

实验研究

扶正抗癌方对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肺癌基因 Bcl-2、抑癌基因 Bax 及血管内皮生长因子、表皮生长因子受体、金属蛋白酶表达的影响

周婷婷¹ 茆俊卿² 张传名² 陈永昶² 张 蕾² 陈 静²

(1 扬州大学,扬州,225009; 2 扬州市中医院,扬州,225002)

摘要 目的:观察扶正抗癌方对小鼠 Lewis 肺癌抗转移机制的影响。方法:选取 C57BL/6 小鼠 50 只,雌雄各半,每只小鼠腋窝下接种肿瘤细胞 0.2 mL 造模,24 h 后,完全随机分为对照组、顺铂组、扶正抗癌方低、中、高剂量组,每组 10 只。分别给药 21 d 后取出完整肿瘤组织称重计算抑瘤率,同时用实时荧光定量 PCR 检测 Lewis 肺癌组织 Bcl-2 和 Bax mRNA 的表达,免疫组化检测 Lewis 肺癌组织基质金属蛋白酶-9(MMP-9)蛋白的表达,用蛋白质印迹法(WB 法)检测 Lewis 肺癌组织血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子受体(EGFR)的表达。结果:与模型组小鼠比较,扶正抗癌方药可以呈剂量依赖性抑制 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长,显著升高 Lewis 肺癌组织中 Bax mRNA 表达,降低 Bcl-2 mRNA、MMP-9 蛋白表达,与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中高剂量组在升高 Lewis 肺癌组织中 Bax mRNA 表达、降低 Bcl-2 mRNA 表达方面与顺铂组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时模型组 Lewis 肺癌组织中 VEGF、EGFR 表达显著升高,扶正抗癌方药可显著降低 Lewis 肺癌组织中 VEGF、EGFR 表达,与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),与顺铂组比较,无统计学意义($P > 0.05$)。结论:虽然扶正抗癌方总体上较顺铂作用偏弱,但依然能有效抑制肺癌细胞增殖,抑制肺癌细胞 Bcl-2 基因的表达,激活 Bax 的高表达,下调肺癌细胞中 VEGF、EGFR、MMP 的表达。

关键词 扶正抗癌方;肺癌;抗转移机制;Bcl-2;Bax;基质金属蛋白酶;表皮生长因子受体;血管内皮生长因子

Effects of Fuzheng Kangai Decoction on Expressions of the Bcl-2 Lung Cancer Gene, Tumor-Suppressor Gene Bax and VEGF, EGFR, MMP in Mice with Lewis Lung Cancer

Zhou Tingting¹, Mao Junqing², Zhong Chuanming², Chen Yongchang², Zhang Lei², Chen Jing²

(1 Yangzhou University, Yangzhou 225009, China; 2 Yangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yangzhou 225002, China)

Abstract Objective: To observe Fuzheng Kangai Decoction on the anti-transfer mechanism of Lewis lung cancer in mice. **Methods:** A total of 50 C57BL/6 mice, half male and half female, were selected, and each mouse was inoculated with 0.2 mL of tumor cells under the armpit for 24 hours, and then were randomly divided into control group, DDP group, Fuzheng Kangai Decoction low, medium and high dose group, with 10 mice in each group. They were respectively administrated for 21 days, and the complete tumor tissue was taken out for weighing inhibitory rate calculation. The expression of Bcl-2 and Bax mRNA in Lewis lung cancer tissues were detected by Real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (PCR) detection. The expression of MMP-9 protein in Lewis lung cancer tissues was detected by immunohistochemistry. And the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), epidermal growth factor receptor (EGFR) in Lewis lung cancer tissues was detected by method of western blot (WB). **Results:** Compared with the model group, Fuzheng Kangai Decoction could inhibit the tumor growth of Lewis lung cancer-bearing mice in a dose-dependent manner, and significantly increase the expressions of Bax mRNA in Lewis lung cancer tissues, and decrease the expression of Bcl-2 mRNA and MMP-9 protein. There were significant differences compared with the model group ($P < 0.01$). The expressions of VEGF, EGFR in Lewis lung cancer tissues was significantly increased in the model group, and Fuzheng Kangai Decoction could significantly reduce the expressions of VEGF, EGFR in Lewis lung cancer tissues. There was a significant difference compared with the model group ($P < 0.01, 0.05$). **Conclusion:** Fuzheng Kangai Decoction can inhibit lung cancer cell proliferation, inhibit the expression of Bcl-2 gene in lung cancer cells, activate the high expression of Bax and down-regulate the expression of VEGF, EGFR and MMP in lung cancer cells.

基金项目:扬州市科技计划项目(SQZ201530078)

作者简介:周婷婷(1993.07—),女,硕士研究生在读,研究方向:中医肺病学,E-mail:2289611724@qq.com

通信作者:茆俊卿(1959.05—),女,硕士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医肺病学,E-mail:zgyz1955@163.com

Key Words Fuzheng Kangai Decoction; Lung cancer; Anti-transfer mechanism; Bcl-2; Bax; Vascular endothelial growth factor; Epidermal growth factor receptor; Mitochondrial membrane potential

中图分类号:R289.5;R734 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.016

非小细胞肺癌(NSCLC)属于肺癌的一种,世界卫生组织根据肺癌的生物学、治疗及预后将其分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其中NSCLC占有肺癌的80%以上^[1]。近年来肺癌的发病率不断增高,已成为全球癌症死亡的主要原因之一,每年有超过100万的人口死于该病^[2],而大部分患者在确诊时已是晚期,失去了手术机会,总体预后差。针对晚期NSCLC,中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016年版)^[3]指出其治疗原则应以全身治疗为主,局部治疗为辅,首先获取肿瘤组织,明确病理分型和分子遗传学特征,根据检测结果确定治疗方案,以期改善症状、提高患者生命质量。目前推荐采用化疗联合靶向药物维持治疗,但化疗药物具有毒性累积的不良反应,而耐受性较好的分子靶向药物却有费用昂贵的缺点,且仅针对特定基因表型或临床特征的患者^[4],因而仍处于探索阶段。而通过多年的研究摸索,中医药具有明确的肿瘤病灶稳定率高,症状改善率高,不良反应轻微,带瘤生存期延长,能提高患者生命质量的特点^[5]。故本研究使用C57BL/6小鼠腋窝下接种肿瘤细胞造模,观察扶正抗癌方对小鼠Lewis肺癌的抗转移机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 选取C57BL/6小鼠,50只,SPF级,由南京市江宁区青龙山动物繁殖场提供,实验动物使用许可证号:SCXK(苏)2017-0001。给药前后,小鼠分笼饲养,每笼5只,喂以全价颗粒鼠饲料(南京协同生物工程有限公司),自由饮水饮食,室温20~25℃,每天人工光照射12h,室内通风良好,实验室相对湿度:65%~70%。

1.1.2 药物 扶正抗癌方(党参10g、白术10g、茯苓10g、山药10g、陈皮6g、木香10g、砂仁6g、生地黄10g、黄精15g、丹参10g、野葡萄根10g、灵芝10g、藤梨根10g、白花蛇舌草30g、甘草6g。)由扬州市中医院提供。顺铂(齐鲁制药有限公司,批号:6A002A88)。

1.1.3 试剂与仪器 试剂:DNA Marker[天根生化科技(北京)有限公司,批号:M2202];Thermo Scientific RevertAid First cDNA Synthesis Kit(Thermo Fisher Scientific,批号:00306196);PCR预混合 MIX[天

根生化科技(北京)有限公司,批号:N2728];SYBR® Premix Ex Taq™(Tli RNaseH Plus)(大连宝生物科技有限公司,批号:A650t-1);VEGF Rabbit Antibody(proteintech,批号:19003-1-AP)。EGFR Rabbit Antibody(proteintech,批号:18986-1-AP)。山羊抗兔二抗(proteintech,批号:SA00001-2)。仪器:分析天平[塞多利斯科学仪器(北京)有限公司,型号:BSA124S];烘箱[巴姆(上海)测控技术有限公司,型号:101-2AS];蒸馏水制水器(上海亚荣生化仪器厂,型号:SZ-97A);超纯水机(上海和泰仪器有限公司,型号:Master-D UVF);石蜡切片机(金华市益迪医疗设备厂,型号:YD-1508A);光学显微镜(蔡司公司,型号:Axioplan 2 imaging);水浴锅(郑州博科仪器设备有限公司,型号:HW-5L);立式压力蒸汽灭菌器(上海华线医用核子仪器有限公司,型号:HX11L-120);PCR仪(杭州朗基科学仪器有限公司,型号:A300);RT-PCR仪(杭州安杰思生物科技有限公司,型号:AFD9600);微量分光光度计(杭州奥盛仪器有限公司,型号:Nano-100);横向电泳槽(上海天能科技有限公司,型号:HE-120);凝胶成像系统(上海天能科技有限公司,型号:1600);高速低温离心机(Thermo Fisher Scientific,型号:MicroCL 17R)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 1)分组:C57BL/6小鼠接种24h后,随机分为5组,对照组,扶正抗癌方低、中、高剂量组,DDP组。每组10只。2)Lewis肺癌动物模型的建立:液氮冷冻的小鼠Lewis肺癌瘤株于37℃水浴中复苏后,先接种于3只C57BL/6小鼠腹腔,10d后,按无菌操作程序,取荷瘤小鼠腹水,经生理盐水洗涤后,调整细胞浓度为 2×10^6 个/mL的瘤细胞悬液,台盼蓝染色观察记录活细胞数(>95%),取C57BL/6小鼠雌雄各半,6~8周龄,体重18~22g共50只,在每只小鼠腋窝下接种肿瘤细胞0.2mL。

1.2.2 给药方法 对照组:生理盐水0.4mL灌胃,2次/d×21d;扶正抗癌方低、中、高剂量组,给药剂量:低剂量组15g/kg、中剂量组30g/kg、高剂量组60g/kg(分别相当于60kg成人临床用量的5倍、10倍、20倍),分别灌胃含生药0.5、1.0、2.0g/mL的药液0.3mL,2次/d×21d;顺铂组:顺铂按2mg/kg

剂量给药,用生理盐水配成 10% 浓度,0.4 mL 腹腔注射,隔日 1 次×14 d;接种后第 21 天,颈椎脱位法处死小鼠,检测相关指标。

1.2.3 检测指标与方法 1)抑瘤率:颈椎脱位法处死小鼠,取出完整肿瘤组织称重,计算抑瘤率。抑瘤率=(对照组平均瘤重-观察组平均瘤重)/对照组平均瘤重×100%。2)实时荧光定量 PCR 检测 Lewis 肺癌组织 Bcl-2 和 Bax mRNA 的表达。Trizol 法提取 Lewis 肺癌组织 RNA,参考 Thermo Scientific RevertAid First cDNA Synthesis Kit 试剂盒说明书进行逆转录实验,引物序列 PPL-Bax F:CGAGTGTCTC-CGGCGAATTG, PPL-Bax R: ATGCTGAGCGAGGCG-GTGAG, PPL-bcl-2 F:GGTACCGGAGAGCGTTCACT, PPL-bcl-2 R: CTGCTGCATTGTTCCCGTAG; 参考 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒说明书进行 RT-PCR 实验,相对定量结果仪器自带软件自动计算。3)免疫组化检测 Lewis 肺癌组织基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)蛋白的表达: Lewis 肺癌浸蜡与包埋、切片、抗原修复、苏木精染色、脱水、透明和封片,普通光学显微镜下,观察染色后的载玻片,拍照后,使用 Image pro plus 统计各个图片中蛋白阳性表达的平均吸光度 A 值。4)蛋白质印迹法检测 Lewis 肺癌组织 VEGF、EGFR 的表达。冰上裂解 Lewis 肺癌组织,手持式匀浆器匀浆,匀浆后 BCA 法测定各样本的蛋白浓度,根据蛋白浓度计算各样本电泳时的上样量。使用 10% 预制十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶,上样后以恒压 110 V 进行凝胶电泳,电泳结束后,以恒压 120 V 进行湿法转膜,转膜后牛奶封闭,之后孵育第一抗体,4℃过夜,清洗后孵育第二抗体 2 h,凝胶成像系统化学发光成像,保存数据为图片,应用 Quantity One 对各条带进行分析,计算出相对值后导出 Excel 表格做进一步统计。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的采用 *t* 检验,不符合正态分布的采用秩和检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 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 5 组 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长比较 与模型组小鼠比较,扶正抗癌方药可以呈剂量依赖性抑制 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长,高、中剂量组与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),低剂量组

与高剂量组、顺铂组比较瘤重增加明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。根据抑瘤率可以看出,扶正抗癌方药高剂量组抑瘤率最接近顺铂组,可以有效发挥抗肿瘤的替代作用。见表 1。

表 1 5 组 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤瘤重比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	瘤重($\bar{x} \pm sd, g$)	抑瘤率(%)
模型组	2.651 0 ± 0.306 0	
顺铂组(2 mg/kg)	1.576 6 ± 0.664 3 *	40.5
扶正抗癌方药		
高剂量组(60 g/kg)	1.715 4 ± 0.474 0 *	35.3
中剂量组(30 g/kg)	2.004 5 ± 0.541 7 *	24.4
低剂量组(15 g/kg)	2.394 3 ± 0.358 3 ▲▲	9.7

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,与顺铂组比较,▲ $P < 0.05$,与扶正抗癌方药高剂量组比较,▲ $P < 0.05$

2.2 扶正抗癌方药对小鼠 Lewis 肺癌组织 Bcl-2 和 Bax mRNA 表达的影响 模型组 Lewis 肺癌组织中 Bax mRNA 表达显著降低,Bcl-2mRNA 表达显著升高;扶正抗癌方药可以显著升高 Lewis 肺癌组织中 Bax mRNA 表达,降低 Bcl-2mRNA 表达,且呈剂量依赖性,与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中中、低剂量组与高剂量组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),高剂量组与顺铂组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 5 组 Lewis 肺癌组织 Bcl-2 和 Bax 比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	BaxmRNA	Bcl-2mRNA
模型组	1.000 ± 0.000	1.000 ± 0.000
顺铂组(2 mg/kg)	1.219 ± 0.353 *	0.334 ± 0.034 *
扶正抗癌方药		
高剂量组(60 g/kg)	5.987 ± 0.917 * ▲	0.215 ± 0.056 * ▲
中剂量组(30 g/kg)	1.449 ± 0.249 * ▲▲	0.326 ± 0.086 * ▲
低剂量组(15 g/kg)	1.102 ± 0.137 ▲▲	0.388 ± 0.064 * ▲

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,与顺铂组比较,▲ $P < 0.05$,与扶正抗癌方药高剂量组比较,▲ $P < 0.05$

2.3 5 组小鼠 Lewis 肺癌组织 MMP-9 表达比较 模型组 Lewis 肺癌组织中 MMP-9 蛋白表达显著升高,扶正抗癌方药可以显著降低 Lewis 肺癌组织中 MMP-9 蛋白表达,且呈剂量依赖性,与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。扶正抗癌方药中、低剂量组与模型组、顺铂组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),高剂量组与顺铂组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 5 组小鼠 Lewis 肺癌组织 VEGF、EGFR 比较

模型组 Lewis 肺癌组织中 VEGF、EGFR 表达显著升高,扶正抗癌方药可以显著降低 Lewis 肺癌组织中 VEGF、EGFR 表达,与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表3 扶正抗癌方药对 Lewis 肺癌组织 MMP-9 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm sd, n = 10$)

组别	MMP-9
模型组	0.3896 ± 0.0036
阳性药组(顺铂)(2 mg/kg)	0.3168 ± 0.0033 *
扶正抗癌方药	
高剂量(60 g/kg)	0.3149 ± 0.0037 *
中剂量(30 g/kg)	0.3444 ± 0.0050 * △ ▲
低剂量(15 g/kg)	0.3509 ± 0.0072 * △ ▲

注:与模型组比较, * $P < 0.05$,与顺铂组比较, △ $P < 0.05$,与扶正抗癌方药高剂量组比较, ▲ $P < 0.05$

表4 5组 Lewis 肺癌组织 VEGF、EGFR 比较($\bar{x} \pm sd, n = 10$)

组别	VEGF	EGFR
模型组	1.027 ± 0.013	0.735 ± 0.173
顺铂组(2 mg/kg)	0.610 ± 0.048 *	0.309 ± 0.025 *
扶正癌方药		
高剂量组(60 g/kg)	0.609 ± 0.060 *	0.267 ± 0.049 *
中剂量组(30 g/kg)	0.612 ± 0.065 *	0.219 ± 0.005 *
低剂量组(15 g/kg)	0.699 ± 0.068 *	0.285 ± 0.044 *

注:与模型组比较, * $P < 0.05$

3 讨论

肺癌归属于中医“癌病”范畴,我们依据中医理论并经多年的临床观察认为正气亏虚、痰瘀毒相互影响是非小细胞肺癌发生发展的主要病机,本虚标实,且有人对中医药治疗晚期非小细胞肺癌进行临床疗效观察显示,在中医辨证分型中气阴两虚证占辨证的多数,且气阴两虚证患者治疗的有效率较高^[6]。因而确立了以益气扶正养阴为主,清热化痰、活血化瘀、清热解毒为辅的扶正抗癌方药治疗非小细胞肺癌。

通过实验观察,5组小鼠肿瘤组织均有所生长,扶正抗癌方药高、中剂量组肿瘤均较模型组轻,其中高剂量组最为明显,但较顺铂组抑瘤率略低,由此可见,虽然扶正抗癌方药未及顺铂的抑瘤率,但也能有效抑制肿瘤组织的生长,因而当顺铂等化疗药物出现不良反应及耐药时尝试中医药抗肿瘤不失为一种有效途径。

在肺癌的复发、转移进程中,涉及基因表达的异常、新生血管的形成,信号传导异常等多环节的变化。而中医药抗肿瘤作用机制:1)抑制肿瘤增殖,诱导肿瘤细胞分化和凋亡;2)改善癌基因表达,抑制肿瘤血管生成;3)改善血液流变学指标,活血化瘀;4)提高免疫功能;5)逆转肿瘤细胞多药耐药以利于化疗药物的增效减毒^[3]。癌基因激活和抑癌基因失活是肿瘤发生、发展和转移的重要原因,其中 Bcl-2、Bax 均为凋亡相关蛋白,Bcl-2 通过干扰细胞色素 C

自线粒体的释放而阻断 Caspase 蛋白酶的激活而使瘤细胞的凋亡减少,存活时间延长^[7],但其表达与 NSCLC 临床病理因素无关,并不能作为判定预后的指标^[8]。而 Bax 在非小细胞肺癌中低表达,与 Bcl-2 产生拮抗作用,与之呈现负相关性^[9]。肿瘤的转移和转移瘤的生长必须要有新生的血管提供血液供应,而促血管内皮生成因子(VEGF)及其受体被认为是作用最强、特异性最高的关键性调控因子。有实验研究表明,VEGF 在肺癌中高表达,且与肿瘤的转移及分期有关,可以作为初步判断 NSCLC 预后的独立指标,较好地评判肿瘤的恶性程度、评估患者的临床分期,反映肿瘤的侵袭和转移^[10-12]。随着对 EGFR 基因研究的深入,发现其在大多数 NSCLC 患者中高表达,在肺癌发生发展中起重要作用,是治疗 NSCLC 的一个重要靶点^[13-14]。此外,MMP-9 水平在 NSCLC 显著升高,有利于协助预测转移倾向及评价预后^[15]。因此,在晚期 NSCLC 维持治疗中观察 Bcl-2、Bax、VEGF、EGFR、MMP 的表达是有意义的。

本研究显示扶正抗癌方能抑制肺癌细胞增殖,抑制肺癌细胞 Bcl-2 基因的表达,激活 Bax 的高表达,促进癌细胞凋亡,下调肺癌细胞中 VEGF、EGFR、MMP 的表达,阻断血管形成,阻断相关信号传导,继而阻断肿瘤细胞的生长、侵袭和转移,且有剂量依赖关系,虽然总体抗肿瘤水平与顺铂相比效果欠佳,但依旧能起到一定条件下的替代作用,为临床中医药维持治疗晚期 NSCLC 提供了可靠的实验依据。

参考文献

[1] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4):504-535.

[2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.

[3] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016 年版) [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(1):1-15.

[4] 陈文杰, 李高峰. 非小细胞肺癌的分子靶向治疗研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(12):1994-1996.

[5] 成娅婷, 田成旺, 任涛, 等. 中药治疗非小细胞肺癌的临床应用及作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2):289-295.

[6] 陈嘉璐, 李湧健. 中医药治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中医学报, 2017, 32(5):711-714.

[7] 钟永珑, 林辉, 李柏钧, 等. 非小细胞肺癌组织 CCR9 和 Survivin 及 Bcl-2 表达相关性研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(16):1232-1235.

[8] 李军, 王晓敏, 宋张骏, 等. 非小细胞肺癌中 Ki-67 和 BCL-2 表达的临床意义及预后价值 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(8):921-924.

见因素是患者由于瘙痒难忍而搔抓,造成原来的湿疹皮损感染出现周围现脓疱及脓性分泌物。研究表明,在急性湿疹中感染菌种以金黄色葡萄球菌阳性率最高,且高于亚急性、慢性湿疹的金黄色葡萄球菌检出率,说明金黄色葡萄球菌与急性湿疹继发感染密切相关。临床上在瘙痒-搔抓-皮肤增厚-瘙痒的循环中,细菌感染反复加重,增加急性湿疹的皮损渗出分泌物,而这些分泌物可能为金黄色葡萄球菌寄生提供了一定生存条件^[18-19]。本研究结果显示,黄芩组 MIC 为 15.6 mg/mL(1:16),MBC 为 7.8 mg/mL(1:8),高于硼酸而低于黄蒲组,提示复方黄芩“水膜”在体外急性湿疹研究中具有一定的抑制金黄色葡萄球菌的作用。

总之,复方黄芩“水膜”外用治疗急性湿疹能有效改善大鼠的肿胀度,减少大鼠右耳的表皮细胞中炎症反应细胞数,同时抑制金黄色葡萄球菌,有效改善大鼠急性湿疹的症状,疗效显著,为临床广泛应用提供了基础实验依据。

参考文献

- [1]贾洁,王长奎. 中西药物联合治疗婴幼儿急性湿疹的疗效观察[J]. 当代医学,2011,17(20):152-153.
- [2]林清,张建军,李伟,等. 五倍子与黄柏外用治疗急性湿疹的配伍合理性研究[J]. 中华中医药杂志,2011,31(9):2126-2129.
- [3]刘彬. 自拟方皮炎康汤治疗急性湿疹疗效观察[J]. 中国社区医师:医学专业,2011,13(30):208-209.
- [4]Ferreira eVEC, Pimentel MI, Valet-Rosalino CM, et al. Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2014, 56(4):361-2.
- [5]Zhao T, Liu WL, Wu P, et al. A randomized, placebo controlled study

on Fangfeng Tongsheng granule in treatment of sub-acute eczema[J].

Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2015, 40(7):1415-8.

- [6]樊梅,林军. 苦参荆芥饮湿敷治疗急性湿疹疗效观察[J]. 陕西中医, 2012, 33(7):861-862.
- [7]霍亚兰,李凡,蔡华,等. 白芍总苷联合阿维 A 治疗掌跖部慢性角化性湿疹疗效观察[J]. 中国医药, 2012, 7(1):91-92.
- [8]单敬文. 龙胆泻肝汤治疗急性湿疹 60 例[J]. 光明中医, 2013, 28(1):87-88.
- [9]霍伟红. 抗过敏汤对急性湿疹抗过敏的实验研究[J]. 中国医药指南, 2010, 08(30):61-62.
- [10]黄早发,王冰. 裸花紫珠胶囊联合除湿止痒洗液治疗急性湿疹疗效观察[J]. 中国临床医生, 2013, 41(6):61-62.
- [11]罗继红,钟江. 龙胆泻肝汤合六一散治疗急性湿疹疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 18(3):116-117.
- [12]薛文辉. 中药黄芩外用治疗急性湿疹的疗效观察及其药理分析[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 22(9):2012-2013.
- [13]于希军. 双黄连粉针湿敷治疗急性湿疹临床观察[J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(5):31-33.
- [14]覃永健,温志娟. 急性湿疹外洗方组方规律探讨[J]. 中医外治杂志, 2012, 21(1):57-58.
- [15]Yao J, Li NF. Clinical observation on pricking and blood-letting and cupping with a three-edge needle for treatment of acute eczema[J]. Chinese Acupuncture and Moxibustion, 2007, 27(6):424-6.
- [16]葛一漫,张朝明,胡一梅,等. 马齿苋提取物对急性湿疹大鼠皮肤 TNF- α 与 IL-4 表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(12):1637-1640, 1646.
- [17]姚春海,迟慧彦,宋艳丽,等. 清热除湿对急性湿疹患者细胞因子的影响[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(1):94-95.
- [18]Acute eczema Research Group. Acute eczema[J]. Concours Med, 1965, 87(24):4102.
- [19]李晓睿,李咏梅,宋瑜,等. 苦黄注射液联合复方甘草酸苷治疗急性湿疹 30 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2011, 43(4):50-52.

(2017-07-07 收稿 责任编辑:张雄杰)

(上接第 80 页)

- [9]马家宝,朱文,周清华. bag-1、bcl-2 和 bax 在非小细胞肺癌中的表达和意义及其与化疗多药耐药相关性的研究[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(10):1089-1094.
- [10]王堃,何娜萍,吴琼,等. 血管内皮生长因子在肺癌中的临床应用价值[J]. 检验医学, 2016, 31(9):765-769.
- [11]孟谊,杨杨,樊祥山,等. VEGF、EGFR 的表达与非小细胞肺癌生物学行为的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(5):633-636.
- [12]曹文荣,闫文修,王雪利,等. 非小细胞肺癌组织中 VEGF 和 Bax

的表达及意义[J]. 重庆医学, 2016, 45(3):307-309.

- [13]黄信刚,周淮英. 表皮生长因子受体在肺癌、肺结核的表达[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(10):1509-1511.
- [14]霍婷婷,贾金虎. EGFR 基因检测在非小细胞肺癌诊疗应用中的新进展[J]. 癌症进展, 2016, 14(6):507-509, 513.
- [15]赵军,刘叙仪,张青云,等. 晚期非小细胞肺癌患者外周血 VEGF 和 bFGF 及 MMP-9 水平与预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(11):676-679.

(2018-02-09 收稿 责任编辑:杨觉雄)