

· 清燥救肺汤抗肺癌研究专题 ·

[编者按] 肺癌常有干咳少痰、痰中带血、声音嘶哑等燥热伤肺表现,放化疗后更为明显。患者虽采取西医放化疗等综合治疗手段,死亡率仍高居恶性肿瘤首位。抑制肺癌增殖同时又能缓解肺癌燥热是临床亟需解决的实际问题。清燥救肺汤为清代名医喻嘉言“清热润燥”代表方,主治燥热伤肺重症,与肺癌燥热病机相符,能较好地缓解燥热伤肺主证,故常用于肺癌临床治疗中并为名老中医推崇。为此本课题组展开前期研究,证实该方能显著抑制肺癌细胞增殖,但其缓解肺癌燥热的机制尚不清楚。课题组从“润燥”功效出发,研究了该方对肺癌细胞内水的影响,结果表明,该方能显著增加肺癌细胞内结合水的含量(该检测方法已申请专利)。课题组借鉴“水的形态与能量代谢密切相关,细胞内结合水越多,其氢键可使酶活性中心的空间构象不易改变,无法与底物结合,致使酶催化活性降低,能量代谢减弱”的现代科研成果,提出“清燥救肺汤是多靶点酶抑制剂,通过润燥增加肺癌细胞结合水含量,清热抑制其能量代谢限速酶活性,达到缓解肺癌燥热的清热润燥抑癌功效”的科学假说。并通过检测肺癌细胞各能量代谢途径限速酶活性及中间代谢产物变化,进一步明确该方的“清热”机制及作用靶点,为诠释肺癌“清热润燥”治法科学内涵提供参考。中药复方是我国特有的药物应用形式,因其多成分多靶点的特点,应对复杂性疾病,显示了独特的疗效。虽然目前对复方多成分研究取得很大进展,但对多靶点研究仍不够深入。本课题尝试从多靶点酶抑制剂角度探索清燥救肺汤“清热润燥”抗肺癌机制,可为中药多靶点抗肿瘤研究提供新思路。

清燥救肺汤抗肺癌疗效机制研究进展

余功, 胡桥, 李佳萍, 谢斌*

(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] 肺癌是目前我国死亡率居首位的恶性肿瘤,严重危害着人民健康。近年来,中医药在肺癌综合治疗模式中占有越来越重要的地位,其在促进患者术后恢复,减轻放化疗副作用、有效延长患者生存期等方面具有独特优势。清燥救肺汤主治燥热伤肺,气阴两伤证,与肺癌燥热病机相符,常用于肺癌临床治疗,疗效确切,实验与临床研究亦证实清燥救肺汤具有良好的抗肺癌效果,具有广阔的应用前景。该文查阅中国知网,维普数据,万方数据,PubMed等数据库近年来相关文献资料,发现目前对清燥救肺汤抗肺癌相关研究报道较少,其抗肺癌的具体作用机制尚缺乏系统、全面地阐述。因此该文系统总结近年来清燥救肺汤抗肺癌临床应用,全面探讨清燥救肺汤抗肺癌的作用机制,总结其对肺癌细胞相关信号通路,肺癌细胞能量代谢的影响等研究成果,明确该方能显著抑制肺癌细胞上皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),核转录因子- κ B(nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B)/细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)信号通路;Janus 蛋白酪氨酸激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导和转录活化蛋白 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)信号通路;并通过降低肺癌细胞葡萄糖摄取速率,下调糖酵解关键限速酶活性,进而抑制肺癌细胞能量代谢,减少相关代谢产物生成,促进肺癌细胞凋亡,抑制其增殖、侵袭与转移,为该方抗肺癌进一步深入研究与临床应用提供新思路。

[关键词] 肺癌; 清燥救肺汤; 细胞信号通路; 能量代谢

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5; R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2020)04-0042-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192422

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190903.1340.005.html>

[网络出版时间] 2019-09-03 14:11

Anti-lung Cancer Mechanism of Qingzao Jiufei Tang

YU Gong, HU Qiao, LI Jia-ping, XIE Bin*

(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[收稿日期] 20190505(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81660729);江西省卫生计生委中医药课题项目(2017A232)

[第一作者] 余功, 硕士, 讲师, 从事中医药抗肿瘤研究, E-mail: 172470535@qq.com

[通信作者] * 谢斌, 博士, 教授, 从事中医药抗肿瘤研究, E-mail: 331080826@qq.com

[Abstract] Lung cancer is currently the leading malignant tumor in China, which seriously endangers people's health. Nowadays, traditional Chinese medicine (TCM) has played an increasingly important role in the comprehensive treatment of lung cancer. It has unique advantages in promoting postoperative recovery, reducing the side effects of radiotherapy and chemotherapy, and effectively prolonging the lifetime of patients. Qingzao Jiufei Tang is mainly used to treat the syndrome of Qi-Yin deficiency due to dryness-heat injury to the lungs. The experimental and clinical studies have confirmed that Qingzao Jiufei Tang has a good anti-lung cancer effect and broad application prospects. In this paper, we reviewed relevant literatures through China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Weipu Data, Wanfang Data, PubMed and other databases in recent years, and found a few reports on the anti-lung cancer effect of Qingzao Jiufei Tang. There was still a lack of systematic and comprehensive explanation for its specific mechanism of action against lung cancer. This paper systematically summarized the clinical application of Qingzao Jiufei Tang against lung cancer in recent years, as well as its effects through cell-related signaling pathways and energy metabolism against lung cancer cells. It is clear that this decoction can significantly inhibit the signaling pathways of epithelial growth factor receptor (EGFR), nuclear transcription factor kappa B (NF- κ B) /intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), and Janus kinase 2 (JAK2) /signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) of the lung cells. It could also inhibit energy metabolism of tumor cells, and reduce the production of relevant metabolites. This will provide new ideas for the clinical application of Qingzao Jiufei Tang against lung cancer.

[Key words] lung cancer; Qingzao Jiufei Tang; cell signaling pathways; energy metabolism

肺癌是当前全球最常见的恶性肿瘤之一,近年来肺癌治疗取得了较大进展,但死亡率仍居第 1 位^[1]。中医学将肺癌归类为“肺痿”“肺积”“劳咳”。沈金璧在《杂病源流犀烛》中记载:“邪积胸中,阻塞气道,气不得通,为痰为食为血,皆邪正相搏,邪气胜,正不得制之,遂结成形而有块。”强调正气虚损,阴阳失调是肺癌发生的根本原因。喻昌曰:“燥气先伤上焦华盖”。指出肺为娇脏,喜润恶燥,最易受外界燥邪入侵致病。比如长期吸烟、工业废气、汽车尾气等原因皆可导致火热邪毒煎灼液体津液,炼液为痰,耗伤身体津液,痰瘀胶结于肺,形成积块^[2-3]。谢雄等^[4]提出,热邪入侵机体,或邪气郁而化热,损伤肺阴;又或年高之人肺阴亏损,阴虚则热,影响肺的宣发肃降功能,津液聚集为痰,痰湿久留则变生痰毒。临床研究亦表明,肺癌引起的咳嗽胸痛、持续低热盗汗、口干、便秘等临床表现多与燥热病机密切相关^[5-6]。肺癌患者由于正气耗损,体内痰瘀湿毒蕴结,久之化热化火,故肺癌患者多见夜间或午后发热,舌红少苔,口舌干燥,多梦少寐,病势缠绵等一系列阴虚症状^[7]。加之西医治疗手段比如手术、放化疗,还有一些西药均易造成身体内体液的流失,火热毒邪积聚于内,耗伤阴液,阴虚火灼,导致燥热伤肺的症状更加明显^[8]。因此,诸多医家提出燥邪入侵为肺癌的首要病因。清燥救肺汤主治燥热伤肺

证,其方主治与肺癌病机相符^[9-10],临床常用于肺癌综合治疗,以及减轻手术和放化疗毒性作用,疗效显著^[11-13]。但由于肺癌的复杂性、中药复方成分作用靶点的多层次性,使得清燥救肺汤治疗肺癌作用机制尚缺少全面研究与总结,故本文对近年来清燥救肺汤抗肺癌最新研究成果进行归纳总结。

1 清燥救肺汤抗肺癌临床研究

清燥救肺汤为清代名医喻嘉言《医门法律》滋养肺阴名方,该方由霜桑叶、生石膏、党参片、苦杏仁、枇杷叶、阿胶、麦冬、炙甘草组成。方中桑叶质轻性寒,轻宣肺燥而不耗气;生石膏泄肺热而不伤中;麦冬甘寒润肺,党参益气生津;苦杏仁、枇杷叶苦降肺气;阿胶助麦冬养阴润肺,加炙甘草以调合诸药。全方清、宣、润、降四法并用,养阴益气,清燥润肺,主治燥热伤肺重证,常用于肺癌中医临床治疗。如徐玥瑾等^[14]提出,凡是因燥邪所致的肺系疾病,涉及肺癌病证即首用清燥救肺汤治疗,虽然不能治愈所有的肺癌患者,但大部分都能够达到缓解肺癌症状,延续患者生命的效果。王靖思等^[15]提出,肺癌患者常有痰热蕴肺,燥热伤津,灼伤肺络,故治疗宜清肺润燥、养阴润肺,用清燥救肺汤加减白花蛇舌草、半枝莲等抗肿瘤药物,可有效减缓化疗、放疗后的毒副作用,防止肿瘤转移复发。沈伟生等^[16]认为肺癌患者体内热毒居多,放化疗为燥热性质,会损伤机体

气血,灼烧阴液;或因使用利尿剂造成体液丢失,合理运用清燥救肺汤不仅可以显著保护肺功能,减少并发症,还能降低放疗所导致的肺损伤的发生率。朱新瑜等^[17]运用清燥救肺汤治疗肺癌患者术后放射性损伤,可明显改善患者机体免疫力,减轻肺部炎症,减少炎性渗出,改善患者肺功能。

2 清燥救肺汤抗肿瘤实验研究

2.1 清燥救肺汤对肺癌细胞细胞上皮生长因子受体(EGFR),核转录因子- κ B(NF- κ B)/细胞间黏附分子-1(ICAM-1)信号通路及其下游蛋白的影响

细胞增殖迁移、凋亡相关信号通路是近年来肿瘤治疗研究热点^[18-20]。表皮生长因子受体(EGFR)基因突变在晚期肺癌患者中较为常见,研究表明,EGFR 基因与肺癌类型、肿瘤分期等临床特征及治疗效果密切相关^[21-22]。EGFR 激活后可活化下游相关蛋白激酶,如 ICAM-1, NF- κ B 等,从而调控肿瘤细胞快速增殖、侵袭和凋亡^[23-24]。NF- κ B 可调控多种细胞生长因子或生长因子受体,故在肿瘤细胞凋亡中发挥关键作用^[25-26]。邓小垆等^[27]发现,在肺腺癌细胞中转染 I κ B α -mut 质粒抑制 NF- κ B 信号通路后,tristetraprolin 对 Beclin1 及 LC3 II 抑制作用消除,肺腺癌细胞增殖被有效抑制。ICAM-1 是一种糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族(IGSF)成员,在细胞-细胞和细胞-细胞外基质黏附中起作用,与肿瘤转移密切相关,且因 ICAM-1 可诱导巨噬细胞介导炎性反应,故其与机体免疫反应调节也密切相关^[28-30]。ICAM-1 在肺癌组织中呈现高表达,陈秋生等^[31]发现,ICAM-1 在肺腺癌及肺鳞癌中的表达阳性率则分别为 100.0%, 60.0%, 明显高于正常组织(30.0%)。

Janus 蛋白酪氨酸激酶 1(JAK1)/信号转导子和转录激活子 3(STAT3) 是众多细胞因子信号转导的重要途径之一, JAK1/STAT 与肺癌的发生发展密切相关^[32-34]。笔者等以荷 Lewis 肺癌小鼠为研究对象,以清燥救肺汤灌服给药治疗(高、中、低组给药剂量分别为 11, 5.5, 2.75 g·kg⁻¹·d⁻¹),发现清燥救肺汤高、中剂量组瘤重、瘤指数, NF- κ B, EGFR, ICAM-1, JAK1 蛋白表达明显降低, STAT1 蛋白磷酸化明显降低。证实清燥救肺汤可能通过抑制 STAT1 蛋白磷酸化,降低 NF- κ B, ICAM-1, JAK1, EGFR 表达,进而抑制荷 Lewis 小鼠肺癌细胞增殖迁移^[35](图 1)。

2.2 救肺汤对肺癌细胞 Janus 蛋白酪氨酸激酶 2(JAK2)/信号转导和转录活化蛋白 3(STAT3) 信号通路及其下游凋亡相关蛋白表达的影响

JAK2/

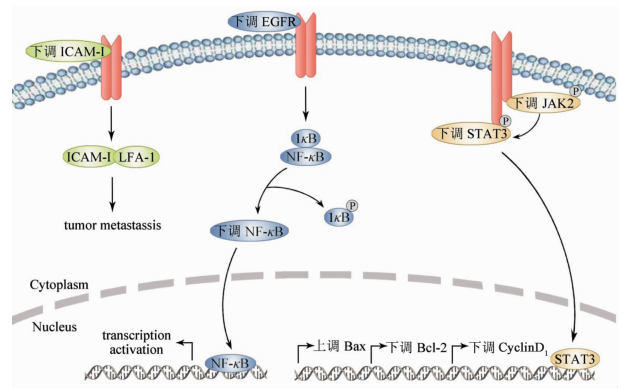


图 1 清燥救肺汤对肺癌细胞 EGFR, NF- κ B/ICAM-1, JAK2/STAT3 信号通路的影响

Fig. 1 Effect of Qingzao Jiufei Tang on EGFR, NF- κ B/ICAM-1 and JAK2/STAT3 signaling pathways in lung cancer cell

STAT3 信号通路激活与肿瘤的发生发展呈正相关,是当前肿瘤分子靶向治疗研究的另一热点。JAK2 通过细胞因子对外界信号作出应答,进而激活 STAT3 蛋白使其磷酸化,二者结合共同参与细胞增殖和凋亡等过程^[36-38]。近年来大量研究证实,肺癌组织中广泛存在 STAT3 及其下游原癌基因蛋白(C-myc),细胞周期蛋白 D₁(Cyclin D₁),B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关 X 蛋白(Bax)的过高表达,阻断 STAT3 的活化可诱导肿瘤细胞凋亡^[39-42]。如李雷雷等^[43]以 AG490 阻断肝癌组织 JAK2/STAT3 通路后,凋亡相关蛋白 Bax 的表达明显升高,抗凋亡相关蛋白 Bcl-2 的表达显著降低。笔者等研究证实,清燥救肺汤可抑制肺癌细胞 JAK2/STAT3 通路活性,升高 Bax 蛋白表达,降低 Cyclin D₁ 蛋白表达,透射电镜观察肺癌细胞结果显示明显的凋亡现象^[44](图 1)。

2.3 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞糖酵解关键限速酶己糖激酶 2(HK2),6-磷酸果糖激酶 2(PFK2),M2 型丙酮酸激酶(PKM2)的影响

有氧糖酵解(Warburg 效应)是肿瘤细胞生长与转移过程中主要供能方式,与正常组织氧化磷酸化相比,有氧糖酵解能快速大量产生 ATP,可满足肿瘤细胞快速生长所需能量^[45]。HK2 是该通路的第一个关键限速酶,其在肝癌、肺癌、胃癌等大部分恶性肿瘤细胞均有大量异常表达,活性甚至比正常细胞高 5~7 倍^[46-47],HK2 是肿瘤细胞内高葡萄糖代谢水平的关键影响因素,肿瘤快速生长所造成局部低氧环境可以加强 HK2 转录速率,进而大量消耗细胞内的葡萄糖进入糖酵解途径^[48]。糖酵解途径的第二个关键限速酶是 PFK2,PFK2 可调控 2,6 二磷酸果糖(2,

6-diphosphate fructose, F-2, 6-P2) 的生成速率, 其表达增多可促进细胞糖酵解, 生成大量乳酸和 ATP^[49]。糖酵解途径第三个限速酶是 PKM2, 研究表明, PKM2 能够为肿瘤细胞快速增殖转移提供代谢中间产物, 在增殖的细胞中呈现高表达, 且 PKM2 与肿瘤的类型、分期及预后密切相关^[50-53]。笔者等通过实验研究发现, 清燥救肺汤可减少肺癌细胞 HK2 mRNA, PFK2 蛋白表达, 抑制 PKM2 活性, 升高肿瘤细胞内葡萄糖含量, 降低肺癌细胞葡萄糖摄取速率, 抑制肺癌细胞增殖^[54] (图 2)。

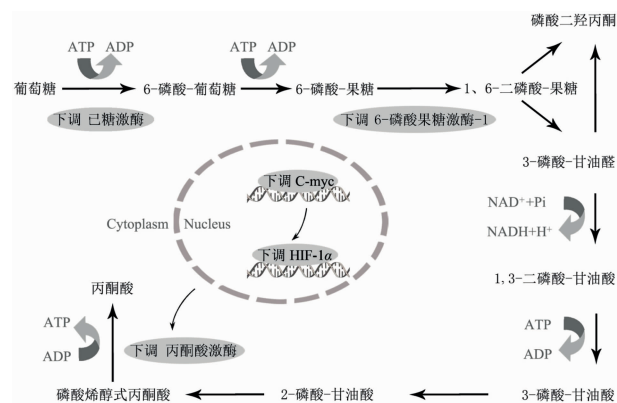


图 2 清燥救肺汤对肺癌细胞能量代谢及乳酸生成的影响
Fig. 2 Effect of Qingzao Jiufei Tang on energy metabolism and lactification in lung cancer cell

2.4 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞糖酵解乳酸生成的影响 肿瘤快速生长所造成的缺氧微环境可刺激低氧诱导因子 α -亚基 (HIF-1 α) 蛋白在肿瘤中高表达, 上调下游 C-myc 表达^[55-57]。C-myc 是重要的原癌基因之一, 与细胞分化增殖密切相关^[58-59]。C-myc 可升高乳酸脱氢酶 (LDH-A) 表达, 促进乳酸生成。乳酸是肿瘤细胞重要的代谢产物, 大量的乳酸可导致微环境缺氧酸化, 分解破坏细胞基质, 促进肿瘤细胞侵袭转移^[60]。笔者等研究发现, 清燥救肺汤可显著降低荷 Lewis 肺癌小鼠肺癌细胞内 HIF-1 α , C-myc, LDH-A 表达, 并减少肺癌细胞糖酵解乳酸的生成。该结果表明清燥救肺汤抑制肺癌细胞增殖与转移, HIF-1 α , C-myc, LDH-A 可能是其重要的作用靶点^[61] (图 2)。

3 总结与展望

综上所述, 临床及实验研究证实清燥救肺汤能多层次、多靶点、发挥抗肺癌作用, 其作用机制可总结为四个方面。第一, 清燥救肺汤可通过抑制 EGFR, NF- κ B/ICAM-1 信号通路及其下游蛋白表达, 进而抑制肺癌细胞增殖迁移。其次, 清燥救肺汤可抑制肺癌细胞 JAK2/STAT3 通路活性, 升高 Bax

蛋白表达, 降低 Cyclin D₁ 蛋白表达, 进而诱导肺癌细胞凋亡。再次, 清燥救肺汤可通过阻断糖酵解限速酶 HK2, PFK2, PKM2 的活性, 抑制肿瘤糖酵解能量代谢, 减少肿瘤细胞的能量生成, 从而达到抗癌目的。最后, 清燥救肺汤可降低肺癌细胞内 HIF-1 α , C-myc, LDH-A 表达, 并减少肺癌细胞糖酵解乳酸的生成, 改善肿瘤局部微环境, 从而减少肺癌细胞的增殖与迁移。由此可见, 目前对清燥救肺汤的实验研究主要集中于肿瘤细胞的增殖、迁移相关信号通路、以及能量代谢两个方面, 其临床疗效也仅仅停留在现象的观察, 尚缺少系统、全面的总结。另一方面, 肺癌的发生与发展是一个多因素、多步骤参与的连续过程, 且中药复方具有成分复杂、作用机制不够明确的特点, 其相互之间的协同作用尚有待进一步研究。因此, 清燥救肺汤抗肺癌作用机制应秉承中医药理论与现代医学相结合, 继续深入研究, 以进一步明确该方抗肺癌的作用机制及作用靶点, 为中药抗肿瘤研究提供新思路。

[参考文献]

- [1] 韩宝惠, 沈胤晨. 我国肺癌筛查现状与展望[J]. 诊断学理论与实践, 2018, 17(5): 487-489.
- [2] 冯丹丹, 朱杭溢, 吕宇克. 肺癌中医证型分布地区差异文献研究[J]. 中医药管理杂志, 2019, 27(5): 5-7.
- [3] 徐彬智, 余功, 谢斌. 肺癌的病机分析及方剂应用探索[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(2): 270-272.
- [4] 谢雄, 谢斌, 饶斌, 等. 肺癌阴虚证型特点及补肺阴选方参考[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(6): 8-10.
- [5] 张正标, 赵新爱, 高巧云, 等. 恶性肿瘤中医证形分布调查与研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(2): 261-263, 267.
- [6] 徐彬智, 谢斌, 翟莹莹, 等. 肺癌干咳病机分析[J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(3): 1-2.
- [7] 陈江涛, 余功, 徐彬智, 等. 基于《素问·阴阳应象大论篇》探讨清燥救肺汤对肺癌癌性发热的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 52-54.
- [8] 饶斌, 余功, 谢斌, 等. 肿瘤的发病特点及其阴虚病机归属初探[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(6): 1435-1437.
- [9] 吴振起, 韩冬阳, 王贵帮, 等. 清燥救肺汤“润燥”作用的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 92-98.
- [10] 王贵帮, 吴振起. 从“秋燥”探析清燥救肺汤制方特点[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 163-165.
- [11] 谌玉佳, 徐舒, 胡凯文. 肺癌患者终末期治疗模式的选择及现状分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14

- (3):426-428.
- [12] 李瑞萍,宋伟,王一如.清燥救肺汤联合泼尼松及钙立得治疗肺癌放射性肺损伤疗效及对动脉血氧分压和血清 CRP、TGF- β_1 水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(3):308-310,314.
- [13] 熊秋迎,朱金华,孙昊鑫,等.清燥救肺汤对乌拉坦诱导肺癌模型鼠 TGF- β_1 、Smad2 和 p38 MAPK 的影响[J].中药药理与临床,2018,34(3):14-18.
- [14] 徐玥瑾,万迎新.清燥救肺汤在肺系疾病中的应用[J].世界中医药,2014,9(11):1509-1511.
- [15] 王靖思,顾恪波,孙桂芝.孙桂芝分型论治肺癌经验[J].中医杂志,2013,54(19):1636-1638.
- [16] 沈伟生,夏德洪,奚蕾,等.清燥救肺汤对胸部肿瘤患者放射治疗 3 年后肺功能影响临床观察[J].新中医,2014,46(5):176-179.
- [17] 朱新瑜,张天成,倪广生,等.放射性肺损伤的肺癌患者采用清燥救肺汤治疗的临床效果[J].中国地方病防治杂志,2017,32(3):312-313.
- [18] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell,2011,144(5):646-674.
- [19] 王超,孙燕.迁移侵袭抑制蛋白在肿瘤发生发展中的作用及其临床意义[J].中国肿瘤临床,2018,45(3):146-151.
- [20] 邢相帅.肺癌分子靶向治疗的进展综述[D].石家庄:河北医科大学,2018.
- [21] 赵俊,胡向阳.EGFR 和 K-ras 在肺癌中的表达及其临床意义[J].安徽医科大学学报,2012,47(7):824-827.
- [22] Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by mutations: the predictive value of mutation subtype in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol,2017,12(4):612-623.
- [23] 谢斌,陈谦峰,余功,等.一贯煎对肝癌 EGFR 信号通路及其下游侵袭转移相关蛋白表达的影响[J].中医学报,2017,32(10):1824-1827.
- [24] Southern S L, Collard T J, Urban B C, et al. BAG-1 interacts with the p50-p50 homodimeric NF- κ B complex: implications for colorectal carcinogenesis[J]. Oncogene,2012,31(22):2761-2772.
- [25] WANG L H, YANG J Y, YANG S N, et al. Suppression of NF- κ B signaling and P-glycoprotein function by gambogic acid synergistically potentiates adriamycin-induced apoptosis in lung cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets,2014,14(1):91-103.
- [26] LI R, ZHANG Q, YANG D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. Hum Reprod,2013,28(9):2562-2569.
- [27] 邓小垭,罗勤利,董飞,等. Tristetraprolin 通过 NF- κ B 通路抑制肺腺癌细胞自噬[J].南方医科大学学报,2019,39(3):313-319.
- [28] Ramos T N. ICAM-1: isoforms and phenotypes [J]. J Immunol,2014,192(10):4469-4474.
- [29] Carman C V, Sage P T, Sciuto T E, et al. Transcellular diapedesis is initiated by invasive podosomes [J]. Immunity,2007,26(6):784-797.
- [30] GU X, MA C, YUAN D, et al. Circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in lung cancer: a systematic review[J]. Transl Lung Cancer Res,2012,1(1):36-44.
- [31] 陈秋生,田文娴,董润,等. NF- κ B、VEGF 及 ICAM-1 在非小细胞肺癌中的表达及意义[J].临床肺科杂志,2018,23(4):587-590.
- [32] 曲直. JAK1 在支气管气道肿瘤发生和发展中作用[J].中国现代药物应用,2010,4(17):46-47.
- [33] LIAO J, XU T, ZHENG J X, et al. Nitidine chloride inhibits hepatocellular carcinoma cell growth *in vivo* through the suppression of the JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. Int J Mol Med,2013,32(1):79-84.
- [34] Van der Z M, Sacchetti A, Cansoy M, et al. IL6/JAK1/STAT3 signaling blockade in endometrial cancer affects the ALDHhi/CD126⁺ stem-like component and reduces tumor burden [J]. Cancer Res,2015,75(17):3608-3622.
- [35] 谢斌,谢雄,余功,等.清燥救肺汤对结肠癌侵袭转移相关蛋白 NF- κ B、VEGF、VEGFR-1、MMP-9 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(17):110-114.
- [36] 蒋树龙,花宝金. JAK2/STAT3/SOCS3 信号通路与肿瘤转移[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2014,21(6):698-702.
- [37] 谷蕾,张丽军,刘立芳,等. JAK/STAT 信号通路抑制剂与肺癌[J].现代肿瘤医学,2018,26(2):314-317.
- [38] KONG L N, LIN X, HUANG C, et al. Hesperetin derivative-12 (HDND-12) regulates macrophage polarization by modulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Chin J Nat Med,2019,17(2):122-130.
- [39] WANG T, Fahrman J F, Lee H, et al. JAK/STAT3-regulated fatty acid β -oxidation is critical for breast cancer stem cell self-renewal and chemoresistance[J]. Cell Metab,2017,27(1):136-150.
- [40] LI W, LI J J, LI G L. Expressions of STAT3, VEGF and C-myc in Seminoma and their significance [J]. Nat J Androl,2009,15(1):26-30.
- [41] CHUN M Y, YING L Z, HONG Y C, et al. Blockage of PTPRJ promotes cell growth and resistance to 5-FU through activation of JAK1/STAT3 in the cervical

- carcinoma cell line C33A[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 1737-1744.
- [42] Basu A, Meyer K, LAI K K, et al. Microarray analyses and molecular profiling of Stat3 signaling pathway induced by hepatitis C virus core protein in human hepatocytes[J]. *Virology*, 2006, 349(2): 347-358.
- [43] 李雷雷, 郭彬, 郭佳培, 等. 肿瘤相关巨噬细胞通过 JAK2/STAT3 途径调控肝癌细胞凋亡的机制研究[J]. *现代预防医学*, 2017, 44(13): 2406-2410.
- [44] 李佳萍, 余功, 谢斌. 清燥救肺汤对肺癌 JAK2/STAT3 信号通路及其下游凋亡相关蛋白表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, doi: org/10.13422/j.cnki.syfjx.20191721.
- [45] Koppenol W H, Bounds P L, Dang C V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(5): 325-337.
- [46] Pedersen P L, Mathupala S, Rempel A, et al. Mitochondrial bound type II hexokinase: a key player in the growth and survival of many cancers and an ideal prospect for therapeutic intervention[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1555(1/3): 14-20.
- [47] LIU Y H, WEI X L, HU G Q, et al. Quinolone-indolone conjugate induces apoptosis by inhibiting the EGFR-STAT3-HK2 pathway in human cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 2749-2756.
- [48] Pirinen E, Heikkinen S, Malkki M, et al. Analysis of the human hexokinase II promoter *in vivo*: lack of insulin response within 4.0 kb[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1676(2): 149-154.
- [49] 刘佳, 孔庆鹏. 能量代谢途径相关基因变异与肿瘤细胞适应性进化[J]. *动物学研究*, 2012, 33(6): 557-565.
- [50] Sumeng G, MIN C, WEI W, et al. Crosstalk of mTOR/PKM2 and STAT3/c-Cyc signaling pathways regulate the energy metabolism and acidic microenvironment of gastric cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 1193-1202.
- [51] Dayton T L, Jacks T, Vander H M. PKM2, cancer metabolism, and the road ahead[J]. *EMBO Rep*, 2016, 17(12): 1721-1730.
- [52] JIANG Y, LI X, YANG W, et al. PKM2 regulates chromosome segregation and mitosis progression of tumor cells[J]. *Mol Cell*, 2014, 53(1): 75-87.
- [53] GAO X, WANG H, YANG J, et al. Pyruvate kinase M2 regulates gene transcription by acting as a protein kinase[J]. *Mol Cell*, 2012, 45(5): 598-609.
- [54] 余功, 陈江涛, 胡桥, 等. 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞糖酵解关键限速酶 HK2, PFK2, PKM2 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, doi: org/10.13422/j.cnki.syfjx.20191325.
- [55] QIN H, RUAN Z H. The role of monoacylglycerol lipase (MAGL) in the cancer progress[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(1): 33-36.
- [56] LIN R, TAO R, GAO X, et al. Acetylation stabilizes ATP-citrate lyase to promote lipid biosynthesis and tumor growth[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(4): 506-518.
- [57] 冯永海, 李宏云, 苗少一, 等. 原癌细胞系 A-549 表达缺氧诱导因子 1 α 和 2 α 的影响[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(3): 381-383, 387.
- [58] 杨先国, 戈伟, 王建国, 等. 非小细胞肺癌中 C-myc 表达与其临床特征的相关性分析[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(9): 1393-1395.
- [59] 李欢, 王梦杰, 张翔宇, 等. 桥接整合因子 1 通过 C-myc 途径抑制非小细胞肺癌 A549 细胞中 PD-L1 的表达[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(8): 762-766.
- [60] Seth P, Grant A, TANG J, et al. On-target inhibition of tumor fermentative glycolysis as visualized by hyperpolarized pyruvate[J]. *Neoplasia*, 2011, 13(1): 60-71.
- [61] 陈江涛, 徐彬智, 余功, 等. 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞增殖相关糖酵解乳酸生成的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(15): 120-124.

[责任编辑 张丰丰]