DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.07.017

仙鹤草提取物调控铁死亡抑制肺癌A549细胞增殖作用及机制研究

范丽霞[1,2,3],廖小红[1,2,3],黄育生[1,2,3,4],冯时茵[1,2,3],张庆业[1,2,3]
(1. 广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405;2. 广东省中医临床研究院,广东 广州 510000;
3. 广州中医药大学第一临床医学院,广东 广州 510405;4. 广州中医药大学岭南医学研究中心,广东 广州 510405)

摘要:目的 探讨仙鹤草提取物对肺癌A549细胞的抑制作用以及通过铁死亡抑制肺癌细胞的作用机制。方法 制备仙鹤草提取物(XHC),将细胞分为对照组(XHC 0 mg/mL),XHC 5 mg/mL组,XHC 10 mg/mL组,XHC 20 mg/mL组。通过CCK-8法检测细胞增殖情况,克隆实验检测细胞克隆形成能力,比色法检测4组细胞丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)含量,RT-qPCR检测尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶1(NOX1)、环氧合酶-2(COX2)、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、铁蛋白重链(FTH1)、SLCA11 mRNA水平,Western Blot检测铁死亡相关蛋白,荧光观察细胞亚铁离子含量。结果 与对照组相比,不同浓度XHC对A549细胞的增殖能力具有抑制作用,且这种抑制作用呈现浓度依赖性;克隆实验结果显示,与对照组比较,XHC处理后的A549细胞克隆形成的细胞团块数量及大小均减少,克隆形成率降低($P<0.05$)。经XHC处理后的A549细胞与对照组比较,SOD、GSH含量显著降低,MDA含量显著升高($P<0.05$);NOX1、COX2 mRNA、蛋白表达水平在XHC处理后的组别中显著升高,GPX4、FTH1、SLCA11 mRNA、蛋白表达水平显著降低($P<0.05$);与对照组比较,XHC各剂量组细胞Fe^{2+}荧光强度显著增强($P<0.05$)。结论 仙鹤草提取物对肺癌A549细胞具有抑制增殖及克隆形成的作用,且抑制作用呈浓度依赖性,同时仙鹤草提取物的抑制作用机制可能与铁死亡相关。

关键词:仙鹤草;铁死亡;A549
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)07-0075-07

Effect and Mechanism of Xianhecao(Agrimoniae Herba) Extract in Inhibiting Lung Cancer A549 Cell Proliferation via Ferroptosis

FAN Lixia[1,2,3],LIAO Xiaohong[1,2,3],HUANG Yusheng[1,2,3,4],FENG Shiyin[1,2,3],ZHANG Qingye[1,2,3]
(1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine,Guangzhou 510405,Guangdong,China;
2. Guangdong Clinical Research Academy of Chinese Medicine,Guangzhou 510000,Guangdong,China;
3. The First Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine,Guangzhou 510405,Guangdong,China;
4. Lingnan Medical Research Center,Guangzhou University of Chinese Medicine,Guangzhou 510405,Guangdong,China)

Abstract:*Objective* To investigate the inhibitory effect of Xianhecao(Agrimoniae Herba) extract on lung cancer cell A549 via ferroptosis and the mechanism. *Methods* The extract of Xianhecao(Agrimoniae Herba)(XHC) was prepared,and the cells were divided into control group(XHC 0 mg/mL),XHC 5 mg/mL group,XHC 10 mg/mL group and XHC 20 mg/mL group. The cell proliferation was detected by CCK-8 assay,and the cell clonogenic ability was detected by clonogenic assay. The levels of malondialdehyde(MDA),glutathione(GSH) and superoxide dismutase(SOD) in four groups of cells were detected by colorimetric assay,and the mRNA expression levels of NOX1,COX2,GPX4,FTH1 and SLCA11 were detected by RT-qPCR. The ferroptosis related proteins were detected by Western blot,and cellular ferrous ion contents were observed by fluorescence. *Results* Compared with 0 mg/mL,different concentrations of XHC inhibited the proliferation ability of A549 cells in a concentration dependent manner. Clonogenic assay results showed that compared with those of the control group,the number and size of cell clumps formed by the clones from A549 cells treated with XHC decreased,and the clonogenic rate decreased($P<0.05$). In A549 cells treated with XHC,the contents of SOD and GSH significantly decreased,while MDA significantly increased($P<0.05$) compared with the control cells. The mRNA and protein expression levels of NOX1 and COX2 were significantly increased in the groups treated with XHC,while those of GPX4,FTH1 and SLCA11 were significantly decreased($P<0.05$). Compared with that of the control group,the cellular Fe^{2+} fluorescence intensity was significantly enhanced in the XHC treated groups($P<0.05$). *Conclusion* XHC inhibited proliferation and clonogenicity in lung cancer A549 cells in a concentration dependent manner,and the inhibitory mechanism of XHC is likely to be associated with ferroptosis.

Keywords:Xianhecao(Agrimoniae Herba);ferroptosis;A549

基金项目:国家自然科学基金项目(81804048);广东省中医药局科研项目(20231166,20141077)
作者简介:范丽霞(1981-),女,广东汕头人,主管药师,研究方向:医院药学及药物治疗学。
通讯作者:张庆业(1979-),男,广东信宜人,主任药师,研究方向:临床药学及药物治疗学。E-mail:zqy08@139.com。

肺癌是所有癌症中最常见的一类癌症,约占所有癌症病例的 15%[1]。根据中国国家统计,每年约有 63 万人死于肺癌[2]。与一些西方国家的发病率下降相反,中国的发病率仍在上升,这是一个重大的公共卫生问题,也是一个巨大的社会负担[3]。影响肺癌发生的危险因素包括吸烟、空气污染、职业暴露及慢性肺病等[4]。根据组织学特点,肺癌分为小癌细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)。现代对于肺癌的治疗采取多学科综合治疗与个体化治疗相结合的原则[5],根据患者的自身情况与肿瘤发展趋势等,应用手术、放疗、化疗与分子靶向治疗等手段提高患者生存率。虽然上述手段提高了患者的生存率,但是对于患者的预后以及肿瘤抗药性等结果却无法预测。

中药仙鹤草具有收敛止血,截疟,止痢,解毒的功效,含有黄酮类、酚类、三萜类、糖苷类和鞣质等多种活性成分[6],现代药理学研究仙鹤草具有杀虫、止血、镇痛、抗肿瘤等作用[7-8]。临床中应用仙鹤草治疗糖尿病、心悸早搏、血证、肿瘤等疾病[9]。本研究从实验角度出发,探究仙鹤草提取物对肺癌 A549 细胞的作用以及其作用机制,为临床中仙鹤草治疗肿瘤疾病扩展一系列理论依据。

1 方法与材料

1.1 细胞系 肺癌细胞系 A549 购于中科院上海细胞研究所。

1.2 药物与主要试剂 仙鹤草购于广州至信药业股份有限公司(批号:230201),经广州中医药大学第一附属医院梁文能副主任药师鉴定为蔷薇科植物龙芽草 *Agrimonia pilosa* Ledeb. 的干燥地上部分。胎牛血清、青霉素 - 链霉素、DMEM 培养基、胰酶均购于美国 Gibco 公司(货号:A5669701、15140148、10566016、15050057)。CCK - 8 试剂盒、结晶紫染色液均购于上海碧云天生物有限公司(货号:C0037、C0121)。电泳液、转膜液、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)检测试剂盒均购于北京索莱宝科技有限公司(货号:T1072、D1060、BC5165、BC0025、BC1175)。抗体 β - actin、环氧合酶 - 2(COX2)、尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1(NOX1)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、铁蛋白重链(FTH1)、SLC7A11 购于美国 abcam(货号:ab8226、ab188184、ab131088、ab125066、ab183781、ab307601)。FerroOrange 试剂盒购于日本同仁化学(货号:F374),BCA 试剂盒(碧云天,P0010),ECL 发光液(Millipore,WBKLS0500),凝胶制备试剂盒(servicebio,G2043),PBS(Gibco,C10010500BT)。

1.3 主要仪器设备 酶标仪(美国 Thermo,Multiskan FC),电泳仪、转膜仪、化学发光仪(美国 Bio - rad,ChemiDoc MP),激光扫描共聚焦显微镜(德国 Leica,TCS SPE - Ⅱ),PCR 仪(美国 ABI, QuantStudio 5)。

1.4 仙鹤草提取液制备 仙鹤草 30 g 去除杂质置于 500 mL 锥形瓶中,加入 300 mL 去离子水煮沸 15 min,然后在减压的条件下进行过滤[10]。用去离子水将仙鹤草提取物的体积调整至 300 mL,制备成仙鹤草提取液(XHC),置于 4 ℃条件下储存,用于后续实验。

1.5 细胞培养及分组 A549 细胞在包含 10% 血清与 1% 青霉素 - 链霉素的 DMEM 培养基中进行培养,置于 37 ℃ 5% CO_2 培养箱中,细胞汇合度达 80% 左右进行传代与冻存。取对数生长期 A549 细胞进行分组处理:对照组,5 mg/mL 仙鹤草提取物组(XHC 5 mg/mL),10 mg/mL 仙鹤草提取物组(XHC 10 mg/mL),20 mg/mL 仙鹤草提取物组(XHC 20 mg/mL)。

1.6 CCK - 8 检测细胞增殖能力 通过 CCK - 8 法测量 XHC 对 A549 细胞增殖能力的影响。处于对数生长期的 A549 细胞传代于 96 孔板中。细胞贴壁后加入不同浓度的 XHC,分别与 A549 细胞共培养 0、24、48、72 h,检测前加入 CCK - 8 试剂置于 450 nm 波长进行检测。

1.7 克隆实验检测克隆形成能力 取对数生长的 A549 细胞梯度稀释为每孔 1000 个细胞种植于 6 孔板中,根据分组进行不同的处理,每隔两天进行换液,2 周后待细胞形成团块后用 4% 多聚甲醛进行固定,加入结晶紫染色液进行染色,拍照并统计。

1.8 比色法检测 MDA、GSH、SOD 含量 将 A549 细胞接种于 6 孔板中进行不同的处理,根据说明书分别进行 MDA、SOD 及 GSH 的含量测定,随后进行计算。

1.9 RT - qPCR 检测相关 mRNA 表达情况 根据不同分组提取细胞的 RNA 并进行逆转录,进行实时荧光定量 PCR 检测,以 β - actin 为内参,检测 NOX1、COX2、GPX4、FTH1、SLCA11 mRNA 水平,具体引物信息见表 1。

1.10 Western Blot 检测铁死亡相关蛋白 收集不同处理后的细胞,使用 RIPA 裂解液进行细胞蛋白的提取,BCA 试剂盒浓度测定蛋白, SDS - PAGE 电泳并转移至 PVDF 膜,封闭后进行一抗和二抗孵育,置于显影仪上进行成像并统计。

1.11 亚铁离子含量检测 A549 细胞接种于共聚焦皿,根据分组进行不同的处理,24 h 后根据 FerroOrange 试剂盒说明书进行操作,置于共聚焦显微镜下进行观察并统计。

1.12 统计学方法 实验数据为至少 3 个独立实验的平均值 ± 标准偏差(SD)。采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,组间比较使用单因素方差齐性分析,若方差齐,采用 LSD 法检验,若方差不齐,采用 Tamhane 法检验,$P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

表 1 RT - qPCR 引物

基因	正向引物(5′-3′)	反向引物(5′-3′)
β - actin	CCTGGCACCCAGCACAAT	GGGCCGGACTCGTCATAC
NOX1	CTCCAGCCTATCTCATCCTGAG	AGTGGCAATCACTCCAGTAAGGC
COX2	CGGTGAAACTCTGGCTAGACAG	GCAAACCGTAGATGCTCAGGGA
GPX4	CCGCTGTGGAAGTGGATGAAGATC	CTTGTCGATGAGGAACTGTGGAGAG
FTH1	TGAAGCTGCAGAACCAACGAGG	GCACACTCCATTGCATTCAGCC
SLCA11	ACGGTGGTGTGTTTGCTGTCTC	GCTGGTAGAGGAGTGTGCTTGC

2 结果

2.1 XHC 对 A549 细胞增殖的影响 与 0 mg/mL 相比,不同浓度 XHC 对 A549 细胞的增殖能力具有抑制作用,且这种抑制作用呈现浓度依赖性。10 mg/mL 浓度的 XHC 干预 24 h 对 A549 细胞的抑制达到半数抑制率。因而后续实验分别采用 5、10、20 mg/mL 药物浓度作为低、中、高药物浓度用于后续实验。结果见图 1。

2.2 XHC 对于 A549 细胞克隆形成能力的影响 克隆实验结果显示,与对照组比较,XHC 处理后的 A549 细胞克隆形成的细胞团块数量及大小均减少,克隆形成率降低($P < 0.05$)。结果见插页ⅩⅩⅦ图 2。

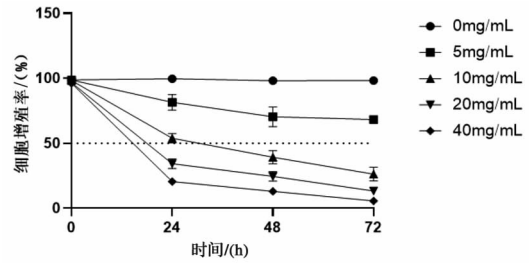


图 1 不同浓度 XHC 对 A549 细胞增殖的影响

2.3 XHC 对 A549 细胞 SOD、MDA、GSH 水平影响 SOD、MDA、GSH 检测结果表明与对照组相比，经 XHC 处理后的 A549 细胞中 SOD、GSH 含量显著降低，MDA 含量显著升高（$P<0.05$）。结果见图 3。

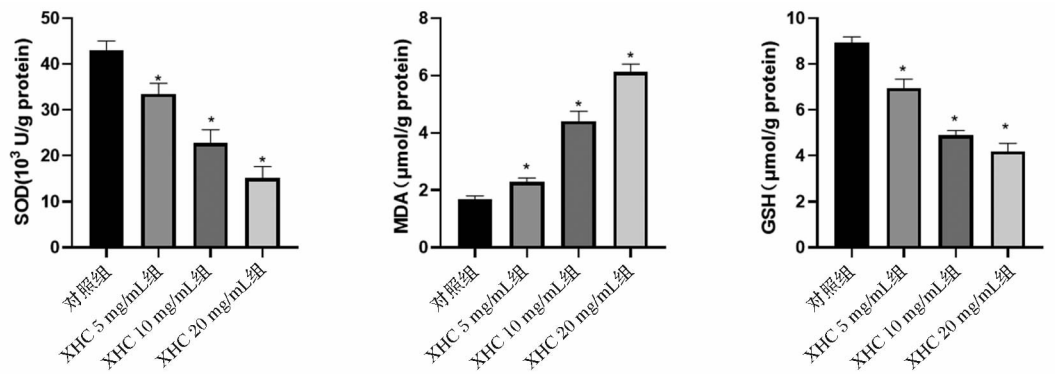
2.4 XHC 对 A549 细胞铁死亡相关 mRNA 表达的影响 与对照组比较，不同浓度 XHC 组 A549 细胞中 GPX4、FTH1、SLCA11 mRNA 表达水平显著降低，NOX1、COX2 mRNA 表达水平显著升高（$P<0.05$），且呈一定的浓度依赖性。结果见图 4。

2.5 XHC 对 A549 细胞铁死亡相关蛋白表达的影响 与对照组比较，不同浓度 XHC 组 A549 细胞中 NOX1、COX2 蛋白表达水平显著升高，GPX4、FTH1、SLCA11 蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$），且呈一定的浓度依赖性。结果见图 5。

2.6 XHC 对 A549 细胞亚铁离子含量的影响 与对照组比较，各浓度 XHC 组细胞内 Fe^{2+} 荧光强度显著增强（$P<0.05$），且呈剂量相关性，表明 XHC 能够诱导细胞内 Fe^{2+} 含量的增加。结果见插页ⅩⅩⅧ图 6。

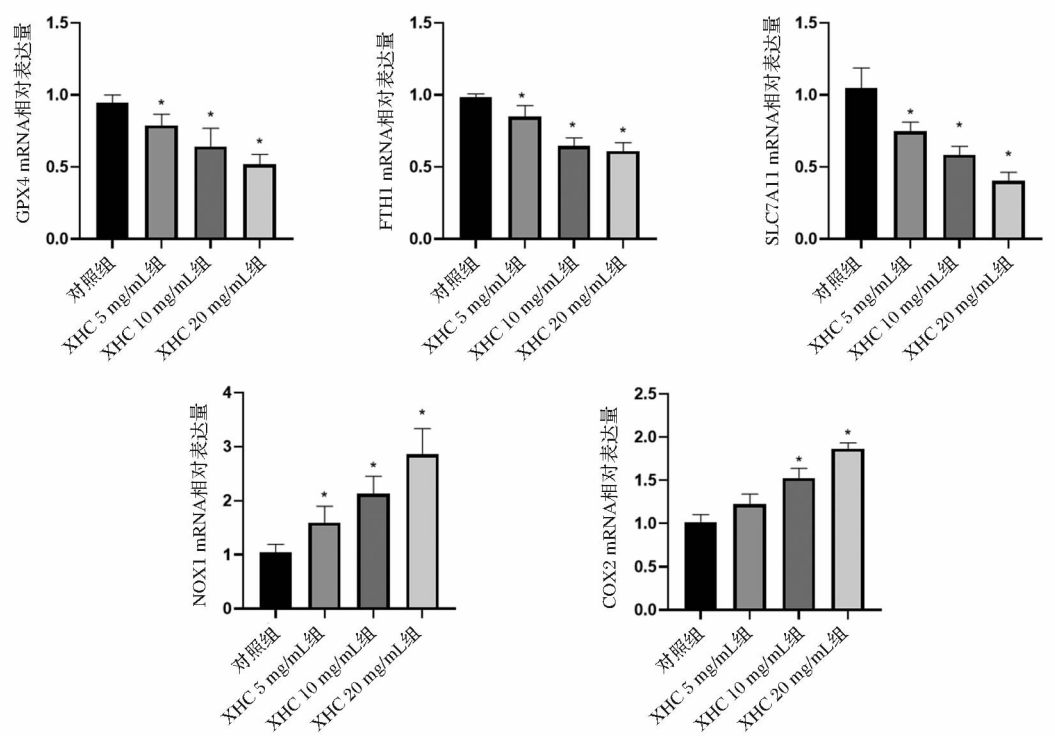
3 讨论

在中国所有的癌症中，12.8% 的癌症发生在肺部、支气管或气管。从 1986—2017 年，中国肺癌发病率从 16.5 例/10 万增加至 37 例/10 万[11]。男性和女性的发病率分别从 22.5 例/10 万增加到43.5 例/10 万和从9.5 例/10 万增加到31.6 例/



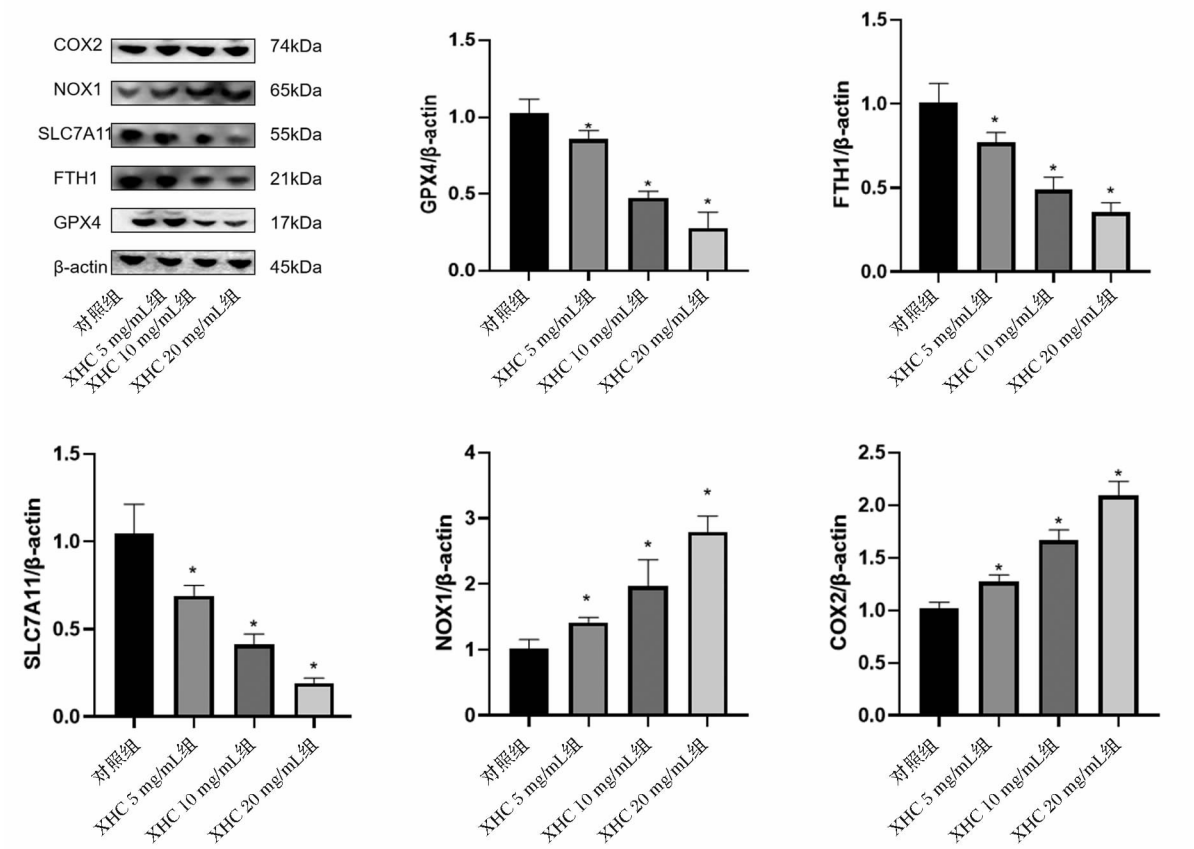
注：* 与对照组比较，$P<0.05$。

图 3 XHC 对 A549 细胞 SOD、MDA、GSH 的影响



注：* 与对照组比较，$P<0.05$。

图 4 XHC 对 A549 细胞 mRNA 表达的影响



注：* 与对照组比较，$P < 0.05$。

图 5 XHC 对 A549 细胞相关蛋白表达的影响

10 万。由上述统计数据可以发现，在中国肺癌的发病率并没有随着时间的推移而下降，这表明对于肺癌的预防和治疗应投入更多。同时在中国最常见的癌症当中，肺癌的 5 年生存率最低[11]，目前，癌症患者的主要治疗方法包括手术、化疗、放疗和靶向治疗等，这些手段提高了患者的生存率，但是对于患者来说，还会有其他的身体症状，常常会出现抑郁和焦虑，对他们的健康生活质量产生了负面影响[12-13]。中医药在中国有着悠久的历史，在中国和其他亚洲国家或地区被广泛用于治疗各种疾病，包括肺癌[14-16]。中医药治疗肿瘤以基本理论“扶正祛邪”为主[17]，与通常使用纯化化合物并针对单个分子或途径的西药不同，中药组合物通常含有多种药效所需的草药和成分[18]。中药可以调节癌细胞的增殖、凋亡、黏附和迁移，抑制肿瘤血管生成，改变宿主免疫系统，抑制肿瘤生长[19]。在传统中药中，仙鹤草被认为具有止血调节、抗疟疾、止泻、解毒和调节免疫的作用。通常用于治疗肿瘤、阴道滴虫病、腹泻和痢疾等疾病。现代植物药理学研究表明，黄酮类、异香豆素类、三萜类、鞣质类、有机酸类和间苯三酚衍生物构成了仙鹤草中的主要活性成分，可能是其抗氧化、抗疲劳、抗肿瘤、降血糖、心脏保护和肝细胞保护作用的原因[20-22]。临床研究表明仙鹤草在治疗肺癌上具有优势[23]，同时对于肺癌所引起的一系列伴随症状均有一定疗效[24-25]。研究表明仙鹤草有可能通过调节 A549 细胞内的 LysoPC 以及 LysoPC 和 PC 的代谢物，诱导细胞凋亡和抑制 A549 细胞的生长[26]；网络药理学预测发现仙鹤草抑制肺癌生长的机制可能与 PI3K/AKT/FOXO3A 信号通路有关[27]。我们的前期研究已证实仙鹤草含药血清对 A549 细胞具有增殖抑制作用且能够促进细胞的早期凋亡和坏死，降低存活率[28]。本次研究从实验角度出发，证实仙鹤草提取物对肺癌 A549 细胞具有抑制作用，且呈浓度依赖性，同时仙鹤草提取物可以抑制 A549 细胞克隆形成，使其克隆率降低，从而得出结论，仙鹤草提取物对肺癌 A549 细胞具有抑制增殖克隆的作用。

铁死亡这一概念在 2012 年一经提出后[29]，受到广泛的关注[30]，细胞内的脂质过氧化（ROS）的异常，ROS 堆积超过了 GSH 和以 GSH 为底物的磷脂氢过氧化物酶维持的氧化还原含量，细胞抗氧化能力降低，脂质 ROS 堆积诱发线粒体功能障碍，进而使胱氨酸/谷氨酸逆向转运受体（systemXC－）受到抑制，阻碍了 GSH 的吸收。GSH 缺乏则会引发半胱氨酸缺乏，将直接失活 GPX4，而 GPX4 活性降低或丧失是引起铁死亡最直接的原因[31]，被认为是铁死亡的重要标志之一。同时，GSH 又是 GPX4 催化过氧化物转化为醇的协同因子[32]。FTH1 是一种铁储存蛋白[33]，通过储存游离的铁离子来调节细胞内的铁离子浓度，并减少因自由基产生而引起铁毒性[34]。NOX1 是细胞内超氧化物或过氧化氢的产生来源之一，ROS 的释放也可部分归因于 NOX1 的调节[35]，COX2 是前列腺素生物合成中的关键酶，参与炎症级联反应，也是参与铁死亡的一种过氧化物酶[36]。我们的研究结果表明，仙鹤草提取物可以降低 A549 细胞中 SOD、GSH 含量，升高 MDA 含量，可以促进 NOX1、COX2 mRNA、蛋白表达，抑制 GPX4、FTH1、SLCA11mRNA、蛋白表达水平，同时仙鹤草提取物可以有到细胞内亚铁离子的含量。以上结果证实仙鹤草提取物通过铁死抑制肺癌 A549 细胞的增殖。

综上所述,仙鹤草可以通过诱导铁死亡抑制肺癌细胞增殖。以上研究结果证实了仙鹤草对肺癌的作用,并为肺癌的治疗提供了分子靶点,为临床中仙鹤草治疗肺癌提供了试验依据。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394 - 424.

[2] ZHENG R S, SUN K X, ZHANG S W, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Zhonghua Zhongliu Zazhi, 2019, 41(1): 19 - 28.

[3] WU F Y, WANG L, ZHOU C C. Lung cancer in China: current and prospect[J]. Curr Opin Oncol, 2021, 33(1): 40 - 46.

[4] O'KEEFFE L M, TAYLOR G, HUXLEY R R, et al. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta - analysis[J]. BMJ Open, 2018, 8(10): e021611.

[5] 董懂, 黄意恒, 张亚杰, 等.《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)》解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023, 30(11): 1533 - 1538.

[6] 程艳刚, 谭金燕, 叶文冲, 等. 基于 Plackett - Burman 设计和 Box - Behnken 响应面法优化仙鹤草总黄酮超声提取工艺及其抗氧化抗肿瘤活性研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10): 2414 - 2419.

[7] 张慧兰, 郭文晖, 王旭, 等. 仙鹤草化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物(Q - Marker)预测分析[J]. 中草药, 2023, 54(16): 5399 - 5409.

[8] 丁维俊, 张天娥, 王宇, 等. 仙鹤草抗癌活性成分及机理探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(2): 251 - 252.

[9] 毕超然, 邸莎, 邵蒙苏, 等. 仙鹤草的临床应用及其用量探究[J]. 吉林中医药, 2020, 40(2): 248 - 250.

[10] QU D, SUN W J, CHEN Y, et al. Synthesis and *in vitro* antineoplastic evaluation of silver nanoparticles mediated by Agrimoniae herba extract[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9: 1871 - 1882.

[11] LUO Y H, CHIU C H, KUO C S, et al. Lung cancer in republic of China[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(4): 519 - 527.

[12] MORRISON E J, NOVOTNY P J, SLOAN J A, et al. Emotional problems, quality of life, and symptom burden in patients with lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(5): 497 - 503.

[13] RUEDA J R, SOLÀ I, PASCUAL A, et al. Non - invasive interventions for improving well - being and quality of life in patients with lung cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 2011(9): CD004282.

[14] LIAO Y H, LI C I, LIN C C, et al. Traditional Chinese medicine as adjunctive therapy improves the long - term survival of lung cancer patients[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(12): 2425 - 2435.

[15] WANG Q, WANG Q, WANG S F, et al. Oral Chinese herbal medicine as maintenance treatment after chemotherapy for advanced non - small - cell lung cancer: a systematic review and meta - analysis[J]. Curr Oncol, 2017, 24(4): e269 - e276.

[16] CHEN S T, BAO Y J, XU J, et al. Efficacy and safety of TCM combined with chemotherapy for SCLC: a systematic review and meta - analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(11): 2913 - 2935.

[17] 马超, 许玲. 中医药治疗肺癌的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1100 - 1103.

[18] 王祎熙, 许玲. 肺癌的中西医"精准医疗"[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(12): 199 - 204.

[19] YE L, JIA Y N, JI K E, et al. Traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of cancer and cancer metastasis[J]. Oncol Lett, 2015, 10(3): 1240 - 1250.

[20] JANG S H, LIM J W, KIM H. Mechanism of beta - carotene - induced apoptosis of gastric cancer cells: involvement of *Ataxia* - telangiectasia - mutated[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1171: 156 - 162.

[21] RAUF A, IMRAN M, KHAN I A, et al. Anticancer potential of quercetin: a comprehensive review[J]. Phytother Res, 2018, 32(11): 2109 - 2130.

[22] ZHU L C, CHEN J Q, TAN J, et al. Flavonoids from *Agrimonia pilosa* ledeb: free radical scavenging and DNA oxidative damage protection activities and analysis of bioactivity - structure relationship based on molecular and electronic structures[J]. Molecules, 2017, 22(3): 195.

[23] 张晗,李玉坤,刘大胜,等. 沈氏女科沈绍功诊治肺癌的用药规律研究[J]. 现代中医临床,2023,30(6):91 - 95.

[24] 王东轶, 徐桂梅, 李艺. 李斯文老师运用仙鹤草对症治疗肿瘤经验[J]. 光明中医, 2016, 31(21): 3096 - 3097.

[25] 周岱翰, 张伦, 陈锐深, 等. 鹤蟾片治疗肺癌临床研究报告——附 102 例疗效分析[J]. 新中医, 1986, 18(4): 31 - 33.

[26] 同泽华,郭文军,邹瀚锐,等. 基于 LC - MS 技术探讨仙鹤草干预非小细胞肺癌 A549 细胞的代谢组学研究[J]. 药学学报,2024, 59(3):704 - 712.

[27] 罗智杰, 戴梓, 廖培, 等. 基于网络药理学探索仙鹤草治疗肺癌的分子机制[J]. 中医肿瘤学杂志, 2023(2): 71 - 80.

[28] 张庆业, 范丽霞, 马向浩, 等. 仙鹤草药物血清对人肺癌细胞 A549 增殖凋亡的影响[J]. 今日药学, 2016, 26(9): 621 - 625.

[29] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron - dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060 - 1072.

[30] 王胜奇, 李晶, 王能, 等. 死亡细胞释放信号对肿瘤进展的影响及中医药干预[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(6): 26 - 31.

[31] 阮芳, 王云飞, 王继水. 基于 JNK/p53 通路探讨熊果酸诱导卵巢癌细胞系 OVCAR3 细胞铁死亡的作用及其机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 62 - 64.

[32] GAO M H, YI J M, ZHU J J, et al. Role of mitochondria in ferroptosis[J]. Mol Cell, 2019, 73(2): 354 - 363.

[33] 刘景, 方崇锴, 王陵军, 等. 土荆皮乙酸诱导鼻咽癌细胞铁死亡的作用及机制[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 82 - 85, 272.

[34] CUI S N, LIU X, LIU Y, et al. Autophagosomes defeat ferroptosis by decreasing generation and increasing discharge of free Fe^{2+} in skin repair cells to accelerate diabetic wound healing[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(25): e2300414.

[35] KAMATA T. Roles of Nox1 and other Nox isoforms in cancer development[J]. Cancer Sci, 2009, 100(8): 1382 - 1388.

[36] HASHEMI GORADEL N, NAJAFI M, SALEHI E, et al. Cyclooxygenase - 2 in cancer: a review[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 5683 - 5699.

中医养血通络法论治儿童原发性免疫性血小板减少症与 Th17/Treg 细胞平衡的相关进展

（正文见 53－57 页）

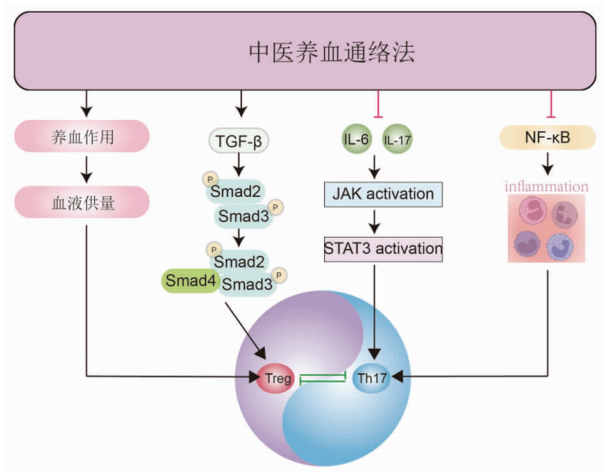
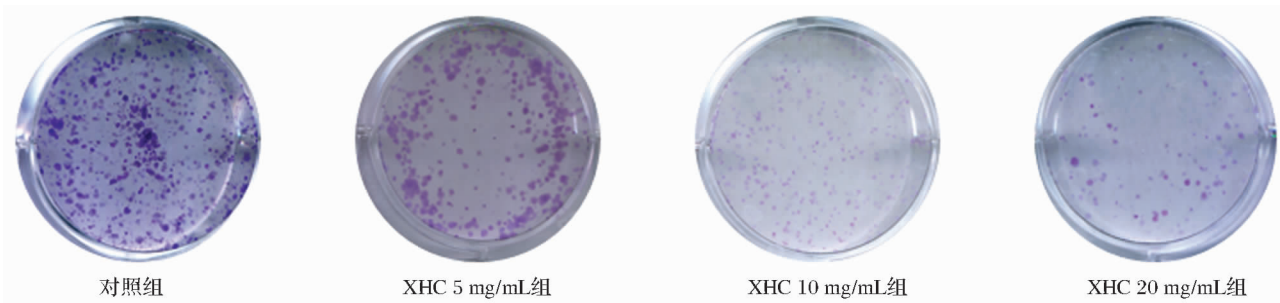
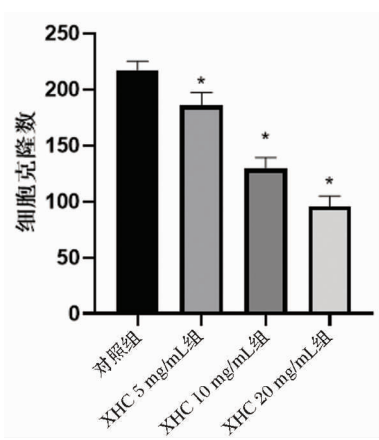


图 1　中医养血通法论治儿童 ITP 与 Th17/Treg 细胞平衡调控机制

仙鹤草提取物调控铁死亡抑制肺癌 A549 细胞增殖的作用及机制研究

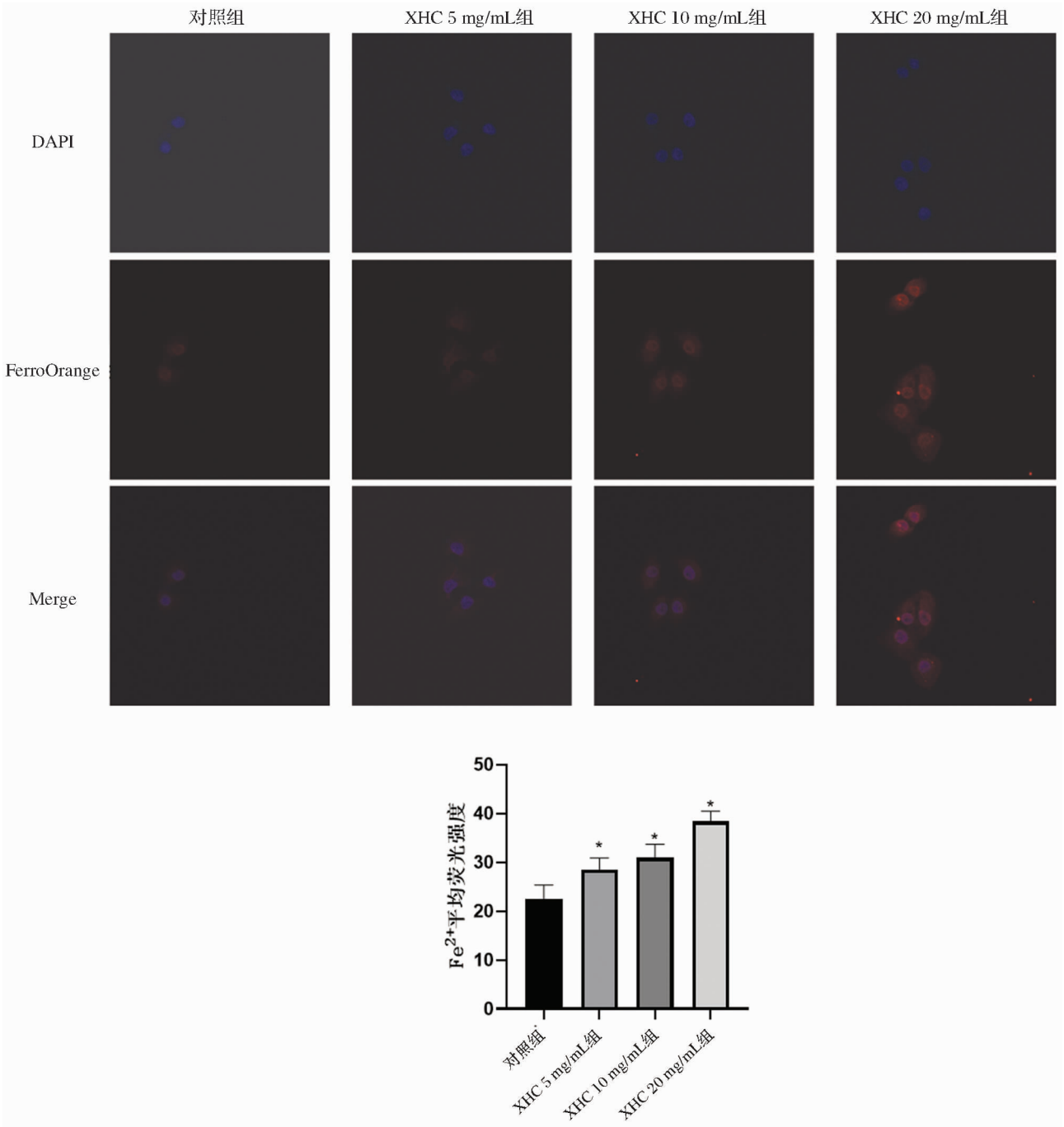
（正文见 75－79 页）





注：* 与对照组比较，$P<0.05$。

图 2　XHC 对 A549 细胞克隆形成的影响



注：* 与对照组比较，$P<0.05$。

图 6　XHC 对 A549 细胞亚铁离子含量的影响（×40）