

# 芪玉三龙汤调节肺癌组织核转录蛋白表达抑制荷瘤小鼠瘤体生长的作用机制研究

童佳兵 张星星 高雅婷 李泽庚

230038 安徽合肥, 安徽中医药大学第一附属医院(童佳兵、张星星、高雅婷、李泽庚); 230012 安徽合肥, 安徽中医药大学(童佳兵、高雅婷、李泽庚)

通讯作者: 李泽庚, Email: li6609@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2018.05.021

**【摘要】** **目的** 观察芪玉三龙汤对肺癌荷瘤小鼠瘤体的抑瘤效应及对 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白(Wnt/ $\beta$ -catenin)信号通路中糖原合成酶激酶 3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )、磷酸化 GSK3 $\beta$ (p-GSK3 $\beta$ )、 $\beta$ -catenin 蛋白表达的影响。**方法** 采用 Lewis 肺癌细胞株培养移植法建立肺癌荷瘤小鼠模型,按随机数字表法分为模型组、化疗组和芪玉三龙汤低、中、高剂量组以及联合组,每组 8 只。制模第 2 天开始,芪玉三龙汤低、中、高剂量组小鼠分别按 20.12、40.24、80.48 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 灌胃中药,化疗组每周腹腔注射 0.4 mL 顺铂,联合组给予高剂量中药灌胃和顺铂腹腔注射联合用药,模型组给予等量生理盐水,连续给药 21 d。实验结束后处死小鼠取肺组织,称取瘤质量,计算抑瘤率;用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测肿瘤组织 GSK3 $\beta$ 、p-GSK3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin 的蛋白表达水平。**结果** 与模型组比较,各药物组瘤质量、GSK3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin 的蛋白表达水平均明显降低,抑瘤率、p-GSK3 $\beta$  的蛋白表达水平明显升高,联合组瘤质量、抑瘤率的变化较芪玉三龙汤低、中、高剂量组更显著[瘤质量(g): 1.48±0.71 比 4.53±1.34、4.27±0.62、3.45±1.05,抑瘤率: 73.23% 比 13.51%、18.32%、33.86%,均  $P < 0.01$ ],联合组瘤质量、抑瘤率与化疗组相当[瘤质量(g): 1.48±0.71 比 1.49±0.68,抑瘤率: 73.23% 比 73.01%,均  $P > 0.05$ ];而联合组 GSK3 $\beta$ 、p-GSK3 $\beta$  的蛋白表达水平变化也较芪玉三龙汤低、中、高剂量组和化疗组更显著[GSK3 $\beta$ / $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin): 0.58±0.03 比 1.02±0.02、1.06±0.04、0.96±0.04、0.78±0.05, p-GSK3 $\beta$ / $\beta$ -actin: 1.93±0.05 比 1.40±0.09、1.41±0.06、1.60±0.06、1.79±0.02,均  $P < 0.05$ ],但对  $\beta$ -catenin 蛋白表达的影响以芪玉三龙汤高剂量组的降低程度较化疗组和芪玉三龙汤低中剂量组及联合组更显著( $\beta$ -catenin/ $\beta$ -actin: 0.16±0.01 比 0.80±0.05、1.33±0.04、0.74±0.05、0.73±0.02)。**结论** 芪玉三龙汤对肺癌移植瘤具有温和的抑制作用,高剂量抑制肿瘤生长作用较优,且量效关系明显。芪玉三龙汤和化疗药联用具有协同效应,对肺癌具有一定的抑制作用。

**【关键词】** 芪玉三龙汤; 肺癌荷瘤小鼠;  $\beta$ -连环蛋白; 糖原合成酶激酶 3 $\beta$ ; 磷酸化糖原合成酶激酶 3 $\beta$ ; Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路

**基金项目:** 安徽省自然科学基金(1708085MH197)

**Study on mechanism of Qiyusanlong decoction inhibiting tumor growth in tumor-bearing mice by regulating the expression of nuclear transcription protein in lung cancer tissue** Tong Jiabing, Zhang Xingxing, Gao Yating, Li Zegeng

The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, Anhui, China (Tong JB, Zhang XX, Gao YT, Li ZG); Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, Anhui, China (Tong JB, Gao YT, Li ZG)

Corresponding author: Li Zegeng, Email: li6609@126.com

**【Abstract】** **Objective** To observe the anti-tumor effect of Qiyusanlong decoction on lung cancer tumor-bearing mice and its influence on the protein expressions of glycogen synthase kinase 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), phosphorylation GSK3 $\beta$  (p-GSK3 $\beta$ ) and  $\beta$ -catenin in Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. **Methods** The model of tumor-bearing mice was established by cultivating and transplanting Lewis lung cancer cell lines, which were divided into six groups: the model group, the chemotherapy group, the groups with low, medium, high dose of Qiyusanlong decoction respectively and the combination group by random number table, with 8 mice in each group. The next day after modeling, the mice in low, medium, high dose of Qiyusanlong decoction groups were given 20.12, 40.24, 80.48 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> by gavage respectively, each mouse in the chemotherapy group was given 0.4 mL cisplatin by intra-peritoneal injection once a week, the mice in the combination group were given high dose of Qiyusanlong decoction by gavage as well as cisplatin by intra-peritoneal injection, and the mice in the model group were given the same amount of normal saline; the course of management in all groups lasted for 21 days. The mice were executed at the end of experiment, the lung tissue was taken, the weight of tumor mass was measured, and the tumor-inhibiting rate was calculated; the protein immune Western Blot test was adopted to detect the protein expression levels of GSK3 $\beta$ , p-GSK3 $\beta$ , and  $\beta$ -catenin in lung tumor tissue. **Results** Compared with the model group, the tumor mass and levels of protein expressions of GSK3 $\beta$  and  $\beta$ -catenin were obviously decreased in various treatment groups, the tumor-inhibiting rate and the protein expression of p-GSK3 $\beta$  were obviously increased, and the degrees of changes of tumor mass and tumor-inhibiting rate in the combination group were more significant than those in the groups with low, medium, high dose of Qiyusanlong decoction [tumor mass (g): 1.48±0.71 vs. 4.53±1.34, 4.27±0.62, 3.45±1.05, tumor-inhibiting rate: 73.23% vs. 13.51%, 18.32%, 33.86%, all  $P < 0.01$ ]; the

tumor mass and tumor-inhibiting rate in the combination group were almost the same as those in the chemotherapy group [tumor mass (g):  $1.48 \pm 0.71$  vs.  $1.49 \pm 0.68$ , tumor-inhibiting rate: 73.23% vs. 73.01%, both  $P > 0.05$ ]; the degrees of protein expression changes of GSK3 $\beta$  and p-GSK3 $\beta$  in the combination group were more significant than those in the low, medium, high dose Qiyusanlong decoction groups as well as the chemotherapy group (GSK3 $\beta$ / $\beta$ -actin:  $0.58 \pm 0.03$  vs.  $1.02 \pm 0.02$ ,  $1.06 \pm 0.04$ ,  $0.96 \pm 0.04$ ,  $0.78 \pm 0.05$ ; p-GSK3 $\beta$ / $\beta$ -actin:  $1.93 \pm 0.05$  vs.  $1.40 \pm 0.09$ ,  $1.41 \pm 0.06$ ,  $1.60 \pm 0.06$ ,  $1.79 \pm 0.02$ , all  $P < 0.05$ ). But the effect on  $\beta$ -catenin protein expression was more significant in high dose of Qiyusanlong decoction group than those in chemotherapy group and low and middle dose of Qiyusanlong decoction groups and combination group ( $\beta$ -catenin/ $\beta$ -actin:  $0.16 \pm 0.01$  vs.  $0.80 \pm 0.05$ ,  $1.33 \pm 0.04$ ,  $0.74 \pm 0.05$ ,  $0.73 \pm 0.02$ ).

**Conclusions** Qiyusanlong decoction has mild inhibitory effect on xenograft of lung cancer, and its high dose has a better inhibitory effect, showing obvious dose-effect relationship. Qiyusanlong decoction in combination with chemotherapy has synergistic inhibitory effect on lung cancer.

**【Key words】** Qiyusanlong decoction; Lung cancer tumor-bearing mouse;  $\beta$ -catenin; Glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ; Phosphorylation glycogen synthase kinase 3 $\beta$ ; Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway

**Fund program:** Natural Science Foundation of Anhui Province (1708085MH197)

肺癌在呼吸系统恶性肿瘤中最为常见,严重危害人类健康和生存,其发病率和病死率均位居恶性肿瘤之首<sup>[1]</sup>。病理细胞学分析显示,肺癌中以非小细胞肺癌(NSCLC)最为常见<sup>[2]</sup>。目前治疗 NSCLC 的一线标准化疗方案是含顺铂化疗方案<sup>[3]</sup>,但化疗可引起较多不良反应,降低了患者的依从性和耐受性,影响了远期疗效<sup>[4]</sup>。而联合中药可减轻化疗不良反应,增强机体免疫功能<sup>[5-6]</sup>。研究已经证明,在常规化疗的同时辅助中医药治疗肺癌能使患者的总生存周期延长,生活质量明显改善,实现“带瘤生存”<sup>[7]</sup>。因此,寻找新的、疗效安全、作用机制明确的治疗肺癌的中药复方意义重大,应用前景广阔。

Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路在肺癌发病中发挥了非常重要的作用,可降低细胞质内糖原合成酶激酶 3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )、磷酸化 GSK3 $\beta$ (p-GSK3 $\beta$ )和  $\beta$ -catenin 的水平,并且抑制细胞质内  $\beta$ -catenin 向核内转移及肺癌的发生发展,是抗癌治疗研究的重要分子靶位。

芪玉三龙汤是全国名中医韩明向教授的临床经验方,由安徽中医药大学李泽庚团队多次优化而成,该方治疗肺癌临床效果显著,但其具体机制仍未明确。本研究通过复制 Lewis 肺癌细胞皮下移植瘤小鼠动物模型,探讨芪玉三龙汤调节肺癌组织 GSK3 $\beta$ 、p-GSK3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin 的蛋白表达抑制荷瘤小鼠瘤体生长的机制,为芪玉三龙汤临床治疗肺癌提供实验依据。

## 1 材料和方法

**1.1 实验动物与肺癌细胞株:** 6~8 周龄 SPF 级近交系 C57BL/6 雄性小鼠 56 只,体质量( $20 \pm 2$ )g,购自常州卡文斯实验动物有限公司,动物合格证号: SCXK(苏)2011-0003,饲养于安徽中医药大学新安医学教育部重点实验室动物房。Lewis 肺癌细胞株(LLC)购于中国科学院上海生命科学研究院细胞

库,置于 37℃、5% 二氧化碳(CO<sub>2</sub>)饱和湿度培养箱中用 DMEM 高糖培养基静置培养。

**1.2 主要试剂:** 芪玉三龙汤由黄芪、玉竹、天龙、地龙、龙葵、白花蛇舌草、薏苡仁、泽漆、莪术、川贝母组成,由安徽中医药大学第一附属医院中药房提供,常规水煎,水浴浓缩至生药含量为 4.024 g/mL,保存于 4℃ 冰箱备用。注射用顺铂,每瓶 20 mg,由齐鲁制药有限公司生产,生产批号 411016CE,使用时用生理盐水稀释至 0.367 mg/mL。

**1.3 移植瘤模型复制:** 取对数生长期 LLC,胰酶消化,离心收集细胞,用无血清的培养基重悬并调整细胞数为  $1 \times 10^5$  个/mL。用注射器取 0.1 mL 细胞悬液注射于小鼠左侧腋部皮下复制小鼠皮下移植瘤动物模型。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

**1.4 分组及给药:** 根据预实验结果,高剂量效果最佳,因此在后续的实验中采用高剂量,即相当于临床成人用药量的 4 倍,所以本实验高剂量组采用 4 倍给药,即  $80.48 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。将荷瘤小鼠按随机数字表法分为模型组、化疗组和中药芪玉三龙汤高、中、低剂量组(按临床成人日用量的 4、2、1 倍给药)及联合用药组(芪玉三龙汤联合顺铂),每组 8 只。于接种第 2 天开始给药: ① 模型组用 0.02 mL/g 生理盐水灌胃 21 d,每周腹腔注射 0.4 mL 生理盐水 1 次; ② 化疗组以 0.02 mL/g 生理盐水灌胃 21 d,每周腹腔注射 0.4 mL 顺铂 1 次; ③ 芪玉三龙汤高、中、低剂量组用  $80.48$ 、 $40.24$ 、 $20.12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  芪玉三龙汤灌胃 21 d,每周腹腔注射 0.4 mL 生理盐水 1 次; ④ 联合组用  $80.48 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  中药芪玉三龙汤灌胃 21 d,每周腹腔注射 0.4 mL 顺铂 1 次。

**1.5 检测指标及方法**

**1.5.1 瘤质量和抑瘤率测定:** 给药 22 d 处死小鼠,完整剥离腋部皮下肿瘤组织,称取瘤质量,计算各组

抑瘤率 [ 抑瘤率 = (模型组平均瘤质量 - 给药组平均瘤质量) / 模型组平均瘤质量 × 100% ]。

1.5.2 用蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot) 检测肿瘤组织 GSK3 β、p-GSK3 β、β-catenin 的蛋白表达水平: 提取肿瘤组织总蛋白, 经十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离蛋白组分后, 转印于聚偏氟乙烯 (PVDF) 膜上, 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 分别加入不同一抗 (Wnt1 1:500, Wnt2 1:1 000, Wnt5a 1:500, Dvl-1 1:1 000, GSK3 β 1:500, p-GSK3 β 1:500, β-catenin 1:3 000, SFRP-2 1:500) 4 °C 孵育过夜, 次日加入辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗, 室温封闭 2 h, 电化学发光 (ECL) 显色后胶片曝光并分析结果。用 Image J 软件分析蛋白表达, 以目的蛋白与 β-肌动蛋白 (β-actin) 的比值表示目的蛋白的相对表达量。

1.6 统计学分析: 使用 SPSS 17.0 统计软件分析数据, 符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用两因素析因设计方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 各组小鼠瘤质量及抑瘤率的比较 (表 1): 与模型组比较, 化疗组、不同剂量中药组及联合组瘤质量均减轻, 抑瘤率增高, 且以联合组的变化最显著; 联合组和化疗组对瘤质量和抑瘤率影响效果相当。提示, 芪玉三龙汤对肺癌移植瘤具有温和的抑制作用, 其高剂量抑瘤效应较优, 量效关系明显, 芪玉三龙汤和顺铂联用有一定的增效作用。

表 1 各组小鼠瘤质量及抑瘤率比较

组别	动物数 (只)	瘤质量 (g, $\bar{x} \pm s$ )	抑瘤率 (%)
模型组	8	5.12 ± 0.63	0
化疗组	8	1.49 ± 0.68 <sup>a</sup>	73.01 <sup>a</sup>
芪玉三龙汤低剂量组	8	4.53 ± 1.34	13.51
芪玉三龙汤中剂量组	8	4.27 ± 0.62	18.32
芪玉三龙汤高剂量组	8	3.45 ± 1.05 <sup>b</sup>	33.86 <sup>b</sup>
联合组	8	1.48 ± 0.71 <sup>a</sup>	73.23 <sup>a</sup>

注: 与模型组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$

2.2 各组肿瘤组织 GSK3 β、p-GSK3 β、β-catenin 蛋白表达水平的比较 (表 2; 图 1): 与模型组比较, 化疗组、不同剂量中药组及联合组 GSK3 β、β-catenin 的蛋白表达水平均降低, p-GSK3 β 的蛋白表达水平均升高, 对 GSK3 β、p-GSK3 β 的影响以联合组的作用最明显 (均  $P < 0.05$ ), 对 β-catenin 的影响以芪玉三龙汤高剂量组的作用最明显。

表 2 芪玉三龙汤对肿瘤组织 GSK3 β、p-GSK3 β、β-catenin 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	GSK3 β / β-actin	p-GSK3 β / β-actin	β-catenin / β-actin
模型组	6	1.41 ± 0.03	0.98 ± 0.06	1.57 ± 0.06
化疗组	6	0.78 ± 0.05 <sup>a</sup>	1.79 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.80 ± 0.05 <sup>a</sup>
芪玉三龙汤低剂量组	6	1.02 ± 0.02 <sup>ab</sup>	1.40 ± 0.09 <sup>ab</sup>	1.33 ± 0.04 <sup>ab</sup>
芪玉三龙汤中剂量组	6	1.06 ± 0.04 <sup>a</sup>	1.41 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.74 ± 0.05 <sup>ace</sup>
芪玉三龙汤高剂量组	6	0.96 ± 0.04 <sup>ad</sup>	1.60 ± 0.06 <sup>ace</sup>	0.16 ± 0.01 <sup>ace</sup>
联合组	6	0.58 ± 0.03 <sup>abe</sup>	1.93 ± 0.06 <sup>abe</sup>	0.73 ± 0.02 <sup>abe</sup>

注: 与模型组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与化疗组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ , <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与芪玉三龙汤低剂量组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ , <sup>e</sup> $P < 0.01$

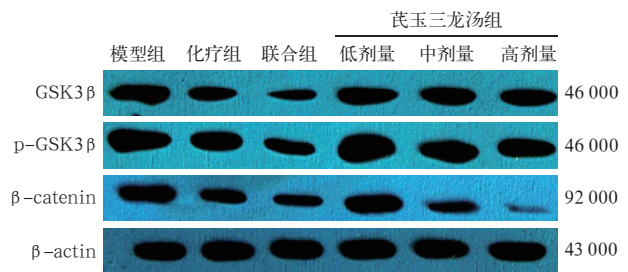


图 1 Western Blot 检测各组肿瘤组织 GSK3 β、p-GSK3 β、β-catenin 的蛋白表达水平

### 3 讨论

中医学认为肺癌的发病机制为本虚标实, 肺气虚损为本, 血瘀、痰凝、毒聚为标。中医药对肺癌的作用一直是肺癌研究领域的热点。芪玉三龙汤方中黄芪补肺益气, 龙葵解毒抗癌, 共为君药; 天龙、地龙、泽漆解毒消积、活血散结, 与黄芪、龙葵相须为臣药; 白花蛇舌草清热解毒、活血化瘀, 莪术破血行气、消积止痛, 薏苡仁补益肺脾, 玉竹养阴生津, 共为佐药, 川贝母化痰润肺、消肿散结为使药。诸药合用共奏益气养阴、化痰祛瘀、解毒消积之功效, 体现了中医药治疗肺癌扶正祛邪的优势<sup>[8]</sup>。

Wnt 信号通路在胚胎早期表现非常活跃, 可调节细胞增殖、运动、分化和肿瘤的形成<sup>[9]</sup>。典型的 Wnt 信号通路是让传递至细胞内的信号在轴蛋白 (Axin)、腺瘤性息肉病蛋白 (APC)、GSK3 β、β-catenin 的参与下调控基因转录。当 Wnt 信号缺失时, 由 GSK3 β、Axin 等组成的具有破坏作用的多蛋白复合体会导致 β-catenin 磷酸化后降解<sup>[10-12]</sup>。反之 β-catenin 在细胞质内积聚然后转入细胞核调节下游靶基因转录。然后 β 转换重复控制蛋白 (β-TrCP) 导致磷酸化 β-catenin 泛素化, 通过 26s 蛋白酶体的作用使 β-catenin 降解, 防止

了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活<sup>[13-14]</sup>。抑制异常 Wnt 信号通路可导致肿瘤细胞凋亡,从而抑制了肿瘤的增殖,利用该通路中特异信号分子及其下游效应物可以实施肿瘤靶向性治疗策略。

本研究观察肺癌组织 GSK3 $\beta$ 、p-GSK3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin 蛋白表达水平的变化,探讨中药复方治疗肺癌的作用机制,结果显示,与模型组比较,不同剂量中药组、化疗组及联合组 GSK3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin 的蛋白表达水平均降低,p-GSK3 $\beta$  的蛋白表达水平均升高;小鼠瘤质量均减轻,抑瘤率明显增高,以联合组的变化更明显。说明高剂量中药抑制肿瘤生长的作用较优,量效关系明显,且芪玉三龙汤与化疗药物联用有协同效应。

本研究结果表明:芪玉三龙汤对肺癌具有温和的抑制作用。与本课题组前期的研究结果<sup>[15]</sup>一致。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在肺癌发生发展中起重要作用,随着研究的不断深入,该通路调控肺癌的关系网络将更加清晰,将更全面揭示芪玉三龙汤抑制肿瘤的作用机制,提升中医药防治肺癌的能力。

#### 参考文献

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63 (1): 11-30. DOI: 10.3322/caac.21166.

[2] Bender E. Epidemiology: the dominant malignancy [J]. Nature, 2014, 513 (7517): S2-3. DOI: 10.1038/513S2a.

[3] 郭楠楠,李珊珊,张文,等.非小细胞肺癌原发灶与转移淋巴结中 MDR-1、RRM-1、EGFR、ERCC-1 的表达差异 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29 (8): 870-873. Guo NN, Li SS, Zhang W, et al. Differential expressions of MDR-1, RRM-1, EGFR and ERCC-1 in primary tumors and metastatic lymph nodes of NSCLC patients [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2013, 29 (8): 870-873. DOI:

[4] Wang X, Lin H, Lyu LY, et al. A meta-analysis of Kang'ai injection combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. J Cancer Res Ther, 11 (3): 558-564. DOI: 10.4103/0973-1482.158034.

[5] 明海霞,陈彦文,张帆,等.黄芪多糖联合顺铂处理降低 Lewis 肺癌移植瘤 CD44 表达并降低血清 IV 型胶原蛋白和透明质酸的水平 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31 (7): 909-913. Ming HX, Chen YW, Zhang F, et al. Astragalus polysaccharides combined with cisplatin decreases the serum levels of CD44 and collagen type IV and hyaluronic acid in mice bearing Lewis lung cancer [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2015, 31 (7): 909-913.

[6] 许进军,甘宁.中药联合吉西他滨化疗治疗晚期非小细胞肺癌的疗效及其对血清 MMP-9 的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27 (5): 559-560, 562. Xu JJ, Gan N. Effect of Chinese medicine combined with gemcitabine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer and its effect on serum MMP-9 [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2011, 27 (5): 559-560, 562.

[7] 张晓韵,解建国.解建国教授治疗晚期肺癌带瘤生存经验介绍 [J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39 (4): 270-273. DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2015.04.008. Zhang XY, Xie JG. Introduction of Professor Xie Jianguo's clinical experience for treatment of advanced lung cancer on survival with tumor [J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2015, 39 (4): 270-273. DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2015.04.008.

[8] 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): 74-79. Tong JB, Zhang XX, Li ZG. Qiyusanlong decoction inhibiting lung tumor growth by regulating expression of microRNA21 and PTEN [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31 (5): 74-79.

[9] Ono M, Yin P, Navarro A, et al. Paracrine activation of WNT/ $\beta$ -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110 (42): 17053-17058. DOI: 10.1073/pnas.1313650110.

[10] Fodde R, Brabletz T. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in cancer stemness and malignant behavior [J]. Curr Opin Cell Biol, 2007, 19 (2): 150-158. DOI: 10.1016/j.cob.2007.02.007.

[11] Hiyama A, Sakai D, Risbud MV, et al. Enhancement of intervertebral disc cell senescence by WNT/ $\beta$ -catenin signaling-induced matrix metalloproteinase expression [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62 (10): 3036-3047.

[12] Lee E, Salic A, Krüger R, et al. The roles of APC and Axin derived from experimental and theoretical analysis of the Wnt pathway [J]. PLoS Biol, 2003, 1 (1): E10. DOI: 10.1371/journal.pbio.0000010.

[13] Galli C, Piemontese M, Lumetti S, et al. GSK3 $\beta$ -inhibitor lithium chloride enhances activation of Wnt canonical signaling and osteoblast differentiation on hydrophilic titanium surfaces [J]. Clin Oral Implants Res, 2013, 24 (8): 921-927. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2012.02488.x.

[14] Yao H, Ashihara E, Maekawa T. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in human cancers [J]. Expert Opin Ther Targets, 2011, 15 (7): 873-887.

[15] 童佳兵,张星星,韩明向,等.芪玉三龙方调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路下游靶基因表达抑制荷瘤小鼠肺癌生长 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33 (5): 2014-2017. Tong JB, Zhang XX, Han MX, et al. Qiyusanlong decoction regulates the expression of target genes downstream of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and inhibits the growth of lung cancer in tumor-bearing mice [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2018, 33 (5): 2014-2017.

[16] 张星星,童佳兵,李泽庚.芪玉三龙汤降低肺癌荷瘤小鼠程序性死亡蛋白 1 及配体 (PD-1/PD-L1) 的水平 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32 (6): 770-774. Zhang XX, Tong JB, Li ZG. Qiyusanlong decoction inhibits the level of PD-1/PD-L1 in mice bearing Lewis lung carcinoma [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2016, 32 (6): 770-774.

(收稿日期: 2018-08-07)

• 读者 • 作者 • 编者 •

#### 常见易混淆医学词汇的用法

##### 合并症、并发症

合并症: 与原发疾病同时存在且相互独立的一种或多种疾病或临床状态。

并发症: 一种疾病在发展过程中引起另一种疾病或症状的发生,后者即为前者的并发症。

##### 瘀血、淤血

瘀血: 血液滞留或凝结于体内,包括血溢出于经脉外而瘀积,也包括血脉运行受阻而滞留经脉腔内,既是病理产物,又可成为继发性致病因素。多用于中医领域。

淤血: 静脉血回流受阻,局部组织静脉内血量异常增加的现象。多用于西医领域。

(杨程伍整理)