

中图分类号: R932; R285; R273 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)19-0151-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.19.032



中药注射剂抗肿瘤作用机制实验研究进展*

肖 霄^{1,2}, 周阳云³, 陈君君³, 韩永龙^{1,2,3Δ}

(1. 上海中医药大学, 上海 200437; 2. 上海健康医学院, 上海 201318; 3. 上海交通大学医学院附属第六人民医院, 上海 200233)

摘要:目的 探讨中药注射剂的抗肿瘤作用机制。方法 检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang)及PubMed, The Cochrane Library, ScienceDirect 等数据库中有关中药注射剂抗肿瘤作用的实验研究文献, 检索时限为2010年1月1日至2022年12月31日, 总结中药注射剂的抗肿瘤作用机制。结果 中药注射剂通过抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤血管生成, 调节机体免疫, 逆转肿瘤细胞耐药等机制实现抗肿瘤作用。结论 中药注射剂能通过多途径发挥抗肿瘤作用。

关键词: 中药注射剂; 抗肿瘤; 作用机制

Experimental Research Progress on Anti-Tumor Mechanism of Traditional Chinese Medicine Injections

XIAO Xiao^{1,2}, ZHOU Yangyun³, CHEN Junjun³, HAN Yonglong^{1,2,3}

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China 200437; 2. Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, China 201318; 3. Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200233)

Abstract: Objective To investigate the anti-tumor mechanisms of traditional Chinese medicine (TCM) injections. **Methods** The experimental research literature related to the anti-tumor effects of TCM injections was searched from databases such as CNKI, VIP, WanFang, PubMed, The Cochrane Library, and ScienceDirect from January 1, 2010 to December 31, 2022. The anti-tumor mechanisms of TCM injections were summarized. **Results** TCM injections achieved anti-tumor effects by inhibiting the proliferation, invasion, and migration of tumor cells, inducing tumor cell apoptosis, inhibiting tumor angiogenesis, regulating the body's immune system, and reversing the resistance of tumor cells. **Conclusion** TCM injections can exert anti-tumor effects through multiple pathways.

Key words: traditional Chinese medicine injection; anti-tumor effect; mechanism

据2022年2月国家癌症中心的最新统计数据显示,2016年全国恶性肿瘤新发病例约406.4万,新发癌症死亡病例约241.4万^[1]。我国癌症发病率持续上升,5种常见癌症为肺癌、结肠癌、胃癌、肝癌和乳腺癌。肿瘤的发病机制主要为DNA位点突变、基因扩增、染色质易位等引起基因发生一系列改变,进而形成肿瘤。恶性肿瘤细胞表现出增殖失控、细胞分化异常、组织浸润和转移、能量代谢异常、炎症等生物学特征。中医理论认为,“正虚”“邪毒”是恶性肿瘤发生、发展的主要病因病机,正邪的消长变化贯穿于抗肿瘤治疗的全过程,故“扶正”“祛邪”是中医抗肿瘤治疗的两大治则。“扶正”即扶助人体的正气,提高机体免疫力;“祛邪”指直接杀伤肿瘤细胞、抑制肿瘤生长,如抑制肿瘤细胞的增殖,促进凋亡,抑制血管生成等^[2]。中药注射剂的抗肿瘤作用主要

表现在抑制肿瘤生长和提高机体免疫功能两方面,特别是联用化学治疗(简称化疗)或放射治疗(简称放疗)时,在降低化疗药物毒性、提高化疗药物疗效、改善机体免疫功能等方面具有独特优势^[3]。因此,本研究中通过检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方(WanFang)及PubMed, The Cochrane Library, ScienceDirect 等数据库中有关中药注射剂抗肿瘤作用的实验研究文献,检索时限为2010年1月1日至2022年12月31日,对其作用机制及研究进展进行综述,为中药注射剂在临床抗肿瘤中的应用提供参考。

1 抑制肿瘤细胞增殖

中药注射剂可通过阻滞肿瘤细胞分裂周期或调节细胞增殖相关基因的表达而抑制肿瘤细胞生长。华蟾素注射液联合X射线照射食管癌ECA109细胞,能将细

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目[82003987];上海市科技计划项目[20ZR1442400];上海市浦东新区卫生健康委员会卫生计生科研项目[PW2021E-03]。

第一作者:肖霄,硕士研究生,中药师,研究方向为中药药物代谢动力学,(电子信箱)xiaolx9570@163.com。

Δ通信作者:韩永龙,博士研究生,主任药师,研究方向为药物代谢动力学,(电子信箱)yonglongh@163.com。

胞周期阻滞于G₀/G₁期,有效抑制其增殖,其作用机制可能与下调泛素连接酶和周期蛋白依赖性激酶mRNA和蛋白的表达,提高抑癌基因p16的表达相关^[4];还可诱导肝癌HepG2细胞阻滞于S期,并抑制肿瘤细胞的增殖,可能是通过下调其作用机制对拓扑异构酶I和II mRNA的表达而实现的^[5]。小分子核糖核酸(miRNA)可能是癌症治疗的潜在靶点,艾迪注射液可调节多种miRNA,其中miRNA-126可调控12种潜在靶基因的表达,从而抑制乳腺癌MCF-7细胞的增殖^[6]。因此,中药注射剂能通过不同途径使肿瘤细胞阻滞于有丝分裂的各个时期,最终达到抑制肿瘤细胞增殖的目的。

2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡指在生理或病理条件下由基因控制的细胞自主有序死亡,当细胞受到外界刺激时,可通过激活内源性线粒体途径诱导细胞凋亡。因此,靶向调控线粒体功能是肿瘤治疗的新策略^[7]。在某些细胞死亡信号(如活性氧)作用下,线粒体外膜通透性增加,释放可溶性血红蛋白细胞色素C等膜间隙蛋白,激活下游半胱氨酸蛋白酶的活性,通过线粒体途径参与凋亡的发生^[8-9]。中药注射剂能通过启动线粒体相关的细胞凋亡途径发挥抗肿瘤作用,蟾酥注射液诱导肝癌SMC-7721细胞的凋亡可能与引起活性氧水平增加、造成线粒体膜电位下降后损伤线粒体有关^[10]。复方苦参注射液作为抗氧化剂,可通过调节过氧化还原酶/活性氧/硫氧还蛋白信号通路[上调细胞质中过氧化物还原酶-2(Prdx2)的表达和线粒体中过氧化物还原酶3(Prdx3)的表达,以及下调硫氧还蛋白-1(Trx1)的表达]来降低细胞内活性氧的水平,促进急性髓系白血病细胞U937凋亡^[11]。B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)家族蛋白对线粒体介导的细胞凋亡发挥重要调控作用,促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)向线粒体膜转运,启动线粒体介导的凋亡,而Bcl-2可通过阻止这一过程来发挥抗凋亡作用。康莱特注射液和鸦胆子油乳注射液均能下调Bcl-2蛋白表达、上调Bax蛋白表达,2种药物分别能促进人乳腺癌MCF-7细胞和人喉癌Hep-2细胞凋亡^[12-13]。参芪扶正注射液联用多西紫杉醇可通过抑制Bcl-2蛋白表达来上调凋亡相关蛋白胱天蛋白酶(caspase)-3、caspase-9的表达,诱导肺癌A549细胞的凋亡^[14]。中药注射剂作用于线粒体相关途径的抗肿瘤作用表现在能直接或间接抑制抗凋亡蛋白(如Bcl-2)、增加活性氧水平、影响线粒体膜电位等,但中药注射剂作用于线粒体相关靶点是否具有特异性,尚需进一步明确^[15]。

磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶

(PI3K/AKT)信号通路的异常激活与肿瘤的发生密切相关^[16],下调该通路对诱导肿瘤细胞凋亡具有重要作用。华蟾素注射液能诱导由气管内灌注碘油溶液建立的肺癌模型大鼠肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤生长,其作用机制可能与降低PI3K/AKT信号通路相关蛋白,如AKT-1、G₁/S-特异性周期蛋白-D1(Cyclin D1)、核因子-κB(NF-κB)、PI3K、磷酸化AKT(p-AKT)的表达有关^[17]。Hedgehog信号通路在肿瘤干细胞中能被异常激活,而肿瘤干细胞的自我更新又受到Hedgehog信号通路胶质瘤相关癌基因(Gli)的调节^[18]。在肝癌Hep3B细胞来源的肿瘤干细胞建立皮下移植瘤模型裸鼠中,通关藤注射液能诱导肿瘤干细胞的自噬和凋亡,抑制肿瘤生长,其作用机制可能与下调Hedgehog信号通路相关基因Gli1和Gli2 mRNA表达相关^[19]。可见,中药注射剂可通过调节不同信号通路而激活抗肿瘤基因,调控各种凋亡相关基因的表达,诱导肿瘤细胞凋亡。此外,外源性死亡受体通路也是细胞凋亡的重要途径之一。哺乳动物细胞表面有多种死亡受体,采用中药注射剂多靶点的特点调控多条凋亡途径,放大凋亡信号级联效应,将为癌症的治疗提供更多选择^[20]。

3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

肿瘤的侵袭和转移是导致癌症患者死亡的主要原因,转移过程涉及细胞侵袭、表面黏附性能、细胞外基质的降解等。上皮间质转化(EMT)是上皮细胞获得间质特征的过程,会导致肿瘤发生侵袭、转移^[21]。中药注射剂通过抑制EMT过程,能抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。肿瘤坏死因子-α(TNF-α)介导的NF-κB活化能导致EMT相关蛋白表达的变化,康莱特注射液通过抑制NF-κB可抑制结直肠癌细胞系中TNF-α介导的EMT^[22]。基质金属蛋白酶(MMP)在多种恶性肿瘤中呈高表达,可降解细胞外基质,引起肿瘤细胞侵袭,通关藤注射液通过抑制肝癌HepG2和高转移人肝癌细胞(MHCC97-H)中Myoferlin蛋白而抑制MMP-2和MMP-9的表达,从而抑制肿瘤细胞的侵袭与转移^[23]。PI3K/AKT信号通路激活可促进肿瘤细胞迁移,而中药注射剂可抑制该信号通路,如康艾注射液通过下调PI3K/AKT信号通路,有效降低人食管癌细胞Eca-109的侵袭能力^[24];白花蛇舌草注射液能抑制人卵巢癌细胞HO-8910PM的侵袭和迁移能力,其作用机制与下调Bcl-2表达、上调Bcl-2基因相关启动子及下游活化的caspase-3蛋白和切割底物聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)蛋白表达相关^[25];鸦胆子油乳注射液可能通过抑制PI3K/AKT信号通路抑制C6胶质瘤细胞增殖

而抑制其侵袭性^[26];康莱特注射液联用紫杉醇具有抑制乳腺癌 MCF - 7 和 MDA - MB - 231 细胞增殖、侵袭的作用,其作用机制可能与下调 C - myc、Cyclin D1、血管内皮生长因子(VEGF)的表达相关^[27]。

4 抑制肿瘤血管生成

实体肿瘤的生长离不开血管生成,VEGF 是促进多种实体瘤复发、转移重要的细胞因子之一,参与肿瘤血管及淋巴管的生成。中药注射剂能通过下调 VEGF 表达,抑制肿瘤血管生成,进而抑制肿瘤转移。VEGF 表达水平升高是原发性肝癌复发和转移的重要因素,参芪扶正注射液通过下调低转移人肝癌细胞(MHCC97 - L) VEGF 的表达,增强 α 干扰素(IFN - α)对肿瘤细胞的抑制作用,与 IFN - α 发挥协同抗肿瘤作用^[28];复方苦参注射液能降低肝癌 HepG2 细胞荷瘤裸鼠肿瘤的微血管密度,提升血管成熟度指数,从而减少肿瘤组织的血管生成,可能是其抑制肿瘤生长的重要机制^[29]。VEGF 还能引起 MMP 表达水平的升高,诱导早期血管生成时基底膜的降解,在胰腺癌 SW1990 细胞移植瘤模型 BALB / c 裸鼠中,华蟾素注射液能通过下调 MMP - 2, MMP - 9, VEGF 的表达来抑制肿瘤肝转移^[30];艾迪注射液可通过抑制食管鳞状细胞癌 EC9706 和 KYSE70 细胞中 EMT 信号传导和 VEGF - A 表达而有效抑制肿瘤模型小鼠的肿瘤转移^[31]。

5 调节机体免疫

恶性肿瘤的发生、发展与机体免疫功能紊乱密切相关,中药注射剂治疗肿瘤还能发挥免疫调节功能。康莱特注射液能改善 C57BL / 6 小鼠移植肝癌 HepG2 细胞后 γ 干扰素(IFN - γ)和白细胞介素 2(IL - 2)降低的情况,增强 CD₈⁺T 淋巴细胞和自然杀伤细胞对肿瘤细胞的作用^[32]。在 Lewis 肺癌模型 C57BL / 6 小鼠中,康莱特注射液可刺激 T 淋巴细胞增殖,降低 NF - κ B 水平及 NF - κ B 抑制蛋白 α 、蛋白酶和表皮生长因子受体的表达水平,对肺癌模型小鼠有抗肿瘤作用和免疫刺激活性^[33];该药还能调节细胞免疫功能,在 Lewis 肺癌、CT - 26 结肠癌模型小鼠中,检测到康艾注射液可提升 CD₄⁺T 淋巴细胞和 CD₈⁺T 细胞的比例,下调 IL - 6, IL - 1 β , IL - 10 的表达,上调 IL - 12 和 IFN - γ 的表达,调节细胞免疫功能可能是康艾注射液抑制肿瘤生长的机制之一^[34];其与顺铂联用能增强化疗疗效,提升 Lewis 肺癌模型小鼠的免疫功能,其作用机制可能与降低肿瘤相关巨噬细胞及缺氧诱导因子 - 1 α 表达、改善缺氧相关^[35]。参芪扶正注射液在动物体内抗肿瘤实验中,可上调肝癌细胞 H22 荷瘤模型小鼠血清中 IFN - γ 和 TNF - α

的表达,提示参芪扶正注射液的抗肿瘤作用与调节小鼠的免疫功能有关^[36]。目前,对中药注射剂免疫调节的作用机制研究尚处于免疫细胞和免疫因子的表达水平等层次,缺少对特异性的免疫治疗靶点的研究,且研究对象多为单种肿瘤细胞,尚需开展更深入的研究挖掘中药注射剂调节免疫功能的作用靶点。

6 逆转肿瘤细胞耐药

线粒体融合蛋白 2 是一种与化疗耐药有关的线粒体鸟苷三磷酸(GTP)酶,其在顺铂耐药的肺癌 A549 / DDP 细胞中的表达低于对顺铂敏感的细胞,而参芪扶正注射液通过上调线粒体融合蛋白 2、p53、p21, Bax 蛋白表达,下调 Bcl - 2 表达,诱导线粒体凋亡,增强顺铂化疗敏感性,从而改善肺癌 A549 / DDP 细胞对顺铂的耐药性^[37];康莱特注射液通过抑制多药耐药基因 1、多药耐药相关蛋白(MRP)1、浆细胞瘤变体易位 1 的表达来逆转胃癌细胞 BGC823 / DPP 和 SGC7901 / DDP 对顺铂的耐药性^[38]。在胰腺癌 5 - 氟尿嘧啶耐药细胞 Patu8988 / 5 - FU 中,参芪扶正注射液可能通过下调 Bcl - 2 蛋白表达抑制 miR - 29b / Bcl - 2 信号通路,从而逆转胰腺癌细胞的多药耐药^[39];白花蛇舌草注射液在一定程度上能逆转肝癌 BEL - 7402 / 5 - FU 细胞的多药耐药性,其作用机制可能与下调酪氨酸激酶表达,诱导肿瘤细胞凋亡比例增加相关^[40]。在 CT26 细胞移植瘤模型 BALB / c 小鼠中,康莱特注射液通过下调 NF - κ B 的表达,上调连接蛋白 43 的表达,增强肿瘤细胞对紫杉醇的敏感性,从而提升紫杉醇的临床疗效^[41];蟾酥注射液可能通过下调 MRP、谷胱甘肽 - S - 转移酶 - π (GST - π) 的表达,上调 NF - κ B、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,将细胞周期阻滞于 G₀ / G₁ 期、G₂ / M 期,促进细胞凋亡,从而部分逆转耐阿霉素的急性髓性白血病细胞(HL60 / 阿霉素细胞)的多药耐药性^[42-43]。中药注射剂对化疗药物的协同作用与引起化疗药物药代动力学变化相关,通关藤注射液能增强紫杉醇对卵巢癌 A2780 细胞增殖的抑制作用,其作用机制可能与抑制药物代谢相关的核受体孕烷 X 受体(PXR)和下游药物代谢酶细胞色素 P450 酶(CYP450s)的表达相关^[44]。在结肠癌 Caco - 2 和 LoVo 细胞模型中,参麦注射液可能通过阻碍 P - 糖蛋白(P - gp)的外排功能来提升阿霉素的细胞内药物质量浓度,从而增强阿霉素的抗肿瘤作用^[45]。中药注射剂不仅可逆转肿瘤细胞的化疗耐药,对靶向药物的耐药也同样有逆转作用,丝裂原活化蛋白激酶 / 胆固醇调节元件结合蛋白 - 1 (MAPK / SREBP1) 通路参与吉非替尼的耐药,抑制 SREBP1 可增

加吉非替尼的敏感性,参芪扶正注射液通过下调该信号通路,增强了吉非替尼与VEGF受体的结合,对吉非替尼耐药肺癌PC-9细胞发挥协同抗增殖和促凋亡作用^[46]。PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路是细胞自噬的重要通路,在吉非替尼耐药肺癌细胞H1650和H1975中,复方苦参注射液通过抑制肿瘤细胞增殖,增强了肿瘤细胞对吉非替尼的敏感性,可能与下调PI3K/AKT/mTOR信号通路进而诱导肿瘤细胞自噬相关^[47]。

7 展望

中药注射剂通过线粒体途径可激活半胱氨酸蛋白酶,诱导肿瘤细胞凋亡;通过抑制EMT和血管生成等途径抑制肿瘤的侵袭和迁移,但EMT表型的改变不仅与肿瘤转移相关,在肿瘤耐药中也发挥重要作用。此外,艾迪注射液、复方苦参注射液等中药注射剂可调控miRNA的表达而逆转多药耐药,但较少有研究涉及非编码miRNA,中药注射剂对细胞表型的影响与miRNA的参与机制有待进一步研究。中药注射剂抗肿瘤作用机制复杂,涉及多途径、多靶点,主要包括抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移,促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤血管生成,调节机体免疫,逆转肿瘤细胞耐药。除参芪扶正注射液、华蟾素注射液、艾迪注射液、康艾注射液、通关藤注射液、康莱特注射液、复方苦参注射液、鸦胆子油乳注射液和蟾酥注射液外,乌头注射液、痛安注射液等也常被临床作为肿瘤化疗的辅助用药,用于治疗癌性疼痛,但目前未见其抗肿瘤作用机制实验研究的文献报道,故未纳入综述。

中药注射剂的临床应用较广泛,但大样本、多中心的随机对照试验较少,中药注射剂抗肿瘤作用的临床研究仍有待加强^[48]。此外,中药注射剂抗肿瘤药作用机制尚未完全阐明,临床使用难以进行个体化精准用药,故疗效受到限制。未来应加强对中药注射剂成分的研究分析,明确其药效成分和毒性成分,以提高疗效,减少药品不良反应;加强中药注射剂与化疗药物的联合作用研究,探索逆转耐药的机制;同时,免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的效果为近年的研究热点,中药注射剂是否能发挥与免疫检查点抑制剂的协同增效作用也值得关注。

参考文献

[1] ZHENG R, ZHANG S, ZENG H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.
[2] 李佳鑫,王冰,于森. 基于“扶正祛邪”治则的中药抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(18): 5751-5757.

[3] ZHANG D, WU J, DUAN X, et al. Network Meta-Analysis of Chinese Herbal Injections Plus the FOLFOX Regimen for the Treatment of Colorectal Cancer in China [J]. Integr Cancer Ther, 2019, 18: 1534735419827098.
[4] 杨兴肖,李幼梅,宋姮,等. 华蟾素注射液联合放疗对食管癌细胞增殖与周期的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 128-133.
[5] LIU Y, BAN LY, SU X, et al. Effects of cinobufacini injection on cell proliferation and the expression of topoisomerases in human HepG-2 hepatocellular carcinoma cells [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(1): 1598-1604.
[6] ZHANG H, ZHOU QM, LU YY, et al. Aidi injection alters the expression profiles of microRNAs in human breast cancer cells[J]. J Tradit Chin Med, 2011, 31(1): 10-16.
[7] CUI Q, WEN S, HUANG P. Targeting cancer cell mitochondria as a therapeutic approach: recent updates [J]. Future Med Chem, 2017, 9(9): 929-949.
[8] LOPEZ J, TAIT SW. Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within[J]. Br J Cancer, 2015, 112(6): 957-962.
[9] BURKE PJ. Mitochondria, Bioenergetics and Apoptosis in Cancer[J]. Trends Cancer, 2017, 3(12): 857-870.
[10] 赖慧,赖洪林,陈立,等. 蟾酥注射液对人肝癌SMMC-7721细胞增殖与凋亡的影响[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(4): 69-73.
[11] JIN Y, YANG Q, LIANG L, et al. Compound kushen injection suppresses human acute myeloid leukaemia by regulating the Prdxs/ROS/Trx1 signalling pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 277.
[12] 陈军,马岩,李榆,等. 康莱特注射液对人乳腺癌MCF-7细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(11): 48-51.
[13] 马斌娟,卫旭东,高江霞,等. 鸦胆子油乳对Hep-2细胞增殖与凋亡诱导作用的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(19): 1487-1490.
[14] LI T, BAOCHEN Z, YUE Z, et al. Network Pharmacology-Based identification of pharmacological mechanism of SQFZ injection in combination with Docetaxel on lung cancer [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4533.
[15] 史亚博,陈婷婷. 榄香烯在线粒体相关途径下抗肿瘤研究进展[J]. 现代中医药, 2020, 40(5): 88-96.
[16] XU F, NA L, LI Y, et al. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours[J]. Cell Biosci, 2020, 10(1): 54.
[17] 陈稀烦,魏晓炎,侯乐萍. 华蟾素对肺癌大鼠PI3K/AKT信号通路的抑制作用[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 425-430.
[18] JENG KS, CHANG CF, LIN SS. Sonic Hedgehog Signaling in Organogenesis, Tumors, and Tumor Microenvironments [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 758.

- [19] ZHAN J, SHI L L, WANG Y, et al. *In Vivo* Study on the Effects of Xiaoaiping on the Stemness of Hepatocellular Carcinoma Cells [J]. Evidence - Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, 2019, 2019: 4738243.
- [20] 车琳琳, 李 想, 曹明明, 等. 中医药治疗食管癌的抗凋亡靶点机制研究进展[J]. 中医药导报, 2020, 26(12): 157 - 160.
- [21] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis [J]. Trends Cell Biol, 2019, 29(3): 212 - 226.
- [22] SHI G, ZHENG X, ZHANG S, et al. Kanglaite inhibits EMT caused by TNF - α via NF - κ B inhibition in colorectal cancer cells [J]. Oncotarget, 2018, 9(6): 6771 - 6779.
- [23] 杨 姣, 张湘奇, 陈君君, 等. 消癌平注射液对人肝癌 HepG2 和 MHCC97H 细胞侵袭和转移抑制作用及分子机制研究[J]. 中国药师, 2019, 22(3): 412 - 417.
- [24] 李吉磊, 许彦超, 杨莉丽, 等. 康艾注射液治疗食管癌的网络药理学研究及实验验证[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 139 - 145.
- [25] 余 凌, 孙 越. 白花蛇舌草注射液对人卵巢癌细胞 HO - 8910PM 生物学行为的影响[J]. 中国药师, 2019, 22(8): 1396 - 1400.
- [26] 秦丽娟, 贾永森, 赵喜庆, 等. 鸦胆子油乳注射液对胶质瘤细胞侵袭性的影响及其可能机制[J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(3): 347 - 450.
- [27] 唐翠萍, 吴 阳, 周寒静, 等. 康莱特注射液联合紫杉醇对人乳腺癌细胞的化疗增效作用[J]. 重庆医学, 2016, 45(24): 3336 - 3339.
- [28] CHEN X, QI S, LI Z, et al. Shenqi Fuzheng Injection (SFI) Enhances IFN - α Inhibitory Effect on Hepatocellular Carcinoma Cells by Reducing VEGF Expression: Validation by Gene Silencing Technique [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 8084109.
- [29] WANG H, HU H, RONG H, et al. Effects of compound Kushen injection on pathology and angiogenesis of tumor tissues [J]. Oncol Lett, 2019, 17(2): 2278 - 2282.
- [30] YIN JH, ZHU XY, SHI WD, et al. Huachansu injection inhibits metastasis of pancreatic cancer in mice model of human tumor xenograft [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 483.
- [31] SHI Q, DIAO Y, JIN F, et al. Anti - metastatic effects of Aidi on human esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting epithelial - mesenchymal transition and angiogenesis [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1): 131 - 138.
- [32] HUANG X, QIN J, LU S. Kanglaite stimulates anticancer immune responses and inhibits HepG2 cell transplantation - induced tumor growth [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(4): 2153 - 2159.
- [33] PAN P, WU Y, GUO ZY, et al. Antitumor activity and immunomodulatory effects of the intraperitoneal administration of Kanglaite *in vivo* in Lewis lung carcinoma [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 143(2): 680 - 685.
- [34] 樊慧婷, 丁世兰, 裴迎霞, 等. 康艾注射液调节荷瘤机体免疫功能的研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(18): 2154 - 2160.
- [35] 闫 哲, 彭丽丽, 申 婷, 等. 康莱特注射液对 Lewis 肺癌小鼠 TAM 及 HIF - 1 α 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(10): 1047 - 1049.
- [36] 薛 瑞, 曹军华, 李瑞生, 等. 参芪扶正注射液对肝癌细胞株 H22 的抑制作用及机制研究[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(5): 544 - 546.
- [37] XIONG Y, ZHAO QY, GU LY, et al. Shenqi Fuzheng Injection Reverses Cisplatin Resistance through Mitofusin - 2 - Mediated Cell Cycle Arrest and Apoptosis in A549 / DDP Cells [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 8258246.
- [38] ZHANG XW, LIU L, ZHANG XZ, et al. Kanglaite inhibits the expression of drug resistance genes through suppressing PVT1 in cisplatin - resistant gastric cancer cells [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1789 - 1794.
- [39] 文柳静, 张 洁. 参芪扶正注射液通过调控 miR - 29b / Bcl - 2 通路逆转胰腺癌多药耐药研究[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4262 - 4267.
- [40] 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.
- [41] WANG Y, ZHANG C, ZHANG S, et al. Kanglaite sensitizes colorectal cancer cells to Taxol via NF - κ B inhibition and connexin 43 upregulation [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1280.
- [42] 熊 新, 周远大. 蟾酥注射液对 HL60 / ADM 细胞多药耐药的逆转作用研究[J]. 中国药房, 2012, 23(7): 587 - 590.
- [43] 熊 新, 周远大. 蟾酥注射液逆转 HL60 / 阿霉素细胞多药耐药的机制[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(3): 337 - 340.
- [44] 张湘奇, 陈君君, 杨 姣, 等. 消癌平注射液调节核受体增强紫杉醇抑制卵巢癌 A2780 细胞增殖的机制[J]. 医药导报, 2019, 38(6): 693 - 700.
- [45] LIU WY, ZHANG JW, YAO XQ, et al. Shenmai injection enhances the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs against colorectal cancers via improving their subcellular distribution [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(2): 264 - 276.
- [46] PAN Z, WANG K, CHEN Q, et al. SFI Enhances Therapeutic Efficiency of Gefitinib: An Insight into Reversal of Resistance to Targeted Therapy in Non - Small Cell Lung Cancer Cells [J]. J Cancer, 2020, 11(2): 334 - 344.
- [47] ZHANG J, QU ZP, YAO H, et al. An effective drug sensitizing agent increases gefitinib treatment by down regulating PI3K / Akt / mTOR pathway and up regulating autophagy in non - small cell lung cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109169.
- [48] 赵河通, 翟笑枫. 中药复方治疗原发性肝癌的临床研究进展[J]. 中医药导报, 2017, 23(17): 107 - 110.

(收稿日期: 2023 - 04 - 20; 修回日期: 2023 - 05 - 25)