·研究进展·

# 中药单体及复方治疗原发性肝癌的药效及机制研究进展

吴宏昊[1],王浩艺[1],成扬[1,2*]
(1. 上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203;
2. 上海中医药大学肝肾疾病病证教育部重点实验室,上海 201203)

**摘要** 原发性肝癌是常见的恶性肿瘤之一,其临床治疗现状无法令人满意。中医药是癌症综合治疗的重要组成部分,对原发性肝癌的治疗具有独特优势。本文检索近 5 年中药单体及复方治疗原发性肝癌主要组织学亚型群(HCC)的中英文文献。基于化合物分类,从黄酮类、萜类、多酚类介绍了中药单体在 HCC 治疗中的新进展,为中药单体、复方治疗 HCC 提供参考。基于辨证论治,从疏肝健脾、益气活血、解毒抗癌、软坚散结、扶正消积等方面介绍了中药复方在 HCC 治疗中的新进展,意在为 HCC 治疗提供更宽广的前景和思路,为基于物质基础深入研究中医药治疗 HCC 药效作用与机制提供参考。

**关键词** 原发性肝癌;中药复方;中药单体;药效机制
**中图分类号**:R273.57 **文献标识码**:A **文章编号**:1002 - 2392(2025)01 - 0103 - 08
**DOI**:10.19664/j.cnki.1002 - 2392.250019

原发性肝癌是世界第六大常见癌症,也是继肺癌、结直肠癌之后的第三大癌症死因,占所有癌症死亡率的 8.3%[1]。肝细胞癌(HCC)是原发性肝癌的主要组织学亚型,占原发性肝癌的 75% ~85%[2]。本文论述的原发性肝癌为 HCC。目前,HCC 的治疗包括手术切除、放化疗、肝移植、靶向治疗和免疫治疗等。手术切除虽为首选方案,但研究表明仅有 5% ~15% 的患者适合手术治疗,且术后仍有较高的复发率和转移率[3]。近几年分子靶向治疗和免疫治疗虽有所进展,但疗效及毒副作用仍差强人意。因此,开发减轻患者痛苦、降低术后复发率和转移率、减轻不良反应的药物具有重要价值。

中国是原发性肝癌新增病例数最多的国家[4],中医药抗癌具有数千年历史。中医药是癌症综合防治的重要组成部分,在辨证论治的基础上可单独或与其他疗法联合治疗肿瘤的不同阶段,在延缓癌症发展、降低复发和转移、提高患者生存质量等方面发挥优势和潜力。因此,本文查阅近 5 年中英文文献,综述中药单体及复方治疗 HCC 的药效及机制,以期为相关研究提供思路和依据。

## 1 中药单体干预 HCC 的作用

中药单体活性成分相对较少、用药剂量小、作用机制明确、药效指标明确,随着相关研究的深入,越来越多的中药单体被发现可用于 HCC 的治疗。根据 HCC 肿瘤分期,早期多采取手术方式,中晚期可采取手术、放化疗、靶向治疗等多种方式。中药单体可参与手术、放化疗、靶向治疗等的辅助治疗。总的来看,中药单体对于抗肿瘤有以下作用。抑制肿瘤生长、促进肿瘤细胞凋亡;抗血管生成,减少肿瘤浸润、转移;增强机体免疫力;提高生存质量;降低手术、放化疗等的毒副作用;协同增效、延缓耐药等。现以黄酮类、萜类、多酚类为例,介绍中药单体治疗 HCC 的研究进展。

### 1.1 黄酮类

木犀草素属于天然黄酮类化合物,具有抗肿瘤、免疫调节、抗炎、抗氧化等药理作用[5-7]。木犀草素可通过上调 p53 基因表达,增强免疫应答,抑制 HepG2、Hep3B 细胞增殖,抑制 HepG2、Huh - 7 和 SMMC - 7721 细胞浸润和转移,诱导 SK - Hep - 1 细胞凋

**收稿日期**:2024 - 01 - 09 **修回日期**:2024 - 06 - 06
**基金项目**:国家自然科学基金项目(82374189);上海市科委(21Y11922800)
**作者简介**:吴宏昊(1999 - ),男,硕士研究生,主要从事中医慢性肝病的防治工作。
*通信作者:成扬(1972 - ),男,博士,主任医师,博士生导师,主要从事中西医结合肝病的防治工作。

亡[8]。此外,木犀草素与索拉非尼联用后,可以提高 Hep3B 细胞对索拉非尼的敏感性,协同促进 c - Jun 氨基末端激酶(JNK)介导的细胞凋亡[9]。

芹菜素是一种类黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、抗病毒和抗癌作用[10-12]。芹菜素可调控 CDK4 和 Cyclin D1 表达,阻断 G1 期进程,抑制 p38 MAPK - p21 信号通路激活,抑制 HepG2 细胞增殖[13]。芹菜素可调节 EMT 标志物的表达,从而抑制 Yes 相关蛋白(YAP)的表达,抑制 SMMC - 7721 和 SK - Hep - 1 细胞迁移和侵袭[14]。芹菜素可抑制 Bcl - xl 的表达,促进 Bax、裂解的 PARP(Cleaved - PARP)和裂解的半胱天冬酶 3(Cleaved - Caspase - 3)的表达,诱导 Hep3B 细胞凋亡[15]。芹菜素与索拉非尼合用可改善 HepG2 细胞耐药性[16]。芹菜素促进 NK 细胞增殖并诱导分泌毒性颗粒,增强细胞免疫调节作用[17-18]。

淫羊藿素为黄酮苷类化合物,具有抗癌、抗氧化、抗炎和免疫调节作用[19-20]。淫羊藿素可以抑制肝癌小鼠 MDM2 介导的 p53 泛素化降解,抑制甲胎蛋白(AFP)表达,进而抑制癌细胞增殖,促进其凋亡[21]。淫羊藿素可抑制 Akt - mTORC1 - RPS6 信号通路及其下游 CyclinA2、PCNA 等脂肪酸代谢关键酶的表达,抑制脂肪酸合成,抑制 HepG2 肝癌细胞增殖[22]。在免疫调节上,淫羊藿素剂量依赖性地阻断 IKK - α/β 复合物的形成,抑制 NF - κB 信号通路,导致 NF - κB p65 核易位减少,抑制 PD - L1 表达,增强免疫治疗效果[23]。此外淫羊藿素与多柔比星联合应用具有协同作用,可诱导肝癌小鼠和 Huh7 细胞线粒体自噬及免疫原性细胞死亡[24]。

1.2 萜类

青蒿琥酯是倍半萜类化合物,在免疫调节、抗血管生成、抗肿瘤等方面具有一定作用[25-28]。网络药理学与生物信息学发现,FABP5 可能是青蒿琥酯治疗 HCC 的新靶点基因,青蒿琥酯可以抑制 FABP5 表达,调节 PI3K/Akt 通路,抑制 SK - Hep - 1 细胞增殖和迁移[29]。葡萄糖酰胺酶(GBA)是自噬降解所必需的溶酶体酶,青蒿琥酯可靶向抑制 GBA,促进肝癌细胞中 LC3B 蛋白表达,增加 GFP - LC3B 点和双膜液泡数量,促进选择性自噬接头蛋白 sequestosome - 1(SQSTM1)/p62 表达,抑制 HCC 细胞及组织中自噬体的降解,诱导肝癌细胞凋亡[30]。在体外诱导 HCC 细胞铁死亡和体内异种移植肿瘤铁死亡的研究中发现,青蒿琥酯可通过溶酶体酸化增强癌细胞自身铁储备,促进不稳定铁离子在内质网中的累积,干扰铁稳态,导致活性氧(ROS)在细胞内堆积及内质网损伤,诱导癌细胞铁死亡[31]。青蒿琥酯与索拉非尼联合应用后具有协同作用[32],可以增强 Huh7、SNU - 449、SNU - 182 和 Hep3B 细胞对索拉非尼的敏感性,诱导肝癌细胞广泛死亡[33]。

积雪草苷属于五环三萜类化合物,具有抗炎、抗过敏、抗肿瘤的特性[34-35]。积雪草苷以剂量和时间依赖性抑制 QGY - 7703 和 Bel - 7402 细胞中 pRB 磷酸化和 Cyclin D 表达,促进 p27 表达,使细胞周期停滞于 G1 期,抑制细胞增殖,促进 Cleaved - Caspase - 9、Cleaved - Caspase - 3 和 Cleaved - PARP 表达,诱导细胞凋亡,其机制与抑制 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号通路激活有关。此外,积雪草苷可以降低 Bel - 7402 细胞中的 ROS 水平,抑制 P - gp 表达,逆转肝癌细胞对化疗药物(阿霉素、紫杉醇、秋水仙碱和长春新碱)的耐药性[36]。

隐丹参酮是一种脂溶性二萜醌类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等药理活性[37-39]。隐丹参酮可以诱导 ROS 积累,降低谷胱甘肽水平,下调 HepG2 细胞中胱氨酸/谷氨酸抗转运系统轻链(xCT)和谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4),从而诱导铁死亡发生[40]。隐丹参酮也可促进 Cleaved - PARP、Cleaved - Caspase - 3 和 Bax 表达,抑制 Bcl - 2 表达,诱导 Huh7 和 MHCC97 细胞凋亡,提高 LC3 - II 转化率,促进 Bcl - 1 和自噬相关蛋白 5(ATG5)的表达,降低 p62 /SQSTM1 通路表达,诱导肝癌细胞自噬,抑制癌细胞增殖[41]。

1.3 多酚类

姜黄素为多酚类化合物,具有抗血管生成、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用[42-45],因其对正常细胞毒性低,副作用小,使其成为抗肿瘤治疗的潜在药物。研究证实,姜黄素可以抑制 miR - 21 - 5p 表达,抑制 Hep3B、Huh - 7 细胞的生长、增殖、转移和侵袭[46];靶向自噬相关蛋白 Bcl - 1 和 LC3 - II,促进 HepG2 细胞自噬[17];上调死亡受体 5(DR5)蛋白的表达,增加 p53 蛋白、Caspase - 8 和 Caspase - 3 活性,激活 DR5/Caspase - 8/Caspase - 3 介导的细胞凋亡途径,诱导外源性 HepG2 细胞凋亡,通过 AMPK/ULK1 通路促进 HepG2 细胞自噬[48-49]。此外,姜黄素刺激肝癌细胞后,在不改变外泌体形态、粒径及表面标志物的情况下,显著增加外泌体的分泌量,使外泌体通过胞吞作用进入 HepG2 细胞,抑制细胞活力,阻滞细胞周期,促进肝癌细胞凋亡[50]

厚朴酚属于多酚类化合物,具有抗炎、抗癌、抗氧化等作用[51]。厚朴酚可抑制 I 类组蛋白去乙酰化酶(HDAC1、HDAC2、HDAC3 和 HDAC8)在 Huh7 和

HepG2 细胞系中的表达,诱导 p21 表达和 p53 活化,促使细胞周期停滞,抑制肝癌细胞生长、迁移和侵袭[52]。在 SK - Hep1/luc2 荷瘤小鼠中,厚朴酚显著降低了 MMP - 9、血管内皮生长因子(VEGF)、X 连锁凋亡蛋白抑制剂(XIAP)和 Cyclin D1 表达,诱导 Caspase - 8 和 Caspase - 9 表达,阻断 ERK/NF - κB 信号通路活化,抑制肿瘤进展[53]。在改善耐药性方面,厚朴酚与索拉非尼联合后,在体内外均可显著增强索拉非尼对肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭的抑制,促进索拉非尼诱导外源/内在依赖性细胞凋亡途径的表达,此外,厚朴酚可显著降低 Akt(Ser473)磷酸化的表达,弥补了索拉非尼不能降低 Akt 蛋白的缺陷,增强了索拉非尼的抗癌功效[54]。厚朴酚与瑞戈非尼联合应用后,较单一药物,显著降低了体内外环境中血管内皮生长因子 - A(VEGF - A)水平,抑制血管新生,上调凋亡相关蛋白 Bax 和 Bak 水平及免疫相关因子(AIF)细胞核易位,促进癌细胞凋亡,同时可抑制 DNA 损伤修复相关基因 1(MDC - 1)蛋白表达,改善肿瘤细胞对瑞戈非尼的耐药性[55]。

## 2 复方干预 HCC 的作用

癌毒致虚是肝癌的核心病机,故治疗应以抗癌解毒为核心,理气解郁为关键,清热化湿、益气活血为要点,扶正补虚为根本。早期应疏肝健脾、解毒散结,中期扶正与攻毒并重,晚期当以扶正补虚为主,通过调补肝脾肾,阻断或延缓癌毒的传变,正如《黄帝内经》所言“正气存内,邪不可干”。同时要结合患者当前病情阶段及症状辨证论治、酌情加减,如肝癌早期、术后、复发、晚期等阶段,是否伴发黄疸、发热、腹痛、出血等症状,治法各异。故下文从疏肝健脾、益气活血、解毒抗癌、软坚散结、扶正消积等治法论述中药复方对 HCC 的干预作用。

### 2.1 疏肝健脾类复方

肝脾同居中焦,肝主疏泄,脾主运化。若肝脾功能失调,肝郁脾虚,气血运化失常,病理产物内生,积聚腹中,日久则蕴积成瘤,可见肝脾失调是 HCC 发生发展中的重要病机,也是治疗 HCC 重视疏肝健脾,培土益木的依据[56]。

加味逍遥散以逍遥散为基本方,具有疏肝健脾之效,在血浆代谢产物研究中,可以调控肝郁脾虚证肝癌大鼠胆汁酸生物合成、苯丙氨酸代谢、泛酸与辅酶 A 合成、胆固醇代谢、胆汁分泌等 11 种差异代谢产物和信号通路[57]。粪便微生物学分析发现,加味逍遥散可增加厚壁菌、变形杆菌数量,减少拟杆菌数量,恢复肝郁脾虚证肝癌大鼠肠道菌群平衡,抑制 HCC 的进展[57]。

养阴扶正解毒方可拆方为扶正方(黄芪、白术、柴胡)、养阴方(麦冬、北沙参)和解毒方(苦参、徐长卿、白花蛇舌草)。扶正方侧重疏肝健脾,可以显著抑制 H22 荷瘤小鼠的肿瘤生长并促进肿瘤细胞坏死凋亡,从而抑制肝癌进展[58]。在免疫、炎症应答方面,扶正方可提高 H22 荷瘤小鼠脾脏和外周血中的免疫器官指数、CD8 T 细胞和 CD3 T 细胞水平,降低 CD8 T 细胞中程序性死亡分子 - 1(PD - 1)、免疫受体络氨酸抑制基序区结构域的 T 细胞免疫受体(TIGIT)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3(TIM3)的表达,抑制 IL - 10、IL - 4、IL - 6 和 IL - 1β 等炎性因子的产生,在肝癌的治疗中表现出较强的免疫调节和重塑免疫抑制微环境的作用[58]。

### 2.2 益气活血类复方

《医林改错》载:“结块者,必有形之血也”。气虚血停,因虚致瘀,久则生积。气虚血瘀互为因果,是 HCC 的发病之本,二者均能加速疾病的进展,故益气活血应贯穿 HCC 的治疗始终。

健脾化瘀方健脾益气,活血化瘀,可降低 HCC 患者术后复发风险,提高患者生存率[59]。体外实验证实其机制可能与靶向β - 连锁蛋白(β - catenin)/细胞外因子(Wnt)通路,抑制人肝癌细胞系 HepG2 上皮间质转化(EMT)、侵袭和转移有关[60]。健脾化瘀方与索拉非尼联用,可以协同增效,减轻腹泻等不良反应[61]。

益气活血方联合介入治疗可以改善中晚期 HCC 患者临床症状,提高生活质量,降低介入综合征的发生率[62]。体内外研究表明,益气活血方可以增加荷瘤裸鼠的体重,降低瘤重,浓度依赖性抑制 SMMC - 7721 肝癌细胞凋亡,抑制基因 Survivin 和 Bcl - 2 表达,促进 Caspase - 3 和 Bax 表达,诱导细胞凋亡,下调缺氧诱导因子 - 1α(HIF - 1α)、VEGF 和血管内皮生长因子受体 2(VEGFR - 2)表达,减少肿瘤新生血管生成,抑制肝细胞生长因子(HGF)/受体原癌基因(c - Met)信号通路表达,从而抑制 HCC 进展[62]。

### 2.3 解毒抗癌类复方

邪气蕴蓄不解谓之毒,癌毒作为毒的一种,在大量耗伤人体正气的同时,可诱发火热、痰湿、瘀血等多种病理产物形成,进一步损耗正气,形成恶性循环。癌毒致虚作为 HCC 的核心病机之一,在邪盛正气未衰时,治疗应以抗癌解毒为核心[63]。

金猫解毒方又称解毒方,由猫人参、石见穿、山慈菇、鸡内金组成,可伏毒诸邪,兼顾活血散结。临床研究表明,解毒方与索拉非尼在延长中晚期 HCC 患者生

存期和无进展生存期方面无明显差异,但在减轻患者经济负担和不良反应的发生率方面解毒方明显优于索拉非尼[64]。此外,解毒方联合经肝动脉化疗栓塞术(TACE)可改善不可切除 HCC 患者的预后,其机制与抑制 IL-8/HIF-1α/磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)和 MAPK/细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路,改善肿瘤微环境,抑制缺氧条件下的血管生成有关[65]。在体内外环境中,解毒方均可通过抑制 Wnt/β-catenin 通路、改善缺氧环境等方式,降低 HCC 细胞中 EMT 和干性标志物表达,从而抑制肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭[66]。研究表明,金猫解毒方能够通过阻断 CXCL2-CXCR2-ERK 和 CXCL2-CXCR2-Akt 通路抑制 aHSC 诱导的 MDSCs 募集和分化,改善肿瘤微环境,从而发挥抗肝癌的作用[67]。

化浊解毒软坚方在化浊解毒的基础上,益气养阴,软坚消积,可降低 VEGF 的表达,抑制肝癌血管的形成,从而抑制肝癌增殖与转移[68]。在 H22 荷瘤小鼠模型中,该方抑瘤率达 48.78%,联合 5-氟尿嘧啶后有协同作用,其机制与抑制 IL-6/STAT3 信号通路的持续活化,改善肝癌组织炎症微环境,抑制肿瘤细胞的增殖和转移有关[69]。

大柴胡汤可疏利肝胆,攻逐肠胃之邪。临床研究中以大柴胡汤通腑降浊解毒,缓解晚期 HCC 患者黄疸、发热、恶心、呕吐、肝区疼痛、便秘等症状,提高生活质量,延长生存时间[70]。网络药理学研究表明,大柴胡汤与 HCC 的药物-疾病基因主要富集于抑制恶性增殖、诱导凋亡、抗血管新生、抑制多药耐药等方面[71]。基础实验进一步证实,大柴胡汤可抑制 Hepa1-6细胞恶性增殖和小鼠原位肝癌发生发展,其机制与抑制 p38 MAPK/IL-6/STAT3 信号通路关键蛋白 p38 MAPK、STAT3 磷酸化和 IL-6 表达有关[71]。

### 2.4 软坚散结类复方

癌毒日久,痰湿、瘀血阻络,痰、瘀、毒结聚,发为 HCC。“坚者消之”“结者散之”,软坚散结亦为 HCC 基本治疗法则。

鳖甲煎丸是最早运用软坚散结法治疗腹中积聚的方剂。体内外研究发现,鳖甲煎丸可以抑制 MHCC-97H 和 SMMC-7721 肝癌细胞中细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)、增殖细胞核抗原(PCNA)和细胞核蛋白质(KI67)的表达,抑制 HCC 增殖;降低基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和 VEGFA 的表达,抑制肝癌细胞的迁移和浸润[72]。鳖甲煎丸可抑制血清 TNF-α 的表达,减轻炎症损伤,其分子机制与抑制 Akt/ 糖原合成酶激酶-3β(GSK-3β)/ Snail 信号级联反应的激活,抑制 EMT 有关[72]。在免疫治疗方面,鳖甲煎丸可通过抑制 HIF-1α/STAT3/NF-κB 信号轴调节缺氧微环境,从而调节 PD-L1 介导的免疫逃避;此外,经鳖甲煎丸治疗的 HCC 大鼠血清检验可见 IL-6、IL-10 和 TNF-α 等免疫抑制趋化因子水平降低[73]。

大黄䗪虫丸为治疗腹中干血、积聚坚块的代表方。临床研究表明,TACE 术后联合大黄䗪虫丸对 HCC 的治疗具有协同功效,可改善瘀血阻络证 HCC 患者术后血清 $CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$、$CD3^+$ 等免疫功能指标,提高免疫力,降低血清 AFP、VEGF、转化生长因子-β1(TGF-β1)、MMP-2 等水平,提高总有效率、获益率,降低术后不良反应发生率[74]。在肿瘤免疫调节上,大黄䗪虫丸可以提高外周血和脾脏中 Th1 细胞的生成,分泌干扰素-γ(IFN-γ)激活 $CD8^+$ T 细胞,抑制 Treg 细胞生成,调节 Treg/Th1 平衡,改善肝癌小鼠的免疫抑制状态,抑制肝癌生长[75]。药效物质研究表明,大黄䗪虫丸中大黄素、大黄素-8-O-β-D-糖苷、没食子酸、柚皮素、黄芩素等是抑制 Treg 分化的主要成分,其中的水溶性成分主要通过影响肝癌细胞的代谢,改善肿瘤微环境酸度和消耗谷氨酰胺来抑制 Treg 细胞的分化;乙酸乙酯成分主要通过调节 TGF-β/Smad 途径来抑制 Treg 细胞分化,逆转 Treg/Th1 平衡,促进 $CD8^+$ T 细胞的肿瘤杀伤作用[76]。在能量代谢方面,大黄䗪虫丸可以抑制 SMMC-7721 细胞线粒体能量代谢,降低 ATP 水平,与阿霉素联用可抑制三羧酸循环关键酶和氧化磷酸化酶的表达,抑制耐药癌细胞线粒体能量代谢,逆转敏感细胞中线粒体能量代谢激活,提高阿霉素水平及肝癌细胞对阿霉素的敏感性,协同发挥抗癌功效[77]。另外,大黄䗪虫丸可在体内多靶点改善肝脏衰老,其机制与调节肝脏中 ROS 介导的 PI3K/Akt/FoxO4 信号通路的激活有关[78]。

### 2.5 扶正消积类复方

脏腑失调、正气虚损、癌毒蕴结,推动 HCC 的发生发展,故扶正补虚、解毒消积在 HCC 的治疗中举足轻重。

固脾消积饮具有健脾扶正,解毒消积之功。细胞实验表明,固脾消积饮可促进 HepG2.2.15 细胞膜上消皮素 D(GSDMD)蛋白分解切割表达,调控 Caspase-1 介导的细胞焦亡[79];可促进线粒体融合蛋白 1(MFN1)和 MFN2 表达,抑制线粒体分裂蛋白 1(FIS1)和线粒体动力蛋白(OPA1)表达,抑制 HepG2 和 HepG2.2.15 细胞的增殖和转移[80]。在代谢方面,固脾消积饮可促进 AMPKα 通路磷酸化,调节 HepG2 细胞能量代谢,减少 HepG2 细胞内甘油三酯、总胆固醇、

葡萄糖含量,增加丙二醛和丙酮酸含量,抑制糖酵解,促进细胞凋亡[81]。

扶正解毒消积方具有益气养阴,解毒消积之效,联合 TACE 可降低 HCC 患者肝性脑病、腹腔感染等并发症的发生,延缓肿瘤进展[82]。HPLC - MS/MS 分析表明该方中共有没食子酸、木犀草素等 1 619 个活性成分,分子对接后绿原酸、没食子酸等 8 种化合物与 Akt1 形成稳定复合物,可与 Akt1 重要磷酸化位点 Thr308 残基结合,抑制 Akt 通路激活[82]。体内外实验进一步证实,扶正解毒消积方靶向作用于 Akt/Cyclin D1/p21/p27 途径,抑制肿瘤增殖、迁移和侵袭,促进肿瘤细胞凋亡[89]。

扶正消癥方具有补气活血,软坚散结之效,黄酮类化合物是扶正消癥方中主要的抗癌物质[83]。研究表明,该方可通过促进过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路传导、花生四烯酸代谢、胆汁分泌等途径,改善脂质相关代谢,提高二乙基硝胺诱导的肝癌模型大鼠的抗炎能力,降低肝组织病理损伤和炎症浸润,重塑机体免疫力,从而延缓肝癌进展[83]。

四逆抗癌方可疏肝解郁,扶正消积,可有效抑制异种移植小鼠皮下肿瘤的生长,延长生存期[84]。体外实验表明,四逆抗癌方同时调控了 PI3K/Akt、p53 和叉头盒蛋白(FoxO)三条信号通路,一方面抑制了 PI3K、Akt 磷酸化,靶向调控其下游的 Caspase - 9、Bax、Bcl - xl 等细胞凋亡标志物,抑制 HCCLM3 和 MHCC97H 细胞增殖,促进凋亡,另一方面干预 p53 和 FoxO 的相互作用,调控细胞增殖和凋亡进程,体现了复方多途径、多靶点协同抗癌的优势[84]。

## 3 总结与展望

在中药单体研究中,黄酮类、萜类、多酚类等可从多途径、多通路改善 HCC;在中药复方干预 HCC 的研究中,治疗方面扶正侧重健脾、补气、活血,祛邪侧重解毒、消积,对改善 HCC 患者临床症状、延长生存期等方面有一定疗效,其机制涉及代谢、肠道菌群、免疫调节、自噬等,体现了多途径协同治疗的优势。但目前对中医药治疗 HCC 的研究仍有不足,故结合本研究结果,建议在中医药防治肝癌的研究中注重以下方面。

### 3.1 立足病因病机及病情阶段,结合中医证型

在治疗肝癌的研究中,相关细胞研究多选用肝癌细胞株,动物研究则以肝癌动物模型为主。而中医诊断肝癌可分为肝郁脾虚证、肝胆湿热证、肝肾阴虚证等证型,这些证型与细胞株及模型间仍有差别,且肝癌患者有不同病情及治疗需求。故今后的研究,可对中医证型进行分类、评估各证型间的疗效异同。

### 3.2 结合新兴学科,深入中药单体的研究

中药单体防治肝癌的研究,需要临床试验明确药物的作用机制,故对中药组分进行定性定量分析及数据总结尤为重要。结合代谢组学、基因组学、网络药理学等学科,可进一步促进中药单体的研究。

### 3.3 对复方加减化裁,明确药对、药组间的相互作用

相关复方的研究,多为中药复方对照西药或联合用药等进行双盲试验,重视复方的整体作用或明确复方的机制及途径,忽视复方加减变化对实验的影响,故今后可在复方基础上加减化裁,进一步研究复方各药物间的协同、叠加作用。

中医药极大丰富了肝癌的临床治疗,而对相关研究的总结将进一步提高临床疗效、提高患者生存质量,使中医药治疗 HCC 取得更广阔的前景。

**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] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 6.

[3] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1): 188314.

[4] 陈建国,张永辉,陆建华,等. 中国肝癌预防与筛检工作实践及防控挑战[J]. 中国肿瘤, 2023, 32(11): 836 - 847.

[5] PRASHER P, SHARMA M, SINGH S K, et al. Luteolin: a flavonoid with a multifaceted anticancer potential[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 386.

[6] FRANZA L, CARUSI V, NUCERA E, et al. Luteolin, inflammation and cancer: special emphasis on gut microbiota[J]. Biofactors, 2021, 47(2): 181 - 189.

[7] IMRAN M, RAUF A, ABU - IZNEID T, et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: a review[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108612.

[8] IM E, YEO C, LEE E O. Luteolin induces caspase - dependent apoptosis via inhibiting the AKT/osteopontin pathway in human hepatocellular carcinoma SK - Hep - 1 cells[J]. Life Sci, 2018, 209: 259 - 266.

[9] LEE Y J, KWON Y H. Regulation of apoptosis and autophagy by luteolin in human hepatocellular cancer Hep3B cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 517(4): 617 - 622.

[10] SINGH D, GUPTA M, SARWAT M, et al. Apigenin in cancer prevention and therapy: a systematic review and meta - analysis of animal models[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 176: 103751.

[11] AHMED S A, PARAMA D, DAIMARI E, et al. Rationalizing the therapeutic potential of apigenin against cancer[J]. Life Sci, 2021, 267: 118814.

[12] NOZHAT Z, HEYDARZADEH S, MEMARIANI Z, et al. Chemoprotective and chemosensitizing effects of apigenin on cancer therapy[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 574.

[13] LI Y, CHENG X Y, CHEN C L, et al. Apigenin, a flavonoid constituent derived from P. villosa, inhibits hepatocellular carcinoma cell growth by CyclinD1/CDK4 regulation via p38 MAPK – p21 signaling[J]. Pathol Res Pract, 2020, 216(1): 152701.

[14] ZENG J, XIE H, ZHANG Z L, et al. Apigenin regulates the migration, invasion, and autophagy of hepatocellular carcinoma cells by downregulating YAP[J]. Neoplasma, 2022, 69(2): 292 – 302.

[15] BHAGWAN P B, ABUYASEER A, KIM H H, et al. Apigetrin promotes TNFα – induced apoptosis, necroptosis, G2/M phase cell cycle arrest, and ROS generation through inhibition of NF – κB pathway in Hep3B liver cancer cells[J]. Cells, 2022, 11(17): 2734.

[16] ŞIRIN N, ELMAS L, SEÇME M, et al. Investigation of possible effects of apigenin, sorafenib and combined applications on apoptosis and cell cycle in hepatocellular cancer cells[J]. Gene, 2020, 737: 144428.

[17] LEE H H, CHO H. Apigenin increases natural killer cytotoxicity to human hepatocellular carcinoma expressing HIF – 1αthrough high interaction of CD95/CD95L[J]. J Microbiol Biotechnol, 2022, 32(4): 397 – 404.

[18] PAPACHRISTOU F, ANNINOU N, KOUKOULIS G, et al. Differential effects of cisplatin combined with the flavonoid apigenin on HepG2, Hep3B, and Huh7 liver cancer cell lines[J]. Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen, 2021, 866: 503352.

[19] LIU Y, YANG H, XIONG J, et al. Icariin as an emerging candidate drug for anticancer treatment: current status and perspective[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 157: 113991.

[20] LU Y, GAO Y, YANG H, et al. Nanomedicine - boosting icaritin – based immunotherapy of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 69.

[21] LI H, LIU Y J, JIANG W, et al. Icaritin promotes apoptosis and inhibits proliferation by down – regulating AFP gene expression in hepatocellular carcinoma[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 318.

[22] 胡娜, 盛磊, 饶辉, 等. 淫羊藿素对肝癌 HepG2 细胞的抗增殖作用及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(16): 1887 – 1891.

[23] MO D L, ZHU H, WANG J, et al. Icaritin inhibits PD – L1 expression by Targeting Protein IκB Kinase α[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(4): 978 – 988.

[24] 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.

[25] SU Y W, ZHAO B, ZHOU L F, et al. Ferroptosis, a novel pharmacological mechanism of anti – cancer drugs[J]. Cancer Lett, 2020, 483: 127 – 136.

[26] YANG X L, ZHENG Y D, LIU L, et al. Progress on the study of the anticancer effects of artesunate[J]. Oncol Letters, 2021, 22(5): 750.

[27] RUWIZHI N, MASEKO R B, ADERIBIGBE B A. Recent advances in the therapeutic efficacy of artesunate [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(3): 504.

[28] LI Y Y, PENG Y B, TAN Y, et al. A new paradigm for artesunate anticancer function: considerably enhancing the cytotoxicity via conjugating artesunate with aptamer[J]. Signal Transduct Targeted Ther, 2021, 6(1): 327.

[29] 王清森, 吴静, 周家伟, 等. 青蒿琥酯通过 FABP5 调节 PI3K/AKT 通路影响肝癌细胞的增殖和迁移[J]. 安徽医科大学学报, 2022, 57(9): 1367 – 1374.

[30] CHEN W J, MA Z C, YU L X, et al. Preclinical investigation of artesunate as a therapeutic agent for hepatocellular carcinoma via impairment of glucosylceramidase – mediated autophagic degradation[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(9): 1536 – 1548.

[31] JIANG Z Y, WANG Z W, CHEN L, et al. Artesunate induces ER – derived – ROS – mediated cell death by disrupting labile iron pool and iron redistribution in hepatocellular carcinoma cells[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(3): 691 – 711.

[32] LI H, XU K H, PIAN G Z, et al. Artesunate and sorafenib: Combinatorial inhibition of liver cancer cell growth [J]. Oncol Lett, 2019, 18(5): 4735 – 4743.

[33] YAO X, ZHAO C R, YIN H, et al. Synergistic antitumor activity of sorafenib and artesunate in hepatocellular carcinoma cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(12): 1609 – 1620.

[34] TANG S J, XIE X C, WANG M, et al. Protective effects of asiaticoside on renal ischemia reperfusion injury in vivo and in vitro[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 10235 – 10243.

[35] LUO P, HUANG Q S, CHEN S, et al. Asiaticoside ameliorates osteoarthritis progression through activation of Nrf2/HO – 1 and inhibition of the NF – κB pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 108: 108864.

[36] MA Y, WEN J, WANG J, et al. Asiaticoside antagonizes proliferation and chemotherapeutic drug resistance in hepatocellular carcinoma (HCC) cells[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e924435.

[37] NAGAPPAN A, KIM J H, JUNG D Y, et al. Cryptotanshinone from the *Salvia miltiorrhiza bunge* attenuates ethanol – induced liver injury by activation of AMPK/SIRT1 and Nrf2 signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2019, 21(1): 265 – 265.

[38] LI H Y, GAO C D, LIU C, et al. A review of the biological activity and pharmacology of cryptotanshinone, an important active constituent in Danshen[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111332.

[39] ASHRAFIZADEH M, ZARRABI A, OROUEI S, et al. Recent advances and future directions in anti – tumor activity of cryptotanshinone: a mechanistic review[J]. Phytother Res, 2021, 35(1): 155 – 179.

[40] LIU J L, TONG L, LUO Y, et al. Cryptotanshinone may induce ferroptosis of human liver cancer HepG2 cells[J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2021, 43(3): 366 – 370.

[41] LUO Y, SONG L, WANG X Y, et al. Uncovering the mechanisms of cryptotanshinone as a therapeutic agent against hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1264.

[42] MALEKI D P, SADOUGHI F, ASEMI Z, et al. The role of polyphenols in overcoming cancer drug resistance: a comprehensive review[J]. Cell Mol Biol Lett, 2022, 27(1): 1.

[43] HUMINIECKI L. Evidence for multilevel chemopreventive activities of natural phenols from functional genomic studies of curcumin, resveratrol, genistein, quercetin, and luteolin [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 14957.

[44] LI S F, YIN S S, DING H, et al. Polyphenols as potential metabolism mechanisms regulators in liver protection and liver cancer prevention[J]. Cell Prolif, 2023, 56(1): e13346.

[45] GULL N, ARSHAD F, NAIKOO G A, et al. Recent advances in anticancer activity of novel plant extracts and compounds from curcuma longa in hepatocellular carcinoma[J]. J Gastrointest Cancer, 2023, 54(2): 368 – 390.

[46] ZHOU C G, HU C, WANG B, et al. Curcumin suppresses cell proliferation, migration, and invasion through modulating miR - 21 - 5p/*SOX6* axis in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2020: 32757994.

[47] JIANG L H, CAI X L, LI S, et al. Hydroxyethyl starch curcumin enhances antiproliferative effect of curcumin against HepG2 cells via apoptosis and autophagy induction[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 755054.

[48] WANG F L, YE X, ZHAI D D, et al. Curcumin - loaded nanostructured lipid carrier induced apoptosis in human HepG2 cells through activation of the DR5/caspase - mediated extrinsic apoptosis pathway[J]. Acta Pharm, 2020, 70(2): 227 - 237.

[49] CHEN Y, LI Q, REN S S, et al. Investigation and experimental validation of curcumin - related mechanisms against hepatocellular carcinoma based on network pharmacology[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2022, 23(8): 682 - 698.

[50] 张婷, 曹文斋, 任维, 等. 姜黄素预处理的外泌体对肝癌细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(4): 80 - 85.

[51] WANG X F, LIU Q Q, FU Y F, et al. Magnolol as a potential anticancer agent: a proposed mechanistic insight[J]. Molecules, 2022, 27(19): 6441.

[52] CHEN C Y, FANG J Y, CHEN C C, et al. 2 - O - Methylmagnolol, a magnolol derivative, suppresses hepatocellular carcinoma progression via inhibiting class I histone deacetylase expression[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1319.

[53] TSAI J J, CHEN J H, CHEN C H, et al. Apoptosis induction and ERK/NF - κB inactivation are associated with magnolol - inhibited tumor progression in hepatocellular carcinoma in vivo[J]. Environ Toxicol, 2020, 35(2): 167 - 175.

[54] CHEN J H, CHIANG I T, HSU F T. Protein kinase B inactivation is associated with magnolol - enhanced therapeutic efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. Cancers, 2019, 12(1): 87.

[55] CHEN C H, HSU F T, CHEN W L, et al. Induction of apoptosis, inhibition of MCL - 1, and VEGF - A expression are associated with the anti - cancer efficacy of magnolol combined with regorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. Cancers, 2021, 13(9): 2066 - 2066.

[56] 朱方石. 对原发性肝癌从脾胃论治“调护中洲”的理论基础与临床意义的研讨[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2025 - 2029.

[57] LI Z X, ZHAO Y X, CHENG J L, et al. Integrated plasma metabolomics and gut microbiota analysis: the intervention effect of Jiawei Xiaoyao San on liver depression and spleen deficiency liver cancer rats[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 906256.

[58] XIE Y Q, YAN F N, WANG X H, et al. Mechanisms and network pharmacological analysis of Yangyin Fuzheng Jiedu prescription in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Med, 2022, 12(3): 3237 - 3259.

[59] 曹学冬, 宋鑫, 曲岩, 等. 健脾化瘀方在原发性肝癌术后的临床应用研究[J]. 河北中医, 2021, 43(9): 1480 - 1482, 1503.

[60] 方崇锴, 王冀南, 刘慧琳, 等. 健脾化瘀方调控 circβ - catenin/Wnt 通路介导肝癌细胞上皮间质转化的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2513 - 2518.

[61] XIE C F, FENG K L, WANG J N, et al. Jianpi Huayu Decoction inhibits the epithelial - mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by suppressing exosomal miR - 23a - 3p/Smad signaling[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 294: 115360.

[62] 卜文静. 益气活血方联合介入治疗中晚期肝癌疗效评价及作用机制探讨[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[63] 王伟芹, 高占华, 尹常健. 中医药治疗原发性肝癌的方法学研究[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2009 - 2015.

[64] 杨葛亮. 解毒方治疗晚期肝癌疗效评价的初步分析[D]. 上海: 第二军医大学, 2014.

[65] LIN W F, WANG H, ZHONG M F, et al. Effect and molecular mechanisms of Jiedu Recipe on hypoxia - induced angiogenesis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6529376.

[66] GUO B J, RUAN Y, WANG Y J, et al. Jiedu Recipe, a compound Chinese herbal medicine, inhibits cancer stemness in hepatocellular carcinoma via Wnt/β - catenin pathway under hypoxia[J]. J Integr Med, 2023, 21(5): 474 - 486.

[67] 聂姝常. 金猫解毒方对肝星状细胞诱导的髓源性抑制细胞募集和分化的影响及机制探究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2023.

[68] 张志威, 张焕玲, 沈正先, 等. 化浊解毒软坚方对肝癌荷瘤小鼠血管生成的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(5): 639 - 641.

[69] 魏美美, 毛启远, 宋梦蝶, 等. 化浊解毒软坚方对 H22 肝癌荷瘤小鼠肿瘤组织中 IL - 6 和 STAT3 蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(9): 790 - 793.

[70] 费国新. 加味大柴胡汤辅助治疗原发性肝癌合并阻塞性黄疸的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(9): 36 - 37.

[71] 乔曦, 许世豪, 王宇炜, 等. 大柴胡汤通过调控 p38 MAPK/IL - 6/STAT3 信号通路抑制肝癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 19 - 31.

[72] SUN J L, CHEN W C, WEN B, et al. Biejiajian pill inhibits carcinogenesis and metastasis via the Akt/GSK - 3β/Snail signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 610158.

[73] TIAN X C, LIU F, WANG Z J, et al. Modified Biejia Jianwan decoction restrains PD - L1 - mediated immune evasion through the HIF - 1α/STAT3/NF - κB signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 322 117577.

[74] 戴朝明, 靳松, 张济周. 大黄蛰虫丸联合 TACE 术对原发性肝癌患者(瘀血阻络型)VEGF, MMP - 2, TGF - β1 及免疫功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 722 - 729.

[75] CHEN T T, DU S L, WANG S J, et al. Dahuang Zhechong pills inhibit liver cancer growth in a mouse model by reversing Treg/Th1 balance[J]. Chin J Nat Med, 2022, 20(2): 102 - 110.

[76] WU L, YANG F R, XING M L, et al. Multi - material basis and multi - mechanisms of the Dahuang Zhechong pill for regulating Treg/Th1 balance in hepatocellular carcinoma[J]. Phytomedicine, 2022, 100: 154055.

[77] WU L, CAO K X, NI Z H, et al. Effects of Dahuang Zhechong pill on doxorubicin - resistant SMMC - 7721 xenografts in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 222: 71 - 78.

[78] 符燕, 吴薇, 万毅刚, 等. 大黄蛰虫丸调控 ROS 介导的 PI3K/Akt/FoxO4 信号通路改善大鼠肝脏衰老的作用和机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(11): 3014 - 3021.

[79] 翦慧颖, 郜文辉, 谭小宁, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨固脾消积饮对肝癌 HepG2. 2. 15 细胞焦亡的影响[J]. 中国实

验方剂学杂志,2022,28(6):159 - 166.
[80] YU S X, GAO W H, ZENG P H, et al. Exploring the effect of Gupi Xiaoji Prescription on hepatitis B virus - related liver cancer through network pharmacology and in vitro experiments[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111612.
[81] 柳卓,田雪飞,谭小宁,等. 固脾消积饮对肝星状细胞共培养条件下 HepG2 细胞氨基酸代谢和能量代谢的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2023,30(4):94 - 99.
[82] YANG X, FENG Y, LIU Y, et al. Fuzheng Jiedu Xiaoji formulation inhibits hepatocellular carcinoma progression in patients by targeting the AKT/CyclinD1/p21/p27 pathway [J]. Phytomedicine, 2021, 87: 153575.
[83] LI X, YU H, GONG Y J, et al. Fuzheng Xiaozheng prescription relieves rat hepatocellular carcinoma through improving anti - inflammation capacity and regulating lipid related metabolisms[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 284: 114801.
[84] GUO W, YAO X H, LAN S Y, et al. Metabolomics and integrated network pharmacology analysis reveal SNKAF decoction suppresses cell proliferation and induced cell apoptisis in hepatocellular carcinoma via PI3K/Akt/P53/FoxO signaling axis[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 76.

# Advances in the Efficacy and Mechanisms of Chinese Herbal Medicine Compounds and Monomers in the Treatment of Primary Liver Cancer

WU Honghao[1], WANG Haoyi[1], CHENG Yang[1,2]

(1. *Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 201203, *China*; 2. *Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases of Ministry of Education*, *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 201203, *China*)

**Abstract** Primary liver cancer is one of the most common malignant tumors, and the current clinical treatments remain unsatisfactory. Traditional Chinese Medicine (TCM) is an integral part of comprehensive cancer therapy and has unique advantages in treating primary liver cancer. This paper reviews Chinese and English literature from the past five years on the use of Chinese herbal medicine compounds and monomers in the treatment of primary liver cancer. The review categorizes compounds into flavonoids, terpenes, and polyphenols to discuss the latest advancements in TCM monomers for primary liver cancer treatment, providing references for the transition from monomer to compound therapy. Based on the principles of syndrome differentiation and treatment, the paper also discusses new developments in Chinese herbl medicine compounds for primary liver cancer treatment, focusing on strategies such as "soothing the liver and strengthening the spleen," "tonifying qi and activating blood circulation," "detoxifying and anticancer," "softening hardness and dissipating nodules," and "supporting the healthy qi and eliminating accumulation." The aim is to provide broader prospects and ideas for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) and to offer references for further research into the efficacy and mechanisms of TCM in HCC treatment based on material foundations.

**Key words** Primary liver cancer; TCM compounds; TCM monomers; Efficacy mechanisms