

鼻咽癌细胞周期调控机制及其中药治疗的研究进展^Δ

王蔓莉*,徐勤[#](桂林医学院,广西桂林 541004)

中图分类号 R739.63;R730.231 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1144-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.48

摘要 目的:了解鼻咽癌细胞周期调控机制及其中药治疗的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对鼻咽癌细胞周期调控机制及鼻咽癌中药治疗的研究结果进行归纳、总结。结果:中药有效成分主要通过影响细胞周期基因的表达、启动细胞周期检测点以及调节相关信号转导通路,导致鼻咽癌细胞周期阻滞或细胞凋亡。结论:将传统中医药与现代分子生物学结合起来,筛选出通过调控细胞周期而诱导肿瘤细胞分化和凋亡的新药,可为鼻咽癌的治疗提供新方案。

关键词 鼻咽癌;细胞周期调控;中药治疗

鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma, NPC)为我国南方地区高发恶性肿瘤,目前放疗为其主要治疗方法,但其副作用大,且5年复发率高。寻找廉价、安全、副作用小的治疗药物已成为鼻咽癌治疗的必然趋势。研究表明,恶性肿瘤最基本的生物学特征之一是细胞周期调控紊乱导致的细胞恶性转化和肿瘤细胞失控性增殖^[1],细胞周期调控相关的因子能够参与肿瘤细胞增殖、分化,并在肿瘤发生发展中扮演重要角色。近年来,关于中草药有效成分对细胞周期及其调控分子影响的研究不断增多^[2]。本文就鼻咽癌细胞周期调控机制与鼻咽癌中药治疗的研究进展进行简要概述。

1 细胞周期调控

细胞周期(Cell cycle)是指细胞从一次分裂完成开始到下一次分裂结束所经历的全过程,分为间期与分裂期两个阶段。与细胞周期调控有关的分子主要包括三大类:细胞周期蛋白(Cyclin)、细胞周期蛋白依赖性激酶(Cyclin-dependent kinase, CDK)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子(CDK inhibitor, CKI)。上述细胞周期基因(Cell division cycle gene, CDC)中,CDKs是调控网络的核心,Cyclins对CDKs具有正性调控作用,CKIs有负性调控作用,共同构成了细胞周期调控的分子基础。细胞周期调控与肿瘤的发生发展关系密切。在细胞周期进程中存在G₁/S期、S期及G₂/M期检测点。

1.1 G₁/S期检测点

在真核细胞周期检测点中,G₁/S启动细胞周期,促进细胞增殖,为主要的调控点,细胞在该检测点对各类生长因子、分裂原及DNA损伤等复杂的细胞内外信号进行整合和传递,决定细胞是否进行分裂、发生凋亡或是进入G₀期^[3]。G₁/S期检测点检测到DNA损伤后通过CyclinD1蛋白的快速降解来启动G₁期的快速停滞反应,然后通过依赖p53的修复途径维持G₁期的延迟停滞状态,共同调节使细胞停滞在G₁期^[4]。一旦细胞出现DNA损伤,p53基因试图在DNA复制之前修复损伤的DNA

或者诱导细胞凋亡。如果p53基因缺失,即便细胞周期还能正常进行,细胞也会停止对DNA的损伤修复,并且不能进入凋亡,使细胞异常增殖导致肿瘤发生^[5]。有研究发现,姜黄素能抑制鼻咽癌细胞增殖,通过胞外信号调节蛋白激酶(ERK)1/2介导的信号途径上调FOXO3a上游因子p53蛋白的表达,从而诱导细胞凋亡^[6]。吴冬梅^[7]的研究显示,盐酸千金藤碱通过调节细胞中GADD45a、p21、p15等基因的表达,影响鼻咽癌细胞CNE-1、CNE-2、5-8F、SUNE-1等的细胞活力,将细胞周期阻滞于G₀/G₁期并诱导细胞凋亡,提示抑制鼻咽癌细胞增殖和诱导凋亡是多个基因共同作用的结果。黄荆子乙酸乙酯提取物(Evn-50)是从黄荆子植物中提取出来的富含芳基二氢萘类木脂素化合物,通过上调p27基因或是下调CDK2基因的表达,有效抑制CyclinE/CDK2复合物的激酶活性,从而使细胞周期停滞在G₁期,进而抑制鼻咽癌CNE-1细胞增殖^[8]。和厚朴酚(Honkiol, HNK)协同青蒿素(Artemisinin, ART)通过下调CyclinD1、CyclinE1基因上调p27基因的表达,将CNE-2细胞周期阻滞于G₀/G₁期(90.78%),这有可能是HNK+ART抗CNE-2细胞增殖的作用机制之一^[9]。

1.2 S期检测点

S期检测点由损伤检测和复制检测两个方面组成,通常损伤检测点因子是复制检测点的上游调控因子。S期检查DNA损伤的机制目前尚不明确。当DNA受到损伤时,首先会引起细胞周期停滞,其机制可能是ATM蛋白(由共济失调-毛细血管扩张突变基因编码)和ATR蛋白(Rad-3相关蛋白)识别DNA损伤,激活细胞S期检测点,并使DNA损伤信号转导通路相关蛋白如p53、c-Abl和复制蛋白A等磷酸化。其中,ATM磷酸化Nibrin而活化Nbs1/Nibrin与Mer1/Rad50形成的复合物,可激活S期检测点^[10]。在棉酚抑制鼻咽癌细胞增殖的研究中,发现其可通过抑制c-Myc的信号转导通路来介导S期细胞周期阻滞^[11]。刘晓春等^[12]发现,芒果苷能明显抑制鼻咽癌CNE-3细胞的增殖,并具有S期与G₂期阻滞效应,初步证实芒果苷在鼻咽癌药物治疗中具有潜在的应用价值。Zhang M等^[13]发现,白藜芦醇作用于鼻咽癌细胞后能降低Akt1的磷酸化水平,下调p70S6K和p-4E-BP-1蛋白及与细胞周期调控相关蛋白的表达,从而阻断pAkt/p70S6K信号通路,发挥其抗增殖和周期阻滞作用。石上柏提取物能诱导鼻咽癌细胞S期阻滞,可

^Δ 基金项目:广西科技厅重大专项计划资助(No.桂科重12118005-2-3);广西教育厅重点资助项目(No.201202ZD067)

* 硕士研究生。研究方向:肿瘤病理生理学。电话:0773-5893190。E-mail: manli0504@126.com

[#] 通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:肿瘤病理生理学与药动学。电话:0773-5893190。E-mail: xuqincpu@126.com

能为细胞周期特异性药物,可诱导鼻咽癌细胞凋亡,其作用机制与 Bax、Bcl-2 蛋白表达改变有关^[14]。

1.3 G₂/M 期检测点

G₂ 期检测点是控制细胞进入 M 期的检测点,可防止受损伤和未完成复制的 DNA 进入有丝分裂。p53 抑制 CDC2 活性是 DNA 损伤诱导 G₂ 期阻滞的关键机制和主要途径,因此 p53 基因缺失导致的 G₂ 期检测点缺陷与许多肿瘤的发生有关^[15]。细胞损伤后,磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)家族成员(DNA-PK、ATM 和 ATR)被激活,并开始转录与 DNA 损伤修复和细胞周期转换相关的基因。PI3K 家族成员可直接磷酸化 p53 蛋白,导致 Chk1 和 Chk2 激酶的激活^[16]。Chk1 和 Chk2 磷酸化 CDC25C 的 Ser-216,从而在 CDC25C 上生成一个结合位点,14-3-3σ 蛋白结合该位点,使 CDC25C 从核中运出,抑制细胞质中的磷酸化,从而抑制 CDC2 的活性,使细胞阻滞在 G₂ 期^[17]。另外,14-3-3σ 蛋白缺失引起的 G₂ 期检测点缺陷会使细胞过早进入有丝分裂而致肿瘤细胞的恶性增殖^[18]。姜黄素是从姜黄、莪术等的根茎中提取的一种植物多酚,其作用机制多种多样,如抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制血小板聚集、抗氧化和清除自由基等,可呈时间-剂量依赖性抑制 CNE-2 细胞生长,并且明显提高鼻咽癌细胞的放射敏感性,姜黄素与辐射(IR)联合作用时,与对照组(只加细胞不加药)比较,G₂ 期细胞比例显著增加^[19]。鹅不食草系菊科石胡荽属植物,其化合物类型主要有萜类、挥发油类、黄酮类、甾体类及其他类等,呈时效-量效关系抑制 CNE-1 细胞增殖,使细胞阻滞在 G₂ 期,通过增加凋亡促进因子细胞色素 C(Cytochrome c)和 Bax 蛋白含量,减少 Bcl-2 蛋白的表达,从而激活 Caspase3、Caspase8、Caspase9 蛋白;另外使 DNA 修复聚合酶 PARP 含量下降,同时激活内外两条凋亡途径来诱导细胞凋亡^[20]。

2 与细胞周期调控相关的信号转导通路

2.1 PI3K-Akt 信号通路

PI3K-Akt 信号通路^[21]可调节肿瘤细胞的增殖和存活,抑制细胞凋亡,其机制可能为:在一次细胞周期中,CyclinD1 蛋白对细胞周期 G₁/S 期转换至关重要,GSK3β 通过磷酸化作用促进泛素介导的 CyclinD1 蛋白降解,而磷酸化的 Akt 蛋白可直接抑制 GSK3β 激酶活性,阻止 CyclinD1 蛋白的降解;同时,Akt 蛋白对 CKIs(如,p27Kip1 和 p21Cip1)的表达具有负性调节作用,通过影响 p21Cip1 磷酸化和与 PCNA 结合而调节 p21Cip1 的活性,导致细胞增殖。因此,若能下调 Akt 基因及其上游调节因子表达,就可能将细胞周期阻滞在 G₁/S 期,从而抑制细胞生长或诱导细胞凋亡。姜黄素衍生物 FM0807 是将姜黄素改造后合成的亲脂性、药理活性、稳定性均较高的化合物,可与 Hsp90 结合从而抑制其分子伴侣功能,使得其客户蛋白 Akt、ERK1/2 与 Hsp90 的结合减少,从而影响 Akt 与 ERK1/2 蛋白的功能,细胞内的 p-Akt 与 p-ERK1/2 也随之减少,进而阻断了 PI3K/Akt 与 MAPK/ERK 两条信号转导通路,抑制鼻咽癌细胞的增殖,诱导其凋亡^[22]。PI3K-Akt 抑制剂 LY294002 为五羟黄酮的衍生物,能特异性地抑制 PI3K 的活性,与 PI3K 竞争性结合 ATP 位点,抑制 Akt 激活,对鼻咽癌细胞的侵袭和转移可能有抑制作用^[23]。目前,多数研究认为,这些药物可能是通过阻断 PI3K-Akt 信号通路而诱导肿瘤细胞凋亡。

2.2 p14^{ARF}-MDM2-p53 信号通路(p53 通路)

p14^{ARF}-MDM2-p53 信号通路在肿瘤发生与抑制过程中研究较多,其通过 p53 依赖性途径使细胞阻滞在 G₁/S 或 G₂/M 期,

引起细胞凋亡^[24]。研究指出,p53 基因不仅与 G₁ 期向 S 期转换密切相关,还通过激活下游基因 p21,抑制 CDC2 的活性,促使 14-3-3δ 表达和生长抑制;同时,介导 DNA 损伤诱导基因 45α-pha 与 CyclinB1-CDC2 形成复合物调控 G₂/M 期限制点,使细胞停滞于 G₂ 期^[25]。刘晓东等^[26]检测 p53 通路相关基因(p53、mdm2、p63)在鼻咽癌中的表达,通过免疫组化结果发现以上各因子的阳性表达率较正常组织均升高;此外,p14^{ARF} 还可通过 p53 非依赖性途径调节细胞周期和细胞凋亡。张东辉^[27]在运用杂色曲霉素(ST)作用于人胃黏膜上皮细胞的研究中发现,ST 可激活 ATM/ATR 及 p53-p21WAF1/CIP1 信号通路,诱导细胞 G₂ 期阻滞和凋亡,持续作用较长期时由 p53 介导的 G₂ 期阻滞和凋亡的退出可能是其致癌作用的分子机制之一。

2.3 p16-CyclinD1-CDK4/6-Rb 信号通路(Rb 通路)

众所周知,Rb 基因是重要的抑癌基因之一,其表达产物的缺失可以造成某些细胞过度增殖,从而形成肿瘤。Rb 抑癌的机制可能有两方面:一是 pRb 及其相关蛋白是决定细胞分裂、增殖、休止、分化的重要分子,非磷酸化的 pRb 与转录因子 E2F 结合而抑制其活性,阻止细胞从 G₁ 期进入 S 期;另外,pRb 通过 p53 依赖和非 p53 依赖凋亡途径来介导细胞凋亡。因此,在 G₁/S 期细胞周期调节中,p16-CyclinD1-CDK4/6-Rb 信号转导途径在细胞周期调控中起着重要作用。陶丽丽等^[28]在利用人参、三七、川芎提取物对血管平滑肌细胞衰老相关 β-半乳糖苷酶及 p16-CyclinD/CDK-Rb 通路影响的研究中发现,3 种中药提取物均有明显的周期阻滞作用;p16 和 Rb mRNA 表达升高,CyclinD1 和 CDK4 mRNA 表达下调;p16 蛋白表达增加,CyclinD1 蛋白、CDK4 蛋白和磷酸化 Rb 蛋白表达减少,以上均说明 3 种提取物可通过改变 p16-CyclinD/CDK-Rb 通路中因子的表达而发挥延缓 SHR VSMC 衰老的作用。刘建明^[29]的研究结果显示,p16-CyclinD1-pRb 通路异常与非小细胞肺癌(NSCLC)发病机制密切相关。因此,若同时存在 p16 基因的失活与 Rb 磷酸化的负调控,CyclinD1 基因过表达与 Rb 磷酸化的正调控,作为 Rb 磷酸化的上游激活物,p16 基因的失活与 CyclinD1 基因的过表达与鼻咽癌相关性程度,及两者在鼻咽癌的发生发展中是否存在平衡点、是否有量的关系,如何利用 p16、CyclinD1 的变异去早期诊断鼻咽癌和用反义 RNA 技术早期治疗鼻咽癌尚需进一步研究。

2.4 MAPK 信号通路

MAPK 是一类丝/苏氨酸蛋白激酶,MAPK 信号通路由 ERK、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK)/应激激活蛋白激酶(Stress-activated protein kinase, SAPK)、大丝裂原活化蛋白激酶(Big MAP kinase1, ERK5/BMK1)、p38MAPK 和 Nemo 样激酶(Nemo-like kinase, NLK)等亚家族组成,其活化后可激活核内转录因子以及其他蛋白激酶等多种底物,调节基因表达,参与细胞分裂、增殖、迁移、凋亡等多种生理过程。黄坊等^[30]在 ERK/MAPK 信号通路活性表达与鼻咽癌细胞增殖凋亡关系的研究中发现,鼻咽癌组织及 CNE-2Z 细胞中存在 p-ERK 蛋白的高表达和活化异常,p-ERK 可能通过上调 CyclinD1 和 Ki-67 蛋白的表达促进鼻咽癌细胞增殖并抑制其凋亡,其机制可能与 ERK 信号通路的持续激活以及 ERK 的高活性状态有关,因此该通路可能成为鼻咽癌治疗的新靶点。Mikhailov A 等^[31]指出,MAPK 信号通路通过影响 p38 的表达以及 MK2 激酶的活性,使细胞周期阻滞于 G₂/M 期。芦

荟大黄素(AE)是从大黄根茎中提取的具有抗肿瘤细胞增殖的药物成分,Lin ML等^[32]的研究表明,AE可引起NPC细胞周期阻滞在G₂/M期,其分子机制是通过抑制MMP-2蛋白的表达从而抑制MAPK/NF-κB信号通路。

2.5 Wnt/β-catenin 信号通路

Wnt/β-catenin信号通路在调控细胞生长和分化、胚胎发育和肿瘤的发生发展中起重要作用。因此,干预Wnt/β-catenin信号通路,调整靶基因表达,可以抑制鼻咽癌细胞生长,达到治疗肿瘤的目的。Fan JM等^[33]的研究发现,人参与多糖对鼻咽癌细胞有抑制增殖和促进凋亡作用,机制是人参与多糖可显著减少核内β-catenin和TCF4蛋白表达,并下调Bcl-2蛋白表达,使Bax蛋白表达量增加。盐霉素(Sal)是一种聚醚离子载体抗生素,最近被证明可诱导人类各种肿瘤细胞死亡。Wu D等^[34]报道了盐霉素能有效抑制三大NPC细胞系(CNE-1、CNE-2、CNE-2/DDP)的增殖和侵袭,其通过阻断Bcl-2/Bax复合物,激活Caspase-3、Caspase-9基因和降低线粒体膜电位,以及下调LRP6和β-catenin蛋白表达,促进细胞凋亡,这一过程可能为Wnt/β-catenin信号通路的抑制所介导。

除了以上几种信号通路可以引起细胞周期阻滞以外,还有很多信号通路参与细胞周期的调控,如ATM/ATR-chk2/chk1、JAK-STAT、TGF-β-Smad等通路。

3 结语

近年来,细胞周期调控机制及信号通路的研究为鼻咽癌的治疗提供了新的思路和靶点。目前,中药及其有效成分抑制鼻咽癌细胞的机制尚未完全明确。充分利用中医药的优势,深入了解中药治疗肿瘤的作用机制,筛选出安全可靠、疗效显著的中药制剂,将成为未来研究的重点。

参考文献

[1] 詹启敏,陈杰.细胞周期与肿瘤转化医学[J].中国肿瘤临床,2014,41(1):1.

[2] 高畅,杨美春,莫新欣,等.中药及其活性成分在抗肿瘤中对细胞周期影响的研究进展[J].中国医疗前沿,2012,7(5):12.

[3] Neumann J, Boerries M, Kohler R, et al. The natural anticancer compound rocaglamide selectively inhibits the G₁-S-phase transition in cancer cells through the ATM/ATR-mediated Chk1/2 cell cycle checkpoints[J].*Int J Cancer*,2014,134(8):1 991.

[4] Roque T, Haton C, Etienne O, et al. Lack of a p21waf1/cip-dependent G₁/S checkpoint in neural stem and progenitor cells after DNA damage in vivo[J].*Stem Cells*,2012,30(3):537.

[5] Poon RY.DNA damage checkpoints in nasopharyngeal carcinoma[J].*Oral Oncol*,2014,50(5):339.

[6] Wu J, Tang Q, Zhao S, et al. Extracellular signal-regulated kinase signaling-mediated induction and interaction of FOXO3a and p53 contribute to the inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell growth by curcumin[J].*Int J Oncol*,2014,45(1):95.

[7] 吴冬梅.抗鼻咽癌中草药的筛选和盐酸千金藤碱对鼻咽癌细胞生长的影响及其机制的初步探讨[D].南宁:广西医科大学,2009.

[8] 唐洪波.黄荆子乙酸乙酯提取物对人鼻咽癌CNE-1细胞

株增殖的影响[D].衡阳:南华大学,2011.

[9] 王春玲,岳红,文晓东.和厚朴酚联合青蒿素对CNE-2细胞周期阻滞的作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(2):168.

[10] 区永聪.miRNA 沉默ATM基因对HepG2在电离辐射后DNA的损伤及修复的影响[D].广州:南方医科大学,2011.

[11] Hu ZY, Sun J, Zhu XF, et al. ApoG2 induces cell cycle arrest of nasopharyngeal carcinoma cells by suppressing the c-Myc signaling pathway[J].*J Transl Med*,2009,7 doi:10.1186/1479-5876-7-74.

[12] 刘晓春,农朝赞,蓝娇,等.芒果苷对鼻咽癌细胞系CNE3生长抑制与细胞周期阻滞的研究[J].现代检验医学杂志,2009,24(6):10.

[13] Zhang M, Zhou X, Zhou K. Resveratrol inhibits human nasopharyngeal carcinoma cell growth via blocking pAkt/p70S6K signaling pathways[J].*Int J Mol Med*,2013,31(3):621.

[14] 景艳.5种中药体外抗鼻咽癌作用筛选及石上柏提取物诱导鼻咽癌细胞凋亡机制的研究[D].南宁:广西医科大学,2010.

[15] 王广良,倪虹,陈力.细胞周期检测点与肿瘤发生[J].国外医学肿瘤学分册,2004,31(6):406.

[16] Liu S, Opiyo SO, Manthey K, et al. Distinct roles for DNA-PK, ATM and ATR in RPA phosphorylation and checkpoint activation in response to replication stress[J].*Nucleic Acids Res*,2012,40(21):10 780.

[17] Huang H, Hu M, Zhao R, et al. Dihydromyricetin suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by inducing G₂/M arrest through the Chk1/Chk2/CDC25C pathway[J].*Oncol Rep*,2013,30(5):2 467.

[18] Steiner M, Clark B, Tang JZ, et al.14-3-3σ mediates G₂-M arrest produced by 5-aza-2'-deoxycytidine and possesses a tumor suppressor role in endometrial carcinoma cells[J].*Gynecol Oncol*,2012,127(1):231.

[19] 范昊宁.姜黄素对人鼻咽癌细胞放射增敏作用及其机制研究[D].广州:南方医科大学,2014.

[20] 郭育卿.中药鹤不食草提取物对人鼻咽癌细胞CNE-1增殖抑制和凋亡诱导作用的研究[D].北京:北京协和医学院,2013.

[21] 孙晓杰,黄常志.PI3K-Akt信号通路与肿瘤[J].世界华人消化杂志,2006,14(3):306.

[22] 吴文伟,叶敏,叶胜难,等.姜黄素衍生物FM0807体外抗鼻咽癌作用及其机制的研究[J].福建医科大学学报,2012,46(3):151.

[23] 温文胜,张哲,谢莹,等.PI3K-Akt抑制剂诱导人鼻咽癌细胞CNE2凋亡的作用[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,24(8):370.

[24] Geatrell JC, Gan PM, Mansergh FC, et al. Apoptosis gene profiling reveals spatio-temporal regulated expression of the p53/Mdm2 pathway during lens development[J].*Exp Eye Res*,2009,88(6):1 137.

[25] 孙阳,史默怡,王亚贤.中药对肿瘤细胞周期影响的研究

中医药防治干扰素不良反应的研究进展^Δ

杜 辉^{1*},周海华²,张俊霞¹(1.邯郸市传染病医院,河北 邯郸 056002;2.邯郸市中心医院,河北 邯郸 056002)

中图分类号 R979.5;R512.62 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)08-1147-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.08.49

摘要 目的:关注中医药防治干扰素不良反应的研究近况。方法:检索近年有关中医药防治干扰素不良反应的相关文献,按照中成药、中医辨证治疗、中医针灸防治进行分类综述。结果与结论:中医药防治干扰素不良反应疗效确切,值得推广。

关键词 中医药;防治;干扰素;不良反应

干扰素具有调节免疫和广谱抗病毒作用,目前已被广泛应用于肿瘤的辅助治疗和慢性乙型肝炎、丙型肝炎的抗病毒治疗,但其不良反应较多且常见,影响了临床应用。638例干扰素的不良反应分析结果显示,其不良反应主要涉及免疫系统、神经系统、血液系统和内分泌系统,临床除发热、疲劳等症外,还可能导致视网膜损害及突发性耳聋、神经精神症状、甲状腺功能异常等^[1]。干扰素可以刺激免疫系统,因此也是自身免疫性疾病的激发剂,在使用干扰素治疗病毒性肝炎的过程中,可以发生依赖于胰岛素的糖尿病、自身免疫性甲状腺功能亢进、自身免疫性甲状腺功能减退症和多发性硬化^[2]。临床报道的其他少见的不良反应还有诱发癫痫、导致闭经等^[3-4]。干扰素不良反应的发生常导致治疗中断,影响临床疗效。近年中医药在改善干扰素不良反应方面,显示出良好的前景,进一步研究和寻找能减轻干扰素不良反应的有效中医药,以提高干扰素的疗效,具有十分重要的临床意义。本文将近年来中医药防治干扰素不良反应的应用情况综述如下。

1 中成药防治干扰素不良反应

六味地黄丸出自《小儿药证直诀》,由熟地黄、山药、山萸肉、泽泻、牡丹皮、茯苓等6味中草药组方。其功效为滋阴补肾,可用于肾阴亏损、头晕耳鸣、腰膝酸软、骨蒸潮热、盗汗等。余世敏等^[5]用六味地黄丸联合干扰素治疗慢性肝炎患者80例,与单纯应用干扰素比较,联合六味地黄丸组患者发热、头痛、全身酸痛、乏力、纳差等干扰素不良反应的发生率明显降低($P<0.01$)。艾迪注射液是由斑蝥、人参、黄芪、刺五加组成的复方中药制剂,具有清热解毒、消瘀散结的作用。袁晋华等^[6]应用艾迪注射液联合干扰素治疗肾癌的临床分析表明,艾迪注射液能显著减少干扰素所致的流感样症状,保护胃肠、骨髓、心脏、神经系统功能,以保障患者顺利完成治疗。中药柴胡是一味常用药,《神农本草经》记载,柴胡主心腹肠胃中结气、饮食积聚、寒热邪气、推陈致新等。近年较多研究表明,应用柴胡为主要成分的中药制剂防治干扰素流感样不良反应的疗效明显。覃莺来等^[7]应用柴胡注射液保留灌肠治疗干扰素不良反应,将36例病毒性肝炎患者,随机分为试验组与对照组,在使用干扰素前30 min,试验组予柴胡注射液保留灌肠,对

- 进展[J].中医药信息,2012,29(6):109.
- [26] 刘晓东,季明芳.p53通路相关基因和EZH2在鼻咽癌中的表达关系及意义[J].南方医科大学学报,2011,31(6):1 029.
- [27] 张东辉.杂色曲霉毒素诱导人胃黏膜上皮细胞(GES-1)G2期阻滞及凋亡可能分子机制的研究[D].石家庄:河北医科大学,2011.
- [28] 陶丽丽,雷燕.人参、三七、川芎提取物对血管平滑肌细胞衰老相关β半乳糖苷酶及p16-CyclinD/CDK-Rb通路的影响[J].中西医结合学报,2012,10(1):76.
- [29] 刘建明.p16-CyclinD1-CDK4/6-pRb通路在非小细胞肺癌中表达及其与预后关系的研究[D].长沙:中南大学,2013.
- [30] 黄坊,谢明,景志亮,等.ERK/MAPK信号通路活性表达与鼻咽癌细胞增殖凋亡的关系[J].中华肿瘤防治杂志,2010,17(15):1 192.
- [31] Mikhailov A, Patel D, McCance DJ, et al. The G₂ p38-mediated stress-activated checkpoint pathway becomes attenuated in transformed cells[J].*Curr Biol*, 2007, 17(24): 2 162.
- [32] Lin ML, Lu YC, Chung JG, et al. Down-regulation of MMP-2 through the p38 MAPK-NF-kappaB-dependent pathway by aloe-emodin leads to inhibition of nasopharyngeal carcinoma cell invasion[J].*Mol Carcinog*, 2010, 49(9): 783.
- [33] Fan JM, Liu ZH, Li J, et al. Effect of ginseng polysaccharide-induced wnt/beta-catenin signal transduction pathway on apoptosis of human nasopharyngeal cancer cells CNE-2[J].*Zhong guo Zhong Yao Za Zhi*, 2013, 38(19): 3 332.
- [34] Wu D, Zhang Y, Huang J, et al. Salinomycin inhibits proliferation and induces apoptosis of human nasopharyngeal carcinoma cell in vitro and suppresses tumor growth in vivo[J].*Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(2): 712.
- (收稿日期:2014-08-28 修回日期:2015-01-21)
(编辑:刘 艺)
- Δ 基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(No.1223108088-7)
* 主治医师,硕士研究生。研究方向:感染性疾病的治疗。电话:0310-8120362.E-mail:1784970967@qq.com