

肝癌癌前病变防治机制的研究概况

张莉莉¹ 王立²

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,预后差,病死率逐年升高。肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占肝癌发病率总数的90%以上^[1]。肝癌癌前病变指病理上可能会发展成肝癌的细胞异型、分化异常的增生性病变,包括慢性肝病、尤其是肝硬化病灶中出现的异型增生病灶或结节和异型增生的细胞^[2]。肝卵圆细胞也被认为是肝癌癌前病变的一种^[3,4]。肝癌癌前病变的早期防治对于降低肝癌发病率及死亡率有重要意义。笔者就近年来关于肝癌癌前病变防治的中西医研究进行总结,综述如下。

1 肝癌癌前病变产生的原因 肝癌癌前病变形成的原因尚不明确,可能相关因素有慢性肝病、黄曲霉毒素(aflatoxin, AF)、酒精中毒、吸烟过量、微量元素缺乏、脂质过氧化、性激素含量、癌基因以及抑癌基因蛋白的异常表达等^[5]。最新研究发现早期过程可能与特异性蛋白过表达^[6]、血管生成抑制剂的减少或作用减弱^[7]有关。过量食用味精也可促进肝癌癌前病变形成^[8]。中医理论中尚无与之对应的病名,根据临床表现,可纳入胁痛、黄疸、积聚、鼓胀等范畴,致病因素主要与饮食不节、情志失调、外感毒邪、久病体虚有关。

2 防治肝癌癌前病变的药物 根据作用成分不同,肝癌癌前病变的防治药物可分为人工合成药物、微量元素及天然植物成分、传统中医药三类。

2.1 人工合成药物 相关研究多在动物实验中进行,被证明可通过清除体内代谢产物、抗氧化、改变肝内药物代谢酶及其同工酶水平、提高相关基因的表达水平、影响信号通路等方面来影响大鼠肝癌的形成^[9]。

2.2 微量元素及天然植物成分 主要通过保护靶细胞、抑制癌前病变细胞增殖、诱导细胞分化、影响癌细胞增殖周期、影响肝细胞代谢活力等方面发挥作用。

2.2.1 保护靶细胞 主要通过抗氧化发挥作用。

(1)微量元素:微量元素锰、硒缺乏可以引起肝癌形成^[10,11]。硒参与形成谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px),催化氧化还原型谷胱甘肽,对抗体内过氧化氢和自由基对细胞的破坏^[12]。还可以通过调节机体免疫、抗病毒、抗肝纤维化、保肝来防止HCC形成。(2)茶多酚、茶色素:绿茶的有效成分,可明显回升HCC癌前病变大鼠肝细胞中谷胱甘肽转移酶(glutathione S-transferase, GST)活性,清除脂质过氧化产物,提高对环氧化物的解毒能力,从而减少致癌物及其中间活性产物对机体的损伤^[13]。贾旭东等^[14]证明茶多酚和茶色素还可以引起细胞周期阻滞,阻滞细胞周期从S期向G2/M期移行,从而阻止细胞增殖并修复损伤。(3)吡咯-3-甲醇:天然化合物glucobrassicinin的分裂产物,可存在于多种植物中,实验证明对大鼠肝脏癌前病变有保护效应。对给予吡咯-3-甲醇的化学诱癌wistar大鼠的异常病灶进行冰冻切片和生物标记图像分析,发现GST-P、谷氨酰转氨酶(γ -glutamyl transferase, γ -GGT)、葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-P酶)、ATP酶及Alk酶的含量都有一定程度的恢复,且有剂量依赖性(1 mg/kg较0.5 mg/kg效果更佳)^[15]。

2.2.2 抑制癌前病变细胞增殖 (1)姜黄素:姜黄属植物的多酚,可诱导多种肿瘤细胞系凋亡,抑制、延迟、甚至逆转致癌作用。可抑制活性氧分生酶、蛋白激酶C、表皮生长因子受体酪氨酸激酶和Ikappa β 激酶,有效诱导亚铁血红素加氧酶-1,抑制核因子(nuclear factor, NF)- κ B的活性和癌基因的表达。通过阻断靶细胞信号转导通路来阻断肿瘤的发生^[16,17]。姜黄素饮食可以对抗化学诱癌引起的肝组织P21、Ras、PCNA和CDC2蛋白指标升高,抑制HCC发病率^[18]。姜黄素还被证明可以减少>1 000 μ m的GGT阳性病灶数^[19]。(2)苦参碱(matrine, MT):可对抗二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱发大鼠肝癌的体重下降、减少肝表面癌结节数、并降低血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和 γ -GGT。改变剂量和给药途径均不能完全阻断肝癌的发生,但长期应用小剂量(3 mg/kg)口服,能保护肝细胞免受损伤,从而延缓、预防、阻断肝癌的发展^[20]。MT含药血清可通过下调WBF-344细胞甲胎蛋白(α -fetoprotein,

作者单位:1. 北京中医药大学第三附属医院(北京 100029);2. 北京中医药大学基础医学院

通讯作者:张莉莉, Tel:13811186844, E-mail: talktolilyzh@gmail.com

AFP)、Notch1 蛋白和 mRNA 表达水平来阻止肝干细胞向肝癌细胞方向分化,逆转癌变,存在时间、剂量依赖性^[21]。

2.2.3 诱导细胞分化 柴胡皂苷 d (saikosaponind, SSd)通过抑制 γ -GGT 灶数对抗 AFB1 致肝癌作用,可以降低大鼠实验性肝癌模型血清各项肝功指标水平,促进细胞分化,预防肝癌形成^[22]。以逍遥散加减为基础组成的柴胡提取液可显著抑制 DEN 致肝癌作用。

2.2.4 影响癌细胞增殖周期 青椒碱:分离肝细胞实验发现青椒碱阻滞癌前病变肝细胞由 G₁ 期向 S 期的进程,抑制 DNA 合成,阻止细胞分裂,从而阻断 HCC 形成^[23]。

2.2.5 影响肝细胞代谢活力 芹菜种子:甲醇提取后可降低肝内鸟氨酸脱羧酶 (ornithine decarboxylase, ODC)活性,控制细胞增殖、代谢和抑制变异性肝细胞灶发展,对抗 wistar 大鼠的实验诱癌过程^[24]。

2.2.6 其他 叶绿酸通过影响致癌物的生物利用度,增强经粪便排除的能力,从而预防 HCC 形成^[25]。芝麻素能保护肝细胞免受损伤,对 DEN 诱发大鼠肝癌形成有一定的抑制和延缓作用^[26]。另外银杏叶^[27]、香豆素^[28]也有预防 HCC 的报道。

2.3 传统中医药 许多中药如人参^[29]被报道通过阻滞一个或多个信号转导旁路的靶点、提高其他药物的生物利用度或是延缓其他药物的代谢来提高治疗效果^[30]。

2.3.1 阻止致癌物的致癌作用 (1)逆转 AFP:多为活血化痰中药,双丹桃仁汤^[31]可显著降低肝炎肝硬化患者的血清 AFP 含量 ($P < 0.01$),有效率 100% ($P < 0.05$)。随访 2 年发现停药后 AFP 可以再次升高到 $> 50 \mu\text{g/L}$,所有随访病例 B 超监测均未发现肝内占位性病变。复方木鸡冲剂(云芝、菟丝子、核桃树枝及广豆根等中药)^[32]可下调、转阴血清 AFP,降低肝癌的累积发现率,阻断性治疗肝癌前期病变。对 AFP 波动的慢性乙型肝炎患者给予华蟾素静滴治疗也有助于 AFP 复常并降低 1 年后的癌变率^[33]。(2)抗病毒、抗肝硬化治疗:短期体内实验发现治疗肝炎的药物如当归、五味子、土茯苓均可以减少大鼠肝癌前期病变 γ -GGT 染色阳性肝细胞灶,显著抑制 AFB1 致癌作用^[34]。中药复方 861^[35]也可抑制大鼠肝癌前期病变模型的肝小叶中心坏死,抑制星状细胞活化,减轻肝纤维化形成,抑制癌前期病变形成。

2.3.2 保护靶细胞 (1)增强机体免疫功能:部分中药如西洋参、穿山甲、白术、石见穿、急性子、龙葵

等,能增强机体免疫功能,扶正抗癌。致癌前后给予贞芪扶正胶囊均可以预防或延缓肝癌发生,而预防性给予效果更佳。其他各组动物均已形成肝癌甚至已转移时,预防组中仅有少数大鼠形成肿瘤,多数大鼠则仅出现毒性刺激形成的细胞增生结节^[36]。(2)抗氧化、清除自由基:调肝颗粒、草苈蓉甲醇提取物、珍珠梅提取物可通过抑制自由基的生成;降低 GST、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性;提高肝组织中 GSH-Px、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等抗氧化酶活性及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 含量,调节机体免疫功能,干预、阻断大鼠肝脏化学致癌过程^[37-40]。

2.3.3 抑制癌前病变细胞增殖 抑癌复方抑制异常变异细胞、癌细胞、部分正常细胞的过度合成作用;抑制大鼠肝内慢性炎症,抑制肝细胞的坏死、增生;延缓甚至阻止大鼠肝脏内的变异肝细胞增生灶和增生结节的产生,从而抑制肝癌癌前病变、减少和延缓癌的产生^[41,42]。981208 冲剂(淮山药、焦山楂、大枣等)、三石猫胶囊(石打穿、石见穿、石上柏等)和复方丹参注射液均可减少 DEN 致肝癌癌前病变、减轻肝脏细胞毒性损害、抑制癌前变异细胞增生;显著抑制肝癌前 γ -GGT 阳性灶的个数和面积比 ($P < 0.05$)^[43]。鳖甲煎丸和大黄廋虫丸口服联合华蟾素注射可降低大鼠肝细胞 PCNA 阳性标记指数、ALT、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平 ($P < 0.05$),从而减轻诱癌造成的肝功能损害^[44]。

2.3.4 影响癌细胞增殖周期 复方半枝莲(scutellariae barbatae compound, SBC)是半枝莲、黄芪、女贞子、蜂房等组成的复方,通过阻滞 G2-M 期细胞进展而抑制 DEN 引起的肝细胞去分化和恶性增殖,从而抑制癌前病变,延缓 HCC 形成^[45]。肝复健冲剂(山药、焦山楂、大枣等)通过抑制基因表达,影响细胞周期进程,减少和延缓肝癌变的发生,延长其生存期,干预 DEN 诱导大鼠肝癌过程^[46]。

2.3.5 诱导细胞分化 (1)清肝化痰方:清肝化痰方能诱导卵圆细胞向成熟肝细胞分化,抑制癌前病变中肝细胞 γ -GGT 酶及 AFP 表达,增加 G-6-P 酶、ALB 表达,下调 Notch 信号系统表达,在一定程度上恢复肝细胞功能,显著阻断 HCC 癌前病变的发生,且有剂量依赖性^[47,48]。(2)豆楮方:豆楮方(黑料豆、楮实子等)可以对抗 DEN 造成的肝脏 Bcl-2 上调及 bax 下调、改善 DEN 诱发大鼠肝癌模型受损肝功,防止 DEN 诱发肝癌,机制可能与基因调控有关^[49]。(3)人

参鳖甲丸^[50]、扶正化瘀方^[51]：能促进 DEN 诱导的大鼠肝癌、肝硬化模型抑制性细胞增殖因子(TGF- β_1 、TGF- β_2)的表达,并增加在肝窦内皮细胞及星状细胞膜上表达,从而抑制肝细胞的异常增生。(4)灸法:麦粒灸足三里可以减少凋亡基因 C-myc、N-ras、突变型 P53、细胞周期调控基因 cyclinD1、CDK4 的过度表达,并抑制细胞周期调控基因 P16 的突变,明显降低 γ -GGT、GST 活性^[52]。

2.3.6 影响肝细胞代谢活力 槲芪散可降低大鼠肝癌癌前病变模型血清乳酸脱氢酶(LDH)及其同功酶、ALP 同功酶、 γ -GGT 同功酶 II (γ -GT-II)活力,从而对 AFB1 诱发的大鼠肝癌癌前病变有较明显的抑制作用^[53]。

2.3.7 多靶点作用 经过研究发现:中药复方多同时作用于多靶点发挥作用。(1)小柴胡汤:可刺激免疫器官增殖;诱导 INF 及 TNF 生成;提高活体内激活巨噬细胞生成 NO 的能力来提高免疫功能而达到防治肝癌作用^[54]。对 260 例肝硬化患者长达 5 年的观察发现,给予郑硕柴胡汤(TJ-9)的治疗组 HCC 累计发病曲线较对照组低($P=0.071$),生存曲线则高于对照组($P=0.053$),乙肝表面抗原阴性的患者差异性则更明显($P=0.024, 0.043$)。从而证明 TJ-9 可以预防肝硬化的患者出现 HCC,尤其是乙肝表面抗原阴性的患者^[55,56]。(2)肝癌口服液:通过保护肝细胞、抑制胶原纤维增生,阻断肝硬化病理改变、减少汇管区卵圆细胞、小肝细胞和嗜碱性肝细胞数,抑制不典型增生灶即 GGT 阳性病灶的形成,明显阻断癌前病变的发生^[57]。(3)正肝方:可抑制人肝癌细胞增殖及端粒酶活性,降低肝硬化患者的高 AFP 血症、显著降低细胞的核质比,抑制细胞分泌 AFP,降低细胞 γ -GGT 活性,升高 ALP 活性,能明显减少 AFB1 诱发的 GGT 阳性灶的数量(个/ cm^2),而且对病灶面积(mm^2/cm^2 、 $\text{mm}^2/\text{个}$)也有显著减少作用,显示出一定的量效关系^[58,59]。

3 讨论与展望 目前虽然关于肝癌癌前病变的研究较多,但仍然存在较多问题。许多抑癌剂作用的分子机制未完全明了。人工合成药物实验作用机制明确,但研究对象多采用肝癌癌前病变短期动物模型和离体细胞,样本通常较少,缺乏大样本的临床观察,且长期防治效果不清楚。另外由于许多抑癌剂具有较大副作用,如 COX-2 抑制剂已证明可以增加心血管事件发生风险,预防癌症时风险与利益比难以估计。微量元素及天然植物成分防治致癌物致癌的研究较少,仅有少部分关于单方单药的实验;传统中医药的防治

研究也处于初级阶段,多采用自拟方进行动物实验。单味中药及复方的具体作用环节均不完全清楚,由于复方成分的复杂性,进一步的研究受到限制。部分药物还被证明有剂量依赖性,然而具体有效剂量不明确。单方单药的作用靶点及机制、不同药物之间协同作用、辩证论治分型诊治与疗效的关系、机体的生理病理改变情况,都可能是将来研究的方向。

最近研究发现肝癌很可能是一种干细胞疾病^[60],消除肝癌干细胞的癌前病变很可能是治疗肝癌的根本。无论是人工合成药物还是天然成分均缺乏这方面的研究。这可能是以后研究的趋势之一。人工合成药物与中医药的效果孰佳孰劣尚难以裁定。各自发展,分别进行大样本、针对干细胞的临床观察可能是今后的研究趋势。由于中医药还有阻止致癌物生成的作用,更早期的干预、预防可能会是近期的研究方向。

参 考 文 献

- [1] 王宝恩,张定凤主编.现代肝脏病学[M].北京:科学出版社,2003:851.
Wang BE, Zhang DF, editors. Modern hepatology [M]. Beijing: Science Press, 2003:851.
- [2] 陈黎,张玲.肝细胞癌前病变的形态病理学[J].肝脏,2005;10(4):315-317.
Chen L, Zhang L. The pathology of hepatocellular carcinoma precancerous conditions [J]. Chin Hepatol, 2005, 10 (4):315-317.
- [3] Sano T, Kagawa M, Okuno M, et al. Prevention of rat hepatocarcinogenesis by acyclic retinoid is accompanied by reduction in emergence of both TGF- α -expressing oval-like cells and activated hepatic stellate cells [J]. Nutr Cancer, 2005, 51(2):197-206.
- [4] 叶永安,田德录,赵凤志,等.肝癌前病变发生机理及中药干预作用的研究探讨[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(2):22-24.
Ye YA, Tian DL, Zhao FZ, et al. The mechanism of liver premalignant lesion and the effect of traditional Chinese medicine [J]. China J Basic Med Tradit Chin Med, 2003, 9(2):22-24.
- [5] Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, et al. Expression profiling in multistage hepatocarcinogenesis; identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2003, 37(1):198-207.
- [6] Zhang SH, Xu AM, Chen XF, et al. Clinicopathologic significance of mitotic arrest defective protein 2 overexpression in hepatocellular carcinoma [J]. Human Pathol, 2008, 39 (12):1827-1834.
- [7] Luo Q, Siconolfi-Baez L, Annamaneni P, et al. Altered protein expression at early-stage rat hepatic neoplasia [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(5): 1272-1282.

- [8] Nakanishi Y, Tsuneyama K, Fujimoto M, et al. Monosodium glutamate (MSG): a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia [J]. *J Autoimmun*, 2008, 30(1-2):42-50.
- [9] Mukherjee B, Das T, Ghosh S, et al. Changes in the antioxidant defense and hepatic drug metabolizing enzyme and isoenzyme levels, 8-hydroxydeoxyguanosine formation and expressions of c-raf. 1 and insulin-like growth factor II genes during the stages of development of hepatocellular carcinoma in rats [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2007, 16(4):363-371.
- [10] Thirunavukkarasu C, Prince Vijaya Singh J, Thangavel M, et al. Dietary influence of selenium on the incidence of N-nitrosodiethylamine-induced hepatoma with reference to drug and glutathione metabolizing enzymes [J]. *Cell Biochem Funct*, 2002, 20(4):347-356.
- [11] 窦磊, 周永章, 李勇, 等. 珠江三角洲典型肝癌高发区土壤锰形态及其生态效应 [J]. *应用生态学报*, 2008, 19(6):1362-1368.
Dou L, Zhou YZ, Li Y, et al. Chemical forms and ecological effect of soil Mn in liver cancer's high incidence area in Zhujiang River Delta, China [J]. *Chin J Appl Ecol*, 2008, 19(6):1362-1368.
- [12] 田庚善, 徐京杭, 于岩岩. 硒与肝癌的预防 [J]. *中国综合临床*, 2006, 22(10):957-959.
Tian GS, Xu JH, Yu YY. Selenium and liver cancer prevention [J]. *Clin Med China*, 2006, 22(10):957-959.
- [13] 官芸芸, 韩驰, 陈君石. 茶多酚、茶色素对肝癌癌前病变大鼠肝脏 II 相解毒酶的诱导及其在化学预防中的作用 [J]. *卫生研究*, 2000, 29(3):159-161.
Gong YY, Han C, Chen JS. Effect of tea polyphenols and tea pigments on inducing the activity of phase II detoxicating enzymes and on the chemoprevention of liver precancerous lesions [J]. *J Hyg Res*, 2000, 29(3):159-161.
- [14] 贾旭东, 韩驰, 陈君石. 茶多酚与茶色素对大鼠肝癌前病变组织细胞调节因子的影响 [J]. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(4):225-228.
Jia XD, Han C, Chen JS. Effects of tea polyphenols and tea pigments on cell cycle regulators in rat liver precancerous lesions [J]. *Chin J Prev Med*, 2002, 36(4):225-228.
- [15] Shukla Y, Kalra N, Katiyar S, et al. Chemopreventive effect of indole-3-carbinol on induction of preneoplastic altered hepatic foci [J]. *Nutr Cancer*, 2004, 50(2):214-220.
- [16] Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin [J]. *Cancer Lett*, 2005, 223(2):181-190.
- [17] Lin JK. Suppression of protein kinase C and nuclear oncogene expression as possible action mechanisms of cancer chemoprevention by Curcumin [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(7):683-692.
- [18] Chuang SE, Kuo ML, Hsu CH, et al. Curcumin-containing diet inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(2):331-335.
- [19] Thapliyal R, Naresh KN, Rao KV, et al. Inhibition of nitrosodiethylamine-induced hepatocarcinogenesis by dietary turmeric in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 139(1):45-54.
- [20] 罗明, 贺平, 吴孟超, 等. 苦参碱对二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌的预防作用 [J]. *肿瘤*, 2001;21(4):239-241.
Luo M, He P, Wu MC, et al. The preventive effect of matrine on rat hepatoma induced by diethylnitrosamine [J]. *Tumor*, 2001;21(4):239-241.
- [21] 杨志云, 姚树坤, 殷飞. 苦参碱含药血清对大鼠肝干细胞的影响 [J]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)* 2008;2(2):26-29.
Yang ZY, Yao SK, Yin F. The effect of matrine drug serum on rat liver stem cell *in vitro* [J]. *Chin J Exp Clin Infect Dis (electronic version)*, 2008, 2(2):26-29.
- [22] 刘振国, 陈红, 程延安. 柴胡皂苷 d 对大鼠实验性肝癌形成的预防作用 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2007;28(6):645-648.
Liu ZG, Chen H, Cheng YA, et al. Preventive effects of saikosaponin d on experimental hepatocarcinogenesis in rats [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2007, 28(6):645-648.
- [23] 白锦雯, 张颖, 吴菁. 青椒碱对 DEN 诱发大鼠肝癌抑制作用的流式细胞光度术分析 [J]. *北京中医药大学学报*, 1999, 22(6):34-35.
Bai JW, Zhang Y, Wu J. Flow cytometric analysis of the schinifoline's inhibition on rat hepatoma cell induced by DEN [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 1999, 22(6):34-35.
- [24] Sultana S, Ahmed S, Jahangir T, et al. Inhibitory effect of celery seeds extract on chemically induced hepatocarcinogenesis: modulation of cell proliferation, metabolism and altered hepatic foci development [J]. *Cancer Lett*, 2005, 221(1):11-20.
- [25] Kensler TW, Egner PA, Wang JB, et al. Strategies for chemoprevention of liver cancer [J]. *Eur J Cancer Prev*, 2002, (Suppl 2):S58-64.
- [26] 魏艳静, 卞红磊, 杨金涛. 芝麻素对二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌的预防作用 [J]. *现代预防医学*, 2008, 35(5):866-867.
Wei YJ, Bian HL, Yang JT. Prevention of Sesamin on hepatocarcinoma of rats induced by diethylnitrosamine [J]. *Modern Prev Med*, 2008, 35(5):866-867.
- [27] 段小娟, 苏建家, 汪芸, 等. 银杏叶对二乙基亚硝胺诱导的肝癌作用研究 [J]. *中国肿瘤*, 2006, 15(8):544-546.
Duan XX, Su JJ, Wan Y, et al. Impact of Ginkgo Biloba leaves on the diethylnitrosamine-induced liver cancer [J]. *China Cancer*, 2006, 15(8):544-546.

- [28] Okamoto T, Kobayashi T, Yoshida S. Chemical aspects of coumarin compounds for the prevention of hepatocellular carcinomas[J]. *Curr Med Chem Anticancer Agents*, 2005, 5(1):47-51.
- [29] Wu XG, Zhu DH, Li X. Anticarcinogenic effect of red ginseng on the development of liver cancer induced by diethylnitrosamine in rats[J]. *J Korean Med Sci*, 2001, 16 (Suppl):S61-S65.
- [30] Hemalswarya S, Doble M. Potential synergism of natural products in the treatment of cancer[J]. *Phytother Res*, 2006, 20(4):239-249.
- [31] 王建平, 熊鹰, 吕静. 双丹桃仁汤治疗肝硬化 AFP 增高的癌前阻断观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2000, 9 (3):189-190.
- Wang JP, Xiong Y, Lu J, et al. Effect of Shuangdan Tao ren Decoction on precancerous inhibition in the cirrhosis patients with high level serum AFP[J]. *Modern J Integr Tradit West Med*, 2000, 9(3):189-190.
- [32] 张宝初, 王墨荣, 陈建国, 等. 复方木鸡冲剂治疗甲胎蛋白阳性 102 例[J]. *中国肿瘤*, 2002, 11(11):644-645.
- Zhang BC, Wang MR, Chen JG, et al. Composite Major Muji Granule preparation in the treatment of 102 cases with positive alpha fetoprotein[J]. *China Cancer*, 2002, 11 (11):644-645.
- [33] 潘宜人, 吴南屏. 华蟾素治疗 AFP 持续异常的慢性乙肝 28 例[J]. *浙江临床医学*, 2001, 3(8):555-556.
- Pan YR, Wu NP. Cinobufotalin for the treatment of chronic hepatitis B AFP sustained 28 cases of abnormal[J]. *Zhejiang Clin Med J*, 2001, 3(8):555-556.
- [34] 屠红, 张蕾, 成伟中. 中医药对乙型肝炎患者肝癌前期状态的干预研究[J]. *世界华人消化杂志*, 2005, 13 (19):2389-2391.
- Tu H, Zhang Q, Cheng WZ. Traditional Chinese medicine intervention for development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: an analysis of 17 cases[J]. *World Chin J Digestol*, 2005, 13(19):2389-2391.
- [35] 王晓明, 毛佳, 陈翌阳. 实验性肝癌前期病变的研究及中药复方 861 对其的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2003, 2(4):218-221.
- Wang XM, Mao J, Chen YY. The study of hepatic precancerous lesion and the suppressive effect of herbal compound 861 on it during experimental hepatocarcinogenesis[J]. *J Clin Exp Med*, 2003, 2(4):218-221.
- [36] 官阳, 周泽斌, 阮幼冰, 等. 贞芪扶正胶囊对大鼠实验性肝癌发生发展的影响[J]. *肿瘤防治杂志*, 2002, 9 (1):55-57.
- Guang Y, Zhou ZB, Ruan YB, et al. Influence of A-L Tonic capsule on experimental hepatocarcinogenesis and development in rats[J]. *China J Cancer Prev Treatment*, 2002, 9(1):55-57.
- [37] 王学江, 钱英, 丰平. “调肝颗粒剂”阻断肝癌前病变过程中的抗氧化和清除自由基作用[J]. *肿瘤*, 2004, 24 (5):470-472.
- Wang XJ, Qian Y, Feng P. Antioxidation and scavenging effects of a traditional medicine prescription Tiaogan Granule and obstructive effect on liver preneoplastic lesion in rats[J]. *Tumor*, 2004, 24(5):470-472.
- [38] 沈明花, 全吉淑, 柳明珠, 等. 草苈蓉提取物对大鼠肝癌前病变模型血清抗氧化酶活性及肿瘤坏死因子的影响[J]. *山东中医杂志*, 2004, 23(2):97-99.
- Shen MH, Quan JS, Liu MZ, et al. Effects of boschniakia rossica extract on the serum antioxidative activities and tumor necrosis factor in initial stage of rat chemical hepatocarcinogenesis in rats[J]. *Shandong J Tradit Chin Med*, 2004, 23(2):97-99.
- [39] 张学武, 张学斌. 珍珠梅提取物对 DEN 所致大鼠肝癌前病变抑制作用的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2004, 10(4):33.
- Zhang XW, Zhang XB. Inhibitory effect of sorbaria sorbifolia extract on DEN-induced precancerous hepatic in rats[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul*, 2004, 10(4):33.
- [40] 张学武, 孙权, 张良和. 珍珠梅提取物对肝癌初期大鼠血清一氧化氮及一氧化氮合成酶的影响[J]. *时珍国医国药*, 2003, 14(12):917-918.
- Zhang XW, Sun Q, Zhang LH. Effect of sorbaria sorbifolia extract on DEN-induced preneoplastic hepatic of NO and NOS in rats[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2003, 14 (12):917-918.
- [41] 龙爱华, 袁广. 抑癌复方对大鼠肝癌前病变的抑制作用[J]. *中国癌症杂志*, 1999, 9(5-6):462-464.
- Long AH, Nie G. Suppressor compound on inhibition of rat liver precancerous lesions[J]. *China Oncology*, 1999, 9 (5-6):462-464.
- [42] 龙爱华, 苏立稳, 袁广. 蚤莲合剂对大鼠肝癌前病变的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 1999, 5(1):90-92.
- Long AH, Su LW, Nie G. Influence of Zhaolian Mixture on liver precancerous lesion induced by diethylnitrosamine in rats[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formul*, 1999, 5(1):90-92.
- [43] 钱妍, 凌昌全, 俞超芹, 等. 三种功效的中药方剂阻断大鼠肝癌前病变[J]. *第四军医大学学报*, 1999, 20 (10):619-621.
- Qian Y, Lin CQ, YU CQ, et al. Obstructive effect of three traditional Chinese prescriptions on liver preneoplastic lesion in rats[J]. *J Fourth Milit Med Univ*, 1999, 20(10):619-621.
- [44] 郝传锋, 施公胜, 朱建华. 鳖甲煎丸大黄酒虫丸联合华蟾素预防实验性肝癌的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(24):3203-3204.
- Hao CZ, Shi GS, Zhu JH. Study of Biejiajian Pill and Dahuang Zhechong Pill combined with Huachansu in preventing experimental liver cancer[J]. *Modern J Integr Tradit Chin West Med*, 2005, 14(24):3203-3204.

- [45] 叶健, 徐锡坤, 周健伟. 复方半枝莲防治二乙基亚硝胺诱发大鼠肝癌的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2002, 10(2): 67-70.
- Ye J, Xu XK, Zhou JW. Prevention and treatment of herba scutellariae barbatae compound on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinoma of rat[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2002, 10(2): 67-70.
- [46] 钱妍, 金岩, 李媛, 等. 肝复健冲剂抑制二乙基亚硝胺诱导大鼠肝癌形成的机制[J]. 浙江中医学院学报, 2003, 27(2): 56-58.
- Qian Y, Jin Y, Li Y, et al. Experimental study on mechanism of Ganfujian Granule inhibiting hepatocarcinogenesis induced with diethylnitrosamine in rats[J]. J Zhejiang Coll Tradit Chin Med, 2003, 27(2): 56-58.
- [47] 杨志云, 姚树坤, 殷飞, 等. 清肝化痰方药对大鼠肝癌前病变中卵圆细胞表型的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2006, 18(6): 450-454.
- Yang ZY, Yao SK, Yin F. Effect of a traditional medicine oral solution on phenotypes of hepatic precancerous lesion in rats[J]. Carcinog, Teratog Mutag, 2006, 18(6): 450-454.
- [48] 杨志云, 姚树坤, 殷飞, 等. 清肝化痰方对大鼠肝癌前病变模型 Notch 信号系统的影响[J]. 中医杂志, 2006, 47(12): 933-935.
- Yang ZY, Yao SK, Yin F. et al. Effect of Qinggan Huayu peroral solution on Notch signaling system of hepatic precancerous lesion in rats[J]. Tradit Chin Med, 2006, 47(12): 933-935.
- [49] 彭海燕, 章永红, 杨早, 等. 豆楮方对 DEN 诱发大鼠肝癌的防治作用[J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23(1): 58-60.
- Peng HY, Zhang YH, Yang Z, et al. Effect of Douchu Recipe in treating and preventing rat liver cancer induced by DEN[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med (Nat Sci), 2007, 23(1): 58-60.
- [50] 王育群, 季光, 曹承楼. 人参鳖甲丸对癌前大鼠肝组织 TGF- β 1、TGF- β II R 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2000, 7(4): 215-217.
- Wang YQ, Ji G, Cao CL. Effects of Renshen Biejia Pill on TGF- β 1, TGF- β II R expression in hepatocyte proliferation of cirrhosis rat[J]. Chin J Tradit Med Sci Tech, 2000, 7(4): 215-217.
- [51] 季光, 曹承楼, 刘平. 扶正化痰方预防大鼠肝癌形成机制的研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(1): 20-22.
- Ji G, Cao CL, Liu P. The study on inhibiting effect of Fuzheng-huayufang on hepatocarcinoma induced by DMN in rat[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2001, 9(1): 20-22.
- [52] Guo ZY, Rong HB, Diao CY, et al. Mechanism of moxidustion regulation on cellular apoptosis in rat's precancerous lesion of primary hepatocellular carcinoma[J]. J Acupunct Tuina Sci, 2006, 4(6): 328-332.
- [53] 文朝阳, 丰平, 李霞. 榭芪散阻断肝癌前病变的机制研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2006, 16(4): 221-223.
- Wen CY, Feng P, Li X. Mechanism study of Huqisan on prevention and cure hepatic precancerosis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2006, 16(4): 221-223.
- [54] 陶祥, 郑芹, 杨惠玲. S180 荷瘤鼠免疫器官等变化及小柴胡汤对其影响的研究[J]. 广东医学, 2004, 25(12): 1384-1385.
- Tao X, Zheng Q, Yang HL. Study on change of immune organs in S180 bearing mice and the therapeutic effect of Chinese traditional herbal Sho Saiko do[J]. Guangdong Med J, 2004, 25(12): 1384-1385.
- [55] Oka H, Yamamoto S, Kuroki T, et al. Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to (TJ-9) [J]. Cancer, 1995, 76(5): 743-749.
- [56] Yano H, Mizuochi A, Fukuda K, et al. The herbal medicine sho-saiko-to inhibits proliferation of cancer cell lines by inducing apoptosis and arrest at the G0/G1 phase[J]. Cancer Res, 1994, 54(2): 448-454.
- [57] 姚树坤, 韩俊岭, 殷飞. 肝癥口服液对大鼠肝癌前病变的预防作用[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(5): 862-864.
- Yao SK, Han JL, Yin F. Prophylactic effect of Ganzheng peroral solution on precancerous lesion of liver in rats[J]. Chin J Integr Tradit West Med Gastro-Spleen, 2000, 8(5): 862-864.
- [58] 邓欣, 汪多平, 杨大国, 等. 正肝方对诱发性大鼠肝癌前病变的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2008, 18(1): 43-45.
- Deng X, Wang DP, Yang DG, et al. The effect of Zhengganfang on aflatoxin B1-induced precancerous lesion of rat liver[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2008, 18(1): 43-45.
- [59] 杨大国, 李知玉, 邓欣, 等. 正肝方治疗肝硬化伴高甲胎蛋白血症的近期疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(10): 931-933.
- Yang DG, Li ZY, Zheng X, et al. Observation on short-term therapeutic effect of Zhenggan recipe in treating liver cirrhosis with alpha-fetoprotein[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2005, 25(10): 931-933.
- [60] 许刚, 李明意. 肿瘤干细胞学说与肝癌的相关研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(3): 222-225.
- Xu G, Li MY. Cancer stem cell theory and research progress in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Res Prev Treatment, 2008, 35(3): 222-225.

(收稿: 2009-05-08 修回: 2010-06-03)