

中药有效成分抗肾癌作用机制的研究进展

陈美¹, 范琪瑞¹, 董晓宜¹, 夏顺利¹, 韩涛^{1, 2*}

(1. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省中药药理与毒理学重点研究实验室, 甘肃兰州 730000)

摘要: 肾癌是泌尿科的恶性肿瘤, 其发病率在所有泌尿系统恶性肿瘤中居第二位, 目前主要治疗方式有手术及放化疗, 但此方法对人体的副作用较大, 研究发现, 中药及其有效成分在抗肾癌肿瘤方面有一定的治疗效果。该文从中药提取物, 如黄酮类、生物碱、多糖类、酚类化合物、三萜类、苷类、酮类、人工合成化合物等中药有效成分为基础, 以抗肾癌作用机制即抑制细胞生长和增殖, 阻滞细胞周期; 诱导细胞凋亡; 抑制细胞侵袭和迁移; 调节相关信号通路等为主要内容, 以期将中药更好地应用于临床肾癌的治疗提供理论参考。

关键词: 肾癌; 中药; 有效成分; 作用机制

中图分类号: R73

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2023.44.012

本文引用格式: 陈美, 范琪瑞, 董晓宜, 等. 中药有效成分抗肾癌作用机制的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2023, 23(44): 67-73.

Research Progress on the Mechanism of Anti-renal Cancer Action of Active Ingredients of Traditional Chinese Medicine

CHEN Mei¹, FAN Qi-ru¹, DONG Xiao-yi¹, XIA Shun-li¹, HAN Tao^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000; 2. Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of TCM of Gansu Province, Lanzhou Gansu 730000)

ABSTRACT: Kidney cancer is a malignant tumor of urology, its incidence ranks second among all urological malignant tumors, the current main treatment methods are surgery and radiotherapy and chemotherapy, but this method has greater side effects on the human body. The study found that traditional Chinese medicine and its active ingredients have a certain therapeutic effect in anti-kidney cancer tumors. Based on traditional Chinese medicine extracts, such as flavonoids, alkaloids, polysaccharides, phenolic compounds, triterpenes, glycosides, ketones, synthetic compounds and other active ingredients of traditional Chinese medicine, this paper uses the mechanism of anti-kidney cancer action, that is, inhibit cell growth and proliferation, and block the cell cycle; induces apoptosis; inhibits cell invasion and migration. The regulation of related signaling pathways is the main content, in order to better apply traditional Chinese medicine to the treatment of clinical kidney cancer to provide a theoretical reference.

KEY WORDS: kidney cancer; traditional Chinese medicine; active ingredient; mechanism of action

0 引言

古代中医文献《素问·四时刺逆从论》中记载:“少阴有余, 病皮痹隐疹; 不足病肺痹; 滑则病肺风疝; 澹则病积溲血”^[1]。《素问·百病始生篇》载有:“其著与输之脉者, 闭塞不通, 津液不下, 孔窍千塞”^[2]。《医学入门》曰:“溺血纯血全不痛, 暴热实热利之宜, 虚损房劳兼日久, 滋阴补肾更无疑”^[3]。

现多将肾癌归属于“尿血”“腰痛”“肾积”“癥瘕”等范畴。在现代医学中, 肾细胞癌可通过手术、消融术或化疗进行治疗。然而, 治疗多年后可能发生转移, 6.6%的患者在肾切除术后10年以上复发^[4]。近几十年来, 中医药被越来越多地使用, 大量研究表明, 中医药不仅能缓解癌症患者的症状, 提高他们的生活质量, 而且还能减少手术、化疗、放疗或靶向治疗引起的不良反应和并发症^[5]。该文总结

了相关中药提取物及其有效成分，以抗肾癌作用机制为主要内容，以期将中药更好地应用于临床。

1 抗肾癌的中药有效成分

随着近来研究的深入，中药有效成分越来越广泛地用于肾癌的治疗。按中药的有效成分来源可以分为：黄酮类、生物碱类、三萜类、苷类、酮类、酚类、多糖类、人工合成化合物等。

1.1 黄酮类

黄酮作为中药的一个重要有效成分，也是中药化学成分的一个研究热点，在乳腺癌的治疗中，其具体起作用的化学成分包括：镰形棘豆总黄酮、甘草查尔酮A、二氢杨梅素、肾茶总黄酮、葛根素等化学成分，具体中药有镰形棘豆^[6]，甘草^[7]，美国蔓藤^[8]，肾茶^[9]，葛根^[10]。

1.2 生物碱

生物碱是一类含氮的碱性有机化合物，大多有较复杂的环状结构，氮原子结合在环内，是中药中重要的有效成分之一，在乳腺癌的治疗中，中药川芎^[11]，蟾酥^[12]，马钱子^[13]，苦豆子^[14]，吴茱萸^[15]，石蒜^[16]，黄连^[17]，通过多途径，多靶点对乳腺癌的抑制起到了良好的临床效果，其具体有效成分包括：川芎嗪，华蟾素，马钱子碱，苦豆碱，吴茱萸碱，石蒜碱，黄连素。

1.3 多糖类

多糖是一类聚合糖高分子碳水化合物，含有多糖类的中药，除了具有补益的功效外，在乳腺癌的治疗中也有其特点，如含有蛋白多糖的槐耳^[18]，通过多途径的方式抑制乳腺癌细胞的增殖；另含有海参多糖的海参^[19]，天南星多糖的天南星^[20]，都可抑制相关乳腺癌细胞的生物活性。

1.4 酚类化合物

酚类化合物是芳烃的含羟基衍生物，大多具有特殊的香气。含有酚类这一化合物的中

药，如虎杖^[21-23]这一中药，在乳腺癌的治疗中是非常典型的一味中药，其所含的化学成分白藜芦醇，可以通过影响多条信号通路，从而抑制或诱导相关乳腺癌细胞的凋亡；另五倍子^[24]也是酚类化合物的一个代表，其有效成分单宁酸，在乳腺癌的治疗中也起到了相关的作用。

1.5 三萜类化合物

三萜类化合物在自然界中以游离形式或与糖结合成苷或酯的形式广泛存在^[25]。在乳腺癌的治疗中，许多含有三萜这一结构的中药治疗药效显著，如茯苓^[26]，青蒿^[27]，黄芪^[28]，其所含的有效成分如茯苓酸，青蒿素，黄芪甲苷在乳腺癌抗体外细胞实验中都体现了其有效性。

1.6 苷类

苷类，是由糖或糖衍生物的端基碳原子与另一类非糖物质连接形成的化合物。含有苷类的中药，如红景天^[29]，胡黄连^[30]，连翘^[31]，其主要的有效化学成分，红景天苷，胡黄连苷Ⅱ，松果菊苷，连翘苷，在体外细胞实验中，都影响了乳腺癌细胞的生物活性。

1.7 酮类化合物

酮是羰基与两个烃基相连的化合物^[32]。在体外抗乳腺癌细胞的实验中，中药姜黄^[33-35]其所含主要化学成分姜黄素，在抑制乳腺癌细胞增殖，调控相关蛋白方面都起到了显著的作用。

1.8 其他类

除了天然的中药化合物外，经过人工合成修饰的一味中药，斑蝥^[36]在体外抗乳腺癌细胞的实验中，也体现了其显著的效果。

2 中药有效成分抗肾癌的作用机制

2.1 抑制肾癌细胞的生长和增殖

细胞增殖是指细胞分裂引起的细胞数量增加^[37]，细胞增殖和分化是生物繁殖和生长的基础和核心^[38]。细胞增殖是一个严格调控的过程，许多不同的蛋白质控制着细胞周期检查点，在癌细胞中发现的基因突变会导致不受控

制的细胞增殖。彭岩枫等研究发现, 镰形棘豆总黄酮, 具有明显的抗肾癌作用^[6]。龙贺明等研究发现, 肾茶中的肾茶总黄酮, 可以调控细胞周期, 抑制细胞G₁/S的过渡, 从而抑制肾癌细胞的生长, 促进其凋亡^[9]。研究发现, 苦豆子中的生物碱成分苦豆碱, 在体外细胞实验中, 可以增加肾癌细胞中Bax和cleaved caspase-3蛋白表达量, 且呈剂量效应, 从而抑制肾癌细胞增殖并促进其凋亡^[14]。研究表明, 中药黄连中的有效成分黄连素, 可以抑制肾癌细胞的增殖, 其机制可能与下调c-Fos的表达相关^[17]。张静等研究发现, 青蒿中的有效成分青蒿素, 抑制肾癌细胞786-0的增殖, 其机制可能与抑制Fascin蛋白的表达相关^[27]。研究发现, 黄芪的有效成分黄芪甲苷, 可抑制肾癌细胞A498增殖, 促进细胞凋亡, 抑制肾癌实体瘤的生长, 其机制可能与miR-21表达水平有关^[28]。董晓丹等研究发现, 姜黄的重要活性成分之一姜黄素, 呈浓度依赖性抑制肾癌A498细胞增殖, 其机制与调控凋亡相关信号分子p53及p21的表达相关^[34]。谢玉婷等研究发现姜黄素对人肾癌细胞Caki-2有显著的生长抑制作用, 其机制可能是下调ERK信号通路相关蛋白表达^[35]。

2.2 诱导细胞凋亡

细胞凋亡受凋亡相关基因调控, 如Bcl-2和Bax, 分别是抑制细胞凋亡蛋白与促进细胞凋亡蛋白, Bcl-2/Bax的比值是决定细胞凋亡的重要因素^[39]。姜黄素对Caki-2细胞有显著的凋亡诱导作用, 其机制可能与上调促凋亡蛋白Bax表达、下调抗凋亡蛋白Bcl-2表达相关^[40]。

学者张璐发现, 中药胡黄连的主要活性成分, 胡黄连苷Ⅱ通过改变线粒体凋亡途径中凋亡相关信号分子Bax及Bcl-2的表达, 使得Bax蛋白表达增加, Bcl-2蛋白表达下降, 抑制肾癌ACHN细胞增殖并促进细胞凋亡^[30]。刁汇玲等研究发现, 中药葛根的有效成分之一葛根素, 可有效促进肾癌细胞的凋亡^[10]。黄义强研究发现石蒜的有效成分石蒜碱, 能阻滞肾癌细

胞周期于G₀/G₁期, 抑制其增殖、迁移、侵袭能力, 并诱导其凋亡。其机制可能是调节Bax/Bcl-2比例及下游caspases蛋白水平有关^[16]。有资料表明, Survivin蛋白是一种小蛋白, 属于凋亡抑制蛋白家族。具有促进细胞周期和抑制细胞凋亡的双重作用, 因此被认为是抗癌治疗的理想靶点^[41]。研究发现, 中药材蟾皮中提取的生物制剂华蟾素, 可以抑制肾癌细胞786-O的增殖并且可以促进肾癌细胞凋亡, 华蟾素抑制癌细胞中Survivin蛋白表达, 促进肾癌细胞凋亡^[12]。学者王宏英研究表明, 酚类中药五倍子的有效成分单宁酸, 调控肾癌细胞内ROS及氧化酶的活性、抑制ICAM-1蛋白分泌从而抑制肾癌细胞生长^[24]。研究表明, 中药斑蝥活性成分斑蝥素去除1, 2位两个甲基合成而得去甲斑蝥素, 不同浓度去甲斑蝥素给肾癌细胞, 实时监测和观察细胞生长存活及增殖情况, 发现可产生显著疗效^[36]。

2.3 阻滞细胞周期

细胞周期由多个阶段组成, 包括细胞大小增加的G₁期、新合成DNA的S期、细胞进一步生长的G₂期, 最后是细胞最终分裂的M期或有丝分裂期。肿瘤的发生、发展和转移与细胞周期密切相关^[42]。细胞周期抑制和细胞凋亡关系最为密切的调节因子之一为P53基因, 它是人体的抑癌基因, 其失活对肿瘤形成起重要的作用^[43]。P21是一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子, 可与Cdk2/CyclinB1结合抑制其活性, CyclinB1也是M期标志蛋白之一, 说明细胞被阻滞于G₂/M期。何佩仪等有研究发现, 中药吴茱萸中的有效成分吴茱萸碱, 能够激活p53蛋白的表达, 上调P21蛋白水平而抑制肾癌细胞生长, 导致细胞周期G₂/M阻滞, 并诱导肾癌细胞凋亡, 发挥抗肾癌作用^[15]。有研究表明, 中药姜黄中的有效成分姜黄素, 作用于肾癌细胞导致细胞周期G₂/M期阻滞, 其机制在于上调P53和P21蛋白信号通路, 而抑制Cyclin B1蛋白表达^[33]。

2.4 抑制肾癌细胞侵袭和迁移

2.4.1 通过调控相关蛋白,抑制肾癌细胞的侵袭和迁移

对于晚期肾癌病人,肾癌细胞存在迁移的现象,有效地抑制肾癌细胞的迁移,对病人的治疗和愈后会有良好的临床效果。研究发现,中药提取物白藜芦醇,可以抑制肾癌细胞786-O及ACHN迁移和侵袭能力,其机制与下调MMP-2、MMP-9蛋白的表达相关^[23]。茯苓酸可抑制肾癌细胞增殖,通过检测Wnt信号通路相关蛋白Wnt、 β -catenin、Cyclin D1,发现随着茯苓酸浓度的增加,Wnt信号通路相关蛋白被抑制,从而抑制Wnt信号通路的激活,诱导肾癌786-0细胞凋亡,抑制肾癌细胞侵袭和迁移能力^[26]。红景天的有效成分红景天苷,抑制人肾癌细胞的生长、侵袭和迁移,其机制与降低Ki67的蛋白表达水平,并抑制MMP-9和VEGF蛋白的表达相关^[29]。

2.4.2 抑制EMT(上皮细胞-间充质转化)的进程

目前,越来越多的研究证实,在肿瘤发生侵袭转移的过程中上皮间质转化起到了至关重要的作用^[44]。EMT是指细胞由具有极性的上皮样表型转变为具有移行能力的间质样表型的过程,并伴随着细胞极性消失、细胞间的黏附力降低而获得间质样细胞特征,如细胞侵袭转移和抗凋亡等能力增强^[45]。学者邹寒冰研究发现白花蛇舌草提取液,可抑制RAP1-JNK信号通路并选择性地抑制该细胞的间质样表型,诱导MET转化从而抑制迁移与侵袭^[46]。瞿麦的提取物,在体外细胞实验中可以有效抑制肾癌细胞侵袭和迁移能力,其作用机制可能与调控Bax、Bcl-2蛋白水平,以及抑制EMT的发生有关^[47]。川芎中的有效成分川芎嗪,通过抑制肾透明细胞癌EMT机制从而抑制肾癌细胞的增殖、迁移和侵袭等恶性生物学行为^[11]。槐耳中的多糖成分,蛋白多糖,可以抑制人肾癌细胞在体外实验中的迁移和侵袭能力,其机制为抑制肾癌细胞的EMT过程进而影响其迁移侵袭能力^[18]。

2.5 调节相关信号通路

2.5.1 NF- κ B信号通路

NF- κ B是一种多功能转录因子,NF- κ B蛋白受多种因子的调节,在肝癌组织中,核因子- κ B(NF- κ B)已被广泛观察^[48]。NF- κ B同时可调节蛋白MMP-9与血管内皮生长因子(VEGF),其在癌侵袭和血管生成中发挥关键作用^[49-51]。学者李天等研究发现,海参多糖这一有效成分作用于人肾癌细胞A498,呈剂量依赖性抑制细胞增殖、迁移和侵袭能力,其机制可能是通过调控NF- κ B信号通路从而发挥抗癌细胞转移的作用^[19]。

2.5.2 PI3K/Akt/mTOR信号通路

PI3K/Akt/mTOR信号通路可被认为是癌症的主要调节因子。越来越多的研究显示了PI3K/Akt/mTOR信号通路与肿瘤干细胞之间的联系。通过调控多种蛋白在恶性肿瘤细胞包括肾细胞癌在内,对细胞存活和生长起着重要作用^[52]。白藜芦醇通过调控PI3K/Akt/mTOR信号通路从而诱导肾癌细胞786-0的自噬与凋亡^[21]。连翘中的活性成分连翘苷,通过调控细胞周期、抑制肾癌细胞生长,削弱肾癌细胞迁移与侵袭能力,其机制与调控PI3K/Akt信号通路相关^[31]。

2.5.3 Shh信号通路

肿瘤发生、肿瘤进展和治疗反应都受到Shh信号通路的影响。并且该信号通路影响细胞的分化,增殖。影响多种癌症的发生^[53]。研究发现,白藜芦醇通过抑制Shh信号通路,可以靶向治疗肾癌,且对肾癌细胞的增殖生长有抑制作用^[22]。

2.5.4 Wnt/ β -catenin通路

Wnt/ β -catenin信号通路在人类癌症和动物实验癌症模型中广泛存在。该信号的异常激活与患病率的增加、恶性进展的进展、不良预后的发展甚至癌症相关死亡率的上升密切相关^[54]。研究发现,美国蔓藤中的有效成分二氢杨梅素,能够抑制肾癌细胞的增殖与侵袭,促进肾癌细胞的凋亡,其机制与调控Wnt/

β -catenin通路有关^[8]。马钱子中的生物碱成分马钱子碱,可能通过抑制Wnt/ β -catenin这一信号通路诱导人肾癌细胞ACHN凋亡,并抑制其增殖^[13]。槐耳中的有效成分蛋白多糖,能够抑制肾癌细胞的增殖,使细胞分裂停滞于S期,其机制与调节PI3K/AKT/mTOR和Wnt/ β -catenin信号通路相关^[18]。天南星中的多糖类成分天南星多糖,可以抑制Wnt/ β -catenin通路激活,阻滞细胞周期于G₀/G₁期,抑制肾癌细胞的增殖,促进凋亡^[20]。

2.6 诱导肾癌细胞发生自噬

细胞自噬通过触发非凋亡细胞死亡程序参与癌细胞的消除,这表明自噬可以抑制肿瘤细胞的发展^[55]。研究发现,甘草中的主要有效成分甘草查尔酮A,影响自噬过程中相关蛋白的表达,即上调ALC3-II蛋白, beclin1蛋白, Atg5蛋白的表达水平,抑制p62蛋白表达水平,从而增加了肾癌细胞的自噬。甘草查尔酮A通过抑制PI3K蛋白、mTOR及其上游调节蛋白Akt磷酸化的表达,影响PI3K/Akt/mTOR信号通路的表达,诱导肾癌细胞786-0和769-P的发生自噬^[7]。中药提取物白藜芦醇诱导肾癌细胞786-0自噬,其机制与调控相关自噬蛋白LC3-II/LC3-I和Beclin-1及PI3K/Akt/mTOR这一信号通路有关^[19]。

3 总结与展望

肾癌作为泌尿科常见的恶性肿瘤,目前治疗方式主要有手术治疗、化疗和靶向治疗,但手术治疗与化疗对人体伤害较大,而靶向治疗可针对肾癌细胞,减轻副作用等优点。研究发现,许多中药的药用有效成分,都对肾癌细胞有较好的抑制作用。通过总结近几年的综述研究发现,中药多种有效成分在治疗肾癌方面取得了一定的进展。但还存在一定的问题。中药有效化学成分对肾癌的治疗,是通过多层次、多靶点、多组分,起到的治疗效果,其作用机

制还待进行深入的研究。我国的中药药用资源丰富,通过对药理作用、化学成分、信号通路及作用靶点的研究,进一步开发治疗肾癌的中草药及有效化学成分,增加中药在治疗肾癌上的利用率,进一步开发我们的中药药用资源。继续深入探究,明确抗肾癌的作用靶点,可中西药联合应用增强治疗效果。

参考文献

- [1] 郝海霞.小儿感冒家庭实用验方集锦[C]. //中国中医药研究促进会综合儿科分会成立大会暨2015年全国中医儿科高峰论坛论文集,2015:237-240.
- [2] 吴红群,周恩超.周恩超教授治疗肾癌术后肾衰竭的临床经验[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(04):341-342.
- [3] 付景伟.紫癜汤治疗过敏性紫癜性肾炎血热伤络型的临床观察[D].黑龙江:黑龙江中医药大学,2009.
- [4] Dunnick NR. Renal cellcarcinoma: staging and surveillance[J]. Abdom Radiol (NY),2016,41(6):1079-1085.
- [5] Zhang X, Qiu H, Li C, et al. The positive role of traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy for cancer[J]. Biosci Trends,2021,15(5):283-298.
- [6] 彭岩枫,郭阳,刘海瑞,等.镰形棘豆总黄酮抗肾癌分子作用机制的网络药理学初探[J].华西药理学杂志,2022,37(06):623-630.
- [7] 辛红,徐巍.甘草查尔酮A通过PI3K/Akt/mTOR信号通路诱导肾癌细胞自噬的研究[J].中国中药杂志,2018,43(17):3545-3552.
- [8] 陈晓康,范连慧,韩起鹏.二氢杨梅素对肾癌透明细胞癌786-O细胞增殖、凋亡与侵袭的影响[J].解剖科学进展,2020,26(05):595-597.
- [9] 龙贺明,罗艳,程海燕,等.肾茶总黄酮抗肾癌活性研究[J].赣南医学院学报,2017,37(02):179-184.
- [10] 刁汇玲,高金祥,王桂华,等.葛根素对肾癌GRC-1细胞多药耐药的逆转作用[J].肿瘤药理学,2013,3(02):96-99.
- [11] 曹艳华,薛霞,李娟,等.川芎嗪对肾透明细胞癌增殖和侵袭作用及其机制的研究[J].中国免疫学杂志,2019,35(20):2477-2482.
- [12] 王名琦,穆素红.华蟾素抑制肾癌细胞786-O增殖及促凋亡作用研究[J].临床肾脏病志,2019,19(11):843-



- 846.
- [13] 康建英,芮丽,何清伟,等.马钱子碱对人肾癌细胞ACHN抑制作用的研究[J].山西中医药大学学报,2020,21(02):103-106.
- [14] 李明,秦聪.苦豆碱对肾癌A498细胞的体外杀伤作用研究[J].医学研究杂志,2019,48(11):46-49+172.
- [15] 何佩仪,江燕妮,谭宇蕙,等.吴茱萸碱诱导肾癌786-0细胞G2/M期阻滞及其分子机制[J].广州中医药大学学报,2015,32(05):853-856.
- [16] 黄义强,张一鸣,金中,等.石蒜碱对肾癌细胞ACHN具有明显的抗肿瘤作用[J].南方医科大学学报,2016,36(06):857-862.
- [17] 相芳,相红,朱月蓉,等.黄连素抑制肾腺癌细胞增殖及其分子机制[J].皖南医学院学报,2013,32(02):104-106.
- [18] 魏灿.槐耳对肾癌细胞的抑制作用及其机制研究[D].山东大学,2019.
- [19] 李天,刘一帆,周东梅,等.海参多糖抑制人肾癌细胞A498的生长转移作用机制[J].基因组学与应用生物学,2020,39(03):1344-1350.
- [20] 唐化勇,张万生,于航,等.天南星多糖对人肾癌细胞系GRC-1增殖及凋亡作用的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(14):155-158.
- [21] 刘桂宏,张智慧.白藜芦醇经PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导人肾癌786-O细胞自噬[J].中国生物化学与分子生物学报,2020,36(05):552-558.
- [22] 孙宏亮. Sonic Hedgehog信号通路介导白藜芦醇对肾细胞癌干细胞活性的抑制[D].安徽医科大学,2020.
- [23] 张栋,杨小杰,雒启东,等.白藜芦醇对肾癌细胞体外增殖与侵袭能力的影响[J].现代泌尿外科杂志,2020,25(03):258-261.
- [24] 王宏英,魏海峰,王卫芳,等.单宁酸对肾癌细胞生长的抑制作用及其机制[J].中国免疫学杂志,2019,35(17):2089-2093.
- [25] 李传旺,张贺,饶攀,等.植物五环三萜类化合物生物合成途径研究进展[J].中草药,2021,52(11):3436-3452.
- [26] 董建设,赵俊峰,张林超,等.茯苓酸通过Wnt信号通路对肾癌细胞生物学特性的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(09):2241-2244.
- [27] 张静,查文清,陈小鸿,等.青蒿素对肾癌细胞株786-0细胞的增殖和Fascin表达的影响[J].中国医学创新,2018,15(24):29-31.
- [28] 张悦,于学炜,于宏川,等.黄芪甲苷调节miR-21基因抑制肾癌细胞增殖和诱导细胞凋亡的机制探讨[J].现代肿瘤医学,2020,28(18):3145-3150.
- [29] 赵伟,王彦,何涛,等.红景天苷对人肾癌细胞生长、侵袭和迁移的调节作用[J].安徽医科大学学报,2019,54(04):554-558.
- [30] 张璐,胡莹.胡黄连苷II通过线粒体途径诱导肾癌细胞凋亡的实验研究[J].临床肾脏病杂志,2020,20(06):504-507.
- [31] 吴林斌,吴元肇,李晓丹,等.连翘苷经PI3K/Akt信号通路干预肾细胞癌的机制研究[J].中草药,2019,50(10):2377-2382.
- [32] 崔金玉,王雪飞,孙贵成,等.酮类分子热学性质研究[J].电子制作,2015(4):45-45,46.
- [33] 江燕妮,邵红伟,谭宇蕙,等.姜黄素诱导肾癌786-O细胞G2/M期阻滞及其分子机制的研究[J].中药新药与临床药理,2015,26(04):460-463.
- [34] 董晓丹,穆素红.姜黄素抑制肾癌A498细胞增殖及其机制研究[J].解放军医药杂志,2020,32(01):43-46.
- [35] 谢玉婷,李格格,高雪峰,等.中药单体治疗肾细胞癌的现状分析及展望[J].科学与财富,2019(1):246.
- [36] 邓恺文,封艳艳,金琳,等.去甲斑蝥素对12类主要人类癌症细胞株生长状态的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(15):103-111.
- [37] 陈子民,孙俊,高家辉,等. ACY-1在儿童神经母细胞瘤组织和细胞中的表达及其意义[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(1):11-15.
- [38] Jiang M, Xu S, Bai M, et al. The emerging role of MEIS1 in cell proliferation and differentiation[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 320(3): C264-C269.
- [39] 刘季芳,李文,潘东晓.去甲斑蝥素诱导人肾癌786-0细胞凋亡的体外研究[J].中国现代医药杂志,2009,11(6):15-17.
- [40] 李元滨,林丽珠,王超,等.益气除痰方联合顺铂对肺癌耐药皮下移植瘤生长及Bax、Bcl-2表达的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(2):755-758.
- [41] Martínez-García D, Manero-Rupérez N, Quesada R, et al. Therapeutic strategies involving survivin inhibition in cancer. Med Res Rev, 2019, 39(3): 887-909.
- [42] Sun Y, Liu Y, Ma X, et al. The Influence of Cell Cycle Regulation on Chemotherapy[J]. Int J Mol

- Sci,2021,22(13):6923.
- [43] Chang PY, Peng SF, Lee CY, et al. Curcumin-loaded nanoparticles induce apoptotic cell death through regulation of the function of MDR1 and reactive oxygen species in cisplatin-resistant CAR human oral cancer cells[J]. *Int J Oncol*,2013,43(4):1141–1150.
- [44] Wang Y, Li H, Li Y, et al. (20S) G-Rh2 Inhibits NF- κ B Regulated Epithelial-Mesenchymal Transition by Targeting Annexin A2[J]. *Biomolecules*,2020,10(4):528.
- [45] Vijay GV, Zhao N, Den Hollander P, et al. GSK3 B regulates epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell properties in triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Research*, 2019,21(1):37.
- [46] 邹寒冰. 白花蛇舌草提取液选择性杀伤肾癌细胞的机理研究[D]. 上海交通大学,2019.
- [47] 董建设, 赵俊峰, 张林超, 等. 瞿麦对肾癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的调控[J]. *中国老年学杂志*,2019,39(11):2727–2731.
- [48] 张宇, 陈华国, 赵超, 等. 中药有效成分抗肝癌作用机制研究进展[J]. *中国中药杂志*,2020,45(14):3395–3406.
- [49] McCawley LJ, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: multifunctional contributors to tumor progression[J]. *Mol Med Today*,2000,6(4):149–156.
- [50] Nabeshima K, Inoue T, Shimao Y, et al. Matrix metalloproteinases in tumor invasion: role for cell migration[J]. *Pathol Int*,2002,52(4):255–264.
- [51] Zhao Q, Liu ZD, Xue Y, et al. Ds-echinoside A, a new triterpene glycoside derived from sea cucumber, exhibits antimetastatic activity via the inhibition of NF- κ B-dependent MMP-9 and VEGF expressions[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*,2011,12(7):534–544.
- [52] Xia P, Xu XY. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells: from basic research to clinical application[J]. *Am J Cancer Res*,2015,5(5):1602–1609.
- [53] Rimkus TK, Carpenter RL, Qasem S, et al. Targeting the Sonic Hedgehog Signaling Pathway: Review of Smoothed and GLI Inhibitors[J]. *Cancers (Basel)*,2016,8(2):22.
- [54] Yu F, Yu C, Li F, et al. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2021,6(1):307.
- [55] Ogier-Denis E, Codogno P. Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer[J]. *Biochim, Biophys, Acta*,2003,1603(2):113–128.