

韩懿存,武颖烁,尚艺婉,等. 阳和汤治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 109-117.

Han YC, Wu YS, Shang YW, et al. Research progress of Yanghe decoction for the treatment of malignant tumors [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 109-117.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.07.015

阳和汤治疗恶性肿瘤的研究进展

韩懿存¹, 武颖烁¹, 尚艺婉¹, 陈玉龙^{1,2*}

(1.河南中医药大学研究生院,郑州 450046;2.河南中医药大学中医药科学研究院 河南省中医方证信号传导
重点实验室/河南省中医方证信号传导国际联合重点实验室,郑州 450046)

【摘要】 阳和汤出自清代《外科全生集》,功在温阳补血,散寒通滞。中医认为阳虚寒痰凝聚是恶性肿瘤发病的重要机制,阳和汤作为温阳散寒通滞的代表方之一,临床上治疗恶性肿瘤应用广泛,尤其在诸多“阳虚型”癌症患者中疗效显著,基于此,文章对 2001~2021 年 CNKI、万方数据、维普、SinoMed 中国生物医学文献系统、PubMed、Medline、Embase 数据库以“阳和汤、温阳法、恶性肿瘤(癌症)、网络药理学”为主题进行检索,共检索文献 225 篇,整理、归纳相关文献 94 篇,主要从中医的理论渊源、临床观察、药理研究等方面对阳和汤的作用机制进行概述,同时结合网络药理学进一步探析其应用于恶性肿瘤的可行性,以期恶性肿瘤的临床治疗提供科学依据。

【关键词】 阳和汤;恶性肿瘤;寒痰凝聚;机制;网络药理学

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 07-0109-09

Research progress of Yanghe decoction for the treatment of malignant tumors

HAN Yicun¹, WU Yingshuo¹, SHANG Yiwang¹, CHEN Yulong^{1,2*}

(1. Graduate School of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China. 2. Henan Key Laboratory of TCM Syndrome and Prescription in Signaling, Henan International Joint Laboratory of TCM Syndrome and Prescription in Signaling, Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Yanghe decoction is derived from the Qing Dynasty “Waike Quan sheng ji”, which has the effect of warming Yang and replenishing blood, dispersing cold and clearing stagnation. In accordance with traditional Chinese medicine, Yang deficiency and cold phlegm condensation are major mechanisms of malignant tumors. As a representative prescription of warming Yang and dispersing cold and stagnation, Yanghe decoction is widely used in the clinical treatment of malignant tumor, especially in Yang-deficient cancer patients. We analyzed CNKI, WanFang, VIP, SinoMed Chinese Biomedical Literature System, PubMed, Medline and Embase database from 2001 to 2021, found 225 articles with the topics of “Yanghe decoction, warming Yang method, malignant tumor (cancer), and network pharmacology”, and sorted out, and summarized 94 relevant articles. This review summarizes the mechanism of Yanghe decoction from the aspects of their theoretical origin, clinical observations, and pharmacological research to provide a scientific basis for the clinical treatment of malignant tumors.

【Keywords】 Yanghe decoction; malignant neoplasm; cold phlegm condensation; mechanism; network pharmacology

近年来,恶性肿瘤的发病率和死亡率逐渐攀升。国际癌症研究机构(international agency for

research on cancer, IARC)最新数据显示:2018 年全球约有 1810 万的新发病例和 960 万的癌症死亡病

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81873285,82074313)。

【作者简介】 韩懿存(1995—),女,硕士研究生,研究方向:中医药防治肿瘤。E-mail: hcc2492@163.com

【通信作者】 陈玉龙(1972—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:中医药防治肿瘤。E-mail: cyl72621@163.com

例^[1],其中中国的癌症死亡病例占全球的 1/3,已成为最主要的死亡原因之一^[2]。中医认为,恶性肿瘤为消耗性疾病,极易损耗人体阳气,癌症患者多以阳虚为主,故“温阳通滞”为治疗恶性肿瘤的基本法则^[3-4]。中医经典方剂阳和汤由熟地、鹿角胶、肉桂、姜炭、白芥子、麻黄、甘草 7 味药组成,具有宣化寒凝、温阳通滞的功效,在临床上辅助治疗恶性肿瘤效果显著,且近几年关于其抗肿瘤的药理学研究尤为详尽^[5-6]。本文将从中医理论渊源、临床观察、基础研究等方面对阳和汤的机制进行概述,同时结合网络药理学相关研究进一步探析其治疗恶性肿瘤的机制,以期恶性肿瘤的治疗提供科学依据。

1 中医“温阳通滞”思维治疗恶性肿瘤的理论渊源和现代认识

肿瘤发病是一个慢性的病理过程,属中医“积病、癥瘕”等范畴。《黄帝内经·百病始生篇》对肿瘤的形成、病理等方面的论述颇为详尽:“积之始生,得寒乃生,厥乃成积也…温气不行,凝血蕴裹而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成矣。”可见,寒邪作为“积聚”形成的主要病因^[7],自古籍便有所考究。中医认为,寒为阴邪,其性凝滞收引,而人身气血“喜温而恶寒,寒则泣不能留”,一旦寒邪侵犯,易使气血津液凝结、经脉阻滞。若机体阳气充盛,则“温则消而去之”,不至使寒凝积聚;若人体阳气受损,则无法发挥其温煦推动的作用,痰凝、湿浊、瘀血等阴邪便壅结于脏腑,相互搏结,日久积渐而成肿瘤。现代研究证实,在相对寒冷的环境下机体的代谢增高,这种高代谢方式易增加肿瘤的发生并使其死亡率更高^[8]。Weinberg^[9]指出,低温条件会加速癌细胞的增殖,促使肿瘤的发生发展;且小鼠处于温度过低的环境中可抑制自身的内源性免疫反应,进而增加肿瘤治疗的抵抗性^[10]。

可见寒邪致癌不无道理,而以“温阳”之法温化寒痰、通络散结可达到治疗肿瘤的目的。因而此法在临床治疗恶性肿瘤的过程中被历代医家所推崇^[11-12],老中医李可也明确提出治疗肿瘤“保得一分元阳,便有一线生机,元阳强一分,瘤即消一分”的见解^[13]。随着对恶性肿瘤认识的深入,众多学者发现采用手术切除、放化疗等“攻邪”的手段治疗肿瘤,易使本已阳气偏衰的癌症患者病情加重,进一步助长肿瘤滋生,从而陷入恶性循环。肿瘤热疗(hyperthermia)作为一种新的治疗手段,可通过增加肿瘤的血流量来增强肿瘤对放射疗法或化学疗法

的反应^[14];实验表明,温度适度增高可通过调节机体的免疫反应等方式起到抗肿瘤作用,如增加肿瘤血管灌注、淋巴细胞运输、炎性细胞因子表达、肿瘤代谢^[15-16]以及加强肿瘤细胞的黏附能力抑制其上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进程^[17]等,这与中医“温阳通滞”的思想不谋而合,也为中医“温阳以通滞,扶阳以制阴”之法治疗恶性肿瘤,提供了可靠的研究支撑。

2 阳和汤的临床观察

临床实践证明,对于晚期癌症患者给予“祛除外邪”、“祛瘀化痰”、“益气养阴”等治疗方法往往难以取得满意疗效,但采用辛温助阳药后症状反而明显缓解,揭示其本质仍属阳虚。故临床上准确辨证、加减得当地运用阳和汤中药汤剂治疗恶性肿瘤效果显著,现将其作用概括如下:

2.1 延缓肿瘤进展,改善临床症状

研究发现,蒋世卿认为恶性肿瘤为阴邪凝聚体内日久所致,其性属阴,当扶阳以制阴,治疗上善以温阳法为基本治疗原则,重用阳和汤,同时结合临床证候辨证加减治疗骨肉瘤及原发性恶性骨肿瘤疗效显著^[18-19]。陈丽等^[20]运用阳和汤加减治疗食管癌术后、非霍奇金淋巴瘤化疗后阳虚寒凝患者,可显著延缓病情的进展。此外,以阳和汤为基础联合中医特色疗法督灸或相关化疗方案可明显改善癌症病人的主要临床症状,如发热^[21]、呕吐、食欲不振^[22]、术后疼痛^[23]、癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)^[24]等,提高患者的生活质量^[25]。可见阳和汤在整个抗癌过程中发挥着调整机体状态,延缓病情进展的重要作用。

2.2 提高患者免疫功能

黄芊等^[26]观察阳和汤对乳腺癌化疗患者免疫功能的影响,运用多柔比星、环磷酰胺、多西他赛(AC-T)方案联合阳和汤进行 4 个周期的治疗,治疗组 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)水平明显高于对照组,证实阳和汤联合化疗可明显改善乳腺癌化疗患者的免疫功能。田同等^[27]研究了阳和汤对免疫微环境的相关因子表达的影响,发现其可调控缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、白介素 10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋

化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和骨髓来源抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs) 等免疫抑制细胞的水平,并通过提高干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 的水平,有效逆转肿瘤相关炎症微环境的免疫抑制状态。黄芊等^[25]和田同德等^[28]也证实阳和汤可提高晚期癌症患者体内 NK 细胞、B 淋巴细胞的表达,不仅进一步验证了阳和汤干预肿瘤炎症微环境的确切疗效,同时也证实其可通过改善肿瘤相关炎症状态,重塑肿瘤免疫微环境,对中医药在肿瘤的临床免疫治疗方面具有重要意义。

2.3 抑制肿瘤远处转移

恶性肿瘤的远处转移是长期以来面临的治疗难题,中医药在预防以及治疗肿瘤转移方面有一定优势^[29]。临床观察发现,对于乳腺癌骨转移患者,运用阳和汤联合唑来膦酸可使病灶保持稳定,具有改善骨性疼痛及活动能力等临床疗效,是中西医结合提高乳腺癌骨转移疗效行之有效的方法之一^[30-32];李阳等^[33]深入探讨其抑制骨转移的机制,提示阳和汤可通过降低趋化因子 CXCL12/趋化因子受体 CXCR4 及下游血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,提高磷酸盐类药物抗骨转移的临床疗效,无疑为阳和汤治疗肿瘤的远处转移提供了可靠依据,可见,基于药理学之上的相关系统研究是阐明中药作用机制的关键。

2.4 与放化疗结合增效减毒

田同德等^[27]对 120 名阳虚型胃癌患者观察阳和汤对化疗的增效作用,结果证实阳和汤显著促进肿瘤细胞凋亡的作用可能是重要机制。程培育等^[34]将阳和汤联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌患者,二者联合能明显缓解患者的消化道不良反应,且对肿瘤标志物 CEA、CA153 有一定的抑制作用。此外阳和汤联合 R-CHOP 方案 (利妥昔单抗 R-环磷酰胺 C、多柔比星 H、长春新碱 O、泼尼松龙 P) 治疗 CD20 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤寒痰凝滞证患者^[35]、联合 GP 方案 (吉西他滨+顺铂) 治疗脾肾阳虚型中晚期非小细胞肺癌患者^[36-37]、联合钙镁合剂防治奥沙利铂所致神经毒性^[38]、联合阿片类药物缓解晚期骨转移患者的癌性痛及便秘^[39]等均具有显著的疗效,可减少化疗及阿片类药物的使用量和毒性,安全性可靠,为中西医结合治疗恶性肿瘤提供了可靠的临床依据。

3 阳和汤的基础研究

近年来,阳和汤在临床上的疗效使众多学者对其药理学机制进行了探索,对阳和汤的作用机制研究不断深入,同时结合网络药理学手段明确其起作用的主要成分和作用靶点,以探讨阳和汤干预恶性肿瘤的作用机制。

3.1 网络药理学研究

网络药理学的发展为中医药治疗疾病提供了新的思路和较为严谨的数据支撑,其在揭示中医药的有效成分、明确发挥实际作用的小分子等方面发挥着重要的作用,以直观的方式展示了中药靶点的整体网络。据 Zeng 等^[6]报道,阳和汤治疗 HER2 阳性乳腺癌,麻黄和熟地涉及基因占多数,可能是发挥作用的主要中药。全方含有 383 种有效成分,其中儿茶素、 β -谷甾醇、菜油甾醇、香叶木素、草质素、槲皮素、木犀草素、山奈酚、柚皮素、柳穿鱼黄素、肉桂酸、甘草查尔酮 A、异甘草素、香橙烯、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、鱗叶甘草素 A、1-甲氧基菜豆素、豆甾醇等在治疗乳腺癌中发挥着重要的作用,是治疗 HER2 阳性乳腺癌的主要中药。组方对 HER2 阳性乳腺癌具有显著影响的信号通路有 11 条:癌症、RAS、PI3K-AKT、MAPK、FOXO、P53、mTOR、Toll 样受体、VEGF、雌性激素以及酪氨酸激酶受体。众所周知,EGFR、FOXO 通路和细胞周期和代谢密切相关^[40-41],PI3K-AKT 信号通路参与耐药^[42],HIF-1 促进了肿瘤的免疫逃逸^[43],VEGF、MAPK 参与癌症的转移^[44],而阳和汤组方均与上述通路有密切的关系,且基于网络药理学预测的靶点及通路已有现代药理学的相关研究进行证实:麻黄与甘草当中的有效成分木犀草素可通过介导 PI3K/AKT、MAPK/细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 抑制人乳腺癌细胞的 EGFR 信号通路^[45],能通过信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription3, STAT3) 途径显著缩小裸鼠 MDA-MB-231 移植瘤的大小和减轻肿瘤重量^[46];异甘草素可通过下调花生四烯酸代谢网络使 PI3K/AKT 通路失活,从而抑制乳腺癌细胞的生长和诱导凋亡^[47];槲皮素不仅可以调节 AKT/AMPK/mTOR 信号通路,还可抑制肿瘤新生血管形成,降低 VEGFR-2 的表达^[48];肉桂当中的有效成分香橙烯可抑制肿瘤细胞增殖,并通过线粒体途径诱导细胞内活性氧 (reactive oxygen

species, ROS) 的积累引起细胞凋亡^[49]; 熟地当中的有效成分 β -谷甾醇可通过 p53/NF- κ B/乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP) 信号通路逆转多药耐药^[50]; 可见阳和汤方中单药均具有抗肿瘤的作用, 全方合用可从多种途径治疗恶性肿瘤。

3.2 作用机制研究

3.2.1 抑制癌细胞增殖, 阻滞细胞周期, 促进肿瘤细胞凋亡

众多研究证实, 阳和汤含药血清对乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7、4T1、SK-BR-3 细胞、胃癌 MGC-803 细胞均有抑制作用, 并能影响细胞周期分布、诱导肿瘤细胞凋亡, 体内相关实验也有明显的抑瘤效应^[51]。李康乐等^[52]以早期生长反应因子 1 (early growth response 1, Egr1)/细胞周期蛋白依赖性抑制因子(p21) 信号通路为基础, 探讨阳和汤对肿瘤细胞凋亡的影响, 并指出阳和汤可以显著抑制三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖, 使其在 G2/M 期阻滞, 并诱导凋亡, 作用机制可能是通过激活 Egr1/p21 信号通路发挥抗癌作用; 阳和汤能降低 Bcl-2/Bax 比值、降低 AKT、mTOR 磷酸化率, 抑制 AKT、mTOR 的活化, 从而抑制 AKT/mTOR 信号通路诱导凋亡^[53]; 彭湃^[54]阐述了阳和汤抑制乳腺癌增殖的另一机制: 降低癌基因 *EZH2* 与核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的表达, 抑制二者在细胞核内结合, 从而减少下游相关因子的分泌, 影响乳腺癌的增殖。

阳和汤抑制肿瘤增殖的作用机制众多: 抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关蛋白的磷酸化水平^[55-56]、抑制有丝分裂原激活蛋白激酶(p38)/STAT3 信号通路促进癌细胞凋亡^[57]、负调控 JAK/STAT3 通路等^[58], 但更详尽的机制有待补充。

3.2.2 调控肿瘤微环境

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME) 具有“缺氧^[59]、慢性炎症^[60]、免疫抑制^[61]”3 大特征, TME 与肿瘤的发生发展、远处转移及免疫逃逸有密切的关系^[62]。研究表明, 缺氧状态会激活 HIF 及其下游 VEGF 信号通路, 加速癌细胞生长。阳和汤可显著降低 HIF-1 α 的 mRNA 及蛋白表达^[63], 且能抑制乳腺癌细胞的跨内皮能力和血管生成能力, 降低 VEGF C 的表达, 减少新生血管形成^[64]。刘晓菲等^[65]阐明其抗肿瘤的机制可能与有效抑制 PI3K/AKT 调控通路活化有关。阳和汤能调节多种炎症相关因子的分泌和表达, 如 IL-2/4/6/8/10、TNF- α /

β 、IFN- γ 、环氧化酶 2(COX-2) 等^[66-71], 有效抑制肿瘤细胞的生长, 多个研究证实此种抗炎作用主要是通过降低 NF- κ B 的表达^[54,70,72]、负性调节 JAK/STAT3 通路实现的^[58]。骨髓来源的抑制性细胞 MDSCs 负向调控机体的免疫应答, 可通过沉默免疫反应促进肿瘤进展和免疫逃逸, 阳和汤可以逆转此种免疫抑制, 增强抗肿瘤免疫反应。Mao 等^[58]证实阳和汤可显著降低肿瘤微环境当中的 MDSCs、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、IL-6、TGF- β 的表达, 同时通过增加 NKT、CD⁴⁺T 细胞、IFN- γ 激活信号传导与转录激活因子 1(STAT1) 的表达, 逆转免疫抑制; 袁文佳^[73]发现其能提高荷 S180 肉瘤小鼠的脾指数与胸腺指数, 降低肿瘤对小鼠免疫器官的损害, 增强小鼠的免疫功能。

3.2.3 抑制癌细胞侵袭, 干预肺、骨转移

肿瘤成纤维细胞(CAFs) 是恶性肿瘤转移的重要组成部分, 可直接诱导 EMT, 使肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力, 杨亦奇^[74]和郑川^[75]证实, 阳和汤可通过降低裸鼠肺组织中 TGF- β 1 mRNA 及 CAFs 的表达, 调节间充质蛋白如波形蛋白(Vimentin)、N-钙粘蛋白(N-cadherin)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 进而抑制 EMT 过程, 阻止乳腺癌肺转移。此外, 胰岛素样生长因子(insulin like growth factor II, IGF-II)、L-选择素(L-Selectin) 与乳腺癌细胞的侵袭转移密不可分, 肖玉洁等^[63]发现阳和汤能通过调节 HIF-1 α /IGF-II 信号通路及 L-Selectin 的表达抑制乳腺癌细胞的增殖转移; 窦建卫等^[76]和张欣萌^[77]阐述了阳和汤抑制乳腺癌 EMT 的另一重要机制, 即下调 EMT 过程所必需的 NF- κ B 的蛋白表达。Liu 等^[78]则认为抑制肿瘤血管形成同样是阻止肿瘤细胞侵袭的重要手段, 并证明阳和汤可通过调节 pAKT 信号显著抑制肿瘤血管生成, 从而降低肿瘤细胞的侵袭性。

癌症的进一步扩散面临着骨转移的风险, 在此过程中, 骨保护素(Osteoprotegerin, OPG) 的表达量降低, 甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP) 和 RANK-配体(RANKL) 的表达量增加, 进一步加剧骨转移的进展^[79], 对上述因子进行调节就能够在一定程度上抑制骨转移^[80]。田莎等^[81]和冯磊等^[82]先后探讨了阳和汤对裸鼠移植性人乳腺癌骨转移模型的作用及其相关调节因子的影响; 阳和汤对骨转移相关调节因子具有调控作用, 可促进 OPG, 抑制 PTHrP、RANKL 的表达, 从

表 1 阳和汤治疗恶性肿瘤的作用机制
Table 1 Mechanism of Yanghe decoction in the treatment of malignant tumors

作用机制 Mechanism of action	癌种 Cancer types	涉及信号通路及信号因子 Signal pathways and factors	参考文献 Reference
抑制癌细胞增殖, 阻滞细胞周期, 促进肿瘤细胞凋亡 Proliferation inhibition, cell cycle arrest and induce cell apoptosis	乳腺癌 Breast cancer	早期生长反应因子 1/细胞周期蛋白依赖性抑制因子(Egr1/p21) (↑) Early growth response factor-1/cyclin-dependent kinase inhibitor p21(Egr1/p21) (↑)	[52]
	乳腺癌 Breast cancer	EZH2/NF-κB (↓)	[54]
	乳腺癌 Breast cancer	PI3K/AKT/mTOR (↓)	[53,55]
	乳腺癌 Breast cancer	p38/STAT3 (↓)	[57]
	乳腺癌、肺癌、胃癌、肝癌 Breast cancer, lung cancer, gastric cancer, liver cancer	炎性因子 IL-4/6/8、TNF-α、COX-2、iNOS (↓) Anti-inflammatory factors IL-4/6/8, TNF-α, COX-2, iNOS (↓)	[66-70]
改善肿瘤缺氧、炎症反应、免疫抑制的微环境 Ameliorate the tumor microenvironment of hypoxia, inflammatory response and immunosuppression	乳腺癌 Breast cancer	单核/巨噬细胞近分泌通路 (↓) Monocytes/macrophages autocrine pathway (↓)	[89]
	乳腺癌 Breast cancer	IFN-γ/STAT1 (↑)	[58]
	乳腺癌 Breast cancer	JAK/STAT3 (↓)	[58]
	乳腺癌 Breast cancer	PHD2(↑)/TGF-β/CAF(↓)	[75]
	肺癌 Lung cancer	调节 Th1(↑)/Th2(↓) 比例 Regulate the Th1(↑)/Th2(↓) balance	[71]
抑制血管生成 Inhibition of tumour angiogenesis	乳腺癌 Breast cancer	HIF-1α (↓)	[27]
	乳腺癌 Breast cancer	MAPK/ERK1/2 (↓)	[45]
	肉瘤 Sarcoma	VEGF, HIF-1α(↓)	[73]
	乳腺癌 Breast cancer	基质金属蛋白酶 9(MMP-9) (↓) Matrix metalloproteinase-9(MMP-9) (↓)	[66]
	乳腺癌 Breast cancer	RANK/RANKL(↓)/OPG(↑)	[67]
抑制癌细胞的浸润与转移 Inhibit the invasion and metastasis of cancer cells	乳腺癌 Breast cancer	Smad3/NF-κB (↓)	[76]
	乳腺癌 Breast cancer	c-Met/NF-κB/CXCL1 (↓)	[77]
	乳腺癌 Breast cancer	Fas(↑)/FasL(↓)	[83]
	乳腺癌 Breast cancer	FGF-2、Flk-1 (↓)	[84]
	乳腺癌 Breast cancer	Ki67、p53、细胞色素 C (↓) Ki67, p53, cytochrome C (↓)	[85-88]
诱导肿瘤细胞分化 Induce cancer cells differentiation	白血病 Leukemia	机制不明 Unknown mechanism	[94]
逆转肿瘤细胞耐药 Reverse the drug resistance	乳腺癌 Breast cancer	ER/PI3K/AKT/mTOR (↓)	[92]

注: ↓: 阳和汤抑制该信号通路; ↑: 阳和汤激活该信号通路。

Note. ↓, It indicates that Yanghe decoction negatively regulates this signaling pathway. ↑, It indicates that Yanghe decoction promotes this signaling pathway.

而抑制乳腺癌骨转移,可见阳和汤可通过靶向 RANKL 起到治疗或预防骨转移的作用。

3.2.4 预防癌前病变

及早发现并治疗癌前病变是降低癌症死亡风险的重要举措,中医药在此方面具有独特的优势。李静蔚等^[83]指出阳和汤相关加减方能通过激活死亡受体 Fas/FasL 和半胱氨酸蛋白酶(caspase3/8)级联反应抑制细胞增殖及诱导凋亡,阻断乳腺癌癌变的进展。王云龙等^[84]从抑制肿瘤血管生成的角度阐明了阳和汤预防癌前病变的机制,下调血管内皮生长因子 VEGF 受体(Flk-1)及碱性成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor2, FGF-2)的表达,对血管内皮细胞的生存和增殖造成障碍,抑制新生血管的形成,从而逆转乳腺癌癌前病变的发生;激活细胞色素 C^[85]、降低 Ki67^[86-87]、突变型 P53 的表达^[88]、改善细胞超微结构也是其干预癌前病变的重要机制。由此可见,阳和汤抑制恶性肿瘤癌前病变主要是通过加速癌细胞的凋亡及阻断相关通路实现的。

3.2.5 其它

近期,有研究证实阳和汤不仅对异常增殖的肿瘤细胞起作用,且对乳腺癌干细胞 HMLER90hi 同样具有抑制作用,机制可能与抑制单核巨噬细胞近分泌通路分泌的细胞因子有关^[89],如簇分化抗原 90(CD90)^[90]。肿瘤耐药是导致治疗失败的主要原因,中西医联合治疗是克服耐药的关键策略之一,阳和汤可逆转阿霉素^[91]、他莫昔芬^[92]耐药,并能增强曲妥珠单抗的疗效^[65,93]等,可能与干预 ER/PI3K/AKT/mTOR 通路有关。有报道表明阳和汤对白血病 HL-60、K562 细胞有诱导分化的作用,使肿瘤细胞发育为成熟细胞而丧失恶性^[94],是中医“扶正”疗法的实验基础,为阳和汤治疗恶性肿瘤提供了诸多实验依据和科学参考。

4 总结和讨论

综上所述,众多临床观察及基础研究证实,阳和汤具有抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制血管生成、调节免疫功能、诱导肿瘤细胞分化以及预防癌前病变等多种抗肿瘤作用,网络药理学研究进一步揭示阳和汤组方涉及 TNF、MAPK、NF- κ B、JAK-STAT、铂类耐药、细胞凋亡等多个癌症相关通路(归纳总结见表 1)。尽管目前存在的数据库尚不完善,某些中药当中的活性成分也未完全阐明,

但仍为中医药治疗恶性肿瘤提供了众多分子层面的证据。大多数研究已验证阳和汤可通过 MAPK、NF- κ B、JAK-STAT 等诸多信号通路发挥抗癌作用,但多集中在乳腺癌方向的探索,作用于其它癌种的有效性仍欠缺充分的证据,且对药理学机制的研究尚待进一步挖掘补充。阳和汤作为多途径、多成分、多靶点的中药方剂对恶性肿瘤复杂的疾病优势明显,可不只局限于对乳腺癌的治疗,因此完善基础研究、进行基于药理学之上的相关系统研究是阐明中药作用机制的关键;其次,目前针对恶性肿瘤,尽管靶向治疗与免疫治疗近几年进展迅速,但耐药和副反应已然成为提高疗效的主要障碍,阳和汤在克服耐药与减轻不良反应方面优势显著,其逆转耐药的应用前景不容忽视,需要大规模的展开临床观察验证其效果;其三,大多数恶性肿瘤被发现往往处于晚期,治疗困难,因此癌前病变期是扼杀肿瘤发病的关键节点,及早发现并治疗癌前病变可有效减低癌症的死亡率,诸多阳和汤治疗癌前病变的研究已初步阐述其机制,但更令人信服的证据仍待进一步发掘,阳和汤应用于预防癌前病变的价值值得深入探索。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Feng RM, Zong YN, Cao SM, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 22.
- [3] 许博文, 李杰, 曹璐畅, 等. 基于“阳化气,阴成形”理论探讨扶阳消阴法在肿瘤临证中的应用 [J]. 中医杂志, 2020, 61(9): 772-775, 780.
- [4] 王红玲, 康斐, 黄兴. 基于“阳化气,阴成形”理论探讨温阳法在恶性肿瘤中的应用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(7): 999-1002.
- [5] 张洋, 刘晓菲, 王楠, 等. 基于网络药理学的阳和化岩汤治疗乳腺癌作用机制探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(10): 2135-2138, 2239.
- [6] Zeng L, Yang K. Exploring the pharmacological mechanism of Yanghe decoction on HER2-positive breast cancer by a network pharmacology approach [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 199: 68-85.
- [7] 郑佐桓. 《黄帝内经》积聚类疾病研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015.
- [8] Sharma A, Verma HK, Joshi S, et al. A link between cold environment and cancer [J]. Tumour Biol, 2015, 36(8): 5953

- 5964.
- [9] Weinberg RA. The biology of cancer [M]. New York: Garland Science; 2010.
- [10] Hylander BL, Repasky EA. Thermoneutrality, mice, and cancer: a heated opinion [J]. Trends Cancer, 2016, 2(4): 166-175.
- [11] 陶颖莉, 王璐萍, 郭洁涛, 等. 祝味菊理法方药中的重阳思想探析 [J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(3): 159.
- [12] 李福威. 祝味菊对《伤寒论》学术思想的继承与发展 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [13] 孙其新. 李可攻癌 2 号方补遗——李可学术思想探讨之二十五 [J]. 中医药通报, 2013, 12(1): 23-27.
- [14] Lee SY, Kim JH, Han YH, et al. The effect of modulated electro-hyperthermia on temperature and blood flow in human cervical carcinoma [J]. Int J Hyperthermia, 2018, 34(7): 953-960.
- [15] Repasky EA, Evans SS, Dewhirst MW. Temperature matters and why it should matter to tumor immunologists [J]. Cancer Immunol Res, 2013, 1(4): 210-216.
- [16] Appenheimer MM, Evans SS. Temperature and adaptive immunity [J]. Handb Clin Neurol, 2018, 156: 397-415.
- [17] 张其刚, 刘宏旭. 钙离子及温度对 K-ras 基因转染的鼠肺恶性转化细胞粘附能力的影响 [J]. 中华外科杂志, 2001, 39(9): 58-60.
- [18] 徐鑫, 王赛, 张孟哲, 等. 蒋士卿教授重用阳和汤治疗软组织肉瘤经验 [J]. 中医学报, 2016, 31(3): 319-321.
- [19] 徐鑫, 张孟哲, 杜如辛, 等. 蒋士卿教授运用阳和汤加蜈蚣治疗原发性恶性骨肿瘤经验 [J]. 中医学报, 2017, 32(2): 174-177.
- [20] 陈丽, 郑玉玲. 郑玉玲教授温阳法治疗恶性肿瘤经验 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2019, 1(3): 69-72.
- [21] 彭仁通. 温阳法联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌临床研究 [J]. 中医学报, 2016, 31(2): 175-178.
- [22] 邵轶群, 杨明, 贾默然, 等. 阳和汤对晚期前列腺癌患者疼痛及生活质量的改善作用 [J]. 陕西中医, 2016, 37(3): 319-321.
- [23] 林涛. 阳和汤加减治疗老年肺癌术后疼痛 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 314-316.
- [24] 高雪云, 杨亚琴. 杨亚琴运用升提阳和汤联合督灸治疗癌因性疲乏经验介绍 [J]. 中国民间疗法, 2019, 27(17): 11-12.
- [25] 黄芊, 杨小娟, 叶凯, 等. 阳和汤对三阴性乳腺癌化疗患者生活质量的影响 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(15): 80-81.
- [26] 黄芊, 杨小娟, 叶凯, 等. 阳和汤对乳腺癌化疗患者免疫功能指标水平的影响 [J]. 中医临床研究, 2019, 11(6): 88-90.
- [27] 田同德, 杨峰, 岳立云, 等. 阳和汤对晚期胃癌阳虚证患者的化疗增效及其对肿瘤炎症因子、Treg、MDSCs 水平的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 160-164.
- [28] 田同德, 岳立云, 田同良, 等. 肿瘤炎症微环境与免疫的关系及中医药干预策略 [J]. 中医杂志, 2017, 58(3): 209-213.
- [29] 王萍, 杨海燕. 中医药调控恶性肿瘤转移微环境的研究进展 [J]. 江西中医药, 2020, 51(10): 69-73.
- [30] 孟祥悦. 加味阳和汤治疗乳腺癌骨转移的临床疗效 [J]. 中外医疗, 2017, 36(26): 159-161.
- [31] 张理卓. 加味阳和汤治疗乳腺癌骨转移的临床疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(27): 158-159.
- [32] 李阳, 黄立中, 龚辉, 等. 加味阳和汤治疗乳腺癌骨转移的临床观察 [J]. 中南药学, 2015, 13(10): 1105-1108.
- [33] 李阳, 黄立中. 阳和汤对肾阳虚乳腺癌骨转移患者 CXCL12/CXCR4 及其下游血管内皮生长因子的影响 [J]. 肿瘤药学, 2020, 10(1): 73-76.
- [34] 程培育, 王皓, 韩冬, 等. 温阳化痰法联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3128-3131.
- [35] 卢霞. 阳和汤加味联合 R-CHOP 治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [36] 何兰, 王橙思. 阳和汤联合化疗治疗脾肾阳虚型中晚期非小细胞肺癌的价值分析 [J]. 医药前沿, 2020, 10(6): 221.
- [37] 卢亚品. 阳和汤联合化疗治疗脾肾阳虚型中晚期非小细胞肺癌患者的临床研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2018.
- [38] 彭仁通. 当归四逆汤合阳和汤防治奥沙利铂所致神经毒性疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(12): 88-90.
- [39] 张云芳, 张明, 符英金. 阳和汤加减联合西医止痛药治疗骨转移癌疼痛的临床观察 [J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(3): 410-414.
- [40] Lui VW, Grandis JR. EGFR-mediated cell cycle regulation [J]. Anticancer Res, 2002, 22(1a): 1-11.
- [41] Kloet DE, Polderman PE, Eijkelenboom A, et al. FOXO target gene CTDSP2 regulates cell cycle progression through Ras and p21(Cip1/Waf1) [J]. Biochem J, 2015, 469(2): 289-298.
- [42] He K, Xu T, Xu Y, et al. Cancer cells acquire a drug resistant, highly tumorigenic, cancer stem-like phenotype through modulation of the PI3K/Akt/ β -catenin/CBP pathway [J]. Int J Cancer, 2014, 134(1): 43-54.
- [43] You L, Wu W, Wang X, et al. The role of hypoxia-inducible factor 1 in tumor immune evasion [J]. Med Res Rev, 2021, 41(3): 1622-1643.
- [44] del Barco Barrantes I, Nebreda AR. Roles of p38 MAPKs in invasion and metastasis [J]. Biochem Soc Trans, 2012, 40(1): 79-84.
- [45] 隋佳琪, 谢鲲鹏, 谢明杰. 木犀草素对表皮生长因子诱导的人乳腺癌细胞增殖的抑制作用及其机制 [J]. 生理学报, 2016, 68(1): 27-34.
- [46] Yang MY, Wang CJ, Chen NF, et al. Luteolin enhances paclitaxel-induced apoptosis in human breast cancer MDA-MB-231 cells by blocking STAT3 [J]. Chem Biol Interact, 2014, 213: 60-68.
- [47] Li Y, Zhao H, Wang Y, et al. Isoliquiritigenin induces growth inhibition and apoptosis through downregulating arachidonic acid metabolic network and the deactivation of PI3K/Akt in human breast cancer [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 272(1): 37

- 48.
- [48] Rivera A, Castillo-Pichardo L, Gerena Y, et al. Anti-breast cancer potential of Quercetin via the Akt/AMPK/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling cascade [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157251.
- [49] Pavithra PS, Mehta A, Verma RS. Aromadendrene oxide 2, induces apoptosis in skin epidermoid cancer cells through ROS mediated mitochondrial pathway [J]. *Life Sci*, 2018, 197: 19-29.
- [50] Wang Z, Zhan Y, Xu J, et al. β -Sitosterol reverses multidrug resistance via BCRP suppression by inhibiting the p53-MDM2 interaction in colorectal cancer [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(12): 3850-3858.
- [51] 高永翔, 沈欣, 宗桂珍, 等. 阳和汤对裸鼠人癌移植瘤的抗肿瘤作用研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2006, 12(7): 57-59.
- [52] 李康乐, 杨小倩, 张愉, 等. 阳和汤对三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 凋亡 Egr1/p21 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(8): 62-67.
- [53] 黄芊, 张扶莉, 李雪莲, 等. 阳和汤对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖、凋亡及其 Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(11): 1497-1500.
- [54] 彭湃. 基于 EZH2/NF- κ B 信号通路探讨阳和汤对人三阴性乳腺癌细胞增殖的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
- [55] 赵天一. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨阳和汤含药血清对人乳腺癌细胞增殖、凋亡的影响 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2017.
- [56] 孙雪, 徐茜茜, 王星宇, 等. 阳和化岩汤对 mTOR 低表达型乳腺癌内分泌耐药细胞 ER-PI3K/Akt/mTOR 通路的作用机制 [J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(14): 1068-1073, 1082.
- [57] 杨硕, 李康乐, 朱中博, 等. 阳和汤含药血清通过 p38/STAT3 信号通路对乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(5): 6-10.
- [58] Mao D, Feng L, Gong H. The antitumor and immunomodulatory effect of Yanghe decoction in breast cancer is related to the modulation of the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 8460526.
- [59] Patel A, Sant S. Hypoxic tumor microenvironment: opportunities to develop targeted therapies [J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34(5): 803-812.
- [60] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860-867.
- [61] Yang L, Li A, Lei Q, et al. Tumor-intrinsic signaling pathways: key roles in the regulation of the immunosuppressive tumor microenvironment [J]. *Haematologica*, 2019, 12(1): 125.
- [62] Finger EC, Giaccia AJ. Hypoxia, inflammation, and the tumor microenvironment in metastatic disease [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(2): 285-293.
- [63] 肖玉洁, 王婷, 陈州华, 等. 阳和汤含药血清对缺氧乳腺癌干细胞 MDA-MB-231 增殖的抑制作用及其机制 [J]. *中南药学*, 2019, 17(8): 1219-1223.
- [64] 刘晓菲, 李静蔚, 李湘奇, 等. 阳和化岩汤对 HER-2 高表达型裸鼠荷瘤模型肿瘤血管生成的影响及机制研究 [J]. *中药材*, 2018, 41(6): 1467-1470.
- [65] 刘晓菲, 李静蔚, 孙庆颖, 等. 阳和化岩汤对 HER-2 高表达型裸鼠荷瘤模型微淋巴管生成及 PI3K/Akt 交互调控通路的影响 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(1): 51-56.
- [66] 窦建卫, 黄芊, 赵天一, 等. 阳和汤对三阴性乳腺癌裸鼠移植瘤生长及 IL-6、MMP-9 表达的影响 [J]. *中国现代医药杂志*, 2016, 18(12): 1-4.
- [67] 冯磊. 阳和汤对阳虚证乳腺癌的抑制作用及相关机制的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [68] 吴琳, 叶峥嵘. 阳和汤药组配伍对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的抑瘤效应及 IL-2、IL-4 的影响 [J]. *现代中医药*, 2019, 39(4): 125-129.
- [69] 王新新. 阳和汤干预肿瘤相关炎症因子的初步实验研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [70] 刘丽颖, 窦建卫, 李高彪, 等. 阳和汤含药血清对乳腺癌 MCF-7 细胞 iNOS、COX-2 及 NF- κ B 表达的影响 [J]. *国际中医中药杂志*, 2019, 41(2): 173-176.
- [71] 叶峥嵘, 吴琳. 阳和汤药组配伍对不同期 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的抑瘤效应及 Th1/Th2 漂移的影响 [J]. *江西中医药大学学报*, 2020, 32(5): 89-93.
- [72] 窦建卫, 黄芊, 赵天一, 等. 阳和汤对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 NF- κ B、IL-8 表达的影响 [J]. *四川中医*, 2017, 35(2): 44-47.
- [73] 袁文佳. 阳和汤对荷 S₁₈₀ 肉瘤小鼠抑瘤及抗血管生成作用机制研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [74] 杨亦奇. 基于 CAF 诱导 EMT 探讨阳和汤干预乳腺癌肺转移研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [75] 郑川. 基于 PHD2/TGF- β /CAF 路径的阳和汤干预乳腺癌肺转移研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [76] 窦建卫, 朱中博, 李康乐, 等. 阳和汤含药血清对乳腺癌细胞 Smad3、NF- κ B 表达的影响 [J]. *国际中医中药杂志*, 2019, 41(10): 1087-1090.
- [77] 张欣萌. 基于 c-Met/NF- κ B/CXCL1 信号通路研究阳和汤抑制人乳腺癌细胞迁移与侵袭的机制 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
- [78] Liu XF, Li JW, Chen HZ, et al. Yanghe huayan decoction inhibits the capability of trans-endothelium and angiogenesis of HER²⁺ breast cancer via pAkt signaling [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(2): BSR20181260.
- [79] Wu MY, Li CJ, Yiang GT, et al. Molecular regulation of bone metastasis pathogenesis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1423-1438.
- [80] Azim HA, Kamal NS, Azim HA Jr. Bone metastasis in breast cancer: the story of RANK-ligand [J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2012, 24(3): 107-114.
- [81] 田莎, 王云丹, 黄立中, 等. 阳和汤对裸鼠移植性乳腺癌骨转移模型作用机制的探讨 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2012, 32(7): 27-30.
- [82] 冯磊, 毛丹, 陈州华, 等. 基于 RANK/RANKL/OPG 系统探讨阳和汤对阳虚证乳腺癌骨转移裸鼠模型的影响 [J]. 北京

- 中医药, 2017, 36(1): 27-32.
- [83] 李静蔚, 陈宏志, 陈翰翰, 等. 阳和化岩汤对大鼠乳腺癌的预防作用和 Fas/FasL 的影响 [A]. 2016 第十四次乳腺癌中医、中西医结合学术研讨会论文集 [C]; 2016.
- [84] 王云龙, 陈芬, 王芳. 阳和化岩汤干预乳腺癌前病变的效果及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 44-47, 260.
- [85] 史文娴, 刘晓菲, 李斐斐, 等. 阳和化岩汤对乳腺癌前病变细胞凋亡关键因子 Bcl-2、细胞色素 C 表达影响的机制研究 [J]. 陕西中医, 2020, 41(6): 711-714, 719.
- [86] 李静蔚, 刘晓菲, 陈宏志, 等. 阳和化岩汤对大鼠乳腺癌前病变的抑制及 ki67 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 970-975.
- [87] 郑雪连. 阳和化岩汤干预乳腺癌前病变 Ki67, PI3K 的临床及实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [88] 王晓娜, 刘晓菲, 孙颖, 等. 阳和化岩汤对乳腺癌前病变细胞 P53、Ki67 表达的影响研究 [J]. 中医药学报, 2020, 48(6): 9-13.
- [89] 叶凯, 何芬莉, 杨小娟, 等. 阳和汤含药血清对乳腺癌干细胞增殖的影响 [J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(1): 49-52.
- [90] 沈伟, 李康乐, 尚荣国, 等. 阳和汤对乳腺癌干细胞 CD90、IL-8 mRNA 表达水平的影响 [J]. 四川中医, 2019, 37(3): 44-46.
- [91] 康红钰, 王雁梅, 杜钢军, 等. 阳和汤血清增强阿霉素对 MCF-7 肿瘤细胞抑制作用机制的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 196-199.
- [92] 徐茜茜, 王蕾, 刘志勇, 等. 阳和化岩汤通过 ER/PI3K/Akt/mTOR 通路逆转乳腺癌他莫昔芬耐药 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 34-41.
- [93] 张洋, 刘晓菲, 王楠, 等. 阳和化岩汤联合曲妥珠对 HER-2 高表达型乳腺癌细胞 PTEN-PI3K/Akt 通路及 VEGFC 的影响研究 [J]. 江苏中医药, 2018, 50(6): 79-82.
- [94] 杜钢军, 林海红, 谢松强. 小鼠阳和汤血清对细胞的诱导分化作用 [J]. 中药材, 2008, 31(1): 82-85.

[收稿日期]2021-11-12

(上接第 100 页)

- [8] Flight W, Jones A. The diagnosis and management of respiratory viral infections in cystic fibrosis [J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11(3): 221-227.
- [9] Zhang Q, Ye H, Xiang F, et al. miR-18a-5p inhibits sub-pleural pulmonary fibrosis by targeting TGF- β receptor II [J]. Mol Ther, 2017, 25(3): 728-738.
- [10] 叶文静, 朱小春, 王晓冰, 等. 积雪草苷通过抑制炎症和纤维化减弱平阳霉素诱导的肺间质纤维化 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(1): 29-37.
- [11] Cleveland ZI, Zhou YM, Akinyi TG, et al. Magnetic resonance imaging of disease progression and resolution in a transgenic mouse model of pulmonary fibrosis [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312(4): L488-L499.
- [12] 郭迎科, 李瑞琴, 丁玉文. 肺纤维化发病机制的细胞因子研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(19): 69-72.
- [13] Ohbayashi M, Kubota S, Kawase A, et al. Involvement of epithelial-mesenchymal transition in methotrexate-induced pulmonary fibrosis [J]. J Toxicol Sci, 2014, 39(2): 319-330.
- [14] Ma SY, Park WS, Lee DS, et al. Fucoxanthin inhibits profibrotic protein expression *in vitro* and attenuates bleomycin induced lung fibrosis *in vivo* [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 811: 199-207.
- [15] Liang S, Kisseleva T, Brenner DA. The role of NADPH oxidases (NOXs) in liver fibrosis and the activation of myofibroblasts [J]. Front Physiol, 2016, 7: 17.
- [16] Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways [J]. Hepatology, 2015, 61(3): 1066-1079.

[收稿日期]2021-08-23