

小柴胡汤基于增敏效应抗肿瘤研究进展

★ 罗俊辉¹ 李圆圆¹ 雷志强^{1,2} 罗晶¹ (1. 江西中医药大学 南昌 330004; 2. 九江学院 江西 九江 332005)

[摘要] 恶性肿瘤已成为现代常见危害人体健康的重大疾病之一, 对其治疗多以放化疗为主, 但疗效并不理想。近年来, 传统中医药在临床治疗恶性肿瘤应用日益广泛, 同时, 中药名方小柴胡汤在抗肿瘤方面也表现良好效果。以放化疗增效机制为出发点, 系统总结了小柴胡汤抗肿瘤研究进展, 以期小柴胡汤临床抗肿瘤应用开拓思路, 进而为挖掘中药源放化疗的增敏剂提供参考依据。

[关键词] 小柴胡汤; 抗肿瘤; 增敏; 化疗

中图分类号: R289.5 文献标志码: A DOI: 10.20140/j.2095-7785.2025.05.26

Research Progress of Xiaochaihu Decoction on Anti-tumor Based on Sensitization Effect

LUO Junhui¹, LI Yuanyuan¹, LEI Zhiqiang^{1,2}, LUO Jing¹

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. Jiujiang University, Jiujiang 332005, China.

[Abstract] Malignant tumor is one of the major diseases that endanger human health in modern times. The treatment is mainly based on radiotherapy and chemotherapy, but its efficacy is not ideal. In recent years, traditional Chinese medicine has been widely used in clinical treatment. At the same time, Xiaochaihu Decoction has also shown good results in anti-tumor. Based on the synergistic effect of radiotherapy and chemotherapy, this paper systematically summarizes the research progress of anti-tumor of Xiaochaihu Decoction, and provides a reference for guiding the clinical anti-tumor development of Xiaochaihu Decoction and exploring the sensitizer of radiotherapy and chemotherapy from traditional Chinese medicine.

[Keywords] Xiaochaihu Decoction; Anti-tumor; Sensitization; Chemotherapy

癌症作为世界范围内的主要公共卫生问题, 并且是我国第三疾病死亡原因, 严重影响我国人民身体健康^[1]。如今, 临床上主要采取化疗、放疗 (radiotherapy, RT) 等方式治疗癌症, 但由于易产生逆转肿瘤细胞多药耐药、药物敏感性降低、辐射抵抗等问题而导致肿瘤放疗、化疗效果低下。目前, 已有哌莫硝唑、尼莫拉唑、甘氨双唑钠、塞来昔布等增敏剂用于辅助放化疗临床治疗。然而, 由于其对人体正常组织毒性大、肿瘤选择性差、毒副作用多等缺点, 很大程度地限制了其临床应用。因此, 临床对高效、安全的新型放化疗增敏剂需求迫切。

小柴胡汤出自汉代张仲景所著《伤寒论》一

书, 是传统和解少阳方剂之一, 主治少阳伤寒, 少阳病之半表半里症, 具有扶正祛邪、和解少阳等功效, 其主要由柴胡、黄芩、人参、炙甘草、洗半夏、生姜、大枣组成。中医理论认为, 小柴胡汤以柴胡为君药, 黄芩为臣药, 二者共同发挥解阳祛邪, 升清散热之效; 半夏、生姜、人参、大枣为佐, 以正气健脾, 扶正祛邪, 御邪内传; 炙甘草为使, 调和诸药, 助人参、大枣扶正抗邪。近年来, 小柴胡汤在临床上得到广泛应用, 尤其是治疗肝癌、肺癌、肝癌、胃癌和乳腺癌等疗效显著, 在抗肿瘤方面显示出广阔前景。

本文通过回顾和总结以往放化疗增敏机制、小柴胡汤及方中各药放化疗增敏药理学现状及小柴

基金项目: 江西省教育厅科学技术研究重点项目 (GJJ201207)。

通信作者: 雷志强, 博士, 副教授。E-mail: 810663@qq.com。

罗晶, 博士, 副教授。E-mail: shujc210@jxutcm.edu.cn。

胡汤协同增效的临床应用进展,旨在为小柴胡汤抗肿瘤协同增效临床应用提供理论依据,为开发新的中药放化疗增敏剂提供参考依据。

1 化、放疗增敏机制

1.1 促细胞凋亡

凋亡是指在机体处于正常生理或病理状态下细胞发生自主且有序的消亡过程,对维持人体组织正常生长和发育有着重要意义。细胞是否凋亡受一系列抗凋亡蛋白、促凋亡因子等信号途径多级联控,当凋亡途径中信号分子异常改变时,肿瘤细胞凋亡出现缺陷或抗凋亡机制增强,表现为药物耐受性增高。线粒体依赖途径作为细胞凋亡研究最多的主要途径:当线粒体损伤或功能紊乱时,释放 Cyt-c 激活半胱氨酸蛋白酶家族 (caspases) 上游 Pro Caspase-3 等无活性酶原,最终激活 Caspase-3 等促凋亡分子,见图 1。同时,线粒体膜上 B 淋巴细胞瘤 -2 基因 (Bcl-2) 家族中促凋亡蛋白表达增加也会激活 Caspase-3,导致细胞凋亡^[2]。此外,内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 在应激状态下,大量 Ca²⁺ 涌入线粒体内,致使线粒体功能紊乱,线粒体外膜通透性增加,促使细胞色素氧化酶、促凋亡因子等多种物质释放,从而诱导线粒体启动细胞内源性凋亡^[3]。

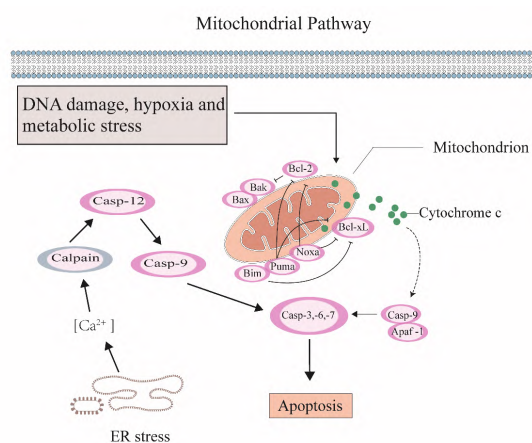


图1 线粒体依赖细胞凋亡途径

1.2 阻滞肿瘤细胞周期

细胞周期是一个高度有序、条理分明的生物进程,在整个遗传物质传递过程中受多种蛋白信号和途径调控,其中以细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 家族尤为重要,CDK1、CDK2、CDK4 和 CDK6 在特定 G1 期、G2、S 期、M 期有所表达,并通过作用其下游蛋白发挥其调节作用,见图 2。CDKs 活性受细胞周期蛋白 (cyclin) 调控,见图 3。当 CDKs 与 Cyclin 蛋白组成相应复合物才能发挥调节作用,如 Cyclin E 与 CDK2 形成的复合物能使细胞由 G1 期到 S 期的转变; Cyclin A 与 CDK1 形成的

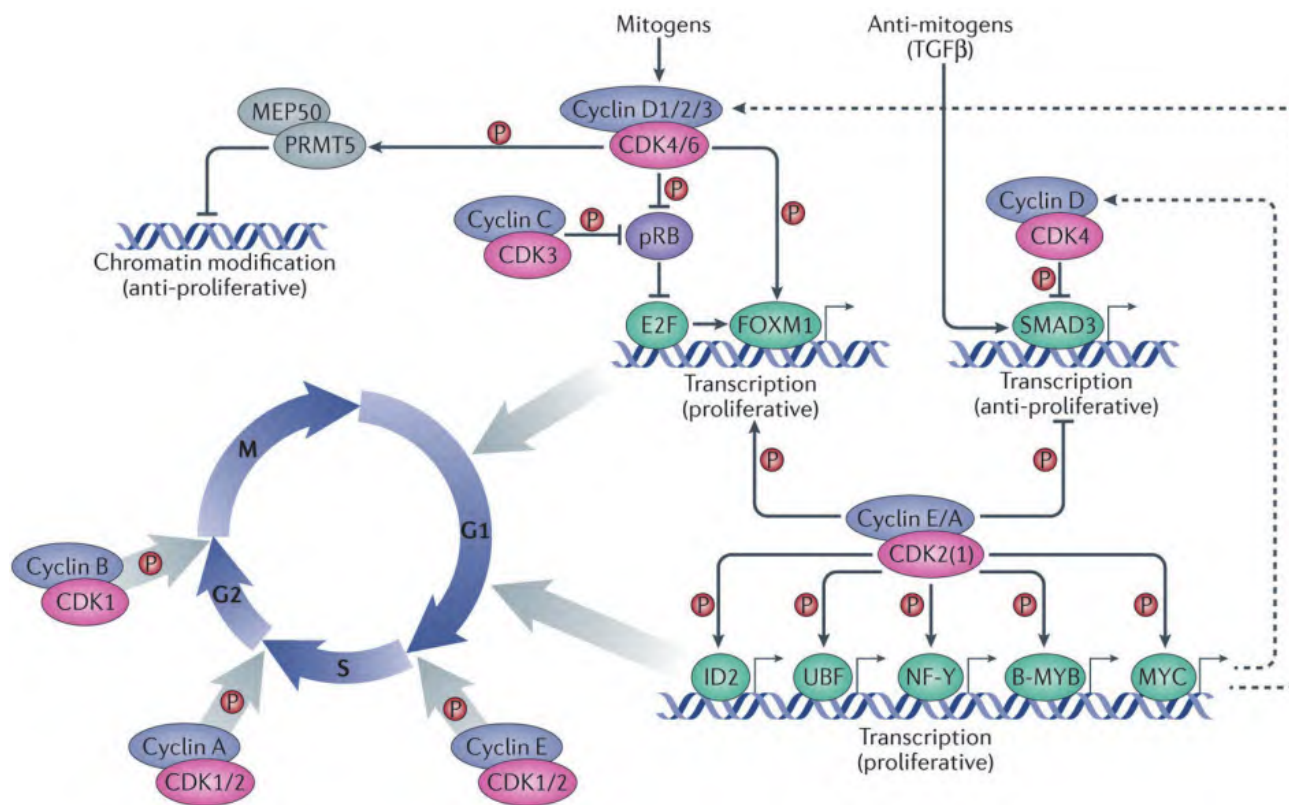


图2 细胞周期蛋白与CDKs对细胞分裂周期的调控作用^[4]

复合物能是细胞进入有丝分裂的关键^[5]。活跃的细胞周期是肿瘤细胞快速、无限增殖的关键因素之一，多数化疗药物通过作用于特定靶点影响细胞周期进程，发挥抗肿瘤作用。

1.3 逆转肿瘤细胞多药耐药

在癌症的治疗过程中，因化疗而产生多药耐药性是主要障碍。多药耐药性，即指最初对单一药物敏感的癌症细胞后期对多种结构不同或功能不同并可能具有不同靶标不相关药物产生耐药性的现象^[6]。在癌细胞中，多药耐药现象的出现可能是由于内在显性性质或遗传特征的表现，也可能是后天化疗的遗传改变引起，且后者对于癌症治疗显得更为棘手，因为即使药物给药剂量达到毒性剂量，仍会使治疗无效^[7]。多药耐药性的产生主要与肿瘤细胞中P糖蛋白过表达有关^[8]。P糖蛋白作为外排型转运体，其在肿瘤细胞的过表达，促使抗肿瘤药物泵出细胞外而达不到治疗浓度，导致治疗失败^[9]。

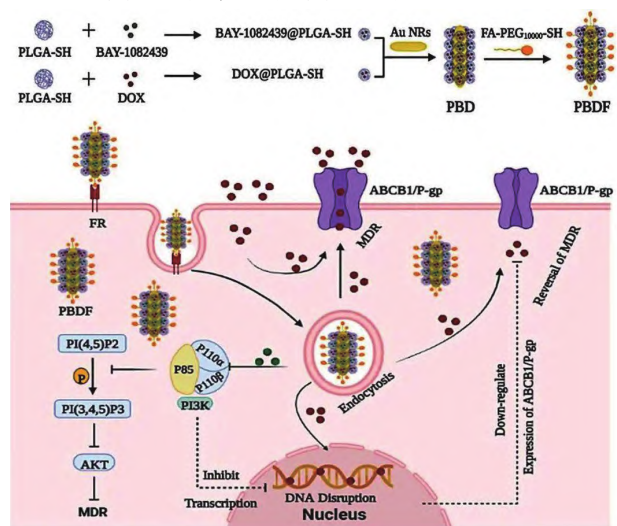


图3 纳米体系PBDF的构建及其通过下调P-糖蛋白提高抗肿瘤作用机制示意图^[10]

1.4 抑制细胞自噬

自噬作为机体受外界刺激时维持机体稳态的保护机制，见图4，是指细胞形成自噬体吞噬或降解受损大分子，并将分解产物用于合成其他生命所需物质的过程，同时也是实体瘤细胞在乏氧和缺营养物质病灶组织中生存的主要方式^[12]。现有研究发现在实体肿瘤化疗耐药细胞切片中发现自噬标志物 Beclin1 和 LC3-II 蛋白水平升高，表明自噬这一过程可能与肿瘤细胞对化疗药物敏感性相关^[13]。也有学者认为，自噬是肿瘤细胞对外界环境刺激所做出的保护反应，当与自噬抑制剂联用治疗癌症时，可通过抑制肿瘤细胞自噬而加速

其凋亡^[14]。

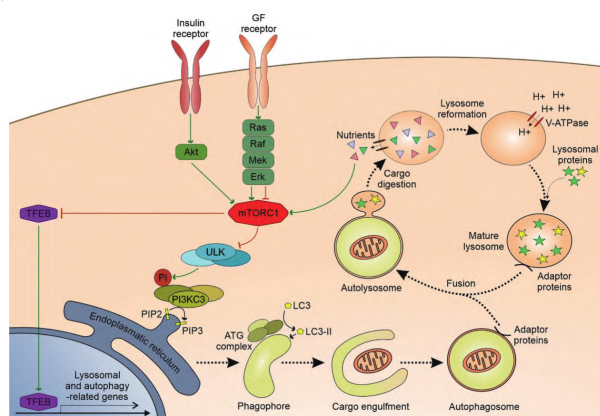


图4 自噬体形成、自噬过程以及相关的调控途径^[11]

1.5 调控肿瘤微环境

肿瘤微环境（TME）主要由基质细胞、免疫细胞、内皮细胞和癌症干细胞等细胞群、细胞外基质及血管系统组成，是肿瘤赖以生长的周围内环境，也是肿瘤异质性维持、肿瘤进展的关键因素^[15-16]。此外，TME 通过癌细胞与周围细胞之间的相互作用，在保护癌细胞免受药物治疗中发挥重要作用。

1.5.1 改善乏氧微环境 多数学者认为，肿瘤细胞对 DNA 损伤的修复能力和耐受能力是导致放疗抵抗的直接因素，而乏氧微环境为放疗抵抗提供重要条件支持。随着肿瘤细胞乏氧状态的产生，细胞内部表达发生改变，逐渐适应于乏氧环境并提高对 DNA 损伤的耐受能力^[17]。此外，乏氧环境下 HIF-1 α 的表达及对肿瘤细胞上皮间质转化的调节作用造成肿瘤细胞迁移扩散，也是诱导放疗抵抗的一个作用机制^[18-19]。此外，免疫抑制性 TME 调节与敏化放射相结合的策略，对于提高 RT 疗效表现出巨大前景，见图5。

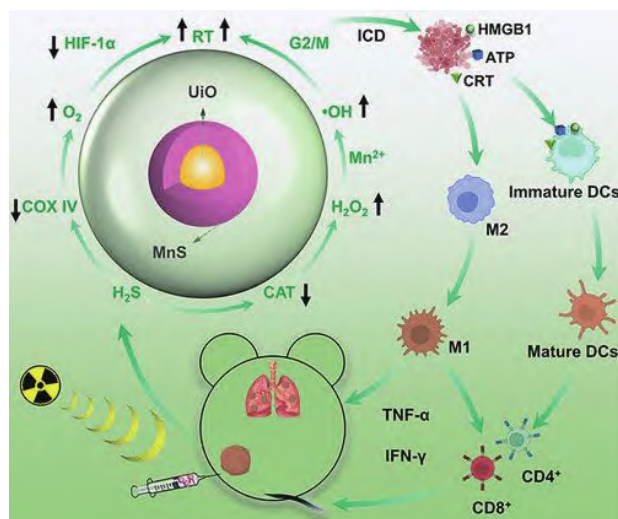


图5 UiO@MnS核壳纳米敏化剂抑制肿瘤微环境调节提高RT疗效作用机制示意图^[20]

● 文献综述 ●

1.5.2 抑制肿瘤血管生成 在肿瘤微环境中,血管系统是为肿瘤细胞生长输送氧气,提供营养的重要条件,肿瘤组织周围有着丰富的血管网络。VEGF 家族是促进新生血管形成的重要调控因子之一,在调控肿瘤血管生成过程中起着重要作用,且在人体多数实体瘤细胞血管生成中 VEGF 均存在过度表达^[21]。大量研究表明,在乏氧环境中肿瘤细胞内 HIF-1 α 表达上调并激活 VEGF,诱导新生血管形成,从而产生放疗抵抗性。同时,放疗本身所造成的乏氧条件也会引起 VEGF 表达增加,促进肿瘤血管生成从而降低放疗敏感性,引起放疗抗拒^[22-25]。

1.5.3 改善细胞膜通透性 细胞膜作为维持细胞形体结构和功能的主要结构,在同外界环境进行物质交换与信息转化发挥着主要作用,其功能稳态正常是细胞发挥生理功能的基础,肿瘤细胞也毫不例外。大量研究表明,肿瘤细胞在声敏剂或低强度超声辐射下所产生的空化效应,可破坏肿瘤细胞细胞膜以出现短暂可逆“声孔”,从而增加细胞膜通透性,使大分子物质能够进入细胞,这无疑是在提升放、化疗疗效新的手段^[26-30]。此外,肿瘤细胞经低温等离子体、直流电、光照等外界环境刺激下,其膜通透性均可发生改变^[31-35]。

2 小柴胡汤及方中各药放化疗增敏药理学证据

2.1 柴胡

柴胡作为一味药材,常用于逐邪祛热、和解表里、疏肝升阳。迄今为止,现代药理学研究表明,从柴胡中分离柴胡皂苷、挥发油、多糖、黄酮类、香豆素类及甾醇类化合物,具有抗炎、抗抑郁、抗肿瘤、免疫调节、保肝护肝等药理作用^[36]。其中,柴胡皂苷近 60 多种,是柴胡发挥药理作用的重要化学成分之一^[37-38]。研究发现,在柴胡皂苷和顺铂共处理的细胞中,柴胡皂苷 A 和 D 均以剂量依赖性方式使癌细胞对顺铂诱导的细胞死亡敏感,这与柴胡皂苷激活 caspase 途径,增加肿瘤细胞 H₂O₂ 和 ROS 活性氧积累,增强细胞毒性,从而促使细胞凋亡发生有关^[39]。研究表明,柴胡皂苷 D 可使自噬相关蛋白 LC3-II 和 Beclin-1 表达增加,裂解的 caspase-3 和 PARP 表达,促进经辐射诱导的肝癌细胞的自噬形成,同时可被 mTOR 激动剂、AMPK 抑制剂或 p53 干扰逆转,这表明, mTOR 可能是 SSd 诱导的肝癌细胞自噬,放射增敏的关键靶点^[40]。另有研究中发现,柴胡皂苷 D 还能通过影响细胞周期的 G₀/G₁ 和 G₂/M 检查点、胞内氧化还原水平及逆转 MDR 来发挥放化疗增敏^[41-43]。

2.2 黄芩

黄芩是唇形科黄芩属的多年生草本植物,多以根茎入药,有清热、清湿、清热解毒、止血、宫缩解等作用。在现代药理研究中,已从黄芩中分离出 40 多种化合物,其中黄芩苷、汉黄芩苷、汉黄芩素、黄芩素是黄芩中最为重要黄酮类化合物^[44]。实验表明,黄芩素可增强化疗药物对肿瘤细胞杀伤作用,这与黄芩素提供 CX32 的(缝隙连接通道)GJ 功能有关,GJ 功能提高可加强“死亡信号”在细胞间传导,增强药物对细胞毒性^[45]。同时,在体外细胞实验中 20、40 μ M 黄芩素给药均可增加 NSCLC 细胞,顺铂耐药 A549/DDP 细胞对顺铂的敏感性^[46]。在孙朝跃^[47]实验中发现,野黄芩苷联合顺铂能够通过激活 ERK/p53 信号通路并抑制 c-Met/Akt 或 Stat3 信号通路,促进肿瘤细胞凋亡与自噬性死亡,此外,野黄芩苷联合顺铂还可加强对 A549/DDP 细胞 S 期阻滞作用,减少细胞增殖,表明野黄芩苷对顺铂的增敏作用是通过多靶点多信号通路实现的。

2.3 半夏

现代研究发现半夏含有生物碱、有机酸、蛋白质、核苷、氨基酸、挥发油、甾醇和蛋白质等多种成分,具有止吐、抗消化性溃疡、镇咳抗哮喘、抗高血压、抗癫痫、抗肿瘤等药理作用^[48]。关于半夏的放化疗增敏作用的研究很少,数据挖掘显示,半夏可能通过 cAMP 信号通过逆转 MDR,阻滞细胞周期发挥化疗药物增敏作用,然而确切机制有待进一步考察^[49-50]。冯嘉昆研究发现,半夏提取物能抑制阿霉素耐药的慢性髓系白血病细胞增殖,能够通过下调 BCL-2 转录水平,上调 Bax 表达量和 BAX/BCL-2 比例,促使细胞发生凋亡。同时,半夏提取物下调耐药慢性髓系白血病细胞中 PML 表达水平,PML 与肿瘤干细胞的维持和促进抗癌药物耐药相关,其化疗增敏机制可能有关^[51]。

2.4 人参

人参是五加科植物人参的干燥根和根茎,最早记载于《神农本草经》中。根据中医理论,人参具有养气养血的功效。目前,已从人参中分离出皂苷、挥发性成分、糖类、氨基酸、多肽、维生素和其他化学成分^[52]。其中,人参皂苷是人参主要活性成分,其药理作用几乎与人参等同。研究表明,人参皂苷 Rg₃ 通过降低 PCNA 蛋白表达,提高 Bax、caspase-3、 γ -H2AX 蛋白表达并增加 γ -H2AX 焦点数,促进细胞凋亡、细胞 DNA 损伤及抑制细胞增殖,从而提高放疗敏感性。然而在应用 mTOR

激活剂后会减弱该效应,这提示人参皂苷 Rg_3 增加 A549 细胞放疗敏感性可能与抑制 mTOR 通路介导的磷酸戊糖途径有关^[53]。此外,人参皂苷 Rg_3 放疗增敏机制可能涉及细胞膜损伤、调节细胞周期、改善肿瘤微环境、诱导细胞凋亡等途径有关^[54-58]。研究发现,人参皂苷 Rd 能够通过介导 Nrf2 信号通路,下调 Nrf2、NADPH1、GCLC、GCLM 蛋白质及 mRNA 水平,以增强 H460 细胞对化疗药的敏感性^[59];人参皂苷 Rh2 可通过阻滞细胞周期于 G1 期,并提高 BAX/BCL-2 比例,促进细胞凋亡,以增强胃癌细胞对奥沙利铂(L-OHP)药物作用的敏感性^[60],无独有偶,在冯晓娜等^[61]实验也发现人参皂苷 Rh2 可提高人乳腺癌细胞 MCF-7 对 5-FU 的敏感性,其可能有促进细胞凋亡有关;另有研究表明,人参皂苷 Rg_1 与甲环亚硝脲联合处理鼠黑素瘤细胞,明显增强肿瘤的细胞毒性,其机制也与诱导细胞凋亡相关^[62]。

2.5 大枣

大枣是鼠李科枣属植物枣的干燥成熟果实。在《五十二病方》和《神农本草经》中大枣被列为上品药材,营养价值高,它也是中国典型的膳食食品,具有补中益气、补血舒神、解药解毒功效。目前大枣所检测的化学成分含有糖类、有机酸、酯类、皂苷、生物碱、类黄酮及三萜类,其中多糖是大枣重要活性成分,使大枣具有多种药理活性^[63]。研究发现,大枣多糖与 6-姜酚联用,与单独用药相比表现出良好协同作用,可明显抑制了 G0/G1 期的生长,诱导细胞凋亡,发挥更好的抗肿瘤活性^[64]。此外,大枣多糖与丹皮酚衍生物联合抗肿瘤体内外实验中,二者联合应用表现出一定协同抗肿瘤效果,其可能与诱导凋亡有关^[65]。即使大枣成分联合其他成分具有协同抗肿瘤作用,然而关于大枣成分的基于增敏作用抗肿瘤的研究较少,其可能在防治肿瘤中起辅助作用。

2.6 甘草

甘草是豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根。甘草最早收录于《神农本草经》中,具有健脾补气、清热解毒、调和用药等功效。现代研究表明,甘草含有多种成分,如黄酮类化合物、三萜皂苷、多糖、生物碱、香豆素、有机酸等成分,具有抗炎、抗肿瘤、保肝和免疫调节等作用^[66]。甘草素作为炮制加工后含量升高的黄酮类化合物,是发挥抗肿瘤作用的主要活性成分之一。PI3K/Akt/mTOR 信号转导途径在调节与细胞生存相关的多个路径及多药耐药方面是重要的靶点。研究发现,甘草

素(Liq)作为天然的雌激素受体 β ($Er\beta$),可通过增加 $Er\beta$ 表达,抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路蛋白表达,影响细胞增殖活性及细胞凋亡,来调节肿瘤细胞对替莫唑胺(TMZ)的敏感性^[67]。同时,异甘草素还可通过抑制 HIF-1 α 、VEGF 表达水平,抑制肿瘤血管生成,发挥放疗增敏作用^[68]。此外,甘草酸、甘草次酸也可提高放疗敏感性,其主要与促进 caspase 依赖性细胞凋亡信号传导及灭活 EGFR/ERK/NF- κ B 信号通路^[69]、逆转多重耐药性^[70]、抑制细胞自噬有关^[71]。

2.7 生姜

生姜是姜科植物姜的新鲜根茎,生姜的使用历史已有近 3000 年,作为药食同源药材,其具有很高的药用价值。生姜中含有黄酮、多酚、多糖、挥发油等活性成分,抗炎、抗氧化、抗菌、抗肿瘤等多种药理作用,其中以多酚类是生姜主要功能活性物质之一^[72]。关于生姜的基于增敏作用发挥抗肿瘤的研究很少,但关于 6-姜酚、姜辣素诱导细胞凋亡、抑制肿瘤血管形成等抗肿瘤机制研究中发现,其具有作为放化疗增敏剂的潜力^[73-74]。

3 小柴胡汤对抗肿瘤协同增效的临床应用

近年来,一系列研究证明,小柴胡汤及其改良配方结合西药在抗肿瘤临床治疗方面取得了令人满意的效果。在顺铂联合紫杉醇、小柴胡汤治疗晚期食管癌患者案例中发现,联合组的消化道反应发生概率明显降低,肿瘤细胞的控制率与有效率有所升高,且联合组化疗后免疫功能恢复更快,其机制可能与激活免疫应答,逆转外周血中免疫耐受有关^[75]。临床数据显示,加味小柴胡汤联合索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌可提高患者 DCR、ORR、AFP 水平,明显改善中医证候,提高患者生活质量,不良反应发生概率也有所减少^[76]。研究表明,在小柴胡汤加减联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床疗效研究中,经术后治疗后,研究组(中西医结合治疗)总有效率及生存治疗率提高率为 77.5%,均远高于参照组,且与过往中药治疗原发性肝癌相比,研究组也表现显著治疗效果^[77]。无独有偶,孟凡瑞等^[78]也同样证明经加味小柴胡汤联合治疗,其对原发性肝癌临床疗效有明显提高。同时,在两例应用小柴胡汤联合治疗乳腺癌临床试验中发现,联合治疗后均能有效改善患者生活质量,提高临床疗效。此外,在晚期三阴性乳腺癌治疗试验中,还可帮助患者改善细胞免疫功能^[79-80]。

4 总结与展望

恶性肿瘤是危害人体健康的重大疾病之一,即

使新型肿瘤抑制剂、分子靶向治疗剂、光热疗法等治疗方式、手段不断涌现,因其发病机制复杂,肿瘤细胞多药耐药性等因素,使得现有疗效仍不让人满意。化学治疗、放射治疗作为当今治疗恶性肿瘤的主要手段,其治疗周期较长,大多数肿瘤细胞在治疗过程中易产生耐药性、抗性或出现肿瘤转移、复发等现象,需进一步加大治疗剂量或延长治疗周期以达到灭杀肿瘤细胞的效果,无疑给患者带来更难以承受的毒副作用。化疗、放疗增敏剂是指在微小剂量下与化学药物、放射治疗手段联合应用下,可使放疗、化疗效果显著增加,这无疑给恶性肿瘤患者带来了福音。

近年来,小柴胡汤在抗肿瘤方面显示良好疗效,如肝细胞癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌等。尽管小柴胡汤各组分均表现一定化疗、放疗增敏剂效用,但其本身作为化疗、放疗增敏剂机制及临床试验少有研究,其具体机制仍未明确,仅在数据挖掘与网络药理学中略有提及,药效学和药理机制的研究仍有待进一步开展。

我国中药用药历史悠久,自古以来就有“增效减毒”这一说法,这与放疗、化疗增敏剂初衷不谋而合。近几年来,源于中草药的放、化疗增敏剂备受国内专家重视,大量临床试验和药理学数据证实,其具有良好的放疗、化疗增敏作用,同时表现显著抗肿瘤效果。如芍药甘草汤、十全大补汤、四物汤、小柴胡汤等。但一些中药复方制剂基于放疗化疗增敏机制研究仍过于局限,需更开阔、多角度、辩证地阐明其作用机制。

综上,中西医联合治疗对于恶性肿瘤治疗效果提高显而易见。深入挖掘开发低毒、高效的放化疗增敏剂,能显著提高疗效,提升患者依从性,改善临床症状,具有巨大的潜力。尽管部分作用机制还未明确,但随着现代中医药的发展,中药放、化疗增敏剂一定会焕发新的活力,为恶性肿瘤治疗提供新途径。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K O, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA: A Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] 张菡蓓, 白海. 槲皮素抗肿瘤机制的研究进展[J]. 西部中医药, 2022, 35(10): 145-150.
- [3] 赵微, 王帅. 线粒体相关内质网膜-细胞凋亡途径在动脉粥样硬化发病中的作用[J]. 中医学报, 2023, 38(11): 2287-2292.
- [4] HYDBRING P, MALUMBRES M, SICINSKI P. Non-canonical functions of cell cycle cyclins and cyclin-dependent kinases[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(5): 280-292.
- [5] 刘亚鑫, 魏雪娇, 黄惠铭, 等. 中药诱导细胞周期阻滞抗肿瘤研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 222-234.
- [6] 王贵, 郭俊, 李双, 等. 砷化合物抗肿瘤多药耐药性作用及作用机制研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(23): 128-133.
- [7] FRENETTE C. Advances in hepatocellular carcinoma[J]. Clin Liver Dis, 2020, 24(4): xiii-xxiv.
- [8] CHANG Y T, WANG C C N, WANG J Y, et al. Tenulin and isotenulin inhibit P-glycoprotein function and overcome multidrug resistance in cancer cells[J]. Phytomedicine, 2019, 53: 252-262.
- [9] 雷亚兰, 刘克辛. 外排型转运体介导的抗肿瘤药物多药耐药的研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 14-22.
- [10] LIN R K, ZHANG L, YE B W, et al. A multi-functional nano-system combining PI3K-110 α / β inhibitor overcomes P-glycoprotein mediated MDR and improves anti-cancer efficiency[J]. Cancer Lett, 2023, 563: 216181.
- [11] GAŚIORKIEWICZ B M, KOCZURKIEWICZ-ADAMCZYK P, PISKA K, et al. Autophagy modulating agents as chemosensitizers for cisplatin therapy in cancer[J]. Invest New Drugs, 2021, 39(2): 538-563.
- [12] HUI L L, CHEN Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil[J]. Cancer Lett, 2015, 368(1): 7-13.
- [13] VASILEVSKAYA I A, SELVAKUMARAN M, ROBERTS D, et al. JNK1 inhibition attenuates hypoxia-induced autophagy and sensitizes to chemotherapy[J]. Mol Cancer Res, 2016, 14(8): 753-763.
- [14] 袁李佳龙, 袁榕徽, 王瑾, 等. 白藜芦醇对肿瘤细胞自噬的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(9): 1066-1073.
- [15] SANTOS P, ALMEIDA F. Role of exosomal miRNAs and the tumor microenvironment in drug resistance[J]. Cells, 2020, 9(6): 1450.
- [16] ANDERSON N M, SIMON M C. The tumor microenvironment[J]. Curr Biol, 2020, 30(16): R921-R925.
- [17] HAYES J D, DINKOVA-KOSTOVA A T, TEW K D. Oxidative stress in cancer[J]. Cancer Cell, 2020, 38(2): 167-197.
- [18] 牛恺文, 周昕, 张鑫婷, 等. 头颈鳞状细胞癌乏氧微环境与放疗抵抗相关性的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(1): 123-127.
- [19] 廖云志. 肿瘤放疗增敏研究进展[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(4): 185-186.
- [20] HUANG N H, TANG X Y, MENG W, et al. Immunogenic radiation therapy for enhanced antitumor immunity via a core-shell nanosensitizer-mediated immunosuppressive tumor microenvironment modulation[J]. ACS Nano, 2023, 17(20): 19853-19864.
- [21] 陈意生, 史景泉. 肿瘤分子细胞生物学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 45-49.
- [22] VAUPEL P, MULTHOFF G. Fatal alliance of hypoxia-/HIF-1 α -driven microenvironmental traits promoting cancer progression[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1232: 169-176.
- [23] MULTHOFF G, VAUPEL P. Hypoxia compromises anti-cancer immune responses[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1232: 131-143.
- [24] WACHSBERGER P, BURD R, DICKER A P. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(6): 1957-1971.
- [25] WILLETT C G, DUDA D G, DI TOMASO E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(18): 3020-3026.
- [26] 刘晓艳, 丘泰球, 刘石生, 等. 超声对细胞膜通透性的影响及应用

- [J]. 应用声学, 2002, 21(2): 26-29, 25.
- [27] 王红卫, 卓忠雄, 赵延新, 等. 超声辐照瘤内注射微泡空化效应的病理学研究[J]. 中国超声医学杂志, 2007, 23(4): 256-258.
- [28] 张吉臻, 申镗, 胡兵. 低强度超声增加前列腺癌细胞膜通透性的体外实验研究[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2010, 7(12): 2025-2030.
- [29] 罗添华. 冲击波对膀胱癌 T24 细胞阿霉素通透性的影响[D]. 太原: 山西医科大学, 2006.
- [30] 赵向宏, 王筱冰, 赵萍, 等. 超声激活原卟啉 IX 对 S180 肿瘤细胞膜功能的损伤研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2010, 29(6): 894-900.
- [31] 易志健, 江敏, 崔浩东, 等. 低温等离子体对 MCF-7 乳腺癌细胞的化疗增敏作用[J]. 集成技术, 2018, 7(4): 35-43.
- [32] 刘德若, 辛育龄, 赵天德, 等. 直流电对人食管癌细胞膜通透性的影响和阿霉素增敏作用的实验[J]. 实用肿瘤学杂志, 1998, 12(4): 251-253.
- [33] 孟祥顺, 赵芳, 郑秀龙. 甲硝羟乙唑衍生物对 L7712 细胞膜通透性的影响[J]. 第二军医大学学报, 1988, 9(5): 448-451, 454, 508.
- [34] 徐惠英, 夏寿萱, 范国才. 血卟啉衍生物对 X 线增敏作用的生化研究[J]. 军事医学科学院院刊, 1987, 11(5): 328-332.
- [35] 刘艳, 施文荣. 姜黄素联合光照对 BGC-823 细胞膜通透性及线粒体膜电位的影响[J]. 集美大学学报(自然科学版), 2011, 16(4): 263-267.
- [36] 李力恒, 陈丽萍, 胡晓阳, 等. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医学报, 2023, 51(2): 109-112.
- [37] SUN P, LI Y, WEI S, et al. Pharmacological effects and chemical constituents of Bupleurum[J]. Mini Rev Med Chem, 2019, 19(1): 34-55.
- [38] 兰宝恒, 吴泽青. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(2): 174-180.
- [39] WANG Q, ZHENG X L, YANG L, et al. Reactive oxygen species-mediated apoptosis contributes to chemosensitization effect of saikosaponins on cisplatin-induced cytotoxicity in cancer cells[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1): 159.
- [40] WANG B F, MIN W L, LIN S, et al. Saikosaponin-d increases radiation-induced apoptosis of hepatoma cells by promoting autophagy via inhibiting mTOR phosphorylation[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(6): 1465-1473.
- [41] 程海霞, 段清珍. 柴胡皂苷 D 抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 山西中医, 2021, 37(2): 57-60.
- [42] WANG B F, DAI Z J, WANG X J, et al. Saikosaponin-d increases the radiosensitivity of smmc-7721 hepatocellular carcinoma cells by adjusting the g0/g1 and g2/m checkpoints of the cell cycle[J]. BMC Complement Altern Med, 2013, 13: 263.
- [43] WANG B F, LIN S, BAI M H, et al. Effects of SSd combined with radiation on inhibiting SMMC-7721 hepatoma cell growth[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1340-1344.
- [44] 黄烈岩, 聂黎行, 康帅, 等. 黄芩化学成分、药理作用和质量控制的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(4): 88-96.
- [45] 王宜文, 王琴, 李国成, 等. 黄芩素增强 Cx32 组成的细胞间隙连接提高顺铂的细胞毒性[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2014, 35(5): 641-649.
- [46] 卢春亚. 黄芩素通过 miR-424-3p/PTEN/PI3K/AKT 通路对非小细胞肺癌增殖及顺铂敏感性的调控机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [47] 孙朝跃. 野黄芩苷增敏顺铂抗非小细胞肺癌以及对顺铂肾毒性保护作用研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [48] 李哲, 玄静, 赵振华, 等. 半夏化学成分及其药理活性研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(11): 154-158.
- [49] 任小瑞, 张恩欣, 曾佳昕. 半夏-天南星治疗肺癌机制的网络药理学研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10): 1198-1206.
- [50] 熊常州, 韩坤余, 陈彦蓓, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探究半夏治疗肺癌的作用机制[J]. 中医药信息, 2022, 39(11): 26-34.
- [51] 冯嘉昆. 半夏提取物对耐药慢性髓系白血病细胞 K562 增殖抑制及凋亡作用机制研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2020.
- [52] 刘伟, 刘永博, 王梓, 等. 人参的化学成分与转化机理研究进展[J]. 吉林农业大学学报, 2023, 45(6): 664-673.
- [53] 黄琳, 李彬, 胡作为. 人参皂苷 Rg₃ 通过抑制 mTOR 通路介导的磷酸戊糖途径对肺癌细胞的放射增敏作用[J]. 天津医药, 2023, 51(8): 791-796.
- [54] 胡倩华, 卢鑫, 范志坤, 等. 人参皂苷 Rg₃ 治疗结肠癌的作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(9): 123-129.
- [55] 邹佳华, 韩秀文. 人参皂甙 Rg₃ 对肿瘤放射增敏作用及其机制的研究现状[J]. 中外医学研究, 2016, 14(21): 157-159.
- [56] 孙力人, 何土方, 王锐. 人参皂苷 Rg₃ 对鼻咽癌肿瘤干细胞放疗增敏的作用研究[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(7): 1053-1055.
- [57] 李佳霖. 人参皂苷 Rg₃ 增强肺癌细胞放射敏感性的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [58] 陈文超. 人参皂苷 Rg₃ 通过抑制 WEE1 激酶表达增加结肠癌细胞对 DNA 损伤药物的敏感性[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [59] 钱松, 柴尹泽, 余潇苓, 等. 人参皂苷 Rd 通过下调 Nrf2 表达调控 H460 细胞的增殖和凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(5): 566-572.
- [60] 李靖, 郑旭薇, 贾建光, 等. 人参皂苷 Rh2 对低浓度的奥沙利铂诱导人胃癌 SGC-7901 侧群细胞凋亡的增敏作用[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(5): 561-566, 572.
- [61] 冯晓娜, 蒋革, 李清. 人参皂苷 Rh2 提高人乳腺癌细胞 MCF-7 对 5-氟尿嘧啶诱导凋亡的敏感性[J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(5): 383-389.
- [62] 雷铁池, 朱文元, 夏明玉. 人参皂甙 Rg1 对体外培养鼠黑色素瘤细胞系的化疗增敏作用[J]. 中华皮肤科杂志, 2000, 33(5): 338-341.
- [63] 裘森, 熊中奎, 吕梦宇. 大枣多糖的药理作用研究进展[J]. 中国现代医生, 2018, 56(22): 161-164.
- [64] WU Z, GAO R P, LI H, et al. New insight into the joint significance of dietary jujube polysaccharides and 6-gingerol in antioxidant and antitumor activities[J]. RSC Adv, 2021, 11(53): 33219-33234.
- [65] 辛娟. 大枣多糖的提取与丹皮酚衍生物联合抗肿瘤的体内外实验研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2005.
- [66] 谢瑞强, 王长福. 炙甘草化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(4): 84-89.
- [67] 刘晓阳. 甘草素对替莫唑胺诱导胶质瘤细胞凋亡的增敏作用及机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [68] 郭俊宇, 陈应超. 异甘草素对人鼻咽癌 CNE2 细胞裸鼠移植瘤模型的放疗增敏作用[J]. 河北医药, 2016, 38(24): 3704-3707.
- [69] LIU Y C, LIN C H, CHEN K T, et al. Inactivation of EGFR/ERK/NF- κ B signalling associates with radiosensitizing effect of 18 β -glycyrrhetic acid on progression of hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(11): 1539-1549.
- [70] 张鹏, 王春光, 张子闯, 等. 甘草酸对多重耐药(下转第 124 页)

- of timolol maleate-loaded quaternized chitosan-based thermosensitive hydrogel: a transparent topical ocular delivery system for the treatment of glaucoma[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 159: 117-128.
- [30] 陈凯, 柴琦, 王丰艳, 等. 基于3D打印载银聚乙烯醇-羧甲基壳聚糖-海藻酸钠凝胶伤口敷料构建及性能表征[J]. *复合材料学报*, 2022, 39(12): 5879-5891.
- [31] 许育兵, 朱展鸿, 刘广亚, 等. 载富血小板血浆海藻酸钠/琼脂/羧甲基壳聚糖创面修复膜敷料的研制及初步性能评价[J]. *中国输血杂志*, 2023, 36(2): 136-140.
- [32] 戴瑞怡, 周淑贞, 廖敏健, 等. 壳聚糖/茶多酚/聚乙烯醇复合膜的快速成型制备与性能研究[J]. *化工新型材料*, 2023, 51(S2): 631-636.
- [33] WANG D, ZHANG N H, MENG G L, et al. The effect of form of carboxymethyl-chitosan dressings on biological properties in wound healing[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 194: 111191.
- [34] 谢庆华, 曾宪任, 丘金平. 喷雾型医用创面液体保护膜在急诊创伤患者中的应用[J]. *医疗装备*, 2021, 34(24): 40-41.
- [35] 马荣秀, 张雅伟, 戚后娟, 等. 高孔隙率海藻酸钠-聚乙烯醇复合海绵的制备及性能[J]. *东北林业大学学报*, 2020, 48(12): 112-117.
- [36] 杨磊, 董玉苹, 李晓然. 纳米纤维膜/壳聚糖海绵复合敷料的制备及性能[J]. *上海纺织科技*, 2023, 51(12): 46-49, 93.
- [37] 周元植, 卢雯, 杨倩倩, 等. 一种载药壳聚糖抗菌止血海绵的制备及其性能研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2024, 55(1): 190-197.
- [38] 赵静, 杨雪, 苏晓雷, 等. 原位交联羧甲基壳聚糖/碳酸钙凝胶海绵的制备及其止血性能研究[J]. *高分子通报*, 2023(7): 844-850.
- [39] 秦聪聪, 汪伟, 谢锐, 等. 改性壳聚糖/海藻酸止血海绵的制备及其快速凝血性能研究[J]. *现代化工*, 2023, 43(4): 125-129, 136.
- [40] GAO Z F, SU C M, WANG C, et al. Antibacterial and hemostatic bilayered electrospun nanofibrous wound dressings based on quaternized silicone and quaternized chitosan for wound healing[J]. *Eur Polym J*, 2021, 159: 110733.
- [41] LIU T, ZHANG Z R, LIU J C, et al. Electrospun Kaolin-loaded chitosan/PEO nanofibers for rapid hemostasis and accelerated wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 217: 998-1011.
- [42] 王罗兰, 张小丽, 张飞燕, 等. 羧甲基壳聚糖/聚环氧乙烯纳米纤维载药敷料的制备与表征[J]. *印染*, 2024, 50(2): 36-40, 50.
- [43] 刘泽梅, 吕元菊, 吴文丽, 等. 黄芩-壳聚糖/PLA纳米纤维功能敷料的制备及评价[J]. *中国医药工业杂志*, 2023, 54(10): 1485-1492.
- [44] 吕鹏程, 李昊洋, 杨擎宇, 等. 电泳沉积制备壳聚糖水凝胶-导电纱布复合材料及其性能评价[J]. *东华大学学报(自然科学版)*, 2022, 48(4): 1-7.
- [45] 王慧, 闫俊, 李红, 等. 棉织物的聚乙烯醇/壳聚糖水凝胶抗菌整理[J]. *印染*, 2024, 50(5): 42-44, 50.
- [46] LI L L, LV Z H, WANG X Y, et al. Spray-assisted layer-by-layer deposition of quaternized chitosan/tannic acid for the construction of multifunctional bio-based nonwoven dressings[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 277(Pt 1): 134055.
- [47] 程国钢, 马洁, 赵刚. 一种壳聚糖季铵盐杀菌纱布及其制备方法: CN111407919B[P]. 2022-05-13.

(收稿日期: 2024-10-24) 编辑: 李丛

(上接第119页)

- 大肠杆菌的抗菌增敏作用[J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(5): 1386-1395.
- [71] 田甜, 莫淑婵, 吴钟彪, 等. 甘草次酸对甲状腺癌SW579细胞放射敏感性的影响[J]. *现代医学*, 2020, 48(11): 1381-1384.
- [72] 刘静, 张春艳, 叶朋飞, 等. 生姜的功能性成分及其生物活性研究进展[J]. *现代食品*, 2023, 29(7): 28-31, 38.
- [73] 朱明明, 柳丹, 路可欣, 等. 姜辣素药理作用研究进展[J]. *湖北医药学院学报*, 2018, 37(4): 390-394.
- [74] 许靖. 生姜抗肿瘤作用研究进展[J]. *右江民族医学院学报*, 2015, 37(3): 496-497, 505.
- [75] 李燕, 刘怀民, 彭亮, 等. 小柴胡汤对食管癌化疗增敏及免疫耐受的逆转作用[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(7): 579-581, 585.
- [76] 杨彩杰. 加味小柴胡汤联合索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌的临床观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [77] 赵玉芬. 小柴胡汤加减联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床疗效研究[J]. *世界复合医学*, 2018, 4(2): 79-81.
- [78] 孟凡瑞, 孙建业, 伦俊杰. 观察小柴胡汤加味联合肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌的临床疗效[J]. *海峡药学*, 2021, 33(3): 170-172.
- [79] 刘宝义. 小柴胡汤辅助化疗治疗晚期乳腺癌的近期疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2019, 17(2): 148.
- [80] 陈宏鹏, 郑霁萱, 陈俊鹏. 小柴胡汤联合静脉化疗对晚期三阴性乳腺癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. *黑龙江医药*, 2021, 34(3): 614-616.

(收稿日期: 2024-11-04) 编辑: 李丛