[9] 杨爱霞, 徐 蕾, 张力凡. 祛白颗粒对氢醌诱导白癜风小鼠的疗效[J]. 医药导报, 2019, 38(12): 1596-1600.
[10] 张 凡, 王星星, 朱新景, 等. 紫草素通过调控 Hippo-YAP 信号通路对咪喹莫特诱导银屑病小鼠保护作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(6): 578-583.
[11] 杜艳燕. 白癜风胶囊联合他克莫司治疗白癜风的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(6): 101-103.
[12] 热沙拉提·依孜则, 马 丽, 马福昌, 等. 白热斯丸对氢醌致 C57BL/6 小鼠白癜风模型的治作用及机制研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(13): 18-21.
[13] Searle T, Al-Niaimi F, Ali F R. Vitiligo: an update on systemic treatments[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2021, 46(2): 248-258.
[14] Migayron L, Boniface K, Seneschal J. Vitiligo, from physiopathology to emerging treatments: a review[J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2020, 10(6): 1185-1198.
[15] Liu Z Q, Jiang M, Zhao J M, *et al*. Efficacy of a wound-dressing biomaterial on prevention of postinflammatory hyperpigmentation after suction blister epidermal grafting in stable vitiligo patients: a controlled assessor-blinded clinical study with *in vitro* bioactivity investigation[J]. *Arch Dermatol Res*, 2020, 312(9): 635-645.
[16] 杜 暘, 金 鼎, 高秀秋. 紫草素通过 TLR4/NF-κB 信号通路抑制由 LPS 诱导的人牙髓细胞炎症研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2020, 36(1): 15-19.
[17] 花英蓉, 葛卫红, 廖 俊, 等. 基于中药网络药理学探讨白癜风胶囊治疗白癜风的作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(18): 1910-1914.
[18] Bhardwaj S, Rani S, Kumaran M S, *et al*. Expression of Th17- and treg-specific transcription factors in vitiligo patients[J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(4): 474-481.
[19] Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa J M, *et al*. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(8): 1695-1706.
[20] Leccese G, Bibi A, Mazza S, *et al*. Probiotic lactobacillus and bifidobacterium strains counteract adherent-invasive escherichia coli (AIEC) virulence and hamper IL-23/Th17 axis in ulcerative colitis, but not in Crohn's disease[J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1824-1843.

黄芩苷通过调控 MET/EGFR 通路对肝癌细胞增殖的影响

胡志萍, 甘 宁, 李 嫚, 付皓云, 胡齐欣
(湖北省肿瘤医院, 湖北 武汉 430079)

摘要: 目的 考察黄芩苷通过调控 MET/EGFR 通路对肝癌细胞增殖的影响。**方法** HepG-2 细胞以 0、2.5、5、7.5、10、12.5 μg/mL 黄芩苷分别处理 12、24、48 h, CCK-8 法筛选黄芩苷最适质量浓度、作用时间。将 HepG-2 细胞分为对照组、黄芩苷组 (12.5 μg/mL)、克唑替尼组 (1 μmol/L)、黄芩苷+克唑替尼组 (12.5 μg/mL+1 μmol/L)、吉非替尼组 (1 μmol/L)、黄芩苷+吉非替尼组 (12.5 μg/mL+1 μmol/L)、克唑替尼+吉非替尼组 (1 μmol/L+1 μmol/L)、黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组 (12.5 μg/mL+1 μmol/L+1 μmol/L), 给药处理 48 h 后, CCK-8 法检测细胞增殖抑制率, 流式细胞仪检测细胞凋亡率和细胞周期, Western blot 法检测细胞 MET/EGFR 通路蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 各给药组细胞增殖抑制率、凋亡率、G_1 期细胞比例升高 ($P<0.05$), p-MET、p-EGFR 蛋白表达降低 ($P<0.05$); 与吉非替尼组比较, 黄芩苷+吉非替尼组细胞增殖抑制率、凋亡率、G_1 期细胞比例升高 ($P<0.05$), p-MET、p-EGFR 蛋白表达降低 ($P<0.05$); 与克唑替尼组比较, 黄芩苷+克唑替尼组细胞增殖抑制率、凋亡率、G_1 期细胞比例升高 ($P<0.05$), p-MET、p-EGFR 蛋白表达降低 ($P<0.05$); 与克唑替尼+吉非替尼组比较, 黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组细胞增殖抑制率、凋亡率、G_1 期细胞比例升高 ($P<0.05$), p-MET、p-EGFR 蛋白表达降低 ($P<0.05$)。**结论** 黄芩苷可能通过抑制 MET/EGFR 信号通路蛋白进而抑制增殖、凋亡, 并影响细胞周期。

关键词: 黄芩苷; 肝癌细胞; 增殖; 凋亡; 细胞周期; MET/EGFR 信号通路
中图分类号: R285.5 **文献标志码**: B **文章编号**: 1001-1528(2023)10-3456-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.10.052

收稿日期: 2022-06-28
作者简介: 胡志萍 (1972—), 男, 硕士, 副主任医师。Tel: (027) 87670032; E-mail: 3412982059@qq.com

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是全球健康的重大威胁之一，虽然目前人类已经在肝癌预防方面取得了巨大的进展，但是肝癌的总发病率和死亡率仍在持续上升[1]。有研究发现，表皮因子生长受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）可以作为转录因子直接参与调控靶基因的转录，间质表皮转化因子（mesenchymal-epithelial transition factor，MET）与癌细胞的恶性表型密切相关[2]。黄芩具有解热、抗菌、抗炎、抗氧化等药理作用[3-4]，黄芩苷是其主要成分之一。有较多研究表明，黄芩苷能通过各种信号通路对肝癌细胞增殖、迁移和凋亡产生影响[5-7]，但其对 MET/EGFR 通路的作用机制以及其生物学功能尚不明确。本研究以黄芩苷、MET 抑制剂克唑替尼和 EGFR 抑制剂吉非替尼处理人肝癌 HepG-2 细胞，通过检测 MET/EGFR 信号通路相关的通路蛋白表达探讨黄芩苷对肝癌细胞的影响及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 细胞 人肝癌 HepG-2 细胞购自中国科学院上海细胞库，由武汉华联科生物技术有限公司实验室保种。

1.2 试剂与药物 黄芩苷（上海阿拉丁生化科技有限公司，批号 B110209）。MET 抑制剂克唑替尼、EGFR 抑制剂吉非替尼（美国 MedChemExpress 公司，批号 HY-50878、HY-50895）。MEM 培养基（天津市灏洋生物制品科技有限责任公司，货号 TBD32561）；胎牛血清（武汉普诺赛生命科技有限公司，批号 164210）；磷酸缓冲盐溶液（PBS）、0.25% 胰蛋白酶（南京森贝伽生物科技有限公司，批号 BL-O003、SBJ-L0045）；CCK8 试剂、MET、EGFR、β-actin（武汉贝茵莱生物科技有限公司，批号 C1706、PAB36425、PAB30672、PAB36265）；AnnexinV-FITC/PI 凋亡检测试剂盒（上海抚生实业有限公司，批号 FS-79505）；PI/Rnase Staining Buffer Solution（上海谷研实业有限公司，批号 GOY-K14070）；p-MET、p-EGFR（英国 Abcam 公司，批号 ab5662、ab40815）。

1.3 仪器 倒置荧光显微镜（东莞市瑞显光学仪器有限公司）；SpectraMax 酶标仪［美谷分子仪器（上海）有限公司］；流式细胞仪（美国 Agilent 公司）；电泳仪（美国 Bio-Rad 公司）；全自动化学发光分析仪（上海天能科技有限公司）。

1.4 黄芩苷最适质量浓度、作用时间筛选 HepG-2 细胞以每孔 3.0×10^3 个的密度接种于 96 孔板，置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养过夜，待细胞贴壁后弃培养基，分别加入含 0、2.5、5、7.5、10、12.5 μg/mL 黄芩苷的培养基[6]，每组 3 个复孔，继续培养 12、24、48 h，每孔加入 10 μL CCK8 溶液，继续培养 4 h，在酶联免疫检测仪 450 nm波长处测量各孔吸光度，设置调零孔（仅加培养基和 CCK8 溶液），计算细胞增殖抑制率。

1.5 分组与给药 HepG-2 细胞以每孔 3×10^3 个的密度接种于 96 孔板，置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养过夜，待细胞贴壁后，分为对照组、黄芩苷组（12.5 μg/mL）、克唑替尼组（1 μmol/L）、黄芩苷+克唑替尼组（12.5 μg/mL+1 μmol/L）、吉非替尼组（1 μmol/L）、黄芩苷+吉非替尼组（12.5 μg/mL+1 μmol/L）、克唑替尼+吉非替尼组（1 μmol/L+1 μmol/L）、黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组（12.5 μg/mL+1 μmol/L+1 μmol/L），弃旧培养基，加入含相应剂量药物的新培养基，培养 48 h。

1.6 CCK-8 检测细胞增殖抑制率 细胞按“1.5”项下方法处理，48 h 后每孔加入 10 μL CCK8 溶液继续培养 4 h，在酶联免疫检测仪 450 nm 波长处测量吸光度，设置调零孔（仅加培养基和 CCK8 溶液），计算细胞增殖抑制率。

1.7 流式细胞仪检测细胞凋亡率 收集各组细胞，每组约 1×10^6 个，4 ℃、400×*g* 离心 5 min，重悬于 200 μL PBS 中，加入 10 μL Annexin V-FITC、10 μL 碘化丙啶（propidium，PI），混匀后 4 ℃避光孵育 30 min，加入300 μL PBS 上机检测，通过 NovoExpress 软件进行分析。

1.8 流式细胞仪检测细胞周期 收集各组细胞，每组约1×10^7 个，4 ℃、400×*g* 离心 5 min，重悬于 300 μL PBS 中，加入 700 μL 无水乙醇，置于−20 ℃冰箱中固定 24 h 以上，4 ℃、700×*g* 离心 5 min，100 μL 1 mg/mL RNase A 溶液重悬细胞，于 37 ℃培养箱中消化细胞 RNA 30 min，加入 400 μL 50 μg/mL PI 溶液，4 ℃避光孵育 10 min，上机检测，通过 NovoExpress 软件进行分析。

1.9 Western blot 法检测细胞 MET、EGFR 蛋白表达 取各组细胞，裂解提取蛋白，离心后取上清液，蛋白定量后进行变性，经 SDS-PAGE 电泳后转移至 PVDF 膜，5% 脱脂奶粉溶液室温封闭过夜，加一抗室温孵育 1 h，PBST 洗涤 3 次，加 HRP 标记的二抗（1∶10 000）室温孵育 1 h，PBST 洗涤 3 次，加入 ECL 发光液，于全自动化学发光分析仪中显影，通过 TANON GIS 软件读取相关条带灰度值，以 β-actin 为内参，计算目的蛋白相对表达。

1.10 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行处理，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，2 组间比较采用 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

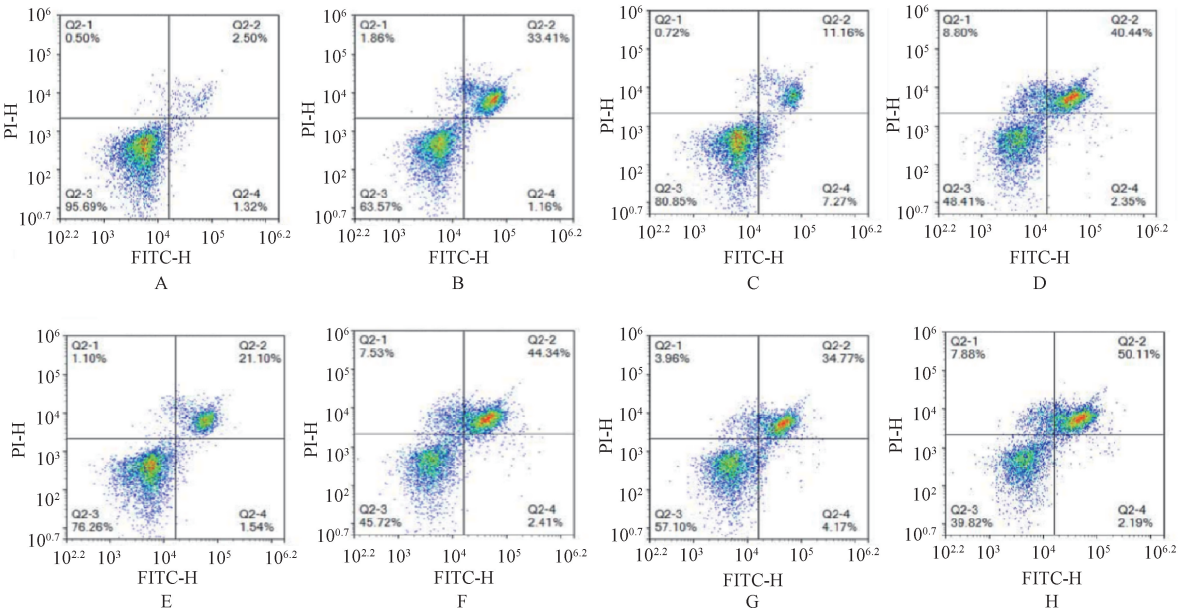
2.1 黄芩苷最适质量浓度、作用时间筛选 如表 1 所示，除 12.5 μg/mL 外，其他质量浓度黄芩苷在干预 12、24、48 h 后均对 HepG-2 细胞增殖抑制率无明显影响（$P>0.05$）；12.5 μg/mL 黄芩苷干预 12、24、48 h 后，HepG-2 细胞增殖抑制率升高（$P<0.05$），以 48 h 最显著，因此选择 12.5 μg/mL 黄芩苷作用 48 h。

表 1 不同质量浓度黄芩苷作用不同时间对 HepG-2 细胞增殖抑制率的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

黄芩苷/（μg·mL^{-1}）	时间		
	12 h	24 h	48 h
2.5	−0.17±4.42	−0.71±1.25	−0.39±2.60
5	−2.05±4.05	1.58±1.95	0.74±2.13
7.5	1.07±2.22	−1.57±1.98	2.92±2.68
10	−0.92±1.50	−1.33±0.65	4.86±1.87
12.5	6.66±2.48*	9.75±1.03*	23.26±1.37*

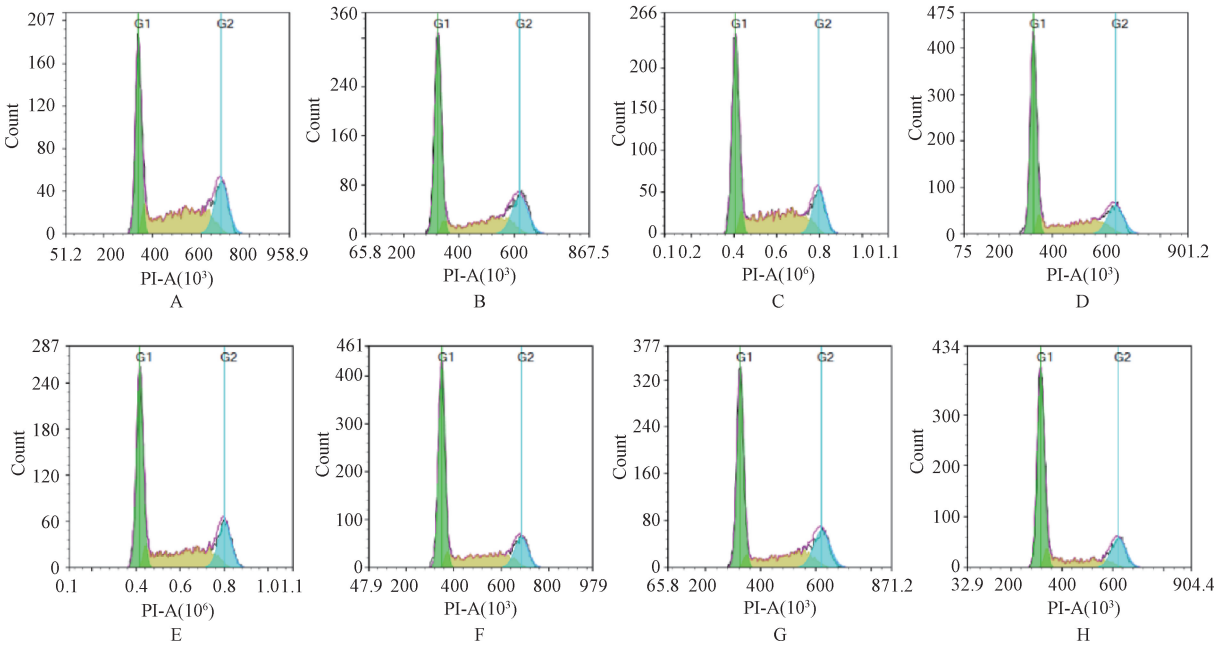
注：与同一作用时间其他质量浓度比较，*$P<0.05$。

2.2 黄芩苷和 MET、EGFR 信号通路抑制剂对 HepG-2 细胞凋亡、增殖的影响 与对照组比较，其余组细胞凋亡率和 G_1 期细胞比例升高（$P<0.05$），黄芩苷+吉非替尼组细胞凋亡率和 G_1 期细胞比例高于吉非替尼组（$P<0.05$），黄芩苷+克唑替尼组细胞凋亡率和 G_1 期细胞比例高于克唑替尼组（$P<0.05$），黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组细胞凋亡率和 G_1 期细胞比例高于克唑替尼+吉非替尼组（$P<0.05$），见图 1～2、表 2。



注：A 为对照组，B 为黄芩苷组，C 为克唑替尼组，D 为黄芩苷+克唑替尼组，E 为吉非替尼组，F 为黄芩苷+吉非替尼组，G 为克唑替尼+吉非替尼组，H 为黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组。

图 1 各组 HepG-2 细胞凋亡情况



注：A 为对照组，B 为黄芩苷组，C 为克唑替尼组，D 为黄芩苷+克唑替尼组，E 为吉非替尼组，F 为黄芩苷+吉非替尼组，G 为克唑替尼+吉非替尼组，H 为黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组。

图 2 各组 HepG-2 细胞周期变化

2.3 黄芩苷和 MET、EGFR 信号通路抑制剂对 HepG-2 细胞增殖抑制率的影响 与对照组比较，其余组细胞增殖抑制率均升高（$P<0.05$），黄芩苷+吉非替尼组细胞增殖抑制率高于吉非替尼组（$P<0.05$），黄芩苷+克唑替尼组细胞增殖抑制率高于克唑替尼组（$P<0.05$），黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组细胞增殖抑制率高于克唑替尼+吉非替尼组

表 2 各组 HepG-2 细胞凋亡率、细胞周期比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	凋亡率/%	G_1 期细胞比例/%
对照组	2.34±1.30	36.05±0.52
黄芩苷组	34.48±0.20*	49.74±0.29*
克唑替尼组	18.16±0.88	44.65±1.34
黄芩苷+克唑替尼组	43.17±0.64#	53.02±0.60#
吉非替尼组	23.03±0.73	45.88±0.39
黄芩苷+吉非替尼组	47.22±1.08△	54.60±0.59△
克唑替尼+吉非替尼组	38.06±1.12	49.44±0.73
黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组	52.51±0.18▲	59.86±0.55▲

注：与对照组比较，* $P<0.05$；与克唑替尼组比较，# $P<0.05$；与吉非替尼组比较，△ $P<0.05$；与克唑替尼+吉非替尼组比较，▲ $P<0.05$。

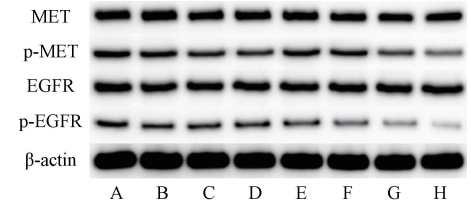
（$P<0.05$），见表 3。

表 3 各组 HepG-2 细胞增殖抑制率比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	增殖抑制率/%
对照组	0.00±0.93
黄芩苷组	29.35±0.54*
克唑替尼组	13.90±1.33
黄芩苷+克唑替尼组	37.29±0.41#
吉非替尼组	17.22±0.04
黄芩苷+吉非替尼组	39.94±0.41△
克唑替尼+吉非替尼组	31.87±0.46
黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组	45.95±0.33▲

注：与对照组比较，* $P<0.05$；与克唑替尼组比较，# $P<0.05$；与吉非替尼组比较，△ $P<0.05$；与克唑替尼+吉非替尼组比较，▲ $P<0.05$。

2.4 黄芩苷和 MET、EGFR 信号通路抑制剂对 MET/EGFR 信号通路蛋白表达的影响 与对照组比较，其余组细胞 p-MET、p-EGFR 蛋白表达降低（$P<0.05$），黄芩苷+吉非替尼组细胞 p-MET、p-EGFR 蛋白表达低于吉非替尼组（$P<0.05$），黄芩苷+克唑替尼组细胞 p-MET、p-EGFR 蛋白表达低于克唑替尼组（$P<0.05$），黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组细胞 p-MET、p-EGFR 蛋白表达低于克唑替尼+吉非替尼组（$P<0.05$），见表 4、图 3。



注：A 为对照组，B 为黄芩苷组，C 为克唑替尼组，D 为黄芩苷+克唑替尼组，E 为吉非替尼组，F 为黄芩苷+吉非替尼组，G 为克唑替尼+吉非替尼组，H 为黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组。

图 3 各组 HepG-2 细胞 MET/EGFR 通路蛋白条带

3 讨论

黄芩是我国传统中药材，主产于河北、山东等地，具有解热、抗菌、抗炎、抗氧化等药理作用[8-9]。Oh 等[10]研究发现，从甘草中提取的甘草查尔酮可以通过抑制 EGFR 和 MET 来抑制肺癌细胞活性。传统中药在治疗癌细胞中的价值越来越高。本研究发现，黄芩苷干预后 HepG-2 细胞增殖抑制率升高，与 MET、EGFR 信号通路抑制剂单独干预的效果相似；黄芩苷与 MET、EGFR 信号通路抑制剂同时干预，能够达到更好的 HepG-2 细胞增殖抑制效果，与先前大鼠胆汁中黄芩苷的代谢物黄芩素 6-*O*-β-*D*-葡萄糖醛酸苷的研究相类似[11]。

表 4 各组 HepG-2 细胞 MET/EGFR 信号通路蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	MET	p-MET	EGFR	p-EGFR
对照组	1 412.33±38.89	1 183.67±50.61	1 424.67±32.02	932.67±28.50
黄芩苷组	1 467.00±23.26	1 067.00±39.15*	1 399.33±35.70	770.00±31.80*
克唑替尼组	1 429.00±41.15	836.00±26.51	1 409.67±39.21	690.33±27.10
黄芩苷+克唑替尼组	1 426.00±36.04	755.33±30.57#	1 400.00±33.60	652.33±24.34#
吉非替尼组	1 462.67±28.29	1 046.67±23.03	1 452.67±38.07	555.67±20.40
黄芩苷+吉非替尼组	1 382.00±46.00	900.67±24.13△	1 454.33±28.02	467.67±21.13△
克唑替尼+吉非替尼组	1 382.00±44.03	614.00±16.52	1 441.00±39.61	378.00±21.28
黄芩苷+克唑替尼+吉非替尼组	1 360.33±47.75	496.33±25.77▲	1 460.67±34.59	261.00±22.91▲

注：与对照组比较，* $P<0.05$；与克唑替尼组比较，# $P<0.05$；与吉非替尼组比较，△ $P<0.05$；与克唑替尼+吉非替尼组比较，▲ $P<0.05$。

细胞凋亡作为程序性细胞死亡，在正常组织的发育和体内稳态中起着重要的作用，不正常的凋亡可能表现为癌症或自身免疫疾病[12-13]。细胞凋亡减少和细胞周期缩短都是肿瘤细胞的特点之一。细胞凋亡与细胞周期也有一定的关系，诱导细胞凋亡信号通路的激活会终止细胞周期进程[14]。目前已有研究指出，黄芩苷能够通过 PI3K/Akt/mTOR 途径和线粒体功能障碍来抑制人软骨肉瘤细胞生长和促进细胞凋亡[15]。黄芩苷与信号通路调控细胞的凋亡和细胞周期密切相关[16-17]。本研究发现，黄芩苷干预后 HepG-2 细胞凋亡率和 G_1 期细胞比例升高，与 MET、EGFR 信号通路抑制剂单独干预的效果相似，且联合干预也能获得更好效果。这与黄芩苷可能通过 JNK/FoxO1/BIM 信号通路抑制胰腺癌 SW1990 细胞的增殖并促进其凋亡的研究[18]及黄芩苷能够抑制慢性糜烂性胃炎浊毒患者体内的 Met 信号来减少炎症并恢复细胞周期的研究相一致[19]。

MET/EGFR 信号通路与肝脏发育、增殖和肝细胞癌的发生密切相关[20]。该通路的研究已经成为了癌症治疗的一大突破口。本研究发现，黄芩苷干预后 HepG-2 细胞中 p-MET 和 p-EGFR 蛋白表达均降低，表明黄芩苷具有抑制 MET 和 EGFR 信号通路的效果；且黄芩苷和 MET、EGFR 信号通路抑制剂联合干预后，MET、EGFR 通路蛋白表达降低更显著，提示黄芩苷能单独作为 MET 和 EGFR 信号通路的蛋白抑制剂，同时也能够增强这 2 条信号通路蛋白抑制

剂的抑制作用。MET/EGFR 信号通路可作为多种中药发挥药效的信号通路，例如白藜芦醇能够靶向 EGFR 和 c-Met 信号通路来抑制非小细胞肺癌细胞增殖[21]。

综上所述，黄芩苷对人肝癌细胞有明显的抑制作用，对其凋亡和细胞周期较大影响，并且可能通过抑制 MET/EGFR 信号通路来调控其细胞增殖和凋亡，提示黄芩苷有治疗肝癌的潜力。

参考文献：

[1] 陈金东. 中国各类癌症的发病率和死亡率现状及发展趋势[J]. 遵义医学院学报，2018，41(6)：653-662.

[2] Bhushan B，Stoops J W，Mars W M，*et al*. TCPOBOP-induced hepatomegaly and hepatocyte proliferation are attenuated by combined disruption of MET and EGFR signaling [J]. *Hepatology*，2019，69(4)：1702-1718.

[3] 姜希红，刘树民. 黄芩药理作用及其化学物质基础研究[J]. 中国药师，2020，23(10)：2004-2010.

[4] 龙 宇，向 燕，谭裕君，等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展[J]. 中草药，2019，50(24)：6142-6148.

[5] Xu W F，Liu F，Ma Y C，*et al*. Baicalin regulates proliferation，apoptosis，migration，and invasion in mesothelioma[J]. *Med Sci Monit*，2019，25(1)：8172-8180.

[6] 鲁兴梅，郭 燕，于 越，等. 黄芩苷对 H22 肝癌荷瘤小鼠瘤组织 PI3K、AKT 和 mTOR 表达的影响[J]. 兰州大学学报（医学版），2020，46(5)：21-27.

[7] 鲁兴梅，于 越，郭 燕，等. 黄芩苷对 H22 肝癌荷瘤小鼠瘤组织 HMGB1、MMP2 和 MMP9 表达的影响[J]. 卫生职业教育，2020，38(11)：107-109.

[8] 龚发萍，郑 鸣. 黄芩的化学成分及药理作用[J]. 临床合理用药杂志，2021，14(34)：176-178.

[9] 周红潮，杜 锐，王 慧，等. 黄芩苷药代动力学研究进展[J]. 中国中药杂志，2018，43(4)：684-688.

[10] Oh H N，Lee M H，Kim E，*et al*. Licochalcone B inhibits growth and induces apoptosis of human non-small-cell lung cancer cells by dual targeting of EGFR and MET [J]. *Phytomedicine*，2019，63(1)：153014.

[11] 朱亚南，张 硕，张 敏，等. 大鼠胆汁中黄芩苷代谢物的分离、纯化及其对肝癌细胞 HepG2 增殖的影响研究[J]. 中国药房，2020，31(7)：800-805.

[12] Lockshin R A，Williams C M. Programmed cell death—I. Cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the pernyi silkmoth[J]. *J Insect Physiol*，1965，11(2)：123-133.

[13] Bata N，Cosford N D P. Cell survival and cell death at the intersection of autophagy and apoptosis：implications for current and future cancer therapeutics[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*，2021，4(6)：1728-1746.

[14] Hassan M，Watari H，Abualmaaty A，*et al*. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer [J]. *Biomed Res Int*，2014，2014(1)：150845.

[15] Zhu M Y，Ying J W，Lin C W，*et al*. Baicalin induces apoptotic death of human chondrosarcoma cells through mitochondrial dysfunction and downregulation of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Planta Med*，2019，85(5)：360-369.

[16] 张晶晶，李 涛，钟 黎. 黄芩苷对系膜增生性肾小球肾炎大鼠细胞凋亡及 NLRP3/caspase-1 通路的影响[J]. 中国老年学杂志，2021，41(23)：5287-5291.

[17] 王双双，高 毅，李 敏，等. 不同剂量黄芩提取物对牙周膜干细胞增殖、凋亡、周期的影响研究[J]. 中药药理与临床，2021，37(5)：64-68.

[18] Huang Q，Zhang J S，Peng J B，*et al*. Effect of baicalin on proliferation and apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Am J Transl Res*，2019，11(9)：5645-5654.

[19] 王彦刚，吕静静，周盼盼. 化浊解毒方对慢性糜烂性胃炎浊毒内蕴证患者 HGF/c-Met 信号通路影响的研究[J]. 中药药理与临床，2017，33(2)：186-189.

[20] Thompson S M，Jondal D E，Butters K A，*et al*. Heat stress induced，ligand-independent MET and EGFR signalling in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Hyperthermia*，2018，34(6)：812-823.

[21] 李 伟，刘文斌，刘海丹. 白藜芦醇靶向 EGFR 和 c-Met 信号通路抑制非小细胞肺癌细胞增殖的机制[J]. 肿瘤防治研究，2017，44(1)：11-16.