

# 中医药调控原发性肝癌相关信号通路研究进展

张强<sup>1\*</sup>, 许斌<sup>2#</sup>, 乔杰<sup>1</sup>, 韦思玲<sup>1</sup>, 张政<sup>1</sup>, 颜士朝<sup>1</sup>, 郭徽<sup>1</sup>

<sup>1</sup>广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

<sup>2</sup>广西中医药大学第一附属医院肝胆外科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年3月1日; 录用日期: 2025年4月9日; 发布日期: 2025年4月23日

## 摘要

原发性肝癌(PLC)是一种我国常见的恶性肿瘤, 有较高的发生率和死亡率, 目前西医主要采取外科手术治疗和消融治疗, 虽然对肝癌症状具有一定疗效, 但大多数患者发现已是中晚期, 已经失去最佳治疗时机。近年来, 随着中医药对原发性肝癌的研究日益增多, 其不仅可以通过调整患者的体质, 提高病人的免疫力, 扶正固本, 还可以通过外敷、口服中药汤剂、中药离子介入等方式结合治疗, 通过调控体内信号传导方式来影响肝癌细胞因子, 从而达到治疗肝癌相关疾病的作用。目前大部分文章都是以中医药防治肝癌为主, 而缺乏通过信号通路以及发病机制的总结性研究。本文重点论述了近些年来中医药治疗肝癌相关信号通路的研究进展, 即Raf/MEK/ERK通路、PI3K/AKT/mTOR通路、WNT/ $\beta$ -catenin通路、肝细胞生长因子/c-MET通路、生长因子调节的血管生成信号途径。通过阐述肝癌的发病机制, 为治疗肝癌提供一些靶点和临床思路。

## 关键词

中医药, 肝癌, 研究进展, 信号通路, 发病机制

# Research Progress on the Regulation of Signaling Pathways Related to Primary Liver Cancer by Traditional Chinese Medicine

Qiang Zhang<sup>1\*</sup>, Bin Xu<sup>2#</sup>, Jie Qiao<sup>1</sup>, Siling Wei<sup>1</sup>, Zheng Zhang<sup>1</sup>, Shichao Yan<sup>1</sup>, Hui Guo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

<sup>2</sup>Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Mar. 1<sup>st</sup>, 2025; accepted: Apr. 9<sup>th</sup>, 2025; published: Apr. 23<sup>rd</sup>, 2025

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张强, 许斌, 乔杰, 韦思玲, 张政, 颜士朝, 郭徽. 中医药调控原发性肝癌相关信号通路研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(4): 1541-1549. DOI: 10.12677/tcm.2025.144232

## Abstract

Primary liver cancer (PLC) is a common malignant tumor in China, with a high incidence and mortality rate. At present, Western medicine mainly adopts surgical treatment and ablation treatment, although it has a certain effect on liver cancer symptoms, but most patients are found to be in the middle and advanced stages and have lost the best treatment opportunity. In recent years, with the increasing research on primary liver cancer in traditional Chinese medicine, it can not only improve the patient's immunity by adjusting the patient's physique, but also strengthen the foundation. It can also be combined with external application, oral Chinese medicine decoction, traditional Chinese medicine ion intervention, etc., to affect liver cancer cytokines by regulating the signal transduction mode *in vivo*, so as to achieve the effect of treating liver cancer-related diseases. At present, most of the articles focus on the prevention and treatment of liver cancer with traditional Chinese medicine, but there is a lack of summary research on signaling pathways and pathogenesis. This article discusses the research progress of TCM in the treatment of HCC-related signaling pathways, namely Raf/MEK/ERK pathway, PI3K/AKT/mTOR pathway, WNT/ $\beta$ -catenin pathway, hepatocyte growth factor/c-MET pathway, and growth factor-regulated angiogenic signaling pathway. This article provides some targets and clinical ideas for the treatment of liver cancer by elaborating on the pathogenesis of liver cancer.

## Keywords

Traditional Chinese Medicine, Liver Cancer, Research Progress, Signal Pathway, Pathogenesis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

原发性肝癌(PLC)是目前我国乃至全世界范围多见、危害程度非常高的一种消化系统肿瘤,肝癌是全球第六大最常见的癌症,癌症相关死亡人数排名第三[1]。据统计,2022 年全球肝癌新发病例 865,269 例,死亡病例 757,948 例,分别占全球发病和死亡总数的 4.3%和 7.8%,世标发病率和死亡率分别为 8.6/10 万和 7.4/10 万。中国肝癌新发病例约 36.8 万例,死亡病例约 31.7 万例[2]。如今,关于原发性肝癌的预防与治疗研究问题随着肝癌患者人数的增长以及肿瘤学领域的迅速发展已成为我国肿瘤防治的热、难点问题。目前,肝癌的治疗模式是以外科为主的综合治疗,除了常见的手术治疗、放化疗等,近年来,中医药在治疗肝癌方面的优势逐渐显现,尤其在治疗肝癌方面的优势和疗效是独特而又显著的[3]。

在中医古籍中并无“肝癌”这一病名,现代医学将肝癌常归属中医学“肝积”、“脾积”、“鼓胀”、“胁痛”、“黄疸”等范畴。肝癌的大致病因病机多由于正气亏虚(脾虚)的基础上情志不畅、饮食不调、嗜酒过度,或外感毒邪,而致肝脏功能失调,气血不畅,肝气郁结,湿热内生,最终日久成积。治疗上主要以扶正固本为主。中医药注重整体治疗,其在抑制肿瘤生长、减少肝癌术后和放化疗的副作用、延长生存期、提高机体的免疫力、改善患者的生活质量方面有独特优势[4],因此肝癌在临床治疗中被越来越多地应用,近些年来,有大量研究人员发现中医药治疗肝癌的作用机制与多种信号通路有关,其可以抑制肝癌细胞的增殖、分化、侵袭,以及降低血管相关因子的表达,从而改善肝癌的相关症状,故本文对中医药治疗原发性肝癌的相关通路研究进行综述,以期为后期相关研究提供理论依据。

## 2. Raf/MEK/ERK 信号通路

### 2.1. Raf/MEK/ERK 信号通路与原发性肝癌的关联

Raf/MEK/ERK 信号通路不仅调控细胞增殖、生长、分化、转化和凋亡在内的各种细胞过程,还参与了肝癌的进展[5]。Raf/MEK/ERK 信号通路将信号从膜传递到细胞内,从而调控细胞增殖、分化、存活、代谢等多种生理功能[6]。细胞外信号刺激 Ras 转化为激活型 Ras,且 Raf、MEK 经磷酸化先后激活,最终 MEK 经磷酸化激活 ERK,活化的 ERK 入核后相应转录子的转录被启动,细胞外刺激信号借此被 Raf 激酶传至细胞内,从而激发一系列细胞反应。这条通路的异常激活在 HCC 及多种肿瘤中均能检测到。另外,部分研究结果显示[6][7]肝硬变患者和 HCC 患者样本中 Raf-1 及其下游基因 MEK、ERK 的表达均出现上调现象,蛋白印迹显示 91.2%的肝硬变患者和 100%的 HCC 患者均有 Raf-1 的表达,其中肝硬变患者的表达水平明显低于 HCC 患者中 Raf-1 的表达水平,由此可见在 HCC 发生过程中,Raf-1 信号异常激活起着重要作用。研究这条信号通路在 HCC 的发生过程,可以为治疗 HCC 提供潜在的理论依据。因此,抑制 Raf/MEK/ERK 信号通路可以发挥抗肝癌的作用。

### 2.2. 中医药调控 Raf/MEK/ERK 信号通路治疗原发性肝癌

中医药通过调控 Raf/MEK/ERK 信号通路来抑制肝癌细胞增殖、改善相关因子等方面。如赵继森等[8]认为半枝莲提取物可抑制 HepG2 肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移,诱发细胞的自噬,该作用与半枝莲提取物抑制 Raf/MEK/ERK 信号通路有关。研究发现与正常组织相比,肝癌组织的 Raf/MEK/ERK 信号通路均被激活[9],Raf/MEK/ERK 是不良预后的重要生物学标记。半枝莲提取物可抑制 p-MEK 和 p-ERK 的表达。任丽平等[10]的研究显示,石蒜碱作用 48 h 后,能明显下调 p-Raf/Raf、p-Mek/Mek、p-Erk2/Erk2 蛋白表达,这也说明石蒜碱可能通过调控 Raf/Mek/Erk 信号通路抑制细胞增殖,促进肝癌 HepG-2 细胞凋亡。Ye 等[5]通过中药复方制剂地五养肝胶囊调节 Raf/MEK/ERK 信号通路延缓相关因子方面发挥作用,地五养肝胶囊调节 Raf/MEK/ERK 信号通路及再生相关因子,延缓肝癌的发展,改善肝再生微环境。综上所述,半枝莲提取物、石蒜碱、地五养肝胶囊均可以调控 Raf/MEK/ERK 信号通路及再生相关因子,从而延缓肝癌的发生发展。

## 3. PI3K/AKT/mTOR 信号通路

### 3.1. PI3K/AKT/mTOR 信号通路与原发性肝癌的关联

PI3K/AKT/mTOR 信号通路能够促进细胞生长、增殖、代谢,在细胞凋亡以及肝纤维化的发展中发挥重要作用[11]。PI3K 在自噬早期发挥重要作用,能被许多细胞因子受体活化,PI3K 被激活,使 AKT 发生磷酸化,进一步激活下游的 mTOR 等信号分子,从而抑制自噬[12]。AKT 是一种位于 PI3K 下游的丝/苏氨酸蛋白激酶。由于 AKT 位于 PI3K/AKT/mTOR 通路的核心位置,因此可以通过磷酸化抑制剂 p21 和 p27 影响细胞增殖,直接抑制转录因子 Fox O 或促凋亡蛋白 Bad,改变磷酸化波形蛋白并增加核转录因子 NF- $\kappa$ B 转录活性,从而影响细胞转移、侵袭,调控肿瘤细胞的凋亡[13]。mTOR 包括 mTORC1、mTORC2 两种,是 AKT 信号分子下游雷帕霉素的作用靶点,mTOR 信号可通过活化的 AKT 直接磷酸化 mTOR 的 ser2448 位点,从而将 PI3K/AKT/mTOR 信号激活。因此,通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,可以调控肝癌细胞的生长、代谢、存活,抑制细胞的增殖和转移,从而对肝癌的进展起到抑制的作用。

### 3.2. 中医药调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路治疗原发性肝癌

中医药通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路酶及蛋白,从而对肝癌细胞的分化和迁移等方面发挥重要的抑制作用。研究表明 PI3K/AKT/mTOR 信号通路相关蛋白的表达,脯氨酸 4-羟化酶 II (P4HA2)基因

被消除后, p-PI3K、p-AKT 和 p-mTOR 均受到抑制, 而总蛋白却没有发生明显改变, 表明 P4HA2 可能通过影响 PI3K/AKT/mTOR 途径而调控肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭, 参与肝癌的发生发展[14]。牛黄-麝香[15]联合使用能抑制肝癌细胞 SMMC-7721 的增殖及迁移, 并可以有效抑制肝癌裸鼠皮下移植瘤的生长, 其机制可能与下调 PI3K/AKT/mTOR 通路、调控凋亡蛋白 caspase-3、caspase-9、Bcl-2 和 Bax 的表达及促进细胞凋亡密切相关。肝复乐[16]可通过下调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路关键蛋白 PI3K、AKT、mTOR、p-AKT、p-mTOR 的表达降低细胞迁移能力, 诱导细胞凋亡, 抑制 HepG2 细胞增殖。隐丹参酮[17]可使 HepG2 细胞 p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT 和 p-mTOR/mTOR 显著降低, 从而抑制 HepG2 细胞。综上所述, 脯氨酸 4-羟化酶 II、牛黄-麝香、肝复乐、隐丹参酮均能通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制肝癌细胞迁移和增殖。

## 4. WNT/ $\beta$ -catenin 通路

### 4.1. WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路与原发性肝癌的关联

Wnt/ $\beta$ -catenin 途径是 Wnt 信号通路的经典途径。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路[18]可以改变细胞形态、增殖、干细胞维持等过程, 是控制发育过程和组织形态发生过程的重要途径。该通路的标志是  $\beta$ -catenin 的积累随后向核内转移[19]。Wnt 蛋白结合成为三聚体, 将信号传递并活化蛋白, 信号传递后可以减弱稳定性, 阻止  $\beta$ -catenin 磷酸化降解, 浓度升高后的  $\beta$ -catenin 与 T 细胞转录因子/淋巴样增强因子 TCF/LEF 相互作用, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路, 最终活化下游靶基因的表达。Wnt/ $\beta$ -catenin 也可通过启动下游靶基因、转录因子诱导肝癌细胞侵袭和迁移, 加快肝癌进展[20]。如 MMP-2、MMP-9 作为基质金属酶家族的主要成员, 是降解细胞外基质的主要蛋白水解酶, 在肝癌细胞的增殖、分化过程中具有关键作用。He 等[21]研究表明 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路可以调节细胞发育、增殖、分化。关于该信号过去的研究中表明, 大多数肝脏肿瘤的基因都与编码 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路关键成分的突变有关, 从而促进肝癌的发展和进展。因此, 可以通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来阻止原发性肝癌的进展。

### 4.2. 中医药调控 WNT/ $\beta$ -catenin 信号通路治疗原发性肝癌

中医药可以调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制肝癌细胞的增生和转移。赵永华[22]等的研究表明, 多种中药的有效成分可通过影响 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活性及其一些下游因子, 诱导肝癌细胞凋亡、抑制肝癌细胞侵袭转移等。敷和备化方[23]可以更有效地降低肝癌干细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关因子的 mRNA 和蛋白表达水平, 其中对抑制  $\beta$ -catenin 的力量最强, 从而降低肝癌干细胞的干性水平, 阐明敷和备化方对肝癌干细胞增殖、分化、转移、耐药等行为的分子机制有抑制作用。研究结果显示, 健脾化痰方[24]可以通过 circ $\beta$ -catenin 显著降低 Wnt2、 $\beta$ -catenin、Vimentin、N-cadherin 的蛋白表达水平, 导致肝癌细胞发生 EMT, 并且发现了健脾化痰方能够靶向 circ $\beta$ -catenin 发挥抗癌作用。橙皮素[25]能够抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路有关蛋白  $\beta$ -catenin、c-myc 和 Cyclin D1 的表达从而抑制肝癌的进程。研究结果显示, 不同浓度的白藜芦醇[26]作用于肝癌细胞后, 肝癌细胞 Wnt1、 $\beta$ -catenin 和 Lgr5 的蛋白表达量均出现明显下降, 并且肝癌细胞 Wnt1、 $\beta$ -catenin 和 Lgr5 的蛋白表达量随着作用浓度的增加而呈现减少的发展趋势, 说明白藜芦醇可以对肝癌细胞增殖起到抑制作用。基于以上研究成果, 说明可以通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来抑制肿瘤细胞的增殖和转移。

## 5. 生长因子调节的血管生成信号途径

### 5.1. 生长因子调节的血管生成信号通路与原发性肝癌的关联

细胞血管内皮生长因子(VEGF) [27]在肝癌中能特异性作用于内皮细胞的糖基化细胞有丝分裂素, 增强血管的通透性, 促进血管生成及内皮细胞生长, 对肝癌新生血管的生长和转移及肿瘤侵袭起重要作用。

VEGF 可与其受体 VEGFR2 结合, 通过 VEGFR2 的磷酸化作用激活下游信号分子, 引起内皮细胞分化和转移, 增加血管渗透性, 调节机体血管生长等过程[28]。VEGFR-1 介导的直接促血管生成活性较弱, 该受体会触发癌细胞中诱导上皮-间质转化的途径, 以获得调控癌细胞转移[29]。Adachi 等人[30]的研究表明 VEGF 是血管生成的主要调节剂, 不仅在正常组织中而且包括 HCC 在内的实体瘤中都诱导新血管形成, 从而促进肿瘤的生长和发展。曹磊等人[31]的研究发现 miR-205 在肝癌组织和肝癌细胞株中表达下调, miR-205 表达可对肝癌细胞增殖起到抑制作用, 并可通过直接靶向 VEGF 抑制肝癌细胞的增殖和转移, 这有可能为未来肝癌的治疗提供新思路。

## 5.2. 中医药调控生长因子调节的血管生成信号通路治疗原发性肝癌

中医药能通过调控生长因子调节血管生成信号来减少血管生成, 抑制肝癌肿瘤的生长和转移。如魏晓霞等人[32]的研究结果表明白藜芦醇通过 VEGF, 可使肝癌 HepG2 细胞周期阻滞于 G0/G1 期来抑制肝癌 HepG2 细胞增殖。补肾健脾方[33]中药干预可显著抑制 SMMC-2771 细胞的增殖能力; 与对照组比较, 中药干预各剂量组可显著抑制 SMMC-2771 细胞的迁移能力, 且抑制能力呈一定剂量依赖性; 补肾健脾方能够显著降低肝癌细胞血管相关生长因子的表达, 抑制肝癌细胞增殖、分化和转移。化癥散积方[34]对 HepG2 细胞增殖有抑制作用, 并具有很强的依赖性, 通过研究表明, 化癥散积方具有抑制缺氧状态下 HepG2 肝癌细胞增殖与迁移能力的作用, 可能与降低 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 的表达相关, 其增加化疗药物顺铂的抗癌敏感性则可能与二者协同抑制 VEGF 的表达有关。因此, 联合方案可能通过双重阻断 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 轴, 抑制肿瘤血管生成和转移, 为肝癌治疗提供新策略。竹节香附素 A [35]抑制 HepG2 细胞 VEGF 蛋白的表达: ① 不同浓度竹节香附素 A 处理 HepG2 细胞 24 h 后, VEGF 蛋白相对表达水平呈剂量依赖性下降。② 10  $\mu$ g/ml 竹节香附素 A 分别处理 HepG2 细胞 0、6、12、24 h 后 VEGF 蛋白相对表达水平呈时间依赖性减少, 竹节香附素 A 能够下调 HepG2 细胞 VEGF 的表达。因此, VEGF 在 HCC 中的表达增加, 可认为 VEGF 在 HCC 的血管生成和发展中起重要作用, 并且参与肝细胞癌的发生和进展。

## 6. 肝细胞生长因子/c-MET 通路

### 6.1. 肝细胞生长因子/c-MET 信号通路与原发性肝癌的关联

HGF [36]是肝细胞生长因子(Hepatocyte Growth Factor)的缩写, 也称为散射因子, 它是一种多功能的细胞因子, 主要功能是对细胞增殖、迁移和血管生成起到促进作用。肝细胞生长因子是一类具有血管生成能力的因子, 由间充质细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞合成。活性 HGF 是一种由重链和轻链组成的异质二聚体, 它们通过二硫键连接在一起。HGF 通过与 c-MET 受体结合来发挥其生物学功能。因此, HGF/c-MET 信号通路与癌症、神经元和免疫生物学相关。HGF 以二聚体形式与 c-MET 的胞外区结合从而活化, 致使激酶催化域内两个酪氨酸残基 Tyr1 234 和 Tyr1 235 的受体二聚和磷酸化, 对接位点残基 Tyr1 349 和 Tyr1 356 的磷酸化会引起细胞内的衔接子和效应蛋白, 再经磷酸化反应的酪氨酸残基成为分子的结合位点, 从而激活下游信号传导途径, 进一步调控细胞的增殖、迁移、存活和血管生成[37]。目前 HGF/c-MET 轴也正慢慢成为研究治疗肿瘤、内分泌及心血管疾病靶向药物的重点。

### 6.2. 中医药调控肝细胞生长因子/c-MET 信号通路治疗原发性肝癌

目前尚未有明确的中药通过调控肝细胞生长因子/c-MET 信号通路而治疗肝癌疾病的案例, 但在其他疾病的研究方面可以看出中药能够通过抑制肝癌细胞的增生和转移而影响肝细胞生长因子/c-MET 信号通路发挥治疗作用。如研究表明[38]通过抑制 HGF/c-MET 轴促进新生血管生成、减轻细胞炎症、应激反应及减少细胞凋亡等作用, 可有效治疗肝癌。榄香烯联合吉非替尼[39]能明显抑制由 HGF 激活的 c-MET

和 AKT 磷酸化, 榄香烯能够逆转由 HGF 诱导肺癌 PC-9 细胞的吉非替尼耐药, 其机制与抑制 HGF 活化的 c-MET 及其下游信号通路有关。升阳益胃汤[40]对慢性萎缩性胃炎大鼠胃黏膜起到保护作用, 其抑制 TLR4 介导的信号传导途径, 促使白介素-6 介导信号通路受阻, 缓解黏膜损伤, 最终修复黏膜。此外, 升阳益胃汤可减少胃黏膜组织核转录因子  $\kappa$ B、B 淋巴细胞瘤-2 基因、原癌基因等表达, 调控细胞凋亡, 减少胃癌前病变胃黏膜损害, 缓解胃黏膜组织炎症。实验表明健脾活血方[41]含药血清可降低 SMMC-7721 细胞分泌 uPA 的水平, 从而阻止 SMMC-7721 细胞外基质的降解, 进而阻止肿瘤细胞的转移。结果表明健脾活血方通过抑制 HGF/c-MET 通路、调控细胞分泌 uPA 的水平, 防止肝癌的复发和转移。通过上述研究成果, 不仅验证了肝细胞生长因子/c-MET 信号通路作为肝癌治疗关键靶点的科学价值, 更为中药单体或复方制剂开发提供了坚实的理论基础。中医药治疗肝癌的信号通路如下表 1 所示。

**Table 1.** Signal pathway of TCM treatment for liver cancer  
**表 1.** 中医药治疗肝癌的信号通路

| 信号通路                  | 中药单体/复方                                      | 治法                               | 作用机制                                                                  | 中医药干预                                                    | 检测指标                                                                                     |
|-----------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| RaF/MEK/ERK           | 半枝莲提取物[8]、石蒜碱[10]、地五养肝胶囊[5]                  | 健脾消食、疏肝理气、祛痰催吐、抗炎、抗氧化、保肝         | 生长因子受体激活, 调控细胞增殖、分化、存活和迁移。RAS 突变或过度激活会导致下游 MEK 和 ERK 的持续激活, 促进肿瘤生长。   | 通过抑制 RAS、RAF 或 MEK 的活性, 阻断 ERK 磷酸化, 抑制肿瘤细胞增殖并诱导凋亡。       | p-MEK、p-ERK、p-Raf/Raf、p-Mek/Mek、p-Erk2/Erk2                                              |
| PI3K/AKT/mTOR         | 脯氨酸 4-羟化酶 II [14]、牛黄-麝香[15]、肝复乐[16]、隐丹参酮[17] | 活血化痰、软坚散结、清热解毒、消肿止痛、抗炎           | 调控细胞生长、代谢和存活。PI3K 激活后, AKT 和 mTOR 被磷酸化, 促进肿瘤细胞增殖并抑制凋亡。                | 通过抑制 PI3K 或 AKT 的活性, 阻断 mTOR 信号, 抑制肿瘤细胞生长并诱导自噬和凋亡。       | p21、p27、mTORC1、mTORC2、NF- $\kappa$ B、caspase-3、caspase-9、Bcl-2、Bax                       |
| WNT/ $\beta$ -catenin | 敷和备化方[23]、健脾化痰方[24]、橙皮素[25]、白藜芦醇[26]         | 滋养肝肾、祛痹止痛、改善免疫功能、健脾益气、化痰通络、祛痰、镇咳 | 调控细胞增殖、分化和干细胞自我更新。WNT 信号异常激活导致 $\beta$ -catenin 积累, 进入细胞核后促进肿瘤相关基因表达。 | 通过抑制 WNT 信号或促进 $\beta$ -catenin 降解, 减少其核转位, 抑制肿瘤细胞增殖和转移。 | TCF/LEF、Wnt2、 $\beta$ -catenin、Vimentin、N-cadherin、 $\beta$ -catenin、Lgr5c-myc、Cyclin D1 |
| 生长因子调节的血管生成           | 补肾健脾方[33]、化痰散积方[34]、竹节香附素 A [35]             | 健脾补肾、提高免疫功能、消食化积、疏肝解郁、理气宽中       | VEGF、FGF 等生长因子通过激活血管生成信号, 促进肿瘤血管生成, 为肿瘤提供营养。                          | 通过抑制 VEGF 或 FGF 信号, 减少血管生成, 抑制肿瘤生长和转移。                   | HIF-1a、VEGF、MMP-2、MMP-9、EGFR                                                             |
| 肝细胞生长因子/c-MET         | 榄香烯联合吉非替尼[39]、升阳益胃汤[40]、健脾活血方[41]            | 升阳益胃、健脾除湿、健脾理气、破血抗癌、             | HGF 与 c-MET 结合后激活下游信号, 促进细胞增殖、迁移和侵袭, c-MET 过度表达与肿瘤进展和转移密切相关。          | 通过抑制 c-MET 磷酸化或下调其表达, 阻断下游信号, 抑制肿瘤细胞迁移和侵袭。               | Tyr1 234、Tyr1 235、Tyr1 349、Tyr1 356、 $\kappa$ B、B 淋巴细胞瘤-2 基因、原癌基因                        |

## 7. 总结与展望

肝癌疾病的发生与 RaF/MEK/ERK 通路、PI3K/AKT/mTOR 通路、WNT/ $\beta$ -catenin 通路、肝细胞生长因子/c-MET 通路、生长因子调节的血管生成信号通路密切相关,肝细胞生长因子/c-MET 信号通路有望成为未来研究该病的新靶点。中医药在治疗该病时能够充分发挥优势,从抑制肝癌细胞增殖、侵袭、分化,延缓相关因子的表达等角度干扰多个信号传导,从而达到治疗肝癌的目的。此外,中医药的不良反应较少、预后调理良好,因此越来越多的人相信中医疗法,如中药结合推拿、中药结合针灸、中药结合外敷等,临床疗效较为显著。目前该病的治疗较为可观,但还存在很多问题需要解决:① 目前西医治疗肝癌相关疾病使用抗病毒药物或靶向药物副作用较大。② 各类医家方案较多,没有统一的治疗体系。③ 中药复方靶点相对较少,希望有较多的靶点为该病提供更多的治疗思路,让更多的中医药参与到肝癌的靶向治疗当中,发挥中西医结合的优势,为肝癌治疗提供更多的方案。另外应将重点更多地放在中药复方或单体的研究,使中医药的整体观念和辨证论治更好地应对肝癌疾病。

## 基金项目

广西中医药大学“岐黄工程”高层次人才团队培育项目(编号: 202411)。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 1-16.
- [3] 张茜敏, 钟晓婷, 邓科汇, 等. 疏肝健脾法治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 大众科技, 2022, 24(5): 84-87.
- [4] 孙学华. 中医药治疗原发性肝癌的优势环节[J]. 肝博士, 2023(2): 37.
- [5] Ye, Z., Gao, X., Zhao, B., et al. (2018) Diwu Yanggan Capsule Inhibits the Occurrence and Development of Liver Cancer in the Solt-Farber Rat Model by Regulating the Ras/Raf/Mek/Erk Signaling Pathway. *American Journal of Translational Research*, 10, 3797-3805.
- [6] 戈宏焱, 王安庆. 清肝九味散对肝纤维化大鼠 Raf/MEK/ERK 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(7): 848-854.
- [7] 蒋成英, 戴广海. Ras Raf Mek Erk 信号传导通路在肝细胞癌发生中的作用机制及在靶向治疗中的应用[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(23): 1377-1380.
- [8] 赵继森, 周元龙, 杨季红, 等. 半枝莲提取物抑制 HepG2 肝癌细胞的作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 217-219.
- [9] Zhu, Z., Xiao, T., Chang, X., Hua, Y. and Gao, J. (2021) Morusinol Exhibits Selective and Potent Antitumor Activity against Human Liver Carcinoma by Inducing Autophagy, G2/M Cell Cycle Arrest, Inhibition of Cell Invasion and Migration, and Targeting of Ras/MEK/ERK Pathway. *Medical Science Monitor*, 27, e932335. <https://doi.org/10.12659/msm.932335>
- [10] 任丽平, 李先佳, 金少举, 等. 基于 Raf/MEK/ERK 信号通路及 ROS 水平研究石蒜碱调控肝癌 HepG-2 细胞凋亡的机制[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(2): 28-32.
- [11] Xu, A., Li, Y., Zhao, W., Hou, F., Li, X., Sun, L., et al. (2017) PHP14 Regulates Hepatic Stellate Cells Migration in Liver Fibrosis via Mediating TGF- $\beta$ 1 Signaling to PI3K/AKT/Rac1 Pathway. *Journal of Molecular Medicine*, 96, 119-133. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1605-6>
- [12] Manthari, R.K., Tikka, C., Ommati, M.M., Niu, R., Sun, Z., Wang, J., et al. (2018) Arsenic Induces Autophagy in Developmental Mouse Cerebral Cortex and Hippocampus by Inhibiting PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway: Involvement of Blood-Brain Barrier's Tight Junction Proteins. *Archives of Toxicology*, 92, 3255-3275. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2304-y>
- [13] Liao, S., Liu, C., Zhu, G., Wang, K., Yang, Y. and Wang, C. (2020) Relationship between SDC1 and Cadherin Signalling Activation in Cancer. *Pathology—Research and Practice*, 216, Article ID: 152756. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152756>

- [14] 商玲, 姜雯迪, 张俊丽, 等. P4HA2 通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进肝癌的发生和发展[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(5): 665-672.
- [15] 宁迪敏, 邓哲, 吴泳蓉, 等. 牛黄-麝香联合应用通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制肝癌细胞增殖并诱导其凋亡[J]. 字中医药(英文版), 2022, 5(1): 83-92.
- [16] 徐菲, 李涵颖, 蔡思, 等. 肝复乐调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导肝癌细胞凋亡的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7328-7332.
- [17] 刘金丽, 佟雷, 宋懿玲, 等. 隐丹参酮对人肝癌 HepG2 细胞自噬及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 现代预防医学, 2021, 48(13): 2431-2435.
- [18] Li, V.S.W., Ng, S.S., Boersema, P.J., Low, T.Y., Karthaus, W.R., Gerlach, J.P., et al. (2012) Wnt Signaling through Inhibition of  $\beta$ -Catenin Degradation in an Intact Axin1 Complex. *Cell*, **149**, 1245-1256. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.002>
- [19] Wu, S., Yu, Q., Lai, A. and Tian, J. (2018) Pulsed Electromagnetic Field Induces  $\text{Ca}^{2+}$ -Dependent Osteoblastogenesis in C3H10T1/2 Mesenchymal Cells through the Wnt- $\text{Ca}^{2+}$ /Wnt- $\beta$ -Catenin Signaling Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **503**, 715-721. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.066>
- [20] Huang, J., Tang, Y., Zou, X., Lu, Y., She, S., Zhang, W., et al. (2020) Identification of the Fatty Acid Synthase Interaction Network via iTRAQ-Based Proteomics Indicates the Potential Molecular Mechanisms of Liver Cancer Metastasis. *Cancer Cell International*, **20**, Article No. 332. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01409-2>
- [21] He, S. and Tang, S.L. (2020) WNT/ $\beta$ -Catenin Signaling in the Development of Liver Cancers. *Biomed Pharmacother*, **132**, Article 110851.
- [22] 赵永华, 张玉峰, 樊亚芳, 等. 中药有效成分通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抗肝癌作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21): 276-282.
- [23] 孙华, 覃艳春, 李祖隆, 等. 敷和化方对肝癌干细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(4): 139-143.
- [24] 方崇锴, 王冀南, 刘慧琳, 等. 健脾化痰方调控 circ $\beta$ -catenin/Wnt 通路介导肝癌细胞上皮间质转化的机制[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2513-2518.
- [25] 李晓媛, 郭昊翔, 郭敏娟, 等. 橙皮素通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控肝癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 348-352.
- [26] 李英, 马富平, 张大闯, 等. 白藜芦醇通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制肝癌细胞生长的研究[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(18): 7-9.
- [27] Zhou, L., Wang, D., Li, Q., Sun, W., Zhang, Y. and Dou, K. (2012) Downregulation of the Notch Signaling Pathway Inhibits Hepatocellular Carcinoma Cell Invasion by Inactivation of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 and Vascular Endothelial Growth Factor. *Oncology Reports*, **28**, 874-882. <https://doi.org/10.3892/or.2012.1880>
- [28] Melincovici, C.S., Boşca, A.B., Şuşman, S., et al. (2018) Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)—Key Factor in Normal and Pathological Angiogenesis. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, **59**, 455-467.
- [29] Lichtenberger, B.M., Tan, P.K., Niederleithner, H., Ferrara, N., Petzelbauer, P. and Sibilis, M. (2010) Autocrine VEGF Signaling Synergizes with EGFR in Tumor Cells to Promote Epithelial Cancer Development. *Cell*, **140**, 268-279. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.046>
- [30] Adachi, Y., Matsuki, M., Watanabe, H., Takase, K., Kodama, K., Matsui, J., et al. (2019) Antitumor and Antiangiogenic Activities of Lenvatinib in Mouse Xenograft Models of Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Hypervascular Human Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Investigation*, **37**, 185-198. <https://doi.org/10.1080/07357907.2019.1601209>
- [31] 曹磊, 谢坪, 顾露, 等. 微小核糖核酸-205 靶向调控血管内皮生长因子-A 对肝癌细胞的影响[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(5): 483-488.
- [32] 魏晓霞, 蒙博, 朱斌, 等. 白藜芦醇通过抑制血管内皮生长因子受体-1-磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路影响 HepG2 细胞增殖[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(3): 457-460.
- [33] 王吉, 王瑜, 刘静雯, 等. 补肾健脾方调节血管相关生长因子表达抑制肝癌细胞侵袭转移的机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 155-159.
- [34] 王珊珊. 化痰散积方联合顺铂对缺氧诱导 HepG2 肝癌细胞 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 的影响[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2021.
- [35] 林清标, 林小钦, 卓海燕, 等. 竹节香附素 A 对人肝癌 HepG2 细胞 VEGF 基因表达的影响[J]. 中国临床研究, 2017, 30(9): 1153-1156.
- [36] Gorennoi, V., Brehm, M.U., Koch, A. and Hagen, A. (2017) Growth Factors for Angiogenesis in Peripheral Arterial Disease.

- 
- Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**, CD011741. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011741.pub2>
- [37] Moosavi, F., Giovannetti, E., Saso, L. and Firuzi, O. (2019) HGF/MET Pathway Aberrations as Diagnostic, Prognostic, and Predictive Biomarkers in Human Cancers. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **56**, 533-566. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.1653821>
- [38] Huang, T.X., Guan, X.Y. and Fu, L. (2019) Therapeutic Targeting of the Crosstalk between Cancer-Associated Fibroblasts and Cancer Stem Cells. *American Journal of Cancer Research*, **9**, 1889-1904.
- [39] 陈琦, 李雄英, 唐夏焘. 榄香烯通过 c-Met 信号通路逆转由肝细胞生长因子诱导的吉非替尼耐药作用[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(3): 469-473.
- [40] 周锐钧, 陈渠发, 周光辉. 升阳益胃汤对糜烂性胃炎患者 HGF/c-Met 信号通路的影响[J]. 现代消化及介入诊疗, 2020, 25(4): 481-485.
- [41] 方祯, 卜文静, 许允琪. 健脾活血方含药血清对肝癌细胞肝细胞生长因子/c-Met 通路、尿激酶型纤溶酶原激活因子分泌及缺氧状态下细胞活性及增殖的影响[J]. 广西医学, 2019, 41(18): 2335-2340.