

中药逆转非小细胞肺癌多药耐药机制研究^{*}

郑莉莉¹, 李泽庚^{1△}, 王婕琼²

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038; 2. 浙江省立同德医院呼吸内科, 浙江 杭州 310012)

摘要: **目的** 整理和分析中医药逆转非小细胞肺癌的基本情况, 力求为中医药逆转非小细胞肺癌多药耐药的研究提供思路。**方法** 查阅近年来关于中医药逆转非小细胞肺癌多药耐药的相关文献, 从中药复方、单味中药、中药注射剂、中药单体药物剂型多样等方面进行综述。**结果** 中药对于 NSCLC 化疗耐药干预主要体现在调节机体免疫功能、抑制肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞的凋亡、抗肿瘤血管生成、逆转肿瘤细胞多药耐药的作用。**结论** 中药有高效、低毒、多靶点的特点, 在逆转多药耐药非小细胞肺癌上显示出其独特的优势。正气亏虚、阴阳不和、邪毒侵肺、痰瘀内聚是肺癌发病的基本病机。在辨证的基础上巧妙地运用“以毒攻毒法”, 把辨证与辨病相结合。

关键词: 非小细胞肺癌; 化疗耐药; 中医药; 逆转; 正虚邪聚

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)02-0098-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.02.023

肺癌是恶性肿瘤中致死率最高的肿瘤, 是人类死亡的最常见原因之一, 全球每年约有 150 万人死于肺癌, 其中非小细胞肺癌(NSCLC)几乎占肺癌的 85%。80%的肺癌的患者在确诊时通常已处于中晚期, 错失了最佳手术时机, 此时化疗在中晚期肺癌的治疗中发挥了至关重要的作用^[1]。但是化疗耐药严重影响了临床疗效, 尤其是非小细胞肺癌化疗效果不佳。在中医药治疗肺癌的临床实践中, 我们逐渐认识到正确运用中医扶正驱邪的治法, 能调和人体的气血阴阳, 增强机体抵御外邪的能力, 提高免疫力, 抑制癌肿发展、延缓病情进展、延长生命。现笔者就中医药逆转非小细胞肺癌多药耐药机制进行初步探讨。

1 中药干预非小细胞肺癌化疗耐药的机制研究

1.1 降低 P-gp 和 MRP 能量依赖性药物排出性膜泵的作用

P-gp 是多种耐药细胞的细胞膜上高表达的多药转运蛋白^[2]。MRP 是人类多药耐药相关的跨膜蛋白, 两者均具有能量依赖性跨膜药物外输泵的功能, 可以将细胞内的多种抗肿瘤药物泵出细胞外, 从而降

低胞内药物的浓度, 使之达不到杀灭肿瘤细胞所需要的药物浓度, 导致了化疗多药耐药(MDR)^[3]。

P-gp 过度表达是肿瘤多药耐药产生的关键因素, 因此通过直接调控 P-gp 及 P-gp 相关的上下游通路的表达, 能够影响肿瘤细胞耐药。目前这方面的药物中药单体居多, 包括桑色素、根皮素、鹰嘴豆芽素 A、水飞蓟素、柚皮素、泽泻萜醇、高三尖杉酯碱、青蒿琥酯、蟾蜍灵、汉防己甲素、防己诺林碱等均可显著增加化疗药物在耐药肿瘤细胞中的量、增强药物的细胞毒性。

何欣等研究发现丹参酮 II A 能显著降低肿瘤患者体内 P-gp、TOPO II 的表达, 从而提高抑瘤率及肿瘤细胞的凋亡率^[4]。朱志图等研究发现蟾蜍灵能够抑制肺癌细胞 A549 的增殖, 并诱导其凋亡; 并且在抑制肺癌细胞 A549 增殖同时, 下调凋亡抑制蛋白 Livin 的活性及活化 Caspase-3。张哲民等, 研究显示黄芪在非小细胞肺癌化疗中发挥重要的作用, 其能够降低抑制性 T 细胞, 保护 T 细胞功能, 且对 B 细胞具有保护作用 and 双向调节作用, 从而增强机体免疫功能,

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81503548)

收稿日期: 2017-02-18

作者简介: 郑莉莉(1991-), 女, 安徽合肥人, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治呼吸病。

△通信作者: 李泽庚, E-mail: li6609@126.com

使癌症患者的免疫系统保持正常水平。

中药单体亦可对细胞核药物外排功能产生抑制作用。研究发现人参皂苷在抗肿瘤方面具有显著的优越性,其可能是通过不断调整 Rg3 的浓度上调转移抑制基因 nm23,使过度表达的 MDR-1、MRP 的表达减弱,从而中度逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞耐药^[5]。浙贝母碱通过抑制 ERCC1 mRNA 和 LRP 蛋白表达,促进细胞凋亡、从而达到逆转肺腺癌 A549/DDP 细胞株多药耐药的目的。此外还有研究发现,浙贝母总生物碱在体内外均可逆转 A549/DDP 细胞对 DDP 的耐药性,其机制与降低 MDR1 mRNA 和 P-gp 蛋白表达有关。

1.2 减弱 LRP 引起的细胞核屏蔽功能

刘津等实验研究发现 P-gp、多药耐药相关蛋白被认为在肿瘤多药耐药中起着重要作用,其中肺耐药相关蛋白(LRP)通过靶点屏蔽机制,阻止以细胞核为靶点的化疗药物进入细胞核,并将药物转运到细胞质的囊泡中,以胞吐的方式排出细胞,从而化疗药物将不能发挥作用。Schuurhuis^[6-7]等实验发现 LRP78%的细胞系为阳性,其在几乎所有的肿瘤中呈阳性表达,主要是通过介导细胞核、细胞浆等物质的转运,胞吐等药物泵的作用,诱导产生 MDR。其中对卡铂、顺铂等化疗药物的耐药尤为突出。

唐晓勇、宁晓红研究表明浙贝母碱通过下调 LRP 的蛋白表达,抑制 ERCC1 mRNA 表达,逆转肺腺癌 A-549/DDP 细胞株的多药耐药^[8-9]。张书臣等研究发现乾坤胶囊不仅可以调整 NSCLC 患者 T 细胞亚群的水平,逆转其细胞免疫抑制的状态,增强宿主的抗肿瘤免疫,还能够降低 LRP 在晚期非小细胞肺癌肺组织中的表达,从而对非小细胞肺癌的化疗治疗起着增效减毒的辅助作用。

1.3 降低谷胱甘肽-s-转移酶(GST)参与的细胞药物代谢作用

谷胱甘肽-s-转移酶(GST)是人体内一个多功能的Ⅱ相代谢酶家族,在解毒、抗肿瘤及抗诱变过程中发挥着重要的作用。通过催化 GSH 与亲电子物质结合,促进其在细胞内的降解和(或)分泌至细胞外;GST- π 亦可通过非酶结合的方式,增加细胞内毒性物质的外排,并诱导 DNA 修复保持细胞基因的完整性^[10-11]。

黄学德^[12]等临床研究显示 GST- π 在不同的病理类型、分化程度和临床分期的肺癌中表达各有差异,且含顺铂化疗方案治疗 NSCLC 患者,GST- π 表达阳性组的有效率显著低于阴性组,说明 GST- π 的高表达与肺癌多药耐药有关。

韩志刚等^[13-15]发现晚期非小细胞肺癌患者血清 GST- π 阳性率高于小细胞肺癌和正常人,但低于组织中 GST- π 阳性率。GST- π 表达阳性者对顺铂的敏感性明显下降,说明对肿瘤的耐药性高,因此,GST- π 的表达在 NSCLC 的肿瘤耐药中起着重要作用。

张彩兰^[16-17]等通过免疫组化法检测 58 例肺癌患者 GST- π 的表达情况,发现 GST- π 在非小细胞肺癌多耐药细胞系中呈高水平表达,尤其是在以阿霉素、顺铂、环磷酰胺为主要化疗药物的病例中,GST- π 在化疗前后有升高的表现,由此可见 GST- π 对化疗药物有耐药性。

1.4 减弱 ERCC1 参与的细胞核酸修复作用

生物细胞内的 DNA 分子受到损伤以后恢复结构的现象被称为 DNA 损伤修复^[18]。DNA 的损伤修复方式包括光修复、核苷酸切除修复、碱基切除修复、错配修复及 DNA 双链断裂修复。切除修复交叉互补基因 1 (ERCC1) 和 O6 烷基鸟嘌呤 DNA 烷基转移酶 (AGT) 是 DNA 常见的损伤修复成分。董云等^[19-20]研究显示在某些肿瘤细胞中,ERCC 1mRNA 的表达水平降低,表明了核苷酸剪切修复能力的减弱。抑制 ERCC 1 在耐药细胞中的表达,减少其对损伤 DNA 的修复,在一定程度上可以抑制细胞对铂类药物的耐药性,因此 ERCC1 高表达可能与耐药相关。夏莹等^[21]采用 RNA 干扰技术切除修复 ERCC 1 逆转耐顺铂人肺腺癌细胞 A549/CDDP 的耐药性,研究显示 RNA 干扰技术封闭 ERCC 1 基因可较大程度逆转耐顺铂人肺腺癌细胞的耐药性,且呈一定的浓度依赖性;ERCC 1 基因可作为逆转肺癌耐药治疗的有效靶点。有研究证实 ERCC1 在铂类药物的耐药中发挥重要的作用,其表达水平的高低与化疗药物的疗效及生存期呈负性相关^[22]。

1.5 改善抗凋亡机制失衡

Bcl-2 蛋白家族及其家族成员共同构成一个异常错综复杂的网络体系,调控细胞凋亡的整个过程。Bcl-2 家族成员都包含 1-4 个 BH1-4,其中 BH4 是

抗凋亡蛋白特有的结构域, BH3 是与促进凋亡有关的结构域。Bcl-2 家族包含抑制和促进细胞凋亡两类功能相反的蛋白质: (1) 诱导凋亡的蛋白质包括 Bax、Bik、Bak 和 Bad 等; (2) 抗凋亡的蛋白质包括 Bcl-2 和 Bel-xl 等^[23-24]。

齐世美等^[25]研究发现 survivin 的表达与细胞增生有关, 且 Survivin 和 bcl-2 的抗凋亡机制既存在协同的一面, 又存在互补的一面。智慧等^[26]通过 PCR 及 Western blot、检测发现抗凋亡蛋白 bcl-2 在 SGC7901/VCR 细胞中呈高表达; 在耐药株中上调 mi R-125b 能显著抑制 bcl-2 蛋白表达水平, 增加细胞对化疗药物的敏感性。张海燕等^[27]研究发现 Survivin 存在于大多数肿瘤细胞中, 在肿瘤发生的过程中扮演了非常重要的角色, 同时 Survivin 的表达可抑制肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 与肿瘤的预后密切相关。实验研究发现细胞凋亡在肿瘤发病机制中主要起着负性调控的作用, 其可以遏制肿瘤细胞的快速生长^[28]。凋亡促进因子 p53、Fas 等和凋亡抑制因子如 Bcl、survivin 等共同调控肿瘤细胞的凋亡过程。其中, survivin 是迄今发现的最强的凋亡抑制因子。

1.6 提高 DNA 拓扑异构酶 II (Topo II) 活性

区别与正常细胞, 拓扑异构酶在肿瘤细胞中呈现高水平表达且不受其他因素的控制, 降低 DNA 拓扑异构酶的活性就能遏制肿瘤细胞快速生长, 因此拓扑异构酶抑制剂成为一种新型的靶向抗癌药物^[29]。研究发现, 通过抑制 Topo I 的催化活性并下调细胞中 Topo I 和 Topo II 的表达, 即能遏制肿瘤细胞快速增长, 扰乱肿瘤细胞的生存周期进而诱导细胞的凋亡及坏死^[30]。有研究证实, 对一种拓扑异构酶的选择性抑制可以造成另一种 DNA 拓扑异构酶的过度表达, 从而引起细胞耐药性的增加^[31]。

1.7 抑制上皮-间质细胞转化(EMT)

上皮-间质转化(EMT)在胚胎形态的形成、心脏的发育、慢性退行性纤维化以及肿瘤侵袭转移过程中都起着十分重要的作用。王津京等^[32]研究发现 NSCLC 对 EGFR-TKIs 产生获得性耐药后均伴有细胞 EMT 变化及 IGF-1R 信号蛋白的激活, 提示阻断 IGF-1R 或逆转 EMT 有望能逆转 EGFR-TKIs 获得性耐药。朱智杰等^[33]研究发现上调 B7-H1 可以使

NSCLC 出现免疫逃逸进而导致耐药, EMT 并非永久的, 在一定的条件下可以发生阻断甚至逆转, EMT 的发生还可以作为早期肿瘤诊断的标记。屈洪波等^[34]动物实验研究显示 TGF- β 1 可诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞发生 EMT 并增加其侵袭性, 且 TGF- β 1 这种诱导作用能被 FOXC2-si RNA 所逆转, 并降低细胞的侵袭能力。

2 中药干预化疗耐药的证治特点

2.1 健脾润肺, 活血化痰, 解毒清热

靳超等^[35]临床研究认为鸦胆子油联合艾迪注射液静滴治疗能提高 NSCLC 化疗患者生活质量, 并减少毒副反应。艾迪注射液的有效成分主要为人参皂苷、黄芪皂苷、刺五加多糖及去甲斑蝥素等, 具有显著的抗肿瘤作用, 同时又能够扶助正气, 增强人体免疫力。艾迪注射液由黄芪、刺五加、斑蝥等组成, 具有清热解毒、消痰散结、增强抵抗力等功效, 能明显抑制 NSCLC 新生血管的生成。而鸦胆子油能够促进 G0、G1、G2、S 和 M 期肿瘤细胞的变形坏死, 因此广泛应用于消化道、脑肿瘤及肺癌等恶性肿瘤的治疗, 两药同用, 共同完成解毒扶正之功。

2.2 益气养阴, 理气通络, 解毒散结

张星星等^[36-37]实验研究发现芪玉三龙汤有抗肿瘤的功效, 联合化疗药能够协同促进肿瘤细胞的凋亡和坏死, 明显增加 CD4+ 比例, 升高 IL-2 浓度, 并且可以降低 CD8+ 的水平和 IL-10 含量, 对 NSCLC 化疗起到增效减毒的作用。方中黄芪益气升阳、托毒排脓, 龙葵性寒、味甘苦, 清热解毒、活血消肿; 莼藜、地龙、泽漆化痰消积、解毒散结; 白花蛇舌草具有活血化瘀、消肿软坚等功效, 莪术行气破血、消积止痛, 薏苡仁味甘淡, 归脾、胃、肺经, 能利湿健脾, 清热排脓, 玉竹养阴生津, 川贝母化痰润肺、消肿散结。诸药合用, 共奏益气养阴、化痰祛瘀、解毒散结之功。

2.3 益气扶正, 破血逐瘀解毒

徐萌等^[38]研究发现益气扶正中药可显著干预肺癌耐药的作用, 并通过线粒体相关分子 Caspase-3 和 caspase-8 效应协同阿霉素参与对肺癌耐药细胞的体外诱导凋亡作用。其方中人参、黄芪补益肺脾, 蟾酥、斑蝥破血逐瘀解毒抗癌。纪宁等^[39]临床研究发现艾迪注射液对肺癌 SPC-A-1 细胞的增殖具有显著的抑制作用, 明显诱导 SPC-A-1 细胞 G2/M 期阻滞

并引起细胞凋亡。

2.4 益气养精,运脾清热化湿

龚亚斌等^[40]总结多年的临床经验研制出抗癌增效方。该方主要由生黄芪、黄精、灵芝、姜川连、制苍术等组成。生黄芪补肺脾之气,黄精补肾益精,二者共奏益气养精之效。灵芝具有补气养血、填精益髓之功效为臣药。制苍术燥湿健脾、祛风除湿,黄连清热燥湿、泻火解毒,对化疗引起的脾胃失调起到运脾化湿和胃的作用,机能发挥扶助正气的作用,又不因滋腻损伤脾胃,影响中药药物的吸收,起到了扶正、增强患者体质、提高化疗疗效、减轻化疗引起的毒副反应的效果,以达到提高治疗癌症疗效的目的。

3 小结与展望

MDR 的机制十分复杂,中药对于 NSCLC 化疗耐药干预主要是通过减少化疗药物的外排,抑制细胞核屏蔽功能、较少药物的代谢,调整凋亡机制失衡等方面。研究涉及中药复方、单味中药、中药注射剂、中药单体药物剂型等。正气亏虚、阴阳不和、邪毒侵肺、痰瘀内聚是肺癌发病的基本病机。因此中药干预主要以扶正祛邪、减毒增效的治疗原则,正气亏虚是本,邪毒侵肺、痰瘀内聚是标,肺络痹阻是肺癌形成和发展的重要病机。同时充分运用了有毒动物类药的解毒抗癌作用,把辨证与辨病相结合。根据中医整体观念,肺癌病变主要涉及肺、脾、肾三脏。中药具有整体调控和多因素调节的作用。其在化疗过程中主要是一个减副增效的作用,可以与化疗药物起到相互协同的作用,减少化疗药物所致的多药耐药的发生,调节细胞免疫,稳定机体内环境,对于预防、延缓和逆转耐药显得尤为重要,尤其是虫类药物的作用在这一领域有广泛的研究前景。

虽然中药在微观和宏观上对 NSCLC 化疗耐药作了较多的研究,但是也面临一些问题。由于化疗药物耐药机制十分复杂,一种化疗药物的耐药产生涉及到多个耐药机制的参与,针对这样的耐药机制以及不同的个体,无法确定中药的种类、剂量以及疗程,如何在尽量减少中药不良反应下达到逆转耐药效果,并延长抗耐药时间。这些都需要我们深入研究并进一步解决的问题。

参考文献:

[1] 张星星,童佳兵,杨程,等. 芪玉三龙汤平衡肺癌小鼠

TH1/TH2 漂移相关机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11): 131-136.

- [2] 刘中良, 沈小珩. 中医药逆转非小细胞肺癌化疗耐药研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(11): 2589-2592.
- [3] 杨巧, 庄英帆. 肿瘤多药耐药治疗策略: P-gp 抑制剂研究进展 [J]. 海南医学, 2011, 22(6): 112-115.
- [4] 李元滨, 林丽珠. 中药多靶点逆转肺癌多药耐药机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8): 232-236.
- [5] 刘小菊, 刘红云, 王海娟, 等. 肺腺癌 A549/DDP 细胞多药耐药机制及中药逆转剂的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(21): 227-230.
- [6] Schuurhuis GJ, Broxterman HJ, de Lange JH, et al. Early multidrug resistance, defined by changes in intracellular doxorubicin distribution, independent of P-glycoprotein [J]. Br J Cancer, 1991, 64(5): 857-861.
- [7] 唐海桦, 梁钢. 肺耐药相关蛋白的研究进展 [J]. 医学综述, 2008, 14(3): 462-463.
- [8] 唐晓勇, 唐迎雪, 许鹏, 等. 浙贝母碱对 A549/顺铂耐药肺癌细胞株核苷酸 ERCC1 基因及 LRP 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(12): 1490-1494.
- [9] 宁晓红, 王毓洲, 孙昭, 等. ERCC1 对晚期非小细胞肺癌一线含铂化疗疗效的预测价值 [J]. 协和医学杂志, 2010, 1(2): 155-159.
- [10] Medeiros R, Pereira D, Afonso N, et al. Platinum/paclitaxel-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: glutathione S-transferase genetic polymorphisms as predictive biomarkers of disease outcome [J]. Int J Clin Oncol, 2003, 8(3): 156-161.
- [11] Hsu CH, Chen CL, Hong RL, et al. Prognostic value of multidrug resistance 1, glutathione S-transferase- π and p53 in advanced nasopharyngeal carcinoma treated with systemic chemotherapy [J]. Oncology, 2002, 62(4): 305-312.
- [12] 黄学德, 汪庆余, 熊吕平, 等. 谷胱甘肽-S-转移酶- π 表达对非小细胞肺癌化疗效应的影响及临床意义 [J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2011, 4(5): 373-376.
- [13] 韩志刚, 单利, 刘春玲. 晚期非小细胞肺癌患者血清酸性谷胱甘肽-S-转移酶的表达及临床意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2007, 34(5): 336-339.
- [14] Schipper DL, Wagenmans MJ, Peters WH, et al. Glutathione S-transferases and iododeoxyuridine labelling index during chemotherapy of gastric cancer [J]. Anticancer

- Res, 2000, 20(3A): 1705-1710.
- [15] 张帆, 漆林涛, 陈惠帆, 等. 卵巢癌中 P-GP 与 GST- π 的表达对化疗耐药的预测价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2001, 23(4): 313-316.
- [16] 张彩兰, 刘斌, 杨艳丽, 等. 多药耐药基因 PgP、ToPo-II、GST- π 与 Ki-67 在肺癌中的表达及其临床病理学意义[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(1): 81-84.
- [17] 刘欣燕, 张书敏, 邢秋月, 等. 非小细胞肺癌 P-gp、LRP、MRP 和 GST- π 表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(8): 1444-1447.
- [18] 王辉, 田波, 鲁常青. 多柔比星对 P53 缺陷细胞 MDA-MB-231 表达乳腺癌易感基因 1 和聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶的影响[J]. 临床荟萃, 2013, 28(4): 416-420.
- [19] 董云, 李志革. ERCC1、BRCA1 在非小细胞肺癌的表达与顺铂耐药的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(5): 1037-1041.
- [20] 张晶晶, 吕喜英. RCC1、EGFR 与 K-ras 在 NSCLC 治疗中的进展[J]. 承德医学院学报, 2011, 28(4): 426-430.
- [21] 夏莹, 胡成平, 张梅春, 等. 靶向 ERCC1 RNA 干扰对人肺癌细胞顺铂耐药的逆转[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志[J]. 2007, 14(6): 531-535.
- [22] 何锋, 李远航, 林钟轩. 非小细胞肺癌患者 ERCC1、TYMS、TUBB3、RRM1 表达及 EGFR (E19/E21) 突变率的检测[J]. 中华临床医师杂志, 2011, 5(5): 1447-1450.
- [23] Larminat F, Bohr VA. Role of the human ERCC-1 gene in gene-specific repair of cisplatin-induced DNA damage[J]. Nucleic Acids Res, 1994, 22(15): 3005-3010.
- [24] 赵小平, 钱关祥. Bcl-2 家族中唯 BH3 域蛋白的研究进展[J]. 生命科学, 2005, 17(5): 411-413.
- [25] 齐世美, 毕富勇. Survivin 与 bcl-2 相关性研究进展[J]. 皖南医学院学报, 2006, 25(1): 71-73.
- [26] 智慧, 朱伟, 王同彬, 等. miR-125b 靶向抑制 BCL2、MCL1 表达对胃癌 SGC7901/VCR 细胞多药耐药性的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(6): 777-782.
- [27] 张海燕, 高大新, 刘国良. Survivin 基因及其与肿瘤靶向治疗[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(10): 787-790.
- [28] 徐纪香, 李珊珊, 董雪蕾. Survivin、细胞凋亡与恶性肿瘤[J]. 医学综述, 2004, 10(1): 14-16.
- [29] 杜可杰, 王忆, 梁捷雯, 等. DNA 拓扑异构酶抑制剂[J]. 化学进展, 2013, 25(4): 545-554.
- [30] 陈列松, 虞莹, 王攀, 等. 新型拓扑异构酶抑制剂抗肿瘤活性及其机制研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(9): 553-562.
- [31] Bonner JA, Kozelsky TF. The significance of the sequence of administration of topotecan and etoposide[J]. Cancer Chemother. Pharmacol, 1996, 39(1-2): 109-112.
- [32] 王津京, 张为民, 陈蓓, 等. 上皮-间质转化和胰岛素样生长因子 I 型受体在非小细胞肺癌 EGFR-TKIs 获得性耐药中的作用[J]. 肿瘤, 2013, 33(2): 103-110.
- [33] 朱智杰, 阮君山, 李尧, 等. Wnt 信号通路诱导肿瘤细胞上皮间质转化的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(7): 904-907.
- [34] 屈洪波, 吴诚义, 范原铭, 等. 沉默 FOXC2 对 TGF- β 1 诱导的 MCF-7 细胞上皮-间质转化的逆转作用[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(5): 850-856.
- [35] 靳超, 张晓. 鸦胆子油联合艾迪注射液静滴治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(5): 142-145.
- [36] 张星星, 童佳兵, 李泽庚. 芪玉三龙汤对荷肺癌小鼠免疫功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(11): 2038-2043.
- [37] 童佳兵, 张星星, 李泽庚. 芪玉三龙汤调节 microRNA21 及 PTEN 的表达抑制肺癌肿瘤生长[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1585-1589.
- [38] 徐萌, 张国军, 潘兰红, 等. 益气扶正中药对肺癌耐药调控的线粒体相关分子效应[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(13): 725-728.
- [39] 纪宁, 朱蕙霞, 季斌. 艾迪注射液对肺癌细胞 A549 放射增敏作用的实验研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(1): 60-64.
- [40] 龚亚斌, 徐振晔. 徐振晔教授治疗晚期非小细胞肺癌经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(1): 12-14.
- (编辑: 徐建平)