

中医药治疗肾细胞癌研究进展

李逊佳¹，黎颖¹，刘承玄¹，左的于^{2*}

(1. 重庆市中医院肾病科，重庆 400021；2. 重庆市中医院康复科，重庆 400021)

摘要：肾细胞癌是泌尿系统常见肿瘤之一，目前以手术、放化疗、西药治疗为主，但由此引起的并发症和毒副作用也不容小觑。中医学对于肾细胞癌发病机制的理解已经逐步从“外伤”转向“内外因相结合”。越来越多基础研究和临床研究证实，中药可能通过调节PI3K/Akt/mTOR通路、Wnt/β-catenin通路等途径，增强机体免疫功能，促进肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭，在肾细胞癌患者的临床症状改善、提高机体免疫功能和术后恢复中效果显著，达到补肾益气、软坚散结、清热利湿、活血化瘀的功效。本文通过整理中医对肾细胞癌病因病机的认识、中药治疗的临床效果及药理作用，阐述中药在肾细胞癌治疗的优势，以期为进一步研究中医药在肾细胞癌防治中的应用提供理论基础。

关键词：中医药；肾细胞癌；药理作用；临床疗效

中图分类号：R285.5

文献标志码：A

文章编号：1001-1528(2024)10-3364-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.029

肾癌是一种恶性肿瘤，它起源于肾脏组织。肾癌在亚洲发病率最高的是日本（7.6%），其次是以色列（7.5%），我国为3.3%。肾细胞癌是最常见的肾癌类型，约占肾癌病例的90%以上，它起源于肾小管上皮细胞的异质性肿瘤^[1]，是最常见的癌症之一，占所有新发癌症病例的3.7%^[2]，且发病率呈逐年上升趋势^[3]。目前，针对肾癌治疗方法主要包括手术、放疗、动脉栓塞疗法、化疗、免疫治疗、中医药^[4]，但手术、放疗、动脉栓塞疗法、化疗、免疫治疗受临床分期、肿瘤位置以及患者体质影响，效果不显著，生存率未改善，同时在治疗中会出现发烧、患侧背痛、恶心、呕吐等不良反应，而中医药对于改善肾细胞癌相关临床症状、延长生存时间及提升生活质量方面具有明显效果^[5-7]。本文就中医药治疗肾细胞癌的研究进展进行综述，以期为其深入研究提供参考。

1 中医对肾细胞癌病因病机的认识

在汉唐时期之前，中医对于肾癌发病机制的理解主要基于“外伤”学说，认为该病多因为正气不足，感受外邪风、寒、湿等原因而发作；宋代《卫济宝书》提出“癌”，将其归为“痈疽五发”，并提出内外合治^[8]，但当时更注重虚、淤、痰、湿等因素治疗；明清时期才开始提倡对肿瘤施用内治与外治结合治疗。周仲瑛^[9]将肾细胞癌分为气阴两伤兼湿毒瘀阻证、脾虚湿蕴兼寒热互结证、肝肾亏虚兼湿毒内蕴证、阳虚寒凝兼水湿内停证。高宇等^[10]认为肾元亏虚是肾细胞癌发生的主要内因，肝、脾、肾功能失调

是肾细胞癌的重要病机，痰淤毒是肾细胞癌发生发展的核心病机。刘沈林^[11]认为肾细胞癌发病以正气亏虚、脾肾亏虚为本，湿热瘀毒互结，结聚于肾为标，根据辨证论原则，将肾细胞癌分为脾肾两虚证、脾胃失调证、湿热下注证、瘀毒内结证。周恩超^[12]认为肾细胞癌病理性质为本虚标实，即脾肾气阴两虚，在脏腑虚损基础上形成水湿、毒邪、瘀血等，可用补脾益肾方（太子参、杜仲、女贞子、菟丝子等）、解毒泄浊方（茯苓、车前子、川黄连、六月雪等）、活血化瘀和软坚散结方（生龙骨、莪术、海藻等）治疗。马红珍^[13]认为肾细胞癌发病之根本是肾元亏虚，发病关键是阴阳失调、脾肾阳虚、肝血肾阴不足，导致痰瘀毒互结，针对肝肾阳虚证施以六味地黄丸、酸枣仁汤和消瘀泄浊饮加减治疗，脾肾两虚证施以加味四君子汤、消瘀泄浊饮、止血药加减治疗，湿热蕴结证施以八正散加减治疗，随访发现患者病情稳定，临床症状明显改善、生活质量显著提高。林丽妹^[14]认为肾细胞癌病机为肾亏、湿热、痰瘀、毒瘀，治疗时需宏观微观结合，早期扶助正气，清热利湿；中期祛瘀化瘀，解毒散结；晚期补益肝肾、培元固本。

综上所述，中医对于肾细胞癌发病机制的理解已经逐步从“外伤”转向“内外因相结合”。现代中医专家根据临床经验提出了不同的病因病机和治疗方案，包括气阴两伤兼湿毒瘀阻证、肝肾亏虚兼湿毒内蕴证等，针对不同类型患者施以不同药方治疗。在治疗中，宏观微观结合，早

收稿日期：2024-07-10

基金项目：重庆市科研机构绩效激励引导专项项目（cstc2021jxjl130002, cstc2021jxjl130020）；重庆市博士后创新人才支持计划项目（CQBX2021001）；重庆市博士后研究项目特别资助（2021XM1010）

作者简介：李逊佳（1993—），女，博士，副研究员，从事中西医结合防治肾癌研究。Tel：17708349120，E-mail：cqlixunjia@163.com

*通信作者：左的于（1992—），男，博士，副研究员，从事中西医结合防治心血管疾病研究。Tel：18996279666，E-mail：

cqmuzuodeyu@163.com

期扶助正气，清热利湿；中期祛瘀化痰，解毒散结；晚期补益肝肾、培元固本是主要策略。

2 中药治疗肾细胞癌的常用方剂和中药组合

中医提倡分型论治，肾虚毒聚证主方为六味地黄丸加减，湿热瘀毒证主方为小蓟饮子加减，气虚血亏证主方为八珍汤加减，阴虚火旺证主方为知柏地黄汤加减，尿血加小蓟、蒲黄炭、三七粉等，腰痛加怀牛膝、桑寄生、杜仲等，血瘀加桃仁、红花、莪术等^[15]。邹玺^[16]认为湿热淤滞是肾癌病机，受孟河医派影响提出利用萹蓄、瞿麦治疗肾癌术后肌酐水平升高。董建设等^[17]研究发现，瞿麦能抑制肾癌细胞增殖，诱导细胞凋亡，从而有效抑制癌细胞侵袭和迁移。有学者总结了周维顺治疗肾癌经验，将肾癌分为4种类型，湿热蕴毒型，以二妙散加减；气滞血瘀型，方选逍遥散联合失笑散加减；脾肾虚衰型，方选金匮肾气丸联合四君子汤加减；气血亏虚型，方选八珍汤加减，并指出联合使用中成药西黄胶囊、华蟾素胶囊等疗效更优。将二妙散用于临床发现，患者面色红润、无尿血腰痛等症状^[18]。毕向雁等^[19]认为，肾癌治疗当先分清标本缓急，可分为湿热内蕴型、肾脾两虚型、阴虚内热型，并提出分别以八正散加减、右归丸加减、知柏地黄汤加减治疗。齐元富^[20]将肾癌归为肝肾阴虚、湿热下注、脾胃虚弱、气滞血瘀，肝肾阴虚治以六味地黄丸加减，重用熟地黄、山茱萸、山药；湿热下注治以黄连温胆汤加减；脾胃虚弱治以香砂六君子汤加减；胀闷严重加枳壳、厚朴；气滞血瘀治以桂枝茯苓丸加减。吴良村^[21]将肾癌分为肾阴亏虚型、肾虚水泛型、气滞血瘀型、湿热下注型、肺肾两虚型，肾阴亏虚型代表方知柏地黄汤加减，肾虚水泛型代表方甘姜苓术汤，气滞血瘀型代表方补中益气汤加减，气滞明显者加以乌药、香附，瘀血显著者加以桃仁、红花，疼痛者加以延胡索、五灵脂等，腰膝酸软者加以牛膝、杜仲、肉苁蓉等；湿热下注型代表方猪苓汤加减，纳差者加入炒麦芽、炒谷芽、鸡内金等消食开胃；肺肾两虚代表方在益胃汤和沙参麦冬汤基础上开发的安体优。

3 中药治疗肾细胞癌的临床疗效

3.1 补肾益气，软坚散结 倪钊等^[22]采用联合中药复方（生、熟地各30 g，黄芪30 g，黄精12 g，炒白术20 g，山药20 g，川芎12 g，丹参30 g，桑寄生12 g，山萸肉12 g，女贞子15 g，旱莲草15 g，猪茯苓15 g，杜仲12 g）治疗肾癌根治性切除术后患者54例，结果显示，联合组能够改善患者行为状况，降低不良反应发生率，临床效果显著。补肾健脾方（枸杞子15 g，女贞子15 g，葛根15 g，茯苓15 g，薏苡仁15 g，丹参15 g，莪术15 g，当归15 g，白花蛇舌草15 g，山慈姑6 g，蜀羊泉15 g，黄连9 g，蝉花15 g）具有补肾健脾、清热祛邪的功效，是上海中医药大学附属龙华医院海派顾氏外科常用的协定方，可用于肾癌的治疗。高阳等^[23]观察补肾健脾方对肾透明细胞癌患者术后生活质量的影响，发现它可减轻临床症状，改善体力，提高生活质量及安全性。软坚散结法是中医的一种治疗手

段，它专门针对由痰湿、瘀血等病理产物积聚形成的肿块或结节类疾病^[24]，黎朝祯^[25]进行软坚散结中药治疗肾细胞癌的疗效分析，结果显示，该疗法能够有效地增强患者治疗效果，有助于体力恢复，并减少治疗过程中不良反应的发生，提升整体生存质量。

3.2 清热利湿，活血化瘀 张辰岑等^[26]采用微调五号方（生地黄10 g，炒白术10 g，山萸肉10 g，茯苓10 g，淮山药10 g，泽泻10 g，生薏仁15 g，姜半夏10 g，参三七5 g，桑寄生10 g，茯神10 g，半枝莲15 g，炙甘草3 g）与白细胞介素-2和干扰素- α 2b相结合的方案治疗Ⅲ期和Ⅳ期肾细胞癌患者，显示出积极疗效，能够有效地减轻临床症状和体表体征，同时促进细胞免疫能力的增强，改善体力，从而提升整体生存质量，且不良反应发生率较低。王书惠等^[27]综合分析表明，中药微调五号方（炙甘草3 g，参三七5 g，茯神10 g，茯苓10 g，桑寄生10 g，姜半夏10 g，泽泻10 g，淮山药10 g，山萸肉10 g，炒白术10 g，生地黄10 g，生薏仁15 g，半枝莲15 g）与生物反应调节剂的联合应用，能够有效地降低某些肿瘤标志物水平，从而抑制肿瘤生长，还能够增强患者免疫系统功能，提升其整体抗病能力，不仅有助于改善其生存质量，还能够减少治疗过程中可能出现的严重不良反应。赵宇^[28]探讨在治疗肾病综合征（气虚湿热互结型）时健脾益肾清热化湿汤对患者病情的改善效果，发现肾功能和脂质代谢状况得到改善，临床疗效显著提高。彭晓峰^[29]采用利肾化浊汤联合生物制剂（干扰素a、白细胞介素2）治疗下焦湿热型肾癌患者，加用利肾化浊汤后总有效率、中医证候评分和KPS评分、机体免疫功能指标、不良反应发生率均高于单用西药。但目前关于中药辅助治疗肾细胞癌的临床研究并不充分，大部分都是小样本、非随机的观察性研究或临床案例报告。因此，中药辅助治疗肾细胞癌的临床效果仍需通过更多高质量、随机对照的临床研究来进一步证实。

4 中医药治疗肾细胞癌的药理作用研究

4.1 PI3K/Akt/mTOR通路 通常情况下，在肾细胞癌中检测到的突变包括PIK3CA基因的激活突变，PTEN基因的缺失或功能丧失突变，以及多种受体酪氨酸激酶的组成性激活^[30]，导致PI3K-Akt-mTOR级联通路的深刻和持续激活，与肾细胞癌的进展和治疗耐药密切相关^[31-34]。PI3K-Akt-mTOR信号通路的过度激活对于肾细胞癌细胞的增殖、存活、迁移、转移，以及血管生成和治疗耐药性都至关重要^[35-36]。吴林斌等^[37]探讨了连翘昔经PI3K/Akt信号通路干预肾细胞癌的机制，发现连翘昔可以透过PI3K/Akt信号通路来调节786-O细胞的凋亡和细胞周期，抑制肾癌细胞的增长，同时通过PI3K/Akt通路作用也能有效降低肾癌细胞的迁移、侵袭能力。赵凯等^[38]研究发现，黄芪皂苷Ⅱ可能通过诱导氧化应激来促进细胞凋亡，可能是通过PI3K/Akt/mTOR信号通路实现的。Zhan等^[39]研究表明，莪术主要成分β-榄香烯可以通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路进而诱导细胞凋亡和保护性自噬来抑制肾细胞癌786-O细

胞的增殖。Markowitsch 等^[40]研究发现, 紫草通过激活坏死体复合物 (CDK2、pCDK2) 并抑制 Akt/mTOR 信号通路来抑制舒尼替尼耐药肾细胞癌的细胞生长, 又发现青蒿琥酯通过细胞周期阻滞和诱导铁死亡抑制舒尼替尼耐药肾细胞癌细胞的生长^[41]。青藤碱可促进癌细胞凋亡, 其机制可能是青藤碱可下调 p62 水平, 进而抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路, 诱导肾细胞癌细胞自噬^[42]。异甘草素能够抑制肾细胞癌 786-O 细胞的增殖、迁移、侵袭, 并通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导细胞发生自噬^[43]。上述结果显示了中药在干预 PI3K/Akt/mTOR 通路方面的潜在价值。

4.2 Wnt/β-catenin 通路 在肾细胞癌中, Wnt/β-catenin 通路可能处于异常激活状态。过度激活的 Wnt/β-catenin 信号通路可以促进肿瘤细胞的增殖、干细胞特性和转移^[44-46], 并抑制肿瘤细胞的成熟和凋亡^[47], 进而参与了肿瘤的发展和进展。董建设等^[48]报道, 茜草活性物质茜草酸可抑制 Wnt 信号通路激活, 进而诱导肾细胞癌细胞凋亡。赵凯^[49]研究发现, 黄芪皂苷Ⅱ可能通过 Wnt/β-catenin 信号通路来抑制肾癌细胞的 EMT, 从而阻止肾透明细胞癌的迁移和侵袭。吴潇芸等^[50]研究报道, 蟾蜍皮肤有效成分华蟾素可以调控 Wnt/β-catenin 通路, 进而抑制肾细胞癌细胞的增殖和侵袭。范义增等^[51]研究了水飞蓟宾对肾细胞癌干细胞特性的影响, 发现它可能通过 Wnt/β-catenin 通路抑制肾细胞癌干细胞特性。综上所述, 中药在调节 Wnt/β-catenin 通路方面展现出一定的抗肾细胞癌的潜力。

4.3 其他 水飞蓟宾是一种类黄酮预防性抗癌药物, 在治疗肾癌中具有抗转移作用^[52], 可以通过 AMPK/mTOR 途径诱导自噬, 通过激活自噬抑制肾细胞癌细胞的迁移和侵袭^[53]。Chen 等^[54]研究表明, 粉防己主要成分粉防己碱可通过调节 Akt/NF-κB/MMP-9 信号通路抑制肾细胞癌细胞迁移和侵袭。Lv 等^[55]发现, 红景天苷通过抑制 JAK2/STAT3 通路抑制肾细胞癌细胞增殖阻滞在 G₁ 期。Luan 等^[56]发现, 川芎嗪可能通过抑制 NKG2D 相关信号通路, 进一步抑制上皮-间充质转化, 进而促进肾细胞癌细胞凋亡。陈盛烨等^[57]发现, 马齿苋提取物马齿苋酰胺 E 可通过调控 VHL/HIF-1a 信号通路, 抑制肿瘤组织内部细胞和 786-O 细胞迁移与侵袭。在肿瘤蛋白 p53 诱导核蛋白 2 (TP53INP2) 中, 该核蛋白参与与核激素受体的相互作用, 核激素受体从细胞核进入细胞质, 通过促进核内核糖体生物发生的方式促进蛋白质的合成^[58-59]。Li 等^[60]发现, 茜草酸激活 TP53INP2/TRAFF/caspase-8 通路促进肾细胞癌细胞凋亡, 能升高 TP53INP2、TRAFF 蛋白表达, 抑制小鼠肿瘤的生长, 还能升高裂解型 caspase-3、caspase-8、PARP 水平, 促进 TP53INP2、TRAFF 与 caspase-8 的结合, 并增强了它们的泛素化。综上所述, 多种中药有效成分如粉防己碱、水飞蓟宾、马齿苋酰胺 E、红景天苷、川芎嗪、茜草酸等在调节肾细胞癌相关信号通路方面展现出潜在的治疗作用。

中医药治疗肾细胞癌相关药理作用详见表 1。

表 1 中医药治疗肾细胞癌的相关机制

通路	中药单体	来源	剂量	药理作用	文献
PI3K/Akt/mTOR	连翘苷	连翘	10 μmol/L	调节 786-O 细胞的凋亡和细胞周期, 抑制肾癌细胞的增长	[37]
	黄芪皂苷Ⅱ	黄芪	20 μmol/L	诱导氧化应激来促进细胞凋亡	[38]
	β-榄香烯	莪术	100 μg/mL	诱导细胞凋亡和保护性自噬来抑制肾细胞癌 786-O 细胞的增殖	[39]
	紫草素	紫草	1 μmol/L	激活坏死体复合物 (CDK2、pCDK2), 抑制 Akt/mTOR 信号通路	[40]
	青藤碱	青藤	20 μmol/L	下调 p62 水平, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	[42]
	异甘草素	甘草	3 mmol/L	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导细胞发生自噬	[43]
	茜草酸	茜草	40 μg/mL	抑制 Wnt 信号通路激活, 进而诱导肾细胞癌细胞凋亡	[48]
	黄芪皂苷Ⅱ	黄芪	20 μmol/L	抑制肾癌细胞的 EMT, 从而阻止肾透明细胞癌的迁移和侵袭	[49]
Wnt/β-catenin	华蟾素	蟾蜍皮肤	100 nmol/L	抑制肾细胞癌细胞的增殖和侵袭	[50]
	水飞蓟宾	水飞蓟	60 μmol/L	抑制肾细胞癌细胞干细胞特性	[51]
	水飞蓟宾	水飞蓟	—	诱导自噬, 通过激活自噬抑制肾细胞癌细胞的迁移和侵袭	[53]
AMPK/mTOR	粉防己碱	粉防己	0.5 μmol/L	抑制肾细胞癌细胞迁移和侵袭	[54]
	红景天苷	—	60 μmol/L	抑制肾细胞癌细胞增殖阻滞在 G ₁ 期	[55]
	川芎嗪	—	100 μmol/L	抑制上皮-间充质转化, 进而促进肾细胞癌细胞凋亡	[56]
	马齿苋酰胺 E	马齿苋	40 μmol/L	抑制肿瘤组织内部细胞和 786-O 细胞迁移与侵袭	[57]
TP53INP2/TRAFF/caspase-8	茜草酸	茜草	80 μmol/L	升高 TP53INP2、TRAFF 蛋白表达, 抑制肿瘤的生长; 升高 caspase-3、caspase-8、PARP 水平, 促进 TP53INP2、TRAFF 与 caspase-8 的结合, 并增强它们的泛素化	[60]

虽然中药在肾细胞癌治疗中显示出一定的潜力, 但仍然面临着多方面的挑战。部分研究虽然发现了中药对某些

信号通路的调节作用, 但对于具体的分子机制和相互关系研究不够深入; 目前缺乏大规模临床试验, 很多研究还处

于体外或小样本阶段。因此,未来需要更多科学严谨的研究来支持其在临床应用中的有效性和安全性^[61]。

5 结语

越来越多的证据表明,中药有潜力发展成为各种恶性肿瘤的临床治疗方法,其优势包括对某些恶性肿瘤的有效治疗能力,与化疗、放疗相结合时减少不良反应,对某些癌前病变的化学预防作用,提高生活质量和延长生存期,然而在使用中也存在局限性,且目前多数研究处于细胞层面,水平参差不齐,结果不深入。随着国家对中医药研究的重视,中药在肾细胞癌治疗中具有巨大的潜力,应尽早进入临床,使其充分发挥应有的作用。

参考文献:

- [1] 田子健. CGN 在肾癌中的表达及临床意义[D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [2] Barata P C, Rini B I. Treatment of renal cell carcinoma: current status and future directions[J]. *CA cancer J clin*, 2017, 67(6): 507-524.
- [3] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [4] 赵伟鹏. 肾癌的现代治疗方法[J]. 肿瘤, 1987, 7(2): 91-92.
- [5] 彭亚辉. 肾癌中医体质特征分析及辨证中药干预的疗效观察[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [6] 叶璐, 何若莘. 中医治疗肾肿瘤[J]. 浙江中西医结合杂志, 2010, 20(10): 603-604.
- [7] 沈庆法. 肾癌术后的中医药治疗体会[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 30-31.
- [8] 张崇泉. 中华医书集成(内科类三)[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1999.
- [9] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [10] 高宇, 王晞星. 肾癌中医病因病机探析[J]. 吉林中医药, 2013, 33(10): 978-979.
- [11] 邹玺, 张力, 刘沈林. 刘沈林教授治疗肾癌经验[J]. 新中医, 2014, 46(1): 14-16.
- [12] 吴红群, 周恩超. 周恩超教授治疗肾癌术后肾衰竭的临床经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(4): 341-342.
- [13] 方莉, 马红珍. 马红珍治疗肾癌术后验案三则[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(4): 299-300.
- [14] 张弛, 李菁, 林丽珠. 林丽珠辨治肾癌经验探析[J]. 中医肿瘤学杂志, 2019, 1(5): 59-63.
- [15] 施国海, 叶定伟. 2009年《中国肾细胞癌诊断治疗指南》更新内容解读[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2010, 2(1): 54-56.
- [16] 浦文秀, 邹玺. 巧用清热利湿法治疗肾癌术后肌酐升高[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(12): 172-173.
- [17] 董建设, 赵俊峰, 张林超, 等. 瞿麦对肾癌细胞增殖、凋亡、侵袭和迁移的调控[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2727-2731.
- [18] 周微红, 羲颖. 周维顺治疗肾癌经验[J]. 江西中医药, 2012, 43(2): 12.
- [19] 毕向雁, 刘苓霜. 刘苓霜辨证治疗肾癌经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(5): 531-534.
- [20] 隋建梅, 李慧杰. 齐元富教授运用中医药治疗肾癌经验[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(9): 3-4.
- [21] 缪昊均, 沈敏鹤, 阮善明, 等. 吴良村教授治疗肾癌经验[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(2): 242-244.
- [22] 倪钊, 丁国富, 王勤章, 等. 肾癌根治性切除术后联合中药治疗的疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(9): 997; 1000.
- [23] 高阳, 史有阳, 邱运华, 等. 补肾健脾方对透明细胞肾细胞癌术后患者生活质量的影响[J]. 中医研究, 2023, 36(11): 26-29.
- [24] 张立双, 张伯礼, 张俊华, 等. 软坚散结法临床应用规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 1897-1901.
- [25] 黎朝桢. 软坚散结中药治疗肾癌疗效分析[J]. 按摩与康复医学, 2015, 6(5): 74-75.
- [26] 张辰岑, 尤建良. 微调五号方或联合生物反应调节剂对Ⅲ、Ⅳ期肾癌患者生存质量影响的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(2): 447-450.
- [27] 王书惠, 刘海英, 王程圆, 等. 中药微调五号方联合生物反应调节剂对肾癌患者肿瘤标志物及生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8): 2151-2154.
- [28] 赵宇. 健脾益肾清热化湿汤应用于治疗气虚湿热互结型肾病综合征的疗效观察[J]. 养生保健指南, 2021, 20(24): 99.
- [29] 彭晓峰. 利肾化浊汤联合生物制剂治疗下焦湿热型晚期肾癌的临床疗效观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [30] Ye X T, Ruan J W, Huang H, et al. PI3K-Akt-mTOR inhibition by GNE-477 inhibits renal cell carcinoma cell growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(10): 9489-9499.
- [31] Pal S K, Quinn D I. Differentiating mTOR inhibitors in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2013, 39(7): 709-719.
- [32] Husseinzadeh H D, Garcia J A. Therapeutic rationale for mTOR inhibition in advanced renal cell carcinoma [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2011, 6(3): 214-221.
- [33] Konings I R H M, Verweij J, Wiemer E A, et al. The applicability of mTOR inhibition in solid tumors[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2009, 9(3): 439-450.
- [34] Motzer R J, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial [J]. *Lancet*, 2008, 372(9637): 449-456.
- [35] Wang L, Fang Z Y, Gao P X, et al. GLUD1 suppresses renal tumorigenesis and development *via* inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 975517.
- [36] Huang Y, Wu S, Zhang Y, et al. Antitumor effect of triptolide in T-cell lymphoblastic lymphoma by inhibiting cell viability, invasion, and epithelial-mesenchymal transition *via* regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 769-779.
- [37] 吴林斌, 吴元肇, 李晓丹, 等. 连翘苦经 PI3K/Akt 信号通路干预肾细胞癌的机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(10):

- 2377-2382.
- [38] 赵凯, 尹心宝, 张宗亮, 等. 黄芪皂苷Ⅱ对肾透明细胞癌细胞生长抑制作用及机制[J]. 山东大学学报(医学版), 2023, 61(1): 10-16.
- [39] Zhan Y H, Liu J, Qu X J, et al. β -Elemene induces apoptosis in human renal-cell carcinoma 786-O cells through inhibition of MAPK/ERK and PI3K/Akt/mTOR signalling pathways [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(6): 2739-2744.
- [40] Markowitsch S D, Vakhrusheva O, Schupp P, et al. Shikonin inhibits cell growth of sunitinib-resistant renal cell carcinoma by activating the necrosome complex and inhibiting the Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(5): 1114.
- [41] Markowitsch S D, Schupp P, Lauckner J, et al. Artesunate inhibits growth of sunitinib-resistant renal cell carcinoma cells through cell cycle arrest and induction of ferroptosis [J]. *Cancers*, 2020, 12(11): 3150.
- [42] Deng F, Ma Y X, Liang L, et al. The pro-apoptosis effect of sinomenine in renal carcinoma via inducing autophagy through inactivating PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1269-1274.
- [43] 辛红, 孙鹏然, 宋鹏, 等. 异甘草素对人肾透明细胞癌786-O细胞抗癌作用及分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 83-89.
- [44] Wang B, Sun L W, Li J D, et al. miR-577 suppresses cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition by regulating the WNT2B mediated Wnt/ β -catenin pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 2753-2761.
- [45] Han P, Li J W, Zhang B M, et al. The lncRNA CRNDE promotes colorectal cancer cell proliferation and chemoresistance via miR-181a-5p-mediated regulation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 9-21.
- [46] Siar C H, Ishak I, Ng K H. Podoplanin, E-cadherin, β -catenin, and CD44v6 in recurrent ameloblastoma: their distribution patterns and relevance [J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(1): 51-58.
- [47] Zhang J J, Li Q, Xue B, et al. MALAT1 inhibits the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colon cancer cells and affects cell proliferation and apoptosis [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(3): 357-364.
- [48] 董建设, 赵俊峰, 张林超, 等. 茜草酸通过Wnt信号通路对肾癌细胞生物学特性的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2241-2244.
- [49] 赵凯. 黄芪皂苷Ⅱ对肾透明细胞癌凋亡、迁移和侵袭的作用和机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [50] 吴潇芸, 郑盛锋, 张明津, 等. 华蟾素对Wnt/ β -catenin通路抑制肾癌细胞增殖及侵袭的影响[J]. 广东医学, 2021, 42(10): 1172-1176.
- [51] 范义增, 淡炜超, 白欣姗, 等. 水飞蓟宾通过Wnt/ β -catenin通路抑制肾癌细胞干细胞特性[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(6): 454-459.
- [52] Cao Q, Bai P. Role of autophagy in renal cancer[J]. *J Cancer*, 2019, 10(11): 2501-2509.
- [53] Zeng J, Liu W, Li F. Mp92-15 suppression of chaperone-mediated autophagy: A novel mechanism of action of silibinin against bladder and renal cancer[J]. *J Urology*, 2016, 195(4): e1167.
- [54] Chen S R, Liu W, Wang K, et al. Tetrandrine inhibits migration and invasion of human renal cell carcinoma by regulating Akt/NF- κ B/MMP-9 signaling[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173725.
- [55] Lv C, Huang Y, Liu Z X, et al. Salidroside reduces renal cell carcinoma proliferation by inhibiting JAK2/STAT3 signaling[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 17(1): 41-47.
- [56] Luan Y, Liu J, Liu Z X, et al. Tetramethylpyrazine inhibits renal cell carcinoma cells through inhibition of NKG2D signaling pathways[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4): 1704-1712.
- [57] 陈盛烨, 黄航, 叶挺宇, 等. 马齿苋酰胺E干预肾癌的作用机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(6): 1672-1680.
- [58] Romero M, Zorzano A. Role of autophagy in the regulation of adipose tissue biology [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18 (13): 1435-1445.
- [59] Li X J, Hu D X, Li Y, et al. Overexpression of TP53INP2 promotes apoptosis in clear cell renal cell cancer via caspase-8/TRAF6 signaling pathway [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 1-23.
- [60] Li X J, He A, Liu C X, et al. Pachymic acid activates TP53INP2/TRAF6/caspase-8 pathway to promote apoptosis in renal cell carcinoma cells[J]. *Environ Toxicol*: 1-6 (2024-04-01) [2024-08-01]. doi: 10.1002/tox. 24195.
- [61] 赵凤英, 李斌斌, 谢雁鸣, 等. 基于关联规则分析真实世界的肾恶性肿瘤联合用药特征[J]. 世界中医药, 2022, 17(21): 3083-3088; 3095.