

· 实验研究 ·

# 益气通络抗癌方联合替吉奥含药血清对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖和细胞周期的影响

柳旭, 陈苏宁

中国医科大学附属盛京医院中医科, 辽宁 沈阳 110004

**摘要:** **目的** 探讨益气通络抗癌方联合替吉奥含药血清作用于体外培养的人胃癌 SGC-7901 细胞,对其增殖和细胞周期的影响。**方法** 应用中药血清药理学方法制备替吉奥(替吉奥组)、益气通络抗癌方联合替吉奥(中药联合替吉奥组)及 0.9% 氯化钠溶液(生理盐水组)含药血清;CCK-8 法检测各组含药血清作用 24、48、72 h 后对 SGC-7901 细胞增殖的影响;流式细胞仪检测各组含药血清干预 24、48、72 h 后对 SGC-7901 细胞周期的影响;Western blot 检测 24、48、72 h 细胞周期蛋白(cyclin)A、cyclin D1、cyclin E 及细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK2)蛋白的表达。**结果** 除生理盐水组外,各组含药血清对 SGC-7901 细胞均有抑制增殖作用,中药联合替吉奥组抑制率高于替吉奥组( $P < 0.05$ );与生理盐水组比较,各组含药血清 SGC-7901 细胞 G2/M 期细胞比例均有不同程度减少;中药与替吉奥合用能够减少 SGC-7901 细胞中 cyclin A 的表达( $P < 0.05$ ),使用 72 h 时可增加 CDK2 的表达( $P < 0.05$ );中药联合替吉奥组 cyclin D1 及 cyclin E 蛋白的表达量在 24、48、72 h 与生理盐水组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。24、72 h 时中药联合替吉奥组 cyclin D1 表达量低于替吉奥组( $P < 0.05$ )。**结论** 益气通络抗癌方联合替吉奥可有效抑制胃癌 SGC-7901 细胞的增殖,抑制其 S/G2 期的转化,下调蛋白 Cyclin A 表达可能是其对 SGC-7901 细胞发挥 S/G2 期转化抑制作用的机制之一。

**关键词:** 益气通络抗癌方; 替吉奥; 含药血清; 胃癌; SGC-7901 细胞; 增殖; 细胞周期

**中图分类号:** R 735.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1265-06

## Effect of drug-containing serum of Yiqi Tongluo Anti-cancer decoction combined with tegafur-gimeracil-oteracil potassium on proliferation and cell cycle of SGC-7901

LIU Xu, CHEN Su-ning

Department of Chinese Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

Corresponding author: CHEN Su-ning, E-mail: chensn@sj-hospital.org

**Abstract: Objective** To investigate the effect of drug-containing serum of Yiqi Tongluo Anti-cancer decoction combined with tegafur-gimeracil-oteracil potassium (TS-1) on proliferation and cell cycle of human gastric cancer SGC-7901 cells.

**Methods** According to serum pharmacological method of Chinese medicine, the serum containing TS-1 (TS-1 group), serum containing Yiqi Tongluo Anti-cancer decoction combined with TS-1 (Chinese medicine combined with TS-1 group) and serum containing 0.9% sodium chloride solution (saline group) were prepared. CCK-8 was used to detect the effects of drug-containing serum on the proliferation of SGC-7901 cells at 24, 48, 72 h after treatment; flow cytometry was used to detect the effects of drug-containing serum on the cell cycle of SGC-7901 at 24, 48, 72 h after treatment; Western blot was used to detect the expression of cyclin A, cyclin D1, cyclin E and CDK2 protein at 24, 48, 72 h after treatment. **Results**

Except for saline group, the drug-containing serum of each group inhibited the proliferation of SGC-7901 cells, and the inhibitory effect of Chinese medicine combined with TS-1 group was better than that of TS-1 group (all  $P < 0.05$ ). Compared with saline group, the proportion of G2/M phase cells of SGC-7901 cells in each group decreased in varying degrees. Combination of Chinese medicine and TS-1 reduced the expression of cyclin A in SGC-7901 cells ( $P < 0.05$ ), and increased expression of CDK2 after 72 h ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in the expression of cyclin D1 and cyclin E between Chinese medicine combined with TS-1 group and saline group after 24, 48, 72 h (all  $P > 0.05$ ). At 24 h and 72 h after treatment, the expression of cyclin D1 in Chinese medicine combined with TS-1 group was significantly

lower than that in TS-1 group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Yiqi Tongluo Anti-cancer decoction combined with TS-1 can effectively inhibit the proliferation and S/G2 phase transformation of SGC-7901 cells. Downregulating the expression of cyclin A may be one of the mechanisms of its inhibition on S/G2 phase transformation of SGC-7901 cells.

**Key words:** Yiqi Tongluo Anti-cancer decoction; Tegafur-gimeracil-oteracil potassium; Drug-containing serum; Gastric cancer; SGC-7901; Proliferation; Cell cycle

胃癌是我国常见的恶性肿瘤之一,据 2015 年全国肿瘤登记中心发布中国癌症统计结果显示,我国胃癌的发病人数约为 67.9 万,因胃癌而死亡的总人数大约为 49.8 万,均仅次于肺癌<sup>[1]</sup>。

中医胃癌病名的记载,根据其临床表现可归属于“反胃”、“积聚”的范畴,越来越多的中医专家认为肿瘤的发病机制为气虚血瘀。范腾等<sup>[2]</sup>在多年临床经验的基础上结合历代医家和林洪生从平衡论治肿瘤的学术观点,提出了肿瘤的病机为气虚血瘀,并创立了“益气活血通便”疗法。郁仁存等<sup>[3]</sup>对癌症患者血液流变学及免疫功能指标的临床研究表明,癌症患者中客观存在气虚血瘀证,而化疗是导致气虚血瘀证出现率增高的一个重要原因,且气虚血瘀证与机体免疫功能、血液流变学异常之间存在密切关系。

益气通络抗癌方是吾师根据多年临床经验在祖国医学理论上在经方《四君子汤》的基础上加上白花蛇舌草、土茯苓、蒲黄、五灵脂、莪术配伍而成,具有益气活血、抗癌止痛的功效,在临床治疗胃癌辅助化疗上取得一定的疗效。替吉奥是目前临床常用的胃癌化疗药物,由替加氟(FT)、吉美嘧啶(CDHP)及奥替拉西钾(OXO)按 1:0.4:1 摩尔比组成,CDHP 抑制二氢嘧啶脱氢酶,阻止 5-FU 分解代谢,延长血液中 5-FU 药效时间<sup>[4]</sup>;而 OXO 能够特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶,阻断 5-FU 的磷酸化,减少其胃肠道毒副作用。替吉奥单药在进展期胃癌和复发胃癌中的有效率约为 40%~50%,且严重不良反应发生率<sup>[5]</sup>。

为了在细胞学水平上验证益气通络抗癌方对临床常用化疗药物的增效作用,本研究将益气通络抗癌方含药血清与替吉奥联合作用于体外培养的人胃癌 SGC-7901 细胞,观察两药合用对 SGC-7901 细胞增殖和细胞周期的作用,为临床上治疗胃癌探索一条新思路新方法并提供科学有力的实验依据。

## 1 材料与方法

**1.1 药物** 益气通络抗癌方颗粒剂:太子参 20 g,麸炒白术 20 g,茯苓 20 g,炙甘草 20 g,白花蛇舌草 20 g,土茯苓 20 g,生蒲黄 20 g,醋五灵脂 10 g,醋莪术 10 g,购于中国医科大学附属盛京医院,由北京康

仁堂药业生产。替吉奥胶囊:20 mg/粒,购于中国医科大学附属盛京医院,由山东新时代药业生产。

**1.2 试剂与仪器** 人胃癌 SGC-7901 细胞株购于中科院上海细胞库;DMSO 购于美国 Gibco 公司;FBS 购于浙江天杭生物科技,DMEM 高糖培养基、PBS、胰酶购于美国 Corning 公司;CCK-8 检测试剂盒购于日本同仁化学研究所;RIPA 蛋白裂解液、PMSF、一抗二抗去除液、山羊抗兔 IgG-HRP 及 TEMED 购于碧云天生物;PVDF 膜购于 Millipore 公司;细胞周期蛋白(cyclin)A、cyclin D1、cyclin E、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK2)等抗体、内参抗体 GAPDH 及 ECL 发光液购于万类生物有限公司;脱脂奶粉购于伊利公司。

**1.3 细胞系及细胞培养** 将人 SGC-7901 胃癌细胞放入含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基中,置于 37 °C 恒温、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。每天镜下观察细胞生长状态,1~2 d 换液 1 次。

**1.4 动物** SPF 级健康雄性 SD 大鼠 30 只,(200 ± 20)g[购自北京华阜康生物科技,置于盛京医院本溪试验基地 SPF 级动物房饲养,室温(23 ± 0.5)°C,12 h 光照,自由饮食环境适应性喂养]。

**1.5 含药血清制备** 将 SD 大鼠随机分为 3 组,生理盐水组(0.9% 氯化钠溶液组)、替吉奥组、中药联合替吉奥组。中药剂量为 23.33 g/kg;替吉奥用量为 13.33 mg/kg(给药剂量 = 临床常用量 × 动物等效面积系数),每日 2 次,灌胃,连续 3 d,第 4 天末次给药后 1 h 麻醉小鼠,无菌条件下自腹主动脉采血,4 °C 静置 3 h,以 3 000 r/min 离心 20 min 分离血清,56 °C 灭活 30 min 后 0.22 μm 滤膜无菌过滤,置 -20 °C 冰箱保存备用。

**1.6 CCK-8 法检测细胞增殖抑制** 采用 CCK-8 法检测不同含药血清对 SGC-7901 细胞增殖抑制的影响。取对数生长期 SGC-7901 细胞悬液以每 100 μl 约 3 000 个细胞接种于 96 孔板中,设置空白组(单纯培养液)、对照组(生理盐水组)和实验组(替吉奥组、中药联合替吉奥组),共 4 组,每组 2 个复孔,置于 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 24 h,细胞贴壁后吸除原培养液,依次加入含有上述各组 10% 及 20% 浓度含药血清的 DMEM 培养液,每孔 100 μl,置于培养箱中分别孵育 24、48 及 72 h 后,吸出各组培养基,每孔加入

10% CCK-8 试剂 100  $\mu$ l (10  $\mu$ l CCK-8 试剂 + 90  $\mu$ l DMEM 培养液), 置于培养箱中继续培养 3 h, 用酶标仪测定 450 nm 各孔的光密度 (OD 值), 根据各孔的吸光度计算各组细胞的增殖抑制率。细胞抑制率 (%) = [(对照组 - 实验组) / (对照组 - 空白组)]  $\times$  100 %。

1.7 流式细胞术检测细胞周期 用 6 孔板接种 SGC-7901 细胞 (细胞浓度为  $1 \times 10^5$ /ml), 按上述分组每瓶分别加入 10% 浓度含药血清。保证各瓶中液体总体积相等, 分别培养 24、48、72 h 后, 用 0.25% 胰蛋白酶消化培养瓶中的贴壁细胞, 收集、离心, 加入 3 ml 预冷的 70% 乙醇 4  $^{\circ}$ C 固定过夜。离心去固定液, 3 ml PBS 重悬, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上清, 加入 0.5 ml PI 染液 (0.05 ml RNA 酶 + 0.45 ml PI)。37  $^{\circ}$ C 避光反应 30 min, 上流式细胞仪检测, 用 Cellquest pro 软件分析。

1.8 Western blot 检测细胞蛋白表达 用 50 ml 培养瓶接种 SGC-7901 细胞 (细胞浓度为  $1 \times 10^5$ /ml), 按上述分组每瓶分别加入 10% 浓度含药血清, 分别培养 24、48、72 h 后, 收集细胞, 提取蛋白, 应用 Western blot 方法 (电泳、转印、封闭、抗体孵育以及发光) 检测 cyclin A、cyclin D1、cyclin E、CDK2 蛋白的表达。利用 Image J 软件分析照片中条带的灰度值, 并制成柱状图。

1.9 统计学方法 使用 SPSS 22.0 分析软件进行统计学分析。抑制率数据以  $\bar{x} \pm s$  来表示, 多组间比较采用方差分析及两两比较的 SNK- $q$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同组别的含药血清对 SGC-7901 细胞的增殖抑制作用 与生理盐水组对比, 浓度为 10% 替吉奥组和联合组含药血清作用 SGC-7901 细胞 24、48 及 72 h 时, 对 SGC-7901 细胞的增殖表现出抑制作用, 且中药联合替吉奥组抑制率高于替吉奥组 ( $P < 0.05$ ); 各组含药血清对 SGC-7901 细胞增殖的抑制作用呈时

间依赖性, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

浓度为 20% 含药血清对 SGC-7901 细胞增殖的抑制效果与 10% 浓度相似, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。本实验结果显示浓度为 20% 含药血清对 SGC-7901 细胞增殖的抑制效果与 10% 浓度相似, 根据相关文献论述中药的含药血清浓度应不超过 20%<sup>[6]</sup>, 因此, 本实验选择浓度为 10% 的含药血清继续后续的实验研究。

2.2 不同组别的含药血清对 SGC-7901 细胞周期的影响 含药血清干预胃癌 SGC-7901 细胞, 分别于 24、48、72 h 收集细胞检测细胞周期分布, 结果见图 1, 与生理盐水组相比, 各干预组 G2/M 期细胞有不同程度减少 ( $P < 0.05$ ), 且中药联合替吉奥组在干预 SGC-7901 细胞 24、48、72 h 时 G2/M 期细胞所占比例较替吉奥组减少, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

2.3 对 SGC-7901 细胞 Cyclin A、Cyclin D1、Cyclin E、Cdk2 蛋白表达的影响 Western blot 检测结果显示, 随着处理时间的增加, 中药联合替吉奥组 cyclin A 蛋白表达量逐步减少 ( $P < 0.05$ ), 且处理 24、48、72 h 与同时点生理盐水组相比均明显减少 ( $P < 0.05$ )。处理 72 h 时, 中药联合替吉奥组 CDK2 蛋白表达量与生理盐水组相比明显增加 ( $P < 0.05$ ); 中药联合替吉奥组 cyclin D1、cyclin E 蛋白的表达量与生理盐水组相比未见明显变化 ( $P > 0.05$ )。24、72 h 时中药联合替吉奥组 cyclin D1 表达量低于替吉奥组 ( $P < 0.05$ )。见图 2。

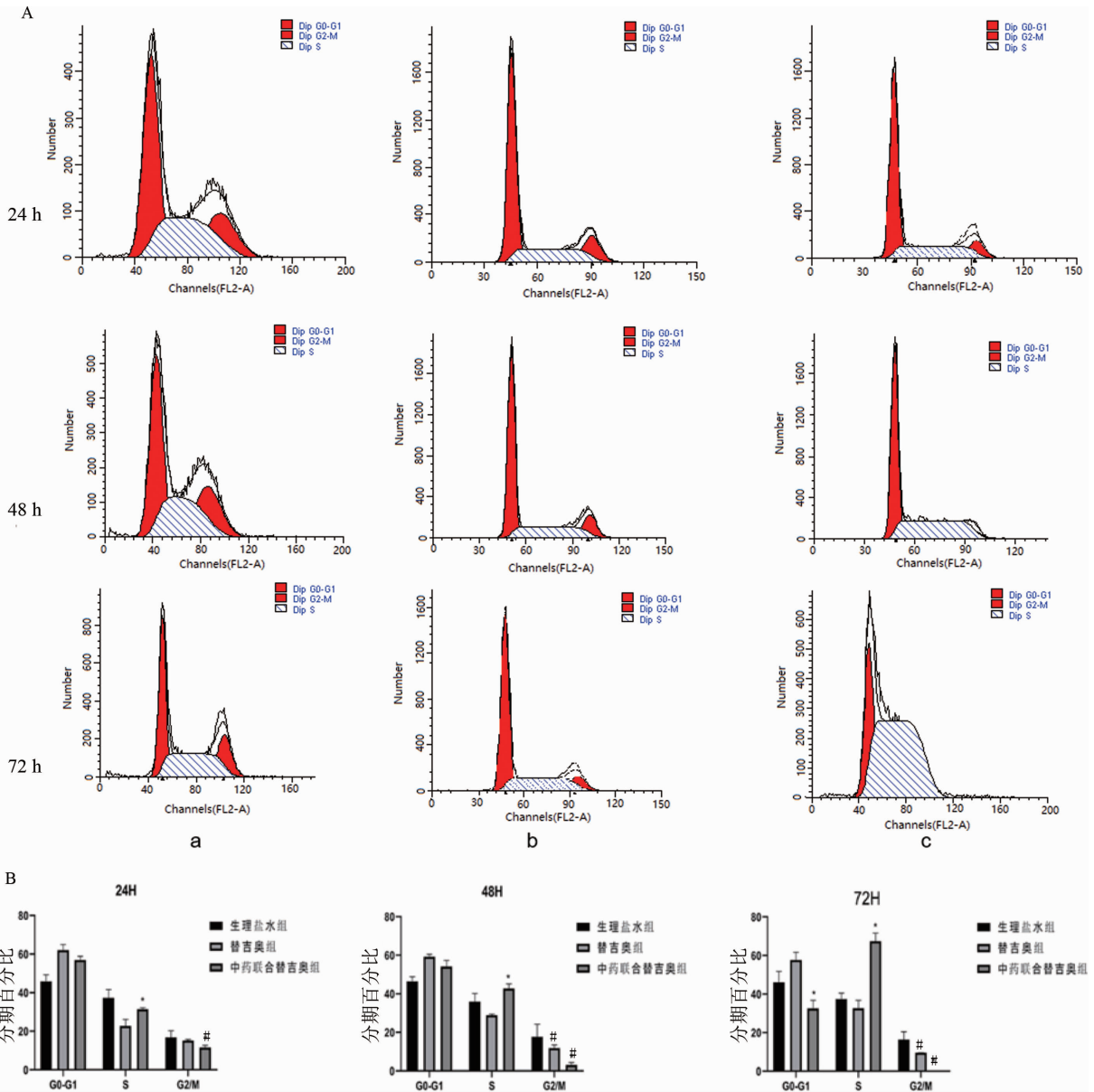
## 3 讨论

目前化疗在无手术适应证的胃癌患者治疗中占有重要地位, 但单纯化疗毒副作用较明显, 在抑制肿瘤细胞增殖的同时也会不同程度损伤正常组织细胞和患者的免疫功能, 可并发多种严重不良反应, 从而导致患者存活率及生活质量下降, 顺应性较差; 另外, 中晚期胃癌患者大多体质虚弱, 而继发多种并发症也会导致机体对化疗的耐受性降低<sup>[7]</sup>。正因如此, 如何提高胃癌化疗患者疗效、改善其生活质量、延缓疾

表 1 不同组别的含药血清对 SGC-7901 细胞的增殖抑制作用 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 血清浓度 | 24 h            |                                | 48 h            |                                | 72 h            |                                | P 值*  |
|----------|------|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|-------|
|          |      | 450 nm OD 值     | 抑制率 (%)                        | 450 nm OD 值     | 抑制率 (%)                        | 450 nm OD 值     | 抑制率 (%)                        |       |
| 生理盐水组    | 10%  | 0.77 $\pm$ 0.02 | 0                              | 1.42 $\pm$ 0.04 | 0                              | 1.97 $\pm$ 0.07 | 0                              |       |
|          | 20%  | 0.77 $\pm$ 0.02 | 0                              | 1.43 $\pm$ 0.06 | 0                              | 2.10 $\pm$ 0.06 | 0                              |       |
| 替吉奥组     | 10%  | 0.75 $\pm$ 0.02 | 3.24 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>   | 1.30 $\pm$ 0.02 | 9.56 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>   | 1.78 $\pm$ 0.09 | 10.78 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>  | <0.05 |
|          | 20%  | 0.75 $\pm$ 0.02 | 4.00 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>   | 1.30 $\pm$ 0.02 | 9.79 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>   | 1.91 $\pm$ 0.06 | 10.31 $\pm$ 0.03 <sup>a</sup>  | <0.05 |
| 中药联合替吉奥组 | 10%  | 0.70 $\pm$ 0.02 | 11.56 $\pm$ 0.04 <sup>ab</sup> | 1.23 $\pm$ 0.06 | 15.59 $\pm$ 0.07 <sup>ab</sup> | 1.68 $\pm$ 0.06 | 16.23 $\pm$ 0.02 <sup>ab</sup> | <0.05 |
|          | 20%  | 0.70 $\pm$ 0.01 | 12.76 $\pm$ 0.02 <sup>ab</sup> | 1.23 $\pm$ 0.06 | 15.60 $\pm$ 0.06 <sup>ab</sup> | 1.76 $\pm$ 0.05 | 17.74 $\pm$ 0.03 <sup>ab</sup> | <0.05 |

注: 与生理盐水组同浓度同时间比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与替吉奥组同浓度同时间比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; \* 表示抑制率不同时间比较的  $F$  检验结果。



注:A 图中 a、b、c 分别为生理盐水组、替吉奥组、中药联合替吉奥组含药血清干预胃癌 SGC-7901 细胞 24、48、72 h 后细胞周期分布;B 图分别为各组含药血清干预胃癌 SGC-7901 细胞不同时间后 G0/G1、G2/M、S 期细胞分布统计分析;与生理盐水组比较, #P < 0.05;与替吉奥组比较, \*P < 0.05。

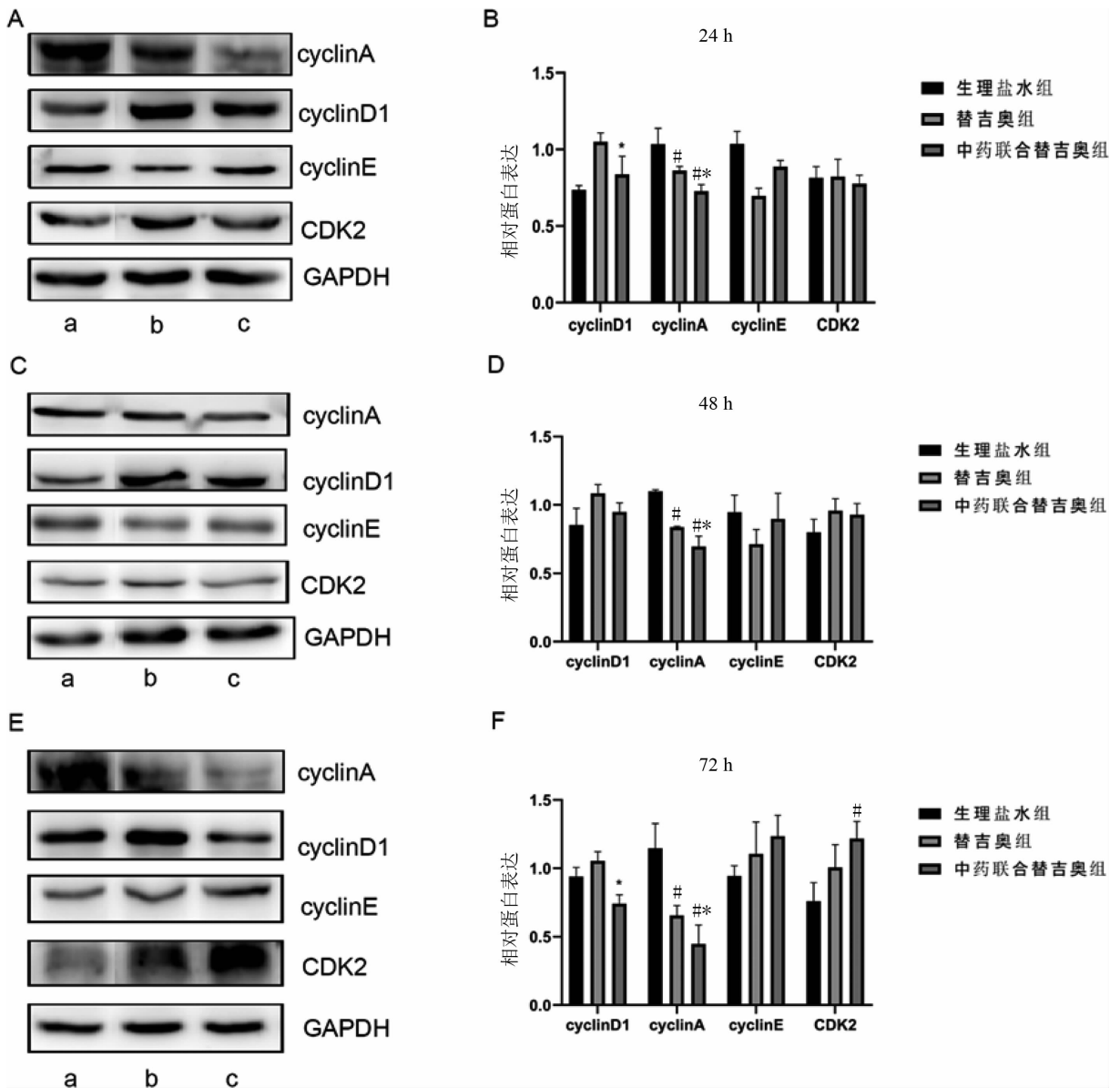
图 1 不同组别的含药血清对胃癌 SGC-7901 细胞周期分布的影响

病进程日益受到重视。

多年来,许多学者的临床与实验研究已证实,中医药在治疗中晚期胃癌方面疗效较显著,副作用较小,有助于患者调畅情志、扶助正气、减轻化疗的不良反应、保护和重建机体免疫功能、抑制肿瘤生长,且患者生活质量也有所提高,同时易于被患者接受。西医放化疗可以针对癌症病灶,如果中西药同用,即可达到减毒增效的作用,具有广泛的临床实用价值。根据胃癌“气虚血瘀”的中医病机,阎存云等<sup>[8]</sup>运用益气活血中药对人胃癌细胞作用的研究结果证明,中药党参、五灵脂等益气活血药对胃癌细胞周期、P53 和 VEGF 及其受体的表达均有明显抑制作用。马峰等<sup>[9]</sup>探讨益气通络解毒方联合吉非替尼含药血清对

人非小细胞肺癌 H1975 细胞增殖和凋亡作用的结果显示,益气通络解毒方联合吉非替尼可增加 Caspase-3 蛋白表达,有效抑制肺腺癌 H1975 细胞增殖并诱导其凋亡。郁仁存等<sup>[3]</sup>对癌症患者予以益气活血为法则的固本祛瘀 I 号方配合化疗的临床研究证明,联合用药不仅能保护患者的一般身体状况,减轻消化道反应,减少化疗过程中气虚血瘀证型的出现率,提高化疗的完成率,而且也能在一定程度上起到保护和提高患者细胞免疫功能、改善患者血液高凝状态的作用。

本实验中益气通络方是在经方四君子汤的基础上加上白花蛇舌草、土茯苓、蒲黄、五灵脂、莪术配伍而成。该方以人参、白术、茯苓为君药,益气健脾、扶



注:图中 a、b、c 代表生理盐水组、替吉奥组、中药联合替吉奥组。A、C、E 为 Western blot 检测 cyclin A、cyclin D1、cyclin E、CDK2 蛋白表达;B、D、F 分别为干预 24 h、48 h、72 h 时 cyclin A、cyclin D1、cyclin E、CDK2 蛋白相对灰度值统计分析。与替吉奥组比较, \*  $P < 0.05$ 。与生理盐水组比较, #  $P < 0.05$ 。

图 2 不同组别含药血清对胃癌 SGC-7901 细胞周期相关蛋白的影响

正固本;以白花蛇舌草、土茯苓、莪术为臣,解毒抗癌;以蒲黄、五灵脂为佐药,活血散瘀止痛;以炙甘草为使药,调和诸药。共奏益气活血、抗癌止痛之功效。四君子汤为补益类代表方剂,出自《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、炙甘草组成,具有补气健脾、扶正固本的基本功效。方中人参大补元气、健脾生津,现代研究证实,人参具有提高人体的免疫功能、抑制肿瘤细胞生长的作用;白术补气健脾、燥湿利水;茯苓健脾利水渗湿;三药合用,一则温煦全身,鼓舞气血,气行则血行;二则补气,气旺则血生;三则健脾利湿,脾胃健运则气血生化有源;甘草具有补脾益气、清热解毒、缓急止痛、调和诸药等功效。四君子汤全方动物实验表明中药四君子汤在体内具有诱导胃癌细胞凋亡等作用<sup>[10]</sup>。人参、白术、茯苓等药能刺激红细

胞生成素的产生而提升血红蛋白水平,调节机体细胞免疫和体液免疫功能<sup>[11]</sup>。

活血通络药方面,现代药理学研究证实,白花蛇舌草有增强机体免疫系统功能,土茯苓有解毒的作用,有助提高机体免疫力,对癌症治疗有益<sup>[12-13]</sup>。有关研究证明活血化瘀方药通过抑制肿瘤血管新生、改善肿瘤微循环、抑制癌基因表达、抑杀肿瘤细胞、诱导肿瘤细胞分化死亡及提高机体免疫功能等作用来抑制肿瘤的侵袭转移<sup>[14]</sup>。另外在放化疗的过程中,使用活血化瘀药物可以增加放化疗的敏感性亦有据可寻<sup>[2]</sup>。

本实验通过 CCK-8 法检测益气通络抗癌方联合替吉奥含药血清对 SGC-7901 细胞增殖的抑制作用,实验数据显示,除生理盐水组外,其他各组含药血清

对胃癌 SGC-7901 细胞均表现出不同程度的增殖抑制作用,且作用效果呈时间依赖性。其中益气通络抗癌方联合替吉奥含药血清对 SGC-7901 细胞增殖抑制作用最明显,为  $(17.74 \pm 0.03)\%$ , 低于大多数文献报道的此类数据,这可能与制备血清前的大鼠灌胃用药浓度有关,因此后续试验将在安全范围类设计灌胃用药浓度梯度的大鼠组别,以寻求更适宜浓度的含药血清。

本研究采用流式细胞仪检测益气通络抗癌方联合替吉奥含药血清对抑制 SGC-7901 细胞周期的影响,结果表明与生理盐水组对比,各组 G2/M 期细胞比例有不同程度减少,其中中药联合替吉奥组减少最为显著。提示两药联合对 SGC-7901 细胞存在 S/G2 期转化抑制作用。

有研究认为,cyclin D1-CDK4 复合物主要在 G1 期的早期发挥作用,cyclin A-CDK2 复合物的主要作用是促进细胞的 S/G2 期及 G2/M 期转换。而 Akli<sup>[15]</sup> 等报道 cyclin E-CDK 复合物的主要作用是促进细胞的 G1/S 期转换,本实验通过 Western blot 检测 cyclin A、cyclin D1、cyclin E 及 CDK2 蛋白的表达,结果表明益气通络抗癌方联合替吉奥含药血清能够抑制 SGC-7901 细胞 cyclin A 蛋白表达,提示益气通络抗癌方联合替吉奥可能通过下调 SGC-7901 细胞 cyclin A 蛋白表达而使得 G2/M 期细胞比例减少,72 h 时 CDK2 蛋白表达量增多可能是其 S 期细胞增多的原因之一。24、72 h 时中药联合替吉奥组 cyclin D1 表达量低于替吉奥组,说明联合用药相比单独用药对细胞周期进程有不同程度阻碍作用。综上所述,本实验从细胞学方面证明了益气通络抗癌方联合替吉奥对 SGC-7901 细胞的增殖抑制具有协同促进作用,亦即益气通络抗癌方对临床常用化疗药物替吉奥的增效作用;并具有明显抑制细胞 S/G2 期转化的作用,联合用药效果优于两药单独使用,初步证实该联合用药通过下调细胞周期蛋白 cyclin A 表达可能是其体外对肿瘤细胞发挥 S/G2 期转化抑制作用、阻碍细胞周期进程的机制之一。

在将来的胃癌治疗中,中药联合分子靶向药物可能成为靶向治疗的新策略,值得进一步研究。

## 参考文献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 范腾, 周红, 胡延滨. 益气活血通便疗法在恶性肿瘤治疗中的应用[J]. 中医药导报, 2017, 23(14): 65-67.
- [3] 郁仁存, 彭晓梅, 饶协卿, 等. 固本祛瘀 I 号配合化疗治疗恶性肿瘤的临床及实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(7): 392-395.
- [4] Saif MW, Rosen LS, Saito K, et al. A phase I study evaluating the effect of CDHP as a component of S-1 on the pharmacokinetics of 5-fluorouracil[J]. Anticancer Res, 2011, 31(2): 625-632.
- [5] 王鑫, 金晶. 局部晚期胃癌术后同步放化疗研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2011, 26(3): 225-228.
- [6] 潘卫松, 刘美凤, 石钺, 等. 血清药理学、血清化学和中药药代动力学[J]. 世界科学技术-中药现代化, 2002, 4(3): 53-56.
- [7] 李绮雯, 李桂超, 王亚农, 等. 胃癌辅助放疗患者的营养状态与放疗不良反应及治疗耐受性的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2013, 16(6): 529-533.
- [8] 闵存云, 李庆明, 梁蔚文. 益气活血中药对人对胃癌细胞作用的研究[J]. 中医学药刊, 2004, 22(7): 1220-1221.
- [9] 马峰, 李平, 张梅, 等. 益气通络解毒方和吉非替尼含药血清对 H1975 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 156-160.
- [10] 赵爱光, 杨金坤, 赵海磊. 四君子汤诱导裸小鼠移植性人胃癌细胞凋亡的初步研究[J]. 癌症, 2001, 20(2): 164-167.
- [11] 侯丽, 倪磊, 马薇. 益中生血胶囊治疗肿瘤相关性贫血的临床观察[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2012, 19(2): 27-30.
- [12] 杨春昆. 土茯苓临床应用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(17): 77-78.
- [13] 侯山岭. 中药白花蛇舌草化学成分及药理活性研究进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(6): 146-147.
- [14] 王文江, 孙珏. 活血化痰防治恶性肿瘤侵袭转移研究进展[J]. 江西中医药, 2013, 44(7): 69-73.
- [15] Akli S, Keyomarsi K. Low-molecular-weight cyclin E: the missing link between biology and clinical outcome[J]. Breast Cancer Res, 2004, 6(5): 188-191.

收稿日期: 2019-01-05 修回日期: 2019-07-08 编辑: 王国品