DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.07.026

中药黄酮类成分抗肝癌作用机制研究进展

张燕燕[1],陈月桥[2],裴浩[1],张雪[1],李坚宇[1],黄钰雯[1],潘李轶[1],陈玉[1],叶绿萍[2]
(1.广西中医药大学,广西 南宁 530000;2.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530000)

摘要:传统中药具有多疗效、多靶点、多效应机制的独特优势,在抗癌抗肿瘤治疗中具有悠久历史。随着西药治疗癌症的局限性不断突显,中药单体及复方有效成分在生物分子学和药理学研究领域得到广泛关注,越来越多的研究证据证明,中药黄酮类成分具有多方面、多途径且效果显著的抗肝癌作用,其主要通过调节肝癌细胞凋亡和自噬、抑制肝癌细胞侵袭和迁移、抗肝癌细胞血管生成、调节肝癌细胞周期阻滞和重塑免疫抑制肝癌细胞微环境等多种药理机制发挥抗肝癌作用。通过对中药黄酮类成分抗肝癌作用机制的国内外文献进行系统综述,并对所涉及的PI3K/AKT/mTOR信号通路、JAK/STAT信号通路及Wnt/β-catenin信号通路与肝癌的增殖、侵袭、迁移、转录、耐药等作用效应加以阐述,以期为中药黄酮类成分治疗肝癌提供理论依据,阐明传统中药有效成分的多重药理机制能为癌症的治疗策略和新药研发提供新的思考和契机,为更多临床癌症患者带来福祉。

关键词:中药;黄酮类成分;肝癌;作用机制;信号通路;研究进展
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)07-0121-05

Research Progress on Anti Liver Cancer Mechanism of Flavonoids in Traditional Chinese Medicine

ZHANG Yanyan[1],CHEN Yueqiao[2],PEI Hao[1],ZHANG Xue[1],LI Jianyu[1],HUANG Yuwen[1],PAN Liyi[1],CHEN Yu[1],YE Lyuping[2]
(1. Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530000,Guangxi,China;
2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530000,Guangxi,China)

Abstract:Traditional Chinese Medicine(TCM) has the unique advantages of multi-efficacy,multi-target and multi-effect mechanism,and has a long history in anti-cancer and anti-tumor treatment. As the limitations of western medicine in the treatment of cancer continue to highlight,the monomer and compound active ingredients of TCM have been widely concerned in the field of biomolecular and pharmacological research. More and more research evidence shows that the flavonoids of TCM have more aspects,more ways and significant anti-hepatoma effect. It mainly plays an anti-hepatoma effect by regulating the apoptosis and autophagy of liver cancer cells,inhibiting the invasion and migration of liver cancer cells,anti-angiogenesis of liver cancer cells,regulating the cell cycle arrest of liver cancer cells and reshaping the microenvironment of immunosuppressed liver cancer cells. This article systematically reviewed the domestic and foreign literature on the anti-hepatocellular carcinoma mechanism of flavonoids in TCM,and expounded the phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/protein kinase B(AKT)/mammalian target of rapamycin(mTOR) signaling pathway,Janus kinase(JAK)/signal transducer and activator of transcription(STAT) signaling pathway and Wnt/β-catenin signaling pathway involved in the proliferation,invasion,migration,transcription,drug resistance and other effects of liver cancer,in order to provide a theoretical basis for the treatment of liver cancer by flavonoids in TCM. Clarifying the multiple pharmacological mechanisms of active ingredients in TCM can provide new thinking and opportunities for cancer treatment strategies and new drug development,and bring benefits to more clinical cancer patients.

Keywords:traditional Chinese medicine;flavonoids;liver cancer;mechanism of action;signal pathway;research progress

原发性肝癌(简称肝癌)是我国常见恶性肿瘤之一。根据统计数据[1-2],全球肝癌发病人数不断增加,而肝癌病死率也居高不下。肝癌的发生与多种危险因素密切相关,如长期酗酒、乙型及丙型肝炎病毒感染等[3],肝癌的治疗分为早、中、晚期,而中医药在抗肝癌治疗中备受关注。黄酮类成分是中药中常见的有效成分,对肝癌具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用[4-6]。本文旨在系统综述黄酮类成分在抗肝癌中的作用机制及相关细胞信号通路,为中医药治疗肝癌提供新思路和参考。

研究发现,黄酮类化合物可分为黄酮、黄酮醇、黄烷酮(二氢黄酮)、异黄酮、儿茶素、花青素等,对心血管疾病、内分泌疾病及肿瘤疾病有良好的治疗作用[7-8]。含有黄酮类成分的中草药种类较多,如山豆根、藤茶、紫花苜蓿、半枝莲、木蝴蝶、菟丝子等,其富含山柰酚、槲皮素、柚皮素、木犀草素和水飞蓟素等多种药理成分,对肿瘤细胞的增殖、凋亡、迁移有调节作用。

1 黄酮类成分抗肝癌的作用机制

1.1 调节肝癌细胞凋亡和自噬 细胞凋亡在维持正常组织结

基金项目:国家自然科学基金项目(82160888);广西自然科学基金项目(2022GXNSFAA035573,2023GXNSFAA026361);广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY21-16);广西研究生教育创新计划资助项目(JGY2022174,YCBXJ2021012)
作者简介:张燕燕(1997-),女,广西钦州人,医师,硕士在读,研究方向:中医药防治肝病。
通讯作者:陈月桥(1980-),女,广西贵港人,教授、主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治肝病。E-mail:moonbridge118@163.com。

构和功能、清除受损细胞和防止肿瘤发生中起着重要作用[9]。肝癌细胞中凋亡抑制蛋白的过度表达或对凋亡信号通路的抵抗性是肝癌发展的重要机制[10],主要表现在线粒体信号通路和死亡受体信号通路的抑制性表达[11]。线粒体通路是细胞内部的凋亡信号传导通路,主要通过线粒体释放细胞色素 C 和 Bcl－2 家族蛋白因子等调节细胞凋亡。肝癌细胞抑制线粒体诱导促凋亡蛋白因子的表达和活性,导致细胞凋亡程序异常,并且易增强对化疗药物的耐药性[12]。死亡受体通路可通过细胞表面死亡受体 Fas、TNF 受体等激活,而肝癌细胞可能通过减少死亡受体的表达或突变逃避免疫系统攻击,即肿瘤免疫逃逸[13]。此外,还可诱导死亡受体细胞因子 L－FLIP、CLAP 等抑制细胞凋亡的启动子[14]。细胞自噬对肝癌细胞具有双向调节作用,一方面可以清除细胞内受损蛋白质和细胞器,减少致癌物质对细胞的损害,起到抑制肝癌细胞的作用[15],另一方面,肝癌细胞通过增强自噬去适应缺氧、缺乏营养等微环境压力,促进存活和增殖[16]。中药黄酮类成分对肝癌具有调节细胞凋亡和自噬作用。WANG Z X 等[17]发现黄芩中黄芩素通过内质网应激下调促癌细胞生存的 Bcl－2 蛋白,激活细胞凋亡和保护性自噬。JI A L 等[18]发现杨梅素可激活 JNK 信号通路抗肝癌细胞的凋亡和自噬。TIAN Y Y 等[19]发现龙血竭中黄酮类成分 DHMMF 通过上调肝癌细胞中 P21 的表达诱导细胞凋亡,抑制肝癌 HePG2 和 SK－HEP－1 细胞增殖。蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP－1 可通过 JAK/STAT 信号通路催化转录激活因子 3(STAT3)去磷酸化作用抑制 Bcl－2、Bcl－xL 的表达促肝癌细胞凋亡,而虎杖中黄酮类成分 TFPA 也能抑制 STAT3 及信号转导的转录活性,提高肝癌细胞中 SHP－1 的表达水平,从而诱导 HepG2、Huh－7 和 H2Z 的细胞凋亡[20]。CHEN M T 等[21]发现汉黄芩素可抑制基质金属蛋白酶－9 的活性,其联合索拉菲尼具有显著的抗肝癌细胞凋亡和自噬的效果。黄酮类成分可调节肝癌细胞的凋亡和自噬,如薯蓣素降低 Bcl－2、CDK1 和 CCND1 的表达阻止 G1 期的细胞周期调节[22]。另外,黄酮类化合物木犀草素和山柰酚也通过氧化应激介导线粒体信号通路调节肝癌细胞凋亡[23]。NASR S M 等[24]发现马齿苋中含有儿茶素、木犀草素和芦丁等黄酮类成分,对肝癌小鼠肝细胞结构、肝细胞凋亡灶及肝功能有改善作用,同时可显著降低肿瘤标志物 AFP 的表达水平。

1.2 抑制肝癌细胞侵袭和迁移 癌症细胞的侵袭和迁移是恶性转移的原动力。肝癌细胞具有极强的侵袭和转移能力,在短时间内可快速穿过基底膜并侵入周围组织并通过血管或淋巴系统转移至其他器官和组织,黄酮类成分对肝癌细胞侵袭和转移具有抑制作用。GADD45G 是一种参与细胞应激反应和 DNA 损伤修复的蛋白质,可通过调节细胞周期蛋白抑制癌细胞增殖[25]。黄酮类成分可以抑制肝癌细胞的侵袭和迁移,如黄檀中的化合物 4－甲氧基黄檀酮通过调节 GADD45G 表达抑制细胞增殖和迁移[26]。蛋白激酶 ROCK1 参与调控细胞形态、增殖、迁移和凋亡等生物学过程,其可破坏细胞骨架的重塑和细胞间连接的稳定[27],可间接提高癌细胞的侵袭和迁移能力。此外,黄芩苷和淫羊藿中的黄酮类成分通过抑制 ROCK1/GSK－3β/β－catenin 信号通路活性、调控靶向 mTOR 信号通路也展示了抑制肝癌细胞侵袭和迁移的作用[28－29]。ZHOU T 等[30]用石榴汁饲养肝癌大鼠,运用血清药理学研究发现其多酚和黄酮类化合物在代谢后诱导线粒体功能障碍,对肝癌细胞增殖和迁移起抑制作用。Hippo 信号通路在肿瘤发生发展中扮演着重要角色,对细胞增殖、凋亡、迁移、细胞极性和干细胞特性等具有调控作用[31－32]。XU Q Q 等[33]证实木犀草素通过影响 Hippo/YAP 信号通路抑制肝癌细胞增殖和迁移的细胞活性。

1.3 抗肝癌细胞血管生成 肝癌细胞血管生成涉及多种细胞因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、基本成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子－β(TGF－β)等。肝癌细胞通过释放上述相关因子刺激周围血管内皮细胞的增殖和迁移,促进新血管的生成。此外,肝癌细胞也可通过促进血管内皮细胞的通透性和血管壁的松弛促使血管形成和扩张,从而为肿瘤组织提供更多的氧气和养分。黄酮类成分可影响肝癌细胞血管生成,维甲酸受体 γ(RARγ)是一种核受体,其过度表达对肿瘤血管生长具有促进作用,其致癌机制可能与 RARγ 基因突变及异常转录调控有关[34]。黄酮类成分可通过调节 HIF－1α/VEGF 信号通路抑制肝癌细胞的血管生成作用[35],槐耳和四逆散中的黄酮类成分也表现出抑制肝癌细胞血管生成的效果[36－37]。

1.4 调节肝癌细胞周期阻滞 肝癌细胞周期阻滞导致正常细胞无法进行分裂和增殖,细胞周期阻滞失调可促进肿瘤的发展和扩散。肝癌细胞周期阻滞的机制较为复杂,细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)受抑制和肿瘤抑制基因的活化为主要机制[38－39]。黄酮类成分可调节肝癌细胞周期阻滞,LI J C 等[40]将黄酮类成分蛊虫素进行初步半合成修饰,通过构效关系分析证实其衍生物可抑制肝癌的 Hep3B、HepG2 和 SMMC 细胞周期并诱导细胞凋亡。FANG D Y 等[41]证实高良姜素可调节 G0/G1 期细胞周期的停滞,同时逆转肝癌中 Warburg 效应抗肿瘤增殖,此外还通过刺激内质网和线粒体应激促进细胞凋亡和自噬。CHANG J 等[42]也表明木犀草素可激活酪蛋白酶提高 Bax 蛋白表达水平,诱导细胞周期停滞在 G0/G1 期。CDK 是调控细胞周期的关键酶,在调控细胞周期蛋白基因和 RNA 转录中起关键作用[43－44],黄芩中的 oroxylin 通过抑制 CDK9 调控细胞周期阻滞[45]。TAN H 等[46]也证实汉黄芩素通过抑制 PI3K/AKT 和 STAT3 信号通路诱导 SW48 细胞在 G2/M 细胞周期停滞。

1.5 重塑免疫抑制肝癌微环境 肿瘤微环境对肿瘤细胞的生长、侵袭和迁移具有关键影响作用,对微环境中的免疫细胞和血管进行干预可达到抑制肿瘤生长和扩散的效果。免疫调节是机体清除病原体及自我防御修复的一种能力,通过重塑免疫,抑制肝癌微环境发展是治疗肝癌的有效方法。重塑免疫可通过免疫疗法、免疫调节、抑制免疫检查点等达到激活或增强机体的抗肿瘤免疫反应,更好地识别和攻击肿瘤细胞。研究表明[47],肿瘤相关巨噬细胞对重塑免疫,抑制肝癌细胞具有强大潜力。YU Z 等[48]发现淫羊藿中的淫羊苷联合多柔比星可重塑免疫机能,其机制可能与淫羊苷对线粒体免疫自噬调节作用抑制肝癌微环境发展相关。HAO H B 等[49]同样证实了淫羊苷对 T 细胞依赖性免疫调节有显著作用,其通过下调肝癌微环境中的 MDSC 和中性粒细胞的 PD－L1 的表达,改善免疫抑制。HUA P 等[50]用牛血清白蛋白包被槲皮素制成纳米颗粒浸润肝癌细胞,结果显示可明显诱导肿瘤细胞表面的树突状细胞成熟增强机体抗肿瘤能力,逆转免疫抑制性肿瘤微环境。

综上所述,疾病所涉及的相关信号通路是了解疾病本身发病机制、治疗策略、预后评估及新药研发的重要指南。黄酮类成分可通过多靶点,多通路发挥抗肝癌的机制效应,包括 PI3K/AKT/mTOR、JAK/STAT、Wnt/β－catenin 等信号通路。

2 黄酮类成分抗肝癌的信号通路

2.1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路与肝癌 PI3K/AKT/mTOR

信号通路是肝癌发生发展的经典通路。PI3K 激酶作为起始因子,具有较强的磷酸化作用,可将细胞膜上的磷脂酰肌醇 2(PIP2)转变为磷脂酰肌醇 3(PIP3),PIP3 可招募并活化下游效应蛋白 AKT,调节 mTOR 等蛋白底物的活性。磷酸化后的 mTOR 会形成 mTORC1 复合物,这种复合物具有抑制自噬相关基因表达及自噬囊泡形成的作用,易致细胞内蛋白质降解和能量代谢紊乱,促进肝癌细胞的增殖和转移[51-52]。此外,AKT 磷酸化也会激活下游凋亡蛋白 Caspases、Bax 和 Bcl-2 因子,这类细胞因子通过线粒体介导细胞凋亡与肝癌具有密切联系[53]。肌微管素相关蛋白 6(MTMR6)可使 PI3K 脱磷形成 MTMR6 同聚体或异聚合物参与恶性肿瘤的增殖和迁移。梁霄等[54]通过生信分析发现 MTMR6 可能通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路促进自身表达水平来促进 HepG2 的增殖和侵袭作用。郝云鹤等[55]发现抗癌 RNA 分子 miR-30e-5P 通过下调靶向 PIK3CD 介导 PI3K/AKT/mTOR 通路,同时降低基质金属蛋白酶(MMPs),抑制上皮-间充质转化和肝癌的增殖进展;金丹等[56]同样发现下调的 miR-22 可能通过该信号通路调控靶向基因,抑制肝癌上皮-间充质转化。杨蕙华等[57]研究发现 G6PD 酶通过激活 PI3K/AKT 信号通路调控血管内皮细胞生长因子受体、丝裂原活化蛋白激酶及糖原合成酶激酶等,诱导索拉菲尼耐药。

2.2 JAK/STAT 信号通路与肝癌 JAK/STAT 信号通路具有调控细胞增殖、分化、凋亡等作用,在促进癌症进展中扮演重要角色。JAK 激酶在肝癌应激过程中易被炎症细胞因子及细胞膜上的受体结合而激活,一方面,促使 STAT 蛋白磷酸化形成二聚体并进入细胞核,激活转录因子而促进细胞增殖[58];另一方面,促进抗凋亡蛋白的表达干预肝癌细胞凋亡程序[59]。更重要的是,激活的 STAT 蛋白可能通过调节转录因子的活性影响黏附分子的基因表达,提高肝癌细胞的黏附能力[60]。活化的 STAT 蛋白促进 MMPs 的合成和分泌[61],MMPs 降解基质蛋白提高肝癌细胞对周围基质的降解能力,为癌细胞提供有利微环境。康莉等[62]发现芪楼丸有效成分可通过调节 JAK/STAT 信号通路降低 Bcl-2mRNA 和 Bcl-2 的表达水平,且显著提高促细胞凋亡因子的表达,同时提高机体抗癌免疫力,促进肝癌 HepG2 细胞凋亡。成桃等[63]发现白花丹醌通过下调 p-JAK2、p-STAT3 蛋白表达抑制 JAK2/STAT3 信号通路的活性,且白花丹醌浓度越高,抑制 Huh-7 和 LM3 细胞侵袭和迁移能力越强。李文君等[64]采用二乙基亚硝胺(DEN)制作小鼠肝癌模型,研究 JAK2/STAT3 信号通路在该过程的相关性,结果表明 JAK2/STAT3 信号通路异常高表达可促进 DEN 诱导小鼠肝脏炎症和癌变成模效果。

2.3 Wnt/β-catenin 信号通路与肝癌 研究表明[65],Wnt/β-catenin 信号通路在肝细胞再生和肝脏肿瘤中发挥重要的调控作用。Wnt 蛋白是 Wnt 信号通路的激活因子,正常情况下 Wnt 蛋白与细胞膜上的受体蛋白结合激活信号传导通路,而 Wnt 蛋白异常表达或过度激活会释放 β-catenin 迅速进入细胞核,与 TCF/LEF 等转录因子结合促进靶基因的转录翻译,对肿瘤细胞的生长、侵袭和转移具有促进作用[66]。曾繁敬等[67]在肝癌细胞中发现,敲低 Fas 基因的表达水平可介导 TCF-1/LEF 的转录活性,激活 Wnt/β-catenin 信号通路促进细胞凋亡和 G2/M 期细胞周期阻滞。Wnt/β-catenin 信号通路作为肝细胞的重要中枢调控系统,可通过调控非编码 RNA 等多种途径表达癌症相关基因及肝干细胞行为来影响肝癌的进展能力[68]。长链非编码 RNAs(Inc RNAs)可通过调控转录因子的活性或介导染色质修饰改变其结构或翻译后修饰状态,参与不同肿瘤细胞的恶性生物学行为[69-70],Inc RNAs 致癌性抑制基因 7 反义 RNA1(ST7-AS1)的沉默或低表达与肿瘤的侵袭、转移、耐药等恶性特性密切相关[71]。张伟等[72]证实 ST7-AS1 通过调控 EMT 过程激活 Wnt/β-catenin 信号通路影响肝癌,沉默 Inc RNA ST7-AS1 可抑制该信号通路活性拮抗肝癌进展。丙泊酚具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤活性作用,其抗肿瘤特性可能是抑制环氧合酶(COX)实现的,且对非小细胞肺癌、肝癌和胃癌等癌症治疗有效[73-76]。程南等[77]通过体外培养人肝癌细胞株 Huh7 发现丙泊酚呈浓度依赖性调控 Wnt/β-catenin 信号通路上调 mi R-219-5P 的表达水平抑制肝癌细胞增殖和侵袭。

此外,还有诸多调控肝癌的相关信号通路,例如 Hippo/YAP 信号通路、Hedgehog 信号通路、ATF4/Caspase-3/GSDME 信号通路、EGFP/MAPK/ERK 信号通路等,它们通过不同的机制靶点对肝癌起调控作用,为肝癌的治疗提供了更多的可能潜在空间。

3 小结

中药黄酮类成分治疗肝癌的疗效和优势已经逐渐获得证实和认可。黄酮类成分可作用于肝癌各个阶段,实现多疗效、多靶点、多效应机制的“低毒高效”优势,对改善患者的临床症状、提高抗癌免疫力、抑制肿瘤恶性进展、提高患者生存质量及延长生存期等作用不容小觑。对于研究挖掘具有抗癌效果的中药单体及复方投入临床应用还有很长的路要走,透过中药成分的复杂性明确其有效作用机制及所作用的信号通路需要更深层次、更加全面的体内外实验研究。

未来的研究方向及潜在应用价值将更加关注以下几个方面:通过进一步探索中药黄酮类成分与其他信号通路的相互作用,以全面理解其在肝癌治疗中的机制;深入研究不同种类黄酮类成分在肝癌治疗中的特异性作用及药效差异,为个性化治疗提供更多选择。此外,可以结合临床实践,开展多中心、大样本的临床试验,验证中药黄酮类成分在肝癌患者中的疗效和安全性,推动其临床应用;探索中药与西药联合应用的疗效及机制,寻求更有效的肝癌综合治疗方案。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
[2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
[3] JANEVSKA D, CHALOSKA-IVANOVA V, JANEVSKI V. Hepatocellular carcinoma: risk factors, diagnosis and treatment[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2015, 3(4): 732-736.
[4] 王琪. 黄酮的药理活性及机制研究进展[J]. 黑龙江科技信息, 2016(23): 126.
[5] 吴瑶. 黄酮的抗癌活性及作用机制研究进展[J]. 大家健康(学术版), 2015, 9(8): 284-285.
[6] 李沛儒. 黄酮类化合物的合成及抑制肝癌作用机制初探[D]. 南宁: 广西大学, 2021.
[7] 胡云霞, 樊金玲, 武涛. 黄酮类化合物分类和生物活性机理[J]. 枣庄学院学报, 2014, 31(2): 72-78.
[8] 陈永钧, 龙晓英, 潘素静, 等. 黄酮类化合物的药效机制及构效关系研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 337-344.

[9] BHADRA K. A mini review on molecules inducing caspase - independent cell death: a new route to cancer therapy[J]. Molecules, 2022, 27(19): 6401.
[10] REIDY M R, ELLIS J, SCHMITZ E A, et al. Apoptosis of dedifferentiated hepatoma cells is independent of NF - κB activation in response to LPS[J]. Biosci Rep, 2007, 27(4): 235 - 246.
[11] XIE S Q, LI Q, ZHANG Y H, et al. NPC - 16, a novel naphthalimide - polyamine conjugate, induced apoptosis and autophagy in human hepatoma HepG2 cells and Bel - 7402 cells[J]. Apoptosis, 2011, 16(1): 27 - 34.
[12] CHOVOLOU Y, WÄTJEN W, KAMPKÖTTER A, et al. Downregulation of NF - κB activation in a H4IIE transfectant insensitive to doxorubicin - induced apoptosis[J]. Toxicology, 2007, 232(1 - 2): 89 - 98.
[13] ZHU Q, WANG H X, CHAI S Y, et al. O - GlcNAcylation promotes tumor immune evasion by inhibiting PD - L1 lysosomal degradation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(13): e2216796120.
[14] MOUJALLED D M, COOK W D, LLUIS J M, et al. In mouse embryonic fibroblasts, neither caspase - 8 nor cellular FLICE - inhibitory protein (FLIP) is necessary for TNF to activate NF - κB, but caspase - 8 is required for TNF to cause cell death, and induction of FLIP by NF - κB is required to prevent it[J]. Cell Death Differ, 2012, 19(5): 808 - 815.
[15] WANG R, WANG G H. Autophagy in mitochondrial quality control [M]//Autophagy: Biology and Diseases. Singapore: Springer Singapore, 2019: 421 - 434.
[16] SONG J R, GUO X L, XIE X Q, et al. Autophagy in hypoxia protects cancer cells against apoptosis induced by nutrient deprivation through a Beclin1 - dependent way in hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(11): 3406 - 3420.
[17] WANG Z X, JIANG C P, CHEN W B, et al. Baicalein induces apoptosis and autophagy *via* endoplasmic reticulum stress in hepatocellular carcinoma cells[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 732516.
[18] JI A L, HU L L, MA D, et al. Myricetin induces apoptosis and protective autophagy through endoplasmic reticulum stress in hepatocellular carcinoma [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 3115312.
[19] TIAN Y Y, WANG L Y, CHEN X N, et al. DHMMF, a natural flavonoid from Resina Draconis, inhibits hepatocellular carcinoma progression *via* inducing apoptosis and G2/M phase arrest mediated by DNA damage - driven upregulation of p21[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 211: 115518.
[20] XIANG M X, SU H W, HONG Z G, et al. Chemical composition of total flavonoids from *Polygonum* amplexicaule and their pro - apoptotic effect on hepatocellular carcinoma cells: Potential roles of suppressing STAT3 signaling [J]. Food Chem Toxicol, 2015, 80: 62 - 71.
[21] CHEN M T, WU H L, WONG T S, et al. Combination of wogonin and artesunate exhibits synergistic anti - hepatocellular carcinoma effect by increasing DNA - damage - inducible alpha, tumor necrosis factor α and tumor necrosis factor receptor - associated factor 3 - mediated apoptosis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 657080.
[22] PAN L H, FENG F, WU J Q, et al. Diosmetin inhibits cell growth and proliferation by regulating the cell cycle and lipid metabolism pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Food Funct, 2021, 12(23): 12036 - 12046.
[23] 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.
[24] NASR S M, EL - WAKIL E A, ABOU - SHOUSHA T, et al. Altered expression of activated induced hepatocellular carcinoma markers (HCCmk) in murine model treated with *Portulaca oleracea* L [J]. S Afr N J Bot, 2023, 162: 142 - 153.
[25] MARQUES L A, SEMPREBON S C, BIAZI B I, et al. Vitamin D_3 and Salinomycin synergy in MCF - 7 cells cause cell death *via* endoplasmic reticulum stress in monolayer and 3D cell culture[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2022, 452: 116178.
[26] ZENG L P, QIN Y Q, LU X M, et al. 4 - methoxydalbergione elicits anticancer effects by upregulation of GADD45G in human liver cancer cells[J]. J Healthc Eng, 2023, 2023: 6710880.
[27] BARRY A K, WANG N, LECKBAND D E. Local VE - cadherin mechanotransduction triggers long - ranged remodeling of endothelial monolayers[J]. J Cell Sci, 2015, 128(7): 1341 - 1351.
[28] SUN J L, YANG X M, SUN H T, et al. Baicalin inhibits hepatocellular carcinoma cell growth and metastasis by suppressing ROCK1 signaling[J]. Phytother Res, 2023, 37(9): 4117 - 4132.
[29] GUO Y Y, ZHU H Y, WENG M, et al. Baohuoside - 1 targeting mTOR inducing apoptsis to inhibit hepatocellular carcinoma proliferation, invasion and migration[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110366.
[30] ZHOU T, ZHOU H T, TIAN L, et al. Pomegranate juice - containing serum inhibits migration of hepatocellular carcinoma cells and promotes apoptosis by induction of mitochondrial dysfunction[J]. J Nutr Biochem, 2024, 125: 109557.
[31] KIM J E, FINLAY G J, BAGULEY B C. The role of the hippo pathway in melanocytes and melanoma[J]. Front Oncol, 2013, 3: 123.
[32] 查娜, 郝丹丹, 李天柱. microRNAs 通过 Hippo 通路抑制肝细胞癌发生的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2023, 43(12): 1871 - 1875.
[33] XU Q Q, GAO B, LIU X L, et al. Myocyte enhancer factor 2D promotes hepatocellular carcinoma through AMOTL2/YAP signaling that inhibited by luteolin[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2022, 15(5): 206 - 214.
[34] 李梦妍, 侯国胜, 高永梅, 等. CRABP2、FABP5、RARγ 和 PPARβ/δ 在食管鳞癌中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(8): 1448 - 1455.
[35] ZENG W J, ZHANG C Y, CHENG H W, et al. Targeting to the non - genomic activity of retinoic acid receptor - gamma by acacetin in hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 348.
[36] LI H W, YOU J, WEI Y F, et al. Huaier improves the efficacy of anti - PD - L1 Ab in the treatment of hepatocellular carcinoma by regulating tumor immune microenvironment [J]. Phytomedicine, 2024, 123: 155189.
[37] 李笑. 四逆散及其活性成分甜橙黄酮抗肝癌血管新生的机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
[38] ELSON D J, NGUYEN B D, WOOD R, et al. The cyclin - dependent kinase inhibitor $p27^{Kip1}$ interacts with the aryl hydrocarbon receptor and negatively regulates its transcriptional activity [J]. FEBS Lett, 2022, 596(16): 2056 - 2071.
[39] WANG H, GUO R, DU Z H, et al. Epigenetic targeting of granulin in hepatoma cells by synthetic CRISPR dCas9 epi - suppressors[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 11: 23 - 33.
[40] LI J C, SHEN S, LIU Z J, et al. Synthesis and structure - activity analysis of icaritin derivatives as potential tumor growth inhibitors of hepatocellular carcinoma cells[J]. J Nat Prod, 2023, 86(2):

290 – 306.
[41] FANG D Y, XIONG Z M, XU J M, et al. Chemopreventive mechanisms of galangin against hepatocellular carcinoma: a review[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2054 – 2061.
[42] CHANG J, HSU Y, KUO P L, et al. Increase of Bax/Bcl – XL ratio and arrest of cell cycle by luteolin in immortalized human hepatoma cell line[J]. Life Sci, 2005, 76(16): 1883 – 1893.
[43] WANG X T, LI L, ZHU Z, et al. *SIVA* – 1 enhances acquired chemotherapeutic drug resistance of gastric cancer *in vivo* by regulating the ARF/MDM2/p53 pathway [J]. Heliyon, 2024, 10(2): e24394.
[44] MIHALIČ F, ARCILA D, PETTERSSON M E, et al. Conservation of affinity rather than sequence underlies a dynamic evolution of the motif – mediated p53/MDM2 interaction in ray – finned fishes[J]. Mol Biol Evol, 2024, 41(2): 18.
[45] YAO J Y, XU S, SUN Y N, et al. Novel CDK9 inhibitor oroxylin A promotes wild – type P53 stability and prevents hepatocellular carcinoma progression by disrupting both MDM2 and SIRT1 signaling[J]. Acta Pharmacol Sin, 2022, 43(4): 1033 – 1045.
[46] TAN H, LI X, YANG W H, et al. A flavone, Wogonin from *Scutellaria* baicalensis inhibits the proliferation of human colorectal cancer cells by inducing of autophagy, apoptosis and G2/M cell cycle arrest *via* modulating the PI3K/AKT and STAT3 signalling pathways[J]. J BUON, 2019, 24(3): 1143 – 1149.
[47] HAN S L, BAO X Y, ZOU Y F, et al. D – lactate modulates M2 tumor – associated macrophages and remodels immunosuppressive tumor microenvironment for hepatocellular carcinoma[J]. Sci Adv, 2023, 9(29): 2697.
[48] YU Z, GUO J F, HU M Y, et al. Icaritin exacerbates mitophagy and synergizes with doxorubicin to induce immunogenic cell death in hepatocellular carcinoma [J]. ACS Nano, 2020, 14(4): 4816 – 4828.
[49] HAO H B, ZHANG Q, ZHU H, et al. Icaritin promotes tumor T – cell infiltration and induces antitumor immunity in mice[J]. Eur J Immunol, 2019, 49(12): 2235 – 2244.
[50] HUA P, JIANG D, GUO Z P, et al. Amplified cancer immunotherapy of PD – L1 blockade by sequential tumor microenvironment reshaping and DC maturation[J]. Chem Eng J, 2023, 453: 139795.
[51] 赵世丛, 温军业, 李越昌, 等. PI3K/Akt 信号通路在肝癌中相关机制及药物研究进展[J]. 江苏医药, 2022, 48(4): 419 – 422.
[52] SHENG X, ZHU P F, ZHAO Y, et al. Effect of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway on regulating and controlling the anti – invasion and metastasis of hepatoma cells by bufalin[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2021, 16(1): 54 – 65.
[53] HE B, PENG F, LI W, et al. Interaction of lncRNA – MALAT1 and miR – 124 regulates HBx – induced cancer stem cell properties in HepG2 through PI3K/Akt signaling[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 2908 – 2918.
[54] 梁霄, 陈虹宇, 彭雪琴. MTMR6 激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进肝癌细胞侵袭[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(3): 249 – 256.
[55] 郝云鹤, 邹瑞, 赵晓彪, 等. miR – 30e – 5p 通过靶向 PIK3CD 介导 PI3K/AKT/mTOR 信号通路对肝癌细胞侵袭和迁移的影响[J]. 中国现代普通外科进展, 2024, 27(1): 19 – 24.
[56] 金丹, 金剑英, 郭群依, 等. miR – 22 调控 PI3K/AKT 信号通路对肝癌大鼠的影响[J]. 中国现代医生, 2022, 60(27): 21 – 24.
[57] 杨蕙华, 陈大红, 刁文婧, 等. G6PD 调控 PI3K/Akt 信号通路诱导肝癌细胞索拉非尼耐药的机制研究[J]. 中国药房, 2022, 33(19): 2338 – 2342.
[58] LEONARD W J. Role of Jak kinases and STATs in cytokine signal transduction[J]. Int J Hematol, 2001, 73(3): 271 – 277.
[59] SHU G W, ZHAO W H, YUE L, et al. Antitumor immunostimulatory activity of polysaccharides from *Salvia* chinensis Benth[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 168: 237 – 247.
[60] LU L N, JIANG Z L, DAI Y L, et al. Low – grade dysplastic nodules revealed as the tipping point during multistep hepatocarcinogenesis by dynamic network biomarkers[J]. Genes (Basel), 2017, 8(10): 268.
[61] MALEMUD C J. Matrix metalloproteinases and synovial joint pathology[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 148: 305 – 325.
[62] 康莉, 李波, 王晓栋, 等. 芪楼丸通过调控 JAK/STAT 信号通路对人肝癌 HepG2 细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中成药, 2023, 45(2): 429 – 434.
[63] 成桃, 韦燕飞, 刘欢, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨白花丹醌对人肝癌细胞迁移和侵袭的影响[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(1): 36 – 44.
[64] 李文君, 裴少非, 邹其虎, 等. JAK2/STAT3 信号通路活化参与 DEN 诱导的小鼠原位肝癌[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2022, 31(2): 186 – 191.
[65] MONGA S P S. Role of Wnt/β – catenin signaling in liver metabolism and cancer[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2011, 43(7): 1021 – 1029.
[66] 田宇佳, 魏铭, 赵辉. Wnt/β – catenin 信号通路在肿瘤干细胞中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(8): 831 – 837.
[67] 曾繁敬, 李志莹, 伍芷菁, 等. Fas 通过抑制 Wnt/β – catenin 信号通路激活调控肝癌细胞增殖[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(6): 733 – 738, 759.
[68] 杨涛铧, 陈观源, 陈序, 等. Wnt/β – catenin 信号通路与肝癌[J]. 中国生物工程杂志, 2023, 43(4): 59 – 70.
[69] GIBBONS H R, SHAGINUROVA G, KIM L C, et al. Divergent lncRNA *GATA3* – *AS1* regulates *GATA3* transcription in T – helper 2 cells[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2512.
[70] SUN T. Long noncoding RNAs act as regulators of autophagy in cancer[J]. Pharmacol Res, 2018, 129: 151 – 155.
[71] YANG K D, WANG Y, ZHANG F, et al. CAF – derived midkine promotes EMT and cisplatin resistance by upregulating lncRNA ST7 – AS1 in gastric cancer[J]. Mol Cell Biochem, 2022, 477(11): 2493 – 2505.
[72] 张伟, 于鸣, 崔啸晨, 等. 沉默 lncRNA ST7 – AS1 通过 Wnt/β – catenin 信号通路对肝癌细胞增殖、迁移和侵袭影响的实验研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2023, 26(5): 337 – 341.
[73] INADA T, KUBO K, SHINGU K. Possible link between cyclooxygenase – inhibiting and antitumor properties of propofol[J]. J Anesth, 2011, 25(4): 569 – 575.
[74] LIU J T, CHEN L, ZHANG J L, et al. AS – Ⅳ enhances the antitumor effects of propofol in NSCLC cells by inhibiting autophagy[J]. Open Med (Wars), 2023, 18(1): 20230799.
[75] ZHANG J, SHAN W F, JIN T T, et al. Propofol exerts anti – hepatocellular carcinoma by microvesicle – mediated transfer of miR – 142 – 3p from macrophage to cancer cells[J]. J Transl Med, 2014, 12: 279.
[76] LIU Y P, QIU Z Z, LI X H, et al. Propofol induces ferroptosis and inhibits malignant phenotypes of gastric cancer cells by regulating miR – 125b – 5p/STAT3 axis[J]. World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(12): 2114 – 2128.
[77] 程南, 沈迎雁, 郑卫国. 基于 Wnt/β – catenin 信号通路探讨丙泊酚调控 miR – 219 – 5p 抑制肝癌细胞增殖、侵袭的作用机制[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(5): 1005 – 1008.