

扶金化积丸对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠 Akt/MDM2/p53 信号通路的影响

付芸芸¹, 李炜¹, 李林洲¹, 秦大凯¹, 任德祥¹, 赵峻¹, 陈露露¹, 吕学颖¹,
夏小军^{2*}, 雷旭东^{2*}, 单金妹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省肿瘤医院, 甘肃兰州 730050)

摘要: **目的** 探究扶金化积丸对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用。**方法** 60 只 C57BL/6 小鼠随机分为空白组、模型组、顺铂组 (0.005 g/kg) 和中药低、中、高剂量组 (0.54、1.07、2.14 g/kg 扶金化积丸), 每组 10 只, 除空白组外, 其余各组小鼠均腋下接种 Lewis 细胞悬液, 构建 Lewis 肺癌移植瘤模型。各组连续给药 14 d 后取材, 称量小鼠体质量, 剥离肿瘤并称量肿瘤质量, 计算抑瘤率; 流式细胞仪检测肿瘤细胞周期的变化; TUNEL 法检测肿瘤组织细胞凋亡情况; HE 染色观察肿瘤组织病理形态变化; RT-qPCR 及 Western blot 法检测肿瘤组织 Akt、MDM2、p53、p21、Bcl-2、Bax、Bcl-2 mRNA 和蛋白表达情况。**结果** 与空白组比较, 模型组小鼠毛发暗淡, 精神状态差, 行动迟缓, 饮水量减少, 大便干燥; 与模型组比较, 顺铂组和中药各剂量组小鼠毛发光泽, 活动增加, 精神状态好转, 粪质状态改善, 药物干预第 7、14 天体质量无明显变化 ($P>0.05$)。与模型组比较, 中药高剂量组和顺铂组小鼠肿瘤质量降低 ($P<0.05$), 抑瘤率均增加; 肿瘤组织细胞核皱缩, 少量细胞核破碎、溶解, 肿瘤组织出现不同程度坏死; 肿瘤组织凋亡细胞数增多, 阳性表达密度较高, 细胞凋亡率升高 ($P<0.05$); 肿瘤组织 G₀/G₁ 期细胞比例增加 ($P<0.05$), S 期、G₂/M 期细胞比例降低 ($P<0.05$); 肿瘤组织 Akt、MDM2、Bcl-2 mRNA 和蛋白表达降低 ($P<0.05$), p53、p21、Bax mRNA 和蛋白表达升高 ($P<0.05$)。**结论** 扶金化积丸可能通过调控 Akt/MDM2/p53 信号通路诱导肿瘤细胞凋亡, 进而抑制 Lewis 肺癌荷瘤小鼠皮下肿瘤的生长。

关键词: 扶金化积丸; 肺癌; 顺铂; Akt/MDM2/p53 信号通路; 凋亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)09-3085-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.041

肺癌是全球最常见的癌症, 也是癌症死亡的主要原因, 占全球癌症新发患者的 12.4%, 死亡患者的 18.7% 左右^[1]。2022 年我国癌症新发病例 482.5 万例, 因癌症死亡的病例 257.4 万例^[2], 发病率不断上升, 死亡率居高不下。目前治疗策略包括手术切除、化疗、放疗、靶向和免疫治疗, 但预后仍然较差, 5 年生存率很低^[3]。因此, 探究其分子机制和寻找有效治疗药物仍是肺癌临床及基础研究的重要方向。

相关临床实践证明, 中医参与的综合治疗方案中患者的生存时间和生活质量均高于单纯西医治疗, 运用中医药可达到稳定瘤体、带瘤生存以及提高患者生活质量的目的^[4]。扶金化积丸为甘肃省肿瘤医院院内制剂, 前期研究发现其可使荷瘤小鼠肿瘤质量、体积减小, 促进肿瘤细胞

凋亡^[5]。因此, 本研究基于调控 Akt/MDM2/p53 信号通路, 进一步探究扶金化积丸抑制 Lewis 肺癌小鼠肿瘤生长、诱导其凋亡的作用机制。

1 材料

1.1 动物与细胞 60 只 SPF 级 C57BL/6 小鼠, 雌雄各半, 体质量 (20±2) g, 由中国农业科学院兰州兽医研究所提供 [实验动物生产许可证号 SCXK (甘) 2020-0002, 合格证号 0002459], 动物实验经中国农业科学院兰州兽研所管理与伦理委员会批准 (伦理批准号 LVRIAEC-2023-072)。小鼠肺癌 Lewis 细胞株购自武汉普诺赛生命科技有限公司。**1.2 药物** 扶金化积丸 (批号 20190325) 由甘肃省肿瘤医院甘肃省医学科学研究院提供, 加入生理盐水, 配制成为 2.68、5.35、10.70 mg/mL 的低、中、高剂量药液, 备用。

收稿日期: 2024-11-12

基金项目: 甘肃省科学技术厅自然科学基金 (23JRRA1252); 甘肃省科学技术厅重点研发计划-社会发展领域 (24YFFA019); 甘肃省中医药人才培养重点学科建设项目 (甘财社〔2022〕48 号); 2022 年甘肃省名中医传承工作室建设项目 (国中医药规财函〔2021〕242 号)

作者简介: 付芸芸 (1993—), 女, 硕士, 主治医师, 从事中医药防治肿瘤、血液类疾病及其并发症的研究。Tel: 15390664951, E-mail: 1958748523@qq.com

* **通信作者:** 夏小军 (1965—), 男, 主任医师, 从事中医药防治肿瘤、血液类疾病及其并发症的研究。Tel: 13609312066, E-mail: xi Xiaojun2006@163.com

雷旭东 (1980—), 男, 副主任医师, 从事中西医结合防治肿瘤及临床营养的研究。Tel: 18089385839, E-mail: Leixudong0919@163.com

注射用顺铂（冻干型，规格 20 mg，批号 2H0336803）购自齐鲁制药有限公司。

1.3 试剂 反转录试剂盒、荧光定量试剂盒（上海翊圣生物科技有限公司，货号 11141ES60、11202ES08）；0.25% 胰蛋白酶、DMEM 培养基（大连美仑生物技术有限公司，货号 MA0233、MA0212）；胎牛血清（内蒙古大溪生物科技有限公司，批号 20220125）；流式细胞用鞘液、流式细胞用清洗液（美国 BD 公司，批号 342003、3403）；细胞周期检测试剂盒（杭州联科生物技术股份有限公司，货号 CCS012）；伊红、苏木素、BCA 蛋白定量试剂盒（北京索莱宝科技有限公司，批号 240001001、2312005，货号 PC0020）；TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒（武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司，货号 E-CK-A322）；Akt、MDM2、p53、Bax、Bcl-2、GAPDH 抗体（美国 ImmunoWay 公司，货号 B8501、B9201、B2801、B1902、B4101、B3601）；p21 抗体（武汉爱博泰克生物科技有限公司，批号 5500011889）。

1.4 仪器 Vortex-5 型涡旋混匀仪（海门市其林贝尔仪器制造有限公司）；BriCyte E6 型流式细胞仪（迈瑞医疗国际股份有限公司）；M1324 型离心机（深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司）；TGL-1850 型高速冷冻离心机（四川蜀科仪器有限公司）；HBS-1096A 型酶标仪（南京德铁实验设备有限公司）；DW-86L419 型超低温冰箱（海尔集团公司）；JXFSTPRP-24L 型全自动样品研磨仪（上海净信实业发展有限公司）；K5800 型微量核酸测定仪（北京凯奥科技发展有限公司）；A300 型 PCR 扩增仪（杭州朗基科学仪器有限公司）；荧光定量 PCR 仪 [鲲鹏基因（北京）科学仪器有限公司]。

2 方法

2.1 造模、分组及给药 取 Lewis 细胞，调整密度至约 1×10^7 /mL，无菌条件下接种至小鼠右腋下，1 mL/只，共接种 50 只。6 d 后，皮下可触及米粒样肿块，提示 Lewis 肺癌小鼠模型制备成功。模型制备及验证完成后，将模型小鼠随机分为模型组、顺铂组和中药低、中、高剂量组，每组 10 只，另取 10 只正常的未接种肿瘤细胞的小鼠为空白组。空白组和模型组灌胃生理盐水；中药低、中、高剂量组分别灌胃 0.54、1.07、2.14 g/kg（相当于临床人用量 7.5、15、30 倍）扶金化积丸药液^[5]；顺铂组腹腔注射 0.005 g/kg 顺铂，每 2 d 1 次，连续 14 d。

2.2 一般情况记录 给药后记录各组小鼠毛色、精神状态、活动状况、食欲、大便等情况。

2.3 小鼠肿瘤质量及抑瘤率测定 给药 14 d 后，处死各组小鼠，剥除肿瘤并称重，计算抑瘤率，公式为抑瘤率 = [(模型组肿瘤质量 - 实验组肿瘤质量) / 模型组瘤质量] $\times 100\%$ ^[6]。

2.4 HE 染色观察肿瘤组织病理变化 取部分肿瘤组织，经固定、脱水透明、石蜡包埋、制作 3~5 μm 切片后，按照 HE 试剂盒说明书进行染色，中性树脂封片后通过显微

系统观察肿瘤组织形态并拍照。

2.5 TUNEL 染色法检测肿瘤组织细胞凋亡情况 取肿瘤组织切片，按照 TUNEL 试剂盒说明书进行染色，蓝色为 DAPI 染色的细胞核，绿色为 TUNEL 染色的凋亡细胞。使用 Image J 软件分别进行总细胞（蓝色）和凋亡细胞（绿色）计数，并计算肿瘤细胞凋亡率，凋亡率 = 凋亡细胞数 / 总细胞数 $\times 100\%$ 。

2.6 流式细胞仪检测肿瘤组织细胞周期 将肿瘤组织切块、混合酶液、孵育、沉淀、研磨、清洗过滤、离心、裂解、重悬等步骤制成瘤体细胞悬液待用。每管吸取 100 μL 处理好的肿瘤细胞悬液，加入 1 mL DNA 染色液和 10 μL 通透液，涡旋振荡 5~10 s 混匀，室温避光孵育 30 min，选择最低上样速度上机检测。

2.7 RT-qPCR 法检测肿瘤组织各基因 mRNA 表达 称取 100 mg 肿瘤组织，充分研磨后加入 1 mL TRIzol 试剂裂解，加入预冷氯仿，4 $^{\circ}\text{C}$ 、12 000 r/min 离心 10 min，吸取上层无色水相，加入等体积预冷异丙醇，再次离心，弃上清液，75% DEPC 乙醇洗涤沉淀，离心后弃去洗涤液，加入 RNA 溶解液，反复吹打使沉淀完全溶解，使用超微量分光光度计测定 RNA 纯度和浓度。按照反转录试剂盒说明书配制逆转录体系，逆转录后按反应体系扩增，反应程序为 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min；95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 s，60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 20 s，72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 20 s，40 个循环。以 GAPDH 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算目的基因相对表达。引物由北京博迈德基因技术有限公司合成，序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	引物序列	长度/bp
<i>Bcl-2</i>	正向 5'-TGGCCTTCTTTGAGTTCGGT-3'	277
	反向 5'-CACTTGTGCCCCAGGTATGC-3'	
<i>Bax</i>	正向 5'-CCCGAGCTGATCAGAACCAT-3'	154
	反向 5'-GGACTCCAGCCACAAAGAT-3'	
<i>p21(Cdkn1a)</i>	正向 5'-AGTACTTCTCTGCCCCGTCT-3'	95
	反向 5'-GAATCTTCAGGCCGCTCAGA-3'	
<i>Mdm2</i>	正向 5'-CAAGCGCCACCAGAAGAGAA-3'	158
	反向 5'-CTCGGATCAAAGGACAGGGA-3'	
<i>TP53</i>	正向 5'-TGGAGGAGTCACAGTCGGAT-3'	117
	反向 5'-CGTCCATGCACTGAGGTGAT-3'	
<i>Akt</i>	正向 5'-CATGCAGCACCGGTTCTTTG-3'	259
	反向 5'-GATGATCCATCGGGGGCTT-3'	
<i>GAPDH</i>	正向 5'-TGTTTCTCGTCCCCTAG-3'	108
	反向 5'-CAATCTCCACTTTGCCACT-3'	

2.8 Western blot 法检测肿瘤组织各蛋白表达 取冰冻的肿瘤组织，剪碎，加入生理盐水清洗，加入裂解液充分匀浆，离心后取上清备用，使用 BCA 蛋白定量试剂盒检测蛋白含量，沸水浴加热使蛋白变性。制备电泳胶，电泳分离蛋白，转移至膜，5% 脱脂奶粉溶液室温封闭 2 h，加入稀释后的一抗 p21（1 : 1 000），Akt、MDM2、p53、Bax、Bcl-2、GAPDH（1 : 2 000），4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜，清洗后加入稀释后的二抗（1 : 5 000）孵育 2 h，滴加 ECL 发光液，于化学发光仪中曝光，通过 Image J 软件分析条带灰度值，以

GAPDH 为内参，计算目的蛋白相对表达量。

2.9 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理，实验数据以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，组间比较采用单因素方差分析，事后检验，方差齐性采用最小显著性差异法 (LSD) 检验，方差不齐采用 Tamhane T2 法检验；不属正态分布时采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 扶金化积丸对 Lewis 肺癌小鼠一般情况的影响 与空白组比较，模型组小鼠毛发暗淡，精神状态差，行动迟缓，饮水量减少，大便干燥；与模型组比较，顺铂组和中药各剂量组小鼠毛发光泽，活动增加，精神状态好转，粪质状态改善，其中，以扶金化积丸高剂量组改善最明显。给药期间，各组小鼠体质量均无明显变化 ($P > 0.05$)，见图 1。

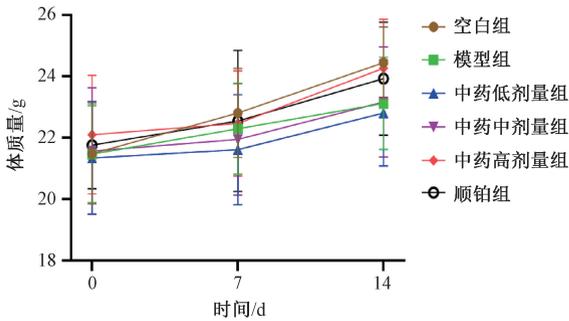


图 1 各组小鼠体质量变化 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

3.2 扶金化积丸对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤质量、体积及抑瘤率的影响 与模型组比较，中药高剂量组和顺铂组小鼠肿瘤质量降低 ($P < 0.05$)，见表 2。中药低、中、高和顺铂组小鼠肿瘤抑瘤率分别为 7.84%、15.13%、29.77%、40.64%。

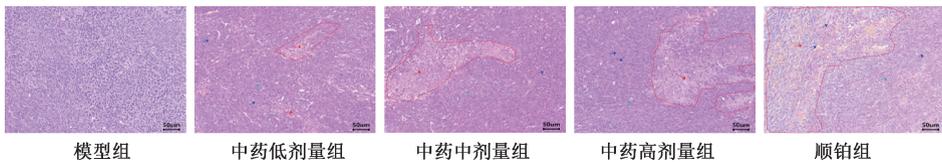
表 2 各组小鼠肿瘤质量比较 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	肿瘤质量/g
模型组	2.87±0.96
中药低剂量组	2.65±0.77
中药中剂量组	2.43±0.65
中药高剂量组	2.01±0.65*
顺铂组	1.70±0.48*

注：与模型组比较，* $P < 0.05$ 。

3.3 扶金化积丸对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织病理形态的影响 模型组肿瘤细胞排列整齐紧密，细胞核大且清晰，无明显组织坏死；中药各剂量组和顺铂组细胞核皱缩，少量细胞核破碎、溶解，肿瘤组织出现不同程度坏死，其中，中药中、高剂量组和顺铂组肿瘤细胞坏死、损伤面积大，中药低剂量组肿瘤细胞仅存在少量坏死，见图 2。

3.4 扶金化积丸对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织凋亡的影响 模型组小鼠肿瘤组织中凋亡细胞较少，阳性表达密度较低；与模型组比较，中药高剂量组和顺铂组肿瘤组织凋亡细胞数增多，阳性表达密度较高，凋亡阳性率增加 ($P < 0.05$)，见图 3、表 3。



注：蓝色箭头指示细胞核皱缩，绿色箭头指示细胞核破碎、溶解，红色箭头指示细胞坏死。

图 2 各组小鼠肿瘤组织病理形态 (HE, $\times 200$)

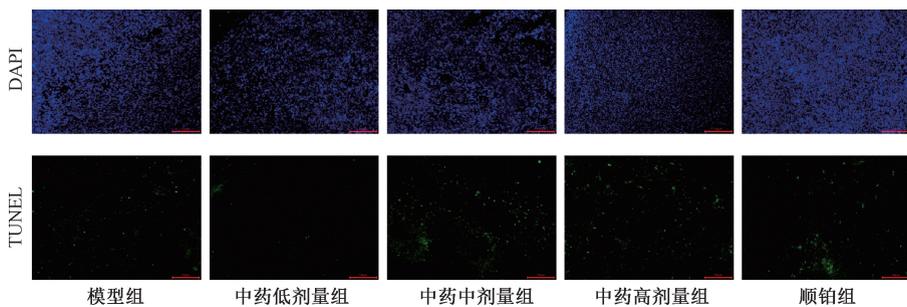


图 3 各组小鼠肿瘤组织凋亡染色 (TUNEL, $\times 200$)

表 3 各组小鼠肿瘤组织细胞凋亡率比较 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	细胞凋亡率/%
模型组	0.88±0.47
中药低剂量组	1.35±0.60
中药中剂量组	3.54±0.73
中药高剂量组	6.58±0.94*
顺铂组	7.47±0.59*

注：与模型组比较，* $P < 0.05$ 。

3.5 扶金化积丸对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织细胞周期的影响 与模型组比较，中药各剂量组 G_0/G_1 期细胞比例增加 ($P < 0.05$)，S 期细胞比例降低 ($P < 0.05$)，中药高剂量组和顺铂组 G_2/M 期细胞比例降低 ($P < 0.05$)，见图 4、表 4。

3.6 扶金化积丸对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织 Akt、MDM2、p53、p21、Bax、Bcl-2 mRNA 表达的影响 与模型组比较，中药各剂量组和顺铂组小鼠肿瘤组织 Akt、MDM2、Bcl-2

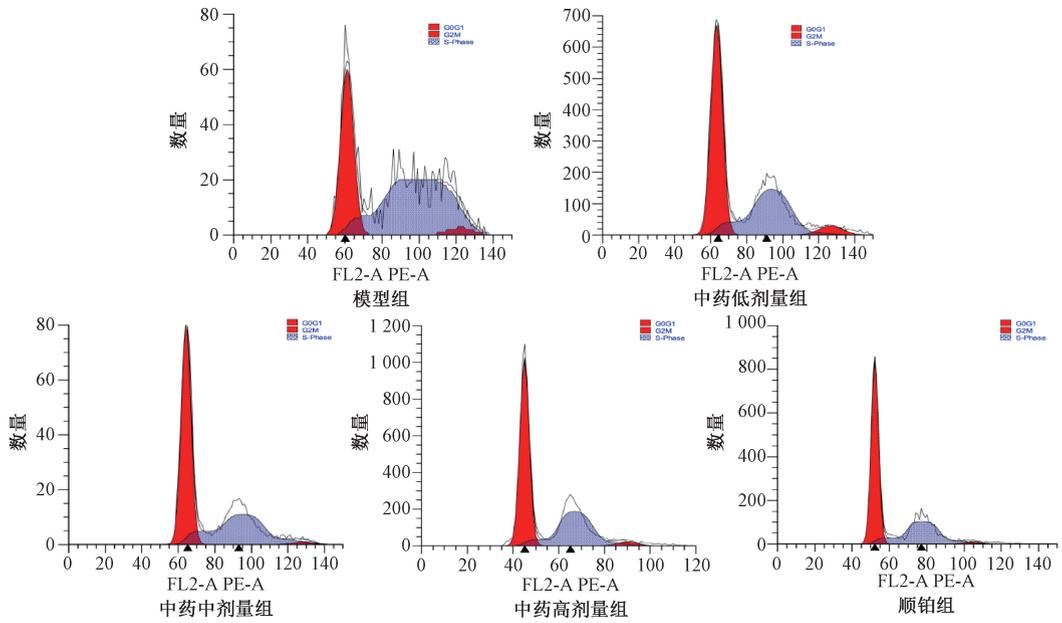


图4 各组小鼠肿瘤组织细胞周期流式图

表4 各组小鼠肿瘤组织细胞周期比较 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

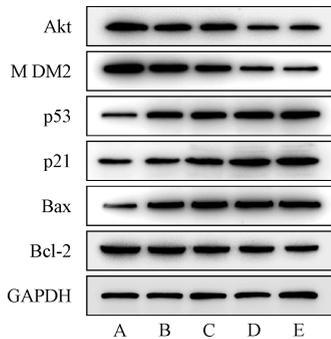
组别	G ₀ /G ₁ 期	S 期	G ₂ /M 期
模型组	34.24±3.42	61.13±3.15	4.63±1.52
中药低剂量组	45.53±3.79*	49.74±2.86*	4.73±1.13
中药中剂量组	52.85±1.95*	43.98±1.64*	3.17±0.46
中药高剂量组	59.18±1.50*	38.52±1.42*	2.30±0.09*
顺铂组	59.38±3.02*	38.11±1.82*	2.51±1.26*

注：与模型组比较，* $P<0.05$ 。

表5 各组小鼠肿瘤组织 Akt、MDM2、p53、p21、Bax、Bcl-2 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	Akt	MDM2	p53	p21	Bax	Bcl-2
模型组	1.00±0.06	1.00±0.02	1.00±0.08	1.00±0.03	1.00±0.08	1.00±0.09
中药低剂量组	0.76±0.03*	0.88±0.04*	1.16±0.02*	1.17±0.05*	1.34±0.10*	0.82±0.02*
中药中剂量组	0.62±0.04*	0.72±0.05*	1.32±0.04*	1.35±0.09*	1.76±0.11*	0.64±0.04*
中药高剂量组	0.34±0.02*	0.62±0.07*	1.48±0.07*	1.54±0.08*	2.10±0.11*	0.49±0.05*
顺铂组	0.30±0.01*	0.58±0.07*	1.54±0.08*	1.61±0.09*	2.19±0.06*	0.46±0.07*

注：与模型组比较，* $P<0.05$ 。



注：A为模型组，B~D分别为中药低、中、高剂量组，E为顺铂组。

图5 各组小鼠肿瘤组织 Akt、MDM2、p53、p21、Bax、Bcl-2 蛋白免疫印迹图

mRNA 表达降低 ($P<0.05$)，p53、p21、Bax mRNA 表达升高 ($P<0.05$)，见表5。

3.7 扶金化积丸对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤组织 Akt、MDM2、p53、p21、Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响 与模型组比较，中药各剂量组和顺铂组小鼠肿瘤组织 Akt、MDM2、Bcl-2 蛋白表达降低 ($P<0.05$)，p53、p21、Bax 蛋白表达升高 ($P<0.05$)，见图5、表6。

4 讨论

中医认为肺癌归属于“肺积”“咳嗽”“肺痿”等范畴^[7]。肺癌的发病以肺气虚为本，肺为阳明燥金，主降，肺气损甚则会导致宣降失司、气行受阻，进而导致痰瘀内阻、积而成毒；此外肺气不足会使皮毛腠理失摄，外界邪毒更易入侵，与痰瘀胶着于肺络聚而成癌，痰瘀邪毒久而久之又会进一步损伤正气^[8]。肺癌的病机特点为“虚、痰、瘀、毒”^[9-11]，治疗以扶正祛邪为主，近年来发现益气养阴、补血活血类方药能通过抑制细胞增殖等多重机制有效延缓非小细胞肺癌 (NSCLC) 的病情进展^[12]。扶金化积丸有益气养阴、扶正祛邪的功效，临床应用可以明显改善 NSCLC 患者症状，提高机体功能和生活质量，延长生存时间^[13]。

表6 各组小鼠肿瘤组织 Akt、MDM2、p53、p21、Bax、Bcl-2 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	Akt	MDM2	p53	p21	Bax	Bcl-2
模型组	2.06±0.09	1.44±0.05	0.52±0.04	0.57±0.05	0.66±0.04	1.36±0.04
中药低剂量组	1.66±0.06*	1.13±0.04*	0.98±0.09*	0.72±0.04*	0.96±0.05*	1.23±0.05*
中药中剂量组	1.20±0.04*	1.05±0.04*	1.19±0.06*	1.11±0.03*	1.20±0.08*	1.11±0.08*
中药高剂量组	0.67±0.08*	0.72±0.05*	1.45±0.07*	1.53±0.10*	1.38±0.06*	0.92±0.07*
顺铂组	0.62±0.03*	0.68±0.02*	1.50±0.06*	1.62±0.08*	1.39±0.04*	0.85±0.01*

注：与模型组比较，* $P < 0.05$ 。

细胞过度增殖是肿瘤发生的标志，调控肿瘤细胞增殖与凋亡是治疗各种癌症的手段之一^[14]。Akt/MDM2/p53 信号通路是肿瘤分子机制研究的重点领域之一，也是细胞凋亡与周期调控的主要通路，其在肿瘤的发生发展过程中具有重要的作用，是目前肿瘤治疗的重要策略之一。研究表明，通过下调 Akt 和 MDM2，上调抗癌基因 p53 蛋白表达，能促进肺癌细胞 A549 凋亡^[15]。Akt 的激活可磷酸化 p53 抑制因子 MDM2，促进 MDM2 向细胞核转运，从而抑制 p53 的功能^[16]。p53 是典型的抑癌基因，其功能缺失是肿瘤生长的常见原因^[17]，能够修复损伤细胞的 DNA，调控细胞周期及凋亡，从而参与多种细胞的生物学功能活动。下游基因 p21 是一种周期蛋白酶抑制剂，能直接诱导细胞周期停滞^[18]，当细胞受各种应激时，p53 激活 p21，使其迅速表达，发挥促凋亡作用^[19-20]。

本实验结果显示，经顺铂和扶金化积丸干预后，小鼠一般情况改善，体质量增加，表明扶金化积丸可以改善小鼠的一般生活状态。小鼠肿瘤质量降低，抑癌率升高，且病理结果显示肿瘤组织受不同程度破坏，凋亡细胞数量增多，肿瘤细胞周期多停留在 G₀/G₁ 期，表明扶金化积丸可以抑制肿瘤细胞的增殖，促进其凋亡进而发挥抗癌作用。进一步实验发现，扶金化积丸可以影响 Akt、MDM2、p53、p21、Bax、Bcl-2 mRNA 和蛋白表达，提示扶金化积丸发挥抗癌作用可能与抑制 Akt/MDM2/p53 信号通路有关。

综上所述，扶金化积丸能改善 Lewis 荷瘤小鼠的生存状态，抑制肿瘤的增殖、促进凋亡，其作用机制可能与抑制 Akt 蛋白表达，调控 MDM2 和 p53 的活化，从而增加周期蛋白抑制剂 p21、促凋亡 Bax 蛋白表达，并减少抗凋亡 Bcl-2 蛋白表达有关。

参考文献：

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.

[2] 王裕新, 潘凯枫, 李文庆. 2022 全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2024, 10(3): 1-16.

[3] Li Y, Yan B, He S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115891.

[4] Xu W, Yang G, Xu Y, et al. The possibility of traditional Chinese medicine as maintenance therapy for advanced nonsmall cell lung cancer[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 278917.

[5] 夏小军, 雷旭东, 段 贇, 等. 扶金化积丸对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的抑癌作用及机制[J]. *中成药*, 2022, 44(1): 67-71.

[6] 肖孟勇, 骆亚莉, 齐晓风, 等. 敦煌方大补肺汤联合顺铂对 Lewis 肺腺癌荷瘤小鼠的干预作用及分子机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(17): 95-104.

[7] 吴俏兰, 宋 婷, 纪凌云, 等. 基于 p53/AMPK/mTOR 信号通路调控细胞自噬探讨益气扶正解毒汤抑制 Lewis 肺癌小鼠皮下肿瘤生长的作用机制[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(5): 565-573.

[8] 吕安淇, 施雨峰, 姜 成, 等. 氧化应激干预肺癌相关信号通路及中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(11): 228-237.

[9] 蔡 云, 陈远彬, 叶 放, 等. 国医大师周仲瑛从癌毒理论辨治肺癌经验述要[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(6): 2879-2882.

[10] 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.

[11] 顾军花, 刘嘉湘. 刘嘉湘教授“扶正治癌”理论核心及运用方法[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(4): 495-499.

[12] 张鹏飞, 王金华, 梁建庆, 等. 顺铂联合归芪益元膏调节 EGFR/MAPK 通路对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的影响[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(2): 472-480.

[13] 夏小军, 雷旭东, 段 贇, 等. 扶金化积丸对环磷酰胺治疗 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的化疗增敏作用及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(1): 184-188.

[14] 龙 宇, 吴 莉, 黄晓平, 等. 芪楼丸含药血清对人肝癌 HepG2 细胞 P53 信号通路的影响[J]. *世界科学技术 (中医药现代化)*, 2024, 26(12): 3153-3159.

[15] Zhao Y, Cai J, Shi K, et al. Germacrone induces lung cancer cell apoptosis and cell cycle arrest via the Akt/MDM2/p53 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 452.

[16] Chen G, Park D, Magis A T, et al. Mcl-1 interacts with Akt to promote lung cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(24): 6126-6138.

[17] Levine A J. P53: 800 million years of evolution and 40 years of discovery[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(8): 471-480.

[18] Watanabe S, Yamaguchi S, Fujii N, et al. Nuclear co-expression of p21 and p27 induced effective cell-cycle arrest in T24 cells treated with BCG[J]. *Cytotechnology*, 2019, 71(1): 219-229.

[19] 宋紫薇, 吴铭杰, 李 育, 等. 大黄素调控 P53/P21 通路对 H₂O₂ 诱导损伤 HUVEC 的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(20): 5029-5032.

[20] 高慧婕, 李 倩, 田 斌, 等. 牛磺酸对胰腺癌细胞系 BxPC-3 和 PANC1 细胞增殖、凋亡和迁移的影响[J]. *天津医药*, 2023, 51(7): 707-712.