

# 从动静辩证关系探讨补气活血药抗肿瘤转移的内涵

余倩慧, 刘夫艳, 尹刚, 刘敏, 赵凡, 梁众擎, 孙若岚, 梁研, 高锦, 殷莺, 徐梦, 唐德才

(南京中医药大学中医学学院·中西医结合学院, 江苏 南京 210023)



唐德才

1963年生, 安徽黄山人, 南京中医药大学继续教育学院院长, 教授, 博士生导师。国家中医药管理局“十二五”重点学科带头人, 中华中医药学会中药基础理论分会副主任委员, 国家执业药师、执业医师考试命题审题专家。20世纪90年代起主要从事临床中药学教学和研究。本世纪始, 专注中药配伍理论及临床应用研究, 致力于中药配伍抗肿瘤转移研究方向, 强调中西医结合, 多途径多维度治疗肿瘤, 提倡补气活血药同施, 以动制静, 动静结合, 能有效控制肿瘤转移。主持国家自然科学基金项目5项, 省部级课题多项。主编“十三五”“十四五”行业规划教材《中药学》《临床中药学》, 出版《中药现代研究与临床应用》《现代临床中药学》《药性提要》等6部学术专著, 发表学术论文100余篇。论文入选中国科协优秀论文, 为江苏省优秀博士论文指导教师。

**摘要:** 中医历代肿瘤治疗屡用活血类药, 但学界对此颇有争议。究其原因, 大抵以肿瘤转移为完全“动态”过程认识为前提, 认为其运用有助扩散转移之虞。受《黄帝内经》“传舍”理论启示, 根据文献及前期课题研究成果, 认为肿瘤转移是动静结合的过程, 而癌栓黏附血管内壁的“静态”过程更为关键。补气活血药可改善血瘀状态, 调控肿瘤转移, 并一定程度加强同质肿瘤细胞之间的黏附, 起到有利抗肿瘤转移的双相作用。于此, 用补气活血药进行抗肿瘤治疗当为常态。

**关键词:** 肿瘤转移; 动静辩证; 黏附; 补气活血药

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2022)09-0765-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.0765

引文格式: 余倩慧, 刘夫艳, 尹刚, 等. 从动静辩证关系探讨补气活血药抗肿瘤转移的内涵[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(9): 765-769.

## Exploring the Connotation of Anti-tumor Metastasis by Supplementing Qi, Invigorating Blood from the Syndrome Differentiation Between the Static and Dynamic Process

YU Qian-hui, LIU Fu-yan, YIN Gang, LIU Min, ZHAO Fan, LIANG Zhong-qin, SUN Ruo-lan, LIANG Yan, GAO Jin, YIN Ying, XU Meng, TANG De-cai

(School of Chinese Medicine, School of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

**ABSTRACT:** Tumor treatment in Chinese medicine has been used to invigorate blood, but this is a controversial issue in academic circles. The reasons for this are based on the premise that tumor metastasis is a completely "dynamic" process, and that its applying can control the spread and metastasis of tumor. Inspired by the theory of "spreading and lingering of cancer toxin" in the "Huangdi's Canon of Medicine", according to the literature and the previous research results, tumor metastasis is a combination of dynamic and static process. Especially the "static" process of cancer embolus adhering to the inner wall of blood vessels is more critical. The formula with the function of supplementing qi and invigorating blood can reduce blood stasis, restrain tumor metastasis, and strengthen the adhesion between homogeneous tumor cells to a certain extent. Thus, that treatment has a biphasic effect on anti-tumor metastasis. In this regard, the use of the formula with the function of supplementing qi and invigorating blood for anti-tumor treatment should become the conventional therapy.

**KEYWORDS:** tumor metastasis; syndrome differentiation between the static and dynamic process; adhesion; supplementing qi and

收稿日期: 2022-08-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274116, 81873021); 江苏省中医药科技发展专项(2020ZX01); 江苏省研究生科研创新计划项目(KYCX22\_1877)

第一作者: 余倩慧, 女, 硕士研究生, E-mail: 20200019@njucm.edu.cn

通信作者: 唐德才, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药效、配伍机制及应用的研究, E-mail: 290022@njucm.edu.cn

invigorating blood

转移是恶性肿瘤最显著的生物学特征之一,多数恶性肿瘤致死的原因并非原发病变,而是肿瘤转移后引起的多脏器衰竭<sup>[1]</sup>,其中血瘀是影响肿瘤转移的关键因素。临床统计表明,有 83.8% 晚期恶性肿瘤患者中医辨证属于血瘀证<sup>[2]</sup>。补气活血药一直被历代医家用在肿瘤治疗中,可改善血瘀状态,抑制新生血管生长,进而抑制肿瘤转移。囿于肿瘤转移是“动态过程”的认识,学界对此颇有争议,一些学者认为活血药或补气活血药能为肿瘤生长提供丰富血供;加速肿瘤细胞生长,并为其迁移、浸润提供条件,能动态促使原位癌扩散,向四周转移。受中医“传舍”理论启示和课题组前期研究成果总结,认为肿瘤转移是一个动静结合的过程,动静辩证关系中动与静互为其根,动中有静,静中有动,正如肿瘤转移是静态黏附与动态扩散相结合的过程<sup>[3]</sup>。因此,如何合理地运用补气活血药干预肿瘤转移中的“动与静”,是治疗肿瘤,特别是预防转移的关键。

### 1 肿瘤转移过程动中有静,静为动始

中医对于肿瘤转移的认识最早源于《黄帝内经》中的“传舍”理论,其中蕴含了动静之意。《灵枢·百病始生》言“虚邪之中人也,……留而不去,则传舍于络脉;……留而不去,传舍于经;……留著于脉,稽留而不去,息而成积。”<sup>[4]</sup>该段描述形象地揭示了癌瘤病邪由近端向远处转移的状态,即有动态的“传”(远行播散),又含静态的“舍”(定位局部),且往往先有“舍”(留而不去)复见“传”。肿瘤之“传舍”乃肿瘤发生、发展中一个动静结合的连续过程,“传”是肿瘤由原发部位向它处扩散(动态转移),“舍”指肿瘤定植于一处,形成转移瘤(静态黏附)。肿瘤传舍的过程即为肿瘤细胞脱离原发灶,经过动静转换,向远端转移、定植的过程。

现代医学认为肿瘤转移是一系列复杂的多步骤的过程,主要分为以下几个步骤<sup>[5]</sup>:①原发肿瘤细胞过度增殖,肿瘤细胞间的连接被破坏,肿瘤细胞脱落;②脱落的肿瘤细胞侵袭附近血管壁,穿过血管壁进入血液循环,在血管内与血小板进行黏附,并迁移至其它部位;③在远端小血管处停驻,透出血管壁并侵袭周围组织,在该处开始生长,形成肿瘤细胞团块;④新生血管开始生成,为肿瘤细胞团块提供血供,使其继续生长,形成转移灶。

整体而言,肿瘤转移是个动态过程。但是,不难

发现脱落、黏附、浸润、转移灶形成四步骤中又含有相对静态的过程。其中血小板与循环肿瘤细胞(Circulating tumor cells, CTCs)黏附形成癌栓,癌栓复与血管壁粘连附着的静态过程是关键,它们使得肿瘤远端转移有了接力点,是穿透血管,远行他端,并最终落户宿主器官的起始因素。

### 2 血行瘀阻为动静相耦,催生肿瘤转移发生之枢机

血瘀是肿瘤患者常见中医证候,分析晚期肿瘤患者的凝血指标和中医血瘀证分布情况,发现晚期恶性肿瘤患者普遍存在血瘀证和凝血异常,说明血瘀与肿瘤发生、发展及转移息息相关,血瘀存在于肿瘤的各个病理阶段及其整个发病过程中<sup>[2,6]</sup>。《医林改错》云“气无形不能结块,结块者必有形之血也”<sup>[7]</sup><sup>26</sup>。肿瘤患者常正气亏虚,气虚则运血无力,血流停滞脉管,形成瘀血;瘀血又阻滞气机,气滞血瘀,脉络不通,致使肿瘤局部微循环障碍,组织液引流受阻,出现局部缺氧微环境<sup>[8]</sup>。而在缺氧状态下,缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (Hypoxia inducible factor-1, HIF-1 $\alpha$ )表达增加,通过促进细胞迁移、肿瘤血管生成等来增加转移潜力<sup>[9]</sup>。血瘀可致使血液的流速减慢,流体剪切力降低,使得不能耐受正常剪切力而被自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)消灭的CTCs适应外周循环系统存活。血瘀状态下,血小板通过将肿瘤细胞包裹在血栓中来保护CTCs,使其免受NK细胞的溶解,从而逃避免疫监测<sup>[10]</sup>。另外,CTCs的G蛋白偶联受体CD97诱导血小板激活,促使血小板释放溶血磷脂酸(Lysophosphatidic acid, LPA),LPA反过来增强CTCs侵袭性和血管通透性<sup>[11]</sup>。CTCs与血小板黏附形成的癌栓,附着于血管壁后,分泌多种细胞因子,如基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP),腐蚀血管,扩张血管间隙,MMP可以通过与侵袭性伪足的交互作用,降解细胞外基质,穿透基底膜,逸出血管外,形成远端转移。因此,血瘀是肿瘤转移过程中的枢纽,强调在看似动态的肿瘤转移过程中,静态的黏附、附着过程更为重要。

### 3 补气活血药以动制静,双相干预转移病机

《景岳全书》指出“血有蓄而结者,宜破之逐之;血有虚而滞者,宜补之活之。”<sup>[12]</sup>在血瘀证的肿瘤患者中正虚、血瘀两方因素并存,虚、瘀互相胶结,相互促生。补气药性温或平,以补益正气,纠正脏器

虚衰为主;活血药多辛散温通,有活血、消癥、祛瘀生新之效。两者配伍能“使周身之气通而无滞,血活而不瘀”<sup>[7]55</sup>。其主要通过影响动静病理,来实现预防、控制肿瘤经血道转移的可能。

### 3.1 补气活血药制转移之“动”

肿瘤转移过程中,肿瘤细胞生长、穿透血管壁,并在血管中循环等动态过程与缺氧、血瘀息息相关。补气活血药可通过发挥其活血通络扶正、消癥散瘀的功效,改善肿瘤的缺氧环境,抑制肿瘤细胞“动能”;纠正血瘀状态,降低肿瘤细胞黏附能力;同时调节免疫识别,减少免疫逃逸,从而抑制肿瘤生长和转移中的“动态扩散”过程。

缺氧存在于肿瘤发生、发展全过程。HIF-1 $\alpha$ 是缺氧主要表达的基因,且与肿瘤血管新生、肿瘤细胞侵袭及转移密切相关<sup>[13]</sup>。课题组研究发现,黄芪-莪术配伍可通过下调肿瘤组织 HIF-1 $\alpha$ 及其下游血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,抑制人肝癌细胞株 HepG2 原位移植瘤的生长<sup>[14]</sup>;通过观察扶正散结汤拆方功能组对肺癌小鼠缺氧诱导微血管生成机制的影响发现,与模型组相比,益气扶正组、活血化癥组中 HIF-1 $\alpha$ 的表达均降低,且能明显抑制肿瘤组织微血管密度,说明扶正散结汤中的益气扶正组、活血化癥组能抑制缺氧因子诱导的肿瘤血管生成,改善微血管循环,纠正肿瘤微环境的缺氧状态<sup>[15]</sup>。由此可知,补气活血药可以抑制 HIF-1 $\alpha$ 及其下游相关蛋白的表达,改善肿瘤的缺氧环境,减少细胞迁移和肿瘤血管生成,抑制肿瘤生长进程。

血瘀状态下,血流不畅,使得流体剪切力减弱,CTCs 在血液循环中的存活率增加,与血小板、内皮细胞等的黏附增多,更易发生远端转移<sup>[16]</sup>。黄芪、丹参配伍是补气活血法的代表药对<sup>[17]</sup>,研究发现,黄芪有效成分黄酮类物质可通过诱导 HIF-1 $\alpha$  积累介导的信号,促进红细胞生成素的表达,增加红细胞数,进而促使血液流动加速,刺激血液再生,改善血液凝滞<sup>[18]</sup>;丹参含有的丹酚酸和丹参酮可降低红细胞聚集指数、调节异常血液流变学和凝血功能<sup>[19]</sup>。血液流速增加,CTCs 与血小板、内皮细胞等的黏附机率随之降低,使其更容易被 NK 细胞识别和消灭,在血液中的存活减少,远端转移被抑制。

### 3.2 补气活血药破黏附之“静”

肿瘤细胞黏附可分为同质性细胞黏附和异质性细胞黏附<sup>[20]</sup>,同质性细胞黏附如肿瘤细胞与肿瘤细

胞之间的黏附,异质性细胞黏附如肿瘤细胞与血小板、内皮细胞之间的黏附。不同黏附分子在同、异质性细胞黏附中功能不同。

同质性黏附主要是由存在于细胞表面的黏附分子介导的。黏附分子 E-钙黏素(E-cadherin) 是关键负向调控黏附因子<sup>[21]</sup>,E-cadherin 表达缺失是上皮-间充质转化(Epithelial-Mesenchymal transition, EMT) 的标志,上调 E-cadherin 的表达,中断或逆转 EMT,可抑制肿瘤细胞向外周的侵袭,减少肿瘤细胞的转移<sup>[22]</sup>。黄芪善补脾气,脾气充则血液运行通畅,机体血瘀状态得以纠正;莪术破血消积力强,得黄芪之甘缓扶正,既可防莪术破血、伤血之虞,又能补益正气,助莪术行气散瘀消癥,养荣血脉,加强机体免疫,以防肿瘤生长与转移。本课题组通过细胞-细胞间和细胞-细胞外基质黏附实验来观察黄芪配伍莪术对小鼠结肠癌细胞黏附能力的影响,发现当给药浓度增加时,E-cadherin 的表达上升,小鼠结肠癌细胞-细胞间的黏附能力增强,细胞-细胞外基质的黏附能力减弱<sup>[23]</sup>。上述结果提示黄芪、莪术配伍可增强小鼠结肠癌细胞间的同质性黏附,减弱异质性黏附,抑制小鼠结肠癌细胞向外周迁移能力。

肿瘤细胞的异质性黏附能促进肿瘤细胞向远端转移。如肿瘤细胞通过诱导血小板活化,激活血小板,并使其在肿瘤细胞周围聚集形成血栓,保护肿瘤细胞生成及逃避免疫监测;被激活的血小板反向促进肿瘤细胞与血管内皮细胞进行黏附,侵袭血管。现代研究表明<sup>[24]</sup>,鸡血藤的提取物能抑制由小鼠结肠癌细胞引起的血小板聚集,有效抑制结肠癌的转移。中药单体大黄素有一定的抗肿瘤细胞-内皮细胞黏附能力,在体内通过调节血管内皮细胞影响黏附分子的表达,抑制肿瘤细胞与内皮细胞的识别和黏附,潜在抗肿瘤转移能力较强<sup>[25]</sup>。以上研究说明活血药可通过破除肿瘤细胞与血小板、内皮细胞的异质性黏附,改善血液高凝状态,抑制肿瘤细胞血行转移,延缓肿瘤转移进程。

补气活血药一方面通过增加同质性黏附,使得肿瘤细胞间的黏附更加紧密,减少癌栓脱落;另一方面,通过减少异质性黏附,抑制血小板聚集,降低黏附分子表达机制,破除肿瘤转移中的“静态黏附”过程,从而抑制肿瘤进行远端转移。

4 补气活血法“动静结合”,可为抗肿瘤转移的基本治法

气虚血瘀是肿瘤的关键病机,活血药与补虚药合用,先化癌肿之瘀阻,消血脉之积滞,再调气血之通畅;亦或是先益正气之虚损,促脉道之通利,再散血瘀之壅塞,随证治之,皆获验效<sup>[26]</sup>。补气活血药通过集聚肿瘤转移过程中的动与静,干预肿瘤转移过程,成为抗肿瘤转移的基本治法。其意义概括为:一是正向增加原位肿瘤同源细胞间的黏附,减少脱落分离、侵袭浸润机会;二可使血道充盈,血流运行通畅,循环肿瘤细胞在血管内多受血流剪切力影响;三可破除血液凝滞状态,降低异质性黏附分子表达,减弱血小板聚集,降低循环肿瘤细胞与血小板黏附形成癌栓的机率;四可修复损伤的血管内皮细胞,维持血管通畅,减少癌栓附着血管壁机率;五可增强免疫功能,提高 NK、巨噬细胞等活力,减少肿瘤细胞免疫监制下的逃逸力。此外,课题组证实了补气活血药可减少肿瘤新生血管生成、改善微环境、修复新生血管形态,从而抑制恶性肿瘤转移。如通过观察黄芪甲苷和姜黄素联合应用对微血管计数以及血管生成和血栓形成相关因子表达的影响<sup>[27]</sup>,揭示了二者对人肝癌原位裸鼠模型肿瘤生长及血管生成,具有显著的协同抑制作用;又如黄芪、莪术配伍可有效抑制 IL-4 诱导 M2 型巨噬细胞的分化,从微循环的角度阐释了补气活血药在抗肿瘤转移中的作用<sup>[28]</sup>;观察黄芪-莪术-重楼配伍对人脐静脉内皮细胞株 (HUVEC) 通透性与细胞紧密连接的影响,及其抑制人结肠癌细胞系 HCT116 血行转移的作用机制显示,黄芪-莪术-重楼配伍可能通过抑制 RhoA/ROCK 通路,调控 HUVEC 紧密连接相关蛋白 ZO-1 的表达,降低血管内皮通透性,进而抑制结肠癌血行转移<sup>[29]</sup>;有网络药理学研究亦显示,黄芪-莪术药对的抗结肠癌作用,是通过抑制肿瘤细胞的增殖、抗肿瘤新生血管生成及增强免疫调控等方面起效的<sup>[30]</sup>。从临床实践角度看,运用补气活血药的同时配伍燥湿化痰、清热解毒、利水渗湿药等,在治疗各种恶性肿瘤时亦颇有验效<sup>[3]</sup>。

## 5 结语

肿瘤转移是多环节复合的动态过程,但黏附、转移灶形成等环节又是相对静态的过程,其中肿瘤细胞与血小板黏附形成癌栓,癌栓与血管内皮结合,附着血管壁的静态过程是关键。补气活血药可改善血瘀状态,恢复血液流速,增加流体剪切力;纠正肿瘤缺氧环境,影响肿瘤细胞凋亡;减弱肿瘤细胞间及肿瘤细胞与血小板、内皮细胞等的黏附。这样既能维

持肿瘤细胞的同质性黏附,防治原发肿瘤细胞增殖离散,又能改善肿瘤患者血液高凝状态,消散瘀血,破除肿瘤细胞的异质性细胞黏附,以发挥补气活血药抗肿瘤转移的作用。虽然补气活血药的临床应用较为广泛,但在抗肿瘤转移中的作用还有待更多循证医学的证据。当然临床上运用补气活血药抗肿瘤也有一定禁忌,有出血倾向及瘀血不明显的患者须禁用或慎用。此外,尚需根据肿瘤类别、发病阶段、病机演变、兼证表现、正邪对比等情况,合理选择补气活血药的品种、剂量及配伍等。如何充分发挥补气活血药在抗肿瘤转移上的优势,使其在临床用药上更加安全、合理,值得深入探讨。

## 参考文献:

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. Int J Cancer, 2015, 136(5): 359-386.
- [2] 陈美云,唐德才.晚期恶性肿瘤患者凝血指标异常及血瘀证分布的临床研究[J].北京中医药大学学报,2019,42(6):502-507.  
CHEN MY, TANG DC. Clinical study on abnormal blood coagulation index and distribution of blood stasis syndrome in patients with advanced malignant tumor[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2019, 42(6): 502-507.
- [3] 唐德才.活血化瘀药在抗肿瘤及转移中的运用思考[J].南京中医药大学学报,2019,35(1):1-4.  
TANG DC. Thinking on the application of blood-activating and stasis-resolving medicine in anti-tumor and metastasis[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2019, 35(1): 1-4.
- [4] 黄帝内经[M].北京:新世界出版社,2019:333-334.  
Yellow Emperor's Inner Canon [M]. Beijing: New world press, 2019: 333-334.
- [5] VALASTYAN S, WEINBERG RA. Tumor metastasis: Molecular insights and evolving paradigms[J]. Cell, 2011, 147(2): 275-292.
- [6] 梁启军,熊墨年,杨光华,等.肿瘤血瘀证的治疗策略[J].江西中医药,2016,47(6):17-18.  
LIANG QJ, XIONG MN, YANG GH, et al. Therapeutic strategies for tumor blood stasis syndrome[J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2016, 47(6): 17-18.
- [7] 王清任.医林改错[M].北京:中国医药科技出版社,2018.  
WANG QR. Corrections on the Errors of Medical Works [M]. Beijing: China medical science press, 2018.
- [8] 闫梓乔,张佳艺,顾伟,等.活血化瘀中药调节肿瘤微环境研究进展[J].中医药导报,2019,25(5):120-123.  
YAN ZQ, ZHANG JY, GU W, et al. Research progress of traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis to regulate tumor microenvironment [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 25(5): 120-123.
- [9] LEE JH, HUR W, HONG SW, et al. ELK3 promotes the migration and invasion of liver cancer stem cells by targeting HIF-1 $\alpha$  [J]. Oncol Rep, 2017, 37(2): 813-822.
- [10] SCHLESINGER M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 125.

- [11] WARD Y, LAKE R, FARAJI F, et al. Platelets promote metastasis via binding tumor CD97 leading to bidirectional signaling that coordinates transendothelial migration [J]. *Cell Rep*, 2018, 23 (3): 808–822.
- [12] 井艳华, 贾彦焘. 从正虚毒瘀论治恶性肿瘤血液高凝状态[J]. *中医学报*, 2019, 34(10): 2087–2091.  
JING YH, JIA YT. Treating blood hypercoagulable state of tumor from perspective of Zheng qi deficiency and toxin stasis [J]. *Acta Chin Med*, 2019, 34(10): 2087–2091.
- [13] 尹刚, 唐德才, 赵凡, 等. 补气活血药重塑肿瘤缺氧微环境的研究思路[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(2): 650–654.  
YIN G, TANG DC, ZHAO F, et al. Research ideas on the remodeling of tumor hypoxic microenvironment by invigorating qi and activating blood [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(2): 650–654.
- [14] 臧文华, 唐德才, 尹刚, 等. 黄芪-莪术配伍及联合顺铂对人肝癌裸鼠原位移植瘤生长的抑制作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(5): 131–136.  
ZANG WH, TANG DC, YIN G, et al. Inhibitory effect of compatibility of astragali Radix and curcumae rhizoma and combination with cisplatin on orthotopic tumor transplanted tumor in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2014, 20(5): 131–136.
- [15] 陈超, 陈慧彬, 滕鸣健, 等. 扶正散结汤拆方对 Lewis 肺癌移植瘤 MVD、HIF-1 $\alpha$  及 COX-2 的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(4): 483–486.  
CHEN C, CHEN HB, TENG MJ, et al. Effects of Fuzheng Sanjie Decoction on MVD, HIF-1 $\alpha$  and COX-2 in lewis lung cancer xenografts [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2015, 10(4): 483–486.
- [16] XU Z, LI K, XIN Y, et al. Fluid shear stress regulates the survival of circulating tumor cells via nuclear expansion [J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(10): 259586.
- [17] 吕琴, 赵文晓, 王世军, 等. 黄芪活血功效及现代药理学研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(9): 215–224.  
LYU Q, ZHAO WX, WANG SJ, et al. The blood-activating effect of Astragalus and the progress of modern pharmacological research [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2020, 26(9): 215–224.
- [18] SUN C, SU S, ZHU Y, et al. Salvia miltiorrhiza stem-leaf active components of salvianolic acids and flavonoids improved the hemorheological disorder and vascular endothelial function on microcirculation dysfunction rats [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(7): 1704–1720.
- [19] 毛晨晗, 祁晓霞, 张蒙, 等. 黄芪丹参含药血清调控机械敏感性阳离子通道 Piezo1 对低流体剪切力诱导血管平滑肌细胞增殖迁移的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(11): 2597–2601.  
MAO CH, QI XX, ZHANG M, et al. Effects of Astragalus Danshen-containing serum on the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells induced by low fluid shear stress by regulating the mechanosensitive cation channel Piezo1 [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(11): 2597–2601.
- [20] 廖子君, 雷光焰. 肿瘤转移学[M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2007: 119–120.  
LIAO ZJ, LEI GY. Tumor metastasis [M]. Xian: Shaanxi science and technology press, 2007: 119–120.
- [21] BRUNER HC, DERKSEN PWB. Loss of e-cadherin-dependent cell-cell adhesion and the development and progression of cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(3): 029330.
- [22] YU J, EBERT MP, MIEHLKE S, et al. Alpha-catenin expression is decreased in human gastric cancers and in the gastric mucosa of first degree relatives [J]. *Gut*, 2000, 46(5): 639–644.
- [23] 吴幸冬, 唐德才, 黄芪配伍莪术对小鼠结肠癌细胞 CT26 黏附和迁移能力的影响[J]. *中医杂志*, 2020, 61(13): 1176–1183.  
WU XD, TANG DC. Effects of compatibility of Radix astragali seuhedsa and rhizoma curcumae on adhesion and migration ability of colon cancer cell CT26 in mice [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 61(13): 1176–1183.
- [24] SUN L, LI Q, GUO Y, et al. Extract of Caulis Spatholobi, a novel platelet inhibitor, efficiently suppresses metastasis of colorectal cancer by targeting tumor cell-induced platelet aggregation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 23: 109718.
- [25] 张婷, 刘敏, 李京军. 大黄素等中药成分抗肿瘤-血管内皮细胞黏附作用及机制研究[J]. *内蒙古中医药*, 2015, 34(8): 101.  
ZHANG T, LIU M, LI JJ. Antitumor-vascular endothelial cell adhesion effect and mechanism of emodin and other traditional Chinese medicine ingredients [J]. *Inner Mongolia J Tradit Chin Med*, 2015, 34(8): 101.
- [26] 齐卓操, 唐德才, 尹刚, 等. 基于数据挖掘的古今医方辨治消化系统肿瘤用药规律研究[J]. *中草药*, 2019, 50(22): 5632–5638.  
QI ZC, TANG DC, YIN G, et al. Research on the medication rules of ancient and modern medical prescriptions for treating digestive system tumors based on data mining [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2019, 50(22): 5632–5638.
- [27] ZHANG S, TANG D, ZANG W, et al. Synergistic inhibitory effect of traditional Chinese medicine Astragaloside IV and curcumin on tumor growth and angiogenesis in an orthotopic nude-mouse model of human hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(2): 465–473.
- [28] YIN G, TANG D, DAI J, et al. Combination efficacy of Astragalus membranaceus and Curcuma wenyujin at different stages of tumor progression in an imageable orthotopic nude mouse model of metastatic human ovarian cancer expressing red fluorescent protein [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(6): 3193–3207.
- [29] 刘甜甜, 卞勇, 关汉卿, 等. 黄芪-莪术-重楼配伍降低血管内皮通透性抑制结肠癌转移作用的研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(2): 115–121.  
LIU TT, BIAN Y, GUAN HQ, et al. Study on the effect of Astragalus, Curcuma and Chonglou in reducing vascular endothelial permeability and inhibiting colon cancer metastasis [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2022, 38(2): 115–121.
- [30] 刘夫艳, 唐德才, 谭喜莹. 黄芪-莪术药对基于网络药理学的抗大肠癌分子机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(13): 176–185.  
LIU FY, TANG DC, TAN XY. Anti-colorectal cancer molecular mechanism of astragali radix and curcumae rhizoma based on network pharmacology [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2019, 25(13): 176–185.

(编辑: 叶亮)