

## 综 述

## 蛇莓抗肿瘤作用及临床应用

李 森 安红梅 沈克平 胡 兵

(上海中医药大学附属龙华医院/中医肿瘤研究所,上海,200032)

**摘要** 蛇莓是蔷薇科植物蛇莓 *Duchesnea indica* (Andr.) Focke 的干燥全草,可以清热解毒、散瘀消肿、凉血止血。蛇莓主要成分包括蛇莓苷 A、蛇莓苷 B、乌苏酸、齐墩果酸、 $\beta$ -谷甾醇、蔷薇酸、对羟基桂皮酸和芹菜素等。蛇莓可以抑制肿瘤细胞增殖和生长,阻滞细胞周期,激发细胞凋亡和失巢凋亡,抑制上皮-间质转化和血管生成;并可改善免疫功能。现代中医发展了 16 项含有蛇莓的发明专利,以及养正消积胶囊、藤龙补中汤、金龙胶囊、抑瘤宁、青消方和益气解毒汤等含有蛇莓的抗癌中药复方/中成药。蛇莓已用于脑瘤、鼻咽癌、肺癌、乳腺癌、食管癌、胃肠癌、肝癌、胰腺癌、膀胱癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌和肉瘤等多种恶性肿瘤的治疗。

**关键词** 蛇莓;化学成分;恶性肿瘤;中药药理;临床应用;中药复方;中成药;发明专利

## Anti-cancer effects of Herba Duchesnea Indica and Its Clinical Application

Li Miao, An Hongei, Shen Keping, Hu Bing

(1 Institution of Traditional Chinese Medicine in Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

**Abstract** Herba Duchesnea Indica is the dried whole plant of *Duchesnea indica* (Andr.) Focke. The efficacy of Herba Duchesnea Indica are heat-clearing and detoxicating, dissipating stasis and detumescence, and cooling blood and hemostasis. The main compounds of Herba Duchesnea Indica include ducheside A and B, ursolic acid, oleanolic acid,  $\beta$ -sitosterol, rosolic acid, p-hydroxycinnamic acid and apigenin. Herba Duchesnea Indica can inhibit cancer cell proliferation and tumor growth, arrest cell cycle, induce apoptosis and anoikis, inhibit epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis, and improve immune function. Contemporary physician of traditional Chinese medicine have developed 16 anti-cancer patents which contain Herba Duchesnea Indica, including Yangzheng Xiaoji Capsule, Tenglong Buzhong Decoction, Jinlong Capsule, Yiliuning, Qingxiaofang and Yiqi Jiedu Decoction. Herba Duchesnea Indica has been used for various cancer treatment, including brain tumors, nasopharyngeal cancer, lung cancer, breast cancer, esophageal cancer, gastrointestinal cancer, liver cancer, pancreatic cancer, bladder cancer, prostate cancer, cervical cancer, ovarian cancer and sarcoma.

**Key Words** Herba Duchesnea Indica; Chemical components; Cancer; Pharmacology of traditional Chinese medicine; Clinical application; Herbal formula; Chinese patent drug; Patent

中图分类号:R273;R285 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.054

蛇莓是蔷薇科植物蛇莓 *Duchesnea indica* (Andr.) Focke 的干燥全草,生于山坡草丛、田边、道旁及杂草间,分布于南北各地;别名蛇泡草、一点红、三匹风、三叶梅、小叶莓、地莓、野杨梅、鸡冠果、蛇含草、龙吐珠、宝珠草等;始载于《别录》,属下品,味甘性苦寒,有小毒,入肝、肺、大肠经;具有清热解毒、散瘀消肿、凉血止血的功效;可用于感冒痢疾、热病惊痫、咽喉肿痛、咳嗽咯血、疔疮痈肿、湿疹黄疸、蛇虫咬伤、烫火伤等病证的治疗;现广泛用于恶性肿瘤的

治疗。

## 1 分类综述

## 1.1 蛇莓药学研究

1.1.1 古籍记载 北宋·唐慎微《证类本草》记载“蛇莓,今田野道旁处处有之,附地生。叶如覆盆子,但光洁而小,微有绉纹;花黄,比蒺藜花差大。春末夏初,结红子如荔枝色”。北魏·贾思勰《齐民要术》卷十记载蛇莓“就地生蔓,长数寸,开黄花,结实如覆盆而鲜红,不可食者”。明·朱橚《救荒本草》:

基金项目:国家自然科学基金项目(81473625);上海市科技支撑项目(16401902500);龙华医院科技创新项目(CX201756)

作者简介:李森(1991.07—),女,硕士研究生,研究方向:中西医结合肿瘤基础与临床,E-mail:elviraphoenix@hotmail.com

通信作者:胡兵(1971.09—),男,博士,研究员,硕士研究生导师,研究方向:肿瘤生物学与抗癌中药作用机制,E-mail:beearhu@hotmail.com

“鸡冠果，一名野杨梅，生密县山谷中，苗高五七寸，叶似泼盘叶而小，又似鸡儿头，叶微团，开五瓣黄花，结实似小杨梅状，味甜酸，救饥，采取其果，红熟者食之”。明·李时珍《本草纲目》记载蛇莓“就地引细蔓，节节生根。每枝三叶，叶有齿刻。四月、五月开小黄花，五出。结实鲜红，状似复盆，而面与蒂则不同也。其根甚细，本草用汁，当是取其茎叶并根也”。

1.1.2 显微特征 王宏颐将蛇莓叶粉碎，置显微镜下观察，上表皮细胞类多角形，下表皮细胞垂周壁波状弯曲，气孔不定式，腺毛随处可见，非腺毛众多，草酸钙簇晶众多、细小，叶脉导管螺旋纹、细小<sup>[1]</sup>。

1.1.3 毒性研究 《证类本草》卷第十一指出蛇莓“味甘、酸、冷，有毒”。《本草纲目》记载蛇莓“又言俗传食之能杀人，亦不然，止发冷涎耳”。《本草图经》记载蛇莓“味辛甘，无毒”。古籍对蛇莓有无毒性存在争议。刘世彪等<sup>[2]</sup>给小鼠予最大给药量（小鼠 20 g/kg，相当于 50 kg 人临床日用量 1 000 g）灌胃蛇莓果实，连续观察 7 d，小鼠未出现中毒症状和死亡；未见其他异常；根据食品毒理学急性毒性分级标准，提示蛇莓果实属无毒级。蛇莓是否有毒尚需更多研究。

1.1.4 蛇莓化学成分研究 1) 化学成分：蛇莓含有多种化学成分。彭江南等<sup>[3]</sup>从蛇莓中分得 9 种化合物：富马酸、富马酸单甲酯、胡萝卜苷、短叶苏木酚、山柰苷、19-羟基乌苏酸、乌苏酸、蓝化楹酸和  $\beta$ -谷甾醇。叶亮和杨峻山<sup>[4]</sup>从蛇莓中分离出 6 种化合物，包括蛇莓苷 A、蛇莓苷 B、乌苏酸、委陵菜酸、野蔷薇苷和 Kaji-ichigoside F1。王强等<sup>[5]</sup>从蛇莓中得到 4 个化合物，包括叶绿醇、生育酚、5a-Ethoxy- $\alpha$ -tocopherol 和 2,5-Cyclohexadiene-1,4-dione。许文东等<sup>[6]</sup>从蛇莓中分离得到 9 个化合物，结构鉴定为：短叶苏木酚、短叶苏木酚酸甲酯、短叶苏木酚、山柰苷-3-O- $\alpha$ -L-鼠李糖基-(1-3)- $\alpha$ -L-鼠李糖基-(1-6)- $\beta$ -D-半乳糖苷、山柰酚-3-O- $\alpha$ -L-鼠李糖基-(1-6)- $\beta$ -D-半乳糖苷、乌苏酸、齐墩果酸、 $\beta$ -谷甾醇、(24R)-6 $\beta$ -羟基-24-乙基-胆甾-4-烯-3-酮。

许文东等<sup>[7]</sup>从蛇莓中得到 6 个黄酮类化合物：洋芹素-6-C $\beta$ -D-葡萄糖苷、金合欢素-7-O-a-L-鼠李糖基-(1-6)- $\beta$ -D-葡萄糖苷、山柰素-3-O- $\beta$ -D-半乳糖苷、芦丁、异槲皮苷和金丝桃苷。王予祺等<sup>[8]</sup>从蛇莓中分离得出 2 个酚性成分：鞣花酸和短叶苏木酚羧酸。苗青等<sup>[9]</sup>从蛇莓中分离得到 13 个化合物，分别鉴定为：蔷薇酸、对羟基桂皮酸、芹菜素、山柰酚、2a-羟基乌苏酸、2a-羟基齐墩果酸、委陵菜酸、刺梨苷、翻白

叶苷、野蔷薇苷、紫云英苷和异槲皮苷。王晨旭等<sup>[10]</sup>对蛇莓的挥发性组分进行分析，发现 66 种挥发性化合物，涉及酸类、烃类、酯类、萜类、醛类、醇类和其他成分。

#### 1.1.4.2 化学成分含量

张建平等<sup>[11]</sup>采用薄层色谱法鉴别蛇莓中齐墩果酸，结果表明，蛇莓中的三萜类成分含量很低，尤其是齐墩果酸成分含量微少。袁晓环等<sup>[12]</sup>也报道蛇莓中三萜类成分含量很低，尤其齐墩果酸成分含量微少。有研究用气相色谱-质谱联用法分离得到 39 个化学组分峰，并确定出其中的 24 个化学成分，占挥发油总量的 95.36%；24 种化合物中有机酸类化合物的种类最多，含量最高，共 8 种，占总成分的 75.46%，其中棕榈酸含量最高，占总成分的 61.32%；酮类化合物共 2 种，占总成分的 14.63%，其中植酮含量最高，占总量的 14.5%；挥发油中还含有醇、酯、醛等化合物。

此外，蛇莓化学成分含量还与产地和季节有关。童巧珍等<sup>[13]</sup>研究发现不同产地蛇莓中熊果酸含量具有显著差异。王治阳等<sup>[14]</sup>采用 HPLC 法同时测定了 5 个采收期的蛇莓中 5 种黄酮成分，结果显示芦丁和金丝桃苷在 6 月份最高，异槲皮素在 7 月份最高，洋芹素和山柰酚在 8 月份最高。

#### 1.2 蛇莓抗肿瘤作用

1.2.1 抑制细胞增殖 细胞增殖是肿瘤生长的基础，抑制细胞增殖是治疗肿瘤的重要方法。秦盛莹等<sup>[15]</sup>研究显示蛇莓醇提取物 200 mg/L 时对 HeLa 细胞有显著的增殖生长抑制作用，抑制率为 60%，对 Bel-7402 细胞也有明显的抑制作用，抑制率为 40%。Shoemaker 等<sup>[16]</sup>研究表明蛇莓水提取物可以抑制肺癌、胰腺癌、前列腺癌和乳腺癌细胞增殖，IC<sub>50</sub> 为 208-419  $\mu$ g/mL，提示蛇莓具有较好的抗癌作用。彭博等<sup>[17]</sup>研究显示蛇莓总酚可以抑制宫颈癌、肺癌、鼻咽癌和胃癌细胞增殖，IC<sub>50</sub> 为 63.24 ~ 245.66 mg/L。吴英俊等<sup>[18]</sup>研究表明，蛇莓中齐墩果酸可以抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖。

1.2.2 抑制肿瘤生长 动物模型研究显示蛇莓可以抑制肿瘤生长。段泾云等<sup>[19]</sup>研究显示，在体内，蛇莓水提浸膏 5.2 g/kg 对 S37 抑瘤率 70%，10.4 g/kg 对 S180、H22 的抑瘤率分别为 59% 和 31%；在体外，蛇莓对肝癌、胃癌、食管癌有显著杀伤作用。伍世恒和龚又明<sup>[20]</sup>研究表明，蛇莓提取物可以抑制 H22 肿瘤生长，其作用机制可能与促 Bax 表达，抑制 Bcl-2 表达有关；同时还可改善肝功能。彭博等

研<sup>[17]</sup>究显示蛇莓总酚可以抑制宫颈肿瘤生长。

1.2.3 阻滞细胞周期 蛇莓可以阻滞细胞周期。Peng等<sup>[21-22]</sup>研究显示蛇莓酚提取物可以抑制细胞周期素A、E和D1以及CDK2表达,阻滞宫颈癌和卵巢癌细胞周期于S期。

1.2.4 激发细胞凋亡 细胞凋亡是药物治疗肿瘤的重要作用机制。蛇莓酚提取物可以抑制宫颈癌细胞增殖;下调Bcl-2,上调Bax,活化Caspase-3,激发细胞凋亡;在体内可以抑制肿瘤生长,延长荷瘤鼠生存时间<sup>[21]</sup>。在卵巢癌中,蛇莓酚提取物也可以抑制细胞增殖,激发细胞凋亡,其机制与抑制Bcl-2,上调Bax/Bcl-2,活化Caspase-3相关<sup>[22]</sup>。

1.2.5 激发失巢凋亡 失巢凋亡(Anoikis)是上皮类细胞,包括肿瘤细胞,脱离基质或胞间黏附发生的凋亡;激发失巢凋亡可以抑制悬浮生长的肿瘤细胞,从而抑制肿瘤转移<sup>[23]</sup>。本课题组采用CCK-8法检测蛇莓对大肠癌RKO细胞悬浮生长作用,EthD-1染色检测失巢凋亡,比色法检测Caspase-3活性,二氯化荧光素二酯染色法结合荧光酶标仪检测细胞内活性氧的产生,结果显示蛇莓可抑制RKO细胞悬浮生长,促使RKO细胞发生失巢凋亡,其机制与活化Caspase-3以及升高细胞内活性氧水平相关<sup>[24]</sup>。

1.2.6 抑制上皮-间质转化 上皮-间质转化(Epithelial-mesenchymal Transition, EMT)是上皮细胞,包括肿瘤细胞,失去上皮特性获得间质表型的生物过程,与肿瘤转移和耐药密切相关<sup>[23,25]</sup>。Chen等<sup>[26]</sup>研究显示蛇莓提取物可抑制肺癌细胞EMT,降低细胞黏附能力,同时可抑制MMP-2和尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)表达;在体内可以抑制肺癌肿瘤生长。

1.2.7 调节免疫功能 调节免疫功能是治疗肿瘤的重要策略,涉及T细胞、B细胞、NK细胞和巨噬细胞等免疫细胞。蛇莓具有增强免疫功能的作用。彭博等研究显示,荷瘤鼠免疫功能降低,表现为B细胞抗体分泌和T细胞增殖降低,蛇莓总酚(1 g/kg)可促使抗体分泌和T细胞增殖<sup>[17]</sup>。

1.2.8 抑制血管生成 血管新生是肿瘤生长转移的基础,抗癌血管生成疗法已成为肿瘤的常规治疗。许扬等<sup>[27]</sup>采用不同剂量的蛇莓水提物处理鸡胚绒毛尿囊膜,结果显示蛇莓可明显抑制鸡胚绒毛尿囊膜血管新生。

1.3 蛇莓抗肿瘤相关专利 中国知识产权局专利检索显示,含有蛇莓的抗癌中药专利共16条,其中为蛇莓酚提取物1条,其余均为复方;复方中14条

为内服,1条为外敷(膏剂);涉及片剂、颗粒剂、胶囊、丸剂、散剂、汤剂等剂型;治疗的肿瘤包括脑瘤、鼻咽癌、肺癌、乳腺癌、食管癌、胃肠癌、肝癌、膀胱癌、宫颈癌以及肉瘤等恶性肿瘤。

蛇莓相关专利处方遵循扶正祛邪原则,涉及扶正治法主要包括:补气(肺脾等)、滋阴和养血等,祛邪治法主要包括:清热解毒、化痰软坚、消肿散结、活血化瘀、利湿、理气和活血止痛等;涉及药物多达85味,主要扶正中药包括黄芪、当归、白术、灵芝、茯苓等中药;主要祛邪中药包括蛇莓、半枝莲、白花蛇舌草、龙葵、白英等中药。处方药味多少不一,少者8味,多的可达31味。

在基础研究方面,研究比较深入的是藤龙补中汤(专利号:ZL2009101997565.2)。藤龙补中汤由藤梨根、龙葵、蛇莓、薏苡仁、槲寄生等组成,具有解毒、利湿、健脾的功效。研究显示,藤龙补中汤可以抑制大肠癌细胞增殖和肿瘤生长;抑制XIAP和Survivin表达,活化Caspase-3、8和9,促大肠癌细胞凋亡;通过表观遗传机制上调CDKN1a和CDKN2a表达,下调RB磷酸化,抑制E2F靶基因CCNA2、CCNE1和CDK2表达,促大肠癌细胞衰老;抑制VEGF表达进而抑制血管生成;还可通过抑制HIF1 $\alpha$ -LOX和 $\alpha$ V $\beta$ 3-FAK信号转导以及肿瘤相关巨噬细胞,抑制大肠癌转移<sup>[28-29]</sup>。藤龙补中汤还可以调控调控大肠癌细胞多个基因启动子的甲基化,涉及多个生物过程与信号通路,并可调节大肠癌转移相关基因的表达<sup>[30]</sup>。

1.4 蛇莓临床应用 蛇莓现广泛用于恶性肿瘤的治疗,涉及蛇莓的抗癌复方包括养正消积胶囊、藤龙补中汤、金龙胶囊、抑瘤宁、青消方、益气解毒汤等。

1.4.1 养正消积胶囊 养正消积胶囊(YZXJ)由黄芪、女贞子、人参、莪术、灵芝、绞股蓝、炒白术、半枝莲、白花蛇舌草、茯苓、土鳖虫、鸡内金、蛇莓、白英、绵茵陈、徐长卿16味药组成,具有健脾益肾、化痰解毒、增效减毒的作用。YZXJ已用于治疗肝癌、乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌和胃癌<sup>[31]</sup>。动物实验表明养正消积胶囊能抑制Foxp3mRNA、scurfin蛋白以及IL-10和TGF- $\beta$ 1的表达,逆转肿瘤免疫逃逸<sup>[32]</sup>。临床研究表明YZXJ联合化疗治疗大肠癌可明显提高患者生命质量,改善临床症状,减轻不良反应<sup>[33]</sup>。YZXJ联合XELOX方案明显降低晚期胃癌患者治疗过程中不良反应的发生率,提高患者的生命质量<sup>[34]</sup>。YZXJ联合XELOX方案治疗消化道肿瘤可有效改善患者免疫功能,减少化疗不良反应,改善生

命质量,提高生存率<sup>[35]</sup>。YZXJ 联合盐酸厄洛替尼片明显提高晚期非小细胞肺癌患者的临床疗效,有效降低肿瘤标志物(CA19-9、CYFRA21-1、CEA)水平,减轻不良反应<sup>[36]</sup>。

1.4.2 藤龙补中汤 藤龙补中汤已进行晚期大肠癌治疗和术后化疗后大肠癌维持治疗的临床研究。藤龙补中汤协同化疗治疗晚期大肠癌,可以增强化疗的疗效,改善化疗的消化道反应和骨髓抑制,改善患者临床证候,提高生命质量;提升 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> T 细胞与 NK 细胞数量,升高 IL-2、IFN- $\gamma$  以及 IL-12 水平,激发 Th1 型细胞免疫反应;还可降低大肠癌患者 IL-10、TGF- $\beta$  以及调节性 T 细胞;藤龙补中汤用于术后化疗后大肠癌的维持治疗,可以改善大肠患者临床证候,提高大肠癌术后化疗后患者生命质量,提高 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> CD28<sup>+</sup> T 细胞亚群和 NK 细胞的数量;并升高血清 IL-2 和 IL-4 水平<sup>[37]</sup>。

1.4.3 金龙胶囊 金龙胶囊由茵陈、金钱草、柴胡、白屈菜、生薏仁、生麦芽、鸡内金、夏枯草、白花蛇舌草、天龙、丹参、生黄芪、白英、龙葵、蛇莓 15 味药组成。实验研究显示金龙胶囊(JLC)呈剂量依赖性抑制 MGC-803 和 BGC-823 细胞的增殖并诱导其凋亡, JLC 明显抑制裸鼠的肿瘤生长,体内及体外研究均显示 JLC 可下调 Bcl-2 和 survivin 的表达,上调 bax 和 caspase-3 的水平, JLC 通过阻滞细胞周期抑制胃癌(GC)并能改变 GC 细胞的微观结构<sup>[38]</sup>。JLC 可明显抑制胃癌细胞侵袭和迁移能力,降低 MMP-2、MMP-9 蛋白表达,提高 E-cadherin 蛋白表达。临床研究显示 JLC 联合 DP 方案治疗宫颈癌可明显提高疾病控制率和客观缓解率及 KPS 评分,延长患者 3 年生存率,降低局部复发率及远处转移率,缩小肿瘤直径,降低不良反应发生率<sup>[39]</sup>。JLC 联合 TEC 方案治疗胃癌能明显提高患者免疫功能(提高患者免疫因子 IFN- $\gamma$  和 IL-2 表达),提高临床获益率和改善患者生命质量,减少不良反应发生率<sup>[40]</sup>。JLC 联合 FOLFOX4 方案治疗胃癌可明显提高临床有效率和疾病控制率,提高 KPS 评分,提高患者免疫力(提高 NK 细胞活性及 T 细胞亚群 CD4<sup>+</sup> 百分率、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值及 IgG、IgA、IgM 升高),降低不良反应发生率<sup>[41]</sup>。JLC 联合 TACE 治疗肝癌可明显提高免疫功能(提高 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平,降低 SIL-2R、TSGF),提高临床总有效率和临床总控制率,降低不良反应发生率及死亡率<sup>[42]</sup>。

1.4.4 其他复方 抑瘤宁由冬凌草、刺五加、蛇莓、

龙葵和槲寄生组成,治疗晚期食管癌、贲门胃底癌、肝癌和胰腺癌 96 例,有效率 33.33%,受益率 68.75%<sup>[43]</sup>。

青消方由太子参、绞股蓝、灵芝、半枝莲、白芍、炙鳖甲、蛇莓、冬凌草、穿山甲和蛇六谷组成。青消方配合复方苦参注射液对中晚期原发性肝癌,在癌灶近期缓解率和生命质量方面优于单用复方苦参注射液<sup>[44]</sup>。

益气解毒汤由人参、黄芪、白术、茯苓、半夏、陈皮、仙鹤草、夏枯草、白花蛇舌草、蜀羊泉、半枝莲、牡丹皮、蛇莓和甘草组成。益气解毒汤联合 CapeOX 方案治疗晚期大肠癌,可控制肿瘤进展,提高患者临床获益率、延长生存期、改善临床症状和生命质量,并能提高免疫功能,减轻化疗的不良反应<sup>[45]</sup>。

### 2 小结

蛇莓已广泛用于多种恶性肿瘤的治疗,现代中医发展了含有蛇莓的抗肿瘤专利和复方。蛇莓主要成分包括蛇莓苷 A、蛇莓苷 B、乌苏酸、齐墩果酸、 $\beta$ -谷甾醇、蔷薇酸、对羟基桂皮酸和芹菜素等。蛇莓可以抑制肿瘤细胞增殖和生长,阻滞细胞周期,激发细胞凋亡和失巢凋亡,抑制上皮-间质转化和血管生成;并可增强免疫功能。

### 3 讨论

蛇莓是中医肿瘤临床常用中药,是临床意义的解毒抗癌中药。现代研究已证实蛇莓具有广泛的抗癌作用,但蛇莓的作用谱和配伍规律有待进一步的观察。现代中医发展了一些含有蛇莓的复方,但由于中药资源分布的不同,有些地区缺乏蛇莓,研发蛇莓单药或有效成分的制剂,对提高临床疗效具有重要意义。蛇莓成分比较多,但与其抗癌相关的成分尚不明确,值得进一步的研究。蛇莓对肿瘤细胞具有多重作用,但有可能是不同的成分的作用,研究蛇莓抗癌成分及其组合有利于蛇莓相关制剂的研发。

### 参考文献

- [1]王宏颐. 蛇莓的生药学研究[J]. 现代应用药学, 1994, 11(3): 16-17.
- [2]刘世彪, 吕江明, 孙蓓育, 等. 三种野生莓类果实的营养成分及蛇莓急性毒性实验[J]. 营养学报, 2009, 31(3): 307-309.
- [3]彭江南, 陆蕴如, 陈德昌. 蛇莓化学成分的研究[J]. 中草药, 1995, 26(7): 339-341.
- [4]叶亮, 杨峻山. 蛇莓中鞣花酸类及三萜类成分研究[J]. 药学报, 1996, 31(11): 844-848.
- [5]王强, 杜晨霞, 马念春, 等. 蛇莓化学成分研究[J]. 河南科学, 2006, 24(4): 502-504.
- [6]许文东, 林厚文, 邱峰, 等. 蛇莓的化学成分[J]. 沈阳药科大学学

- 报,2007,24(7):402-406.
- [7] 许文东,林厚文,邱峰,等. 蛇莓黄酮苷类化学成分研究[J]. 中国药学杂志,2007,42(13):981-983.
- [8] 王予祺,斯建勇,刘新民,等. 蛇莓中鞣花酸和短叶苏木酚羧酸的分离鉴定及含量测定[J]. 天然产物研究与开发,2008,20(4):667-671.
- [9] 苗青,包海燕,朴淑娟,等. 蛇莓乙酸乙酯萃取物的化学成分[J]. 第二军医大学学报,2008,29(11):1366-1370.
- [10] 王晨旭,于兰,杨艳芹,等. 多种提取方法分析蛇莓挥发性组分[J]. 分析化学,2014,42(11):1710-1714.
- [11] 张建平,包海花,刘海峰,等. 薄层色谱法鉴别蛇莓中齐墩果酸[J]. 牡丹江医学院学报,2010,31(1):57-58.
- [12] 袁晓环,王伟光,李春彦,等. HPLC法检测蛇莓中齐墩果酸的含量[J]. 中国生化药物杂志,2010,31(3):195-197.
- [13] 童巧珍,刘义芳,李凤娟,等. 湖南省不同产地蛇莓中熊果酸含量差异分析[J]. 中医药导报,2013,19(6):70-71.
- [14] 王治阳,张峰,代震,等. HPLC法同时测定5个采收期蛇莓中5种黄酮成分[J]. 中成药,2017,39(4):786-789.
- [15] 秦盛莹,刘雯,张园园,等. 4种中药抗肿瘤活性的初步研究[J]. 西北药学杂志,2007,22(1):16-18.
- [16] Shoemaker M, Hamilton B, Dairkee SH, et al. In vitro anticancer activity of twelve Chinese medicinal herbs[J]. *Phytother Res*,2005,19(7):649-651.
- [17] 彭博,胡秦,王立为,等. 蛇莓总酚的抗肿瘤作用及免疫学机制的初步探讨[J]. 中国药理学通报,2007,23(8):1007-1010.
- [18] 吴英俊,王超男,刘洁婷,等. 蛇莓中齐墩果酸对肝癌细胞 SMMC-7721 的抑制作用[J]. 中国生化药物杂志,2011,32(4):306-308.
- [19] 段泾云,刘小平,李秦. 蛇莓抗肿瘤作用研究[J]. 中药药理与临床,1998,14(3):28.
- [20] 伍世恒,龚又明. 蛇莓提取物对肝癌 H22 小鼠的抑瘤作用及机制[J]. 广东医学,2016,37(9):1300-1302.
- [21] Peng B, Hu Q, Liu X, et al. Duchesnea phenolic fraction inhibits in vitro and in vivo growth of cervical cancer through induction of apoptosis and cell cycle arrest[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,2009,234(1):74-83.
- [22] Peng B, Chang Q, Wang L, et al. Suppression of human ovarian SK-OV-3 cancer cell growth by Duchesnea phenolic fraction is associated with cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Gynecol Oncol*,2008,108(1):173-181.
- [23] Cao Z, Livas T, Kyprianou N. Anoikis and EMT; Lethal "Liaisons" during Cancer Progression[J]. *Crit Rev Oncog*,2016,21(3-4):155-168.
- [24] 胡兵,沈克平,史秀峰,等. 蛇莓对人结肠癌 RKO 细胞失巢凋亡作用的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(1):69-72.
- [25] Liu X, Yun F, Shi L, et al. Roles of Signaling Pathways in the Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2015,16(15):6201-6206.
- [26] Chen PN, Yang SF, Yu CC, et al. Duchesnea indica extract suppresses the migration of human lung adenocarcinoma cells by inhibiting epithelial-mesenchymal transition [J]. *Environ Toxicol*,2017,32(8):2053-2063.
- [27] 许扬,潘瑞乐,常琪,等. 蛇莓抑制鸡胚绒毛尿囊膜血管新生作用研究[J]. 中药药理与临床,2008,24(3):65-67.
- [28] Wei MM, Wang SS, Zheng JL, et al. Herbal compound Teng-Long-Bu-Zhong-Tang inhibits metastasis in human RKO colon carcinoma [J]. *Oncol Lett*,2017,14(6):7767-7772.
- [29] Hu B, An HM, Wang SS, et al. Teng-Long-Bu-Zhong-Tang induces p21-dependent cell senescence in colorectal carcinoma LS174T cells via histone acetylation[J]. *J Exp Pharmacol*,2017,9:67-72.
- [30] 胡兵,安红梅,郑佳露,等. 藤龙补中汤对大肠癌 RKO 细胞转移相关基因表达影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(5):416-419.
- [31] Ye L, Jia Y, Ji KE, et al. Traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of cancer and cancer metastasis[J]. *Oncol Lett*,2015,10(3):1240-1250.
- [32] 岳晓林,杨映弘,邱体红,等. 胃癌组织中基质细胞因子-1 及其受体的表达及临床意义[J]. 中国肿瘤临床与康复,2015,22(8):903-905.
- [33] 孙波,胡雪玲. 化疗联合养正消积胶囊治疗中晚期大肠癌临床研究[J]. 中医学报,2017,32(9):1586-1588.
- [34] 李瑞林,许进秀,李鲁明,等. 养正消积胶囊联合 XELOX 方案治疗晚期胃癌临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2017,24(12):855-857.
- [35] 陈磊. 养正消积胶囊联合 XELOX 疗法对晚期恶性消化道肿瘤患者 T 细胞亚群及生活质量的影响[J]. 临床药物治疗杂志,2018,16(8):30-34.
- [36] 侯杰,耿熠,闫晓红,等. 养正消积胶囊联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,33(10):2655-2659.
- [37] 胡兵,安红梅,李刚,等. 藤龙补中汤对晚期大肠癌患者调节性 T 细胞作用临床研究[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(3):294-296.
- [38] Li D, Ni T, Tao L, et al. Jinlong Capsule (JLC) inhibits proliferation and induces apoptosis in human gastric cancer cells in vivo and in vitro[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,107:738-745.
- [39] 董亚楠,鲍英丽,王圆媛. 金龙胶囊联合 DP 方案治疗中晚期宫颈癌的疗效观察[J]. 现代药物与临床,2018,33(12):3250-3253.
- [40] 李雨,田静彬. 金龙胶囊联合多西他赛表柔比星环磷酰胺方案在胃癌新辅助化疗中应用效果[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(9):193-195.
- [41] 周庆斌,黄喜锋,蒋鹏飞. 金龙胶囊联合化疗对胃癌患者生活质量和免疫功能的影响[J]. 云南中医学院学报,2017,40(6):26-29.
- [42] 郑操,张荣胜,潘勇,等. 金龙胶囊与介入治疗原发性肝癌的疗效及对 T 淋巴细胞亚群、肿瘤免疫因子的影响[J]. 现代消化及介入诊疗,2018,23(4):506-509.
- [43] 王瑞林,王留兴,樊青霞. 抑瘤宁治疗晚期恶性肿瘤 96 例疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床,2012,25(1):21-23.
- [44] 范焕芳,黄茂,孙春霞,等. 青消方配合复方苦参注射液治疗中晚期原发性肝癌 16 例疗效观察[J]. 新中医,2008,40(4):15-16.
- [45] 束家和,周荣耀,钟慧,等. 益气解毒汤联合 CapeOX 方案治疗晚期大肠癌 45 例[J]. 上海中医药杂志,2011,45(5):33-35,45.