

中医药生物化

槐耳活性成分及抗癌分子机制

乔旭鹏^{1,2#}, 罗程^{2,3#}, 丁煦审^{2,3#}, 叶科祺^{2,3}, 安朗^{2,3}, 托雷^{2,3}, 姜东伯^{2*}, 杨琨^{1,2*}¹陕西中医药大学医学技术学院, 咸阳 712046; ²空军军医大学基础医学院免疫教研室, 西安 710032;³空军军医大学基础医学院学员旅, 西安 710032)

摘要: 槐耳(*Trametes robiniophila* Murr.)是一味中草药, 在临床上对各种肿瘤的治疗展现出了良好的效果。本文通过总结近年来槐耳抗癌的最新研究进展, 介绍了槐耳的主要活性成分, 包括槐耳粗体物、多糖类物质以及其他活性物质; 阐述了槐耳在肺癌、肝癌、乳腺癌、消化道癌等恶性肿瘤中的研究及其作用机制, 包括抑制增殖和转移、阻滞细胞周期、诱导凋亡和自噬、抗肿瘤内血管生成、增强肿瘤免疫原性微环境等; 介绍了槐耳在临床应用以及联合用药过程中亟待解决的问题; 旨在为槐耳的推广应用于临床提供参考。

关键词: 槐耳; 恶性肿瘤; 信号通路; 分子机制

Research progress on active components and anticancer molecular mechanism of Huaier

QIAO Xupeng^{1,2#}, LUO Cheng^{2,3#}, DING Xushen^{2,3#}, YE Keqi^{2,3}, AN Lang^{2,3}, TUO Lei^{2,3},
JIANG Dongbo^{2*}, YANG Kun^{1,2*}¹College of Medical Technology, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;²Department of Immunology, Basic Medicine School, Air-Force Medical University, Xi'an 710032, China;³Brigade of Cadet, Basic Medicine School, Air-Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Huaier (*Trametes robiniophila* Murr.) is a kind of Chinese herbal medicine, which has shown good effects in the clinical treatment of various tumors. By summarizing the latest research progress in anticancer of Huaier in recent years, this review describes the main active components of Huaier, including its crude substances, polysaccharides and other active substances; research on Huaier in lung cancer, liver cancer, breast cancer, digestive tract cancers and other malignant tumors and anti-tumor mechanism, including inhibition of proliferation and metastasis, blockade of cell cycle, induction of apoptosis and autophagy, anti-angiogenesis in tumors, enhancement of tumor immunogenic microenvironment, etc; and problems that need to be solved urgently in the clinical application and combined drug use of Huaier. This paper aims to provide a reference for the large-scale clinical application of Huaier in the future by discussing the above three aspects.

Key Words: Huaier; malignancy; signaling pathway; molecular mechanism

槐耳(*Tremetes robiniophila* Murr.)始载于《唐本草》, 别名槐栲、槐菌、槐鸡、赤鸡等, 作为

收稿日期: 2022-10-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(82073154, 82203510)

*共同第一作者: 乔旭鹏, E-mail: qiaoxupeng2021@163.com; 罗程, E-mail: lc1789702951@163.com; 丁煦审, E-mail: dxs001630@163.com

*通信作者: 杨琨, E-mail: yangkunkun@fmmu.edu.cn; 姜东伯, E-mail: superjames1991@foxmail.com

传统中药已有上千年的历史^[1]。近年来,槐耳在临床上辅助治疗恶性肿瘤的案例越来越多,有关槐耳抗癌的报道层出不穷,其中包括肺癌^[2,3]、肝癌^[4,5]、乳腺癌^[6,7]、消化道癌^[8-10]等恶性肿瘤。目前,市售的槐耳制品有水提清膏和颗粒剂两种剂型,因其毒副作用低、抗癌效果良好以及治疗后患者生活质量显著提升等优点,得到临床的广泛认可^[11]。

本文综述了槐耳在多种癌症中的抗肿瘤机制,包括槐耳介导的经典信号通路以及槐耳调控的分子信号轴,例如MEK/ERK信号通路^[8]、H19/miR-675-5p/CBL轴^[7]等。了解槐耳的抗肿瘤机制有望为未来研究创新提供启示。

1 槐耳活性成分

为明确槐耳抗癌的活性成分,多位学者采用不同的溶剂对槐耳进行提取分离。例如,按照不同极性部位对槐耳进行分离提取。目前,关于槐耳活性成分的报道可分为三大类:槐耳粗提物、多糖类物质以及其他活性物质。

槐耳清膏和槐耳颗粒是槐耳粗提物最常见的两种制剂,对于癌症患者术后的治疗起到了显著的疗效。例如,槐耳颗粒在改善术后肝癌患者生活质量、降低癌症复发率等方面起到了较为明显的作用^[12]。

多糖类物质包括槐耳蛋白聚糖TPG-1^[13]、槐耳多糖PS-T^[14]以及槐耳多糖HP-1^[15]。TPG-1通过影响凋亡相关蛋白半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)和半胱氨酸蛋白酶-7(Caspase-7)的表达,促进肝癌细胞SK-HEP-1凋亡,发挥抗癌作用^[13]。PS-T通过诱导细胞自噬抑制上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)来抑制三阴性乳腺癌细胞的侵袭和迁移^[14]。HP-1联合舒尼替尼能够对透明细胞肾细胞癌发挥更强的抗肿瘤作用^[15]。

其他活性物质主要通过有机溶剂分离提取获得。槐耳正丁醇提取物经液相色谱质谱联用仪(liquid chromatograph mass spectrometer, LC-MS)成分分析鉴定,发现其中含有葡萄糖苷类[xanthoxol glucoside、4-methoxybenzyl O-(2-sulfoglucoside)]、氨基酸类(O-acetylserine、Tyr Tyr Tyr Thr、Tyr Tyr Thr Tyr、Tyr Thr Tyr Tyr、Thr Tyr

Tyr Tyr)、维生素类(3-deoxyvitamin D3)以及其他化学物质(4,4'-biphenyldithiol、diphenyl disulfide、tyrosol 4-sulfate、sulfometuron-methyl、semustine、malonylcarnitine、valinopine、linamarin、yellow AB、pirbuterol、dehydrofalcarnone、somniferine、glyodin)等共21种化合物,且槐耳正丁醇提取物可通过抑制MEK/ERK信号通路发挥抗食管胃交界腺癌的作用^[8]。槐耳发酵液经乙酸乙酯提取分离可获得酚酸类和环二肽类化合物,据文献记载此二类化合物均具有抗癌的功效^[16-18]。用95%乙醇提取槐耳,鉴别结果显示:槐耳中含有甾体(ergosta-7,22-dien-3 β -ol、ergosterol、3 β -hydroxystigmast-5,22-dien-7-one、daucosterol)和生物碱(adenosine)两类化合物^[19],且槐耳醇提物能够抑制胃癌细胞BGC-823的增殖^[20]。由此可知,槐耳中明确含有抗癌的活性成分,这对槐耳化学成分的系统性研究具有深远的意义。

2 槐耳抗癌分子机制

癌症是全球性威胁人们健康的医学问题。维持增殖信号转导、抵抗细胞死亡、诱导血管生成和激活侵袭转移是癌症的四大特征。槐耳可以通过介导多种经典信号通路来抑制癌细胞的增殖、迁移和侵袭,促进癌细胞的凋亡。肺癌是全球性无差别第一大癌,乳腺癌为女性致死率最高的癌症,因此槐耳对肺癌与乳腺癌作用的相关研究居多。肝是消化系统的重要器官,而食道、胃、结肠直肠等器官是消化道的主要组成部分。槐耳作为一种口服药物可直接作用于消化器官,故学者对槐耳治疗肝癌与消化道癌的研究兴趣亦十分浓厚。

2.1 肺癌

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要类型,存活率很低^[21]。槐耳会影响肺癌肿瘤发生发展的多个关键步骤,包括抑制迁移、促进肿瘤细胞凋亡及抑制EMT等。

槐耳可以诱导肺癌细胞A549和NCI-H1650细胞的凋亡,抑制细胞活力、迁移和侵袭的能力,且呈剂量和时间依赖性^[2,3]。细胞周期实验结果发现,槐耳能降低G₀/G₁期细胞比例,增加S期细胞比

例,且呈浓度依赖性^[3]。这提示槐耳能够阻滞A549和NCI-H1650细胞处于S期。进一步的机制研究表明,槐耳能够通过灭活JAK2/STAT3信号通路以及MAPK信号通路,抑制A549和NCI-H1650细胞生长^[3];灭活PI3K/Akt/HIF-1 α 通路,抑制A549细胞的生长^[2]。以上研究结果提示,槐耳对肺癌细胞具有多靶点的抑制作用。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)过表达在恶性肿瘤的演进中起重要作用,更是导致肺癌的经典酶。利用生物信息学预测分析,EGFR可能是槐耳的靶点,并在进一步的体外实验中得到证实^[22],提示槐耳对EGFR的激活有抑制作用。槐耳清膏处理后的NCI-H441细胞pEGFR、pVEGFR2蛋白的相对表达水平均显著降低^[23],提示槐耳能够通过灭活EGFR/VEGFR2信号通路,抑制肺癌细胞的生长。MiRNAs异常与多种细胞途径有关,并调节各种肿瘤的增殖和转移^[24]。MiRNAlet-7d-5p的高表达能够抑制肺癌以及肝癌细胞的增殖、诱导肺癌和肝癌细胞凋亡^[25]。探究槐耳对肺癌细胞的实验发现,槐耳能够通过增强miRNAlet-7d-5p和靶向NAP1L1抑制肺癌细胞血管生成^[26],说明Huaier/let-7d-5p/NAP1L1轴可能是通过增强let-7d-5p和靶向NAP1L1来治疗肺癌血管生成的一个有希望的靶点。

2.2 肝癌

原发性肝癌是全球常见的致死性恶性肿瘤之一,其中肝细胞肝癌占原发性肝癌的90%^[27]。槐耳从阻滞细胞周期、促进自噬、抑制迁移和增殖等方面抑制肝癌的发生发展。

YAP1(Yes-associated protein 1)具有促进肝癌细胞增殖和迁移的作用,槐耳能够剂量依赖性地下调肝癌细胞Bel-7404和SMMC-7721中YAP1的表达^[4]。这说明槐耳可以抑制YAP1的表达进而抑制肝癌细胞的增殖和迁移。诱导癌细胞自噬是抑癌的手段之一,槐耳给药后的SK-HEP-1细胞自噬标志物LC3表达升高,自噬溶酶体生成^[5],表明槐耳能够激活肝癌细胞自噬发挥抗癌功效。为进一步探究槐耳抗肝癌的分子机制,有学者对槐耳处理后的SK-HEP-1细胞进行了基因表达谱分析。结果显示,LMNB1基因编码的Lamin B1蛋白的表达降低,而NOV的表达增加,挽救实验进一步证实了

槐耳参与调节Lamin B1和NOV的表达,抑制SK-HEP-1的增殖和迁移^[28]。槐耳阻滞肝癌细胞周期的实验发现:槐耳可以有效地抑制周期相关蛋白CDK19、CyclinD1和CyclinE1的表达,并增强p53、p21和p27的表达,且与MCM蛋白有关^[29]。在槐耳辅助治疗肝细胞癌根治性手术切除后的临床研究发现,槐耳组无复发生存率明显延长,肝外复发减少,表明槐耳在临床中作为一种辅助治疗手段,能够延长患者术后的生存期,改善术后患者的生活质量^[12]。综上所述,槐耳对肝癌的抑制具有多靶点的特点,并且在临床应用中能够提高术后患者的生存率。

2.3 乳腺癌

在过去的二十年里,导致女性死亡的癌症最高的依然是乳腺癌,在免疫组织化学上可分为luminal A、luminal B、HER2过表达和三阴性四种亚型。其中,三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是致死率最高的乳腺癌亚型^[6,30]。近年来,研究人员对槐耳介导的抑制乳腺癌的机制进行了大量研究。

目前,槐耳对乳腺癌的抑制作用分为直接作用和间接作用,间接作用主要是通过免疫调节的方式抑制乳腺癌细胞的增殖。免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)是一种可调控的肿瘤细胞死亡方式,槐耳通过增强肿瘤免疫原性微环境显著延缓了TNBC的生长,为TNBC提供了一种新的选择^[6],说明槐耳能够发挥间接作用,通过免疫调节的方式抑制乳腺癌的发生发展。在探究槐耳多糖PS-T对TNBC细胞侵袭和迁移的影响时,研究发现,槐耳多糖PS-T可通过诱导自噬抑制EMT进而抑制TNBC细胞的侵袭和迁移^[14]。作为调控EMT启动的关键转录因子,Snail能被槐耳多糖PS-T诱导的自噬所降解,从而抑制乳腺癌细胞的EMT^[14],提示槐耳多糖PS-T可能通过阻滞Snail信号通路进而抑制EMT进程,阻滞TNBC细胞的侵袭和迁移。槐耳处理乳腺癌细胞的微阵列数据显示,H19是一个潜在的靶点,且槐耳提取物降低了H19的表达。H19过表达抑制了槐耳提取物的细胞毒作用;相比之下,减少的H19表达增强了槐耳提取物的功能。MiR-675-5p被鉴定为H19的成熟产物,而且槐耳提取物降低了miR-675-5p的表达。上调miR-

675-5p可逆转槐耳提取物的抑制作用, 下调miR-675-5p对乳腺癌细胞的致敏作用与槐耳提取物相同。此外, 槐耳提取物增加了miR-675-5p的直接靶点CBL蛋白的表达, 说明槐耳提取物通过调节H19/miR-675-5p/CBL轴降低乳腺癌细胞的活力并诱导细胞凋亡^[7]。随着生物信息技术的不断发展, 有学者利用数据库筛选了槐耳治疗组乳腺癌细胞中lncRNAs、miRNAs和mRNAs的表达谱。随后, 应用加权基因共表达网络分析构建槐耳影响的分子网络, 发现Linc00339在槐耳介导的肿瘤抑制中起关键作用。接着进行体内体外实验, 验证了Linc00339的作用并确定了下游靶点。最终确定, 槐耳可以通过调节Linc00339/miR-4656/CSNK2B信号通路抑制乳腺癌细胞的增殖^[31]。PI3K/Akt/mTOR信号转导通路被异常激活, 从而刺激细胞恶性增殖和血管形成, 最终形成肿瘤细胞^[32]。免疫组织化学染色观察结果发现, 槐耳可以显著抑制BT474 (luminal B乳腺癌细胞系) 乳腺癌异种移植瘤中的PI3K/Akt信号通路^[33]。此外, 在对MDA-MB-231、MCF-7和MDA-MB-468乳腺癌细胞系的处理过程中证明, 槐耳提取物能够显著减弱PI3K/Akt/mTOR/p70S6K信号通路的激活^[34], 说明槐耳能够抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活, 进而对乳腺癌产生抑制作用。

2.4 消化道癌

消化道癌包括食管癌、胃癌、结直肠癌等恶性肿瘤, 其中胃癌是全世界与癌症相关死亡的第三大病理类型^[35]。槐耳可从诱导自噬、抑制增殖、促进凋亡等方面抑制消化道癌的发生发展。

探究槐耳对胃癌细胞NCI-N87的影响实验发现, 槐耳清膏能够上调自噬相关蛋白Beclin-1和LC3-II的表达, 自噬小体形成比例升高, 且呈浓度依赖性, 说明槐耳清膏能够促进胃癌细胞NCI-N87自噬发挥抗癌作用^[36]。使用有机溶剂正丁醇提取槐耳处理胃癌细胞发现, 该提取物能够抑制胃癌MKN-45细胞的增殖^[10]。食管胃交界腺癌 (adenocarcinoma of the esophagogastric junction, AEG) 指发生在食管胃交界处双向5 cm范围内的腺癌^[37], p-MEK在AEG组织中的表达明显高于癌旁组织, 并与AEG患者的不良预后有关。槐耳正丁醇提取物在体外以浓度依赖性的方式抑制AEG细

胞株的集落形成、迁移和侵袭, 还能够抑制AEG异种移植瘤的生长, 且在体内不引起任何宿主毒性。进一步的实验研究发现, 槐耳正丁醇提取物通过MEK1、ERK1和ERK2的去磷酸化以及调节EMT相关蛋白的表达而导致MEK/ERK信号通路的失活, 抑制了AEG的发生发展^[8], 表明槐耳正丁醇提取物中存在抗癌活性成分, 并能通过抑制MEK/ERK信号通路发挥抗AEG作用。槐耳颗粒处理胃癌细胞后, 通过细胞增殖实验、Western blot、RT-PCR和检测Livin在mRNA和蛋白质水平的表达, 发现槐耳多糖具有促进胃癌细胞凋亡和抑制胃癌细胞增殖的作用, 且呈时间和剂量依赖性^[9]。最后, 他们得出结论槐耳多糖通过调节Livin表达促进胃癌细胞凋亡。

结直肠癌属于下消化道恶性肿瘤, 槐耳提取物可以诱导结直肠癌凋亡、抑制结直肠癌增殖。探究槐耳提取物对结直肠癌影响的实验发现, 槐耳治疗组小鼠肿瘤数目、大小和荷瘤量均明显减少, 且槐耳提取物对结直肠癌HCT116和HCT8细胞凋亡相关蛋白(p53、Bax、Bcl-2、pro-caspase-3和Caspase-3)的表达存在显著性差异^[38], 提示槐耳提取物对结直肠癌细胞HCT116和HCT8具有抑制增殖和诱导凋亡的作用。

2.5 其他癌症

随着对槐耳抗癌活性成分的提取及相关的实验研究不断深入, 学者发现槐耳对除肺癌、肝癌、乳腺癌以及消化道癌之外的其他癌症也有报道, 例如, 肾细胞癌^[15]、前列腺癌^[39]、卵巢癌^[40]等恶性肿瘤。

针对透明细胞肾细胞癌 (clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 对放化疗不敏感、手术治疗后仍有部分患者需经历复发和转移的问题, 有学者采用槐耳联合舒尼替尼作为治疗手段。细胞计数试剂盒-8 (CCK-8)、集落形成、划痕和Transwell实验结果显示, 槐耳多糖HP-1抑制了肿瘤进展^[15], 表明其与舒尼替尼的联合应用能够引发更强的抗肿瘤作用, 包括诱导细胞凋亡和周期停滞。前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤, 体外研究发现, 槐耳可以通过下调lamin B1诱导前列腺癌PC3细胞自噬死亡^[39], 说明槐耳对前列腺癌有抑制作用。卵巢癌也是导致女性死亡的重要癌症之一, 槐耳

水提物可抑制卵巢癌细胞SOV3的活力,以促进凋亡、抑制增殖和迁移为主要方式影响卵巢癌的发生发展。通过Western blot实验分析蛋白质表达水平,结果显示,槐耳显著抑制了SOV3细胞内 β -catenin的蛋白质表达,且能够抑制Wnt/ β -catenin靶基因的表达^[40],提示槐耳可能通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路抑制卵巢癌细胞周期。由此预见,槐耳有望成为一种新型的广谱抗癌药物。

3 结论与展望

中医药因其治疗无明显副作用而广泛应用于临床。槐耳是中医药之一,已被证明是治疗癌症的有效辅助手段。目前,槐耳抗肿瘤作用的研究主要集中在临床辅助治疗以及基础研究两个方面。槐耳的抗癌作用包括调节细胞周期、促进凋亡和自噬、抑制增殖以及免疫调节。此外,槐耳还抑制肿瘤细胞的运动和分泌,抑制肿瘤转移和血管生成。在临床研究中,槐耳联合其他治疗手段能够明显改善术后癌症患者的生活质量,提高生存期。本文综述并重点讨论了槐耳在肺癌、肝癌、乳腺癌、消化道癌等癌症中的抗肿瘤作用分子机制。槐耳作为一种有效的肿瘤辅助治疗药物,具有多靶点抑制、毒副作用小的特点,说明槐耳具备作为抗肿瘤佐剂的潜力。

值得注意的是,大多数研究使用的是从水或乙醇中提取的槐耳提取物;即使有学者使用乙酸乙酯等有机溶剂对槐耳进行提取得到了酚酸类和环二肽类化合物,但是并没有相关的实验研究报道。由此可见,研究结果只反映了槐耳某些成分的抗癌作用。从槐耳中提取的多糖是目前鉴定的主要活性成分,其他成分是否具有抗癌作用尚未可知。除此之外,市售的槐耳制剂多为口服剂,但目前关于槐耳的药物代谢动力学的研究少之又少。鉴于槐耳与灵芝同属多孔菌目,查阅文献后发现口服灵芝主要通过胆汁来代谢^[41],那么口服槐耳是否也是通过胆汁代谢,对胆管癌的治疗是否强于对其他癌症的治疗,这些问题都有待进一步研究。

以上内容为我们接下来的研究提供了方向:第一,进一步鉴定槐耳的有效活性成分;第二,加强槐耳药代动力学的研究,探究槐耳对消化道

癌的抗肿瘤作用机制,对发展其作为广谱抗癌药物具有重大意义;第三,槐耳虽然已作为临床辅助剂应用于部分肿瘤治疗,但在推广应用于癌症的普遍治疗给药前还需大规模临床试验,检验其作用机制并阐明其可行性。解决上述问题将有利于更加快速安全地开展槐耳的癌症临床研究与应用。

参考文献

- [1] Pan J, Yang C, Jiang Z, et al. Trametes robiniophila murr: a traditional Chinese medicine with potent anti-tumor effects. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 1541-1549
- [2] Liu X, Liu L, Chen K, et al. Huaier shows anti-cancer activities by inhibition of cell growth, migration and energy metabolism in lung cancer through PI3K/AKT/HIF-1 α pathway. *J Cell Mol Medi*, 2021, 25(4): 2228-2237
- [3] Chen Y, Wu H, Wang X, et al. Huaier Granule extract inhibit the proliferation and metastasis of lung cancer cells through down-regulation of MTDH, JAK2/STAT3 and MAPK signaling pathways. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 311-321
- [4] Shan L, Li Y, Jiang H, et al. Huaier restrains proliferative and migratory potential of hepatocellular carcinoma cells partially through decreased Yes-associated protein 1. *J Cancer*, 2017, 8(19): 4087-4097
- [5] 杨爱琳, 夏天吉, 赵亚楠, 等. 槐耳清膏通过激活自噬抑制人肝癌细胞SK-HEP-1增殖. *中国中药杂志*, 2018, 43(3): 591-595
- [6] Li C, Wang X, Chen T, et al. Huaier induces immunogenic cell death via CircCLASP1/PKR/eIF2 α signaling pathway in triple negative breast cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 913824
- [7] Wang J, Wang X, Chen T, et al. Huaier extract inhibits breast cancer progression through a lncRNA-H19/MiR-675-5p pathway. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(2): 581-593
- [8] Yuan L, Mo SW, Xu ZY, et al. p-MEK expression predicts prognosis of patients with adenocarcinoma of esophago-gastric junction (AEG) and plays a role in anti-AEG efficacy of Huaier. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105411
- [9] Qi J, Xie F, Liu S, et al. Huaier granule combined with tegafur gimeracil oteracil potassium promotes stage IIb gastric cancer prognosis and induces gastric cancer cell apoptosis by regulating livin. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 1-10
- [10] 黄挺, 陈佳辉, 徐志远, 等. 槐耳醇提物抑制人胃癌细胞

- MKN-45增殖的实验研究. 陕西中医药大学学报, 2017, 40(1): 73-75
- [11] 贺慧华, 吴涛. 槐耳制剂治疗消化系统恶性肿瘤的研究进展. 新医学, 2022, 53(5): 344-348
- [12] Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial. *Gut*, 2018, 67(11): 2006-2016
- [13] 杨爱琳, 黄惠铭, 刘亚鑫, 等. 槐耳蛋白聚糖TPG-1抑制人肝癌SK-HEP-1细胞生长的机制. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 72-78
- [14] Tian Y, Wu J, Zeng L, et al. Huaier polysaccharides suppress triple-negative breast cancer metastasis and epithelial-mesenchymal transition by inducing autophagic degradation of Snail. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 170
- [15] Fang L, Zhang Y, Zang Y, et al. HP-1 inhibits the progression of ccRCC and enhances sunitinib therapeutic effects by suppressing EMT. *Carbohydrate Polym*, 2019, 223: 115109
- [16] 李可心, 吕建华, 董婧, 等. 槐耳发酵液乙酸乙酯部位化学成分的研究. 中成药, 2022, 44(2): 445-450
- [17] 张京星, 姚婷婷, 刘晶, 等. 环二肽合酶生物合成途径研究进展. 有机化学, 2019, 39(2): 328-338
- [18] 林鹏飞, 贾小舟, 祁燕, 等. 酚酸类化合物研究进展. 广东化工, 2017, 44(1): 50-52
- [19] 王雨曦, 袁海生. 槐生拜耳孔菌(槐耳)的化学成分及其抗肿瘤活性研究进展. 菌物学报, 2021, 40(3): 411-422
- [20] 黄挺, 杨翀, 徐志远, 等. 槐耳抗肿瘤活性部位筛选研究. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(7): 657-659
- [21] O'Dowd E, Mackenzie J, Balata H. Lung cancer for the non-respiratory physician. *Clin Med*, 2021, 21(6): e578-e583
- [22] Lv F, Li X, Wang Y. An extraction from *Trametes robiniophila* Murr. (Huaier) inhibits non-small cell lung cancer proliferation via targeting to epidermal growth factor receptor. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10931-10943
- [23] 隗玉川, 程万宏, 应朝辉, 等. 槐耳清膏抑制非小细胞肺癌细胞增殖和血管新生的作用机制研究. 现代生物医学进展, 2022, 22(2): 226-229
- [24] Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2014, 9(1): 287-314
- [25] Duan S, Yu S, Yuan T, et al. Exogenous let-7a-5p induces A549 lung cancer cell death through BCL2L1-mediated PI3K γ signaling pathway. *Front Oncol*, 2019, 9: 808
- [26] Gan HZ, Xu XX, Bai YY. *Trametes robiniophila* represses angiogenesis and tumor growth of lung cancer via strengthening let-7d-5p and targeting NAP1L1. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6698-6710
- [27] Chakraborty E, Sarkar D. Emerging therapies for hepatocellular carcinoma (HCC). *Cancers*, 2022, 14(11): 2798
- [28] Hu Z, Yang A, Su G, et al. Huaier restrains proliferative and invasive potential of human hepatoma SKHEP-1 cells partially through decreased Lamin B1 and elevated NOV. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 31298
- [29] Niu Y, Shan L, Gao H, et al. Huaier suppresses the hepatocellular carcinoma cell cycle by regulating minichromosome maintenance proteins. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 12015-12025
- [30] Piruzan E, Vosoughi N, Mahdavi SR, et al. Target motion management in breast cancer radiation therapy. *Radiol Oncol*, 2021, 55(4): 393-408
- [31] Wang W, Wang X, Li C, et al. Huaier suppresses breast cancer progression via linc00339/miR-4656/CSNK2B signaling pathway. *Front Oncol*, 2019, 9: 1195
- [32] 李月飞. PI3K/Akt/mTOR信号传导通路在恶性肿瘤中的研究进展. 中国医药指南, 2013, 11(36): 358
- [33] Chen Y, Wang L, Liu H, et al. PET imaging on dynamic metabolic changes after combination therapy of paclitaxel and the traditional Chinese medicine in breast cancer-bearing mice. *Mol Imag Biol*, 2018, 20(2): 309-317
- [34] Wang X, Qi W, Li Y, et al. Huaier extract induces autophagic cell death by inhibiting the mTOR/S6K pathway in breast cancer cells. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131771
- [35] Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Comprehensive Cancer Network*, 2022, 20(2): 167-192
- [36] 廖传文, 李洁兰, 殷俊翔, 等. 槐耳清膏对胃癌细胞NCI-N87自噬的影响. 江西医药, 2018, 53(11): 1232-1235
- [37] Donlon NE, Elliott JA, Donohoe CL, et al. Adverse biology in adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction impacts survival and response to neoadjuvant therapy independent of anatomic subtype. *Ann Surg*, 2020, 272(5): 814-819
- [38] Zou Y, Rong Y, Chen Z, et al. Effects of huaier extract on ameliorating colitis-associated colorectal tumorigenesis in mice. *Oncotargets Ther*, 2020, Volume 13: 8691-8704
- [39] Yang A, Zhao Y, Wang Y, et al. Huaier suppresses proliferative and metastatic potential of prostate cancer PC3 cells via downregulation of Lamin B1 and induction of autophagy. *Oncol Rep*, 2018, 39(6): 3055
- [40] Yan X, Lyu T, Jia N, et al. Huaier aqueous extract inhibits ovarian cancer cell motility via the AKT/GSK3 β / β -catenin pathway. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63731
- [41] 曹方瑞. 灵芝酸A药代动力学及灵芝潜在药物相互作用研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017