

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251131

## 中医药调控Hedgehog信号通路防治肝细胞癌的研究现状

蔡修成<sup>1</sup>, 李晓东<sup>1,2,3</sup>

1 湖北中医药大学中医学院, 武汉 430061

2 湖北省中医院肝病研究所, 中医肝肾研究及应用湖北省重点实验室, 武汉 430061

3 湖北时珍实验室, 武汉 430061

通信作者: 李晓东, lixiaodong555@126.com (ORCID: 0000-0002-6406-9416)

**摘要:** 肝细胞癌(HCC)的发病机制涉及慢性肝损伤引发的炎症与肝纤维化,导致肝干细胞异常增殖及变异,形成肿瘤细胞。虽然HCC的西医疗法取得了较大进展,但患者5年生存率不足20%,且面临耐药性强、不良反应等局限性。近年来,中医药以其多成分、多靶点调控肿瘤微环境及信号通路的独特优势,在抗肿瘤领域的应用逐渐受到重视。Hedgehog信号通路在细胞增殖、分化及肿瘤转移中发挥重要作用,其在肝癌发生发展中的作用日益受到关注。本文综述了中药单体和中药复方靶向调控Hedgehog信号通路发挥抗HCC的机制和研究进展,旨在为中医药防治HCC提供新的思路。

**关键词:** 癌,肝细胞; 蛋白质类; 信号传导; 中医治疗学

**基金项目:** 湖北省公共卫生领军人才培养计划(鄂卫通[2021]73号); 湖北省自然科学基金(2024AFD337)

### Current status of research on traditional Chinese medicine regulating the Hedgehog signaling pathway for prevention and treatment of hepatocellular carcinoma

CAI Xiucheng<sup>1</sup>, LI Xiaodong<sup>1,2,3</sup>

1. College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 2. Institute of Liver Diseases, Hubei Key Laboratory of Theoretical and Applied Research of Liver and Kidney in Traditional Chinese Medicine, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430061, China; 3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430061, China

Corresponding author: LI Xiaodong, lixiaodong555@126.com (ORCID: 0000-0002-6406-9416)

**Abstract:** The pathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC) involves inflammation and liver fibrosis caused by chronic liver injury, leading to the abnormal proliferation and mutation of liver stem cells and the formation of tumor cells. Although great progress has been made in Western medicine treatment of HCC, the 5-year survival rate of patients remains below 20%, with the limitations such as strong drug resistance and adverse reactions. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has gradually gained attention in the field of antitumor therapy due to its unique advantages of regulating tumor microenvironment and signaling pathways through multiple components and targets. The Hedgehog signaling pathway plays an important role in cell proliferation, differentiation, and tumor metastasis, and its role in the development and progression of liver cancer has attracted more and more attention. This article reviews the mechanisms and research advances in the anti-HCC effect of TCM monomers and compound prescriptions through targeted regulation of the Hedgehog signaling pathway, in order to provide new ideas for TCM prevention and treatment of HCC.

**Key words:** Carcinoma, Hepatocellular; Hedgehog Proteins; Signal Transduction; Therapeutics (TCM)

**Research funding:** Hubei Province Public Health Leading Talent Training Program (E Wei Tong [2021] No. 73); Natural Science Foundation of Hubei Province (2024AFD337)

肝细胞癌(HCC)约占原发性肝癌的90%,每年导致全球数十万患者死亡<sup>[1]</sup>。HCC通常在晚期才被确诊,此时患者的5年生存率低于15%<sup>[2-3]</sup>。病毒性肝炎(主要是HBV、HCV感染)、非酒精性脂肪性肝病和糖尿病等与HCC发病密切相关。在我国,HCC主要是由具有病毒性肝炎背景的肝硬化发展而来,通常遵循“病毒性肝炎-肝硬化-HCC”这个演变过程。尽管HCC的治疗水平在不断提高,肝移植、手术切除、全身治疗和肝脏靶向治疗等多种治疗方法在不断进步和创新,但是目前只有手术治疗被认为是HCC的潜在根治性疗法,但只有15%的患者具有手术治疗的机会<sup>[4]</sup>。近年来,分子靶向和免疫治疗虽然取得一定进展,但因毒副作用导致其在临床应用受限。此外,因二氢嘧啶脱氢酶<sup>[5]</sup>、多药耐药基因MDR-1和p-糖蛋白基因产物的过表达,HCC被认为是一种化疗耐药肿瘤。以上提示,HCC的西医治疗方法存在局限性<sup>[6]</sup>,也是HCC患者病情恶化及死亡的重要因素,所以适时且高效地干预与治疗HCC是目前面临的挑战及关注的焦点。

中医药以其含有众多成分、能作用于多个靶点和环节、关联多个信号通路以及具有较低毒副作用的特点,在HCC治疗中具备独特优势,已成为HCC的常规新兴疗法,并且已然在全球范围内获得持续关注。中医药靶向治疗HCC是多信号、多通路的,如复方斑蝥胶囊可以靶向Wnt/ $\beta$ -catenin通路抑制HCC转移<sup>[7]</sup>;雷公藤红素通过FAK/MEK/ERK信号通路,改善HCC的耐药情况<sup>[8]</sup>;灵芝酸A通过抑制JAK/STAT信号通路,抑制肝癌细胞的生长<sup>[9]</sup>,太白贝母通过调控PI3K/AKT通路抑制肝癌细胞增殖与迁移<sup>[10]</sup>。Hedgehog(Hh)信号通路在调节胚胎发育以及成人组织稳态中起重要作用<sup>[11]</sup>。在肝癌发生发展进程中,Hh通路常被看作是一种肝癌驱动信号,其异常活化与肿瘤生长、存活和转移侵袭相关联,然而Hh信号通路在抗肿瘤免疫调节方面的作用在近些年才逐渐受到关注。基于此,本文对Hh信号通路进行概述,探讨其与HCC的关联,以及中药单体和中药复方通过Hh信号通路抗HCC的作用机制,旨在为HCC的治疗开辟新思路与新策略。

## 1 Hh信号通路概述

Hh信号转导是一种经典且保守的通路,在生理条件下控制胚胎发育和组织修复<sup>[12]</sup>。Hh信号通路上关键的膜受体为Patched(PTCH),当PTCH未与Hh信号结合时,会抑制G蛋白耦合受体Smoothered(SMO)的活性;一

旦PTCH与Hh信号结合,SMO蛋白不会受到抑制,并会转移至细胞膜。SMO蛋白如未和Cos2/Sufu/Gli三聚体结合,则三聚体上的Gli就会被蛋白激酶A(PKA)、酪蛋白激酶1(CK1)和糖原合成酶激酶3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )磷酸化,被磷酸化的Gli会被泛素化部分降解,变成Gli的抑制状态(Gli-R)。而Hh信号激活状态下SMO会转移至细胞膜上,SMO与Cos2/Sufu/Gli三聚体结合后,Gli从三聚体上脱离,该状态的Gli被称为Gli-A。而Gli-A会激活下游靶基因的转录,如B细胞淋巴瘤基因2(Bcl2)、细胞周期蛋白D1基因(CCND1),从而发挥其作用。

Hh信号通路传导异常会导致一系列面部发育障碍,从轻微的改变到更严重的疾病,例如严重的唇裂和腭裂<sup>[13]</sup>。该通路的异常激活已被证实参与多种实体瘤的恶性转化、进展、耐药和转移过程,包括胶质母细胞瘤、基细胞瘤、肝母细胞瘤、HCC、肺癌、乳腺癌和前列腺癌<sup>[14-18]</sup>。

Hh信号通路中独特的信号分子,包括Hh的同源蛋白:Shh、Dhh、Ihh配体,以及PTCH1、SMO和转录因子(Gli1/Gli2/Gli3),其在多数恶性肿瘤组织中呈现高表达,并被认为是肿瘤进展和预后的生物标志物<sup>[19-20]</sup>。其中,SMO被认为是干预小分子(如LDE225和GDC-0449)抑制该通路的有效分子靶标<sup>[18,21]</sup>。

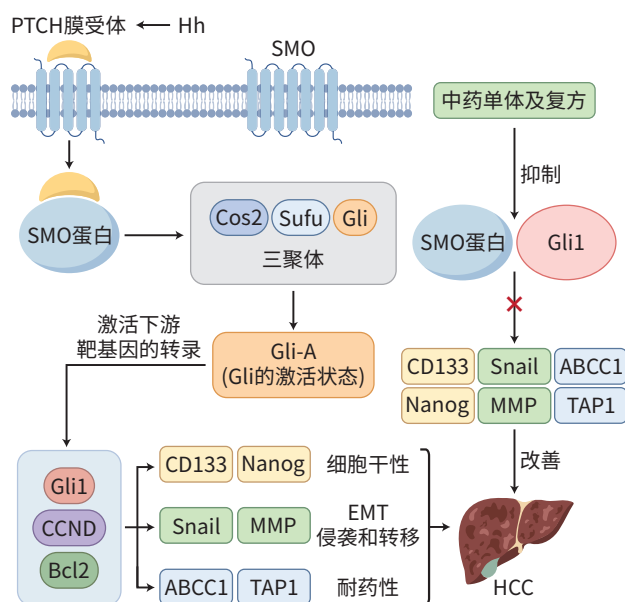
## 2 Hh信号与HCC

Hh信号通路在HCC的发生发展中扮演着不可替代的角色,包括癌前病变、HCC的转移与侵袭、肿瘤细胞增殖和肿瘤新生血管、调控HCC化疗耐药性<sup>[22]</sup>。

Hh信号通路对于调节正常细胞增殖和胚胎发育至关重要,异常激活可以导致HCC发生发展。在健康成人中,Hh信号通路通常处于抑制状态;而在HCC细胞中,Hh信号被激活,并促进HCC的转移和增殖,表现为SMO蛋白和Gli1、Gli2的转录活性高表达。

在病理条件下,肝上皮细胞被诱导分泌Hh配体,进而通过旁分泌机制激活邻近Hh反应细胞中的Hh信号转导。Hh信号转导可通过Hh配体与PTCH1受体的相互作用启动,从而减轻其对辅助受体SMO的抑制作用,进而激活相关癌基因同源物Gli,包括Gli1、Gli2和Gli3。其中,Gli1是唯一的转录激活因子,可触发一些基因的转录,包括基质金属蛋白酶(MMP)、蜗牛家族转录抑制因子1(Snail)、CD133、Myc原癌基因(c-Myc)、ATP结合转运蛋白C亚家族成员1(ABCC1)、抗原加工相关转运蛋白1(TAP1)、Nanog蛋白、叉头盒S1(FOXS1)和程序性死亡配体1(PDL1),并促进癌细胞的增殖、存活、侵袭、迁移

和耐药。受损的肝细胞和非实质细胞中持续的Hh信号激活会导致肝细胞发生癌变<sup>[23]</sup>。靶向抑制Gli可以作为治疗HCC有前途的方法<sup>[11]</sup>(图1)。



注:EMT,上皮-间充质转化。

图1 中医药靶向Hh信号通路调控HCC的机制  
Figure1 Traditional Chinese medicine targeting Hh to regulate hepatocellular carcinoma

Zhang等<sup>[24]</sup>研究显示,胆固醇的合成促进SMO激活,维持HCC中肿瘤干细胞(CSC)的干性,并激活Hh信号通路,促进肿瘤转移。Lee等<sup>[25]</sup>研究发现,在饮食相关(如非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎)的HCC中,肝祖细胞逐渐转化为具有干细胞样特性的细胞亚群[肿瘤起始细胞(tumor-initiating cell, TIC)]并高表达,而Hh信号可以维持TIC的细胞干性,促进HCC的发生发展。另一项研究表明,抑制Hh信号激活可削弱肝脏TIC干性维持能力,从而抑制HCC的发生。Ikeda等<sup>[26]</sup>研究表明,Hh信号通路的激活可以导致HCC的化疗耐药性,缺氧环境是化疗耐药性的一个重要特征,而缺氧可以激活Hh通路并促进HCC细胞的上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、侵袭和降低化疗敏感性。进一步研究表明,抑制Hh信号通路中SMO和Gli蛋白可以提高化疗的敏感性。

### 3 中医药基于Hh信号通路抗HCC

#### 3.1 中药单体

3.1.1 茶黄素 茶黄素是从红茶或绿茶中提取的一类苯并卓酚酮结构化合物,由茶叶发酵过程中茶多酚及其

衍生物氧化缩合形成,具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗突变、抗肿瘤和调节免疫细胞功能等药理作用<sup>[27]</sup>。徐成润教授团队发现,茶黄素可以抑制肝肿瘤细胞增殖,促进肝肿瘤细胞凋亡,其作用机制可能与降低Hh信号通路相关的Gli1、SMO和PTCH1 mRNA、Wnt/ $\beta$ -catenin及相关蛋白表达相关,最终诱导HepG2凋亡,抑制其增殖<sup>[28]</sup>。

3.1.2 千层纸素A 千层纸素A是一种从中药黄芩中提取的黄酮类化合物,具有抗炎、抗癌、抗病毒、抗凝和保护神经细胞的生物效应<sup>[29]</sup>。既往研究<sup>[30]</sup>表明,千层纸素A可通过诱导肿瘤细胞凋亡和分化、逆转多种耐药和调控肿瘤细胞代谢等机制发挥抗癌作用。李万红教授研究团队实验发现,千层纸素A可以通过脯氨酰4-羟化酶 $\beta$ 亚基(P4HB)介导的Hh信号通路抑制肝癌细胞血管新生,抑制肝肿瘤生成<sup>[31]</sup>。

3.1.3 虫草素 虫草素作为中药蛹虫草的天然成分,在体外实验中表现出对肿瘤细胞的显著抑制作用。虫草素能够干扰肿瘤细胞的生命周期,使其在特定阶段停滞,同时促使肿瘤细胞凋亡,从而发挥其抗肿瘤效果<sup>[32]</sup>。研究显示,虫草素可以调控Hh信号通路中Gli1及其下游凋亡相关因子,抑制肝癌细胞的增殖、聚集形成并促进肝癌细胞凋亡<sup>[33]</sup>。

3.1.4 蝙蝠葛碱 蝙蝠葛碱也被称为北豆根碱,是从防己科植物蝙蝠葛的干燥根茎中提取的一种苜蓿基四氢异喹啉类生物碱<sup>[34]</sup>。蝙蝠葛碱有明显的抑菌和抗炎的效用,并且在近年来的研究中发现其还具备抗心律失常、抗氧化损伤以及抗肿瘤等多种作用<sup>[35]</sup>。朱鹏飞等<sup>[36]</sup>发现蝙蝠葛碱可以增加Cleaved Caspase 3的表达,通过Hh信号通路抑制下游凋亡相关基因Bcl-2表达,促进肝癌细胞凋亡。

3.1.5 悬钩子碱 悬钩子碱是一种来源于天然植物粗叶悬钩子果实和根茎的生物碱。既往研究报道,悬钩子碱常用于治疗肝病,对肝肿瘤细胞的增殖和凋亡发挥作用<sup>[37]</sup>。Zhao等<sup>[38]</sup>研究发现,悬钩子碱可以靶向抑制肝癌小鼠肿瘤中的SHh信号通路,下调SHh配体表达,阻断其与PTCH1受体结合,抑制跨膜蛋白SMO的活化,阻止下游转录因子Gli1的核转位,显著降低Gli1调控的促癌基因表达,如CCND1、Bcl-2,诱导肝癌细胞周期阻滞(G0/G1期),从而抑制肝肿瘤的迁移和侵袭。

3.1.6 柴胡皂苷 柴胡皂苷是柴胡中的主要生物活性成分,属于五环三萜类齐墩果烷型衍生物,具有抗炎、抗癌、抗病毒和调节免疫等作用<sup>[39]</sup>。Zhang等<sup>[40]</sup>研究表明,柴胡皂苷能激活SEN5(SUMO特异性肽酶5)的表

达,抑制Hh信号通路中SUMO 1和Gli1的表达。柴胡皂苷能抑制Hep 3B细胞生长,增强肝癌化疗敏感性,降低耐药性,从而提高肝癌的化疗疗效。

**3.1.7 白杨素** 白杨素是一种广泛存在于自然界的黄酮化合物,具有抗肿瘤、抗氧化和抗病毒等多重药理活性。既往研究表明,白杨素类似物8-溴-7-甲氧基白杨素优先抑制来自肝癌细胞系SMMC-7721中干细胞的增殖活性和自我更新,且呈浓度依赖性<sup>[41]</sup>。张燕琴等<sup>[42]</sup>发现,白杨素通过抑制CK2激酶活性阻断Hh信号传导通路,从而抑制人肝癌细胞系SMMC-7721肝癌干细胞特性。

**3.1.8 麦冬皂苷B** 麦冬皂苷B是从中药麦冬中提取的一种生物活性成分,对肿瘤细胞起到多种抑制效果,如抑制肿瘤细胞的增殖、迁移以及侵袭,并且可以促使肿瘤细胞凋亡和自噬<sup>[43]</sup>。安琪等<sup>[44]</sup>的研究显示,麦冬皂苷B通过刺激SHh/Gli1信号通路抑制EMT,降低HCC的化疗耐药性,提高化疗效果。

**3.1.9 益母草碱** 益母草碱是从唇形科植物益母草中提取的主要生物碱,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡、抗病毒和保护肝、肾的作用<sup>[45]</sup>。有研究表明,益母草碱可以抑制SHh配体释放及跨膜蛋白SMO的活化,下调Gli1调控的促增殖基因(CCND1、c-Myc)和血管内皮生长因子(VEGF)表达,诱导SMC-7721肝癌细胞G2/M期阻滞,抑制肝癌细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[46]</sup>。

## 3.2 中药复方

**3.2.1 复方叶下珠** 复方叶下珠是由叶下珠、莪术、半枝莲、山慈菇及黄芪组成,具有清热解毒、扶正祛邪的功效。主要用于治疗HBV相关HCC,可抑制HBV DNA复制,下调肿瘤蛋白URF4、URF7、URF11以及URF19的表达,提高抑癌蛋白DRG2(发育调控GTP结合蛋白2)表达,延缓肝硬化向肝癌的发展进程<sup>[47]</sup>。进一步研究表明,复方叶下珠可以通过抑制HBV X蛋白(HBX)降低Hh信号通路中相关因子PTCH1、Gli1的mRNA和蛋白表达,进而抑制HepG2细胞的体外增殖、迁移<sup>[48]</sup>。同样,在体内实验中,复方叶下珠可以抑制Hh通路相关因子的表达,抑制裸鼠移植瘤增殖,发挥抗癌作用。

**3.2.2 槲蕈散** 槲蕈散由槲寄生、生黄芪、丹参、水红花子、莪术、白花蛇舌草、郁金和苦参8味药物组成,临床常用于肝纤维化、肝癌前病变和肝癌的治疗。有研究表明,槲蕈散可以抑制大鼠肝癌病变,其通过调控端粒酶活性,抑制c-Myc,诱导肝癌细胞凋亡<sup>[49]</sup>。姜瑛教授团队研究发现,槲蕈散可激活肝癌大鼠Hh信号通路,上调

其下游分子CyclinD、Cyclin E的表达,促进卵圆细胞增殖并向肝细胞分化,进而抑制肝癌细胞<sup>[50]</sup>。

**3.2.3 消癌平** 消癌平由半枝莲、白花蛇舌草、藤梨根、三棱、莪术和黄芪组成。占静<sup>[51]</sup>研究指出,消癌平在肝癌治疗中具有显著疗效,不仅能够控制肝癌的进展,还能改善患者的生存质量,对于提高晚期肝癌患者的生存率具有重要意义。进一步研究表明,在构建Hep3B裸鼠皮下移植瘤模型中,消癌平可下调EpCAM(上皮细胞黏附分子)、CD24、CD47、Sox2(SRY-box转录因子2)、Oct4(八聚体结合转录因子4)和SALL4(锌指转录因子4)的表达,上调CD13和ALDH1(乙醛脱氢酶1)的表达,通过Hippo信号通路、Wnt信号通路和Hh通路,抑制肝癌的干性<sup>[51]</sup>。

**3.2.4 蟾蜍灵** 蟾蜍灵是由蟾酥皮及其提取物组成,在临床中常用于癌症的治疗。Sheng等<sup>[52]</sup>研究发现,蟾蜍灵可通过影响Hh信号通路中PTCH1、Gli1、Gli3蛋白的表达,抑制肝癌细胞的EMT、细胞外基质降解和血管生成;通过抑制Gli1和Gli3的表达,下调肝癌细胞下游靶分子MMP-2、MMP-9、 $\beta$ -catenin和VEGF的表达,显著降低肝癌的恶性程度。

综上,中药单体及中药复方可通过调控Hh通路发挥抗HCC作用,这为HCC的防治提供了新途径和新思路(表1)。

## 4 小结与展望

HCC的高死亡率与现有治疗手段的局限性,凸显出开发更有效干预策略的迫切需求。Hh信号通路在HCC发生发展中起重要驱动作用,通过促进肿瘤细胞增殖、侵袭、血管生成及化疗抵抗等过程推动疾病进展。中医药在此领域展现出独特优势:(1)以茶黄素、虫草素为代表的中药单体及复方叶下珠、槲蕈散等为代表的复方制剂,能多靶点抑制Hh通路关键分子(如Gli1、SMO),显著削弱肿瘤干细胞特性及EMT,从而降低癌细胞干性、迁移侵袭能力和耐药性;(2)通过调控Hh通路,与肿瘤微环境的互作网络(如逆转免疫抑制状态、抑制异常血管生成),中医药可重塑HCC恶性表型并增强放疗化疗敏感性。这种“多成分-多靶点-多通路”的协同机制,不仅为阐明中医药抗癌的科学内涵提供依据,也为构建低毒高效的联合治疗方案奠定基础。未来需进一步推进临床转化研究,系统解析中药调控Hh通路的表观遗传及代谢重编程机制,以加速中医药在HCC精准治疗中的临床应用。

表1 中医药调控Hh信号通路防治HCC的机制

中药单体和复方	模型	剂量	作用靶点	作用	参考文献
茶黄素	肝癌HepG2细胞	20,40,80 $\mu\text{mol/L}$	抑制Hh/SMO、Wnt/ $\beta$ -catenin通路	抑制肿瘤细胞增殖,诱导凋亡	[28]
千层纸素A	HepG2/MHCC97-L、Bel-7402、HCCLM3、Huh7、SMMC-7721及HUVEC细胞	0,2.5,5,10,20,40,80,100 $\mu\text{mol/L}$	抑制P4HB/Hh通路	抑制肝癌细胞血管新生	[31]
虫草素	Huh7、HepG2及SMMC-7721细胞系	40,80,120 $\mu\text{mol/L}$	抑制Hh/Gli1	抑制肝癌细胞聚集、增殖,并促进其凋亡	[33]
蝙蝠葛碱	Huh7细胞	2,4,8 $\mu\text{g/mL}$	抑制Hh/Bcl2	促进肝癌细胞凋亡	[36]
悬钩子碱	HepG2细胞	0,0.25,0.5 $\text{mg/mL}$	抑制SHh/PTCH/Gli1/SMO	抑制肝肿瘤细胞迁移和侵袭	[38]
柴胡皂苷	Hep3B细胞	0,2,4,6,10,15 $\mu\text{mol/L}$	抑制SHh/Gli1/SMO	抑制肝Hep3B细胞生长,提高化疗敏感性	[40]
白杨素	SMMC-7721细胞系	5,10,20 $\mu\text{mol/L}$	抑制Hh/Gli1/SMO	抑制人肝癌细胞SMMC-7721肝癌干细胞特性	[42]
麦冬皂苷B	HepG2/ADM	5,10,20,40,80 $\mu\text{mol/L}$	抑制SHh/Gli1	抑制肝癌细胞的增殖、迁移与侵袭,提高对ADM的敏感性	[44]
益母草碱	人肝癌细胞株SMMC-7721	10,20,30 $\mu\text{g/mL}$	抑制SHh/Gli1/SMO	抑制肝癌细胞增殖和血管生成	[46]
复方叶下珠	HepG2细胞	2,4,6 $\mu\text{g/mL}$	抑制SHh/PTCH/Gli1	抑制HCC的体外增殖和迁移	[48]
槲芪散	HCC大鼠	5 $\text{mmol/L}$	抑制Hh/Cyclin D/Cyclin E	促进肝癌细胞凋亡	[50]
消癌平	Hep3B的肝癌裸鼠皮下移植瘤模型	100 $\text{mg/kg}$	抑制Hh/Gli1、Hippo信号通路、Wnt信号通路	抑制肝癌干性	[51]
蟾蜍灵	HCC-LM3细胞	0.04,0.214,0.412 $\mu\text{g/mL}$	抑制SHh/PTCH1/Gli1/MMP-2、MMP-9、 $\beta$ -catenin、VEGF	抑制上皮间质转化和血管新生	[52]

注:HUVEC,人脐静脉内皮细胞;ADM,阿霉素。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 蔡修成负责课题设计,资料分析,撰写论文;李晓东负责拟定写作思路,指导撰写文章并定稿。

#### 参考文献:

- [1] WANG WY, WEI C. Advances in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. Genes Dis, 2020, 7(3): 308-319. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.01.014.
- [2] BROZZETTI S, BEZZI M, de SANCTIS GM, et al. Elderly and very elderly patients with hepatocellular carcinoma. Strategy for a first line treatment[J]. Ann Ital Chir, 2014, 85(2): 120-128.
- [3] RAMANI A, TAPPER EB, GRIFFIN C, et al. Hepatocellular carcinoma-related mortality in the USA, 1999-2018[J]. Dig Dis Sci, 2022, 67(8): 4100-4111. DOI: 10.1007/s10620-022-07433-8.
- [4] HAO XP, SUN GS, ZHANG Y, et al. Targeting immune cells in the tumor microenvironment of HCC: New opportunities and challenges[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 775462. DOI: 10.3389/fcell.2021.775462.
- [5] KATO A, MIYAZAKI M, AMBIRU S, et al. Multidrug resistance gene (MDR-1) expression as a useful prognostic factor in patients with human hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. J Surg Oncol, 2001, 78(2): 110-115. DOI: 10.1002/jso.1129.
- [6] LONG LJ, WANG ZY, ZHAO YL, et al. Research advances in traditional Chinese medicine for the treatment of hepatocellular carcinoma by regu-

lating immune cells[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(2): 349-358. DOI: 10.12449/JCH250223.

龙丽娟,王宗玉,赵雅丽,等. 中药调控免疫细胞治疗肝细胞癌的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(2): 349-358. DOI: 10.12449/JCH250223.

- [7] LI QJ, WAN LJ, LYU L. Effects of compound *MyIabris* capsule on proliferation, apoptosis, migration and invasion of colon cancer cells by regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(11): 2768-2773.

李秋菊,万丽娟,吕雷. 复方斑蝥胶囊调节Wnt/ $\beta$ -Catenin信号通路对结肠癌细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(11): 2768-2773.

- [8] LUO XM, ZENG XM, CAI LR, et al. Effects of celastrol on drug resistance of liver cancer cells through FAK/MEK/ERK signaling pathway[J]. China Pharm, 2024, 35(20): 2477-2481. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.06.

罗晓明,曾贤敏,蔡良初,等. 雷公藤红素通过FAK/MEK/ERK信号通路对肝癌细胞耐药性的影响[J]. 中国药房, 2024, 35(20): 2477-2481. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.20.06.

- [9] ZHANG XW, DENG X, CHEN ZS, et al. Research progress on the potential mechanism of Lingzhi(*Ganoderma*) in hepatic carcinoma treating[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2025, 27(8): 77-82. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.08.015.

张雪巍,邓鑫,陈泽山,等. 灵芝治疗肝癌潜在作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(8): 77-82. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.08.015.

- [10] ZHANG R, REN QW, WEI PF, et al. Study on Taipei Fritillary Bulb on

- the inhibition of proliferation and migration of liver cancer cell through PI3K/AKT signaling pathway[J]. J Changchun Univ Chin Med, 2025, 41(6): 634-639. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2025.06.010.
- 张睿,任清维,卫培峰,等. 太白贝母调控PI3K/AKT通路抑制肝癌细胞增殖与迁移[J]. 长春中医药大学学报, 2025, 41(6): 634-639. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2025.06.010.
- [11] CHEN SS, ZHOU BH, HUANG W, et al. The deubiquitinating enzyme USP44 suppresses hepatocellular carcinoma progression by inhibiting Hedgehog signaling and PDL1 expression[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(12): 830. DOI: 10.1038/s41419-023-06358-y.
- [12] NAGASE T, NAGASE M, MACHIDA M, et al. Hedgehog signaling: A biophysical or biomechanical modulator in embryonic development [J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1101: 412-438. DOI: 10.1196/annals.1389.029.
- [13] ABRAMYAN J. Hedgehog signaling and embryonic craniofacial disorders[J]. J Dev Biol, 2019, 7(2): 9. DOI: 10.3390/jdb7020009.
- [14] LIM S, LIM SM, KIM MJ, et al. Sonic hedgehog pathway as the prognostic marker in patients with extensive stage small cell lung cancer[J]. Yonsei Med J, 2019, 60(10): 898-904. DOI: 10.3349/ymj.2019.60.898.
- [15] LI QY, ZHANG Y, ZHAN HF, et al. The Hedgehog signalling pathway and its prognostic impact in human gliomas[J]. ANZ J Surg, 2011, 81(6): 440-445. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2010.05585.x.
- [16] EFRONI S, MEERZAMAN D, SCHAEFER CF, et al. Systems analysis utilising pathway interactions identifies sonic hedgehog pathway as a primary biomarker and oncogenic target in hepatocellular carcinoma[J]. IET Syst Biol, 2013, 7(6): 243-251. DOI: 10.1049/iet-syb.2010.0078.
- [17] CHEN XL, LINGALA S, KHOBYARI S, et al. Epithelial mesenchymal transition and hedgehog signaling activation are associated with chemoresistance and invasion of hepatoma subpopulations[J]. J Hepatol, 2011, 55(4): 838-845. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.043.
- [18] NOMAN AS, UDDIN M, CHOWDHURY AA, et al. Serum sonic hedgehog (SHH) and interleukin-6 (IL-6) as dual prognostic biomarkers in progressive metastatic breast cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 1796. DOI: 10.1038/s41598-017-01268-4.
- [19] LIU ZK, TU KS, WANG YF, et al. Hypoxia accelerates aggressiveness of hepatocellular carcinoma cells involving oxidative stress, epithelial-mesenchymal transition and non-canonical hedgehog signaling[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(5): 1856-1868. DOI: 10.1159/000485821.
- [20] de REYNIÈS A, JAVELAUD D, ELAROUCI N, et al. Large-scale pan-cancer analysis reveals broad prognostic association between TGF- $\beta$  ligands, not Hedgehog, and GLI1/2 expression in tumors[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14491. DOI: 10.1038/s41598-020-71559-w.
- [21] FAN YH, DING J, NGUYEN S, et al. Aberrant hedgehog signaling is responsible for the highly invasive behavior of a subpopulation of hepatoma cells[J]. Oncogene, 2016, 35(1): 116-124. DOI: 10.1038/onc.2015.67.
- [22] DING J, LI HY, ZHANG L, et al. Hedgehog signaling, a critical pathway governing the development and progression of hepatocellular carcinoma[J]. Cells, 2021, 10(1): 123. DOI: 10.3390/cells10010123.
- [23] MACHADO MV, DIEHL AM. Hedgehog signalling in liver pathophysiology[J]. J Hepatol, 2018, 68(3): 550-562. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.10.017.
- [24] ZHANG ZR, YANG JY, LIU R, et al. Inhibiting HMGCR represses stemness and metastasis of hepatocellular carcinoma via Hedgehog signaling[J]. Genes Dis, 2024, 11(5): 101285. DOI: 10.1016/j.gendis.2024.101285.
- [25] LEE TK, GUAN XY, MA S. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma: From origin to clinical implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 19(1): 26-44. DOI: 10.1038/s41575-021-00508-3.
- [26] IKEDA M, MORIZANE C, UENO M, et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives[J]. Jpn J Clin Oncol, 2018, 48(2): 103-114. DOI: 10.1093/jjco/hyx180.
- [27] ZHANG X, YIN JL, WANG JX, et al. Research progress on anti-tumor mechanism of theaflavins natural products[J]. Cancer Res Prev Treat, 2022, 49(8): 820-826. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1292.
- 张雪,尹君丽,王稼祥,等. 茶黄素类天然产物抗肿瘤机制的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(8): 820-826. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2022.21.1292.
- [28] GUO YM, SU YY, LIU SP, et al. Effects of theaflavins on HepG2 cell proliferation and apoptosis by regulating Wnt/ $\beta$ -catenin and Hedgehog signaling pathway[J]. J Guangdong Pharm Univ, 2024, 40(1): 73-77. DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2023090401.
- 郭永木,苏亚勇,刘双平,等. 茶黄素通过调节Wnt/ $\beta$ -catenin和Hedgehog信号通路对HepG2细胞增殖和凋亡的影响[J]. 广东药科大学学报, 2024, 40(1): 73-77. DOI: 10.16809/j.cnki.2096-3653.2023090401.
- [29] KAI J, YANG X, WANG ZM, et al. Oroxylin A promotes PGC-1 $\alpha$ /Mfn2 signaling to attenuate hepatocyte pyroptosis via blocking mitochondrial ROS in alcoholic liver disease[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 153: 89-102. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.031.
- [30] WEI LB, DAI YY, ZHOU YX, et al. Oroxylin A activates PKM1/HNF4  $\alpha$  to induce hepatoma differentiation and block cancer progression[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(7): e2944. DOI: 10.1038/cddis.2017.335.
- [31] ZHOU TT, ZHANG Y, LIU ZG, et al. Oroxylin A inhibiting the tumor angiogenesis of liver cancer by regulating P4HB-mediated hedgehog signal[J]. China Pharm, 2022, 25(12): 2061-2067. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.12.001.
- 周婷婷,张燕,刘兆国,等. 千层纸素A通过调控P4HB蛋白介导的hedgehog信号抑制肝癌血管生成[J]. 中国药师, 2022, 25(12): 2061-2067. DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.12.001.
- [32] JIN Y, MENG X, QIU ZD, et al. Anti-tumor and anti-metastatic roles of cordycepin, one bioactive compound of Cordyceps militaris[J]. Saudi J Biol Sci, 2018, 25(5): 991-995. DOI: 10.1016/j.sjbs.2018.05.016.
- [33] TONG WX, LUO N, LI GF, et al. Mechanism of cordycepin inhibiting proliferation and promoting apoptosis of hepatoma cells by regulating Gli1[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(2): 104-111. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220295.
- 童汪霞,罗宁,李桂凤,等. 虫草素通过调控Gli1介导抗肝癌细胞增殖及促凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 104-111. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220295.
- [34] HAN H, YIN X, ZHANG TY, et al. Research progress of dauricine [J]. Inf Tradit Chin Med, 2014, 31(2): 111-114.
- 韩华,殷鑫,张天宇,等. 蝙蝠葛碱的研究进展[J]. 中医药信息, 2014, 31(2): 111-114.
- [35] BIAN WS, ZHANG YB, ZHANG CY, et al. Research status of pharmacological action of dauricine[J]. Heilongjiang Sci, 2014, 5(7): 10-11. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8646.2014.07.003.
- 边文山,张英博,张朝颖,等. 蝙蝠葛碱药理作用的研究现状[J]. 黑龙江科学, 2014, 5(7): 10-11. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8646.2014.07.003.
- [36] ZHU PF, LYU J, LIU YM, et al. Effect and mechanism of dauricine on proliferation and apoptosis of hepatoma Huh7 cells[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(5): 1151-1156. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.05.019.
- 朱鹏飞,吕君,刘艳民,等. 蝙蝠葛碱对肝癌Huh7细胞增殖和凋亡的作用及机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1151-1156. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.05.019.
- [37] ZHAO JY, CHEN XZ, LIN W, et al. Total alkaloids of *Rubus alaeefolius* Poir inhibit hepatocellular carcinoma growth in vivo and in vitro via activation of mitochondrial-dependent apoptosis[J]. Int J Oncol, 2013, 42(3): 971-978. DOI: 10.3892/ijco.2013.1779.
- [38] ZHAO LX, WANG WX. miR-125b suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by targeting Sirtuin7[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18469-18475.
- [39] ZHONG D, ZHANG HJ, JIANG YD, et al. Saikosaponin-d: A potential chemotherapeutics in castration resistant prostate cancer by suppressing cancer metastases and cancer stem cell phenotypes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(4): 722-729. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.05.017.
- [40] ZHANG CY, JIANG ZM, MA XF, et al. Saikosaponin-d inhibits the

- hepatoma cells and enhances chemosensitivity through SENP5-dependent inhibition of Gli1 SUMOylation under hypoxia[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1039. DOI: 10.3389/fphar.2019.01039.
- [41] REN KQ, CAO XZ, LIU ZH, et al. 8-bromo-5-hydroxy-7-methoxychrysin targeting for inhibition of the properties of liver cancer stem cells by modulation of Twist signaling[J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(5): 1719-1729. DOI: 10.3892/ijo.2013.2071.
- [42] ZHANG YQ, PAN WN, YAN M, et al. Effects of chrysin on expression of CK2 $\alpha$  and Gli1 and spheroid formation in liver cancer stem-like cells from SMMC-7721 cell line[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2017, 29(12): 2117-2121, 2086. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.12.020.  
张燕琴, 潘伟男, 阎敏, 等. 白杨素对肝癌干细胞球形成及CK2 $\alpha$ 和Gli1表达的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(12): 2117-2121, 2086. DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.12.020.
- [43] HE BQ, ZHOU XJ, SHI DL, et al. Research progress on antitumor mechanism of *Ophiopogon japonicus* saponin B[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2018, 36(12): 2911-2914. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.12.022.  
何冰倩, 周小杰, 史冬玲, 等. 麦冬皂苷B抗肿瘤作用机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(12): 2911-2914. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2018.12.022.
- [44] AN Q, QI GZ, HAN C. Effects of ophiopogonin B on regulation of sonic hedgehog/glioma associated oncogene homolog 1 pathway on epithelial mesenchymal transformation and drug resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *World Clin Drug*, 2024, 45(3): 285-293. DOI: 10.13683/j.wph.2024.03.008.  
安琪, 齐光照, 韩超. 麦冬皂苷B调节Shh/Gli1通路对肝癌细胞上皮间质转化及耐药性的影响[J]. *世界临床药物*, 2024, 45(3): 285-293. DOI: 10.13683/j.wph.2024.03.008.
- [45] JUNG YY, KIM C, SHANMUGAM MK, et al. Leonurine ameliorates the STAT3 pathway through the upregulation of SHP-1 to retard the growth of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Signal*, 2024, 114: 1111003. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.1111003.
- [46] WANG J, LYU XM, QI LT. Impacts of leonurine on the proliferation, apoptosis and angiogenesis of hepatoma SMC-7721 cells by regulating shh/Gli1 signaling pathway[J]. *Chin J Cell Biol*, 2023, 45(10): 1493-1500. DOI: 10.11844/cjcb.2023.10.0007.  
王健, 吕雪梅, 元立廷. 益母草碱调节Shh/Gli1信号通路对肝癌SMC-7721细胞增殖、凋亡和血管生成的影响[J]. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45(10): 1493-1500. DOI: 10.11844/cjcb.2023.10.0007.
- [47] TONG GD, ZHANG X, ZHOU DQ, et al. Efficacy of early treatment on 52 patients with preneoplastic hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma by compound *Phyllanthus urinaria* L[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(4): 263-271. DOI: 10.1007/s11655-013-1320-7.
- [48] LI Y. The study of compound *phyllanthus urinaria* inhibits HBV related HCC through inactivation Hedgehog pathway[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020.  
栗昀. 复方叶下珠抑制Hedgehog信号通路发挥抗HBV相关HCC作用的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [49] DONG K, FENG P, JIANG Y, et al. Effects of mistletoe alkali and mistletoe polysaccharose proliferation and apoptosis of hepato carcinoma cells[J]. *J Cap Med Univ*, 2009, 30(1): 80-84. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2009.01.020.  
董坤, 丰平, 江瑛, 等. 槲寄生碱和多糖对肝癌细胞增生和凋亡的影响[J]. *首都医科大学学报*, 2009, 30(1): 80-84. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2009.01.020.
- [50] LI RF, BAI YF, WANG YJ, et al. Huqi San inhibits prehepatocarcinoma in rats probably through activating Hedgehog signaling pathway[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2017, 33(4): 661-668. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.04.014.  
李若菲, 白云飞, 王芸姣, 等. 槲芪散可通过激活Hedgehog信号通路抑制大鼠肝癌前病变的形成[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(4): 661-668. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.04.014.
- [51] ZHAN J. Preliminary study on the regulation of Xiaoaiping on the stem characteristics of hepatocellular carcinoma and related pathways[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2020.  
占静. 消癌平对肝癌组织“干性”特征的调控作用及相关通路的初步研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020.
- [52] SHENG X, SUN XT, SUN K, et al. Inhibitory effect of bufalin combined with Hedgehog signaling pathway inhibitors on proliferation and invasion and metastasis of liver cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4): 1513-1524. DOI: 10.3892/ijo.2016.3667.

收稿日期: 2025-03-01; 录用日期: 2025-05-06

本文编辑: 刘晓红

引证本文: CAI XC, LI XD. Current status of research on traditional Chinese medicine regulating the Hedgehog signaling pathway for prevention and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2403-2409.

蔡修成, 李晓东. 中医药调控Hedgehog信号通路防治肝细胞癌的研究现状[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2403-2409.