

本文引用: 田艳鹏, 陈卫卫, 王海峰, 赵泽鹏, 乔 柱, 刘善军. 基于 Keap1/Nrf2 信号通路探讨旋覆代赭汤含药血清对食管癌细胞的调控作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(1): 30–38.

基于 Keap1/Nrf2 信号通路探讨旋覆代赭汤含药血清对食管癌细胞的调控作用

田艳鹏, 陈卫卫, 王海峰, 赵泽鹏, 乔 柱, 刘善军 *

济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029

[摘要] **目的** 探讨旋覆代赭汤含药血清对食管癌细胞的调控作用。**方法** 原代培养人食管癌 TE-1、TE-10 细胞 7 d 后, 以不同浓度的旋覆代赭汤含药血清(0%、5%、10%、15%、20%、25%、30%)和不同浓度的多西他赛(0、0.1、1、5、10、50 nmol/L)处理细胞 48 h。通过 CCK-8 实验筛选旋覆代赭汤含药血清最佳给药浓度。将 TE-1 细胞和 TE-10 细胞随机分为模型组、空白血清组、含药血清组和多西他赛组, 分组处理后采用 CCK-8 实验检测细胞增殖能力; Transwell 实验检测细胞迁移及侵袭能力; 流式细胞术和 Tunnel 法检测细胞凋亡情况; 免疫荧光检测 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Keap1)、核转录因子红系 2 相关因子 2(Nrf2)蛋白表达水平。**结果** 旋覆代赭汤含药血清最佳给药浓度为 30%、多西他赛最佳给药浓度为 1 nmol/L。与模型组和空白血清组比较, 含药血清组与多西他赛组 TE-1、TE-10 细胞的增殖、迁移、侵袭能力以及 Keap1、Nrf2 蛋白表达均降低($P<0.05$), 细胞凋亡率均升高($P<0.05$); 与多西他赛组比较, 含药血清组 TE-1、TE-10 细胞的增殖能力, TE-1 细胞 Keap1 蛋白以及 TE-10 细胞 Keap1、Nrf2 蛋白表达均升高($P<0.05$), TE-1 细胞的凋亡率降低($P<0.05$)。**结论** 旋覆代赭汤含药血清可能通过调控 Keap1/Nrf2 信号通路抑制食管癌细胞的增殖。

[关键词] 食管癌; 旋覆代赭汤; 多西他赛; Keap1/Nrf2 通路; 增殖; 凋亡

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.01.005

Regulatory effects of Xuanfu Daizhe Decoction-mediated serum on esophageal cancer cells based on Keap1/Nrf2 signaling pathway

TIAN Yanpeng, CHEN Weiwei, WANG Haifeng, ZHAO Zepeng, QIAO Zhu, LIU Shanjun*

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong 272029, China

[Abstract] **Objective** To investigate the regulatory effects of Xuanfu Daizhe Decoction (XFDZD)-mediated serum on esophageal cancer cells. **Methods** Human esophageal cancer TE-1 and TE-10 cells were subjected to primary culture for seven days, followed by treatment with different concentrations of XFDZD-mediated serum (0%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, and 30%) and different concentrations of polyene paclitaxel (0, 0.1, 1, 5, 10, and 50 nmol/L) for 48 hours. The CCK-8 experiment was used to screen the optimal administration concentration of XFDZD-mediated serum. TE-1 and TE-10 cells were randomly divided into

[收稿日期] 2024-07-07

[基金项目] 济宁市重点研发计划项目(2023YXNS256); 济宁医学院附属医院博士专项科研基金项目(2021-BS-020)。

[通信作者] * 刘善军, 男, 博士, 主任医师, E-mail: lsjsdjn@126.com。

model, blank serum, medicated serum, and polyene paclitaxel groups. After grouping, the CCK-8 assay was used to determine cell proliferation ability. The Transwell assay was used to measure cell migration and invasion abilities. Flow cytometry and Tunnel assay were conducted to examine cell apoptosis, and immunofluorescence was used to determine the protein expression levels of Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) and nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2). **Results** The optimal administration concentration of XFDZD-medicated serum was 30%, and the optimal concentration of polyene paclitaxel was 1 nmol/L. Compared with the model group and the blank serum group, the proliferation, migration, invasion abilities, and the protein expression levels of Keap1 and Nrf2 of TE-1 and TE-10 cells were reduced in both the medicated serum group and the polyene paclitaxel group ($P < 0.05$), while the cell apoptosis rates were elevated ($P < 0.05$). Compared with polyene paclitaxel group, the proliferation ability of TE-1 and TE-10 cells, the protein expression of Keap1 in TE-1 cells, and the protein expressions of Keap1 and Nrf2 in TE-10 cells were elevated in the medicated serum group ($P < 0.05$), whereas the apoptosis rates of TE-1 cells was reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** XFDZD-medicated serum may inhibit the proliferation of esophageal cancer cells by regulating the Keap1/Nrf2 signaling pathway.

[**Keywords**] esophageal cancer; Xuanfu Daizhe Decoction; polyene paclitaxel; Keap1/Nrf2 pathway; proliferation; apoptosis

食管癌是临床常见的一类恶性肿瘤,转移和术后复发常常导致严重的病变后果。2020年全球癌症调查数据显示,全球食管癌新发病例超过60万例,位居恶性肿瘤的第8位;死亡病例超过54万例,位居恶性肿瘤的第6位^[1]。随着恶性肿瘤的发病率和死亡率逐年升高,肿瘤相关基因信号通路的研究成为热点。目前认为肿瘤的发生与氧化应激密切相关,而Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)/核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号通路在人体细胞抵御外源性和内源性氧化应激的机制具有重要地位^[2]。研究发现,Nrf2和对应的接头蛋白Keap1是细胞抗氧化反应的关键环节,Keap1/Nrf2信号通路在肿瘤发生和发展以及化学治疗敏感等方面发挥重要作用^[3]。Nrf2缺失或激活障碍,可提高细胞对氧化应激的敏感性,导致肿瘤的发生、炎症修复进程的延长以及细胞凋亡出现异常等情况发生^[4]。Keap1是Nrf2因子的调节因子,起分子开关作用。通常情况下Keap1处于“关闭”状态,维持细胞质内Nrf2的降解,使Nrf2持续存在于细胞质中。当细胞受到氧化压力,或受到化学刺激时,Keap1转为“开启”状态,促使Nrf2从细胞质释放进入细胞核内,并与下游靶基因启动因子结合,促使靶基因转录,产生高表达的Ⅱ相解毒酶和抗氧化蛋白,进而抑制氧化损伤,并对异源性致癌物质起解

毒作用,从而预防肿瘤的发生^[5-6]。

旋覆代赭汤出自东汉张仲景《伤寒论·辨太阳病脉证并治下》:“伤寒发汗,若吐若下,解后,心下痞硬,噎气不除者,旋覆代赭汤主之。”该方由旋覆花、赭石、半夏、生姜、人参、炙甘草、大枣组成,具有降逆化痰、益气和胃的作用,用于治疗胃虚痰阻气逆证^[7]。前期临床研究表明,旋覆代赭汤能通过抑制炎症因子小鼠Toll样受体4/核因子 κ B的表达,减轻食管黏膜的炎症反应,修复食管黏膜的损伤^[8]。并且,旋覆代赭汤能明显拮抗化疗带来的毒副作用,如有效降低呕吐毒副作用^[9-10]。此外,旋覆代赭汤具有抑制食管癌ECA-109细胞干性的作用,能抑制肿瘤的生长和大小^[11]。本文以Keap1/Nrf2信号通路为切入点,研究旋覆代赭汤对食管癌细胞的影响,以探讨其可能的作用机制,为中医药临床提供一定的借鉴和指导。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性SPF级7周龄SD大鼠12只,体质量180~220 g,购自北京斯贝福生物技术有限公司,许可证号SCXK(京)2019-0010,温度20~26℃,湿度40%~70%,自由食水,每隔12 h开灯照明。本研究所设计的实验操作均遵循实验动物伦理委员会的相关规定,并接受济宁医学院附属医院伦理委员会的监督,伦理审批号:2024-08-C023。

1.2 主要试剂及仪器

CCK-8 检测试剂盒、DAPI 染液(江西凯基生物科技股份有限公司,批号:KGA317、KGA215-50);Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒(杭州联科生物技术有限公司,批号:AP101);结晶紫染色液、4%组织细胞固定液、胎牛血清白蛋白 V(BSA)(北京索莱宝科技有限公司,批号:G1061、P1110、A8020);Tunnel 检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号:C1090);Keap1 一抗(武汉三鹰生物技术有限公司,批号:10503-2-AP);Nrf2 一抗(安诺伦生物科技有限公司,批号:AF0639);Cy3 标记山羊抗兔 IgG 二抗(H+L)(武汉爱博泰克生物科技有限公司,批号:AS007);TE-1 细胞、TE-10 细胞(武汉赛普诺生命技术有限公司,批号:CL-0231、CL-0453);多西他赛、DMSO(美国 Sigma 公司,批号:B20341、202302)。

NovoCyte™ 流式细胞仪(杭州艾森生物有限公司,型号:NovoCyte 2060R);全自动酶标仪(北京六一生物科技有限公司,型号:WD-2012B);热恒温培养箱(山东博科生物产业有限公司,型号:DHP-9054);显微镜、荧光显微镜(奥林巴斯光学技术公司,型号:CX41、CKX53)。

1.3 主要试剂配制

旋覆代赭汤由旋覆花 15 g、赭石 12 g、姜半夏 9 g、炙甘草 9 g、大枣 9 g、生姜 6 g、党参 10 g 组成,上述药物购自济宁医学院附属医院中药房,批号:220401、220401、220101、221001、221010、220401、221101。将上述中药饮片置于煎煮容器内,加相当于药材量 5 倍的冷水浸泡 1 h,煎煮 30 min 后,将药液倒出,再往药渣中加入 3 倍量水,继续煎煮 20 min,将两次煎煮后所得药液混合浓缩成含生药量 0.729 g/mL 的药液,置冰箱中 4 ℃保存备用。

向 20 mg 多西他赛粉末中加入 2.47 mL DMSO,溶解得到 10 mmol/L 的溶液,将其稀释 100 倍得到 100 μmol/L 的母液,并根据需要将其进行逐级稀释,得到 0、0.1、1、5、10、50 nmol/L 共 6 个浓度。

1.4 旋覆代赭汤含药血清的制备

大鼠适应性饲养 1 周后,随机分为空白血清组

和旋覆代赭汤含药血清组,每组 6 只。依据人与动物体表面积折算方法^[12]计算后,含药血清组按照 2 mL/100 g 体质量给予旋覆代赭汤药液灌胃,每日 2 次,连续给药 3 d。空白血清组予等量生理盐水灌胃。末次给药 1 h 后腹主动脉取血,分离血清,经水浴灭活、微孔膜过滤,分装保存备用。实验前将含药血清及空白血清分别稀释成 0%、5%、10%、15%、20%、25%、30% 共 7 个浓度备用。

1.5 细胞培养

人食管癌 TE-1、TE-10 细胞用含 10% 血清完全培养基在 37 ℃、5% CO₂ 培养箱中培养 7 d。用不同浓度含药血清/空白血清(0%、5%、10%、15%、20%、25%、30%)及多西他赛(0、0.1、1、5、10、50 nmol/L)处理细胞 48 h,通过 CCK-8 实验筛选最佳给药浓度。

将细胞分为模型组、空白血清不同浓度组、旋覆代赭汤含药血清不同浓度组和多西他赛不同浓度组,以筛选的最佳给药浓度处理细胞 48 h 后进行检测,模型组不予处理。

1.6 指标检测

1.6.1 CCK-8 检测细胞增殖能力 两种细胞传代 2 次后,于 96 孔板中进行不同处理 48 h 后,更换新鲜培养基,向各孔中加入 10 μL CCK-8 试剂,于培养箱中孵育 2 h,在 450 nm 波长下用酶标仪测定各孔吸光度值。

1.6.2 流式细胞术检测细胞凋亡情况 收集 1×10^6 个细胞,用 PBS 以 1 500 r/min,4 ℃离心 3 min 离心半径 9 cm 洗涤两遍;取 300 μL 预冷的 1×Annexin V-FITC 结合液重悬细胞,向各孔中加入 5 μL Annexin V-FITC 和 10 μL PI;轻微混匀后,室温避光孵育 10 min,用流式细胞仪进行检测。

1.6.3 Transwell 检测细胞侵袭及迁移能力 培养细胞至状态良好,用培养基重悬细胞,将细胞接种于 Transwell 小室上室中(侵袭使用带基质胶小室,迁移使用不带胶小室),下室加入完全培养基。于 37 ℃、CO₂ 培养箱中培养 48 h 后,取出小室,弃培养基,4%

多聚甲醛固定 15 min,用 0.1%结晶紫染色 1 h。用棉签擦去小室内的细胞,于显微镜下进行观察。拍照完成后,去除染色液,加入 33%乙酸处理,在 562 nm 波长下用酶标仪测定各孔吸光度值。

1.6.4 Tunnel 检测细胞凋亡情况 取处理后的细胞,用 4%多聚甲醛固定 15 min,0.5% Triton X-100 通透 5 min,每个培养皿中滴加足够量配好的 Tunnel 检测液,37 ℃避光孵育 1.5 h,复染 DAPI 后封片,在荧光显微镜下观察。

1.6.5 免疫荧光检测 Keap1、Nrf2 蛋白表达水平 取处理后的细胞,用 4%多聚甲醛固定 30 min,0.5% Triton X-100 通透 20 min,经 5% BSA 在 37 ℃下封闭 30 min 后,分别用 Keap1、Nrf2 抗体在 4 ℃下孵育过夜;洗涤后滴加 Cy3 荧光二抗,在复染 DAPI 后封片,在荧光显微镜下观察。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件和 Graph Pad Prism 8.3.0 绘图软件分析。计量资料服从正态分布者,数据以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示。多组间差异比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD 法,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 旋覆代赭汤含药血清和多西他赛的浓度筛选

与阴性对照组比较,多西他赛浓度为 0.1、1、5、10、50 nmol/L 时,TE-1、TE-10 细胞增殖能力均降低($P < 0.05$);与阴性对照组比较,旋覆代赭汤含药血清浓度为 30%时,TE-1、TE-10 细胞增殖能力降低($P < 0.05$),空白血清浓度为 30%时 TE-1、TE-10 细胞增殖能力降低($P < 0.05$)。结合不同浓度时细胞的状态情况,综合分析,旋覆代赭汤浓度为 30%、多西他赛浓度为 1 nmol/L 时效果最好。因此,多西他赛选择 1 nmol/L,空白血清和含药血清均选择 30%的浓度进行后续实验。详见图 1。

2.2 旋覆代赭汤含药血清对食管癌细胞增殖能力的影响

与模型组和空白血清组比较,含药血清组与多西他赛组 TE-1、TE-10 细胞的增殖能力均降低($P <$

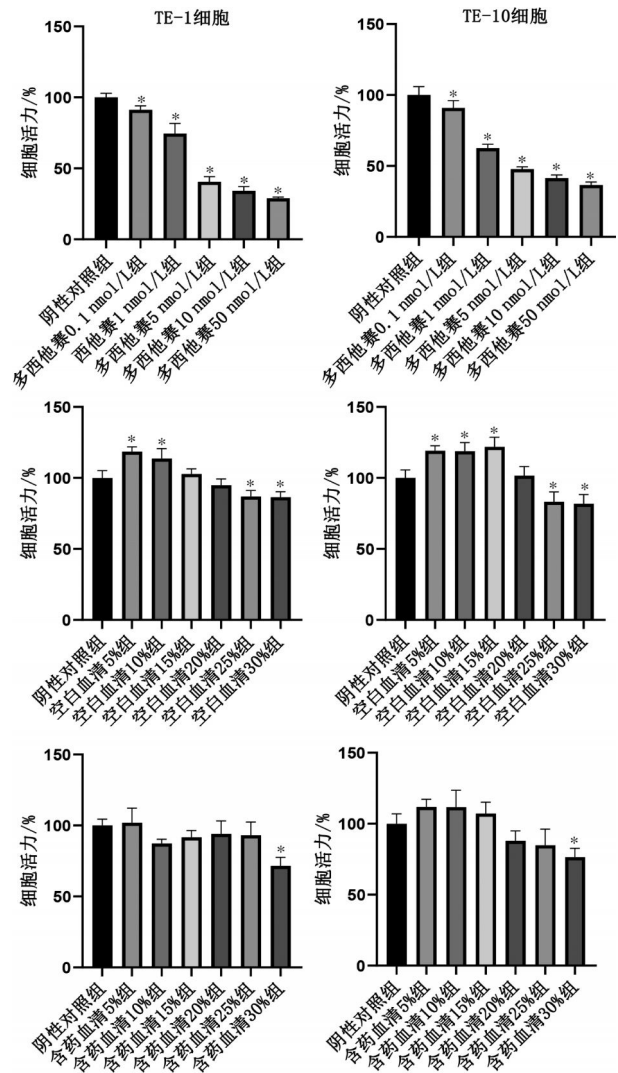


图 1 TE-1、TE-10 细胞各药物浓度筛选结果

Fig.1 Screening results of various drug concentrations in TE-1 and TE-10 cells
注:与阴性对照组比较,* $P < 0.05$ 。

0.05);与多西他赛比较,含药血清组 TE-1、TE-10 细胞的增殖能力升高($P < 0.05$)。详见图 2。

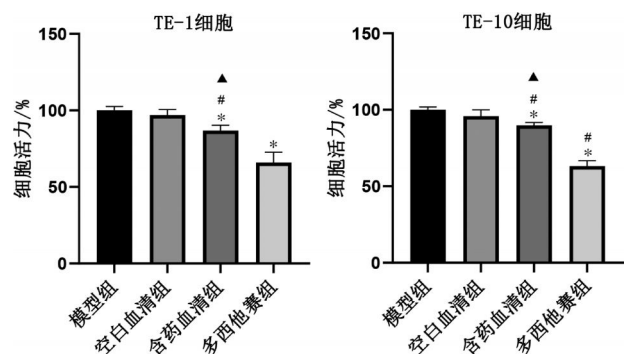


图 2 各组 TE-1、TE-10 细胞 CCK-8 检测结果

Fig.2 CCK-8 assay results of TE-1 and TE-10 cells in each group

注:与模型组比较,* $P < 0.05$;与空白血清组比较,# $P < 0.05$;与多西他赛组比较,▲ $P < 0.05$ 。

2.3 旋覆代赭汤含量血清对食管癌细胞凋亡情况的影响

与模型组和空白血清组比较,含药血清组与多西他赛组 TE-1、TE-10 细胞凋亡率均升高($P<0.05$);与多西他赛组比较,含药血清组 TE-1 细胞的凋亡率降低($P<0.05$)。详见图 3。

2.4 旋覆代赭汤含量血清对食管癌细胞细胞迁移和侵袭能力的影响

与模型组比较,空白血清组 TE-1 细胞迁移和侵袭能力降低($P<0.05$)、TE-10 细胞迁移能力升高($P<0.05$);与模型组和空白血清组比较,含药血清组与多西他赛组 TE-1、TE-10 细胞的迁移和侵袭能力均降低($P<0.05$);与多西他赛组比较,含药血清组细胞的迁移和侵袭能力无统计学意义($P>0.05$)。详见图 4。

2.5 旋覆代赭汤含药血清对食管癌细胞凋亡情况的影响

与模型组和空白血清组比较,含药血清组与多西他赛组 TE-1、TE-10 细胞凋亡率均升高($P<0.05$);与多西他赛组比较,含药血清组 TE-1 细胞的凋亡率降低($P<0.05$)。详见图 5。

2.6 旋覆代赭汤含药血清对食管癌细胞 Keap1/Nrf2 通路影响

与模型组和空白血清组比较,含药血清组和多西他赛组 TE-1、TE-10 细胞的 Keap1、Nrf2 蛋白表达均降低($P<0.05$);与多西他赛组比较,含药血清组 TE-1 细胞 Keap1 蛋白表达升高($P<0.05$),TE-10 细胞 Keap1、Nrf2 蛋白表达均升高($P<0.05$)。详见图 6。

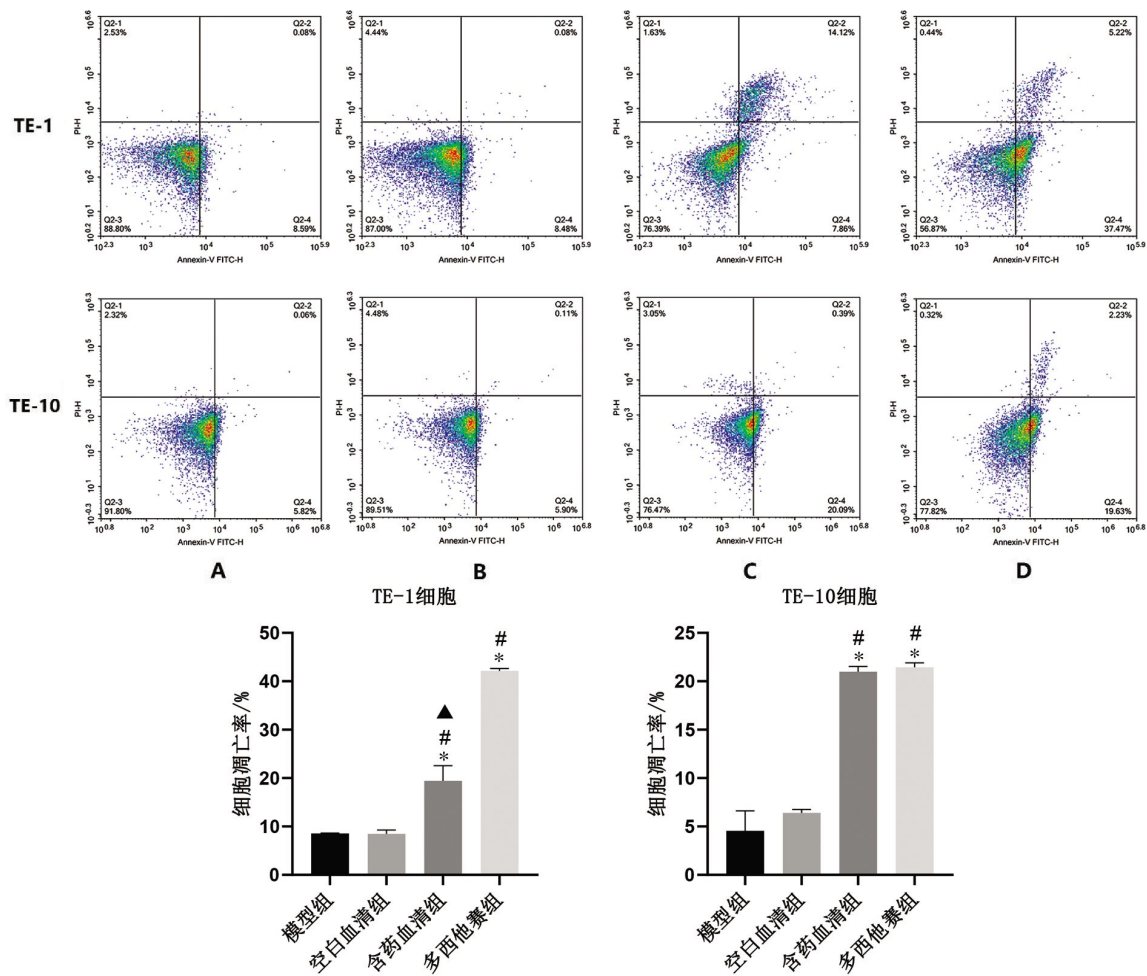


图 3 各组 TE-1、TE-10 细胞流式细胞术检测结果

Fig.3 Flow cytometry results of TE-1 and TE-10 cells in each group

注: A.模型组; B.空白血清组; C.含药血清组; D.多西他赛组。与模型组比较, $*P<0.05$; 与空白血清组比较, $\#P<0.05$; 与多西他赛组比较, $\blacktriangle P<0.05$ 。

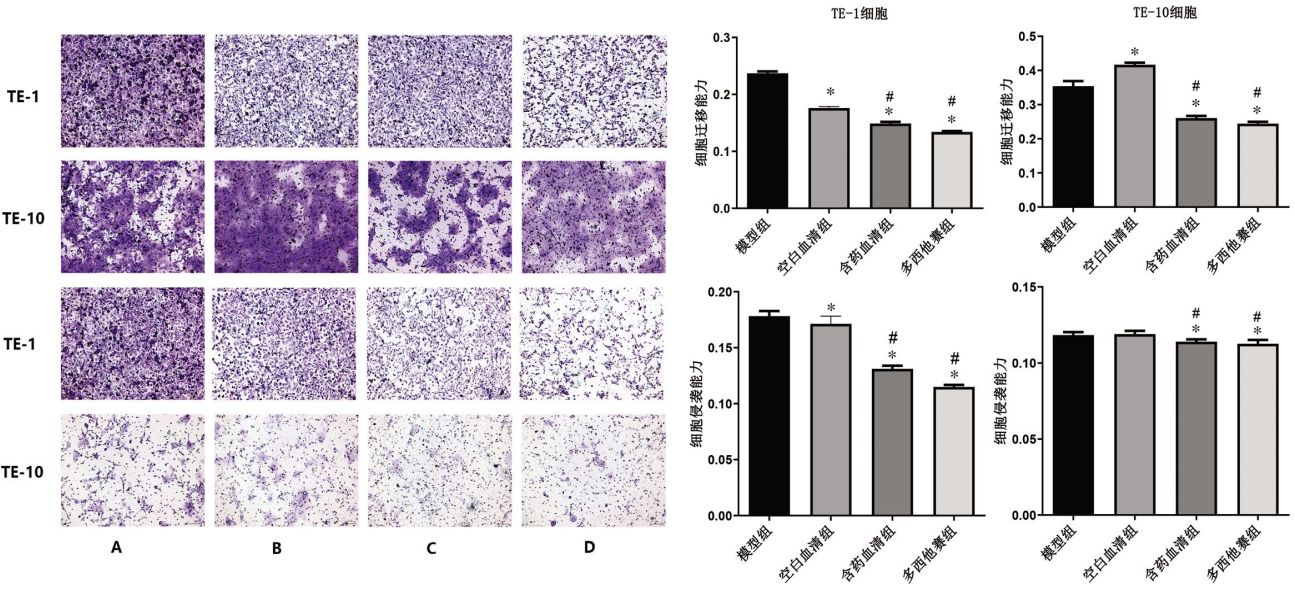


图 4 各组 TE-1、TE-10 细胞迁移和侵袭能力检测结果

Fig.4 Migration and invasion abilities detection results of TE-1 and TE-10 cells in each group

注: A.模型组; B.空白血清组; C.含药血清组; D.多西他赛组。与模型组比较, * $P<0.05$; 与空白血清组比较, # $P<0.05$ 。

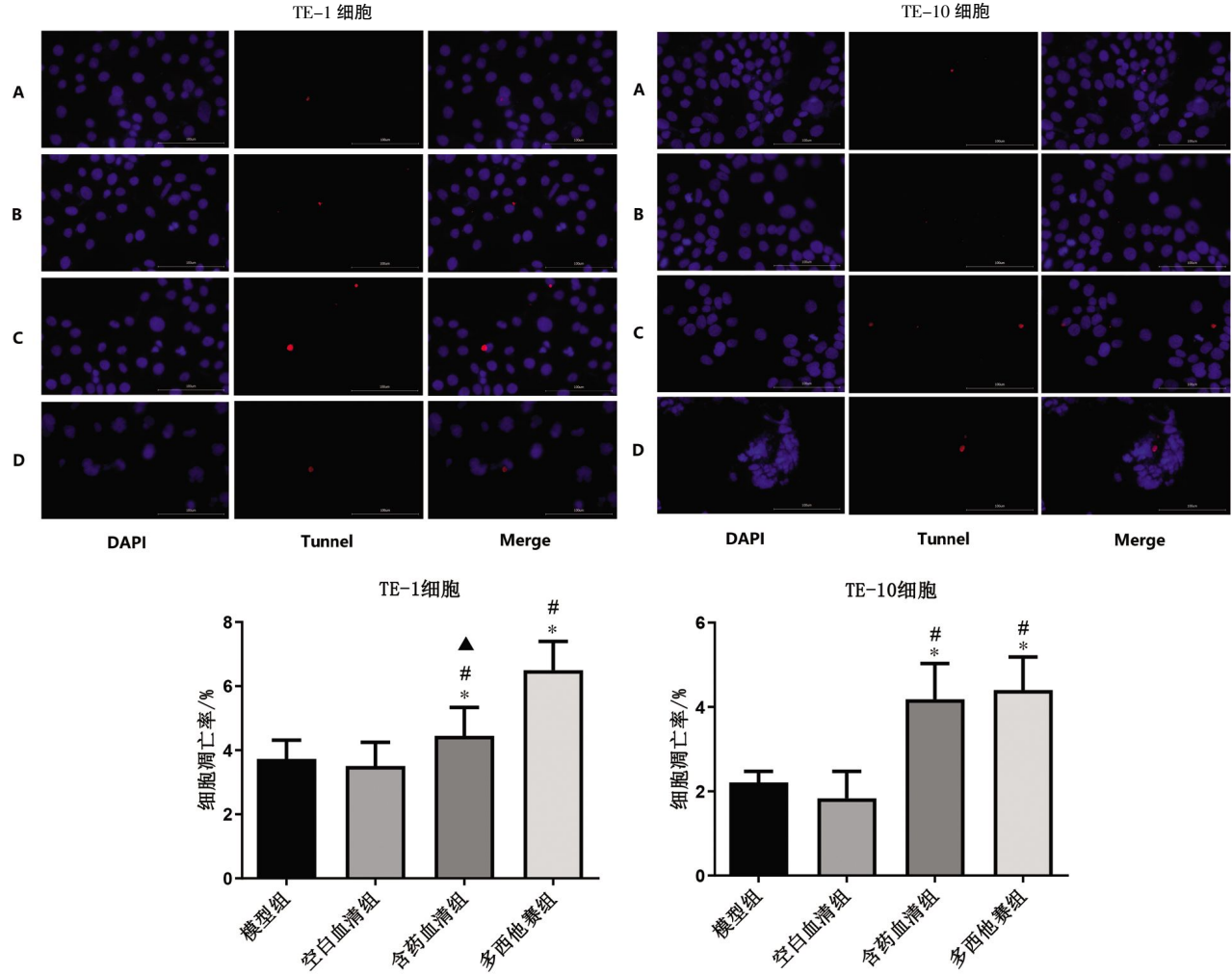


图 5 各组 TE-1、TE-10 细胞 Tunnell 检测结果

Fig.5 Tunnell assay results of TE-1 and TE-10 cells in each group ($\times 400$)

注: A.模型组; B.空白血清组; C.含药血清组; D.多西他赛组。与模型组比较, * $P<0.05$; 与空白血清组比较, # $P<0.05$; 与多西他赛组比较, ▲ $P<0.05$ 。

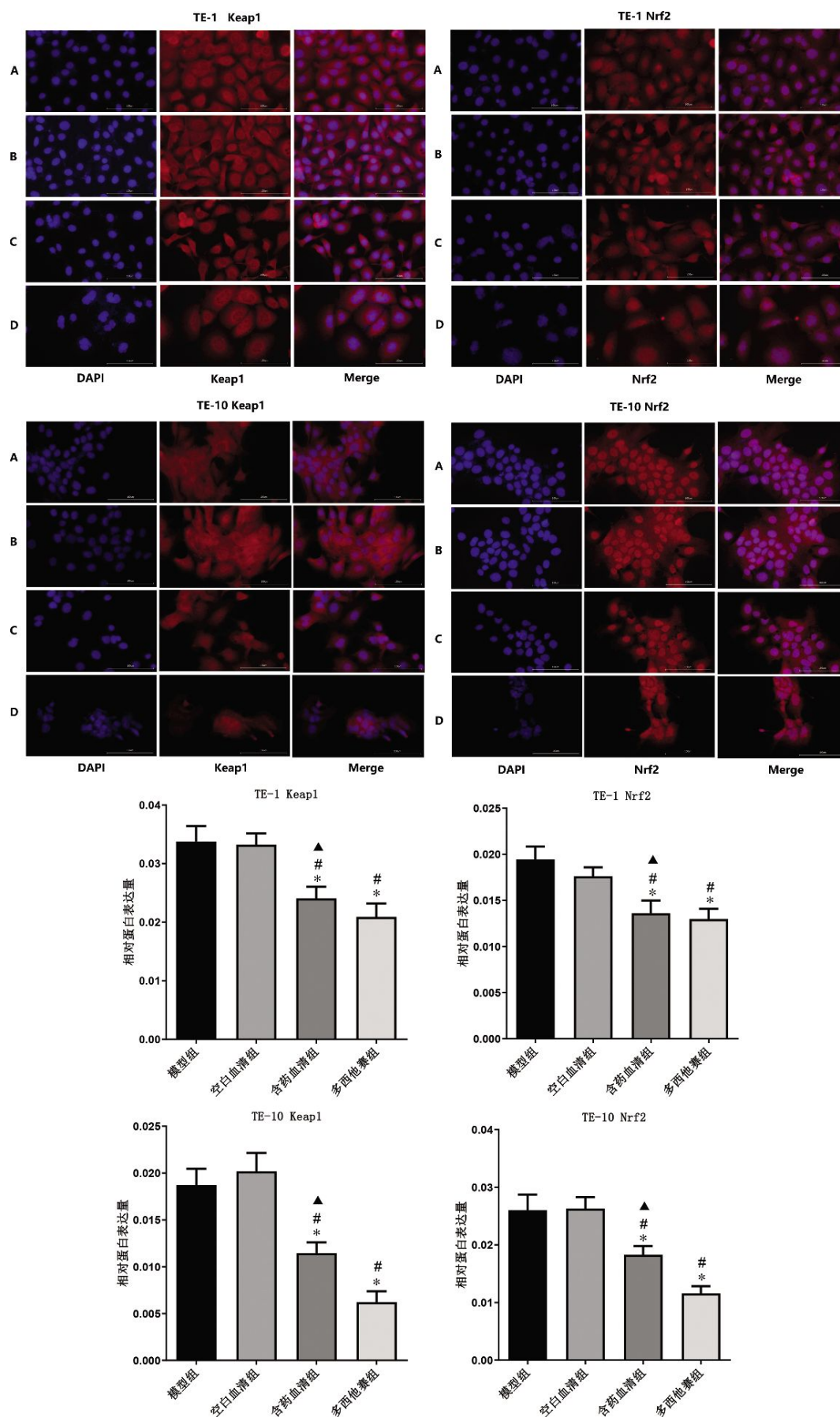


图 6 各组 TE-1、TE-10 细胞免疫荧光结果(×400)

Fig.6 Immunofluorescence results of TE-1 and TE-10 cells in each group (×400)

注:A.模型组;B.空白血清组;C.含药血清组;D.多西他赛组。与模型组比较,* $P<0.05$;与空白血清组比较,[#] $P<0.05$;与多西他赛组比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨论

随着医疗技术的进步和提升,食管癌的治疗方式得到了改善,但食管癌的发病率和死亡率仍居高位^[13]。目前,食管癌的治疗措施主要为手术治疗、放射治疗和化学治疗等方法,但这些治疗方法存在效果个体差异大,不良反应明显等弊端^[14]。中医药在治疗肿瘤方面发挥着重要作用,它在调节机体免疫力、减毒增效、预防复发、提高生存质量等方面具有独特的优势^[15-16]。因此,寻找治疗食管癌效果好、毒副作用小的中药值得深入研究。

中医学认为,食管癌多为饮食不节、七情内伤、久病体虚所导致的痰凝气滞血瘀,而致食管室塞不通,故在治疗食管癌时应以健脾理气、降逆化痰、活血散结、滋阴清热为治疗原则。旋覆代赭汤为理气剂,具有降逆化痰、益气和胃的功效,主治胃虚痰阻气逆证。症见心下痞硬,噎气不除,或见纳差、呃逆、恶心,甚或呕吐,舌苔白腻,脉缓或滑。根据中医学异病同治理论,胃失和降、胃气上逆者,应用此方辨证论治均具有显著疗效,例如旋覆代赭汤在抗炎、镇吐、促胃动力上疗效显著,临床上常用于治疗胃食管反流病、功能性消化不良、胃瘫等疾病^[7,17-19]。同时,旋覆代赭汤能减轻食管黏膜炎症、修复损伤^[8],具有抑制食管癌的作用^[11]。

多西他赛属紫杉类,是一种抗肿瘤药物,其作用靶标在细胞微管,并与处于 S 分裂期的癌细胞中的微管蛋白异二聚体的 β 亚单位结合,加速微管蛋白聚合稳定,抑制微管解聚,最终使得肿瘤细胞分裂周期的 G_2/M 期被阻滞,抑制肿瘤细胞分裂和增殖^[20]。在癌症实验动物和癌细胞研究中可以直接诱导细胞凋亡,常被用于治疗乳腺癌、肺癌、前列腺癌等癌症的化疗药物,其能显著抑制癌细胞的增殖和迁移,延长患者的生命^[21-22]。这类药物用于治疗恶性肿瘤能够防止肿瘤复发和转移,延长患者的生存期,但其不良反应明显,严重损伤脾胃功能。本研究发

现,旋覆代赭汤干预食管癌细胞后,细胞的增殖、迁移和侵袭能力降低,凋亡率升高,同时 Keap1/Nrf2 信号通路中 Keap1 和 Nrf2 蛋白表达降低,据此推断旋覆代赭汤可能通过抑制 Keap1/Nrf2 信号通路发挥抑制食管癌细胞增殖,进而控制食管癌进展的作用。旋覆代赭汤含药血清对细胞的增殖、迁移能力和侵袭能力以及 Keap1、Nrf2 蛋白表达的调控作用不及多西他赛,但旋覆代赭汤中旋覆花可消痰下气降逆、降胃气除呕呃,赭石质重沉降镇逆止呕,姜半夏辛开散结等,能改善食管癌化学治疗过程中出现的常见不良反应,如恶心、呕吐、食欲不振等^[9],值得在临床应用推广。

综上所述,本研究证实了旋覆代赭汤通过调控 Keap1/Nrf2 信号通路抑制食管癌细胞的增殖,为食管癌的中医治疗提供了一定的实验依据,但具体的分子机制尚不明确,有待进一步研究。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 梁新妹, 王云平, 李 丹, 等. Keap1-Nrf2 信号通路在机体氧化应激损伤防护中的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(35): 40-44.
- [3] SONG M Y, LEE D Y, CHUN K S, et al. The role of NRF2/KEAP1 signaling pathway in cancer metabolism[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(9): 4376.
- [4] 周天域, 吕 鑫, 陈雨桐, 等. Nrf2 的代谢调节作用与肿瘤的生长和增殖[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(3): 381-388.
- [5] BAIRD L, YAMAMOTO M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway[J]. Molecular and Cellular Biology, 2020, 40(13): e00099-e00020.
- [6] YU C, XIAO J H. The Keap1-Nrf2 system: A mediator between oxidative stress and aging[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021, 2021: 6635460.

- [7] 李莎莎, 侯西娟, 张 磊, 等. 经典名方旋覆代赭汤历史沿革探析[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4033-4041.
- [8] 刘亚婷, 刘 菊, 苗嘉萌, 等. 旋覆代赭汤对反流性食管炎大鼠模型 TLR4/NF- κ B 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(1): 80-84.
- [9] 钟 欢, 李杳瑶, 孙铜林, 等. 旋覆代赭汤防治化疗性呕吐的疗效观察及最佳配比研究[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(12): 10-13.
- [10] 马计美. 旋覆代赭汤合二陈汤加减治疗癌症术后化疗呕吐 38 例[J]. 中国医药指南, 2014, 12(34): 279-280.
- [11] MA Y, XUN J, WANG B T, et al. Effect of Xuanfu Daizhe Decoction on stemness of esophageal cancer cells[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2022, 38(1): 62-67.
- [12] 徐叔云, 卞如濂, 陈 修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1861.
- [13] 刘宇英, 魏君丽, 江 柔, 等. 食管癌的流行病学及筛查研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(7): 839-844.
- [14] OHASHI S, MIYAMOTO S, KIKUCHI O, et al. Recent advances from basic and clinical studies of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Gastroenterology, 2015, 149(7): 1700-1715.
- [15] 王一然, 王怡超, 陈泽宇, 等. 中医药在常见恶性肿瘤巩固和维持治疗中的研究进展[J]. 癌症进展, 2022, 20(10): 981-984.
- [16] LU P, LIANG Q D, LI R, et al. Effect of traditional Chinese medicine on survival and quality of life in patients with esophageal carcinoma after esophagectomy[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2006, 12(3): 175-179.
- [17] 蔡 昂, 向国辉, 杨全伟. 张德忠运用旋覆代赭汤加减治疗上消化道肿瘤经验[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(5): 63-66.
- [18] 唐丽明, 宋 宁, 张桂贤, 等. 加味旋覆代赭汤对非酸反流所致慢性食管病变大鼠肠化及 CDX2、DLK1 表达的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2020, 26(1): 2-7.
- [19] 陈丽娟, 王向群, 余杨桦, 等. 旋覆代赭汤治疗功能性消化不良及对胃肠激素影响的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 417-420.
- [20] 熊亮斌, 唐红菊, 宋新巍, 等. 紫杉醇类抗肿瘤原料药生产的研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(15): 4042-4049.
- [21] ALALAWY A I. Key genes and molecular mechanisms related to Paclitaxel Resistance[J]. Cancer Cell International, 2024, 24(1): 244.
- [22] TAKAHASHI K, OSAKA Y, OTA Y, et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil chemoradiotherapy for unresectable esophageal cancer[J]. Anticancer Research, 2020, 40(5): 2827-2832.

(本文编辑 田梦妍)