

自拟健脾补肾和胃组方联合化疗对晚期脾肾虚弱型 大肠癌患者的临床疗效及作用机制研究^{*}

何新颖¹ 高志远² 梁伟¹ 孙云川¹

[摘要] 目的:观察自拟健脾补肾和胃组方联合化疗对晚期脾肾虚弱型大肠癌患者的临床疗效、中医证候及生活质量的影响。方法:将 50 例脾肾虚弱型大肠癌患者随机分为治疗组和对照组。对照组给予 CAPEOX 联合贝伐珠单抗方案化疗,治疗组在此基础上加服自拟健脾补肾和胃组方汤剂(每日 1 剂,连服 8 周),化疗每 3 周重复 1 次,连用 3 个周期后观察两组的临床疗效、中医证候评分、生活质量及 Bcl-2、Bax 的表达情况。结果:3 周期治疗后,治疗组与对照组的临床总体疗效相当;中医证候积分和中医证候疗效比较,治疗组优于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者 Bcl-2 的表达均较治疗前下降($P < 0.01$),Bax 的表达均较治疗前升高($P < 0.01$),且治疗组的变化比对照组更明显($P < 0.05$)。结论:自拟健脾补肾和胃组方能提高晚期大肠癌化疗患者的临床疗效,改善中医症状,增强机体免疫力。其可能是通过提高促凋亡蛋白 Bax 和降低抑凋亡蛋白 Bcl-2 的表达起到增加化疗疗效、改善患者生活质量的作用。

[关键词] 大肠癌;自拟健脾补肾和胃组方;化学治疗;临床疗效;Bax;Bcl-2

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.11.13

[中图分类号] R256.3 **[文献标志码]** A

Study on clinical efficacy and mechanism of self-designed spleen-bushen and stomach formula with chemotherapy in advanced colorectal cancer patients with weak spleen and kidney deficiency

HE Xinying¹ GAO Zhiyuan² LIANG Wei¹ SUN Yunchuan¹

(¹Department of Radiation Oncology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Cangzhou, Hebei, 061001, China;²Department of Gastroenterology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine)

Corresponding author: HE Xinying, E-mail: xyhe1980@126.com

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy, traditional Chinese medicine(TCM) syndrome and quality of life of patients with spleen and kidney deficiency with chemotherapy of self-designed spleen-bushen and stomach formula in patients with advanced colorectal cancer. **Methods:** Fifty patients with colorectal cancer were randomly divided into treatment group and control group. Patients in both groups were treated with CAPEOX combined with bevacizumab regimen for chemotherapy. The treatment group was also treated with self-designed spleen-bushen and stomach formula(one dose a day for eight weeks), and chemotherapy was repeated once every three weeks. After three consecutive cycles, the clinical efficacy, TCM syndrome score and Bcl-2 and bax expression of the two groups were observed. **Results:** After three cycles of treatment, the overall clinical efficacy of the treatment group was comparable to the control group, the improvement of the symptoms in the treatment group was better than the control group($P < 0.05$); the expression of the apoptosis regulating protein Bcl-2 decreased after treatment in both groups($P < 0.01$), and the expression of the apoptosis regulating protein Bax increased($P < 0.01$), and the change in the treatment group was more obvious($P < 0.05$). **Conclusion:** Self-designed spleen-bushen and stomach formula can improve the clinical effect, improve the symptoms of TCM and enhance the immunity of patients with colorectal cancer. It may enhance the efficacy of chemotherapy and improve the quality of life of patients by increasing the expression of pro-apoptotic protein Bax and decreasing the expression of anti-apoptotic protein Bcl-2.

^{*}基金项目:河北省自然科学基金项目(No:H2023110021)

¹河北省沧州中西医结合医院放疗科(河北沧州,061001)

²河北省沧州中西医结合医院脾胃肝病科

通信作者:何新颖,E-mail:xyhe1980@126.com

引用本文:何新颖,高志远,梁伟,等.自拟健脾补肾和胃组方联合化疗对晚期脾肾虚弱型大肠癌患者的临床疗效及作用机制研究[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(11):1012-1016,1020. DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2024.11.13.

Key words colorectal cancer; self-designed spleen-bushen and stomach formula; chemotherapy; clinical effect; Bax; Bcl-2

大肠癌(结直肠癌)是常见的恶性肿瘤之一,也是肿瘤相关死亡的主要原因之一^[1]。近些年,随着生活水平的提高和生活节奏的加快,人们的饮食结构也在发生着改变,导致该病的发病率和病死率越来越高^[2]。尽管抗血管生成、免疫治疗等新的抗癌药物不断涌现,联合化疗方案不断增多,但大肠癌的治疗效果并没有明显提高^[3-4]。大肠癌在传统医学中被称为“肠覃”“积聚”,研究显示,采用中西医结合治疗手段不仅可以减轻晚期大肠癌化疗患者的毒副作用,还可以抑制肿瘤生长^[5],从而进一步延长患者生存期。晚期大肠癌多以正虚为主,我科总结多年临床经验,在化疗基础上给予健脾补肾和胃中药取得了良好的临床疗效,本研究总结自拟健脾补肾和胃组方对晚期脾肾虚弱型大肠癌患者的临床疗效、中医证候、生活质量及大肠癌组织中 Bcl-2、Bax 表达的影响,进一步探讨其作用机制,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 诊断标准 ①中医诊断标准。在总结多年临床经验基础之上,参照《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[6]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7],辨证为脾肾虚弱型,主症:腹痛下坠或腹内结块,下利清谷,大便带血,面色苍白,腰膝酸软,舌淡苔薄白,脉沉细。次症:面色苍白,少气无力,腹部疼痛,喜温喜按,纳呆食少,脉细弱。具备主证 2 项,兼具次证 2 项,并见主脉主舌者即可诊断。②西医诊断

标准。经病理组织细胞学活检证实,病理类型包含管状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌,结合全身检查符合晚期大肠癌诊断标准^[8]。

1.1.2 纳入标准 ①符合大肠癌西医诊断标准,参照美国肿瘤联合会(AJCC)^[9]制定的 TNM 分期法进行诊断,分期为Ⅳ期且不可切除的结直肠癌患者;②年龄 20~70 岁;③ ECOG 评分 0~1 分;④预计存活时间在 6 个月以上;⑤心肾功能评价大致正常;⑥初诊患者;⑦自愿参加本次研究,依从性良好。

1.1.3 排除标准 ①不能按要求用药、及时复诊并完成全程治疗者;②有精神障碍或者无法反映真实情况者;③妊娠期及哺乳期妇女。

1.1.4 剔除标准 ①因病情加重需要暂停本治疗和转用其他治疗者;②因治疗出现严重并发症者;③治疗期间未经允许使用其他药物者;④因各种原因未能完成量表填写者。有以上任何情况之一者均需退出本研究。

1.2 临床资料

选取我院放化疗科 2017 年 1 月 1 日—2021 年 12 月 30 日确诊为晚期(Ⅳ期)结直肠癌的 50 例患者为研究对象,中医辨证为脾肾虚弱型。按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 25 例。治疗组和对照组在性别、年龄、体重、原发部位、病理类型方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者的临床资料比较 例, $\bar{X} \pm S$

组别	例数	性别		年龄/岁	体重/kg	原发部位		病理类型		
		男	女			结肠癌	直肠癌	管状腺癌	黏液腺癌	印戒细胞癌
治疗组	25	17	8	60.24±7.79	54.74±4.79	10	15	19	5	1
对照组	25	16	9	60.16±6.97	54.37±4.44	9	16	20	5	0

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 采用 CAPEOX 联合贝伐珠单抗注射液治疗。CAPEOX 联合贝伐珠单抗方案:贝伐珠单抗注射液 7.5 mg/kg,第 1 天用药;卡培他滨 1 000 mg/m²,口服,2 次/d,卡培他滨应在餐后 30 min 开水吞服,第 1~14 天用药;奥沙利铂注射液 130 mg/m² 静点 2 h,第 1 天用药。21 d 为 1 个周期,用药 3 个周期后进行疗效评价。

1.3.2 治疗组 在对照组基础上加用中药汤剂自拟健脾补肾和胃组方联合治疗。方药组成:黄芪 30 g、白术 12 g、党参 12 g、山药 15 g、芡实 10 g、茯苓 12 g、旱莲草 10 g、益智仁 12 g、焦三仙各 30 g、

木香 9 g、陈皮 6 g、仙鹤草 30 g、炙甘草 6 g,每日 1 剂,分早晚 2 次服用,连服 8 周。腹痛明显者给予延胡索、白芍缓急止痛;出血明显者给予槐花、地榆清热凉血止血;恶心呕吐明显者给予旋覆花、代赭石降逆止呕,也可针刺足三里。治疗过程中给予患者护胃、止痛、保肝、止吐等对症处理,注意保暖,温水漱口,忌进冷食,防止手足综合征等发生。治疗 3 个周期后进行影像学、肠镜检查 and 病理学评估。

1.4 观察项目与方法

1.4.1 临床疗效 按照 WHO 实体瘤疗效评价标准进行评价,临床疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。客观缓解率

(ORR) = CR + PR, 疾病控制率 (DCR) = CR + PR + SD。

1.4.2 中医证候评分 按照《胃肠疾病中医症状评分表》^[10], 根据患者症状的严重程度分为无、轻、中、重, 其中主症计为 0、2、4、6 分, 次症计为 0、1、2、3 分, 各症状评分相加即为患者的中医证候总积分。

1.4.3 中医疗效评定 根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]中关于中医证候改善的疗效评定标准进行评价。临床痊愈: 症状基本消失, 治疗后较治疗前积分减少 $\geq 95\%$; 显效: 症状较前明显缓解, 治疗后较治疗前积分减少 $70\% \sim < 95\%$; 有效: 症状较前略有缓解, 治疗后较治疗前积分减少 $30\% \sim < 70\%$; 无效: 症状无明显缓解或加重, 治疗后较治疗前积分减少 $\leq 30\%$ 。总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.4 生活质量评分 参照《实用肿瘤内科学》^[11]中的 KPS 评分标准, 以 KPS 功能状态作为评价指标, 对治疗前和治疗 3 个周期后患者的生活质量进行评分。

1.4.5 病变大肠组织病理学评价 利用免疫组化检测 Bcl-2、Bax 的表达情况, 免疫组化 DAB 显色,

苏木精染细胞核为蓝色, DAB 显示的阳性表达为棕黄色颗粒, 在高倍镜下观察 Bcl-2 及 Bax 蛋白的染色情况, 测光密度值。

1.4.6 大肠癌组织 Bcl-2、Bax 蛋白的 Western blot 分析 将大肠癌组织加入 12% 的 SDS-PAGE 凝胶中进行分离, 将分离出的蛋白质转移到 PVDF 膜上, 然后用 Quickblock (Cat # P0252, Beyotime) 在室温下封闭膜 10 min, 随后, 将聚偏氟乙烯膜与 Bcl-2、Bax 在 4 °C 下孵育过夜, 第 2 天与山羊抗兔二抗 (1 : 1 000, Cat # A0208, Beyotime) 在 25 °C 下孵育 1 h。以 GAPDH 作为内参照物, 使用 ImageJ 软件 (美国马里兰州贝塞斯达国立卫生研究院) 计算 OD 值。

1.5 统计学方法

采用统计软件 SPSS 25.0 进行数据处理和分析。计数资料比较采用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验或者秩和检验, 等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的临床疗效优于对照组, 但差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者的临床疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR/%	DCR/%	Z	P
治疗组	25	0	7	14	4	28	84	-0.612	0.541
对照组	25	0	6	13	6	24	76		

2.2 两组患者的中医证候比较

2.2.1 中医证候评分比较 治疗后两组患者的中医证候总评分均降低, 且治疗组优于对照组 ($P < 0.001$)。见表 3。

2.2.2 中医证候疗效比较 治疗后两组患者的总有效率均提高, 且治疗组提高更显著 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.3 两组患者的生活质量比较

治疗后, 两组患者的生活质量 KPS 评分均增加, 治疗组的评分增加更明显 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.4 两组患者治疗前后 Bcl-2、Bax 表达的比较

免疫组化切片染色 Bcl-2、Bax 的蛋白免疫反应产物均定于细胞质内, 为黄色或棕色颗粒。治疗后两组 Bcl-2 的表达均较治疗前下降 ($P < 0.05$), Bax 的表达均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且治疗组较对照组的变化更明显 ($P < 0.05$)。见表 6、图 1。

Western blot 分析显示, 治疗后两组 Bcl-2 蛋白均较治疗前下降 ($P < 0.01$), Bax 蛋白较治疗前升高 ($P < 0.01$), 治疗组较对照组蛋白条带及 WB 密度值变化更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 7、图 2。

表 3 两组患者的中医证候评分比较

组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
治疗组	25	13.32 ± 1.52	6.04 ± 2.51 ¹⁾²⁾	-1.393	<0.001
对照组	25	13.12 ± 1.67	9.52 ± 3.48 ¹⁾	-5.645	<0.001
t		0.443	-4.058		
P		0.659	<0.001		

与本组治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.001$; 与对照组比较, ²⁾ $P < 0.001$ 。

表 4 两组患者的中医证候疗效比较 例(%)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%	χ^2	<i>P</i>
治疗组	25	0	7(28)	13(52)	5(20)	80 ¹⁾	4.367	0.037
对照组	25	0	4(16)	9(36)	12(48)	52		

与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

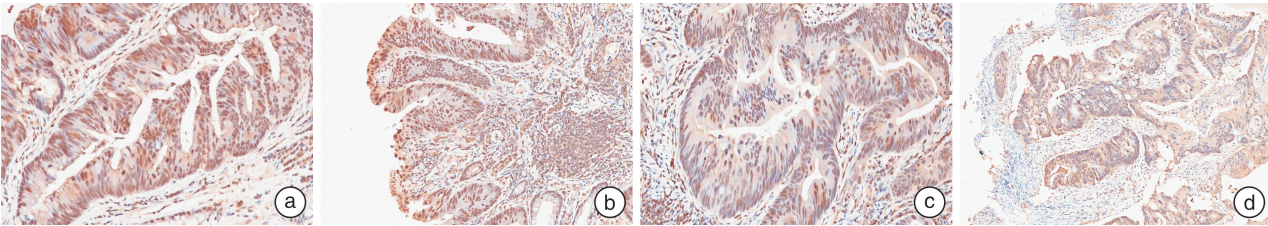
表 5 两组患者的 KPS 评分比较 分, $\bar{X}\pm S$

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	25	71.60±5.54	75.60±8.70 ¹⁾²⁾	2.191	0.038
对照组	25	69.20±4.93	72.60±9.78 ¹⁾	1.204	0.040
<i>t</i>		1.618	2.292		
<i>P</i>		0.112	0.046		

与本组治疗前比较,¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

表 6 两组患者的 Bcl-2、Bax 染色光密度值比较 $\bar{X}\pm S$

组别	例数	Bcl-2		<i>P</i>	Bax		<i>P</i>
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
治疗组	25	0.78±0.05	0.41±0.03	<0.001	0.52±0.03	0.83±0.04	<0.001
对照组	25	0.77±0.04	0.52±0.02	0.045	0.53±0.04	0.68±0.03	0.037
<i>P</i>		0.801	0.038		0.725	0.046	



a:治疗前 Bcl-2 的表达;b:治疗后 Bcl-2 的表达;c:治疗前 Bax 的表达;d:治疗后 Bax 的表达。

图 1 治疗组治疗前后 Bcl-2、Bax 免疫组化染色(×400)

表 7 两组患者 Bcl-2、Bax 表达的比较 $\bar{X}\pm S$

组别	例数	Bcl-2		<i>P</i>	Bax		<i>P</i>
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
治疗组	25	0.89±0.04	0.32±0.02	<0.001	0.26±0.01	0.79±0.03	<0.001
对照组	25	0.88±0.03	0.37±0.03	<0.001	0.25±0.02	0.67±0.05	<0.001
<i>P</i>		0.924	0.047		0.763	0.048	

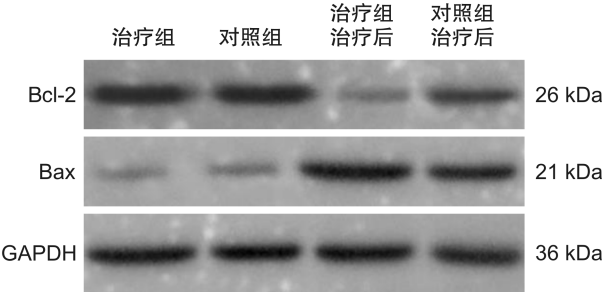


图 2 两组患者 Bcl-2、Bax 蛋白表达的 Western blot 分析

3 讨论

晚期大肠癌患者多有体质差、病情重、易耐药等特点,诸多研究显示治疗中最大的障碍之一就是

化疗药物诱导的细胞凋亡能力下降,其中包括促凋亡基因 Bax 的表达降低及抑凋亡基因 Bcl-2 的表达增高导致的化疗效果欠佳^[12-13]。多项研究表明凋亡抑制是肿瘤持续存在的关键机制^[14-15]。具有异常遗传成分的细胞绕过凋亡,使肿瘤持续存在活性。凋亡的关键调节因子是 Bcl-2 蛋白家族,因为它们不仅与结肠直肠癌的发生发展有关,而且还与其对治疗的抵抗有关^[16-17]。研究发现,Bcl-2 基因是抑凋亡基因,可阻断多种原因引起的细胞凋亡,延长细胞寿命,但不影响细胞的增殖,是抑制细胞凋亡的一个重要因素,由于它阻止了正常的凋亡途径,使 DNA 损伤的细胞不发生凋亡而保持损伤状态,最终导致单克隆性增生的肿瘤发生^[18-19]。而

Bax 蛋白可以促进肿瘤细胞凋亡,并对不同的化疗药物作出反应,从而增强化疗药物的治疗作用^[20]。本研究发现大肠癌脾肾虚弱型患者中 Bcl-2 基因表达的阳性率较高,而 Bax 表达较低,经过中药健脾补肾和胃组方联合化疗治疗后 Bcl-2 基因表达阳性率显著下降,Bax 表达阳性率升高,说明 Bcl-2、Bax 基因与大肠癌的中医证型有一定相关性,Bcl-2 基因的高表达和 Bax 基因的低表达可能是大肠癌脾肾虚弱型的分子生物学特征之一。

采用中西医结合治疗,在改善症状、减毒增效方面有明显优势,可以提高疗效,延长生存期及改善生存质量,对接受化疗的患者具有整体治疗作用。既往研究显示,健脾中药在抑制癌基因转录方面具有优势^[21-22],而中药复方更能反映中医辨证论治以及中药间的相互作用,在阻断肿瘤细胞复杂的信号传导过程中更能体现多环节、多层次、多靶点的作用。自拟健脾补肾和胃组方是在补中益气汤基础上根据晚期大肠癌患者证候特点结合多年临床经验总结而出,前期用药获得了较好疗效。方由黄芪、白术、党参、山药、芡实、茯苓、旱莲草、益智仁、焦三仙、木香、陈皮、炙甘草等组成,方中黄芪补中益气、健脾利水,生津养血、对脾气虚者有重要功效;山药补肾气、养脾胃,二者合用健脾补肾,共为君药。党参补脾益气、养血生津;白术、茯苓归脾、胃、肾经,健脾益气、利湿安神;益智仁补肾固摄、暖脾止泻;芡实健脾益气止泻,同时兼可补肾固涩;四者辅助君药加强补益脾肾的作用,共为臣药。焦三仙健运脾胃、消食导滞;木香行气止痛、健脾消食,调中导滞;陈皮燥湿化痰、理气健脾,还能改善脾胃气滞导致的呃逆、呕吐等不适;仙鹤草收敛止血止泻,用于治疗便血及化疗导致的饮食积滞;为佐药。炙甘草健脾和胃,调和诸药为使药。全方共奏益气健脾,补肾固摄,理气和胃之功效,在临床应用中患者满意度较高,具有推广价值。现代药理学研究证实,黄芪、党参等中药能够增强机体免疫功能,治疗后淋巴细胞活性明显增强,使患者的生活质量得到显著提高^[23-24],同时该方在临床多年的应用中也显示出良好的疗效。

4 结论

综上所述,自拟健脾补肾和胃组方联合化疗可以提高晚期大肠癌患者的生活质量,从而进一步提高临床疗效,其机制可能与改善凋亡调控蛋白表达水平,上调抑癌基因 Bax,下调促癌基因 Bcl-2 水平有关,值得临床进一步推广应用及研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Goodarzi E, Beiranvand R, Naemi H, et al. Worldwide incidence and mortality of colorectal cancer and human development index (HDI): An ecological study [J]. *World Cancer Res J*, 2019, 6: e1433.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [3] Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(2): 341-353.
- [4] Petersson J, Bock D, Martling A, et al. Increasing incidence of colorectal cancer among the younger population in Sweden [J]. *BJs Open*, 2020, 4(4): 645-658.
- [5] Song M, Qian C, Zhang T, et al. Salvia miltiorrhiza Bunge aqueous extract attenuates infiltration of tumor-associated macrophages and potentiates anti-PD-L1 immunotherapy in colorectal cancer through modulating Cox2/PGE2 cascade [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 316: 116735.
- [6] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 344-345.
- [7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 5, 61.
- [8] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范 (大肠癌分册) [M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1999: 810-811.
- [9] Nicholls RJ, Zinicola R, Haboubi N. Extramural spread of rectal cancer and the AJCC Cancer Staging Manual 8th edition, 2017 [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1394-1395.
- [10] 杨春波, 劳绍贤, 危北海, 等. 胃肠疾病中医症状评分表 (中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会, 2010, 苏州) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2011, 19(1): 66-68.
- [11] 周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 47-48.
- [12] Cahyadi A, Ugrasena IDG, Andarsini MR, et al. Relationship between Bax and Bcl-2 Protein Expression and Outcome of Induction Phase Chemotherapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(5): 1679-1685.
- [13] Zhao C, Ghosh B, Chakraborty T, et al. Bavachinin mitigates DMH induced colon cancer in rats by altering p53/Bcl2/BAX signaling associated with apoptosis [J]. *Biotech Histochem*, 2021, 96(3): 179-190.
- [14] Michie J, Kearney CJ, Hawkins ED, et al. The Immuno-Modulatory Effects of Inhibitor of Apoptosis Protein Antagonists in Cancer Immunotherapy [J]. *Cells*, 2020, 9(1): 207.
- [15] Kim HK, Kim SA, Jung EK, et al. Inhibitor of apoptosis protein Livin promotes tumor progression and chemoradioresistance in human anaplastic thyroid cancer [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(4): 18.
- [16] Ramesh P, Medema JP. BCL-2 family deregulation in colorectal cancer: Potential for BH3 mimetics in therapy [J]. *Apoptosis*, 2020, 25: 305-320.

- 171-173,177.
- [10] 张宁,罗石任. 附子理中丸联合双歧杆菌四联活菌片治疗 2 型糖尿病性腹泻(脾肾阳虚证)的效果及对胃肠道微生态、炎症指标的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023,8(3):125-127.
- [11] 杨霞,吉红玉,邸莎,等. 附子临床应用及其用量[J]. 吉林中医药,2019,39(9):1154-1157.
- [12] 张君合,潘赐明,荆玉斐.《伤寒论》干姜、附子药对证治规律与量效关系[J]. 西南医科大学学报,2022,45(2):146-150.
- [13] 董艳,姚魁武,王阶. 辨姜及其炮制品药理和临床运用特点[J]. 中国中药杂志,2018,43(10):2020-2024.
- [14] 张璐,王建,赵艳玲. 附子与干姜配伍的药理学研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(11):1441-1443,1446.
- [15] Liu J, Tan Y, Ao H, et al. Aqueous extracts of Aconite promote thermogenesis in rats with hypothermia via regulating gut microbiota and bile acid metabolism[J]. Chin Med,2021,16(1):29.
- [16] Kuretu A, Arineitwe C, Mothibe M, et al. Drug-induced mitochondrial toxicity: Risks of developing glucose handling impairments [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023,14:1123928.
- [17] 徐桐,丛竹凤,贺梦媛,等. 干姜的研究进展及质量标志物分析[J]. 山东中医杂志,2022,41(5):569-575.
- [18] 付加雷. 姜油酮的现代药理作用研究进展[J]. 环球中医药,2022,15(9):1736-1741.

(收稿日期:2023-11-11)

(上接第 1016 页)

- [17] Placzek WJ, Wei J, Kitada S, et al. A survey of the anti-apoptotic Bcl-2 subfamily expression in cancer types provides a platform to predict the efficacy of Bcl-2 antagonists in cancer therapy[J]. Cell Death Dis,2010,1:e40.
- [18] Bruckheimer EM, Cho SH, Sarkiss M, et al. The Bcl-2 gene family and apoptosis[J]. Adv Biochem Eng Biotechnol,1998,62:75-105.
- [19] Socha DS, Zhao X, Bodo J, et al. Decreased BIM expression in BCL2-negative follicular lymphoma; a potential mechanism for resistance to apoptosis[J]. Hum Pathol, 2021,107:1-8.
- [20] Tang D, Lam C, Bauer N, et al. Bax and Bak knockout apoptosis-resistant Chinese hamster ovary cell lines significantly improve culture viability and titer in intensified fed-batch culture process[J]. Biotechnol Prog,2022,38(2):e3228.
- [21] Bian Y, Wang G, Zhou J, et al. Astragalus membranaceus (Huangqi) and Rhizoma curcuma (Ezhu) decoction suppresses colorectal cancer via downregulation of Wnt5/ β -Catenin signal[J]. Chin Med,2022,17(1):11.
- [22] 张国磊,王宇立,诸君,等. 基于脾虚理论探讨肿瘤微环境及健脾中药的调节作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2023,32(4):534-551.
- [23] Chen Z, Liu L, Gao C, et al. Astragali Radix (Huangqi): A promising edible immunomodulatory herbal medicine[J]. J Ethnopharmacol,2020,258:112895.
- [24] Collignon A, Silvy F, Robert S, et al. Dendritic cell-based vaccination: powerful resources of immature dendritic cells against pancreatic adenocarcinoma[J]. Oncoimmunology, 2018,7(12):e1504727.

(收稿日期:2024-03-23)