

中药调控p53信号通路干预肺癌的作用机制研究进展^Δ

马倩^{1,2*}, 李亚^{1,2}, 马艺钊^{1,2}, 陈镨^{1,2}, 王元元^{1,2,3}, 张海龙^{1,2,3#}(1. 河南中医药大学第一附属医院呼吸与危重症医学科, 郑州 450003; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450003; 3. 河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心/河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 郑州 450046)

中图分类号 R965;R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)11-1403-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.11.21



摘要 肺癌是最常见的恶性肿瘤,其发病机制复杂、恶性程度高,严重威胁了患者的生命健康。p53信号通路是影响肺癌进程的重要通路,被众多研究者视为肺癌靶向治疗的潜在靶点之一。近年来,已有较多研究深入探讨了中药调控p53信号通路干预肺癌的可行性。基于此,本文系统总结了中药调控p53信号通路干预肺癌的作用机制研究进展,发现清金得生片、调气消积汤、补肺通络解毒方、健脾补肾方及益气扶正解毒方等中药复方及制剂可通过激活p53信号通路,促进肺癌细胞自噬及凋亡,抑制肺癌细胞生长及转移,增强机体免疫功能,发挥抑癌作用;拟人参皂苷Rh₂、柴胡皂苷D、重楼皂苷Ⅶ、石斛碱、槐定碱、藤黄酸、雷公藤甲素及雷公藤甲素丁二酸单酯YJ-4等中药单体可通过激活p53信号通路,促进肺癌细胞凋亡,抑制肺癌细胞增殖,调控肺癌细胞周期,发挥抑癌作用。

关键词 肺癌; p53信号通路; 作用机制; 中药; 有效成分

Mechanism research progress of traditional Chinese medicine intervening in lung cancer by regulating p53 signaling pathway

MA Qian^{1,2}, LI Ya^{1,2}, MA Yizhao^{1,2}, CHEN Kai^{1,2}, WANG Yuanyuan^{1,2,3}, ZHANG Hailong^{1,2,3} (1. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. First College of Clinical Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 3. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Education Ministry of P. R. China/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT Lung cancer, the most common malignant tumor, is characterized by a complex pathogenesis and high malignancy, and poses a significant threat to the health and lives of affected individuals. p53 signaling pathway plays a crucial role in the progression of lung cancer and is considered one of the potential targets for targeted therapy. In recent years, multiple studies have indicated that traditional Chinese medicine (TCM) can exert anticancer effects by modulating the p53 signaling pathway. Based on this, this article systematically summarizes the current status and progress of research on TCM intervening in lung cancer by regulating p53 signaling pathway. It was found that TCM formula and preparations, such as Qingjin desheng tablet, Tiaoqi xiaoji decoction, Bufeitongluo jiedu formula, Jianpi bushen formula and Yiqi fuzheng jiedu formula, can promote autophagy and apoptosis of lung cancer cells, inhibit the growth and metastasis of lung cancer cells and strengthen the immune function of the body by activating p53 signaling pathway, thereby inhibiting lung cancer. TCM monomers, such as pseudoginsenoside-Rh₂, saikosaponin D, polyphyllin VII, dendrobiine, sophoridine, gambogic acid, triptolide and triptolide succinate monoester YJ-4, can accelerate cell apoptosis, inhibit the proliferation of lung cancer cells and regulate cell cycle by activating p53 signaling pathway, thereby inhibiting lung cancer.

KEYWORDS lung cancer; p53 signaling pathway; mechanism; traditional Chinese medicine; effective components

^Δ 基金项目 河南省中医药科学研究专项课题(No. 2021JDZX-2009)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:呼吸疾病的中医药防治与评价。E-mail: a15886751333@163.com

通信作者 教授,博士生导师,博士。研究方向:呼吸疾病的中医药防治与评价。E-mail: zhanghailong@126.com

肺癌是一种源自呼吸道上皮细胞的恶性肿瘤,根据组织病理学特点,可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌^[1]。相关研究显示,全球每年新增确诊肺癌患者220万左右,约179万患者因肺癌死亡,肺癌已成为目前癌症相关死亡率最高的癌症病种,严重威胁国民健康及生活质量^[2]。目前,肺癌的

临床治疗以手术切除、化学药物治疗、放射治疗、靶向治疗、免疫治疗为主,但是这些治疗手段存在术后复发率高、副作用多、经济负担重等不足^[3]。

p53 信号通路与肺癌发生发展的分子生物学机制密切相关,研究发现,激活 p53 信号通路可调控肿瘤细胞周期、促进细胞凋亡及自噬等^[4],因此该通路被众多研究者视为肺癌靶向治疗的潜在靶点之一。中西医结合治疗在减轻西医治疗的不良反应、提高患者免疫力、延长患者生存期等方面效果显著^[5],中医药也凭借其可改善肺癌患者预后并增效减毒的优势广受关注,已有较多研究深入探讨了中药通过调控 p53 信号通路治疗肺癌的可行性,为肺癌的防治研究提供了新的思路。基于此,本文将系统总结中药调控 p53 信号通路干预肺癌的作用机制研究进展,以期为肺癌的临床治疗、新药研究及后续机制研究提供思路与参考。

1 p53 信号通路概述

p53 信号通路由 p53 基因及其编码的 p53 蛋白介导,其可感知 DNA 突变、损伤等细胞内外异常信号并调控上下游靶点,从调节细胞周期、凋亡、衰老、DNA 修复等方面改善细胞代谢和结构异常,从而抑制癌细胞的生长与扩散^[6]。p53 分为野生型和突变型,其中野生型作为肿瘤抑制因子调控 p53 信号通路发挥抑癌作用;生理状态下,野生型 p53 经转录、编码产生 p53 蛋白,细胞内 p53 蛋白由鼠双微粒体 2 (mouse double minute-2, MDM2) 及鼠双微粒体 X 进行泛素化修饰,并通过蛋白酶降解,使其含量维持在较低水平^[7]。但当细胞发生 DNA 损伤、癌基因异常激活、细胞-基质黏附丧失,或受到缺氧、紫外线等内、外源因素刺激时,p53 蛋白的泛素化水平就会大幅度下降,累积在细胞核的 p53 蛋白经多种结构修饰后形成稳固的 p53 四聚体结构,并与 p53 反应元件结合,促进 p21、B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和 p53 上调凋亡调控因子等促凋亡基因转录或蛋白表达,从而阻滞细胞周期、促进细胞衰老及凋亡、抑制血管生成等,进而诱导癌变细胞死亡^[8-9]。

2 p53 信号通路在肺癌中的作用机制

p53 被认为是最易出现突变、诱发癌症发生发展的基因,而未发生突变的 p53 信号通路具有强大的抑癌功能^[6]。p53 信号通路作用机制复杂,目前研究发现该通路常通过以下方式调控肺癌的病理进程。

2.1 调节修复 DNA 损伤

DNA 损伤发生时,p53 蛋白形成四聚体并表现出转录活性,快速启动核苷酸切除修复和碱基切除修复等多种 DNA 修复途径,识别并切除 DNA 链上受损碱基及错误核苷酸,修复 DNA 双螺旋结构,防止错误的遗传信息传递给后代细胞,从而减少基因突变和癌症发生风险^[10]。

2.2 促进肺癌细胞自噬

p53 信号通路可通过调控上下游靶点活性,如调控环磷酸腺苷反应蛋白激酶 (自噬正性调节因子)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (自噬负性调节因子) 和 *ATG*、*Beclin-1* 基因活性,干预细胞自噬进程,从而诱导肺癌细胞凋亡、抑制肿瘤生长^[11-13]。

2.3 阻滞肺癌细胞周期

p53 信号通路可通过 p53-p21-DREAM-E2F/CHR 途径和 p53-p21-RB 途径阻滞肺癌细胞周期^[14]。另外,p53 信号通路还可通过与多克隆抗体 14-3-3 sigma、生长抑制和 DNA 损伤诱导 45 蛋白作用,阻滞癌细胞 G₂ 期转换,从而抑制肺癌细胞增殖、转移^[15-16]。

2.4 调节肺癌细胞凋亡关键因子

p53 信号通路主要通过内源线粒体途径和外源死亡受体途径调节胱天蛋白酶 (caspase) 家族蛋白 (如 caspase-3)、Bcl-2 蛋白家族蛋白 (如 Bax)、凋亡相关因子 (factor related apoptosis, Fas)、Fas 配体等凋亡关键因子诱导肺癌细胞凋亡,减缓肺癌发展进程^[17-19]。

2.5 促进肺癌细胞衰老

p53 信号通路可通过 p53/p21CIP1 途径及 p16INK4a/Rb 途径促进肺癌细胞衰老^[20-21]。另有研究表明,p53 信号通路可通过干预衰老细胞标志物——稳定纤维蛋白原激活物抑制剂 1 直接诱导细胞衰老^[22]。

2.6 诱发肺癌细胞铁死亡

相关研究发现,p53 信号通路可通过抑制溶质载体家族 7 成员 11 的表达和胱氨酸的摄取,促进亚精胺/精胺-N1-乙酰转移酶 1、谷氨酰胺合成酶 2、花生四烯酸 12-脂氧化酶和二氢乳清酸脱氢酶的表达,增强肺癌细胞对铁死亡的敏感性,促进肺癌细胞死亡^[23-25]。

除上述途径外,p53 信号通路还可通过调节肿瘤细胞的代谢稳态及代谢环境^[26]、调控非编码 RNA^[27] 和癌症干细胞状态^[28]、抑制新生血管形成^[29] 等多个途径,抑制肺癌细胞增殖,从而在干预肺癌方面发挥重要作用。

3 中药调控 p53 信号通路干预肺癌的作用机制

3.1 中药复方及制剂

清金得生片是益气除痰法治疗肺癌的效方之一^[30]。李修身^[31] 通过临床试验、基础实验及网络药理学分析发现,该药可促进 p53、剪切型 caspase-3、细胞色素 C、Bax 等促细胞凋亡蛋白及 mRNA 表达,抑制 Bcl-2 等抑细胞凋亡蛋白及 mRNA 表达,从而诱导肺癌 A549、H1650 细胞凋亡,延缓大鼠肿瘤生长。这提示清金得生片可通过激活 p53 信号通路及相关上下游靶点诱导肺癌细胞凋亡并抑制肿瘤生长。调气消积汤具有调节气机、软坚散结、活血化瘀的功效。梁靓靓等^[32] 以调气消积汤灌胃肺癌模型大鼠后发现,该汤剂可促进肺癌细胞凋亡,其具体促凋亡机制与抑制突变型 p53 和 Bcl-2 表达有关。补肺通络解毒方具有补肺、通络、解毒的功效。朱寒阳^[33]

研究发现,补肺通络解毒方可上调肺癌模型小鼠体内 p53 蛋白表达,促进肺癌细胞凋亡。健脾补肾方具有健脾补肾、解毒散结的功效。康超^[34]通过基础实验探讨了健脾补肾方抑制肿瘤增殖、转移的机制,结果显示,该方可通过抑制 *K-ras* 基因的转录活性及 *p53* 基因突变,抑制肺癌细胞转移并提高机体免疫。益气扶正解毒方具有扶正祛邪、解毒抗癌的作用。陈维达^[35]研究发现,益气扶正解毒方可通过促进自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3-II、Beclin-1 蛋白表达,下调 p62 蛋白表达,促进 p53 蛋白表达,进而发挥抑癌作用。

综上所述,清金得生片、调气消积汤、补肺通络解毒方、健脾补肾方及益气扶正解毒方可通过上调 p53 蛋白及其下游促凋亡蛋白和 mRNA 表达,下调抑凋亡蛋白及 mRNA 表达,从而促进肺癌细胞自噬及凋亡,抑制肺癌细胞生长及转移,增强机体免疫功能,进而发挥抑癌作用。

3.2 中药单体及衍生物

3.2.1 皂苷类单体

人参皂苷 Rh₂ 是人参的主要成分之一,可通过促进细胞凋亡、抑制细胞增殖,发挥抗肿瘤作用;人参皂苷 Rh₂ 经去乙酰化后可产生拟人参皂苷 Rh₂,该成分同样具有抗肿瘤作用^[36]。Wang 等^[37]探讨了拟人参皂苷 Rh₂ 抗肺腺癌的作用,发现该成分可通过激活线粒体途径和细胞外信号调节激酶/p53 信号通路,诱导肺腺癌细胞凋亡。柴胡皂苷 D 提取自中药柴胡根部,陈晓曼^[38]研究证实,柴胡皂苷 D 可通过激活 p53 信号通路,抑制肺癌 A549 细胞增殖,诱导细胞凋亡,从而发挥抑癌作用。重楼皂苷 VII 为中药重楼的有效成分之一,上官文姬等^[39]使用重楼皂苷 VII 对人肺腺癌循环肿瘤细胞簇 CTD-TJH-01 进行干预,发现该成分可通过激活 p53 信号通路,促进细胞凋亡,调控细胞周期,进而抑制肺癌的发生发展。

综上所述,拟人参皂苷 Rh₂、柴胡皂苷 D 及重楼皂苷 VII 等皂苷类单体可通过激活 p53 信号通路,促进肺癌细胞凋亡,调控肺癌细胞周期,从而抑制肺癌的发生发展。

3.2.2 生物碱类单体

石斛碱是金钗石斛的有效成分之一,刘周江等^[40]研究发现,石斛碱可通过上调 p53 蛋白和 TET 家族蛋白 1 的 mRNA 和蛋白表达,抑制肺癌 A549 细胞增殖,从而发挥抑癌作用。槐定碱是从中药苦豆子中提取出的喹嗪类生物碱,Zhu 等^[41]研究发现,该成分可通过减少 MDM2 介导的 p53 蛋白泛素化,激活 p53 信号通路,抑制肺癌细胞增殖、侵袭及迁移,从而发挥抑癌作用。

综上所述,石斛碱、槐定碱等生物碱类单体可在 TET 家族蛋白 1、MDM2 等因子的作用下,激活 p53 信号通路,抑制肺癌细胞增殖,促进肺癌细胞凋亡,从而抑制肺癌的病理进程。

3.2.3 其他

藤黄酸提取自藤黄树分泌的树脂,郭晓彤等^[42]研究发现,藤黄酸能抑制肺癌细胞生长,促进肺癌细胞凋亡,其作用机制与激活 p53 信号通路有关。雷公藤甲素是从中药雷公藤中提取的一种活性成分,周洁^[43]通过细胞实验考察雷公藤甲素是否可通过作用于 p53 突变基因影响 NSCLC 细胞的生物学行为,结果显示,该成分可通过上调热休克蛋白 70 表达,抑制 p53 突变基因转录并激活野生型 p53 介导的信号通路,最终抑制 NSCLC 细胞的增殖与转移。这提示雷公藤甲素可通过抑制 p53 突变基因转录蛋白活性发挥抑癌作用。雷公藤甲素丁二酸单酯 YJ-4 是雷公藤甲素的前体物质,杨俊等^[44]研究发现,该成分可通过抑制 MDM2 与 p53 蛋白结合,减少细胞内 p53 蛋白累积,调控细胞周期,从而促进人肺腺癌耐顺铂株 A549/DDP 凋亡。

综上所述,藤黄酸、雷公藤甲素及雷公藤甲素丁二酸单酯 YJ-4 等其他类中药单体可通过激活 p53 信号通路,促进肺癌细胞凋亡,抑制肺癌细胞增殖与转移,从而发挥抗肺癌作用。

4 结语

p53 信号通路与肺癌的发生发展显著相关。p53 信号通路调控肺癌的作用机制与调节修复 DNA 损伤、促进肺癌细胞自噬、阻滞肺癌细胞周期、调节肺癌细胞凋亡相关因子、促进肺癌细胞衰老、诱导肺癌细胞发生铁死亡有关。

目前国内外开展了大量基于 p53 信号通路的中医药治疗肺癌的相关机制研究,其中多以中药及相关制剂的活性成分为主要研究对象。本文总结后发现,拟人参皂苷 Rh₂、柴胡皂苷 D、重楼皂苷 VII、石斛碱、槐定碱、藤黄酸、雷公藤甲素及雷公藤甲素丁二酸单酯 YJ-4 等中药单体可通过促进肺癌细胞凋亡、抑制肺癌细胞增殖、调控肺癌细胞周期,发挥抑癌作用;清金得生片、调气消积汤、补肺通络解毒方、健脾补肾方及益气扶正解毒方等中药复方及制剂可通过促进肺癌细胞自噬及凋亡、抑制肺癌细胞生长及转移、增强机体免疫功能,发挥抑癌作用。但是本文也发现,目前大部分相关研究以基础研究为主,缺乏临床试验数据,难以确定上述中药及相关制剂的活性成分的临床安全性及有效性。另外,中药单体的应用未能发挥传统医学辨证施治的优势,难以实现不同分型及分期的肺癌患者的个性化治疗,为中药治疗肺癌的科学性及准确性带来巨大挑战。后续仍有待进一步开展高质量研究探明中药治疗肺癌的相关机制,为发挥中药治疗优势提供参考。

参考文献

- [1] NOORELDEEN R, BACH H. Current and future development in lung cancer diagnosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (16):8661.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer

- statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [3] 支修益, 师建国, 田艳涛, 等. 《2022年中国肺癌患者生存质量白皮书》要点解读[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2023, 30(8):1083-1088.
ZHI X Y, SHI J G, TIAN Y T, et al. Interpretation of the key points of the 2022 White Paper on the Quality of Life of Chinese Lung Cancer Patients[J]. *Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 30(8):1083-1088.
- [4] WANG H L, GUO M, WEI H D, et al. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):92.
- [5] WU S Q, SUN Z, GUO Z H, et al. The effectiveness of blood-activating and stasis-transforming traditional Chinese medicines (BAST) in lung cancer progression: a comprehensive review[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314:116565.
- [6] HASSIN O, OREN M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2):127-144.
- [7] WEI C L, WU Q, VEGA V B, et al. A global map of p53 transcription-factor binding sites in the human genome[J]. *Cell*, 2006, 124(1):207-219.
- [8] MCKAY B C, CHEN F, PERUMALSWAMI C R, et al. The tumor suppressor p53 can both stimulate and inhibit ultraviolet light-induced apoptosis[J]. *Mol Biol Cell*, 2000, 11(8):2543-2551.
- [9] HERNÁNDEZ BORRERO L J, EL-DEIRY W S. Tumor suppressor p53: biology, signaling pathways, and therapeutic targeting[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(1):188556.
- [10] WANG Y H, HO T L F, HARIHARAN A, et al. Rapid recruitment of p53 to DNA damage sites directs DNA repair choice and integrity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(10):e2113233119.
- [11] KIM J, KUNDU M, VIOLLET B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(2):132-141.
- [12] LEYTENS A, DENGJEL J. DRAMing for autophagy[J]. *FEBS J*, 2022, 289(13):3731-3734.
- [13] XING Y H, WEI X Q, LIU Y C, et al. Autophagy inhibition mediated by MCOLN1/TRPML1 suppresses cancer metastasis via regulating a ROS-driven TP53/p53 pathway[J]. *Autophagy*, 2022, 18(8):1932-1954.
- [14] ENGELAND K. Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a DREAM[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1):114-132.
- [15] HERMEKING H, LENGAUER C, POLYAK K, et al. 14-3-3 sigma is a p53-regulated inhibitor of G₂M progression[J]. *Mol Cell*, 1997, 1(1):3-11.
- [16] WANG X W, ZHAN Q, COURSEN J D, et al. GADD45 induction of a G₂M cell cycle checkpoint[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(7):3706-3711.
- [17] HIKISZ P, KILIAŃSKA Z M. PUMA, a critical mediator of cell death: one decade on from its discovery[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2012, 17(4):646-669.
- [18] VIARD-LEVEUGLE I, VEYRENC S, FRENCH L E, et al. Frequent loss of Fas expression and function in human lung tumors with overexpression of FasL in small cell lung carcinoma[J]. *J Pathol*, 2003, 201(2):268-277.
- [19] HADJI A, CEPPI P, MURMANN A E, et al. Death induced by CD95 or CD95 ligand elimination[J]. *Cell Rep*, 2014, 7(1):208-222.
- [20] KREIS N N, LOUWEN F, YUAN J P. The multifaceted p21 (Cip1/Waf1/CDKN1A) in cell differentiation, migration and cancer therapy[J]. *Cancers*, 2019, 11(9):1220.
- [21] CHEN J, HUANG X, HALICKA D, et al. Contribution of p16INK4a and p21CIP1 pathways to induction of premature senescence of human endothelial cells: permissive role of p53[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(4):H1575-H1586.
- [22] KORTLEVER R M, HIGGINS P J, BERNARDS R. Plasminogen activator inhibitor-1 is a critical downstream target of p53 in the induction of replicative senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(8):877-884.
- [23] KANG R, KROEMER G, TANG D L. The tumor suppressor protein p53 and the ferroptosis network[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:162-168.
- [24] CHU B, KON N, CHEN D L, et al. ALOX12 is required for p53-mediated tumor suppression through a distinct ferroptosis pathway[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(5):579-591.
- [25] MAO C, LIU X G, ZHANG Y L, et al. DHODH-mediated ferroptosis defense is a targetable vulnerability in cancer[J]. *Nature*, 2021, 593(7860):586-590.
- [26] KASTENHUBER E R, LOWE S W. Putting p53 in context[J]. *Cell*, 2017, 170(6):1062-1078.
- [27] LUJAMBIO A, LOWE S W. The microcosmos of cancer[J]. *Nature*, 2012, 482(7385):347-355.
- [28] SHIOZAWA Y, NIE B, PIENTA K J, et al. Cancer stem cells and their role in metastasis[J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 138(2):285-293.
- [29] ZHANG Z C, OH M, SASAKI J I, et al. Inverse and reciprocal regulation of p53/p21 and Bmi-1 modulates vasculogenic differentiation of dental pulp stem cells[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7):644.
- [30] 李修身, 周岱翰. 清金得生片联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌回顾性临床研究[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2020, 2(5):24-28.
LI X S, ZHOU D H. Retrospective clinical study of Qingjin desheng tablet combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Oncol Chin Med*, 2020, 2(5):24-28.

- [31] 李修身. 清金得生片调控 p53 信号通路诱导非小细胞肺癌凋亡的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
LI X S. Study on the mechanism of Qingjin desheng tablet regulating p53 signaling pathway to induce apoptosis of non-small cell lung cancer[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020.
- [32] 梁靓靓, 陈苏宁, 宋海英, 等. 调气消积汤对人肺腺癌 A549 细胞肿瘤相关基因表达的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(21): 3345-3348.
LIANG J J, CHEN S N, SONG H Y, et al. The effect of tumor-associated genes expression of human lung adenocarcinoma A549 cells treated with Tiaoqixiaoji decoction [J]. J Mod Oncol, 2016, 24(21): 3345-3348.
- [33] 朱寒阳. 补肺通络解毒法对小鼠 Lewis 肺癌 p53 和 C-myc 蛋白分子表达的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
ZHU H Y. Effect of Bufeitongluo jiedu method on the expression of p53 and C-myc protein in Lewis lung cancer in mice[D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2011.
- [34] 康超. 健脾补肾方对 Lewis 肺癌移植瘤小鼠 K-ras 和突变型 p53 蛋白表达的影响[D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2014.
KANG C. Effect of Jianpi bushen recipe on the expression of K-ras and mutant p53 protein in Lewis lung cancer transplanted mice[D]. Xianyang: ShaanXi University of Chinese Medicine, 2014.
- [35] 陈维达. 基于 p53/AMPK 信号通路介导的细胞自噬探讨益气扶正解毒方抗肺癌的作用机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
CHEN W D. Based on autophagy mediated by p53/AMPK signaling pathway, the mechanism of Yiqi fuzheng jiedu recipe against lung cancer was discussed[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [36] SUN X D, CHENG Y. Role of ginsenoside Rh₂ in tumor therapy and tumor microenvironment immunomodulation [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113912.
- [37] WANG Y C, XU H L, LU Z Y, et al. Pseudo-ginsenoside Rh₂ induces A549 cells apoptosis via the Ras/Raf/ERK/p53 pathway[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 4916-4924.
- [38] 陈晓曼. 柴胡皂苷 D 和 SP600125 对 p53 和 JNK 反馈环介导肺癌 A549 细胞的分子效应[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
CHEN X M. Molecular effects of saikosaponin D and SP600125 on p53 and JNK feedback loop mediated lung cancer A549 cells[D]. Nanchang: Nanchang University, 2020.
- [39] 上官文姬, 于盼, 钱芳芳, 等. 重楼皂苷 VII 通过 DNA 损伤介导的 p53 信号通路诱导肺腺癌循环肿瘤细胞簇凋亡[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(7): 849-855.
SHANGGUAN W J, YU P, QIAN F F, et al. Polyphyllin VII induces apoptosis of circulating tumor cell clusters in lung adenocarcinoma by DNA damage-mediated p53 signal pathway[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2022, 42(7): 849-855.
- [40] 刘周江, 罗晓玲, 陈强, 等. 石斛碱对非小细胞肺癌细胞的抑制作用以及对 TET1/p53 通路的影响[J]. 毒理学杂志, 2022, 36(5): 432-436.
LIU Z J, LUO X L, CHEN Q, et al. Inhibitory effect of dendrobine on non-small cell lung cancer cells and its effect on TET1/p53 pathway[J]. J Toxicol, 2022, 36(5): 432-436.
- [41] ZHU L L, HUANG S S, LI J H, et al. Sophoridine inhibits lung cancer cell growth and enhances cisplatin sensitivity through activation of the p53 and Hippo signaling pathways[J]. Gene, 2020, 742: 144556.
- [42] 郭晓彤, 魏优蕾, 雷加吉, 等. 藤黄酸对非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡及 Bcl-2, Bax, p53 基因表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(4): 911-914.
GUO X T, WEI Y L, LEI J J, et al. Effects of gambogic acid on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax and p53 genes in non-small cell lung cancer A549 cells[J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(4): 911-914.
- [43] 周洁. 雷公藤甲素通过 Hsp70 促进 P53R175H 降解抑制 NSCLC 进展的机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
ZHOU J. Mechanism of triptolide promoting P53R175H degradation and inhibiting NSCLC progression through Hsp70[D]. Jinan: Shandong University, 2021.
- [44] 杨俊, 王丹丹, 梁玉清, 等. 雷公藤甲素丁二酸单酯对 A549/DDP 细胞的抑制作用研究[J]. 化学试剂, 2022, 44(8): 1128-1135.
YANG J, WANG D D, LIANG Y Q, et al. Antitumor activities of triptolide succinate monoester on A549/DDP cells[J]. Chem Reag, 2022, 44(8): 1128-1135.

(收稿日期: 2023-11-13 修回日期: 2024-03-17)

(编辑: 唐晓莲)