

- ameliorates arthritis in SKG mice by suppressing Th17 cell differentiation and human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes inflammation[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(51): 16176-16187.
- [73] Wang H, Geng X L, Ai F B, et al. Nuciferine alleviates collagen-induced arthritic in rats by inhibiting the proliferation and invasion of human arthritis-derived fibroblast-like synoviocytes and rectifying Th17/Treg imbalance[J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(4): 341-355.
- [74] Wu F P, Gao J F, Kang J, et al. B cells in rheumatoid arthritis: pathogenic mechanisms and treatment prospects[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 750753.
- [75] Wang Y H, Tsai D Y, Ko Y A, et al. Blimp-1 contributes to the development and function of regulatory B cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1909.
- [76] Sun H F, Wang M M, Su T T, et al. Ziyuglycoside I attenuates collagen-induced arthritis through inhibiting plasma cell expansion[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 294: 115348.
- [77] 詹静慧, 王佩佩, 崔振华, 等. 氧化苦参碱治疗小鼠胶原诱导性关节炎的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(22): 5895-5901.
- [78] Bin Z G, Jiao J Z, Zhang M H, et al. Flaccidoside II ameliorates collagen-induced arthritis in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 880: 173155.
- [79] Izawa K, Yamanishi Y, Maehara A, et al. The receptor LMIR3 negatively regulates mast cell activation and allergic responses by binding to extracellular ceramide[J]. *Immunity*, 2012, 37(5): 827-839.
- [80] Kong N, Guan H S, Duan X D, et al. Dehydroandrographolide alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting neutrophil activation via LMIR3 in collagen induced arthritis rats[J]. *Cell Cycle*, 2024, 23(1): 1-14.

仲景经方防治原发性肝癌作用机制与临床应用研究进展

王雪寒^{1,2}, 杨星^{1,2}, 符宇¹, 赵瑞霞¹, 毕倩¹, 刘亚楠¹, 张容容^{1,2}, 崔鸿雁¹, 邵明义^{1*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

摘要: 原发性肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一, 以高发病率和高致死率为特点, 为社会和生活带来沉重的负担。目前, 临幊上手术、靶向、免疫、放化疗等治疗手段可使患者受益, 但存在许多不良反应亟待解决。中医药从辨证论治和整体观念着手, 以多靶点、多层次、多途径的优势逐渐成为防治原发性肝癌的热点, 其中药少而精、效如桴鼓的仲景经方因其“普简效廉”的特点, 在原发性肝癌的治疗中具有显著优势。本文通过归纳整理仲景经方抗原发性肝癌的作用机制, 发现它能通过抑制肝癌细胞增殖与转移侵袭、诱导肝癌细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、改善肿瘤缺氧微环境、调节免疫反应等方面发挥抗肝癌作用; 经方加减或联合用药均疗效确切, 可改善肝功能及免疫功能, 缓解临床症状, 提高生活质量, 延长生存时间, 减少不良反应, 从而为今后相关防治提供理论支撑和思路借鉴, 同时为传承和挖掘该经典名方提供新的思路与方法。

关键词: 仲景经方; 原发性肝癌; 作用机制; 临床应用

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)01-0177-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.025

原发性肝癌是起源于肝细胞或肝内胆管上皮细胞的恶性肿瘤, 其发病率和死亡率在我国癌症中分别位列第5、2位, 均高于全球平均水平, 使得群众生命健康遭受严重威胁^[1-2]。原发性肝癌主要包括肝细胞癌、肝内胆管癌和混合型肝细胞癌-胆管癌, 其中肝细胞癌发生率较高, 当前本病治疗提倡

多学科参与、多种治疗方法共存, 常见手段包括肝切除术、肝移植术、经肝动脉化疗栓塞术、消融治疗、放射治疗、分子靶向药物、免疫抑制剂等, 但多数都面临着总有效率低、不良反应多、预后差、复发转移率高等问题^[3-4]。因此, 探寻有效的综合或辅助治疗策略是防治原发性肝癌的迫切需求。中

收稿日期: 2025-06-19

基金项目: 国家自然科学基金(82174529); 国家中医药传承创新中心专项项目(2023ZXZX1079, 2023ZXZX1093)

作者简介: 王雪寒(2000—), 女, 硕士在读, 从事中西医结合消化系统疾病研究。E-mail: 2553006916@qq.com

*通信作者: 邵明义(1975—), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合消化系统疾病、循证中医药研究。E-mail: shmy1016@163.com

药以价廉效宏、安全性高、辨证灵活、整体同治为优势，在原发性肝癌的辅助治疗中备受关注，已被证实提高疗效、减轻不良反应、降低转移复发率、延长患者生存时间方面发挥积极作用^[5]。仲景经方主要指《伤寒杂病论》中记载的方剂，是祖国传统医学的重要部分，被誉为“众方之祖”，有着数千年丰富的临床治疗经验，在抗肿瘤治疗中有着独特的优势^[6]。本文系统总结仲景经方防治原发性肝癌的实验机制及临床研究，以期为相关防治及传承提供更多可借鉴的研究思路和理论支撑。

1 原发性肝癌的病因病机

传统医学无“肝癌”之概念，根据腹胀、胁下疼痛等临床表现，将其归属于“肝积”“癰瘕”“胁痛”等范畴^[7]。各学者对原发性肝癌病因病机的看法各有不同，但都不外乎邪盛正虚，黄金昶教授认为，正虚邪实是本病主要发病病机，内因气血阴阳亏虚，外因气滞血瘀痰毒而发病^[8]。原发性肝癌从肝肾论治，其病机多属本虚标实，以肝肾亏虚为标，痰、毒、淤、湿为本^[9]。综上所述，原发性肝癌病性属于本虚标实，机体正气亏虚、阴阳失调，邪毒乘虚入肝，与气滞、痰浊、湿热、血瘀等互相胶结，进而导致脏腑功能失调，气、血、津液郁结，日久发病。

2 作用机制

2.1 调控细胞周期，抑制肝癌细胞增殖 原发性肝癌是由肝细胞或肝内胆管细胞恶性生长增殖，并失去原有的形态结构及生理功能形成的，其最本质典型的特征为增殖，故抑制该现象是防治原发性肝癌的重要手段之一。阻滞细胞周期可延缓肿瘤细胞增殖与分裂的进程，细胞周期蛋白D1 (cyclin D1) 表达升高会促进细胞周期从 G₁ 期到 S 期的过程^[10]。丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、Janus 酪氨酸激酶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) 信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, Akt) 信号通路均可调控cyclin D1 表达，参与肝癌细胞的增殖过程。MAPK 信号通路包括细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK)、C-Jun 氨基末端激酶 (Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK 等亚型，当多种生长因子水平升高时 ERK 磷酸化被激

活，传递细胞增殖信号，使 cyclin D1 表达升高，引起肝癌细胞的过度增殖^[11]。此外，JAK2/STAT3、PI3K/Akt 信号通路激活可升高 cyclin D1 表达，推动细胞 G₁ 至 S 期的转变，从而促进肝癌细胞的增殖^[12-13]。

伍梦思等^[14]发现，鳖甲煎丸可诱导 miR-885-5p 过表达，降低表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 表达，抑制 MAPK/ERK 信号通路，进而抑制下游 cyclin D1 等关键蛋白表达，发挥抑制肝细胞癌细胞增殖的作用。研究表明，细胞性骨髓细胞瘤原癌基因 (cellular myelocytomatosis oncogene, c-Myc) 表达降低可阻滞细胞周期，抑制肿瘤发展^[15]。谭章斌等^[16]发现，茵陈蒿汤可阻碍 JAK2/STAT3 信号通路，抑制下游 cyclin D1、c-Myc 等相关蛋白表达，进而抑制肝癌 HepG2 细胞增殖能力及活性。另外，白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 表达升高可激活 STAT3 信号通路，促进肝癌细胞增殖^[17]。乔曦等^[18]发现，大柴胡汤可抑制肝癌 Hepa1-6 细胞生长与增殖，可能与降低 IL-6 mRNA 表达，抑制 ERK1/2、JNK、p38 MAPK、STAT3 磷酸化有关。黄泽萍等^[19]发现，黄芩汤干预 48 h 后可抑制 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达，降低 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比值，从而抑制 HepG2 细胞增殖。综上所述，仲景经方通过调控 MAPK、JAK2/STAT3、PI3K/Akt 等信号通路，影响 cyclin D1、c-Myc 等蛋白表达，阻滞肿瘤细胞周期进展，从而抑制肝癌细胞增殖。

2.2 诱导肝癌细胞凋亡 细胞凋亡是一种程序性细胞死亡过程，通过清除体内受损或异常的细胞来维持机体稳态平衡，故诱导肿瘤细胞凋亡在阻止原发性肝癌进展中起到重要作用^[20]。线粒体介导凋亡是细胞凋亡的重要途径之一，外膜通透化 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 是线粒体途径激活的主要开关，B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白因子严格控制 MOMP，调节细胞色素 C (cytochrome-C, Cyt-C) 的释放，激活半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (cysteine aspartate specific protease, Caspase) 凋亡家族相关蛋白表达，引发一系列级联反应，从而调节细胞凋亡的启动与执行^[21]。其中，Caspase-3 是细胞凋亡最关键的执行者，其活化状态直接介导细胞凋亡，而 Caspase-9 主要参与线粒体途径凋亡，可激活 Caspase-3 并启动级联反应，诱导细胞

凋亡^[22]。Bcl-2 和 Bcl-2 关联 X 蛋白单克隆抗体 (monoclonal antibody to Bcl-2 associated X protein, Bax) 是 Bcl-2 家族蛋白中的 2 种重要蛋白, 前者可抑制 MOMP、Caspase-3 激活和细胞凋亡, 而后者发挥相反作用^[23]。

赵家荣等^[24]发现, 四逆散可升高 Bax 蛋白表达并降低 Bcl-2 蛋白表达, 促进 Cyt-C 释放, 降低线粒体外膜电位, 激活 Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达, 从而促使肝细胞癌凋亡率升高。研究发现, PI3K/Akt 信号通路激活可抑制下游 Bax 蛋白表达, 发挥抗凋亡作用^[25]。于笑笑等^[26]成功构建 H22 肝癌细胞皮下瘤, 发现鳖甲煎丸可阻断 Akt 信号通路活化, 升高 Bax 蛋白表达及 Bax/Bcl-2 比值, 促进 Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达以诱导肝细胞癌细胞凋亡, 抑制肝细胞癌皮下瘤生长, 并且联合环磷酰胺给药后效果更明显。综上所述, 仲景经方可通过调控 Bcl-2、Bax、Caspase-3、Caspase-9 等相关凋亡蛋白表达, 诱导肝癌细胞发生凋亡, 从而调节原发性肝癌进展。

2.3 抑制肝癌细胞转移与侵袭 肿瘤细胞转移与侵袭是肿瘤恶性转化的重要指标, 也是导致多数癌症患者预后差, 甚至死亡的主要原因^[27]。研究表明, 细胞发生上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是肿瘤转移的关键步骤^[28], 其间 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达降低, 神经性钙黏蛋白 (N-cadherin)、波形蛋白 (Vimentin) 表达升高, 导致肿瘤细胞之间粘附减弱, 促使肿瘤细胞获得间质特性, 从而增强其转移、侵袭能力^[29]。作为 EMT 重要转录抑制因子之一, Snail 蛋白的高表达和核积累会抑制 E-cadherin 表达, 促进肿瘤细胞转移^[30]。此外, 转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 被认为是肿瘤细胞发生 EMT 不可或缺的诱导因子, 通过表达的它与其磷酸化受体 Smad 结合后形成复合物, 聚集于细胞核中调控靶向基因表达, 诱发 EMT^[31]。另有研究表明, 核因子 κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 信号通路激活, 可促进肿瘤细胞发生 EMT, 增强其转移能力^[32]。

钟晓丹等^[33]成功构建 EMT 肝癌 HepG2 模型, 发现鳖甲煎丸可抑制 NF-κB 信号通路, 抑制 Snail、N-cadherin、Vimentin 表达并促进 E-cadherin 表达, 从而降低 HepG2 细胞转移、侵袭能力。孙嘉玲等^[34]发现, 鳖甲煎丸可促进糖原合成酶激酶 3β (glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β) 表达并抑

制其失活, 抑制下游 Snail 蛋白表达, 升高 E-cadherin 表达, 从而抑制肝癌 Hep3B 细胞的增殖与转移。陈炜聪等^[35]发现, 鳖甲煎丸能抑制 TGF-β/Smad 信号通路激活, 升高 E-cadherin 表达, 降低 N-cadherin、Vimentin 表达, 从而抑制肝细胞癌转移与侵袭。综上所述, 仲景经方可通过阻滞 EMT 进程, 调控 E-cadherin、N-cadherin、Vimentin、Snail 等蛋白表达, 抑制肝癌细胞的转移与侵袭, 阻滞原发性肝癌进展。

2.4 抑制肝癌细胞血管生成 氧气和营养物质是肿瘤细胞存活及生长、增殖的必要物质基础, 需要通过血管运输到相应部位, 同时血管为肿瘤细胞转移与侵袭提供通道, 因此血管生成对原发性肝癌生长与转移至关重要^[36]。肿瘤血管生成是受多种因子调控的复杂过程, 内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和细胞缺氧诱导因子-1α (hypoxia induced factor1α, HIF-1α) 是血管生成过程中的重要因素, 两者表达升高均可促进肿瘤血管新生以适应肿瘤细胞生长增殖的供应需求^[37-38]。此外, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 可通过降解细胞基底膜及细胞外基质结构, 加速血管内皮细胞穿过基底膜形成新生血管, 从而促进肿瘤血管生成、转移与侵袭^[39]。

刘艺旋等^[40]动物实验表明, 四逆散给药 14 d 后肝癌细胞组织中微血管数量减少, VEGF、HIF-1α 蛋白表达降低, 推测它可通过抑制 HIF-1α/VEGF 信号通路来抑制肝细胞癌血管新生。研究证实, 血管紧张素Ⅱ 1 型受体 (angiotensin Ⅱ type 1 receptor, AT1R) 可促进肝癌血管生成, 与 VEGF-A 表达之间存在显著正相关^[41]。李杏瑶等^[42]发现, 鳖甲煎丸可抑制 AT1R/VEGF 信号通路, 降低 VEGF、HIF-1α、MMP-2、MMP-9 蛋白表达, 进而抑制原发性肝癌血管的生成。研究发现, 磷酸酶张力蛋白同源物 (phosphatase tensin homolog, PTEN) 与肿瘤血管生成有密切联系, 可通过靶向 PI3K/Akt 信号通路, 调控 VEGF、HIF-1α 等蛋白抑制肿瘤血管生成^[43]。胡景景等^[44]实验表明, 5 mg/mL 黄芩汤可升高 PTEN 蛋白表达, 降低 HIF-1α、VEGF 蛋白表达, 从而发挥抑制原发性肝癌血管形成的作用。综上所述, 仲景经方可通过调控 HIF-1α、VEGF、MMPs 等肿瘤血管生成因子, 抑制肝癌细胞血管生成来发挥抗原发性肝癌作用。

2.5 改善肿瘤缺氧微环境 肿瘤细胞迅速扩增导致氧气供不应求, 肿瘤血管结构的异常造成氧气运

输困难,使实体瘤微环境缺氧,这是肿瘤共性特征之一^[45]。研究表明,缺氧会改变肿瘤细胞的能量代谢方式,促进肿瘤转移与侵袭^[46]。作为缺氧微环境中的关键转录调控因子,HIF-1 α 除参与诱导血管生成外,还可促进肿瘤细胞转移侵袭、免疫逃逸与糖代谢等^[47]。调控HIF-1 α 及其靶向基因可提高氧饱和,重塑肿瘤血管结构,是纠正肿瘤微环境缺氧、抑制其发生发展的关键环节^[48]。

邓哲等^[49]研究表明,薯蓣丸可通过升高p53 mRNA表达与降低HIF-1 α mRNA表达,保护线粒体结构,并通过改善肿瘤微环境的能量代谢来缓解缺氧,从而抑制肝细胞癌裸鼠皮下移植瘤的生长。铁明慧等^[50]发现,鳖甲煎丸能减少Hepa1-6细胞缺氧面积,增加肿瘤血管周细胞覆盖率,改善其内皮细胞与基底膜连接松散的缺陷,可能通过修复肿瘤血管结构,提高血管供氧能力,从而改善肿瘤缺氧微环境,抑制原发性肝癌发展。综上所述,仲景经方可通过改善肿瘤缺氧微环境,发挥抑制原发性肝癌发生发展的作用。

2.6 调节免疫反应 免疫系统是人体最重要的防御系统,主要通过自然杀伤细胞、T淋巴细胞等免疫细胞及相关细胞因子[如ILs、干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)等],在肿瘤杀伤过程中发挥核心作用^[51]。T淋巴细胞是抗肿瘤免疫反应的主要执行者,其中CD8 $^{+}$ T细胞可通过释放细胞毒素发挥肿瘤杀伤机制,CD4 $^{+}$ T细胞可直接或间接促进CD8 $^{+}$ T细胞的活化与免疫功能来增强免疫反应,而调节T细胞(regulatory T cells, Tregs)可通过分泌免疫抑制性因子及代谢物,促进肿瘤发生免疫逃逸^[52]。因此,调节免疫细胞及相关细胞因子以精准杀伤肿瘤,抑制免疫逃逸,对原发性肝癌的预防和发生进展至关重要。

杨芙蓉等^[53]发现,1.0 g/kg大黄䗪虫丸可改善肝细胞癌病理状态,减轻肝纤维化程度,推测其机制可能与改善肝细胞癌异常的糖脂代谢、阻断对Tregs细胞的供能、增加CD8 $^{+}$ T细胞的比例、调节机体免疫反应有关。马晓洁等^[54]发现,加味当归贝母苦参丸可升高IL-2、INF- γ 水平,降低IL-4水平,促进CD8 $^{+}$ T细胞与CD4 $^{+}$ T细胞的增殖分化与在肿瘤微环境中的浸润程度,提高机体免疫功能,从而抑制肝细胞癌瘤体的生长,安全性较高。综上所述,仲景经方可通过调控免疫细胞,调节免疫反应,发挥抗原发性肝癌作用。

2.7 其他 肿瘤细胞的耐药性限制了抗肿瘤药物

的临床效果,故目前寻找逆转疗法已成为国内外研究热点。研究证明,耐药肿瘤细胞表现出高线粒体代谢,故靶向线粒体是克服该现象的有效途径^[55]。吴丽等^[56]通过体外细胞实验发现,10%大黄䗪虫丸含药血清干预24 h后可抑制因化疗药物刺激而被异常激活的线粒体能量代谢,提高细胞内化疗药物阿霉素水平,进而逆转肝癌SMMC-7721细胞耐药性。邓哲等^[49]发现,薯蓣丸能改善线粒体能量代谢,增强肝细胞癌细胞对顺铂的化疗敏感性。由此可知,仲景经方辅助化疗药物治疗可降低肝癌细胞耐药性,从而提高化疗药物抗原发性肝癌的疗效。

肠道菌群与原发性肝癌发生进展之间存在密切联系,在肝脏炎症或肿瘤状态下,异常菌群及其代谢产物通过肠-肝轴由门静脉血液循环至肝脏,引起炎症反应并造成肝脏损伤,促进原发性肝癌进展^[57]。研究表明,胆汁酸可通过破坏细菌细胞壁来限制特定细菌类群的存活及生长,初级胆汁酸水平减少会导致肠道致病菌群相对丰度增加^[58]。张玉梅等^[59]发现,茵陈蒿汤可增加初级结合胆汁酸的排放量,调节肠道菌群结构,从而抑制肝细胞癌瘤体生长,而且不同剂量下肠道优势菌群也存在差异,尤其是0.45 g/mL时可增加梭状芽孢杆菌、颤螺菌等有益菌种的相对丰度,抑制肝癌效果最佳。

综上所述,仲景经方主要通过抑制肝癌细胞增殖与转移侵袭、促进肝癌细胞凋亡、抑制细胞血管生成、改善肿瘤缺氧微环境、调节免疫反应、抑制肿瘤细胞耐药性、调节肠道菌群等机制来预防和抑制原发性肝癌发生进展,其中大柴胡汤、四逆散、鳖甲煎丸、大黄䗪虫丸、黄芩汤、茵陈蒿汤、薯蓣丸等经方的疏肝解郁、化瘀散结解毒、清热燥湿、扶正祛邪之功与本病复杂的病机相符,在防治中优势显著。具体见表1。

3 临床应用

3.1 联合经肝动脉化疗栓塞术 经肝动脉化疗栓塞术是治疗中晚期原发性肝癌患者安全有效的全球标准疗法^[60],但术后存在一系列不良反应,如发热、呕吐、疼痛等,因此仲景经方辅助治疗逐渐得到重视。戴朝明等^[61]纳入79例瘀血阻络型原发性肝癌患者设计临床随机对照试验,结果表明,大黄䗪虫丸联合经肝动脉化疗栓塞术治疗可改善肝功能指标、免疫功能指标和肿瘤标志物指标水平,总有效率高达87.18%,术后不良反应发生率降低至48.72%。李岩等^[62]对112例原发性肝癌患者进行

表1 仲景经方干预原发性肝癌作用机制

作用机制	经方	模型	作用途径	文献
调控细胞周期,抑制肝癌细胞增殖	鳖甲煎丸	MHCC-97H 细胞及其皮下瘤	升高 miR-885-5p 表达,抑制 EGFR/MAPK/ERK 信号通路及 cyclin D1 等关键蛋白表达	[14]
	茵陈蒿汤	HepG2 细胞	抑制 JAK2/STAT3 信号通路及 cyclin D1、c-Myc 相关蛋白表达	[16]
	大柴胡汤	Hepa1-6 细胞、Hepa1-6 肝癌小鼠	降低 IL-6 mRNA、ERK1/2、JNK、p38 MAPK 表达和 STAT3 磷酸化	[18]
	黄芩汤	HepG2 细胞	降低 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达及 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比值	[19]
诱导肝癌细胞凋亡	四逆散	HepG2 细胞	降低线粒体膜电位及 Bcl-2 蛋白表达,升高 Bax、Caspase-3、Caspase-9、Cyt-C 蛋白表达	[24]
	鳖甲煎丸	H22 肝癌小鼠皮下瘤	抑制 Akt 信号通路,升高 Bax、Caspase-3、Caspase-9 蛋白表达	[26]
抑制肝癌细胞转移与侵袭	鳖甲煎丸	TGF-β1 诱导 EMT HepG2 细胞	抑制 NF-κB 信号通路及 Snail、N-cadherin、Vimentin 蛋白表达,升高 E-cadherin 蛋白表达	[33]
	鳖甲煎丸	肝癌细胞 Hep3B	升高 GSK-3β、E-cadherin 表达,降低 Snail 蛋白表达	[34]
	鳖甲煎丸	DEN 诱导肝癌大鼠	抑制 TGF-β/Smad 信号通路激活,升高 E-cadherin 蛋白表达,降低 N-cadherin、Vimentin 蛋白表达	[35]
抑制肝癌细胞血管生成	四逆散	HepG2 肝癌荷瘤裸鼠	抑制 HIF-1α/VEGF 信号通路	[40]
	鳖甲煎丸	HepG2 肝癌小鼠	抑制 AT1R/VEGF 信号通路及 VEGF、HIF-1α、MMP-2、MMP-9 蛋白表达	[42]
改善肿瘤缺氧微环境	黄芩汤	HepG2 细胞	升高 PTEN 表达,降低 HIF-1α、VEGF 表达	[44]
	薯蓣丸	SMMC-7721 肝癌裸鼠皮下移植瘤	升高 p53 表达,降低 HIF-1α 表达,保护线粒体结构,改善能力代谢	[49]
调节免疫反应	鳖甲煎丸	Hepa1-6 小鼠肝癌皮下转移瘤	修复肿瘤血管结构并促进其供氧能力	[50]
	大黄䗪虫丸	二乙基亚硝胺诱导肝癌大鼠	改善糖脂代谢,降低对 Tregs 细胞的供能,升高 CD8 ⁺ T 细胞比例	[53]
	当归贝母苦参丸	H22 肝癌荷瘤小鼠	升高 IL-2、INF-γ 表达,促进 CD8 ⁺ T、CD4 ⁺ T 细胞增殖与浸润,降低 IL-4 表达	[54]
逆转肿瘤细胞对化疗药物的耐药性	薯蓣丸	SMMC-7721 肝癌裸鼠皮下移植	改善线粒体能量代谢	[49]
	大黄䗪虫丸	肝癌 SMMC-7721 细胞	抑制异常线粒体能量代谢	[56]
调节肠道菌群	茵陈蒿汤	H22 肝癌原位移植瘤	促进初级结合胆汁酸生成,升高有益菌相对丰度	[59]

临床随机对照试验,发现给予黄芩汤4个月联合经肝动脉化疗栓塞术后能提高总有效率,缩小肿瘤体积,降低NF-κB、HIF-1α、血清甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)水平。一项相似设计的临床随机对照试验结果显示,黄芩汤联合经肝动脉化疗栓塞术在改善原发性肝癌患者中医证候、肝功能指标、细胞因子水平及不良反应发生率方面疗效良好^[63]。李正军等^[64]将100例肝细胞癌患者随机分成2组,治疗组在行经肝动脉化疗栓塞术的术前2d至术后5d使用小柴胡汤合六味地黄汤加减,可降低术后发热、癌痛、呕吐等症状发生率,改善肝功能指标,缩短住院时间,疗效优于对照组(单纯经肝动脉化疗栓塞术)。吉银等^[65]纳入80例气滞血瘀型原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞术后患者进行临床随机对照试验,发现相比于基础对症治疗,大黄䗪虫丸联合逍遥散加减可提高总有效率,降低肿瘤标志物水平,改善机体肝功能和凝血功能。

3.2 经方加减或联合其他治疗 王文英等^[66]在128例肝细胞癌患者的随机临床试验中发现,小柴胡汤加味联合肝细胞癌微波消融术可改善中医证候与肝功能指标,延长患者生存时间,降低不良反应发生率,疗效优于鳖甲煎丸。雍金鹏等^[67]将90例气血亏虚型原发性肝癌因性疲乏患者进行随机分组,发现薯蓣丸加减可有效减轻癌因性疲乏程度,改善中医临床证候,纠正免疫功能失衡与炎症反应。杨昭等^[68]对90例老年晚期原发性肝癌患者设计临床随机对照试验,结果表明大黄䗪虫丸合消瘿汤用药4周后能改善中医临床证候、肝功能指标及肿瘤标志物指标,提高第3年生存率且安全性较高。李枝锦等^[69]设计临床随机对照试验,使用鳖甲煎丸联合足三里注射复方苦参注射液治疗原发性肝癌患者轻中度癌痛,发现其能减轻癌痛程度,改善临床症状,降低不良反应发生率,疗效优于吲哚美辛肠溶片与盐酸曲马多缓释片。黄沛沛等^[70]将60例阳虚型原发性肝癌患者随机分成治疗组和对

照组,治疗组在对照组靶向免疫方案基础上加用四逆汤颗粒,结果表明治疗组能改善中医临床证候,提高免疫功能及生活质量,疗效优于对照组。真武汤针对“水病”而设,临床研究以原发性肝癌腹水的治疗为主,江巍等^[71]设计随机对照实验,使用真武汤联合穴位贴敷治疗原发性肝癌合并腹水患者,发现其在减轻腹水量、缓解临床症状、降低不良反应发生率方面有积极作用。

综上所述,仲景经方在原发性肝癌的辅助或综合治疗中取得显著成效,辅助经肝动脉化疗栓塞术不仅提高总有效率,还可减轻术后疼痛、发热、呕吐、腹水、乏力等不良反应,对术后患者肝功能及免疫功能都有很好的改善作用。同时,仲景经方加减或联合其他方药、其他疗法在改善原发性肝癌患者中医临床证候、提高肝功能及免疫功能、延长生存时间、提高生活质量、降低不良反应发生等方面疗效显著,可有效防治本病发生发展。

4 结语与展望

仲景经方简而不凡,效弘如神,乃中医药学瀚海长河中的璀璨瑰宝,在原发性肝癌防治中展现独特的优势。近年来,仲景经方以多途径、多层次、多靶点、多通路为优势,展现多重抗肿瘤作用,为原发性肝癌的治疗提供新的策略。在现代机制研究中,仲景经方(如大柴胡汤、四逆散、鳖甲煎丸、大黄䗪虫丸、黄芩汤、茵陈蒿汤、薯蓣丸等)疗效确切,可通过抑制肝癌细胞的生长增殖与转移侵袭、促进其凋亡、抑制肿瘤血管生成、改善肿瘤缺氧微环境、调节免疫反应、逆转化疗药物耐药性、调节肠道菌群等各方面发挥抗原发性肝癌作用。在临床研究中,仲景经方价格低廉,运用灵活,安全性高,是原发性肝癌辅助或综合治疗的研究热点,其加减方、联合经肝动脉化疗栓塞术或其他疗法均可使患者受益,能改善肝功能与免疫功能,缓解临床症状,延长生存时间,提高生活质量,减轻不良反应。

尽管当前仲景经方抗原发性肝癌研究已取得一定进展,但仍存在诸多不足之处。其一,原发性肝癌作用机制较复杂,现阶段对其挖掘不够充分,如经方诱导肝癌细胞凋亡方面主要集中于研究线粒体凋亡途径,而对其他途径研究还较为缺乏,同时肝癌细胞铁死亡、自噬、能量代谢等机制与原发性肝癌发生发展亦密切相关,但当前对此方面的研究还待进一步探索;其二,仲景经方效力强大,源于其组成里蕴含的有效成分及其之间的相互作用,而在抗原发性肝癌领域其如何相互作用研究匮乏,缺乏

系统性探索;其三,中医的核心在于辨证论治,如何灵活使用仲景经方辨治原发性肝癌是临床诊疗的重中之重,但目前其辨证规律和用药特点研究有限,从而制约其临床疗效;其四,临床实验普遍存在研究深度不足、研究范围窄浅、临床设计缺乏规范性、样本量不足等问题,大大降低其检验效能。在未来研究中,应加大机制研究的挖掘力度,利用现代生物学技术、数据挖掘技术等融合多领域多专业知识,从更多维度揭示仲景经方抗原发性肝癌的相关靶点及分子细胞机制,并且强化其有效成分的研究,系统探究其发挥巨大效力的内在原因及各组分之间协同或拮抗作用机制。同时,应以中医基础理论为指导,精准探寻仲景经方在原发性肝癌不同类型、治疗阶段中的辨治规律,为其临床应用提供更全面的理论依据。此外,还需开展大样本、设计严格、多中心、多维度的临床实验,以期提高相关研究的规范性和准确性。仲景经方在原发性肝癌的防治领域中展现出巨大的潜力和广阔的应用前景,随着研究的不断深入和技术的持续进步,将有望为患者带来更多福音。

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] Sung 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 Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Anwanwan D, Singh S K, Singh S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].临床肝胆病杂志,2024,40(5):893-918.
- [5] Wei L, Wang Z Y, Jing N C, et al. Frontier progress of the combination of modern medicine and traditional Chinese medicine in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 90.
- [6] 侯超,张晓春,吴吟秋,等.《伤寒杂病论》经方抗肿瘤作用机制研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(1):308-310.
- [7] 莫世聪,廖莹莹,罗银冰,等.中医、中西医治疗原发性肝癌的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2023,18(9):1904-1908.
- [8] 曹玉婵,黄金昶.养阴益气活血抗癌法治疗原发性肝癌临床经验[J].中华中医药杂志,2021,36(5): 2779-2782.
- [9] 王敏,吴剑华,张婷,等.黄源鹏中西医结合治疗老年

- 肝癌经验[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(9): 13-15.
- [10] Montalvo F I, De Amicis F. Cyclin D1 in cancer: A molecular connection for cell cycle control, adhesion and invasion in tumor and stroma[J]. *Cells*, 2020, 9(12): 2648.
- [11] Moon H, Ro S W. MAPK/ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2021, 13(12): 3026.
- [12] Rah B, Rather R, Bhat G, et al. JAK/STAT signaling: Molecular targets, therapeutic opportunities, and limitations of targeted inhibitions in solid malignancies[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 821344.
- [13] Peng Y, Wang Y Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128.
- [14] 伍梦思, 刘华, 谭年花, 等. 鳖甲煎丸调控EGFR/MAPK/ERK通路对MHCC-97H肝癌细胞的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(3): 394-406.
- [15] Bretones G, Delgado M D, León J. Myc and cell cycle control[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1849(5): 506-516.
- [16] 谭章斌, 丁文俊, 徐由财, 等. 茵陈蒿汤抑制JAK2/STAT3信号通路调控肝癌细胞增殖与凋亡[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(3): 295-299.
- [17] 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.
- [18] 乔曦, 许世豪, 王宇炜, 等. 大柴胡汤通过调控p38 MAPK/IL-6/STAT3信号通路抑制肝癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 19-31.
- [19] 黄泽萍, 邓亚胜, 杨瑞, 等. 基于网络药理学、分子对接技术及体外实验证探讨黄芩汤治疗肝癌的作用机制[J]. 中医药导报, 2024, 30(8): 8-16.
- [20] Hänggi K, Ruffell B. Cell death, therapeutics, and the immune response in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(5): 381-396.
- [21] Bhadra K. A mini review on molecules inducing caspase-independent cell death: A new route to cancer therapy[J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6401.
- [22] Sahoo G, Samal D, Khandayataray P, et al. A review on caspases: Key regulators of biological activities and apoptosis[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(10): 5805-5837.
- [23] Lalier L, Vallette F, Manon S. Bcl-2 family members and the mitochondrial import machineries: The roads to death[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 162.
- [24] 赵家荣, 冯雪松, 李宏, 等. 四逆散对人肝癌HepG2细胞增殖、凋亡的影响及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5): 489-493.
- [25] 刘璘琛, 徐晓龕, 孙春萌, 等. 银杏内酯B通过PI3K/AKT信号通路抑制MH7A人成纤维样滑膜细胞增殖及其促细胞凋亡[J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(2): 216-224.
- [26] 于笑笑, 李曼, 马利节, 等. 基于AKT信号通路探讨鳖甲煎丸诱导H22肝癌细胞皮下瘤细胞凋亡的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4449-4453.
- [27] Lin Y X, Xu J X, Lan H Y. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 76.
- [28] Mittal V. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2018, 13: 395-412.
- [29] Brabletz S, Schuhwerk H, Brabletz T, et al. Dynamic EMT: a multi-tool for tumor progression[J]. *EMBO J*, 2021, 40(18): e108647.
- [30] Kang E, Seo J, Yoon H, et al. The post-translational regulation of epithelial-mesenchymal transition-inducing transcription factors in cancer metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3591.
- [31] Peng D D, Fu M Y, Wang M N, et al. Targeting TGF-β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 104.
- [32] Mirzaei S, Saghari S, Bassiri F, et al. NF-κB as a regulator of cancer metastasis and therapy response: A focus on epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(7): 2770-2795.
- [33] 钟晓丹, 文彬, 孙海涛, 等. 鳖甲煎丸通过NF-κB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.
- [34] 孙嘉玲, 文彬, 杨雪梅, 等. 基于PI3K/AKT/GSK-3β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.
- [35] 陈炜聪, 文彬, 孙海涛, 等. 鳖甲煎丸通过TGF-β/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.
- [36] Wang Z W, Dabrosin C, Yin X, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2015, 35(Suppl): S224-S243.
- [37] Vimalraj S. A concise review of VEGF, PDGF, FGF, Notch, angiopoietin, and HGF signalling in tumor angiogenesis with a focus on alternative approaches and future directions[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 221: 1428-1438.
- [38] 李香香, 王振, 杨星, 等. 中药抑制肝细胞癌血管生成的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(7): 1477-1485.
- [39] Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(sup1): 177-183.
- [40] 刘艺旋, 张彤, 汤凯璇, 等. 四逆散通过HIF-1α-VEGF信号通路抑制肝癌血管新生的作用机制研究[J]. 生命的化学, 2024, 44(8): 1497-1508.
- [41] Fan F T, Tian C, Tao L, et al. Candesartan attenuates angiogenesis in hepatocellular carcinoma via downregulating AT1R/VEGF pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 704-711.
- [42] 李杏瑶, 刘华, 孙铜林, 等. 鳖甲煎丸经AT1R/VEGF信号通路对肝癌血管生成的影响[J]. 解剖学研究, 2023, 45(6): 523-528.
- [43] 沈存思, 范方田, 陶丽, 等. 抑癌基因PTEN与肿瘤血管生成研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(5): 597-600.

- [44] 胡景景, 刘位坤, 赵亚博. 黄芩汤对人肝癌细胞 PTEN、HIF-1 α 、VEGF 表达的影响及机制研究[J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(7): 859-862.
- [45] Jafari R, Rahbarghazi R, Ahmadi M, et al. Hypoxic exosomes orchestrate tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 474.
- [46] 李志国, 杨先照, 李小科, 等. 缺氧微环境与肝病发生发展的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(8): 1891-1895.
- [47] Lin D, Wu J. Hypoxia inducible factor in hepatocellular carcinoma: A therapeutic target[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(42): 12171-12178.
- [48] 尹刚, 唐德才, 赵凡, 等. 补气活血药重塑肿瘤缺氧微环境的研究思路[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 650-654.
- [49] 邓哲, 欧阳昭广, 胡玉星, 等. 薯蓣丸调控 HIF-1 α 与 p53 表达改善线粒体损伤治疗肝细胞癌的实验研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(7): 1010-1016.
- [50] 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.
- [51] Lv B Z, Wang Y P, Ma D J, et al. Immunotherapy: Reshape the tumor immune microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 844142.
- [52] 崔刚, 孙权, 朱金玲, 等. 肿瘤免疫微环境中免疫细胞影响肿瘤进程和抗肿瘤免疫治疗研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(19): 4860-4863.
- [53] 杨芙蓉, 杜沙莉, 付传奎, 等. 大黄䗪虫丸对肝癌大鼠糖脂代谢及免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4378-4382.
- [54] 马晓洁, 刘犇, 王磊, 等. 加味当归贝母苦参丸对 H22 肝癌荷瘤小鼠抑瘤及 T 细胞免疫调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(12): 87-96.
- [55] Jin P, Jiang J W, Zhou L, et al. Mitochondrial adaptation in cancer drug resistance: prevalence, mechanisms, and management[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 97.
- [56] 吴丽, 倪子惠, 赵佳好, 等. 大黄䗪虫丸含药血清对肝癌 SMMC-7721 细胞能量代谢的影响[J]. 中成药, 2018, 40(7): 1473-1478.
- [57] 杨红梅, 冯子轩, 徐孜旬, 等. 肠道菌群与肝胆胰恶性肿瘤相关性的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(10): 1724-1730.
- [58] Fogelson K A, Dorresteijn P C, Zarrinpar A, et al. The gut microbial bile acid modulation and its relevance to digestive health and diseases[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(7): 1069-1085.
- [59] 张玉梅, 朱琳, 师健, 等. 茵陈蒿汤对肝癌原位移植瘤小鼠肝脏胆汁酸和肠道微生态的影响[J]. 光明中医, 2022, 37(16): 2939-2942.
- [60] Kudo M, Han K H, Ye S L, et al. A changing paradigm for the treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Asia-Pacific primary liver cancer expert consensus statements[J]. *Liver Cancer*, 2020, 9(3): 245-260.
- [61] 戴朝明, 靳松, 张济周. 大黄䗪虫丸联合 TACE 术对原发性肝癌患者(瘀血阻络型) VEGF, MMP-2, TGF- β 1 及免疫功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 722-729.
- [62] 李岩, 郭鹏, 田月洋. 黄芩汤联合序贯肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者核因子 κ B 及细胞缺氧诱导因子-1 α 的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(8): 3870-3873.
- [63] 王晓东, 朱兴, 李东屿. 黄芩汤联合序贯肝动脉化疗栓塞术对原发性肝癌患者血清 NF- κ B、HIF-1 α 、AFP 水平和肝功能的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(2): 175-178.
- [64] 李正军, 梁定, 张元朝, 等. 小柴胡汤合六味地黄汤加减防治原发性肝癌 TACE 术后栓塞后综合征 50 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2020, 52(5): 38-41.
- [65] 吉银, 戴铭, 王振常, 等. 逍遥散合大黄䗪虫丸治疗原发性肝癌经肝动脉化疗栓塞术后气滞血瘀型疗效研究[J]. 陕西中医, 2024, 45(2): 187-190.
- [66] 王文英, 张克勤, 刘金明, 等. 加味小柴胡汤联合微波消融治疗原发性肝细胞癌的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 121-126.
- [67] 雍金鹏, 周世繁, 周超锋, 等. 薯蓣丸加减方治疗气血两虚型肝癌癌因性疲乏的疗效观察[J]. 承德医学院学报, 2023, 40(6): 488-490.
- [68] 杨昭, 张岚. 大黄䗪虫丸合消癌汤对老年晚期原发性肝癌患者生存率的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(10): 2098-2101; 2237.
- [69] 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.
- [70] 黄沛沛, 束夷, 孙华, 等. 四逆汤辅助治疗阳虚型原发性肝癌晚期 30 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2024, 56(7): 39-42.
- [71] 江巍, 陈瑞, 刘先姜. 真武汤联合穴位敷贴治疗原发性肝癌合并腹水的效果[J]. 保健医学研究与实践, 2023, 20(5): 57-60.