

苦寒中药及其活性成分抗肿瘤作用及机制研究进展

戴逸飞，戴丽，隋峰*，霍海如，姜廷良
(中国中医科学院 中药研究所，北京 100700)

〔摘要〕 癌症目前已经成为威胁人类健康的重大疑难疾病之一。由于缺乏有效的治疗手段，每年因癌症死亡的人数仍呈现逐年递增的趋势。中医药基于整体宏观的辨证思维模式，具有功效独特、副作用相对较小等优势，因而已经吸引了来自世界各地有志于解决癌症的科研及临床工作者们的目光。苦寒中药抗肿瘤疗效确切。本文通过查阅国内外相关的研究文献，综述了近十年来苦寒中药及其活性成分有关肿瘤方面的研究进展。按照苦寒中药及其天然活性成分治疗肿瘤的作用特点分为九个部分——诱导肿瘤细胞凋亡、诱导癌细胞分化、抗癌侵袭及抗转移作用、抑制肿瘤血管生成、提高机体免疫功能、逆转肿瘤多药耐药性作用、抗信息传递、抑制端粒酶活性以及细胞周期阻滞进行分析，并针对目前的研究现状及存在的问题进行评述，以期对肿瘤的苦寒中药及其活性成分的筛选和高效低毒的中药的新药发现以及进一步的临床应用有所裨益。

〔关键词〕 抗肿瘤；苦寒中药；作用机制；活性成分；研究进展
〔中图分类号〕 R285.5 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2017)04-0215-07
〔doi〕 10.13422/j.cnki.syfx.2017040215
〔网络出版地址〕 <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161118.1310.004.html>
〔网络出版时间〕 2016-11-18 13:10

Review on Anti-Tumour Effect and Mechanism of Bitter and Cold Chinese Herbs and Its Active Ingredients

DAI Yi-fei, DAI Li, SUI Feng*, HUO Hai-ru, JIANG Ting-liang
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

〔Abstract〕 Cancer has become a threat to human health, one of the major devastating diseases. Due to the lack of effective treatments, the number of deaths from cancer is still showing a trend of increasing year by year. Based on the overall macro-dialectical thinking mode, and with the unique effect and low side effect, traditional Chinese medicine (TCM) has attracted the attention of cancer researchers and clinicians from around the world. Bitter-cold herbs have significant anti-tumor effects. In this paper, we reviewed the research progress of these herbs and their active constituents by referring to the relevant literatures published in the last decade at home and abroad. According to the function of bitter-cold herbs and their natural active ingredients, this review was divided into nine parts: induction of tumor cell apoptosis, induction of cancer cell differentiation, anti-cancer invasion and anti-metastasis effect, inhibition of tumor angiogenesis, improvement of immune function, reversal of multi-drug resistance, anti-information transmission, inhibition of telomerase activity and cell cycle arrest. In addition, the current situation and existing problems were reviewed in order to screen the anti-tumor Chinese medicine and their active components, thus discovering new drugs with high efficiency and low toxicity from TCM, and benefiting further clinical application.

〔收稿日期〕 20160524(008)
〔基金项目〕 国家自然科学基金面上项目(8274112,81373986,81473372)；国家自然科学基金青年项目(81403125,81403322)；北京市自然科学基金项目(7152106)
〔第一作者〕 戴逸飞，硕士，从事中药药性和药理研究，Tel:010-64041008，E-mail:yifeid@163.com
〔通讯作者〕 *隋峰，研究员，从事中药药性和药理研究，Tel:010-64047421，E-mail:suifeng2136@126.com

[Key words] anti-tumour; bitter and cold Chinese herb; mechanism; active ingredients; research progress

世卫组织报道,癌症是全世界发病和死亡的主要原因,仅 2012 年就有约 1 400 万新发癌症病例和 820 万例癌症相关死亡病例。在未来 20 年内,每年新发癌症病例将由 2012 年的 1 400 万增至 2 200 万^[1]。因此,如何预防与治疗癌症,已经是 21 世纪人类必须解决的一大难题。全球各地的科学家们合成出了许多作用明确的抗癌药,虽然疗效显著但是开发费用高昂,且毒副作用大、易出现耐药性^[2]。而中药作为天然产物存在着广泛的生物活性物质,因此近年来人们逐渐把目光投向了自然界,希望从中草药中寻找副作用小、功效独特的抗肿瘤药物或抗肿瘤辅助药物。

本文从性味苦寒的中药这一角度着手,按照其作用机制进行分类概述近十年来国内外苦寒中药及其活性成分在抗肿瘤作用及机制研究方面的最新进展。

1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是在一定的生理或病理条件下,细胞受到某种信号分子的诱导后主动参与到遵循一定程序的死亡过程。细胞在整个凋亡过程中会发生一系列特殊的基因变化以及生化、形态特征的改变。诱导细胞凋亡是目前治疗癌症最主要的途径之一。目前已经有部分中药已经被报道具有针对诱导肿瘤细胞凋亡的靶点的作用^[3-5]。

焦珂等^[6]采用流式细胞术检测粗壮唐松草提取物生物碱部位诱导 HepG-2 和 Hela 细胞凋亡结果显示,随着给药浓度上升,呈现出良好的量效关系,在一定的给药浓度下,对 2 种肿瘤细胞增殖的抑制率均在 85% 以上。郭明等^[7]使用络合配位法合成黄芩苷-金属(Ni^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+})配合物(BMC),观察 BMC 对 SMMC-7721 细胞的影响,结果表明 BMC 可显著降低 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)蛋白表达,提高 Bcl-2 同源的水溶性相关 X 蛋白(Bax)蛋白表达,诱导肿瘤细胞凋亡。王进等^[8]研究发现川楝素能显著抑制 H22 肝癌荷瘤小鼠体内肿瘤生长,通过透射电子显微镜可观察到肿瘤组织超微结构中出现凋亡小体。同时,免疫组化检测证实荷瘤小鼠肿瘤组织内 Bcl-2 蛋白表达下降,Bax 和自杀相关因子(Fas)蛋白表达上升。曲欣等^[9]证明连翘抗肿瘤活性成分 LQ-4 可以诱导半胱天冬酶-8(Caspase-8)酶原的裂解,激活凋亡外部途径中的启动子 Caspase-8

表达,诱导 Hela 细胞凋亡。徐小娟等^[10]使用山慈菇多糖对 H22 肝癌实体瘤小鼠进行试验,表现出较高的抑瘤率,同时检测到抗凋亡因子 Bcl-2 的表达量有不同程度地降低,证明山慈菇抗肿瘤机制与诱导肿瘤细胞凋亡有关。通过 MTT 法考察白头翁皂苷 D 对人肝癌 BEL-7402 细胞增殖影响,实验结果显示具有良好的体外抗肿瘤效果,能显著上调细胞中 Caspase-3 的表达,同时降低 Bcl-2 的表达^[11]。

冬凌草甲素对小鼠 H22 肿瘤细胞的增殖具有抑制作用,能下调 Bcl-2 和 p53 的表达,并激活 Caspase-3 基因表达^[12]。JIN 等^[13]发现小檗碱显著抑制卵巢癌 SKOV3 细胞增殖,通过调控抗凋亡基因 Bcl-2 和 Bax 基因达到诱导肿瘤细胞凋亡作用。Rasul 等^[14]使用苦参提取物次苦参碱和去甲苦参素的混合物对人胃癌 SGC-7901 细胞使用,发现混合物能诱导癌细胞凋亡,结果表明混合物可以触发线粒体凋亡通路,减少 Bcl-2/Bax,显著激活 Caspase-3 基因表达。Hwang 等^[15]证明夏枯草醇提物具有诱导 HepG2, HT29, A549, MKN45 和 HeLa 癌症细胞凋亡作用,并能显著增加肿瘤蛋白-53(p53), Bax 和 Fas 的表达。

白头翁总皂苷能诱导 K562 细胞凋亡,有选择性地降低 Bcl-2 和生存素的表达,提高 Bax,细胞色素 C 表达,并激活 Caspase-9 和 Caspase-3^[16]。藤黄酸具有诱导人类白血病 K562 细胞的作用,与对照组相比可以降低 Bcl-2 的表达水平^[17]。CHENG 等^[18]研究发现泽漆对肝细胞癌 SMMC-7721 细胞具有抗肿瘤效果,能减少 G₁/S-特异性周期蛋白-D₁(CyclinD₁), Bcl-2 和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的蛋白表达,而 Bax, Caspase-3 和肿瘤转移抑制基因 nm23-H1 的表达增加,表明泽漆具有诱导肿瘤细胞凋亡作用。

2 诱导肿瘤细胞分化

诱导分化基本特点在于不可杀伤肿瘤细胞,并诱导肿瘤细胞分化为正常或接近正常的细胞,是一种治疗癌症的研究新途径。

盐酸小檗碱对小鼠黑色素瘤 B16 细胞增殖具有显著抑制作用,使 B16 细胞生长缓慢,平铺不重叠,呈现正常的上皮样细胞分化,降低细胞克隆形成能力,增加细胞内黑色素生成能力,降低 C57/BL 小鼠体内成瘤能力,表明盐酸小檗碱对 B16 细胞具有

张晶等^[28]证明一定含量的大黄素可以抑制缺氧诱导因子-1 α /血管内皮生长因子(HIF-1 α /VEGF)信号通路从而抑制宫颈癌组织新生血管生成。高飞等^[29]发现竹叶提取物可以抑制 HepG2 细胞中 VEGF 的表达,证明竹叶具有潜在的抗肿瘤作用。杨波等^[30]研究墓头回醋酸乙酯提取物环烯醚萜酯部位(PHEBB)的抗肿瘤功效,体外实验表明,PHEBB 对人肿瘤细胞 KB, COLO-205, SGC-7901 具有显著抑制作用;同时体内试验显示,PHEBB 对小鼠 S180 肉瘤, H22 肝癌具有抑制作用,且能降低肿瘤组织中微血管密度。王志雄等^[31]研究桑叶对乳腺癌肿瘤血管内皮细胞(ECs)细胞凋亡、细胞周期及内皮细胞生长因子受体-2(VEGFR-2)的影响。结果显示桑叶中有效成分能够诱导 ECs 细胞凋亡,阻滞细胞周期于 DNA 合成期,同时可有效阻止内皮细胞的有丝分裂、显著抑制 VEGFR-2 的表达。苦寒中药抗肿瘤成分、靶点及效果网络见图 1。



瘤的重要机制之一。

大黄素是从虎杖、大黄等中药中提取出的有效成分,具有较强的抗肿瘤活性。核因子- κ B (NF- κ B) 是一种细胞转录因子,参与调控多种细胞因子和趋化因子等转录,在许多肿瘤的不同发展阶段会被异常激活。阮志燕等^[32]研究发现使用大黄素处理后的肿瘤细胞会抑制 NF- κ B 的活化,下调 CT26 细胞胸腺和活化调节趋化因子 17 (CCL17) 的表达,从而使在调节性 T 细胞 (Tregs) 表面的 CCR4 表达降低,抑制 Tregs 在肿瘤局部的聚集,改善肿瘤免疫抑制。周青等^[33]使用佛甲草提取物治疗 S180 荷瘤小鼠,结果表明佛甲草可显著抑制小鼠 S180 肉瘤生长,增加小鼠体内 T 淋巴细胞 (CD3⁺),辅助性 T 细胞 (CD4⁺),降低细胞毒性 T 细胞 (CD8⁺) 细胞,表明佛甲草可增加小鼠体内 T 细胞数量,主要通过上调 CD4⁺ 增强免疫进而抗肿瘤的作用。同时佛甲草提取物可提高荷瘤小鼠血清中白细胞介素-6 (IL-6), IL-10 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量,改善免疫系统状态,发挥抗肿瘤作用。汤小军等^[34]以六月青多糖灌胃 S180 荷瘤小鼠,结果显示六月青多糖能提高小鼠血清中 IL-2 和 TNF- α 含量,通过增强机体免疫功能达到抗肿瘤效果。焦河玲等^[35]研究发现苦豆子总碱 (TASA) 对 S180 荷瘤小鼠肿瘤生长具有明显抑制作用,并能提高荷瘤小鼠血清中 TNF- α 和 IL-6 含量。黄小燕等^[36]研究结果表明栀子苷元及栀子苷元包合物均对荷人瘤胰腺癌 PANC-1 裸小鼠有肿瘤抑制作用,同时小鼠血清中 IL-4 和 IL-5 含量均有升高,说明栀子苷元及其包合物可通过提高 T 细胞免疫功能从而增强机体抗肿瘤功能。

马齿苋多糖 (PHP) 对荷 U14 宫颈癌实体瘤小鼠具有抗肿瘤作用,能提高荷瘤小鼠体内胸腺和脾脏指数,同时能激活小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,增强荷瘤小鼠淋巴癌细胞诱导 NK 细胞的活性,提高小鼠的免疫能力^[37]。ZHANG 等^[38]发现芍药醇通过促炎因子介导 NF- κ B 和信号传导与转录激活因子-3 (STAT3) 信号激活对 B16F10 黑色素瘤细胞具有抗肿瘤活性。

从苦参根提取出的黄酮类化合物三叶豆紫檀杆具有体外抑制人卵巢癌 A2780 细胞和人肺癌 H23 细胞的生长,不仅呈剂量依赖性的抑制 TNF- α 和 IL-6,而且也抑制脂多糖 (LPS) 的环氧合酶-2 (COX-2) 的全身表达^[39]。Jung 等^[40]研究证明丹参酮 II_A 和隐丹参酮对慢性粒细胞白血病 K562 细胞具有显著抑制作用,丹参酮 II_A 能抑制酪氨酸激酶-2/信号

转导子和转录激活子-5 (JAK2/STAT5) 信号的表达,而隐丹参酮能抑制酪氨酸激酶-2/信号转导子和转录激活子-3 (JAK2/STAT3) 信号的表达。丹参酮 II_A 可增强 Src 同源区 2 蛋白酪氨酸磷酸酶-1 (SHP-1) 和 2 的表达,而隐丹参酮只有 SHP-1 表达。另外,芦荟大黄素可以减少 SK-MEL-28 和 A375 黑色素瘤细胞增殖和分化,通过粒细胞巨噬细胞刺激因子 (GM-CSF) 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 的产生显示出免疫调节作用^[41]。

6 逆转肿瘤多药耐药性

肿瘤的多药耐药性 (MDR) 一直是临床治疗的难题,会直接导致肿瘤化疗的失败。因此,如何逆转肿瘤的多药耐药性是提高化疗效果的关键之一。肿瘤产生耐药性的重要原因是肿瘤细胞凋亡机制受到抑制,或者对药物的代谢过程发生变化,主要表现为 MDR 表达增加,将药物排出细胞外,使细胞免受药物伤害。

在无毒剂量下功劳木 4 种提取物与阿霉素联合应用后均可不同程度降低乳腺癌耐药细胞 MCF-7/ADM 和白血病细胞 K562/ADM 的半数抑制浓度 (IC₅₀)^[42]。胡耀昌等^[43]发现益母草的水提取物对多药耐药 KB-V1 细胞具有抗多药耐药活性,而且在与阿霉素合用时会具有协同作用。MA 等^[44]研究表明青蒿琥酯抑制非小细胞肺癌 A549 细胞生长和增殖,并且可以通过抑制 ABCG2 的转录来抑制药物流出细胞,从而提高其他抗癌药物和逆转多药耐药性药物的疗效。

7 抗生物信息传递

在调控细胞增殖、分化的信息传递通路中,如果某一环节发生错误将会导致细胞生长失控最终产生癌细胞,从而提出了针对信息传递异常的相关环节治疗癌症的新观点^[45]。

郑静等^[46]证实黄芩苷可抑制 Akt 活性并下调磷酸化 AKT 蛋白 (p-Akt),雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 和磷酸化雷帕霉素靶蛋白 (p-mTOR) 的表达来抑制高致癌人白血病 HL-60 细胞裸鼠异种移植瘤的生长,提示黄芩苷抗癌作用机制可能与下调磷脂酰基醇-3-羟激酶 (PI3K)/Akt/mTOR 信号通路有关。WANG 等^[47]研究发现丹参酮对人乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-453 细胞产生抗增殖作用和诱导细胞凋亡,下调 PI3K/Akt/mTOR 的信号通路表达。WANG 等^[48]使用冬凌草甲素对人类非小细胞肺癌 A549 和 NCI-H292 细胞异种移植裸鼠模型使用,产生了抗肿瘤活性,此外可以通过减少 p-mTOR

和磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶 β -1 (p-p70s6k) 水平,抑制雷帕霉素靶蛋白的复合体(mTORC1)的表达。

8 抑制端粒酶活性

端粒酶是由 RNA 和蛋白体组成的复合体,属于一种专一的依赖 RNA 的逆转录酶,能以自身的 RNA 为模板,从头合成染色体末端的端粒 DNA,弥补细胞分裂时端粒 DNA 的丢失,维持端粒的长度,保持染色体的动态平衡,使细胞获得永生^[49]。肿瘤组织能够无限增殖与端粒酶关系明显,抑制端粒酶活性已成为目前肿瘤研究的热点之一。

李海军等^[50]发现苦参碱能够促进 MCF-7 细胞凋亡,随着苦参碱浓度的增加与作用时间的延长,端粒酶活性逐渐降低。钟梁等^[51]观察发现 $0.2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的苦参碱对肺腺癌 A549 细胞作用 48 h 后,A549 细胞发生凋亡改变,同时显著抑制端粒酶活性,显著降低人端粒酶逆转录酶(hTERT) mRNA 的表达。

9 作用于细胞周期和细胞凋亡环节

许多中药及其有效成分可阻碍细胞周期来发挥抗肿瘤作用。大黄素能抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的细胞周期 G_0/G_1 期,从而抑制 MCF-7 细胞增殖,并具有一定的量效关系^[52]。汉黄芩素能阻滞肝癌 HepG2 细胞周期在 G_2/M 期,对 HepG2 细胞增殖产生抑制作用^[53]。黄连素能有效阻滞神经胶质瘤 U251 细胞周期于 G_2/M 期,最终导致细胞死亡^[54]。罗仕华等^[55]发现白及多糖能阻滞 sgc 细胞和 HepG2 细胞停滞在 G_0/G_1 期,阻滞 A2780 细胞停滞在 S 期,从而发挥抗肿瘤作用。WANG 等^[56]证明黄芩苷对人类大肠癌 HCT-116 细胞具有显著抑制作用,并能阻滞细胞停滞在 S 期。CHEN 等^[57]调查发现白花蛇舌草水提取物抑制 HepG2 细胞增殖并呈现剂量依赖性的阻滞细胞于 G_0/G_1 期,同时这种抑制是伴随着细胞转录因子(E2F1)的减少和细胞周期素依赖性激酶 2(CDK2) mRNA 的表达。青蒿琥酯能通过阻滞乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞于 G_2/M 期,对肿瘤细胞的生长与增殖产生抑制作用^[58]。冬凌草甲素可以抑制胰腺癌 BxPC-3 细胞增殖,高剂量的冬凌草甲素不仅可以阻滞该细胞于 G_2/M 期还可以诱导细胞在 S 期积聚,可能是通过上调磷酸化组蛋白(γ H2AX)和 DNA 损伤^[59]。ZHANG 等^[60]从重楼根茎中提取的皂苷对非小细胞肺癌 A549 细胞产生抗肿瘤活性,并能阻滞细胞周期在 G_1 阶段。

10 结语

癌症的发生与机体的多种基因的病理过程相

关。中药及其活性成分可以通过针对癌症发生的不同病理环节和相关靶点发挥抗肿瘤效应。目前,中药治疗肿瘤的研究仍存在以下几点问题:①限于国内外相关研究和文献的及时跟进,中药抗肿瘤的研究低水平重复现象严重;②大部分的研究对象仍为单味药及其提取物,活性成分或活性部位研究相对较少;③部分研究缺乏抗肿瘤作用的综合评价,仅关注肿瘤的特定病理阶段或其相关靶点;④未能与中医药理论有机地结合起来。近日,我国科学家屠呦呦教授因对青蒿素治疗疟疾的重大发现和科学贡献获得了诺贝尔生理或医学奖。其中,中医药典籍中有关青蒿截疟及相关用法对青蒿素的最终发现起着至关重要的作用^[61]。青蒿素的发现及其模式是中药新药研发的成功典范。相信随着中医药抗肿瘤作用的深入研究,抗肿瘤中药新药必将成为治疗癌症的重要手段。但如何将中药的药性理论、中医辨证施治的理念及几千年来中药积累的临床经验,与现代化的科学研究方法合理有效地结合起来,仍需要进一步探索。

[参考文献]

[1] Hullmann S E, Robb S L, Rand K L. Life goals in patients with cancer: a systematic review of the literature [J]. Psychooncology, 2016, 25 (4): 387-399.

[2] Katzenwadel A, Wolf P. Androgen deprivation of prostate cancer: Leading to a therapeutic dead end [J]. Cancer Lett, 2015, 367 (1): 12-17.

[3] Li-Weber M. Targeting apoptosis pathways in cancer by Chinese medicine [J]. Cancer Lett, 2013, 332 (2): 304-312.

[4] WANG S, ZHONG Z, WAN J, et al. Oridonin induces apoptosis, inhibits migration and invasion on highly-metastatic human breast cancer cells [J]. Am J Chin Med, 2013, 41 (1): 177-196.

[5] Takai N, Kira N, Ishii T, et al. Bufalin, a traditional oriental medicine, induces apoptosis in human cancer cells [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13 (1): 399-402.

[6] 焦珂, 张鹏, 皮慧芳, 等. 粗壮唐松草提取物的体外抗肿瘤作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34 (10): 811-815.

[7] 郭明, 伍周玲, 王春歌, 等. 黄芩苷-金属配合物的合成及其抗肿瘤活性研究 [J]. 药学学报, 2014, 49 (3): 337-345.

[8] 王进, 王鹏, 王友良, 等. 川楝素对 H22 肝癌荷瘤小鼠的抑瘤作用 [J]. 肿瘤, 2010, 30 (12): 1009-1015.

[9] 曲欣,李鑫,蔡明明,等. 连翘抗肿瘤活性成分体外诱导 HeLa 细胞凋亡作用[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(3): 397-399.

[10] 徐小娟,蔡懿鑫,毛宇,等. 山慈菇多糖对荷 H22 肝癌小鼠的抗肿瘤机制研究[J]. 食品研究与开发, 2015, 36(7): 23-25.

[11] 岳文华,徐坤,冯育林,等. 白头翁皂苷 D 体外抗肝癌作用及其机制研究[J]. 中草药, 2014, 45(22): 3295-3301.

[12] 王培军,韩淑云,陈乃峰,等. 冬凌草甲素抑制 H22 小鼠移植性实体瘤增殖的作用[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(22): 3318-3319.

[13] JIN P, ZHANG C, LI N. Berberine exhibits antitumor effects in human ovarian cancer cells [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2015, 15(4): 511-516.

[14] Rasul A, Yu B, Yang L F, et al. Induction of mitochondria-mediated apoptosis in human gastric adenocarcinoma SGC-7901 cells by kuraridin and Nor-kuraridin isolated from *Sophora flavescens* [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(10): 2499-2504.

[15] Hwang Y J, Lee E J, Kim H R, et al. *In vitro* antioxidant and anticancer effects of solvent fractions from *Prunella vulgaris* var. *lilacina* [J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13(1): 1330-1335.

[16] LIU M, ZHAO X, XIAO L, et al. Cytotoxicity of the compounds isolated from *Pulsatillachinensis* saponins and apoptosis induced by 23-hydroxybetulinic acid [J]. Pharm Biol, 2015, 53(1): 1-9.

[17] CHEN J, ZHOU M, ZHANG Q, et al. Anticancer effect and apoptosis induction of gambogic acid in human leukemia cell line K562 *in vitro* [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 1604-1610.

[18] CHENG J, HAN W, WANG Z, et al. Hepatocellular carcinoma growth is inhibited by *Euphorbia helioscopia* L. extract in nude mice xenografts[J]. Biomed Res Int, 2015, doi: 10.1155/2015/601015.

[19] 杨菁,林菁. 盐酸小檗碱对 B16 细胞的分化诱导作用[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(10): 874-877.

[20] Liotta L A, Steeg P S, Stetler-Stevenson W G. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation [J]. Cell, 1991, 64(2): 327-336.

[21] Aceto N, Bardia A, Miyamoto D T, et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis [J]. Cell, 2014, 158(5): 1110-1122.

[22] 徐华影,金妍. 夏枯草抗肿瘤转移活性成分及其作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(3): 351-355.

[23] 李佳恒,杜钢军,刘伟杰,等. 牵牛子酒提取物对 Lewis 肺癌的抗肿瘤和抗转移机制研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(5): 879-884.

[24] 赵雪峰,贾楠,李勇,等. 丹参酮 II_A 对胃癌细胞迁移和侵袭能力的抑制作用及机制[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(10): 793-797.

[25] Jelassi B, Anchemin M, Chamouton J, et al. Anthraquinone emodin inhibits human cancer cell invasiveness by antagonizing P2X7 receptors [J]. Carcinogenesis, 2013, 34(7): 1487-1496.

[26] Reno T A, Kim J Y, Raz D J. Riptolidine inhibits lung cancer cell migration, invasion, and metastasis [J]. Ann Thorac Surg, 2015, 100(5): 1817-1825.

[27] Dimmeler S, Zeiher A M, Bonauer A, et al. Method for promoting angiogenesis, vascularization or vessel repair or for inhibiting tumor angiogenesis: US, Patent Application 14/448.119[P]. 2014-07-31.

[28] 张晶,胡泽成,陈忠东. 大黄素抑制小鼠移植宫颈癌生长及其机制[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(3): 350-354.

[29] 高飞,周瑜,王向军,等. 竹叶提取物抗肿瘤和神经保护作用研究[J]. 中草药, 2015, 46(5): 710-715.

[30] 杨波,王一奇,程汝滨,等. 墓头回环烯醚萜酯提取部位抗肿瘤作用及机制研究[J]. 中草药, 2013, 44(20): 2884-2888.

[31] 王志雄,高剑文,缪伟伟. 桑叶对乳腺癌肿瘤血管内皮细胞抑制作用的研究[J]. 河南大学学报:自然科学版, 2015, 45(2): 197-201.

[32] 阮志燕,邓向亮,周联,等. 大黄素抑制转录因子- κ B 在结肠癌细胞的活化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(14): 155-159.

[33] 周青,连磊凡,吴丽珍,等. 佛甲草对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用及其免疫机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(6): 83-86.

[34] 汤小军,黄建春,黄仁彬. 六月青多糖抗肿瘤活性研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(2): 354-355.

[35] 焦河玲,邓虹珠,王晓娟,等. 苦豆子总碱对 S180 荷瘤小鼠的抑瘤作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 163-165.

[36] 黄小燕,赵源,米金霞,等. 栀子苷元及其包合物对人胰腺癌细胞在裸鼠体内增殖的抑制作用[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(4): 43-46.

[37] 赵蕊,高旭,邵兴月. 马齿苋多糖对荷瘤小鼠机体免疫调节作用的研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2014, 11: 157-160.

[38] ZHANG L, TAO L, SHI T, et al. Paeonol inhibits

B16F10 melanoma metastasis *in vitro* and *in vivo* via disrupting proinflammatory cytokines-mediated NF- κ B and STAT3 pathways [J]. IUBMB Life, 2015, 67 (10): 778-788.

[39] ZHOU H, Lutterodt H, CHENG Z, et al. Anti-Inflammatory and antiproliferative activities of trifolirhizin, a flavonoid from Sophoraflavescens roots [J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(11):4580-4585.

[40] Jung J H, Kwon T R, Jeong S J, et al. Apoptosis induced by tanshinone IIA and cryptotanshinone is mediated by distinct JAK/STAT3/5 and SHP1/2 signaling in chronic myeloid leukemia K562 cells [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, doi: 10.1155/2013/805639.

[41] Tabolacci C, Cordella M, Turcano L, et al. Aloemodin exerts a potent anticancer and immunomodulatory activity on BRAF-mutated human melanoma cells[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 762: 283-292.

[42] 王天晓,李明. 功劳木组分 F6 逆转白血病 MDR 的作用和机制[J]. 河南大学学报:医学版,2007,26(4): 14- 17.

[43] 胡耀昌,方宏勋,禹志领,等. 益母草逆转口腔癌细胞多药耐药作用[J]. 时珍国医国药,2012,23(11): 2900-2902.

[44] MA H, YAO Q, ZHANG A M, et al. The effects of artesunate on the expression of EGFR and ABCG2 in A549 human lung cancer cells and a xenograft model [J]. Molecules,2011,16(12):10556-10569.

[45] Berg R A, Hoefsloot H C J, Westerhuis J A, et al. Centering, scaling, and transformations: improving the biological information content of metabolomics data[J]. BMC Genomics, 2006, 7(1): 1-15.

[46] 郑静,胡建达,黄毅,等. 黄芩苷对高致癌 HL-60 细胞裸鼠移植瘤模型的体内抑瘤作用和机制探讨[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(5): 1066-1071.

[47] WANG L, WU J, LU J, et al. Regulation of the cell cycle and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by tanshinone I in human breast cancer cell lines [J]. Mol Med Rep, 2015, 11(2): 931-939.

[48] WANG Y Y, LV Y F, LU L, et al. Oridonin inhibits mTOR signaling and the growth of lung cancer tumors [J]. Anticancer Drugs, 2014, 25(10): 1192-1200.

[49] Shay J W, Bacchetti S. A survey of telomerase activity in human cancer [J]. Eur J Cancer, 1997, 33 (5): 787-791.

[50] 李海军,王俊明,田亚汀,等. 苦参碱对 MCF-7 细胞 Fas、VEGF 及端粒酶活性的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(9): 1247-1251.

[51] 钟梁,刘北忠,郝坡,等. 苦参碱诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡及对人端粒酶逆转录酶表达的影响[J]. 中草药,2008,39(10): 1507-1510.

[52] 李梦佳,马莲顺,杨亚萍,等. 大黄素阻抑人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和细胞周期进程[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(8):1417-1421.

[53] 钟育健,陈新美,李秋芬,等. 汉黄芩 B 素体外抗肝癌细胞 HepG2 作用的实验研究[J]. 中国药学杂志, 2013,48(12):968-971.

[54] 吴丽,夏靖,李雪爽,等. 黄连素对神经胶质瘤细胞增殖和细胞周期的影响[J]. 中药材,2013,36(1): 96-99.

[55] 罗仕华,郑传胜,黎维勇,等. 白及多糖体外抗肿瘤实验研究[J]. 中成药,2014,36(1):165-168.

[56] WANG C Z, ZHANG C F, CHEN L, et al. Colon cancer chemopreventive effects of baicalein, an active enteric microbiome metabolite from baicalin [J]. Int J Oncol, 2015, 47(5): 1749-1758.

[57] CHEN X Z, CAO Z Y, CHEN T S, et al. Water extract of HedyotisDiffusaWilld suppresses proliferation of human HepG2 cells and potentiates the anticancer efficacy of low-dose 5-fluorouracil by inhibiting the CDK2-E2F1 pathway[J]. Oncol Rep, 2012, 28(2): 742-748.

[58] CHEN K, SHOU L M, LIN F, et al. Artesunate induces G2/M cell cycle arrest through autophagy induction in breast cancer cells [J]. Anticancer Drugs, 2014, 25(6): 652-662.

[59] XU B, SHEN W, LIU X, et al. Ridonin inhibits BxPC-3 cell growth through cell apoptosis [J]. Acta Biochim Biophys Sin (shanghai), 2015, 47 (3): 164-173.

[60] ZHANG J, YANG Y, LEI L, et al. Rhizoma Paridis Saponins induces cell cycle arrest and apoptosis in non-small cell lung carcinoma A549 cells [J]. Med Sci Monit, 2015, 21: 2535-2541.

[61] KONG L Y, TAN R X. Artemisinin, a miracle of traditional Chinese medicine[J]. Nat Prod Rep, 2015, 32(12): 1617-1621.

[责任编辑 周冰冰]