

senescence of vascular smooth muscle cells through activating Parkin-mediated mitophagy[J]. *Hum Cell*, 2022, 35 ( 6 ): 1684-1696.

[ 55 ] Byun K A, Oh S, Yang J Y, *et al.* Ecklonia cava extracts decrease hypertension-related vascular calcification by modulating PGC-1 $\alpha$  and SOD2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113283.

[ 56 ] 杨茗茜, 姜钧文, 袁东超, 等. 健脾祛痰和血方通过调控线粒体自噬对氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞损伤保护作用机制[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41 ( 11 ): 74-77; 270-271.

[ 57 ] Cao Y H, Chen X, Pan F Q, *et al.* Xinmaikang-mediated mitophagy attenuates atherosclerosis *via* the PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154955.

[ 58 ] 于红红, 杨韵琪, 罗 培, 等. 基于 PINK1/Parkin 途径探究绿原酸对泡沫细胞线粒体自噬-炎症反应的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2024, 40 ( 5 ): 914-920.

[ 59 ] Luo T, Jia X, Feng W D, *et al.* Bergapten inhibits NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis *via* promoting mitophagy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44 ( 9 ): 1867-1878.

[ 60 ] 李昱霁. 八宝丹及其活性物质抑制 NLRP3 炎症小体活化的作用及机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2022.

[ 61 ] 邓玉娣. 基于线粒体自噬-NLRP3 炎症小体-细胞焦亡途径探究蜜橘黄素预防动脉粥样硬化的作用及机制[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.

[ 62 ] Liu M T, Lu J, Yang S T, *et al.* Alliin alleviates LPS-induced pyroptosis *via* promoting mitophagy in THP-1 macrophages and mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 160: 112811.

[ 63 ] Li S Y, Ren X M, Wang Y D, *et al.* Fucoxanthin alleviates palmitate-induced inflammation in RAW 264.7 cells through improving lipid metabolism and attenuating mitochondrial dysfunction[J]. *Food Funct*, 2020, 11 ( 4 ): 3361-3370.

[ 64 ] 鲍兴茹. 基于血小板线粒体自噬探究芪参益气方抗血栓作用机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2020.

# 白花蛇舌草及其复方干预肝细胞癌作用机制研究进展

林佳瑶, 彭契六\*  
(广西中医药大学附属国际壮医医院检验科, 广西 南宁 530201)

**摘要:** 肝细胞癌是我国发病率和死亡率均较高的恶性肿瘤, 临床常用治疗方法如外科治疗、消融治疗、放射治疗等效果有限, 且常伴随明显不良反应及耐药性, 患者总体预后不佳。白花蛇舌草为茜草科植物白花蛇舌草 *Scleromitron diffusum* (Willd.) R. J. Wang 的带根全草, 具有清热解毒、利湿消痛的功效, 现代研究证实该药具有抗氧化、抗炎、免疫调节等生物活性, 近年来已成为肝细胞癌中药治疗研究的热点。本文综述近十年白花蛇舌草单药及其复方抗肝细胞癌的作用机制, 包括诱导细胞凋亡、抑制侵袭与转移、阻滞细胞周期、抑制新生血管生成、抑制有氧糖酵解、增强放疗敏感性、调节机体免疫及逆转耐药, 并总结白花蛇舌草与半枝莲、姜黄等配伍的药对及复方通过多成分、多靶点、多信号通路抗肝细胞癌的协同作用, 以期为其进一步开发为新型抗肝癌药物或辅助治疗策略提供坚实的理论依据。

**关键词:** 白花蛇舌草; 药对; 复方; 肝细胞癌; 作用机制

**中图分类号:** R285.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2290-07  
**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.022

中国国家癌症中心数据显示, 2022 年我国原发性肝癌死亡病例数高达 31.65 万例, 死亡人数与死亡率在恶性肿瘤中均位列第二, 其中肝细胞癌占比 75%~85%<sup>[1]</sup>。目前, 外科治疗、消融治疗、放射治疗等是肝细胞癌的主要临床治疗方式<sup>[2]</sup>, 但仍面临易复发、不良反应及耐药等诸多挑战。因此, 迫切需要探索新的治疗策略。

中药作为中国传统医学的重要组成部分, 具有协同增效、延缓耐药等优势<sup>[3]</sup>。肝细胞癌在中医中归属于“癥瘕”“臌胀”“积聚”等范畴, 其核心病机为“正气亏虚”, 贯穿疾病始终<sup>[4-5]</sup>。正如《医宗必读》所言:“积之成也, 正气不足, 而后邪气踞之。”因此, “扶正祛邪”是治疗肝细胞癌的关键。

收稿日期: 2025-11-24  
基金项目: 广西自然科学基金面上项目 (2024JJA140801); 广西国际壮医医院优势学科项目 (院字 [2021] 33 号); 广西国际壮医医院“青苗工程”培育项目 (2022001); 广西国际壮医医院引进人才科研启动项目 (RCYJ202201)  
作者简介: 林佳瑶 (1998—), 女, 硕士在读, 从事肿瘤标志物研究。E-mail: 15860636197@163.com  
\* 通信作者: 彭契六 (1983—), 男, 博士, 主任技师, 从事肝癌蛋白组学研究。E-mail: Pengql45@163.com

白花蛇舌草为茜草科植物白花蛇舌草的带根全草，收载于 2020 年版《中国药典》四部中的《成方制剂中本版药典未收载的药材和饮片》<sup>[6]</sup>。此药性寒，味苦，归心、肝、脾经，具有清热解毒、利湿通淋、消痈散结等“祛邪”功效<sup>[7]</sup>，常与黄芪、党参等补气药配伍，达到“扶正祛邪”的目的。现代药理学研究表明，白花蛇舌草具有抗氧化、抗炎、免疫调节等作用，其抗肿瘤活性尤受关注，被认为与萜醌类等活性成分密切相关<sup>[8]</sup>。本文总结白花蛇舌草及其复方抗肝细胞癌的作用机制，以期为其进一步研究提供参考。

1 白花蛇舌草干预肝细胞癌作用机制

1.1 诱导肝癌细胞凋亡 细胞凋亡是受基因调控的细胞自主死亡过程，又称程序性细胞死亡<sup>[9]</sup>。线粒体途径是细胞凋亡的内源性途径，其中抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 和促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 通过调节线粒体外膜通透性，使细胞色素 C (cytochrome C, cyt C) 释放至细胞质，进而激活下游半胱天冬酶 (cysteine-containing aspartate-specific proteases, Caspase)，最终引发细胞凋亡<sup>[10]</sup>。白花蛇舌草可通过线粒体凋亡途径调控 Bcl-2、Bax 表达，从而诱导肝癌细胞凋亡，发挥抗肿瘤作用。100 μg/mL 白花蛇舌草总黄酮干预 72 h，能抑制肝癌干细胞 CD133<sup>+</sup>-Huh7 增殖，具体表现为降低 Bcl-2 表达，升高 Bax、Caspase-3 表达，激活肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, p53)、Fas 相关死亡结构域蛋白 (Fas-associated protein with death domain protein, FADD) 信号通路<sup>[11]</sup>，为白花蛇舌草总黄酮的临床转化提供了理论依据，但肝癌细胞凋亡的具体信号通路仍有待阐明。此外，白花蛇舌草通过诱导细胞凋亡的抗肿瘤机制涉及多条信号通路，其中蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路可能是白花蛇舌草通过诱导细胞凋亡进而抑制肝细胞癌的通路之一。Huang 等<sup>[12]</sup>在体外用 0.5~2 μg/mL 白花蛇舌草处理 SMMC-7721、SK-Hep-1、HepG2 细胞 24 h 后发现，其通过抑制 Akt/mTOR 信号通路，降低 Bcl-2 表达，升高 Bax 表达，从而诱导细胞凋亡；在荷瘤小鼠体内，100 mg/kg 白花蛇舌草能抑制肿瘤生长，且未表现出肝肾毒性。许霓珊<sup>[13]</sup>则证实，150、200、250 μg/mL 白花蛇舌草乙酸乙酯组分可激活 c-Jun N-末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase,

JNK) /核受体亚家族 4A 组成员 1 (nuclear receptor subfamily 4 group a member 1, NR4A1) 信号通路，升高 Bax 表达和 Bax/Bcl-2 比值，降低 Bcl-2 表达，促进 cyt C 释放及 Caspase-3 活化，通过经线粒体途径诱导 Hep3B 细胞凋亡。刘皎皎等<sup>[14]</sup>研究表明，JNK/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 可能是白花蛇舌草抑制肝细胞癌异常增殖的关键作用靶点。20、40、80 g/L 白花蛇舌草提取物干预 QGY-7701 肝癌细胞 48 h 后，增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、Bcl-2 蛋白表达降低，Bax、Caspase-3 蛋白表达升高，并呈剂量依赖性，从而诱导细胞凋亡，发挥抗肝细胞癌作用。综上所述，白花蛇舌草可能通过靶向 Bcl-2 家族蛋白，调控多条凋亡相关信号通路，增强线粒体依赖性凋亡，进而抑制肝细胞癌进展，这一多靶点特性为在肝细胞癌治疗中的应用奠定了重要基础。

1.2 抑制肝癌细胞侵袭与转移 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是指上皮细胞通过一系列分子和形态学变化，转化为具有间质特性的过程<sup>[15]</sup>。在该过程中，转化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) 是重要的诱导剂，通过驱动上皮标志物 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的丢失及间质标志物 N-钙黏蛋白 (N-cadherin)、波形蛋白表达升高，使肿瘤细胞获得迁移、侵袭和抗凋亡能力<sup>[16]</sup>。此外，Snail 家族转录抑制因子 (Snail family transcriptional repressor, Snail) 直接抑制 E-cadherin 表达，在 EMT 调控中发挥关键作用<sup>[17]</sup>。侵袭、转移是恶性肿瘤进展和预后不良的主要因素，因此，靶向抑制 EMT 相关信号通路是临床治疗肝细胞癌的重要策略。张彦兵等<sup>[18]</sup>发现，白花蛇舌草总黄酮能逆转 TGF-β1 所诱导的肝癌细胞 MHCC97-H 的 EMT 进程，200 μg/mL 白花蛇舌草总黄酮可升高 E-cadherin 蛋白表达，降低波形蛋白表达，提示白花蛇舌草总黄酮可能通过抑制 EMT 进程来降低肝癌细胞的侵袭与转移能力。有研究报道，微核糖核酸-340 (microRNA-340, miR-340) 可能通过调控 EMT 进程，抑制肿瘤的侵袭与转移<sup>[19]</sup>。彭亚楠等<sup>[20]</sup>使用 1、2 mg/mL 白花蛇舌草提取物处理人肝癌细胞系 SMMC-7721、MHCC97-LM3 (LM3) 48 h 后，细胞的侵袭和迁移能力降低，并呈剂量依赖性。RNA 测序分析显示，该提取物可升高肝癌细胞 miR-340

表达。进一步实验表明, 过表达 miR-340 能增强 2 mg/mL 白花蛇舌草提取物对肝癌细胞活性、增殖、克隆形成、迁移及侵袭能力的抑制作用, 而敲低 miR-340 则可在一定程度上逆转该提取物对这些恶性表型的抑制效应。提示白花蛇舌草提取物的抗肿瘤作用可能部分依赖于其对 miR-340 表达的升高作用。这些发现揭示了白花蛇舌草抗肝癌转移的潜在机制, 并为开发基于天然药物的 EMT 抑制剂提供了理论依据。未来研究需明确 miR-340 的具体上游通路及白花蛇舌草中其他成分的协同效应, 以推动临床转化。

1.3 干扰肝癌细胞周期 肿瘤细胞具有无限增殖特性, 其本质是细胞周期调控失常<sup>[21]</sup>。细胞周期由间期和有丝分裂期构成, 其中间期分为 G<sub>1</sub> 期、S 期、G<sub>2</sub> 期<sup>[22]</sup>。白花蛇舌草具有诱导细胞周期阻滞的作用, 能抑制肝癌细胞的增殖并促进其凋亡。张宇灵等<sup>[23]</sup>通过体外实验发现, 4 mg/mL 白花蛇舌草提取物能将细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 抑制肝癌细胞增殖, 诱导其凋亡, 并减少上皮细胞粘附分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM<sup>+</sup>)、CD133<sup>+</sup> 肿瘤干细胞亚群比例。在体内实验中, 0.52 g/kg 白花蛇舌草提取物可延缓移植瘤生长进程。提示白花蛇舌草提取物可能通过周期阻滞与靶向肿瘤干细胞协同抑制肝癌细胞的体内外增殖, 这种双重靶向特性为开发克服肝癌复发的中药疗法提供了新视角。

1.4 抑制新生血管生成 新生血管生成是指机体在特定条件下生成新血管的生物学过程<sup>[24]</sup>, 是肿瘤生长和转移的基础, 受血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的调控<sup>[25]</sup>。缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 在新生血管的生成起到重要作用, 通过激活 VEGF 等表达促进新生血管的生成, 增加缺氧肿瘤组织血供和养分<sup>[26]</sup>。章尤权等<sup>[27]</sup>发现, 6 g/kg 白花蛇舌草水煎剂干预肝癌裸鼠皮下移植瘤模型 4 周后, 可调控 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白表达, 抑制肝细胞癌肿瘤血管新生。但对 PI3K/Akt 信号通路下游其他相关因子的作用仍需深入探究, 以完善白花蛇舌草调控该信号通路的分子机制。Wu 等<sup>[28]</sup>进一步研究发现, 50、100、150 mg/kg 白花蛇舌草能降低白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-1 $\beta$ 、IL-17、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子水平和 HIF-1 $\alpha$  蛋白表达。此外其通过降低 p-Akt1/Akt1、p-

2292

mTOR/mTOR、磷酸化信号转导与转录激活因子 3 (phosphorylated-signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3) /STAT3 比值, 抑制 Akt/mTOR、STAT3 信号通路, 抑制血管生成, 从而发挥抗肿瘤作用。这些发现表明白花蛇舌草能多靶点抑制肝癌血管生成, 为抗血管生成疗法提供了中药干预新策略。

1.5 抑制有氧糖酵解 有氧糖酵解, 又称 Warburg 效应, 是指细胞在氧气充足的条件下, 仍优先通过糖酵解而非线粒体氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 来分解葡萄糖产生能量的代谢现象<sup>[29]</sup>。有氧糖酵解是肿瘤细胞代谢特征之一, 其与肿瘤的发生、进展、转移密切相关<sup>[30]</sup>。HIF-1 $\alpha$  是细胞适应缺氧的关键调节因子, 在缺氧条件下通过激活糖酵解相关基因的转录, 增强能量代谢和生物合成, 促进糖酵解, 并抑制 OXPHOS, 从而促进肿瘤细胞恶性增殖、侵袭与转移<sup>[31]</sup>。贺红艳等<sup>[32]</sup>通过 CCK-8 法和 EdU 染色实验证实, 20、40、80 mg/mL 白花蛇舌草提取物能抑制肝癌细胞 SNU-368 增殖, 并呈浓度依赖性, 其半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 47.72 mg/mL。研究发现, 40 mg/mL 白花蛇舌草提取物能降低 SNU-368 细胞中葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter type 1, GLUT1)、己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2)、葡萄糖-6-磷酸异构酶 (glucose-6-phosphate isomerase, GPI)、醛缩酶 A (aldolase A, ALDOA)、HIF-1 $\alpha$  表达, 提示该提取物可抑制 Warburg 效应, 促进氧化磷酸化, 从而抑制肝癌细胞增殖。该研究首次揭示白花蛇舌草提取物可能通过靶向 HIF-1 $\alpha$  抑制 Warburg 效应, 为中药调控肿瘤代谢提供了创新性实验证据。

1.6 放疗增敏 中药在肿瘤放射治疗中的增敏作用近年来受到广泛关注<sup>[33]</sup>。肿瘤细胞对放化疗的耐受性是癌症治疗失败的重要原因, 因此, 提高肿瘤细胞的放疗敏感性是抗肿瘤的 strategy 之一。郭驹<sup>[34]</sup>体外细胞实验表明, 40  $\mu$ g/mL 白花蛇舌草提取物能将人肝癌细胞 Huh-7、SMMC-7721 的细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 以 G<sub>1</sub> 期细胞增多为主, 从而抑制细胞增殖。且在 0~10 Gy 放射剂量范围内, 细胞的存活分数随辐射剂量的增加逐渐降低, 在 8 Gy 与 10 Gy 间无显著差异, 故选择 8 Gy 作为后续放射增敏的实验剂量, 表明白花蛇舌草可增强肝癌细胞的放疗敏感性。此外, 8 Gy 电离辐射与 40  $\mu$ g/mL 白花蛇舌草提取物联合处理可促进 Huh-7、

SMMC-7721 细胞的凋亡，表明白花蛇舌草可能通过提高细胞凋亡水平来增强肝癌细胞对放射治疗的敏感性。然而，该研究尚未深入阐明白花蛇舌草提取物增强放疗敏感性的具体分子机制。其放疗增敏作用可能源于抑制 DNA 损伤修复、增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成、调控细胞死亡、调控关键信号通路及调控肿瘤微环境，从而增强辐射诱导的细胞凋亡。具体靶点与机制仍有待进一步实验验证。

1.7 调节免疫 免疫力对应中医的“正气”。正如《黄帝内经》所言：“邪之所凑，其气必虚”，邪气入侵的根本原因在于正气不足。中药通过多活性成分调控机体免疫功能，其作用机制正体现了“扶正祛邪”的治则<sup>[35]</sup>。陈晨等<sup>[36]</sup>通过体内外实验发现，20% 白花蛇舌草含药血清可抑制 HepG2 细胞增殖；在荷瘤小鼠模型中，50 mg/kg 白花蛇舌草注射液能有效降低肝细胞癌发生率并抑制肿瘤体积增长，升高血清免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、IgM、干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-12 水平，降低甲胎蛋白 (alpha-fetoprotein, AFP) 表达。提示白花蛇舌草可能通过激活体液与细胞免疫应答、增强机体免疫监视而发挥抗肝细胞癌作用。Zheng 等<sup>[37]</sup>借助网络药理学、生物信息学，揭示白花蛇舌草主要活性成分槲皮素的抗炎作用机制是可能通过降低 IL-6、TNF mRNA 和蛋白表达，并调控晚期糖基化终末产物及其受体 (advanced glycation end products/receptor for AGE, AGE/RAGE) 信号通路。4~16  $\mu\text{mol/L}$  槲皮素对 SMMC-7721 细胞的增殖具有抑制作用，并呈剂量依赖性，其  $\text{IC}_{50}$  值为 8.669  $\mu\text{mol/L}$ 。上述研究为阐释中药“扶正祛邪”理论提供了现代药理学依据，并提示白花蛇舌草作为肝细胞癌辅助治疗的潜在价值。

1.8 逆转耐药 肿瘤细胞耐药导致药物治疗效果下降或失效，是癌症治疗失败和复发的重要原因之一<sup>[38]</sup>。近年来，中药活性成分逆转肿瘤耐药的研究已成为抗肿瘤治疗领域的重要方向。中药凭借低毒性、多靶点及天然多组分协同效应等优势，为克服传统化疗的局限性提供了创新性策略。廖作庄等<sup>[39]</sup>发现，无毒剂量 (6  $\mu\text{L/mL}$ ) 的白花蛇舌草注射液与 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 联合应用时，对人肝癌多药耐药细胞 BEL-7402/5-FU 的抑制作用显著增强。联合用药组  $\text{IC}_{50}$  值为 636.5  $\mu\text{mol/L}$ ，低于 5-FU 单药组的 1 071.6  $\mu\text{mol/L}$ ；同

时细胞凋亡比例增加，酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TK) 活性降低。该研究提示白花蛇舌草注射液对人肝癌 BEL-7402/5-FU 细胞的多药耐药性具有一定逆转作用，其机制可能与抑制酪氨酸激酶信号通路相关。后续研究需明确关键靶点与活性成分，以开发更高效的中药化疗增敏剂。

2 白花蛇舌草复方干预肝细胞癌作用机制

2.1 白花蛇舌草-半枝莲 半枝莲与白花蛇舌草均为清热解毒要药，两者常相须为用，在肿瘤治疗中具有协同作用<sup>[40]</sup>。Hou 等<sup>[41]</sup>发现，半枝莲与白花蛇舌草药对可通过多成分、多靶点、多途径发挥抗肿瘤作用，该药对核心成分槲皮素、木犀草素、黄酮素在 75~100  $\mu\text{mol/L}$  浓度范围内均可有效抑制 HepG2、Huh7 细胞的增殖，并呈剂量与时间依赖性。其中，对 HepG2 细胞作用 48 h 的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 47.87、75.97、63.85  $\mu\text{mol/L}$ 。具体机制为抑制核输出蛋白出口蛋白-1 (exportin-1, XPO-1) 表达和细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 活性，升高抑癌基因肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53)、淀粉样前体蛋白 (amyloid beta precursor protein, APP) 表达，从而抑制肝细胞癌细胞增殖。Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路是一种高度保守且严格控制的分子机制，可调节胚胎发育、细胞增殖和分化<sup>[42]</sup>。杨培伟等<sup>[43]</sup>通过体内外实验发现，半枝莲-白花蛇舌草药对 (体外 2 mg/mL 处理 MHCC97H、Huh7 细胞；体内 6.8~27.4 g/kg 灌胃) 可抑制肝癌细胞迁移与侵袭，降低细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、Ras 同源基因家族成员 C (Ras homolog gene family, member C, RHOC)、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白 Wnt、 $\beta$ -catenin、糖原合酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 表达。提示该药对通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路发挥抗转移作用，从分子水平揭示了“相须为用”的协同机制，为中药防治肝癌提供了理论支持。

2.2 白花蛇舌草-姜黄 姜黄治疗肝癌的疗效已获广泛认可。Tie 等<sup>[44]</sup>综合运用网络药理学与体外实验，探究白花蛇舌草-姜黄药对抗肝细胞癌的潜在机制。该药对中的活性成分常春藤皂苷元、3-表齐墩果酸可剂量依赖性地抑制 Huh-7 细胞增殖，24、48、72 h 的  $\text{IC}_{50}$  值分别为 86.67、53.60、41.93  $\mu\text{mol/L}$  (常春藤皂苷元) 以及 18.69、8.86、7.35

μmol/L (3-表齐墩果酸)。Western blot 分析表明, 经 50 μmol/L 常春藤皂苷元或 8 μmol/L 3-表齐墩果酸处理 48 h 后, 细胞中 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低, 提示其通过抑制 PI3K/Akt 信号通路发挥抗肝细胞癌作用, 为该药对在肝癌治疗中的应用提供了实验依据。

2.3 复方白花蛇舌草胶囊 该方由白花蛇舌草、半枝莲、赤芍、莪术、甘草组成。刘震等<sup>[45]</sup> 基于网络药理学方法, 预测复方白花蛇舌草胶囊治疗肝细胞癌的潜在靶点及机制。通过筛选 5 味中药的活性成分及其靶点, 整合疾病靶点, 利用 Cytoscape 3.4.0 软件构建“复方-成分-疾病靶点”网络。网络分析表明, 其活性成分可能通过调控 TP53、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1) 等靶点, 抑制 PI3K/Akt、MAPK 信号通路。该复方通过多药味、多成分、多靶点协同干预肝癌进展, 为分子机制研究提供了理论依据, 后续需开展体内外实验验证。

2.4 消癌解毒方 消癌解毒方是治疗恶性肿瘤临床有效验方, 由白花蛇舌草、山慈菇、僵蚕、蜈蚣、太子参、麦冬、八月札组成<sup>[46]</sup>。该方以白花蛇舌草为君药, 山慈菇、僵蚕、八月札、蜈蚣化痰为臣药, 以太子参和麦冬为佐, 全方配伍得当, 发挥扶正消癌的效果, 在临床治疗肝细胞癌上取得了良好疗效<sup>[47]</sup>。孙玉侠等<sup>[48]</sup> 建立 H22 荷瘤小鼠模型, 设模型组、消癌解毒方组 (20 g/kg)、顺铂组 (1 mg/kg) 及联合组 (20 g/kg+1 mg/kg)。结果显示, 消癌解毒方显著抑制肝癌细胞增殖并诱导凋亡, 且与顺铂协同增效。机制上, 该方能降低血清 IL-6、TNF-α 水平和 p-STAT3、Bcl-2、骨髓细胞瘤病毒癌基因 (cellular-myelocytomatosis viral oncogene, c-Myc) 蛋白表达, 升高 cleaved Caspase-3 表达, 活化 Caspase-9 表达。提示消癌解毒方通过抑制 IL-6/TNF-α/STAT3 信号通路, 调控凋亡相关蛋白发挥协同抗肝癌作用, 为中西医结合治疗提供了实验依据。

2.5 复方白花蛇舌草 该复方由白花蛇舌草、半枝莲、炙黄芪、炒麦芽组成, 其中白花蛇舌草与半枝莲清热解毒, 炙黄芪与炒麦芽补气健脾。杨弘等<sup>[49]</sup> 用 0.5、1.0、1.5 mg/mL 复方提取物处理 Bel-7402、SK-Hep-1 细胞 24 h 后, 细胞密度呈剂量依赖性降低, 悬浮细胞比例增加, 部分细胞皱缩变圆, 证实该提取物能抑制肝癌细胞生长。膜联蛋

白 V/碘化丙啶染色显示, 各剂量组早期、晚期及总凋亡率均升高, 并呈剂量依赖性, 表明其可诱导肝癌细胞凋亡。未来需结合网络药理学和分子对接, 分析“清热解毒”与“补气健脾”药对的活性成分群, 明确抗肝癌的关键靶点及协同机制。

2.6 白花蛇舌草解毒健脾方 该组方遵循“君臣佐使”原则, 君药白花蛇舌草, 臣药党参、茯苓、白术健脾益气, 佐药柴胡、郁金疏肝解郁、陈皮醒脾化湿, 使药甘草调和诸药。蔡林等<sup>[50]</sup> 通过随机对照临床试验评估白花蛇舌草解毒健脾方 (白花蛇舌草 15 g, 白术 20 g, 党参 20 g, 淮山药 15 g, 陈皮 15 g, 茯苓 15 g, 谷芽 10 g, 甘草 10 g) 对晚期肝细胞癌的疗效。研究组在常规支持治疗基础上加用该复方, 治疗 4 周后, 研究组 AFP、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)、VEGF、HIF-1α 水平均低于对照组, 提示该方可能控制肿瘤进展。但研究观察期仅 4 周, 缺乏长期随访, 其远期疗效及对生存期的影响尚不明确。

3 结语与展望

近年来, 中药在肝癌防治领域研究持续深化, 涵盖单味药材活性成分、复方配伍及中成药制剂等多研究。中药具有科学严谨的组方原理、确切的临床疗效、可控的不良反应及悠久的历史传承优势, 在肝癌多靶点干预中展现独特优势, 不仅为精准治疗提供新策略, 还是实现中医药现代化转型的关键突破口。其中, 白花蛇舌草作为代表性药物, 其单药及复方制剂因多靶点调控特性备受关注。

本研究通过系统梳理白花蛇舌草及其复方治疗肝细胞癌的现有文献, 发现其展现出多组分协同、多靶点调控、多通路介导的作用机制。具体而言, 该中药发挥抗肿瘤效应的途径包括触发肿瘤细胞凋亡程序、阻滞肿瘤细胞周期进程、抑制肿瘤细胞迁移与侵袭能力、抑制肿瘤血管生成、抑制 Warburg 效应、增强放射治疗敏感性、调节机体免疫应答、逆转耐药。

白花蛇舌草及其复方制剂的抗肝细胞癌作用机制已被证实具有多靶点特性, 但相关研究仍存在待突破的瓶颈。第一, 尽管其协同作用已获初步验证, 但具体分子机制尚不明确。未来研究可借助肝癌患者来源类器官模型<sup>[51]</sup> 和三维生物打印的肿瘤微环境模型, 在体内外系统中全面评估复方各成分的协同疗效, 并据此优化配伍方案。通过整合转录

组学、蛋白质组学与代谢组学等多组学技术<sup>[52]</sup>，并结合生物信息学进行靶点预测，可系统解析复方制剂的多靶点作用机制，进一步针对关键预测靶点开展功能验证实验，将有助于揭示其介导协同抗肝癌的核心作用。此外，可将白花蛇舌草复方制剂与程序性死亡蛋白-1/程序性死亡蛋白-配体 1 抑制剂、经动脉化疗栓塞或靶向治疗联用，探索其是否具有协同增效、逆转耐药及减轻不良反应等潜力，从而为临床联合用药方案的优化提供坚实科学依据，提升肝细胞癌的综合治疗效益。第二，现有研究多集中于临床前研究阶段，尚需通过大样本临床研究数据支持其疗效及安全性评价。第三，当前多数研究存在样本量偏小、研究设计严谨性不足等问题，待开展多中心、大样本的随机对照临床试验。第四，白花蛇舌草抗肝细胞癌作用机制研究仍需深化，特别是对关键信号通路的分子调控网络需系统解析，为临床应用转化提供可靠的数据支持。

参考文献：

[ 1 ] 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]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 17-68.

[ 2 ] Zhong B Y, Fan W, Guan J J, *et al.* Combination locoregional and systemic therapies in hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10(4): 369-386.

[ 3 ] Xi Z C, Dai R C, Ze Y F, *et al.* Traditional Chinese medicine in lung cancer treatment[J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 57.

[ 4 ] 李秀惠. 原发性肝癌中医诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(5): 919-927.

[ 5 ] 赵亚林, 何玲玲, 杜林林, 等. 气虚阴亏为原发性肝癌主要病机的文献理论初探[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(7): 897-899.

[ 6 ] 江东敏, 钟楚楚, 邵鹏柱, 等. 白花蛇舌草的本草考证[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(15): 4386-4396.

[ 7 ] Zhu D Y, Yuan S M, Chen C. *Hedyotis diffusa*-*Scutellaria barbata* (HD-SB) suppresses the progression of colorectal cancer cells *via* the hsa\_circ\_0039933/hsa-miR-204-5p/wnt11 axis[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 13331.

[ 8 ] Zhang R, Ma C J, Wei Y L, *et al.* Isolation, purification, structural characteristics, pharmacological activities, and combined action of *Hedyotis diffusa* polysaccharides: A review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183: 119-131.

[ 9 ] Bertheloot D, Latz E, Franklin B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121.

[ 10 ] Kashyap D, Garg V K, Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis; Role in cancer development and prognosis[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2021, 125: 73-120.

[ 11 ] 姚博文, 李亚昭, 廖子君, 等. 白花蛇舌草总黄酮对肝细

胞癌干细胞增殖及凋亡的影响[J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2023, 44(3): 389-395.

[ 12 ] Huang L L, Xu H, Wu T Y, *et al.* *Hedyotis diffusa* Willd. suppresses hepatocellular carcinoma *via* downregulating AKT/mTOR pathways[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021(1): 5210152.

[ 13 ] 许霓珊. 白花蛇舌草乙酸乙酯组分通过 JNK/NU77 通路诱导人肝癌细胞 Hep3B 凋亡[D]. 广州: 南方医科大学, 2022.

[ 14 ] 刘皎皎, 李粉萍, 杨跃青, 等. 白花蛇舌草提取物对肝癌细胞 JNK/p38MARK 通路及细胞学行为的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(8): 1496-1500; 1697.

[ 15 ] 李子舜, 赵长普, 罗 磊, 等. 上皮-间质转化在胃癌的作用及中药干预机制研究进展[J]. 世界中医药, 2025, 20(7): 1204-1211; 1219.

[ 16 ] Ang H L, Mohan C D, Shanmugam M K, *et al.* Mechanism of epithelial-mesenchymal transition in cancer and its regulation by natural compounds[J]. *Med Res Rev*, 2023, 43 ( 4 ): 1141-1200.

[ 17 ] Tomecka P, Kunachowicz D, Górczyńska J, *et al.* Factors determining epithelial-mesenchymal transition in cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(16): 8972.

[ 18 ] 张彦兵, 朱 娇, 肖菊香, 等. 白花蛇舌草总黄酮对 TGF-β1 诱导的肝癌 MHCC97-H 细胞 EMT 的逆转作用及其机制[J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2016, 37(2): 279-282; 306.

[ 19 ] 蒋 静, 张 珂, 王 丽. lncRNA SNHG3 靶向调控 miR-340 对卵巢巢细胞上皮间质转化的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2023, 15(1): 67-72; 87.

[ 20 ] 彭亚楠, 单丽芳, 姜俊玲, 等. 白花蛇舌草提取物调控微小 RNA-340 对肝癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 河北中医, 2024, 46(12): 2035-2042.

[ 21 ] Glaviano A, Singh S K, Lee E H C, *et al.* Cell cycle dysregulation in cancer[J]. *Pharmacol Rev*, 2025, 77(2): 100030.

[ 22 ] Fischer M, Schade A E, Branigan T B, *et al.* Coordinating gene expression during the cell cycle[J]. *Trends Biochem Sci*, 2022, 47(12): 1009-1022.

[ 23 ] 张宇灵, 张树辉. 白花蛇舌草乙醇提取物对 MHCC97-H、MHCC97-L 肝癌细胞体内外增殖的影响[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(8): 77-83.

[ 24 ] Liu Z L, Chen H H, Zheng L L, *et al.* Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 198.

[ 25 ] Patel S A, Nilsson M B, Le X N, *et al.* Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30-39.

[ 26 ] Ma Z, Wang L Z, Cheng J T, *et al.* Targeting hypoxia-inducible factor-1-mediated metastasis for cancer therapy[J]. *Antioxid Redox Sign*, 2021, 34(18): 1484-1497.

[ 27 ] 章尤权, 王清泰, 陈旭征, 等. 白花蛇舌草对人肝癌 HepG2 细胞裸鼠皮下移植瘤 PI3K/Akt 信号通路的影响

响[J]. 肿瘤基础与临床, 2015, 28(4): 277-280.

[28] Wu H Y, Zhang L H, Wang C T, *et al.* Network pharmacology analysis and experimental verification on antiangiogenesis mechanism of *hedyotis diffusa* Willd in liver cancer[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 1416841.

[29] Paul S, Ghosh S, Kumar S. Tumor glycolysis, an essential sweet tooth of tumor cells[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86 (Pt 3): 1216-1230.

[30] Zhang X J, Luo F, Luo S L, *et al.* Transcriptional repression of aerobic glycolysis by OVOL2 in breast cancer[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(27): e2200705.

[31] Reinfeld B I, Rathmell W K, Kim T K, *et al.* The therapeutic implications of immunosuppressive tumor aerobic glycolysis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(1): 46-58.

[32] 贺红艳, 晁满香, 翟 翠, 等. 白花蛇舌草提取物通过抑制有氧糖酵解和促进氧化磷酸化抑制肝癌细胞增殖[J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2024, 45(4): 656-662.

[33] 段 琼, 韩 枫, 崔震庭, 等. 蛇床子素对乳腺癌细胞的放疗增敏作用及其机制[J]. 山西医科大学学报, 2024, 55(3): 288-292.

[34] 郭 驹. 白花蛇舌草提取物对肝癌细胞放疗增敏的实验研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.

[35] 王成志, 刘一帆, 张晓青, 等. 中药多糖调节免疫细胞抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(4): 149-154; 261.

[36] 陈 晨, 张吉菲, 房 鑫. 白花蛇舌草对肝癌的作用机制研究[J]. 河南中医, 2018, 38(1): 67-71.

[37] Zheng Q S, Wu X Y, Peng S. The immunotherapy mechanism of *Hedyotis Diffusae Herba* in treating liver cancer: a study based on network pharmacology, bioinformatics, and experimental validation[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(1): 951-965.

[38] Vasan N, Baselga J, Hyman D M. A view on drug resistance in cancer[J]. *Nature*, 2019, 575(7782): 299-309.

[39] 廖作庄, 韦丽美, 徐灵源, 等. 白花蛇舌草注射液逆转人肝癌细胞 BEL-7402/5-FU 的多药耐药作用[J]. 西安交通大学学报 (医学版), 2015, 36(4): 554-557.

[40] 吴春红, 熊鸣峰, 唐晓玲, 等. 白花蛇舌草半枝莲对药治疗常见肿瘤的思路探析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(12): 199-202.

[41] Hou C M, Wen X, Yan S F, *et al.* Network-based pharmacology-based research on the effect and mechanism of the *Hedyotis diffusa-Scutellaria Barbata* pair in the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 963.

[42] Sferrazza G, Corti M, Brusotti G, *et al.* Nature-derived compounds modulating Wnt/ $\beta$ -catenin pathway: a preventive and therapeutic opportunity in neoplastic diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(10): 1814-1834.

[43] 杨培伟, 朱金霞, 陈欣菊, 等. 半枝莲-白花蛇舌草调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 轴对肝癌迁移和侵袭的作用机制研究[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(12): 48-54.

[44] Tie S Y, Tong T H, Zhan G X, *et al.* Network pharmacology prediction and experiment validation of anti-liver cancer activity of *Curcumae Rhizoma* and *Hedyotis diffusa* Willd[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(6): 3337-3348.

[45] 刘 震, 刘 延, 朱建国. 基于网络药理学预测复方白花蛇舌草胶囊治疗肝细胞癌的潜在靶点及其机制研究[J]. 中国药师, 2021, 24(2): 261-268.

[46] 沈政洁, 黎思苑, 徐丽贤, 等. 消癌解毒方含药血清增强 NK 细胞杀伤结肠癌的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 85-91.

[47] 李文婷, 张 淇, 吴勉华, 等. 基于蛋白质组学探讨消癌解毒方调控 Nr12/HMOX1 通路促进肝癌细胞铁死亡的作用机制[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(12): 1179-1188.

[48] 孙玉侠, 吴勉华, 孙莎莎, 等. 基于蛋白组学探讨消癌解毒方通过 IL-6/TNF- $\alpha$ /STAT3 通路抑制肝癌小鼠肿瘤生长的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(11): 1505-1513.

[49] 杨 弘, 靳祎祎, 林露敏, 等. 复方白花蛇舌草对肝癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 福建中医药, 2018, 49(4): 64-67.

[50] 蔡 林, 廖伯年. 白花蛇舌草解毒健脾方对原发性肝癌晚期患者肿瘤相关指标及疼痛的影响[J]. 东南大学学报 (医学版), 2017, 36(1): 44-47.

[51] Yao Q G, Cheng S, Pan Q L, *et al.* Organoids: development and applications in disease models, drug discovery, precision medicine, and regenerative medicine[J]. *MedComm (2020)*, 2024, 5(10): e735.

[52] Baysoy A, Bai Z, Satija R, *et al.* The technological landscape and applications of single-cell multi-omics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(10): 695-713.