

· 综 述 ·

以环状 RNA 为靶点的中药抗肿瘤治疗研究进展

刘 洁¹ 林久茂^{1,2,3}

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是一组分子呈封闭环状结构, 不具有编码功能的转录本。由于其共价闭合的环结构, 没有 3' 和 5' 末端, 因此不易被外切酶降解^[1]。与线性 RNA 比较, 它更为保守和稳定, 广泛存在于真核细胞的细胞质中。1976 年, Sanger HL 等^[2] 首次在植物病毒中发现了单链共价闭合 circRNA 分子。但受限于当时的技术水平, circRNA 一度被认为是没有生物学功能的错误剪接体。随着测序技术的发展, circRNA 在表观遗传学、转录调控和转录后调控等方面得到了越来越多的认识。研究表明, circRNA 异常表达会导致机体的紊乱, 引发疾病, 甚至产生恶性肿瘤^[1, 3]。近年来, circRNA 作为一种潜在的肿瘤诊断和治疗的生物标志物, 逐渐成为肿瘤研究的新热点。许多研究证实, 中医中药抗肿瘤具有良好的减毒增效作用^[4, 5]。本文就 circRNA 在肿瘤发生发展中的作用进行总结, 并整理中医药对肿瘤相关 circRNA 的调控机制, 为以 circRNA 为靶点, 进一步拓展中药抗肿瘤研究提供新思路。

1 circRNA 产生机制 circRNA 的形成与反向剪接密切相关。反向剪接是指上游剪接受体位点和下游剪接供体位点两侧内含子序列环合形成的闭环 RNA 分子^[3]。circRNA 主要来自外显子或内含子。根据来源的不同, 产生 circRNA 的机制也不同。2013 年, Jeck WR 等^[6] 提出来源于外显子 circRNA 产生的两种机制, 套索驱动和内含子配对环化机制。套索驱动环化机制是将一个外显子 3' 端的剪接受体与另一个外显子 5' 端的剪接受体共价结合, 然后去除内含子形成。内含子配对环化机制即通过反向重复元件 (例如 Alu 元件) 之间的碱基对, 利用碱基互补配原则自身环化, 再切除内含子而形成^[7]。从内

含子来源对其进行研究的很少。Zhang Y 等^[8] 认为 circRNA 也可以由剪接过程中从分支结构中分离出来的内含子套索产生。

2 circRNA 功能与肿瘤发生发展的关系 研究发现, circRNA 能在基因组和染色体水平对基因表达进行调控^[3]。根据 circRNA 生物效应, 其功能可以概括为蛋白质分子海绵 (circRNA 通过吸附 miRNA, 减少 miRNA 与 mRNA 结合, 从而影响 mRNA 的表达水平)、蛋白质诱饵 (circRNA 可与蛋白质相结合, 进而影响蛋白质功能)、蛋白质骨架 (circRNA 是蛋白质骨架, 促进相关酶的磷酸化、乙酰化, 最终使得反应动力学改变)、蛋白质翻译等^[9]。这些功能参与生物的生长发育, 并与疾病的发生发展关系密切。Zhao Z 等^[10] 通过检索 circRNA 与疾病相关的文献, 发现 330 种 circRNA 与 48 类疾病有关。大量文献证实 circRNA 在肿瘤组织中有差异性表达, 成为癌症的致癌基因或肿瘤的抑制基因, 参与肿瘤发生发展的全过程^[11-25]。随着 circRNA 研究的深入, 越来越多肿瘤相关 circRNA 的生物学功能及其作用途径或作用靶标被阐明, 见表 1。同时, 以 circRNA 为靶点揭示中药及其有效成分的抗肿瘤作用机制, 见表 2。

3 circRNA 参与肿瘤增殖、凋亡、转移 肿瘤的发生发展与肿瘤细胞的增殖、凋亡和转移密不可分。研究发现, 大多数癌症类型的 circRNA 水平普遍下降, 表明细胞增殖与这些转录本的稳态水平之间存在联系^[33]。磷酸肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K) 是一种重要的癌症相关基因, 通过调控下游蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 分子, 参与细胞的生长、增殖、分化以及糖代谢等过程。P38 蛋白激酶可以通过调控半胱氨酸蛋白酶 (caspase) 家族上下游通路, 进而诱导细胞凋亡。上皮细胞 - 间充质转化 (epithelial- mesenchymal transition, EMT) 通过降低 E- 钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达, 使上皮细胞获得更高的迁移能力, 促使来源于上皮细胞的恶性肿瘤发生迁移、侵袭。研究发现, circRNA 通过影响 PI3K-Akt、P38、EMT 等途径, 参与肿瘤细胞增殖、凋亡、转移等生物学过程^[12, 13, 17, 18, 20, 21, 24, 25]。

周旭红^[26] 发现 circ_0013290 在肝细胞肝癌中

基金项目: 福建省自然科学基金 (No. 2019J01355); 福建省中医药科研课题 (No. 2017FJZY203)

作者单位: 1. 福建中医药大学中西医结合研究院 (福州 350122); 2. 福建省中西医结合老年性疾病重点实验室 (福州 350122); 3. 中西医结合基础福建省高等学校重点实验室 (福州 350122)

通讯作者: 林久茂, Tel: 0591-22861165, E-mail: linjiu-mao@fjtcn.edu.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210315. 025

表 1 不同 circRNA 在肿瘤中的生物学功能及其作用途径 / 靶标

circRNA	肿瘤类型	生物学功能	途径 / 靶标	参考文献
circCRIM1	鼻咽癌	蛋白质分子海绵	miR-422a/FOXQ1 途径	[11]
circ_0067934	肺腺癌	蛋白质分子海绵	miR-545/E2F7 途径	[12]
circSKA3	肺腺癌	蛋白质诱饵	与 Tks5 和整联蛋白 β 1 结合, 形成侵袭伪足, 增强侵袭能力	[13]
circ_002178	肺腺癌	蛋白质分子海绵	miR-34/PDL1 途径	[14]
circHIPK3	肺癌	蛋白质分子海绵	miR124-3p/STAT3/PRKAA/AMPK α 途径	[15]
circ_0008285	乳腺癌	蛋白质分子海绵	miR-1275/ATG7/ULK1 途径	[16]
circ_0072391	肝母细胞瘤	蛋白质分子海绵	miR-503-5p/IGF2/PI3K-Akt 途径	[17]
circ_0004194	肝癌	蛋白质翻译	编码新蛋白, 活化 Wnt/ β -catenin 途径	[18]
circ_0082002	肝癌	蛋白质分子海绵	miR-30-5p / snail / DPP4 途径	[19]
circ_0000384	胃癌	蛋白质骨架	促使 KAT7 乙酰化, 调控 p21, p27, Twist1 和 E-cadherin	[20]
circFNDC3B	结肠癌	蛋白质翻译	编码新蛋白, 调控 Snai1/FBP1/EMT 途径	[21]
circ_0005963	大肠癌	蛋白质分子海绵	miR-122/PKM2, 促进糖酵解	[22]
circ_001971	大肠癌	蛋白质分子海绵	miR-29c-3p/VEGFA 途径	[23]
circ_001621	骨肉瘤	蛋白质分子海绵	miR-578/CDK4/MMP9/VEGF 途径	[24]
circ_0047688	胶质瘤	蛋白质分子海绵	miR-125a-3p/p38-MAPK 途径	[25]

表 2 中药单体对肿瘤相关 circRNA 的调控作用

中药	肿瘤类型	circRNA 调控作用	参考文献
季德胜蛇药	肝细胞肝癌	通过 circ_0013290 抑制肿瘤增殖	[26]
槲皮素	结直肠癌	预测通过 circRNA-miRNA-mRNA 网络诱导肿瘤凋亡	[27]
苦参碱	胶质瘤	通过 PI3K/AKT 和 Wnt- β -catenin 途径, 下调 circ_104075 和 BCL9, 诱导凋亡	[28]
紫草素	宫颈癌	通过 ciRS-7/miR-7/FAK 轴, 调节肿瘤迁移能力	[29]
灯盏乙素	乳腺癌	通过 circOXNAD1, 影响 EMT 调节肿瘤迁移能力	[30]
姜黄素	鼻咽癌	预测通过 circRNA-miRNA-mRNA 网络, 影响 EGFR、STAT3、GRB2 途径, 逆转放疗耐受	[31]
姜黄素	鼻咽癌	通过 circRNA_102115/miR-335-3p/MAPK1 途径, 逆转放疗耐受	[32]

有差异性表达且与临床分期有关联, 在季德胜蛇药含药血清对肝癌细胞处理后, circ_0013290 明显趋于正常水平, 通过 CCK-8 法测得肿瘤细胞抑制率升高, 提示季德胜蛇药可能通过 circ_0013290 抑制肿瘤细胞增殖。已有研究报道槲皮素可以诱导结直肠癌细胞 Hct-116 凋亡, Zhang Z 等^[27]通过采用全转录组测序建立 circRNA 谱, 发现 Hct-116 细胞经槲皮素处理后相较于未经槲皮素处理有 131 个 circRNA 差异表达, 再通过生物信息学分析预测, 发现槲皮素可能通过 circRNA-miRNA-mRNA 网络激活环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 等途径, 诱导结直肠癌细胞凋亡。此外, 研究发现苦参碱可能通过抑制 PI3K/AKT 和 Wnt/ β -catenin 途径, 下调 circ_104075 和 B 细胞淋巴瘤 9 原癌基因 (B-cell lymphoma 9, BCL9) 的表达, 从而诱导胶质瘤细胞凋亡^[28]。黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 属于一种蛋白酪氨酸激酶, 与细胞迁移密切相关。郝臻凤^[29]研究发现, 在宫颈癌中, 紫草素通过 ciRS-7/miR-7/FAK 轴向调节肿瘤迁移能力。倪广惠

等^[30]研究也证实, 灯盏乙素在乳腺癌细胞中通过调控与 EMT 相关的 circOXNAD1 表达, 影响乳腺癌细胞的转移能力。

4 circRNA 参与肿瘤耐药 肿瘤发展到后期, 会出现不同程度恶变, 针对晚期肿瘤的治疗, 化疗有着不错疗效, 但原发性耐药或获得性耐药都会导致治疗的失败。Hua X 等^[34]认为, circRNA 有大量未知的生理过程和生物信号途径参与耐药。研究发现, circ_0005963 在耐奥沙利铂的大肠癌细胞中作为 miR-122 内源竞争分子, 上调 M2 型丙酮酸激酶 (pyruvate kinase subtype M2, PKM2) 表达, 从而促进糖酵解产生 ATP, 使得药物外排泵有能量把药物泵出细胞, 最终产生耐药^[22]。

Yang J 等^[31]通过生物信息学分析预测姜黄素可能利用 circRNA 蛋白质分子海绵功能抑制表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor bound protein2,

GRB2) 的表达, 实现鼻咽癌放射敏作用。Zhu D 等^[32]在此基础上, 进一步探究发现姜黄素可调控 circRNA_102115/miR-335-3p/MAPK1 网络, 增强鼻咽癌细胞系的放射敏感性。

5 circRNA 参与肿瘤自噬 自噬是肿瘤细胞物质代谢的重要过程, 对肿瘤的发生发展具有双面性(成瘤前防癌, 成瘤后促癌)。研究人员通过 circRNA 高通量测序筛选自噬相关的 circRNA, 发现 circ_0008285 在乳腺癌组织中升高了 3.2 倍, 其具体作用机制可能与自噬相关蛋白 7 (recombinant autophagy related protein 7, ATG7) 有关^[16]。Chen X 等^[15]在肺癌细胞系中沉默 circHIPK3 表达, 发现 circHIPK3 的缺失, 会促使 AMP 活化蛋白激酶 $\alpha 2$ 催化亚基 (AMP activated protein kinase $\alpha 2$ catalytic subunit, PRKAA) 磷酸化, 进而诱导细胞自噬的发生。自噬是细胞应激状态下的调节机制, 与中医阴阳理论有着共通之处。防癌作用的自噬是阴阳平衡的体现, 促癌作用的自噬则是阴阳失调的表现。通过对 circRNA 的研究, 可进一步了解中医药对肿瘤自噬的影响。

6 circRNA 参与肿瘤血管生成 恶性肿瘤进一步发展会造成血管生成。血管生成主要原因是血管形成基因与抑制基因的平衡关系被打破, 肿瘤血管生成过度, 促使癌症病情恶化。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是血管生成的关键因子, Ji X 等^[14]发现, circ_001621 可以调控基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 和 VEGF 的表达, 从而参与肿瘤血管生成过程。Chen C 等^[23]在大肠癌细胞系中发现 circ_001971 可调控 VEGFA 表达, 影响肿瘤细胞增殖、迁移以及人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 血管形成能力。中医学认为血脉瘀阻与血管生成联系密切, 活血化瘀药对血管生成具有双向调节作用^[35, 36]。为研究活血化瘀药对肿瘤血管生成具体作用机制, 可以 circRNA 为切入点, 探讨其对血管形成基因与抑制基因的影响。

7 circRNA 参与肿瘤免疫调控 临床免疫疗法是通过增强免疫细胞识别和攻击癌细胞能力, 激发及增强机体免疫功能, 促使癌症好转的一种有效手段。目前增强免疫应答能力, 避免免疫逃逸是肿瘤免疫调控研究关键所在^[37]。Wang J 等^[14]报道, 在肺腺癌中 circ_002178 可以诱导 T 细胞衰竭, 调控细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death 1 ligand 1, PDL1) 和细胞程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD1) 的表达, 最终造成免疫逃逸。

Huang XY 等^[19]通过小鼠体内实验和临床数据研究, 发现 circ_0082002 与肿瘤浸润性 CD8⁺ 淋巴细胞密度存在负向调节关系。中医学认为“正气存内, 邪不可干”, 强调“正气”在机体防御疾病的重要作用, “正气”即人体的免疫功能, 中医学扶正 (益气) 就是强调提高机体的免疫功能达到治疗或防御疾病的作用。中药治疗肿瘤疾病以“扶正祛邪”为原则, 组方多用益气补虚类药物提高患者免疫力^[38]。将益气补虚类中药和 circRNA 相联系, 有利于发现更多中医药作用机制, 推动肿瘤免疫发展。

8 circRNA 与中医证候关系 中医学肿瘤病机归纳为 5 个方面: 脏器失调, 气滞血瘀, 痰湿久留, 毒邪内盛, 正气亏虚^[39]。针对气滞血瘀这一病机, 高嘉良^[40]通过临床数据分析以及高通量测序, 筛选出 4 个与气滞血瘀密切相关的 circRNA。Chen G 等^[41]为筛选预测血府逐瘀胶囊 (XFZYC) 疗效的敏感生物标志物, 以确定气滞血瘀证的发病机制, 采用病例对照试验, 对非编码 RNA 进行测序, 发现 560 个 circRNA 与 XFZYC 的作用机制有关。由此说明 circRNA 与肿瘤中医证候是存在联系的。

9 小结与展望 circRNA 作为非编码 RNA 的一种, 继 microRNA、long non-coding RNA 之后成为肿瘤研究的新热点, 大量文献表明其通过调控肿瘤相关因子, 参与肿瘤细胞增殖、凋亡、转移、耐药、免疫等生物过程, 进而影响肿瘤的发生发展。同时, 部分中药单体也被证实通过调控肿瘤相关 circRNA 发挥抗肿瘤作用。

但是关于中医药调控肿瘤相关 circRNA 的报道数量有限, 仍有很大的研究空间。首先, 调控途径不应局限于“蛋白质分子海绵”这一生物功能, 还可以从“蛋白质诱饵”“蛋白质骨架”“蛋白质翻译”等生物学功能进行研究; 其次, 由于中药药物成分复杂, 可以 circRNA 为靶点进行中药抗肿瘤的有效成分筛选, 构建有效成分-circRNA 药靶作用网络; 再次, 可以紧抓“辨证论治”这一中医治病精髓, 以 circRNA 为靶点开展肿瘤证候相关研究, 在分子生物层面揭示中医证候内涵。因此, 以 circRNA 为靶点的中药抗肿瘤研究, 尚需进一步深化, 从而为中医药抗肿瘤治疗及其药物研发提供新途径。

参 考 文 献

- [1] Qu S, Yang X, Li X, et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs[J]. Cancer Lett, 2015, 365 (2): 141-148.

- [2] Sanger HL, Klotz G, Riesner D, et al. Viroids are single-stranded covalently closed circular RNA molecules existing as highly base-paired rod-like structures[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1976, 73 (11): 3852–3856.
- [3] Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, et al. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20 (11): 675–691.
- [4] 田劭丹, 陈信义. 中医药治疗恶性肿瘤特色与优势[J]. *现代中医临床*, 2019, 26 (2): 8–17.
- [5] 刘瑞, 花宝金. 中医药参与肿瘤综合治疗模式现状与分析[J]. *中国肿瘤*, 2014, 23 (4): 311–315.
- [6] Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats[J]. *RNA*, 2013, 19 (2): 141–157.
- [7] Kelly S, Greenman C, Cook PR, et al. Exon skipping is correlated with exon circularization[J]. *J Mol Biol*, 2015, 427 (15): 2414–2417.
- [8] Zhang Y, Zhang XO, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs[J]. *Mol Cell*, 2013, 51 (6): 792–806.
- [9] Huang A, Zheng H, Wu Z, et al. Circular RNA-protein interactions: functions, mechanisms, and identification[J]. *Theranostics*, 2020, 10 (8): 3503–3517.
- [10] Zhao Z, Wang K, Wu F, et al. circRNA disease: a manually curated database of experimentally supported circRNA-disease associations[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (5): 475.
- [11] Hong X, Liu N, Liang Y, et al. Circular RNA CRIM1 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma metastasis and docetaxel chemoresistance through upregulating FOXQ1[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 33.
- [12] Qiu M, Xia W, Chen R, et al. The circular RNA circPRKCI promotes tumor growth in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (11): 2839–2851.
- [13] Du WW, Yang W, Li X, et al. The Circular RNA circSKA3 binds integrin β 1 to induce invadopodium formation enhancing breast cancer invasion[J]. *Mol Ther*, 2020, 28 (5): 1287–1298.
- [14] Wang J, Zhao X, Wang Y, et al. circRNA-002178 act as a ceRNA to promote PDL1/PD1 expression in lung adenocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (1): 32.
- [15] Chen X, Mao R, Su W, et al. Circular RNA circHIPK3 modulates autophagy via MIR124-3p-STAT3-PRKAA/AMPK α signaling in STK11 mutant lung cancer[J]. *Autophagy*, 2020, 16 (4): 659–671.
- [16] Liang G, Ling Y, Mehrpour M, et al. Autophagy-associated circRNA circCDYL augments autophagy and promotes breast cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 65.
- [17] Zhen N, Gu S, Ma J, et al. CircHMGCS1 promotes hepatoblastoma cell proliferation by regulating the IGF signaling pathway and glutaminolysis[J]. *Theranostics*, 2019, 9 (3): 900–919.
- [18] Liang WC, Wong CW, Liang PP, et al. Translation of the circular RNA circ β -catenin promotes liver cancer cell growth through activation of the Wnt pathway[J]. *Genome Biol*, 2019, 20 (1): 84.
- [19] Huang XY, Zhang PF, Wei CY, et al. Circular RNA circMET drives immunosuppression and anti-PD1 therapy resistance in hepatocellular carcinoma via the miR-30-5p/snail/DPP4 axis[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 92.
- [20] Jie M, Wu Y, Gao M, et al. CircMRPS35 suppresses gastric cancer progression via recruiting KAT7 to govern histone modification[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 56.
- [21] Pan Z, Cai J, Lin J, et al. A novel protein encoded by circFNDC3B inhibits tumor progression and EMT through regulating Snail in colon cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 71.
- [22] Wang X, Zhang H, Yang H, et al. Exosome-delivered circRNA promotes glycolysis to induce chemoresistance through the miR-122-PKM2 axis in colorectal cancer[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14 (3): 539–555.
- [23] Chen C, Huang Z, Mo X, et al. The circular RNA 001971/miR-29c-3p axis modulates colorectal cancer growth, metastasis, and angiogenesis through VEGFA[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39 (1): 91.
- [24] Ji X, Shan L, Shen P, et al. Circular RNA circ_001621 promotes osteosarcoma cells proliferation and migration by sponging miR-578 and regulat-

- ing VEGF expression[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (1): 18.
- [25] He J, Huang Z, He M, et al. Circular RNA MAPK4 (circ-MAPK4) inhibits cell apoptosis via MAPK signaling pathway by sponging miR-125a-3p in gliomas[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 17.
- [26] 周旭红. 季德胜蛇药通过调控 hsa_circ_0013290 抑制肝细胞肝癌的机制探讨[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [27] Zhang Z, Li B, Xu P, et al. Integrated whole transcriptome profiling and bioinformatics analysis for revealing regulatory pathways associated with quercetin-induced apoptosis in HCT-116 cells[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 798.
- [28] Chi G, Xu D, Zhang B, et al. Matrine induces apoptosis and autophagy of glioma cell line U251 by regulation of circRNA-104075/BCL-9[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 308: 198–205.
- [29] 郝臻凤. ciRS-7/miR-7/FAK 调节轴对宫颈癌侵袭转移的影响及紫草素干预机制的研究[D]. 江苏: 扬州大学, 2015.
- [30] 倪广惠, 刘加美, 赵正波, 等. 灯盏乙素对乳腺癌细胞中环状 RNA OXNAD1 与 SMARCA5 的影响[J]. *云南中医学院学报*, 2017, 40 (2): 24–26.
- [31] Yang J, Zhu D, Liu S, et al. Curcumin enhances radiosensitization of nasopharyngeal carcinoma by regulating circRNA network[J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59 (2): 202–214.
- [32] Zhu D, Shao M, Yang J, et al. Curcumin enhances radiosensitization of nasopharyngeal carcinoma via mediating regulation of tumor stem-like cells by a circRNA network[J]. *J Cancer*, 2020, 11 (8): 2360–2370.
- [33] Bachmayr-Heyda A, Reiner AT, Auer K, et al. Correlation of circular RNA abundance with proliferation—exemplified with colorectal and ovarian cancer, idiopathic lung fibrosis, and normal human tissues[J]. *Sci Rep*, 2015, 5 (1): 8057.
- [34] Hua X, Sun Y, Chen J, et al. Circular RNAs in drug resistant tumors[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109233.
- [35] 缪黎玮, 叶丽红. 肿瘤血瘀证和活血化瘀药对血管生成的作用[J]. *吉林中医药*, 2015, 35 (5): 521–523, 529.
- [36] 郭琳, 何芙蓉. 活血化瘀药物和抗肿瘤血管生成治疗——中西医对肿瘤血管生成治疗认识的分歧与统一[J]. *医学与哲学 (临床决策论坛版)*, 2009, 30 (5): 72–74.
- [37] 肖鹏, 曹雪涛, 王青青. 恶性肿瘤免疫治疗的现状及展望[J]. *实用肿瘤杂志*, 2016, 31 (1): 5–9.
- [38] 顾军花, 刘嘉湘. 刘嘉湘教授“扶正治癌”理论核心及运用方法[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37 (4): 495–499.
- [39] 游捷. 中医肿瘤病机、治疗与疗效评定的探讨[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38 (2): 158–160.
- [40] 高嘉良. 气滞血瘀证诊断量表及其 circRNA 差异表达研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [41] Chen G, He H, Hu K, et al. Sensitive biomarker analysis of Xue-Fu-Zhu-Yu Capsule for patients with qi stagnation and blood stasis pattern: A nested case-control study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 7182865.
- (收稿: 2020-07-20 在线: 2021-05-14)
- 责任编辑: 赵芳芳