

引用格式:张帅哲,张莉雁,李若菡,等. 中药在肝癌治疗中的作用机制研究进展[J]. 巴楚医学, 2025, 8(4): 111-118. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-6113. 2025. 04. 017

Cite as: Zhang Shuaizhe, Zhang Liyan, Li Ruohan, et al. Research Progress on the Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Liver Cancer[J]. Bachu Medical Journal, 2025, 8(4): 111-118. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-6113. 2025. 04. 017

## 中药在肝癌治疗中的作用机制研究进展

张帅哲 张莉雁 李若菡 于海洋 吴思凯 周毅鸣 高小玲

(河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046)

**摘要:** 肝癌是全球常见的恶性肿瘤之一,其发病机制尚未被完全揭示。手术切除、放疗、肝移植等治疗方式已取得显著疗效,但仍存在许多并发症和术后不良反应。中药复方主要通过作用于 PI3K/AKT/mTOR, P53/SLC7A11/GPX4, JAK2/STAT3 和 Caspase-1/NLRP3/GSDMD 等信号通路,促进肝癌细胞凋亡,诱导细胞自噬、铁死亡及细胞焦亡,在肝癌治疗中发挥重要作用。本研究全面探讨中药在肝癌治疗中的相关信号通路,为肝癌治疗提供新靶点,进而推动中医药现代化进程。

**关键词:** 中药; 信号通路; 肝癌

**中图分类号:** R735.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2025)04-0111-08

### Research Progress on the Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Liver Cancer

Zhang Shuaizhe Zhang Liyan Li Ruohan Yu Haiyang  
Wu Sikai Zhou Yiming Gao Xiaoling

(The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**Abstract** Liver cancer is one of the most common malignant tumors worldwide, and its pathogenesis has not yet been fully revealed. Surgical resection, radiotherapy, liver transplantation, and other treatment modalities have achieved significant therapeutic effects, but there are still many complications and postoperative adverse reactions. Traditional Chinese medicine compound formulas mainly act on signaling pathways, such as PI3K/AKT/mTOR, P53/SLC7A11/GPX4, JAK2/STAT3, and Caspase-1/NLRP3/GSDMD, promoting apoptosis of liver cancer cells, inducing autophagy, ferroptosis, and pyroptosis, and playing an important role in the treatment of liver cancer. This study comprehensively explores the related signaling pathways of traditional Chinese medicine in the treatment of liver cancer, providing new targets for liver cancer treatment, thereby promoting the modernization process of Chinese medicine.

**Keywords** traditional Chinese medicine; signaling pathways; liver cancer

肝癌是中国最常见的恶性肿瘤之一,分为继发性肝癌(secondary liver cancer, SLC)和原发性肝癌(primary liver cancer, PLC),其中 PLC 以肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[1]</sup>最为常见。尽管

手术切除、放疗和肝移植等治疗方法已取得一定成效,但由于肝癌恶性程度高、转移快、术后复发率高,导致患者术后总生存率无明显升高。

在中医理论中,将肝癌归为“肝积”“积聚”等范

基金项目:河南省科技研发计划联合基金项目(222301420073);河南中医药大学科研苗圃工程项目(MP2024-40; 2025MPXS30)

作者简介:张帅哲, E-mail: 2302509128@qq.com

通信作者:高小玲,教授, E-mail: Gxling2005@163.com

畴。中医认为,肝癌的基本病机为正气不足,邪气入侵,进而产生热毒血瘀、痰凝等病理产物,日久积聚成瘤。目前中医治疗肝癌主要通过疏肝健脾、清热燥湿、活血化瘀和行气化痰四种方法<sup>[2]</sup>。研究证实,具有上述功效的中药和复方在肝癌治疗中展现出较为显著的疗效<sup>[3]</sup>。其作用机制可能与多种信号通路的调控密切相关,能够影响肝癌进展的多个关键环节,如通过抗肿瘤、抗炎和抗氧化等作用促进癌细胞铁死亡、凋亡、自噬和焦亡等进程。

随着对癌症相关通路研究的不断深入,寻找肝癌有效治疗靶点,明确其发生机制已成为当前肝癌研究领域的重点。本文深入探讨中药单体和中药复方对肝癌细胞凋亡、铁死亡、焦亡等死亡方式的影响,旨在为肝癌的临床治疗和新药研发提供新思路,推动中医药在肝癌治疗领域的发展。

# 1 肝癌发生相关信号通路

磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidyinosito-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、肿瘤蛋白 P53 (tumor protein P53, P53)/转运体家族 7 成员 11(transporter family 7 member 11, SLC7A11)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)、Janus 激酶 2(janus kinase 2, JAK2)/信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和半胱天冬酶-1(Caspase-1)/NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)/消化道皮肤素 D(gasdermin-D, GSDMD)等典型信号通路已被证实参与肝癌的发生发展过程,见图 1。

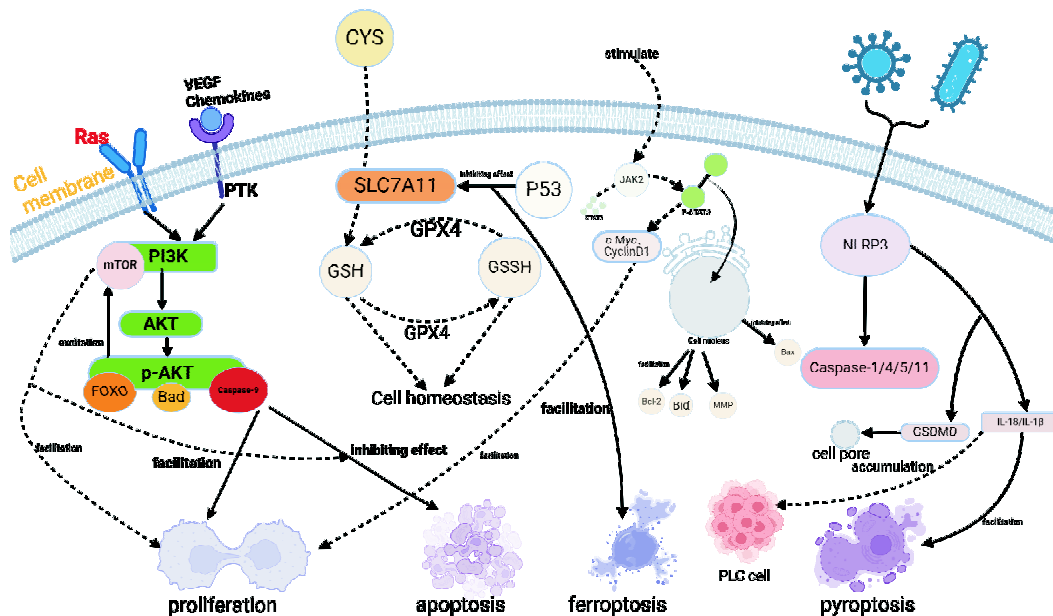


图 1 肝癌发生相关信号通路

## 1.1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

PI3K 根据其结构和底物特异性可分为三类(I、II、III),其中 I 类与肿瘤的发生和进展密切相关<sup>[4]</sup>。PI3K 激活方式主要有两种,一种是通过细胞外多种配体与细胞表面的蛋白酪氨酸激酶受体结合而激活;另一种则是通过 Ras 蛋白与催化亚基联合而激活<sup>[4]</sup>。AKT 是 PI3K 下游关键效应分子,对细胞生长、增殖、迁移和糖代谢等生命活动具有稳定调节作用。在 HCC 中,磷酸化的 AKT(phosphorus-AKT, p-AKT)水平升高能够激活叉头框蛋白(forkhead box protein, FOXO)、Caspase-9 等蛋白,从而促进细胞增殖、抑制细胞凋亡。mTOR 作为 PI3K 蛋白激酶家族成员,广泛参与细胞生长和代谢等多种途径,整合细胞

外信号及营养物质输入,介导下游靶点的磷酸化反应<sup>[5]</sup>。AKT 激活可直接活化 mTOR,增强 mRNA 整体翻译水平,加速细胞生长及分化相关蛋白合成,从而加快肿瘤进展。

## 1.2 P53/SLC7A11/GPX4 信号通路

在肿瘤细胞复杂的调控网络中,SLC7A11 是胱氨酸-谷氨酸逆向转运体系的核心组成部分,其能够摄取细胞外的胱氨酸并转运至细胞内,为谷胱甘肽(glutathione, GSH)的后续合成提供原料基础;GPX4 则能够完成还原型和氧化型谷胱甘肽(glutathione disulfide, GSSG)循环转化工作,此过程对维持细胞内氧化还原和稳态平衡意义重大;P53 可被多种细胞应激信号激活,深度参与肿瘤细胞从诞生到消

亡的全流程,涵盖细胞分裂和衰老等多个阶段,对细胞周期进程、凋亡和衰老等产生调控效果,并且能影响相关靶基因表达,从而诱导细胞发生铁死亡<sup>[6]</sup>。具体而言,P53 能够对 SLC7A11 基因的转录和表达起抑制作用,干扰 GSH 和 GSSG 的循环转换过程,此外 P53 具备下调 SLC7A11 和 GPX4 表达水平的能力,从而打破胞内平衡,营造过度氧化应激微环境,触发铁死亡“开关”。不仅如此,P53 还可通过下调 SLC7A11 的表达,从而激活花生四烯酸 12-脂氧合酶被释放的同时能够促进过氧化产物不饱和脂肪酸游离,从而启动细胞铁死亡进程<sup>[7]</sup>。

### 1.3 JAK2/STAT3 信号通路

JAK2 是一种非受体蛋白酪氨酸激酶,调节细胞增殖、分化和凋亡等过程,对维持细胞稳态和正常生命周期具有重要作用。信号转导和 STAT3 是驱动下游基因表达的一种关键信号转导蛋白。当细胞受到刺激后,JAK2 被激活,随后募集 STAT3 并促进其磷酸化,在 Tyr-705 磷酸化后二聚化并易位到细胞核中,下游 Bcl-2、Mcl-1、Bcl-x1、Bid、存活素等抗凋亡蛋白和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)表达增加,促凋亡蛋白 Bax、Bak 表达受到抑制,参与不受自身控制的细胞增殖和抑制细胞凋亡以传递致癌信息<sup>[8-10]</sup>,同时 JAK2/STAT3 还能够影响细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进程,促进肝癌细胞转移和逃避机体的免疫监视,实现转移扩散。该通路的持续激活能够参与 HCC 发生和发展。异常激活的 STAT3 能够推动 CyclinD1 和 c-Myc 等相关增殖蛋白持续高表达,从而诱导肿瘤细胞不断生长<sup>[11]</sup>,加剧病情恶化进程。

### 1.4 Caspase-1/NLRP3/GSDMD 信号通路

在多种分子、细菌及病毒联合刺激下,细胞内 NLRP3 蛋白能够迅速识别这些异常信号,对 Caspase-1/4/5/11 产生刺激并促进其活化,进而促进其参与免疫应答,随后促进 GSDMD 蛋白形成细胞孔隙,同时促进白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和 IL-18 等促炎性细胞因子的成熟和分泌,进而激活炎症多级连锁反应,加剧细胞焦亡,进而影响肿瘤微环境,导致细胞肿胀直至破裂<sup>[12]</sup>。炎症小体和相关因子不断堆积会加剧肝纤维化和肝硬化进程,促进其转变为 PLC,从而推动肝癌发生和发展<sup>[13]</sup>。细胞焦亡不仅通过激活免疫细胞促进肿瘤细胞死亡,抑制肝癌发生和发展。炎性细胞因子长期暴露于炎症环境过度累积,形成适宜肿瘤细胞的生长环境,也可促进肝癌的发生发展<sup>[14]</sup>。

## 2 中药治疗肝癌的相关机制

中药提取物和复方在肝癌治疗中通过多途径、多靶点干预,发挥显著促进细胞凋亡、铁死亡、自噬等作用,能够较好干预患者的病情和预后,以达到治疗肝癌的目的。

### 2.1 中药提取物在肝癌中的作用机制

#### 2.1.1 促进细胞凋亡

汉黄芩苷是提取自黄芩的一种黄酮类化合物,具有抗氧化、抗肿瘤和抗炎等作用<sup>[15]</sup>。李鑫芳<sup>[15]</sup>研究发现,HepG2 肝癌细胞经汉黄芩苷处理后,PI3K、AKT 表达显著下降,同时伴 Bcl2/Bax 蛋白比值下调,从而降低 PI3K 和 AKT 磷酸化水平,促进肝癌细胞凋亡。冬凌草甲素是提取自中草药冬凌草中的一种萜类化合物,具有抗肿瘤、抗炎、保护肝脏、肾脏和心脏等功效<sup>[16]</sup>。史国军等<sup>[17]</sup>研究发现,冬凌草甲素通过调节 PI3K/AKT 信号通路干扰细胞周期进程,从而将 Bel-7402/Sora 肝癌细胞阻滞在 G2 期,其与索拉非尼结合能够将细胞阻滞在 G1 期,从而影响细胞周期,促进凋亡。银杏叶提取物是从银杏叶中提取出来的有效成分,具有保护神经、改善血液循环、抗氧化和抗肿瘤等功效。黄龙璋等<sup>[11]</sup>研究发现,银杏叶提取物通过调控 JAK2/STAT3 信号通路抑制相关蛋白 CyclinD1 和 c-Myc 表达,从而抑制 HepG2 肝癌细胞生长。同时提高 Bax 和 Cleaved Caspase-3 两种抗凋亡蛋白表达水平,抑制正常细胞凋亡。

#### 2.1.2 诱导细胞铁死亡

茜草具有凉血止血、祛风除湿、活血祛瘀等功效。大叶茜草素是从茜草科植物中提取的一种天然蒽醌类化合物,具有抗炎、抗氧化和抑制癌细胞增殖的作用<sup>[18]</sup>。姜宇朗等<sup>[19]</sup>研究发现,大叶茜草素能够通过下调 GPX4 活性,特异性诱导肝癌细胞铁死亡,通过增加细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)、超氧化物和脂质过氧化物含量,抑制 GSH、超氧化物歧化酶及 MMP 的活性,同时通过增加脂质过氧化物的生成量,诱导 HepG2 细胞铁死亡,发挥抗肿瘤效应。重楼皂苷 II (polyphyllin II, PP II) 是提取自中药重楼干燥根茎中的一种皂苷类化合物,具有抗病毒、抗菌和抗炎等多种功效<sup>[20]</sup>。张慧中等<sup>[20]</sup>研究发现,PP II 通过调控 P53/SLC7A11/GPX4 信号通路,提高细胞中丙二醛和 ROS 水平,降低 GSH 含量,进而破坏以 GPX4 为核心的抗氧化防御体系,使细胞出现氧化应激反应。同时 PP II 能够上调长链脂酰-CoA 合成酶 4 的表达水平,加速脂质过氧化底物生成,为铁死亡的发生提供相关反应底物。而且 PP II

还能够提高 HepG2 肝癌细胞中游离 Fe<sup>2+</sup> 含量, 促进芬顿反应, 催化磷脂-多不饱和脂肪酸过氧化氢生成, 导致抗氧化系统失去平衡, 从而加快铁死亡进程。

### 2.1.3 诱导细胞自噬

藏红花素是提取自藏红花的一类水溶性脱辅基类胡萝卜素化合物, 具有活血化瘀、解毒消肿、安神解郁之功效<sup>[21]</sup>。赵彩莎等<sup>[22]</sup>研究发现, 藏红花素通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路传导, 提高 Cleaved Caspase-3、LC3-II、LC3-I、Beclin-1 等蛋白表达量及 LC3-II/LC3-I 比值, LC3-II/LC3-I 比值增大和 Beclin-1 等表达量提高对细胞凋亡具有抑制作用, 通过降低 mTOR、AKT、PI3K 磷酸化水平, 促进 Caspase-9 蛋白活化并诱导 Cleaved Caspase-3 磷酸化, 从而提高 HepG2 肝癌细胞凋亡率和自噬小体数量, 诱导肝癌细胞自噬。

金盏花苷 E 是提取自金盏花的一种天然五环三萜皂苷, 具有缓解缺血再灌注损伤、抗炎和非酒精性脂肪肝等功效<sup>[23]</sup>。陈芊伊等<sup>[23]</sup>研究表明, 金盏花苷 E 能够显著抑制 AKT 和 mTOR 的磷酸化水平并诱导自噬标志蛋白 LC3 II 表达, P62 与泛素化蛋白质结合, 然后与自噬蛋白 LC3 II 形成复合物, 在自噬溶酶

体内降解, 从而促进肝癌细胞自噬。

### 2.1.4 促进细胞焦亡

熊果酸是提取自夏枯草、熊果、女贞叶、白花蛇舌草等植物的一种天然五环萜类化合物, 具有降血糖、抗糖尿病、镇静抗炎、抗氧化等功效<sup>[24]</sup>。杨晨等<sup>[25]</sup>研究发现, 熊果酸通过抑制 Caspase-1/NLRP3/GSDMD 信号通路, 促进复合物 NLRP3 形成, 从而激活 Caspase-1; 促进 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等促炎性细胞因子成熟和分泌, 同时活化的 Caspase-1 切割 GSDMD 使其形成 GSDMD-N 端片段, GSDMD-N 在细胞膜表面上打孔, 释放细胞内容物并诱导 SMMC-7721 肝癌细胞发生焦亡, 从而抑制肿瘤细胞生长。茯苓是我国传统中药材, 具有利水渗湿、安神定神、益气健脾等作用, 茯苓多糖则是提取自茯苓的一种多糖类化合物<sup>[24]</sup>。杨莹等<sup>[26]</sup>研究发现, 茯苓多糖通过调控 NLRP3/GSDMD 信号通路抑制鲨烯环氧化物(Squalene Epoxidase, SQLE)表达, 从而促进 NLRP3、Caspase-1、GSDMD 等细胞焦亡相关因子表达, 同时促进乳酸脱氢酶、IL-18、IL-1 $\beta$  等细胞损伤和炎症因子释放, 促进肝癌细胞发生焦亡。中药活性成分调控信号通路促进肝癌细胞死亡的作用机制总结, 见表 1。

表 1 中药提取物在肝癌中的作用机制

细胞死亡方式	中药有效成分	药物浓度及作用时间	信号通路	作用机制
凋亡	汉黄芩苷	50、200、250 $\mu$ mol/L; 48 h	p-PI3K、p-AKT $\downarrow$ ; Bax $\uparrow$	促进 HepG2 肝癌细胞凋亡, 抑制细胞侵袭和迁移 <sup>[15]</sup>
	冬凌草甲素	4、8、16、32、64 $\mu$ mol/L; 24、48、72 h	PI3K、AKT 和 mTOR $\downarrow$	抑制肝癌 Bel-7402/Sora 细胞增殖、凋亡和周期 <sup>[17]</sup>
	银杏叶提取物	100、200、400 mg/L; 24、48、72 h	p-JAK2 和 p-STAT3 $\downarrow$ ; CyclinD1、c-Myc $\uparrow$	抑制 STAT3 蛋白进入细胞核内, 促进下游基因 CyclinD1、c-Myc 的表达, 诱导肿瘤细胞的持续生长 <sup>[11]</sup>
铁死亡	大叶茜草素	10、20、40 $\mu$ mol/L; 24 h	GPX4、GSH $\downarrow$	诱导 HepG2 细胞铁死亡 <sup>[19]</sup>
	重楼皂苷 II	0、1.5、3.0、4.5、6.0、9.0、18.0 mg/L; 24 h	SLC7A11 和 GPX4 $\downarrow$ ; P53 $\uparrow$	促使抗氧化系统失衡, 诱导 HepG2 细胞铁死亡 <sup>[20]</sup>
自噬	藏红花素	0、0.1、0.2、0.4、0.8、1.6、3.2 mmol/L; 4 d	p-PI3K、p-AKT 和 p-mTOR $\downarrow$ ; Cleaved Caspase-3、LC3-II、LC3-I 和 Beclin-1 $\uparrow$	促进肝癌细胞凋亡和自噬 <sup>[22]</sup>
	金盏花苷 E	10、15、20 $\mu$ g/mL; 24 h	GPX4 和 SLC7A11 $\downarrow$	抑制 HepG2 和 Huh7 肝癌细胞的增殖和迁移 <sup>[23]</sup>
焦亡	熊果酸	0、30、40、50、60 $\mu$ mol/L; 24 h	NLRP3、Caspase-1 和 GSDMD-N $\uparrow$	诱导 SMMC-7721 肝癌细胞发生焦亡 <sup>[25]</sup>
	茯苓多糖	0、25、50、100、200、400、800、1 600 mg/L; 24、48、72 h	NLRP3、Caspase-1、GSDMD $\uparrow$	抑制 SQLE, 促进 NLRP3/GSDMD 细胞焦亡途径表达, 从而延缓肝癌进展 <sup>[26]</sup>

注: p: 磷酸化; PI3K: 磷脂酰肌醇-3 激酶; AKT: 蛋白激酶 B; Bax: Bcl-2 相关 X 蛋白; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; JAK2: Janus 激酶 2; STAT3: 信号转导及转录激活因子 3; CyclinD1: 细胞周期蛋白 D1; c-Myc: 原癌基因; GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶 4; GSH: 谷胱甘肽; SLC7A11: 转运体家族 7 成员 11; P53: 肿瘤蛋白 53; Cleaved Caspase-3: 活化的半胱天冬酶-3; LC3-II: 微管相关蛋白 1 轻链 3-II; LC3-I: 微管相关蛋白 1 轻链 3-I; Beclin-1: 自噬相关蛋白; NLRP3: NOD 样受体蛋白 3; Caspase-1: 半胱天冬酶-1; GSDMD: 消化道皮肤素 D;  $\downarrow$ : 下调;  $\uparrow$ : 上调。

## 2.2 中药复方在肝癌中的作用机制

### 2.2.1 芪楼丸

芪楼丸是孙同郊教授治疗肝癌的经验名方,由墨旱莲、重楼、女贞子、黄芪、莪术、白术等十余种中药组成,具有益气养阴、活血化瘀、辛散温通、解毒抗癌等疗效<sup>[27]</sup>。康莉等<sup>[27]</sup>研究发现,芪楼丸能有效提高肝癌小鼠相关细胞因子的活性,从而增强其免疫功能,抑制肝癌细胞增殖。其机制主要与 JAK/STAT 信号通路有关,芪楼丸通过降低 Bcl-2 mRNA 和 Bcl-2 表达水平,升高 Bax mRNA、Bax、Caspase-3 和 Caspase-9 表达水平,抑制 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、STAT5 蛋白表达,从而有效抑制 HepG2 细胞增殖,发挥治疗 PLC 的作用。

### 2.2.2 和枢消积丸

和枢消积丸是一种中药复方制剂,其成分主要包括鸡内金、醋鳖甲、柴胡、炙甘草、生麦芽、酒黄芩、炒白术、白芍、黄芪等,具有清泄邪热、疏肝理气、促进肝气升发、健益脾气等功效<sup>[28]</sup>。杨宗林<sup>[28]</sup>研究发现,和枢消积丸通过调控 AKT/mTOR 信号通路抑制 Bcl-2 蛋白和上调 Bax 蛋白表达,增大 Bcl2/Bax 蛋白的比值,从而促进线粒体细胞凋亡;同时抑制丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A (hepatitis C virus non-structural protein 5A, HCVNS5A) 蛋白反式激活基因 13 表达,进而正反馈 AKT/mTOR 信号转导通路活化,抑制 HepG2 细胞增殖并促进其凋亡。谈雅芝等<sup>[29]</sup>研究发现,和枢消积丸可显著下调 p-PI3K、p-AKT、p-mTOR 蛋白表达水平,抑制肿瘤生长,以达到治疗肝癌的目的。

### 2.2.3 三棱加参方

三棱加参方是由罗天益所创的经典方剂三棱丸加以人参合用制成,三棱丸由三棱、川芎、大黄三味中药组成、具有温补五脏、活血化瘀、安神益智、延年益寿等功效<sup>[30]</sup>。李玉国<sup>[30]</sup>研究发现,三棱加参方发挥抗癌效应的物质基础之一是人参皂苷 Rg3,其通过调控 JAK2/STAT3 信号通路抑制相关 MMP2、MMP9 蛋白的表达水平,从而抑制肝癌细胞扩散。同时人参皂苷 Rg3 还能够降低表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 (phosphorylated extracellular signal-regulated kinase 1/2, p-ERK1/2) 和缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 等蛋白表达,从而发挥抗肿瘤功效。此外,Rg3 在多种 HCC 细胞系中均可促进肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand,

TRAIL) 诱导的细胞凋亡,但是在正常 HL-7702 肝细胞中则不能诱导此反应,这表明 Rg3 在癌细胞中才存在 TRAIL 敏感性。

### 2.2.4 鳖龙软肝汤

鳖龙软肝汤主要由醋鳖、醋柴胡、燀桃仁、炒地龙、茯苓、醋莪术、白芍饮片等成分组成;具有疏肝健脾、清热解毒、化瘀扶正等功效<sup>[31]</sup>。银思涵等<sup>[31]</sup>研究发现,鳖龙软肝汤能够通过调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路,抑制 NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-18 等蛋白表达,减轻肝脏炎症反应,改善二乙基亚硝胺 (diethyl - nitrosamine, DEN) 诱导的肝癌模型大鼠体内炎症微环境,从而发挥抗肿瘤作用。同时鳖龙软肝汤可显著降低大鼠肝脏质量和肝指数,改善肝功能,提示该方剂能减轻 DEN 诱导的大鼠肝损伤,具有一定的肝脏保护作用。

### 2.2.5 化痰祛痰方

化痰祛痰方由绞股蓝、石菖蒲、党参、郁金、丹参、黄芪、川芎、法半夏和茯苓等中药组成,具有健脾益气、化痰祛痰等功能<sup>[32]</sup>。曹媛等<sup>[33]</sup>研究发现,化痰祛痰方能够通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路改善高脂血症大鼠血脂异常,降低血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇水平,升高 HDL-C 水平,并且能很好改善肝脏脂质沉积情况,从而改善肝功能。曲宁宁等<sup>[34]</sup>研究发现,化痰祛痰方通过调节 PI3K/AKT 信号通路抑制 p-PI3K 及 p-AKT 蛋白表达,从而促进 HepG2 细胞自噬和抑制细胞 EMT,发挥抗肿瘤作用。另外,化痰祛痰方可促进 LC3、Bec-1 蛋白表达,促进自噬小泡形成,激活 HepG2 细胞自噬;同时促进 E-钙粘蛋白 (E-cadherin) 和抑制波形蛋白 (vimentin) 表达,抑制肝细胞 EMT 进程,从而抑制癌细胞转移。

### 2.2.6 益气解毒方

益气解毒方由黄芪、白术、白花蛇舌草、半枝莲、川芎、半边莲、枸杞子组成;具有益气散结、解毒抗癌等功效<sup>[35]</sup>。研究证实<sup>[36-38]</sup>,黄芪多糖、黄芪皂苷、白术内酯 I~III、白术多糖等多种活性成分能通过多条信号通路发挥抑制肿瘤细胞增殖、转移及调节机体免疫的作用。韩雅等<sup>[39]</sup>研究发现,益气解毒方能够有效抑制肝癌肿瘤生长,通过降低 HepG2 小鼠模型外周血中 Tregs、叉头框蛋白 P3 和可诱导共刺激分子表达,进一步遏制 Tregs 的免疫抑制能力,同时影响  $\gamma$  干扰素、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等其他细胞因子在肝癌中的作用,增强小鼠机体免疫能力,降低肿瘤免疫逃逸发生的可能,从而发挥治疗 PLC 的作用。

### 2.2.7 敷和备化方

敷和备化方由白花蛇舌草、茵陈蒿、牛膝、鳖甲、茯苓、白术、制香附、柴胡、杭白芍、制半夏、当归、莪术等组成,具有疏肝健脾、祛湿化痰等功效<sup>[40]</sup>。李祖隆等<sup>[40]</sup>研究发现,敷和备化方通过调节 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制 LC3、LC3- II、Beclin-1、Wnt/ $\beta$ -catenin 等蛋白表达,PI3K/AKT/mTOR 通路异常导致 CD133<sup>+</sup> 细胞表达异常,从而促进肝癌细胞自噬,抑制促炎因子对肿瘤细胞的刺激作用,从而实现抑制肿瘤细胞继续分化的目的,抑制 CD133<sup>+</sup> HepG2 干细胞增殖。

### 2.2.8 疏肝祛瘀解毒方

疏肝祛瘀解毒方由柴胡、白芍、枳壳、桃仁、半枝莲、龙葵、山慈菇、肿节风等组成,具有疏肝行气、化痰解毒等作用<sup>[41]</sup>。蔡晓钧等<sup>[41]</sup>研究发现,疏肝祛瘀解毒方可抑制 GSH、SLC7A11、GPX4 和上调 p53 表达,GSH 下调可导致 GPX4 失活从而诱导铁死亡发生,p53 作为肿瘤抑制蛋白可干扰 GSH 和 GSSG 的循环转换过程,从而增强细胞对铁死亡的敏感性,发挥抗肿瘤作用。中药复方促进肝癌细胞死亡的作用机制总结,见表 2。

表 2 中药复方在肝癌中的作用机制

中药复方	信号通路	药物浓度及作用时间	作用机制	作用
芪楼丸	JAK/STAT	6.75、13.5、27 g/kg;72 h	Bcl-2 mRNA、Bcl-2、p-JAK2、p-STAT3 和 STAT5 ↓;Bax、Caspase-3 和 Caspase-9 ↑	抑制 HepG2 细胞增殖,促进其凋亡 <sup>[27]</sup>
和枢消积丸	AKT/GSK/mTOR	7.5、15、30 $\mu$ g/mL;72 h	Bcl-2 和 HCVNS5A ↓;Bax ↑	抑制 HepG2 细胞增殖,并诱导其凋亡 <sup>[28]</sup>
三棱加参方	JAK2/STAT3	20、40、80 mg/mL;48 h	MMP2、MMP9、EGF、EGFR、p-ERK1/2 和 HIF-1 ↓;Fas、p-Caspase-9 和 p-Caspase-3 ↑	促进 HepG2、Huh-7 和 Hep3B 等细胞系凋亡 <sup>[30]</sup>
鳖龙软肝汤	NLRP3/Caspase-1/GSDMD	6.84、13.68、27.36 g/(kg·d);112 d	NLRP3、Caspase-1、GSDMD、IL-18 和 IL-1 $\beta$ mRNA ↓	改善 DEN 诱导的肝癌模型大鼠体内炎症微环境 <sup>[31]</sup>
化痰祛瘀方	PI3K/AKT	250 $\mu$ g/mL;48 h	p-PI3K、p-AKT 和 Vimentin ↓;LC3、Beclin-1 和 E-cadherin ↑	抑制肝细胞上皮间质转化,促进肝癌细胞自噬 <sup>[33]</sup>
益气解毒方	未明确	0.5、1、2 g/mL;28 d	Tregs、Foxp3 和 ICOS ↓	抑制肿瘤生长发展,降低肿瘤免疫逃逸发生,延缓癌症进展 <sup>[39]</sup>
敷和备化方	PI3K/AKT/mTOR	2%、4%、8%、16% 含药血清;24、48、72、96 h	LC3、LC3- II、Beclin-1 和 Wnt/ $\beta$ -catenin ↓	抑制 HCC 增殖 <sup>[40]</sup>
疏肝祛瘀解毒方	p53/SLC7A11/GPX4	5%、7.5%、10% 含药血清;24 h	GSH、GPX4 和 SLC7A11 ↓;p53 ↑	增强细胞对铁死亡的敏感性,最终诱导铁死亡 <sup>[41]</sup>

注:p:磷酸化;JAK:Janus 激酶;STAT:信号转导及转录激活因子;Bcl-2:细胞瘤-2 基因;Bax:Bcl-2 相关 X 蛋白;Caspase-3:半胱天冬酶-3;Caspase-9:半胱天冬酶-9;AKT:蛋白激酶 B;GSK:糖原合酶激酶;mTOR:哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;HCVNS5A:丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A;MMP2:基质金属蛋白酶 2;MMP9:基质金属蛋白酶 9;EGF:表皮生长因子;EGFR:表皮生长因子受体;ERK1/2:细胞外信号调节激酶 1/2;HIF-1:缺氧诱导因子-1;NLRP3:NOD 样受体蛋白 3;Caspase-1:半胱天冬酶-1;GSDMD:消化道皮肤素 D;IL-18:白细胞介素-18;IL-1 $\beta$ :白细胞介素-1 $\beta$ ;DEN:二乙基亚硝胺;PI3K:磷脂酰肌醇-3-羟激酶;Vimentin:波形蛋白;LC3:微管相关蛋白 1 轻链 3;Beclin-1:自噬相关蛋白;E-cadherin:E-钙粘蛋白;Treg:调节性 T 细胞;Foxp3:叉头框蛋白 P3;ICOS:诱导性共刺激分子;LC3- II:微管相关蛋白 1 轻链 3- II; $\beta$ -catenin: $\beta$ -连环蛋白;HCC:肝癌干细胞;p53:肿瘤蛋白 53;SLC7A11:转运体家族 7 成员 11;GPX4:谷胱甘肽过氧化物酶 4;GSH:谷胱甘肽;↓:下调;↑:上调。

## 3 小结与展望

综上所述,肝癌的发生发展是多种信号通路和细

胞微环境综合作用的结果。中药提取物和复方能调控信号通路和相关因子转导,发挥诱导细胞凋亡、焦亡、铁死亡等作用,从而抑制肝癌进展。由于肝癌发

病机制的复杂性,中药复方治疗机制也涉及多种途径,这为中医药治疗肝癌的独特优势提供了有力证据。然而,中药复方治疗肝癌的研究还存在一些问题:其一,在相关通路的研究中往往忽略了各通路之间的相互作用,简化发病机制;其二,相关研究对象均为细胞和小鼠,缺乏临床疗效研究;其三,对方剂的创新组合应用缺乏关注,多数研究仍局限于部分名方;其四,并未就不同阶段肝癌进行研究。未来研究可通过探索复方与信号通路的相互作用,研究药代动力学和药理作用,进一步优化复方的配伍和剂型等方面,以提高临床应用。

### 参考文献:

- [1] Xia C F, Dong X S, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] 石 玮, 黄春丽, 欧飞凤, 等. 原发性肝癌的中医研究进展及思考[J]. *内蒙古中医药*, 2023, 42(10): 148-150.
- [3] Wu J Y, Tang G Y, Cheng C S, et al. Traditional Chinese medicine for the treatment of cancers of hepatobiliary system: from clinical evidence to drug discovery[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 218.
- [4] Fruman D A, Chiu H, Hopkins B D, et al. The PI3K pathway in human disease[J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [5] Tian L Y, Smit D J, Jücker M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2652.
- [6] Zhang H J, Luo J Z, Lan C L, et al. Baicalin protects against hepatocyte injury caused by aflatoxin B1 via the TP53-related ferroptosis pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 281: 116661.
- [7] Liu Y Q, Gu W. p53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(5): 895-910.
- [8] Subramaniam A, Shanmugam M K, Perumal E, et al. Potential role of signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 signaling pathway in inflammation, survival, proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2013, 1835(1): 46-60.
- [9] Mohan C D, Bharathkumar H, Bulusu K C, et al. Development of a novel azaspirane that targets the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway in hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(49): 34296-34307.
- [10] 谢佳新, 高秋菊. 信号传导与转录激活因子 3 与肝细胞癌的研究进展[J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(5): 468-472.
- [11] 黄龙璋, 余 静, 尚红娟, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨银杏叶提取物对肝癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(16): 4014-4017.
- [12] 杨梦莹, 段永强, 贾育新, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 炎性焦亡途径探讨参芪抑瘤方联合顺铂对 H22 肝癌荷瘤小鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(21): 114-122.
- [13] Yong Q H, Huang C Y, Chen B N, et al. Gentiopicroside improves NASH and liver fibrosis by suppressing TLR4 and NLRP3 signaling pathways[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 116952.
- [14] Qi T T, Dong Y H, Gao Z L, et al. Research progress on the anti-cancer molecular mechanisms of Huaier[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 12587-12599.
- [15] 李鑫芳. 汉黄芩苷通过 PI3K/AKT 信号通路调控肝癌 HepG2 细胞增殖与凋亡的机制研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- [16] Li X, Zhang C T, Ma W, et al. Oridonin: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 645824.
- [17] 史国军, 叶兴涛, 何国浓, 等. 冬凌草甲素对肝癌 Bel-7402/Sora 细胞增殖、凋亡、细胞周期及 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2024, 48(9): 1102-1109.
- [18] Ke X G, Xiong Y Y, Yu B, et al. Mollugin induced oxidative DNA damage via up-regulating ROS that caused cell cycle arrest in hepatoma cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 353: 109805.
- [19] 姜宇朗, 余永鑫, 王子元, 等. 大叶茜草素对肝癌细胞铁死亡的影响及作用机制研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(9): 124-130.
- [20] 张慧中, 倪 健, 彭胡麟玥, 等. 重楼皂苷 II 诱导肝癌 HepG2 细胞铁死亡作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(17): 105-112.
- [21] Yang W J, Qiu X, Wu Q H, et al. Active constituents of saffron (*Crocus sativus* L.) and their prospects in treating neurodegenerative diseases (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(5): 235.
- [22] 赵彩莎, 张运豪, 肖 婷. 藏红花素通过 PI3K/Akt/mTOR 通路促进人肝癌 HepG2 细胞凋亡和自噬[J]. *解剖科学进展*, 2024, 30(3): 287-290.
- [23] 陈芊伊, 尚书涵, 鲁 欢, 等. 金盏花苷 E 通过自噬途径下调 GPX4 和 SLC7A11 抑制肝癌细胞的增殖和迁移[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(7): 1327-1335.

- [24] Khwaza V, Oyedeji O O, Aderibigbe B A. Ursolic acid-based derivatives as potential anti-cancer agents: an update[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5920.
- [25] 杨晨, 黄峰, 晁旭, 等. 熊果酸对肝癌 SMMC-7721 细胞焦亡作用及机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(4): 101-107.
- [26] 杨莹, 曹媛, 赵佼, 等. 茯苓多糖通过 SQLE/NLRP3/GSDMD 信号通路调控肝癌细胞焦亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(3): 444-455.
- [27] 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.
- [28] 杨宗林. 和枢消积丸调控 NS5AATP13 正反馈 AKT/GSK/MTOR 信号通路对人肝癌细胞系 HepG2 增殖凋亡的影响[D]. 泸州: 西南医科大学, 2022.
- [29] 谈雅芝, 尹玥, 彭孟云, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨和枢消积丸对 H22 肝癌荷瘤小鼠肿瘤生成的影响及作用机制[J]. *四川中医*, 2024, 42(8): 52-57.
- [30] 李玉国. 三棱加参方通过 JAK2/STAT3 信号通路干预肝细胞癌的作用及机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [31] 银思涵, 彭憬, 罗凌威, 等. 鳖龙软肝汤对肝癌模型大鼠的影响及作用机制[J]. *中国药房*, 2024, 35(18): 2219-2224.
- [32] 裘雪莹, 贾连群, 宋囡, 等. 基于铁死亡相关蛋白探讨化痰祛痰方对高脂合并肝癌小鼠的影响及机制[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(9): 137-141.
- [33] 曹媛, 贾连群, 杨关林, 等. 化痰祛痰方药调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路改善高脂血症大鼠肝脏脂质代谢的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(2): 736-740.
- [34] 曲宁宁, 翟亚荣, 裘雪莹, 等. 化痰祛痰方药含药血清调控 PI3K/AKT 通路对肝癌细胞自噬及上皮间质转化的调控作用研究[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(6): 130-134.
- [35] 徐滕, 张鹏, 张国梁. 益气解毒方治疗原发性肝癌的作用机制: 基于网络药理学及分子对接方法[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(6): 805-814.
- [36] 产柳佳, 杨舒雯, 闫亚冬, 等. 黄芪多糖对肝癌 HepG2, 215 细胞的抑制作用及其机制研究[J]. *传染病信息*, 2022, 35(2): 130-134.
- [37] 黄紫艳, 吴辉渊. 黄芪活性成分对肝癌抗肿瘤作用机制及其临床研究进展[J]. *光明中医*, 2023, 38(12): 2440-2443.
- [38] 杜航, 何文生, 胡红兰, 等. 白术活性成分药理作用研究进展[J]. *江苏中医药*, 2022, 54(5): 76-80.
- [39] 韩雅, 施美, 董莉莉, 等. 益气解毒方对 HepG2 小鼠模型免疫作用机制调控的实验研究[J]. *环球中医药*, 2025, 18(1): 20-26.
- [40] 李祖隆, 荣震, 孙华, 等. 中药复方敷和备化方对 CD133<sup>+</sup> HepG2 肝癌干细胞增殖及相关自噬蛋白影响的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(31): 4988-4995.
- [41] 蔡晓钧, 杨仁义, 王智槟, 等. 基于 p53/SLC7A11/GPX4 通路研究疏肝祛瘀解毒方诱导肝癌细胞铁死亡的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(8): 74-82.

[收稿日期 2025-01-16]