

中药干预人肺腺癌 A549 细胞的实验研究进展[△]

周佳静^{1*}, 张利², 侯爱画¹, 崔长磊¹, 严吉峰^{3#} (1. 烟台市中医医院肿瘤科, 山东烟台 264000; 2. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250011; 3. 山东省烟台护士学校临床教学部, 山东烟台 264000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)06-0764-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.028



摘要 恶性肿瘤中,肺癌在国内和世界范围内的发病率、死亡率均居首位。非小细胞肺癌是主要的肺癌类型,而肺腺癌是非小细胞肺癌中常见的病理类型。A549 细胞是一种实验用肺癌细胞,常被用于肺腺癌的研究模型。由于中药的低毒、有效、安全等特点,越来越多的研究聚焦于中药治疗肺癌的作用机制。目前,关于中药对肺腺癌 A549 细胞的实验研究不断开展,笔者经过查阅大量相关文献,将研究分为中药复方和中药单体的干预研究,对其进行综述。

关键词 肺腺癌; A549 细胞; 中药; 实验研究

Progress of Experimental Research on Intervention of Traditional Chinese Medicine in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells[△]

ZHOU Jiajing¹, ZHANG Li², HOU Aihua¹, CUI Changlei¹, YAN Jifeng³ (1. Dept. of Oncology, Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong Yantai 264000, China; 2. the First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China; 3. Dept. of Clinical Education, Yantai Nurses School of Shandong, Shandong Yantai 264000, China)

ABSTRACT Among malignant tumors, lung cancer has the highest morbidity and mortality both domestically and worldwide. Non-small cell lung cancer is the main type of lung cancer, while lung adenocarcinoma is a common pathologic type of non-small cell lung cancer. A549 cells are a type of experimental lung cancer cells commonly used as research models for lung adenocarcinoma. Due to the characteristics of low toxicity, significant efficacy and high safety of traditional Chinese medicine, more and more studies focus on the mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of lung cancer. At present, experimental studies on the effects of traditional Chinese medicine on lung adenocarcinoma A549 cells have been continuously carried out. After reviewing a large amount of relevant literature, the studies are categorized into intervention studies of traditional Chinese medicine compounds and traditional Chinese medicine monomers, which were reviewed. The following is a summary of these studies.

KEYWORDS Lung adenocarcinoma; A549 cells; Traditional Chinese medicine; Experimental research

肺癌是起源于支气管黏膜或腺体的恶性肿瘤,分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌 2 种类型,其中,约 80% 的肺癌为非小细胞肺癌^[1]。目前,肺癌在全球范围内及国内的发病率和死亡率均居首位^[2]。肺腺癌是非小细胞肺癌主要的病理学类型之一,病死率居高不下^[3]。现阶段,肺癌的治疗可选用手术、放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗等多种方法,但均存在一定的弊端。如手术带来的组织损伤、术后容易复发转移、放射性肺炎、放射性肺炎,以及化疗、免疫、靶向药物的耐药性和不良反

应等难题,均可使治疗中断。中药具有有效性、低毒性、安全性、多靶点的特点,长久以来,医疗界积极探索中药抗肺癌的有效成分及其作用机制,为中医药治疗肺癌创造了新的前景^[4]。

A549 细胞最早是在 1973 年由 Giard 等通过转移并培养肺肿瘤组织而得到,其可以通过肺泡扩散传播水和电解质等物质。该细胞具有丰富的细胞质,内有细胞核、线粒体、高尔基复合体、板层小体、内质网、溶酶体、囊泡等结构,其中,板层小体和囊泡为 A549 细胞的特有结构,可作为鉴别的佐证。A549 细胞在培养溶液中具有稳定性,同时具有肺癌细胞特性与肺泡 II 型上皮细胞的特征和表型,故被广泛应用于肺癌的发生、发展、诊治和肺上皮细胞结构的研究模型^[5-6]。对于 A549 细胞的研究报道目前已有上万篇,中药作用于人肺腺癌

[△] 基金项目:山东省自然科学基金青年项目(No. ZR2021QH023);山东省医务职工科技创新计划项目(No. SDYWZGKCJHLH202277)

* 主治医师。研究方向:中西医结合治疗肿瘤疾病。E-mail: tengligen@163.com

通信作者:主治医师,讲师。研究方向:中西医结合治疗内科疾病。E-mail: yanjifeng777@163.com

A549 细胞的实验研究报道也日渐增多,主要分为中药复方与中药单体的研究。

1 中药复方对人肺腺癌 A549 细胞株的实验研究

古代医书中并无“肺癌”之记载,但其发病症状属于“积病”“咳血”和“咳嗽”等范畴,证属本虚标实。目前,诸多医家治疗肺癌多基于一定的专方、验方等中药复方,而临床对于各种中药复方作用于人肺腺癌 A549 细胞的实验研究也颇为丰富,为中药复方治疗肺癌提供了实践证据与指导。

杨小琼等^[7]采用水溶性四唑盐检验法(WST-1)和链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法(S-P)探讨复方苦参注射液

对人肺腺癌 A549 细胞的作用,发现不同浓度下的复方苦参注射液通过不同的机制对 A549 细胞产生抑制作用,相同时间段(48 h)内,0.1~0.5 mg/mL 的复方苦参注射液通过抑制细胞核内乙酰肝素酶(Hpa)的表达进而抑制恶性肿瘤细胞增殖,0.2~0.5 mg/mL 的复方苦参注射液通过抑制 A549 细胞对基底膜的侵袭能力进而抑制肿瘤发展;同时,复方苦参注射液对 A549 细胞的抑制作用具有浓度依赖性和时间依赖性,即相同时间段内,浓度越高,抑制能力越强,相同浓度区间内,时间越短,抑制能力越强。类似的实验有很多,不同的中药复方可通过不同的机制对人肺腺癌 A549 细胞产生作用,见表 1。

表 1 中药复方对人肺腺癌 A549 细胞株的影响与机制

中药复方	作用及机制
芪冬宁方	通过下调基质金属蛋白酶(MMP)2 抗体、MMP-9 转录因子(Twist)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)、锌指转录因子(Snail)的表达,上调 E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,抑制 A549 细胞的侵袭和迁移 ^[8]
益气除痰方	通过抑制 A549 细胞的上皮间质转化(EMT),进而防治肺癌转移 ^[9]
息贲丸	通过调控磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶 B(AKT)/血管内皮生长因子(VEGF)信号通路影响 A549 细胞活力,进而抑制肿瘤生长 ^[10]
金福安汤	通过降低 A549 细胞连环蛋白 p120ctn 磷酸化程度及其转录因子 Kaiso 的表达,进而抑制恶性肿瘤细胞转移 ^[11]
肺岩宁	通过下调肺癌细胞中肺癌侧群细胞,进而抑制肿瘤生长 ^[12]
消癌解毒方	通过下调白细胞介素 6 诱导的 Janus 激酶 2(JAK2)/信号转导与转录激活因子 3(STAT3)通路,抑制恶性肿瘤细胞增殖和侵袭的能力 ^[13-14]
扶正抗癌方	通过调控 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)家族蛋白表达,进而诱导 A549 细胞凋亡 ^[15]
参菇七蟾颗粒	通过下调表皮生长因子受体(EGFR)、PI3K 及 AKT 蛋白的磷酸化,抑制 A549 细胞的增殖与转移能力 ^[16]
周氏克金岩方	通过抑制肺癌细胞的 EMT,从而降低肺癌细胞的转移能力 ^[17]
温下方	通过调控转录因子特异性蛋白 1(Sp1)介导的 MMP-2 表达,进而抑制肿瘤生长以及侵袭能力 ^[18]
养阴解毒方	通过激活早期生长反应因子 1(EGR1)及其下游基因,从而诱导 A549 细胞凋亡 ^[19]
肺癌平膏	与顺铂联合应用时,通过调控腺苷一磷酸活化蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,提高顺铂用药敏感性,减少耐药性的发生 ^[20]
益肺逐积方	通过下调 EGFR、G 蛋白偶联受体 30(GPR30)蛋白表达,进而诱导 A549 细胞凋亡 ^[21]
复方三金胶囊	通过激活 A549 细胞线粒体的凋亡通路,进而降低其活性,诱导其凋亡 ^[22]
白露汤	通过抑制丙酮酸激酶 2(PKM2)、乳酸脱氢酶 A(LDH-A)、己糖激酶 2(HK2)、葡萄糖转运体 1(GLUT1)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的基因与蛋白表达,调控 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、Bcl-2 和胱天蛋白酶(Caspase)-3 表达,进而抑制 A549 细胞生长,并诱导其凋亡 ^[23]
肺复康方	通过抑制 B 细胞淋巴瘤蛋白抗体(Bcl-xl)、Bcl-2 蛋白,提高细胞中 Bax 和促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白(Bak)蛋白的表达,从而抑制 A549 细胞增殖,并诱导其凋亡 ^[24]
肺复方	通过调控基质衍生因子-1(SDF-1)/SDF-1 特异受体(CXCR4)生物轴 PI3K-Akt 信号通路,从而抑制 A549 细胞 EMT 进程及其侵袭能力 ^[25]
升陷汤	通过制造肺腺癌低氧环境,进而促进 A549 细胞坏死,抑制其增殖 ^[26]
柴胡桂枝汤	其有效成分挥发油在一定程度上可抑制 A549 细胞的增殖,作用机制尚不明确 ^[27]
周氏固金消瘤汤	通过活化 STAT3/JAK2/VEGF 信号通路,从而抗肿瘤血管生成、抑制其增殖,诱导 A549 细胞凋亡 ^[28]

由表 1 可见,中药复方对人肺腺癌 A549 细胞的作用可分为四大类。(1)抑制 A549 细胞增殖。抑制细胞增殖即阻断细胞的分裂,是抑制肿瘤生长的重要环节。PI3K/AKT/STAT3/JAK2 信号通路是肺腺癌 EGFR 突变的重要信号通路,丝裂原蛋白活化激酶(MAPK)信号通路是细胞内重要的信号转导通路,异常激活 PI3K/AKT/STAT3/JAK2、MAPK 信号通路,可促使细胞形成快速生长、迁移等多种肿瘤特性^[29-31]。VEGF 主要促进肿瘤细胞血管的生成,抑制 A549 细胞增殖主要通过阻断 PI3K/AKT/STAT3/JAK2、MAPK 信号通路和抑制 VEGF 等方式实现^[32]。(2)诱导 A549 细胞凋亡。调控恶性肿瘤细胞的凋亡基因,诱导其有序死亡,也是控制肿瘤发展的重要手段之一。Bcl-2 是促进癌蛋白生成基因^[33];而 Bax 是抑癌基因,其调控的 Caspase 系列蛋白属于肿瘤细胞焦亡因子^[34];环氧合酶-2(COX-2)是炎症因子,参与肿瘤发展过程,促进其恶性进展^[35];GPR30 在肺腺癌细胞中呈现高表达状态,可抑制肿瘤细胞凋亡^[36]。故诱导 A549 细胞凋亡过程通过下调 Bcl-2、COX-2、GPR30,上调 Caspase 蛋

白实现。(3)逆转 A549 细胞的耐药性。药物耐药性的产生是中断治疗的主要原因之一,防止或减少耐药性的发生可提高肺癌患者生存希望。研究表明,多效性 AMPK/mTOR 等信号通路的激活与肿瘤细胞异常增殖相关,该作用的产生主要通过调控信号通路和 A549 细胞谷胱甘肽 S-转移酶系统(GST)表达水平来实现^[37]。(4)阻断 A549 细胞的转移。恶性肿瘤细胞的转移是影响患者生存率及生活质量的重要因素,探索恶性肿瘤细胞转移的机制,并针对性地给药,可减少转移的发生。核因子 κ B(NF- κ B)正常情况下可与 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)蛋白受体相结合停滞于细胞质中,当 I κ B 激酶(I κ k)蛋白酶被过度磷酸化降解 I κ B 后,大量 NF- κ B 释放进入细胞核,促使恶性肿瘤细胞过度增殖,此过程同时还可调节 COX-2 以及 MMP 蛋白家族的生成,进一步为肿瘤细胞的增殖、转移创造微环境。故阻断 A549 细胞转移作用的产生主要通过调控 Sp1 介导的 MMP-2 表达,抑制肺癌细胞的 EMT,下调 MMP-2、MMP-9、Twist、N-cadherin、Vimentin、Snail 的表达,上调 E-cadherin 的表达等方式实现。中药复方与

肺腺癌 A549 细胞生长、增殖、转移、凋亡等进程均密切相关。

2 中药单体对人肺腺癌 A549 细胞株的实验研究

中药复方为多味中药组合而成,其对于人肺腺癌 A549 细胞的作用及机制也受复方中的多种单药影响,由于当前研

究手段及技术方法的限制,单从中药复方入手进行机制研究还存在诸多不足,故很多研究者仍选择从中药单体着手研究。中药单体是中药的提取物,是中药发挥作用的主要成分。近年来,部分关于中药单体对人肺腺癌 A549 细胞株的实验研究见表 2。

表 2 中药单体对人肺腺癌 A549 细胞株的影响与机制

成分类别	成分名称	作用及机制
生物碱类	麻黄碱	通过逆转 A549 细胞中活性氧(ROS)水平,进而抑制其增殖,并诱导其凋亡 ^[38]
	血根碱	通过改变细胞周期相关蛋白表达,使肺腺癌 A549 细胞周期阻滞于 G ₁ 期,抑制其增殖 ^[39]
	川芎嗪	通过降低人肺腺癌 A549 细胞 ROS 水平,进而抑制细胞增殖及侵袭能力 ^[40]
酮类	高良姜素	通过抑制沉默信息调节因子 1(SIRT1)/mTOR 信号通路,进而诱导 A549 细胞凋亡,增加放疗敏感性 ^[41]
	藤黄酸	通过下调间质标志物 N-cadherin 和 Vimentin 蛋白的表达,上调上皮标志物 E-cadherin 的表达,从而抑制 EMT 过程,抑制恶性肿瘤细胞转移 ^[42]
	灯盏花素	通过提高 Bax/Bcl-2 比值,升高 Caspase-9、Caspase-3 蛋白水平,诱导恶性肿瘤细胞凋亡 ^[43]
	槲皮素	通过上调微 RNA-101(miR-101),抑制 Zeste 基因同源蛋白 2(EZH2)表达,进而抑制 EMT 进程,逆转耐药性 ^[44]
多糖类	葛根素	通过抑制 NF-κB 信号通路,进而抑制 A549 细胞增殖、侵袭、转移能力 ^[45]
	阿拉伯木聚糖	通过上调肿瘤抑制蛋白 P53、Bax、细胞色素 C(Cyt-C)及 Caspase-3 mRNA 的表达,抑制 Bcl-2 mRNA 的表达,进而抑制恶性肿瘤细胞增殖,诱导其凋亡 ^[46]
	黄芪多糖	通过抑制 EMT 进程,进而逆转细胞耐药性 ^[47]
萜类	地参多糖	通过抑制 A549 细胞增殖,使其周期阻滞在 G ₀ /G ₁ 期,并调控线粒体凋亡途径诱导其凋亡 ^[48]
	土荆皮乙酸	通过抑制转化生长因子-β1(TGF-β1)介导的肺腺癌 A549 细胞 EMT 的过程,进而阻止肺腺癌 A549 细胞迁移 ^[49]
	去氢木香内酯	通过抑制 Akt/mTOR/STAT3 信号通路,进而诱导恶性肿瘤细胞凋亡 ^[50]
苷类	雷公藤红素	通过抑制 NF-κB 信号通路,下调 COX-2、MMP-2、MMP-9 蛋白的表达,进而抑制恶性肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭能力 ^[51]
	扁蒴藤素	通过下调整合素 β1(integrin β1),从而抑制肺腺癌 A549 细胞的侵袭、迁移 ^[52]
	18β-甘草次酸	通过下调致癌基因连环蛋白 1(CTNB1)的表达来抑制细胞增殖、促进细胞凋亡,进而增强放疗敏感性 ^[53]
菇烯类	黄芪甲苷	通过抑制免疫球蛋白样转录子(ILT)的表达,抑制非小细胞肺腺癌 A549 细胞侵袭、迁移能力 ^[54]
	重楼皂苷 I	通过抑制 NF-κB/p65 通路,下调下游 MMP-2 和 MMP-9 的表达,进而抑制 A549 细胞的转移 ^[55]
	β-榄香烯	可能通过调控 PI3K/AKT 信号通路,进而抑制 EMT 过程,控制恶性肿瘤细胞转移 ^[56]
醌类	丹参酮 II A	通过抑制 VEGF-A 和 MMP-9 蛋白表达,进而抑制恶性肿瘤细胞转移 ^[57]
香豆素类	蝎蜈菊内酯	通过降低肺腺癌 A549 细胞 JAK2 和 STAT3 的磷酸化水平,诱导其凋亡 ^[58]
酚类	白藜芦醇	通过下调致癌酶鞘氨醇激酶 1(SPK1)的表达,抑制 EMT 过程,进而降低恶性肿瘤细胞侵袭、迁移能力 ^[59]

中药单体根据其化学结构,可分为多糖类、生物碱类、酮类、萜类、苷类、菇烯类、醌类、香豆素类、酚类等多种不同的化合物,对人肺腺癌 A549 细胞产生的作用及信号通路与中药复方基本一致。同类中药单体可从多种机制对 A549 细胞进行调节从而产生不同的作用,不同类的中药单体也可通过相同的机制对 A549 细胞产生相同的作用。另外,从表 2 可见,近年来关于中药单体抑制 EMT 过程的实验研究不在少数。EMT 过程是恶性肿瘤细胞转移的重要条件,SIRT1/mTOR 信号通路是 EMT 的信号通路之一。ILT 在肿瘤细胞中的异常表达为免疫逃逸创造了条件,ROS 通过调节 HIF-1α 激活各种转录因子和信号通路,integrin β1 过度表达可促使恶性肿瘤细胞发生侵袭、迁移。故肺腺癌的发生、发展有着复杂的机制,而中药单体对 A549 细胞的作用也并不是单一的。

3 讨论

肺癌作为呼吸系统恶性肿瘤,临床表现以咳嗽、咯血、胸痛等症状为主,早期诊断率低下,多数患者确诊时已属于晚期。现代医学手段在杀死肿瘤细胞的同时还破坏了机体的正常功能,巨大的副作用不仅降低了患者的生活质量,而且使治疗不可持续。很多研究已证实中西医结合治疗或纯中医药治疗肺癌有效,且中药安全性高、价格低廉。目前,很多研究也在积极探索中药干预对人肺腺癌 A549 细胞的影响及

其机制,但受人力、物力、技术水平等的限制,单项研究方向比较单一、规模较小,使得目前对该领域的认知还处于宏观层面,微观层次的认知大都处于推测阶段,缺乏系统性及深入性。今后可更全面、深层次探索人肺腺癌 A549 细胞发生、发展、耐药、转移、死亡机制及其相关性,以期发掘更多有效的中药复方及单体,并促使其临床转化,使中医药在治疗肺腺癌中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 苏艳云, 邵月山. 非小细胞肺癌靶向治疗的研究进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2022, 37(3): 55-57.
- [2] 袁蕙芸, 蒋宇飞, 谭玉婷, 等. 全球癌症发病与死亡流行现状和变化趋势[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(6): 642-646.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [4] 钟天飞, 焦一凤, 潘洁莉, 等. 中药作用人肺腺癌 A549 细胞的实验研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(10): 3601-3606.
- [5] GIARD D J, AARONSON S A, TODARO G J, et al. *In vitro* cultivation of human tumors: establishment of cell lines derived from a series of solid tumors[J]. J Natl Cancer Inst, 1973, 51(5): 1417-1423.
- [6] 江闰德. A549 细胞超微结构体视学研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [7] 杨小琼, 高杰, 戴颀, 等. 复方苦参注射液对人肺腺癌 A549 细

- 胞株增殖、乙酰肝素酶表达及侵袭能力的影响[J]. 吉林医学, 2016, 37(7): 1573-1575.
- [8] 王程燕, 焦丽静, 杨文笑, 等. 基于网络药理学探讨芪冬宁方对抗肺癌转移的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2634-2638.
- [9] 孙玲玲. TGF- β 与内质网应激 cross-talk 促肺癌细胞上皮间质转化机制及益气除痰方干预作用研究[Z]. 广州: 广州中医药大学第一附属医院, 2018-03-10.
- [10] 沈晗. 息贲丸抑制肺癌肿瘤血管生成作用机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [11] 孙哲. 金福安汤通过调控 P120ctn 及其转录因子 Kaiso 干预肺癌转移机制的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [12] 郑展, 马玥, 王青, 等. 肺岩宁下调肺癌侧群细胞含量及其选择性抑癌机制[J]. 肿瘤, 2018, 38(8): 742-749.
- [13] 孙超. 消癌解毒方中有效成分抗肿瘤的作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [14] 王羽超. 消癌解毒方联合 AP 方案化疗治疗无驱动基因的晚期肺腺癌的临床及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [15] 李文娟, 王苏美. 扶正抗癌方通过调控 Bcl-2 家族蛋白促肺癌细胞凋亡[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(2): 306-311.
- [16] 蒋敏. 参菇七蟾颗粒制备及抑制肺癌细胞活性的研究[D]. 宜昌: 三峡大学, 2020.
- [17] 李丽秋, 高倩, 顾玲, 等. 麦冬皂苷 B 通过调控 miR-432-5p 抑制 A549 细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(7): 1035-1036.
- [18] 毕倩宇. 温下方正丁醇提取部位调控 Sp1 介导 MMP2 表达抑制非小细胞肺癌生长侵袭的机制研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [19] 杨文笑. 养阴解毒方激活转录因子 EGR1 诱导肺癌细胞凋亡的分子机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [20] 张振华. 肺瘤平膏通过 AMPK/mTOR 信号通路调控自噬影响肺癌顺铂耐药的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [21] 蒋时红, 吴耀松, 孙超龙, 等. 益肺逐积方诱导人肺腺癌 A549 细胞凋亡机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(5): 131-136.
- [22] 李诗畅. 复方三金胶囊对 A549 肺癌体内抗肿瘤作用机制研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [23] 朱紫薇. 白露汤对人肺腺癌 A549 细胞增殖的抑制作用及机制实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- [24] 睦庆梅, 刘波, 王慧, 等. 肺复康方对人肺腺癌 A549 细胞增殖和凋亡及其蛋白影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(5): 15-18.
- [25] 谭小宁, 朱克俭, 蒋益兰, 等. 基于 SDF-1/CXCR4 信号轴研究肺复方对肺癌 A549 细胞侵袭能力的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(9): 58-62.
- [26] 李晓红. 升陷汤干预人肺腺癌细胞 A549 增殖的效应研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [27] 文冉, 李壮壮, 杜以晴, 等. 柴胡桂枝汤挥发油的 GC-MS 分析及对人肺腺癌 A549 细胞体外增殖的抑制作用研究[J]. 中国药房, 2021, 32(1): 29-33.
- [28] 吴吟秋, 王载川, 张晓春, 等. 基于 JAK2/STAT3/VEGF 通路探讨周氏固金消癌汤抗人肺腺癌 A549 细胞的机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 67-71.
- [29] 闫明瑞, 徐想远. 基于 PI3K/AKT 信号通路的中药单体治疗肺癌的研究进展[J]. 华夏医学, 2022, 35(2): 152-156.
- [30] 牛雨萌, 洗磊, 邓海龙, 等. TM4SF1 与肺癌细胞 JAK2-STAT3 信号通路相互作用机制及其在 NSCLC 中的表达[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(1): 10-14.
- [31] 王石, 谭小武. 丹皮酚抑制人肺腺癌 A549 细胞增殖、迁移和侵袭及对 MAPKs 信号通路的影响[J]. 中南药学, 2018, 16(1): 55-59.
- [32] 颜廷良, 林碧琦. 基于 VEGF 靶点的积雪草酸 A 环衍生物的设计、合成及抗肿瘤活性研究[J]. 中国药物化学杂志, 2022, 32(1): 1-7.
- [33] 张智豪. Bcl-2, Bad 蛋白通过 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬在脂多糖诱导急性肺损伤的调节机制[D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [34] 焦建玮, 白玉杰, 白玉莲, 等. 葶苈大枣泻肺汤通过 Caspase-1 诱导 A549 细胞焦亡与凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 54-61.
- [35] 张文英. COX-2 通过调控 VEGF 表达诱导肺腺癌血管形成的机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [36] ZHANG K S, CHEN H Q, CHEN Y S, et al. Bisphenol a stimulates human lung cancer cell migration via upregulation of matrix metalloproteinases by GPER/EGFR/ERK1/2 signal pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2014, 68(8): 1037-1043.
- [37] LI C, DONG Y C, WANG L B, et al. Ginsenoside metabolite compound K induces apoptosis and autophagy in non-small cell lung cancer cells via AMPK-mTOR and JNK pathways[J]. Biochem Cell Biol, 2019, 97(4): 406-414.
- [38] 邵春芝, 陈静, 王栋宇, 等. 麻黄碱对 LPS 诱导的肺泡上皮细胞 A549 凋亡、炎症和 COX-2 基因表达的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(20): 3060-3063, 3068.
- [39] 李小娜, 李开瑞, 何迎春, 等. 血根碱抑制肺腺癌 A549 细胞生长及机制初探[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(1): 61-66.
- [40] 庞皓玥, 胡凯文, 孙满强, 等. 川芎嗪通过减少肺癌 A549 细胞内活性氧的生成抑制细胞增殖及侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(21): 3695-3699.
- [41] 杨琼, 柴海勇, 郭丽, 等. 高良姜素对非小细胞肺癌 A549 细胞 SIRT1/mTOR 通路及放射敏感性的影响[J]. 中国药师, 2021, 24(8): 414-418, 427.
- [42] 曹悦, 刘春英. 藤黄酸对人肺腺癌 A549 细胞上皮-间质转化的影响及机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(9): 29-33.
- [43] 刘婷, 李洋, 石志红. 灯盏花素对非小细胞肺癌 A549 细胞的作用及机制研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(10): 1363-1366.
- [44] 钱麒钰, 袁改利, 马珊珊, 等. 槲皮素通过 miR-101/EZH2 轴介导的 EMT 途径改善 NSCLC 吉西他滨耐药的机制研究[J]. 天津医药, 2022, 50(2): 125-130.
- [45] 李涛, 龚长志, 朱佳斌, 等. 葛根素抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖、侵袭和迁移的机制探讨[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30

(1): 16-21.

- [46] 王迪. 黄芪药渣中阿拉伯木聚糖及其降解寡糖的抗肿瘤活性研究[D]. 太原: 山西大学, 2019.
- [47] 张颖, 王淳, 于丹, 等. 黄芪多糖抑制肺腺癌 A549/DDP 细胞移植瘤裸鼠 EMT 改善顺铂耐药的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 79-85.
- [48] 程婷婷, 李岩, 陈贵元. 地参多糖对非小细胞肺癌 A549 细胞抗肿瘤作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 83-90.
- [49] 宋佳易. 土荆皮乙酸对 A549 细胞迁移侵袭及 EMT 影响探讨[J]. 社区医学杂志, 2022, 20(4): 186-192.
- [50] 田颖颖, 李依林, 田时秋, 等. 去氢木香内酯激活凋亡与自噬抑制人肺腺癌 A549 细胞生长[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 73-80.
- [51] 李涛, 严湖, 龚长志. 雷公藤红素通过 NF- κ B 信号通路抑制非小细胞肺癌 A549 细胞增殖、侵袭和迁移的机制[J]. 中国临床研究, 2022, 35(5): 606-612.
- [52] 柴海勇, 杨琼, 郭丽, 等. 扁蒴藤素通过下调 integrin β 1 抑制肺腺癌 A549 细胞侵袭、迁移[J]. 中国药师, 2021, 24(8): 445-449.
- [53] 刘爽, 张静, 王洁, 等. 18 β -甘草次酸通过下调 CTNBN1 表达

增强肺腺癌 A549 细胞放射敏感性的实验研究[J]. 中国药师, 2022, 25(2): 232-237.

- [54] 张振飞, 刘雨晴, 蒋珊, 等. 黄芪甲苷对非小细胞肺癌 A549 细胞增殖侵袭迁移及免疫球蛋白样转录子 4 表达的影响[J]. 中医临床研究, 2022, 14(6): 91-96.
- [55] 李龙妹, 李秋萍, 龙顺钦, 等. 重楼皂苷 I 抑制 A549 细胞转移的分子机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 149-152, 后插 19.
- [56] 李琳, 成光宇, 李庆杰, 等. β -榄香烯对非小细胞肺癌细胞迁移的影响及其机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(10): 3571-3577.
- [57] 孙满强. 基于网络药理学的丹参提取物对非小细胞肺癌的作用及其机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [58] 姜姗, 刘森, 张黎, 等. 蟛蜞菊内酯通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路诱导人肺腺癌 A549 细胞凋亡[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(4): 488-492.
- [59] 孙桂丽, 黎展华, 冯洁, 等. 白藜芦醇对人肺腺癌 A549 细胞的生长及 SPHK1 表达的影响[J]. 中医药导报, 2020, 26(16): 14-17.

(收稿日期:2024-01-18 修回日期:2024-03-11)

(上接第 763 页)

- [6] WU X Q, ZHAO P, DONG L, et al. A case report of patient with severe acute cholangitis with tigecycline treatment causing coagulopathy and hypofibrinogenemia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(49): e9124.
- [7] CUI N N, CAI H L, LI Z T, et al. Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review[J]. *Int J Clin Pharm*, 2019, 41(6): 1408-1413.
- [8] WU P C, WU C C. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia: a case report and review of the literature[J]. *IDCases*, 2018, 11: 56-57.
- [9] 赵莹, 崔向丽, 张超, 等. 替加环素致凝血功能障碍药理学监护一例[J]. *临床药物治疗杂志*, 2021, 19(6): 87-89.
- [10] AYHAN M, CAN F, KARAAHMETO ĞLU S, et al. Hypofibrinogenemia caused by tigecycline use in a patient with acute cholecystitis: a case report and review of the literature[J]. *Eur Res J*, 2021, 7(6): 667-671.
- [11] ZHANG Q, ZHOU J. Fibrinogenopenia caused by tigecycline: a case report[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(6): 915-917.
- [12] GUO M X, LIANG J W, LI D D, et al. Coagulation dysfunction events associated with tigecycline: a real-world study from FDA adverse event reporting system (FAERS) database[J]. *Thromb J*, 2022, 20(1): 12.
- [13] ZHANG Q, ZHOU S M, ZHOU J. Tigecycline treatment causes a

decrease in fibrinogen levels[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3): 1650-1655.

- [14] 徐姗姗, 宋智慧, 韩芙蓉, 等. 74 例替加环素对凝血功能影响的分析[J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(12): 1181-1185.
- [15] GIRYES S, AZZAM Z S, ISMAEL-BADARNEH R, et al. Severe coagulation disorder and thrombocytopenia associated with tigecycline—case report and review of literature [J]. *Curr Drug Saf*, 2017, 12(1): 7-9.
- [16] 洪东煌, 杨火保, 沈阳辉, 等. 替加环素对患者凝血功能影响的回顾性分析[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(23): 1-3.
- [17] LENG B, XUE Y C, ZHANG W, et al. A retrospective analysis of the effect of tigecycline on coagulation function [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2019, 67(3): 258-264.
- [18] LEI H B, LIU X, LI Z J, et al. Analysis of the clinical characteristics of tigecycline-induced hypofibrinogenemia [J]. *J Chemother*, 2023, 35(4): 292-297.
- [19] CAMPANY-HERRERO D, LARROSA-GARCIA M, LALUEZA-BROTO P, et al. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia in a real-world setting [J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(4): 1184-1189.
- [20] ZIMMERMAN J J, RAIBLE D G, HARPER D M, et al. Evaluation of a potential tigecycline-warfarin drug interaction [J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(7): 895-905.

(收稿日期:2023-01-31 修回日期:2023-09-28)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号！
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

