

中药治疗肝细胞癌的研究进展

邓夏颖¹, 赵相轩^{1, 2}



1. 辽宁中医药大学药学院 (辽宁大连 116600)

2. 辽宁中医药大学实验动物医学院 (沈阳 110847)

【摘要】肝细胞癌(HCC)的治疗已形成根治性手术/消融、局部区域治疗、靶向治疗、免疫联合抗血管生成治疗及双免疫治疗并行发展的格局,但中晚期患者仍面临复发、耐药、肝功能储备下降及治疗相关毒性等问题。中药及其来源天然产物长期被探索用于HCC综合治疗,但药材/提取物、活性单体与临床制剂的证据层级差异较大,临床前机制亦不能直接外推为患者获益。本文按照“药材/提取物-活性单体-复方/中成药-临床证据”的证据链,梳理槐耳、苦参、黄芪、姜黄、重楼、白花蛇舌草和半枝莲等中药的相关研究进展,重点讨论铁死亡、细胞周期与凋亡/自噬、代谢重编程、侵袭转移及肿瘤免疫微环境,并评述网络药理学、分子对接、安全性及药物相互作用的解释边界。现有证据显示,多数活性成分仍停留于细胞或动物研究,受实验浓度、人体暴露、模型相关性和因果验证不足限制;临床证据主要集中于少数标准化制剂,其中槐耳颗粒的术后研究证据相对完整,复方苦参注射液和华蟾素的证据则受原始试验质量、治疗背景及独立重复不足限制。未来研究应由“通路堆积”转向成分可重复、人体暴露可达、靶点作用可验证、临床定位明确且以患者相关结局为核心的证据闭环。

【关键词】肝细胞癌;中药;天然产物;中成药;临床证据;转化研究;药物相互作用

【中图分类号】 R273

【文献标识码】 A

Research progress on the treatment of hepatocellular carcinoma with Chinese herbal medicines

DENG Xiaying¹, ZHAO Xiangxuan^{1,2}

1. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, Liaoning Province, China

2. College of Laboratory Animal Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

Corresponding author: ZHAO Xiangxuan, Email: xiangxuanzhao@163.com

【Abstract】Hepatocellular carcinoma (HCC) is currently managed through an integrated framework that includes curative surgery or ablation, locoregional therapy, targeted therapy, immune-antiangiogenic combinations, and dual immunotherapy. Nevertheless, patients with intermediate- or advanced-stage disease continue to face recurrence, treatment resistance, declined hepatic functional reserve, and treatment-related toxicity. Chinese herbal medicines and their

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202606001

基金项目: 辽宁省教育厅自然科学类高校基本科研项目 (LJ212510162011)

通信作者: 赵相轩, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: xiangxuanzhao@163.com

<https://yxqy.whuznhmedj.com>

derived natural products have long been investigated as components of comprehensive HCC management; however, herbal materials or extracts, purified active compounds, and clinical products represent different evidence levels, and preclinical mechanisms cannot be directly extrapolated to patient benefit. This review follows an evidence chain of “herbal materials/extracts-active compounds-formulas/proprietary products-clinical evidence”. We summarize studies on *Huaier*, *Sophorae Flavescentis Radix*, *Astragali Radix*, *Curcumae Longae Rhizoma*, *Paridis Rhizoma*, *Hedyotidis Herba*, and *Scutellariae Barbatae Herba*, with emphasis on ferroptosis, cell-cycle regulation, apoptosis/autophagy, metabolic reprogramming, invasion and metastasis, and the tumor immune microenvironment. The interpretive boundaries of network pharmacology, molecular docking, safety, and herb-drug interactions were discussed. Most active compounds remain supported mainly by cellular or animal studies and are limited by experimental concentrations, uncertain human exposure, model relevance, and insufficient causal validation. Clinical-level evidence is concentrated in a few standardized products: *Huaier* granules are supported by relatively complete evidence from postoperative studies, whereas evidence for compound *Kushen* injection and *Huachansu* is constrained by trial quality, treatment context, and limited independent replication. Future research should move beyond pathway accumulation toward a closed chain of evidence linking reproducible composition, achievable human exposure, verifiable target engagement, a predefined clinical role, and patient-relevant outcomes.

【Keywords】 Hepatocellular carcinoma; Chinese herbal medicine; Natural product; Proprietary Chinese medicine; Clinical evidence; Translational research; Herb-drug interaction

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 约占原发性肝癌的绝大多数, 是全球癌症死亡的重要原因之一^[1]。HCC 多发生于慢性肝损伤和肝硬化基础上, 主要危险因素包括乙型或丙型肝炎病毒感染、酒精相关肝病、代谢功能障碍相关脂肪性肝病以及黄曲霉毒素暴露等^[1]。早期 HCC 患者可通过肝切除、肝移植或局部消融获得根治机会; 部分中期患者可接受经动脉化疗栓塞 (transarterial chemoembolization, TACE)、放疗、降期治疗或序贯联合治疗, 以争取根治性治疗机会^[2-4]。对于晚期 HCC, 目前仍缺乏根治性药物治疗手段, 复发、耐药、肝功能储备下降及治疗相关不良反应仍是影响患者长期获益的重要问题。

随着免疫治疗的发展, 不可切除或晚期 HCC 的系统治疗已由单一酪氨酸激酶抑制剂治疗逐步进入免疫联合治疗阶段。阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗、度伐利尤单抗联合替西木单抗, 以及程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抗体联合抗血管生成靶向药已成为重要的一线治疗选择; 索拉非尼和仑伐替尼仍可用于不适合免疫治疗或具有特定临床情况的患者^[2-5]。IMbrave150、HIMALAYA、ORIENT-32、CheckMate 9DW 和 CARES-310 等研究显示, 现代治疗方案

可进一步改善晚期 HCC 患者的肿瘤缓解和生存结局^[6-11]。其中, CheckMate 9DW 研究显示, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗较仑伐替尼或索拉非尼可改善总体生存期 (overall survival, OS), 风险比 (hazard ratio, HR) 为 0.79^[9]; HIMALAYA 研究的长期随访结果也显示, 双免疫治疗的生存获益可以持续^[10]。这些结果表明, 中药相关临床研究在设计对照方案和确定预期疗效时, 应充分考虑当前 HCC 的标准治疗背景。

HCC 术后辅助治疗策略也在不断更新。IMbrave050 研究早期结果曾显示, 阿替利珠单抗联合贝伐珠单抗可改善无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS), 但随着随访时间延长, 该优势未能维持, 因此目前并不支持其作为所有高复发风险患者的常规辅助治疗^[12]。这一结果提示, 短期替代终点或早期阳性结果并不一定能够转化为长期生存获益, 中成药术后辅助研究同样应关注长期 RFS、OS、复发后的治疗情况以及总体风险-获益。我国 2024 年发布的《原发性肝癌中医诊疗指南》^[13] 对中医药参与 HCC 综合管理进行了较为系统的规范, 同时指出目前仍缺乏高水平循证证据。

目前, 中药抗 HCC 研究的对象包括药材、提取物、活性单体、复方及中成药制剂。中药具有

“多成分—多靶点—多通路”的特点，可为多环节干预 HCC 提供研究思路，但多靶点并不意味着一定具有临床优势。若存在成分波动、有效暴露不足、不同成分之间药理作用相互拮抗或药物相互作用等情况，反而会增加疗效和安全性的不确定性。既往研究中较常见的问题主要有三类：一是将单体化合物的作用直接归因于整个来源药材；二是将体外细胞毒性或通路变化直接表述为“治疗 HCC”；三是将少数标准化产品的辅助治疗结果扩大为“中药整体有效”。国内有关原发性肝癌中医药研究的方法学讨论也指出，现有研究在证据层级、疗效评价和研究设计等方面仍有待进一步规范^[14]。针对上述问题，本文采用结构化叙述性综述方法，以可核查的原始研究、临床试验、指南/共识及系统评价为主要依据，按照“药材/提取物—纯化活性单体—复方/中成药—患者证据”的层级进行梳理。

1 中药材及提取物抗 HCC 的研究进展

本文所涉《中国药典》收载药材的规范名称及基原，原则上依据《中国药典》2025 年版^[15]表述。对于既往研究中存在植物或真菌同物异名的品种，首次出现时一并保留其常用研究名称，以便与原始文献对应。

1.1 槐耳

槐耳 (Huaier) 为药用真菌槐栓孔菌的干燥菌质，既往药理研究多以 *Trametes robiniophila* Murr. 命名。目前的研究对象主要包括槐耳水提取物、槐耳多糖或蛋白多糖以及标准化槐耳颗粒。早期研究发现，槐耳真菌提取物可抑制 HepG2 细胞增殖并诱导其凋亡^[16]。随后研究显示，槐耳多糖可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 通路诱导 HCC 细胞凋亡^[17]；在异种移植模型中，还可通过下调缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α) /血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 以及 AU 富集元件 RNA 结合蛋白 1 (AU-rich element RNA-binding protein 1, AUF1) /星形胶质细胞上调基因 1 (astrocyte elevated gene-1, AEG-1)，抑制肿瘤血管生成和肺转移^[18]。此外，其对 MHCC97-H 细胞转移表型的抑制与上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和

AEG-1 通路失活有关^[19]。在免疫完整模型中，槐耳还可调节肿瘤免疫微环境，并增强程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 抗体的抑瘤作用^[20]。近年来，槐耳研究进一步延伸至肠-肝轴。2026 年的原位 HCC 模型研究提示，槐耳颗粒可能通过肠道菌群及其代谢物 equol 改善肠屏障和肿瘤免疫环境，并抑制 MAPK 相关信号^[21]。总体来看，槐耳可能同时影响肿瘤细胞、血管生成、宿主免疫及肝脏微环境，但不同研究所用提取物、剂量和质量标准并不完全一致。

槐耳的临床证据相对较为完整。多中心随机对照试验 (randomised controlled trial, RCT) 显示，特定槐耳颗粒用于根治性切除后的辅助治疗可改善 RFS^[22]。除 RCT 外，热消融后的队列研究观察到复发风险下降^[23]；跨分期生存队列研究显示，长期服用槐耳颗粒与生存结局改善相关^[24]；微波消融后的倾向性评分匹配和稳定逆概率加权分析也观察到 RFS 及 OS 改善^[25]。在现代治疗背景下，一项 2025 年前瞻性队列研究评价了槐耳颗粒联合靶向药和免疫治疗的效果，结果显示中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 8.9 个月，对照组为 5.0 个月^[26]。但需要注意的是，消融后研究、生存队列及现代联合治疗研究均属于非 RCT 证据，容易受患者选择、治疗依从性和后续治疗差异等因素影响。总体而言，槐耳已形成从提取物、动物机制研究到标准化产品和患者结局研究的较为完整的证据链，但其疗效结论仍应限定于具体制剂、具体人群和特定治疗场景。

1.2 苦参

苦参 (*Sophorae Flavescentis Radix*) 为豆科植物苦参 (*Sophora flavescens* Ait.) 的干燥根^[15]，主要研究成分包括苦参碱、氧化苦参碱和槐定碱等喹诺里西啶类生物碱。研究发现，苦参碱可在 HCC 细胞中引起线粒体分裂、氧化应激和凋亡，其作用可能与哺乳动物 STE20 样激酶 1 (mammalian STE20-like protein kinase 1, MST1) - c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号有关^[27]。此外，苦参碱可通过调节第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 相关 EMT 过程，抑

制细胞迁移和侵袭^[28]；通过微小RNA-199a-5p (microRNA-199a-5p, miR-199a-5p) /HIF-1 α 轴降低 HCC 细胞的转移潜能^[29]；还可通过 miR-299-3p/磷酸甘油酸变位酶 1 (phosphoglycerate mutase 1, PGAM1) 轴影响细胞凋亡、EMT 和干性表型^[30]。另一项在 HepG2 细胞和裸鼠异种移植模型中的研究发现，苦参碱可降低线粒体膜电位、增加活性氧，并通过 Bid 介导凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 由线粒体向细胞核转位，诱导 caspase 依赖性和非依赖性程序性细胞死亡^[31]。上述研究丰富了苦参碱的作用机制，但目前总体仍属于临床前证据，尚不能直接推断其可改善患者临床结局。

与药材和单体研究相比，苦参相关临床研究更多集中于含苦参来源生物碱的复方苦参注射液，而非苦参饮片或单一苦参碱。系统评价研究显示，复方苦参注射液联合 TACE 可能改善短期肿瘤反应、体能状态和部分肝功能指标^[32-33]，但纳入的原始研究普遍存在随机方法不清、盲法缺失、TACE 技术不一致以及长期生存资料不足等问题。因此，在评价苦参相关研究时，应分别看待苦参药材的物质基础、苦参碱等单体的临床前药理以及复方苦参注射液的产品级临床证据，三者不能相互替代。

1.3 黄芪

黄芪 (*Astragali Radix*) 为豆科植物蒙古黄芪 [*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao] 或膜荚黄芪 [*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.] 的干燥根^[15]。目前 HCC 相关研究主要集中于黄芪多糖和黄芪甲苷 IV。研究发现，黄芪多糖可在细胞和小鼠模型中通过 miR-133a-3p/MSN 轴减弱 PD-L1 介导的免疫抑制^[34]；黄芪甲苷 IV 可调控 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) /信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号及巨噬细胞极化，从而抑制肝癌进展^[35]。另有小鼠 HCC 研究显示，黄芪多糖可通过抑制肿瘤相关巨噬细胞 M2 样极化，减弱肿瘤样表型^[36]。在联合治疗方面，黄芪多糖还可通过降低 O-连接的 N-2 酰葡萄糖胺 (O-GlcNAcylation)，增强多柔比星诱导的内质网应激和凋亡^[37]。这些研究提示，黄芪的作用研究已由直接抑制肿瘤

细胞增殖逐步拓展至免疫微环境调节和化疗增敏，但不同研究所用多糖组分、剂量及模型差异较大。

需要注意的是，黄芪多糖本身是分子量和结构分布复杂的混合物，不同提取、纯化和检测方法可能造成明显的批次差异；黄芪甲苷 IV 作为单体成分，其研究结果也不能直接代表黄芪药材或含黄芪复方的整体作用。目前尚缺乏能够证明黄芪制剂改善 HCC 患者 OS、PFS 或 RFS 的高质量 RCT，尤其是在 PD-1/PD-L1 抗体已成为标准治疗组成部分的情况下，实验中观察到“调节 PD-L1”并不意味着一定能够增强免疫治疗，其作用方向、适宜剂量和安全性仍需免疫完整模型及前瞻性临床试验中进一步验证。

1.4 姜黄

姜黄 (*Curcumae Longae Rhizoma*) 为姜科植物姜黄 (*Curcuma longa* L.) 的干燥根茎^[15]，其中姜黄素是研究最为广泛的多酚类成分。目前 HCC 临床前研究主要涉及凋亡、自噬、代谢调控、侵袭转移、肿瘤干性和铁死亡等过程。研究发现，姜黄素可抑制致癌性 NF- κ B 信号，并限制肝癌细胞的干性特征^[38]。在与索拉非尼联用的动物研究中，姜黄素可通过调节脂质代谢和肿瘤微环境增强抑瘤作用^[39]。2024 年的研究进一步显示，姜黄素可上调长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 (acyl-CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4)、增加脂质过氧化并促进 HCC 细胞铁死亡，在移植瘤模型中同样观察到抑瘤作用^[40]。上述研究为进一步探讨姜黄素与铁死亡易感性、肿瘤干性及靶向治疗耐药之间的关系提供了依据。

当前限制姜黄素向临床转化的主要问题并不是作用通路不足，而是体内药物暴露有限。姜黄素水溶性差，口服吸收和系统暴露较低，体外实验常用的微摩尔级浓度未必能够在患者肿瘤组织达到。脂质体、纳米颗粒和前药等递送技术有望提高姜黄素的体内暴露，但同时也会带来载体毒性、质量控制和工艺放大等新的问题。目前仍缺乏以 OS、PFS、RFS 或客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为主要终点的针对姜黄素治疗 HCC 的可靠临床研究。因此，现阶段更适宜将姜黄素视为具有机制研究和制剂开发价值的临床前候选成分，而不能作为已经证实有效的 HCC 治疗药物。

1.5 重楼

重楼 (*Paridis Rhizoma*) 为百合科植物云南重楼 [*Paris polyphylla* Smith var. *yunnanensis* (Franch.) Hand.-Mazz.] 或七叶一枝花 [*Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.) Hara] 的干燥根茎^[15], 其主要活性成分为重楼皂苷 I、II、VI 和 VII 等甾体皂苷。研究发现, 重楼皂苷 I 可在 HCC 细胞和动物模型中引起线粒体功能障碍, 并通过核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) /谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 相关轴诱导铁死亡^[41]。除铁死亡外, 重楼皂苷 I 诱导凋亡时还可伴随保护性自噬, 抑制自噬后其细胞毒作用进一步增强^[42]。重楼皂苷 VI 可通过抑制 STAT3/GPX4 轴诱导铁死亡, 并减弱 HCC 细胞的侵袭和迁移能力^[43]; 重楼皂苷 D 则可靶向酸性鞘磷脂酶, 破坏肥大溶酶体, 从而逆转耐药 HCC 细胞的生存优势^[44]。由此可见, 不同重楼皂苷的作用靶点和细胞死亡方式存在差异, 不宜笼统概括为单一的“重楼皂苷机制”。

目前, 重楼相关研究向临床转化仍面临多方面限制, 包括药材基原和皂苷组成存在差异、胃肠道及系统毒性、治疗窗尚不明确以及人体药动学资料不足等。现有研究多采用纯化皂苷或高浓度提取物, 因此不能据此认为重楼饮片具有相同作用, 也不能直接推导临床用药剂量。

1.6 白花蛇舌草

白花蛇舌草 (*Hedyotis Herba*) 为茜草科植物 (*Hedyotis diffusa* Willd.) 的全草, 既往文献中亦常作 *Oldenlandia diffusa* (Willd.) Roxb.。HCC 研究使用的物质主要包括水提物、乙酸乙酯部位和总黄酮, 研究已由二维细胞实验逐步扩展至动物模型和肿瘤间质。研究发现, 水提物可在 HCC 细胞中下调 Akt/雷帕霉素机制靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 相关信号, 并抑制细胞增殖和迁移^[45]; 乙酸乙酯部位可通过 JNK/Nur77 相关途径诱导凋亡^[46]; 总黄酮则可在细胞和移植瘤模型中激活蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) -真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 alpha, eIF2 α) -激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 相关内质网应激,

并伴随自噬和凋亡^[47]。2026 年, 有研究进一步将关注点放在癌相关肝星状细胞上, 结果提示白花蛇舌草可抑制活化星状细胞迁移, 降低 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和磷酸化 ERK1/2, 并在 HCC 细胞与星状细胞共移植模型中减少肝内肿瘤形成和纤维化^[48]。与以往主要关注直接杀伤肿瘤细胞的研究相比, 这一研究开始关注 HCC 特有的纤维化间质环境, 具有较好的疾病相关性。

但需要注意的是, 上述研究仍以高比例提取物为主, 部分研究还结合网络药理学筛选候选靶点。目前其具体有效成分、人体内可达到的暴露水平以及关键靶点的因果关系尚未完全明确, 同时也缺乏充分的临床证据。

1.7 半枝莲

半枝莲 (*Scutellariae Barbatae Herba*) 为唇形科植物半枝莲 (*Scutellaria barbata* D. Don) 的干燥全草^[15], 目前研究对象主要包括水提物或醇提物、总黄酮及多糖。早期 H22 肝癌细胞研究发现, 半枝莲提取物可导致线粒体膜电位下降、细胞色素 c 释放和 caspase-3 激活, 从而诱导细胞凋亡^[49]。2022 年, 研究进一步显示, 半枝莲处理 HCC 细胞后可增加铁依赖性脂质过氧化并诱导铁死亡, 在动物模型中也观察到肿瘤生长受到抑制^[50]。此外, 半枝莲与白花蛇舌草在临床和研究中常作为药对使用。在 HBV 相关 HCC 细胞和异种移植模型中, 2 种粗提物可抑制肿瘤生长、迁移和侵袭, 同时降低 HBV 活性, 并伴随 circRNA-miRNA-mRNA 表达网络变化^[51]。总体来看, 半枝莲的研究已涉及线粒体凋亡、铁死亡及药对调控等多个方面, 但不同研究所用提取物的组成和剂量仍缺乏统一标准。

汇总常见中药材抗 HCC 研究的主要物质基础、证据层级及主要局限, 见表 1。

2 中药活性成分抗 HCC 的主要分子机制

2.1 铁死亡

铁死亡是一种以铁依赖性脂质过氧化积累为主要特征的细胞死亡方式, 其执行机制不同于凋亡、坏死性凋亡和焦亡。HCC 细胞在脂质合成、谷胱甘肽代谢及抗氧化防御等方面存在代谢重编程, 因此铁死亡已成为天然产物抗 HCC 研究的热

表1 常见中药材抗HCC研究的主要物质基础、证据层级及主要局限

Table 1. Major material bases, evidence levels, and translational limitations of commonly studied Chinese herbal medicines against HCC

中药材	主要研究物质	最高证据层级	主要进展	核心限制
槐耳	多糖/蛋白多糖、 标准化颗粒	细胞、动物、多中心RCT 及前瞻性队列	凋亡、抗血管生成、EMT/AEG-1、免疫 微环境、肠—肝轴及术后/消融后结局 研究 ^[16-26]	证据限于具体产品；现代联合队 列非随机，仍需确认性RCT
苦参	苦参碱、氧化苦 参碱；复方苦参 注射液	体外/动物实验；TACE 辅助系统评价	线粒体应激、EMT/转移与干性调控； TACE辅助信号 ^[27-33]	药材、单体和注射剂不可互换； 原始试验质量及注射剂安全性 限制
黄芪	黄芪多糖、黄芪 甲苷IV	细胞和动物实验	PD-L1 相关免疫抑制、巨噬细胞极化及多 柔比星增敏 ^[34-37]	多糖结构和批次差异；缺乏HCC 生存终点临床证据
姜黄	姜黄素及姜黄 素类	细胞和移植瘤模型	NF-κB/干性、索拉非尼增敏及ACSL4 相 关铁死亡 ^[38-40]	口服暴露低，制剂差异大，尚无 可靠HCC疗效证据
重楼	重楼皂苷 I 等甾 体皂苷	细胞和动物实验	铁死亡、保护性自噬及溶酶体依赖性耐药 逆转 ^[41-44]	治疗窗、基原质量、药代和系统 毒性尚不明确
白花蛇舌草	水提取物、乙酸乙 酯部位、总黄酮	细胞、移植瘤及肿瘤-间 质模型	Akt/mTOR、JNK/Nur77、内质网应激及星 状细胞互作 ^[45-48]	提取物浓度高且异质；有效成分 和人体暴露未闭环
半枝莲	提取物、总黄 酮、多糖	细胞和动物实验	线粒体凋亡、铁死亡及与白花蛇舌草药对 抑制HBV相关HCC ^[49-51]	缺乏标准化制剂和患者生存证 据；药对协同需定量验证

点之一。现有研究显示，姜黄素可在细胞和移植瘤模型中上调 ACSL4 并促进铁死亡^[40]；重楼皂苷 I 可通过线粒体功能障碍及 Nrf2/HO-1/GPX4 轴诱导铁死亡^[41]；重楼皂苷 VI 可通过 STAT3/GPX4 轴促进铁死亡并抑制细胞侵袭和迁移^[43]；半枝莲提取物也被报道能够增加铁依赖性脂质过氧化^[50]。这些结果提示，不同天然产物可能从脂质活化、抗氧化防御和转录调控等多个环节影响铁死亡。但要进一步确认其因果关系，仍需结合遗传学救援实验、脂质过氧化定量及体内药代暴露等证据。

2.2 细胞周期、凋亡与自噬

细胞周期阻滞和凋亡是天然产物抗肿瘤研究中较为常见的终末表型。研究发现，山奈酚可在 HCC 模型中调控共济失调毛细血管扩张突变蛋白 (ataxia telangiectasia mutated, ATM) /检查点激酶 2 (checkpoint kinase 2, CHEK2) /着丝粒蛋白 KNL1，并诱导 G2/M 期阻滞^[52]；芹菜素可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /Akt/mTOR 通路诱导凋亡和自噬^[53]。苦参碱可通过 MST1-JNK 相关线粒体分裂诱导氧化应激和凋亡^[27]，并通过 PTEN/Akt、miR-199a-5p/HIF-1α 及 miR-299-3p/PGAM1 等信号轴影响 EMT、转移和干性^[28-30]。此外，重楼皂苷 I 诱导的保护性自噬可在一定程度上抵消其促凋亡作用^[42]，而半枝莲提取物可通过线粒体-caspase-3 通路诱导 H22 细胞凋亡^[49]。

自噬在肿瘤中的作用具有双向性。一方面，自噬可参与细胞死亡；另一方面，也可帮助肿瘤细胞清除受损细胞器、维持能量稳态，从而促进细胞存活和耐药。例如，重楼皂苷 I 可在 HCC 细胞中诱导保护性自噬，而抑制自噬后其促凋亡作用反而增强^[42]。因此，仅根据 LC3-II 升高或 p62 变化难以判断自噬流是增强还是受阻，还需结合溶酶体抑制剂、双荧光报告系统及遗传学干预进行验证。

2.3 代谢重编程与治疗耐药

HCC 细胞在生长过程中需要适应缺氧、营养波动以及肝脏特有的脂质代谢环境，因此糖酵解、脂肪酸合成、脂滴储存、溶酶体稳态和线粒体代谢等均成为天然产物研究的重要方向。研究显示，人参皂苷 Rg₃ 与索拉非尼联用可在细胞和动物模型中共同抑制己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 相关糖酵解及 PI3K/Akt 信号^[54]；雷公藤甲素可通过抑制脂蛋白脂肪酶相关通路降低 HCC 细胞脂质积累^[55]；姜黄素与索拉非尼联用可调节脂质代谢及肿瘤微环境^[39]；重楼皂苷 D 则可靶向酸性鞘磷脂酶并破坏肥大溶酶体，从而削弱耐药细胞对溶酶体的适应^[44]。这些结果提示，天然产物可能通过干预代谢过程和细胞器稳态增强靶向药物的抗肿瘤作用，但其在不同耐药模型中的重复性以及人体内能否达到有效暴露水平仍需进一步验证。

2.4 侵袭转移与肿瘤免疫微环境

在侵袭转移和肿瘤免疫微环境方面，多种中

药活性成分也表现出一定的调节作用。小檗碱对纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)/尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 系统以及 HCC 细胞迁移、侵袭的影响, 目前主要来自体外实验^[56]。槐耳多糖可通过 EMT/AEG-1 及血管生成相关通路降低细胞转移表型^[18-19], 并在免疫完整模型中增强抗 PD-L1 治疗的抑瘤作用^[20]。黄芪多糖和黄芪甲苷 IV 则分别被报道可抑制肿瘤相关巨噬细胞 M2 样极化, 并调控 TLR4/NF- κ B/STAT3 信号和巨噬细胞表型^[35-36]。上述研究提示, 中药活性成分可能通过影响细胞外基质降解、肿瘤血管及巨噬细胞状态等环节, 调节肿瘤与宿主之间的相互作用。但免疫调节作用应优先在免疫完整模型中进行验证。此外, 划痕实验和 Transwell 实验容易受到细胞增殖抑制的影响, 不能直接代表体内转移; 简单采用“M1/M2”二分法也难以完整反映 HCC 中巨噬细胞的连续状态。后续研究可结合增殖校正、实时成像、原位肿瘤及自发转移模型, 并采用单细胞转录组、空间组学或多重免疫染色等方法进一步验证细胞群落的变化。

2.5 网络药理学与分子对接的应用及局限

近年来, 网络药理学和分子对接被广泛用于

中药多成分、多靶点作用机制的研究, 但其结果需要谨慎解读。网络药理学分析容易受数据库完整性、成分筛选阈值、靶点预测方法和疾病基因集等因素影响; 分子对接主要反映特定构象条件下化合物与靶蛋白可能的结合趋势。上述方法均不能单独证明相关成分能够在人体内达到有效浓度, 也不能直接证明真实的靶点结合和因果机制。《网络药理学评价方法指南》^[57]也强调了数据来源可追溯、分析过程规范以及实验验证的重要性。因此, HCC 相关研究在开展网络药理学和分子对接分析时, 应首先明确药材或制剂的化学组成和定量成分, 再结合药代研究筛选体内可能达到有效暴露的成分, 并通过生物物理结合实验、遗传学干预及疾病相关模型验证关键靶点。将计算预测与成分分析、体内暴露和实验验证相结合, 才能提高网络药理学结果的可信度和转化价值。

汇总代表性中药活性成分抗 HCC 的临床前证据、主要结论及局限, 见表 2。

3 复方及中成药的临床证据

3.1 槐耳颗粒

一项槐耳颗粒术后辅助治疗的多中心 RCT 研

表 2 代表性中药活性成分抗 HCC 的临床前证据、主要结论及局限

Table 2. Preclinical evidence, supported conclusions, and major limitations of representative active constituents from Chinese herbal medicines against HCC

来源/成分	研究层级	主要发现	结论	关键限制
姜黄/姜黄素	体外+移植瘤动物实验	抑制 NF- κ B 相关干性, 调节代谢/微环境增强索拉非尼效应, 并通过 ACSL4 促进铁死亡 ^[38-40]	提示干性维持、代谢适应和铁死亡均为候选机制	口服生物利用度低; 常用实验剂量与人体暴露差距较大; 无 HCC 疗效临床证据
重楼/重楼皂苷 I	体外+动物实验	重楼皂苷 I 诱导铁死亡与保护性自噬; 重楼皂苷 VI 抑制 STAT3/GPX4; 重楼皂苷 D 破坏耐药细胞溶酶体 ^[41-44]	支持重楼皂苷存在成分特异的细胞死亡和耐药调控机制	治疗窗、药代及正常肝细胞选择性尚需验证
黄芪/黄芪多糖与黄芪甲苷 IV	细胞+小鼠模型	调控 PD-L1 相关免疫抑制、TLR4/NF- κ B/STAT3、巨噬细胞极化及 O-GlcNAcylation ^[34-37]	提示可能作用于肿瘤免疫微环境并参与化疗增敏	与黄芪药材、黄芪多糖或复方的临床效应不可等同
黄连/黄柏/小檗碱	体外实验	调节 PAI-1/uPA 并抑制迁移、侵袭 ^[56]	支持抗迁移机制假说	口服吸收低; 二维迁移实验不能证明抑制体内转移
人参/人参皂苷 Rg ₃	体外+动物实验	抑制 HK2 相关糖酵解及 PI3K/Akt, 增强索拉非尼效应 ^[54]	提示代谢干预可能参与联合增敏	尚未在现代免疫联合背景下验证; 缺少人体药动学/药效学闭环
雷公藤/雷公藤甲素	体外+动物实验	下调脂蛋白脂肪酶相关通路, 降低脂质积累 ^[55]	提示脂质代谢为潜在脆弱点	治疗窗窄, 存在肝、肾、生殖和免疫毒性 ^[58]
高良姜/山奈酚	体外+动物实验	调控 ATM/CHK2/KNL1 并诱导 G2/M 阻滞 ^[52]	提示细胞周期检查点为候选靶点	常用微摩尔浓度偏高; 缺乏肿瘤组织靶点占领证据
芹菜素	体外实验	抑制 PI3K/Akt/mTOR 并诱导凋亡与自噬 ^[53]	支持应激反应与细胞死亡机制	自噬可能促死也可能促存活, 需遗传学救援和时序验证
苦参/苦参碱	体外+部分动物实验	通过 MST1-JNK 线粒体分裂、PTEN/Akt、miR-199a-5p/HIF-1 α 及 miR-299-3p/PGAM1 影响凋亡、EMT 和转移 ^[27-31]	提示线粒体动力学、EMT 与缺氧适应为研究方向	人体有效暴露、独立重复及多模型因果验证仍不足

究在39个中心开展,共纳入1 044例患者,主要分析中槐耳组686例、对照组316例。结果显示,槐耳组平均RFS为75.5周,对照组为68.5周,HR为0.67;槐耳组96周RFS率和OS率也优于对照组^[22]。此后,热消融、微波消融以及更广泛HCC人群中的观察性研究也发现了复发减少或生存改善的趋势^[23-25]。与仅观察肿瘤标志物或短期影像学反应的研究相比,这项多中心RCT在标准化产品、明确术后人群、随机分配和复发终点等方面较为完整。后续观察性研究进一步扩展了可能的适用场景,但仍不能替代RCT。

需要指出的是,这项RCT研究采用开放标签、空白对照设计,且治疗时间较长,因此依从性和失访可能对结果产生影响;同时,其主要观察时间为96周,对晚期复发的反映仍有限。热消融和微波消融后的队列研究虽然采用了多变量校正、倾向性评分匹配或逆概率加权等方法^[23, 25],但仍难以完全排除适应证选择、健康使用者效应和未测量混杂等影响;跨分期生存队列同样存在治疗异质性问题^[24]。此外,上述研究开展时现代免疫联合治疗和复发后的系统治疗尚未普及,而目前患者的背景风险和后续治疗路径已经发生变化。因此,现有结果只能用于评价研究中所使用的具体制剂、剂量和人群,不能扩大到所有槐耳产品,更不能替代规范治疗和随访。

未来的确认性研究可考虑设置安慰剂对照,或至少采用盲态终点评审,并根据微血管侵犯、肿瘤大小/数目、卫星灶、病因和白蛋白-胆红素(albumin-bilirubin, ALBI)分级等因素进行分层。同时,应完整报告早期和晚期复发、复发部位、复发后治疗及长期OS。若槐耳颗粒拟与新型围手术期免疫或靶向治疗方案联合,还需重新评价药物相互作用和叠加毒性,不能直接套用既往单独使用时的研究结果。

3.2 复方苦参注射液

对复方苦参注射液联合TACE的Meta分析研究显示,患者的肿瘤反应、Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分、Child-Pugh分级和部分短期生存指标可能得到改善^[32]。但需要注意的是,Meta分析结果的精确性并不能弥补原始研究在设计上的不足。现有试验中,随机序列和分配隐藏常缺乏清晰说明,盲法和安慰剂设置不足,巴塞罗那临床肝癌分期

(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)、门静脉癌栓情况、TACE技术及重复次数也不完全一致,同时缺乏充分的长期随访和后续治疗资料。后续证据图研究同样指出,尽管相关系统评价数量较多,但总体证据确定性仍受到原始试验质量的限制^[33]。

综合现有证据,特定复方苦参注射液作为TACE的辅助治疗,可能改善部分短期肿瘤反应、体能状态和肝功能指标,但目前仍缺乏能够影响现代标准治疗决策的高质量长期生存证据。因此,在肯定其潜在辅助价值的同时,不宜将短期替代指标直接解释为长期生存获益。

3.3 华蟾素

一项华蟾素联合TACE的RCT前瞻性纳入120例不可切除HCC患者。结果2组中位PFS分别为6.8个月和5.3个月,中位OS分别为14.8个月和10.7个月^[59]。与仅报告“总有效率”的早期研究相比,该研究进一步提供了PFS和OS方面的结果,可为后续开展更大样本的临床试验提供依据。

但该研究仍存在单中心、样本量较小、未设置安慰剂、治疗年代较早,以及TACE方式和后续系统治疗不一致等局限。研究人群中美国东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG PS)和Child-Pugh状态较好的患者比例较高,也可能对生存结果产生影响。后续研究应至少完整报告BCLC分期、Child-Pugh与ALBI分级、门静脉癌栓、肿瘤负荷、TACE方式、重复次数及后续治疗情况,并采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)或肝癌改良RECIST(modified RECIST, mRECIST)进行评价,同时报告ORR、疾病控制率(disease control rate, DCR)、PFS、OS、3级以上不良反应及停药原因。

3.4 临床证据

总体来看,目前患者层面的证据主要集中在少数标准化产品,且多数研究将中成药作为术后或TACE等治疗的辅助措施。因此,现阶段较为稳妥的结论是:部分标准化制剂在特定治疗场景中显示出一定的辅助作用,但尚不能据此认为“中药能够治疗HCC”。对于联合治疗研究,其疗效归因于完整的治疗方案,不能将联合组的全

部获益都归于中成药,同时还应充分考虑背景治疗、后续治疗和患者选择等因素。国内《原发性肝癌中西医结合介入诊疗专家共识》^[60]提出了TACE/消融联合中医辨证治疗的临床路径,可为临床实践提供参考,但共识性推荐本身不能替代RCT证据。

一项2026年网状Meta分析纳入40个RCT,对多种中药注射剂辅助治疗原发性肝癌的效果进行了比较,结果提示部分制剂在总有效率、KPS、丙氨酸转氨酶或甲胎蛋白等短期指标上存在差异^[61]。随着现代HCC一线治疗不断更新,患者的肿瘤反应和生存得到明显的改善^[6-11]。在这一背景下,中药联合治疗研究也需要提出更符合当前临床实际的问题。未来研究的重点不应放在中药能否替代标准治疗,而应进一步明确特定标准化制剂能否在不增加肝毒性、出血或免疫相关不良反应的情况下,提高标准治疗的耐受性、延缓特定亚组患者复发、克服具有明确生物学依据的耐药,或提高患者报告结局。

4 安全性与药物相互作用

4.1 中药注射剂的即刻反应与归因困难

中药注射剂可引起过敏或类过敏反应,临床表现包括皮疹、胸闷、呼吸困难和血压下降等^[62-63]。由于中药注射剂成分较多,且辅料和生产批次之间可能存在差异,因此具体致敏物质往往难以明确。临床研究如果仅报告“恶心、发热减少”等常见不良反应,而未系统记录严重过敏、输注中断及再次用药后的反应,可能低估相关风险。因此,今后的临床试验应采用统一的不良事件分级标准,完整记录不良事件发生时间、处理措施、转归和产品批号,并加强独立安全性监测。

4.2 肝损伤与免疫相关肝炎的鉴别

在免疫治疗广泛应用的背景下,HCC患者发生肝损伤后的病因判断更加复杂。草药或膳食补充剂相关肝损伤可能与免疫检查点抑制剂相关肝炎、病毒再激活、肿瘤进展、胆道梗阻和缺血性损伤等情况相互重叠^[64-65]。如果患者的草药使用情况记录不完整,可能造成肝损伤原因判断错误,进而延误免疫抑制治疗,或不必要地永久停用原本有效的抗肿瘤治疗。因此,在研究和临床管理中应详细记录草药使用的起止时间、剂量、

批次以及既往再次暴露后的反应,并结合肝损伤类型和其他可能病因进行系统评估。

4.3 药动学与药效学相互作用

中药与现代抗肿瘤药物联合应用时,还应重视药动学和药效学相互作用。与索拉非尼、仑伐替尼等酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)联用时,应关注细胞色素P450(cytochrome P450, CYP)酶、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDP-glucuronosyltransferase, UGT)及药物转运体的变化是否会影响血药浓度;与贝伐珠单抗联用时,应注意出血、高血压和蛋白尿等不良反应是否叠加;与免疫检查点抑制剂联用时,则需同时关注免疫调节方向、感染风险及免疫相关不良事件。目前大多数关于“相互作用”的证据仍来自体外酶抑制实验或理论推测,尚不能直接据此判断临床禁忌或安全协同。因此,后续研究还需要开展人体药代采样,并结合药物暴露-效应关系和前瞻性安全性资料进行评价。

5 结语与展望

综上所述,中药及其活性成分可从肿瘤细胞、代谢过程和肿瘤微环境等多个环节影响HCC,显示出一定的抗肿瘤研究价值。但这种潜在优势只有在成分质量稳定、人体内能够达到有效暴露、关键靶点得到验证且安全范围明确的前提下,才可能转化为临床价值。目前,绝大多数活性单体的证据仍主要来自体外或动物实验,机制研究中还存在实验浓度偏高、相似信号通路重复验证、模型与肝硬化疾病背景不完全相符,以及网络预测缺乏充分实验验证等问题。

从现有证据看,槐耳的研究证据相对较为完整;苦参相关患者研究主要来自复方苦参注射液这一具体产品;黄芪、姜黄、重楼、白花蛇舌草和半枝莲目前仍以临床前研究为主。少数中成药已显示出一定的临床辅助治疗信号,其中槐耳颗粒具有相对完整的术后多中心RCT证据;复方苦参注射液和华蟾素的研究则分别受到原始试验质量、注射剂安全性、单中心设计及现代治疗背景不足等因素限制。因此,现有证据尚不足以支持中药替代HCC标准治疗,也不宜笼统表述为“中药能够治疗HCC”。更为准确的认知是,特定标准化制剂在特定患者和特定治疗背景下可能具有增效、减毒或延缓复发的价值,但仍需要高质量

临床研究进一步验证。

未来可从以下几个方面进一步开展研究：第一，建立产品层面的质量标准和稳定的化学指纹，明确在人体内能够达到有效暴露水平的关键成分；第二，加强药代动力学、药效学、靶点结合及表型效应之间的关联研究，减少仅依据网络预测和体外高浓度实验推断作用机制的情况；第三，在现代免疫治疗和靶向治疗背景下开展以OS、PFS、RFS及患者报告结局为主要终点的RCT，并在研究设计阶段明确中药制剂的临床应用定位；第四，系统评价肝毒性、过敏、出血、免疫相关不良事件及药物相互作用等安全性问题。通过完善从成分质量、作用机制到临床疗效和安全性的证据链，才能进一步明确中药在HCC综合治疗中的应用价值。

参考文献

- 1 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229–263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- 2 国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *协和医学杂志*, 2024, 15(3): 532–559. [Department of Medical Administration, National Health Commission. Clinical practice guideline for primary liver cancer (2024 edition)[J]. *Medical Journal Of Peking Union Medical College Hospital*, 2024, 15(3): 532–559.] DOI: [10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2024.09.002](https://doi.org/10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2024.09.002).
- 3 Singal AG, Llovet JM, Yarrow M, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6):1922–1965. DOI: [10.1097/HEP.0000000000000466](https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000466).
- 4 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(2): 315–374. DOI: [10.1016/j.jhep.2024.08.028](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.08.028).
- 5 Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15): 1830–1850. DOI: [10.1200/JCO.23.02745](https://doi.org/10.1200/JCO.23.02745).
- 6 Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894–1905. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745).
- 7 Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(8): EVIDoa2100070. DOI: [10.1056/EVIDoa2100070](https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070).
- 8 Ren Z, Xu J, Bai Y, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2–3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977–990. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00252-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00252-7).
- 9 Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2025, 405(10492):1851–1864. DOI: [10.1016/S0140-6736\(25\)00403-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00403-9).
- 10 Rimassa L, Chan SL, Sangro B, et al. Five-year overall survival update from the HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable HCC[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(4): 899–908. DOI: [10.1016/j.jhep.2025.03.033](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2025.03.033).
- 11 Qin SK, Gu SZ, Chan SL, et al. Camrelizumab plus rivoceranib versus sorafenib as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (CARES-310): final analysis of a randomised, open-label, international, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2025, 26(12): 1598–1611. DOI: [10.1016/S1470-2045\(25\)00543-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(25)00543-1).
- 12 Yopp A, Chen M, Cheng AL, et al. Updated data from IMbrave050: adjuvant atezolizumab plus bevacizumab for high-risk hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2026, 84(6): 1102–1111. DOI: [10.1016/j.jhep.2026.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2026.01.006).
- 13 中华中医药学会肝胆病分会. 原发性肝癌中医诊疗指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 919–927. [China Association of Chinese Medicine, Hepatology Branch. Guideline for traditional Chinese medicine diagnosis and treatment of primary liver cancer[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2024, 40(5): 919–927.] DOI: [10.12449/JCH240509](https://doi.org/10.12449/JCH240509).
- 14 王伟芹, 高占华, 尹常健. 中医药治疗原发性肝癌的方法学研究[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(9): 2009–2015. [Wang WQ, Gao ZH, Yin CJ. A methodological study of traditional Chinese medicine treatment of primary liver cancer[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2021, 37(9): 2009–2015.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.09.003).
- 15 中国药典 2025 年版. 一部[S]. 2025: 129–324.
- 16 Ren JZ, Zheng CS, Feng GS, et al. Inhibitory effect of extract of fungi of Huaier on hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2009, 29(2): 198–201. DOI: [10.1007/s11596-009-0212-3](https://doi.org/10.1007/s11596-009-0212-3).
- 17 Bao HD, Liu P, Jiang K, et al. Huaier polysaccharide induces apoptosis in hepatocellular carcinoma cells through p38 MAPK[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 1058–1066. DOI: [10.3892/ol.2016.4686](https://doi.org/10.3892/ol.2016.4686).
- 18 Li C, Wu X, Zhang HH, et al. A Huaier polysaccharide restrains hepatocellular carcinoma growth and metastasis by suppression angiogenesis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 75: 115–120. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2015.01.016](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.01.016).
- 19 Zheng J, Li C, Wu X, et al. Huaier polysaccharides suppresses hepatocarcinoma MHCC97-H cell metastasis via inactivation of EMT and AEG-1 pathway[J]. *Int J Biol Macromol*. 2014, 64:106–110. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2013.11.034](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.11.034).
- 20 Li H, You J, Wei Y, et al. Huaier improves the efficacy of anti-PD-L1 Ab in the treatment of hepatocellular carcinoma by regulating tumor immune microenvironment[J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155189. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.155189](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155189).
- 21 Wei X, Huang H, Wang F, et al. Modulation of gut microbiota

- and its metabolite Equol by Huaier granule suppresses hepatocellular carcinoma via the gut–liver axis[J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2026, 12: 54. DOI: [10.1038/s41522-026-00919-7](https://doi.org/10.1038/s41522-026-00919-7).
- 22 Chen Q, Shu C, Laurence AD, et al. Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial[J]. Gut, 2018, 67(11): 2006–2016. DOI: [10.1136/gutjnl-2018-315983](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-315983).
- 23 Wang Z, Yu XL, Zhang J, et al. Huaier granule prevents the recurrence of early-stage hepatocellular carcinoma after thermal ablation: a cohort study[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 281: 114539. DOI: [10.1016/j.jep.2021.114539](https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114539).
- 24 Shi K, Bi Y, Zeng X, Wang X. Effects of adjuvant Huaier granule therapy on survival rate of patients with hepatocellular carcinoma[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1163304. DOI: [10.3389/fphar.2023.1163304](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1163304).
- 25 Xie K, Ma M, Xu F. Long-term oral administration of Huaier granules improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma patients within Milan criteria following microwave ablation: a propensity score matching and stabilized inverse probability weighting analysis[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1336347. DOI: [10.3389/fphar.2024.1336347](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1336347).
- 26 Li H, Zhang H, He W. Enhancing survival outcomes in unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study on the effects of Huaier granules with targeted therapy plus immunotherapy[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1529010. DOI: [10.3389/fphar.2025.1529010](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1529010).
- 27 Cao J, Wei R, Yao S. Matrine has pro-apoptotic effects on liver cancer by triggering mitochondrial fission and activating Mst1–JNK signalling pathways[J]. J Physiol Sci, 2019, 69(2): 185–198. DOI: [10.1007/s12576-018-0634-4](https://doi.org/10.1007/s12576-018-0634-4).
- 28 Wang Y, Zhang S, Liu J, et al. Matrine inhibits the invasive and migratory properties of human hepatocellular carcinoma by regulating epithelial–mesenchymal transition[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1): 911–919. DOI: [10.3892/mmr.2018.9023](https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9023).
- 29 Dai M, Chen N, Li J, et al. *In vitro* and *in vivo* anti-metastatic effect of the alkaloid matrine from *Sophora flavescens* on hepatocellular carcinoma and its mechanisms[J]. Phytomedicine, 2021, 87: 153580. DOI: [10.1016/j.phymed.2021.153580](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153580).
- 30 Wang B, Wang H, Zhao Q, et al. Matrine induces hepatocellular carcinoma apoptosis and represses EMT and stemness through microRNA-299–3p/PGAM1 axis[J]. Growth Factors, 2022, 40(5–6): 200–211. DOI: [10.1080/08977194.2022.2113073](https://doi.org/10.1080/08977194.2022.2113073).
- 31 Zhou H, Xu M, Gao Y, et al. Matrine induces caspase-independent program cell death in hepatocellular carcinoma through Bid-mediated nuclear translocation of apoptosis-inducing factor[J]. Molecular Cancer, 2014, 13: 59. DOI: [10.1186/1476-4598-13-59](https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-59).
- 32 Ma X, Li RS, Wang J, et al. The therapeutic efficacy and safety of compound Kushen injection combined with transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma: an update systematic review and Meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2016 7: 70. DOI: [10.3389/fphar.2016.00070](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00070).
- 33 Lu L, et al. Evidence mapping of systematic reviews of compound Kushen injection for cancer-related outcomes[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 3): 117267. DOI: [10.1016/j.jep.2023.117267](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117267).
- 34 He L, Xu K, Niu L, Lin L. Astragalus polysaccharide attenuated PD–L1-mediated immunosuppression via the miR–133a–3p/MSN axis in HCC[J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 1710–1720. DOI: [10.1080/13880209.2022.2112963](https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2112963).
- 35 Min L, Wang H, Qi H. Astragaloside IV inhibits the progression of liver cancer by modulating macrophage polarization through the TLR4/NF–κB/STAT3 signaling pathway[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(3): 1551–1566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35422920/>.
- 36 Li C, Pan XY, Ma M, et al. Astragalus polysaccharin inhibits hepatocellular carcinoma-like phenotypes in a murine HCC model through repression of M2 polarization of tumour-associated macrophages[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1533–1539. DOI: [10.1080/13880209.2021.1991384](https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1991384).
- 37 Li M, Duan F, Pan Z, et al. Astragalus polysaccharide promotes doxorubicin-induced apoptosis by reducing O–GlcNAcylation in hepatocellular carcinoma[J]. Cells, 2023, 12(6): 866. DOI: [10.3390/cells12060866](https://doi.org/10.3390/cells12060866).
- 38 Marquardt JU, Gomez–Quiroz L, Arreguin Camacho LO, et al. Curcumin effectively inhibits oncogenic NF–κB signaling and restrains stemness features in liver cancer[J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 661–669. DOI: [10.1016/j.jhep.2015.04.018](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.018).
- 39 Man S, Yao J, Lv P, et al. Curcumin-enhanced antitumor effects of sorafenib via regulating the metabolism and tumor microenvironment[J]. Food Funct, 2020, 11(7): 6422–6432. DOI: [10.1039/C9FO01901D](https://doi.org/10.1039/C9FO01901D).
- 40 Jiang Y, Hui D, Pan Z, et al. Curcumin promotes ferroptosis in hepatocellular carcinoma via upregulation of ACSL4[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2024, 150(9): 429. DOI: [10.1007/s00432-024-05878-0](https://doi.org/10.1007/s00432-024-05878-0).
- 41 Yang R, Gao W, Wang Z, et al. Polyphyllin I induced ferroptosis to suppress the progression of hepatocellular carcinoma through activation of mitochondrial dysfunction via the Nrf2/HO–1/GPX4 axis[J]. Phytomedicine, 2024 122: 155135. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.155135](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155135).
- 42 Shi YM, Yang L, Geng YD, et al. Polyphyllin I induced–apoptosis is enhanced by inhibition of autophagy in human hepatocellular carcinoma cells[J]. Phytomedicine, 2015, 22(13): 1139–1149. DOI: [10.1016/j.phymed.2015.08.014](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.08.014).
- 43 Huang Q, Li J, Ma M, et al. High-throughput screening identification of a small-molecule compound that induces ferroptosis and attenuates the invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells by targeting the STAT3/GPX4 axis[J]. Int J Oncol, 2023, 62(3): 42. DOI: [10.3892/ijo.2023.5490](https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5490).
- 44 Wang Y, Chen YY, Gao GB, et al. Polyphyllin D punctures hypertrophic lysosomes to reverse drug resistance of hepatocellular carcinoma by targeting acid sphingomyelinase[J]. Mol Ther, 2023, 31(7): 2169–2187. DOI: [10.1016/j.ymthe.2023.05.015](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.05.015).
- 45 Huang LL, Xu H, Wu TY, et al. *Hedyotis diffusa* Willd. suppresses hepatocellular carcinoma via downregulating AKT/mTOR pathways[J].

- Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 5210152. DOI: [10.1155/2021/5210152](https://doi.org/10.1155/2021/5210152).
- 46 Ning W, Xu N, Zhou C, et al. Ethyl acetate fraction of *Hedyotis diffusa* Willd induces apoptosis via JNK/Nur77 pathway in hepatocellular carcinoma cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 1932777. DOI: [10.1155/2022/1932777](https://doi.org/10.1155/2022/1932777).
 - 47 Chen H, Shang X, Yuan H, et al. Total flavonoids of *Oldenlandia diffusa* (Willd.) Roxb. suppresses the growth of hepatocellular carcinoma through endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy and apoptosis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1019670. DOI: [10.3389/fphar.2022.1019670](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1019670).
 - 48 Chen J, Zhong T, Li X, et al. *Hedyotis diffusa* Willd suppresses hepatocellular carcinoma tumor-stromal interactions by inactivating cancer-associated hepatic stellate cells[J]. J Gastrointest Oncol, 2026, 17(1): 23. DOI: [10.21037/jgo-2025-753](https://doi.org/10.21037/jgo-2025-753).
 - 49 Dai ZJ, Wang XJ, Li ZF, et al. *Scutellaria barbata* extract induces apoptosis of hepatoma H22 cells via the mitochondrial pathway involving caspase-3[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(48): 7321–7328. DOI: [10.3748/wjg.14.7321](https://doi.org/10.3748/wjg.14.7321).
 - 50 Li Y, Zhang J, Zhang K, et al. *Scutellaria barbata* inhibits hepatocellular carcinoma tumorigenicity by inducing ferroptosis of hepatocellular carcinoma cells[J]. Front Oncol, 2022, 12: 693395. DOI: [10.3389/fonc.2022.693395](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.693395).
 - 51 Yang PW, Chen TT, Zhao WX, et al. *Scutellaria barbata* D. Don and *Oldenlandia diffusa* (Willd.) Roxb crude extracts inhibit hepatitis-B-virus-associated hepatocellular carcinoma growth through regulating circRNA expression[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 275: 114110. DOI: [10.1016/j.jep.2021.114110](https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114110).
 - 52 Li X, Zhou M, Zhu Z, et al. Kaempferol from *Alpinia officinarum* Hance induces G2/M cell cycle arrest in hepatocellular carcinoma cells by regulating the ATM/CHEK2/KNL1 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 333: 118430. DOI: [10.1016/j.jep.2024.118430](https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118430).
 - 53 Yang J, Pi C, Wang G. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway by apigenin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 699–707. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.04.072](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.072).
 - 54 Wei Q, Ren Y, Zheng X, et al. Ginsenoside Rg₃ and sorafenib combination therapy relieves hepatocellular carcinoma progression through regulating HK2-mediated glycolysis and the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 13919–13928. DOI: [10.1080/21655979.2022.2074616](https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2074616).
 - 55 Chang W, Wang J, You Y, et al. Triptolide reduces neoplastic progression in hepatocellular carcinoma by downregulating the lipid lipase signaling pathway[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(3): 550. DOI: [10.3390/cancers16030550](https://doi.org/10.3390/cancers16030550).
 - 56 Wang X, Wang N, Li H, et al. Up-regulation of PAI-1 and down-regulation of uPA are involved in suppression of invasiveness and motility of hepatocellular carcinoma cells by berberine[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(4): 577. DOI: [10.3390/ijms17040577](https://doi.org/10.3390/ijms17040577).
 - 57 世界中医药学会联合会等. 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527–532. [World Federation of Chinese Medicine Societies. Network pharmacology evaluation method guidance[J]. World Chinese Medicine 2021, 16(4): 527–532.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7202.2021.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7202.2021.04.001).
 - 58 Bao S, Yi M, Xiang B, et al. Antitumor mechanisms and future clinical applications of the natural product triptolide[J]. Cancer Cell Int, 2024, 24(1): 150. DOI: [10.1186/s12935-024-03336-y](https://doi.org/10.1186/s12935-024-03336-y).
 - 59 Gao H. Huachansu combined with transarterial chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial[J]. BMJ Support Palliat Care, 2024, 14(e2): e1976–e1983. DOI: [10.1136/spcare-2022-003870](https://doi.org/10.1136/spcare-2022-003870).
 - 60 2019年肝癌中西医结合临床协作专家委员会. 原发性肝癌中西医结合介入诊疗专家共识(试行第一版)[J]. 介入放射学杂志, 2021, 30(11): 1079–1090. [2019 Expert Committee on Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Clinical Collaboration for Liver Cancer. Interventional expert consensus on integrated traditional Chinese and Western medicine for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (trial edition I)] [J]. Journal of Interventional Radiology, 2021, 30(11): 1079–1090.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-794X.2021.11.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-794X.2021.11.001).
 - 61 闫婷, 史英, 刘新阳, 等. 中药注射剂辅助治疗原发性肝癌有效性的网状Meta分析[J]. 中医肿瘤学杂志, 2026, 8(2): 85–94. [Yan T, Shi Y, Liu XY, et al. Network Meta-analysis of the effectiveness of Chinese herbal injections in adjuvant therapy for primary liver cancer[J]. Journal of Oncology in Chinese Medicine, 2026, 8(2): 85–94.] DOI: [10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2026.03.012](https://doi.org/10.19811/j.cnki.ISSN2096-6628.2026.03.012).
 - 62 Li H, Deng J, Yue Z, et al. Safety profile of traditional Chinese herbal injection: an analysis of a spontaneous reporting system[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2019, 28(7): 1002–1013. DOI: [10.1002/pds.4805](https://doi.org/10.1002/pds.4805).
 - 63 Zou FM, Du QZ, Zhang YY, et al. Pseudo-allergic reactions induced by traditional Chinese medicine injections: mechanisms and risk control[J]. Chin Med, 2023, 18: 149. DOI: [10.1186/s13020-023-00855-0](https://doi.org/10.1186/s13020-023-00855-0).
 - 64 Fontana RJ, Liou I, Reuben A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury[J]. Hepatology, 2023, 77(3): 1036–1065. DOI: [10.1002/hep.32689](https://doi.org/10.1002/hep.32689).
 - 65 Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: a systematic review and management recommendation[J]. Hepatology, 2020, 72(1): 315–329. DOI: [10.1002/hep.31227](https://doi.org/10.1002/hep.31227).

收稿日期: 2026 年 06 月 01 日 修回日期: 2026 年 08 月 05 日
 本文编辑: 钟巧妮 洗静怡