

·数字中医药·

本文引用: 刘艳霞, 顾展丞, 杨华, 陆琼, 钱丽君, 杨文娟, 曹宏. 基于网络药理学的小泻肺汤抗肺腺癌机制研究及动物实验验证[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(6): 1149–1155.

基于网络药理学的小泻肺汤抗肺腺癌机制研究及动物实验验证

刘艳霞, 顾展丞, 杨华, 陆琼, 钱丽君, 杨文娟*, 曹宏*
昆山市中医医院, 江苏 苏州 215300

[摘要] **目的** 基于网络药理学探讨小泻肺汤(XXFD)治疗肺腺癌的靶点和作用机制, 并进行体内实验验证。**方法** 从 TCMSP 和 UniProt 数据库及文献中检索 XXFD 有效化学成分及各成分相应的作用靶点; 从 GeneCards、OMIM 等数据库筛选肺腺癌相关靶点, 用 Venny 2.1.0 在线工具获得药物和疾病的交集靶点, 作为 XXFD 治疗肺腺癌的潜在靶点; 利用 STRING 数据库和 Cytoscape 3.9.1 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, 并获取核心靶点; 通过 DAVID 数据库对交集靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析; 利用 Cytoscape 3.9.1 软件构建 XXFD 治疗肺腺癌的成分-靶点-信号通路网络图。建立裸鼠皮下移植瘤模型, 随机分为空白对照组和 XXFD 组(生药量为 1.8 g/20 g), 每组 5 只。每日观察小鼠的整体情况, 每隔 3 日测量并记录裸鼠瘤体体积。给药 3 周后处死小鼠, 迅速剥离肿瘤组织并用电子天平称重, Western blot 法检测肿瘤组织中肿瘤蛋白 53(TP53)、蛋白激酶 B(Akt)、原癌基因(JUN)、肿瘤坏死因子(TNF)、热休克蛋白 90 α (HSP90AA1)的蛋白表达水平。**结果** 网络药理学分析表明, XXFD 有 118 个潜在靶点, 后续筛选得到度值排名前 5 的核心靶点, 分别为 TP53、Akt、JUN、TNF、HSP90AA1。GO 功能富集分析显示, XXFD 治疗肺腺癌的靶基因主要作用于基因调控、酶结合等过程。KEGG 通路富集分析显示, XXFD 治疗肺腺癌主要涉及癌症信号通路、TNF 信号通路、白细胞介素-17(IL-17)信号通路及凋亡信号通路等多条信号通路。动物实验验证结果显示, 与空白对照组比较, XXFD 组显著抑制裸鼠皮下移植瘤的生长($P<0.05$), 减轻瘤体体积和质量($P<0.05$), 显著促进瘤体组织中 P53 蛋白表达($P<0.05$), 抑制 TNF- α 、p-Akt、c-JUN、HSP90 蛋白表达($P<0.05$)。**结论** XXFD 可能通过多途径、多靶点抑制肿瘤生长, 实现其在肺腺癌治疗中的作用。

[关键词] 肺腺癌; 小泻肺汤; 网络药理学; 肿瘤蛋白 53; 蛋白激酶 B; 原癌基因; 肿瘤坏死因子; 热休克蛋白 90 α
[中图分类号]R285.5 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.06.026

Mechanism of Xiao Xiefei Decoction on lung adenocarcinoma based on network pharmacology and in vitro experimental validation

LIU Yanxia¹, GU Zhancheng¹, YANG Hua¹, LU Qiong¹, QIAN Lijun¹, YANG Wenjuan^{1*}, CAO Hong^{1*}
Kunshan Hospital of Chinese Medicine, Suzhou, Jiangsu 215300, China

[Abstract] **Objective** To explore the potential targets and mechanisms of Xiao Xiefei Decoction (XXFD) in the treatment of lung adenocarcinoma based on network pharmacology, followed by in vivo experimental validation. **Methods** Effective chemical components of XXFD and their corresponding targets were obtained from TCMSP and UniProt databases, as well as literature sources. Lung adenocarcinoma-related targets were identified using the GeneCards and OMIM databases. Venny 2.1.0 was used to determine the overlapping targets between the drug and the disease, representing the potential targets of XXFD in treating lung adenocarcinoma. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using STRING database and Cytoscape 3.9.1 software to identify key targets. GO functional and KEGG enrichment analyses of the intersecting targets were performed using DAVID

[收稿日期]2024-10-11

[基金项目]江苏省中医药科技发展计划项目(QN202324);昆山市重点研发计划项目(KS2432)。

[通信作者]* 曹宏, 女, 副主任医师, E-mail: 13962645732@163.com; 杨文娟, 女, 博士, 主任中医师, E-mail: 34809046@qq.com。

database. A component–target–pathway network of XXFD in the treatment of lung adenocarcinoma was constructed using Cytoscape 3.9.1 software. An in vivo subcutaneous xenograft tumor model was established in nude mice, which were randomly divided into a blank control group and an XXFD-treated group (crude drug dose of 1.8 g/20 g), with 5 mice in each group. The overall condition of mice was observed daily, and the tumor volume of nude mice was measured and recorded every 3 days. After 3 weeks of administration, the mice were sacrificed, the tumor tissues were rapidly peeled off and weighed with an electronic balance. Western blot was used to check the protein expression levels of tumor protein 53 (TP53), protein kinase B (AKT), proto-oncogene (JUN), tumor necrosis factor (TNF), and heat shock protein 90 α (HSP90AA1) in tumor tissues. **Results** Network pharmacology analysis identified 118 potential targets of XXFD, and the top 5 core targets based on degree value were TP53, AKT, JUN, TNF, and HSP90AA1. GO functional enrichment analysis showed that these target genes of XXFD treatment for lung adenocarcinoma mainly acted on gene regulation and enzyme binding. KEGG pathway enrichment analysis suggested that the anti-lung adenocarcinoma effects of XXFD are related to multiple signaling pathways, including cancer, TNF, interleukin-17 (IL-17), and apoptosis signaling pathways. In vivo animal experiments showed that compared with the control group, the XXFD group significantly inhibited the growth of subcutaneous xenograft tumors in nude mice ($P<0.05$), reduced the tumor volume and weight ($P<0.05$), significantly upregulated the expression of P53 protein in tumor tissues ($P<0.05$), and downregulated the protein expression levels of TNF- α , p-AKT, c-JUN, and HSP90 ($P<0.05$). **Conclusion** XXFD may exert its therapeutic effects on lung adenocarcinoma by inhibiting tumor growth through multiple pathways and targets.

[**Keywords**] lung adenocarcinoma; Xiao Xiefei Decoction; network pharmacology; tumor protein 53; protein kinase B; proto-oncogene; tumor necrosis factor; heat shock protein 90 α

肺癌的高发病率和高死亡率使其成为肿瘤领域研究的热点,肺腺癌为肺癌中最常见的病理类型,约占肺癌病理诊断的 85%^[1-2]。肺癌早期患者症状不明显,确诊时多已处于中晚期,出现器官转移,尽管手术、化疗、放疗、分子靶向治疗及免疫治疗已极大提高了肺癌患者的预后,但患者 5 年生存率仍低于 20%^[3-4]。同时,系统治疗带来的不良反应也是影响疗效的重要因素,因此,迫切需要发现新的安全有效的治疗药物、治疗靶点和治疗方法。

中医疗法是一种温和的治疗方法,有助于减轻与西医相关的毒副作用。此外,中医强调辨证论治,注重患者整体管理,在抗肿瘤的同时,还强调恢复患者体质和提高患者的生活质量^[5]。小泻肺汤(Xiao Xiefei Decoction, XXFD)源自陶弘景的《辅行诀脏腑用药法要·卷四》,治胸中有痰涎、咳喘上气、胸中迫满、不得卧等实证,这些症状与肺癌临床表现类似。中医学认为,肺癌发病的基本病机是机体正气不足,邪毒犯肺,气滞、痰浊、瘀血与邪毒相搏结,郁结于肺,久而成积,因此,祛除肺部痰、瘀、毒,恢复肺脏宣肃功能是其治疗大法^[6]。方中葶苈子行气逐邪、通利水道,为君药;大黄泻热逐瘀,为臣药;白芍为佐药,既可敛阴又可缓解葶苈子、大黄的峻烈之性。全方配伍,共奏清肺化痰、行气祛瘀之功。

网络药理学已成为一种综合技术,可用于预测天然产物的可能活性成分和靶标,以及分析其对抗

各种癌症的作用机制^[7]。本研究旨在通过网络药理学揭示 XXFD 抗肺腺癌的潜在靶点,并通过体内实验验证,以期为 XXFD 的临床应用提供理论依据。

1 材料

1.1 细胞与动物

A549 细胞购自中科院上海生命科学研究院。裸鼠共计 10 只(5~6 周龄,雌性, BALB/c-Nude, 体重 18~22 g),购自上海斯莱克动物实验有限公司,许可证号:SCXK(苏)2018-0008,合格证编号:202270410。动物饲养于上海市中医医院屏障级实验室中,于昼夜 12 h 交替,室温为(21 \pm 2) $^{\circ}$ C,相对湿度 50%~70%,自由饮水摄食,在清洁干燥的环境中,先喂养 1 周使小鼠适应环境,按实验动物 3R 原则给予人道关怀。动物伦理批号:2022040。

1.2 药物

取葶苈子、大黄、白芍药物饮片各 40 g,将所有药材置于圆底烧瓶中,加入 10 倍量的蒸馏水浸泡 30 min;回流提取 2 h,用 8 层纱布过滤药液,再用 0.22 μ m 的滤网再次过滤药液,药渣再加入 8 倍量蒸馏水,回流提取 1.5 h;合并 2 次滤液,用旋转蒸发仪浓缩定容至 50 mL,药液浓度为 2.4 g \cdot mL⁻¹,分装并于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存,使用前稀释至合适的药物浓度。

1.3 主要试剂与仪器

肿瘤蛋白 53(tumor protein 53, TP53)、磷酸化蛋

白激酶 B(phospho-serine/threonine-protein kinase, Akt)、细胞性 Jun 原癌基因(cellular Jun proto-oncogene, c-JUN)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)及黏着斑蛋白(vinculin, VCL)(美国 CST 生物公司,批号:9282、4060、9165、3707、4874、13901);二抗、ECL 发光液(碧云天生物科技有限公司,批号:A0216、P0018S)。CO₂ 培养箱(美国赛默飞世尔科技公司,型号:HERAcell 150i);酶标仪(美国伯腾仪器有限公司,型号:ELx800);倒置显微镜(上海玉博生物科技有限公司,型号:CKX31);电泳仪(北京六一生物科技有限公司,型号:DYCZ-24DN)。

2 方法

2.1 XXFD 潜在靶点的筛选

通过中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP, <https://tcmsp-e.com>)获取 XXFD 中 3 种草药的活性成分及其对应靶点,筛选条件为口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 且类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ^[8]。用 UniProt 蛋白数据库(<http://www.uniprot.org>)对蛋白质靶点和基因进行标准化命名。

2.2 肺腺癌相关疾病靶点的筛选

以“Lung Adenocarcinoma”为关键词在 GeneCards (<https://www.genecards.org>)和 OMIM(<https://www.omim.org>)数据库检索与肺腺癌相关的靶点并进行整合和去重处理。

2.3 药物-疾病交集靶点的获取

将 XXFD 活性成分靶点和肺腺癌靶点导入 Venny 2.1.0 在线工具,以识别交集靶点,交集靶点代表 XXFD 治疗肺腺癌的潜在靶点。

2.4 PPI 网络构建与分析

将交集靶点上传至 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),获得蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络,用 Cytoscape 3.9.1 软件对 PPI 网络进行可视化分析,筛选网络核心靶点。

2.5 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

用 DAVID 数据库(<https://david.ncicrf.gov/>)进行 GO 富集分析和 KEGG 信号通路富集分析,设定阈值 $P < 0.05$ ^[9],并在微生信网站(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)进行可视化处理。

2.6 “成分-靶点-信号通路”网络构建

利用 Cytoscape 3.9.1 软件,结合 XXFD 活性成分、关键靶点、通路,构建 XXFD“成分-靶点-信号通路”网络图。

2.7 细胞培养

A549 细胞在 37 °C、5%CO₂ 的培养箱中孵育,定期换液,取对数生长期的细胞接种在裸鼠腋下。

2.8 小鼠分组与处理

将 10 只裸鼠适应性喂养一周后,按 2×10^6 个/100 μ L A549 细胞通过腋下皮下注射 100 μ L 植入裸鼠,待肿瘤长至合适大小^[10]。采用随机数字表法对荷瘤小鼠进行分组,分为空白对照组和 XXFD 组,每组 5 只。XXFD 组每只小鼠每日灌胃药物 200 μ L,根据《中药药理实验方法学》^[11]中人日用量与动物临床等效剂量的比值计算中药给药剂量,XXFD 组生药量为 120 g,计算如下, $120 \text{ g}/60 \text{ kg} \times 9.01 = 18.02 \text{ g/kg}$,即 0.36 g/20 g,按照每只小鼠灌胃量为 0.2 mL/20 g,故给药浓度为 1.8 g/mL。空白对照组予 200 μ L 生理盐水灌胃。治疗时间均持续 3 周。停药 24 h 后处死小鼠,迅速将肿瘤组织剥离并用电子天平称重。

2.9 肿瘤组织体积和重量计算

记录裸鼠瘤体体积和重量,每隔 3 日测量 1 次,解剖分离皮下肿瘤组织,生理盐水清洗至无血污,用游标卡尺测其长轴(a)和短轴(b),根据公式:肿瘤体积= $a \times b^2/2$,计算肿瘤体积。将瘤体组织于 -80 °C 保存以进行后续实验。

2.10 Western blot 检测相关蛋白的表达水平

研磨并冰上裂解肿瘤组织,提取总蛋白,BCA 蛋白定量试剂盒测定组织蛋白浓度。上样、电泳、转膜、快速封闭液进行封闭。TBST 洗膜后 4 °C 孵育一抗 P53、Akt、p-Akt、c-Jun、TNF- α 、HSP90、VCL (1:1 000)过夜,TBST 洗 3 遍,每次 10 min,室温孵育二抗(1:1 000)1 h,TBST 洗 3 遍,每次 10 min。ECL 显色、拍照,ImageJ 软件分析。

2.11 统计学方法

用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。数据以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,两组之间的差异比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 XXFD 治疗肺腺癌潜在靶点的获取

从 TCMSP 数据库中筛选出 XXFD 的作用靶点 183 个;从 GeneCards 和 OMIM 数据库中筛选出 1 428 个与肺腺癌相关的靶点。绘制药物和疾病靶点的韦恩图,得到 118 个交集靶点,作为 XXFD 治疗肺腺癌的潜在靶点。详见图 1。

3.2 PPI 网络构建与关键靶点筛选

通过 STRING 数据库对 118 个潜在靶点进行

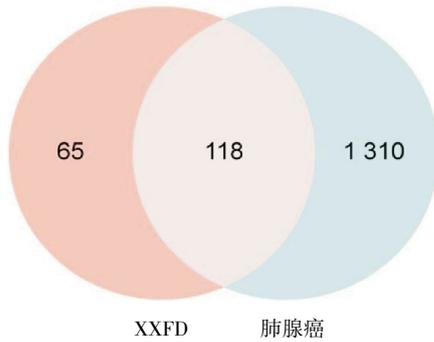


图 1 XXFD 活性成分与肺腺癌相关靶点韦恩图

Fig.1 Venn diagram of XXFD active components and lung adenocarcinoma-related targets

PPI 网络构建,并将结果导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化分析,根据度值排名筛选出排名前 5 位的靶点蛋白,依次为 TP53、Akt1、JUN、TNF、HSP90AA1,预测其可能为 XXFD 治疗肺腺癌的核心靶点。详见图 2。

3.3 GO 和 KEGG 富集分析

通过 DAVID 数据库对 118 个靶蛋白进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 富集分析共获得 866 个条目,包括生物过程(biological processes, BP)、细胞组成(cellular components, CC)、分子功能(molecular functions, MF)3 个方面,其中 BP 665 条、CC 71 条、

MF 130 条,分别取 BP、CC、MF 排名前 10 名的条目进行可视化分析(图 3)。结果显示,BP 主要包括对外源刺激的响应、基因表达的正调控和 DNA 模式化及转录的正调控等,CC 主要包括细胞外空间、大分子复合物和细胞外区域等,MF 主要包括酶结合、相同的蛋白质结合和蛋白质结合等。此外,对 118 个常见靶标进行 KEGG 通路富集分析,共鉴定出 162 条通路,选择前 20 条信号通路进行可视化(图 4)。结果显示,靶点主要富集于癌症信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路及凋亡信号通路等。

3.4 “成分-靶点-信号通路”网络的构建

根据 GO 富集分析及 KEGG 通路富集分析的结果,利用 Cytoscape 3.9.1 软件,构建 XXFD 治疗肺腺癌的“成分-靶点-信号通路”网络。癌症信号通路的靶点交集数为 52 个。详见图 5。

3.5 XXFD 对裸鼠皮下移植瘤的影响

与空白对照组比较,XXFD 组肿瘤体积和肿瘤质量降低($P < 0.05$)。详见图 6。

3.6 XXFD 对肿瘤组织核心蛋白表达水平的影响

与空白对照组比较,XXFD 组 P53 蛋白表达水平上升($P < 0.01$),TNF- α 、p-Akt/Akt、c-JUN、HSP90 蛋白表达水平下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。详见图 7。

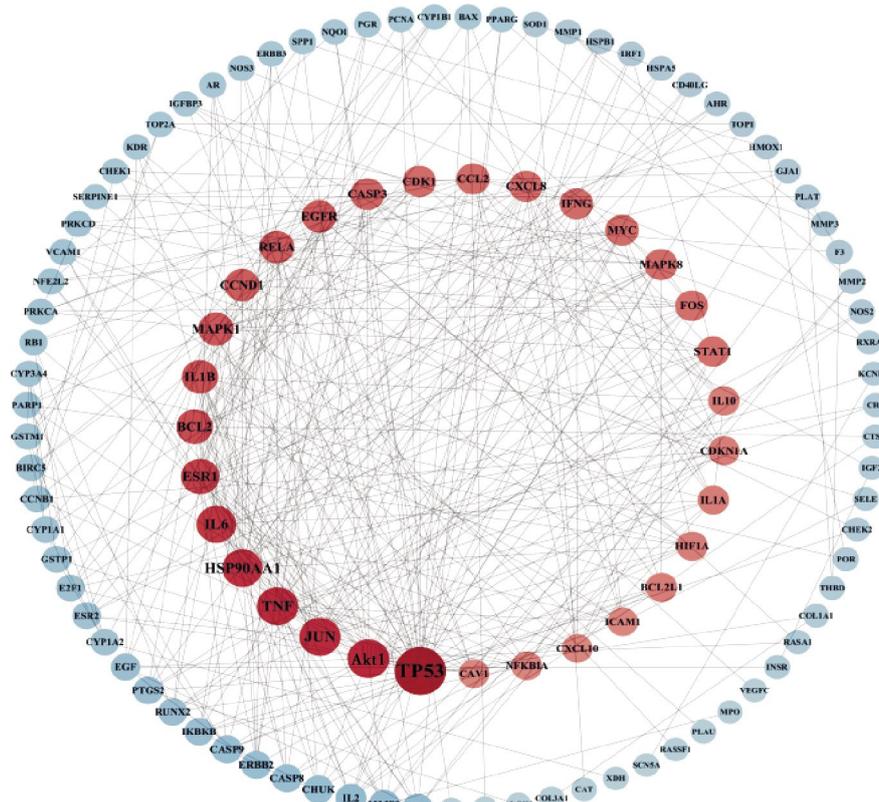


图 2 XXFD 治疗肺腺癌交集靶点的 PPI 网络图

Fig.2 PPI network diagram of intersection targets in the treatment of lung adenocarcinoma by XXFD

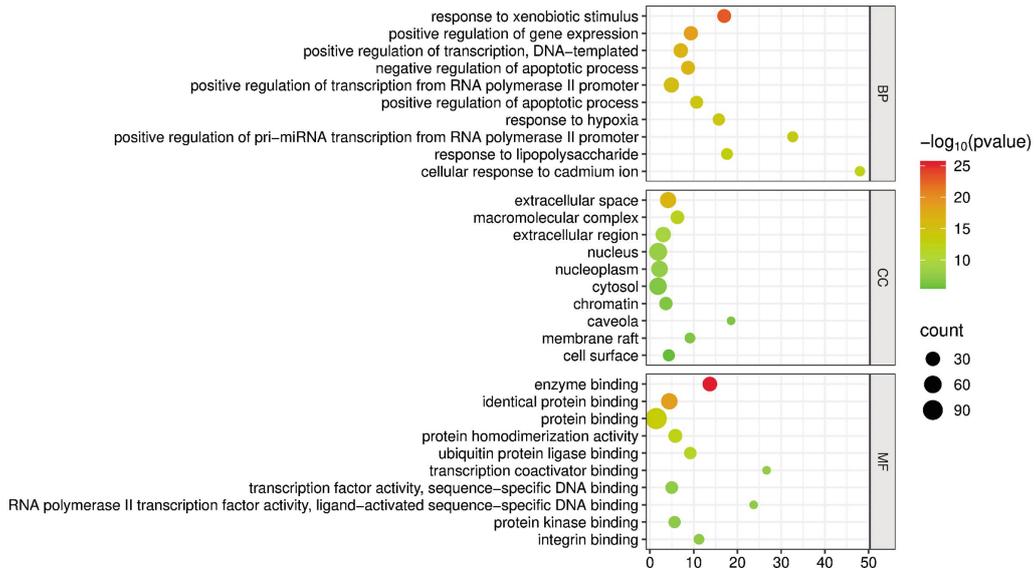


图 3 XXFD 治疗肺腺癌主要 GO 条目信息图

Fig.3 Infographic of the main GO items in the treatment of lung adenocarcinoma by XXFD

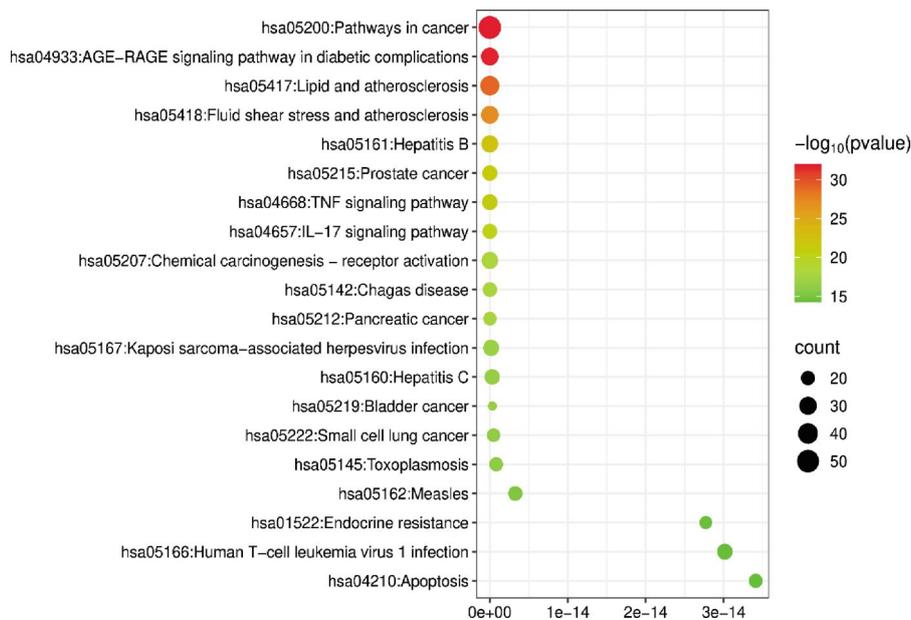


图 4 XXFD 治疗肺腺癌主要 KEGG 条目信息图

Fig.4 Infographic of the main KEGG items in the treatment of lung adenocarcinoma by XXFD

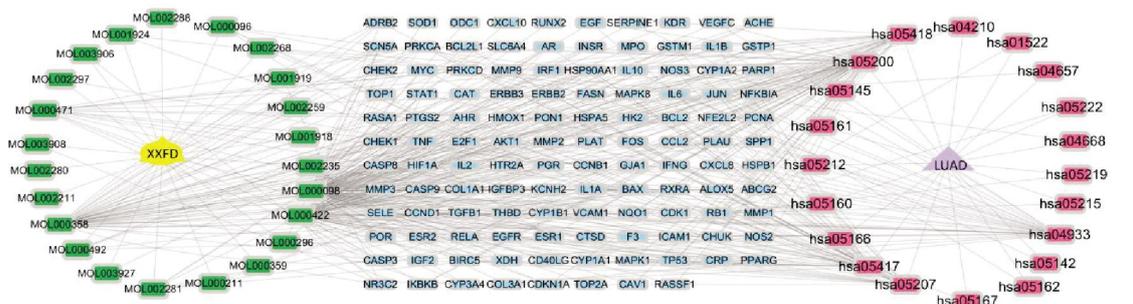


图 5 XXFD 治疗肺腺癌的“成分-靶点-信号通路”网络图

Fig.5 Component-target-signaling pathway network diagram in the treatment of lung adenocarcinoma by XXFD

注:黄色圆形代表 XXFD,绿色方形代表 XXFD 的活性成分,紫色三角形代表肺腺癌,蓝色方形代表 XXFD 活性成分治疗肺腺癌的各作用靶点,红色方形代表其中涉及的信号通路。

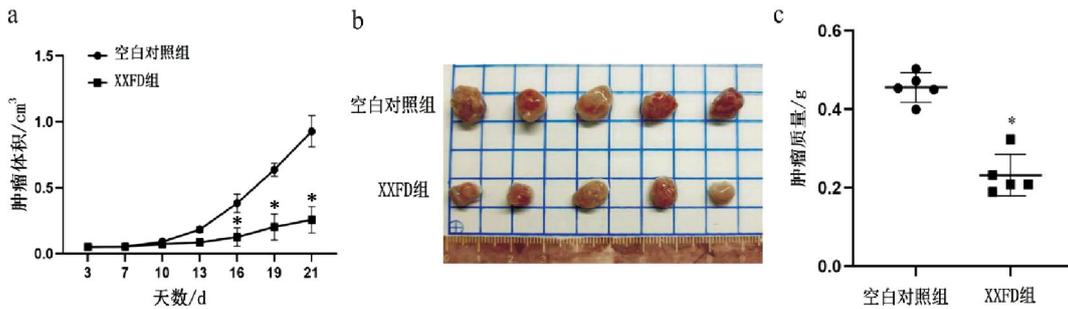


图6 XXFD对裸鼠皮下移植瘤的影响($n=5$)

Fig.6 Effects of XXFD on subcutaneous xenograft tumors in nude mice ($n=5$)

注:a.裸鼠皮下移植瘤瘤体体积生长曲线,与空白对照组比较,* $P<0.05$;b.裸鼠皮下移植瘤瘤体组织图片;c.裸鼠皮下移植瘤瘤体质量统计图,与空白对照组比较,* $P<0.05$ 。

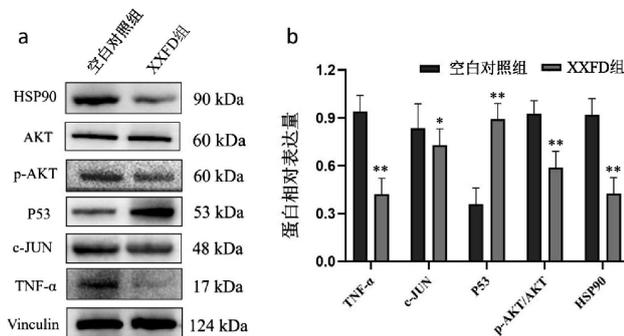


图7 XXFD对肿瘤组织核心蛋白表达水平的影响($n=3$)

Fig.7 Effects of XXFD on the expression level of core protein in tumor tissues ($n=3$)

注:a.核心蛋白表达情况;b.核心蛋白表达水平的柱状图。与空白对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

4 讨论

中医学将肺癌归属于“肺积”“喘嗽”“咳血”等范畴,认为其发病的基本病机是机体正气不足,痰、气、瘀等邪毒犯肺,日久成积,清肺化痰、行气祛瘀是肺癌治疗大法。XXFD中三药合用,共奏清肺化痰、行气祛瘀之功。现代研究发现,葶苈子中含有多种化学成分,在抗肿瘤及免疫调节等方面发挥重要作用^[12]。桂家辉^[13]研究发现,南葶苈子能抑制人非小细胞肺癌 H1975 细胞的增殖,并诱导其细胞凋亡。研究表明,大黄及其活性成分对肺癌、肝癌、胃癌、乳腺癌等肿瘤均有抑制作用^[14]。罗英花等^[15]发现,大黄素可通过下调 p-Akt 与 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白表达,有效杀伤 A549 细胞。芍药苷作为白芍的主要有效成分,有明显的抗肺癌作用。研究证实,芍药苷可诱导 A549 细胞凋亡,有效抑制 Lewis 肺癌荷瘤小鼠移植瘤的生长^[16-17]。以上研究结果提示,XXFD 具有防治肺癌的作用。

本研究网络药理学分析显示,XXFD 中含槲皮

素、山柰酚、 β -谷甾醇等 23 个有效成分,交集靶点 118 个,XXFD 具有多类活性物质、多靶点、多通路及整体调控功能,富集信号通路主要包括癌症通路、TNF 等信号通路。此外,核心药物靶基因分析显示,P53、AKT1、JUN、TNF、HSP90AA1 等靶蛋白为 XXFD 治疗肺腺癌的核心靶点。c-Jun 作为 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路的重要作用底物,参与调节细胞的增殖分化和凋亡,c-Jun 过表达可导致细胞的恶性转化^[18-19]。研究指出,肺癌组织中 c-Jun mRNA 的表达水平高于癌旁组织,说明 c-Jun 的表达与肺癌侵袭和进展密切相关^[20]。P53 是 JNK 通路下游重要的抑癌因子,参与细胞周期调节、DNA 损伤修复、细胞死亡等多个细胞过程,可抑制肺癌细胞生长转移^[21-22]。有学者研究证实,补肺通络解毒方可上调肺癌模型小鼠体内 P53 蛋白表达,促进肺癌细胞凋亡^[23]。磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt 通路的异常磷酸化是肿瘤发生发展的重要因素,PI3K 的异常激活可促进下游靶点 Akt 持续磷酸化,Akt 蛋白的磷酸化程度可反映 PI3K/Akt 通路的激活状态,通过抑制该通路的激活,能够抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭,促进癌细胞凋亡^[24-26]。作为一种伴侣蛋白,HSP90AA1 可调节肿瘤细胞生长、分化和存活等多种生物过程,其表达量降低可抑制 Akt1 的活性,从而抑制肺癌细胞增殖,促进肺癌细胞凋亡^[27-28]。TNF- α 是一种促炎因子,在调节肿瘤患者机体免疫反应、细胞增殖分化、细胞凋亡、迁移、侵袭、血管新生等过程中发挥重要作用^[29]。研究发现,TNF- α 体外作用于小细胞肺癌细胞,可使得细胞集落形成能力、迁移和侵袭能力均显著提高,这可能与 TNF- α 激活核因子 κ B 途径诱发明显的炎症反应,促进细胞存活、血管生成和侵袭有关^[30-31]。本研究通过 PPI 网络可视化分析,

确定度值排名前5的核心靶点,发现P53、Akt1、JUN、TNF、HSP90AA1是XXFD治疗肺癌的核心靶点,与既往研究结果基本一致。

为进一步研究XXFD治疗肺腺癌的机制,本研究建立肺腺癌A549细胞裸鼠皮下移植瘤模型,给药3周后处置小鼠,剥离瘤体组织,发现和空白对照组相比,XXFD能显著抑制裸鼠皮下移植瘤生长,减轻瘤体体积和质量。Western blot结果发现,XXFD能抑制瘤体组织中TNF- α 、Akt1、c-JUN、HSP90A蛋白表达,促进P53蛋白表达,说明XXFD具有明显的抗肿瘤作用,可能与调节Akt1、c-JUN、HSP90A、P53、TNF- α 蛋白表达有关。

综上所述,本研究基于网络药理学及体内实验验证,对XXFD治疗肺腺癌进行了初步探索,预测XXFD治疗肺腺癌的分子作用机制并加以体内实验验证,为后续研究提供了依据和参考。然而,本研究体内实验分组较为单一,后续将通过体内、体外研究,进行深入的机制探讨和实验验证。

参考文献

- [1] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 1-16.
- [2] LI Y T, YAN B S, HE S M. Advances and challenges in the treatment of lung cancer[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 169: 115891.
- [3] LIU M Y, ZHANG P, WANG S Y, et al. Comparison between novel online models and the AJCC 8th TNM staging system in predicting cancer-specific and overall survival of small cell lung cancer[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1132915.
- [4] WANG M N, HERBST R S, BOSHOF C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(8): 1345-1356.
- [5] 史伟伟, 张璐, 武艺铭, 等. 中医正邪理论与肿瘤免疫疗法辨证关系研究[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(4): 39-42.
- [6] 罗艾, 刘华. 基于“正虚毒伏”浅析肺癌防治[J]. 中医药临床杂志, 2025, 37(3): 471-475.
- [7] NOGALES C, MAMDOUH Z M, LIST M, et al. Network pharmacology: Curing causal mechanisms instead of treating symptoms[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2022, 43 (2): 136-150.
- [8] 李惠菁, 邵然然, 刘敏, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗糖尿病牙周炎的组方规律及作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(10): 1600-1610.
- [9] 陈勇, 洪佳, 朱宝璇, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨三七总皂苷调控自噬改善糖尿病肾病小鼠肾损伤的作用机制[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(2): 230-242.
- [10] 张丽君, 欧逢莲, 张焱, 等. 芒柄花黄素对非小细胞肺癌A549荷瘤裸鼠肿瘤组织细胞凋亡的影响及其机制[J]. 中药与临床, 2025, 16(1): 23-28.
- [11] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 55-57.
- [12] 林雪竹, 李蔚群, 关永霞, 等. 葶苈子化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国现代中药, 2022, 24(3): 550-558.
- [13] 桂家辉. 南葶苈子中有效部位与活性成分的筛选及抗肿瘤作用研究[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2019.
- [14] 张珊珊, 林琦雄, 王明. 大黄抗肿瘤研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(13): 195-201.
- [15] 罗英花, 刘畅, 孙虎男, 等. 大黄素对人肺癌A549细胞增殖、凋亡的影响及机制探讨[J]. 黑龙江八一农垦大学学报, 2017, 29(2): 64-67, 73.
- [16] 祁王忠, 段韶军. 芍药苷对肺腺癌细胞A549凋亡的诱导作用[J]. 中国药房, 2015, 26(22): 3103-3105.
- [17] 祁王忠, 段韶军. 芍药苷对Lewis肺癌自发转移小鼠的抑瘤作用[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(3): 61-62.
- [18] 阙艳红, 马秀岚. 喉癌组织中c-jun蛋白的表达及其对细胞增殖和凋亡作用的研究[J]. 癌症, 2003, 22(5): 500-503.
- [19] 王明晖, 王绍清, 赵凤姿, 等. 非小细胞肺癌中JNK及c-Jun的表达及意义[J]. 临床研究, 2012, 10(23): 468-469.
- [20] 陈敏政, 郭海彬. 非小细胞肺癌中c-jun的表达及意义[J]. 医药论坛杂志, 2007, 28(16): 14-15.
- [21] HASSIN O, OREN M. Drugging p53 in cancer: One protein, many targets[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2023, 22(2): 127-144.
- [22] 马倩, 李亚, 马艺钊, 等. 中药调控p53信号通路干预肺癌的作用机制研究进展[J]. 中国药房, 2024, 35(11): 1403-1407.
- [23] 朱寒阳. 补肺通络解毒法对小鼠Lewis肺癌P53和C-myc蛋白分子表达的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
- [24] 杨艳荣, 郑先雷, 李洪洋. AKT1表达与非小细胞肺癌临床病理特征及预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3): 364-367.
- [25] 郭静, 肖祥, 韩洁榕, 等. 基于网络药理学、分子对接技术探究升陷汤干预肺癌的作用机制及关键作用通路的验证[J]. 成都中医药大学学报, 2024, 47(5): 44-51.
- [26] 朱思洵, 姚昶, 杨静, 等. 基于APLN/PI3K/Akt信号通路探讨柴胡疏肝散加减对三阴性乳腺癌细胞增殖、迁移与侵袭的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(2): 228-238.
- [27] 陈欣, 戈海泽. 热休克蛋白90与肺癌相关性研究进展[J]. 黑龙江医学, 2020, 10(44): 1467-1469.
- [28] NIU M Y, ZHANG B, LI L, et al. Targeting HSP90 inhibits proliferation and induces apoptosis through AKT1/ERK pathway in lung cancer[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 12: 724192.
- [29] CROFT M, SALEK A S, WARE C F. Targeting the TNF and TNFR superfamilies in autoimmune disease and cancer[J]. *Drug Discovery*, 2024, 23(12): 939-961.
- [30] 郑玲, 葛晓燕, 黄少军, 等. 肺癌并发肺部感染PA与癌胚抗原和TNF- α 的表达及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(3): 360-364.
- [31] 杨洁, 郑凤龙, 任喜尚. 葛根素对人炎性因子肿瘤坏死因子- α 诱导的小细胞肺癌细胞迁移和侵袭促进作用的影响及机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(3): 616-620.