

## ·综述·

本文引用:何丹,黄建华,黄小龙,秦优,陈林,朱立华,张水寒.复方菝葜治疗非小细胞肺癌的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2018,38(11):1354-1358,封三.

## 复方菝葜治疗非小细胞肺癌的研究进展

何丹<sup>1,2</sup>,黄建华<sup>2</sup>,黄小龙<sup>1,2</sup>,秦优<sup>1,2</sup>,陈林<sup>2</sup>,朱立华<sup>3</sup>,张水寒<sup>1,2\*</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.湖南省中医药研究院,湖南长沙 410013;

3.湖南国华制药有限公司,湖南长沙 410013)

**〔摘要〕** 肺癌是发病率和死亡率增长最快,对人群健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一,而非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占全部肺癌的80%~90%。单纯的放疗、化疗或手术治疗,在缓解患者痛苦和治疗中晚期患者中效果不佳。近年来采用中药复方或中药复方辅助西医手段治疗 NSCLC 的研究不断取得新的进展。研究表明,复方菝葜可能通过促进细胞免疫和诱导癌症细胞凋亡的途径治疗 NSCLC,表现出改善患者症状、提高生存质量、延长患者生存期的作用。本文对复方菝葜治疗 NSCLC 的临床、血清药理学及网络药理学试验研究进行综述,旨在阐明其作用效果及机制,为复方菝葜的现代化研究及二次开发提供依据。

**〔关键词〕** 复方菝葜;非小细胞肺癌;血清药理学;网络药理学

**〔中图分类号〕**R734.2;R28 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.11.030

### Research Advances in Compound Rhizoma Smilacis Chinensis in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

HE Dan<sup>1,2</sup>, HUANG Jianhua<sup>2</sup>, HUANG Xiaolong<sup>1,2</sup>, QIN You<sup>1,2</sup>, CHEN Lin<sup>2</sup>, ZHU Lihua<sup>3</sup>, ZHANG Shuihan<sup>1,2\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410013, China; 3. Hunan Guohua Pharmaceutical Co., Ltd., Changsha, Hunan 410013, China)

**〔Abstract〕** Lung cancer is one of the malignant tumors with the fastest increases in morbidity and mortality and the greatest threats to human health and lives. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for 80% to 90% of all lung cancers. The efficacy of radiotherapy, chemotherapy, or surgical treatment alone is poor in relieving patients' pain and treating patients with advanced NSCLC. In recent years, a lot of great advances have been made in the studies of traditional Chinese medicine compound alone or as an adjuvant to Western medicine in the treatment of NSCLC. Previous studies have demonstrated that compound Rhizoma Smilacis Chinensis improves symptoms, the quality of life, and survival time of NSCLC patients, probably by promoting cellular immunity and inducing apoptosis of cancer cells. This article reviews the clinical, serum pharmacological, and network pharmacological studies of compound Rhizoma Smilacis Chinensis in the treatment of NSCLC, with the aim of elucidating its therapeutic effects and mechanisms and providing evidence for the modernization and re-development of compound Rhizoma Smilacis Chinensis.

**〔Keywords〕** compound Rhizoma Smilacis Chinensis; non-small cell lung cancer; serum pharmacology; network pharmacology

据 WHO 统计,自 2008 年起,肺癌在中国已取代肝癌成为癌症死亡的首要原因,发病率也位居第一<sup>[1-2]</sup>。肺癌是最常见的呼吸系统恶性肿瘤,分为小

细胞肺癌和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 两大类,后者占全球肺癌病例的 80%~90%<sup>[3-4]</sup>。NSCLC 是一种异质性肿瘤,可进一步

**〔收稿日期〕**2018-04-11

**〔基金项目〕**湖南省自然科学基金(2016JJ4055);湖南省重点研发计划(2016SK2048)。

**〔作者简介〕**何丹,女,在读硕士研究生,研究方向:药理学。

**〔通讯作者〕**\*张水寒,女,研究员,博士研究生导师,E-mail:zhangshuihan0220@126.com。

分为鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌,与小细胞癌相比其癌细胞生长分裂较慢,扩散转移相对较晚。过去数十年中,肺癌诊治的各个方面都取得了重大进展,包括筛查、诊断评估、手术、放疗和化疗并逐步走向以非侵入性、内窥镜和图像为基础的诊治方法<sup>[5-6]</sup>。但这些早期诊断及治疗手段由于未获得广泛普及和应用,约有 75% 的 NSCLC 患者诊断时已处于中晚期或不可手术的阶段<sup>[7]</sup>,即便是 NSCLC 晚期的标准疗法:铂基化疗 (platinum-based chemotherapy, PBC)<sup>[6]</sup>,其缓解率也仅为 30%~50%<sup>[8-9]</sup>,五年生存率低于 15%<sup>[10]</sup>。患者治疗选择有限。因此,有必要通过预防或延缓根治性手术后复发或转移,进一步改善 NSCLC 患者的生存。中医药治疗肿瘤具有疗效好、多靶点、低毒性、药源广泛等优势,通过多靶点效应,借助内环境自稳和免疫调节发挥作用,符合肿瘤多因素、多环节的致病机制。中药复方是中医药治疗肿瘤的常用方法,通过整体疗法在辅助治疗、NSCLC 晚期维持治疗和其他肿瘤研究中发挥重要作用,在延长生存期,提高生活质量等方面疗效显著<sup>[11-14]</sup>。复方菝葜(compound rhizomasmilacinus, CRS)由菝葜、鱼腥草、猫爪草、款冬花、土鳖虫、枸杞子、大枣七味药和鳢鱼组成,临床用于原发性支气管肺癌<sup>[15]</sup>。本文对 CRS 治疗 NSCLC 的临床及机制试验研究进行综述,阐明其治疗作用及机制。

## 1 肺癌的中医病因病机

肺癌属中医学的“肺积”“痞癖”“咳嗽”“咯血”“胸痛”等范畴。中医学认为肺癌是由于正气虚损,阴阳失调,邪毒乘虚入肺,邪滞于肺,导致肺脏功能失调,肺气敛郁,宜降失司,气机不利,血行瘀滞,津液失于输布,津聚为痰,痰凝气滞,瘀阻络脉,于是瘀毒胶结,日久形成肺部积块,说明正虚邪侵是发病基础,痰血搏结为发病的关键,且多为本虚标实<sup>[16]</sup>。

## 2 复方菝葜治疗非小细胞肺癌的临床研究

徐琳兰等<sup>[15]</sup>对 51 例原发性支气管肺癌患者采用复方菝葜颗粒治疗,并观察 1990 年至 1994 年间的治疗效果,结果显示:4 年生存率为 5.9%;3 年生存率为 29.4%;2 年生存率为 70.6%;1 年生存率为 90%;平均生存期 20.2 月,中位生存期 19.8 月。51 例中,部分缓解率达 64.7%;按 TNM 分期:I、II 期缓解率为 84.6%,IV 期缓解率为 25%。对肺癌患者的常见症状有较好的控制作用:干咳无痰或痰少而黏显效率为 73.9%;痰中带血或咯血显效率为 8.4%;

胸痛显效率为 5%;发热显效率为 7%;李广诚等<sup>[17]</sup>将 60 例非小细胞肺癌患者分成两组,实验组 30 例采用纯中药制剂复方菝葜颗粒治疗,对照组 30 例则依靠西医化疗,结果提示:实验组治疗后生存期和治疗后生存质量均高于对照组 ( $P<0.05$ ),差异有统计学意义;治疗后病灶变化,二者差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。提示复方菝葜具有缓咳、止血、止痛和退热之功,对治疗中晚期 NSCLC 具有一定疗效。处于中晚期 NSCLC 的病人中约有 3/4 以上的有疲乏、体重下降、呼吸困难、咳嗽、胸疼等症状,咯血和焦虑也很常见。由于外科治疗主要适合于早中期 (I~II 期) 肺癌,IIIa 期肺癌和肿瘤局限在一侧胸腔的部分选择性的 IIIb 期肺癌。因此,中晚期 NSCLC 主要采用姑息治疗,目的是减轻症状缓解病情、延长生存期、提高患者生活质量。晚期 NSCLC 患者标准一线疗法为 4~6 个周期的 PBC,该法可保持较高的整体存活率,疗效较好<sup>[18-20]</sup>。但存在严重的副作用,包括:贫血、中性粒细胞减少、血小板减少、疲劳、食欲不振、恶心呕吐等,患者耐受性差<sup>[21]</sup>。Wang 等<sup>[22]</sup>收集十七项临床试验(1552 例)进行系统性回顾和 Meta 分析,其中一项临床试验使用黄芪结合 PBC;另外十六项使用含黄芪的中药复方作为主要药物配合 PBC。结果显示,以黄芪为主的中药复方配合 PBC 与单纯 PBC 法相比,总体生存率显著增加 (hr:0.61;95%ci:0.42~0.89; $P=0.011$ ),毒副作用降低。因此建议临床使用复方菝葜联合化疗或放疗治疗中晚期 NSCLC,可提高 PBC 疗效同时降低铂药毒性,有望进一步提高缓解率及治愈率,进而延长肺癌患者的生存期及提高生存和生活质量。

## 3 复方菝葜治疗非小细胞肺癌的血清药理学研究

血清药理学是指动物灌服中药或中药复方一定时间后,取其含药血清作为药源进行体外药理实验研究<sup>[23]</sup>。相比传统中药药理学将粗提物或复方直接添加到细胞或器官的培养系统中<sup>[24-25]</sup>,含药血清经消化已完成吸收、分布和代谢排除等体内过程,再进行药理实验,更接近药物在体内环境中产生药理作用的真实过程。故许多研究者认为血清药理学比传统药理学更科学、更适合中药研究,特别是对复方进行药效评价及其作用机制的研究<sup>[26]</sup>。

### 3.1 促进细胞免疫

王学江等<sup>[27]</sup>进行实验动物体内与体外抑瘤研究和机制分析,观测复方菝葜对荷瘤小鼠 (腹水型 S180) 的抑瘤作用及其在免疫指标调控方面的作用。

研究显示,该方能较明显抑制 S180 实体瘤,促进荷瘤鼠的胸腺增大,且随肿瘤增大而增大,但当瘤体增大到 2.5 g 以上时,瘤体增长与胸腺增长成反比。肿瘤细胞产生早期,免疫系统将其视为外来抗原,引发一系列免疫应答。某些情况下,肿瘤细胞通过突变或其他改变来逃避免疫系统的选择,使其在持续的免疫反应中无阻碍增长。故肿瘤患者常伴有免疫低下,称为肿瘤细胞的“免疫逃避”<sup>[28-29]</sup>,成为癌症的一个新标志,激活抗癌免疫系统的免疫治疗也成为一种有吸引力的治疗方法。尽管肺癌被认为是非免疫原性肿瘤,但有证据表明 NSCLC 中存在细胞和体液抗肿瘤免疫反应。Türeci 等<sup>[30]</sup>研究显示与小细胞肺癌相比,非小细胞肺癌 (NSCLC, 23%) 患者自身抗体的发生率显著增高 (肺癌, 9%), 表明 NSCLC 患者存在多水平的免疫失调。免疫治疗的目的是诱导产生针对癌症的体液或细胞免疫反应。细胞免疫反应包括由胸腺产生 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL), 通过靶向肿瘤相关抗原选择性地破坏癌细胞。故小鼠瘤体在 2.5 g 以下时复方菝葜能促进胸腺增大,提示该方对细胞免疫具有促进作用,即复方菝葜可能通过提高和调节患者的细胞免疫来治疗 NSCLC,具体通路机制还需作进一步探究。

### 3.2 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡 (apoptosis) 又称程序性细胞死亡,其整合多种生理病理的死亡信号,在正常组织的发育和稳态中起关键作用<sup>[31]</sup>。研究表明,肿瘤细胞可导致凋亡信号受损而获得发展和转移<sup>[32-34]</sup>。细胞凋亡有两条主要途径,即受体(外源性)途径和线粒体(内源性)途径,这两种途径最终都将导致半胱天冬酶 (caspase) 的激活,半胱天冬酶在各种形式的细胞死亡中起“死亡效应分子”的作用<sup>[35-36]</sup>。

李广诚等<sup>[37]</sup>将 A549 细胞株随机分为复方菝葜组、西药组、正常组,分别加入 10% 含复方菝葜的血清、顺铂 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (DDP)、10% 的 SD 大鼠血清,培养 48 h 后收集细胞,电镜下观察细胞形态,流式细胞仪检测细胞凋亡率,结果显示:48 h 细胞培养后中药组 A549 细胞数明显少于正常对照组,细胞核及胞体体积缩小,染色质靠边凝聚成块,形成凋亡小体,细胞凋亡率明显高于正常组 ( $P < 0.01$ )。胡灿红等<sup>[38]</sup>以同样的方法对培养 0 h、24 h、48 h 和 72 h 的细胞进行计数,绘制 A549 细胞生长曲线,结果表明:培养 0 h 和 24 h 的 3 组细胞数的差异无显著性 ( $P > 0.05$ ); 培养 48 h 后复方菝葜组和西药组的细胞数均有所增长,但明显少于正常组,差异有显著性 ( $P <$

0.01), 复方菝葜组和西药组的细胞数无显著性差异 ( $P > 0.05$ ); 培养 72 h 后,正常组明显高于复方菝葜组和西药组 ( $P < 0.01$ ), 复方菝葜组和西药组比较无明显差异 ( $P > 0.05$ )。上述结果表明复方菝葜颗粒可通过减慢 A549 细胞的增殖速度,诱导细胞凋亡发挥抑制非小细胞肺癌的作用。

**3.2.1 影响 Bcl-2 和 Bax 基因表达** Bcl-2 基因是一种原癌基因,它与其他结构相似的同源基因共同组成 BCL-2 家族。BCL-2 家族成员在细胞凋亡过程中起着至关重要的作用。该家族可分为两大类,一类是抗凋亡基因,主要有 Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-W、Mcl-1、CED9 等,另一类是促细胞死亡基因,主要包括 Bax、Bak、Bcl-XS、Bad、Bik、Bid 等<sup>[39]</sup>。Bcl-2、Bcl-XL、Mcl-1 等是细胞死亡的负调节因子,在受到外界刺激时能保护细胞免于凋亡<sup>[40]</sup>。近年来,关于 BCL-2 家族对肿瘤细胞凋亡调控机制的研究,有了很大进展。主要调控机制包括:(1) 独立调控线粒体外层膜透化 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), MOMP 将导致促凋亡间隙 (proapoptotic intermembrane space, IMS) 蛋白的释放,其促进过程称为凋亡体分子复合物的形成,进而导致 caspase-9、caspase-3 和 caspase-7 活化<sup>[41-42]</sup>;(2) 调节线粒体通透性转换孔 (permeability transition pore, PTP), 线粒体氧化还原失衡和超负荷  $\text{Ca}^{2+}$  摄取将诱导 PTP 的开放,导致能量连接的线粒体功能破坏并在许多疾病状态中触发细胞死亡<sup>[43-44]</sup>。其中促细胞凋亡成员 Bax 促进 PT 开放,而抗凋亡成员 Bcl-2 诱导 PT 闭合<sup>[45]</sup>。李广诚等<sup>[46]</sup>研究发现复方菝葜可调节 A549 细胞 Bcl-2 mRNA 的表达水平,上调 Bax 基因表达,下调 Bcl-2 基因表达以及 Bcl-2/Bax 比值进而达到诱导肺癌细胞凋亡的目的。

**3.2.2 影响 P53 基因的表达** P53 基因是最重要的抑癌基因之一。据报道 P53 可以直接调控约 500 个靶基因,从而作用广泛,包括阻断细胞周期阻滞、细胞衰老、DNA 修复、代谢适应、细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成以及提高肿瘤对化疗和放疗的敏感性<sup>[46-50]</sup>。P53 突变于常见 NSCLC,发生率达 70%,其功能丧失与肿瘤的发生、化疗和射频治疗的耐药性有关<sup>[51]</sup>。故恢复 P53 功能成为 NSCLC 治疗中一项引人注目的研究。胡灿红等<sup>[52]</sup>采用 RT-PCR 测定 P53 mRNA 表达,流式细胞技术检测细胞周期的方法,观察复方菝葜治疗 NSCLC 的作用机制。结果显示,复方菝葜可上调抑癌基因 P53 mRNA 的表达,将大部分 A549 细胞阻滞在 G1 期,延缓细胞生长速度,诱导细胞凋



亡,发挥治疗 NSCLC 的功效。在外源性凋亡途径中, P53 可诱导凋亡蛋白酶活化因子-1 (APAF-1)<sup>[53]</sup>, Fas/APO1<sup>[54]</sup>以及 TRAIL 受体 DR4<sup>[55]</sup>和 DR5<sup>[56-57]</sup>的表达。内源途径中, P53 能够诱导 p53AIP1P(53 调节的凋亡诱导蛋白 1)<sup>[58]</sup>和 Bcl-2 家族促凋亡成员,如 Bax, Bid, Noxa 和 Puma<sup>[59-60]</sup>DIABLO,其间接激活 caspase-3 并导致通过与 cIAP 结合而发生凋亡<sup>[61-62]</sup>。

#### 4 复方菝葜治疗非小细胞肺癌的网络药理学研究

随着生物学大数据研究的发展,网络药理学(Network pharmacology)已成为药物靶向分析的系统方法,逐步推动了药物发现模式的转变:从“一靶、一药”模式转向“网络目标,多成分疗法”模式<sup>[63-65]</sup>。在中医药理论指导下,网络药理学可建立有效的“化合物-蛋白质/基因-疾病”网络,并以高通量的方式揭示中药复方有效成分组学、有效成分群等调控原理。高耀等<sup>[66]</sup>通过 DrugBank 数据库筛选 FDA 批准的抗抑郁药物靶点,采用 Cytoscape 软件实现逍遥散多成分、多靶点抗抑郁通道对接,共涉及 25 个活性成分-信号转导通路,为逍遥散抗抑郁机制研究提供理论依据。潘宇等<sup>[67]</sup>预测了 8 个肝复乐抗肝癌的分子-靶标-疾病信号通路,为复方中药药效机制研究提供了科学依据。目前还未有学者将网络药理应用于复方菝葜治疗非小细胞肺癌的研究中,但基于复方菝葜成分的复杂性及药理通路的多样性,提示采用网络药理学方法在其今后的研究和开发中可提供帮助。本课题组现已开展复方菝葜抗肿瘤成分-靶点-通路网络构建的工作。

#### 5 结语及展望

复方菝葜颗粒配制:菝葜、鱼腥草、猫爪草、枸杞子、大枣各 150 g,款冬花和土鳖虫各 50 g,鲜鳢鱼 90 g,蔗糖 600 g,适量淀粉混合制备成 1 000 g 制剂,分装成 20 g/袋。临床给药方案为:20 g/次,3 次/d。全方遵循中药复方治疗肿瘤的原则,即“清热解毒、软坚散结、滋阴益气、扶正培本”。菝葜为君药,鱼腥草增加菝葜清热解毒之功,辅以软坚散结的猫爪草、土鳖虫为臣药,佐以扶助正气的枸杞子、大枣、鳢鱼抗癌,共为佐使药;其中款冬花,润肺下气,增强肺主治节清肃的功用;枸杞子滋补肝肾,并可加强人体免疫功用;鳢鱼滋补生肌,促进组织再生;大枣益气健脾,调和诸药。全方合用,攻补兼施,标本同治,

祛邪而不伤正,补虚而不滞腻,药性平和,且具有显著抗肿瘤作用。邱千等<sup>[68]</sup>从君药菝葜中提取分离出乙醇粗提物、总鞣质和总黄酮 3 个物质部位,采用细胞计数仪测定 A549、NCI-H522、NCI-H23 细胞存活率。结果表明,鞣质部位致非小细胞肺癌细胞存活率最低,并在浓度范围内呈良好的剂量依耐性。童晔玲等<sup>[69]</sup>观察猫爪草总皂苷对人非小细胞肺癌 A549 细胞裸鼠移植瘤的抑制作用,及对表皮生长因子受体(EGFR)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达的影响,研究表明,猫爪草总皂苷能较好地抑制 A549 裸鼠移植瘤生长,并下调瘤组织 EGFR、MMP-9 的表达。

复方菝葜通过细胞免疫和上调 Bax 和 P53mRNA 基因,下调 Bcl-2 基因的表达以及 Bcl-2/Bax 比值,延缓细胞生长最终诱导细胞凋亡,达到多靶点治疗 NSCLC 的目的,同时可有效辅助放疗或化疗给患者带来的不适,延长生存期,提高生活质量。复方菝葜治疗 NSCLC 的临床需要和应用越来越广泛,但该方的复杂性和整体性机制仍有待开发,治疗机制尚未完善,需与多学科结合起来研究复方菝葜治疗非小细胞肺癌的作用机制。

#### 参考文献:

- [1] SHE J, YANG P, HONG Q, et al. Lung cancer in China: challenges and interventions [J]. *Chest*, 2013, 143(4):1117-1126.
- [2] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. Cancer country profiles 2014 [EB/OL]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Accessed 2014.
- [3] AMERICAN CANCER SOCIETY. What is non-small cell lung cancer 2015 [EB/OL]. <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-what-is-non-small-cell-lung-cancer>. Accessed May 4, 2015.
- [4] NASCIMENTO A V, BOUSBAA H, FERREIRA D, et al. Non-small Cell Lung Carcinoma: An Overview on Targeted Therapy [J]. *Current Drug Targets*, 2015, 16(13):1448-1463.
- [5] WAKELEE H, KELLY K, EDELMAN M J. 50 Years of progress in the systemic therapy of non-small cell lung cancer [J]. 2014, 34(34):177-189.
- [6] RECK M, HEIGENER D F, MOK T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments [J]. *Lancet*, 2013, 382(9893):709-719.
- [7] OWONIKOKO T K, RAGIN C C, BELANI C P, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25(35):5570-5577.
- [8] AZZOLI C G, JR B S, TEMIN S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer [J]. *Zhongguo Fei Ai ZaZhi*, 2009, 27(36):6251-6266.



- [9] SCHILLER J H, HARRINGTON D, BELANI C P, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2):92-98.
- [10] SCAGLIOTTI G V, PARIKH P, PAWEL J V, et al. Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(21):3543-3551.
- [11] GRIFFITHS S M, CHUNG V C, TANG J L. Integrating Traditional Chinese Medicine: Experiences from China[J]. *Australasian Medical Journal*, 2010, 3(7):385-396.
- [12] CHUNG V C, MA P H, LAU C H, et al. Views on traditional Chinese medicine amongst Chinese population: a systematic review of qualitative and quantitative studies [J]. *Health Expectations*, 2014, 17(5):622-632.
- [13] WU X, CHUNG V C, LU P, et al. Chinese Herbal Medicine for Improving Quality of Life Among Nonsmall Cell Lung Cancer Patients: Overview of Systematic Reviews and Network Meta-Analysis[J]. *Medicine*, 2016, 95(1):e2410.
- [14] XUE D, HAN S, JIANG S, et al. Comprehensive geriatric assessment and traditional Chinese medicine intervention benefit symptom control in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Medical Oncology*, 2015, 32(4):114.
- [15] 徐琳兰,董克礼,吴岳.复方菝葜口服液治疗原发性气管肺癌51例[J].*中医药导报*,1995(4):68-72.
- [16] 胡广生,王云启.非小细胞肺癌的中医药治疗研究进展[J].*中医药导报*,2015,21(2):59-61.
- [17] 李广诚,董克礼,朱宏.复方菝葜颗粒治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].*中国医学工程*,2007,15(3):269-270.
- [18] AZZOLI C G, TEMIN S, ALIFF T, et al. 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 27(36):3825-3831.
- [19] PETERS S, ADJEI A A, GRIDELLI C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Annals of Oncology*, 2014, 24 Suppl 6(suppl\_3):vi99.
- [20] ROSSI A, CHIODINI P, SUN J M, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data [J]. *Lancet Oncology*, 2014, 15(11):1254-1262.
- [21] 李道阳,欧成茂.扶正排毒抗癌方对非小细胞肺癌化疗增效减毒作用的临床观察[J].*中国中西医结合杂志*,2000,20(3):208-209.
- [22] WANG S F, WANG Q, JIAO L J, et al. Astragalus-containing Traditional Chinese Medicine, with and without prescription based on syndrome differentiation, combined with chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis[J]. *Current Oncology*, 2016, 23(3):e188.
- [23] 国锦,高燕,赵瀚年.中药复方血清药理学研究方法进展[J].*中华中医药杂志*,2017,32(4):1656-1658.
- [24] CHEN X C, ZHU Y G, ZHU L A, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates dopamine-induced apoptosis in PC12 cells by suppressing oxidative stress [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2003, 473(1):1-7.
- [25] 蒙一纯,丁霞,贲长恩,等.中药血清药理学应用研究展望[J].*北京中医药大学学报*,1999,22(4):42-43.
- [26] BOCHU W, LIANCAI Z, QI C. Primary study on the application of Serum Pharmacology in Chinese traditional medicine [J]. *Colloids & Surfaces B Biointerfaces*, 2005, 43(3-4):194-197.
- [27] 王学江,丰平,文朝阳,等.复方菝葜体内外抑瘤作用研究[J].*中国病理生理杂志*,1996(6):614-614.
- [28] DUNN G P, BRUCE A T, IKEDA H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape.[J]. *Nature Immunology*, 2002, 3(11):991-998.
- [29] SCHREIBER R D, OLD L J, SMYTH M J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. *Science*, 2011, 331(6024):1565-1570.
- [30] ÖZLEMTüRECI, MACK U, LUXEMBURGER U, et al. Humoral immune responses of lung cancer patients against tumor antigen NY-ESO-1[J]. *Cancer Letters*, 2006, 236(1):64-71.
- [31] LOCKSHIN R A, WILLIAMS C M. Programmed cell death—I. Cytology of degeneration in the intersegmental muscles of the *Pernis silkmoth*[J]. *Journal of Insect Physiology*, 1965, 11(2):123-133.
- [32] SIMONE F. Evasion of Apoptosis as a Cellular Stress Response in Cancer[J]. *Int J Cell Biol*. 2009, 2010(22):1-6.
- [33] PLATI J, BUCUR O, KHOSRAVIFAR R. Dysregulation of apoptotic signaling in cancer: molecular mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2008, 104(4):1124-1149.
- [34] HANAHAN D, WEINBERG R A. The hallmarks of cancer[J].*Cell*, 2000, 100(1):57-70.
- [35] DEGTEREV A, BOYCE M, YUAN J. A decade of caspases[J]. *Oncogene*, 2003, 22(53):8543-8567.
- [36] FULDA S, DEBATIN K M. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy[J]. *Oncogene*, 2006, 25(34):4798-4811.
- [37] 李广诚,胡灿红,董克礼.复方菝葜颗粒诱导非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡的实验研究[J].*中国医学工程*,2006,14(6):579-582.
- [38] 胡灿红,董克礼,李广诚.复方菝葜颗粒对 A549 细胞生长状态的影响[J].*中国现代医学杂志*,2011,21(22):2715-2718.
- [39] DANIEL J C, SMYTHE W R. The role of bcl-2 family members in non-small cell lung cancer [J]. *SeminThoracCardiovascSurg*, 2004, 16(1):19-27.
- [40] PETROS A M, OLEJNICZAK E T, FESIK S W. Structural biology of the Bcl-2 family of proteins[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1644(2):83-94.
- [41] GOLDSTEIN J C, WATERHOUSE N J, JUIN P, et al. The coordinate release of cytochrome c during apoptosis is rapid, complete and kinetically invariant[J]. *Nature Cell Biology*, 2000, 2(3):156-162.
- [42] KALKAVAN H, GREEN D R. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business[J]. *Cell Death & Differentiation*, 2018, 25(1):

- 46-55.
- [43] XIANG J, CHAO D, KORSMEYER S. BAX-induced cell death may not require interleukin 1 $\beta$ -converting enzyme-like proteases[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(25):14559-14563.
- [44] BUSANELLO E N B, FIGUEIRA T R, MARQUES A C, et al. Facilitation of Ca<sup>2+</sup>-induced opening of the mitochondrial permeability transition pore either by nicotinamide nucleotide transhydrogenase deficiency or statins treatment[J]. Cell Biology International, 2018, 42(6):742-746.
- [45] SHIMIZU S. Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC[J]. Nature, 1999, 399(6735):483-487.
- [46] 李广诚,董克礼,胡灿红.复方菝葜颗粒对非小细胞肺癌 A549 细胞 Bcl-2 和 Bax 基因表达的影响[J].中南大学学报(医学版), 2007,32(2):312-315.
- [47] AUBREY B J, KELLY G L, JANIC A, et al. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression[J]. Cell Death & Differentiation, 2017, 25(1):104-113.
- [48] SEEMANN S, MAURICI D, OLIVIER M, et al. The tumor suppressor gene TP53: implications for cancer management and therapy[J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2004, 41(5-6):551-583.
- [49] KIRSCH D G, KASTAN M B. Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis[J]. Journal of Clinical Oncology, 1998, 16(9):3158-3168.
- [50] YU M, CHEN W, ZHANG J. p53 gene therapy for pulmonary metastasis tumor from hepatocellular carcinoma [J]. Anti-cancer drugs, 2010, 21(9):882-884.
- [51] GIBBONS D L, BYERS L A, KURIE J M. Smoking, p53 mutation, and lung cancer.[J]. Molecular Cancer Research, 2014, 12(1):3-13.
- [52] 胡灿红,李广诚,董克礼.复方菝葜颗粒对非小细胞肺癌 A549 细胞 P53 基因、细胞周期的影响[J].中国现代医学杂志,2009,19(7):1025-1027.
- [53] ROBLES A I, BEMMELS N A, FORAKER A B, et al. A-PAF-1 is a transcriptional target of p53 in DNA damage-induced apoptosis[J]. Cancer Research, 2001, 61(18):6660-6664.
- [54] OWEN-SCHAUB L B, ZHANG W, CUSACK J C, et al. Wild-type human p53 and a temperature-sensitive mutant induce Fas/APO-1 expression [J]. Molecular & Cellular Biology, 1995, 15(6):3032-3040.
- [55] LIU X, YUE P, KHURI F R, et al. p53 upregulates death receptor 4 expression through an intronic p53 binding site [J]. Cancer Research, 2004, 64(15):5078-5083.
- [56] WU G S, BURNS T F, JIANG W, et al. KILLER/DR5 is a DNA damage-inducible p53-regulated death receptor gene [J]. Nature Genetics, 1997, 17(2):141-143.
- [57] TAKIMOTO R, EL-DEIRY W S. Wild-type p53 transactivates the KILLER/DR5 gene through an intronic sequence-specific DNA-binding site [J]. Oncogene, 2000, 19(14):1735-1743.
- [58] ODA K, ARAKAWA H, TANAKA T, et al. p53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53 [J]. Cell, 2000, 102(6):849-862.
- [59] LAPTENKO O, PRIVES C. Transcriptional regulation by p53: one protein, many possibilities [J]. Cell Death & Differentiation, 2006, 13(6):951-961.
- [60] VOUSDEN K H, PRIVES C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53 [J]. Cell, 2009, 137(3):413-431.
- [61] DU C, FANG M, LI Y, et al. Smac, a Mitochondrial Protein that Promotes Cytochrome c-Dependent Caspase Activation by Eliminating IAP Inhibition [J]. Cell, 2000, 102(1):33-42.
- [62] 宋祯彦,王珊珊,贺旭,等.网络药理学方法研究石菖蒲治疗神经退行性疾病的作用机制[J].湖南中医药大学学报,2017,37(8):848-855.
- [63] LI S. Network target: a starting point for traditional Chinese medicine network pharmacology [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2011, 36(15):2017-2020.
- [64] LI S, ZHANG B, ZHANG N. Network target for screening synergistic drug combinations with application to traditional Chinese medicine.[J]. BMC Systems Biology, 2011, 5(1):1-13.
- [65] SHAO L, FAN T P, WEI J, et al. Network Pharmacology in Traditional Chinese Medicine [J]. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2014, 2014(1):138460.
- [66] 高耀,高丽,高晓霞,等.基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究[J].药理学报,2015(12):1589-1595.
- [67] 潘宇,李顺祥,黄丹,等.基于网络药理学预测肝复乐治疗肝细胞癌的抗癌活性成分[J].中华中医药杂志,2014(5):1490-1498.
- [68] 邱千,戴琪,陈树和,等.菝葜体外抗非小细胞肺癌细胞活性物质研究[J].中国现代中药,2014,16(1):12-13.
- [69] 童晔玲,杨锋,戴关海,等.猫爪草总皂苷对人非小细胞肺癌 A549 细胞裸鼠移植瘤生长及 EGFR、MMP-9 表达的影响[J].中华中医药学刊,2015,33(1):179-181.