

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

谢雄, 谢斌, 饶斌, 刘红宁*
(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] **目的:** 观察清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌瘤重、瘤指数、检测核转录因子- κ B (NF- κ B), 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1), 两面神激酶 1 (JAK1), 表皮生长因子 (EGFR) 表达及信号传导及转录激活因子 1 (STAT1) 蛋白磷酸化的影响。**方法:** 雄性 C57BL/6J 小鼠 50 只, 随机分为模型组, 化疗 [50 mg·kg⁻¹·(2 d)⁻¹] 组, 清燥救肺汤高、中、低剂量 (15.2, 7.6, 3.8 g·kg⁻¹·d⁻¹) 组, 每组 10 只。右腋下注射细胞建立荷 Lewis 肺癌小鼠模型, 清燥救肺汤组以相应剂量造模前 2 周开始灌胃给药, 环磷酰胺 (CTX) 组以 CTX 相应剂量腹腔注射给药, 隔日 1 次, 模型组以等体积生理盐水灌胃给药, 2 周后处死各组小鼠并取瘤组织, 称定质量计算瘤指数, 免疫组化法检测 NF- κ B 蛋白表达, 实时荧光定量 PCR 法检测 ICAM-1 mRNA 表达, 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测 EGFR, pJAK1 及 pSTAT1 蛋白表达。**结果:** 与模型组比较, 清燥救肺汤高、中剂量组及 CTX 组瘤重、瘤指数显著降低 ($P < 0.01$), 清燥救肺汤高、中剂量组及 CTX 组 NF- κ B 蛋白表达, EGFR 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 清燥救肺汤高、中剂量组 ICAM-1 mRNA, pJAK1 蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 清燥救肺汤高、中、低剂量组 pSTAT1 蛋白磷酸化显著降低 ($P < 0.01$), 高、中剂量组效果优于 CTX 组 ($P < 0.01$)。**结论:** 清燥救肺汤能显著抑制荷 Lewis 小鼠肺癌细胞增殖, 其机制可能与降低 NF- κ B, ICAM-1, pJAK1, EGFR 表达及抑制 STAT1 蛋白磷酸化有关。

[关键词] 清燥救肺汤; 肺癌; 核转录因子- κ B; 细胞间黏附分子-1; 两面神激酶 1; 表皮生长因子; 信号传导及转录激活因子 1

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)24-0140-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016240140

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160929.0949.048.html>

[网络出版时间] 2016-09-29 9:49

Effect of Qingzao Jiufei Tang Expression on EGFR, NF- κ B, ICAM-1 and Protein Phosphorylation of JAK1 and STAT1 of Lewis Lung Cancer in Rats

XIE Xiong, XIE Bin, RAO Bin, LIU Hong-ning*

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

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Qingzao Jiufei Tang (QJT) on tumor weight, tumor index, nuclear transcription factor kappa B (NF- κ B), intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), janus kinase 1 (JAK1), epidermal growth factor receptor (EGFR) and signal transducers and activators of transcription 1 (STAT1) protein phosphorylation of Lewis lung cancer mice. **Method:** Totally 50 male C57BL/6J mice were randomly divided into model group, chemotherapy group [50 mg·kg⁻¹·(2 d)⁻¹], and high, medium and low-dose QJT groups (15.2, 7.6, 3.8 g·kg⁻¹·d⁻¹), with 10 in each group. The animal model was induced through the axillary injection with Lewis cells in the right arm of mice. QJT groups were intragastrically administered with medicines two weeks before modeling, chemotherapy group was intragastrically administered with cyclophosphamide (CTX) at the corresponding dose, once every other day, and model group was intragastrically administered with the same volume of saline. At 2 weeks after modeling, the mice were put to death to weigh the tumor index, detect the

[收稿日期] 20160425(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260523);江西省教育厅科技项目(GJJ150833);江西省研究生创新基金项目(YC2015-S351)

[第一作者] 谢雄, 硕士, 从事中医药抗肿瘤研究, Tel:15180110845, E-mail:872844150@qq.com

[通讯作者] *刘红宁, 博士, 教授, 从事中医药抗肿瘤研究, Tel:0791-87144970, E-mail:13803506857@139.com

expression of NF- κ B by immunohistochemical method, the expression of ICAM-1 by Real-time PCR method, and JAK1, pEGFR and pSTAT1 by Western blot method. **Result:** Tumor weight and tumor index of high and medium-dose QJT groups and CTX group were significantly decreased, compared with the model group, with significant differences ($P < 0.01$). CTX group, and high and medium-dose QJT groups showed significant decreases in the expression of NF- κ B and EGFR protein expression ($P < 0.05$, $P < 0.01$), high and medium-dose QJT groups showed significant decrease in the expressions of ICAM-1 and pJAK1 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), high, medium and low-dose QJT groups showed significant decrease in phosphorylation of STAT1, compared with the model group, with significant differences ($P < 0.01$), high and medium-dose QJT groups were superior to CTX group ($P < 0.01$). **Conclusion:** QJT can significantly inhibit the proliferation of Lewis lung cancer cells. It may inhibit lung cancer by reducing the protein expressions of NF- κ B, ICAM-1, pJAK1, EGFR, phosphorylation of STAT1 protein.

[**Key words**] Qingzao Jiufei Tang; lung cancer; nuclear transcription factor kappa B (NF- κ B); intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1); janus kinase 1 (JAK1); epidermal growth factor receptor (EGFR); signal transducers and activators of transcription 1 (STAT1)

肺癌是呼吸系统常见恶性肿瘤,尽管西医学已采取手术、化疗及介入等疗法,但发病率及死亡率仍居恶性肿瘤首位^[1-2]。本课题组对肺癌的病因病机、流行病学、临床治疗及实验研究相关文献进行了广泛调研,在明确气阴两虚是肺癌发病首要病机前提下,经反复遴选,首次发现益气养阴经方清燥救肺汤能显著抑制肺癌增殖,提高肺癌抑制率,并能显著降低表皮生长因子(EGFR)蛋白的表达。EGFR 是肿瘤研究中的热点,该蛋白在许多恶性肿瘤中均有过量表达^[3]。EGFR 受体二聚体化后,可激活两面神激酶 1(JAK1)及信号传导及转录激活因子 1(STAT1),最终介导细胞分化、侵袭、凋亡等相关基因的表达,从而促进肿瘤细胞增殖^[4]。故 EGFR 及其下游信号转导因子已成为目前抗肿瘤的重要靶点。

清燥救肺汤出自清代名医喻嘉言的《医门法律》,清代名医柯韵伯盛赞此方能甘凉滋润,清金保肺。该方治疗肺癌的报道常见于名医治疗经验介绍中,但目前仅有 1 篇临床研究论文报道清燥救肺汤能防治肺癌患者的放射性肺损伤^[5]。清燥救肺汤用于肺癌的研究尚未见文献报道。为揭示其影响肺癌细胞增殖的机制,课题组根据气阴两虚是肺癌发病首要病机,直接选取益肺气养肺阴经典名方清燥救肺汤,建立荷 Lewis 小鼠肺癌模型,通过检测肺癌组织 EGFR, JAK1, STAT1, 核转录因子- κ B (NF- κ B), 细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 表达,探索该方对 EGFR 蛋白的调控及对下游增殖、侵袭及凋亡相关蛋白表达的影响,研究清燥救肺汤抗肺癌机制,探索该方调控 EGFR 影响肺癌细胞增殖的作用机制及调节位点。

1 材料

1.1 动物及瘤株 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 50 只,体重(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)2014-0007。小鼠 LEWIS 肺癌细胞购自 ATCC 细胞库,编号 36470TM。

1.2 药物及制备 清燥救肺汤:桑叶(霜)9 g,生石膏 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,购自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,水沸后以小火煎 40 min,过滤;第 2 次加 8 倍量的清水煎煮,水沸后小火煎 40 min,过滤,合并 2 次滤液,常压浓缩至 73 mL,即生药含量 1 g \cdot mL⁻¹,冷却后 4 $^{\circ}$ C 保存备用。清燥救肺汤高、中、低 ig 剂量分别为 15.2, 7.6, 3.8 g \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,药量计算方法参考《中药药理学实验》^[6],中剂量为人临床等效剂量。注射用环磷酰胺(CTX,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 14031725, 0.2 g/瓶),CTX 用药剂量 50 mg \cdot kg⁻¹ \cdot (2 d)⁻¹。

1.3 试剂及仪器 胎牛血清(FBS, Excell 公司,批号 140409),DMEM 高糖培养基(Thermo 公司,批号 NZG1173),抗兔/鼠通用型免疫组化试剂盒(Dako Denmark A/S 公司,批号 20140425);NF- κ B 单克隆抗体, β -肌动蛋白(β -actin),EGFR 单克隆抗体(Proteintech 公司,批号分别为 00017138, 66009-1-AP, 10144-2-AP);二抗 HRP 标记山羊抗兔(谷歌生物科技有限公司,批号 20140415),BSA(Roche 公司,批号 3200687),pJAK1 和 pSTAT 单克隆抗体(巴

傲得生物科技有限公司公司,批号分别为 BS5085, PPL00014-2a), 蛋白磷酸酶抑制剂(PMSF, 索来宝公司,批号 P0100), 组织裂解液(RIPA, 康为世纪公司,批号 CW2335S)。DMI3000B 型倒置显微镜(德国 Leika 公司), XSP-C204 型普通光学显微镜(重庆光电仪器有限公司), PowerPacTW 型电泳仪及转膜仪(美国 Bio-Rad 公司), Fluor Chem M 型凝胶成像系统(美国 PS 公司), 7500 型 ABI 实时荧光定量 PCR 仪(美国 Thermo Fisher 公司)。

2 方法

2.1 细胞培养及给药 将 Lewis 肺癌细胞于 37 °C 5% CO₂ 培养箱,用含 10% FBS 的 DMEM 培养基贴壁培养。取最佳生长状态的 Lewis 肺癌细胞,以无菌生理盐水调整密度至 5 × 10⁶ 个/mL,以 0.2 mL/只无菌接种于小鼠右腋下。造模结束后,小鼠随机分为模型组,CTX 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;CTX 组接种 24 h 后,CTX 以 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量隔日腹腔注射;各清燥救肺汤组造模前 2 周即开始按设计剂量灌胃给药,每日 2 次。造模后继续给药 2 周,处死各组小鼠取瘤组织,称定质量后做相关检测。

2.2 肺癌模型的建立 将制备好的细胞悬液以 0.2 mL/只接种于 C57BL/6J 小鼠右腋下(约含活细胞数 1 × 10⁶ 个)。培养 14 d 后,选择精神状态良好,瘤体饱满的小鼠,取瘤组织。

2.3 瘤重检测 末次给药 24 h 后处死小鼠,剥离瘤体,称取瘤重并计算瘤指数。瘤指数 = 瘤重/体重。

2.4 免疫组织化学法检测肺癌组织 NF-κB 蛋白表达 肺癌组织切片,脱蜡,水化,洗涤,抗原修复,洗涤,灭活酶,洗涤,5% BSA 封闭,加入一抗 NF-κB (1:100),4 °C 过夜孵育 14 h;第 2 日室温复温 3 h 后,漂洗;加入二抗,4 °C 孵育 50 min;漂洗,DAB 显色;漂洗,苏木素复染,脱水和透明,中性树脂封片。以倒置显微镜拍照,每张标本按顺序选 5 个视野,用 Image-Pro Plus6.0 分析,用平均吸光度 IA 表示蛋白相对表达量。

2.5 实时荧光定量 PCR 法检测肺癌组织 ICAM-1 mRNA 表达水平 所用引物通过引物设计软件 Oligo 6 自行设计,β-actin (198 bp): 上游 5'-TGAGCTGCGTTTTACACCCT-3', 下游 5'-GCCTTCA CCGTTCCAGTTTT-3'; ICAM-1 (145 bp): 上游 5'-GAGCTCAGCACTAGCACTTT-3', 下游 5'-GAAG GCTTCTCTGGGATGGA-3'。

取适量肺癌组织,加入 Trizol 1 mL 剪碎震荡;加入四氯化碳 0.2 mL,剧烈摇动后置室温 3 min;4 °C, 12 000 r·min⁻¹ 离心 15 min;吸取上层无色水相,加等体积异丙醇,-20 °C 放置 30 min;4 °C,12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min;弃上清,加 75% 乙醇 1 mL,振荡;4 °C,7 500 r·min⁻¹ 离心 10 min;弃上清,室温干燥 5 min;用无酶水 20 μL 溶解。采用紫外分光光度计在 260,280 nm 处测定吸光度;计算浓度与纯度,逆转录合成 cDNA,进行 PCR 反应,反应条件:95 °C 预变性 10 min,95 °C 变性 15 s,60 °C 退火/延伸 1 min,40 个循环。每个样本设置 3 个复孔,以 β-actin 作为内参,以 2^{-ΔΔC_t} 计算目的基因相对表达量。

2.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测 EGFR 蛋白表达及 JAK1,STAT1 蛋白磷酸化水平 取适量肺癌组织,加入适量含 PMSF 及蛋白磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液,置冰上裂解 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。5% 脱脂奶粉封闭,加入一抗(1:1 000),4 °C 过夜,洗膜后加入二抗(1:8 000),37 °C 反应 1 h,洗膜后进行化学发光,显影,定影,对结果进行扫描,以目的蛋白条带/内参条带表示蛋白相对表达量。

2.7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,各组数据间采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌实体瘤的影响 与模型组比较,清燥救肺汤高、中剂量组及 CTX 组能显著降低荷瘤小鼠瘤重及瘤指数 ($P < 0.05, P < 0.01$);清燥救肺汤高、中剂量组瘤重及瘤指数较低剂量组明显降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 清燥救肺汤对荷 Lewis 肺癌小鼠瘤重及瘤指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of Qingzao Jiufei Tang on tumor weight and tumor index of Lewis lung cancer mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	瘤重/g	瘤指数
模型	-	2.500 ± 0.745	0.094 ± 0.018
CTX	0.05	0.448 ± 0.173 ²⁾	0.019 ± 0.010 ¹⁾
清燥救肺汤	15.2	1.296 ± 0.529 ^{2,3,5)}	0.048 ± 0.024 ^{1,3,5)}
	7.6	1.371 ± 0.938 ^{2,4,5)}	0.056 ± 0.021 ^{1,3,5)}
	3.8	2.048 ± 0.803 ⁴⁾	0.089 ± 0.025 ³⁾

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⁾ $P < 0.01$;与清燥救肺汤低剂量组比较⁵⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

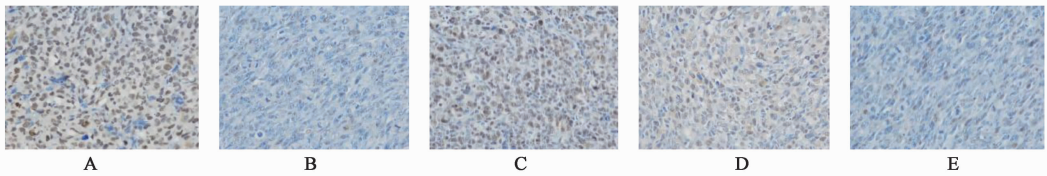
3.2 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌组织 NF- κ B 蛋白表达的影响 与模型组和清燥救肺汤低剂量组比较,清燥救肺汤高、中剂量组及 CTX 组可显著降低 NF- κ B 蛋白的表达($P < 0.01$)。见表 2,图 1。

表 2 清燥救肺汤对荷 Lewis 肺癌小鼠 NF- κ B 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Qingzao Jiufei Tang on NF- κ B protein expression of Lewis lung cancer mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	NF- κ B
模型	-	0.165 ± 0.019
CTX	0.05	0.063 ± 0.031 ¹⁾
清燥救肺汤	15.2	0.073 ± 0.039 ^{1,3)}
	7.6	0.118 ± 0.027 ^{1,2,3)}
	3.8	0.153 ± 0.017 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.01$;与 CTX 组比较²⁾ $P < 0.01$;与清燥救肺汤低剂量组比较³⁾ $P < 0.01$ 。



A. 模型组;B. CTX 组;C~ E. 清燥救肺汤(3.8,7.6,15.2 g·kg⁻¹)组(图 2 同)

图 1 清燥救肺汤对各组小鼠肺癌组织 NF- κ B 蛋白表达的影响(免疫组织化学法,×400)

Fig. 1 Effect of Qingzao Jiufei decoction on NF- κ B protein expression in mice lung cancer tissues(IHC, ×400)

3.4 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌组织 EGFR 蛋白表达, JAK1 及 STAT1 蛋白磷酸化的影响 与模型组比较,清燥救肺汤高、中剂量组能明显降低 EGFR 及 pJAK1 蛋白表达($P < 0.05, P < 0.01$)。

表 4 清燥救肺汤对荷 Lewis 肺癌小鼠 EGFR, pJAK1 及 pSTAT1 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of Qingzao Jiufei Tang on EGFR, pJAK1 and pSTAT1 protein expressions of Lewis lung cancer mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	EGFR/ β -actin	p-JAK1/ β -actin	p-STAT1/ β -actin
模型	-	0.809 ± 0.504	1.253 ± 0.138	1.107 ± 0.075
CTX	0.05	0.391 ± 0.242 ¹⁾	1.016 ± 0.102 ¹⁾	0.940 ± 0.107 ¹⁾
清燥救肺汤	15.2	0.323 ± 0.125 ¹⁾	0.863 ± 0.147 ²⁾	0.641 ± 0.032 ^{2,3)}
	7.6	0.397 ± 0.191 ¹⁾	0.890 ± 0.154 ²⁾	0.685 ± 0.114 ^{2,3)}
	3.8	0.601 ± 0.161	1.188 ± 0.039	0.863 ± 0.085 ²⁾

4 讨论

近年来,中医药在肺癌的治疗上取得一定进展,益肺气养肺阴经典代表方清燥救肺汤,其治肺癌作用机制尚不清楚。中医认为肺癌的主要病机有正气内虚,气阴两伤;邪毒侵肺,燥热伤阴;痰湿聚肺,热灼伤阴;因此,气阴两伤是肺癌的重要病机;清燥救肺汤用于燥热伤肺病症,用于气阴两伤之证,本研究发现清燥救肺汤提前用药有明显抑制肺癌增殖的作用。

肿瘤细胞增殖与凋亡失去平衡,细胞呈无限增殖状态,易转移且凋亡受到抑制^[7],因此抑制肿瘤

3.3 清燥救肺汤对荷 Lewis 小鼠肺癌组织 ICAM-1 mRNA 表达的影响 与模型组比较,清燥救肺汤高、中剂量组可明显降低 ICAM-1 mRNA 表达($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 清燥救肺汤对荷 Lewis 肺癌小鼠 ICAM-1 mRNA 表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of Qingzao Jiufei Tang on ICAM-1 mRNA expression of Lewis lung cancer mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ICAM-1
模型	-	1.040 ± 0.345
CTX	0.05	0.568 ± 0.276
清燥救肺汤	15.2	0.286 ± 0.041 ¹⁾
	7.6	0.313 ± 0.192 ¹⁾
	3.8	0.526 ± 0.221

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

与模型组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组能显著降低 pSTAT1 蛋白表达($P < 0.01$),清燥救肺汤高、中剂量组效果优于 CTX 组($P < 0.01$)。见表 4,图 2。

细胞增殖,迁移及调控凋亡成为中医药抗肿瘤重要的研究方向。NF- κ B 蛋白表达可发挥抗肿瘤细胞凋亡作用,因此抑制 NF- κ B 蛋白表达可诱导肿瘤细胞凋亡^[8]。ICAM-1 在促进炎症部位的黏连性,控制肿瘤恶化和转移以及调节机体免疫反应中起重要作用,其在肿瘤组织中呈现高表达^[9]。EGFR 高表达可引起下游信号传导增强,与肿瘤细胞的增殖、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关。STAT1 在 JAK/STAT 途径中, JAK1 激活转录磷酸化调控 STAT1 蛋白磷酸化,从而调控细胞的凋亡。EGFR, NF- κ B,

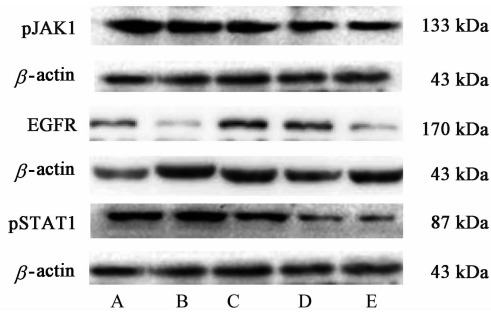


图 2 清燥救肺汤对各组小鼠肺癌组织 EGFR 蛋白表达及 JAK1, STAT1 蛋白磷酸化的影响

Fig. 2 Effect of Qingzao Jiufei Tang on expression of EGFR protein and JAK1, STAT1 protein phosphorylation of Lewis lung cancer mice

ICAM-1, JAK1, STAT1 与肺癌的发生、转移、凋亡关系密切。

有研究显示 NF- κ B 具有抗凋亡作用^[10]。陈献珊等^[11]研究证实,肺癌细胞移植瘤中 ICAM-1 与肺癌细胞侵袭转移密切相关。相关研究证实,EGFR 蛋白的表达与肿瘤细胞增殖、侵袭转移及凋亡有关, JAK1 及 STAT1 磷酸化与肿瘤细胞周期及凋亡有关^[12-14]。在肺癌中,EGFR 的过表达与肺癌恶性程度高、转移快和生存期短等密切相关,其激活后可相继活化下游相关蛋白激酶,最后转入核内调节核内转录因子,如 NF- κ B, ICAM-1 等。EGFR 介导的 Ras/Raf/MEK/ERK 和 JAK/STAT 两条通路,调控着肺癌细胞的增殖、侵袭和凋亡。有研究亦表明,肿瘤细胞 EGFR 蛋白调控 NF- κ B 和 ICAM-1 蛋白的表达;当肿瘤发生侵袭、转移时,NF- κ B 被激活,其过度活化后使内皮细胞 ICAM-1 活化增加,使得肿瘤细胞在组织中黏附、增殖、生长;NF- κ B 和 ICAM-1 表达增强,肺癌细胞的侵袭及转移能力增强^[15-16]。基于 EGFR/JAK/STAT 信号转导通路,该途径主要调节细胞周期及凋亡, JAK1 及 STAT1 受 EGFR 蛋白的调控,同时 JAK1 调控 STAT1 蛋白磷酸化,从而调节肺癌细胞周期及凋亡。

本研究结果显示,与模型组比较,清燥救肺汤高、中剂量组及 CTX 组能明显减小荷瘤小鼠瘤重及瘤指数,清燥救肺汤能有效抑制荷 Lewis 肺癌增殖;与模型组比较,清燥救肺汤高、中剂量组均能显著降低 NF- κ B 及 EGFR 蛋白表达,显著降低 ICAM-1 mRNA 及 pJAK1 蛋白表达;与模型组比较,清燥救肺汤高、中、低剂量组显著降低 pSTAT1 蛋白表达,效果优于 CTX 组。由此可知,清燥救肺汤能显著抑制荷 Lewis 肺癌细胞增殖,其机制可能通过降低肺

癌组织 NF- κ B, pJAK1, EGFR, ICAM-1 mRNA 和蛋白表达及抑制 STAT1 蛋白磷酸化,减少肺癌细胞的增殖、侵袭转移及调控凋亡,从而发挥抗肺癌的效果。

[参考文献]

[1] 李慧. 肺癌的治疗现状及研究新进展[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(5): 91-93.
[2] 经庆玲. MMP-2、MMP-9、VEGF 在人非小细胞肺癌中的表达及其与临床病理特征的相关性分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2014.
[3] 杨雅琼, 李宗海. 以 EGFR 为靶点的肿瘤分子靶向药物研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2012, 32(5): 91-96.
[4] 杨锋, 王磊, 钟代星, 等. JAK1/STAT1 在 EGFR 19-Del 之 NSCLC 中的表达及其相关性研究[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(11): 1967-1973.
[5] 张霆, 马胜林, 岳建华, 等. 清燥救肺汤预防肺癌患者放射性肺损伤的临床研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(4): 315-316.
[6] 陈奇. 中药药理学实验[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 96-98.
[7] 赵俊, 胡向阳. EGFR 和 K-ras 在肺癌中的表达及其临床意义[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(7): 824-827.
[8] Wang L H, Yang J Y, Yang S N, et al. Suppression of NF- κ B signaling and p-glycoprotein function by gambogic acid synergistically potentiates adriamycin-induced apoptosis in lung cancer[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2014, 14(1): 91-103.
[9] 肖宇宏, 白云, 宋敏, 等. 内毒素刺激人脐静脉内皮细胞免疫相关分子的表达[J]. 免疫学杂志, 2006, 22(2): 124-128.
[10] Wang C Y, Guttridge D C, Mayo M W, et al. NF- κ B induces expression of the Bcl-2 homologue A1/Bfl-1 to preferentially suppress chemotherapy-induced apoptosis[J]. Mol Cell Biol, 1999, 19(9): 5923-5924.
[11] 陈献珊, 韩坤元, 陈锋夏, 等. 青蒿琥酯对肺癌 A549 细胞侵袭能力及 ICAM-1、MMP-9 表达的影响[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(11): 567-571.
[12] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
[13] 刘慧慧, 王孟昭, 胡克, 等. EGFR-TKI 在非小细胞肺癌中耐药机制的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2013, 16(10): 535-540.
[14] 曾珠, 吴一龙. EML4-ALK 与 EGFR 基因突变共存型非小细胞肺癌研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2011, 14(11): 880-884.
[15] Taguchi O, Gabazza E C, Kobayashi T, et al. Circulating ICAM-1 in patients with lung cancer[J]. Intern Med, 1997, 36(1): 14-18.
[16] 曾旭, 罗百灵. NF- κ B 及 ICAM-1 在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(14): 2145-2149.

[责任编辑 张丰丰]