

活血化瘀中药抗肝癌作用机制研究

冯梦爽^{1,2}, 王振^{1,3}, 杨星^{1,2}, 李相辰^{1,2}, 刘江凯^{1,2}, 李素领¹

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046;
3. 河南省中医药循证医学中心, 河南 郑州 450046)

摘要:肝癌作为全球常见的消化系统恶性肿瘤, 发病率居高不下, 在我国尤为高发。目前治疗主要包括手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫疗法等, 临床上取得诸多效果, 但也存在许多不良反应, 这些不良反应对患者的生活质量产生重要影响。中医药凭借其低不良反应以及多靶点、多系统、多途径的治疗特点, 在肝癌治疗中展现出显著的潜力, 尤其是活血化瘀类中药。中医学中虽对肝癌没有明确的定义, 但大多将其归属于“积聚”“鼓胀”“胁痛”等范畴, 主要表现为胁下结成痞块, 触之有形、按之压痛, 伴随肋肋胀痛、面色晦暗、舌质紫黯或有瘀斑、脉涩等。根据其症状、舌象和脉象进行“辨证论治”, 提示在肝癌治疗过程中需重视活血化瘀药的运用。现代研究发现, 活血化瘀中药除可通过抑制肝癌细胞的增殖、转移和侵袭还有血管生成外, 亦能促进肝癌细胞凋亡和铁死亡, 同时还能通过调节人体自身免疫、增强化疗药物敏感性来提高整体治疗效果。信号通路在肝癌的发生与进展过程中扮演着关键角色。活血化瘀中药可通过作用于这些信号通路的活性, 对肿瘤细胞的生长、凋亡及代谢进程进行调控, 进而达成治疗肝癌的效果。该文通过对国内外活血化瘀类中药抗肝癌作用的研究文献进行系统评述与整合分析, 为中医药的临床应用及新药开发提供科学依据。

关键词:活血化瘀药; 肝癌; 作用机制

中图分类号: R256.4; R28

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.04.025

Research of Mechanisms of Action of Blood-activating and Stasis-removing Traditional Chinese Medicines in Anti-hepatocellular Carcinoma

FENG Mengshuang^{1,2}, WANG Zhen^{1,3}, YANG Xing^{1,2}, LI Xiangchen^{1,2}, LIU Jiangkai^{1,2}, LI Suling¹

(1. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China; 2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China; 3. Henan Provincial Center for Evidence-Based Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China)

Abstract: As a common malignant tumor of the digestive system worldwide, liver cancer remains a significant global health burden, with particularly severe incidence rates in China. Current therapeutic approaches primarily include surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. Although these interventions have achieved notable clinical outcomes, they are often accompanied by adverse reactions and complications that substantially impact patients' quality of life. Traditional Chinese medicine (TCM), known for its low toxicity and a multi-target, multi-system, and multi-pathway therapeutic profile, has demonstrated remarkable potential in liver cancer treatment, especially Chinese herbs for activating blood circulation and removing blood stasis (ABRBS), particularly for Chinese medicines of promoting blood circulation and removing blood stasis. In TCM, although there is no explicit definition for liver cancer, it is mostly classified into the categories of “abdominal mass” “typanites”, and “hypochondriac pain”. Its main manifestations include the formation of lumps under the hypochondrium, which are palpable with tenderness upon pressure, accompanied by distending pain in the hypochondriac region, dark complexion, purple or dim tongue body with ecchymosis, and slow and unsmooth pulse. Syndrome differentiation and treatment based on these symptoms, tongue signs, and pulse manifestations highlight the critical role of ABRBS herbs in liver cancer therapy. Modern research has revealed that ABRBS herbs exert anti-liver cancer effects through multiple mechanisms: inhibiting tumor cell proliferation, metastasis, invasion, and angiogenesis; promoting apoptosis and ferroptosis; regulating the immune system; and enhancing sensitivity to chemotherapeutic agents. Signal pathways play pivotal roles in liver cancer development and progression, and ABRBS herbs modulate tumor cell growth, apoptosis, and metabolic processes by targeting these pathways, thereby achieving therapeutic effects. This paper systematically reviews and integratively analyzes domestic and international research on the anti-liver cancer activities of ABRBS herbs, aiming to provide a scientific foundation for the clinical application of TCM and the development of innovative anticancer drugs.

Keywords: blood-activating and stasis-removing traditional Chinese medicines; hepatocellular carcinoma; mechanisms of action

基金项目:河南中医药大学“双一流”创建工程中医学学科项目(HSRP-DFCTCM);河南省中医药拔尖人才(豫卫中医函[2021]15号);河南省中医管理局科研专项(2022ZY1002, 2023ZXZX1080, 20-21ZY1011)

作者简介:冯梦爽(2000-),女,河南新密人,硕士在读,研究方向:消化内科疾病。

通讯作者:李素领(1962-),男,河南淇县人,教授、主任医师,硕士研究生导师,学士,研究方向:消化内科疾病。

2022年中国国家癌症中心数据表明,肝癌发病人数位列各种癌症新发例数第4位,死亡人数和病死率均位列第2位^[1]。目前肝癌治疗方法有肝切除术、肝移植术、消融治疗、血管介入治疗、放射治疗、系统性抗肿瘤治疗,给肝癌患者带来了希望^[2]。但由于这些方法存在不良反应,中药凭借其能够减少患者不良反应且能提高生活质量等优势备受关注。中医虽对肝癌没有明确的定义,但多将其归属于“积聚”“鼓胀”“胁痛”范畴^[3]。《灵枢·百病始生》曰:“温气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成矣。”阐述了气血运行不畅,血液凝滞是积证形成的重要原因之一。《灵枢·水胀》提到鼓胀症状“腹胀,身皆大,大与肤胀等也,色苍黄,腹筋起”。其中“色苍黄”“腹筋起”可暗示有气血不畅、瘀血阻滞的表现。《景岳全书·杂证谟·胁痛》指出:“凡胁痛之病,本属肝胆二经,以二经之脉,皆循肋肋故也。然有寒热、有痰湿、有气郁、有血瘀。”明确提出胁痛有血瘀的证型,治疗时“如因血滞者,以桃仁、红花、当归、川芎、延胡索、青皮、香附之属,随宜加减主之”。在中医辨证论治中,肝癌的病机特点为正虚邪实,其中邪实又以瘀血最为关键,它不仅是肝癌形成的基础,也是疾病进展的重要因素,因此,归纳肝癌的临床表现和病机,在肝癌的整个进程中,须始终贯穿活血化痰的治疗策略^[4-5]。近年来,活血化痰类中药的抗肝癌作用机制逐渐成为研究热点。总结国内外相关文献,发现其在抗肝癌方面具有显著潜力,进一步为活血化痰中药的临床应用提供了科学依据,望能为肿瘤治疗提供新的思路和方法。

1 活血化痰类药抗肝癌作用机制

1.1 调控细胞周期,抑制增殖

正常的细胞周期对于内部环境的稳态和生物体的正常发育至关重要,该系统的紊乱通常会引发不受控制的细胞增殖,从而导致肿瘤的发生^[6]。细胞周期可分为DNA合成前期(G₁期)、DNA合成期(S期)、DNA合成后期(G₂期)和有丝分裂期(M期)^[7]。研究发现,处于G₀/G₁期的细胞数量越多,而处于S期的细胞数量越少,细胞的增殖速度就越慢,这种现象是抗肿瘤药物抑制细胞增殖的一种机制^[8]。川芎为伞形科植物川芎的干燥根茎,被誉为“血中气药”^[9]。《中华本草》中记载有活血止痛、祛风燥湿、行气开郁之功效^[10],其主要活性成分是川芎嗪(TMP)。BI L等^[11]实验发现经TMP处理12 h后肝癌细胞HepG2处于G₀/G₁期的数量显著增加,这表明TMP能够将HepG2细胞阻滞在G₀/G₁期抑制肝癌细胞增殖。土鳖虫是常用的活血动物类中药,归肝经,性寒,味咸,具有破血逐瘀、续筋接骨的功效^[12]。ZHANG Y M等^[13]实验发现土鳖虫活性提取物可有效阻滞肝癌细胞周期,提高G₁期的肝癌细胞比例,减少G₂~M期和S期细胞群从而起到抑制肝癌细胞增殖的作用。

1.2 抗侵袭和转移

侵袭和转移作为恶性肿瘤最显著的生物学特性,其分子机制与细胞外基质(ECM)降解、血管生成及免疫逃逸密切相关,尤其是基质金属蛋白酶如基质金属蛋白酶-9(MMP-9)介导的ECM重塑被认为是肿瘤细胞突破组织屏障的核心环节^[14]。三

七为五加科人参属植物三七的干燥根和根茎^[15],其性温,味甘、微苦,归肝、胃经,具有散瘀止血、消肿定痛的功效^[16]。人参皂苷作为三七的主要活性成分之一^[17]。SUN W T等^[18]通过细胞实验发现在肝癌细胞HepG2模型中,人参皂苷Rb1可显著抑制MMP-9 mRNA表达及酶活性,阻断对ECM的降解,阻隔肝癌细胞向血管和周围组织的浸润路径,从而抑制肝癌细胞侵袭转移。

1.3 促进凋亡

细胞凋亡作为由生物体严密调控的细胞自主性死亡过程^[19]。肿瘤细胞的一个显著特征是其能够逃避凋亡过程,因此,通过诱导细胞凋亡来抑制肿瘤生长已成为抗肿瘤药物开发的重要策略,同时也是评价抗肿瘤药物效果的关键指标之一^[20]。探索并干预调控肿瘤细胞凋亡的关键因子,有望为肿瘤治疗开辟新的靶点和策略。

1.3.1 基于钙信号-线粒体轴的多通路促凋亡

近年研究揭示,细胞信号转导网络的动态平衡对凋亡调控具有双向调节作用,其中凋亡通路功能性障碍已被证实是肿瘤发生的重要机制。作为细胞信号转导的核心介质,钙离子(Ca²⁺)不仅承担第二信使功能,更被发现通过多维度机制参与程序性细胞死亡调控。研究证实,Ca²⁺通过协同调控外源性死亡受体通路及内源性线粒体通路,建立跨膜信号转导与凋亡执行间的分子桥梁^[21]。三七总皂苷(PNS)是三七的主要成分^[17]。许泽波^[22]实验发现PNS可通过调控人肝癌HepG2细胞内Ca²⁺稳态失衡,介导细胞周期阻滞及凋亡通路激活,从而显著抑制肿瘤细胞增殖并诱导程序性死亡。其机制可能是由于胞内线粒体膜电位降低了Ca²⁺的摄取,导致胞内线粒体中的Ca²⁺转移到胞质溶胶中;而由于内质网和线粒体中Ca²⁺的消耗导致细胞凋亡^[23-24]。

1.3.2 线粒体凋亡通路

抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族蛋白通过拮抗作用调控线粒体膜通透性,其中包含有促进凋亡的效应蛋白[如促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax)通过形成线粒体膜孔道释放细胞色素C]和抑制凋亡的调控蛋白(如Bcl-2通过结合Bax阻断其功能);半胱氨酸依赖性天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase)蛋白酶家族作为高度保守的半胱氨酸依赖性水解酶以酶原形式存在于胞质中,通过级联激活如Caspase-9启动信号、Caspase-3执行切割最终降解细胞骨架与核酸,直接介导凋亡进程。二者的交互作用(如Bcl-2抑制Caspase激活物释放)构成细胞凋亡调控网络的核心枢纽^[25]。红花具有活血通经、散瘀止痛的功效。红花多糖(SPS)是红花的主要活性成分之一^[26]。SPS促进肝癌细胞SMMC-7721程序性死亡的机制主要是通过线粒体依赖通路中的促凋亡效应分子激活型半胱氨酸蛋白酶-3(Cleaved Caspase-3)、Cleaved Caspase-9及Bax蛋白表达的上调和下调抗凋亡蛋白Bcl-2蛋白的表达^[27]。TMP是川芎中提取的有效成分。张义芳等^[28]实验发现TMP能够通过上调Caspase-3的表达和Bax/Bcl-2比值诱导线粒体依赖性凋亡。红景天具有益气活血、通脉平喘的作用,红景天苷是从红景天根茎中提取得到的主要有效成分之一^[29]。蒋兵等^[30]

通过实验发现红景天苷能够上调Bax、Caspase-3及Caspase-9蛋白的表达,下调Bcl-2蛋白的表达,从而抑制肝癌细胞的增殖,诱导细胞凋亡。

1.4 抑制肿瘤血管生成

血管生成对于肝癌的发生、进展和转移至关重要^[31]。新生血管的生成不仅为肿瘤提供了营养支持,还使血管壁变得薄弱且通透性增加,从而为肿瘤细胞的侵袭和转移提供了便利条件。许多血管生成因子参与肿瘤血管生成的调节,如血管内皮生长因子(VEGF)和基质金属蛋白酶(MMPs),这些因子可增强血管前体细胞的迁移和侵袭能力。此外,环氧酶-2(COX-2)通过增强与血管生成相关的因子促进癌变^[32]。ZHANG J Y等^[33]实验发现红花提取物羟基红花黄A通过抑制HepG2肝癌细胞体内的MMP-2、MMP-9和COX-2表达,调节肿瘤血管生成因子,抑制肝癌血管生成。张占栋等^[34]观察川芎嗪对H2T肝癌小鼠血管生成的影响,结果发现,川芎嗪能够上调Kruppel样因子4(KLF4)表达,进而下调VEGF表达并上调人金属肽酶含血小板反应蛋白I(ADAMTSI)表达来抑制血管生成。

1.5 调节免疫

肿瘤的形成与人体免疫系统的功能状态关联密切。从免疫学机制分析,恶性肿瘤的发生源于机体免疫监视功能减弱,致使肿瘤细胞能够通过多重逃逸机制规避宿主免疫防御,最终导致异常增殖和远端转移^[35]。因此,调节机体免疫是抗肿瘤的重要途径之一。肿瘤免疫微环境主要由叉头框蛋白P3阳性调节性T细胞(FOXP3⁺Tregs)和表达视黄酸受体相关孤儿受体 γ (ROR γ)的辅助性T细胞17(Th17)细胞介导^[36],其中FOXP3⁺Tregs可以抑制机体免疫反应。Th17细胞是产生IL-17的炎症和免疫反应的关键组成部分,研究表明,ROR γ 亚型2(亦称ROR γ t)作为Th17细胞的重要转录因子,可能促进癌症进展^[37]。MA Y C等^[38]对70只肝细胞癌造模小鼠进行研究,发现与对照组相比,红花提取物治疗组小鼠脾脏中的FOXP3⁺Tregs数量降低,通过WB分析等检测发现,小鼠癌组织中Th17细胞转录因子Ror γ t的表达也明显降低,表明红花提取物可能通过减少FOXP3⁺调节性T细胞的数量,进而改善肿瘤免疫微环境缓解免疫抑制。

1.6 铁死亡

铁死亡是一种与细胞自噬、凋亡、坏死不同的新型细胞死亡方式,其核心机制是铁依赖性的脂质过氧化物积累导致细胞损伤和死亡^[39]。诱导铁死亡的发生可以显著抑制肝癌细胞的增殖、侵袭和转移能力,这在肝癌的预防和治疗中具有重要的临床价值^[40-41]。谷胱甘肽(GSH)是体内重要的抗氧化物质和自由基清除剂。胱氨酸谷氨酸逆转运体轻链蛋白(xCT)是胱氨酸-谷氨酸逆向转运蛋白的轻链亚基,负责将细胞外的胱氨酸转运到细胞内并还原为半胱氨酸,进而参与GSH的合成过程^[42-43]。谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)增多可能会抑制肿瘤细胞的增殖和血管生成^[44]。研究表明,xCT的减少会导致细胞内GSH减少,进一步降低GPX4活性,破坏细胞内氧化还原平衡,导致活性氧(ROS)累积,这成为铁死亡的标志^[45]。丹参其味苦,性微寒,具有

活血化瘀、通经止痛的功效。隐丹参酮是从中药丹参中提取的化合物,具抗炎、抗菌、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[46]。刘金丽等^[47]实验发现隐丹参酮能够显著下调HepG2肝癌细胞中xCT的表达,进而降低GSH水平,下调GPX4蛋白的表达,诱导ROS累积。同时还发现用隐丹参酮与铁死亡抑制剂处理HepG2细胞时,HepG2细胞活力均有不同程度的恢复。这一系列变化与铁死亡的诱导密切相关,提示隐丹参酮抗肝癌的作用机制可能与铁死亡有关。

1.7 增强化疗药物敏感性

化疗是肿瘤治疗的常用手段之一,顺铂作为临床治疗肝癌的一线化疗药物,其疗效并不理想。主要原因在于顺铂对肝癌的反应性较低,毒性较大,并且容易引发耐药性^[48-49]。因此发现提高敏感性、缓解耐药的新药是研究的重点。顺铂通过诱导细胞凋亡发挥抗癌作用,因此Bcl-2被认为是促进顺铂化疗疗效的主要细胞机制,影响顺铂化疗的敏感性,成为影响治疗效果的关键细胞机制^[50]。臧文华等^[51]实验发现与单用顺铂组相比,莪术醇联用组Bcl-2蛋白表达对人肝癌裸鼠原位移植瘤生长的抑制效果最为显著,表明莪术醇可以通过诱导肝癌细胞凋亡来提高顺铂的敏感性。

1.8 调控相关信号通路

1.8.1 核转录因子 κ B(NF- κ B)通路

NF- κ B信号通路在肿瘤的发生和发展中扮演关键角色。调节该通路可以影响肿瘤免疫微环境、细胞的侵袭与迁移、细胞增殖、凋亡以及耐药性等多方面的机制,从而实现抗肿瘤的效果^[52]。三棱、莪术具有破血行气、消积止痛的功效^[53]。郭洪麟等^[54]实验发现经莪术-三棱能下调肝癌细胞中p65和Bcl-2蛋白的表达,上调Bax蛋白的表达,促进肝癌细胞凋亡,同时发现IKK- α/β 蛋白表达下降,NF- κ B和I κ B- α 蛋白表达上升,表明三棱、莪术可调控NF- κ B通路相关蛋白的表达,从而促进肿瘤细胞凋亡。

1.8.2 磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路

PI3K/AKT信号通路中相关蛋白的异常表达或功能失调可导致信号转导紊乱,进而影响肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移和侵袭能力^[55]。雷帕霉素的哺乳动物靶标(mTOR)是PI3K相关蛋白激酶家族的一员^[56]。磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)是一种关键的抑癌基因,参与调控细胞生长和增殖。PTEN的缺失或功能失活会导致PI3K/AKT信号通路的激活,进而促进细胞的异常增殖和肿瘤的发生^[57]。牡丹皮具有活血化瘀、凉血止血的功效^[53]。丹皮酚是从牡丹皮中提取的酚类成分^[58]。ZHANG L等^[59]发现丹皮酚能够以剂量依赖的方式抑制肝癌细胞的增殖,其机制主要通过上调PTEN基因表达和下调AKT基因表达实现。方崇锴等^[60]发现莪术醇能够上调HepG2细胞PTEN蛋白的表达,进而下调PI3K、p-AKT蛋白的表达,从而下调Vimentin蛋白的表达、上调E-cadherin蛋白的表达;抑制肝癌细胞生长。莪术烯是从莪术根茎提取的成分。LUO Y H等^[61]实验发现莪术烯不仅抑制了Huh7和HCCLM3细胞中PI3K的磷酸化,还抑制了AKT和mTOR的磷酸化,表明莪术烯可能通过PI3K/AKT/

mTOR 信号通路转导阻碍肝癌进展。藏红花具有活血化瘀、凉血解毒、解郁安神的功效,藏红花素是藏红花的关键活性成分。赵彩莎等^[62]实验发现经藏红花素处理后 HepG2 肝癌细胞中 PI3K、AKT、mTOR 磷酸化水平降低,cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、自噬相关蛋白 LC3- II、LC3-I、自噬调控蛋白 Beclin-1 表达量升高,提示藏红花素可能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进人肝癌 HepG2 细胞凋亡和自噬。

1.8.3 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路

MAPK 信号通路在癌症过程中发挥关键作用^[63]。MAPK 家族成员主要包括 ERK、JNK 和 p38^[64]。血竭具有活血化瘀、敛疮生肌的作用^[50]。赵亚楠等^[49]发现血竭中分离的化合物(3S, γ R-homoisosocotrin-4'-ol, HIS-4)能提高肝癌细胞 HepG2、SK-HEP-1 中 ERK 和 p38 的磷酸化水平,降低 p-S6 蛋白的表达,抑制 mTOR 活性。提示 HIS-4 抗肝癌作用的发挥可能与 MAPK 信号通路有关。刘东晓等^[65]发现经没药中提取的化合物[1-hydroxyeudesma-4(14),7(11)-dien-8-one, M36]处理后 HepG2 细胞中的自噬标志物 LC3- II 和凋亡标志物 Cleaved PARP 蛋白

表达显著上调,同时 HepG2 细胞中 p-ERK、p-p38、p-JNK 及其下游核转录因子 c-Jun 和 p-c-Jun 蛋白的表达也显著上调。说明 M36 诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡和自噬可能与 MAPK 信号通路的上调有关。

1.8.4 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路

Wnt/ β -Catenin 信号通路在癌细胞的增殖、分化、凋亡、迁移和侵袭等多种生物学过程中发挥着重要作用^[66]。转录因子 β -Catenin 的异常调控是 Wnt 信号通路的关键环节。相关研究表明,约 30% 的肝癌患者存在 β -Catenin 基因突变^[67]。叶兴涛等^[68]通过细胞实验发现莪术提取物 β -榄香烯能促进细胞凋亡,降低细胞迁移数量,抑制 Wnt1、 β -catenin mRNA 表达,说明 β -榄香烯可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制细胞增殖和迁移。WANG N 等^[69]实验发现丹参中提取原儿茶醛通过下调 Wnt/ β -catenin 转录活性诱导细胞 G₀/G₁ 期停滞,降低原位肝癌植入模型裸鼠体内肿瘤生长及肝外扩散能力,抑制肝癌细胞增殖。

2 结语和展望

活血化瘀法在中医学中是一种极为关键的治疗原则和方法,主要针对气血积聚而成的癥瘕痞块。

表1 活血化瘀中药抗肝癌作用机制

Table 1 The mechanisms of action of blood-activating and stasis-removing traditional Chinese medicines in anti-hepatocellular carcinoma

药理作用	中药	中药提取物	作用机制	参考文献
调控细胞周期,抑制增殖	川芎	川芎嗪	HepG2 肝癌细胞处于 G ₀ /G ₁ 期的数量显著增加,抑制细胞增殖	[11]
	土鳖虫	土鳖虫提取物	提高 G ₁ 期的肝癌细胞比例,减少 G ₂ ~M 期和 S 期细胞群,抑制细胞增殖	[13]
抗侵袭和转移	三七	人参皂苷	抑制 MMP-9 mRNA 表达及酶活性,阻断对 ECM 的降解,阻隔肝癌细胞向血管和周围组织的浸润路径,从而抑制肝癌细胞侵袭转移	[18]
促进凋亡	三七	三七总皂苷	调控人肝癌 HepG2 细胞内 Ca ²⁺ 稳态失衡,介导细胞周期阻滞及凋亡通路激活,抑制肿瘤细胞增殖并诱导程序性死亡	[22]
	红花	红花多糖	促凋亡效应分子 Cleaved Caspase-3、Cleaved Caspase-9 及 Bax 蛋白的表达上调;下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 蛋白的表达	[27]
	川芎	川芎嗪	上调促凋亡效应分子 Caspase-3 和 Bax/Bcl-2 比值蛋白表达	[28]
	红景天	红景天苷	上调促凋亡分子 Bax、Caspase-3 及 Caspase-9 蛋白表达,下调 Bcl-2 蛋白的表达	[32]
抑制肿瘤血管	红花	红花提取物	抑制 HepG2 肝癌细胞体内的 MMP-2、MMP-9 和 COX-2 的表达,调节肿瘤血管生成因子	[33]
	川芎	川芎嗪	上调 Kruppel 样因子 4 的表达,下调血管内皮生长因子表达并上调人金属肽酶含血小板反应蛋白的表达	[34]
调节免疫	红花	红花提取物	减少肝癌模型小鼠脾脏中 FOXP ³ Tregs 数量,改善肿瘤免疫微环境	[38]
铁死亡	丹参	隐丹参酮	下调 HepG2 肝癌细胞中 xCT 的表达,进而降低 GSH 水平,下调 GPX4 蛋白的表达,诱导 ROS 的累积	[47]
增强化疗药物敏感性 NF- κ B 信号通路	莪术	莪术醇	诱导肝癌细胞凋亡来提高顺铂的敏感性	[51]
	三棱、莪术	三棱、内酯 B 莪术醇	下调肝癌细胞中 p65 和 Bcl-2 蛋白的表达,上调 Bax 蛋白的表达,促进肝癌细胞凋亡,下调 IKK- α / β 蛋白的表达,上调 NF- κ B 和 I κ B- α 蛋白的表达,调控 NF- κ B 通路相关蛋白的表达,促进肿瘤细胞凋亡	[54]
PI3K/AKT 信号通路	牡丹皮	丹皮酚	上调 PTEN 基因表达,下调 AKT 基因表达	[59]
PI3K/AKT 信号通路	莪术	莪术醇	上调 HepG2 细胞 PTEN 蛋白的表达,下调 PI3K、p-AKT 蛋白的表达,从而下调 Vimentin 蛋白、上调 E-cadherin 蛋白的表达	[60]
	莪术	莪术烯	抑制 Huh7 和 HCCLM3 细胞中 PI3K、AKT、mTOR 磷酸化	[61]
	藏红花	藏红花素	PI3K、AKT、mTOR 磷酸化水平降低,激活型半胱氨酸蛋白酶-3、激活型半胱氨酸蛋白酶-9、自噬相关蛋白 LC3- II、LC3- I、自噬调控蛋白 Beclin-1 的表达上升	[62]

续表1 活血化癥中药抗肝癌作用机制
Continued Table 1 The mechanisms of action of blood-activating and stasis-removing traditional Chinese medicines in anti-hepatocellular carcinoma

药理作用	中药	中药提取物	作用机制	参考文献
MAPK信号通路	血竭	血竭提取物	提高肝癌细胞HepG2、SK-HEP-1中ERK和p38的磷酸化水平,降低p-S6蛋白的表达,抑制mTOR活性	[49]
	没药	没药提取物	HepG2细胞中p-ERK、p-p38、p-JNK及其下游核转录因子c-Jun和p-c-Jun蛋白的表达显著上调,HepG2细胞中的自噬标志物LC3-II和凋亡标志物Cleaved PARP蛋白的表达显著上调	[65]
Wnt/β-Catenin信号通路	莪术	β-榄香烯	抑制Wnt1、β-catenin mRNA表达,促进细胞凋亡,降低细胞迁移数量	[68]
	丹参	原儿茶醛	下调Wnt/β-catenin转录活性诱导细胞G ₀ /G ₁ 期停滞,降低原位HCC植入模型裸鼠体内肿瘤生长及肝外扩散能力,抑制肝癌细胞增殖	[69]

肝癌的症状和体征多表现为胁下积块、刺痛、痛处固定拒按、面色晦暗、红丝赤缕、青筋暴露、舌质紫黯或有瘀斑、脉弦涩等血瘀症状。这反映肝癌患者体内气血运行不畅、瘀毒互结的病理状态。活血化癥中药通过行气活血、消癥散结以恢复气血流通和机体功能,达到机体气血调和的状态。但活血化癥药的应用必须探求病因并结合患者的临床表现进行仔细的辨证。因为在临床实践中,疾病的发生、发展往往是多因素交互作用的结果。肝癌存在瘀血病理因素的前提下常与湿热毒蕴、痰瘀互结等并存,故治疗时应综合考虑,切中病机。如因气滞引起的瘀血,治疗时需要用行气化滞的方药;若因久病体虚或年老气虚,推动无力,血行迟缓的瘀血,治疗时需要加入益气补虚的方药;若是因寒形成的瘀血,则需要加具有温里散寒的方药;若因热毒煎灼津液的瘀血,则加入清热解毒养阴作用的方药。同时,活血药存在轻重之别,其中破血逐瘀药药力峻猛,用于重症血瘀积聚。因此,临床治疗需根据患者具体情况进行灵活辨证加减,达到最佳的治疗效果。综上所述,活血化癥中药除可通过抑制肝癌细胞的增殖、转移和侵袭还有血管生成外,亦能促进肝癌细胞凋亡和铁死亡,同时还能调节人体自身免疫、增强化疗药物敏感性来提高整体治疗效果。信号通路在肝癌的发生与进展过程中扮演着关键角色。活血化癥中药可通过作用于这些信号通路的活性,对肿瘤细胞的生长、凋亡及代谢进程进行调控,进而达成治疗肝癌的效果。这为后续的肝癌的治疗提供了新的思路和方向。

在当前的研究中,针对活血化癥类药物抗肝癌作用机制的探究存在着一系列亟待攻克的问题,其中机制研究的不足尤为突出。具体表现在研究大多聚焦于剖析单一成分或者单一药物的作用机制,然而,中药体系具备多成分、多靶点的复杂性特征,针对这一特性,目前尚缺少深入且全面的系统性研究。不仅如此,中药在质量控制、标准化建设以及保障批次间一致性等方面,也存在着诸多问题。现有质控标准多以单一或少数指标成分反映中药质量,难以全面评价中药产品的优劣。这些问题限制了中药在现代医学中的广泛应用,未来需要通过多学科交叉研究和技术革新,进一步完善中药的质量控制体系和作用机制研究。尽管当前仍面临诸多挑战,不过随着科研的持续推进和创新方法的应用,我们有

理由相信未来能够更加深入地探索、全方位地挖掘这些传统药物的抗癌潜能,并将其成果逐步转化应用于临床实践。届时,这必将为肝癌患者带来新的希望。

参考文献

- [1] ZHENG R S, CHEN R, HAN B F, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2024, 46(3): 221-231.
- [2] Bureau of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(4): 361-386.
- [3] 张栓, 赵亚林, 何玲玲, 等. 基于阴虚体质质的乙肝相关性原发性肝癌的病因病机探讨[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(8): 630-631, 633.
- [4] 王效红, 孙丽霞, 辛凯旋, 等. 辛凯旋教授治疗原发性肝癌经验撷英[J]. *浙江中医药大学学报*, 2020, 44(12): 1200-1204, 1209.
- [5] 李霞, 刘文平, 冯全生, 等. 刍议肝癌之瘀[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(12): 7158-7161.
- [6] BATES S, BONETTA L, MACALLAN D, et al. CDK6 (PLSTIRE) and CDK4 (PSK-J3) are a distinct subset of the cyclin-dependent kinases that associate with cyclin D1 [J]. *Oncogene*, 1994, 9(1): 71-79.
- [7] 缪文青, 张阳, 严海冬. 下调GIT1对乳腺癌MCF-7细胞增殖、凋亡能力及周期分布的影响[J]. *河北医药*, 2021, 43(19): 2895-2898, 2903.
- [8] 丁菲菲, 张晓静, 邓雁如. 杠柳毒苷体外抑制肝癌细胞和乳腺癌细胞增殖的实验研究[J]. *药物评价研究*, 2014, 37(1): 30-33.
- [9] 王艺涵, 赵佳琛, 金艳, 等. 经典名方中川芎的本草考证[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(10): 262-274.
- [10] 胡杨, 丁晓倩, 严辉, 等. 川芎质量标准的研究[J]. *中成药*, 2021, 43(3): 692-699.
- [11] BI L, YAN X J, CHEN W P, et al. Antihepatocellular carcinoma potential of tetramethylpyrazine induces cell cycle modulation and mitochondrial-dependent apoptosis: regulation of p53 signaling pathway in HepG2 cells *in vitro* [J]. *Integr Cancer Ther*, 2016, 15(2): 226-236.
- [12] 王立娜, 王颖, 朱明珠, 等. 土鳖虫的活性成分及药理研究进展[J]. *化工时刊*, 2017, 31(6): 34-36.
- [13] ZHANG Y M, ZHAN Y Z, ZHANG D D, et al. Eupolyphaga sinensis walker displays inhibition on hepatocellular carcinoma through regulating cell growth and metastasis signaling [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5518.
- [14] 杨森果, 毛大华, 杨海松, 等. E-cadherin与肿瘤侵袭、转移相关性研究进展[J]. *医学信息*, 2018, 31(3): 3-6.
- [15] SUN C X, LEI F F, WANG J C, et al. Research on biological assessment for panax notoginseng quality on real-time cell electronic analysis [J]. *Zhong Yao Cai*, 2015, 38(4): 766-769.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)——2020年

- 版[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [17] 郭玺,刘盼茹,唐乙朝,等.三七皂苷成分及临床药理作用研究进展[J].南京中医药大学学报,2024,40(9):985-992.
- [18] SUN W T, YANG C L H, OR T C T, et al. Ginsenoside Rb1 from panax notoginseng suppressed TNF- α -induced matrix metalloproteinase-9 via the suppression of double-strand RNA-dependent protein kinase(PKR)/NF- κ B pathway[J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 8050.
- [19] KERR J F, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics[J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
- [20] 徐珩. 靶向肿瘤凋亡相关靶标的先导化合物发现及作用机制研究[D].上海:中国科学院大学,2020.
- [21] YANG W J, CHEN X, PAN J, et al. Malibatol A protects against brain injury through reversing mitochondrial dysfunction in experimental stroke[J]. *Neurochem Int*, 2015, 80: 33-40.
- [22] 许泽波.三七皂苷对肝癌细胞株HepG2的钙离子平衡和生长的影响的研究[D].福州:福建医科大学,2019.
- [23] CHEN H, XU L N, YIN L H, et al. iTRAQ-based proteomic analysis of dioscin on human HCT-116 colon cancer cells[J]. *Proteomics*, 2014, 14(1): 51-73.
- [24] GAO L L, LI F R, JIAO P, et al. Paris chinensis dioscin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(39): 4389-4395.
- [25] XU X B, LAI Y Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20180992.
- [26] 简志敏,张玲声,钟雪铎,等.红花多糖提取工艺、结构特征及药理活性研究进展[J].中华中医药学刊,2025,43(9): 50-57, 274.
- [27] 白皓天,杨婧,李娅兰,等.红花多糖对人肝癌细胞凋亡和自噬的影响及潜在机制[J].中国药房,2022,33(24): 2962-2967, 2972.
- [28] 张义芳,戴毅.川芎嗪含药血清通过抑制抗氧化能力在肝癌HepG2细胞中发挥抗肿瘤作用[J].医学分子生物学杂志,2025,47(1): 35-40.
- [29] 王笑妍,李攻,沈志纲,等.红景天苷药理作用研究进展[J].中成药,2022,44(12): 3932-3935.
- [30] 蒋兵,杨韬,封龙飞,等.红景天苷对97H细胞增殖、迁移、侵袭及凋亡的影响[J].中国药理学通报,2023,39(3): 445-452.
- [31] HUN K, JOO L, HYOUNG K, et al. Anti-angiogenic effect of caffeic acid on retinal neovascularization[J]. *Vasc Pharmacol*, 2009, 51(4): 262-267.
- [32] YANG Y, ZHU J, GOU H F, et al. Clinical significance of Cox-2, Survivin and Bcl-2 expression in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Med Oncol*, 2011, 28(3): 796-803.
- [33] ZHANG J Y, LI J M, SONG H R, et al. Hydroxysafflower yellow A suppresses angiogenesis of hepatocellular carcinoma through inhibition of p38 MAPK phosphorylation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 806-814.
- [34] 张占栋,马瑞,李瑞芳,等.川芎嗪对H22肝癌小鼠血管生成及KLF4/VEGF/ADAMTS1通路的影响[J].中国中医基础医学杂志,2023,29(11): 1847-1850.
- [35] 燕羽婷,李昕睿,李岩,等.补益药红芪免疫调节作用机制研究进展[J].中草药,2024,55(16): 5656-5668.
- [36] MATHAI A M, KAPADIA M J, ALEXANDER J, et al. Role of Foxp3-positive tumor-infiltrating lymphocytes in the histologic features and clinical outcomes of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(7): 980-986.
- [37] CASTRO G, LIU X J, NGO K, et al. ROR γ t and ROR α signature genes in human Th17 cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0181868.
- [38] MA Y C, FENG C L, WANG J J, et al. Hydroxyl safflower yellow A regulates the tumor immune microenvironment to produce an anticancer effect in a mouse model of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 3503-3510.
- [39] YANG L, CAO L M, ZHANG X J, et al. Targeting ferroptosis as a vulnerability in pulmonary diseases[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 649.
- [40] 孙小蝶,秦勇,刘璐琳,等.丁酸钠通过诱导铁死亡抑制肝癌细胞增殖[J].营养学报,2023,45(2): 157-162.
- [41] ZHENG Y H, HUANG C, LU L, et al. STOML2 potentiates metastasis of hepatocellular carcinoma by promoting PINK1-mediated mitophagy and regulates sensitivity to lenvatinib[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 16.
- [42] OKAZAKI S, UMENE K, YAMASAKI J, et al. Glutaminolysis-related genes determine sensitivity to xCT-targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(11): 3453-3463.
- [43] OKAZAKI S, SHINTANI S, HIRATA Y, et al. Synthetic lethality of the ALDH3A1 inhibitor dyclonine and xCT inhibitors in glutathione deficiency-resistant cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(73): 33832-33843.
- [44] INGOLD I, BERNDT C, SCHMITT S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, 172(3): 409-422.
- [45] DÄCHERT J, SCHOENEBERGER H, ROHDE K, et al. RSL3 and Erastin differentially regulate redox signaling to promote Smac mimetic-induced cell death[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 63779-63792.
- [46] 曾金,张志荣,缪萍,等.隐丹参酮的药理作用研究进展[J].中成药,2015,37(6): 1309-1313.
- [47] 刘金丽,佟雷,罗焯,等.隐丹参酮可能具有诱导人肝癌HepG2细胞铁死亡的作用[J].中国医学科学院学报,2021, 43(3): 366-370.
- [48] CHENG Y, ZHAO P X, WU S P, et al. Cisplatin and curcumin co-loaded nano-liposomes for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Pharm*, 2018, 545(1-2): 261-273.
- [49] 赵亚楠,杨爱琳,庞道然,等.龙血竭中双黄酮化合物HIS-4对人肝癌HepG2和SK-HEP-1细胞的抗肿瘤作用研究[J].中国中药杂志,2019,44(7): 1442-1449.
- [50] 王帅,郭金玲,赵雪芳,等.龙血竭提取物调控HIF-1 α /VEGF信号通路促进肛周脓肿大鼠创面愈合[J].河北医学,2024, 30(12): 1958-1965.
- [51] 臧文华,郅琳,郭晓娟,等.莪术醇联合顺铂对人肝癌裸鼠原位移植瘤生长的抑制作用及对Bcl-2表达的影响[J].科学与技术,2018,18(24): 220-224.
- [52] MOTHESS J, BUSSE D, KOFAHL B, et al. Sources of dynamic variability in NF- κ B signal transduction: a mechanistic model[J]. *Bioessays*, 2015, 37(4): 452-462.
- [53] 张廷模.中药学[M].北京:高等教育出版社,2008.
- [54] 郭洪麟,李静,张琦,等.基于PD-1介导NF- κ B通路探讨莪术-三棱抗肝癌的机制[J].现代肿瘤医学,2024,32(7): 1179-1185.
- [55] POLIVKA J Jr, JANKU F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(2): 164-175.
- [56] PÓPULO H, LOPES J M, SOARES P. The mTOR signalling pathway in human cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(2): 1886-1918.
- [57] HADDADI N, LIN Y G, TRAVIS G, et al. PTEN/PDENP1: 'Regulating the regulator of RTK-dependent PI3K/Akt signalling', new targets for cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 37.
- [58] 孙菁菁,李张维,王玉栋.丹皮酚的抗肿瘤作用及机制研究进展[J].中药新药与临床药理,2025,36(2): 288-293.
- [59] ZHANG L, CHEN W X, LI L L, et al. Paeonol suppresses proliferation and motility of non-small-cell lung cancer cells by disrupting STAT3/NF- κ B signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 572616.
- [60] 方崇谔,刘思琳,郑昊,等.莪术醇通过PTEN/PI3K/AKT通路调控肝癌细胞自噬和上皮间质转化的机制[J].中华中医药杂志,2023,38(5): 2450-2455.

探讨尾灸治疗认知障碍的理论与思路

贾雨晨¹, 李永明², 张威³

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 美国中医药针灸学会, 美国 纽约 10016;
3. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要: 艾灸疗法治疗认知障碍具有独特优势且安全有效易于患者接受, 已在临床广泛应用。而尾灸作为一种新型艾灸疗法, 尚未得到充分开发。尾灸穴位位于督脉上, 督脉与脑联系密切, 通过温调督脉以调神、醒神是灸法治疗认知障碍的核心。文章基于李永明教授的多年研究积累, 并结合传统中医学理论与现代医学成果, 针对尾灸疗法在治疗认知障碍领域的应用展开深入探讨。文章通过介绍尾灸理论的来源、指出艾灸干预疾病的机制与肥大细胞的关系、阐明尾骨特殊的解剖结构及其独特的功效, 并通过分析尾灸治疗认知障碍的中西医理论依据, 进而推断其在治疗认知障碍等神志病方面可能具有潜在的临床价值。现有研究表明眼针联合尾灸疗法可以减轻海马氧化应激损伤和氧死亡以改善卒中后认知障碍大鼠的认知能力。但目前对于单一尾灸疗法治疗认知障碍的研究欠缺, 此外关于尾灸的具体作用机制、临床疗效及适应证范围, 仍需通过更多严谨的临床试验和科学研究加以验证, 从而为该疗法的推广与应用提供可靠的依据。

关键词: 尾灸; 肥大细胞; 认知障碍; 艾灸; 尾骨

中图分类号: R246.6 **文献标志码:** A **DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.04.026

Exploration of the Theory and Approach of Tail Moxibustion in Treating Cognitive Impairment

JIA Yuchen¹, LI Yongming², ZHANG Wei³

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. American Traditional Chinese Medicine Society, New York 10016, USA; 3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: Moxibustion therapy for the treatment of cognitive impairment has unique advantages and is safe, effective and easy to accept, and has been widely used in clinical practice. As a new type of moxibustion therapy, tail moxibustion has not been fully developed. The acupuncture point of tail moxibustion is located on the Du meridian, and the Du meridian is closely connected with the brain, so it is the core of moxibustion therapy for the treatment of cognitive disorders to regulate and wake up the mind by warming the Du meridian. Based on Prof. LI Yongming's many years of research and combining traditional Chinese medicine theories with modern medical achievements, this article conducts an in-depth discussion on the application of tail moxibustion therapy in the field of cognitive impairment treatment. The article introduces the origin of the theory of tail moxibustion, points out the relationship between the mechanism of moxibustion intervention in disease and mast cells, elaborates on the special anatomical structure of the tail bone and its unique efficacy, and analyzes the theoretical basis of tail moxibustion in the treatment of cognitive disorders in both traditional Chinese medicine and Western medicine, and then deduces that it may have potential clinical value in the treatment of cognitive disorders and other psychiatric disorders. Existing studies have shown that eye acupuncture combined with tail moxibustion therapy can

基金项目: 辽宁省应用基础研究计划项目(2023JH2/101300051)

作者简介: 贾雨晨(1999-),女,辽宁葫芦岛人,硕士,研究方向:眼针疗法的理论与临床研究。

通讯作者: 张威(1978-),女,辽宁沈阳人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:眼针疗法的理论与临床研究。

- [61] LUO Y H, WANG Z C, JIANG J E, et al. Curzerene suppresses hepatocellular carcinoma progression through the PI3K/AKT/MTOR pathway[J]. *Rev Invest Clin*, 2024, 76(4): 173-184.
- [62] 赵彩莎, 张运豪, 肖婷. 藏红花素通过PI3K/Akt/mTOR通路促进人肝癌HepG2细胞凋亡和自噬[J]. *解剖科学进展*, 2024, 30(3): 287-290, 294.
- [63] DHILLON A S, HAGAN S, RATH O, et al. MAP kinase signalling pathways in cancer[J]. *Oncogene*, 2007, 26(22): 3279-3290.
- [64] JOHNSON G L, LAPADAT R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases[J]. *Science*, 2002, 298(5600): 1911-1912.
- [65] 刘东晓, 刘亚鑫, 黄惠铭, 等. 没药倍半萜化合物M36抑制人肝癌细胞生长的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(5): 80-87.
- [66] YU F Y, YU C H, LI F F, et al. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 307.
- [67] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3.
- [68] 叶兴涛, 史国军, 陆宁, 等. 莪术提取物介导Wnt/ β -catenin信号通路对人肝癌Hep-G2细胞的影响[J]. *解剖学杂志*, 2020, 43(6): 472-476.
- [69] WANG N, TAN H Y, CHAN Y T, et al. Identification of WT1 as determinant of hepatocellular carcinoma and its inhibition by Chinese herbal medicine *Salvia chinensis* Benth and its active ingredient protocatechualdehyde[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(62): 105848-105859.