DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.06.018

黄精黄芩通过 NF－κB/IκB－α 通路提升非小细胞肺癌对顺铂的敏感性

张嘉铖,张雯,范理宏
(上海同济大学医学院附属第十人民医院,上海 200072)

摘要:目的 探究中药复方黄精加黄芩对顺铂抗肿瘤的增敏作用,并进一步研究其潜在机制。方法 构建小鼠肺癌皮下瘤模型,分别给予黄精黄芩(HH)、顺铂(cisplatin,DDP)、黄精黄芩联用顺铂处理(HH+DDP),观察小鼠肿瘤体积变化。体外培养小鼠肺癌LLC(Lewis Lung Carcinoma)细胞系,施加相应干预后分别检测细胞增殖活力、细胞凋亡和活性氧(ROS)产生情况,以及线粒体膜电位的改变情况。结果 体内外结果表明,HH+DDP组相较于DDP组和HH组可以显著抑制LLC细胞系生长增殖。HH+DDP组干预后,凋亡蛋白相关蛋白Bax和Bcl－2的比值升高,Caspase－3表达上调,促进了细胞凋亡,抑制了肿瘤细胞增殖。同时,还发现HH+DDP组对NF－κB/IκB－α有显著抑制作用。流式细胞术发现HH+DDP组出现更高程度的细胞凋亡和ROS产生。此外,HH+DDP组还降低了线粒体膜电位,促进了细胞凋亡发生。结论 黄精加黄芩联用顺铂可以显著提升其抗肿瘤敏感性,并且通过线粒体相关的细胞凋亡途径诱导细胞凋亡,抑制体内外肿瘤细胞增殖。

关键词:黄精;黄芩;顺铂敏感性;细胞凋亡;线粒体
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)06-0104-08

Anti－Tumor Sensitivity of Cisplatin About NSCLC Enhanced by Huangjing(Polygonati Rhizoma)－Huangqin(Scutellariae Radix) During NF－κB/IκB－α Pathway

ZHANG Jiacheng,ZHANG Wen,FAN Lihong
(Shanghai Tenth People's Hospital,Tongji University School of Medicine,Shanghai 200072,China)

基金项目:国家中医药管理局新型冠状病毒感染中医药应急专项(2023ZYLCYJ02－6);上海市科委国际合作项目(20400750600);上海市卫生健康委员会中西医结合创新旗舰医院建设项目(ZY〔2021－2023〕－0205－05,ZXXT－202203)
作者简介:张嘉铖(1999－),男,江西吉安人,博士在读,研究方向:肺癌及线粒体能量医学。
通讯作者:范理宏(1966－),女,上海人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:肺结节发病机制和线粒体能量医学。E-mail:15770638955@163.com。

[22] CHEN B, LIU S, WANG H, et al. Differential expression profiles and function prediction of transfer rna－derived fragments in high－grade serous ovarian cancer[J]. BioMed Research International, 2021, 2021: 5594081.
[23] ALMEIDA C P, FERREIRA M C F, SILVEIRA C O, et al. Clinical correlation of apoptosis in human granulosa cells－A review[J]. Cell Biology International, 2018, 42(10): 1276－1281.
[24] IBRAHIM M A, ALBAHLOL I A, WANI F A, et al. Resveratrol protects against cisplatin－induced ovarian and uterine toxicity in female rats by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. Chemico－Biological Interactions, 2021, 338: 109402.
[25] ZONG W X, LI C, HATZIVASSILIOU G, et al. Bax and Bak can localize to the endoplasmic reticulum to initiate apoptosis[J]. The Journal of Cell Biology, 2003, 162(1): 59－69.
[26] 赵粉琴, 王馨怡, 李娜娜, 等. bcl－2/bax 凋亡基因诱导大鼠卵巢颗粒细胞凋亡以及当归黄芪超滤膜提取物的干预作用[J]. 中医药学报, 2018, 46(2): 59－62.
[27] GARRIDO C, GALLUZZI L, BRUNET M, et al. Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria[J]. Cell Death and Differentiation, 2006, 13(9): 1423－1433.
[28] LI K, LI Y, SHELTON J M, et al. Cytochrome c deficiency causes embryonic lethality and attenuates stress－induced apoptosis[J]. Cell, 2000, 101(4): 389－399.
[29] MOSLEHI A H, HOSEINPOUR F, SABER A, et al. Fertility－enhancing effects of inositol & vitamin C on cisplatin induced ovarian and uterine toxicity in rats via suppressing oxidative stress and apoptosis[J]. Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, 2023, 179: 113995.
[30] MA D, LIU Q, ZHANG M, et al. iTRAQ－based quantitative proteomics analysis of the spleen reveals innate immunity and cell death pathways associated with heat stress in broilers (Gallus gallus)[J]. Journal of Proteomics, 2019, 196: 11－21.
[31] MA K, CHEN Y, FAN X, et al. Dingkun Pill replenishes diminished ovarian reserve through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in TWP－induced mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 262: 112993.
[32] 赵粉琴, 胡芝霞, 苟雅姣, 等. 左归丸对^{60}Coγ射线损伤大鼠外周血细胞及卵巢组织 TAP63 和 Bcl－2 蛋白表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(6): 204－207, 224.

Abstract: *Objective* To investigate the sensitization effect of traditional Chinese medicine compound Huangjing (Polygonati Rhizoma) and Huangqin (Scutellariae Radix) on the anti-tumor effect of cisplatin (DDP), and further investigate its potential mechanism. *Method* A subcutaneous tumor model of lung cancer in mice was constructed, and Huangjing (Polygonati Rhizoma)-Huangqin (Scutellariae Radix) (HH), DDP and HH combined DDP (HH + DDP) were administered to observe the changes in tumor volume in mice. Lewis cell lines were cultured in vitro, and the corresponding interventions were applied to detect the cell proliferation activity, apoptosis, reactive oxygen species (ROS) production, as well as the changes in mitochondrial membrane potential. *Result* In vitro and in vivo results showed that the HH + DDP group significantly inhibited the growth and proliferation of LLC cell lines compared to the DDP group and HH group. After the intervention in the HH + DDP group, the ratio of apoptotic protein related proteins Bax and Bcl-2 increased, and the expression of Caspase-3 was up-regulated, promoting the apoptosis and inhibiting the tumor cell proliferation. At the same time, it was also found that the HH + DDP group had a significant inhibitory effect on nuclear factor-κB (NF-κB)/inhibitor of NF-κB (IκB-α). Flow cytometry revealed higher levels of apoptosis and ROS production in the HH + DDP group. In addition, the HH + DDP group also reduced mitochondrial membrane potential and promoted the apoptosis. *Conclusion* HH combined DDP can significantly enhance its anti-tumor sensitivity and induce apoptosis through mitochondrial related apoptosis pathways, inhibiting tumor cell proliferation in vitro and in vivo.

Keywords: Huangjing (Polygonati Rhizoma); Huangqin (Scutellariae Radix); cisplatin sensitivity; apoptosis; mitochondria

肺癌始终是摆在全球呼吸科医生面前的巨大难题。据统计,全球每年确诊肺癌患者超过200万人,其中又以亚洲为甚[1]。国际癌症研究机构(International Agency for Research on cancer)数据表明,仅2020年中国约有82万例肺癌患者确诊以及71万例肺癌患者死亡[2]。目前来说,手术和化疗仍然是大多数肺癌患者的标准化治疗方案。研究表明,基于铂类药物的化疗方案,能够延长肺癌患者的生存期并且有效抑制肿瘤复发和转移[3]。尽管铂类药物有着优秀的抗肿瘤表现,其带来的不良反应却也带来了不小的困扰,严重的会导致肾毒性、耳毒性、神经毒性以及一系列炎症反应[4],并且容易出现耐药性[5]。

近年来,不少研究尝试引入另一种药物提高顺铂的抗肿瘤敏感性并增强其在低浓度的杀伤作用[6-7]。β-榄香烯由传统中药温郁金中提取而来,它可以通过稳定铜转运蛋白1增加细胞内铂类药物含量,提升铂类药物的抗肿瘤疗效。黄芩提取物黄芩素能够通过下调miR-424-3p,下调PI3K和p-AKT表达,诱导肺腺癌细胞凋亡,增加顺铂敏感性。研究中药单体的抗炎抗肿瘤作用以及其对放化疗的增敏作用,已经逐渐成为中医药领域的研究热点之一。

本课题组致力于将传统中医药运用于现代抗肿瘤治疗,以扶正祛邪的思想为指导,尝试将黄精与黄芩这两味传统中药以10比1的比例结合起来,与顺铂联用以增强其抗肿瘤效果。在该复方中,我们大量使用黄精,目的在于补正益气,然后加入黄芩用以泻火清毒,二者一为扶正一为祛邪,既提高顺铂敏感性又能起到抑制肿瘤生长的作用。我们在体内和体外验证了黄精黄芩联合顺铂的抗肿瘤效果,通过构建小鼠皮下瘤模型、检测凋亡相关蛋白表达水平、流式细胞术检测凋亡细胞比例和ROS的产生、检测线粒体膜电位水平,最终证实黄精黄芩联用顺铂能促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤生长。本研究发现了传统中药黄精黄芩的组合能够增敏顺铂,并探究了它们对线粒体相关凋亡途径的影响,为研究中药复方增敏顺铂开拓新方向。

1 材料

1.1 *细胞和动物* LLC细胞购自中国科学院细胞培养库(上海),SPF级C57小鼠从南方模式生物购得。

1.2 *药物与试剂* 黄精和黄芩由江阴天江药业有限公司提供。CCK-8试剂盒、细胞凋亡检测试剂盒、活性氧检测试剂盒购自碧云天,货号:C1062S,S0033M。DMEM培养基购自gibco,货号:C11995500CP。Bax、Bcl-2、NF-κB、p-NF-κB、Iκb-α、p-IκB-α均购自Abclonal,货号:A19693、A19684、A2547、AP0123、A19714、AP0707。β-actin购自Cell Signaling Technology,货号:93473。RIPA lysis buffer、BCA Protein Quantification Kit、JC-1线粒体膜电位检测试剂盒由翊圣生物提供,货号:20101ES,20201ES,40706ES。

1.3 *仪器* Thermo-3131型二氧化碳培养箱(Thermo公司),VE-180C型Western blot套装设备(Tanon公司),BD Fortessa流式仪器。

2 方法

2.1 *小鼠肺癌皮下瘤模型* 6周龄SPF级C57雄性小鼠24只(南方模式动物提供),按随机数表法分为对照组(Control),黄精+黄芩组(HH组),顺铂组(DDP组),黄精黄芩+顺铂组(HH+DDP组),每组6只。每只小鼠右肋下缘提前1 d备皮,第2天每只小鼠皮下注射1×10^{-6}的LLC细胞。正常饲养5~7 d,待瘤体出现后进行分组干预。黄精黄芩通过饲料喂养方式给药(2±0.2) $g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$,顺铂溶于生理盐水后通过腹腔注射形式给药(0.1 mg/只,隔天给药)。期间隔日测量小鼠体质量和瘤体体积。在给药2~3周后,处死小鼠并对其瘤体组织、肝肺脾进行取材。伦理编号:SHDSYY-2024-Y3487。

2.2 *CCK-8细胞抑制实验* 将肺癌LLC细胞铺于96孔板中,以10∶1的比例混合黄精+黄芩(HH)分浓度梯度加入各孔(0、1.375、2.75、5.5、11、22 mg/mL),将顺铂(DDP)分浓度梯度加入各孔(0、2.5、5、10、20、40 μmol/L),分别将高浓度/低浓度黄精黄芩和顺铂混合后分浓度梯度加入各孔[0、3.3+2.5、3.3+5、3.3+10、3.3+20(mg/mL+μmol/L)][0、5.5+

2.5、5.5+5、5.5+10、5.5+20(mg/mL+μmol/L)],100 μL培养24 h,后加入CCK-8试剂10 μL,检测各孔吸光度值(OD值),计算细胞存活率:细胞存活率=[(实验孔-空白孔)/(对照孔-空白孔)]×100%

2.3 Western blot实验检测蛋白表达 6孔板中分别加入合适浓度的各组干预药物,处理24 h后,收集蛋白。使用BCA试剂盒检测蛋白浓度。进行Western blot实验,然后电泳、转膜、BSA封闭1 h后,加入相应抗体(1∶1000)于4 ℃冰箱过夜,二抗孵育1 h后使用ECL化学发光法显影。

2.4 流式细胞术检测细胞凋亡 LLC接种在6孔板中,过夜培养,次日给予各组干预药物处理24 h后,PBS洗涤1次,消化收集细胞,混合Annexin V-FITC结合液和Annexin V-FITC,混匀后加入碘化丙啶染色液,室温避光孵育15 min。洗涤过后在流式细胞仪上检测细胞凋亡比例。

2.5 流式细胞术检测ROS产生 LLC接种在6孔板中,过夜培养,次日给予各组干预药物处理24 h后,PBS洗涤1次,消化收集细胞。提前按1∶1000的比例用无血清DMEM稀释DCFH-DA,用其重悬细胞,在37 ℃培养箱中孵育20 min。洗涤过后在流式细胞仪上检测ROS产生情况。

2.6 线粒体膜电位检测 LLC接种在6孔板中,过夜培养,次日给予各组干预药物处理24 h后,PBS洗涤1次,加入1 mL JC-1染色工作液,在37 ℃培养箱中孵育20 min。配置1×JC-1染色缓冲液,并置于冰浴。孵育结束后,吸去上清,用1×JC-1染色缓冲液洗涤2次,加入培养基后在荧光显微镜下观察。

2.7 统计学方法 细胞实验重复3次,结果采用GraphPad prism 8.3进行统计分析,多组间的比较采用ANOVA检验,数据结果以$P<0.05$为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 黄精黄芩复方联合顺铂在体内实验表现出显著抗肿瘤效果 为了证实黄精黄芩联合顺铂能够有效抑制肿瘤生长,我们使用小鼠皮下瘤模型,将LLC细胞皮下注射到C57小黑鼠右肋下,10 d后分别给予黄精黄芩饲料喂养(HH组)、隔日顺铂腹腔注射(DDP组)、黄精黄芩饲料喂养同时顺铂注射组(HH+DDP)。给予干预措施14 d后,处死小鼠并取材。由于部分小鼠肿瘤破溃难以分离或是在实验期间死亡,展示的小鼠瘤体和大体数目不满6只。实验表明HH+DDP组相较于空白对照(Control)组有着显著的肿瘤抑制效果且具有统计学意义($P<0.05$)。DDP组效果要比Control组更好,但是远不如HH+DDP组,(插页XX图1)表明HH+DDP能够在体内有效杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤生长。

3.2 黄精黄芩复方联合顺铂对LLC细胞增殖有明显抑制作用 为了探究黄精黄芩联用顺铂对癌细胞增殖的抑制作用,我们使用LLC细胞系干预24 h后用CCK8法检测其增殖情况。(图2)HH和DDP组对LLC细胞系杀伤作用均具有浓度依赖性。当HH组浓度在2.75 mg/mL时,对细胞增殖抑制作用较弱;在浓度提高到22 mg/mL时有显著抑制效果。当DDP组浓度在5 μmol/L及以下时,对细胞增殖没有抑制作用;在浓度上升到20 μmol/L时,细胞增殖活力下降显著。在高浓度黄精加黄芩联用顺铂(HH+DDP)时,使用5.5 mg/mL HH+2.5 μmol/LDDP进行干预,LLC细胞增殖活性就能够下降到约50%。在进一步增加顺铂浓度达到5 μmol/L后,LLC细胞增殖活力进一步下降。结果表明,黄精黄芩能够增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性,使低剂量的顺铂起到显著抗肿瘤效果。

3.3 黄精和黄芩复方联合顺铂诱导肺癌细胞发生凋亡 流式凋亡结果表明HH+DDP组Q3区域细胞占比达到83.5%,相较于DDP组的72.7%和Control组的3.88%有明显提升,(插页XX图3)说明HH+DDP可以显著增加细胞凋亡比例,尤其是早期凋亡。

3.4 黄精和黄芩复方联合顺铂对凋亡相关蛋白的调控作用 蛋白印迹结果表明经过HH+DDP处理后,Bax/Bcl-2蛋白相对表达量显著高于Control组和DDP组。同时,经过HH+DDP处理后半胱天冬蛋白酶-3(Caspase-3)的表达量增加。(图4)由此可见,HH+DDP能够调控凋亡相关蛋白表达,诱导肿瘤细胞发生凋亡,抑制肿瘤增殖。

3.5 黄精和黄芩复方联合顺铂诱导ROS产生 流式检测ROS产生发现HH和HH+DDP的干预显著诱导了ROS的产生,是Control组的近4倍。这表明HH的干预明显诱导了ROS的产生,并抑制肿瘤细胞增殖(图5)。

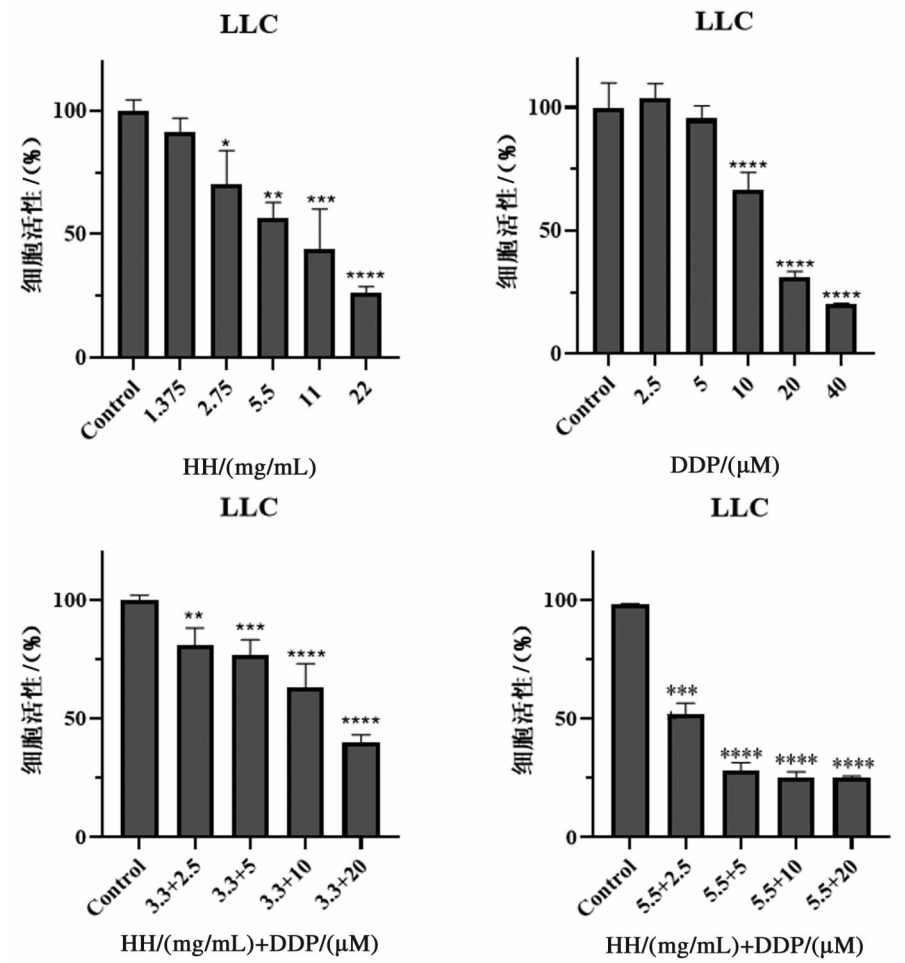
3.6 黄精和黄芩复方联合顺铂降低线粒体膜电位 HH+DDP组绿色荧光强度相较于其余3组有明显提升,线粒体膜电位明显下降且具有统计学意义($P<0.05$),提示发生早期细胞凋亡(插页XX图6)。

3.7 黄精和黄芩复方联合顺铂对NF-κB/IκB-α通路的调控作用 蛋白质印迹结果表明HH+DDP组对NF-κB/IκB-α有显著抑制作用,对p-NF-κB及p-IκB-α也有一定的抑制效果(图7A)。随后,我们使用了乙酰半胱氨酸(NAC)清除HH+DDP组产生的ROS,发现经过NAC的处理,NF-κB和IκB-α的表达量上升,但p-NF-κB及p-IκB-α的改变并不明显,提示ROS的产生抑制了下游NF-κB信号通路(图7B)。

4 讨论

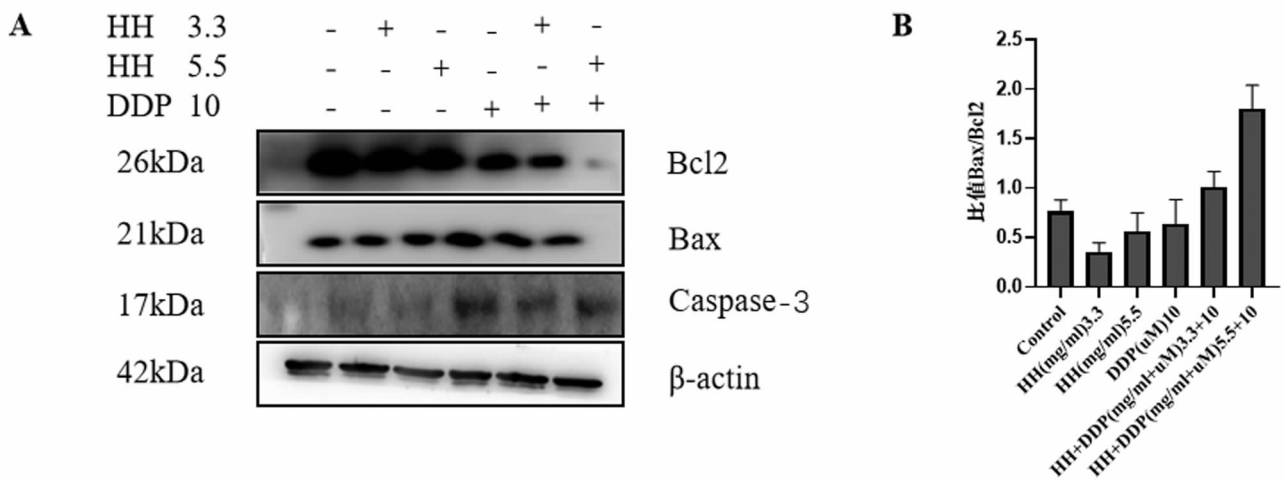
对顺铂耐药性和敏感性的研究一直是抗肿瘤治疗的热点方向[8-9]。目前国内外学者通过研究传统中医药发现长梗秦艽酮[10]、黄芩素[11]、雷公藤内酯[12]等一些中药单体可以通过各种途径增强肿瘤细胞顺铂敏感性。然而,中药复方对于顺铂抗肿瘤能力的影响研究甚少。我们团队开创性从中药复方出发,研究其对顺铂抗肿瘤能力的影响,探究中药复方增敏顺铂的机制。

在中医理论看来,肺癌的发生归因于正气不足、六邪滋生,导致出现虚、痰、瘀、毒而致使肺癌形成。因此针对肺癌治疗主要在于扶正祛邪[13-14]。黄精是中医学中常见的一味补脾润肺益气药材,其性甘平,归肺、脾、肾经,药理作用恰恰符合补正益气的中医抗癌观念。现代药理学阐明其具有调节免疫、抗菌抗炎以及抗肿瘤的作用[15],其主要成分黄精多糖有着良好的抗氧化活性,可以保护相关脏器不受氧自由基攻击[16]。除此之



注:图中依次是各浓度HH、DDP、低浓度HH+DDP、高浓度HH+DDP对LLC细胞系的细胞活性影响情况;*$P<0.05$;**$P<0.01$;***$P<0.001$;****$P<0.0001$。

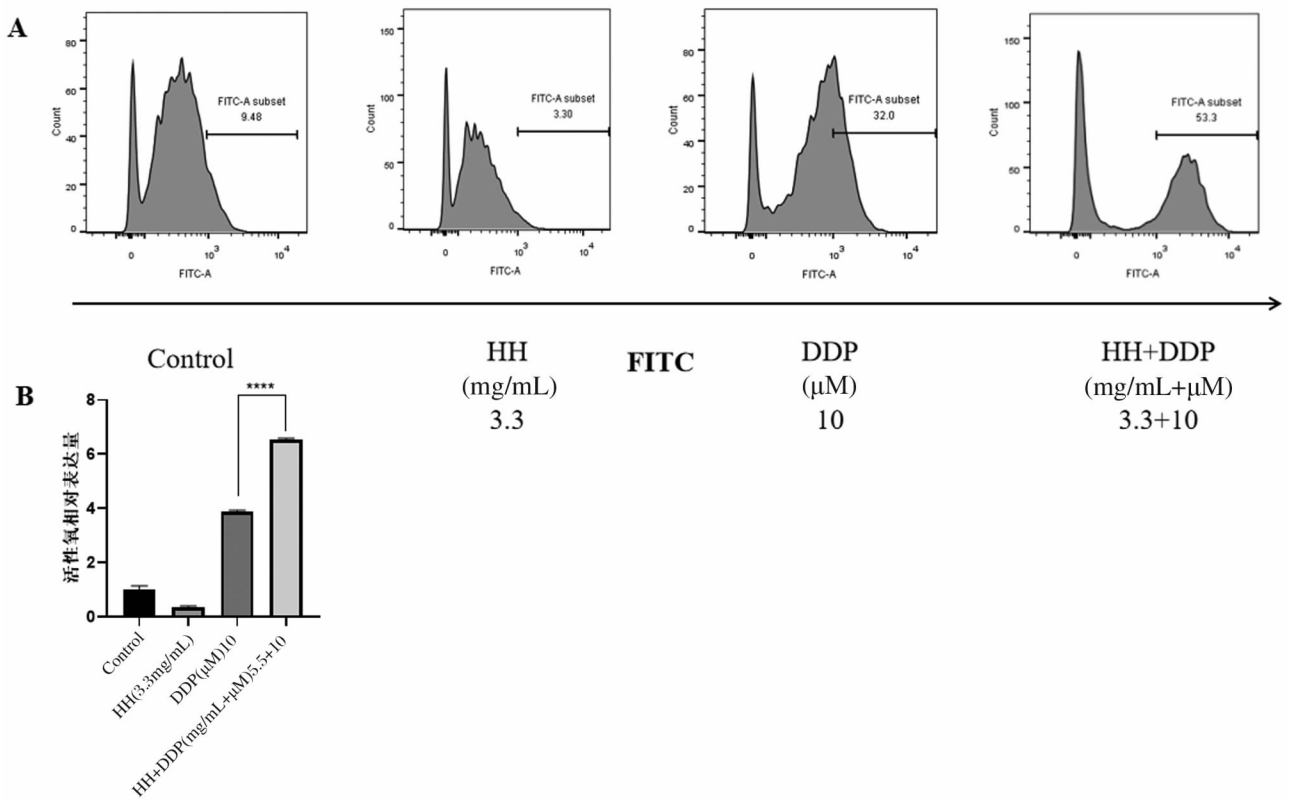
图2 黄精黄芩复方联合顺铂对肺癌LLC细胞系有明显抑制作用



注:A:不同浓度HH和DDP对凋亡相关蛋白Bax,Bcl-2,Caspase-3的改变情况;B:条形图统计不同浓度HH和DDP条带Bax/Bcl-2灰度值的值,重复3次。

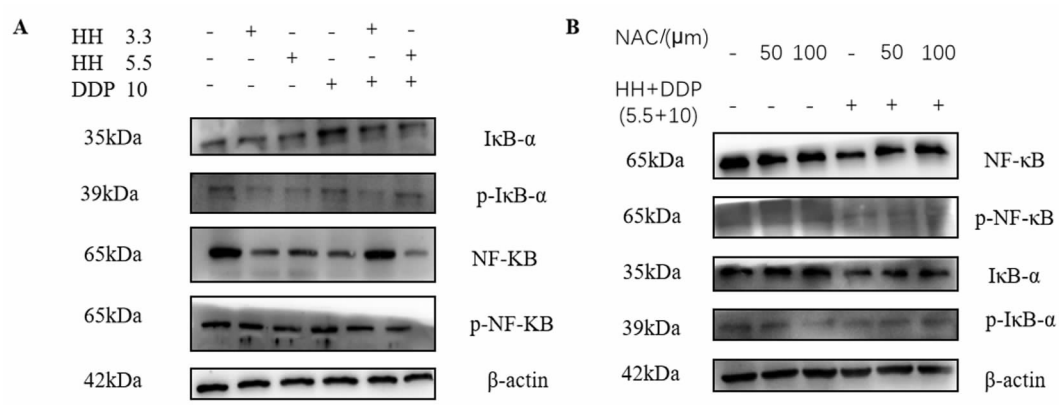
图4 黄精和黄芩复方联合顺铂对凋亡相关蛋白的调控作用

外,黄芩作为一味常见的传统中药,《中华人民共和国药典》记载其可泄实火、除湿热,性苦寒,归心、肺、大肠经。可在黄精基础之上,化痰解毒、祛湿散结。现代药理学证实其具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤以及调节免疫等作用[17]。黄芩的有效成分有黄芩素、黄芩苷、汉黄芩素等。有研究表明黄芩素可以通过包括诱导凋亡、抗血管生成和抗炎在内的多种方式发挥抗肿瘤



注：A：流式细胞术检测各浓度 HH 和 DDP 的 ROS 产生情况；B：条形图统计各组 ROS 的表达水平，重复 3 次；＊＊＊＊$P<0.000\ 1$。

图5 黄精和黄芩复方联合顺铂诱导 ROS 产生



注：A：各浓度 HH 和 DDP 对 NF－κB 和 IκB－α 通路关键蛋白表达的调控作用；B：乙酰半胱氨酸（NAC）抑制 ROS 产生后，NF－κB 和 IκB－α 通路关键蛋白的调控作用。

图7 黄精和黄芩复方联合顺铂对 NF－κB/IκB－α 通路的调控作用

效应[18]。

顺铂作为一线化疗药物，广泛应用于各种恶性肿瘤。顺铂主要通过与肿瘤细胞 DNA 相互作用，干扰 DNA 复制过程导致细胞死亡[4]。细胞凋亡是程序性死亡的一种，在正常生理状况下受到精密调控以清除受损细胞维持环境稳态。然而在病理情况下，相关调控机制的失调，或者细胞恶变，导致受损或异常细胞无法正常清除，久而久之成为肿瘤[19]。研究表明细胞凋亡的两大途径，线粒体途径和死亡受体途径，有着不同的启动过程但终末阶段都以激活 Caspase－3 为标志[20]。线粒体途径主要与线粒体外膜的不可逆透化相关。在受到内外部刺激后，如 ROS、缺氧、DNA 损伤，某些蛋白与抗凋亡蛋白相结合或者释放并激活促凋亡蛋白，导致线粒体外膜形成孔道，细胞色素 c（Cyt c）释放到细胞质，与半胱天冬酶 9 形成复合物，促进下游活化导致细胞凋亡[21]。线粒体膜的透化往往在膜电位上有所体现，线粒体膜电位的下降通常提示着早期凋亡的发生。此外，通过电镜观察能够发现线粒体形态的变化，包括线粒体的裂变融合、线粒体膜肿胀破裂、嵴重塑等[22]。

核因子 κB（NF－κB）通路调控包括炎症、细胞周期、细胞凋亡、血管生成等一系列细胞活动。多个通路的激活可以导致 NF－κB 易位到细胞核激活下游基因，包括上调 Bcl－2 抑制细胞凋亡[23]。一种具有抗菌活性的抗菌肽 Moricin 能够通过下调 Notch－1/NF－κB 的表达，上调 Bax 和 Caspase－3，下调

Bcl-2的表达诱导线粒体相关的凋亡途径，并抑制三阴性乳腺癌的增殖[24]。一种新型抗癌剂GP-2250可以通过抑制NF-κB通路同时降低细胞周期蛋白D1和抗凋亡蛋白Bcl-2的表达，同时抑制细胞增殖和促进细胞凋亡，从而抑制胰腺癌生长[25]。NF-κB与多种肿瘤耐药机制相关，是改善药物耐药的靶点之一[26]。我们的研究发现黄精黄芩联用顺铂能够通过抑制NF-κB通路提升顺铂的肿瘤杀伤能力并增强其疗效。

总之，我们的研究发现在小鼠皮下瘤模型中，黄精黄芩以10∶1混合后联合顺铂可以显著抑制小鼠肿瘤生长，这一结果同样在体外得到验证。我们通过WB以及流式的检测结果，发现黄精黄芩联合顺铂可以诱导ROS产生，降低线粒体膜电位，同时促进Bax表达并抑制Bcl-2表达，激活了线粒体相关凋亡途径，上调Caspase-3的表达，从而促进肺癌细胞的凋亡。在这过程中，黄精黄芩联合顺铂诱导产生的ROS导致下游NF-κB/IκB-α的表达下调，导致肿瘤细胞向促凋亡表型转变。综上所述，我们发现黄精黄芩联合顺铂可以通过线粒体相关凋亡途径抑制肺癌细胞生长，黄精黄芩复方通过扶正祛邪的方式有助于增强顺铂的抗肿瘤效应。我们首次证实中药复方联合顺铂在小鼠肺癌皮下瘤模型中的疗效，为后续开发传统中药治疗肿瘤提供了方向。

参考文献

[1] HYUNA S, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.

[2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chinese Medical Journal, 2021, 134(7): 712-715.

[3] ARRIAGADA R, BERGMAN B, DUNANT A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer[J]. The New England journal of medicine, 2004, 350(4): 351-360.

[4] DASARI S, TCHOUNWOU P B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action[J]. European Journal of Pharmacology, 2014, 740: 364-378.

[5] 祁冶，潘海婷，王秀梅. SCR7对三阴性乳腺癌顺铂化疗的增敏作用研究[J]. 重庆医科大学学报，2023，48(2)：220-225.

[6] HU Y, XU R T, MA J X, et al. Curcumol enhances cisplatin sensitivity of gastric cancer: involvement of microRNA-7 and the nuclear factor-kappa B/snail family transcriptional repressor 1 axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 11668-11683.

[7] LENG Y, ZHAO C, YAN G L, et al. Ghrelin enhances cisplatin sensitivity in HO-8910 PM human ovarian cancer cells[J]. Journal of Ovarian Research, 2021, 14(1): 162.

[8] WENMAEKERS S, VIERGEVER B J, KUMAR G, et al. A potential role for HUWE1 in modulating cisplatin sensitivity[J]. Cells, 2021, 10(5): 1262.

[9] MAIMON C R, KOSTYANOVSKAYA E, HUANG R S. Pharmacogenomics of cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer[J]. Genomics, Proteomics & Bioinformatics, 2014, 12(5): 198-209.

[10] 劳万生，范丽霞，李翠君. 长梗秦艽酮、微小RNA-495-3p质粒对肾癌细胞增殖、侵袭、凋亡及顺铂敏感性的影响及协同作用[J]. 广州中医药大学学报，2022，39(12)：2883-2891.

[11] LI P, HU J R, SHI B Z, et al. Baicalein enhanced cisplatin sensitivity of gastric cancer cells by inducing cell apoptosis and autophagy via Akt/mTOR and Nrf2/Keap 1 pathway[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 531(3): 320-327.

[12] ZHU W B, LI J J, WU S H, et al. Triptolide cooperates with Cisplatin to induce apoptosis in gemcitabine-resistant pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2012, 41(7): 1029-1038.

[13] 刘西强，顾冬梅，沙滨，等. 朱良春治疗肿瘤扶正思想探析[J]. 中国中医基础医学杂志，2016，22(5)：612-613.

[14] 潘建科. 中医扶正祛邪思想在癌症治疗中的应用[J]. 现代中西医结合杂志，2010，19(12)：1486-1487.

[15] 刘爽，胡舒婷，贾巧君，等. 黄精的化学组成及药理作用的研究进展[J]. 天然产物研究与开发，2021，33(10)：1783-1796.

[16] 李超彦，周媛媛，赵克芳，等. 黄精多糖对顺铂致肾损害大鼠的肾功能和抗氧化指标的影响[J]. 中国老年学杂志，2014，34(21)：6120-6121.

[17] 黄玉普，吴大章，王森. 黄芩的药理作用及其药对研究进展[J]. 中国药业，2022，31(15)：129-133.

[18] TULI H S, AGGARWAL V, KAUR J, et al. Baicalein: A metabolite with promising antineoplastic activity[J]. Life Sciences, 2020, 259(prepublish): 118183.

[19] WONG R S Y. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment[J]. Journal of experimental & clinical cancer research: CR, 2011, 30(1): 87.

[20] HAN E B, CHANG B Y, KIM S Y. Induction of cell cycle arrest and apoptosis in breast cancer by Lantana camara L[J]. Nature, 2012, 39: 342-348.

[21] NGUYEN T T, WEI S B, NGUYEN T H, et al. Mitochondria-associated programmed cell death as a therapeutic target for age-related disease[J]. Experimental & molecular medicine, 2023, 55(8): 1595-1619.

[22] LI Q X, YU D H, LIU G, et al. Selective anticancer strategies via intervention of the death pathways relevant to cell transformation[J]. Cell death and differentiation, 2008, 15(8): 1197-1210.

[23] ELURI P, KANCHARLA J, GUPTA V K, et al. The role of NF-κB in breast cancer initiation, growth, metastasis, and resistance to chemotherapy[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 163: 114822.

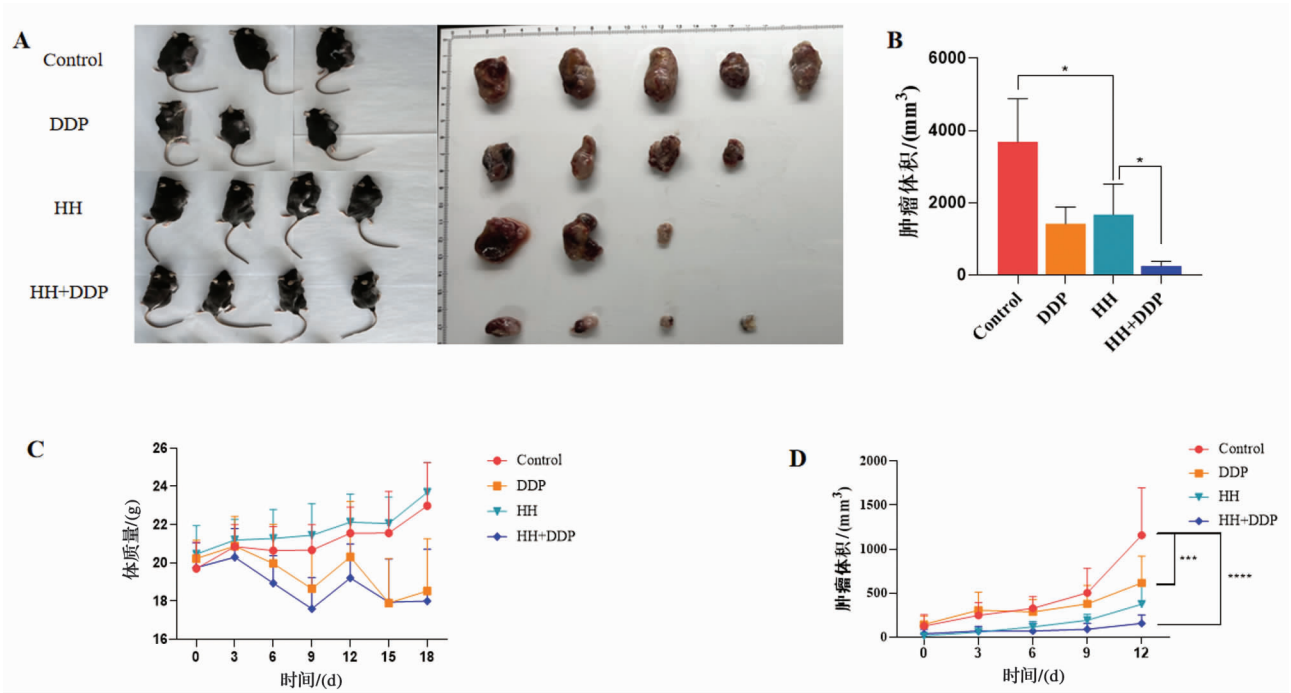
[24] IMRAN A, SAURABH P, RANJANA S, et al. Correction: Antimicrobial peptide moricin induces ROS mediated caspase-dependent apoptosis in human triple-negative breast cancer via suppression of notch pathway[J]. Cancer cell international, 2023, 23(1): 139.

[25] STILLER M B, BUCHHOLZ M, PETERS I, et al. GP-2250, a novel anticancer agent, inhibits the energy metabolism, activates AMP-Kinase and impairs the NF-κB pathway in pancreatic cancer cells[J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2023, 27(14): 102-105.

[26] ZHANG T Q, ZHENG C L, HOU K Z, et al. Suppressed expression of Cbl-b by NF-κB mediates icotinib resistance in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Cell biology international, 2018, 43(2): 98-107.

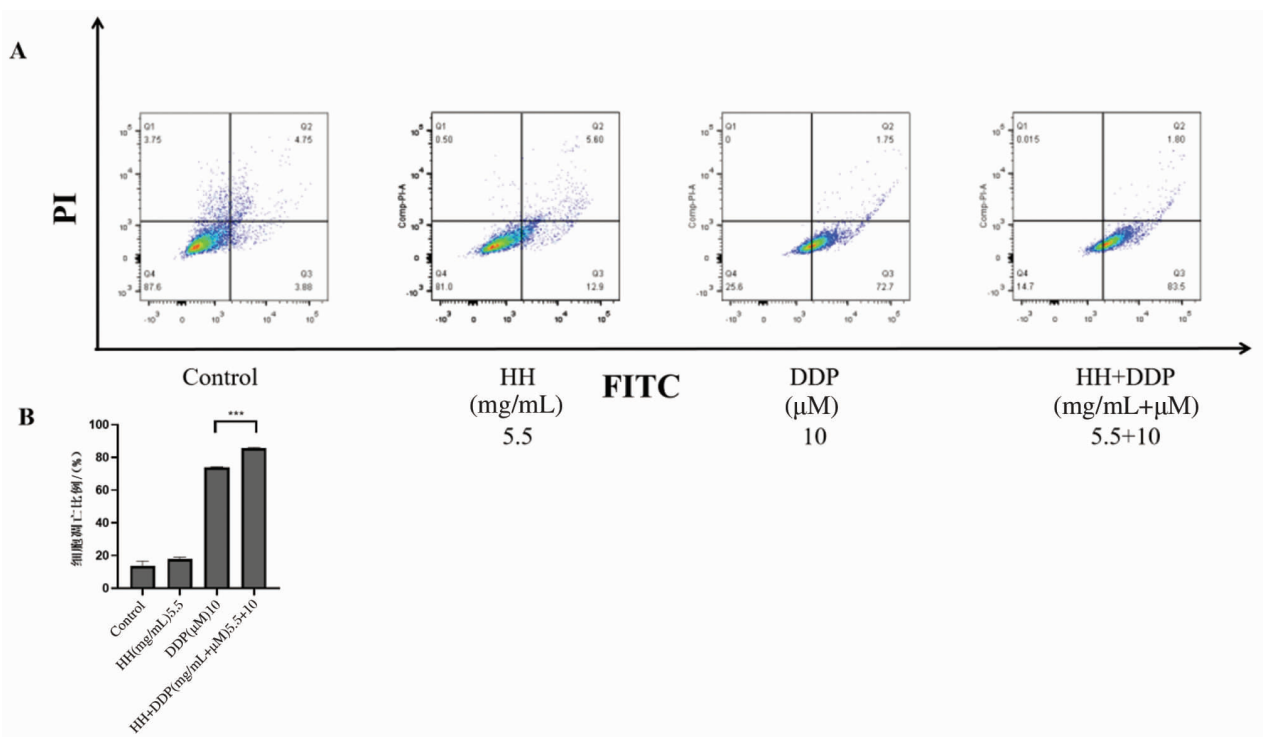
黄精黄芩通过 NF－κB/IκB－α 通路提升非小细胞肺癌对顺铂的敏感性

（正文见 104－109 页）



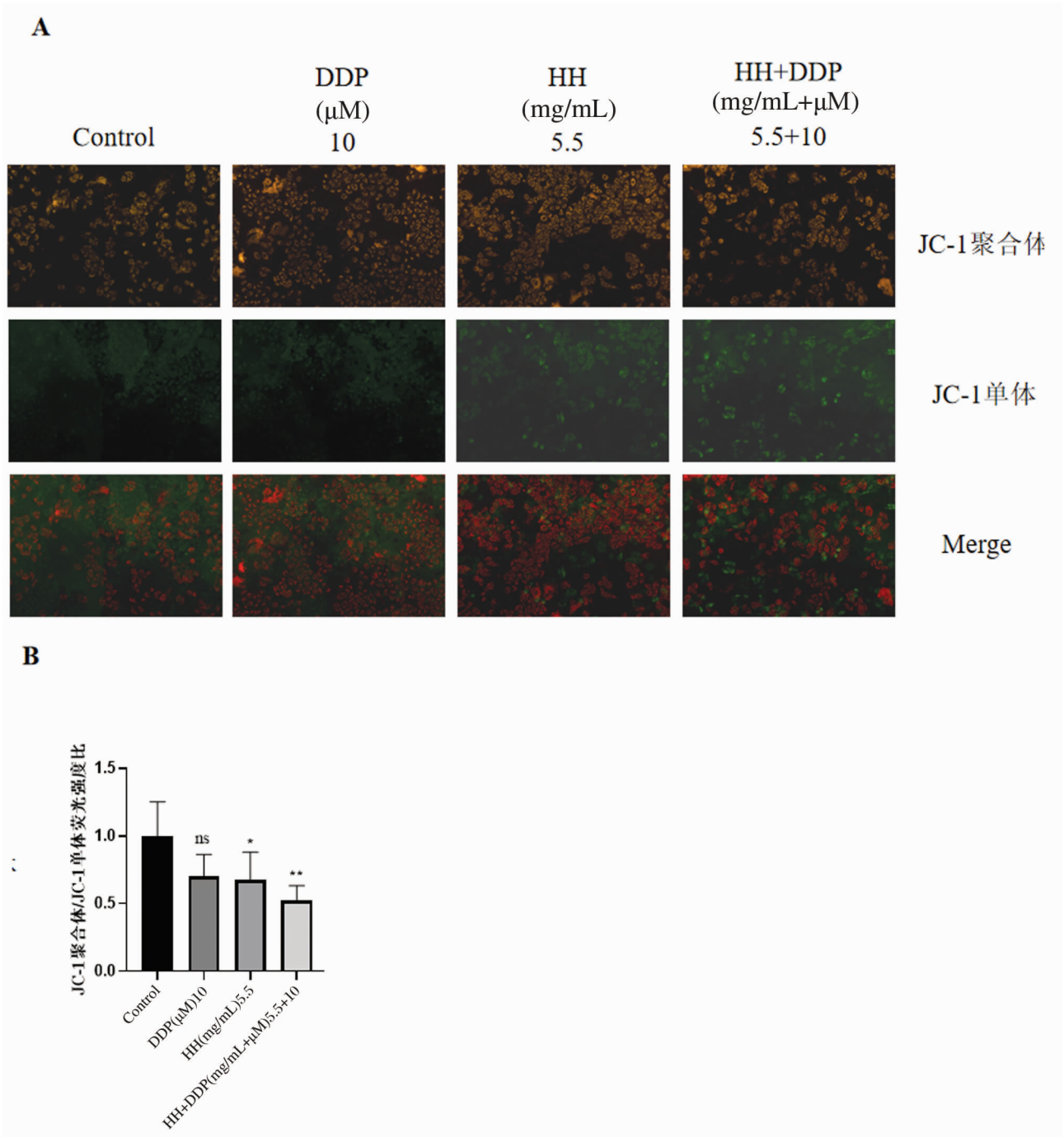
注：A：动物实验小鼠和瘤体展示；B：各组小鼠肿瘤体积统计；C：各组小鼠体质量随天数变化曲线；D：各组小鼠肿瘤体积随天数变化曲线；＊＊$P<0.05$。

图 1　黄精黄芩复方联合顺铂在体内实验表现出显著抗肿瘤效果



注：A：通过流式细胞术记录各组细胞凋亡情况；B：条形图统计凋亡情况，重复 3 次；＊＊＊$P<0.001$。

图 3　黄精和黄芩复方联合顺铂诱导肺癌细胞发生凋亡



注:A:荧光显微镜下观察 JC－1 染色,JC－1 聚合体呈橙红色,JC－1 单体呈绿色;B:JC－1 染色的 JC－1 聚合体/JC－1 单体荧光强度统计,重复 3 次;＊$P<0.1$;＊＊$P<0.01$。

图 6 黄精和黄芩复方联合顺铂降低线粒体膜电位