

清燥救肺汤对肺癌磷酸戊糖能量代谢途径的关键酶 G6PD 活性及其调控因子的影响

陈江涛, 余功, 谢斌*
(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] **目的:** 观察清燥救肺汤对肺癌磷酸戊糖能量代谢途径 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (G6PD) 活性及其调控因子的影响, 探讨其机制。**方法:** 50 只雄性 C57BL6J 小鼠, 通过随机分组, 分为模型组、环磷酰胺组、清燥救肺汤高、中、低剂量组, 每组 10 只。右腋下注射 Lewis 肺癌细胞建立肺癌荷瘤模型, 清燥救肺汤高、中、低剂量组分别以 11, 5.5, 2.8 g·kg⁻¹·d⁻¹ 造模前 2 周开始灌胃给药, 环磷酰胺组以 50 mg·kg⁻¹·(2 d)⁻¹ 腹腔注射给药, 模型组以等体积生理盐水灌胃给药, 接种后继续给药 2 周后处死各组小鼠并取瘤组织, 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测 G6PD 活性及小鼠活性氧 (ROS) 含量; 实时荧光定量聚合酶链式反应 (Real-time PCR) 检测瘤组织中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶亚基单位 gp91phox 和 p22phox mRNA 的表达。**结果:** 与模型组比较, 清燥救肺汤高、中、低剂量组及环磷酰胺组 G6PD 活性明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 清燥救肺汤高、中、低剂量组及环磷酰胺组 ROS 含量, NADPH 氧化酶亚基单位 gp91phox, p22phox mRNA 表达显著降低 ($P < 0.01$)。**结论:** 清燥救肺汤可能通过抑制 NADPH 氧化酶表达, 减少 ROS 含量, 抑制 G6PD 的表达, 发挥抑制肺癌细胞能量代谢及细胞增殖的功效。

[关键词] 清燥救肺汤; 磷酸戊糖; 调控因子; 6-磷酸葡萄糖脱氢酶; 小鼠活性氧

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)04-0059-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200426

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191104.1211.006.html>

[网络出版时间] 2019-11-04 13:41

Effect of Qingzao Jiufei Tang on Enzymatic Activity and Regulatory Factor of Key Enzyme G6PD in Pentose Phosphate Energy Metabolism Pathway in Lung Cancer

CHEN Jiang-tao, YU Gong, XIE Bin*
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect of Qingzao Jiufei Tang on enzymatic activity and regulatory factor of glucose 6-phosphatedehydrogenase (G6PD) in pentose phosphate energy metabolism pathway in lung cancer. **Method:** Fifty male C57BL6J mice were randomly divided into five groups. Animal models were induced through axillary injection with Lewis cells. The Qingzao Jiufei Tang group was given drugs (11, 5.5, 2.8 g·kg⁻¹·d⁻¹) two weeks before modeling, the cyclophosphamide (CTX) group was intraperitoneally injected with CTX (50 mg·kg⁻¹), and the model group was intraperitoneally injected with the same volume of saline after molding. At 14 d after modeling, the mice were sacrificed, and the tumor tissues were collected. The enzymatic activity of G6PD, content of reactive oxygen species (ROS) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Expressions of gp91phox and p22phox mRNA were detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) method. **Result:** Compared with the model group, the enzymatic

[收稿日期] 20191001(010)

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

[第一作者] 陈江涛, 硕士, 从事中医药抗肿瘤研究, E-mail: 1018919511@qq.com

[通信作者] * 谢斌, 博士, 教授, 从事中医药抗肿瘤研究, Tel: 0791-87144970, E-mail: 331080826@qq.com

activity of G6PD in high-dose group, medium-dose group and low-dose group were reduced obviously ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Content of ROS, mRNA expressions of gp91phox and p22phox in high-dose group, medium-dose group and low-dose group were reduced obviously ($P < 0.01$). **Conclusion:** Qingzao Jiufei Tang may inhibit the expression of G6PD by inhibiting the expression of gp91 phox, p22phox oxidase, and then reduce content of ROS, so as to reduce the energy metabolism and hyperplasia of lung cancer cells.

[**Key words**] Qingzao Jiufei Tang; pentosephosphate; regulatory factor; glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD); reactive oxygen species (ROS)

肿瘤的发生是多种因素综合作用的结果,肿瘤细胞异常增殖,促使了恶性肿瘤形成,且使其凋亡严重减退^[1]。故如何抑制癌细胞增殖,加速肿瘤细胞凋亡是抗肿瘤药物研究亟需探索和解决的课题。肺癌作为当今社会致死率最高的恶性肿瘤,临床上常有干咳痰少,痰中带血等一系列燥热伤肺表现,尤其在接受放化疗后症状更为明显。中医认为肺癌的重要病机是燥热伤肺。肺作为娇脏,喜润恶燥,患者感受燥热之邪,燥盛则津伤,痰瘀凝聚,火盛则化毒,日久不解,可导致肺癌发生,故清热润燥是肺癌的常用治法^[2]。清燥救肺汤源自于《医门法律》,由喻嘉言所创,本方配伍精妙,共奏宣、清、润、养之功效,方的本意是治疗燥热伤肺重症,与肺癌燥热病机甚是相符^[3]。

前人已有研究者开始关注并着手进行清燥救肺汤抗肺癌的实验研究,有研究发现,清燥救肺汤能显著降低荷瘤小鼠瘤重,抑制荷 Lewis 小鼠肺癌细胞活性^[4]。亦有学者研究发现清燥救肺汤具有显著抗肺癌功效^[5-6],笔者前期研究提示,清燥救肺汤抗肺癌细胞增殖机制可能与调节糖酵解乳酸水平有关,本文拟采用小鼠肺癌模型,研究清燥救肺汤对肺癌磷酸戊糖能量代谢途径的关键酶 6-磷酸葡萄糖脱氢酶 (G6PD) 活性及其调控因子小鼠活性氧 (ROS),还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶亚基单位 gp91phox 和 p22phox mRNA 表达的影响,进一步探索该方的抗肺癌作用机制。

1 材料

1.1 药物 清燥救肺汤组成:生石膏 12 g,枇杷叶 9 g,党参片 12 g,炙甘草 3 g,阿胶 9 g,苦杏仁 9 g,麦冬 10 g,霜桑叶 9 g,均采购于江西省中医院中药房,经江西中医药大学国家工程中心冯育林教授鉴定为正品。取量为药材 10 倍的清水,浸泡上述清燥救肺汤药材 1 h,取生石膏先煎 30 min,而后一起煎煮,待水沸腾后再以小火煎 40 min 为佳,过滤;第 2 次再取 8 倍量的清水,重复之前操作,合并 2 次所得滤

液,置入 60 ℃ 恒温箱,通过机器烘干得到粉末(提取得率为 27.14%),冷却;取出粉末用打粉机打成细粉状,密封,放置 4 ℃ 冰箱保存备用。环磷酰胺 (CTX,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 16120927,0.2 g/瓶)。

1.2 动物和瘤株 雄性 C57BL6J 小鼠 50 只,适应性饲养,以维持正常饮食,皮毛光泽,体质量 (20 ± 2) g,由苏州工业园区爱尔麦特科技有限公司提供,合格证号 SCXK(苏)2016-0003。小鼠 Lewis 肺癌细胞购自 ATCC 公司,编号 36470TM。本实验符合江西中医药大学实验动物伦理委员会审查批准之要求,伦理审查批准号 JZLLSC 2017-0030。

1.3 试剂 胎牛血清(中国医学科学院生物医学工程研究所,批号#TBD15HT);G6PD,ROS 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,批号分别为#JL20501,#JL20383);DMEM 高糖培养基,PMSF,RIPA 组织/细胞裂解液(北京 Solarbio 公司,批号分别为 20170605,20170330,201704119);trizol 总 RNA 提取试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司,批号 CW0581S);PCR mix,反转录试剂盒 (TaKaRa 公司,货号分别为 RR820A,RR047A);引物序列通过引物设计软件 oligo6 自行设计,见表 1。

1.4 仪器 MT-546 型 CO₂ 细胞培养箱(南京申通医药技术有限公司);AC54 型冷冻离心机(北京时代北利离心机有限公司);KZ7834 型高通量组织研磨机(宁波新芝生物科技股份有限公司);DNM-9602 型酶标仪(北京普朗新技术有限公司);SAM9001 型 -80 ℃ 冰箱(美国 Thermo 公司);UV752 型紫外-可见分光光度计(韶关市泰宏医疗器械有限公司);KSC9857 型 LongGeneRNA 逆转录仪(上海青浦沪西仪器厂);AFD9600 型荧光定量 PCR 仪(杭州安杰思有限公司)。

2 方法

2.1 小鼠 Lewis 肺癌细胞培养及造模方法 细胞培养,将肺癌细胞用含 10% FBS 的培养基于 37 ℃

表 1 引物序列

Table 1 Sequence primer

引物	序列	长度/bp
β -肌动蛋白(β -actin)	上游 5'-CTACCTCATGAAGATCCTGACC-3'	90
	下游 5'-CACAGCTTCTCTTTGATGTCAC-3'	
NADPH p22phox	上游 5'-CCATTGCCAGTGTGATCTATCT-3'	118
	上游 5'-TTGGTAGGTGCTTGCTGAT-3'	
NADPH gp91phox	上游 5'-GACAGGAACCTCACTTCCATA-3'	82
	下游 5'-TGAAGAGATGTGCAATTGTGTG-3'	

5% CO₂ 培养。取生长状态最佳的细胞,调节其密度为 5×10^6 个/mL,采取 0.2 mL/只标准无菌接种于小鼠右腋皮下。

2.2 动物分组与给药 随机分组将小鼠分为模型组,环磷酰胺组,清燥救肺汤高、中、低剂量组,每组 10 只。接种 24 h,模型组每日以生理盐水 0.2 mL 灌胃;CTX 组 CTX 以 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (2 \text{ d})^{-1}$ 剂量隔日腹腔注射;经过前期实验^[3]证实,清燥救肺汤 22, 11, 5.5, 2.75 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 分别作用于小鼠后, 22 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组对肿瘤细胞不具有抑制作用,反而促进肿瘤增殖,而其他 3 组则呈现较明显抑制肿瘤细胞增殖作用,其中 11 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量组为人临床剂量换算成小鼠的剂量,故本实验以 11 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量为高剂量,清燥救肺汤中、低剂量分别为 5.5, 2.75 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。在造模 2 周之前开始每日灌胃给药,造模成功后继续给药 2 周时间。采取颈椎脱臼法处死小鼠于造模结束后,取其瘤组织放入 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱备用。

2.3 ELISA 检测癌组织中 G6PD 活性,ROS 含量 取肿瘤组织 0.1 g,用无菌剪刀将其剪碎,置于无菌的 1.5 mL 离心管中,加入 RIPA 裂解液(含 PMSF) 1 mL,用组织研磨机充分研磨,12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 20 min;再按照试剂盒说明书要求进行检测。

2.4 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测癌组织中 NADPH 氧化酶亚基单位 gp91phox 和 p22phox mRNA 表达 取冰冻组织 50 mg,用剪刀剪碎,用磷酸盐缓冲液(PBS)或生理盐水洗净后加入 trizol 1 mL,研磨至充分匀浆,15 min 后 $4 \text{ }^\circ\text{C}$, 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清,加入三氯甲烷 0.2 mL,震荡 30 s,静置 3 min; $4 \text{ }^\circ\text{C}$, 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min;在得到的水相溶液中加入等体积异丙醇,混匀,放置 10 min; $4 \text{ }^\circ\text{C}$, 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min,弃上清;75% 乙醇对沉淀进行洗涤; $4 \text{ }^\circ\text{C}$, 12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,得

RNA 沉淀;静置 2 ~ 3 min 晾干;加入无核糖核酸酶(RNase)水 30 ~ 100 μL ,充分溶解 RNA,得到的 RNA 保存在 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 。总 RNA 提取后按照逆转录试剂盒说明书进行逆转录合成 cDNA,再以 cDNA 为模板,以 β -actin 为内参,置于 PCR 仪进行 mRNA 扩增,扩增条件: $95 \text{ }^\circ\text{C}$ 2 min; $95 \text{ }^\circ\text{C}$ 15 s, $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 15 s, $72 \text{ }^\circ\text{C}$ 20 s,共 40 个循环; $95 \text{ }^\circ\text{C}$ 15 s, $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 1 min, $95 \text{ }^\circ\text{C}$ 15 s。反应结束后记录相应 C_t 和溶解曲线,以确定扩增产物的特异性。所有样品均重复检 3 次。以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法对目的基因进行相对定量分析。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件分析,方差齐性时,采用单因素方差分析组间差异,其结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌组织 G6PD 活性,ROS 含量的影响 与模型组比较,环磷酰胺组及清燥救肺汤高、中、低剂量组 G6PD 活性明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$);与环磷酰胺组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组 G6PD 活性明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);与清燥救肺汤高剂量组比较,清燥救肺汤中、低剂量组 G6PD 活性明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);与清燥救肺汤中剂量组比较,低剂量组 G6PD 活性明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较,环磷酰胺组及清燥救肺汤高、中、低剂量组 ROS 含量显著降低 ($P < 0.01$);与环磷酰胺组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组 ROS 含量显著升高 ($P < 0.01$);与清燥救肺汤高剂量组比较,清燥救肺汤中、低剂量组 ROS 含量显著升高 ($P < 0.01$);与清燥救肺汤中剂量组比较,清燥救肺汤低剂量组 ROS 含量显著升高 ($P < 0.01$)。见表 2。

3.2 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞 NADPH 氧化酶亚基单位 gp91phox, p22phox mRNA 表达的影响 与模型组比较,环磷酰胺组及清燥救肺汤高、中、低剂量组小鼠癌细胞 gp91phox, p22phox mRNA

表 2 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞 G6PD 活性, ROS 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Qingzao Jiufei Tang on enzymatic activity of G6PD and content of ROS in Lewis lung cancer-bearing mice cells ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	G6PD /U·L ⁻¹	ROS /U·mL ⁻¹
模型	-	3.622 ± 0.670	237.7 ± 3.5
环磷酰胺	0.05	0.649 ± 0.618 ²⁾	113.9 ± 4.9 ²⁾
清燥救肺汤	11	1.498 ± 0.601 ^{2,3)}	125.0 ± 2.9 ^{2,4)}
	5.5	2.201 ± 0.671 ^{2,4,5)}	148.7 ± 2.4 ^{2,4,6)}
	2.75	2.883 ± 1.069 ^{1,4,6,7)}	211.3 ± 4.6 ^{2,4,6,8)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与环磷酰胺组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$;与清燥救肺汤高剂量组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$;与清燥救肺汤中剂量组比较⁷⁾ $P < 0.05$, ⁸⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

表达显著降低 ($P < 0.01$);与环磷酰胺组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组小鼠癌细胞 gp91phox, p22phox mRNA 表达显著升高 ($P < 0.01$);与清燥救肺汤高剂量组比较,清燥救肺汤中、低剂量组小鼠癌细胞 gp91phox, p22phox mRNA 表达显著升高 ($P < 0.01$);与清燥救肺汤中剂量组比较,清燥救肺汤低剂量组小鼠癌细胞 gp91phox, p22phox mRNA 表达显著升高 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞 NADPH 氧化酶亚单位 gp91phox 和 p22phox mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 3 Effect of Qingzao Jiufei Tang on expressions of gp91phox and p22phox mRNA in Lewis lung cancer-bearing mice cells ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	NADPH gp91phox	NADPH p22phox
模型	-	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.09
环磷酰胺	0.05	0.04 ± 0.02 ²⁾	0.16 ± 0.01 ²⁾
清燥救肺汤	11	0.19 ± 0.01 ^{2,4)}	0.30 ± 0.01 ^{2,4)}
	5.5	0.47 ± 0.04 ^{2,4,6)}	0.49 ± 0.04 ^{2,4,6)}
	2.75	0.66 ± 0.03 ^{2,4,6,8)}	0.73 ± 0.05 ^{2,4,6,8)}

4 讨论

肺癌是目前全球致死率最高的恶性肿瘤,尽管目前有多种治疗手段,但肺癌患者的总体 5 年生存率仅为 16.1%^[7]。肺癌属燥热犯肺证,临床症状常表现为干咳、少痰,声音暗哑等一系列燥热伤肺表现,在接受化疗治疗后肺癌患者症状可能加重,更为明显。中医角度认为肺属于娇脏,其性喜润恶燥,肺癌的重要病机是燥热伤肺,患者感受燥邪,煎灼人

体内阴液,使阴液不足。肺为娇脏,喜润恶燥,阴液不足而肺失于清润,肺失于清润则肺的宣发肃降功能失于正常,肺的宣发肃降功能失于正常导致人体津液不布,津聚集为痰,日久循环形成肺部积块,可导致肺癌发生。

明末清初江西籍医家喻昌(字嘉言)编写的医学专著《医门法律》中记载了具有清燥润肺功效的清燥救肺汤,其主治燥热伤肺证。症状如舌干,少苔,心烦口渴,干咳无痰,气逆而喘,胸满胁痛,咽喉干燥,鼻燥,脉虚大而数等。全方由麦冬、霜桑叶、阿胶、生石膏、苦杏仁、党参片、炙甘草、枇杷叶组成,其中霜桑叶为肺家之肝药,其性寒而又质轻,能清透宣发肺金之燥热及邪毒,同时能够治疗肺热燥咳,在方中重用为君药;温燥犯肺,温者属热宜清,燥胜则干宜润,石膏辛甘而寒,功能清泄肺中之燥热,麦冬亦属于甘寒之品,功能养阴润肺,故二者共为臣药,但二者用量少于君药桑叶,从而不妨碍桑叶之清透宣发,君臣相伍,宣中有清,清中有润,是为清宣润肺的常用组合。此外人参功能益气生津,配上甘草又寓以培土生金之意;阿胶功效上能助麦冬养阴润肺,而使得肺治节有权;苦杏仁、枇杷叶均性苦,能降肺气,与桑叶相配,升降平衡,均为佐药。甘草功能调和诸药,是为使药。全方宣、清、润、降四法并用,气阴双补,且宣散不耗气,清热不伤中,滋润不腻膈。燥热犯肺是肺癌的主要病机,而治疗燥热犯肺病证是清燥救肺汤的主要功效,其方主治与肺癌病机病证十分契合。前人已有研究者开始关注并着手进行清燥救肺汤抗肺癌的实验研究,笔者前期研究提示清燥救肺汤抗肺癌细胞增殖机制可能与调节糖酵解乳酸水平有关,本文采用小鼠肺癌模型,研究清燥救肺汤对肺癌磷酸戊糖能量代谢途径的关键酶 G6PD 活性及其调控因子 ROS, NADPH 氧化酶亚基单位 gp91phox, p22phox mRNA 表达的影响,进一步探索该方的抗肺癌作用机制。此研究尚未见报道。

需氧细胞在代谢过程中能够产生一系列产物,其中就包括活性氧,之前对于活性氧的研究主要集中在高浓度 ROS 诱导细胞凋亡^[8]。随着科技的创新与发展,生物信息学者们发现对于某些肿瘤细胞的增殖和凋亡,ROS 可以起到双向调控的作用^[9-11]。ROS 在浓度较低时,其可以激活某些转录因子,这对细胞的增殖和分化反而起到了促进作用^[12]。本实验从肿瘤细胞产生的 ROS,氧化压力增加可以诱导细胞内 G6PD 的表达增强着手,研究论证 ROS 含量与 G6PD 活性之间的关系。磷酸戊糖代谢可为肺

癌肿瘤细胞 DNA 合成提供重要原料核苷酸,该途径受 G6PD 的调控,肿瘤细胞产生过多的 ROS,氧化压力增加可以诱导细胞内该酶的表达增强^[13]。作为磷酸戊糖途径的第一个酶,G6PD 的活性决定了 6-磷酸葡萄糖进入磷酸戊糖途径的流量大小,因此 G6PD 为限速酶。NADPH 氧化酶是机体活性氧生成的主要酶类之一^[14],NADPH 氧化酶是一个包含膜细胞结合色素 b558(NADPH 氧化酶 p22phox 转移电子酶亚基单位和 gp91phox 催化亚基单位异源二聚体)的多组分酶。

本实验结果显示,清燥救肺汤能够抑制荷 Lewis 肺癌小鼠 G6PD 活性;清燥救肺汤能够减少荷 Lewis 肺癌小鼠 ROS 的含量;清燥救肺汤能够抑制荷 Lewis 肺癌小鼠癌细胞 NADPH 氧化酶 p22phox 转移电子酶亚基单位及 gp91phox 催化亚基单位 mRNA 表达。

以上实验结果表明清燥救肺汤可能通过抑制 NADPH 氧化酶表达,减少 ROS 含量,从而抑制 G6PD 的表达,减少磷酸戊糖代谢途径提供的肺癌细胞 DNA 合成原料,发挥抑制肺癌细胞能量代谢及细胞增殖的功效。随着中医界对肺癌研究的不断深入,中药治疗肺癌的临床疗效显著,但还存在很大的探索空间^[15]。

[参考文献]

[1] 陆乾人,周庆华,顾翔华,等. 中医药调控肿瘤细胞凋亡的治法与方药探析[J]. 陕西中医,2011,32(11): 1561-1563.

[2] 徐杉智,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.

[3] 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.

[4] 谢雄,谢斌,饶斌,等. 清燥救肺汤对 Lewis 肺癌小鼠 EGFR,NF- κ B,ICAM-1 表达及 JAK1,STAT1 蛋白磷酸化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(24):

140-144.

[5] 邓珊,胡兵,沈克平. 大肠癌中医病机与治疗研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2012,14(4): 1858-1862.

[6] 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.

[7] 叶火林,高淑平,刘汉起,等. 肺癌相关肿瘤标记物及 miRNAs 在肺癌患者血清中的表达及意义[J]. 检验医学与临床,2018,15(18):2701-2704.

[8] Holzerova E, Prokisch H. Mitochondria: Much ado about nothing? How dangerous is reactive oxygen species production? [J]. Int J Biochem Cell Biol,2015,63:16-20.

[9] Hrycay E G, Bandiera S M. Involvement of cytochrome p450 in reactive oxygen species formation and cancer [J]. Adv Pharmacol,2015,74:35-84.

[10] Rutkowski R, Pancewicz S A, Rutkowski K, et al. Reactive oxygen and nitrogen species in inflammatory process [J]. Pol Merkur Lek-arski, 2007, 23 (134): 131-136.

[11] LIU C Y, LEE C F, WEI Y H. Role of reactive oxygen species-elicited apoptosis in the pathophysiology of mitochondrial and neurodegenerative diseases associated with mitochondrial DNA mutations [J]. J Formos Med Assoc,2009,108(8):599-611.

[12] ZHU Y, Matsumura Y, Velayutham M, et al. Reactive oxygen species scavenging with a biodegradable, thermally responsive hydrogel compatible with soft tissue injection [J]. Biomaterials,2018,177:98-112.

[13] 蔡鹏程,张德太,杨菊红,等. 顺铂对 HeLa 细胞 6-磷酸葡萄糖脱氢酶表达和活性的影响[J]. 中国病理生理杂志,2008,24(7):1323-1326.

[14] 张洁洁,彭军. NADPH 氧化酶激活机制和病理意义 [J]. 中国药理学与毒理学杂志,2014,28(1): 139-142.

[15] 王保芹,王心恒,李泽庚. 中医药治疗肺癌研究进展 [J]. 中医学报,2018,33(3):371-374.

[责任编辑 张丰丰]