

千金苇茎汤促进撤血清舌鳞癌细胞凋亡机制的研究

冯颖,张军峰*,张旭,许冬青,董伟,孟玉芬,詹臻
(南京中医药大学中西医结合学科,南京 210046)

[摘要] 目的:探讨千金苇茎汤辅助治疗舌鳞癌的分子机制。方法:体外培养 SAS 和 TCA-8113 舌鳞癌细胞,撤除血清模拟体内抗血管生成药物治疗环境,千金苇茎汤 3 个部位作用撤血清舌鳞癌细胞 72 h,MTT 法检测细胞增殖活性,流式细胞术检测细胞周期分布和凋亡,ELISA 检测细胞培养上清前列腺素 E₂ (PGE₂) 含量。结果:与撤血清对照相比,千金苇茎汤 07 部位能够降低撤血清舌鳞癌细胞的增殖活性(生长抑制率_{max} 34.36%),促进 SAS 和 TCA-8113 细胞凋亡率升高(P<0.05),抑制细胞分泌 PGE₂ (P<0.05),且具有剂量和时间依赖性。结论:千金苇茎汤 07 部位促进撤血清舌鳞癌细胞凋亡的机制与抑制 PGE₂ 合成相关,为深入研究千金苇茎汤辅助治疗恶性肿瘤提供了新的思路和方法。

[关键词] 千金苇茎汤;舌鳞癌;撤血清;细胞周期和凋亡;PGE₂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0236-05

[doi] 10.11653/syfyj2013180236

[收稿日期] 20130531(002)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30472123&81001502),江苏省自然科学基金(BK2008461),教育部高等学校博士点基金资助项目(20103237110011),江苏省高校自然科学研究项目(10KJB360004),江苏高校优势学科建设工程项目,南京中医药大学优秀中青年教师计划资助

[通讯作者] *张军峰,博士,副教授,从事中西医结合基础研究,Tel:025-85811925,E-mail:zhangjunfeng5_5@163.com

8 周过度训练引起的训练大鼠运动性肾缺血再灌注导致了自由基代谢紊乱,肾组织超微结构被严重破坏,肾组织超微结构异常;菟丝子改善了过度训练大鼠肾缺血再灌注所引起的自由基代谢紊乱,训练大鼠肾脏超微结构趋于正常,对运动性肾缺血再灌注具有良好的保护作用。

[参考文献]

[1] Barclar W F. Review of medical physiology [M]. California: lange Medical Publication. 1995:577.
[2] Heifets M, Davis T A, Tegtmeier E, et al. Exercise training ameliorates progressive renal disease in rats with subtotal nephrectomy [J]. *Kidney Int*, 1987, 32(6):815.
[3] 郭澄,王雅君,张剑萍. 菟丝子的化学成分和药理活性研究[J]. *时珍国医国药*, 2005, 16(10):1035.
[4] Palazzetti S, Rousseau A S, Richard M J, et al. Antioxidant supplementation preserves antioxidant response in physical training and low antioxidant intake [J]. *Br J Nutr*, 2004, 91(1):91.

[5] 王丽,梅长林. 缺氧诱导因子 1 α 及氧自由基在肾缺血再灌注损伤中的表达 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(7):371.
[6] 黄丽亚,张宏,余洁. 板党对冈田酸致大鼠阿尔茨海默病抗氧化作用 [J]. *中国公共卫生*, 2008, 24(9):1105.
[7] 柳渊洁,李亮,王东红,等. 茴香枳术汤对实验性大鼠粘连性肠梗阻组织 SOD、MDA 及病理的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 17(1):165.
[8] 石旦,何小舟,徐海燕,等. 肾缺血再灌注损伤及其保护的研究进展 [J]. *医学综述*, 2009, 15(18):2802.
[9] 洪平,陈耿,李清正,等. 不同温度脱水速降体重对机体部分生化指标的影响 [J]. *体育科学*, 2010, 30(4):44.
[10] 马鹏生,朱溶月. 菟丝子多糖药理作用的实验研究 [J]. *内蒙古中医药*, 2009, (15):66.
[11] 陈林林,吴春,李伟. 菟丝子黄酮的抗氧化性能研究 [J]. *食品工业科技*, 2008, 29(11):116.

[责任编辑 聂淑琴]

Qianjin Weijing Prescription Promoting Apoptosis of the Human Tongue Squamous Cell Carcinoma with Serum Withdrawal by Inhibiting the Secretion of PGE₂

FENG Ying, ZHANG Jun-feng*, ZHANG Xu, XU Dong-qing, DONG Wei, MENG Yu-fen, ZHAN Zhen
(Discipline of Chinese and Western Integrative Medicine, Nanjing University
of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism of Qianjin Weijing prescription (QJWJ) on promoting apoptosis of the human tongue squamous cell carcinoma SAS and TCA-8113 with serum withdrawal. **Method:** The SAS and TCA-8113 were treated with serum withdrawal to imitate the condition caused by the chemical therapy of anti-angiogenesis. The assistant effects on anti-tumor of three parts extracted from QJWJ were investigated by SAS and TCA-8113 with serum withdrawal *in vitro*. MTT assay was used to evaluate the activities of cell proliferation, and flow cytometric analysis was conducted to analyze the cell cycle distribution and apoptosis. The level of the prostaglandin E₂ (PGE₂) in the cell culture supernatant was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** In comparison with the control, the results showed the 07 part of QJWJ could distinctly promote the inhibitory effects on the activities of cell proliferation in SAS and TCA-8113 cells. The maximum growth inhibition rate 34.36%, and the apoptosis of human squamous cell carcinoma ($P < 0.05$) by flow cytometric analysis. The level of the PGE₂ in the cell culture supernatant was inhibited by 07 part of the QJWJ by ELISA assay ($P < 0.05$). **Conclusion:** The results suggested that the promoted effects of QJWJ on apoptosis of the human tongue squamous cell carcinoma with serum withdrawal was mediated by the inhibition of PGE₂ releasing. The research provided a new way to explore the scientific interests of QJWJ in adjuvant treatment of malignant cancers.

[Key words] Qianjin Weijing prescription; tongue squamous cell; serum withdrawal; cell cycle and apoptosis; Prostaglandin E₂

舌鳞状细胞癌是口腔颌面部常见的恶性肿瘤之一,约占口腔癌的1/3~1/2^[1],近年来发病率呈上升趋势,现阶段的治疗以手术及放化疗的综合治疗为主^[2]。然而,化学抗肿瘤药物副作用大,中医药治疗则具有多靶点、毒副作用小的特点,其通过减毒增效辅助肿瘤治疗日益受到重视^[3-5]。本研究采用的千金苇茎汤出自唐·孙思邈《备急千金要方》,本方清热化痰,排脓祛瘀,宣肺利气,主要针对病机为湿热蕴结,痰瘀阻滞证,可用于治疗肺痈,也可用于治疗肺系疾病中痰瘀互结引起的肺癌。千金苇茎汤(以下简称苇茎汤)中以苇茎为君清泻肺热,冬瓜仁利湿排脓,桃仁祛瘀活血,薏苡仁健脾化湿。诸药合用共奏清热解毒,化痰祛瘀之效^[6]。本研究以撤除血清模拟体内抗血管生成药物治疗环境,苇茎汤水提物3个部位体外作用于撤血清人舌鳞癌SAS、TCA-8113细胞,探讨苇茎汤促进撤血清舌鳞癌SAS、TCA-8113细胞凋亡的分子机制,为临床应用

千金苇茎汤辅助治疗舌鳞癌提供了理论依据和新的思路。

1 材料

1.1 细胞株 人舌鳞癌SAS细胞,由哈尔滨医科大学郑金华教授惠赠,舌鳞癌细胞株TCA-8113,购自中国科学院上海细胞库,本实验室传代、保存。

1.2 药物 千金苇茎汤由苇茎60g,薏苡仁30g,瓜瓣(冬瓜子)24g,桃仁9g组成,方中以苇茎为君,薏苡仁和瓜瓣为臣,桃仁为佐,购自南京中医药大学门诊部,水煎后正丁醇萃取05,06,07部位,浓缩,用无血清培养基溶解后过滤除菌,4℃保存,备用,以下简称苇茎汤。

1.3 试剂 青霉素(山东鲁抗,批号L070426),硫酸链霉素(Amresco,批号038225GS),MTT(噻唑盐,Genbase),胰蛋白酶(南京生兴),EDTA(Sigma,批号4024),RPMI-1640培养基(美国GIBCO产品,批号67K1435),碘化丙啶(PI,美国Sigma,批号

P4170), 新生小牛血清(兰州民海, Hyclone 合资), 6 孔培养板及 24 孔板(Corning 产品)。前列腺素 E₂ (PGE₂) 检测 ELISA 试剂盒(R&D 公司, 美国)。

1.4 仪器 超净工作台(苏净公司, SW-CJ-1F), CO₂ 培养箱(美国 Thermo), 倒置显微镜(Olympus, X41), 酶标仪(Bio-Teck, POWERWAVE340)。流式细胞仪 FAC SCanto™ 及分析软件 ModFit LT 3.0 (BD 公司, 美国)。

2 方法

2.1 细胞培养及传代 SAS, TCA-8113 细胞株用含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液(青霉素 100 U·mL⁻¹, 硫酸链霉素 100 g·L⁻¹), 置 37 °C 5% CO₂, 100% 湿度的培养箱常规培养, 传代。

2.2 MTT 法测细胞活性 取对数生长期(约 90% 铺满)的 SAS, TCA-8113 细胞, 制备细胞悬液 5 × 10⁵/mL, 接种于 96 孔板, 每孔加 100 μL, 18 ~ 24 h 铺满后弃上清, 用 PBS 洗 2 次, 除尽血清, 千金苇茎汤 05, 06 部位按终质量浓度 32, 16, 8, 4, 2 mg·L⁻¹ 的含药无血清培养液, 千金苇茎汤 07 部位按终质量浓度为 160, 80, 40, 20, 10 mg·L⁻¹ 的含药无血清培养基, 与不加药物的无血清培养基作为对照, 设 4 个重复孔。培养 72 h 后, 弃去培养上清, 加入含 0.5 g·L⁻¹ MTT 的 PBS 溶液, 继续培养 4 h, 弃上清后, 每孔加 200 μL 二甲亚砜(DMSO), 充分溶解甲瓩颗粒后, 酶标仪测定 490 nm 的吸光度(A_{490 nm}), 计算不同浓度的苇茎汤对 TCA-8113 和 SAS 细胞的增殖抑制率, 试验重复 3 次, 计算增殖活性抑制率。

$$\text{生长抑制率} = [1 - (\text{实验组 } A_{490 \text{ nm}} / \text{对照组 } A_{490 \text{ nm}})] \times 100\%$$

2.3 细胞周期和凋亡检测 取对数生长期(约 90% 铺满)的 SAS, TCA-8113 细胞, 制备细胞悬液 5 × 10⁵/mL, 接种于 24 孔板, 每孔加 500 μL, 18 ~ 24 h 铺满后弃上清, 用 PBS 洗 2 次, 除尽血清, 将苇茎汤 05, 06 部位按质量浓度 32, 16 mg·L⁻¹ 的含药无血清培养基, 苇茎汤 07 部位按质量浓度 160, 80 mg·L⁻¹ 的含药无血清培养基, 与不加药物的无血清培养基作为对照, 设 4 个重复孔。SAS 细胞培养 72 h, TCA-8113 细胞培养 24, 48 h 后, 分别收集细胞和培养上清, 用 PBS 溶液 1 500 r·min⁻¹ × 10 min 离心 2 次洗涤细胞。75% 乙醇固定, -20 °C 保存。

检测时用 400 目尼龙网过滤, 收集单细胞, PBS 溶液 1 500 r·min⁻¹ × 10 min 离心洗涤细胞 1 次, 重悬细胞后加入含 50 mg·L⁻¹ PI 染液 200 μL, 避光 30 min, 流式细胞仪检测, ModFit LT 3.0 软件分析

结果。

2.4 检测 PGE₂ 含量 将苇茎汤 05, 06 部位按质量浓度 32, 16, 8 mg·L⁻¹ 含药无血清培养基, 07 部位按 160, 80, 40 mg·L⁻¹ 含药无血清培养基作用 72 h 的 SAS, TCA-8113 细胞培养上清, 室温平衡 1 h 后, 3 000 r·min⁻¹ × 10 min 离心除去沉淀, 留取细胞培养上清, 严格按照试剂盒操作说明检测细胞培养上清 PGE₂ 含量。

2.5 统计学分析 所有数据用 SPSS 13.0 软件进行分析, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行 *t* 检验, *P* < 0.05 表示具有统计学意义。

3 结果

3.1 对细胞增殖活性的抑制作用 不同浓度的苇茎汤 05 部位对 SAS, TCA-8113 细胞生长的抑制作用不明显, 苇茎汤 06 部位对 TCA-8113 细胞生长有一定抑制作用。不同浓度的苇茎汤 07 部位能够抑制 SAS, TCA-8113 细胞生长, 并且抑制率与浓度呈剂量依赖关系。见表 1。

表 1 苇茎汤作用 72 h 对撤血清 SAS, TCA-8113 细胞增殖活性的抑制作用($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组别	质量浓度 / μg·mL ⁻¹	SAS		TCA-8113	
		A	抑制率 / %	A	抑制率 / %
撤血清对照	0	1.33 ± 0.12	-	0.97 ± 0.21	-
苇茎汤	2	1.50 ± 0.054	-12.80	1.09 ± 0.02	-
05 部位	4	1.33 ± 0.10	0	1.10 ± 0.12	-
	8	1.30 ± 0.06	2.80	1.10 ± 0.07	-
	16	1.41 ± 0.04	-6.01	1.10 ± 0.11	-
	32	1.53 ± 0.05	-15.04	1.00 ± 0.13	-
05 部位	2	1.39 ± 0.07	-	0.80 ± 0.21	17.78
	4	1.44 ± 0.04	-	0.82 ± 0.25	18.25
	8	1.39 ± 0.06	-	0.89 ± 0.19	21.67
	16	1.37 ± 0.08	-	1.06 ± 0.08	-
	32	1.36 ± 0.11	-	1.07 ± 0.11	-
05 部位	10	1.40 ± 0.04	5.04	1.04 ± 0.10	10.78
	20	1.35 ± 0.08	9.37	0.93 ± 0.18	18.25
	40	1.15 ± 0.11	12.80	0.89 ± 0.08	23.17
	80	0.97 ± 0.16	34.02	0.76 ± 0.21	34.36
	160	0.95 ± 0.06	40.63	0.63 ± 0.04	45.04

3.2 对细胞周期和凋亡的影响 与撤血清对照相比, 苇茎汤 05, 06 部位明显促进细胞凋亡率上升, 苇茎汤 06, 07 部位作用 TCA-8113 细胞 72 h, 凋亡率有

明显时间-浓度效应关系,统计学差异显著($P < 0.05$),随着浓度增加 G_1/G_0 期细胞比例降低, $G_2 + S$ 期比例也降低,提示随着时间和浓度的增加苇茎

汤 06,07 部位有显著阻滞 TCA-8113 细胞进程的作用。通过解除细胞的阻滞,抑制有丝分裂,从而促进细胞凋亡。见表 2。

表 2 苇茎汤作用 72 h 对撤血清 SAS、TCA-8113 细胞周期和凋亡的影响($\bar{x} \pm s, n = 4$)

苇茎汤部位	质量浓度 / $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	SAS			TCA-8113		
		G_1/G_0	$G_2 + S$	Apo	G_1/G_0	$G_2 + S$	Apo
撤血清对照	0	79.81 ± 1.39	20.20 ± 1.39	2.59 ± 0.83	54.10 ± 2.33	60.90 ± 3.44	1.12 ± 0.27
05	16	78.56 ± 2.85	21.44 ± 2.85	14.26 ± 2.55 ²⁾	58.26 ± 2.81	41.74 ± 2.81 ²⁾	30.82 ± 4.28 ²⁾
	32	71.60 ± 4.19	28.41 ± 4.19 ¹⁾	21.45 ± 8.76 ²⁾	61.84 ± 1.27	38.16 ± 1.27 ²⁾	21.72 ± 4.04 ¹⁾
06	16	76.50 ± 2.53	23.50 ± 3.82	9.38 ± 9.31 ²⁾	61.06 ± 3.09	38.94 ± 3.09	14.78 ± 7.45 ²⁾
	32	71.57 ± 2.53 ¹⁾	28.43 ± 2.53	15.38 ± 2.62 ²⁾	58.47 ± 3.98	41.53 ± 3.98 ²⁾	23.45 ± 7.36 ²⁾
07	80	87.25 ± 1.58 ¹⁾	12.75 ± 1.58 ²⁾	2.41 ± 1.57	48.47 ± 1.20	51.54 ± 1.19 ²⁾	8.21 ± 1.10 ²⁾
	160	86.20 ± 1.47 ¹⁾	13.80 ± 1.47 ¹⁾	1.12 ± 0.40	45.50 ± 1.28 ¹⁾	54.50 ± 1.28 ²⁾	10.68 ± 1.44 ²⁾

注:与撤血清对照相比¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

3.3 苇茎汤抑制细胞分泌 PGE_2 的作用 在 TCA-8113 细胞组中,苇茎汤 05,06,07 部位对 PGE_2 的释放均有抑制作用且在 SAS 细胞组中 06 部位的抑制率与浓度呈剂量依赖关系($P < 0.01$)。且 05,06,07 部位中 PGE_2 含量当浓度分别为 8,32,40 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 抑制作用显著增强($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 苇茎汤 3 个部位作用 72 h 对撤血清 SAS、TCA-8113 细胞分泌 PGE_2 的影响($\bar{x} \pm s, n = 4$)

组别	浓度 / $\text{m} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{PGE}_2/\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	
		SAS	TCA-8113
撤血清对照	0	210.87 ± 18.45	196.43 ± 5.05
苇茎汤部位 05	8	156.52 ± 15.37 ²⁾	146.74 ± 16.91 ¹⁾
	16	211.96 ± 13.83	178.26 ± 49.19 ¹⁾
	32	227.17 ± 59.95	148.91 ± 66.10 ²⁾
苇茎汤部位 06	8	220.65 ± 26.13	189.13 ± 27.67
	16	180.43 ± 24.60 ¹⁾	171.74 ± 18.45 ¹⁾
	32	177.17 ± 38.43 ²⁾	164.13 ± 53.80 ²⁾
苇茎汤部位 07	40	138.04 ± 44.58 ²⁾	166.30 ± 16.90 ²⁾
	80	159.78 ± 47.65 ¹⁾	177.17 ± 10.76 ¹⁾
	160	167.39 ± 67.64 ¹⁾	192.39 ± 32.28

4 讨论

近年来恶性肿瘤的中医药辅助治疗越来越受到重视^[7-9]。舌鳞癌作为恶性肿瘤的一种发病率呈上升趋势,现阶段临床以手术和放疗相结合的综合治疗为主,但由于其生长快、浸润强、转移早,复发率高,易向肺部转移^[2,10],5 年生存率徘徊在 65% 左右^[11],尤其是晚期舌鳞癌的预后更差^[12]。因此,寻找诱导恶性舌鳞癌细胞凋亡的有效药物或方法,提

高舌鳞癌治疗效果,成为人们的共同期望^[13]。

大量研究表明中药复方可以诱导多种肿瘤细胞凋亡^[3],主要作用机制与抑制肿瘤细胞增殖、影响细胞周期、抑制肿瘤细胞转移等相关^[14],且毒副作用小或能减毒增效^[15]。本项目前期发现苇茎汤水提部位可以有效促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞转移^[16-17]。苇茎汤对细胞周期的影响主要表现为升高 G_1/G_0 期细胞比例,阻滞细胞周期进程,诱导细胞凋亡。本研究发现苇茎汤三个部位对撤血清舌鳞癌细胞 SAS 和 TCA-8113 细胞株的增殖活性均有抑制作用,特别是 07 部位对 SAS 和 TCA-8113 细胞表现一定的剂量依赖性;流式细胞仪检测显示实验组细胞凋亡率较对照组明显增加,在 TCA-8113 细胞组中,苇茎汤 07 部位对细胞凋亡有明显时间-浓度效应关系($P < 0.05$),然而,在 SAS 细胞组中无明显剂量依赖效应,可能与细胞来源不同相关。

前列腺素 E_2 (Prostaglandin E_2 , PGE_2) 是一种重要的细胞生长和调控因子。目前研究表明 PGE_2 可以促进肿瘤细胞的增殖,分化,转移,抑制其凋亡,促进肿瘤血管生成和肿瘤的生长、转移^[18],且与肿瘤的免疫逃避密切相关,许多肿瘤组织中 PGE_2 的含量都明显高于正常组^[19-20]。环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 是 PGE_2 合成的关键酶,肿瘤中增高的 PGE_2 主要源于 COX-2 途径。舌鳞癌细胞中 COX-2 表达呈强阳性,在 TCA-8113 细胞增殖过程中发挥重要作用^[21]。特异性 COX-2 抑制剂能够明显减少舌鳞癌细胞培养上清液中 PGE_2 的含量和相关蛋白的表达,对舌鳞癌细胞增殖具有抑制作

用^[22-25]。近年来有许多研究发现中药发挥抗癌及炎症药效的机制是通过抑制 COX-2 的活性,下调相关细胞中的 PGE₂ 的含量^[25-28]。本研究发现苇茎汤 07 部位可以显著抑制撤血清 SAS 和 TCA-8113 细胞分泌 PGE₂ ($P < 0.05$),与抑制撤血清舌鳞癌细胞增殖结果一致。

综上所述,本研究利用撤血清处理舌鳞癌细胞模拟抗血管生成化学治疗环境,研究苇茎汤临床辅助治疗舌鳞癌分子机制,发现苇茎汤促进撤血清舌鳞癌细胞凋亡与抑制其分泌 PGE₂ 相关,为研究中医药辅助治疗恶性肿瘤提供了新的思路和方法。

[参考文献]

[1] 谷铄之,殷蔚伯,刘泰福,等. 肿瘤放射治疗学 [M]. 北京:北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社,1993:364.

[2] 潘兴国,江泽琴,成婧,等. 舌癌综合治疗研究进展 [J]. 西南军医,2007,9(6):105.

[3] 金春峰,王守岩,蔡玉文. 中药复方诱导肿瘤细胞凋亡的研究述评 [J]. 辽宁中医学院学报,2004,6(3):233.

[4] 李锦毅,李德新. 中医药诱导肿瘤细胞凋亡的免疫学基础 [J]. 辽宁中医学院学报,2000,2(1):45.

[5] Ferro M A, Leis A, Doll R, et al. The impact of acculturation on the use of traditional Chinese medicine in newly diagnosed Chinese cancer patients [J]. Support Care Cancer, 2007, 15(8): 985.

[6] 张浩良,周凤梧. 实用千金方选按 [M]. 天津:天津科学技术出版社,1986:63.

[7] 冉冉,陈陪丰. 乳腺癌术后中医药辅助治疗用药规律研究 [J]. 中华中医药学刊,2010,28(9):1965.

[8] 何晓义,葛卫红,沈先荣,等. 木蹄复方提取物体内抗肿瘤作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(15):157.

[9] 王星,王三虎,郭华. 中药复方抗癌实验研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(6):71.

[10] 安长明,张斌,徐震纲,等. 口舌鳞状细胞癌复发因素分析 [J]. 中国肿瘤临床,2008,35(21):1216.

[11] 张军,李今朝,王智明,等. Caveolin-1 基因及蛋白在舌鳞癌中的表达及意义 [J]. 上海口腔医学,2009,18(3):243.

[12] 杨安奎,刘天润,陈福进,等. 229 例晚期舌鳞癌患者的生存和预后分析 [J]. 癌症,2008,27(12):1315.

[13] 张莉. 口腔舌癌与细胞凋亡 [J]. 临床口腔医学杂志,2002,18(5):393.

[14] 胡月琴,陈涛,邓李蓉,等. 中药有效成分治疗肺癌的作用机理研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(8):204.

[15] 康建华,许少健. 中医药对恶性骨肿瘤放化疗的增效减毒作用述评 [J]. 现代中西医结合杂志,2006,15(22):3161.

[16] 蒋凤荣,蒋日磊,张旭,等. 千金苇茎汤调控人肺小细胞癌 H 446 中 Caspase-3、COX-2 抗凋亡的研究 [J]. 南京中医药大学学报,2010,26(4):278.

[17] 郑璐玉,熊飞,张旭,等. 麦门冬汤合金钱苇茎汤提取部位对非小细胞肺癌 H460 细胞毒作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(3):60.

[18] 李伟忠,丁彦青,李祖国,等. 舌癌组织中 COX-2 的表达及与肿瘤血管生成的关系 [J]. 口腔医学研究,2008,24(3):298.

[19] 俞慧宏,吴小翎,张苜,等. 测定胃癌患者肿瘤组织与外周血中前列腺素 E₂ 的临床意义 [J]. 第三军医大学学报,2008,30(5):444.

[20] 张双越,陈宁. 前列腺素 E₂ 合成通路在口腔癌发生过程中作用的研究 [D]. 南京:南京医科大学,2008:14.

[21] 钱永,邵益森,曹钟义,等. COX-2 在舌鳞癌细胞 Tca8113 增殖机制中的作用 [J]. 口腔医学研究,2012,28(5):395.

[22] 李伟忠,王晓燕,丁彦青. 塞来昔布对 Tca8113 细胞环氧酶-2 表达及诱导凋亡的作用 [J]. 华西口腔医学杂志,2009,27(4):374.

[23] 赵玮,武云霞. 尼美舒利对舌鳞癌 Tca8113 细胞前列腺素 E₂ 释放和生存素表达的影响 [J]. 中国药物与临床,2008,8(1):50.

[24] 曾维惠,谭升顺,霄小兵,等. 环氧酶-2 在皮肤肿瘤组织中的表达及其临床意义 [J]. 中国皮肤性病学杂志,2004,18(9):523.

[25] 沈洪,刘增巍,张坤,等. 黄芪对 SGC7901 胃癌细胞 COX-1、COX-2、VEGF 和 PGE₂ 表达的影响 [J]. 肿瘤,2007,27(3):194.

[26] 周军,方素萍,霍海如,等. 葛根汤对大鼠退变椎间盘组织前列腺素 E₂ 及环氧合酶的影响 [J]. 中国骨伤,2002,15(12):724.

[27] 梁统,周克元,王旭光. 原花青素抑制佐剂性关节炎大鼠 PGE₂ 合成的机制 [J]. 沈阳药科大学学报,2006,23(11):720.

[28] 冯颖,张军峰,张旭,等. 周氏克金岩方促进舌苔形成相关细胞凋亡作用机制 [J]. 时珍国医国药,2013,24(2):276.

[责任编辑 聂淑琴]