

黄芪-莪术药对抗肿瘤配伍效应及作用机制研究进展

康涵钰^{1,2}, 李闪闪^{1,2}, 魏丹丹¹, 赵艺涵^{1,2}, 杜如辛¹, 蒋士卿^{1*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 恶性肿瘤是严重威胁人类健康的重大疑难疾病,在全球范围内具有较高的发病率和死亡率。中医药在提高恶性肿瘤治疗疗效、减轻不良反应方面具有独特优势。中医学认为气虚血瘀是恶性肿瘤发生发展的重要病机,益气活血法为中医治疗恶性肿瘤的有效策略。黄芪,味甘,性微温,具有补气升阳、固表止汗、生津养血等功效;莪术,味辛、苦,性温,具有行气破血、消积止痛的功效。“黄芪-莪术”作为益气活血法的经典药对,对遏制肿瘤生长和转移具有明确作用。现代研究表明其包含黄芪多糖、黄芪皂苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、姜黄素、 β -榄香烯、莪术醇、莪术酮、莪术二酮、吉马酮等多种抗肿瘤活性成分,能显著抑制肝癌、结直肠癌、胃癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌等多种癌症的发生发展,相较于单药和单体成分具有叠加药效、协同互补、增加溶出等优势,受到中医抗癌领域的广泛重视,具有良好的临床应用及新药开发前景。其抗肿瘤作用机制包括抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡和自噬、抗侵袭和转移、调节免疫功能、增强抗肿瘤药物敏感性等多个方面。结合国内外文献,对黄芪-莪术的配伍效应和配伍后的抗肿瘤作用机制进行归纳总结,进而阐明两药配伍的科学性,以期为黄芪-莪术的临床应用及未来研究提供有益参考。

[关键词] 黄芪-莪术; 药对; 配伍效应; 作用机制; 抗肿瘤

[中图分类号] R2-031;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2025)20-0276-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20250221

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20241129.1115.006>

[网络出版日期] 2024-11-29 13:58:09 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Compatibility Effect and Mechanism of Astragali Radix-Curcumae Rhizoma on Antitumor: A Review

KANG Hanyu^{1,2}, LI Shanshan^{1,2}, WEI Dandan¹, ZHAO Yihan^{1,2}, DU Ruxin¹, JIANG Shiqing^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;
2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Malignant tumor is a serious and difficult disease threatening human health, which has a high morbidity and mortality rate worldwide. Traditional Chinese medicine has unique advantages in improving the therapeutic effect of malignant tumors and alleviating adverse reactions. Traditional Chinese medicine believes that Qi deficiency and blood stasis are important pathogeneses in the development of malignant tumors, and the method of supplementing Qi and activating blood is an effective strategy for treating malignant tumors. Astragali Radix, sweet in taste and warm in nature, has effects of tonifying Qi and rising Yang, strengthening the exterior and reducing sweat, promoting fluid and nourishing blood. Curcumae Rhizoma, acrid and bitter in taste and warm in nature, has the effects of promoting Qi and breaking blood stasis, eliminating mass, and relieving pain. Astragali Radix-Curcumae Rhizoma, as the classic herb pair of invigorating Qi and activating blood, has a clear effect on inhibiting tumor growth and metastasis. Studies have shown that Astragali Radix-Curcumae Rhizoma contains astragalus polysaccharide, astragaloside, calycosin, formononetin, curcumin, β -elemene, curcumenol, curcumenone, curcumendione, gemacrone, and other anti-tumor active ingredients. It can significantly inhibit the occurrence and development of liver cancer, colorectal cancer, gastric cancer, lung cancer, ovarian cancer, cervical cancer, breast cancer, and other cancers and has the advantages of

[收稿日期] 2024-08-22

[基金项目] 河南省自然科学基金项目面上项目(202300420055);河南省中医药科学研究专项课题(2024ZYD03);河南省中西医结合工程研究中心项目(豫发改高技[2020]701号)

[第一作者] 康涵钰,在读硕士,住院医师,从事中医药防治恶性肿瘤疾病研究,E-mail:ksoda1998@163.com

[通信作者] * 蒋士卿,博士,教授、主任医师、博士生导师,从事中医药防治恶性肿瘤疾病研究,E-mail:jiangshiqing66@126.com

superposition effect, synergistic complementarity, and increased dissolution compared with single herb and monomer of Chinese traditional herbs and has been widely valued in the field of TCM anti-cancer. Its anti-tumor mechanism includes inhibition of tumor cell proliferation, promotion of tumor cell apoptosis and autophagy, anti-invasion and metastasis, regulation of immune function, and enhancement of anti-tumor drug sensitivity. By combining Chinese and foreign literature, the compatibility effect and anti-tumor mechanism of Astragali Radix-Curcumae Rhizoma were summarized, and then scientific compatibility of these two herbs was expounded, in order to provide a useful reference for clinical application and future research of Astragali Radix-Curcumae Rhizoma.

[Keywords] Astragali Radix-Curcumae Rhizoma; herb pair; compatibility effect; mechanism of action; anti-tumor

恶性肿瘤是以细胞异常增殖为主要特征的疾病,是造成全球死亡的主因之一。根据 GLOBLECAN 2020 的数据,到 2040 年全球预估有 2 840 万新发癌症病例,对公共健康构成严重威胁^[1]。目前主要的抗癌手段包括手术、化疗、放射治疗、分子靶向治疗等,然而这些疗法均存在其局限性,包括易产生多药耐药和严重的不良反应等。因此,探索新的治疗手段、研发安全有效的新药成为肿瘤防治领域亟需攻关的难题。近年来,中医药因其优异的抗肿瘤疗效和良好的安全性得到越来越多的关注,逐渐成为肿瘤防治的重要手段。

黄芪-莪术在中医药抗癌治疗中常以药对的形式出现。药对,又称对药,专指临床常用的、相对固定的 2 味药物的配伍组合^[2],其遵循中药配伍原理,体现中药配伍特点和中医辨治思想,是组成复方的基础单元。药对具有较高的临床实用性,合理应用则能达到叠加药效、协同互补、拮抗毒性、增加溶出、促进吸收、改善代谢的目的^[3],对药对进行深入研究将有助于理解复方的科学内涵。黄芪为豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根,味甘,性微温,归肺、脾经,具有补气升阳、固表止汗、生津养血等功效^[4]。莪术是姜科植物蓬莪术、广西莪术或温郁金的干燥根茎,味辛、苦,性温,归肝、脾经,具有行气破血、消积止痛的功效^[4],被誉为“破血化瘀之要药”,与细胞增殖抑制及抗癌作用密切相关^[5-7]。黄芪-莪术配伍应用首载于宋代《圣济总录》中的“参苓煮散”方,主治虚劳心腹痞满、不思饮食,与恶性肿瘤的临床表现有相似之处。张锡纯善用黄芪-莪术治疗癥瘕、虚劳等病证,《医学衷中参西录》载:“参、芪能补气,得三棱、莪术以流通之,则补而不滞,而元气愈旺。元气既旺,愈能鼓舞三棱、莪术之力以消癥瘕,此其所以效也”,由此认识到两药配伍后药效更佳。恶性肿瘤血瘀经络,正气受损,多表现为气血同病,益气活血法为中医药治疗恶性肿瘤的有效策略^[8]。黄芪-莪术配伍各取所长,针对恶性肿瘤气虚血瘀病理环节发挥益气活血的功效,体现了“气血并调”“攻补兼施”的方剂配伍特点和思想^[9]。

近年来国内外对黄芪-莪术药对展开研究并取得一定进展,研究表明两药配伍能通过多成分、多靶点、多途径发挥抗肿瘤作用^[10],相较于单药、单体而言具有协同增效的优势,与中医学的整体观念相符合。目前尚缺乏对相关研究结果系统的整合与梳理,故本文从配伍效应、作用机制 2 个方面对黄芪-莪术抗肿瘤的研究现状进行综述,以期为黄芪-莪术药对的临床应用提供更详实的科学依据。

1 黄芪-莪术配伍效应研究进展

“增效”是中药配伍的核心目的之一,可提高对“病、证、症”的针对性^[11]。黄芪-莪术配伍使用共奏益气活血之功,达

遏制肿瘤生长及转移之效。大量研究表明黄芪-莪术配伍后有利于抗肿瘤功效的增强和扩大,本文以单体-组分-单味药-药对为主线,对黄芪-莪术配伍增效的比较研究进行梳理,并对其配伍前后物质基础的差异进行探讨。

1.1 黄芪-莪术配伍增效的比较研究

1.1.1 单味药-药对的药效比较 许成勇等^[12]研究证实黄芪-莪术能协同抑制 Lewis 荷瘤小鼠肺转移,其促进肿瘤组织 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达的作用优于单药组,抑制基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达的作用与莪术接近、优于单用黄芪,二药通过协同抑制上皮间充质转化(EMT)进程从而抑制肿瘤进展。杨倩宇等^[13]采用 Lewis 肺癌移植瘤小鼠模型,证实黄芪-莪术水煎液可通过抑制表皮生长因子受体(EGFR)/磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)和缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)/血管内皮生长因子(VEGF)信号通路抑制肺癌新生血管形成,作用优于黄芪、莪术单药。邓樱等^[14-15]通过体内外实验证实黄芪-莪术对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞及裸鼠肿瘤有抑制作用,与模型组相比,配伍组上调磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)、下调 PI3K、Akt1、Akt2 表达的作用更显著,提示黄芪-莪术的抑瘤能力明显优于单药,其机制可能与激活 PTEN 基因、抑制 PI3K/Akt 信号通路有关。体内实验证实黄芪-莪术对人卵巢癌 HO-8910 移植瘤具有抑制作用,且能下调肿瘤组织中基质金属蛋白酶-2(MMP-2)和 VEGF 蛋白表达,其效果优于黄芪、莪术单药^[16]。黄芪-莪术含药血清能抑制胃癌 MKN45 细胞增殖,并诱导其分化,相较于单用黄芪具有增加疗效的优势,相较于单用莪术具有维持疗效稳定的优势^[17]。骆殊等^[18-19]通过体内实验证实黄芪-莪术水煎液能抑制 MKN-45 胃癌裸鼠肿瘤生长、肝转移及环氧合酶-2(COX-2)表达,并通过细胞实验证实黄芪-莪术能下调 MKN-45 细胞 COX-2、核转录因子- κ B(NF- κ B)和 MMP-2 mRNA 的表达,配伍组的作用均明显大于单药组,推测黄芪-莪术可能通过调控 COX-2、NF- κ B 进而影响 MMP-2 和 VEGF 的表达,从而抑制胃癌浸润、转移。

1.1.2 单体-组分的药效比较 体外实验表明,黄芪总皂苷与莪术醇均能抑制 HUVECs 细胞毛细血管样结构的形成和血管内皮细胞增殖,二者联用可协同强化抑制 EGFR/PI3K/Akt 信号通路,进而抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路,从而发挥抑制肿瘤血管生成的作用^[20]。鲍宁等^[21]运用 Chou-Talalay 数学模型对双去甲氧基姜黄素和黄芪皂苷 II 的协同作用效果进行评价,结果显示与单独给药相比,联合用药组的肝癌 HepG2 细胞活性显著下降,各浓度联合用药组在中位有效剂量(组合指数 < 1)时均显示出协同作用,当二者浓度均为

0.625 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时表现出最佳协同效果,能诱导 HepG2 细胞停滞于 G₂/M 期进而抑制细胞增殖。毛蕊异黄酮-双去甲氧基姜黄素在体外能协同抑制卵巢癌 SKOV3 和 Hey 细胞的增殖、迁移和侵袭,在卵巢癌 Hey 荷瘤裸鼠实验中,二者对肿瘤的抑制作用也具有协同效应,其潜在机制可能与抑制微小染色体维持蛋白 2(MCM2)表达,从而阻滞细胞周期、影响 EMT 进程有关^[22]。黄芪甲苷配伍姜黄素能下调 HIF-1 α 与 VEGF 的表达,效果明显优于单药,表明黄芪甲苷与姜黄素能协同抑制肿瘤新生血管形成,从而抑制人肝癌 HepG2 裸鼠肿瘤生长^[23]。ZHANG 等^[24]证实黄芪甲苷-姜黄素对抑制 HepG2 裸鼠肿瘤微血管形成和肿瘤生长具有协同作用,其机制与调节血管生成和血栓形成相关因子及微小核糖核酸(miRNA)的表达有关。在 SGC7901 胃癌细胞中,黄芪甲苷联合 β -榄香烯可抑制 COX-2 及前列腺素 E₂(PGE₂) 的表达,二者联用具有协同增效的优势^[25]。

1.1.3 黄芪-莪术不同配伍比例的药效比较 剂量比例是研究配伍关系的重要方面,是影响药对药效的关键因素。临床上黄芪-莪术配比不固定,具有一定的灵活性,药效学研究通过药物试验为药对剂量配比提供了科学依据。

体内实验证明,不同剂量配比的黄芪-莪术(1:1,2:1,3:1)均能使 Lewis 移植瘤小鼠瘤重和肺转移数量下降,其中以 3:1 组的抑瘤率最高,约为 49.22%,接近顺铂^[26]。许成勇等^[27-28]设置不同配比(0:1,1:1,2:1,3:1)的黄芪-莪术处理 Lewis 小鼠,结果显示 3:1 配比组对瘤组织肿瘤组织微血管密度(MVD)和 VEGF 蛋白的抑制的效果更佳,提示较高比例的黄芪更有利于该药对抑制肿瘤血管形成,其机制可能与黄芪能加强莪术对肿瘤细胞转化生长因子- β (TGF- β)、HIF-1 α 表达的抑制作用有关。孙若岚等^[29]结合聚类分析和主成分分析方法观察不同配比的黄芪-莪术(1:0,3:1,2:1,3:2,1:1,2:3,1:2,1:3,0:1)对结肠癌的干预效应,结果显示不同配比的黄芪-莪术均能抑制肿瘤生长和肝转移,在抑制肿瘤生长方面 1:1 组效果最优,在改善肿瘤小鼠体质量效果和抑制肿瘤肝转移方面 2:1 组效果最优,2:1,1:1,2:3 组上调 E-cadherin 蛋白表达的效果最显著,其中 2:1 配比组中心距离假手术组最短,对小鼠结肠癌干预作用最佳。用不同剂量配比的黄芪-莪术(0:1,1:2,1:1,2:1,1:0)水煎液灌胃给药处理人乳腺癌 MDA-MB-231 荷瘤小鼠,结果表明,相较于模型组,黄芪-莪术 2:1 组肿瘤体积最小,对 PI3K、Akt1 和 Akt2 基因表达水平的抑制作用最强,对 PTEN 基因表达的促进作用最明显,提示黄芪-莪术 2:1 组对人乳腺癌 MDA-MB-231 小鼠的抑瘤作用最强^[15]。谭喜莹等^[30]运用气相色谱法(GC)测定不同剂量配比下的黄芪-莪术药对中莪术挥发油中具有抗肿瘤活性的成分含量的差异,结果显示当黄芪-莪术以 2:1 配伍时,具有抗肿瘤活性的莪术醇、 β -榄香烯、新莪术二酮、吉马酮含量最高,抗肿瘤效果较好,3:1 次之。

1.1.4 黄芪-莪术不同提取方法的药效比较 不同的提取方式为临床应用提供了多样化的选择,同时可能影响药对中活性成分的溶出。姚远等^[31-32]研究表明 95% 乙醇、50% 乙醇、水提醇沉和传统水煎组均能抑制 H22 荷瘤小鼠肿瘤生长,其

中只有 95% 和 50% 乙醇组提取物能抑制瘤组织中 NF- κ B p65 蛋白表达,同时能抑制人肝癌 HepG2 细胞生长并诱导其凋亡。对 H22 荷瘤小鼠外周血进行检测,发现 4 种提取方式均能通过调节外周血常规、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞亚群和白细胞介素-2(IL-2)的水平而发挥抗肿瘤作用,不同提取方式侧重调节的细胞种类不同。仝立国等^[33]通过体内外实验比较水煎法、水提醇沉法、95% 乙醇和 50% 乙醇提取法对黄芪-莪术抗肿瘤效果的影响,结果显示,各组对肝癌 H22 细胞和 H22 荷瘤小鼠均显示出较好的抑瘤作用,其中醇提物在体内外抑瘤效果更优,其在功效上侧重于诱导细胞凋亡和抗肿瘤新生血管形成;水提醇沉组和水煎组提取物则表现出更好的免疫调节功能,表明不同提取工艺得到的提取物发挥抗肿瘤的作用机制不完全相同。

1.2 黄芪-莪术配伍前后物质基础差异研究 黄芪-莪术配伍的药效物质基础是揭示其协同抗肿瘤作用机制的重要前提。黄芪中皂苷类、多糖类和黄酮类化合物在抗肿瘤方面发挥主要作用^[34]。莪术抗肿瘤主要药效成分包括姜黄素、 β -榄香烯、莪术醇、莪术酮、莪术二酮、吉马酮等^[35]。现代科学研究表明黄芪-莪术配伍前后化学物质基础结构存在差异。

吴佳菲等^[36]建立高效液相色谱法(HPLC)对黄芪与莪术单煎、单煎后合并及黄芪与莪术共煎(2:1)的 8 个主要化学成分进行含量测定,结果显示 8 个化学成分(黄芪甲苷、黄芪皂苷 I、黄芪皂苷 II、芒柄花黄素、毛蕊异黄酮、吉马酮、莪术二酮、莪术醇)在合煎液中的含量均高于在单煎液及药对 1:1 的单煎合并液中的含量,两药配伍后莪术挥发油成分的煎出率显著提高,为莪术单煎的 3~4 倍,推测黄芪可能对莪术的挥发油成分具有助溶或保护作用。孙若岚^[37]运用超高效液相色谱-串联四极杆/线性离子阱质谱法(UPLC-Qtrap-MS)测定黄芪-莪术 9 个不同配伍比例(1:0,3:1,2:1,3:2,1:1,2:3,1:2,1:3,0:1)14 种主要活性成分的含量,结果显示各配伍组中各有效成分含量均高于单味药组,不同配伍比例下的活性成分含量各不相同,其中黄芪-莪术 2:1 组对结肠癌的干预作用最强,对其有效成分进行测定,发现具有明确抗肿瘤作用的化学成分如黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、 β -榄香烯、姜黄素的含量增加,推测黄芪、莪术共煎有利于抗肿瘤有效成分的溶出,为二者配伍协同增强抗肿瘤药效提供了依据。

综上所述,黄芪、莪术单用均可发挥抗肿瘤效果,两药配伍使用可发挥协同增效的作用。黄芪与莪术配伍能改善部分抗肿瘤活性成分溶解度低、稳定性差的问题,其药效随着配伍比例、提取方法等因素的不同而发生变化。现有研究表明当黄芪-莪术配伍比例为 1:1,2:1,3:1 时抗肿瘤效果最佳,与临床实际用药比例规律相符合。

2 黄芪-莪术药对抗肿瘤药理机制研究进展

2.1 抑制细胞增殖 恶性肿瘤的关键标志之一为细胞分裂失控而导致的异常增殖。细胞分裂主要由细胞周期蛋白(Cyclin)和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)组成的复合物控制,靶向细胞周期调控被认为是有效的抗癌手段^[38]。鲍宁等^[21]通过体外细胞实验证实黄芪-莪术药对 6 个核心成分(黄芪甲苷、黄芪皂苷 II、芒柄花素、双去甲氧基姜黄素、莪术

醇、姜黄素)均呈剂量相关性抑制 HepG2 细胞的增殖,其中黄芪皂苷 II 联合双去甲氧基姜黄素可协同增效下调 Cyclin B₁ 和 CDK1 的表达,诱导 HepG2 细胞发生 G₂/M 期阻滞,从而抑制细胞增殖。MCM2 与肿瘤的增殖、迁移、侵袭和转移密切相关,毛蕊异黄酮-双去甲氧基姜黄素可能通过干预 MCM2 从而调控细胞周期相关蛋白 CDK4、Cyclin D₁ 和细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子 1A(p21),使细胞发生 G₀/G₁ 期阻滞,进而抑制卵巢癌 Hey 和 SKOV3 细胞增殖及 Hey 荷瘤裸鼠肿瘤生长,作用呈浓度和时间依赖性^[22]。此外,在人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中,黄芪-莪术能通过上调 PTEN 基因和下调 p-Akt 的表达抑制细胞增殖^[15]。梁立等^[39]证实黄芪-莪术呈浓度依赖性地下调 C-C 趋化因子配体 3 (CCL3)/C-C 趋化因子受体 5 (CCR5)轴、CXC 趋化因子配体 10 (CXCL10)/CXC 趋化因子受体 3 (CXCR3)轴 mRNA 和蛋白的表达,抑制结肠癌 CT26.WT 原位移植瘤增殖。

2.2 诱导细胞凋亡和自噬 凋亡是机体严密调控的细胞程序性死亡方式,对维持内环境稳定和器官正常生理功能具有重要意义。癌细胞常因凋亡逃逸而增殖失控,因此诱导凋亡成为抗癌的有效策略之一。B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 蛋白家族是线粒体凋亡途径的关键调节因子,当以 Bcl-2 为代表的抗凋亡蛋白和以 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 为代表的促凋亡蛋白比例失衡时,线粒体结构和功能的完整性发生变化,释放细胞色素 C (CytC) 并激活胱天蛋白酶 (Caspase),促进细胞凋亡^[40]。体内实验证实黄芪-莪术能下调肝癌 HepG2 荷瘤裸鼠和卵巢癌 HO-8910 荷瘤裸鼠组织中 Bcl-2 表达,诱导细胞凋亡^[41-43]。黄芪-莪术能浓度依赖性地下调体内外人结肠癌 HT-29 细胞中 Bcl-2 蛋白表达,上调 Bax、Caspase-3、cleaved Caspase-3 蛋白表达,从而促进细胞凋亡^[44]。在肺癌 A549 细胞中,黄芪多糖联合姜黄素在化学缺氧条件下能够下调 Bcl-2 蛋白表达,上调 Bax、Caspase-3 蛋白表达,促进细胞的凋亡^[28]。肿瘤蛋白 53 (TP53) 是一种重要的抑癌基因,其主要机制是促进新生肿瘤细胞发生凋亡^[45]。黄芪-莪术能上调 p53 蛋白表达,使宫颈癌 SiHa 细胞发生 G₀/G₁ 期阻滞,诱导细胞早期凋亡^[46]。李潇等^[47]发现黄芪-莪术可通过促进 CD8⁺T 细胞分化为 γ 干扰素 (IFN- γ)⁺ T 细胞和 CD28⁺TCF⁺ 细胞,并增加 IFN- γ 释放,诱导肿瘤细胞凋亡。

自噬是细胞通过溶酶体途径分解和清除有害物质的过程,机体自噬系统的失常是肿瘤发生与转移的重要原因之一。自噬特异性基因 (Beclin1) 能促进自噬蛋白向吞噬体定位,是自噬启动的关键因子^[48],其高表达可以作为自噬活跃的标志。于泓洋等^[49]研究表明黄芪-莪术能够上调 Beclin1 的表达,促进自噬的启动和成核,并抑制微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 家族的共轭级联从而促进自噬,其机制可能与核转录因子- κ B 抑制因子 α (I κ B- α) 的磷酸化,进而抑制 NF- κ B 通路的活化有关。Akt/叉头框蛋白 O3a (FoxO3a) 信号通路参与细胞增殖、凋亡、自噬等生物学过程,是 PI3K/Akt 信号通路的下游信号通路之一。黄柳向等^[50]研究表明黄芪-莪术能改善胃癌前病变大鼠的胃黏膜病理改变,显著抑制中介蛋

白 p62、Akt1 mRNA 表达和 LC3 I / II、Akt1 蛋白表达,促进 Beclin1、LC3 II、FoxO3a mRNA 表达和 FoxO3a 蛋白表达,提示黄芪-莪术能通过调节 Akt/FoxO3a 信号通路,促进细胞自噬而在一定程度上起到逆转胃癌前病变的作用。

2.3 抗侵袭、转移 恶性肿瘤的转移是一个高度复杂的多步骤过程。EMT 是肿瘤转移级联反应中的关键事件^[51],在此过程细胞失去上皮特征,获得间充质表型^[52],从而具备迁移、侵袭能力。在 EMT 进程中,上皮细胞标志物 E-cadherin 的表达减少,间充质细胞标志物波形蛋白 (Vimentin) 和 N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 的表达增加^[53]。体内外研究证实黄芪-莪术或其单体配伍能调节 EMT 相关蛋白的表达,从而抑制肺癌、卵巢癌、结肠癌侵袭、迁移^[12,22,29,44,54-56]。抑癌基因 p53 能够调节 EMT 和 EMT 相关肿瘤干细胞特性,从而调控肿瘤进展和转移^[57]。孙若岚等^[29]研究表明,黄芪-莪术配伍能上调结肠癌小鼠肿瘤组织中 E-cadherin 蛋白的表达,降低 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin)、p53 和 Vimentin 蛋白表达水平,从而抑制结肠癌转移。在小鼠结肠癌 CT26 细胞和肝癌 Hepa1-6 细胞中,黄芪-莪术呈浓度依赖性增强细胞的同质性黏附能力,减弱细胞与细胞外基质的黏附能力,并降低细胞的迁移能力,其潜在机制可能与上调同源性黏附相关因子 E-cadherin、抗癌 1 号蛋白 (KA11)、PTEN,下调异源性黏附相关因子如细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 (CD147)、HIF-1 α 、MMP-9 的表达相关^[54-55]。毛蕊异黄酮-双去甲氧基姜黄素可能通过影响 MCM2 的水平,进一步上调 E-cadherin,下调 Vimentin、N-cadherin 表达从而抑制卵巢癌侵袭和转移^[22]。MMPs 是一类锌依赖性内肽酶,通过降解细胞外基质 (ECM) 从而促进肿瘤转移和扩散,在癌症中高度表达^[58]。体内外研究证实黄芪-莪术能够通过下调 MMPs,减少细胞外基质与基底膜的降解和破坏,从而抑制肺癌、卵巢癌、结肠癌、肝癌的侵袭和转移^[12,16,44,54-58]。郭文晖等^[56]证实黄芪-莪术能下调 TGF- β 、Smad4、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IFN- γ 、N-cadherin、基质金属蛋白酶-7 (MMP-7) 水平,通过抑制 TGF- β /Smad4 通路和 TNF- α 的表达进而抑制 CT26.WT 结肠癌 EMT 进程和肿瘤生长。

高凝状态下,自然杀伤细胞和血液剪切力对肿瘤细胞的破坏减少,有利于侵袭和转移。研究证实黄芪-莪术可通过抑制瘤组织中补体 C5a/C5a 受体 (C5aR) 通路的表达抑制中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 形成,从而改善血液高凝状态,抑制肿瘤生长及转移^[59]。肿瘤细胞诱导血小板活化并聚集在肿瘤细胞周围这一过程称为肿瘤细胞诱导的血小板聚集 (TCIPA),在肿瘤转移进程中发挥重要作用^[60]。徐冉等^[61]证实黄芪-莪术能降低血浆组织因子 (TF) 含量和血小板活化程度,有效抑制 TCIPA,从而抑制 Lewis 荷瘤小鼠肿瘤的转移。

曹子丰等^[62]研究表明黄芪-莪术粗提物联合奥沙利铂可以有效抑制 CT26.WT 结肠癌原位移植瘤小鼠的肝转移,其机制可能与下调 CXCR3、C-C 趋化因子受体 6 (CCR6) mRNA 及蛋白表达相关。此外,在人肺癌 A549 细胞中,黄芪-莪术配伍也被证实可以通过调节沉默信息调节因子 3 (SIRT3)/HIF-1 α 通路^[26],抑制侵袭相关蛋白 MMP-9、

COX-2、CD44 变体 6(CD44v6)表达从而起到抗肺腺癌侵袭、转移的效果。

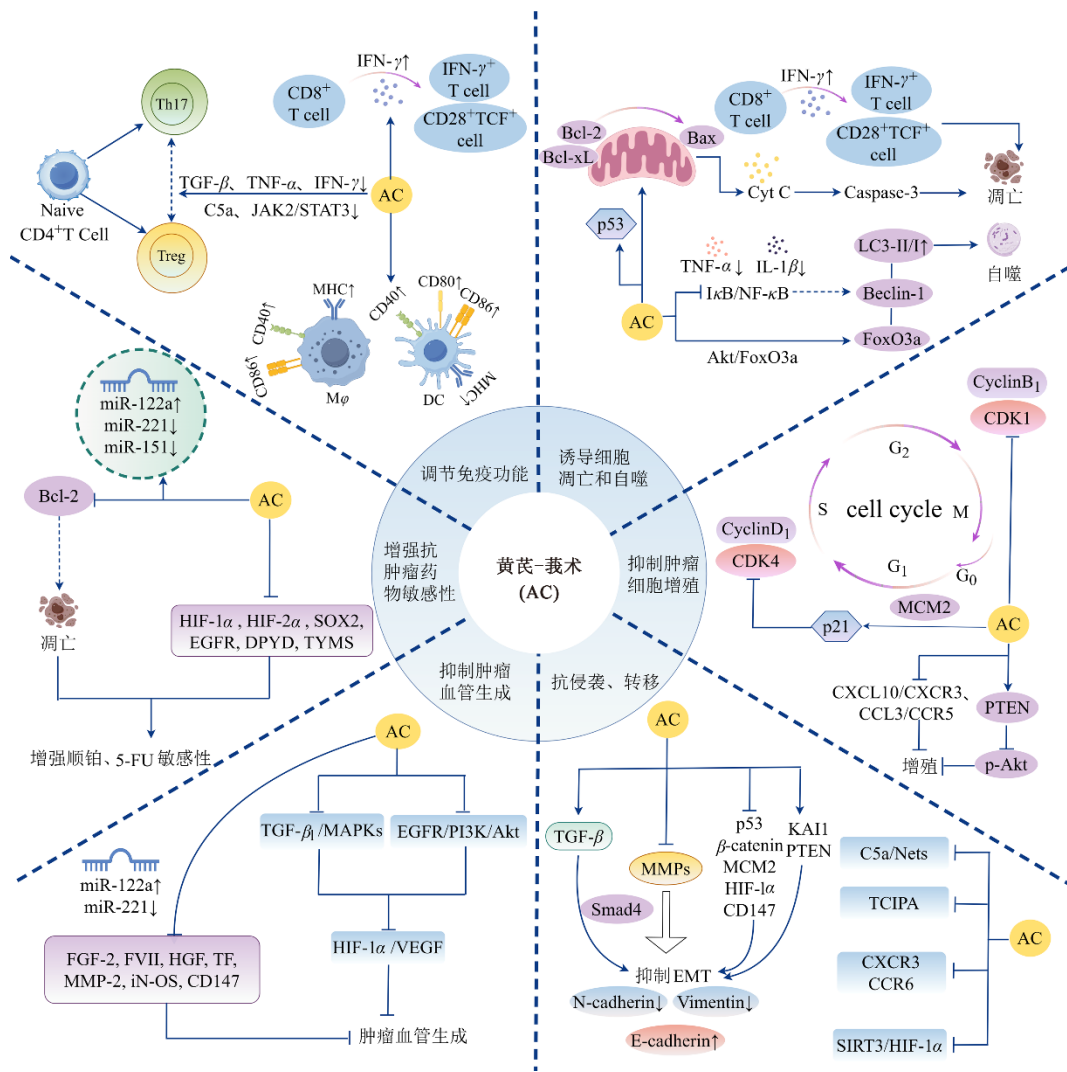
2.4 抑制肿瘤血管生成 新生肿瘤血管为肿瘤细胞提供营养和氧气,也为其生长、侵袭和转移创造了有利条件。VEGF是肿瘤血管生成的关键调节因子,通过促进内皮细胞分裂、增殖诱导肿瘤新生血管形成^[63]。实验研究证明,黄芪-莪术配伍可以下调人卵巢癌 HO-8910 移植瘤小鼠^[16]、Lewis 肺癌荷瘤小鼠^[64]瘤组织中 VEGF 的表达从而发挥抑癌作用。在肿瘤缺氧微环境下,HIF-1 α 过度表达,并通过诱导下游靶基因 VEGF 的表达促进肿瘤血管生成^[65]。体内实验证实黄芪-莪术配伍通过下调 HIF-1 α 、VEGF 的表达,抑制肿瘤新生血管形成,进而抑制人肝癌 HepG2 裸鼠肿瘤生长^[23,66-67]。EGFR/PI3K/Akt 信号通路是重要的抗凋亡通路,并在肿瘤血管生成的过程中发挥着关键的生物学功能,能通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/牛 p70 核糖体蛋白 S6 激酶 1(p70S6K1)信号轴进一步促进 HIF-1 α /VEGF 信号通路,进而抑制肿瘤血管生成。杨倩宇等^[13,20]研究证实黄芪-莪术可通过影响 EGFR/PI3K/Akt 及 HIF-1 α /VEGF 信号通路,下调其中 EGFR、Akt、VEGF mRNA 的转录及蛋白表达,发挥抗肿瘤血管生成的作用,并通过体外细胞实验进一步证实黄芪总皂苷与莪术醇可以协同增强抑制 EGFR/PI3K/Akt 及 HIF-1 α /VEGF 信号通路,抑制肿瘤进展。成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)是目前发现的最有效的血管形成因子之一,能趋化毛细血管内皮细胞迁移至胶原基质,形成毛细血管样管道^[68]。体内实验表明黄芪-莪术能通过下调 HO-8910 卵巢癌荷瘤裸鼠瘤组织中 FGF-2(I、II 期)和 MMP-2(II 期)的表达从而发挥抑制肿瘤血管形成的作用^[41-42]。ZHANG 等^[24]研究证实在 HepG2 人肝癌荷瘤裸鼠模型中,黄芪甲苷和姜黄素对血管生成因子 VEGF、FGF-2、MMP-2 和肝细胞生长因子(HGF),血栓形成相关因子 TF 和凝血因子 VII(FVII)具有协同抑制作用,其机制可能与上调微小 RNA-122a(miR-122a)和下调微小 RNA-221(miR-221)的表达有关。在 Lewis 肺癌荷瘤小鼠和肺癌 A549 细胞中,黄芪-莪术及黄芪多糖-姜黄素能不同程度地下调 TGF- β_1 、HIF-1 α 、VEGF、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)及其各自的磷酸化形式的表达,通过抑制 TGF- β_1 /MAPKs/HIF-1 α 信号通路发挥抑制肿瘤血管生成的作用^[28]。此外,臧文华等^[69-70]研究表明黄芪-莪术还可降低肿瘤组织中的 TF、FVII、HGF、CD147、诱导型一氧化氮合酶(iNOS) mRNA 及蛋白的表达从而抑制肿瘤新生血管形成,且联合顺铂使用具有增效作用。

2.5 调节免疫功能 辅助性 T 细胞 17(Th17)和调节性 T 细胞(Treg)是由 CD4⁺T 淋巴细胞分化的 2 种亚型,二者的动态平衡有助于维持机体自身免疫稳态,并影响着癌症的发生发展及治疗^[71]。TGF- β 、TNF- α 、IFN- γ 对 Th17/Treg 细胞的平衡产生影响,TGF- β /Smad4 信号传导通路具有抑制结肠恶性肿瘤转移的作用,敲除 Smad4 后可阻断 TGF- β 诱导的 EMT^[72]。郭文晖等^[56]建立 CT26.WT 结肠癌原位移植瘤小鼠模型,通过实验表明黄芪-莪术药对可调节 Th17/Treg 细胞

的平衡,不同程度地下调脾组织中 CD4⁺IL-17⁺细胞表达,上调 CD4⁺FoxP3⁺细胞表达,且联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)作用更优,同时能下调瘤组织及血液 TGF- β 、Smad4、TNF- α 、IFN- γ 、N-cadherin、MMP-7 的 mRNA 及蛋白表达,抑制肿瘤生长。Janus 激酶 2(JAK2)/信号传导和转录激活因子 3(STAT3)通路的过度活化可导致 Th17 和 Treg 细胞比例失衡,强化免疫抑制状态,从而促进肿瘤免疫逃逸和进展^[73]。据报道,补体 C5a 及其受体的高表达与 JAK2/STAT3 通路的活化相关^[74],而抑制补体 C5a 可显著抑制 JAK2/STAT3 通路的活化从而抑制肿瘤生长^[75]。研究证实黄芪-莪术可以下调补体 C5a 水平,抑制 JAK2/STAT3 通路的过度活化,进而纠正 Th17/Treg 比例失衡,打破机体免疫抑制状态从而发挥抑癌作用^[76]。肿瘤组织中存在肿瘤血管-免疫交联作用机制^[77],而 CD8⁺T 细胞和 IFN- γ 细胞在其中起到重要的枢纽作用^[47,78]。李潇等^[47]证实黄芪-莪术能抑制肿瘤血管形成,降低瘤组织中与 IFN- γ 有关的血管生成相关因子血管内皮生长因子 A(VEGFA)、整合素 $\alpha v \beta 3$ ($\alpha v \beta 3$)、血管生成素-II(Ang-II)、MMP-9 的含量,其机制可能与黄芪-莪术能促进肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞向 CD28⁺TCF⁺细胞分化、提高 CD8⁺IFN- γ ⁺细胞比例及 IFN- γ 含量有关。 β -榄香烯、黄芪甲苷及其联用能增强小鼠树突状细胞(DC)和巨噬细胞(M ϕ)表面主要组织相容性复合体(MHC)分子和免疫相关共刺激因子的表达,且能促进 DC 细胞分泌白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-6(IL-6)等细胞因子,有助于发挥抗原提呈及促进 T 细胞应答的功能,增强机体免疫监视和免疫应答的能力^[79-80]。以上研究为黄芪-莪术配伍治疗肿瘤提供免疫学依据。见图 1。

2.6 增强抗肿瘤药物敏感性 在治疗过程中,肿瘤细胞对化疗药物敏感性的降低是影响癌症治疗效果的瓶颈问题。顺铂是目前使用最广泛、临床疗效显著的化疗药物^[81]。研究证实黄芪-莪术药对可以增强顺铂对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231^[15]、HepG2 人肝癌荷瘤裸鼠^[43,67,69-70]、Lewis 肺癌荷瘤小鼠^[49]的疗效,表现出相加或协同作用。Bcl-2 家族成员表达水平的高低影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,下调 Bcl-2 表达可通过促进肿瘤细胞凋亡从而增强化疗药物的细胞增殖抑制作用。臧文华等^[43]证实黄芪-莪术能显著诱导 HepG2 细胞凋亡,联合顺铂显示出协同增效作用,其机制可能与下调 Bcl-2 表达,并调控与肿瘤血管生成、侵袭和转移密切相关的 miR-122a、miR-221、微小 RNA-151(miR-151)的水平相关。

5-FU 对多种实体瘤具有良好的抑制作用,主要通过抑制胸苷酸合成酶(TYMS)、干扰脱氧核糖核酸(DNA)合成以达到抗肿瘤作用,然而,常因耐药性的出现而导致治疗有效性的下降^[82-83]。郭文晖等^[56]证实黄芪-莪术药对与 5-FU 联合应用能抑制结肠癌肿瘤生长,联合高、中剂量组能调节 Th17/Treg 细胞平衡,作用显著优于单用 5-FU。肿瘤干细胞具有自我更新能力和分化潜力,被认为是导致肿瘤耐药的关键驱动因素^[84],而缺氧微环境可以诱导和维持肿瘤干细胞性质^[85]。癌细胞中分别由 TYMS、二氢嘧啶脱氢酶(DPYD)基因编码的胸苷酸合成酶(TS)、二氢嘧啶脱氢酶(DPD)的高



注：↓，抑制或下调；↑，激活或上调(本图由Figdraw绘制)

图1 黄芪-莪术药对抗肿瘤作用机制

Fig. 1 Mechanism of Astragali Radix-Curcumae Rhizoma on antitumor

表达限制了5-FU抗肿瘤药效的发挥^[82]。黄芪-莪术药对抗肿瘤药理作用及其作用机制具体见增强出版附加材料。

3 结语与展望

黄芪-莪术是益气活血法防治肿瘤的经典药对，抗癌效果确切，临床应用广泛。本文从黄芪-莪术抗肿瘤的配伍效应、药理作用机制2个方面阐释其配伍的科学性。黄芪-莪术配伍后抗肿瘤活性显著提高，具有协同增效的优势，研究表明两药配伍能改善部分功效物质溶解度低、稳定性差的问题，且药对的剂量比例与提取方式也可能对药效产生影响。黄芪-莪术具有多种抗肿瘤活性成分，配伍后能通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡和自噬、抗侵袭和迁移、调节免疫功能、增强抗肿瘤药物敏感性等多种途径协同发挥抗肿瘤作用。相较于传统化疗药物而言具有作用机制广泛、毒副作用小、价格低廉等优势，因此，可以预见黄芪-莪术药对具有良好的临床抗肿瘤应用前景。

目前，针对黄芪-莪术药对的研究仍存在较多不足，本文基于现有研究提出以下展望：①黄芪-莪术的化学成分复杂

多样，在体外煎煮及体内吸收、分布和代谢的过程中会发生复杂的动态化学变化，目前对于该药对的研究主要集中在检测体外煎煮过程中化学物质的变化情况，而对于体内过程中物质基础如何发生变化的研究较少，后续研究或可考虑从此方面开展，探究病理状态下药动学的参数变化，并利用在体肠循环技术、动物实验与数学模型相结合等方法解析药物在体内的吸收、分布和代谢情况。②药对中单体及组分的研究揭示了药对的物质基础，解决了药对研究中的关键科学问题，有助于提高中药药对的国际认可度。今后可借助目前国内外中药单体研究的热度，进一步筛选出黄芪-莪术中具有最佳药效的单体成分组合，优化配伍比例、确定最适剂量，为中医药的现代化提供理论支持。黄芪-莪术不同的配伍比例对应不同的“证”，而针对不同“证”的作用靶点、机制及规律的研究具有一定科学价值；此外，探索黄芪-莪术在不同的肿瘤分子亚型及临床分期下的配伍效应及作用机制也是未来的研究方向。③药对中各成分之间的相互作用机制仍处于探索阶段，未来可借助高通量筛选技术、多组学联合分析技

术等手段,系统性地揭示黄芪-莪术及其成分作用途径和协同效应。④现阶段对黄芪-莪术单独应用抗肿瘤的研究较多,今后可加强中医药与西医组合疗法的研究。⑤目前该药对的研究集中于基础研究,尚缺乏临床数据支持和循证医学证据,今后力求开展多中心、大样本、高质量的临床研究,以指导黄芪-莪术药对的临床应用和新药研制开发。

[参考文献]

- [1] HYUNA S, JACQUES F, REBECCA L S, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 刘萍,王平,刘松林,等. 基于药对探讨中药复方配伍规律的思考[J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(9): 1833-1835.
LIU P, WANG P, LIU S L, et al. Consideration on rules of compound prescriptions of Chinese medicine from point of herb-pair[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2010, 28(9): 1833-1835.
- [3] 李伟霞,唐于平,史旭芹,等. 药对研究(IV)——药对的配伍效应[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(24): 4203-4207.
LI W X, TANG Y P, SHI X Q, et al. Research on Chinese medicine pairs(IV)——Their compatibility effects[J]. *China J Chin Mater Med*, 2013, 38(24): 4203-4207.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 286,315.
Edited by China Pharmacopoeia Committee. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Volume I* [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 286, 315.
- [5] LEE Y H, SONG N Y, SUH J Y, et al. Curcumin suppresses oncogenicity of human colon cancer cells by covalently modifying the cysteine 67 residue of SIRT1[J]. *Cancer Lett*, 2018, 431: 219-229.
- [6] JESSAY G D, IFEANYI D N, PETER J H. Curcumin and cancer: Barriers to obtaining a health claim[J]. *Nutr Rev*, 2015, 73(3): 155-165.
- [7] AJAIKUMAR B K, DEVIVASHA B, CHOUDHARY H, et al. Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways[J]. *Clin Sci*, 2017, 131(15): 1781-1799.
- [8] 徐冉. 窦永起教授诊治恶性肿瘤学术经验总结与研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院, 2019.
XU R. The Summary and experimental research of professor DOU Yongqi's academic experiences in diagnosis and treatment of malignant tumors[D]. Beijing: Chinese People's Liberation Army Medical School, 2019.
- [9] 尹刚,唐德才. 浅议黄芪-莪术在治疗妇科肿瘤中的配伍意义[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(7): 1376-1377.
YIN G, TANG D C. A brief discussion on the compatibility significance of *Astragalus membranaceus* and *Curcuma zedoaria* in the treatment of gynecological tumors [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2014, 41(7): 1376-1377.
- [10] 谭喜莹,陶靖,张宇,等. 基于网络药理学及实验研究探究黄芪-莪术药对治疗胃癌的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(18): 5056-5067.
TAN X Y, TAO J, ZHANG Y, et al. Mechanism of *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* in treating gastric cancer based on network pharmacology and experimental verification [J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(18): 5056-5067.
- [11] 管树杰,王凯,李霖,等. 药对配伍理论疏义[J]. *中医杂志*, 2023, 64(17): 1729-1733.
ZAN S J, WANG K, LI L, et al. Sorting and elaborating on the combination theory of herb pairs [J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 64(17): 1729-1733.
- [12] 许成勇,徐冉,王毓国,等. 黄芪-莪术单药及配伍通过影响上皮间质转化抑制Lewis荷瘤小鼠肺转移的研究[J]. *北京中医药*, 2019, 38(4): 336-339, 401.
XU C Y, XU R, WANG Y G, et al. Inhibition of *Astragalus membranaceus*, *Curcuma* and its compatibility on lung metastases in Lewis tumor-bearing mice through influencing tumor epithelial-mesenchymal transition [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2019, 38(4): 336-339, 401.
- [13] 杨倩宇,闫梓乔,李潇,等. 黄芪-莪术抑制肺癌血管生成及其对EGFR/PI3K/Akt和HIF-1 α /VEGF信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(7): 4039-4043.
YANG Q Y, YAN Z Q, LI X, et al. Inhibition of angiogenesis of lung cancer by *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* and its effects on EGFR/PI3K/Akt and HIF-1 α /VEGF signaling pathways [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(7): 4039-4043.
- [14] 邓樱,唐润伟,卫菊,等. 黄芪-莪术对人乳腺癌的抑制作用及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52(3): 255-263.
DENG Y, TANG R W, WEI J, et al. Inhibitory effect of Huangqi and Ezhu on human breast cancer and its molecular mechanism [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2021, 52(3): 255-263.
- [15] 邓樱,唐润伟,卫菊,等. “黄芪-莪术”药对通过PTEN与p-Akt对人乳腺癌细胞增殖的影响[J]. *世界中医药*, 2021, 16(11): 1712-1716.
DENG Y, TANG R W, WEI J, et al. Effects of "Radix Astragali seu Hedysari-Rhizoma Curcumae" on proliferation of MDA-MB-231 cells through PTEN and p-Akt [J]. *World Chin Med*, 2021, 16(11): 1712-1716.
- [16] 尹刚,唐德才,戴建国,等. 黄芪-莪术配伍对人卵巢癌HO-8910原位移植瘤组织中MMP2和VEGF表达的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2014, 30(1): 53-56.
YIN G, TANG D C, DAI J G, et al. Effect of compatibility of astragalus plus zedoary on the expression of MMP2 and VEGF in orthotopic transplantation tumor tissue of HO-8910 ovarian carcinoma *in situ* [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2014, 30(1): 53-56.
- [17] 郑凯,沈洪. 黄芪莪术配伍药物血清对胃癌MKN45细胞增殖和分化的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(8): 1372-1374.

- ZHENG K, SHEN H. Effect of drug serum of compatibility *Astragalus* and *Curcumae* on proliferation and differentiation of human gastric cancerous cell strain MKN45[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2009, 36(8): 1372-1374.
- [18] 骆殊, 邵佳, 沈洪, 等. 黄芪莪术配伍抑制MKN-45裸鼠人原位胃癌模型肿瘤生长、转移及COX-2表达的增效研究[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(5): 1164-1165.
- LUO S, SHAO J, SHEN H, et al. A study on the synergistic effect of *Astragalus membranaceus*-*Curcuma zedoaria* compatibility in inhibiting tumor growth, metastasis, and COX-2 expression in human orthotopic gastric cancer model in nude mice of MKN-45[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2012, 23(5): 1164-1165.
- [19] 骆殊, 沈洪, 朱学军, 等. 黄芪、莪术配伍对胃癌MKN-45细胞COX-1、COX-2、NF- κ B、VEGF、MMP-2表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(4): 351-353, 458.
- LUO S, SHEN H, ZHU X J, et al. Influence of compatibility of *Astragalus mongholicus* and blue turmeric rhizome on expression of COX-1, COX-2, NF- κ B, VEGF and MMP-2 in gastric cancer cell MKN-45[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2009, 18(4): 351-353, 458.
- [20] 杨倩宇, 闫梓乔, 李潇, 等. 黄芪总皂苷与莪术醇抑制肿瘤血管生成及其对EGFR/PI3K/Akt和HIF-1 α /VEGF信号通路的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(6): 1115-1120, 1125.
- YANG Q Y, YAN Z Q, LI X, et al. Astragalosides and Curcumol inhibit tumor angiogenesis and affect EGFR/PI3K/Akt and HIF-1 α /VEGF signaling pathways[J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2022, 17(6): 1115-1120, 1125.
- [21] 鲍宁, 陈子超, 刘名玉, 等. 整合生物信息学与实验验证解析黄芪-莪术药对抗肝癌配伍机制[J]. *中草药*, 2024, 55(1): 114-126.
- BAO N, CHEN Z C, LIU M Y, et al. Mechanisms of *Astragali Radix*-*Curcumae Rhizoma* herb pair for anti-hepatocellular carcinoma by integrating bioinformatics and experimental validation[J]. *Chin Tradit Herb Drug*, 2024, 55(1): 114-126.
- [22] 孙腾飞. 毛蕊异黄酮-双去甲氧基姜黄素联合靶向MCM2抑制卵巢癌增殖转移机制研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- SUN T F. The mechanism of calycosin-bisdemethoxycurcumin combination targeting MCM2 to inhibit the proliferation and metastasis of ovarian cancer[D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2023.
- [23] 骆殊, 尹刚, 唐德才. 黄芪甲苷与姜黄素配伍对人肝癌裸鼠原位移植瘤新生血管生成的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(S1): 12-13.
- LUO S, YIN G, TANG D C. Effects of Astragaloside IV combined with curcumin on angiogenesis in orthotopically transplanted human hepatocellular carcinoma tumors in nude mice[J]. *Chin J Cancer Prevent Treat*, 2016, 23(S1): 12-13.
- [24] ZHANG S, TANG D, ZANG W H, et al. Synergistic inhibitory effect of traditional Chinese medicine astragaloside IV and curcumin on tumor growth and angiogenesis in an orthotopic nude-mouse model of human hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(2): 465-473.
- [25] 曹丽萍, 沈洪, 刘丽, 等. 黄芪甲苷、 β -榄香烯对SGC7901胃癌细胞COX-2及PGE₂表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(7): 798-800.
- CAO L P, SHEN H, LIU L, et al. Effect of astragaloside and β -elemene on expression of COX-2 and PGE₂ in gastric cancer cell line SGC7901[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2010, 19(7): 798-800.
- [26] 周豫昆, 苏海华. 黄芪-莪术协同作用调节SIRT3/HIF-1 α 通路对人肺腺癌A549细胞侵袭迁移的影响[J]. *吉林中医药*, 2023, 43(5): 566-571.
- ZHOU Y K, SU H H. Effects of milkvetch root and zedora rhizome combined on the invasion and migration of A549 cells through regulating the SIRT3/HIF-1 α pathway[J]. *Jilin J Chin Med*, 2023, 43(5): 566-571.
- [27] 许成勇, 徐冉, 王毓国, 等. 不同剂量配比黄芪-莪术抑制Lewis肺癌生长转移及其对TGF- β ₁、HIF-1 α 表达的影响[J]. *北京中医药*, 2018, 37(11): 1069-1072, 1101.
- XU C Y, XU R, WANG Y G, et al. Comparison of different dosage ratio between *Astragali Radix* and *Curcumae Rhizoma* on growth and metastasis of Lewis lung cancer and the effect on expression of TGF- β ₁ and HIF-1 α [J]. *Beijing J Tradit Chin Med*, 2018, 37(11): 1069-1072, 1101.
- [28] 许成勇. 窦永起教授治疗肿瘤学术思想总结及黄芪-莪术配伍抗肿瘤血管生成机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2018.
- XU C Y. The academic experience of professor Dou Yong-qi on treating tumor and study on the mechanism of Huangqi-Ezhu formula on anti-tumor angiogenesis[D]. Beijing: Chinese People's Liberation Army Medical School, 2018.
- [29] 孙若岚, 唐德才, 顾俊菲. 黄芪-莪术配伍对结肠癌原位移植瘤小鼠模型抗结肠癌生长转移的干预效应研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(9): 2267-2275.
- SUN R L, TANG D C, GU J F. Study on intervention effect of *Astragali Radix*-*Curcumae Rhizoma* on growth and metastasis of colon cancer in orthotopic transplantation mice model of colon cancer[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(9): 2267-2275.
- [30] 谭喜莹, 刘顺, 陆媛, 等. 黄芪莪术不同比例配伍后莪术4种挥发性成分的含量变化研究[J]. *药学与临床研究*, 2024, 32(1): 36-39.
- TAN X Y, LIU S, LU Y, et al. Study on the content changes of four volatile components in *Curcumae Rhizoma* with different proportions of *Astragali Radix* and *Curcumae Rhizoma*[J]. *Pharm Clin Res*, 2024, 32(1): 36-39.
- [31] 姚远, 全立国, 冯玛莉, 等. 黄芪-莪术不同提取物抗肿瘤作用研究[J]. *中国现代医生*, 2017, 55(7): 33-36, 169.
- YAO Y, TONG L G, FENG M L, et al. Study on anti-tumor

- effect of different extracts of *Astragalus* and *Curcuma zedoaria* Rose[J]. *China Mod Doct*, 2017, 55(7): 33-36, 169.
- [32] 姚远, 全立国, 冯玛莉, 等. 黄芪-莪术不同提取物对小鼠H22荷瘤的抑制作用及免疫调节的影响[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2016, 10(22): 3396-3400.
YAO Y, TONG L G, FENG M L, et al. Effects of different extracts of *Astragalus* and *Rhizoma Curcumae* on H22 tumor-bearing and immunological regulation[J]. *Chin J Clin: Elect Edit*, 2016, 10(22): 3396-3400.
- [33] 全立国, 宋美卿, 杨铃, 等. 黄芪-莪术抗肿瘤定向功效成分群的筛选及作用机制研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2017, 11(24): 2499-2506.
TONG L G, SONG M Q, YANG Q, et al. Screening of specific anti-hepatoma components of *Astragalus/Rhizoma Curcumae* and a preliminary study of underlying mechanisms[J]. *Chin J Clin (Elect Edit)*, 2017, 11(24): 2499-2506.
- [34] 丁倩倩, 陈威, 辛佳芸, 等. 黄芪抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10): 113-118, 278.
DING Q Q, CHEN W, XIN J Y, et al. Research progress of anti-tumor active ingredients and mechanism of Huangqi (*Astragali Radix*)[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(10): 113-118, 278.
- [35] 李泽宇, 曹瑞, 郝二伟, 等. 广西莪术化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. *中草药*, 2021, 52(15): 4687-4699.
LI Z Y, CAO R, HAO E W, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Curcuma kwangsiensis* and prediction of its quality marker (Q-Marker)[J]. *Chin Tradit Herb Drug*, 2021, 52(15): 4687-4699.
- [36] 吴佳菲, 姚映芷, 尹刚, 等. HPLC对黄芪和莪术单煎、单煎后合并及共煎的有效成分含量分析[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(4): 1567-1570.
WU J F, YAO Y Z, YIN G, et al. HPLC analysis of single, merging, and boiled together in *Astragali Radix* and *Curcumae Rhizoma*[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33(4): 1567-1570.
- [37] 孙若岚. 黄芪-莪术抗结肠癌配伍效应及调控肠道菌群介导的SDF-1/CXCR4/NF- κ B通路的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
SUN R L. Study on the compatibility effect of *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* anti-colon cancer and its mechanism of regulating gut microbiota mediated SDF-1/CXCR4/NF- κ B pathway[D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.
- [38] ZHANG L X, HEI R X, LI X, et al. CDK inhibitors in cancer therapy, an overview of recent development. [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(5): 1913-1935.
- [39] 梁立, 齐卓操, 杨心玥, 等. 黄芪莪术联合5-氟尿嘧啶对CT26.WT原位移植瘤小鼠CXCL10/CXCR3轴和CCL3/CCR5轴表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2022, 45(1): 62-72.
LIANG L, QI Z C, YANG X Y, et al. Combined effects of
- Huangqi and Ezhu with 5-fluorouracil on CXCL10/CXCR3 and CCL3/CCR5 expression in mice with CT26. WT orthotopic transplanted tumor[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 45(1): 62-72.
- [40] DOUGLAS R G. The mitochondrial pathway of apoptosis part II: The Bcl-2 protein family[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(6): a041046.
- [41] 赵凡, 尹刚, 唐德才, 等. 黄芪莪术配伍对人卵巢癌HO-8910原位移植瘤组织中FGF-2和Bcl-2表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(7): 1537-1540.
ZHAO F, YIN G, TANG D C, et al. Effect of compatibility of *Astragalus plus zedoary* on the expression of FGF-2 and Bcl-2 in orthotopic transplantation tumor tissue of HO-8910 ovarian carcinoma in Si-tu[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2015, 26(7): 1537-1540.
- [42] 时晓霞, 唐德才, 尹刚, 等. 黄芪-莪术配伍对人卵巢癌HO-8910原位移植瘤组织中MMP-2、FGF-2、BCL-2表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(6): 1312-1315.
SHI X X, TANG D C, YIN G, et al. Effect of compatibility of *Astragalus* and *Zedoary* on expressions of MMP-2, FGF-2 and Bcl-2 in orthotopic transplantation tumor tissue of HO-8910 ovarian carcinoma in situ[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2018, 36(6): 1312-1315.
- [43] 臧文华, 黄显章, 唐德才, 等. 黄芪-莪术联合顺铂诱导肝癌细胞凋亡及其对miR-122a, miR-221, miR-151表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(17): 87-91.
ZANG W H, HUANG X Z, TANG D C, et al. Effects of *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* and combined with cisplatin on apoptosis of hepatocellular carcinoma cells and expressions of miR-122a, miR-221 and miR-151[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2016, 22(17): 87-91.
- [44] 杨琦, 孙正, 朱亦邈, 等. 黄芪-莪术配伍调控EMT对结肠癌HT-29细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(3): 736-743.
YANG Q, SUN Z, ZHU Y M, et al. *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* combination inhibits proliferation, migration, and invasion of colon cancer HT-29 cells by regulating EMT[J]. *China J Chin Mater Med*, 2023, 48(3): 736-743.
- [45] BRANDON J A, GEMMA L K, ANA J, et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression?[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 104-113.
- [46] 孙浩, 郑涌泉, 徐梦瑾. 黄芪-莪术诱导宫颈癌细胞凋亡的靶网络识别及配伍机制探讨[J]. *温州医科大学学报*, 2022, 52(8): 603-612.
SUN H, ZHENG Y Q, XU M J. Target network recognition and compatibility mechanism of *Astragalus-Zedoary* inducing apoptosis of cervical cancer cells[J]. *J Wenzhou Med Univ*, 2022, 52(8): 603-612.
- [47] 李潇, 于泓洋, 田培裕, 等. 黄芪-莪术对Lewis肺癌小鼠肿瘤血管及肿瘤微环境中CD8⁺T细胞的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(5): 929-938.

- LI X, YU H Y, TIAN P Y, et al. Effect of Radix Astragali Seu Hedysari-Rhizoma curcumae on tumor vasculatures and CD8⁺T cells in tumor microenvironments of mice with lewis lung cancer[J]. World J Integr Tradit West Med, 2023, 18(5): 929-938.
- [48] JACKSON S, SEAMAN M, BROWN K, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1 [J]. Nature, 1999, 402(6762): 672-676.
- [49] 于泓洋,李潇,田培裕,等. 黄芪-莪术对Lewis肺癌小鼠NF- κ B通路及肿瘤自噬的干预作用研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(1): 90-96, 101.
- YU H Y, LI X, TIAN P Y, et al. Impact of Radix Astragali Rhizoma Curcumae on the NF- κ B pathway and tumor autophagy in Lewis lung cancer mice [J]. World J Integr Tradit West Med, 2024, 19(1): 90-96, 101.
- [50] 黄柳向,何凡应,李玲. 黄芪莪术药对调控Akt/FoxO3a信号通路对胃癌前病变的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(13): 1767-1772, 1777.
- HUANG L X, HE F Y, LI L. Mechanism of *Astragalus Zedoary* drug-pair blocking precancerous lesions of gastric cancer via Akt/FoxO3 signal pathway[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2023, 32(13): 1767-1772, 1777.
- [51] WANG B, TAN Z Q, GUAN F. Tumor-derived exosomes mediate the instability of cadherins and promote tumor progression[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15): 3652.
- [52] MOHINI S, NICOLAS Y, CHITRA V, et al. EMT: Mechanisms and therapeutic implications [J]. Pharmacol Ther, 2018, 182: 80-94.
- [53] NEHA T, ALEXANDER G, MARIANTHI T, et al. EMT as the ultimate survival mechanism of cancer cells [J]. Semin Cancer Biol, 2012, 22(3): 194-207.
- [54] 吴幸冬,唐德才. 黄芪配伍莪术对小鼠结肠癌细胞CT26黏附和迁移能力的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(13): 1176-1183.
- WU X D, TANG D C. Effects of compatibility of Radix Astragali seu Hedysa and Rhizoma Curcumae on adhesion and migration ability of colon cancer cell CT26 in mice[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 61(13): 1176-1183.
- [55] 吴幸冬. 黄芪-莪术配伍对肿瘤细胞迁移能力及黏附作用影响探究[D]. 南京:南京中医药大学, 2020.
- WU X D. To explore the effect of the compatibility of Astragalus and Curcuma on tumor cell migration and adhesion [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2020.
- [56] 郭文晖,齐卓操,关汉卿,等. 黄芪-莪术配伍联合5-氟尿嘧啶对CT26.WT结肠癌原位移植瘤模型小鼠中Th17/Treg平衡及肿瘤相关mRNA和蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 167-175.
- GUO W H, QI Z C, GUAN H Q, et al. Effect of Astragali Radix-Curcumae Rhizoma compatibility combined with 5-fluorouracil on Th17/Treg balance and tumor-related mRNA and protein expression in orthotopic xenograft model mice of CT26. WT colorectal carcinoma [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(1): 167-175.
- [57] CHANG C J, CHAO C H, XIA W Y, et al. p53 regulates epithelial-mesenchymal transition and stem cell properties through modulating miRNAs [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(3): 317-323.
- [58] AHONEN M, KÄHÄRI V M, JOHANSSON N. Matrix metalloproteinases in tumor invasion[J]. Cell Mol Life Sci, 2000, 57(1): 5-15.
- [59] 田培裕,于泓洋,李潇,等. 黄芪-莪术基于C5a/NETs途径抑制Lewis肺癌小鼠肿瘤转移的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(14): 27-36.
- TIAN P Y, YU H Y, LI X, et al. Mechanism of *Astragalus membranaceus-Curcuma zedoaria* on inhibiting tumor metastasis in mice with lewis lung cancer based on C5a/NETs pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(14): 27-36.
- [60] 孙立东,李琦,尹婕,等. 肿瘤细胞诱导的血小板聚集在肿瘤转移中的作用及鸡血藤治疗的应用展望[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 229-234.
- SUN L D, LI Q, YIN J, et al. Effect of tumor cell-induced platelet aggregation in tumor metastasis and application of *spatholobi caulis* [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(14): 229-234.
- [61] 徐冉,王毓国,窦永起. 基于抑制TCIPA研究黄芪莪术配伍抗肿瘤转移机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(3): 352-355.
- XU R, WANG Y G, DOU Y Q. Study on the anti-tumor metastasis mechanism of compatibility of *Astragalus* and *Rhizoma Curcumae* based on inhibition of TCIPA [J]. World J Integr Tradit West Med, 2019, 14(3): 352-355.
- [62] 曹子丰,唐德才,时晓霞,等. 黄芪-莪术配伍联合奥沙利铂对CT26.WT原位移植瘤小鼠中CXCR3、CCR6表达影响[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(6): 477-482.
- CAO Z F, TANG D C, SHI X X, et al. Effects of Huangqi and Ezhu combined with oxaliplatin on CXCR3 and CCR6 expression in mice with CT26. WT orthotopically transplanted tumor [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2017, 40(6): 477-482.
- [63] LIN D. Hypoxia inducible factor in hepatocellular carcinoma: A therapeutic target [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(42): 12171.
- [64] 许成勇,徐冉,王毓国,等. 黄芪-莪术配伍对Lewis肺癌生长转移及血管生成的抑制作用及机制研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(5): 596-598, 602.
- XU C Y, XU R, WANG Y G, et al. Inhibitive effects and mechanism of the compatibility of Astragali Radix and Curcumae Rhizome on the growth, metastasis and angiogenesis in Lewis lung carcinoma [J]. World J Integr Tradit West Med, 2018, 13(5): 596-598, 602.
- [65] VAHID R, ABBAS S L, MASOUD S, et al. HIF-1 α overexpression induces angiogenesis in mesenchymal stem cells [J]. Biores Open Access, 2012, 1(4): 174-183.

- [66] 臧文华,唐德才,尹刚,等. 黄芪莪术配伍对人肝癌裸鼠原位移植瘤新生血管生成的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(3): 516-518.
ZANG W H, TANG D C, YIN G, et al. Effects of the combination of *Astragalus* and *Curcuma Zedoariae* on angiogenesis in orthotopically transplanted human hepatocellular carcinoma tumors in nude mice[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2014, 25(3): 516-518.
- [67] 臧文华,唐德才,尹刚,等. 黄芪-莪术配伍及联合顺铂对人肝癌裸鼠原位移植瘤生长的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 131-136.
ZANG W H, TANG D C, YIN G, et al. Inhibition effects of compatibility of *Astragali Radix* and *Curcumae Rhizoma* and combination with cisplatin on orthotopic tumor in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2014, 20(5): 131-136.
- [68] SCOTT W, GENNER A Z, Mary M K. Comparative evaluation of TRAIL, FGF-2 and VEGF-A-induced angiogenesis *in vitro* and *in vivo*[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12):2025.
- [69] 臧文华,胡久略,唐德才,等. 黄芪-莪术联合顺铂对人肝癌裸鼠 CD147、iNOS 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4):785-788.
ZANG W H, HU J L, TANG D C, et al. Effects on expression of CD147, iNOS in nude mice of human hepatocarcinoma transplantation model by compatibility of *Radix Astragali* and *Curcuma* and combination with cisplatin [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2020, 31(4):785-788.
- [70] 臧文华,胡久略,唐德才,等. 黄芪-莪术联合顺铂对人肝癌裸鼠 TF、HGF、FⅦ表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3):100-103.
ZANG W H, HU J L, TANG D C, et al. Effect on expressions of TF, HGF and FⅦ in nude mice of human hepatocarcinoma transplantation model by compatibility of *Huangqi*(*Radix Astragali*) and *Ezhu*(*Curcuma*) and cisplatin [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2020, 38(3):100-103.
- [71] HANNAH M K, CONNOR J D, STEFANIE R B, et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(5): 458-469.
- [72] Zhao M, LOPA M, DENG C X. The role of TGF- β /SMAD4 signaling in cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(2):111-123.
- [73] HE W, ZHU Y, MU R Y, et al. A Jak2-selective inhibitor potently reverses the immune suppression by modulating the tumor microenvironment for cancer immunotherapy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 145:132-146.
- [74] CAI K, YI W, WANG Z M, et al. C5a promotes the proliferation of human nasopharyngeal carcinoma cells through PCAF-mediated STAT3 acetylation[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(5):2260-2266.
- [75] 赵洁,李容庆,杨晶. 补体 C5a/C5aR 在肿瘤发生中作用的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2023, 36(3): 333-336.
ZHAO J, LI R Q, YANG J. Research progress of complement C5a/C5aR in tumorigenesis[J]. *J Med Res Comb Traum Care*, 2023, 36(3): 333-336.
- [76] 田培裕,于泓洋,李潇,等. 黄芪-莪术对 C5a 介导 JAK2/STAT3 通路调控 Lewis 肺癌小鼠 Th17/Treg 细胞平衡影响的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(3):425-432.
TIAN P Y, YU H Y, LI X, et al. *Astragali Radix-Curcumae Rhizoma* regulates Th17/Treg cell balance in the mouse model of lewis lung carcinoma via C5a-mediated JAK2/STAT3 pathway[J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2024, 19(3): 425-432.
- [77] HUANG Y H, BETTY Y K, CHARLES K C, et al. Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3):195-203.
- [78] YU L, YANG W, QIN C, et al. Responsiveness of stromal fibroblasts to IFN- γ blocks tumor growth via angiostasis[J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6413-6421.
- [79] 林琳,沈洪,王立新,等. 黄芪甲苷、 β -榄香烯对小鼠树突状细胞免疫功能的影响[J]. 东南大学学报:医学版, 2011, 30(2):294-297.
LIN L, SHEN H, WANG L X, et al. Effects of astragaloside IV and β -elemene on immunologic function of dendritic cells in rats [J]. *Southeast Univ: Med Sci Ed*, 2011, 30(2): 294-297.
- [80] 林琳,沈洪,王立新. 黄芪甲苷、 β -榄香烯增强小鼠巨噬细胞免疫功能的体外实验研究[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(2): 129-131.
LIN L, SHEN H, WANG L X. *In vitro* experimental research on astragaloside IV and β -elemene in enhancing immunological function of macrophage [J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2011, 29(2): 129-131.
- [81] ESTERA O, JAROGNIEW J L, WIRGINIA K K, et al. Synergistic or additive pharmacological interactions between magnoflorine and cisplatin in human cancer cells of different histological origin[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2848.
- [82] XIE P, MOJ L, LIU J H, et al. Pharmacogenomics of 5-fluorouracil in colorectal cancer: Review and update[J]. *Cell Oncol*, 2020, 43(6): 989-1001.
- [83] PABLO Á, JUAN A M, HOURIA B, et al. 5-Fluorouracil derivatives: A patent review [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2012, 22(2): 107-123.
- [84] YANG L Q, SHI P F, ZHAO G C, et al. Targeting cancer stem cell pathways for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):8.
- [85] FARHADUL I, QIAO B, ROBERT A S, et al. Cancer stem cell: Fundamental experimental pathological concepts and updates[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(2): 184-191.

[责任编辑 张丰丰]