

- Signal, 2020, 32(12):906-927.
- [65] Passos JF, Saretzki G, Ahmed S, et al. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence[J]. PLoS Biol, 2007, 5(5):e110.
- [66] Lee HC, Yin PH, Chi CW, et al. Increase in mitochondrial mass in human fibroblasts under oxidative stress and during replicative cell senescence[J]. J Biomed Sci, 2002, 9(6 Pt 1):517-526.
- [67] Whitley BN, Engelhart EA, Hoppins SJM. Mitochondrial dynamics and their potential as a therapeutic target[J]. 2019, 49:269-283.
- [68] Lu X, Zhang J, Liu H, et al. Cannabidiol attenuates pulmonary arterial hypertension by improving vascular smooth muscle cells mitochondrial function[J]. Theranostics, 2021, 11(11):5267-5278.
- [69] Wang M, Luo P, Shi W, et al. S-Nitroso-L-Cysteine Ameliorated Pulmonary Hypertension in the MCT-Induced Rats through Anti-ROS and Anti-Inflammatory Pathways[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:6621232.
- [70] Song JL, Zheng SY, He RL, et al. Serotonin and chronic hypoxic pulmonary hypertension activate a NADPH oxidase 4 and TRPM2 dependent pathway for pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation and migration[J]. Vascul Pharmacol, 2021, 138:106860.
- [71] Salazar G. NADPH oxidases and mitochondria in vascular senescence[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5):1327.

(收稿日期:2022-04-12)

黑色素瘤的中药治疗研究进展

邓福临 郭宇晗 吕大伦

【摘要】 恶性黑色素瘤的手术治疗以及放化疗、靶向治疗、免疫治疗等治疗方案常有其不足之处,而中药作为中国传统医学留下的瑰宝,因其不易产生耐药性及毒副作用小的特点,越来越被人们重视起来。近年来,随着对中药治疗肿瘤的深入研究,科研人员发现有越来越多的中药成分能够有效杀伤恶性黑色素瘤细胞,抑制其生长和转移。因此,笔者综述了目前中药治疗恶性黑色素瘤的研究情况,以期为以后的深入研究提供基础,并为未来在临床治疗恶性黑色素瘤的过程中提供更多的治疗方案。

【关键词】 恶性黑色素瘤; 中药; 细胞凋亡; 血管生成

[中图分类号]R739.5 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2022.13.014

Research progress on TCM treatment for melanoma Deng Fulin, Guo Yuhang, Lv Dalun. Department of burn and plastic surgery, Yijishan hospital & the first affiliated hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241001, China.

Corresponding author: Lv Dalun, Email: ldl0776@126.com

【Abstract】 Nowadays, there are many treatments of malignant melanoma such as surgical operation, radiotherapy and chemotherapy, targeted therapy, immunological therapy. But they often have some disadvantages. However, because less likely to produce drug-resistance and side effects, the traditional Chinese medicine is a treasure for us and more and more researchers have put their attentions on it in recent years. With the intensive study of traditional Chinese medicine in tumor therapy, researchers have found that many Chinese herbal medicinal ingredients can effectively kill malignant melanoma cells, inhibit their growth and metastasis. Therefore, the author summarizes the current research of Chinese medicine in the therapy of malignant melanoma so as to provide some help for the further studies, and more options for the clinical therapy of malignant melanoma in the future.

【Keywords】 Malignant melanoma; Chinese medicine; Cell apoptosis; Angiogenesis

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM),作为高度恶性肿瘤中的一种,淋巴结和血液的转移容易发生在该疾病的早期,大多数患者的临床预后较差。晚期患者的中位生存时间仅为7.5个月,2年生存率约为15%,5年生存率仅为5%^[1]。根据流行病学的调查结果显示,MM在白种人中发病率最高,黑人发病率约为1.0/1000万,而中国人口的发病率又比黑

人种族发病率要低一些^[2-4]。自20世纪90年代中期以来,美国的年发病率每年增加约0.4%^[5]。近年来,恶性黑色素瘤的发病人数在我国也明显增加,每年的新增病人数量大约在2万人以上^[6]。目前,对于MM首选的治疗方法仍然是手术切除原发病灶,术者根据创面情况选择I期或II期修复创面。然而,随着精细医学的发展和恶性黑色素瘤发病机制的深入探究,临床医生的选择也越来越多,例如放疗、化疗、靶向以及免疫治疗。然而,这些治疗方法都有其缺点,如患者对放化疗不敏感,术后易复发和转移,靶向药物作用时间短,易产生耐药性,治疗成本高等^[7]。中药是中医学留下的瑰宝。其抗肿瘤历

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(KJ2020A0599)

作者单位:241001 安徽芜湖,皖南医学院第一附属医院,弋矶山医院烧伤整形科

通信作者:吕大伦, Email: ldl0776@126.com

史悠久,临床经验丰富,不同中药之间的配伍可以削弱毒性,增强疗效,此外不易产生耐药性是中药的又一特点^[8]。在中医学领域,类似于 MM 的相关描述可追溯到《内经》、《外科正宗》、《诸病源候论》等中医著作中。医者通过予以患者口服中药以及外治法治疗肿瘤的方法由来已久^[7]。随着现代分子技术的蓬勃发展和对恶性黑色素瘤发生机制各个环节研究的深入,研究人员不断发现中药中调节肿瘤发生发展的关键物质。本文综述了目前中药治疗恶性黑色素瘤的研究情况,希望为未来恶性黑色素瘤的诊疗提供新的思路和治疗方案。

一、中药促进黑色素瘤细胞凋亡

Bcl-2 蛋白家族,在人体多种肿瘤组织中存在,具有抑制细胞凋亡的功能而被称为凋亡抑制基因^[9]。线粒体外膜通透 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 在凋亡过程中的作用至关重要,通透性的高低能够决定凋亡是否能够发生,当细胞受到某些促凋亡信号分子刺激时, MOMP 出现加强,那么原本位于线粒体内膜间隙中的细胞色素 C 就会进入细胞质中,此时胞质中的 Apaf-1 以及 caspase-9 可以和细胞色素 C 结合,后续继续激活 caspase-3,最终的结果就是引起 caspase 的级联反应,导致细胞凋亡的发生^[10]。因此,提高 Caspase 的活性是有利于促进黑色素瘤细胞的凋亡的。天花粉蛋白又名天花粉和葛洛根,是一种清热药,主要成分包括天花粉蛋白、天冬氨酸、核糖、木糖等。具有清热泻火、生津止咳的功效。到目前为止,药理学已经发现它具有相当好的抗肿瘤作用。刘巧等^[11]发现,天花粉蛋白水煎剂能显著提高人 MM A375 细胞 Caspase-3 的活性,从而促进肿瘤细胞的凋亡。姜黄素可以从姜科姜黄块茎、姜黄根茎等植物中提取。随着姜黄素研究的深入,姜黄素的抗病毒和抗肿瘤等作用逐渐被人们发现。刘斌等^[12]发现姜黄素能显著下调人 MM A375 细胞中 BIRC7 基因的表达,从而降低 BIRC7 基因对 caspase-3 蛋白表达的影响,促进细胞凋亡。在李文^[13]的实验中,姜黄素类似物 EF24 抑制恶性黑色素瘤细胞中的 NF-κB 信号通路,从而抑制 Bcl-2 抗凋亡蛋白的表达,并直接增加 Caspase-3 促凋亡蛋白家族的切割,以产生更多活跃的 Caspase-3 并诱导恶性黑色素瘤细胞凋亡。Krishan Parashar 等^[14]在研究中使用了合成姜黄素。其对恶性黑色素瘤的杀伤作用也是通过提高 ROS 和 caspase 的活性来实现的,甚至其毒副作用小于天然姜黄素。人参皂苷 Rh2(G-Rh2)是一种从人参中提取得到具有抗肿瘤作用的活性成分^[15]。任煜等^[16]发现 G-Rh2 可通过上调 caspase-9 和 caspase-3 的

活性,通过抑制黑色素瘤 B16 细胞的增殖,诱导其凋亡,实现抗肿瘤作用。值得一提的是, Bcl-2 蛋白家族不仅仅是 Bcl-2,还包括位于胞质中的 Bax,其可以和 Bcl-2 结合也可以与自身结合,两种结合方式将导致不同的结果:(1)当 Bax 处于过表达的状态时,其会优先和自身结合形成 Bax-Bax 复合体,引起 MOMP 加强,引起细胞凋亡;(2)当 Bcl-2 处于过表达的状态时, Bcl-2 便会竞争性的促使 Bax-Bax 复合体解离而形成 Bcl-2/Bax 复合体,那么线粒体膜加强的通透作用就会被抑制,从而发挥抗凋亡的作用^[8]。因此,不难看出,过表达的 Bcl-2 蛋白可以通过这种内源性的竞争性抑制,导致线粒体膜的通透性下降而不能发挥 caspase 介导的级联反应来阻止细胞凋亡。后续的研究也表明,约 90% 的恶性黑色素瘤具有高表达的 Bcl-2^[17],因此在黑色素瘤的发展过程中,下调 Bcl-2 的表达是一个关键靶点。狼毒是大戟科植物如月腺大戟、狼毒大戟的干燥根,适用于水肿、腹胀、心痛、肺结核、疥疮等。现代研究表明,瑞香狼毒提取物抑制多种肿瘤的生长。王莉平等^[18]研究表明,瑞香狼毒提取物能够明显的抑制黑色素瘤 B16 细胞的生长,不仅可以提高细胞质中 Bax 蛋白的表达,同时可以降低细胞质中 Bcl-2 蛋白的表达,使胞质中形成更多的 Bax 同二聚体,诱导肿瘤细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用。芍药苷可从中药比如赤芍、白芍中分离得到,它是一种吸湿的非晶体粉末,具有抗黑色素瘤细胞的活性^[19](见图 1)。林春玲等^[20]发现芍药苷能抑制黑色素瘤细胞 Bcl-2 的表达,促进 Bax 表达诱导黑色素瘤细胞凋亡。此外,岳运霞等^[21]发现芍药苷可以通过调节 MLH1 和 MSH2 蛋白的表达,提高黑色素瘤细胞对放疗的敏感性。

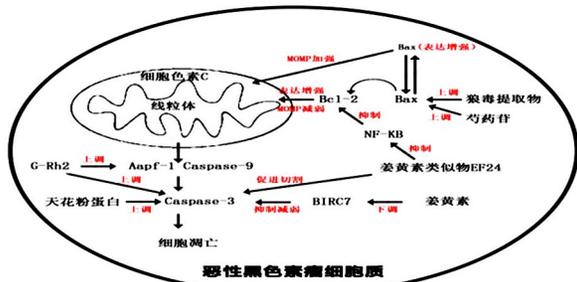


图 1 芍药苷促进黑色素瘤细胞凋亡

二、中药调控黑色素瘤细胞周期

细胞周期作为细胞增殖过程的基本生命活动,常常是被精准调控的,然而,基因突变和表达失衡往往直接或间接导致细胞周期紊乱,增殖处于失控的状态,诱发肿瘤的形成。细胞周期依赖性激酶 (Cyclin-dependent kinases, CDK) 在这一过程中发挥

十分重要的作用,因为它是一类可以直接作用于细胞周期,参与调控的蛋白质,然而其发挥作用是需要条件的,只有当 CDK 和一种被称作细胞周期蛋白(Cyclin)的蛋白质结合时,它才能够具有完整激酶的活性,磷酸化相应的靶蛋白,发挥调控作用,维持细胞周期的持续进行下去^[22],而在众多 CDK 中 CDK1 又是最关键的一点,因为其作为细胞周期的启动子,CDK1 的表达和降解是处于一种平衡状态,如果出现持续的高表达,就会导致细胞在增殖过程中从 G1 期进入 S 期的进程加快,整个增殖周期处于失控的状态,结果就是形成肿瘤^[8,23],因此,调节 CDK 的表达就可以调控肿瘤细胞的细胞周期。白藜芦醇是一种从植物中提取而来的抗毒素。最近的研究表明,白藜芦醇可以诱导细胞周期停滞以及细胞凋亡^[24]。Nivelle^[25]发现白藜芦醇降低了黑色素瘤细胞中细胞周期蛋白 D1 的表达,增加了细胞周期蛋白 A2 和 E1、CDK1 和 CDK2 的表达,引起 S 期的典型聚集和 G1 期的强烈下降,最终导致细胞周期停滞和凋亡。实验还证明,白藜芦醇可以通过下调 CyclinD1 和 pcdh9 的表达来促进细胞凋亡。此外,药物治疗时间在肿瘤细胞中起着更重要的作用。白术是一种复合植物,从该植物干燥根茎中可提取一种名为白术内酯 I 的活性物质。潘利文等^[26]发现白术内酯 I 能阻断黑色素瘤细胞细胞周期中的 G2/M 期和 S 期,促使肿瘤细胞凋亡。在 Fu^[27]的实验中发现白术内酯 I 能抑制 JAK2/STAT3 信号通路,促进细胞凋亡。黄芪,具有益气补血、益气固表的功效^[28]。黄芪甲苷是黄芪提取物的有效成分之一,对脑缺血损伤有一定的保护作用。主要用于抗炎和抗病毒。同时,黄芪甲苷具有一定的降血糖、调节免疫、抗氧化应激等作用^[29-30]。魏房等^[31]发现黄芪甲苷可通过调控黑色素瘤细胞在 G1/S 期的转化,阻滞细胞从 G1 向 S 期过渡,发挥促凋亡的作用。此外,王日明等^[32]发现黄芪甲苷能显著增加 Caspase-3 和 Bcl-2 蛋白的表达、降低 Bax 和 β -catenin 的表达,促使细胞凋亡。这表明黄芪甲苷不仅可以作用于细胞周期蛋白,还可以靶向凋亡相关因子,通过这两种途径共同杀死肿瘤细胞(见图 2)。

三、中药抑制黑色素瘤的血管生成作用

血管生成是指在现有血管中形成新血管,它是一个复杂而且高度调控的过程,多种生理或病理过程中,都能看到血管生成扮演着重要的角色。此外,在肿瘤的增殖、生存和远处转移等侵袭活动中,血管同样发挥不可或缺的作用。这是因为肿瘤细胞必须获得诱导血管生成的能力,以满足其不断增长的营养和氧气需求,并继续增殖。正常情况下,微环境中

的促血管生成因子和抗血管生成因子是处于一种平衡状态的,但在几乎所有实体瘤中,这种平衡状态会被肿瘤打破,使其处于有利于血管生成的状态。这种促进血管生成的肿瘤微环境将促进内皮细胞的增殖和新细胞的迁移^[33]。血管生成始于新的毛细血管在“静态”血管中发芽。血管内皮生长因子-A (VEGF-A) 是最重要的因子,也称为 VEGF,是一种肝素结合多肽,属于 VEGF 家族,包括哺乳动物中的几种相关蛋白,除 VEGF-A 之外还包括 VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和 PlGF,通过激活酪氨酸激酶受体介导其下游细胞内效应^[34-35]。在这些不同的 VEGF 家族成员中,VEGF-A 的作用是最强的,在生理和病理环境中都有助于快速血管生成。

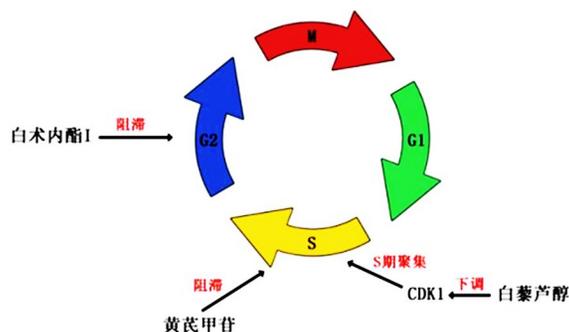


图 2 中药调控黑色素瘤细胞周期

人参皂苷 Rg3 (SPG-Rg3) 是从人参皂甙单体中提取的。大量研究表明,SPG-Rg3 能显著抑制多种肿瘤的生长和转移,其作用与抗肿瘤血管生成密切相关^[36-37]。辛颖等^[38]发现 SPG-Rg3 能够降低 B16 黑色素瘤细胞中的 VEGF,使得肿瘤细胞的血管生成过程受到抑制。基质金属蛋白酶 (MMPs) 是一类含锌内肽酶,一些研究将金属蛋白酶,尤其是明胶酶 A (MMP-2) 和明胶酶 B (MMP-9) 与肿瘤血管生成和生长联系起来^[39-40],MMP-2 也被证明与皮肤黑色素瘤的血行转移有关^[41],研究表明,在转移性疾病的诊断中,高血清 MMP-9 水平与皮肤黑色素瘤患者较短的无病生存期相关^[42],表明 MMP-9 可能与黑色素瘤的进展有关。此外,MMP-2 和 MMP-9 也被证明能促进 VEGF 的产生^[43-44]。MMPs 的活性受体金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs) 的控制。TIMP 通常保持基质的完整性,减少肿瘤的血管生成、生长、迁移和转移^[45-46]。细胞外基质蛋白 (ECM) 是一种复杂的结构,主要构成包括胶原蛋白、弹性蛋白、各种糖蛋白、蛋白多糖和糖胺聚糖。MMPs 可以降解细胞外基质中的蛋白质。MMP-2 和 MMP-9 都能代谢多种基质蛋白,包括明胶、IV 型和 V 型胶原、弹性蛋白和玻璃素^[47]。当基质金属蛋白酶分解 ECM 时,通常粘附

在基质上的细胞变得不那么粘附,并可能尝试迁移^[48]。Meng 等^[49]研究发现,SPG - Rg3 可以使 MMP-2 和 MMP-9 的表达下调,VEGF 的表达因此也出现下调,从而减少了黑色素瘤细胞诱导的血管生成作用。赤芍总苷(TPG)是赤芍的主要有效成分,王亚珍等^[50]发现 TPG 可以使黑色素瘤细胞中的 MMP-2 和 MMP-9 的表达下调,增加 TIMP-2 的表达,抑制了黑色素瘤细胞的迁移和侵袭。蟾蜍灵是中国的一种传统中草药,是蟾蜍后耳腺分泌的白色浆液中的有毒成分之一。它具有解毒、强心剂和止痛的药理作用^[51]。扎拉嘎胡等^[52]发现,蟾蜍灵在体内外的恶性黑色素瘤 B16 细胞系中抑制了 VEGF、MMP2 蛋白和 mRNA 的表达,从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。加味四君子汤由白术、白茯苓、人参、甘草、柴胡、薄荷叶、黄芩组成,主要用于治疗五痔以下血瘀、面色黄、心慌、耳鸣、脚虚、气虚、口淡、无味。周昕欣等^[53]发现加味四君子汤可增加 B16 细胞中 miR-7 的表达,然后降低 NF-κB (p65) 的表达,而 NF-κB (p65) 是 MMP2 和 MMP9 的正转录调节因子,导致 MMP2 和 MMP9 的表达降低,进而降低肿瘤细胞的侵袭能力。β-榄香烯(β-E)是倍半萜化合物,是莪术抗肿瘤作用的主要有效成分,可从姜黄属中药莪术中提取。近年来有研究报道 β-E 对宫颈癌、肺癌等肿瘤具有明显的抗癌作用,并对多药耐药^[54]。金龙等^[55]在研究中发现 β-E 抑制 B16 细胞的增殖和侵袭是通过抑制 MMP2 mRNA 的表达来实现的。模式识别受体家族中的 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)参与抗菌免疫、凋亡细胞清除和癌症。在所有家族成员中,TLR-4 在 90% 的原发性黑色素瘤和 93% 的转移性黑色素瘤中表达,并在癌细胞的侵袭行为中发挥作用^[56]。TLR-4 信号通路涉及激活信号转导子和转录激活子 3(STAT3),进而促进黑色素瘤的生长和侵袭相关特征,如血管生成和上皮间质转化^[57]。黄连的主要有效成分小檗碱(黄连素),是从黄连中分离出来的一种季铵盐生物碱。它具有广泛的生物学效应,如抗菌、抗炎、抗病毒、降血糖、血脂和抗抑^[58-60]。大量体内外实验表明,小檗碱具有良好的抗肿瘤作用^[61-62]。郑增光等^[63]发现盐酸小檗碱能有效抑制黑色素瘤 A375 细胞中 TLR4 mRNA 和蛋白的表达,抑制下游 NF-κB 的磷酸化,促进黑色素瘤细胞凋亡,抑制细胞增殖和迁移。王泳超等^[64]进一步表明,小檗碱可以抑制 TLR4/NF-κB 信号通路的表达降低 TGF-β, IL-10 的产生影响肿瘤微环境,抑制黑色素瘤细胞的增殖和迁移(见图 3)。

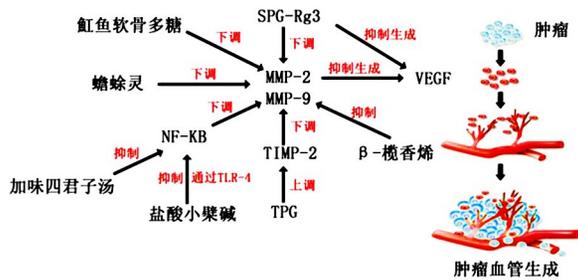


图 3 中药抑制黑色素瘤的血管生成作用

四、中药对受体酪氨酸激酶(RTK)传导通路的调节

受体酪氨酸激酶(RTKs)家族大约有 20 名成员,它们通过与细胞表面的受体(比如生长因子)结合后,启动下游的信号转导通路,如 PI3K/Akt,使细胞对外界传来的刺激信号作出相应的反应,如生长、存活以及迁移活动,然而如果发生细胞发生了基因突变就会导致 RTKs 信号通路的调节出现异常,RTKs 会持续激活,导致其介导的下游信号转导增强,最终导致肿瘤细胞周期失去正常的调节,发生恶性增殖。PI3K 是 RTK 下游的重要信号分子。RTK 可以直接或通过 RAS 激活 PI3K,当 PI3K 被激活后,通过下游的 Akt(PKB)将外界信号传导至细胞核内,促进 CyclinD 的表达,使细胞快速从 G0/G1 期进入 S 期,促进细胞的增值。因此,PI3K/Akt 信号通路可以调节细胞的增殖和运动等行为。然而,在许多肿瘤中,PI3K/Akt 信号通路在大多肿瘤中都是存在异常的^[65]。人参皂甙 Rg3 是从红参中提取的单体皂甙,属于原人参二醇皂。Lingbinmeng 等^[49]发现人参皂甙 Rg3 处理 B16 细胞后 ERK 和 Akt 信号通路失活,支持 Rg3 的抗黑色素瘤作用。这两条通路的下调也可以解释 B16 细胞中 MMP-2、MMP-9 和 VEGF 表达的降低。鲎鱼软骨多糖是从鲎鱼中提取的粘多糖,具有明显的抗肿瘤作用。申洪波等^[66]发现鲎鱼软骨多糖可以抑制小鼠黑色素瘤中的 PI3K 因子的表达,阻断相关信号通路,进一步抑制肿瘤细胞血管生成。而且,随着鲎鱼软骨多糖剂量的增加,小鼠黑色素瘤的肿瘤重量降低。PTEN 可以阻断 PI3K-Akt 介导的信号通路。因此,PTEN 在 PI3K/Akt 信号通路中可以作为—个调控开关,决定信号是否可以传到至细胞核,从而达到阻断肿瘤细胞恶性增殖的作用,具有很大的潜力。黑蒜提取物是一种通过一些特殊工艺在一定温度和湿度条件下加工新鲜大蒜之后的黑蒜中得到的。黑蒜中的大蒜素经过一系列加工过程,可以以稳定的形式保存下来,从而最大限度地发挥其抗肿瘤及其他作用。林思祥等^[67]发现黑蒜

提取物可以增强肿瘤组织中 Akt、Bax 和 PTEN 蛋白的表达,下调 bcl-2 基因的表达,从而使黑色素瘤 B16 细胞凋亡。与此同时,Zhang 等^[68]的研究结果也证实了这一点。实验中发现黑蒜提取物可以通过上调 PTEN 蛋白的表达,抑制黑色素瘤 B16 肿瘤细胞的生长。此外,他们的研究进一步发现黑蒜提取物对肿瘤细胞的抑制作用和药物浓度具有明显的正相关性(见图 4)。

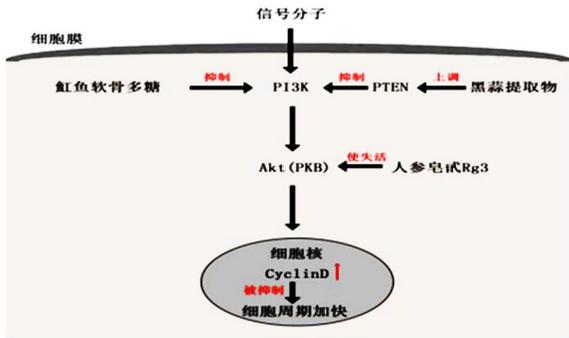


图 4 中药对受体酪氨酸激酶(RTK)传导通路的调节

总结与展望 随着黑色素瘤发病率的逐年上升,黑色素瘤的治疗也在不断面临新的挑战,尽管靶向药物、免疫药物不断的上市,对于黑色素瘤的治疗提供了很多的帮助,然而耐药性、价格昂贵、患者不敏感等问题也日益明显,中药是中国传统医学所流传下来的精华,具有针对黑色素瘤发生发展各个环节的调控作用,药理活性良好,调控精准,毒副作用低且不易产生耐药性,一种药物甚至可以通过多种途径,靶向不同的位点共同调控,毫无疑问,中药在黑色素瘤的治疗中具有强大的潜力,目前对于很多中药的具体调控分子机制尚未研究透彻,这是未来需要不断深入研究的方向。我国的中药材资源丰富,相信随着研究的不断深入,未来会有更多的药物及其调控肿瘤机制被发现,为黑色素瘤的治疗提供更多的选择。

参 考 文 献

[1] 代强,孙充洲,王帅道,等.皮肤恶性黑色素瘤的治疗进展[J].医学综述,2020,26(15):2982-2985.
 [2] 刘杰,朱丽萍,杨旭丽,等.2014 年中国皮肤黑色素瘤发病与死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(4):241-245.
 [3] 林千里,张文俊,汪汇,等.皮肤黑色素瘤流行病学及防治研究进展[J].中国医药导报,2019,16(3):28-32.
 [4] Matson V, Fessler J, Bao R, et al. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients[J]. Science, 2018, 359(6371):104-108.
 [5] Newcomer K, Robbins KJ, Perone J, et al. Malignant melanoma: evolving practice management in an era of increasingly effective systemic therapies[J]. Curr Probl Surg, 2022, 59(1):101030.
 [6] 杨凌舸,王春萌.恶性黑色素瘤免疫治疗现状与进展[J].中国肿瘤,2018,27(1):54-60.
 [7] 茅婧怡,周洁,张明,等.恶性黑色素瘤的中医药治疗及研究进

展[J].世界临床药物,2017,38(6):428-434.
 [8] 党文军,曾蜀,韩莹,等.中药靶向治疗黑色素瘤的分子机制研究进展[J].中国医药导报,2015,12(23):29-33.
 [9] 王婷,张智博. Bcl-2 蛋白在调控细胞凋亡与自噬中的作用[J].心脑血管病防治,2014,14(4):315-318.
 [10] 许国平,杨鹏,祁宏. Bcl-2 蛋白家族调节凋亡和自噬信号通路的研究进展[J].中国细胞生物学学报,2019,41(6):1127-1134.
 [11] 刘巧,胡俊媛,王俭,等.中药天花粉对人恶性黑色素瘤细胞凋亡及 Caspase-3 活性的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(2):534-536.
 [12] 刘斌,邓辰亮,杨松林,等.姜黄素对人黑色素瘤细胞凋亡机制探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(14):1059-1062.
 [13] 李文.姜黄素类似物 EF24 诱导衰老细胞和恶性黑色素瘤细胞凋亡的作用研究[D].昆明:昆明医科大学,2019.
 [14] Parashar K, Sood S, Mehaiddi A, et al. Evaluating the anti-cancer efficacy of a synthetic curcumin analog on human melanoma cells and its interaction with standard chemotherapeutics[J]. Molecules, 2019, 24(13):2483.
 [15] Zare-Zardini H, Taheri-Kafrani A, Amiri A, et al. New generation of drug delivery systems based on ginsenoside Rh2-, Lysine- and Arginine-treated highly porous graphene for improving anticancer activity[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):586.
 [16] 任煜,刘婷婷,祁冰洁.人参皂苷 Rh2 对黑色素瘤 B16 细胞作用及机制研究[J].牡丹江医学院学报,2021,42(6):1-5.
 [17] Sgambato A, Ardito R, Faraglia B, et al. Resveratrol, a natural phenolic compound, inhibits cell proliferation and prevents oxidative DNA damage[J]. Mutat Res, 2001, 496(1-2):171-180.
 [18] 王莉平,王义善,张国营,等.狼毒对恶性黑色素瘤细胞生长的影响及其分子作用机制的研究[J].时珍国医国药,2011,22(5):1133-1135.
 [19] 张建青.芍药苷对黑色素瘤 A375 增殖及 NF-κ-B 影响的研究[D].汕头:汕头大学,2011.
 [20] 林春玲,赵延明.芍药苷对人恶性黑色素瘤细胞 A375 增殖的体外抑制作用及其机制研究[J].现代药物与临床,2015,30(5):509-513.
 [21] 岳运霞,刘文彬,王松琪,等.芍药苷调控 MLH1 和 MSH2 蛋白增强黑色素瘤细胞对放疗的敏感性[J].中国免疫学杂志,2019,35(9):1064-1069.
 [22] 李姜,徐力,李煜.中医药调节肿瘤细胞信号传导的研究进展[J].江苏中医药,2016,48(4):81-85.
 [23] Murray AW, Marks D. Can sequencing shed light on cell cycling? [J]. Nature, 2001, 409(6822):844-846.
 [24] Jiang Z, Chen K, Cheng L, et al. Resveratrol and cancer treatment: updates[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1403(1):59-69.
 [25] Nivellet L, Aires V, Rioult D, et al. Molecular analysis of differential antiproliferative activity of resveratrol, epsilon vimerin and labruscol on melanoma cells and normal dermal cells [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 116(Pt B):323-334.
 [26] 潘利文,宋捷.白术内酯 I 体内外的抗黑色素瘤研究[J].中国医院药学杂志,2015,35(8):682-685.
 [27] Fu XQ, Chou JY, Li T, et al. The JAK2/STAT3 pathway is involved in the anti-melanoma effects of atractylenolide I [J]. Exp Dermatol, 2018, 27(2):201-204.
 [28] 张秋艳,黄松丽,张琳婧,等.黄芪和天花粉对小鼠恶性黑色素瘤 B16 细胞增殖和迁移及 E-cadherin、N-cadherin 蛋白表达的影响[J].中国中医药信息杂志,2020,27(5):28-34.
 [29] 王俭,胡溪恬,刘巧,等.黄芪注射液影响人恶性黑色素瘤细胞凋亡的实验研究[J].吉林中医药,2015,35(4):407-409.
 [30] 戴宇青,蒋月,张燕,等.黄芪对双歧杆菌生长的影响及其抗黑色素瘤作用研究[J].药物生物技术,2017,24(3):200-205.
 [31] 魏房,周勇.黄芪甲苷对黑色素瘤细胞生长和迁移的影响[J].沈阳药科大学学报,2020,37(3):263-267.
 [32] 王日明,宁雪,任跃英.黄芪甲苷抑制黑色素瘤 B16 细胞的增殖作用[J].现代食品科技,2021,37(3):32-36.

- [33] Cho WC, Jour G, Aung PP. Role of angiogenesis in melanoma progression; Update on key angiogenic mechanisms and other associated components[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 175-186.
- [34] Shibuya M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis; a crucial target for anti- and pro-angiogenic therapies[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12): 1097-1105.
- [35] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(4): 581-611.
- [36] 康欣梅, 张清媛, 王恕怀, 等. 三苯氧胺联合人参皂苷 Rg3 抑制乳腺癌血管生成的研究[J]. *肿瘤*, 2008, (4): 279-281.
- [37] Yue PY, Wong DY, Wong RN, et al. The angiostatic effects of 20(R)-ginsenoside Rg3[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(4): 437-445.
- [38] 辛颖, 姜新, 崔俊生, 等. 人参皂苷 Rg3 抑制 B16 黑色素瘤新生血管生成及其机制的探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2010, 17(8): 590-593.
- [39] Itoh T, Tanioka M, Yoshida H, et al. Reduced angiogenesis and tumor progression in gelatinase A-deficient mice[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(5): 1048-1051.
- [40] Brooks PC, Silletti S, von Schalscha TL, et al. Disruption of angiogenesis by PEX, a noncatalytic metalloproteinase fragment with integrin binding activity[J]. *Cell*, 1998, 92(3): 391-400.
- [41] Vaisanen A, Kallioinen M, Taskinen PJ, et al. Prognostic value of MMP-2 immunoreactive protein (72 kD type IV collagenase) in primary skin melanoma[J]. *J Pathol*, 1998, 186(1): 51-58.
- [42] Nikkola J, Vihinen P, Vuoristo MS, et al. High serum levels of matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-1 are associated with rapid progression in patients with metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(14): 5158-5166.
- [43] Zheng H, Takahashi H, Murai Y, et al. Expressions of MMP-2, MMP-9 and VEGF are closely linked to growth, invasion, metastasis and angiogenesis of gastric carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(5A): 3579-3583.
- [44] Adya R, Tan B K, Punj A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways; novel insights into visfatin-induced angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2): 356-365.
- [45] Westerlund A, Hujanen E, Puistola U, et al. Fibroblasts stimulate human ovarian cancer cell invasion and expression of 72-kDa gelatinase A (MMP-2)[J]. *Gynecol Oncol*, 1997, 67(1): 76-82.
- [46] Miyagi E, Yasumitsu H, Hirahara F, et al. Marked induction of gelatinases, especially type B, in host fibroblasts by human ovarian cancer cells in athymic mice[J]. *Clinical & experimental metastasis*, 1995, 13(2): 89-96.
- [47] Opendakker G, Van den Steen PE, Dubois B, et al. Gelatinase B functions as regulator and effector in leukocyte biology[J]. *J Leukoc Biol*, 2001, 69(6): 851-859.
- [48] Chakrabarti S, Patel KD. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and MMP-9 in pulmonary pathology[J]. *Exp Lung Res*, 2005, 31(6): 599-621.
- [49] Meng L, Ji R, Dong X, et al. Antitumor activity of ginsenoside Rg3 in melanoma through downregulation of the ERK and Akt pathways[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(6): 2069-2079.
- [50] 王亚珍, 吕品田, 王凤红, 等. 赤芍总苷对人黑色素瘤 A375 细胞迁移及侵袭活性的影响[J]. *广东医学*, 2012, 33(3): 318-320.
- [51] 王婷婷, 徐国兴. 华蟾素的药理作用研究及临床应用进展[J]. *国际眼科杂志*, 2009, 9(7): 1330-1333.
- [52] 扎拉嘎胡, 金讯, 买霞, 等. 蟾蜍灵对恶性黑色素瘤侵袭转移及其 VEGF 和 MMP2 表达的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(22): 1747-1753.
- [53] 周昕欣, 杨关林. miR-7 介导加味四君子汤含药血清抑制 B16 恶性黑色素瘤细胞侵袭和相关蛋白 MMP2 和 MMP9 表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(6): 114-117.
- [54] Duan L, Zhang CF, Luo WJ, et al. Does magnesium-supplemented cardioplegia reduce cardiac injury? A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Card Surg*, 2015, 30(4): 338-345.
- [55] 金龙, 何珈缘, 王清媛, 等. β -榄香烯抑制恶性黑色素瘤生长和侵袭[J]. *解剖科学进展*, 2019, 25(4): 427-429.
- [56] Bald T, Quast T, Landsberg J, et al. Ultraviolet-radiation-induced inflammation promotes angiogenesis and metastasis in melanoma[J]. *Nature*, 2014, 507(7490): 109-113.
- [57] Fu X, Liu B, Wang Y, et al. Activation of STAT3 is a key event in TLR4 signaling-mediated melanoma progression[J]. *Cell death & disease*, 2020, 11(4): 246.
- [58] Zhang N, Liu X, Zhuang L, et al. Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4; Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways[J]. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 2020, 110: 104544.
- [59] Sun T, Li X, Hong J, et al. Inhibitory effect of two traditional chinese medicine monomers, berberine and matrine, on the quorum sensing system of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* [J]. *Frontiers in microbiology*, 2019, 10: 2584.
- [60] Liu YM, Niu L, Wang LL, et al. Berberine attenuates depressive-like behaviors by suppressing neuro-inflammation in stressed mice[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 134: 220-227.
- [61] Zhu T, Li L, Xiao G, et al. Berberine increases doxorubicin sensitivity by suppressing STAT3 in lung cancer[J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(7): 1487.
- [62] Huang Y, Wang K, Gu C, et al. Berberine, a natural plant alkaloid, synergistically sensitizes human liver cancer cells to sorafenib[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(3): 1525-1532.
- [63] 郑增光, 王鹏雁. 盐酸小檗碱对恶性黑色素瘤细胞 A375 增殖、凋亡和迁移的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(1): 18-21.
- [64] 王泳超, 郑增光. 黄连素靶向调控 TLR4 信号通路对恶性黑色素瘤生物学行为的影响及机制研究[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(1): 22-26.
- [65] Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases[J]. *Cell*, 2000, 103(2): 211-225.
- [66] 申洪波, 郭斌. 鲑鱼软骨多糖对小鼠恶性黑色素瘤移植血管生成拟态及 PI3K 表达的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(4): 63-66.
- [67] 林思祥, 杨桂青, 王园园, 等. 黑蒜提取液对恶性黑色素瘤 B16 细胞增殖与凋亡影响及其机制的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(4): 1240-1243.
- [68] Zhang YZ, Liu HC, Li MW, et al. 黑蒜提取液对恶性黑色素瘤 B16 细胞中 Akt 和 PTEN 表达的影响及意义 (英文)[J]. *Chin-Ger J Clin Oncol*, 2014, 13(12): 600-602.

(收稿日期: 2022-03-31)