌草中的萜类、黄酮类、萜醌类和多糖类化合物能够显著抑制肿瘤细胞的增殖,并调节肿瘤细胞凋亡的失控,显示出明显的抗肿瘤效果<sup>[9]</sup>。此外,其黄酮类、酚酸类、甾醇类、环烯醚萜类化合物也表现出显著的抗氧化和抗炎作用,能够抑制肝癌细胞的生长和侵袭<sup>[6]</sup>。综上所述,白花蛇舌草对多种癌症(包括肝癌、胃癌、肺癌等)均显示出明显的抗肿瘤作用。

### 2 对肝癌发生发展的影响

2.1 抑制肝癌细胞增殖和阻断其分裂周期 癌细胞是基因突变产生的异常细胞,能够夺取养分并无限增殖,进而破坏正常组织<sup>[10]</sup>。阻断癌细胞的增殖是抑制肿瘤生长的直接手段。细胞因子白细胞介素-6(IL-6)作用于多种细胞,具有调节细胞生长的功能,包括肝癌细胞的增殖。肝癌细胞表面有 IL-6 受体(IL-6R),IL-6 通过与受体结合,激活 IL-6/信号转导子和转录激活子(STAT3)信号通路,诱导 STAT3 与 IL-6R 的启动子区域结合,进而增强 IL-6R 的转录表达,促进肝癌细胞的增殖、迁移及抗凋亡能力<sup>[11]</sup>。IL-6 会使肝癌细胞中 STAT3 蛋白磷酸化,从而激活该蛋白。磷酸化的 STAT3 蛋白进入细胞核后,会促进如 Cyclin D1 和 Survivin 等细胞增殖基因的表达,进而诱导肝癌细胞的增殖。汪增

基金项目:国家自然科学基金项目(81860790);广西壮族自治区科技计划项目(桂科 AB20297002);广西壮族自治区特聘专家专项(桂人才通字[2019]13号);广西中医药大学桂派中医药传承创新团队项目(2022B004)

第一作者:张津浩,男,2021级硕士研究生,研究方向:中医药防治消化系统疾病

通信作者:邓鑫,男,医学博士,主任医师,教授,研究方向:肝病及传染病研究,E-mail:dx8848@126.com

秀等<sup>[12]</sup>从白花蛇舌草中提取了一种有效成分 2-羟基-3-甲基蒽醌(HMA), 实验发现不同浓度的 HMA 均能抑制 IL-6 的促增殖作用, 并下调 STAT3 蛋白的磷酸化, 对肝癌细胞的增殖具有显著的抑制作用, 且随着药物浓度的提高, 抑制作用更加明显。恶性肿瘤细胞通常生长迅速, 这主要是由于肿瘤细胞内有丝分裂相关信号的过度与持续激活。与普通细胞相比, 肿瘤细胞中增殖信号的不间断激活导致增殖速率异常加快, 进而引发持续的快速细胞分裂和细胞周期进展速率的异常提升<sup>[13]</sup>。因此, 阻断和抑制肿瘤细胞的分裂是有效的抗肿瘤方法。张宇灵等<sup>[14]</sup>发现白花蛇舌草经乙醇提取后的有效成分可以使肝癌细胞周期停滞在休息期(G0)/DNA 合成前期(G1)期, 有效阻止了肿瘤细胞分裂和增殖。这种抑制作用与白花蛇舌草提取物中的多种活性成分有关, 这些成分可能通过多靶点作用来抑制肝癌细胞的分裂。研究还表明这些有效成分还可以促进肝癌细胞的凋亡, 并调控干细胞亚群的分子表达, 从而有效抑制肝癌细胞的增殖<sup>[14]</sup>。

**2.2 诱导肝癌细胞凋亡** 肿瘤最重要的特征之一是癌细胞异常快速地增殖, 而癌细胞凋亡的失调是这种异常快速增殖的主要原因之一<sup>[15]</sup>。因此, 诱导癌细胞的凋亡成为阻断肿瘤发生发展的关键途径。孙超等<sup>[16]</sup>发现白花蛇舌草中的 HMA 可以诱导肝癌细胞的凋亡, 其选取肝癌 HepG2 细胞, 通过细胞计数试剂盒-8(CCK-8)法观察 HMA 对癌细胞的作用, 实验结果显示, HMA 在不同浓度梯度下均能诱导肝癌细胞的凋亡, 显著影响了肝癌细胞的生长。其机制可能是通过下调抗凋亡基因 Bcl-2 mRNA 的表达, 同时上调促凋亡基因 Bax 和 Caspase-9 mRNA 的表达, 从而诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡。

刘皎皎等<sup>[17]</sup>发现白花蛇舌草提取物(HDE)对人肝癌 QGY 细胞具有显著的促进凋亡和抗增殖作用。其机制可能与 HDE 对 JNK/p38 MAPK (非 MARK) 通路的抑制有关。在其实验中, HDE 实验组的中肝癌细胞凋亡率、caspase-3 蛋白等相关基因蛋白表达均明显升高, 而增殖细胞核抗原(PCNA)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白(Bcl-2 蛋白)、p-JNK/JNK 通路、p-p38/p38 通路表达显著降低。HDE 在 24 h 和 48 h 内对 QGY 细胞的增殖抑制率显著高于对照组和阳性对照组。这表明 HDE 可能通过有效抑制 JNK/p38 MAPK 通路, 使得肝癌细胞

的凋亡率上升, 从而显著抑制肝癌 QGY 细胞的增殖。

**2.3 抑制肝恶性肿瘤血管生成** 肝恶性肿瘤内血管的生成是其生长、浸润和转移的必要条件, 肿瘤新生血管也受到多方面因素的影响。其中血管内皮生长因子(VEGF)促血管生成作用最强, 对其研究也最广泛, 现证实 VEGF 几乎参与肝恶性肿瘤血管生成的全部环节, 因为 VEGF 能够促使血管内皮细胞增殖, 诱导肿瘤附近组织的毛细血管转变为恶性肿瘤新的毛细血管, 从而促进肿瘤浸润周围组织, 并逐渐生长, 而转移后的肿瘤也需要血管的生成来使其生长<sup>[18-19]</sup>。

蔡林等<sup>[20]</sup>用白花蛇舌草解毒健脾方对原发性肝癌晚期患者进行治疗。通过随机对照试验发现, 治疗后的研究组血清中 VEGF 显著降低, 甲胎蛋白、癌胚抗原、糖抗原 199 等肿瘤相关指标均显著低于治疗前及对照组, 同时血清结缔组织生长因子及缺氧诱导因子-1 $\alpha$  水平也显著降低, 研究组疼痛评分、不良反应等均低于对照组。结果表明, 白花蛇舌草解毒健脾方能够通过减少 VEGF 来抑制肿瘤细胞的血管生成, 进而阻断肿瘤细胞的生长和发展, 从而抑制其增殖, 并显著减轻原发性肝癌晚期患者的疼痛感。

**2.4 调节免疫** 晚期肝癌患者手术难度大, 放化疗效果不佳。但近年来, 随着对肿瘤免疫微环境研究的深入, 免疫治疗为晚期肝癌患者提供了新的治疗选择。肝癌多由病毒感染、脂肪变性等引起的肝脏慢性炎症发展而来, 此炎症状态下, 肝癌细胞中的多种免疫抑制机制被激活, 导致肿瘤免疫逃避, 进而促进肿瘤生长与增殖。因此, 提高免疫系统对肿瘤细胞的识别与清除能力至关重要<sup>[21]</sup>。陈晨等<sup>[22]</sup>通过建立荷瘤小鼠肝癌模型, 研究了白花蛇舌草对肝癌细胞及免疫功能的影响。观察结果显示, 实验组小鼠的肿瘤生长受到明显抑制, 且小鼠体内干扰素- $\gamma$ 、白细胞介素-12、免疫球蛋白 G、M 等水平显著提高。这表明白花蛇舌草能够同时增强细胞免疫与体液免疫, 提升对癌细胞的识别与消灭能力。进一步研究发现, 白花蛇舌草的抑瘤效果与其浓度有关, 其中 20% 浓度的抑瘤率最高。相比之下, 对照组小鼠肝癌发生率高且肿瘤体积大, 而 5-氟尿嘧啶溶液组虽能降低肝癌发生率和肿瘤体积, 但对免疫功能的影响较小。因此, 白花蛇舌草有望成为肝癌免疫治疗的有效药物。

巨噬细胞是人体免疫过程中的一种重要细胞,其不仅能参与免疫调节,还能作为吞噬细胞破坏、清除靶细胞。此外,巨噬细胞还能通过特异性的细胞免疫应答识别并清除肿瘤细胞<sup>[23]</sup>。有研究通过小鼠模型发现,白花蛇舌草可以通过增强免疫来影响肿瘤生长。具体而言,白花蛇舌草的有效成分能够提高巨噬细胞活性,进而提升其吞噬率和吞噬指数,促进巨噬细胞对肝癌肿瘤细胞的识别和攻击,从而增强小鼠的抗肿瘤作用,有效降低肿瘤的发生发展<sup>[24]</sup>。

**2.5 抑制炎症** 肿瘤的形成与演变与肿瘤微环境紧密相连。炎症反应的触发会引发一系列趋化因子的产生,进而构建出一个炎症微环境,这种环境对肿瘤细胞的增殖和扩散具有促进作用。IL-6 作为关键的炎症细胞因子,通过自分泌和旁分泌的方式发挥作用,促进癌细胞的增殖和分化。有研究提出,IL-6 能增强正常成纤维细胞与肿瘤细胞间的相互作用,从而加强肿瘤细胞的转移能力<sup>[25]</sup>。李曼等<sup>[26]</sup>通过网络药理学分析和实验研究验证,白花蛇舌草的某些活性成分(如  $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇等)能够与 IL-6 受体结合,阻止 IL-6 与受体结合,从而抑制 IL-6 的生物活性。此外,这些成分还能抑制 IL-6 的合成,降低其在体内的水平,进而减轻炎症反应。除了针对 IL-6 靶点,白花蛇舌草还能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,降低炎症因子的表达,有效控制炎症反应。同时,其还能调节免疫反应,增强机体的抵抗力,以减轻炎症反应。总之,白花蛇舌草通过作用于 IL-6 靶点和其他途径,发挥多重抗炎作用,这些作用机制可单独或协同作用,有效缓解炎症反应。

**2.6 抗氧化** 氧化应激反应与机体炎症、肿瘤的起始和进展紧密相关。研究表明,通过抑制氧化应激反应,能在一定程度上减轻炎症并预防肿瘤的发生<sup>[27]</sup>。当生物体面临氧化应激挑战时,会产生丙二醛(MDA)这种脂质过氧化物终产物。因此,MDA 水平可作为评估生物体氧化应激状况的重要指标。生物体内存在两种关键的抗氧化防御物质,即过氧化氢酶(CAT)和超氧化物歧化酶(SOD)。其活性越高,清除自由基的速度越快,进而有效降低氧化应激水平。李美等<sup>[28]</sup>研究发现,连续给予荷瘤小鼠白花蛇舌草总黄酮 14 d 后,与未处理组相比,各剂量组小鼠血清中 MDA 含量及乳酸脱氢酶活性显著降低,而 CAT 和 SOD 的活性则显著提高。这些结

果表明,白花蛇舌草能有效降低氧化应激水平,提升荷瘤小鼠的抗氧化能力。王桂玲等<sup>[7]</sup>对白花蛇舌草的抗氧化作用机制进行了深入研究,并得出以下重要发现:首先,白花蛇舌草能有效增加细胞内活性氧自由基的清除,显著降低氧化应激对细胞的损伤。其次,其能精确调控细胞内各种抗氧化酶的活性,如 SOD 和 CAT 等,全面增强细胞的抗氧化能力。最后,白花蛇舌草还能有效抑制脂质过氧化反应,从而减少细胞膜的损伤及炎症反应。

**2.7 抑制肝癌转移与侵袭** 肝癌细胞的侵袭转移对患者的生存具有重大影响。在恶性肿瘤的演进过程中,肿瘤细胞经历了关键的转变——上皮-间质转化(EMT)。在这一转化过程中,上皮细胞失去了维持细胞间连接的 E-cad 等分子,取而代之的是获得了与细胞极性和骨架相关的 N-黏钙蛋白(N-cad)、波形蛋白(Vimentin)、 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)等蛋白。这种变化不仅影响了细胞间的黏附作用,还改变了细胞的形态。更重要的是,这种变化显著增强了肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,对患者的生存造成了严重影响<sup>[29-30]</sup>。张彦兵等<sup>[31]</sup>的研究结果表明,白花蛇舌草总黄酮能有效抑制转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)诱导的肝癌细胞发生 EMT 过程。其机制在于能够抑制上皮细胞标志性蛋白 E-cadherin 的下调和 Vimentin 的表达,从而防止上皮细胞向间质细胞转化的过程发生。白花蛇舌草总黄酮通过逆转上皮细胞间质转化,显著干扰了肝癌细胞的侵袭转移活动。这一研究为我们提供了新的视角来看待肝癌的治疗策略,特别是针对 EMT 过程的干预。白花蛇舌草总黄酮的这种独特作用机制使其成为肝癌治疗的潜在候选药物。然而,仍需进一步的研究来深入了解其作用机制以及在临床试验中的效果。

### 3 联合其他技术治疗肝癌的研究

**3.1 联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌** 经肝动脉化疗栓塞术是治疗中晚期肝癌的重要手段。通过经皮插管和导丝引导,将化疗药物直接注入肝动脉,实现局部给药,从而提高化疗效果。这种方法能有效控制病情发展,提升患者生存率。但值得注意的是,尽管经肝动脉化疗栓塞术疗效显著,但并非所有患者都能获得理想效果<sup>[32-33]</sup>。杨慧君等<sup>[34]</sup>的研究中,将 70 例原发性肝癌患者分为 2 组,对照组采用经肝动脉介入栓塞术,而观察组在介入治疗基础上联合使用白花蛇舌草注射液。实验结果表

明, 联合治疗能显著提高肝癌控制水平, 改善 T 细胞亚群指标, 效果明显优于单一介入治疗。这显示出联合治疗在增强免疫功能、抑制肿瘤生长方面的积极作用。同时, 这种联合治疗方式并未增加不良反应的发生率, 展现了良好的安全性。为深入理解其作用机制, 未来研究应聚焦于白花蛇舌草如何与经肝动脉化疗栓塞术协同作用, 并探究其在免疫调节、肿瘤生长抑制等方面的具体作用途径。

**3.2 改善肝癌化疗耐药性** 化疗在肝癌治疗中的效果并不理想, 部分原因在于肝癌细胞对化疗药物的敏感性较差。这主要源于两个方面: 一是肝癌细胞株天生具有对化疗药物的抵抗力; 二是化疗过程中可能诱导肿瘤出现多药耐药性 (MDR)。MDR 是临床治疗中常见且棘手的问题, 对化疗效果和患者生存质量造成严重影响。MDR 的产生与 ABC 跨膜转运蛋白的过表达密切相关, 这些蛋白能排出化疗药物, 降低药物浓度, 使肿瘤产生耐药性<sup>[35]</sup>。酪氨酸激酶抑制剂对 MDR 有显著的逆转作用, 特别是对 ABC 家族转运蛋白的抑制。廖作庄等<sup>[36]</sup>发现, 白花蛇舌草相关成分注射液能显著逆转肝癌细胞 Bel-7402/5-FU 的 MDR, 与 5-FU 联合使用时, 其半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 明显降低, 逆转倍数高达 1.68。这表明白花蛇舌草注射液能增强 5-FU 对肝癌细胞的敏感性。此外, 其还能增加细胞凋亡比例, 下调酪氨酸蛋白激酶含量, 对肿瘤细胞的生长和存活具有重要影响。因此, 白花蛇舌草注射液在逆转肝癌细胞 MDR 方面效果显著, 为肝癌治疗提供了新的策略和潜在药物组合<sup>[36]</sup>。然而, 肝癌 MDR 机制复杂, 白花蛇舌草的具体有效成分和机制仍需深入研究。阿霉素作为一类广谱蒽环类化疗药物, 常用于治疗多种肿瘤, 包括原发性肝癌。但经过多次化疗后, 阿霉素的耐药性问题逐渐凸显, 成为影响化疗效果的重要原因之一。潘云翠等<sup>[37]</sup>发现, 白花蛇舌草乙醇提取物 (Od-Sb) 对耐阿霉素肝细胞癌有显著作用, 能降低其增殖率和克隆率, 下调 Ki-67、Bcl-2 蛋白的表达, 促进癌细胞凋亡。

体内实验也验证了 Od-Sb 对 HepG2/ADM 皮下移植瘤的抑制作用, 显著抑制肿瘤生长, 并下调 Ki-67、Bcl-2 蛋白的表达。这表明 Od-Sb 可能通过调控凋亡相关蛋白的表达来逆转肝癌细胞的阿霉素耐药性。这一发现为肝癌治疗提供了新的策略和潜在药物组合, 为开发新治疗方案提供了可能性, 有望为耐药问题困扰的肝癌患者带来希望。

**3.3 放疗增敏** 随着放疗技术的持续进步, 放射治疗在小肝癌及中晚期肝癌治疗中的地位愈发重要<sup>[38]</sup>。然而, 由于放疗敏感性和耐受性的差异, 部分患者的治疗效果并不理想。郭驹等<sup>[39]</sup>研究了白花蛇舌草提取物 (EHDW) 对肝癌细胞系 Huh-7、SMMC-7721 的放疗增敏作用。通过多靶模型和 L-Q 模型拟合生存曲线, 并计算出各组细胞的放射生物学相关指数, 如半数致死剂量、临界剂量、放疗增敏比等。实验结果表明, EHDW 在肝癌细胞系 Huh-7、SMMC-7721 的放疗中展现出显著的增敏效果。当 EHDW 与放疗联合使用时, 二者能产生协同作用, 从而显著增强放疗的效果。此外, 研究还发现, 在放疗过程中, EHDW 不仅能够有效抑制肿瘤细胞的生长发展, 同时也能降低正常组织的受损程度, 这些作用对提高患者的生活质量和预后具有积极意义。作为一种天然的抗肿瘤药物, EHDW 凭借其安全、有效的特性, 被视为潜在的放疗增敏剂, 有望在肝癌细胞的放射治疗中发挥重要作用。

#### 4 小结与展望

综上所述, 近年来白花蛇舌草在治疗肝癌的研究中取得了显著进展, 证实其对肝癌细胞和小鼠模型具有抑制作用和治疗效果。当与化疗、放疗等手段联合使用时, 其效果更为显著, 展现出较大的药用潜力。然而, 目前的研究尚处于初步阶段。许多白花蛇舌草的有效成分及其抗肿瘤作用靶点尚未被完全发掘, 其抗肝癌作用的具体机制也未得到全面阐述。此外, 由于中药成分复杂, 有效成分的提取与检测存在困难, 关于白花蛇舌草抗肿瘤的分子机制, 如基因组学等方面的研究相对较少。因此, 未来的研究需要深入探索白花蛇舌草的抗肝癌作用机制和作用靶点。这要求我们将传统药理活性与现代药理学相结合, 全面了解其潜在作用机制, 为临床应用提供坚实的科学依据。同时, 还需进行大量临床研究, 验证白花蛇舌草在抗肝癌方面的安全性和有效性。白花蛇舌草是一种极具开发潜力的药用资源, 但其治疗效果和研究价值有待于今后的实验和临床研究进一步探讨和验证, 以期为开发和利用白花蛇舌草及其活性成分抗肿瘤提供理论和实验依据。

#### 参考文献

- [1] XIA C, DONG X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. Chinese Medical Journal, 2022, 135(5): 584-590.

- [2] 张爽爽,殷晓轩. 原发性肝癌的中医药和免疫治疗研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志,2022,32(7):669-672.
- [3] NIE J,ZHAO C,DENG L,et al. Efficacy of traditional Chinese medicine in treating cancer[J]. Biomedical reports,2016,4(1):3-14.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [5] WANG C,ZHOU X,WANG Y,et al. The antitumor constituents from *hedyotis diffusa willd*[J]. Molecules,2017,22(12):2101.
- [6] 郭新邓,宁为民,梁芷晴,等. 白花蛇舌草抗炎活性部位筛选及作用机制研究[J]. 中药药理与临床,2023,39(6):64-70.
- [7] 王桂玲,费洪荣,赵雪梅,等. 半枝莲和白花蛇舌草药对总黄酮的富集及其抗氧化和抑菌作用[J]. 华西药理学杂志,2021,36(3):268-275.
- [8] 王雪. 白花蛇舌草总黄酮对MFC胃癌小鼠抑瘤及免疫调节作用研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2021.
- [9] 范安琪,侯宝龙,梁艳妮,等. 白花蛇舌草三大类成分的分离纯化及抗肿瘤活性测定[J/OL]. 辽宁中医杂志[2023-11-20]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.r.20231018.1026.024>.
- [10] HANAHAN D. Hallmarks of cancer;New dimensions[J]. Cancer Discovery,2022,12(1):31-46.
- [11] 宋立. JAK2/STAT3通路对肝细胞癌中IL-6R的调节作用及相关机制研究[D]. 淮南:安徽理工大学,2023.
- [12] 汪增秀,吴卫锋. 白花蛇舌草有效成分对人肝癌细胞生长影响及相关机制[J]. 中国老年学杂志,2021,41(21):4838-4841.
- [13] GANDILLET A,ALEXANDRE E,HOLL V,et al. Hepatocyte ploidy in normal young rat[J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology,2003,134(3):665-673.
- [14] 张宇灵,张树辉. 白花蛇舌草乙醇提取物对MHCC97-H、MHCC97-L肝癌细胞体内外增殖的影响[J]. 中药药理与临床,2023,39(8):77-83.
- [15] SUN Y,LIU Y,MA X,et al. The influence of cell cycle regulation on chemotherapy[J]. International journal of molecular sciences,2021,22(13):6923.
- [16] 孙超,吴铭杰,江泽群,等. 白花蛇舌草有效成分2-羟基-3-甲基蒽醌通过IL-6/STAT3信号通路诱导肝癌细胞凋亡作用机制[J]. 中华中医药杂志,2018,33(12):5346-5350.
- [17] 刘皎皎,李粉萍,杨跃青,等. 白花蛇舌草提取物对肝癌细胞JNK/p38MARK通路及细胞学行为的影响[J]. 安徽医药,2022,26(8):1496-1500,1697.
- [18] GOEL H L,MERCURIO A M. VEGF targets the tumour cell[J]. Nature Reviews Cancer,2013,13(12):871-882.
- [19] FERRARA N,GERBER H-P,LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors[J]. Nature Medicine,2003,9(6):669-676.
- [20] 蔡林,廖伯年. 白花蛇舌草解毒健脾方对原发性肝癌晚期患者肿瘤相关指标及疼痛的影响[J]. 东南大学学报(医学版),2017,36(1):44-47.
- [21] PRIETO J,MELERO I,SANGRO B. Immunological landscape and immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. Nature Reviews Gastroenterology & hepatology,2015,12(12):681-700.
- [22] 陈晨,张吉菲,房鑫. 白花蛇舌草对肝癌的作用机制研究[J]. 河南中医,2018,38(1):67-71.
- [23] RUBIO V,GARCIA-PEREZ A I,HERRAEZ A,et al. Esculetin modulates cytotoxicity induced by oxidants in NB4 human leukemia cells[J]. Experimental and Toxicologic Pathology,2017,69(8):700-712.
- [24] 覃明雄,陈洪涛,蔡丹昭,等. 复方白花蛇舌草胶囊抗肿瘤作用的初步研究[J]. 广西中医药,2019,42(2):72-76.
- [25] NOTARANGELO T,SISINNI L,TRINO S,et al. IL6/STAT3 axis mediates resistance to BRAF inhibitors in thyroid carcinoma cells[J]. Cancer Letters,2018,433:147-155.
- [26] 李曼,张露蓉,金顺琪,等. 白花蛇舌草抗炎机制的网络药理学分析及实验研究[J]. 世界中医药,2022,17(18):2535-2540.
- [27] TAN J,LI L,SHI W,et al. Protective effect of 2-hydroxymethyl anthraquinone from *hedyotis diffusa willd* in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mediated by TLR4-NF- $\kappa$ B pathway[J]. Inflammation,2018,41:2136-2148.
- [28] 李美,张红艳,邵海鸥. 白花蛇舌草总黄酮对宫颈癌U14荷瘤小鼠免疫及抗氧化能力的影响[J]. 中药材,2019,42(6):1417-1420.
- [29] HA J,LEE S,PARK J,et al. Identification of a novel inhibitor of liver cancer cell invasion and proliferation through regulation of Akt and Twist1[J]. Scientific Reports,2021,11(1):16765.
- [30] BRABLETZ S,SCHUHWERK H,BRABLETZ T,et al. Dynamic EMT:A multi-tool for tumor progression[J]. The EMBO Journal,2021,40(18):e108647.
- [31] 张彦兵,朱娇,肖菊香,等. 白花蛇舌草总黄酮对TGF- $\beta$ 1诱导的肝癌MHCC97-H细胞EMT的逆转作用及其机制[J]. 西安交通大学学报(医学版),2016,37(2):279-282,306.
- [32] 姚加堤. 经肝动脉化疗栓塞在原发性肝癌患者中的疗效及对机体免疫的影响[J]. 中国医学创新,2023,20(20):107-111.
- [33] VOSSHENRICH J,ZECH C J,HEYE T,et al. Response prediction of hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization:Unlocking the potential of CT texture analysis through nested decision tree models[J]. European radiology,2021,31:4367-4376.
- [34] 杨慧君,井小会. 白花蛇舌草注射液联合经肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌患者的效果[J]. 中国民康医学,2022,34(13):107-109.
- [35] SZAKACS G,PATERSON J K,LUDWIG J A,et al. Targeting multidrug resistance in cancer[J]. Nature Reviews Drug Discovery,2006,5(3):219-234.
- [36] 廖作庄,韦丽美,徐灵源,等. 白花蛇舌草注射液逆转人肝癌细胞BEL-7402/5-FU的多药耐药作用[J]. 西安交通大学学报(医学版),2015,36(4):554-557.
- [37] 潘翠琴,王倩,胡爱艳,等. 白花蛇舌草和半枝莲乙醇提取物逆转耐阿霉素肝细胞癌的耐药机制研究[J]. 上海中医药杂志,2021,55(10):52-57.
- [38] WANG H,ZHENG L,WANG J,et al. Efficacy and safety study on the hepatocellular carcinoma patients with Child-Pugh B score using stereotactic body radiation therapy[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi,2019,27(5):384-387.
- [39] 郭驹,金凯,李美乐,等. 白花蛇舌草提取物对肝癌细胞的放疗增敏作用观察[J]. 山东医药,2022,62(33):1-4.

(收稿日期:2023-12-18)

[编辑:徐霜俐]