

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

陈江涛, 徐彬智, 余功, 胡桥, 谢斌*
(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] 目的:观察清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞增殖相关糖酵解乳酸生成的影响,探讨其作用机制。方法:50只雄性 C57BL/6J 小鼠,随机分为模型组,化疗组,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、低剂量组以 $11, 5.5, 2.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 造模前 2 周灌胃给药,化疗组以 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (2 \text{ d})^{-1}$ 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称重,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测低氧诱导因子- α 亚基(hypoxia inducible factor, HIF-1 α),原癌基因蛋白(cancer-myc, C-myc)表达,酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测乳酸水平以及乳酸脱氢酶-A(lactate dehydrogenase-A, LDH-A)活性。结果:与模型组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组及化疗组瘤质量,乳酸含量显著降低($P < 0.01$);清燥救肺汤高、中、低剂量组及化疗组中肺癌细胞 C-myc 蛋白表达,LDH-A 活性明显降低($P < 0.05, P < 0.01$);清燥救肺汤高、中剂量组及化疗组 HIF-1 α 蛋白表达显著降低($P < 0.01$)。结论:清燥救肺汤可通过抑制 HIF-1 α 蛋白表达,导致 C-myc 蛋白表达下调,从而降低 LDH-A 活性,减少肺癌细胞糖酵解乳酸的生成,从而达到抑制荷 Lewis 小鼠肺癌细胞增殖的功效。

[关键词] 清燥救肺汤; 肺癌; 糖酵解; 乳酸脱氢酶-A; 乳酸; 低氧诱导因子- α 亚基(HIF-1 α)蛋白; 原癌基因蛋白(C-myc)蛋白

[中图分类号] R22;R242;R273;R285.5;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)15-0120-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181314

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180412.0916.008.html>

[网络出版时间] 2018-04-12 10:26

Effect of Qingzao Jiufei Tang on Lung Cancer Cells Proliferation Related Production of Glycolysis Lactic Acid in Lewis Mice

CHEN Jiang-tao, XU Bin-zhi, YU Gong, HU Qiao, XIE Bin*

(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the effect of Qingzao Jiufei Tang on the lung cancer cells proliferation related production of glycolysis lactic acid in Lewis-bearing mice, and investigate its possible mechanism. **Method:** 50 male C57BL/6J mice were randomly divided into model group, chemotherapy group, high, medium and low dose Qingzao Jiufei Tang groups, $n = 10$ in each group. Animal models were induced with the right subaxillary injection of Lewis cells, and Qingzao Jiufei Tang groups started medication two weeks before modeling ($11, 5.5, \text{ and } 2.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$); in chemotherapy group, drug was given by intraperitoneal injection at $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (2 \text{ d})^{-1}$; same volume of saline was given by intragastric administration after two weeks of drug administratio. After 14 d modeling, the mice were killed and tumors were weighed. The protein expression levels of hypoxia inducible factor (HIF) -1 α and cancer-myc (C-myc) were detected by Western blot method, and lactate

[收稿日期] 20171030(021)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81660729);江西省教育厅科技项目(GJJ150833)

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

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

dehydrogenase-A (LDH-A) activity was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** As compared with model group, the tumor weight, lactic acid content were significantly reduced ($P < 0.01$), and the protein expression of C-myc in lung cancer cells and LDH-A activity were reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$) in Qingzao Jiufei Tang high dose group, medium dose group, low dose group and chemotherapy group ($P < 0.01$); the protein expression of HIF-1 α was significantly reduced in Qingzao Jiufei Tang high and medium dose groups and chemotherapy group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Qingzao Jiufei Tang can inhibit the proliferation of Lewis mice lung cancer cells by inhibiting the expression of HIF-1 α protein, down-regulating C-myc protein, reducing the activity of LDH-A and reducing the production of lactic acid in lung cancer cells.

[Key words] Qingzao Jiufei Tang; lung cancer; glycolysis; lactate dehydrogenase-A (LDH-A); lactic acid; hypoxia inducible factor (HIF) -1 α protein; C-myc protein

肺癌是西医学病名,中医学将其归类为“肺痿”、“肺积”、“息贲”等范畴^[1],如《金匱要略》所述“肺痿”,证见咳血、吐痰,上气喘满,口干舌燥,形体消瘦,咽喉嘶哑,心烦胸痛。肺癌以干咳、少痰,痰中带血,甚则咯血、口干舌燥,皮肤干燥、胸痛、呼吸困难等为主要临床表现,其中干咳少痰咯血的燥热伤肺症状最为常见^[2],清燥救肺汤源自于《医门法津》,由喻嘉言所创,本方配伍精妙,共奏宣、清、润、养之功效,本意是治疗燥热伤肺重证,与肺癌燥热病机甚是相符。

无论实热还是虚热,均以能量代谢亢为基本病理变化。因此,热的研究多从能量代谢角度入手,有研究证实热药吴茱萸可促进虚寒证大鼠氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1 α (PGC-1 α) 表达增加,激活肝脏中解偶联蛋白 2 (UCP2) mRNA 的表达使线粒体解耦联呼吸增强,产热增加^[3];另有研究证实大黄水煎液、大黄三氯甲烷提取物对实热证大鼠机体的能量代谢有抑制作用^[4];还有人研究了中医实热证和虚热证动物能量代谢情况,证实“虚热证”大鼠线粒体肿胀,其面密度、平均表面积、平均体积增加,数密度、比表面积减少^[5]。“热与能量代谢密切相关”的中医药现代研究成果给予本课题组重要提示,即清燥救肺汤抗肺癌机制可能与能量代谢某些途径有关。

前人已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质量,抑制荷 Lewis 小鼠肺癌细胞活性^[6]。亦有学者研究发现清燥救肺汤具有显著抗肺癌功效^[7-8]。但从调节糖酵解乳酸水平影响肺癌细胞增殖的角度探索清燥救肺汤抗肺癌的机制尚未见报道。本研究拟通过建立荷 Lewis 肺癌小鼠模型,观察测定癌细胞糖酵解诱导因子- α 亚基 (HIF-1 α),原癌基因蛋白 (C-myc) 表达,乳酸脱氢酶-A (LDH-A)

活性和糖酵解乳酸水平的变化,进一步探索该方抗肺癌增殖的功效。

1 材料

1.1 药物 清燥救肺汤组成药物:桑叶 9 g,石膏 12 g,炙甘草 3 g,党参 12 g,阿胶 9 g,麦冬 10 g,苦杏仁 9 g,枇杷叶 9 g(购于江西省中医院中药房,由江西中医药大学国家工程中心冯育林教授鉴定为正品)。将以上中药加 10 倍量的清水浸泡 1 h 后,煎煮(石膏先煎 30 min),水沸后以小火煎 40 min,过滤;第 2 次加 8 倍量的清水煎熬,水沸后小火煎 40 min,过滤,合并滤液,将滤液放入 60 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱烘干为粉末;冷却后用小型打粉机将粉末研磨成细粉,冷却后密封,4 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用。药量计算公式^[9],小鼠用药剂量 = 标准体质量 \times 人的剂量,抑瘤率 = (模型组平均瘤质量 - 治疗组平均瘤质量) / 模型组平均瘤质量 $\times 100\%$ 。经过前期预实验证实,清燥救肺汤 4 个剂量组 22, 11, 5.5, 2.75 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 分别作用于小鼠,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 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。阳性药物为腹腔注射用环磷酰胺 (CTX,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 13111325), 0.2 g/瓶,给药剂量为 25 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,隔日 1 次。

1.2 动物和瘤株 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 50 只,体质量(20 \pm 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。本实验经江西中医药大学实验动物伦理委员会审查批准。

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);DMEM 高糖培养基(北京 Solarbio 公司,批号 20170605);D-乳酸测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20170627);LDH-A 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#JL45584); β -肌动蛋白(β -actin), C-myc, HIF-1 α 一抗,二抗 HRP 标记山羊抗兔(美国 Proteintech 公司,批号分别为 20536-1-AP, 10828-1-AP, 20960-1-AP, SA00001-2);RIPA 组织/细胞裂解液, PMSF(北京 Solarbio 公司,批号分别为 201704119, 20170330);BCA 蛋白定量试剂盒(北京艾德莱生物科技有限公司,批号 281734AX)。

1.4 仪器 DMI3000B 型倒置显微镜(德国 Leica 公司);IR 型 CO₂ 细胞培养箱(上海丙林电子科技有限公司);PowerPac™ 型电泳仪及转膜仪(美国 Bio-Rad 公司);92-14860-00 型凝胶成像系统(美国 Alpha Innotech 公司);IVD 全波长型酶标仪(南京德铁实验设备有限公司)。

2 方法

2.1 小鼠 Lewis 肺癌细胞培养及造模方法 将小鼠 Lewis 肺癌细胞置于 37 °C 5% CO₂ 培养箱中,用含体积分数 10% FBS 的 DMEM 培养基贴壁培养。取最佳生长状态的小鼠 Lewis 肺癌细胞,用无菌生理盐水调节密度至 5 × 10⁶ 个/mL。以 0.2 mL/只(1 × 10⁶ 个细胞/只)接种于小鼠右腋下皮下无菌接种。

2.2 动物分组及给药方法 将小鼠随机分为模型组,化疗组,清燥救肺汤高、中、低剂量组,每组 10 只。模型组接种 24 h 后,以生理盐水 0.2 mL 灌胃,每日 2 次(*bid*);化疗组接种 24 h 后,CTX 以 50 mg·kg⁻¹ 剂量隔日腹腔注射;清燥救肺汤高、中、低剂量(11, 5.5, 2.75 g·kg⁻¹)组,造模前 2 周即开始按设计剂量灌胃给药,*bid*,造模后继续给药 2 周。造模结束后,处死各组小鼠,取瘤组织,做蛋白检测。

2.3 ELISA 检测癌组织中乳酸的含量 从 -80 °C 冰箱里取出肿瘤组织,取 0.1 g,用高温高压灭菌过的剪刀将其尽量剪碎,置于高温高压灭菌过的 1.5 mL 离心管中,加入含 PMSF 的 RIPA 裂解液 1 mL,用组织研磨机充分研磨后 4 °C, 12 000 r·min⁻¹ 离心 20 min;取其上清液,设立检测管、空白管、标准管、标准空白管,再分别按照试剂盒说明书要求正规操作。最后在酶标仪中以 450 nm 波长依序测量各孔的吸光度 *A*,根据 *A*,计算样品浓度。乳酸含量 = (*A* 检测管 - *A* 空白测定管)/(*A* 标准管 - *A* 标准空白管) × 标准管浓度/总蛋白浓度。

2.4 ELISA 检测癌组织 LDH-A 的活性 取 2.3 项下肿瘤组织上清液,再分别按照试剂盒说明书要求正规操作。最后在酶标仪中以 450 nm 波长依序测量各孔的 *A*,根据 *A*,在 Excel 工作表中制作标准曲线,按曲线方程计算各样品浓度。

2.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测移植瘤组织中 C-myc, HIF-1 α 蛋白表达 取适量癌组织,加入适量含 PMSF 及蛋白磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液,放冰上裂解 30 min;4 °C, 12 000 r·min⁻¹ 离心 15 min;取上清液,用 BCA 法测定蛋白浓度。加上样缓冲液,105 °C 变性 5 min。蛋白上样,SDS-PAGE 电泳分离蛋白,将蛋白电转移至 PVDF 膜上。50 g·L⁻¹ 脱脂奶粉封闭,加入一抗(1:6 000),4 °C 过夜,洗膜后加入二抗,室温反应 1 h,洗膜后进行化学发光,显影,定影。蛋白半定量图像分析采用 92-14860-00 凝胶成像系统自带的 Alphaview SA 图像分析软件分析蛋白条带的灰度值,以目的蛋白的灰度值/相应 β -actin 灰度值反映目的蛋白的表达半定量水平。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件分析,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;计数资料计算率,采用卡方检验。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 小鼠肺癌瘤重的影响 与模型组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组及化疗组瘤质量显著降低($P < 0.01$);与清燥救肺汤高剂量组比较,清燥救肺汤中、低剂量组瘤质量显著升高($P < 0.01$);与清燥救肺汤中剂量组比较,清燥救肺汤低剂量组瘤质量明显升高($P < 0.05$)。清燥救肺汤高、中、低剂量及化疗药抑瘤率分别为 80.3%, 57.2%, 47.9%, 94.7%, 清燥救肺汤高、中、低剂量及化疗药具有较高的抑瘤作用,具有量效关系。见表 1。

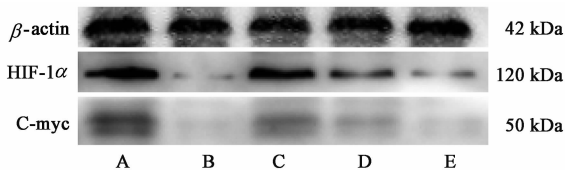
表 1 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌瘤质量的影响

Table 1 Effect of Qingzao Jiufei Tang on tumor weight in Lewis-bearing mice

组别	剂量/g·kg ⁻¹	瘤质量($\bar{x} \pm s, n = 10$)/g	抑瘤率/%
模型	-	1.773 ± 0.283	-
CTX	0.05	0.094 ± 0.022 ¹⁾	94.7
清燥救肺汤	11	0.350 ± 0.113 ^{1,2)}	80.3
	5.5	0.758 ± 0.165 ^{1,2,3)}	57.2
	2.75	0.923 ± 0.149 ^{1,2,3,4)}	47.9

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$;与 CTX 组比较²⁾ $P < 0.01$;与清燥救肺汤高剂量组比较³⁾ $P < 0.01$;与清燥救肺汤中剂量组比较⁴⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞 HIF-1 α , C-myc 蛋白表达的影响 与模型组比较,清燥救肺汤高、中及化疗组肺癌细胞 HIF-1 α 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$);与化疗组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组中 HIF-1 α 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);与清燥救肺汤高剂量组比较,清燥救肺汤中、低剂量组中 HIF-1 α 蛋白表达明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组及化疗组中肺癌细胞 C-myc 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$);与化疗组比较,清燥救肺汤中、低剂量组中 C-myc 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);与清燥救肺汤高剂量组比较,清燥救肺汤中、低剂量组中 C-myc 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);与清燥救肺汤中剂量组比较,清燥救肺汤低剂量组中 C-myc 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05$)。见图 1,表 2。



A. 模型组;B. 化疗组;C. 清燥救肺汤低剂量组;D. 清燥救肺汤中剂量组;E. 清燥救肺汤高剂量组

图 1 荷 Lewis 小鼠肺癌细胞 HIF-1 α , C-myc 蛋白表达电泳
Fig.1 Electrophoresis of HIF-1 α and C-myc protein expression in Lewis lung cancer-bearing mice cells

表 2 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞 HIF-1 α , C-myc 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Effect of Qingzao Jiufei Tang on expression of HIF-1 α , C-myc proteins in Lewis lung cancer-bearing mice cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	HIF-1 α / β -actin	C-myc/ β -actin
模型	-	0.769 \pm 0.105	0.532 \pm 0.111
CTX	0.05	0.139 \pm 0.012 ²⁾	0.074 \pm 0.011 ²⁾
清燥救肺汤	11	0.283 \pm 0.054 ^{2,3)}	0.095 \pm 0.029 ²⁾
	5.5	0.541 \pm 0.088 ^{2,4,6)}	0.216 \pm 0.046 ^{2,3,5)}
	2.75	0.646 \pm 0.096 ^{4,6)}	0.375 \pm 0.076 ^{1,4,6,7)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与 CTX 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⁾ $P < 0.05$ 。

3.3 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞 LDH-A 活性、乳酸水平的影响 与模型组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组及化疗组 LDH-A 活性明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$);与化疗组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组 LDH-A 活性显著升高 ($P < 0.01$);

与清燥救肺汤高剂量组比较,清燥救肺汤中、低剂量组 LDH-A 活性明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);与清燥救肺汤中剂量组比较,清燥救肺汤低剂量组 LDH-A 活性明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组及化疗组乳酸含量显著降低 ($P < 0.01$);与化疗组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组乳酸含量显著升高 ($P < 0.01$);与清燥救肺汤高剂量组比较,清燥救肺汤低剂量组乳酸含量明显升高 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌细胞 LDH-A 活性、乳酸水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Qingzao Jiufei Tang on LDH-A activity and lactic acid level in Lewis lung cancer-bearing mice cells ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	LDH-A /U·L ⁻¹	乳酸 / μ mol·g ⁻¹
模型	-	4.457 \pm 0.681	1.001 \pm 0.098
CTX	0.05	1.604 \pm 0.433 ²⁾	0.674 \pm 0.045 ²⁾
清燥救肺汤	11	2.482 \pm 0.245 ^{2,3)}	0.827 \pm 0.050 ^{2,3)}
	5.5	3.199 \pm 0.334 ^{2,3,4)}	0.873 \pm 0.051 ^{2,3)}
	2.75	4.020 \pm 0.354 ^{1,3,5,6)}	0.893 \pm 0.042 ^{2,3,4)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与 CTX 组比较³⁾ $P < 0.01$;与清燥救肺汤高剂量组比较⁴⁾ $P < 0.05$,⁵⁾ $P < 0.01$;与清燥救肺汤中剂量组比较⁶⁾ $P < 0.01$ 。

4 讨论

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,是癌症造成死亡的重要原因,临床患者采用放化疗等多种中西医综合治疗手段^[10],死亡率仍居恶性肿瘤首位^[11-12]。中医学认为,肺为娇脏,喜润而恶燥,开窍于鼻,与外界相连,易受邪侵,发生癌变后癌细胞易发生增殖和转移,严重影响患者生存质量。中医治疗肺癌,以缓解临床症状为主^[13],如咳嗽、咳血、胸痛、口干舌燥等。清燥救肺汤具有清燥热,养气阴,清中有润,宣利相宜之功效,对缓解症状及延长生存期具有较好的疗效,故该方常用于肺癌中医临床治疗中并为名老中医所推崇,现代医家亦用此方治疗肺癌,前期预实验证实清燥救肺汤对肺增殖有显著抑制作用,但从调节糖酵解乳酸水平影响肺癌细胞增殖的角度探索清燥救肺汤抗肺癌的机制尚不清楚。

恶性肿瘤细胞可从活跃的糖酵解代谢中受益。首先,糖酵解路径比氧化磷酸化短,所以通过糖酵解方式产生 ATP 的速度比氧化磷酸化更快,更能满足肿瘤细胞快速分裂和生长的需求^[14];其次,肿瘤细胞还可通过活跃的糖酵解来获取中间代谢产物,

用于直接合成脂肪和蛋白质,以满足其活跃的合成代谢需求^[15]。

由于实体肿瘤的生长旺盛,癌细胞糖酵解能量代谢多是无氧的环境下进行,因此缺氧的微环境会刺激 HIF-1 α 蛋白在肿瘤中高表达。HIF-1 是低氧诱导结合蛋白,有 α 和 β 两个亚基构成。HIF-1 α 能刺激 C-myc 表达上调,导致 LDH-A 表达升高。C-myc 基因是 myc 基因家族的重要成员,也是发现较早的原癌基因之一,它的激活可使细胞无限增殖。

LDH-A 作为低氧诱导因子 HIF-1 α 的靶基因,LDH-A 可将丙酮酸催化成乳酸,乳酸是肿瘤细胞重要的代谢产物,大量的乳酸可导致微环境酸化,酸化的细胞外液对细胞基质有分解破坏作用,有利于肿瘤细胞的侵袭。

故本课题组选用荷 Lewis 小鼠肺癌 HIF-1 α 蛋白, C-myc 蛋白, 荷 Lewis 小鼠肺癌细胞 LDH-A 活性、乳酸水平进行研究,以期阐释从调节糖酵解乳酸水平影响肺癌细胞增殖的角度探索清燥救肺汤抗肺癌的影响。本实验结果显示,清燥救肺汤高、中剂量组中 Lewis 细胞 HIF-1 α 蛋白表达明显降低,清燥救肺汤高、中、低剂量组中 Lewis 细胞 C-myc 蛋白表达, LDH-A 活性,乳酸水平明显降低。

说明清燥救肺汤通过抑制荷 Lewis 小鼠肺癌细胞 HIF-1 α 蛋白表达,导致 C-myc 蛋白表达下调,从而降低 LDH-A 活性,减少糖酵解乳酸的生成,从而达到抗癌的效果。

[参考文献]

[1] 李丛煌,花宝金. 肺积(肺癌)古代医论[J]. 四川中医, 2008, 26(4): 40-41.
[2] 臧瑜,于虹,李妍,等. 肺癌患者症状群的调查研究[J]. 中华护理杂志, 2016, 51(3): 316-320.
[3] 黄丽萍,余日跃,彭淑红,等. 热药吴茱萸对利血平所致虚寒证大鼠肝脏能量代谢相关机制的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(20): 3539-3543.

[4] 司惠丽. 大黄对实热证大鼠能量代谢影响的研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2012.
[5] 刘亚梅. 实热证、虚热证在机体能量代谢方面的对比研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2000.
[6] 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.
[7] 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.
[8] 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.
[9] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2006: 445.
[10] LI S, QI Z, LI H, et al. Conditionally replicating oncolytic adenoviral vector expressing arresten and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand experimentally suppresses lung carcinoma progression [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(2): 2068-2074.
[11] Obara P, LIU H, Wroblewski K, et al. Quantification of metabolic tumor activity and burden in patients with non-small-cell lung cancer: is manual adjustment of semiautomatic gradient-based measurements necessary? [J]. Nucl Med Commun, 2015, 36(8): 782-789.
[12] 乐胜兵,吴密璐. 非小细胞肺癌靶向治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(5): 840-843.
[13] 胡正国,庞德湘. 中医治疗肺癌的研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2015, 18(2): 84-86.
[14] Ganapathy-Kanniappan S, Geschwind J F. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects[J]. Mol Cancer, 2013, 12(49): 5551-5562.
[15] 冯延,徐瑜,胡义德. 恶性肿瘤细胞能量代谢特点及研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2013, 6(3): 270-276.

[责任编辑 张丰丰]