

中医药防治骨肉瘤肺转移的研究进展

李帅¹, 刘云霞²

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市第三人民医院, 浙江 杭州 310009

[摘要] 随着新辅助化疗和保肢手术开展, 骨肉瘤患者5年生存率得以提高, 但其高发的肺转移倾向是目前治疗的瓶颈。中医药具有多靶点、多向调节的作用, 能通过多种调节途径防治骨肉瘤肺转移。近年来中医药防治骨肉瘤肺转移取得一定疗效, 笔者就其相关研究作一概述。

[关键词] 骨肉瘤; 肺转移; 中医疗法; 文献综述

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 11-0137-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.11.045

Research Progress of Prevention and Treatment of Chinese Medicine for Pulmonary Metastasis of Osteosarcoma

LI Shuai, LIU Yunxia

Abstract: With the development of neoadjuvant chemotherapy and limb salvage, the five-year survival rate of osteosarcoma patients has been improved, but its high incidence of pulmonary metastasis is the bottleneck of the current treatment. With the function of multi-target and multi-direction adjustment, Chinese medicine can control pulmonary metastasis of osteosarcoma through multiple regulatory pathways. In recent years, Chinese medicine had achieved certain curative effect on preventing and treating pulmonary metastasis of osteosarcoma. Thus, the authors summarized the related research in this article.

Keywords: Osteosarcoma; Pulmonary metastasis; Chinese medicine therapy; Literature review

骨肉瘤是一种起源于间叶组织的原发性恶性骨肿瘤, 以生长发育旺盛的儿童及青年高发, 总体发病率约2~3/100万。虽然骨肉瘤是一种较为罕见的肿瘤(占所有癌症不足0.2%), 但却是骨骼系统第一位的原发恶性肿瘤(约占骨原发肿瘤35%)。伴随着新辅助化疗联合保肢手术开展, 已经使骨肉瘤的5年生存率提升至65%以上^[1-2]。但令人遗憾的是约10%~20%的患者初诊已经出现远端转移, 其中90%为肺转移。不仅如此, 在接受正规治疗的患者中, 约有50%出现复发或肺部转移。这种高风险的肺转移发生率已经成为骨肉瘤治疗的瓶颈, 国内统计显示伴有肺转移的骨肉瘤患者5年生存率仅为20%~30%^[3]。近年来, 中医药在骨肉瘤肺转移防治中取得了一定的成果。笔者就中医药治疗骨肉瘤肺转移的治疗进展综述如下。

1 骨肉瘤侵袭和转移机制的研究进展

骨肉瘤肺转移是在相关基因调控下, 按一定次序多步骤的

序贯的过程。首先, 骨肉瘤细胞在 Src-家族酪氨酸激酶(Src-family Tyrosine Kinase, SFK)诱导下, 通过Wnt/ β -连环蛋白(catenin)信号转导通路, 在金属基质蛋白酶-2, 9(MMPs-2, 9)和m-钙蛋白酶(Calpain)的协助下对细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)降解, 从而进入血液循环^[4-6]。同时, Src激酶激活依赖局部粘连激酶(FAK)信号途径的磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶(PI3K/Akt)及Ras蛋白/丝裂原活化蛋白激酶(Ras/MAPK)存活途径, 并且产生凋亡抵抗效应^[7]。在转移过程中, 通过下调肿瘤细胞表面的人类白细胞抗原(HLA-1)分子表达, 削弱细胞毒性T淋巴细胞对癌细胞的识别, 通过分泌诸如白细胞介素(IL)-10等实现免疫抑制, 逃脱宿主免疫监视^[8]。此外, 因骨肉瘤细胞表面Fas表达的缺失, 细胞毒性NK细胞的免疫监视及循环清除活性受抑也是骨肉瘤进展的重要环节^[9-11]。

骨肉瘤肺转移高发特性进一步支持内皮依赖趋化性假

[收稿日期] 2017-04-25

[基金项目] 浙江省中医药科学研究基金项目(2015ZB081); 杭州市卫生计生科技计划项目(2017A21, 2017A27)

[作者简介] 李帅(1990-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合肿瘤内科学。

[通信作者] 刘云霞, E-mail: zjhzylyx@163.com。

说^[12],即肿瘤细胞表达的内皮细胞趋化因子与潜在靶器官细胞表面趋化因子受体特异性结合,致使靶器官捕获循环肿瘤细胞,形成转移灶。有研究表明,趋化因子受体-4(CXCR-4)是介导基质细胞衍生因子-1(SDF-1/CXCL-12)行使功能的G蛋白偶联受体,而CXCR-4在骨肉瘤细胞上普遍表达,CXCL-12在肺基质细胞表面广泛表达,CXCR-4与CXCL-12的特异性结合使骨肉瘤细胞更易粘附于肺基质,CXCR-4有望成为骨肉瘤转移的标志物^[13]。此外,SDF-1/CXCR-4还通过激活MEK和ERK,这反过来激活IKK α/β 和NF- κ B途径促进骨肉瘤细胞的迁移^[14]。证据表明,埃兹蛋白(Ezrin)也参与骨肉瘤肺转移的粘附过程。既往基因组的研究提示,VIL2基因编码的Ezrin蛋白通过与CD44和E-钙黏素(E-cadherin)结合形成细胞肿瘤细胞表面复合物,增强细胞粘附功能,促进肿瘤转移^[15]。此外,Ezrin蛋白还通过整合蛋白激活AKT和MAPK途径增加转移细胞的存活^[16]。

恶性肿瘤的过度生长造成的缺氧微环境激活缺氧诱导因子-1(HIF-1),上调生长因子受体、血管活素类物质及蛋白水解酶的表达^[17]。血管生成因子的过度表达在该环节具有重要作用,也是现在研究的热点。其中血管内皮生长因子(VEGF)作用最强,通过与血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)特异性结合,促进血管形成,并升高内皮细胞渗透性,使血浆大分子外渗沉积在血管外基质。此外,Src激酶活化Ras/MAPK信号通路影响细胞增殖,激活转录因子STAT3调节基因表达,并通过促血管生成因子如成纤维细胞生成因子、VEGF、IL-8等的基因表达来调节血管生成^[18]。

骨肉瘤肺转移机制目前并不能完全阐明,但可以肯定转移的发生是多基因、多步骤的协调过程,各个机制间又相互影响,因此多基因联合靶向研究是靶向治疗发展的关键,研究多靶点新药势在必行。中医药凭借其特有的多靶点,多向调节作用可能为新药发现及肿瘤各个阶段治疗提供新可能。这种现实既来源于中药单体有效成分探析,又寄希望于复方多种特异性成分研究。此外,中药治未病思想在肿瘤转移的预防及肿瘤晚期治疗都有很好的前景。

2 中药单体活性成分分类及其抗骨肉瘤研究进展

2.1 黄酮类 黄酮类化合物是自然界广泛存在的一种化合物,具有多种生物活性。近年来,其抗肿瘤作用日益突出,研究发现其具有诱导肿瘤细胞凋亡、影响细胞周期、抗氧化自由基、抑制新生血管形成等多种抗肿瘤作用,对多种肿瘤诸如肝癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌、白血病等均有良好防治作用。众多中药的相关成分对骨肉瘤转移也具有特殊抑制作用,其机制主要表现在抑制新生血管形成和金属基质蛋白酶方面。

黄芩素(Wogonin)是中药黄芩有效成分。黄芩功能清热燥湿、泻火解毒、止血和安胎,具有抗炎、抗病毒、抗菌、抗氧化等功效,并具有广泛抗肿瘤活性^[19]。Wogonin在抗肿瘤新生血管、淋巴管的研究提示其抗骨肉瘤肺转移的潜力。淋巴管

内皮生长因子(VEGF-C)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)在肿瘤淋巴管生成及淋巴转移中有重要作用。如何抑制VEGF-C和TAMs的表达是抗肿瘤转移的关键。Kimura Y等^[20]使用具有高度转移特性的骨肉瘤LM8荷瘤小鼠观察Wogonin对肿瘤生成及转移的影响,发现Wogonin在一定剂量下(25 mg/kg、50 mg/kg)能显著减少骨肉瘤小鼠肺脏、肝脏及肾脏的转移。同时,也发现经Wogonin处理的肿瘤组织中CD31-positive cells、LYVE-1-positive cells、TAM(F4/80-positive cell)明显减少,这些因子在介导肿瘤新生血管及淋巴管的过程中扮演重要角色。通过进一步研究发现,Wogonin可以通过抑制TAMs中IL-1 β 表达和减少COX-2生成,进而抑制人淋巴管内皮细胞中VEGF-C介导的VEGFR-3磷酸化,最终影响VEGF-C介导新生淋巴管生成和淋巴转移的发生。Miocinovic R等^[21]用Wogonin作用于人脐静脉上皮细胞(HUVECs),结果显示Wogonin可以明显减少脐静脉细胞芽体的形成,提示其抑制血管生成的作用。

槲寄生素(Viscin)是中药槲寄生的主要成分,槲寄生具有补肝肾、强筋骨、祛风湿、安胎等作用^[19]。现代药理学研究发现槲寄生中含有多种抗肿瘤活性物质,并证实对食管癌、胃癌、肝癌等具有明显抑制作用。葛岩等^[22]利用Boyden小室侵袭实验,用Matrigel在体外重组基底膜,经Viscin作用5 h,结果显示Viscin组迁移至聚碳酸酯膜下的骨肉瘤U2OS细胞数较对照组明显减少,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这表明Viscin可以抑制低分化骨肉瘤U2OS细胞的侵袭力,但MMPs是否参与其中还有待于进一步研究。

鸢尾黄素(Tectorigenin)是中药射干中提取的黄酮类化合物,具有明显抗炎、解热、祛痰、抗微生物等多种药理作用。目前对其抗骨肉瘤鲜有报道。Yu G等^[23]的一项研究发现,经Tectorigenin处理的骨肉瘤U2OS细胞中,半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)呈高表达,MMPs呈低表达,具有剂量-时间依赖关系。Tectorigenin可能是一种潜在的Caspase-3和MMPs-1,2,9的靶向制剂。

Pu F等^[24]的研究证实白花蛇舌草可以激活Caspase-8并上调Caspase-3表达,从而诱导骨肉瘤MG-63细胞凋亡,同时发现经白花蛇舌草提取物处理的MG-63细胞的迁移能力明显下降,认为可能与Caspase通路相关。

2.2 皂苷类 皂苷(Saponins)是广泛存在于植物中的一类复杂的苷类化合物,具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节等作用。人参皂苷Rg3是从中药人参中分离出来最强的抗肿瘤中药单体,具有显著的抗疲劳、增强免疫、舒张血管等生物活性,同时也是我国首个应用于临床的抗肿瘤中药——参一胶囊的主要活性成分。张柘等^[25]的研究显示Rg3可以抑制骨肉瘤LJH-OS细胞裸鼠移植瘤生长,并通过调控肿瘤内血管生成拟态的方式控制骨肉瘤向远端转移。该研究显示,人参皂苷Rg3可通过降低HIF-1 α 及MMPs-2表达,抑制骨肉瘤细胞变性,使其无

法连接而形成管状结构,减少瘤体内血管生成拟态密度,阻碍肿瘤血供,有效抑制骨肉瘤的转移。

黄芪皂苷(Asragalus Saponin, AS)是中药黄芪的一种提取物,具有广泛抗氧化、抗病毒、免疫调节、肿瘤抑制等作用。研究证实 AS 能显著提高机体免疫力,通过抑制 COX-2、VEGF 和 PEG2 受体表达而抑制肿瘤的生长于转移。李晓伟等^[26]的研究表明,AS 诱导骨肉瘤 KHOS 荷瘤小鼠细胞凋亡同时,显著减少其转移概率。该实验中 VEGF 表达明显低于两个对照组,提示 AS 可能通过抑制血管生成的途径抑制肿瘤的浸润和转移。

2.3 生物碱类 生物碱是主要存在于植物中的一类含氮的碱性有机化合物,具有显著的生物活性,是中草药中重要的有效成分。多种生物碱具有良好的抗肿瘤作用,从天然植物中寻找抗肿瘤转移的生物碱也是目前研究的主要途径。Zhang J 等^[27]研究表明在胡椒碱(Piperine)预处理的骨肉瘤 HOS 和 U2OS 细胞中, MMPs-2, 9 活性被抑制,而组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1, 2)成相反的高表达。研究显示, Piperine 可以通过抑制 MMPs 对 EBM 溶解而减少骨肉瘤肺转移的可能。川芎嗪(Tetramethyl Pyrazine, TMP)是从川芎中提取出的生物碱单体,王君等^[28]研究证实 TMP 可以抑制骨肉瘤 SaOS-2 细胞增殖,并抑制 VEGF 表达。有研究表明,灵芝酸(GA-A)可以同时失活 STAT3 并上调 P38-NF- κ B 通路表达抑制骨肉瘤 HOS 和 MG-63 细胞的增殖和迁徙能力,上述通路也可能成为 GA-A 的作用靶点^[29]。

2.4 其他单体成分 三氧化二砷(As_2O_3)俗称砒霜,是最早应用于早幼粒细胞白血病的中药制剂,具有诱导肿瘤细胞分化凋亡、抑制肿瘤新生血管形成等作用。一项细胞研究显示,经 As_2O_3 处理的骨肉瘤 MNMC 细胞的运动能力明显受抑;通过对 MMPs 的检测,证实 As_2O_3 通过下调 MMPs-9 的表达而发挥其拮抗细胞转移和侵袭的功能^[30]。刘向东等^[31]对 19 例经造影证实的骨肉瘤肺转移患者行 As_2O_3 介入治疗 4 疗程,结果显示肺转移灶体积缩小明显,总体显效率达 84.2%,1 年生存率为 81.2%,且未发现新转移灶进展病例。这些都说明 As_2O_3 依托现代治疗技术对晚期骨肉瘤转移病人治疗是可行方法之一。

姜黄素(Curcumin)是从中药姜黄中提取的一种酚类化合物,有显著抑制肿瘤细胞增值和诱导凋亡等作用。Li Y 等^[32]研究表明, Curcumin 可下调的骨肉瘤 U2SO 和 MG-63 细胞中 Notch-1 及其下游靶基因,如 Hes-1/Hey-1/Hey-2 等表达,同时抑制细胞中 MMPs-2, 9 活性。为了进一步探索 Notch-1 与 MMPs 在骨肉瘤转移中作用是否协同,该研究还分别测定了经 Notch-1 cDNA 和 Notch-1 SiRNA 转染的 U2SO 细胞中 Nocth-1 和 MMP-2, 9 的表达水平。结果显示, Notch-1 cDNA 转染的 U2OS 细胞中 Nocth-1 呈高表达, MMPs-2, 9 活性受抑制;经 Notch-1 SiRNA 转染的

U2SO 细胞中上述表达均降低。这进一步证实, Notch-1 通路和 MMPs 在骨肉瘤转移中作用存在交叉效应, Notch-1 诱导骨肉瘤侵袭、转移可能部分归因于 MMPs 途径激活。综上 curcumin 可以通过 Notch-1 通路和 MMPs 两种途径抑制骨肉瘤的转移。

此外,高启龙等^[33]研究发现,经蜂毒素(Melittin)干预的裸鼠胫骨移植瘤生长受抑,瘤体中 HIL-1 α 、VEGF 蛋白表达下降,微血管密度显著低于对照组,表明 Melittin 降低骨肉瘤组织中 HIL-1 α 、VEGF 蛋白表达影响血管生成,抑制肿瘤生长、转移。有报道指出,中药紫草提取物紫草素(Shikonin)对原发性和转移性骨肉瘤均有良好抑制效应,主要机制可能与诱导 RIP1 和 RIP3 依赖性坏死相关^[34]。印尼蛇接骨草的一项研究表明,其对骨肉瘤 U2SO 细胞体外的迁移、侵袭具有抑制作用,可能与降低 MMPs 活性相关^[35]。

3 中药复方抗骨肉瘤研究进展

中药复方是在中医学整体观念和辨证施治思想指导下,是中药由单味用药到配伍用药,由经验认识上升到理论总结的必然产物,也是中医精髓所在。一些经合理辨证精确配伍的中药复方在治疗伴有肺转移的骨肉瘤实践中效果斐然。

伏勇等^[36]研究显示,片仔癀(由牛黄、三七、麝香、蛇胆组成)含药血清可以减低骨肉瘤 MG-63 细胞 CD44v6 和 MMPs-9 的表达。CD44v6 是细胞黏附因子 CD44 家族成员,CD44 家族广泛参与骨肉瘤细胞间、细胞与细胞外基质间的特异性黏附,在骨肉瘤转移中起重要作用。同时,CD44 家族与 MMPs 也存在协同作用。综上,该研究推测,片仔癀制剂通过下调 CD44 分子家族和 MMPs 家族过表达防治骨肉瘤肺转移。中药芪莪胶囊是片仔癀加黄芪、麦冬、补骨脂、甘草组成,具有清热解毒、益气扶正功用。一项针对芪莪胶囊对骨肉瘤小鼠肺转移灶作用的研究显示,其能有效抑制小鼠原位移植骨肉瘤的肺转移,与甲氨蝶呤联合用药作用更强;通过对小鼠肺转移灶的免疫组织化学检测证实芪莪胶囊阻抑骨肉瘤肺转移机制可能与下调肺转移灶中 MMPs-9 表达和上调 TIMP-1 表达相关^[37]。

黄永明等^[38]通过实验研究发现,加味四物汤(由四物汤、党参、莪术、薏苡仁组成)下调荷瘤小鼠组织中的 VEGF 及其受体 Flt-1、KDR 的表达,且呈剂量依赖相关。说明加味四物汤通过抑制 VEGF、Flt-1、KDR 的表达调控骨肉瘤新生血管形成,从而防止骨肉瘤在体内生长和远端转移,特别是肺转移。其后续研究也证实肿瘤血管生成拟态(Vasculogenic Mimicry, VM)现象在伴肺转移的骨肉瘤患者中表达明显升高,且与无转移患者血管生成拟态发生之间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);推断治疗机制与 MMPs 家族、磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)等相关,加味四物汤是否也有抗肿瘤 VM 作用有待进一步研究^[39]。

Ye L 等^[40]使用二甲基亚砷制备养正消积胶囊提取物

(DME25)经实验证实对包括骨肉瘤 MG-63 细胞在内的多种恶性肿瘤均有抑制粘附和侵袭作用,其机制可能与 DME25 抑制磷酸肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B(PI3K/AKT)通路有关。

相比于复方抗骨肉瘤肺转移作用分子机制研究,立足于中医病机研究、随证遣方用药是骨肉瘤治疗常态。徐叶峰等^[41]认为,邪毒乘虚随经气或者血脉流窜,客于脏腑,日久成积,是骨肉瘤的复发和转移病理基础。肺脏主一身之气,朝百脉,主宰全身精气血津液散布与集聚;又为娇脏,不耐寒热,易受外邪侵袭,故肺是骨肉瘤最易转移部位。提出“瘥后防复,重清肺固金”的治疗法则,方取清肺固金汤(由黄芪、浙贝母、薏苡仁、白花蛇舌草、桔梗组成)治疗新辅助化疗及术后患者,长期随访证实有效抑制肿瘤复发及转移。孙桂芝^[42]对骨肉瘤的辨证,强调以本虚标实为基础,辨脾肾之盈虚、瘤毒之寒热、痰湿之有无和血瘀之利弊,总结了诸多行之有效的小组方及对药,例如针对肺转移者予僵蚕、九香虫、桔梗、浙贝母、金荞麦等,尤其强调活血解毒抗癌在临床的应用。

4 展望

通过上述研究,我们不难发现中医药在抗骨肉瘤肺转移方面潜力巨大,中医药通常含有多种活性成分,具有多靶向作用。正因如此,能否从中药中提取多靶向活性成分仍是今后研究的重要方向。但是现有研究仍存在问题,如单体研究脱离中医辨证指导、复方活性成分的不确定和不唯一性、脱离中医个体化治疗优势,实验研究与临床应用脱节等。如何具体应用中医药在防治骨肉瘤转移治疗,既需要推进现有研究成果及早临床应用,又需要开拓新的中医药现代研究方法及评价体系。

[参考文献]

- [1] Bielack S, Carrle D, Jost L, et al. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Annals of Oncology Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 2008, 19(suppl-2): 94-96.
- [2] Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma[J]. *Cancer Treatment & Research*, 2009, 152: 3-13.
- [3] 郭征. 我国骨肉瘤治疗的现状与问题及发展方向[J]. *中国骨与关节杂志*, 2015, 4(5): 338-342.
- [4] Lin CH, Ji T, Chen CF, et al. Wnt signaling in osteosarcoma[J]. *Advances in Experimental Medicine & Biology*, 2014, 804: 33-45.
- [5] Kim LC, Song L, Haura EB. Src kinases as therapeutic targets for cancer[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2009, 6(10): 587-595.
- [6] Rubin EM, Guo Y, Tu K, et al. Wnt Inhibitory Factor 1 (WIF-1) decreases tumorigenesis and metastasis in osteosarcoma [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2010, 9(3): 731-741.
- [7] Díazmontero CM, Wygant JN, Mcintyre BW. PI3-K/Akt-mediated anoikis resistance of human osteosarcoma cells requires Src activation[J]. *European Journal of Cancer*, 2006, 42(10): 1491-1500.
- [8] Whelan J, Patterson D, Perisoglou M, et al. The role of interferons in the treatment of osteosarcoma [J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2010, 54(3): 350-354.
- [9] Gordon N, Koshkina NV, Worth LL, et al. Fas expression is critical to the metastatic potential of murine osteosarcoma cells and can be used as a therapeutic target[J]. *Cancer Research*, 2004, 64(7): 779.
- [10] Gordon N, Koshkina NV, Jia SF, et al. Corruption of the Fas pathway delays the pulmonary clearance of murine osteosarcoma cells, enhances their metastatic potential, and reduces the effect of aerosol gemcitabine [J]. *Clinical Cancer Research*, 2007, 13 (1): 4503-4510.
- [11] Gordon N, Kleiner ES. Aerosol therapy for the treatment of osteosarcoma lung metastases: targeting the Fas/FasL pathway and rationale for the use of gemcitabine [J]. *Journal of Aerosol Medicine & Pulmonary Drug Delivery*, 2010, 23(4): 189-196.
- [12] Steeg PS. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges[J]. *Nature Medicine*, 2006, 12 (8): 895-904.
- [13] Teicher BA, Fricker SP. CXCL12(SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer[J]. *Clinical Cancer Research*, 2010, 16 (11): 2927-2931.
- [14] Huang CY, Lee CY, Chen MY, et al. Stromal cell-derived factor-1/CXCR4 enhanced motility of human osteosarcoma cells involves MEK1/2, ERK and NF-κB-dependent pathways [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2009, 221(1): 204-212.
- [15] Khanna C, Khan J, Nguyen P, et al. Metastasis-associated differences in gene expression in a murine model of osteosarcoma[J]. *Cancer Research*, 2001, 61(9): 3750-3759.
- [16] Khanna C, Wan X, Bose S, et al. The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis[J]. *Nature Medicine*, 2004, 10 (2): 182-186.

- [17] Zhao H, Wu Y, Yang C, et al. Clinical significance of hypoxia-inducible factor 1 and VEGF-A in osteosarcoma[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2015, 20(6): 1233-1243.
- [18] Kim LC, Song L, Haura EB. Src kinases as therapeutic targets for cancer[J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2009, 6(10): 587-595.
- [19] 宋立人. 现代中药学大辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001.
- [20] Kimura Y, Sumiyoshi M. Anti-tumor and anti-metastatic actions of wogonin isolated from *Scutellaria baicalensis* roots through anti-lymphangiogenesis[J]. Phytomedicine International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology, 2013, 20(3-4): 328-336.
- [21] Miocinovic R, McCabe NP, Keck RW, et al. In vivo and in vitro effect of baicalein on human prostate cancer cells[J]. International Journal of Oncology, 2005, 26(1): 241-246.
- [22] 葛岩, 王医术, 高婷, 等. 槲寄生碱对低分化骨肉瘤 U2OS 的抑制作用[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2009, 35(5): 841-844.
- [23] Yu G, Chen YH, Cheng ZH, et al. Tectorigenin inhibits osteosarcoma cell migration through downregulation of matrix metalloproteinases in vitro[J]. Anti-cancer drugs, 2016, 27(6): 540-546.
- [24] Pu F, Chen F, Lin S, et al. The synergistic anticancer effect of cisplatin combined with *Oldenlandia diffusa* in osteosarcoma MG-63 cell line in vitro[J]. Oncotargets & Therapy, 2015, 9(1): 255-263.
- [25] 张柘, 吴剑, 郑勇, 等. 人参皂苷 Rg3 抗骨肉瘤 LJM-OS 细胞裸鼠移植瘤的作用及其对肿瘤血管生成拟态的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(7): 1569-1571.
- [26] 李晓伟, 杜明昌, 曹学伟. 扶正法对骨肉瘤生长转移的干预实验研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(22): 1721-1723.
- [27] Zhang J, Zhu X, Li H, et al. Piperine inhibits proliferation of human osteosarcoma cells via G2/M phase arrest and metastasis by suppressing MMP-2/-9 expression[J]. International Immunopharmacology, 2015, 24(1): 50-58.
- [28] 王君, 魏义勇. 川芎嗪对骨肉瘤细胞株 SaOS-2 增殖及 VEGF 基因表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(3): 92-94.
- [29] Shao J, Li Z, Jiao G, et al. Ganoderic acid A suppresses proliferation and invasion and induces apoptosis in human osteosarcoma cells[J]. Journal of Southern Medical University, 2015, 35(5): 619-624.
- [30] 任婷婷, 郭卫, 卢新昌, 等. 三氧化二砷抑制骨肉瘤转移和侵袭的体外研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(12): 796-798.
- [31] 刘向东, 张伟, 吴文娟, 等. 三氧化二砷介入治疗骨肉瘤肺转移效果分析[J]. 河北医药, 2007, 29(9): 913-914.
- [32] Li Y, Zhang J, Ma D, et al. Curcumin inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells through inactivation of Notch-1 signaling[J]. Febs Journal, 2012, 279(12): 2247-2259.
- [33] 高启龙, 李玉梅, 陈永强, 等. 蜂毒素对骨肉瘤 UMR-106 细胞裸鼠移植瘤血管生成的影响[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(3): 522-524.
- [34] Fu Z, Deng B, Liao Y, et al. The anti-tumor effect of shikonin on osteosarcoma by inducing RIP1 and RIP3 dependent necroptosis[J]. BMC Cancer, 2013, 13(1): 1-10.
- [35] 周继文, 王恒, 周扬, 等. 印尼蛇接骨草醇提取物抑制骨肉瘤细胞 U2-OS 侵袭迁徙的研究[J]. 医学研究生学报, 2014, 27(1): 27-29.
- [36] 伏勇, 杨代和, 张俐. 片仔癀对骨肉瘤 MG63 细胞侵袭及迁移作用的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1577-1580.
- [37] 叶友友. 芪癭胶囊对裸鼠原位移植骨肉瘤肺转移的作用及机制探讨[D]. 福州: 福建中医药大学, 2014.
- [38] 黄永明, 何仁荣, 刘金文, 等. 加味四物汤对荷骨肉瘤小鼠肿瘤 VEGF 及受体表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2009, 17(3): 1-3.
- [39] 黄永明, 黄启明, 徐逸生, 等. 骨肉瘤中血管生成拟态现象的初步研究和预后相关性分析[J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(2): 165-168.
- [40] Ye L, Ji K, Frewer N, et al. Impact of Yangzheng Xiaoji on the adhesion and migration of human cancer cells: the role of the AKT signalling pathway[J]. Anticancer Research, 2012, 32(7): 2537-2543.
- [41] 徐叶峰, 刘云霞, 陈婧, 等. 刘云霞主任中医师分期论治骨肉瘤思想撷菁[J]. 新中医, 2016, 48(6): 212-213.
- [42] 王辉. 桂枝汤治疗骨肉瘤经验[J]. 世界中医药, 2012, 7(1): 21-22.

(责任编辑: 冯天保)