

· 综 述 ·

山慈菇的化学成分及其抗肿瘤作用机制研究进展

王宏伟¹, 田欣圆², 于 蕾^{3*}

(1. 内蒙古医科大学附属人民医院/内蒙古自治区肿瘤医院 党委办公室, 内蒙古 呼和浩特 010017;
2. 内蒙古医科大学药学院, 内蒙古 呼和浩特 010059; 3. 内蒙古自治区中医医院 药学部, 内蒙古 呼和浩特 010020)

【摘要】山慈菇,味甘、微辛,归肝、脾经。研究表明,山慈菇的主要化学成分包括菲类化合物、联苄类化合物、芳香化合物及其苷类、糖及糖苷类化合物、萜类及甾体类化合物、黄酮类化合物等,具有抗菌、降压、治疗痛风、抗肿瘤以及阻断乙酰胆碱受体M3等作用。近年来,山慈菇由于良好的抗肿瘤活性,而在临床上被广泛应用。其抗癌机制涉及抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤新生血管生成、抑制肿瘤细胞的侵袭和转移、增强机体免疫力等。本文将对山慈菇的化学成分及其抗肿瘤作用机制作一综述,以期如山慈菇的抗肿瘤机制及深入开发研究提供理论支持。

【关键词】山慈菇;化学成分;抗肿瘤活性;作用机制

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:2095-512X(2022)03-0305-05

RESEARCH PROGRESS ON CHEMICAL CONSTITUENTS AND ANTI-TUMOR MECHANISM OF PSEUDOBULBUS CREMASTRAE SEU PLEIONES

WANG Hongwei¹, TIAN Xinyuan², YU Lei^{3*}

(1. Party Committee Office, The Affiliated People's Hospital of Inner Mongolia Medical University/Inner Mongolia Cancer Hospital, Hohhot 010017, China; 2. College of Pharmacg, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China; 3. Department of Pharmacg, Inner Mongolia Traditional Chinese Medicine Hospital, Hohhot 010020, China)

【Abstract】 Cichorium edulis is the dry pseudobulb of Cremastra appendiculata (D. Don) Makino, Pleione bulbocodioides (Franch.) Rolfe, Pleione yunnanensis Rolfe. Studies have shown that the main chemical components of Cichorium edulis are phenanthrene compounds, bibenzyl compounds, aromatic compounds and their glycosides, sugars and glycoside compounds, terpenoids and steroids, flavonoids, etc. Cichorium edulis has antibacterial, antihypertensive, treatment of gout, anti-tumor and blocking acetylcholine receptor M3 and so on. In recent years, Cichorium edulis has been widely used in the clinical treatment of tumors due to its good anti-tumor activity. Its anticancer mechanism involves inhibiting tumor cell proliferation, inducing tumor cell apoptosis, inhibiting tumor angiogenesis, inhibiting tumor cell invasion and metastasis, and enhancing body immunity. The paper will make a review of the chemical constituents and anti-tumor mechanism of Cichorium edulis, in order to provide theoretical support for the anti-tumor mechanism and in-depth development research of Cichorium edulis.

【Keywords】 Pleurotus ostreatus; Chemical composition; Antitumor activity; Mechanism of action

山慈菇(*Iphigenia Indica*)又名毛慈菇,始载于唐代的《本草拾遗》,系兰科植物的干燥假鳞茎,其药性甘、微辛,凉、寒,有小毒,归肝、脾经,具有清热解

毒、化痰散结的功效^[1]。20世纪90年代我国学者开始了对山慈菇的化学成分和药理作用的研究,发现其在抗肿瘤、降压、降血糖、降血脂、抗菌等方面均

收稿日期:2022-02-05;修回日期:2022-04-25

基金项目:全国中药特色技术传承人才培养项目;内蒙古自治区“草原英才”工程青年创新创业人才项目

第一作者:王宏伟(1972-),男,硕士,副主任药师。研究方向:主要从事中蒙药抗肿瘤机制研究工作。

E-mail:whw3976663@126.com

*通信作者:于蕾,女,硕士,副主任药师,硕士研究生导师。研究方向:从事临床药学工作。E-mail:yulei3292@163.com

有疗效。因其抗肿瘤药理活性突出,近几年对于其抗肿瘤机制的研究逐渐增多,发现其机制包括细胞毒作用、诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤新生血管生成、抑制肿瘤侵袭和转移、提高机体免疫力^[2,3]。本文将对近年来山慈菇化学成分研究及其抗肿瘤涉及的作用机制作一综述,旨在为山慈菇临床使用和进一步开发、利用提供理论参考。

1 化学成分

山慈菇植物来源较多,2005年版《中国药典》将杜鹃兰(*Cremastra appendiculata*)、独蒜兰(*Pleione bulbocodioides*)及云南独蒜兰(*Pleione yunnanensis*)确定为山慈菇的3种基原植物。这3种基原植物均属于兰科,生长习性、花期和结果期等存在相似特征,但也存在微小差异^[4]。(见表1)。

表1 山慈菇植物来源概述

Tab. 1 Overview of the origin of *Iphigenia Indica*

植物名称	种属	生长特征	假鳞茎形态	生长习性	地域分布(中国)	参考文献
杜鹃兰	兰科杜鹃兰属	半附生草本植物	不规则扁球形或圆锥形,表面呈黄棕色,质地坚硬	生长在海拔500~2900 m的森林湿地或沟壑湿地	主要分布在黄河流域和南方大部分地区	[5]
独蒜兰	兰科独蒜兰属	地生草本植物	卵形,上端有颈	生于海拔约900~3600 m的常绿阔叶林下或灌木林缘腐植质丰富的土壤上或苔藓覆盖的岩石上	广泛分布在长江流域以南的各省区和西南地区(云南、贵等地)	[6]
云南独蒜兰	兰科独蒜兰属	地生或附生草本植物	卵形或圆锥形,表面呈绿色,上端有颈,顶端具枚叶	常见于海拔1100~3500 m的荫湿地带、林下和林缘多石地上或苔藓覆盖的岩石上,也见于草坡稍隐蔽的砾石地	产于四川、贵州、云南、西藏等地	[7]

文献报道称,山慈菇提取物中发现了近190个化合物,包括菲类、联苯类、酮类、糖苷类、萜类等^[8]。现分别介绍3种基源植物中常见的化学成分。

1.1 杜鹃兰的化学成分

目前,对于杜鹃兰的研究较多,因此发现的化学成分种类繁多,见表2。

表2 杜鹃兰常见化学成分

Tab. 2 Common chemical constituents of *Cremastra appendiculata*

化学成分	化学式	分离、制备方法	参考文献
菲类	2-Hydroxy-4,7-dimethoxyphenanthrene(化合物1)	乙醇提取后,石油醚:丙酮梯度洗脱,硅胶柱层析,分离组分后谱纯化鉴定得黄色针晶	[9]
	(Z/E)2,7,2',7',2'',2'''-Pentahydroxy-4,4',4'',7',7''-tetramethoxy-1,8,1',1''-triphenanthrene	同化合物1得棕色无定型粉末	[9]
联苯类	2,7,2'-Trihydroxy-4,4',7'-trimethoxy-1,1'-biphenanthrene	同化合物1得棕黄色粉末	[9]
	2,2'-Dihydroxy-4,7,4',7'-tetramethoxy-1,1'-biphenanthrene	同化合物1得棕色无定型粉末	[9]
酮类	5,7-dihydroxy-3-(3-hydroxy-4-methoxy-benzyl)-6-methoxychroman-4-one	85%乙醇提取3次,HCl3-MeOH(9:1)洗脱,硅胶柱层析纯化,C18反相色谱柱分离	[10]
	1-Hydroxy-4,7-dimethoxy-1-(2-oxopropyl)-1H-phenanthren-2-one	同化合物1得黄色针晶	[9]
	1,7-Dihydroxy-4-methoxy-1-(2-oxopropyl)-1H-phenanthren-2-one	同化合物1得黄色针晶	[9]
多糖	CAP	用离子热水煮沸得提取液浓缩后,用乙醇溶解,NaCl梯度洗脱,BRT-75纯化分离	[11]
生物碱	Compound1	70%乙醇水溶液提取过夜,EtOAc萃取,ODS柱、C30色谱柱分离纯化得无色糖浆	[12]
萜类	(-)-Cadin-4,10(15)-dien-11-oic acid	95%乙醇提取,硅胶色谱柱分离,石油醚:丙酮(5-100%)洗脱,硅胶柱层析,用石油醚-丙酮(8:1)洗脱得无色针状物	[13]
	(-)-ent-12b-Hydroxykaur-16-en-19-oic acid 19-O-b-D-xylopyranosyl-(1-6)-O-贝塔-D-glucopyranoside	5%乙醇提取,硅胶色谱柱分离,石油醚:丙酮(5-100%)洗脱,硅胶柱层析 CHCl3-MeOH(4:1)洗脱得无色针状物	[13]

1.2 独蒜兰的化学成分

独蒜兰的化学成分包含有菲类、苯乙烯类、糖

苷及黄酮类物质。(见表3)。

表3 独蒜兰常见化学成分
Tab. 3 Common chemical constituents of *Pleione bulbocodioides*

化学成分	化学式	分离、制备方法	参考文献
菲类	(7-hydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-10-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-phenanthro[2,1-b]furan-3-yl)methyl acetate	路线 1[CHCl ₃ -MeOH(95:5、9:1 和 85:15)洗脱]得无定形粉末	[14]
	(3-hydroxy-9-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1-methoxy-5,6,9,10-tetrahydrophenanthro[2,3-b]furan-10-yl)methyl acetate	路线 1[Sephadex LH-20 柱(CHCl ₃ -MeOH, 1:1)上进一步分馏]得无定形粉末	[14]
苯乙烯类	9-(40-hydroxy-30-methoxyphenyl)-10-(hydroxymethyl)-11-methoxy-5,6,9,10-tetrahydrophenanthro[2,3-b]furan-3-ol	路线 1[CHCl ₃ -MeOH(95:5,9:1,85:15)洗脱]得无定形粉末	[14]
	2-(40-hydroxybenzyl)-3-(30-hydroxy-phenethyl)-5-methoxy-cyclohexa-2,5-diene-1,4-dione	路线 1[CHCl ₃ -MeOH(95:5、9:1、85:15)洗脱]得黄色晶体	[14]
糖苷	pleionosides K	95%乙醇提取,乙酸乙酯进行分离。水相用大孔吸附树脂洗脱,Sephadex LH-20柱分离,反相制备性HPLC纯化,并用甲醇-水(47:63)洗脱得白色无定形粉末	[15]
	pleionosides L	同 pleionosides K	[15]
	Bulbocodioidin A (1) racemic mixture、B、C、D	95%乙醇回流提取,乙酸乙酯提取得粗提物,硅胶柱层析、ODS凝胶柱层析和Sephadex LH-20分离,制备性HPLC纯化得化合物A、B、C、D	[16]
黄酮类	3,5,7,3'-tetrahydroxy-8,4'-dimethoxy-6-(3-methylbut-2-enyl)flavone	用95%的乙醇水溶液提取,用石油醚(PE)、乙酸乙酯和正丁醇萃取,硅胶柱、Sephadex LH-20分离、半制备性HPLC纯化	[17]

1.3 云南独蒜兰的化学成分

目前对于云南独蒜兰的化学成分研究较少,Dong等^[18]曾提取鉴定出3种菲类、5种糖苷类和4种苜基衍生物。

2 山慈菇抗肿瘤作用机制

山慈菇作为常用的中草药之一,早期研究表明其具有抗肿瘤、抗毛细血管生成、降压、抗菌、增强骨髓造血功能、激活酪氨酸酶、降脂及抗动脉粥样硬化、抗氧化等药理活性。其抗肿瘤药理活性尤其突出。研究表明在恶性肿瘤治疗中常用药物约453种,其中山慈菇的使用频率最高,占2/3^[19]。

2.1 细胞毒作用

山慈菇提取物,如多糖、醇提物、乙酸乙酯萃取物对肿瘤细胞具有杀伤作用,高浓度可直接杀死肿瘤细胞,表现出细胞毒活性。于治凡等^[20]采用不同浓度的山慈菇来探究其对甲状腺癌细胞的增殖抑制作用,结果表明低浓度的山慈菇可通过线粒体凋亡机制来抗肿瘤,高浓度的山慈菇会使癌细胞数目显著降低,具有强烈的细胞毒作用。

2.2 抑制肿瘤细胞增殖

星形细胞上调基因(AEG-1)也称异黏蛋白,于

2022年首次在人类星形胶质细胞受人免疫缺陷病毒(HIV-1)感染或经肿瘤坏死因子(TNF)干预后被发现,其可通过与大量蛋白质和mRNA相互作用,在转录、转录后和翻译水平上调节基因表达,并调节许多促肿瘤和抑癌信号的转导途径^[21]。

2.3 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡,是从基因水平上调控,有序清除受损细胞的正常生理过程。细胞凋亡可分为内部凋亡通路和外部凋亡通路。半胱天冬酶(Caspases)、Bcl-2和BAX作为调节细胞凋亡的关键因子,在凋亡信号通路中起决定性作用^[22]。方健等^[23]通过western-blot发现其改变Bcl-2/BAX平衡来促进肝癌细胞凋亡。三阴性乳腺癌(TNBC)因其无雌激素、孕激素及人类表皮生长因子受体,而传统放疗化疗毒副作用又大于其预期的治疗作用且预后不良^[24]。

2.4 抑制新生血管的生成

细胞数目快速增长是肿瘤细胞的重要特性之一。细胞数目的恶性增加会造成细胞处于缺氧、营养物质缺乏的微环境中。在细胞缺氧状态下HIF- α 会保持相对稳定的状态,可调控多种促血管生成因子的表达,促进血管生成、迁移和VEGF及其受体的生成。随着VEGF的生物活性的增加,会使一系列的缺氧转导通路被激活,进而循环促进HIF-1的生

成来诱导新血管的生成。Zhang等^[25]研究发现山慈菇的提取成分 β -谷甾醇是通过抑制VEGF的生成来抑制肺癌、乳腺癌等。

2.5 抑制肿瘤细胞的侵袭和转移

肿瘤细胞的侵袭和转移是大部分恶性肿瘤患者复发和死亡的主要原因。上皮间质转化与癌细胞的侵袭和转移密切相关,其形成标志为E-cadherin下调、Vimentin和Fibronectin上调^[26]。程清波等^[27]发现山慈菇能影响上皮间质转化,进而影响肿瘤细胞的侵袭和转移。细胞外基质(ECM)是肿瘤侵袭和转移的天然屏障,ECM的降解和基底膜(BM)的破坏是肿瘤转移的一个关键步骤。文献表明基质金属蛋白酶(MMPs)能降解ECM和BM来达到肿瘤细胞迁移的效果。

2.6 提高机体免疫力

肿瘤免疫微环境主要由免疫细胞和免疫细胞因子构成。研究表明,在乳腺癌患者的体内,Th1和Th2存在表达失衡。张楠等^[28]通过山慈菇酯提物(Cremastra appendiculata, CrAp)体内外抗4T1乳腺癌的作用以及对4T1乳腺癌荷瘤小鼠免疫相关的分子机制的研究,提示CrAp可抑制4T1乳腺癌细胞的增殖及4T1乳腺癌的增长;提高癌组织中免疫因子IL-2、IFN- γ 的表达而降低TNF- α 、IL-10的表达。这表明CrAp可以增强阿霉素的抗4T1乳腺癌及免疫调节作用。

3 小结与展望

综上所述,山慈菇中含有菲类、酮类、糖苷类、联苯类、生物碱等化学成分,且通过细胞毒作用、诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、抑制血管生成、提高机体免疫来发挥其抗肿瘤的药理活性,目前其提取物、方剂等已广泛应用于临床多种肿瘤的治疗。但对于云南独蒜兰的化学成分研究较少,且并未对3种基源植物的化学成分进行差异比较。对于山慈菇抗肿瘤机制的研究主要集中某一固定通路或蛋白,未深入到基因水平。因此,未来对于山慈菇机制的研究应致力于发现新的通路和蛋白,并探究相关基因的变化和多种通路之间的相互影响,为山慈菇应用于临床治疗肿瘤和预后提供更多可能性。

参考文献

[1]国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社,2020: 23
[2]房立源,冯雪,李慧杰,等. 基于网络药理学探讨山慈菇治疗乳腺癌的分子机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(11): 1302-1307

[3]杨卜瑞,贺小芳,师晶晶,等. 基于网络药理学分析山慈菇——浙贝母药对治疗乳腺癌的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(21): 3143-3147
[4]高艳春. 山慈菇有效成分秋水仙碱微球的制备及其对MBNA诱发大鼠食管癌的治疗作用[D]. 福州:福建中医药大学, 2020
[5]Liu J, He C, Tang Y, et al. A review of cremastra appendiculata (D. Don) Makino as a traditional herbal medicine and its main components[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279(5): e114357
[6]Han SW, Wang XJ, Cui BS, et al. Hepatoprotective Glucosyl-oxylbenzyl 2-Hydroxy-2-isobutylsuccinates from Pleione yunnanensis[J]. J Nat Prod, 2021, 84(3): 738-749
[7]金贝诺,周芳美. 云南独蒜兰研究进展[J]. 农村实用技术, 2020, 4(11): 56-59
[8]Wu XQ, Li W, Chen JX, et al. Chemical constituents and biological activity profiles on pleione (orchidaceae) [J]. Molecules, 2019, 24(17): 3195
[9]Xue Z, Li S, Wang S, et al. Mono-, Bi-, and triphenanthrenes from the tubers of cremastra appendiculata[J]. J Nat Prod, 2006, 69(6): 907-913
[10]Shim JS, Kim JH, Lee J, et al. Anti-angiogenic activity of a homoisoflavanone from Cremastra appendiculata[J]. Planta Med, 2004, 70(2): 171-173
[11]Zhang X, Bi C, Shi H, et al. Structural studies of a manno-glucan from Cremastra appendiculata (Orchidaceae) by chemical and enzymatic methods[J]. Carbohydr Polym, 2021, 272(5): e118524
[12]Ikeda Y, Nonaka H, Furumai T, et al. cremastrine, a pyrrolizidine alkaloid from Cremastra appendiculata[J]. J Nat Prod, 2005, 68(4): 572-573
[13]Li S, Xue Z, Wang SJ, et al. Terpenoids from the tuber of Cremastra appendiculata[J]. J Asian Nat Prod Res, 2008, 10(7-8): 685-691
[14]Liu XQ, Yuan QY, Guo YQ. Two new stilbenoids from Pleione bulbocodioides[J]. J Asian Nat Prod Res, 2009, 11(2): 116-121
[15]韩少伟,王超,崔保松,等. 独蒜兰中丁二酸苄酯苷类化学成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 908-914
[16]Shao SY, Wang C, Han SW, et al. Phenanthrenequinone enantiomers with cytotoxic activities from the tubers of Pleione bulbocodioides[J]. Org Biomol Chem, 2019, 17(3): 567-572
[17]Li Y, Zhang F, Wu ZH, et al. Nitrogen-containing bibenzyls from Pleione bulbocodioides: absolute configurations and biological activities[J]. Fitoterapia, 2015, 102(3): 120-126
[18]Dong HL, Liang HQ, Wang CL, et al. Shancigusins E-I, five new glucosides from the tubers of Pleione yunnanensis[J]. Magn Reson Chem, 2013, 51(6): 371-377
[19]Zhang L, Yang K, Wang M, et al. Exploring the mechanism of Cremastra Appendiculata (SUANPANQI) against breast cancer by network pharmacology and molecular docking[J]. Comput Biol Chem, 2021, 94(6): e107396

- [20]于治凡,刘英华,肖均财,等.山慈菇对甲状腺癌SW579细胞增殖及凋亡的影响[J].癌症进展,2018,16(10):1292-1294+1298
- [21]Banerjee I, Fisher PB, Sarkar D. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1): a key driver of hepatocellular carcinoma (HCC)[J]. Adv Cancer Res, 2021, 152(2):329-381
- [22]王洋,唐娟,孙鹏,等.山慈菇提取物对人结直肠癌SW480细胞增殖和凋亡的影响[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(11):1754-1758+1842
- [23]方健,王辰男,孟庆刚.山慈菇提取物对肝癌细胞Huh7增殖、凋亡的影响及其机制[J].山东医药,2020,60(11):11-15
- [24]Chen XK, Tian HQ. Therapeutic status and progress of triple negative breast cancer[J]. Western Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 31(11): 135-140
- [25]Zhang X, Bi C, Shi H, et al. Structural studies of a manno-glucan from *Cremastra appendiculata* (Orchidaceae) by chemical and enzymatic methods[J]. Carbohydr Polym, 2021, 272(1): e118524
- [26]郑舒丹,程诗萌,董亚兵,等. RACK1与肿瘤细胞的侵袭和转移相关性研究进展[J].中国美容整形外科杂志,2019,30(8):500-503+511
- [27]程清波,杨艳萍,王滢,等.山慈菇对肝癌细胞凋亡和上皮间质转化的影响[J].中医学报,2021,36(10):2202-2207
- [28]张楠,曹晓东,刘颖,等.山慈菇酯提取物对4T1乳腺癌免疫微环境的影响[J].科学技术与工程,2021,21(10):3940-3949

(上接第298页)

AFP+CEA,表明CTC联合AFP、AFP各检测项目组成联合测试组后均能提高诊断价值,其中联合组CTC+AFP+CEA和CTC+AFP诊断效能相等且最高,考虑实验成本原因,CTC+AFP联合诊断组为最佳组合,高于某一检测项目单独使用和其他联合测试组,弥补了单项测试组不足,提高了诊断效能。

综上所述,和AFP、CEA相比,CTC对肝癌早期诊断有明显突出的价值,通过CTC、AFP、CEA各单项测试组相互组合,CTC+AFP联合组对肝癌早期诊断弥补了单项测试组不足且具有诊断高效能,同时为以后CTC作为新的肝癌肿瘤标记物提供实验依据。

参考文献

- [1]Liu Z, Mao X, Jiang Y, et al. Changing trends in the disease burden of primary liver cancer caused by specific etiologies in China[J]. Cancer Med, 2019, 8(12): 5787-5799
- [2]陈猛,陈晓明,许荣德,等.循环肿瘤细胞在肝细胞肝癌诊疗的研究进展[J].消化肿瘤杂志:电子版,2019,11(2):75-77
- [3]Vaidyanathan R, Soon RH, Zhang P, et al. Cancer diagnosis: from tumor to liquid biopsy and beyond[J]. Lab Chip, 2019, 19(1):11-34
- [4]刘霞,方喜生,翁成音,等.原发性肝癌患者循环肿瘤细胞检测及其与术后复发转移的关系[J].广州医药,2020,51(2):36-39
- [5]Ren C, Han C, Zhang J, et al. Detection of apoptotic circulating tumor cells in advanced pancreatic cancer following 5-fluorouracil chemotherapy[J]. Cancer Biol Ther, 2011, 12(8): 700-706
- [6]Court CM, Hou S, Winograd P, et al. A novel multimarker assay for the phenotypic profiling of circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Transpl, 2018, 24(7): 946-960
- [7]Cornberg M, Tacke F, Karlsen, et al. European association for the study of the L.clinical practice guidelines of the european association for the study of the liver advancing methodology but preserving practicability[J]. J Hepatol, 2019, 70(1): 5-7
- [8]Momin B, Millman AJ, Nielsen DB, et al. Promising practices for the prevention of liver cancer: a review of the literature and cancer plan activities in the national comprehensive cancer control program[J]. Cancer Causes Control, 2018, 29(12): 1265-1275
- [9]Wang C, Yang L, Liang Z, et al. Long-term survival and prognostic factors of pulmonary metastasectomy in liver cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Surg, 2018, 42(7): 2153-2163
- [10]Priya VV, Jainu M, Mohan SK. Biochemical evidence for the antitumor potential of *Garcinia mangostana* Linn. on diethylnitrosamine induced hepatic carcinoma[J]. Pharmacogn Mag, 2018, 14(54): 186-190
- [11]王娟,贺峥雯.甲胎蛋白异质体在肝脏疾病诊断及预后价值中的研究进展[J].检验医学与临床,2021,18(11):1629-1630
- [12]杨柯,胡亚男,陈晓文.血清AFP、CEA、CA125、CA199水平联合检测在原发性肝癌患者诊断中的应用价值[J].临床研究,2021,29(2):146-147
- [13]Rizeq B, Zakaria Z, Ouhtit A. Towards understanding the mechanisms of actions of carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6 in cancer progression[J]. Cancer Sci, 2018, 109(1): 33-42
- [14]Ashworth TR. A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death[J]. Aust Med J, 1869, 14(1): 146-149
- [15]Emre O, Shah AM, Ciciliano JC, et al. Inertial focusing for tumor antigen-dependent and -independent sorting of rare circulating tumor cells[J]. Science Translational Medicine, 2013, 5(179): 17-19
- [16]Yang C, Xia BR, Jin WL, et al. Circulating tumor cells in precision oncology: clinical applications in liquid biopsy and 3D organoid model[J]. Cancer Cell Inter, 2019, 19: 341
- [17]郝义杰,牛哲禹.循环肿瘤细胞在肝癌中的研究及应用进展[J].中国肿瘤临床,2019,46(13):690-693
- [18]王丹,陈凤娇,汤青霞,等.循环肿瘤细胞在肝癌精准诊疗中的研究进展[J].国际医学检验杂志,2020,41(9):1116-1120