

六君祛痰解毒汤及其拆方 对 C₅₇ BL/6J 小鼠 Lewis 肺癌转移的抑制作用

陈华圣^{1,2*}, 许爱华¹, 沈婷婷¹, 崔德利¹, 朱亚林²

(1. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225001; 2. 扬州大学临床医学院, 江苏 扬州 225001)

[摘要] 目的:研究六君祛痰解毒汤及其拆方对小鼠 Lewis 肺癌转移的抑制作用及作用机制。方法:建立 C₅₇BL/6J 小鼠 Lewis 肺癌转移模型,随机分为对照组、替加氟阳性对照组(78 mg·kg⁻¹)、六君祛痰解毒汤(21 g·kg⁻¹)及拆方六君祛痰汤(11 g·kg⁻¹)、解毒汤(10 g·kg⁻¹)和祛痰汤(5 g·kg⁻¹)6组。ig 给药 15 d 后剥瘤称取瘤质量,计算抑瘤率;摘取肺组织,固定后于解剖显微镜下观察肺表面转移灶数,计算肺癌转移率和抗转移率;用免疫组化和图像分析方法检测瘤组织细胞中 CD44 的表达;用放射免疫法检测血清中透明质酸(HA)及 IV 型胶原(Col IV)的含量。结果:各治疗组皆可抑制小鼠 Lewis 肺癌移植瘤的生长,肺癌转移灶明显减少,以六君祛痰解毒汤效果最好。给药各组皆不同程度地抑制小鼠移植瘤细胞 CD44 的表达,与模型对照组比较,六君祛痰解毒汤具有显著性差异($P < 0.05$),六君祛痰汤及祛痰汤具有极显著性差异($P < 0.01$);4 个治疗组皆能降低荷瘤小鼠血清 HA 和 Col IV 的含量,六君祛痰汤的效果最好,六君祛痰解毒汤和祛痰汤次之($P < 0.01$),而解毒汤的作用则相对较弱。结论:六君祛痰解毒汤及其拆方对 Lewis 肺癌转移模型小鼠具有抗肿瘤转移作用,其机制可能与抑制肿瘤细胞对细胞外基质(ECM)的破坏、使其血清中 HA 和 Col IV 水平降低,下调肿瘤细胞 CD44 的表达、降低其与基质的黏附,进而抑制肿瘤细胞的运动、侵袭和转移有关。

[关键词] 六君祛痰解毒汤; Lewis 肺癌; CD44; 透明质酸; IV 型胶原

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0249-05

Study of the Anti-metastasis Effect and Mechanism of Liujun Qutan Jiedu Decoction and its Functional Groups on Lewis Lung Metastasis Model in C₅₇BL/6J Mice

CHEN Hua-sheng^{1,2*}, XU Ai-hua¹, SHEN Ting-ting¹, CUI De-li¹, ZHU Ya-lin²

(1. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China;

2. Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China)

[Abstract] **Objective:** To study the anti-metastasis effect and mechanism of Liujun Qutan Jiedu decoction and its functional groups in metastasis of C₅₇ BL/6J mice Lewis lung cancer. **Method:** The Lewis lung metastasis model was established in C₅₇ BL/6J mice, randomly divided into 6 groups: saline model group, Tegafur positive control group (78 mg·kg⁻¹), Liujun Qutan Jiedu decoction (21 g·kg⁻¹), Liujun Qutan decoction (11 g·kg⁻¹), Jiedu decoction (10 g·kg⁻¹) and Qutan decoction (5 g·kg⁻¹). After oral administration for 16 days, the tumor was stripped and weighed to calculate the inhibition rate. The metastatic tumor foci on lung surface in mice were counted to calculate the rate of cancerometastasis and anti-metastasis. Expression of CD44 in tumor cells was measured by immunohistochemistry and image analysis system, the concentrations of serum hyaluronic acid (HA) and collagen IV (Col IV) were detected by radioimmunoassay. **Result:** Liujun Qutan Jiedu decoction and its functional groups could inhibit the metastasis of Lewis lung carcinoma. The metastatic foci occurrence rates of

[收稿日期] 20120726(015)

[基金项目] 江苏省高校自然科学基金研究项目(06KJB360131)

[通讯作者] * 陈华圣,医学博士,副教授,从事抗肿瘤中医治法与方药现代研究,Tel:0514-87884241,E-mail:chenhs1958@sina.com

treatment groups on lung surface were lower than model group. The effect of Liujun Qutan Jiedu decoction was the best. All treatment groups can inhibit the expression of CD44 to some degree. Compared with the model group, Liujun Qutan Jiedu decoction had a significant difference ($P < 0.05$), Liujun Qutan decoction and Qutan decoction had a more significant difference ($P < 0.01$); All four treatment groups could reduce the concentrations of serum HA and Col IV, however, the effect of Liujun Qutan decoction was the best, the effect of Liujun Qutan Jiedu decoction and Qutan decoction were the second ($P < 0.01$), and the function of Jiedu decoction was relatively weak. **Conclusion:** Liujun Qutan Jiedu decoction and its functional groups all have anti-metastasis activities on Lewis lung metastasis model in $C_{57}BL/6J$ mice, and the underlying mechanisms were possibly related to inhibiting the breaking of extracellular matrix (ECM) caused by tumor cells, reducing the concentrations of serum HA and Col IV. At the same time, the mechanism also related to inhibiting tumor cells moving, attacking and transferring by reducing the expression of CD44 and its adhesion to ECM.

[**Key words**] Liujun Qutan Jiedu decoction; Lewis lung cancer; CD44; HA; Col IV

转移是恶性肿瘤细胞特有的生物学行为,也是导致患者死亡的最主要原因。作者以代表益气健脾、祛湿化痰治法的名古方六君子汤合二陈汤加清热解毒中药土茯苓、半枝莲等组成了双苓扶正抗癌复方,通过 20 多年临床观察,发现该方在中医抗肿瘤和防治肿瘤复发及转移方面,具有较好的疗效,实验研究表明该方可抑制多种动物移植瘤的生长^[1-6]。本实验在双苓扶正抗癌复方前期研究的基础上,进一步进行中医抗肿瘤转移治法配伍研究,组成了体现益气健脾、祛湿化痰、清热解毒三法配伍的六君祛痰解毒汤,设计相关拆方组,观察并比较诸法单用或配伍应用对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤生长和转移的抑制作用^[7-8],探讨其作用机制,为中医药抗肿瘤及其转移治法的合理应用提供科学依据。

1 材料

1.1 动物与瘤株 $C_{57}BL/6J$ 雌性小鼠,体重(20 ± 2) g,由扬州大学比较医学中心提供,动物许可证号 SCXK(苏)2007-0001。Lewis 荷瘤小鼠购自中科院上海实验动物中心,动物许可证号 SCXK(沪)2007-0005。

1.2 药物与试剂 本实验所用药材均购自扬州大学临床医学院中药房。按常规方法水煎浓缩,六君祛痰解毒汤(党参 9 g、茯苓 9 g、白术 9 g、甘草 9 g、陈皮 15 g、法半夏 15 g、半枝莲 30 g、土茯苓 30 g)终浓度含生药 $1.05 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,其拆方六君祛痰汤(党参 9 g、茯苓 9 g、白术 9 g、甘草 9 g、陈皮 15 g、法半夏 15 g)终浓度含生药 $0.55 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,解毒汤(半枝莲 30 g、土茯苓 30 g)终浓度含生药 $0.50 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,祛痰汤(陈皮 15 g、法半夏 15 g)终浓度含生药 $0.25 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,置 4 °C 冰箱备用。替加氟片,齐鲁制药有限公司,批号 704004LD。兔抗鼠 CD44 多克隆抗体

(BA0321)、SABC 免疫组化检测试剂盒(批号 SA1022)、DAB 显色试剂盒(批号 AR1022),均购自武汉博士德生物工程有限公司;透明质酸(HA)和 IV 型胶原(Col IV)放射免疫分析试剂盒,上海海研医学生物技术有限公司,批号 20071001。

1.3 主要仪器 GC-1500 型自动放射免疫分析仪(中国科大中佳公司);Smart V 350D 型成像系统(日本 Nikon 公司);JEDA801D 型图像分析系统(江苏捷达科技发展有限公司)。

2 方法

2.1 小鼠 Lewis 肺癌转移模型的建立 取传代保种后 14 d 状态良好的荷瘤小鼠,置超净台中行无菌操作,从小鼠腋部皮下剥取肿瘤,剔除纤维组织和坏死部分,置组织研磨器中剪碎,按 1:3 的比例加 4 °C 生理盐水轻轻研磨、150 目钢网过滤,制成瘤细胞悬液,100 倍光镜下计数细胞密度,调整细胞密度为 $1 \times 10^7/\text{mL}$,取上述瘤细胞悬液 0.2 mL(约含细胞数 $2 \times 10^6/\text{mL}$),接种于 $C_{57}BL/6J$ 实验小鼠右腋皮下。

2.2 分组及给药 小鼠接种后随机分为 6 组:模型组、替加氟组、六君祛痰解毒汤组、六君祛痰汤组、解毒汤组及祛痰汤组,每组 10 只。接种后次日,中药组每只 ig 0.4 mL 药液(给药剂量参考临床用药量,按人与小鼠体表面积换算,即每天给药量按临床成人 10 倍生药量计算,六君祛痰解毒汤组为 $21 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,六君祛痰汤组为 $11 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,解毒汤组为 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,祛痰汤组为 $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),替加氟组每只 ig 0.4 mL(按 $78 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量给药),生理盐水模型组 ig 等容积的生理盐水,小鼠血清 HA,Col IV 含量测定实验另设一组不接种肿瘤的正常小鼠组,ig 等容积的生理盐水,皆 1 次/d,连续 15 d。

2.3 检测指标

2.3.1 瘤质量、抑瘤率、肺转移灶数、肺癌转移率和抗转移率 荷瘤小鼠连续 ig 15 d,第 16 天处死小鼠,完整剥取腋窝皮下肿瘤,去除血污、脂肪等,用电子天平称取瘤质量。同时完整取出小鼠肺脏,在 Bouin's 液中固定,解剖显微镜下观察肿瘤肺转移灶,统计肺转移灶数(呈乳白色隆起, > 2 mm)。按照下列公式计算抑瘤率、肺癌转移率和抗转移率:

$$\text{抑瘤率} = (1 - \text{实验组平均瘤质量} / \text{模型对照组平均瘤质量}) \times 100\%$$

$$\text{肺癌转移率} = (\text{该组发生肺转移小鼠数} / \text{该组动物数}) \times 100\%$$

$$\text{抗转移率} = (\text{模型对照组肺转移灶数} - \text{实验组肺转移灶数}) / \text{模型对照组肺转移灶数} \times 100\%$$

2.3.2 瘤组织细胞 CD44 的表达 采用 SABC 免疫组化法检测,取部分移植瘤组织行石蜡包埋,4 μm 厚切片,经常规脱蜡、水化,3% H₂O₂ 灭活内源性过氧化物酶,置 PBS 液中进行抗原微波修复,滴加 5% BSA 封闭液,室温 20 min,分别滴加兔抗鼠多克隆抗体 CD44(1:100),4 ℃ 冰箱过夜,37 ℃ 孵育 1 h,滴加生物素化山羊抗兔 IgG,37 ℃ 反应 30 min,滴加 SABC 复合物,37 ℃ 孵育 20 min,每步均按说明用 PBS 冲洗,最后用新鲜配制的 DAB 显色,自来水冲洗终止反应。苏木素轻度复染,脱水,透明,封片。显微镜观察,CD44 阳性表达细胞主要表现为胞膜、胞浆呈棕黄色/棕褐色。在 400 倍光镜下用 Smart V 350D 成像系统随机采集 3 张切片各 5 个视野图像,并用 JEDA801D 形态学图像分析系统进行阳性细胞平均吸光度(A)测定,与模型组比较,计算各组对 Lewis 肺癌细胞 CD44 表达的抑制率(%)。

2.3.3 小鼠血清 HA 及 Col IV 的含量 小鼠处死前摘除眼球收集其球后静脉血约 1 mL,3 000 r·min⁻¹离心 5 min,将分离的血清置于 -70 ℃ 冰箱内保存,放射免疫法分别测定血清中 HA 及 Col IV 含量,每组检测 6 个样品,与模型组比较,计算各组对 Lewis 肺癌小鼠血清 HA 和 Col IV 含量的抑制率(%)。

2.4 统计学方法 采用 SPSS 15.0 统计软件,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *Dunnnett-t* 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对 Lewis 肺癌移植瘤的抑制作用 结果显示,与模型对照组比较,六君祛痰解毒汤及拆方组均有一定的抑制 Lewis 肺癌移植瘤生长的作用,其中六

君祛痰解毒汤组和六君祛痰汤组有极显著性差异 ($P < 0.01$),解毒汤和祛痰汤组有显著性差异 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 六君祛痰解毒汤及拆方对 Lewis 肺癌移植瘤的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	n/只	瘤质量 /g	抑瘤率 /%
模型	-	9	3.409 ± 0.533	-
六君祛痰解毒汤	21	10	2.517 ± 0.569 ²⁾	26.17
六君祛痰汤	11	8	2.637 ± 0.420 ²⁾	22.63
解毒汤	10	9	2.881 ± 0.359 ¹⁾	15.49
祛痰汤	5	9	2.834 ± 0.407 ¹⁾	16.85
替加氟	0.078	9	2.104 ± 0.375 ²⁾	38.29

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

3.2 对 Lewis 肺癌自发肺转移的影响 结果显示,各给药组肺转移率均低于生理盐水模型对照组,其中六君祛痰解毒汤组、六君祛痰汤组、解毒汤组和祛痰汤组肺转移率分别为 40.00%、50.00%、55.56% 和 44.44%,组间无统计学意义。肺表面转移灶数表明,六君祛痰解毒汤及拆方各组的肺转移灶数明显低于模型对照组 ($P < 0.01$),其中六君祛痰解毒汤组肺转移灶数最少,因此抗转移率最高,达 79.17%。见表 2。

表 2 六君祛痰解毒汤及其拆方对小鼠 Lewis 肺癌自发肺转移的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	转移灶数 /个	肺转移率 /%	抗转移率 /%
模型	9	2.67 ± 1.58	88.89	-
六君祛痰解毒汤	10	0.50 ± 0.71 ²⁾	40.00	79.17
六君祛痰汤	8	0.88 ± 0.99 ²⁾	50.00	70.83
解毒汤	9	0.89 ± 0.93 ²⁾	55.56	66.67
祛痰汤	9	0.67 ± 0.87 ²⁾	44.44	75.00
替加氟	9	0.33 ± 0.50 ²⁾	33.33	87.50

3.3 对 Lewis 肺癌细胞 CD44 表达的影响 镜下可见模型对照组肿瘤细胞阳性表达数多,六君祛痰解毒汤组、六君祛痰汤组和祛痰汤组表达明显降低。图像分析系统进行平均吸光度测定表明,祛痰汤组、六君祛痰汤组和六君祛痰解毒汤组 CD44 表达量显著低于模型对照组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),解毒汤组降低不明显。见表 3。

3.4 对 Lewis 肺癌小鼠血清 HA,Col IV 含量的影响

表 3 六君祛痰解毒汤及拆方对 Lewis 肺癌细胞 CD44 表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	CD44	
		A	表达抑制率/%
模型	-	0.290 ± 0.056	-
六君祛痰解毒汤	21	0.245 ± 0.043 ¹⁾	15.52
六君祛痰汤	11	0.240 ± 0.031 ²⁾	17.24
解毒汤	10	0.264 ± 0.035	8.97
祛痰汤	5	0.223 ± 0.028 ²⁾	23.10
替加氟	0.078	0.235 ± 0.036 ²⁾	18.97

表 4 六君祛痰解毒汤及拆方对 Lewis 肺癌小鼠血清 HA, Col IV 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	HA		Col IV	
		含量/μg·L ⁻¹	抑制率/%	含量/μg·L ⁻¹	抑制率/%
正常小鼠	-	608.78 ± 49.46 ²⁾	-	31.05 ± 3.39 ¹⁾	-
模型	-	830.44 ± 151.13	-	35.36 ± 2.07	-
六君祛痰解毒汤	21	588.71 ± 95.94 ²⁾	29.11	29.07 ± 0.57 ²⁾	17.79
六君祛痰汤	11	585.82 ± 50.70 ²⁾	29.46	28.72 ± 2.48 ²⁾	18.78
解毒汤	10	684.55 ± 148.10	17.57	29.94 ± 4.31 ¹⁾	15.33
祛痰汤	5	591.82 ± 66.30 ²⁾	28.73	29.64 ± 1.86 ²⁾	16.18
替加氟	0.078	590.36 ± 100.94 ²⁾	28.91	29.62 ± 4.94 ¹⁾	16.23

的特点,此乃肿瘤转移的重要中医学基础。中医临床观察发现,各类中晚期肿瘤患者,包括术后及放疗者,大多伴有脾胃气虚。因此,针对肿瘤发生发展和转移中脾虚为本、痰湿凝聚为标的主要病机,合理选用益气健脾、祛湿化痰中药复方,对防治肿瘤及肿瘤转移,皆具有重要意义^[9-10]。国内外文献报道,以益气健脾为主、祛湿化痰为辅的名古方六君子汤,长期服用,临床可改善癌症患者的免疫功能,减少复发与转移,但实验结果显示该方对小鼠的抑瘤率仅为 16.98%^[11-12],可能与方中祛湿化痰用量较小有关。本实验研究的拆方之一六君祛痰汤,将六君子汤方中法半夏、陈皮分别由 4.5, 3 g 改用二陈汤剂量各为 15 g,以增强祛湿化痰抑瘤的作用。本实验结果显示,与已有的文献结果比较,六君祛痰汤的抑瘤率有所提升,达到 22.63%。本实验结果还显示,以法半夏、陈皮各 15 g 组成的祛痰汤复方抑制肿瘤生长和转移等作用皆优于解毒汤组,显示了祛湿化痰治法在中医抗肿瘤及抗肿瘤转移方面具有一定的优势,也反证了肿瘤转移与中医“痰”的关联性。

现代研究认为,中医的“痰”与细胞黏附分子关系密切,而后的异常表达又是肿瘤转移的关键环

结果显示,生理盐水模型对照组小鼠血清中 HA 及 Col IV 的含量皆显著高于正常小鼠组,各给药组小鼠血清 HA 及 Col IV 的含量皆低于生理盐水模型对照组,除了解毒汤组的 HA 含量,其他各治疗组与相应的生理盐水模型对照组比较,皆具有显著性差异($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表 4。

4 讨论

祖国医学认为,脾主运化,为气血生化之源,脾胃气虚,运化失健,饮食不能化生气血,反而生湿聚痰,结为瘤块,此乃肿瘤发生的重要中医学病机;中医癌瘤之“痰”具有流动不定、随气升降、无处不到

节之一^[13]。目前已发现的与肿瘤转移有关的黏附分子有多种,其中 CD44 细胞黏附分子在整个肿瘤转移过程中发挥着重要作用,涉及肿瘤细胞的增殖、黏附、运动、细胞外基质降解、肿瘤新生血管的形成以及免疫逃逸等复杂过程。本研究结果表明,除了解毒汤组,六君祛痰解毒汤及拆方 3 个治疗组在抑制 C₅₇BL/6J 小鼠 Lewis 肺癌转移的同时,皆可显著降低移植瘤细胞 CD44 的阳性表达率和荷瘤小鼠血清 HA 水平,提示抗肿瘤转移作用机制可能与其抑制肿瘤细胞 CD44 的表达以及 HA 的分泌从而使二者结合减少有关,进而使肿瘤细胞的增殖、黏附、运动、侵袭和转移作用受到抑制。本研究还观察到各治疗组荷瘤小鼠血清的 Col IV 水平显著降低,提示抗肿瘤转移作用机制与其抑制基底膜 Col IV 的溶解、减少肿瘤细胞对基底膜屏障的破坏也有关。

六君祛痰解毒汤是本实验中体现益气健脾、祛湿化痰、清热解毒三法配伍的代表方,本研究结果显示,该方对移植瘤生长的抑制作用和抗肿瘤转移的整体效果皆较好,而对上述作用靶点的影响却以祛湿化痰治法为主的中药复方作用较好,提示,六君祛痰解毒汤的抗肿瘤转移作用机制除了涉及 CD44,

乙肝清对小鼠急性肝损伤的保护作用

吕纪华, 邓聿胤, 刘瑛, 王丽, 覃良
(广西中医药研究院, 南宁 530022)

[摘要] 目的:研究乙肝清对小鼠急性肝损伤的保护作用。方法:健康小鼠随机分为正常对照组、模型组、联苯双酯组(200 mg·kg⁻¹)、乙肝清高、中、低剂量组生药(30, 15, 7.5 g·kg⁻¹), 每组10只, 分别灌胃给药, 每天1次, 连续10 d。分别采用四氯化碳(CCl₄)和D-氨基半乳糖(D-GalN)致小鼠急性肝损伤模型, 检测各组动物血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的活性, 观察肝组织的病理改变。结果:在CCl₄肝损伤实验中, 乙肝清中、高剂量能显著降低血清ALT水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 乙肝清高剂量还可降低血清AST水平($P < 0.05$), 明显地改善肝脏的病理损伤;在D-GalN肝损伤实验中, 乙肝清高剂量能显著降低血清ALT, AST水平($P < 0.05$), 显著改善肝脏病理损伤。结论:乙肝清对小鼠急性肝损伤有明显的保护作用。

[关键词] 乙肝清; 急性肝损伤; 四氯化碳; D-氨基半乳糖; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)06-0253-04

Protective Effects of Yiganqing on Acute Hepatic Injury in Mice

LV Ji-hua, DENG Yu-yin, LIU Ying, WANG Li, QIN Liang

(Guangxi Institute of Chinese Medicine and Pharmaceutical Science, Nanning 530022, China)

[收稿日期] 20120811(001)

[基金项目] 广西科学研究与技术开发计划课题(桂科攻0815005-1-14)

[第一作者] 吕纪华, 硕士, 助理研究员, 从事中药药理研究, Tel:0771-5869102, E-mail:ljhhappy@yahoo.com.cn

HA与Col IV, 还有其他机制参与, 尚待研究。

[参考文献]

- [1] 陈华圣, 许爱华, 项晓人, 等. 扶正抗癌冲剂抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 1995, 6(1):27.
- [2] 翟范, 陈华圣. 中药扶正抗癌方治疗中、晚期消化道肿瘤160例临床观察[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 1997, 5(2):67.
- [3] 陈华圣, 许爱华, 王正兵, 等. 双苓扶正抗癌胶囊对小鼠肝癌的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(1):45.
- [4] 陈华圣, 许爱华, 任莉, 等. 双苓扶正抗癌制剂对HL-60细胞的体外实验研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(12):2426.
- [5] 陈华圣, 陈钢, 许爱华, 等. 双苓扶正抗癌制剂对胃癌细胞端粒酶活性及P53蛋白表达的研究[J]. 中药材, 2006, 29(12):1326.
- [6] Chen H S, Chen J, Cui D L, et al. Effects of a Shuangling Fuzheng anticancer preparation on the proliferation of SGC-7901 cells and immune function in a

cyclophosphamide-treated murine model [J]. World J Gastroenterology, 2007, 13(48):6575.

- [7] 杜琴, 胡兵, 沈克平. 抗癌中药配伍研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13):232.
- [8] 郭炜, 董文亮, 李坤星. 桑黄云芝胶囊对Lewis肺癌自发肺转移模型小鼠的抑瘤作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4):128.
- [9] 陈华圣, 许爱华, 崔德利, 等. 抗肿瘤中医治法与方药现代研究[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007:330.
- [10] 聂建华, 孙世发. 基于方剂数据分析的“脾气虚证”与“脾胃气虚证”方药配伍规律比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3):253.
- [11] 堀井明范. 尿道恶性肿瘤的生物反应调节剂(第4报):汉方方剂, 尤其是六君子汤引起荷瘤机体免疫功能的变化[J]. 日本东洋医学杂志, 1993, 43(5):105.
- [12] 苏延峰, 马景德, 胡国友. 六神丸与六君子汤对荷瘤小鼠的抑瘤效果及鼠存活时间的影响[J]. 实用医药杂志, 2004, 21(5):442.

[责任编辑 李玉洁]