

# 中医药调控肿瘤干细胞的研究现状

熊思会 万莎 谭淦 卢小路 石梦莹 刘丽 徐海波

(成都中医药大学药学院,中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地,成都,611137)

**摘要** 肿瘤干细胞是导致肿瘤复发、转移、多药耐药的主要原因,靶向于肿瘤干细胞是治疗肿瘤的一种新途径。目前,肿瘤干细胞的靶向治疗尚处于探索阶段,还没有成熟的可以用于调控肿瘤干细胞功能的方法。中医药是我国肿瘤治疗的重要手段之一,具有一定的疗效,而实验研究也表明中医药对肿瘤干细胞存在一定的影响。因此,本文将对中医药调控不同肿瘤干细胞的研究现状作一综述。

**关键词** 中医药;调控;肿瘤干细胞

## Study Progress on Regulating Cancer Stem Cells with Traditional Chinese Medicine

Xiong Sihui, Wan Sha, Tan Li, Lu Xiaolu, Shi Mengying, Liu Li, Xu Haibo

(State Key Laboratory for Research and Development of Chinese Materia Medica, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

**Abstract** Cancer stem cells are the main cause for tumor recurrence, metastasis and multi-drug resistance. Targeting on cancer stem cells is a new way to treat cancer. However, target therapy of cancer stem cells is still in the bud now. Traditional Chinese medicine (TCM) is an important method in treating tumor in China, also proved to be effective. In the mean time, research showed that TCM has a certain effect on cancer stem cells. This paper is written to summarize the research in this field.

**Key Words** Traditional Chinese medicine; Regulation; Cancer stem cells

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.064

恶性肿瘤是当今世界严重威胁人类健康的重大疾病之一。目前对于肿瘤的治疗手段主要有手术治疗、放疗、化疗、靶向治疗、中医药治疗等,尽管临床治疗手段有所提高和可用药物有所增加,但是肿瘤的复发、转移以及多药耐药性仍然是其难以治愈的主要原因。中医药是我国肿瘤治疗的重要手段之一,具有多靶点调控、整体调节、不良反应少的特点。自肿瘤干细胞理论提出以来,肿瘤干细胞便成为当下肿瘤治疗研究的热点,且已在多种实体瘤中分离并得到。

## 1 肿瘤干细胞概念

肿瘤的起源最早追溯于一百多年前,有病理学家发现肿瘤组织与胚胎组织在增殖分化方面有相似之处,提出肿瘤可能起源于组织干细胞<sup>[1]</sup>。1977年,Hamburge等<sup>[2]</sup>通过对来自肺癌、卵巢癌、神经母细胞瘤的肿瘤细胞进行体外培养,发现只有极少数的肿瘤细胞能够形成克隆,首次提出了肿瘤干细胞假说,该假说认为肿瘤细胞中只有小部分肿瘤干细胞具有无限增殖和形成肿瘤的能力。1997年,Bonnet和Dick<sup>[3]</sup>在人急性髓性白血病(Human A-

cute Myeloid Leukemia, AML)中成功分离出表型为CD34<sup>+</sup>和CD38<sup>-</sup>细胞并将其移植于NOD/SCID小鼠体内,重新形成急性髓性白血病。从而首次证实了肿瘤干细胞的存在。2001年Reya等<sup>[4]</sup>第一次明确提出了肿瘤干细胞概念,认为肿瘤干细胞是肿瘤组织中的一小部分具有自我更新、多向分化潜能可以形成新肿瘤细胞,而其余的大多数细胞经过短暂的分化,最终死亡。2006年美国癌症研究协会(American Association for Cancer Research, AACR)将肿瘤干细胞定义为:肿瘤干细胞是肿瘤组织中具有自我更新能力并能产生肿瘤异质性的细胞<sup>[5]</sup>。目前,较为一致的认识是肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中的一小部分具有干细胞性质的细胞亚群。该类细胞具有自我更新、无限增殖和多向分化潜能,是肿瘤发生、发展、复发与转移的根源<sup>[6]</sup>。

## 2 中医药调控肿瘤干细胞的研究现状

中医药是中华民族传统文化与智慧的结晶,具有整体性、多组分、多靶点、减毒增效等特点。近年来,中医药对于肿瘤干细胞的作用已经成为肿瘤治疗的研究热点。而实践也证明中医药对于肿瘤的治疗

疗具有一定的疗效作用<sup>[7]</sup>。从中医药的角度出发,结合分子生物学、基因蛋白组学、药理学等相关学科的发展,靶向肿瘤干细胞<sup>[8]</sup>。这对于肿瘤的临床治疗具有十分重要的意义。

**2.1 胶质瘤干细胞** 胶质瘤放射治疗失败的主要原因是胶质瘤干细胞对辐射的抵抗。近年来有研究发现<sup>[9]</sup>,白藜芦醇可以激活胶质瘤干细胞的自噬活性,增加其辐射敏感性,抑制增殖,促进凋亡。也有学者提出胶质瘤干细胞保持干性需要 Nanog,而白藜芦醇可以通过激活 P53 基因来抑制 Nanog 的表达,从而诱导胶质瘤干细胞分化<sup>[10]</sup>。Kim 等<sup>[11]</sup>通过实验研究发现大黄素能显著抑制 GSCs 的干性信号包括 Notch-1,  $\beta$ -联蛋白途径和 STAT3,从而有效的阻断 GSCs 的自我更新。除此之外,大黄素还能抑制 EGFR 的表达,诱导凋亡,抑制侵袭以及增加辐射敏感性。刘静等<sup>[12]</sup>发现中药紫草中的紫草素能够明显抑制 GSCs 的干性维持,而其中的机制可能与 PI3K/Akt 信号通路有关。刘建民等<sup>[13]</sup>研究了活血化瘀方对胶质瘤干细胞侵袭相关基因表达的影响,研究证实了桃红四物汤,血府逐瘀汤,抵当汤均有控制 GSCs 侵袭性扩散。其中学府逐瘀汤能促进 TIMP1 的表达,抑制 VEGFR 及 CXCR4 的表达,说明活血化瘀药有抗肿瘤的作用,但在治疗脑肿瘤的过程中,需要慎重选择。

**2.2 白血病干细胞** 白血病干细胞是白血病产生耐药性的主要因素之一也是在化疗和放疗后白血病复发的根源。近年来研究发现当归多糖作用于 CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>LSCs 后,衰老相关蛋白 p16, Rb 的表达水平增高,细胞周期调控蛋白 CDK4, Cyclin E 表达水平降低,说明当归多糖对白血病干细胞的抑制作用是通过诱导其衰老实现的<sup>[14]</sup>。刘奎等<sup>[15]</sup>研究发现由黄芪、白花蛇舌草等 15 味中药组成的复方可干预白血病干细胞的生长状态,这可能是通过抑制核转录因子  $\kappa$ B 活性实现的。也有研究<sup>[16]</sup>表明此复方可能是通过下调 Flt3 和 N-ras 基因的表达,使信号转导途径失控,抑制 AML 细胞的恶性增殖来实现的。李慧等<sup>[17]</sup>体外研究发现二氢丹参酮 I 和丹参酮 I 可诱导 NB4 白血病干细胞凋亡,而隐丹参酮与丹参酮 IIA 则不能诱导 LSCs 凋亡,这说明了丹参酮类化合物诱导 LSCs 凋亡能力与其结构有关。

**2.3 胃癌干细胞** 中医认为,痰是人体气血津液代谢失常的一种病理产物,具有“易聚性”“易行性”等特点。颜兵等<sup>[18]</sup>认为胃癌干细胞在本质上和中医“痰”有着较大的联系。从不同的角度,既可以视其

为中医“有形之痰”,也可视其为“无形之痰”。胃癌干细胞的易复发与转移也表现出其“易聚性”和“易行性”。颜兵<sup>[19]</sup>等还发现消痰散结汤能剂量依赖性减弱肿瘤血管的生成而抑制胃癌干细胞的增殖,这可能是通过下调 Notch-1 和 Hes1 基因而实现的。也有学者研究健脾养胃方对 CD44<sup>+</sup>胃癌干细胞耐药性的影响。研究表明,健脾养胃方可下调多药耐药相关蛋白 MDR1、MRP1、ABCG2 mRNA 基因的表达,且呈浓度依赖性<sup>[20]</sup>。还有刘云霞<sup>[21]</sup>等研究的益气补肾方能够通过下调胃癌 CSC 表面标志物 CD24、CD44、EpCAM 的表达,诱导胃癌 CSC 良性分化,降低瘤体内 CSC 比例,从而发挥抗胃癌细胞增殖与转移的作用。

**2.4 肺癌干细胞** 中医理论认为肿瘤的发生、发展是由于机体的正气亏虚、阴阳失衡、毒邪凝聚所导致。王爽等<sup>[22]</sup>研究具有益气养精,解毒散结之功的肺岩宁方对肺癌干细胞 Wnt 信号通路的影响,研究表明中药肺岩宁方联合化疗具有一定的诱导肺癌干细胞凋亡的作用。肖桦等<sup>[23]</sup>研究西黄丸可经由抑制  $\beta$ -catenin 的表达,阻止肺癌干细胞 Wnt 信号通路激活,从而抑制肺癌干细胞增殖为肺癌细胞。也有学者研究了三氧化二砷可以抑制肺癌干细胞的增殖,降低其集落形成能力,其机制可能是通过降低 Gli1 和其下游基因例如 N-myc、GAS1 的表达,从而抑制肺癌干细胞<sup>[24]</sup>。冷超等<sup>[25]</sup>研究发现中药黄酮类化合物白杨素可以通过下调 CK2 $\alpha$  的表达来抑制 Notch1 信号传导,进而抑制肿瘤干细胞球的形成。

**2.5 肝癌干细胞** 肝癌是全世界病死率最高的癌症之一<sup>[26]</sup>,CD133、CD90 等是体外鉴定和分离肝癌干细胞的主要标志分子。胡海霞等<sup>[27]</sup>通过体外实验研究了由白花蛇舌草、夏枯草、山慈姑、苦参等配伍组成的中药复方解毒消癥饮。研究发现,解毒消癥饮体外可呈剂量依赖性的抑制肝癌细胞的增殖及抑制肝癌干细胞标记分子 CD90 和 CD133 的基因及蛋白水平的表达。也就是说该复方可能通过减少肝癌干细胞的比例从而达到抑制肝癌干细胞自我更新和多向分化的潜能。肿瘤的恶性程度不仅决定于增殖能力,也与其侵袭转移能力密切相关。王涌等<sup>[28]</sup>经 MTT、Western blot、RT-PCR 检测法研究了苦参碱对肝癌干细胞增殖及侵袭转移能力的影响,结果表明一定浓度的苦参碱可明显抑制肝癌干细胞的体外增殖,并抑制其侵袭转移能力。也有研究发现中草药鸦胆子的含水提取物能够抑制肝癌细胞的生长和促进肝癌干细胞的凋亡<sup>[29]</sup>。另有研究也表明桦木

酸对人肝癌 HepG2 肿瘤干细胞增殖具有明显的抑制作用,其机制可能是通过影响肿瘤干细胞周期及诱导肿瘤干细胞凋亡而发挥作用<sup>[30]</sup>。

**2.6 结直肠癌干细胞** 结直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤之一。据统计,在西方国家其发病率和死亡率在恶性肿瘤中均第3位<sup>[31]</sup>,在我国随着人们生活方式和饮食习惯的改变,结直肠癌的发病率也显著增加。中药半枝莲具有清热解毒、活血祛瘀、消肿止痛、抗癌等功效,研究表明<sup>[32]</sup>,半枝莲可以抑制结肠癌干细胞自我更新,其机制在于抑制 Hedgehog 信号通路的活性,具体表现在下调结肠癌干细胞标记物基因 CD133 和 Lgr5 mRNA 水平,降低结肠癌干细胞中 Hedgehog 信号通路基因 Ptch1 和 Gli mRNA 转录。也有研究发现白花蛇舌草乙醇提取物对大肠肿瘤干细胞的增殖具有一定的抑制作用,能显著剂量依赖性的降低 Lgr5、 $\beta$ -catenin c-Myc、PCNA 和 survivin 的 mRNA 水平<sup>[33]</sup>。杨君等<sup>[34]</sup>通过实验研究发现白藜芦醇能剂量依赖性地抑制结直肠癌干细胞的增殖,这与阻滞细胞于 G0/G1 期,并诱导细胞凋亡有关。此外,白藜芦醇还可以增强结直肠癌干细胞中 MICA/B 的表达,增强其免疫原性。

**2.7 肾癌干细胞** 肾癌又称为肾细胞癌,是成人泌尿系统中常见的恶性肿瘤。中医认为,肾癌病位在肾,与脾胃、肝相关。肾元亏虚是发生肾癌的主要原因,肝脏肾三脏功能失调是重要病机<sup>[35]</sup>。临床治疗上常根据患者所处情况及阶段运用温脾补肾法、滋肾柔肝法、软坚散结法、抗癌解毒法等。黄建峰等<sup>[36]</sup>人研究了益气解毒方对 ACHN 肾癌干细胞增殖及凋亡的影响。益气解毒方是以莪术、龙葵、白芍、白术为药物基础的组方,具有补气养血、益气健脾、清热解毒、活血化瘀、消肿散结之功。该研究通过“益气解毒方”制备的药物血清体外干预 ACHN 肾癌干细胞的生长,证实了“益气解毒方”能够降低 ACHN 肾癌干细胞的增殖率、提高凋亡率、上调 P53 蛋白的表达。冯敏等<sup>[37]</sup>通过实验研究发现中药丹参中的隐丹参酮能够抑制肾癌干细胞生长,促进肾癌干细胞凋亡,并呈浓度依赖性。其可能是通过抑制肾癌干细胞 Ki67 和 Bcl-2 表达,促进 p-Caspase-3 表达来发挥抑制增殖促进凋亡的效应。

**2.8 卵巢癌干细胞** 卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一,大部分患者发现卵巢癌时已属晚期,而只有小部分的卵巢癌患者在早期被诊断出来。张青研究了中药胡椒有效成分——5,7-二甲氧基黄酮(DMF)具有浓度依赖性抑制卵巢癌干细胞高侵

袭、高转移的能力。其机制可能与下调肿瘤干细胞信号分子 Snail 蛋白表达相关<sup>[38]</sup>。王文静等<sup>[39]</sup>实验研究发现熊果酸联合顺铂使用时,可以抑制卵巢癌干细胞荷瘤裸鼠的肿瘤生长,且能明显提高肿瘤细胞对顺铂的敏感性,逆转卵巢癌干细胞的耐药性。这可能是通过下调耐药基因 ABCG2,促进肿瘤细胞凋亡,增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性而实现的。刘慧萍<sup>[40]</sup>等提出中医在临床上治疗卵巢癌以扶正固本、祛毒攻邪为主,提高机体的免疫功能。随着对卵巢癌干细胞生物学行为的深入研究,用免疫方法靶向卵巢癌干细胞可能成为一种重要手段。

**2.9 乳腺癌干细胞** 乳腺癌是常见的癌症之一,付钰洁<sup>[41]</sup>等通过体内外实验研究发现白藜芦醇通过诱导乳腺癌干细胞自噬,抑制 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路减少  $\beta$ -catenin 和 cyclinD1 的表达来抑制乳腺癌干细胞的增殖。也有学者研究发现中药苦参中的氧化苦参碱可以特异性地、剂量依赖地在体外抑制 MCF-7 乳腺癌干细胞的增殖,降低其自我更新能力,并能下调与肿瘤干细胞生物学行为密切相关的 Wnt 通路的活性<sup>[42]</sup>。Mukherjee<sup>[43]</sup>等研究了姜黄素对于乳腺癌干细胞迁移性的影响。E-cadherin E-钙黏附素具有发挥细胞黏附功能, $\beta$ -catenin 的激活会阻碍 E-cadherin 的表达。而乳腺癌干细胞正是通过激活  $\beta$ -catenin 从而抑制了 E-cadherin 的表达,进而来增强其迁移能力。研究发现,姜黄素是通过阻碍  $\beta$ -catenin/slug 途径的活化从而恢复 E-cadherin 的表达,进而影响乳腺癌干细胞的迁移能力。金宇等<sup>[44]</sup>通过实验研究,发现扶正消瘤方能够诱导人乳腺癌 MCF-7 干细胞凋亡。

**2.10 前列腺癌干细胞** 前列腺癌是中老年男性常见的恶性肿瘤之一,中药复方在治疗肿瘤方面具有整体调理、减毒增效等特点。据统计数据分析<sup>[45]</sup>,治疗前列腺癌的中药复方用药集中于补虚、清热、活血化瘀类,其中黄芪、甘草、茯苓、白花蛇舌草、熟地黄是临床治疗前列腺癌有效中药复方的主要药物。近年来有学者研究了前列消癥汤对前列腺癌 PC-3 干细胞增殖及表面标记的影响。该研究结果显示,前列消癥汤能抑制前列腺癌 PC-3 干细胞的迁移能力,并随着浓度的增加,其抑制迁移能力也随之增加。其次前列消癥汤还能抑制前列腺癌 PC-3 干细胞表面标记 CD133 和 CD44 的表达<sup>[46]</sup>。

### 3 讨论

肿瘤的复发、转移及多药耐药性是肿瘤治疗失败的主要原因,而肿瘤干细胞与此密切相关。因此,

靶向肿瘤干细胞是提高肿瘤治疗成功率的有效策略。中医药在肿瘤治疗方面具有其独特的优势和特点,也取得了一定的进展。但目前对于肿瘤干细胞的研究仍处于探索阶段,在肿瘤治疗中还存在一些问题。中医药对肿瘤干细胞的物质基础研究还不够深入,抗肿瘤作用机制尚不清楚,也缺乏客观规范的临床疗效评价标准。尽管如此,肿瘤干细胞理论和实践已取得初步成功,为肿瘤的治疗提供了新途径。中医药对于肿瘤干细胞的调控具有很大的潜能,应该把握时机,争取在这一新的领域取得重大突破。

#### 参考文献

- [1] Gasch C, French B, O'Leary JJ, et al. Catching moving targets; cancer stem cell hierarchies, therapy-resistance & considerations for clinical intervention[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 43.
- [2] Hamburger A W, Salmon S E. Primary bioassay of human tumor stem cells[J]. *Science*, 1977, 197(4302): 461-463.
- [3] Bonnet D, Dick J E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell[J]. *Nature Medicine*, 1997, 3(7): 730-737.
- [4] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells[J]. *Nature*, 2001, 414(6859): 105-111.
- [5] Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, et al. Cancer stem cells—perspective on current status and future directions; AACR Workshop on cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(19): 9339-9344.
- [6] Chang JC. Cancer stem cells; Role in tumor growth, recurrence, metastasis, and treatment resistance. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(1 Suppl 1): S20-S25.
- [7] Hong M, Tan HY, Li S, et al. Cancer Stem Cells: The Potential Targets of Chinese Medicines and Their Active Compounds[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): E893.
- [8] Marucci C, Fumagalli G, Calogero F, et al. Natural Products and Cancer Stem Cells[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(38): 5547-5557.
- [9] Wang L, Long L, Wang W, et al. Resveratrol, a potential radiation sensitizer for glioma stem cells both in vitro and in vivo[J]. *Journal of Pharmacological Sciences*, 2015, 129(4): 216-225.
- [10] Sato A, Okada M, Shibuya K, et al. Resveratrol promotes proteasome-dependent degradation of Nanog via p53 activation and induces differentiation of glioma stem cells[J]. *Stem Cell Research*, 2013, 11(1): 601-610.
- [11] Kim J, Lee J S, Jung J, et al. Emodin suppresses maintenance of stemness by augmenting proteasomal degradation of epidermal growth factor receptor/epidermal growth factor receptor variant III in glioma stem cells[J]. *Stem Cells & Development*, 2014, 24(3): 284-295.
- [12] 刘静, 宣祖科, 李振, 等. 紫草素对脑胶质瘤干细胞干性维持的相关研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(1): 49-54.
- [13] 刘建民, 黄良文. 活血化瘀方对胶质瘤干细胞侵袭相关基因表达的影响[C]. 中国中西医结合学会神经外科专业委员会学术大会, 南宁, 2015.
- [14] 贾道勇, 刘俊, 李成鹏, 等. 当归多糖调控人白血病干细胞衰老的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(1): 112-117.
- [15] 刘奎, 徐瑞荣, 胡述博, 等. 中药复方对急性髓系白血病干细胞的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(1): 107-110.
- [16] Xu R R, Wang X L, Wang J Y, et al. Influence of traditional medicine prescription on Flt3 and N-ras mRNA expression in leukemic stem cells[J]. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 2009, 13(40): 7969-7973.
- [17] 李慧, 向洪, 王银, 等. 丹参酮类化合物诱导白血病干细胞凋亡的体外研究[J]. *华西药学杂志*, 2016, 31(4): 356-358.
- [18] 颜兵, 秦志丰, 魏品康. 中医“痰”学说与胃癌干细胞[C]. 上海市研究生暑期学校研讨会, 上海, 2011.
- [19] Bing Y, Long L, Ying Z, et al. Xiaotan Sanjie decoction attenuates tumor angiogenesis by manipulating Notch-1-regulated proliferation of gastric cancer stem-like cells[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2011, 20(36): 13105-13118.
- [20] 符昱. 健脾养胃方对 CD44(+) 胃癌干样细胞耐药的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [21] 刘云霞, 徐叶峰, 蒋沈君, 等. 益气补肾方调控胃癌干细胞 niche 及 Notch 信号通路抗转移分子机制研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2016, 40(7): 514-522.
- [22] 王爽, 王立芳, 徐振晔, 等. 肺岩宁方对肺癌干细胞 Wnt 信号通路的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2012, 26(6): 77-82.
- [23] 肖桦, 秦旭华, 金沈锐, 等. 西黄丸经 Wnt 信号转导通路关键蛋白  $\beta$ -catenin 调控人肺癌干细胞增殖[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2): 21-23.
- [24] Chang K J, Yang M H, Zheng J C, et al. Arsenic trioxide inhibits cancer stem-like cells via down-regulation of Gli1 in lung cancer[J]. *American Journal of Translational Research*, 2016, 8(2): 1133-1143.
- [25] 冷超, 韦兵, 莫靛, 等. 白杨素抑制 H1299 细胞系肺癌干细胞样细胞肿瘤球形成[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(25): 30-33.
- [26] Dick J E. Stem cell concepts renew cancer research[J]. *Blood*, 2009, 112(13): 4793-4807.
- [27] 胡海霞, 陈旭征, 曹治云, 等. 解毒消癥饮对肝癌干细胞标记分子 CD90 和 CD133 表达的影响[J]. *实用中西医结合临床*, 2015, 15(5): 80-82.
- [28] 王涌, 刘雅辉, 姜建帅, 等. 苦参碱对肝癌干细胞增殖及侵袭转移能力的抑制作用[J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(1): 61-63.
- [29] Chen J H, Kim S H, Fan P W, et al. The aqueous extract of Chinese medicinal herb *Brucea javanica* suppresses the growth of human liver cancer and the derived stem-like cells by apoptosis[J]. *Drug Design Development & Therapy*, 2016, 10: 2003-2013.
- [30] 陈飞宇, 李澎, 甘加宽, 等. 桉木酸对人肝癌 HepG2 肿瘤干细胞增殖的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2017, 24(2): 60-64.
- [31] Siegel R, Desantis C, Ahmedin Jemal DVM PhD. Colorectal cancer statistics, 2014[J]. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2014, 64(2): 104-117.
- [32] 卢小路, 徐海波, 石梦莹, 等. 半枝莲通过 Hedgehog 信号通路抑制结肠肿瘤干细胞自我更新[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1): 139-141.

402.

- [24] Tasar A, Yanturali S, Topacoglu H, et al. Clinical efficacy of dexamethasone for acute exudative pharyngitis[J]. J Emerg Med, 2008, 35(4):363-367.
- [25] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 社区获得性肺炎中医诊疗指南(2011版)[J]. 中医杂志, 2011, 22(21):1883-1888.
- [26] 刘玮. 疏风解毒胶囊治疗社区获得性肺炎50例临床疗效[J]. 上海医药, 2016, 37(8):27-28.
- [27] 张连国, 滕国杰, 周玉涛, 等. 疏风解毒胶囊治疗老年社区获得性肺炎患者的疗效评价[J]. 中国医药导刊, 2014, 16(12):1471-1474.
- [28] 李颖, 贾明月, 张静, 等. 疏风解毒胶囊治疗社区获得性肺炎临床疗效及对抗生素使用时间的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6):2239-2242.
- [29] 黄娟, 刘家昌. 疏风解毒胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(6):810-811.
- [30] 张连国, 李艳. 疏风解毒胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及营养指标影响[J]. 北京医学, 2015, 37(10):974-976.
- [31] 陈冰泽. 疏风解毒胶囊治疗小儿手足口病56例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(6):539-540.
- [32] 李裕昌, 吕波, 吴赞开, 等. 疏风解毒胶囊外泡内服治疗肠道病毒71型小儿手足口病疗效观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(7):1432.
- [33] 赵扬, 谢志宏, 葛蒙梁, 等. 疏风解毒胶囊治疗带状疱疹的临床评价[J]. 药物评价研究, 2015, 38(2):198-199.
- [34] 秦继, 官昌. 疏风解毒胶囊治疗带状疱疹35例临床观察[J]. 上海医药, 2016, 37(10):34-35.
- [35] 王猛. 疏风解毒胶囊联合西医治疗带状疱疹后遗神经痛的临床观察[J]. 北京医学, 2016, 38(4):313-315.
- [36] 赵扬, 谢志宏, 葛蒙梁, 等. 疏风解毒胶囊治疗带状疱疹的临床评价[J]. 药物评价研究, 2015, 38(2):198-199.
- [37] 周琳. 疏风解毒胶囊治疗寻常型银屑病82例临床研究[J]. 当代医学, 2016, 22(4):154-155.
- [38] 庞利涛, 王丰莲, 薛峰. 疏风解毒胶囊治疗寻常型银屑病37例[J]. 河南中医, 2015, 35(12):3075-3077.
- [39] 刘呈祥. 疏风解毒胶囊治疗小儿疱疹性咽峡炎37例[J]. 河南中医, 2015, 35(7):1695-1697.
- [40] 胡蓉, 王丽华, 张珺珺, 等. 疏风解毒胶囊治疗急性咽炎风热证的临床观察[J]. 药物评价研究, 2014, 37(5):460-462.

(2017-05-03 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第2538页)

- [33] Sun G, Wei L, Feng J, et al. Inhibitory effects of Hedyotis diffusa Willd. on colorectal cancer stem cells[J]. Oncology Letters, 2016, 11(6):3875-3881.
- [34] 杨君, 刘军权, 吕小婷, 等. 白藜芦醇抑制结肠癌干细胞增殖并增强 MICA/B 的表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(7):889-893.
- [35] 高宇, 王晞星. 肾癌中医病因病机探析[J]. 吉林中医药, 2013, 33(10):978-979.
- [36] 黄建峰, 王鹏, 王毅东, 等. 益气解毒方对 ACHN 肾癌干细胞增殖及凋亡影响的实验研究[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(2):187-188.
- [37] 冯敏, 贾明华. 隐丹参酮对肾癌干细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(1):49-54.
- [38] 张青. 胡椒有效成分(DMF)对人卵巢癌干细胞样细胞侵袭、转移及 Snail 蛋白表达的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2015.
- [39] 王文静, 吴韶飞, 郭婷婷, 等. 熊果酸对卵巢癌干细胞荷瘤裸鼠耐药的逆转作用[J]. 上海中医药杂志, 2016, 51(5):70-76.
- [40] 刘慧萍, 谷旭宇, 张国民, 等. 扶正祛邪与免疫靶向卵巢癌干细胞[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(7):149-151.
- [41] 付钰洁. 白藜芦醇抑制乳腺癌干细胞效应及机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2014.
- [42] 张英. 苦参提取物对人乳腺癌 MCF-7 细胞系肿瘤干细胞样细胞生物学行为的干预研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2009.
- [43] Mukherjee S, Mazumdar M, Chakraborty S, et al. Curcumin inhibits breast cancer stem cell migration by amplifying the E-cadherin/ $\beta$ -catenin negative feedback loop[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2014, 5(5):1-19.
- [44] 金宇, 吴安民, 李映红, 等. 扶正消瘤方对人乳腺癌 MCF-7 干细胞体外增殖及凋亡的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(11):1-3.
- [45] 骆华春, 傅志超, 程惠华, 等. 中药治疗前列腺癌用药规律研究[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(5):361-363.
- [46] 尹学来, 刘冬, 李克刚, 等. 前列消瘤汤对前列腺癌 PC-3 干细胞增殖及表面标记的影响[J]. 中医学报, 2015, 30(11):1545-1548.

(2016-08-23 收稿 责任编辑:王明)