



中国实验方剂学杂志

Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae

ISSN 1005-9903, CN 11-3495/R

## 《中国实验方剂学杂志》网络首发论文

题目： 鳖甲煎丸抗肝癌的作用机制和临床研究进展  
作者： 朱燃培，张华，李小青，刘梦雅，李晨晨，郑玉玲  
DOI： 10.13422/j.cnki.syfjx.202202224  
收稿日期： 2022-06-03  
网络首发日期： 2022-09-27  
引用格式： 朱燃培，张华，李小青，刘梦雅，李晨晨，郑玉玲. 鳖甲煎丸抗肝癌的作用机制和临床研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.202202224>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

[收稿日期] 2022-06-03

[基金项目] 中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)—岐黄学者(国中医药人教函[2018]284号); 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75号)

[第一作者] 朱燃培, 在读硕士, 从事中医药防治肿瘤疾病的研究, E-mail: zrp18614981907@163.com

[通信作者] \*郑玉玲, 博士, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治肿瘤疾病的研究, E-mail: zhengyl@hactcm.edu.cn

## 鳖甲煎丸抗肝癌的作用机制和临床研究进展

朱燃培, 张华, 李小青, 刘梦雅, 李晨晨, 郑玉玲\*

(河南中医药大学, 郑州 450046)

**[摘要]** 鳖甲煎丸出自《金匮要略》, 临床应用 2000 余年, 是治疗肝系疾病的经典名方, 现代药理研究表明具有抗肿瘤、抗纤维化、增强免疫等作用, 广泛应用于肝纤维化、肝炎、肝损伤等疾病的治疗。近年来, 越来越多研究表明鳖甲煎丸在恶性肿瘤尤其是肝癌的治疗中有一定疗效, 部分医家将其应用到肝癌的辅助治疗中, 收获了良好疗效。本文归纳整理近 20 年文献, 从调控细胞生物学行为、抗肝癌前病变、抑制肿瘤新生血管生成、调控信号通路、抑制相关酶活性、调节机体免疫等 6 个方面总结鳖甲煎丸抗肝癌的作用机制, 发现鳖甲煎丸具有抗肝癌细胞增殖、促进肝癌细胞凋亡、抗肝癌细胞侵袭转移、抑制肝癌新生血管生成、增强机体免疫等作用, 并参与调控 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin)、白细胞介素-6/信号传导及转录激活蛋白 3 (IL-6/STAT3)、NOD 样受体 3 (NLRP3) 炎症小体、JAK 酪氨酸蛋白激酶-信号传导和转录激活因子 (JAK-STAT)、Delta 样配体 4-Notch (DLL4-Notch)、核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、Rho 激酶 (Rho/ROCK)、转化生长因子- $\beta$ /Smad (TGF- $\beta$ /Smad)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ ) 等信号通路, 从分子机制上证实了鳖甲煎丸具有有效的抗肝癌作用; 并通过对鳖甲煎丸临床抗肝癌治疗用药进行总结, 发现无论合并用药或单药治疗, 均可明显改善患者症状, 减轻治疗不良反应, 提高患者生存时间, 临床疗效确切, 且长期应用无不良反应, 安全性较高, 可以在临床推广应用。本文通过分子机制及临床研究全面分析了鳖甲煎丸治疗肝癌的现状, 并对当今实验及临床研究提出不足与改进, 将为今后本方的深入研究和临床应用以及抗肿瘤新型药物的研发提供相关依据。

**[关键词]** 鳖甲煎丸; 肝癌; 作用机制; 研究进展; 综述

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5 [文献标识码] A

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202202224

### The Review of Anti-liver Cancer Mechanism and Clinical Treatment Research Progress of Biejiajian Wan

ZHU Ranpei, ZHANG Hua, LI Xiaoqing, LIU Mengya, LI Chenchen, ZHENG Yuling\*

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

**[Abstract]** Biejiajian Wan spring of 《Synopsis of the Golden Chamber》(Jingui Yaolue), which has clinical application more than 2000 years, is a classic prescription for treating liver diseases. Modern pharmacological studies show that it has anti-tumor, anti-fibrosis, enhancing immunity and other effects, it is widely used in the treatment of liver fibrosis, hepatitis, liver injury and other diseases. In recent years, it has been applied more and more in the treatment of malignant tumors, especially liver cancer, some doctors have applied it to the adjuvant treatment of liver cancer and obtained good efficacy. This paper summarizes the literature of the last 20 years, from six aspects summarizes the anti-liver cancer mechanism of Biejiajian Wan including regulation of cell biological behavior, anti-precancerous lesion, inhibition of tumor angiogenesis, regulation of signal pathway, inhibition of related enzyme activity and regulation of immunity, it was found that Biejiajian Wan could inhibit the proliferation of hepatocellular carcinoma cells, promote the apoptosis of hepatocellular carcinoma cells, resist the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma cells, inhibit the angiogenesis of hepatocellular carcinoma and enhance the immunity of the body, it is also involved in the regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin, interleukin-6/signal transducer and activator of transcription3 (IL-6/STAT3), NOD like receptor 3 (NLRP3) inflammasome, janus kinase-signal

transducers and activators of transcription (JAK-STAT), Delta-like ligand 4-Notch (DLL4-Notch), nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), Rho-associated kinase (Rho/ROCK), transforming growth factor- $\beta$ /Smad (TGF- $\beta$ /Smad), phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ ) and other signaling pathways. It was confirmed that Biejiajian Wan has an effective anti-liver cancer effect from molecular mechanism and through the summary of Biejiajian Wan clinical anti-liver cancer treatment, it is found that whether combined or single drug treatment, it can significantly improve the symptoms of patients, reduce adverse reactions, improve the survival time of patients, clinical efficacy is definite, and long-term application without adverse reactions, high safety and can be promoted in clinical application. This paper comprehensively analyzed the status quo of Biejiajian Wan in the treatment of liver cancer through molecular mechanism and clinical study, put forward deficiencies and improvements in current experimental and clinical studies, providing a basis for the future in-depth research and clinical application of Biejiajian Wan and new anti-tumor drugs development.

**[Keywords]** Biejiajian Wan; liver cancer; mechanism; research progress; review

肝癌是我国常见的消化系统恶性肿瘤,最新流行病学数据指出,2020年我国肝癌发病率第五,死亡率第二,约为世界平均水平的2倍,严重危害人类健康,给国家带来了沉重的经济负担<sup>[1]</sup>。目前肝癌的治疗特点为多学科参与、多治疗方式共存,包括手术、肝动脉灌注化疗栓塞(TACE)、放射治疗、消融、系统抗肿瘤治疗等多种手段<sup>[2]</sup>,但也存在术后复发、副作用大、药物敏感性降低等<sup>[3]</sup>问题,不仅降低患者生活质量,且不利于后续进一步治疗。近年来,中医药干预治疗肝癌取得了一定成就<sup>[4-5]</sup>,中药单体、复方、中成药等相关研究层出不穷,特别是古方、经方<sup>[6]</sup>,因其配伍严谨、药效明确、安全性高、经久不衰的特点,在肝癌防治中起到重要作用,发掘经方特色,探索古方机制并应用于临床,将是未来肝癌防治的主要方向,也是中医药创新的突破所在。

鳖甲煎丸出自汉代张仲景《金匮要略·卷上·疟病脉证并治第四》,原文记载:“病疟,以月一日发,当以十五日愈;设不瘥,当月尽解;如其不瘥,当云何?师曰:此结为癥瘕,名曰疟母,急治之,宜鳖甲煎丸”。全方由鳖甲、乌扇、鼠妇、廕虫、蜂窠、蜣螂、赤硝、大黄、牡丹皮、紫葳、桃仁、石韦、瞿麦、葶苈、厚朴、半夏、黄芩、柴胡、干姜、芍药、桂枝、党参、阿胶等二十三味药物组成,攻补兼施、寒热并用、气血共治,痰湿同调,共成活血化瘀、软坚散结之功<sup>[7]</sup>。近现代以来,中成药制剂的创新,丸剂、颗粒剂的出现,极大扩展了本方的应用范围,所治疾病不局限于“疟母”,已广泛应用到各种肝系疾病中<sup>[8]</sup>,如肝硬化、肝纤维化、肝癌<sup>[9]</sup>等,特别是在肝癌的系列研究中取得了一定成果,为肝癌的中西医结合治疗提供了新方法。本文整理检索近20年文献,对其治疗肝癌的作用机制及临床研究进行总结归纳,意在为本方的进一步研究、临床应用以及抗肿瘤新型药物的开发提供思路和依据。

## 1 鳖甲煎丸抗肝癌作用机制

### 1.1 调控肝癌细胞生物学行为

#### 1.1.1 调控细胞周期,抑制增殖

细胞周期可分为DNA合成前期(G<sub>1</sub>期)、DNA合成期(S期)、DNA合成后期(G<sub>2</sub>期)和有丝分裂期(M期)<sup>[10]</sup>,G<sub>0</sub>期是脱离细胞周期暂时停止分裂的一个阶段。细胞周期调控异常与恶性肿瘤的发生发展密切相关<sup>[11]</sup>,研究表明,G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>细胞越多,S期细胞越少,细胞增殖速度会越低,这是抗肿瘤药物抑制细胞增殖的机制之一<sup>[12]</sup>。体外实验证明鳖甲煎丸含药血清可使肝癌HepG2细胞发生G<sub>1</sub>期阻滞,从而抑制细胞增殖<sup>[13-14]</sup>。增殖细胞核抗原PCNA(Proliferating Cell Nuclear Antigen)又称为周期蛋白,研究提出,与细胞周期、增殖及恶性肿瘤的增长活性、转移、预后均有联系<sup>[15-16]</sup>,实验研究证明,鳖甲煎丸可以抑制荷瘤小鼠PCNA表达,从而抑制移植瘤生长<sup>[17-20]</sup>。

#### 1.1.2 促进凋亡

凋亡,是受机体严密调控的细胞主动性死亡过程<sup>[21]</sup>,细胞凋亡逃逸是肿瘤的特征之一,诱导细胞凋亡是抗肿瘤药物的研发思路也是评估抗肿瘤药物的疗效指标<sup>[22]</sup>。体内外实验证明,鳖甲煎丸可促进H22荷瘤小鼠、肝癌Bel-7402细胞、HepG2细胞、SMMC-7721细胞发生凋亡,从而抑制肿瘤生长<sup>[23-26]</sup>。B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2),是研究较多的凋亡相关基因,其家族分为凋亡抑制基因和凋亡促进基因两类,代表基因分别为Bcl-2和Bax(B-cell lymphoma-2 associated X protein)<sup>[27]</sup>,其表达和调控在细胞凋亡中

至关重要<sup>[28]</sup>。细胞外信号激酶 (extracellular regulated kinase, ERK), 是一种脯氨酸导向的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, ERK 激活磷酸化后可迅速穿过核膜进入细胞核, 作用于相应转录因子及核蛋白上, 调节相关基因的转录与表达, 从而抑制肿瘤细胞凋亡, 恶性肿瘤中常发生 ERK 的活化<sup>[29]</sup>。c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH2 terminal Kinase, JNK), 即应激活化蛋白激酶, 可抑制 Bcl-2 活化并激活 Bax, 从而促进细胞凋亡<sup>[30]</sup>。实验证明, 鳖甲煎丸可抑制 ERK1 活化, 阻断 ERK1/2 信号通路; 促进 JNK 磷酸化, 从而抑制 Bcl-2、提高 Bax 表达, 促进肿瘤细胞凋亡<sup>[23, 31]</sup>, 亦有研究证明鳖甲煎丸通过上调促凋亡基因 p53 表达, 抑制 Bcl-2, 从而诱导凋亡<sup>[32]</sup>。端粒酶是一种小分子 RNA 和蛋白质组成的核糖核蛋白酶, 其长度变化可以调控细胞增殖与凋亡<sup>[33]</sup>, 研究发现鳖甲煎丸含药血清对人肝癌 HepG2 细胞端粒酶活性有减弱作用, 这也可能是其作用机制之一<sup>[34]</sup>。

### 1.1.3 抗侵袭、转移

侵袭、转移是恶性肿瘤最显著的生物学特性, 也是恶性肿瘤致死的首要原因<sup>[35]</sup>。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是肿瘤进展的关键阶段, 表现为细胞极性消失、细胞间黏附力下降、运动迁移能力增强<sup>[36-37]</sup>, 此阶段, E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达减少, 间质细胞特征性分子 N-钙黏蛋白 (N-cadherin)、波形蛋白 (Vimentin)、纤维连接蛋白表达增加<sup>[38]</sup>。体内外研究证明, 鳖甲煎丸可以下调 N-cadherin、Vimentin 蛋白表达水平, 抑制 EMT 发生, 其机制与抑制 TGF- $\beta$ /Smad 通路及 JAK2/STAT3/TWIST 信号通路, 从而调控相关蛋白的表达有关<sup>[39-41]</sup>。

## 1.2 抗肝癌前病变

### 1.2.1 抑制炎症因子, 改善炎性环境

肝脏慢性炎症, 会刺激库弗细胞分泌 IL-6, 产生异常结节, 发展为癌前病变<sup>[42]</sup>, 趋化因子 2 (chemokine 2, CCL-2) 可刺激炎症浸润, 加快肿瘤发展<sup>[43]</sup>, 慢性炎症可导致异常肝细胞增生, 向恶性转变, 成为肿瘤起始细胞 (HCC progenitor cells, HcPCs) <sup>[44]</sup>, HcPCs 又可自分泌产生 IL-6 形成恶性循环<sup>[45]</sup>。炎症小体是大分子蛋白质的聚集体, 可促进炎症细胞因子成熟, NLRP3 是目前研究较多的炎症小体, 在肝癌的发生发展中关系密切<sup>[46]</sup>。动物实验表明, 鳖甲煎丸可以降低炎症因子 IL-6、CCL-2、IL-2 表达<sup>[47-48]</sup>, 减少炎症小体 NLRP3 的活化<sup>[49]</sup>, 从而减少炎症细胞浸润, 改善肝脏炎症微环境, 达到抗癌前病变的效果。

### 1.2.2 增强抗氧化能力

肝癌动物造模中发现, 二乙基亚硝胺 (DEN) 处理后, 大鼠谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、碱性磷酸酶 (ALP) 等肝酶明显升高, 超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPX) 等抗氧化酶水平下降, 丙二醛 (MDA) 升高, 肝脏氧化应激升高, 提示 DEN 或通过降低肝脏抗氧化能力而导致肝癌。实验证明, 服用鳖甲煎丸后, 大鼠 SOD、CAT、GPX 含量升高, MDA 降低, 肝脏氧化应激水平降低, 组织炎症得到减缓, 抗氧化能力增强, 从而产生抗癌作用<sup>[49]</sup>。

## 1.3 抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管新生是肿瘤生长、侵袭、转移的重要基础, 受到多种因子、信号通路的调控<sup>[50]</sup>。其中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 作用最强、研究最广泛, 几乎参与血管生成的全部环节<sup>[51]</sup>, 可促进内皮细胞迁移增殖并增强血管通透性、促进血浆蛋白外渗形成纤维素支架, 为新生血管生长提供支持, 亦可激活基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs), 降解细胞外基质 促进血管新生, 并通过 Dll4-Notch 信号通路调控肿瘤血管生长<sup>[52]</sup>, 且研究发现肝癌组织中 VEGF 的表达约为正常组织的 7 倍<sup>[53]</sup>, 故而阻断 VEGF 是抗肿瘤药物研究的重点之一。常欣峰<sup>[23]</sup>经过研究得出鳖甲煎丸可以阻断肝癌 Bel-7402 细胞 VEGF-Dll4-Notch 信号通路转导, 从而影响肿瘤新生血管的形成; 实验研究证明, 鳖甲煎丸可以抑制 H22 荷瘤小鼠瘤块 VEGF 的表达<sup>[54-58]</sup>; 铁明慧等<sup>[59-61]</sup>通过构建体外培养大鼠主动脉环血管生成模型, 证明了鳖甲煎丸含药血清对新生血管的抑制作用。

## 1.4 调控相关信号通路

### 1.4.1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路具有促进增殖和血管新生、诱导迁移和扩散多种作用<sup>[62-63]</sup>, 通过调控靶基因原癌基因 c-Myc、生存素 (Survivin)、MMP、细胞周期蛋白 D<sub>1</sub> (cyclin D<sub>1</sub>) 等表达, 参与肝癌细胞凋亡、周期调控、侵袭、肿瘤血管生成、耐药等过程<sup>[64]</sup>, 与肝癌的发生发展联系密切<sup>[65]</sup>。孙海涛等<sup>[66-67]</sup>研究发现鳖甲煎丸可减少肝癌细胞 HepG2 胞质及胞核中  $\beta$ -catenin 的表达, 显著降低通路靶基因 MMP-2、CD44v6、VEGF

表达,上调通路抑制基因 DKK-1 表达,从而抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活化,起到抗肝癌细胞增值、侵袭、转移作用;实验发现鳖甲煎丸可下调靶基因 COX-2、cyclinD<sub>1</sub>、MMP 表达水平,干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导<sup>[68-69]</sup>;研究发现,鳖甲煎丸可调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,促进抑癌基因 P53 表达,从而抑制肿瘤生长<sup>[70-71]</sup>;相关研究也证实了鳖甲煎丸对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的抑制作用<sup>[72-74]</sup>。

#### 1.4.2 IL-6/STAT3 信号通路

IL-6 可由单核细胞、内皮细胞、T 细胞等多种细胞产生,在肿瘤微环境中含量丰富<sup>[75]</sup>,IL-6 与受体结合,促使二聚体 gp130 与 Janus 激酶 (Janus kinase,JAK) 磷酸化,进一步诱导 STAT3 磷酸化并形成二聚体转移至细胞核,将胞外信号传递至细胞核,调控相关靶基因转录,发挥效应<sup>[76]</sup>。IL-6/STAT3 信号通路异常激活影响到肿瘤细胞的增殖、转化、侵袭、血管生成和凋亡等过程<sup>[77]</sup>。有实验证实鳖甲煎丸可以降低肝癌小鼠 IL-6、p-STAT3 表达,抑制 IL-6/STAT3 通路激活,从而抑制肝癌细胞恶性增殖<sup>[47, 78]</sup>。

#### 1.4.3 NLRP3 炎症小体相关通路

NLRP3 炎症小体通过激活半胱天冬酶-1 (IL-1 $\beta$  转化酶),促进促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 分泌、成熟,引起瀑布式炎症反应,诱导细胞焦亡,促进肿瘤发生<sup>[79]</sup>,肝癌患者体内 NLRP3 炎症小体蛋白分子较常人显著增多<sup>[80]</sup>。冯明辉等<sup>[49]</sup>通过实验研究得出鳖甲煎丸可显著降低 DEN 造模后大鼠肝脏 NLRP3、pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18、IL-1 $\beta$ 、IL-18 表达水平,且呈现剂量依赖性,推测鳖甲煎丸抗肝癌机制与抑制 NLRP3 活化,降低体内炎症反应有关。

#### 1.4.4 JAK-STAT 信号通路

JAK-STAT 信号通路由 Darnell 等首次提出,参与细胞的分化、增殖、凋亡等多过程,与肝癌的发生、复发、转移密切相关<sup>[81]</sup>,异常活化后可导致包括肝细胞癌在内的多种恶性肿瘤发生<sup>[82-83]</sup>。高业博<sup>[39]</sup>研究证实鳖甲煎丸通过抑制 IL-6 的分泌从而抑制 JAK2/STAT3 通路激活,进一步抑制 HCCLM3 肝癌模型 EMT 的形成,从而抗肝癌复发转移。

#### 1.4.5 DLL4-Notch 信号通路

Dll4-Notch 信号通路是目前与肿瘤血管相关的重要通路之一,DLL4 配体与 Notch 受体结合后,活化片段 Nidc 进入胞核,形成 CSL-Nidc-Mam 三聚体,激活下游靶基因,发挥相关作用<sup>[84]</sup>。研究证实 DLL4-Notch 信号通路可以调控肿瘤血管生长、控制血管密度,引起血管动静脉分化,且 DLL4 在肿瘤血管中表达异常增多<sup>[85]</sup>。更有研究表明 VEGF 和 Dll4-Notch 之间成正反馈关系,阻断 VEGF-Dll4-Notch 信号通路,可有效抑制肿瘤新生血管的形成<sup>[86]</sup>。有研究通过实验证明鳖甲煎丸可以降低 VEGF、DLL4 表达,阻断 VEGF-DLL4-Notch 信号通路,抑制肿瘤新生血管生成,减少肿瘤组织血液供应,最终抑制肿瘤生长<sup>[23, 87]</sup>。

#### 1.4.6 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 是广泛存在的一种核转录因子,与细胞增殖、自噬、衰老、凋亡、癌变、炎症反应、EMT 及肿瘤细胞侵袭转移、耐药性有关,其激活往往伴随着炎症或者肿瘤的发生<sup>[88]</sup>。钟晓丹等<sup>[89]</sup>研究证明,鳖甲煎丸可以通过抑制 NF- $\kappa$ B/Snail 信号通路,下调 p-p65、Snail 蛋白表达水平从而抑制肝癌 HepG2 细胞 EMT 进程及增殖、迁移能力,发挥抗肝癌作用。

#### 1.4.7 Rho/ROCK 信号通路

Rho 激酶(Rho-associated kinase, ROCK),是研究最详细的 Rho 下游靶效应分子,Rho/ROCK 信号通路参与恶性肿瘤增殖、迁移、粘附、侵袭转移等过程<sup>[90]</sup>,并上调血管上皮钙黏素 (VE-cadherin)、磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 表达,促使血管生成拟态 (vasculogenic mimicry, VM) 形成<sup>[91]</sup>。安海燕等<sup>[92]</sup>研究表明,鳖甲煎丸可抑制 Rho/ROCK 通路信号分子 RhoA、ROCK1 的表达,进而抑制 VE-cadherin、PI3K 活化,从而抑制肝癌细胞 VM 形成,抗肝癌转移侵袭。

#### 1.4.8 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路

TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,参与调控细胞增殖、分化、粘附、血管生成、迁移、凋亡等过程,在恶性肿瘤中存在过表达<sup>[93]</sup>,TGF- $\beta$ 1 与靶细胞膜表面受体结合,激活 Smad,形成三聚 Smad 复合物,进入胞核调节靶基因表达,导致 EMT 发生,进而促进癌细胞的侵袭转移。陈炜聪等<sup>[40]</sup>研究证明,鳖甲煎丸可以显著降低大鼠肝癌组织中 TGF- $\beta$ 1 表达水平,下调磷酸化 Smad2、N-cadherin、Vimentin 等表达,其机制与抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路激活介导的 EMT,降低肝癌细胞迁徙侵袭能力有关。黄鸿娜等<sup>[94]</sup>研究表明鳖甲煎丸可下调 VEGF、

COX-2 等蛋白表达, 抑制 TGF- $\beta$ 1 通路, 从而调节肝脏微血管生成, 发挥抗肿瘤作用。

#### 1.4.9 PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$ 信号通路

PI3K/AKT 信号通路是重要的信号传递途径, GSK-3 $\beta$  是一种由丝氨酸/苏氨酸组成的多功能激酶, 为 PI3K/AKT 下游基因, 可磷酸化 Snail 转录因子, 诱导 EMT 发生<sup>[95]</sup>。孙嘉玲等<sup>[96]</sup>证实鳖甲煎丸可调控 PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  信号通路, 抑制肝癌细胞 Hep3B 中 p-AKT、p-GSK-3 $\beta$  蛋白表达, 上调 GSK-3 $\beta$ , 下调 Snail, 从而增加 E-cadherin、降低 N-cadherin 表达, 抑制 EMT 形成, 抗肝癌侵袭、转移。

#### 1.4.10 RAS 系统

肾素-血管紧张素 (renin-angiotensinsystem, RAS) 系统是由肽类激素及相应酶组成的体液调节系统, 对维持水电解质平衡意义重大, 近年研究表明 RAS 系统与恶性肿瘤新生血管的形成及肿瘤发展转移关系密切, 其中最为重要的是血管紧张素转化酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)/血管紧张素II(angiotensinII, AngII) /血管紧张素II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)轴, 即 ACE-AngII-AT1R 轴<sup>[97-98]</sup>。研究显示 Ang II 及 AT1 在肝癌表达明显增多, 特别是临床分期较晚、组织分化差的肝癌, 且 Ang II 能诱导产生 VEGF, 与肿瘤血管形成有关。白玉<sup>[99]</sup>使用鳖甲煎丸胶囊剂治疗终末期原发性肝癌患者, 结果显示治疗组 Ang II、甲胎蛋白、肾血流量、肝损伤均有改善, 研究表明鳖甲煎丸可能通过抑制 RAS 系统, 达到改善肝肾综合征, 延缓肝癌进展的功效。

#### 1.5 抑制相关酶活性

实验研究表明酶的活性异常, 可引起机体产生肿瘤等多种疾病, 近年, Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶、G-6-P 酶在肿瘤领域中研究较多, 两者均为质膜标志酶, 可维持细胞膜内外渗透压稳定、跨膜电位平稳, 若活性下降, 质膜通透性增强, 物质运输、信号传导、离子浓度平衡等受到影响, 可导致肿瘤细胞生理功能异常, 增殖功能下降<sup>[100]</sup>。王丹等<sup>[101]</sup>通过动物实验证实, 鳖甲煎丸含药血清可使肝癌 HepG2 细胞内 Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶、G-6-P 酶活性减弱、密度减低、数量减少, 从而抑制肝癌细胞增殖, 发挥抗肿瘤效应。

#### 1.6 调节机体免疫功能

肿瘤患者因瘤体本身、治疗方式等影响, 免疫功能多为低下状态, 又进一步加速了肿瘤的进展、恶化<sup>[102]</sup>, 机体抗肿瘤往往需借助细胞免疫, 故而 T 细胞在免疫治疗中至关重要<sup>[103]</sup>。T 细胞主要分为辅助性 T 细胞和抑制性 T 细胞, 代表分别是 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞<sup>[104]</sup>, 两者的动态平衡, 是机体正常免疫功能的基础。研究发现 HCC 患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显低于正常人, 免疫功能处于抑制状态, 改变 T 细胞比例失衡, 促进免疫功能恢复, 是免疫治疗的基本思路<sup>[105]</sup>。王丹等<sup>[106]</sup>实验证明, 灌服鳖甲煎丸煎剂组大鼠血清内抗体较生理盐水组明显增多; 张绪慧等<sup>[107]</sup>研究发现, 鳖甲煎丸可以抑制肿瘤生长并显著提高 H22 荷瘤小鼠的胸腺指数和脾指数, 存在量效关系; 大量研究表明<sup>[23, 108-110]</sup>, 鳖甲煎丸可以提高 H22 荷瘤小鼠外周血中 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群比例, 降低 CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群比例, 纠正 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例失衡, 改变 Th1 /Th2 漂移现象, 维持 Th1 功能亚群优势, 从而增强机体免疫力, 发挥抑瘤作用。

综上所述, 鳖甲煎丸通过调控肝癌细胞生物学行为、抗肿瘤新生血管生成、调控 Wnt/ $\beta$ -catenin、IL-6/STAT3、JAK-STAT 等信号通路、抑制相关酶活性等多种机制抗肝癌前病变、促进肝癌细胞凋亡、抑制肝癌细胞生长、侵袭、转移, 并增强机体免疫功能, 从而发挥抗肝癌作用, 分子机制明确且已经通过体内外实验证实。因篇幅有限, 笔者归纳鳖甲煎丸抗肝癌的体内外实验研究, 对其造模类型、给药方式、实验结果、相关机制进行总结, 详见表 1。

表 1 鳖甲煎丸抗肝癌实验研究及其机制

Table 1 The anti-liver cancer experimental study and mechanism of Biejiajian wan

剂型	作用对象	给药方式	实验结果	相关机制	文献
鳖甲煎丸联	2-乙酰氨基	A	减轻肝功能的损害及肝细胞的	抑制 PNCA 表达, 抑制癌前	[20]

合大黄廬虫丸、华蟾素注射液	芴造模 SD 大鼠		癌变 明显降低大鼠死亡率 抑制肝癌发生	变细胞 DNA 复制及细胞增殖	
鳖甲煎丸水煎剂联合电针治疗	H22 荷瘤小鼠	A	肿瘤生长受抑, Bcl-2 蛋白表达降低, Bax 蛋白表达上调, JNK 蛋白磷酸化增多	激活 JNK 信号通路, 调整 Bcl-2 /Bax 比值	[31]
鳖甲煎丸水煎剂	肝癌 HCCLM 细胞株肺转移模型	A	转移瘤数目减少, IL-6 及其受体结合减少, JAK2、STAT3 磷酸化减少, TWIST 的表达受抑	JAK2/STAT3 抑制剂 JSI-124 可抑制 IL-6 诱导后 p-JAK2、p-STAT3、TWIST 表达, 逆转 IL-6 诱导后 EMT 形成	[39]
	肝癌 HCCLM 细胞株 EMT 模型	B	E-cadherin 表达增多, N-cadherin, Vimentin、p-JAK2、p-STAT3、TWIST 表达减少	IL-6 可激活 JAK2/STAT3/TWIST 信号通路, 诱导 HCCLM3 发生 EMT	
	肝癌 H22 细胞株	B	抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移	上调 E-cadherin, 下调 Vimentin, 抑制 EMT 发生	[41]
	肝癌 HepG2 细胞株	B	HUVEC 增值受抑	抑制 Wnt / $\beta$ -catenin 信号通路激活进而降低 VEGF 表达	[63]
	肝癌 HepG2 细胞株	B	$\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$ 、CD44v6、VEGF 表达水平下降	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 降低 $\beta$ -Catenin、GSK-3 $\beta$ 及靶基因 CD44v6、VEGF 表达水平	[67]
鳖甲煎丸含药血清	肝癌 HepG2 细胞株	B	$\beta$ -catenin 表达减少, phospho- $\beta$ -catenin (Ser675)、cyclin D <sub>1</sub> 、COX-2 蛋白表达减少, 细胞增殖、侵袭减少	干预 phospho- $\beta$ -catenin (Ser675) 促转录作用、下调靶基因 COX-2, cyclin D <sub>1</sub> 表达水平, 干预 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导	[68]
	肝癌 HepG2 细胞株	B	抑制 HepG2 细胞生长、粘附和转移	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 下调 cyclin D <sub>1</sub> 、MMP-2 基因表达	[69]
	大鼠肝卵圆细胞 (WB-F344) EMT 模型	B	$\beta$ -catenin 蛋白荧光表达减弱, $\beta$ -catenin、p-GSK3 $\beta$ 蛋白表达水平降低, 细胞的迁移能力减弱	抑制 p-GSK3 $\beta$ 的表达及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活	[72]
	肝癌 HepG2 细胞株	B	显著抑制癌细胞的生长增殖、黏附及转移侵袭	抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路	[73]
	肝癌 Hep3B、HepG2 细胞株	B	$\beta$ -catenin 表达水平明显下降, FrpHEmRNA、DKK-1mRNA 表达水平显著增加	通过 $\beta$ -catenin、FrpHE、DKK-1mRNA 等作用靶点抑制 Wnt 信号通路	[74]
鳖甲煎丸混悬液	H22 荷瘤小鼠	A	瘤重减轻, 胸腺指数、脾指数升高, MDC、VEGF、PCNA 减少	抑制肿瘤血管生成、抑制 PCNA 表达、提高机体免疫功能	[57]

	H22 荷瘤小鼠	A	抑制肿瘤侵袭及转移	抑制 VEGF 及其受体 Flt-1 表达	[58]
	肝癌 Hepal-6 细胞造模小鼠	A	促使血管结构、功能正常化, 改善组织缺氧	降低血管通透性, 改善肿瘤微环境	[60]
	Matrigel 植入小鼠	A	MDC、新生血管数量减少	抑制新生血管	[61]
	HepG2 裸鼠	A	瘤体体积减小	通过 Wnt / $\beta$ -catenin 通路, 下调 TBX3 的表达, 继而调控 TBX3 /p19ARF /MDM2 通路 激活抑癌基因 p53	[70]
	HepG2 裸鼠	A	抑制肿瘤生长	抑制 PCNA 表达, 调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路 下调 Tbx3 表达, 减少 MDM2 表达, 促进 P19ARF 和 p53 表达, 诱导凋亡	[71]
	H22 荷瘤小鼠	A	瘤重减小, CD4%、CD4 /CD8 比值均升高, 包膜完整性控制好	增强细胞免疫和体液免疫, 抑制肿瘤生长	[109]
鳖甲煎丸水溶剂	DEN 造模 SD 大鼠	A	对肝癌细胞膜、细胞质、细胞核、超微结构上具有明显改善	下调 VEGF、COX-2、MVD、MMPI 等蛋白表达, 抑制 TGF- $\beta$ 1 通路	[94]
鳖甲煎丸溶液	H22 荷瘤小鼠 肝癌	A			
鳖甲煎丸含药血清	HepG2 细胞株 肝癌	B	CCL5 增多, CD8+T 细胞浸润增多	上调 CCL5 表达, 增加 CD8+T 淋巴细胞免疫功能	[110]
	SMMC-7721 细胞株	B			

注: 1.A: 体内; B: 体外。

2.MDC (microvessel density count): 肿瘤内微血管计数。

3.HUVEC (human umbilical vascular endothelial cell): 人脐静脉血管内皮细胞。

## 2 鳖甲煎丸临床抗肝癌应用

### 2.1 鳖甲煎丸联合治疗

#### 2.1.1 联合 TACE 治疗

因肝脏具有双重血供的特性, TACE 已成为中晚期肝癌治疗的首选, TACE 操作简便, 安全性高, 近期疗效显著, 具有一定治疗优势, 但也存在一系列术后并发症, 影响患者治疗体验, 且不利于后续治疗<sup>[111]</sup>。近年来部分医者应用鳖甲煎丸联合 TACE 或药物化疗, 不仅提高了临床疗效, 且降低了治疗副作用, 延长患者生存时间, 取长补短, 实现了中西医优势互补, 给患者带来了受益。根据已有文献检索, 鳖甲煎丸联合 TACE 治疗具有提高临床有效率、改善患者肝功能, 预防介入后肝纤维化、减轻 TACE 术后不良反应、增强患者免



疫力等作用，与鳖甲煎丸抗肝癌细胞生长转移、抑制肿瘤新生血管生成、抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin、NF- $\kappa$ B 等信号通路，从而实现增效减毒作用有关<sup>[112-115]</sup>，详见表 2。

表 2 鳖甲煎丸联合抗肝癌作用

Table 2 Combined anti-liver cancer effect of Biejiajian wan

联合治疗	入组患者	治疗结果	相关机制	文献
鳖甲煎丸+艾迪注射液+TACE（5-氟尿嘧啶+卡铂+吡柔比星+碘油）	中晚期肝癌患者 164 例	可升高白细胞，明显改善患者肝功能，提高临床治疗有效率，显著改善患者的生活质量，延长总生存期及无进展生存期	抑制肝癌细胞的生长和转移	[112]
鳖甲煎丸+TACE（5-氟尿嘧啶+阿霉素+顺铂+碘油）	中晚期原发性肝细胞癌、胆管细胞癌患者共 30 例	对肝癌介入治疗后所致的肝纤维化有确切疗效，防止进一步转向肝硬化有积极作用	降低肝胆酸、透明质酸、三型前胶原肽、层粘蛋白等血清纤维化指标表达	[113]
鳖甲煎丸+TACE（5-氟尿嘧啶+盐酸表柔比星+羟喜树碱+碘油）	老年原发性肝癌患者 69 例	明显改善老年肝癌患者 TACE 术后肝功能和肝纤维化程度，安全性良好	抑制 Wnt / $\beta$ -catenin 信号通路及 NF - $\kappa$ B 信号通路活化，减少下游靶基因 TIMP-1 、 TGF - $\beta$ 1 、 $\beta$ -catenin 、 GSK-3 $\beta$ 、 p-GSK-3 $\beta$ 合成，上调 MMP -2，MMP-9 表达，加快细胞外基质降解；同时减轻肝脂质过氧化损伤和炎症损伤	[114]
鳖甲煎丸+康艾注射液+TACE（氟尿嘧啶+顺铂+吡柔比星+碘油）	中晚期原发性肝癌患者 98 例	减轻 TACE 产生的不良反应，增强患者免疫功能，提高患者生活质量	抑制 VEGF 表达，下调其受体 Flt-1 表达，抑制肿瘤新生血管，并促进宿主免疫，从而抑制肝癌的侵袭和转移	[115]
鳖甲煎丸+足三里穴位注射（苦参注射液）	原发性肝癌患者 80 例	显著降低患者的疼痛评分，疼痛缓解率为 85%；改善患者肝功能、甲胎蛋白，降低不良反应发生率，提高生活质量	抑制肝癌细胞的黏附及转移侵袭	[116]

表 3 鳖甲煎丸单药抗肝癌研究

Table 3 Single drug anti-liver cancer study of Biejiajian wan

药物剂型	服药疗程	入组情况	治疗结果	文献
鳖甲煎丸胶囊剂	粉碎为末，装入空心胶囊，每粒含生药 0.5g，口服每次 3 粒，每日 3 次，共用 3 个月	原发性肝癌终末期患者 21 例	治疗组 AngII、LN、HA、AFP、肾脏血流均有明显改善，鳖甲煎丸可以抑制 RAS 系统，从而改善肝肾综合征、延缓肝癌复	[99]

鳖甲煎丸加减汤剂	每日 1 剂，水煎 2 次，早晚服，1 个月为 1 个疗程，1 疗程后观察疗效	54 例原发性肝癌患者	总有效率 92.59%	[117]
鳖甲煎丸合逍遥散加减汤剂	60 天为一疗程，治疗 5-6 个月后评定结果	原发性肝癌 11 例 继发性肝癌 10 例	总有效率 76.2%，生活质量提高	[118]
鳖甲煎丸丸剂	每日 1 次，连服 10 天 1 疗程，共服用 4 个疗程	原发性肝癌 3 例	临床治疗疗效稳定	[119]
鳖甲煎丸丸剂	每次 3g，每日 3 次，口服，疗程 1 个月	晚期原发性肝癌患者 31 例	治疗组有效率为 22.58%与对照组 9.68%比，差异显著 ( $P < 0.05$ )	[120]
鳖甲煎丸丸剂	每次 3g，每日 3 次，口服，疗程 1 个月	II 期肝癌患者 40 例	治疗组 ALT、TB 下降 ALB 上升，肝功能得到改善，治疗组死亡率 22.5%低于对照组 52.5% ( $P < 0.05$ )，鳖甲煎丸具有保肝抑制瘤作用	[121]

### 2.1.2 其他联合治疗

李枝锦<sup>[116]</sup>等应用鳖甲煎丸联合足三里穴位注射治疗 80 例原发性肝癌癌痛患者，收到了较好疗效，患者疼痛评分显著降低，疼痛缓解率达 85%，推测其机制可能与鳖甲煎丸抑制肝癌细胞的侵袭转移有关，详见表 2。检索近 20 年文献，鳖甲煎丸其他联合治疗较少，这也进一步提示我们鳖甲煎丸的临床研究具有一定前景，我们要将研究证实有效的药物应用到临床中，为患者选择最合适的方案。

### 2.2 鳖甲煎丸单药抗肝癌治疗

肝癌发病隐匿，就诊时大部分患者处于晚期，已失去最佳治疗时机，一部分患者因身体状态不能耐受西医治疗，此时中医药成为主要治疗手段<sup>[4]</sup>。白玉<sup>[99]</sup>应用鳖甲煎丸胶囊剂治疗原发性肝癌终末期患者 21 例，治疗组患者肝肾功能较对照组明显改善，且复发率下降；姚世勇<sup>[117]</sup>应用鳖甲煎丸加减汤剂治疗 54 例原发性肝癌患者，总有效率达 92.59%；钱彦方等<sup>[118]</sup>应用鳖甲煎丸联合逍遥散加减治疗晚期肝癌患者 21 例，总有效率达 76.2%，且患者生活质量明显提高；相关研究也进行了相关临床观察，均收到了良好效果<sup>[119-121]</sup>。综上，鳖甲煎丸攻伐不伤正气，补益不碍除邪，具有软坚散结、扶正祛邪、补益气血等功效，标本兼施，攻补兼用，具有保护肝功、改善免疫功能、抑制肿瘤进展等作用，在晚期肝癌患者中应用较多，对于体质极差者，单药应用也可收到一定疗效，且剂型丰富，院内外应用均可满足患者需求，笔者对医家临床单独应用鳖甲煎丸治疗肝癌情况进行总结，见表 3。

### 2.3 鳖甲煎丸抗肝癌治疗理论总结

彭涛<sup>[9]</sup>将鳖甲煎丸拆分为气化三方（柴胡桂枝汤、柴胡桂枝干姜汤、厚朴生姜半夏甘草人参汤）、瘀血二方（桂枝茯苓丸、下瘀血汤）、专病专药（鳖甲、蜣螂、射干、凌霄花、鼠妇）及辅助用药（葶苈子、石韦、芒硝、阿胶、瞿麦、蜂房等），认为本方即调气化又调形质，不仅改善症状，抑制肿瘤发展，对肝癌原发症及并发症均有疗效；曹阳<sup>[122]</sup>认为本方综合破血消癥、软坚散结、活血解毒、补益扶正等多方特色，在肝癌的治疗中达到了辨病与辨证、扶正与祛邪、治标与治本的高度统一；庞德湘<sup>[123]</sup>认为本方蕴含软坚散结、以毒攻毒、化痰利湿、疏通少阳、通调三焦、补益气血、治疗未病等多种治法，符合《素问》中“奇之不去则偶之，是谓重方”之义，体现了中医药治疗肿瘤类复杂疾病的组方思路与特点；吴雄志<sup>[124]</sup>等创立肝癌“伏邪”理

论,认为病毒性肝炎为肝之“伏邪”,病巢潜伏,久则为肝硬化,终致肝癌,以温、补、托、清为治疗基本法则,选方鳖甲煎丸,临床收效良好。综上,鳖甲煎丸组方繁而不杂,治法多而不乱,体现了仲景组方特色,多法并重、全面兼顾,在中医药临床抗肝癌治疗中疗效明确。

### 3 鳖甲煎丸安全性

肿瘤属于慢性消耗性疾病,需要长期用药治疗,故药物的安全性也不容忽视。熊婧等<sup>[125]</sup>以鳖甲煎丸高剂量水溶液(人用量33倍)连续灌胃大鼠180天,观察灌胃及停药28天后大鼠一般状况、血液生化、脏器指数、组织病理学等各项指标,均未见明显异常,表明鳖甲煎丸无长期毒性及延迟毒性,安全性高,适合临床长期应用。

### 4 小结

本文通过实验研究及临床应用对鳖甲煎丸抗肝癌作用机制进行总结,发现鳖甲煎丸有明确的抗肝癌作用,无论是临床联合TACE或化疗,还是单用治疗终末期患者均可延长患者生命,使其受益。但目前的研究仍存在不足之处,如下所述:

(1) 鳖甲煎丸抗肿瘤机制颇多,涉及多个信号通路,目前的研究多集中探讨单一通路,忽略了通路之间的相互关联调控,不同通路之间是否有中间递质参与?有何联系?都需要下一步深入研究;

(2) 鳖甲煎丸作为中成药制剂,药效与药材来源、炮制等密切相关,目前市场上制剂类型多样,有煎剂、丸剂、胶囊剂等,缺少检验药效的相关参考指标,亟待规范统一制药工艺及统一剂型;

(3) 目前鳖甲煎丸的机制多局限于单药研究,其与化疗药物及其他治疗方式联合应用的机制尚未进一步研究,局限了其临床应用,明晰联合用药机制,有利于鳖甲煎丸临床的广泛应用;

(4) 鳖甲煎丸作为中医方药,目前的应用证型尚未规范统一,此为其一;即已明确鳖甲煎丸的抗肝癌作用,是否对肝癌患者均可使用,哪一时期应用最为合适,仍需要我们深入研究思考。

综上所述,鳖甲煎丸的一系列实验研究已证实其具有明确的抗肝癌作用,临床联合用药也收到了满意疗效,但目前多为单中心、小样本的临床研究,尚未开展多中心大样本的随机对照试验,后续应积极开展相关临床工作,详究鳖甲煎丸的干预模式,将真正安全有效、价格低廉的药物普及到临床上,惠及广大患者。

### 参考文献

- [1]SUNF 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: a cancer journal for clinicians, 2021,71(3):209-249.
- [2]中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2022,21(2):143-168.
- [3]胡泽玉, 杨清瑞, 周钺, 等. 肝癌化疗耐药机制及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022,28(14):254-261.
- [4]赵文霞, 陈欣菊. 原发性肝癌中医药诊疗原则及方案构建[J]. 临床肝胆病杂志, 2021,37(9):2005-2008.
- [5]杨丽惠, 胡凯文, 王婧筱. 基于肝癌免疫微环境探讨活血化瘀解毒法在肝癌中的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022,28(14):172-178.
- [6]邹建华, 肖战说, 李刘生, 等. 《金匱要略》类方在肝癌治疗中的应用[J]. 山东中医杂志, 2021,40(12):1297-1301.
- [7]丁彤晶, 杨永, 马婷婷, 等. 从鳖甲煎丸组方探讨肿瘤治疗思路[J]. 中医杂志, 2019,60(13):1158-1160+1170.
- [8]刘丹, 周祯祥, 马师师. 鳖甲煎丸的临床与实验研究述评[J]. 中药与临床, 2018,9(1):33-35.
- [9]彭涛. 鳖甲煎丸在肝癌治疗中的临床应用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020,30(6):481-483.
- [10]缪文青, 张阳, 严海冬. 下调GIT1对乳腺癌MCF-7细胞增殖、凋亡能力及周期分布的影响[J]. 河北医药, 2021,43(19):2895-2898+2903.
- [11]韩世愈, 王娇. 细胞周期蛋白在恶性肿瘤中的表达及其在肿瘤治疗中的作用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2013,5(5):357-360.
- [12]丁菲菲, 张晓静, 邓雁如. 杠柳毒苷体外抑制肝癌细胞和乳腺癌细胞增殖的实验研究[J]. 药物评价研究,

2014,37(1):30-33.

- [13]贾文燕, 贺松其, 文彬, 等. 鳖甲煎丸对肝癌细胞周期及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中  $\beta$ -catenin、COX-2 蛋白表达水平的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015,30(8):2964-2967.
- [14]李明芬, 潘爱萍, 林英辉, 等. 鳖甲煎丸含药血清抑制肝癌细胞的 miRNA-mRNA 调控机制分析[J]. 中成药, 2021,43(6):1437-1444.
- [15]ZETTER B R. Angiogenesis and tumor metastasis[J]. Annu Rev Med, 1998,49:407-424.
- [16]张绪慧, 陈达理, 罗荣城. 鳖甲煎丸对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用及对增殖细胞核抗原表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2006(12):1791-1793.
- [17]ZHANG X H, CHEN D L, LUO R C. Inhibitory effect of Biejiajianwan pills on tumor growth and proliferating cell nuclear antigen expression in mice bearing H22 cell-induced tumor[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2006,26(12):1791-1793.
- [18]WEN B, SUN H T, HE S Q, et al. Inhibitory effect of Biejiajian pills on HepG2 cell xenograft growth and expression of beta-catenin and Tbx3 in nude mice[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2016,36(2):210-214.
- [19]张绪慧, 梁磊, 蔡长青, 等. 鳖甲煎丸对荷瘤小鼠 VEGF、PCNA 表达的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2010,31(3):48-49.
- [20]郝传铮, 施公胜, 朱建华, 等. 鳖甲煎丸大黄虫丸联合华蟾素预防实验性肝癌的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2005(24):3203-3204.
- [21]KERR J F, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. Br J Cancer, 1972,26(4):239-257.
- [22]徐珩. 靶向肿瘤凋亡相关靶标的先导化合物发现及作用机制研究[D]. 上海: 中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所),2020.
- [23]常欣峰. 鳖甲煎丸对 H<sub>22</sub>荷瘤小鼠和人肝癌细胞 Bel-7402 的影响及机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [24]文彬, 孙海涛, 贺松其, 等. 鳖甲煎丸对 HepG2 裸鼠移植瘤的抑制作用及瘤体组织中  $\beta$ -catenin、Tbx3 表达水平的影响[J]. 南方医科大学学报, 2016,36(2):210-214+219.
- [25]孙阳, 吴勃岩, 车艳新, 等. 鳖甲煎丸诱导肝癌细胞凋亡及对 STAT 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2016,27(4):849-851.
- [26]孙阳, 陶雪莲, 解颖, 等. 鳖甲煎丸含药血清对 SMMC-7721 肝癌细胞凋亡的影响[J]. 中成药, 2019,41(11):2757-2760.
- [27]GUO B, ZHAI D, CABEZAS E, et al. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation[J]. Nature, 2003,423(6938):456-461.
- [28]TSUKAHARA S, YAMAMOTO S, TIN-TIN-WIN-SHWE, et al. Inhalation of low-level formaldehyde increases the Bcl-2/Bax expression ratio in the hippocampus of immunologically sensitized mice[J]. Neuroimmunomodulation, 2006,13(2):63-68.
- [29]BADACHE A, HYNES N E. Interleukin 6 inhibits proliferation and, in cooperation with an epidermal growth factor receptor autocrine loop, increases migration of T47D breast cancer cells[J]. Cancer research, 2001,61(1):383-391.
- [30]WESTON C R, DAVIS R J. The JNK signal transduction pathway[J]. Current opinion in cell biology, 2007,19(2):142-149.
- [31]常欣峰, 宋春花, 陈涛, 等. 电针结合鳖甲煎丸对肝癌小鼠肿瘤细胞凋亡及 JNK 信号通路的影响[J]. 赣南医学院学报, 2015,35(2):178-181.
- [32]王丹, 宋昊. 鳖甲煎丸含药大鼠血清对人肝癌 HEPG2 细胞 p53 和 Bcl-2 表达影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2010,28(7):1507-1509.
- [33]JERRY W S, WOODRING E W. Telomerase: A target for cancer therapeutics[J]. Cancer Cell, 2002,2(4):257-265.

- [34]王丹, 宋昊. 鳖甲煎丸含药大鼠血清对人肝癌 HEPG2 细胞端粒酶活性影响的实验研究[J]. 实用中医内科杂志, 2010,24(7):5-6.
- [35]杨森果, 毛大华, 杨海松, 等. E-cadherin 与肿瘤侵袭、转移相关性研究进展[J]. 医学信息, 2018,31(3):3-6.
- [36]CASTELLANOS J A, MERCHANT N B, NAGATHIHALLI N S. Emerging targets in pancreatic cancer: epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cells[J]. *Onco Targets Ther*, 2013,6:1261-1267.
- [37]KALLURI R, WEINBERG R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009,119(6):1420-1428.
- [38]TIWARI N, GHELDOLF A, TATARI M, et al. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2012,22(3):194-207.
- [39]高业博. 基于 IL-6 介导的 JAK2/STAT3/TWIST 通路探讨鳖甲煎丸化裁方抑制肝癌上皮间质转化的作用机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [40]陈炜聪, 文彬, 孙海涛, 等. 鳖甲煎丸通过 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路抑制 DEN 诱导肝癌大鼠上皮间质转化的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020,26(20):9-15.
- [41]肖琨琨, 朱世杰, 李可歆, 等. 鳖甲煎丸化裁方及其拆方对肝癌 H22 细胞的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021,16(8):1379-1384.
- [42]SCHMIDT-ARRAS D, ROSE-JOHN S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy[J]. *J Hepatol*, 2016,64(6):1403-1415.
- [43]卢小妹, 付杰军. 靶向 CCL2-CCR2 轴的肿瘤治疗研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019,46(5):470-475.
- [44]LI X Y, YANG X, ZHAO Q D, et al. Lipopolysaccharide promotes tumorigenicity of hepatic progenitor cells by promoting proliferation and blocking normal differentiation[J]. *Cancer Lett*, 2017,386:35-46.
- [45]HE G, DHAR D, NAKAGAWA H, et al. Identification of liver cancer progenitors whose malignant progression depends on autocrine IL-6 signaling[J]. *Cell*, 2013,155(2):384-396.
- [46]MOOSSAVI M, PARSAMANESH N, BAHRAMI A, et al. Role of the NLRP3 inflammasome in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018,17(1):158. DOI: 10.1186/s12943-018-0900-3.
- [47]陈炜聪, 文彬, 孙海涛, 等. 鳖甲煎丸对二乙基亚硝胺诱导的肝癌前病变模型大鼠肝组织 IL-6/STAT3 信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2021,62(19):1720-1727.
- [48]黄晶晶, 黄鸿娜, 毛德文, 等. 鳖甲煎丸对二乙基亚硝胺诱导大鼠肝癌前病变的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2016,43(7):1489-1491.
- [49]冯明辉, 贺松其, 黄松泽, 等. 鳖甲煎丸对二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝癌的抑制作用及机制[J]. 南方医科大学学报, 2020,40(8):1148-1154.
- [50]BIKFALVI A. Angiogenesis tumorale.[J]. 2003: 90(5), 449-458.
- [51]FERRARA N, GERBER H, LECOUTER J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nature medicine*, 2003,9(6):669-676.
- [52]CAOLO V, VAN DEN AKKER N M, VERBRUGGEN S, et al. Feed-forward signaling by membrane-bound ligand receptor circuit: the case of NOTCH DELTA-like 4 ligand in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2010,285(52):40681-40689.
- [53]AN F Q, MATSUDA M, FUJII H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in surgical specimens of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2000,126(3):153-160.
- [54]张绪慧, 梁磊, 蔡长青, 等. 鳖甲煎丸对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用及对 VEGF 表达的影响[J]. 湖南中医杂志, 2010,26(1):88-89.
- [55]张绪慧, 梁磊, 蔡长青, 等. 鳖甲煎丸对 H22 荷瘤小鼠肿瘤血管抑制作用的研究[J]. 山东中医杂志, 2010,29(5):330-331.
- [56]陈达理, 张绪慧. 鳖甲煎丸抗肿瘤血管生成的实验研究[J]. 浙江中医杂志, 2004(12):32-34.
- [57]张绪慧. 鳖甲煎丸抑瘤、抗血管生成作用的实验研究[D]. 广州: 第一军医大学, 2004.
- [58]罗庆东, 王月飞, 赵红晔, 等. 鳖甲煎丸对肝癌荷瘤小鼠肿瘤组织生长及转移的影响[J]. 中国实验方剂学

杂志, 2012,18(14):230-232.

- [59]铁明慧, 王科, 张颖. 鳖甲煎丸对体外培养大鼠主动脉环血管新生的影响[J]. 中医杂志, 2016,57(15):1322-1326.
- [60]铁明慧, 张颖, 王科. 鳖甲煎丸对肝癌皮下转移瘤小鼠肿瘤新生血管及微环境的影响[J]. 中医杂志, 2018,59(4):325-328.
- [61]铁明慧, 王科, 张颖. 鳖甲煎丸对小鼠 Matrigel 种植体新生血管的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016,22(19):90-94.
- [62]LI N, WEI L, LIU X, et al. A Frizzled-Like Cysteine-Rich Domain in Glypican-3 Mediates Wnt Binding and Regulates Hepatocellular Carcinoma Tumor Growth in Mice[J]. *Hepatology*, 2019,70(4):1231-1245.
- [63]郑艳, 贺松其, 文彬, 等. 鳖甲煎丸对 HUVEC 增殖及 HepG2 中 VEGF 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014,20(20):132-136.
- [64]ZHOU Y, LIU X, GAO Y, et al. Paeoniflorin Affects Hepatocellular Carcinoma Progression by Inhibiting Wnt/beta-Catenin Pathway through Downregulation of 5-HT1D[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021,22(9):1246-1253.
- [65]赵永华, 张玉峰, 樊亚芳, 等. 中药有效成分通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抗肝癌作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022:1-8. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20221224.
- [66]孙海涛. 鳖甲煎丸对肝癌细胞中 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路信号分子及靶基因表达的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [67]孙海涛, 贺松其, 文彬, 等. 鳖甲煎丸对肝癌细胞中 Wnt 信号分子  $\beta$ -catenin、GSK-3 $\beta$  及靶基因 CD44v6、VEGF 的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014,34(10):1454-1458.
- [68]贾文燕. 鳖甲煎丸调控 HepG2 细胞增殖、黏附、侵袭及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中相关蛋白表达的实验研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [69]文彬, 孙海涛, 贺松其, 等. 鳖甲煎丸对 Wnt 信号通路中  $\beta$ -catenin/TCF4 复合物活性及信号分子 cyclin D<sub>1</sub>、MMP-2 的影响[J]. 南方医科大学学报, 2014,34(12):1758-1762.
- [70]孙海涛, 贺松其, 文彬, 等. 鳖甲煎丸对 HepG2 裸鼠移植瘤 Wnt 信号通路相关分子及靶基因的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016,22(13):81-85.
- [71]吴文卓. 鳖甲煎丸对 HepG2 细胞裸鼠移植瘤 Wnt 信号通路信号分子及靶基因表达水平的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [72]招文婷. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控 WB-F344 细胞上皮间质转化的分子机制及鳖甲煎丸的干预作用[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
- [73]程旻, 贺松其, 朱云, 等. 鳖甲煎丸抑制肝癌细胞增殖、黏附及侵袭作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013,33(5):664-667.
- [74]陈瑞玉. 鳖甲煎丸对肝癌细胞 Wnt 信号通路  $\beta$ -catenin 及抑制因子 FrpHE、DKK-1 的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [75]FU X L, DUAN W, SU C Y, et al. Interleukin 6 induces M2 macrophage differentiation by STAT3 activation that correlates with gastric cancer progression[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017,66(12):1597-1608.
- [76]柳辉, 郭乐, 丁淑琴, 等. IL-6/STAT3 信号通路与肝癌研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2021,37(13):1656-1662.
- [77]DEMARIA M, GIORGI C, LEBIEDZINSKA M, et al. A STAT3-mediated metabolic switch is involved in tumour transformation and STAT3 addiction[J]. *Aging (Albany NY)*, 2010,2(11):823-842.DOI: 10.18632/aging.100232.
- [78]孙阳, 陶雪莲, 徐放, 等. 鳖甲煎丸对肝癌细胞 Bcl-2、Bax 表达及 IL-6/Stat3 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2020,31(2):277-279.
- [79]邬一鸣, 宋东峰, 李燕京, 等. NLRP3 炎性小体诱导的焦亡及其在肿瘤中的作用[J]. 中国肿瘤, 2021,30(9):695-700.

- [80]SABER S, GHANIM A, EL-AHWANY E, et al. Novel complementary antitumour effects of celastrol and metformin by targeting IkappaBkappaB, apoptosis and NLRP3 inflammasome activation in diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2020,85(2):331-343.
- [81]廖明媚, 王成志, 杨满意, 等. JAK2-STAT3 信号通路在肝细胞癌中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2017,26(1):102-108.
- [82]成志勇, 张丽军, 徐倩, 等. JAK-STAT 通路在肿瘤发病中的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2017,48(2):127-131.
- [83]王建强, 黄缘. JAK-STAT 信号通路在肝癌发生发展中作用的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2013,21(21):2051-2056.
- [84]于治成, 沈志滨. DLL4-Notch 信号传递系统的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2011,26(2):91-95.
- [85]DIEZ H, FISCHER A, WINKLER A, et al. Hypoxia-mediated activation of Dll4-Notch-Hey2 signaling in endothelial progenitor cells and adoption of arterial cell fate[J]. *Exp Cell Res*, 2007,313(1):1-9.
- [86]YAN M, PLOWMAN G D. Delta-like 4/Notch signaling and its therapeutic implications[J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13(24):7243-7246.
- [87]常欣峰, 周海倩, 宋春花, 等. 鳖甲煎丸对人肝癌细胞 Bel-7402VEGF/Dll4-Notch 信号通路的影响[J]. *江西中医药*, 2019,50(11):65-67.
- [88]MOTHES J, BUSSE D, KOFAHL B, et al. Sources of dynamic variability in NF- $\kappa$ B signal transduction: a mechanistic model[J]. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 2015,37(4):452-462.
- [89]钟晓丹, 文彬, 孙海涛, 等. 鳖甲煎丸通过 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制肝癌细胞上皮间质转化的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022,28(1):24-32.
- [90]任海燕, 胡汉华, 乔慧瑛, 等. 异常黑胆质肝癌移植模型大鼠 Rho/Rock 信号通路相关分子表达研究[J]. *现代生物医学进展*, 2018,18(4):621-626.
- [91]ZHANG J G, ZHANG D D, WU X, et al. Incarvine C suppresses proliferation and vasculogenic mimicry of hepatocellular carcinoma cells via targeting ROCK inhibition[J]. *BMC Cancer*, 2015,15:814.DOI: 10.1186/s12885-015-1809-5.
- [92]安海燕, 林俊豪, 孙海涛, 等. 鳖甲煎丸通过 RhoA/ROCK 信号通路抑制肝癌细胞血管形成拟态的生成[J]. *南方医科大学学报*, 2018,38(8):997-1001.
- [93]闫鹏, 达林泰, 德乐黑巴特尔. TGF- $\beta$ /Smad 信号通路在恶性肿瘤作用及基础研究进展[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2018,40(5):541-544.
- [94]黄鸿娜, 黄晶晶, 毛德文, 等. 鳖甲煎丸对大鼠肝癌癌前病变血管生成和微环境的机制探讨[J]. *时珍国医国药*, 2016,27(11):2570-2572.
- [95]李文静, 刘涛, 谢婷婷, 等. GSK-3 $\beta$  通过调节 Snail 参与 Fas 诱导的 EMT 过程[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2013,18(5):267-272.
- [96]孙嘉玲, 文彬, 杨雪梅, 等. 基于 PI3K/AKT/GSK-3 $\beta$  信号通路探讨鳖甲煎丸调控肝癌细胞 Hep3B 增殖转移的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2021,36(3):1361-1365.
- [97]徐诣芝, 张劼, 杨海燕. 肾素-血管紧张素系统调节剂对抗肿瘤药的辅助作用综述[J]. *中国药房*, 2022,33(6):758-763.
- [98]刘方芳, 龚祖康, 梁海雷, 等. 肾素-血管紧张素系统与肿瘤关系的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2022,30(8):1495-1499.
- [99]白玉. 鳖甲煎丸对终末期原发性肝癌患者肾素—血管紧张素系统的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [100]赵明芳, 王哲, 魏龙春, 等. 蟾蜍毒素对 S180 荷瘤小鼠肉瘤细胞 Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶、葡萄糖-6-磷酸酶活性的影响[J]. *实用药物与临床*, 2009,12(6):385-387.

- [101]王丹, 宋昊. 鳖甲煎丸含药大鼠血清对人肝癌 HEPG2 细胞 Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶、G-6-P 酶活性影响的实验研究[J]. 实用中医内科杂志, 2010,24(7):20-21.
- [102]陈丽, 焦顺昌. 化疗对肿瘤免疫功能影响的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011,16(9):853-856.
- [103]杨平, 姬广辉. 实体肿瘤 T 细胞免疫治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018,23(3):267-273.
- [104]于晓洁, 丘木水, 宋佳星. CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞在结直肠癌诊治中的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2021,18(18):2758-2762.
- [105]严健, 原永明, 张舒, 等. CD<sup>3+</sup>、CD<sup>4+</sup>、CD<sup>8+</sup>T 淋巴细胞亚群在肿瘤患者外周血中检测的临床意义[J]. 检验医学, 2013,28(10):901-903.
- [106]王丹, 关洪全. 鳖甲煎丸煎剂对大鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010,12(7):103-104.
- [107]张绪慧, 陈达理, 罗荣城. 鳖甲煎丸对荷瘤小鼠抑瘤作用及其对胸腺、脾指数影响的实验研究[J]. 江苏中医药, 2006(9):72-73.
- [108]罗庆东, 王月飞, 赵红晔, 等. 鳖甲煎丸对肝癌荷瘤小鼠细胞免疫功能的干预作用[J]. 中医药学报, 2012,40(3):21-23.
- [109]王丹, 艾华. 鳖甲煎丸化裁对肝癌 22 荷瘤小鼠抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2007(3):582-584.
- [110]YANG X, SUN J, WEN B, et al. Biejiajian Pill Promotes the Infiltration of CD8(+) T Cells in Hepatocellular Carcinoma by Regulating the Expression of CCL5[J]. Front Pharmacol, 2021,12:771046.DOI: 10.3389/fphar.2021.771046.
- [111]罗珂, 王文萍, 曹莹. 经方、时方治疗肝癌 tace 术后并发症研究进展[J]. 亚太传统医药, 2022,18(5):220-225.
- [112]郑康, 何盟国, 王智翔, 等. 鳖甲煎丸和艾迪注射液联合肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌的疗效观察[J]. 安徽医药, 2017,21(10):1909-1912.
- [113]李平, 周映梅, 谢太喜, 等. 鳖甲煎丸抗肝癌介入治疗致肝纤维化的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2008(1):55-56.
- [114]社会萍, 白莉婧, 龚燕花, 等. 鳖甲煎丸治疗老年原发性肝癌肝动脉栓塞术后纤维化的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2018,38(16):3895-3897.
- [115]施贝德, 唐婷婷. 中晚期原发性肝癌中医姑息治疗临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2013,40(9):1855-1856.
- [116]李枝锦, 吴平财. 鳖甲煎丸联合足三里穴位注射治疗原发性肝癌轻中度癌痛临床疗效[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019,21(3):506-511.
- [117]姚世勇. 鳖甲煎丸加减治疗原发性肝癌 54 例[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009,11(6):161-162.
- [118]钱彦方, 腰向颖. 中医药论治肝癌 21 例分析[J]. 河北中医药学报, 2010,25(3):13-14.
- [119]王涵. 鳖甲煎丸治疗肝癌体会[J]. 内蒙古中医药, 2012,31(4):22.DOI:10.16040/j.cnki.cn15-1101.2012.04.029.
- [120]李海强. 鳖甲煎丸对晚期原发性肝癌免疫功能及血液流变学的影响临床观察[J]. 中华实用中西医杂志, 2008, 021(4):347-350.
- [121]武如通. 鳖甲煎丸对中晚期肝癌保肝抑制瘤的临床研究[J]. 按摩与康复医学, 2014(4):139, 140.
- [122]曹阳. 鳖甲煎丸加减在原发性肝癌治疗中的应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000(7):30-31.
- [123]庞德湘. 鳖甲煎丸治疗癥瘕治法的探讨[C]. 杭州: 中医经典理论内涵与临床应用学术研讨会暨医史文献分会、中医经典与传承研究分会(筹)学术年会文集, 2012:55-58.
- [124]吴雄志, 彭涛. 运用伏邪理论治疗肝癌浅析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020,30(4):289-291.
- [125]熊婧, 李霞, 曾凡波, 等. 鳖甲煎丸对大鼠长期毒性的实验研究[J]. 医药导报, 2014,33(1):20-23.