

基于肠肝轴中医药调节肠道功能防治 肝细胞癌作用机制的研究进展*

徐于琰^{1,2} 于泓博^{1,2} 王晶¹ 高文越¹ 关云鹏¹ 易思彤¹ 任广辉¹ 白长川³ 朱英^{1,2Δ}

[摘要] 原发性肝癌是全球发病率和病死率较高的恶性肿瘤之一,其中肝细胞癌占 90% 以上。肠道和肝脏通过门静脉、胆道和体循环的双向连接进行交流,肠肝轴成为肝细胞癌发病机制中的重要环节。肠道屏障功能障碍和肠道微生物失调是肝细胞癌发生的重要因素。中医药临床应用已有数千年的历史,基于肠肝轴理论,中医药防治肝细胞癌可有效阻断肠道-肝脏信号,对肝细胞癌的精准预防与治疗具有重要意义。本文在中医药脏腑理论和肠肝轴理论的基础上,总结中医药及其活性成分对肝细胞癌的调节及干预作用,希望为肝细胞癌的进一步临床防治提供新的策略和思路。

[关键词] 中医药;肠肝轴;肠道屏障;肝细胞癌

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.03.08

[中图分类号] R259 **[文献标志码]** A

Research progress on the mechanism of Traditional Chinese Medicine regulating intestinal function in the treatment of hepatocellular carcinoma based on the gut liver axis

XU Yuting^{1,2} YU Hongbo^{1,2} WANG Jing¹ GAO Wenyue¹ GUAN Yunpeng¹

YI Sitong¹ REN Guanghui¹ BAI Changchuan³ ZHU Ying^{1,2}

(¹Department of Infectious Diseases, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Liver Disease Center, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116011, China; ²School of Integrated Chinese and Western Medicine, Dalian Medical University; ³Department of Traditional Chinese Medicine, Dalian Traditional Chinese Medicine Hospital) Corresponding author: ZHU Ying, E-mail: zhuyingsh52@126.com

Abstract Primary liver carcinoma is one of the malignant tumors with high incidence rate and mortality in the world, of which hepatocellular carcinoma accounts for more than 90%. The intestine and liver communicate through bidirectional connections between the portal vein, bile duct, and systemic circulation, and the gut liver axis becomes an important link in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. Intestinal barrier dysfunction and dysbiosis of gut microbiota are important factors in the occurrence of hepatocellular carcinoma. Traditional Chinese Medicine has a history of thousands of years in clinical application. Based on the theory of the gut liver axis, Traditional Chinese Medicine can effectively block the gut liver signal in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma, which is of great significance for precise prevention and treatment of hepatocellular carcinoma. This article summarizes the regulatory and intervention effects of Traditional Chinese Medicine and its active ingredients on hepatocellular carcinoma based on the theory of visceral organs and the theory of gut liver axis, hoping to provide new strategies and ideas for further clinical prevention and treatment of hepatocellular carcinoma.

Key words Traditional Chinese Medicine; gut liver axis; intestinal barrier; hepatocellular carcinoma

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是临床最常见的原发性肝癌,是全球癌症相关死亡的第 3 大常见病因,通常发生在慢性受损的肝脏组织

中^[1]。80%~90%的 HCC 病例与肝硬化或纤维化有关,乙肝病毒感染、酒精中毒、糖尿病、非酒精性脂肪肝是公认导致 HCC 发生的危险因素^[2]。随着对肠肝轴研究的深入,肠道功能障碍和肠道微生物失调也被认为是慢性肝病患者发展成 HCC 的关键因素^[3]。据报道,肠道微生物群可以通过 TLR27 促进肥胖诱导的 HCC 进展。

此外,在小鼠二乙基亚硝胺诱导 HCC 模型过程中,肠道微生物失调肠道渗漏加剧,细菌通过脂

*基金项目:国家自然科学基金(No:82274260)

¹大连医科大学附属第一医院感染科 中西医结合肝病中心 (辽宁大连,116011)

²大连医科大学中西医结合学院

³大连市中医医院中医内科

^Δ审校者

通信作者:朱英, E-mail: zhuyingsh52@126.com

多糖(LPS)/TLR4轴导致慢性肝脏炎症最终形成HCC,当用抗生素对肠道微生物群进行杀菌改善肠道屏障功能或抑制TLR4的基因时,肝脏炎症好转并未形成HCC^[4]。这说明肝脏疾病可以通过肠肝轴理论治疗。目前,HCC的临床治疗方法包括手术切除、放化疗、肝移植、射频消融、经导管动脉化疗栓塞、放射性栓塞、新兴的全身化疗和靶向免疫药物。然而,HCC复发转移和化疗耐药性很常见,患者的生存率很低^[5]。因此,需要寻找新的药物和技术手段来进一步遏制HCC的发生和发展。

中医多用中药汤剂、丸剂、散剂治疗HCC,这些药物主要在肠道中消化吸收,肠道是药物吸收和作用的第一靶器官^[6]。中药可以通过调节肠道微生物群、肠道屏障和免疫反应来保护肠道免受损伤^[7]。中药也是HCC中晚期治疗的主要辅助方法之一,能够有效抑制肿瘤进展,防止复发和转移,减轻治疗不良反应,提高生活质量,延长患者生存时间^[8]。中医家多从“肝脾相关”阐释HCC的病因病机,治疗也多用“理气健脾、软坚化瘀”之法^[9],这与肠肝轴理论相通。近年来,基于肠肝轴理论治疗肝脏和肠道疾病也被大量研究证实有效^[10],本文就中医药基于肠肝轴理论治疗HCC的研究机制进行总结,以期HCC的治疗提供思路。

1 肠肝轴与HCC

肠道和肝脏通过门静脉双向关联,称为肠肝轴^[11]。肝脏和肠道都是消化系统的重要组成部分,胃肠道拥有着人体最大的黏膜表面,不断受到饮食、抗原和微生物的冲击,门静脉从小肠和大肠、脾脏和胰腺收集血液进入肝脏^[12]。肝脏从肠道不仅接收营养丰富的血液,也是肠道微生物群、微生物相关分子模式(microbe-associated molecular patterns,MAMP)和微生物代谢产物的第1个靶点。MAMP可以通过模式识别受体(pattern recognition receptors,PRRs)引发炎症反应,多层肠道屏障确保肝脏对促炎性MAMP的暴露最小^[13-14]。

当肠道屏障功能障碍和肠道微生物群改变时,会通过多种机制促进HCC的发生、发展^[15],包括增加肝脏暴露于肠道来源的MAMP,如释放LPS,可以促进肝脏炎症、肝脏纤维化以及增加HCC的发生风险^[8],失调的微生物群会释放促癌的代谢产物,如脱氧胆酸(deoxycholic acid,DCA)^[16]。在小鼠肠道进行灭菌和TLR、LPS缺乏的实验也表明肠道屏障通透性增加,LPS及其受体TLR4对HCC的发生做出了重要贡献^[17]。来自渗漏肠道的LPS通过多种细胞靶点促进肝癌的发生,包括肝星状细胞和库普弗细胞^[18]。肝癌发生期间血液中高LPS水平也表明存在肠道屏障渗漏,除了终末期感染外,肝脏中的炎症反应是由MAMP通过PRRs,特别是TLRs79之间的相互作用介导

的^[19]。对DEN+CCl₄诱导的HCC晚期小鼠进行肠道灭菌,发现灭菌对HCC的发展有强烈抑制作用。随着许多新兴肠道微生物测序技术可用性的升级,HCC的形成与特定肠道微生物拟杆菌、钩端螺旋体属、塞氏 Incertae sedis 和 XIVA 梭菌的存在有关,这些微生物在HCC患者的粪便中富集^[20]。益生菌治疗HCC大鼠模型的研究表明,益生菌发酵乳能够通过减少C-myc、Bcl-2、细胞周期蛋白D1和Rasp-21的表达,将肿瘤的生长体积减缓40%。这些研究表明,肠道功能障碍可以导致HCC的发生,HCC发生后肠道菌群会发生改变,而通过调节肠道功能可治疗HCC^[21]。

2 中医药基于肠肝轴理论治疗HCC

长期以来,中医药一直是HCC治疗的重要方法之一,尤其是对中晚期HCC患者的治疗^[22]。传统中医并未有“原发性肝癌”这一病名,临床上医者多根据肝癌患者表现出来的症状和体征,辨证求因,审因论治^[23]。中医学认为HCC多由六淫邪毒、七情内伤、饮食失节、脏腑精气衰败等病因造成气血津液运行失常,脏腑功能失调,生成瘀血、痰湿、结石等病理因素,蕴结于脏腑,日久积滞形成症瘕积聚^[24]。大多医家认为HCC的病机是肝脾亏虚,因此治疗上以疏肝健脾为根本,兼以清热利湿、疏肝理气、化痰祛瘀,佐以滋养肝肾阴液,并配伍解毒抗癌类中药^[25]。多年的中西医结合研究发现了中成药、植物提取物等对HCC有治疗作用^[26]。中药治疗具有多靶点的特性,可推动肠道蠕动、促进紧密连接蛋白表达、维持肠道菌群稳态、调节免疫功能等^[27]。

2.1 中药调节肠道屏障功能抑制HCC的生长

肠道屏障功能取决于免疫屏障和全身宿主防御,免疫屏障由局部作用因子组成,如分泌性IgA、黏膜内淋巴细胞、肠系膜淋巴结等组成,全身宿主防御主要由定植抗性的正常肠道菌群组成的生物屏障,以及由封闭的肠上皮细胞和毛细血管内皮细胞组成的机械屏障^[28]。

人参被誉为“药中之王”,其使用可以追溯到大约5000年前,现代药理学研究发现人参中的生物活性化合物大约是30种三萜苷,称为人参皂苷^[29]。实验表明,用人参提取物人参皂苷Rg3干预抗生素介导的肠道微生物群紊乱的动物模型2周后,发现人参皂苷Rg3通过增加紧密连接蛋白ZO-1的表达,抑制炎症因子TNF- α 、IL-1-OMAM和IL-6的过度产生,修复肠道屏障功能障碍^[30]。在干预由HepG2细胞建立的HCC小鼠中,人参Rg3通过抑制炎症因子的过度产生和调节磷酸肌醇3-激酶的途径,抑制肝癌细胞的生长^[31-32],表明人参可以通过抑制炎症因子,增加紧密蛋白联系,修复肠道屏障,从而抑制肝癌的生长。灵芝与人参都是固本培元的药材,现代药理学证实灵芝中含有

多种生物活性成分,其中灵芝多糖具有明显的抗肿瘤、调节免疫的作用,这也被认为是灵芝发挥治疗作用的重要成分,动物实验表明灵芝多糖可通过调节肠道黏膜免疫功能而激发机体的免疫调节及抗肿瘤作用^[33]。牡丹皮具有活血化瘀的作用,提取物丹皮酚可以抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 的产生。基于这些作用机制,体内实验发现丹皮酚对 LPS 诱导的小鼠内毒素血症具有保护作用,缓解了 HCC 发展的进程^[34]。淫羊藿提取物淫羊藿苷是一种黄酮类物质,可以经肠道屏障作用于 TLR/NF- κ B 信号通路中的靶蛋白 MyD88 和 IKK α 来抑制炎症,调节免疫信号通路 IL-6/JAK/STAT3,对肝癌细胞发挥免疫调节作用^[35]。加味逍遥散由当归、柴胡、党参、白芍等中药组成,具有疏肝解郁、健脾养血的作用,研究表明加味逍遥散可以影响 HCC 大鼠肠道内的 IL-6 等 11 种差异代谢物的合成,从而达到辅助治疗 HCC 的目的^[36]。已有研究表明,当 HCC 发生时,肠道屏障功能异常,中医药通过减少肠道中的炎症因子、促进紧密蛋白联系及免疫调节等修复肠道屏障功能,抑制肝脏炎症,从而抑制 HCC 的生长。

2.2 中医药改善肠道菌群抑制 HCC 的生长

近年来,人们发现肠道菌群与 HCC 的发生、发展和治疗密切相关,甚至可以在 HCC 晚期肿瘤组织中检测到微生物群落的存在^[37]。肠道微生物群包括益生菌和条件性病原体,肠道微生物可促进 T 细胞分化、NK 细胞活化和树突状细胞成熟,积极调节免疫系统,监测突变细胞,防止肿瘤发生^[38]。黄芩提取物黄芩苷具有多种药理作用,包括抗炎、抗感染、抗细胞凋亡等。有学者发现黄芩苷可以重新平衡被电离辐射损害的肠道微生物,减缓肠道微生物群的凋亡^[39]。此外,黄芩苷还可以改善小鼠高脂肪饮食引起的肠道微生物紊乱,研究已证实黄芩苷可以通过改善肠道微生态环境发挥抑制 HCC 的作用^[40]。华蟾素用于多种癌症的治疗,有研究表明华蟾素可以提高顺铂治疗肝癌小鼠肠道中的双歧杆菌和乳酸杆菌的含量,增强肠道屏障功能,从而达到治疗 HCC 的效果^[41]。枸杞的提取物枸杞多糖具有抗肿瘤、抗氧化等多种作用,枸杞多糖干预肝癌小鼠,可以显著增加双歧杆菌和乳酸杆菌数量,减少大肠杆菌数量,抑制小鼠肝癌移植瘤生长^[42]。

中药复方在调节肠道微生物群方面也具有显著的优势,如芍药软肝方由蛇舌草、半枝莲、重楼、铁血草等 19 味中药组成,一项临床研究表明它可以显著降低肠道拟杆菌的丰度,使用芍药软肝方干预 H-Ras12V 转基因 HCC 小鼠模型发现治疗组小鼠 IL-10 的水平较低,肿瘤较小,统计学分析显示 IL-10 升高和 HCC 的发展呈正相关^[43]。肝复乐胶囊由香附、苏木、郁金、薏苡仁等 21 味药物组成,是

治疗 HCC 的常用药物。临床研究表明,口服肝复乐胶囊可以提高 HCC 患者的生活质量;实验发现肝复乐胶囊可以影响肠道菌群的结构和组成,诱导大量益生菌菌株和乳酸杆菌的富集,减少氧化应激,改变肠道血浆代谢物,从而促进肝癌细胞凋亡,抑制肿瘤生长,达到防治裸鼠体内肝肿瘤生长的目的^[44]。中医药主要通过调节肠道菌群的种类和丰度对 HCC 发生作用,同时中药对肠道微生物的代谢产物也有影响,譬如脱氧胆酸最初在肝脏中合成,是肠道微生物群结合胆汁代谢的产物,也是 HCC 发生的危险因素之一。有实验表明,石斛和西洋参的提取物通过影响狗肠道微生物群落结构,降低脱氧胆酸,有效降低了癌症相关细菌的表达。黄芪汤可减轻肠道微生物群失调,降低脱氧胆酸,改善肠道屏障功能障碍,抑制肝脏炎症,从而抑制肝癌的发生^[45]。

3 讨论

我国传统医学中药制剂或中药单体提取物在 HCC 的治疗中优势十分显著,据报道 60% 以上用于治疗癌症的药物来自天然化合物。肠道屏障功能在肝脏疾病发生、发展中的作用逐渐被发现,肠道菌群也被提出可作为 HCC 的早期诊断标志物。未来基于肠肝轴理论阻断肠道-肝脏信号防治 HCC,可能会在 HCC 治疗的优化方面取得相当大的进展。虽然肠-肝之间的关系网在不断丰富,中医药干预 HCC 也具有多靶点、全方位、多组分、不良反应小等优点,但 HCC 的发病机制异常复杂,其发生进展与肠道屏障、肠道菌群之间的关系还需进一步明确,加之中药成分复杂治疗靶点繁多,这也意味着通过中药调节肠道功能障碍达到防治 HCC 疗效的具体机制仍需探索。此外,肠道微生物系统内容复杂代谢产物繁多,还需要高质量、大规模的实验研究来进一步验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang W, Xu X, Cai L, et al. Dysbiosis of the gut microbiome in elderly patients with hepatocellular carcinoma[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):7797.
- [2] Zhou N, Mao F, Cheng S. Mechanism Research and Application for Ginsenosides in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2023, 2023:7214037.
- [3] Zhu Y, Mei Y, Baby N, et al. Tumor-mediated microbiota alteration impairs synaptic tagging/capture in the hippocampal CA1 area via IL-1 β production[J]. Commun Biol, 2023, 6(1):685.
- [4] Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4[J]. Cancer Cell, 2012, 21(4):504-516.
- [5] Zou H, Zhang M, Zhu X, et al. Ginsenoside Rb1 Improves Metabolic Disorder in High-Fat Diet-Induced

- Obese Mice Associated With Modulation of Gut Microbiota[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 826487.
- [6] Sardana K, Sachdeva S. Role of nutritional supplements in selected dermatological disorders: A review[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(1): 85-98.
- [7] Jia W, Rajani C, Xu H, et al. Gut microbiota alterations are distinct for primary colorectal cancer and hepatocellular carcinoma[J]. *Protein Cell*, 2021, 12(5): 374-393.
- [8] Tsiaoussis GI, Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, et al. Intestinal barrier dysfunction in cirrhosis: Current concepts in pathophysiology and clinical implications[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(17): 2058-2068.
- [9] 宋雪, 吕冠华, 范颖. 基于仲景“肝病实脾”理论探析现代临床肝病治法[J/OL]. *亚太传统医药*, 1-5 [2024-02-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1727.r.20231207.1639.006.html>.
- [10] Zundler S, Günther C, Kremer AE, et al. Gut immune cell trafficking: inter-organ communication and immune-mediated inflammation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(1): 50-64.
- [11] Zeuzem S. Gut-liver axis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2000, 15(2): 59-82.
- [12] Frontiers Production Office. Erratum: Modulation of Gut Microbiota by Magnesium Isoglycyrrhizinate Mediates Enhancement of Intestinal Barrier Function and Amelioration of Methotrexate-Induced Liver Injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 976502.
- [13] Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(9): 527-539.
- [14] Albillos A, DE gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577.
- [15] Fujimoto Y, Namisaki T, Takeda S, et al. Leaky Gut and Severe Adverse Events in Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated With Lenvatinib[J]. *Anticancer Res*, 2022, 42(10): 4895-4905.
- [16] Yoon H, Kim NE, Park J, et al. Analysis of the gut microbiome using extracellular vesicles in the urine of patients with colorectal cancer[J]. *Korean J Intern Med*, 2023, 38(1): 27-38.
- [17] Lin RS, Lee FY, Lee SD, et al. Endotoxemia in patients with chronic liver diseases: relationship to severity of liver diseases, presence of esophageal varices, and hyperdynamic circulation[J]. *J Hepatol*, 1995, 22(2): 165-172.
- [18] Fukui H, Brauner B, Bode JC, et al. Plasma endotoxin concentrations in patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease: reevaluation with an improved chromogenic assay[J]. *J Hepatol*, 1991, 12(2): 162-169.
- [19] Bellot P, Garcia-pagan JC, Frances R, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2010, 52(6): 2044-2052.
- [20] Bian CF, Wang Y, Yu A, et al. Gut microbiota changes and biological mechanism in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization treatment[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1002589.
- [21] Milosevic I, Vujovic A, Barac A, et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 395.
- [22] 张翔宇, 杜娟, 李霞. 中医药通过改善细胞外基质硬度影响肝细胞癌复发转移的研究进展[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2023, 5(6): 101-107.
- [23] 张小俊, 周朝娟, 丁斗, 等. 杨忠光主任以疏肝实脾益肾论治肝癌经验总结[J]. *光明中医*, 2023, 38(21): 4136-4139.
- [24] 莫世聪, 廖莹莹, 罗银冰, 等. 中医、中西医结合治疗原发性肝癌的研究进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(9): 1904-1908.
- [25] 石玮, 黄春丽, 欧飞凤, 等. 原发性肝癌的中医研究进展及思考[J]. *内蒙古中医药*, 2023, 42(10): 148-150.
- [26] Yifu F, Hetong Z, Yani Z, et al. Effectiveness of Jiedu granule on gut microbiota in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(6): 988-996.
- [27] 许雅青, 吴月滢, 李小雅, 等. 健脾类中药修复肠黏膜屏障损伤的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(14): 235-241.
- [28] Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(48): 6458-6464.
- [29] Bae SH, Park JB, Zheng YF, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of ginsenoside Rh2 and Rg3 epimers after oral administration of BST204, a purified ginseng dry extract, in rats[J]. *Xenobiotica*, 2014, 44(12): 1099-1107.
- [30] Guo M, Zhu C, Fu R, et al. Ginsenoside Rk3 Regulates Nonalcoholic Steatohepatitis by Modulation of Intestinal Flora and the PI3K/AKT Signaling Pathway in C57BL/6 Mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(24): 9370-9380.
- [31] Ren Z, Chen X, Hong L, et al. Nanoparticle Conjugation of Ginsenoside Rg3 Inhibits Hepatocellular Carcinoma Development and Metastasis[J]. *Small*, 2020, 16(2): e1905233.
- [32] Qu L, Liu Y, Deng J, et al. Ginsenoside Rk3 is a novel PI3K/AKT-targeting therapeutics agent that regulates autophagy and apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(5): 463-482.
- [33] 刘世锋, 董文静, 杨兰, 等. 灵芝多糖及其菌群代谢产物对 HepG2 细胞胰岛素抵抗的改善作用及机制[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(23): 314-321.

- 癌临床回顾性研究[J]. 中医学报, 2024, 39(1): 205-209.
- [12] 丛军, 凌江红, 李莉, 等. 莪连颗粒治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变的随机多中心双盲双模拟平行对照研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(5): 340-345.
- [13] 王珍珍, 李君艳, 尚晋文. 黄芪建中汤加减联合化疗治疗Ⅲb~Ⅳ期胃癌临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(18): 107-111.
- [14] Xu W, Li B, Zhang Z, et al. Traditional Chinese medicine for precancerous lesions of gastric cancer: A review[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 146: 112542.
- [15] 王文帆, 王汉, 程义涛, 等. 中医药治疗胃癌前病变研究进展[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(1): 239-242.
- [16] 强永虎, 刘沈林. 刘沈林运用健脾养正、消癥散结法治疗晚期胃癌经验述要[J]. 中医肿瘤学杂志, 2022, 4(1): 64-68.
- [17] 邹玺, 陈玉超, 胡守友, 等. 健脾养正消癥方对胃癌患者晚期生存期和生活质量的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(3): 201-205.
- [18] Chen YB, Zhang GJ, Chen XP, et al. Jianpi Bushen, a Traditional Chinese Medicine Therapy, Combined with Chemotherapy for Gastric Cancer Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 4924279.
- [19] 刘瑜, 张蕊, 蒋喆, 等. 健脾益肾法为基础对改善晚期胃癌化疗患者生存作用的临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2024, 47(1): 80-84.
- [20] 王珍, 戴小军, 张晓春. 张晓春治疗胃癌临证经验[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 1971-1972.
- [21] 王婷, 梁艳妮, 侯宝龙, 等. 白花蛇舌草化学成分及其抗肿瘤活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(8): 1281-1288, 1300.
- [22] Zheng WW, Wu YY, Gao HL, et al. Traditional Chinese medicine injections: where we are after 80-year development[J]. Chin Med, 2022, 17(1): 127.
- [23] 吴洋, 袁成佳, 杨蝶, 等. 基于倾向性评分匹配研究参麦注射液对Ⅱ~Ⅲ期胃癌患者生存期的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(14): 46-50, 57.
- [24] 张禹森, 杨蝶, 何正飞, 等. 运用倾向性评分匹配研究艾迪注射液在真实世界环境下对胃癌患者生存期的影响[J]. 中医药导报, 2022, 28(12): 110-114.

(收稿日期: 2023-09-19)

(上接第 225 页)

- [34] Chen N, Liu D, Soromou LW, et al. Paeonol suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines in macrophage cells and protects mice from lethal endotoxin shock[J]. Fundam Clin Pharmacol, 2014, 28(3): 268-276.
- [35] Chen XJ, Tang ZH, Li XW, et al. Chemical Constituents, Quality Control, and Bioactivity of Epimedii Folium(Yinyanghuo)[J]. Am J Chin Med, 2015, 43(5): 783-834.
- [36] Li Z, Zhao Y, Cheng J, et al. Integrated Plasma Metabolomics and Gut Microbiota Analysis: The Intervention Effect of Jiawei Xiaoyao San on Liver Depression and Spleen Deficiency Liver Cancer Rats[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 906256.
- [37] Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Gut Microbiota Profile and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Hepatology, 2019, 69(1): 107-120.
- [38] Xie G, Wang X, Liu P, et al. Distinctly altered gut microbiota in the progression of liver disease[J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 19355-19366.
- [39] Wang M, Dong Y, Wu J, et al. Baicalein ameliorates ionizing radiation-induced injuries by rebalancing gut microbiota and inhibiting apoptosis[J]. Life Sci, 2020, 261: 118463.
- [40] Hu Q, Zhang W, Wu Z, et al. Baicalin and the liver-gut system: Pharmacological bases explaining its therapeutic effects[J]. Pharmacol Res, 2021, 165: 105444.
- [41] 王培培, 王永辉, 王丽森, 等. 华蟾素辅助顺铂化疗对 H22 肝癌小鼠的抑瘤作用及其相关机制研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3945-3951.
- [42] 邓向亮, 林倩倩, 罗霞, 等. 枸杞多糖对 H22 肝癌小鼠肠道大肠杆菌、双歧杆菌和乳酸杆菌的影响[J]. 食品科技, 2019, 44(12): 247-252.
- [43] Zhen H, Qian X, Fu X, et al. Regulation of Shaoyao Ruangan Mixture on Intestinal Flora in Mice With Primary Liver Cancer[J]. Integr Cancer Ther, 2019, 18: 1534735419843178.
- [44] Xu F, Li H, Pan Y, et al. Effects of Ganfule capsule on microbial and metabolic profiles in anti-hepatocellular carcinoma[J]. J Appl Microbiol, 2022, 132(3): 2280-2292.
- [45] Fu J, Liang Y, Shi Y, et al. HuangQi ChiFeng decoction maintains gut microbiota and bile acid homeostasis through FXR signaling to improve atherosclerosis[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21935.

(收稿日期: 2024-01-12)