

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.11.021

参芪扶正注射液联合顺铂和培美曲塞对晚期非小细胞肺癌患者肿瘤标志物、Th1/Th2 细胞因子和血清 miR-29b、miR-221 的影响*

苏敬蔚¹ 苏志雄² 陈二宝² 柯裕民² 吴疆^{1Δ}

(1 青海民族大学药学院 青海 西宁 810007; 2 福建省立医院肿瘤内科 福建 福州 350001)

摘要 目的:探讨参芪扶正注射液联合顺铂和培美曲塞对晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者肿瘤标志物、辅助性 T 细胞(Th)1/Th2 细胞因子和血清微小核糖核酸(miR)-29b、miR-221 的影响。**方法:**按照随机数字表法将福建省立医院 2020 年 3 月~2022 年 12 月收治的 131 例晚期 NSCLC 患者分为对照组(顺铂和培美曲塞治疗, n=65)和研究组(参芪扶正注射液联合顺铂和培美曲塞治疗, n=66)。对比两组疗效、肿瘤标志物水平、Th1/Th2 细胞因子、血清 miR-29b、miR-221 表达水平,并观察两组不良反应发生率。**结果:**研究组的客观缓解率(48.48%)、疾病控制率(81.82%)高于对照组(29.23%)、(60.00%)($P<0.05$)。研究组治疗后癌胚抗原(CEA)、细胞角质蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、Th2、白细胞介素-4(IL-4)、鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag)、miR-221 低于对照组($P<0.05$)。研究组治疗后 γ -干扰素(IFN- γ)、Th1、miR-29b 高于对照组($P<0.05$)。两组间不良反应发生比较无差异($P>0.05$)。**结论:**与单纯化疗相比,结合参芪扶正注射液治疗晚期 NSCLC 患者,可有效降低肿瘤标志物水平,提高临床疗效,考虑可能与改善免疫功能和调节血清 miR-29b、miR-221 表达水平有关。

关键词:晚期非小细胞肺癌;参芪扶正注射液;顺铂;培美曲塞;肿瘤标志物;Th1/Th2 细胞因子;miR-29b;miR-221

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)11-2115-05

Effects of Shenqi Fuzheng Injection Combined with Cisplatin and Pemetrexed on Tumor Markers, Th1/Th2 Cytokines, and Serum miR-29b and miR-221 in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*

SU Jing-wei¹, SU Zhi-xiong², CHEN Er-bao², KE Yu-min², WU Jiang^{1Δ}

(1 School of Pharmacy, Qinghai Minzu University, Xining, Qinghai, 810007, China;

2 Department of Medical Oncology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou, Fujian, 350001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of shenqi fuzheng injection combined with cisplatin and pemetrexed on tumor markers, helper T cell (Th) 1/Th2 cytokines and serum microRNA (miR)-29b and miR-221 in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods:** 131 patients with advanced NSCLC who were admitted to Fujian Provincial Hospital from March 2020 to December 2022 were divided into control group (cisplatin and pemetrexed treatment, n=65) and study group (shenqi fuzheng injection combined with cisplatin and pemetrexed treatment, n=66) according to the random number table method. The efficacy, tumor marker levels, Th1/Th2 cytokines, serum miR-29b and miR-221 expression levels were compared between two groups, and the incidence of adverse reactions was observed. **Results:** The objective remission rate (48.48%) and disease control rate (81.82%) in study group were higher than those in control group (29.23%) and (60.00%) ($P<0.05$). After treatment, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), Th2, interleukin-4 (IL-4), squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) and miR-221 in study group were lower than those in control group ($P<0.05$). After treatment, γ -interferon (IFN- γ), Th1 and miR-29b in study group were higher than those in control group ($P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Compare with chemotherapy alone, shenqi fuzheng injection can effectively reduce the level of tumor markers and improve the clinical efficacy in the treatment of advanced NSCLC patients, which may be relate to the improvement of immune function and the regulation of serum miR-29b and miR-221 expression levels.

Key words: Advanced non-small cell lung cancer; Shenqi Fuzheng Injection; Cisplatin; Pemetrexed; Tumor markers; Th1/Th2 cytokines; miR-29b; miR-221

Chinese Library Classification(CLC): R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)11-2115-05

* 基金项目:青海省 2023 年第一批中央引导地方科技发展资金计划项目(2023ZY016)

作者简介:苏敬蔚(1997-),男,在读硕士研究生,研究方向:药理学,E-mail: clown1125@126.com

Δ 通讯作者:吴疆(1981-),男,博士,教授,研究方向:药理学,E-mail: wujiangchem@163.com

(收稿日期:2024-02-08 接受日期:2024-02-27)

前言

非小细胞肺癌(NSCLC)约占所有肺癌患者的85%,该病发病较为隐匿,且多数患者确诊时病情已发展为晚期,从而丧失手术的机会^[1,2]。晚期NSCLC的治疗多以化疗为主,顺铂和培美曲塞是其常用的化疗方案,具有一定疗效,但也会引发较多不良反应^[3]。参芪扶正注射液对于肺癌引起的身体乏力、出汗、头晕等症状,具有较好的辅助治疗效果^[4]。相关研究发现^[5,6],NSCLC患者存在Th1/Th2平衡功能失调,进而产生免疫抑制,引起疾病进展。微小核糖核酸(miR)是长度20~25个核苷酸的非编码核糖核酸(RNA)分子,研究显示,部分miR参与了晚期NSCLC的发生发展过程^[7]。miR-29b^[8]、miR-221^[9]均可调节机体发育、分化等多种生理病理过程,同时参与晚期NSCLC的疾病进展。本研究探讨晚期NSCLC患者化疗基础上结合参芪扶正注射液治疗后,肿瘤标志物、Th1/Th2细胞因子和血清miR-29b、miR-221的变化,旨在为临床治疗提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集福建省立医院2020年3月~2022年12月收治的晚期NSCLC患者131例。本研究方案获得福建省立医院伦理学委员会批准。纳入标准:(1)参考《中华医学会肺癌临床诊疗指南》^[10];(2)肺癌TNM分期为III B~IV期^[10];(3)入组前未接受化疗、免疫治疗、生物治疗等抗肿瘤治疗;(4)患者或其家属知情本次研究内容,且签署同意书;(5)卡氏功能状态评分(KPS)>60分^[11];(6)预计生存时间>4个月;(7)至少有一个可测量直径的病灶。排除标准:(1)合并免疫系统疾病者;(2)伴有其他恶性肿瘤者;(3)严重心肾肝功能不全;(4)存在用药过敏史或禁忌证者;(5)伴有造血系统疾病。按照随机数字表法将131例晚期NSCLC患者分为对照组(顺铂和培美曲塞治疗,n=65)和研究组(参芪扶正注射液联合顺铂和培美曲塞治疗,n=66)。对照组年龄46~79岁,平均(63.76±7.22)岁;男37例,女28例;TNM分期为III B期、IV期分别为32例、33例;KPS评分61~82分,平均(70.23±5.17)分;病理分型:腺癌、鳞癌分别为44例、21例。研究组年龄48~78岁,平均(63.28±6.91)岁;男38例,女28例;TNM分期为III B期、IV期分别为35例、31例;KPS评分62~80分,平均(70.09±5.94)分;病理分型:腺癌、鳞癌分别为42例、24例。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 方法

对照组采用顺铂注射液(云南植物药业有限公司,国药准字H53021741,规格:6 mL:30 mg)+注射用培美曲塞二钠[湖南科伦制药有限公司,国药准字H20223540,规格:500 mg(以C₂₀H₂₁N₅O₆计)]治疗,第1天开始静脉滴注注射用培美曲塞二钠500 mg/m²,持续10 min~15 min,同时于化疗第1~3天静脉滴注顺铂注射液30 mg/m²,以21 d为1个周期,连续治疗4个周期。研究组在化疗基础上使用参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂,国药准字Z19990065,规格:每瓶装250 mL。每袋装250 mL),静脉滴注,一次250 mL,一日1次,疗程21天;与化疗合用,在化疗前3天开始使用,以21 d为1个周期。连续治疗4个周期。

1.3 疗效判定标准^[12]

客观缓解率=完全缓解率+部分缓解率。疾病控制率=客观缓解率+稳定率。进展:肿瘤最大垂直径和最大直径的乘积增加25%以上,或出现新病灶。稳定:介于部分缓解与进展之间。部分缓解:肿瘤最大垂直径和最大直径的乘积减少50%以上,至少维持4周。完全缓解:肿瘤完全消失,至少维持4周。

1.4 观察指标

(1)采集晚期NSCLC患者治疗前后空腹肘静脉血8 mL,取其中3 mL血液标本采用酶联免疫吸附法检测血清癌胚抗原(CEA,深圳市豪地华拓生物科技有限公司)、细胞角质蛋白19片段(CYFRA21-1,深圳子科生物科技有限公司)、白细胞介素-4(IL-4,深圳子科生物科技有限公司)、 γ -干扰素(IFN- γ ,翌圣生物科技(上海)股份有限公司)水平。采用电化学发光法检测鳞状上皮细胞癌抗原(SCC-Ag,上海艾研生物科技有限公司)水平。(2)另取治疗前后2 mL血液标本,采用Sparrow流式细胞仪[赛雷纳(中国)医疗科技有限公司生产]检测Th1、Th2水平。(3)另取治疗前后3 mL血液标本,采用TRIzol试剂提取样品中核糖核酸(RNA),用miRNA cDNA Synthesis kit试剂盒(美国Invitrogen公司)转录合成cDNA。使用实时定量聚合酶链式反应(PCR)进行实时逆转录PCR。引物设计、合成均由生物工程(上海)股份有限公司完成。以U6作为内参基因,使用2^{- $\Delta\Delta C_t$} 方法计算miR-29b、miR-221表达水平。miR-29b上游引物:5'-GGTACCGTTGTCTTGGGTTTATTG-3',下游引物:5'-GAATTCAAATACTTCAGAGCTG-3';miR-221上游引物:5'-ACACTCCAGCTGGGAGCTACATTGTCTGCTGG-3',下游引物:5'-CTCAACTGGTGTCTGTGGA-3';U6上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCAC-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。反应条件:90℃10 min,40个循环;90℃变性8 s,40℃退火和延伸40 s。(4)观察两组不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS28.0软件。计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验;符合正态分布同时方差齐性的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行t检验。检验水准设定为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 疗效对比

研究组的客观缓解率(48.48%)、疾病控制率(81.82%)高于对照组(29.23%)、(60.00%)($P<0.05$),见表1。

2.2 肿瘤标志物水平对比

治疗后,两组肿瘤标志物水平下降,且研究组低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.3 Th1/Th2细胞因子对比

治疗后,两组Th1、IFN- γ 升高,Th2、IL-4下降,且研究组改善幅度大于对照组($P<0.05$),见表3。

2.4 miR-29b、miR-221对比

治疗后,两组miR-29b升高,miR-221降低,且研究组改善幅度大于对照组($P<0.05$),见表4。

2.5 不良反应发生率对比

对照组不良反应发生率为23.08%,研究组的为28.79%,组间比较无差异($P>0.05$),见表5。

表 1 疗效对比[例(%)]
Table 1 Comparison of efficacy[n(%)]

Groups	Complete remission	Partial remission	Disease stability	Disease progression	Objective mitigation rate	Disease control rate
Control group (n=65)	0(0.00)	19(29.23)	20(30.77)	26(40.00)	19(29.23)	39(60.00)
Study group(n=66)	0(0.00)	32(48.48)	22(33.33)	12(18.19)	32(48.48)	54(81.82)
χ^2					5.106	7.570
<i>P</i>					0.024	0.006

表 2 肿瘤标志物水平对比($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of tumor marker levels ($\bar{x}\pm s$)

Groups	CEA(ng/ml)		CYFRA21-1(ng/ml)		SCC-Ag(mg/L)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group (n=65)	28.22±4.36	21.98±4.32*	6.99±0.93	4.84±0.83*	6.85±0.79	4.13±0.66*
Study group(n=66)	28.04±3.27	15.13±3.31*	6.92±0.78	3.17±0.75*	6.79±0.85	2.92±0.58*
<i>t</i>	0.268	10.197	0.467	12.086	0.418	11.151
<i>P</i>	0.789	0.000	0.641	0.000	0.676	0.000

Note: Compare with the group before treatment, **P*<0.05.

表 3 Th1/Th2 细胞因子对比($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of Th1/Th2 cytokines($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time point	Th1(%)	Th2(%)	IL-4(pg/ml)	IFN- γ (pg/mL)
Control group(n=65)	Before treatment	6.27±0.85	3.92±0.67	23.88±4.26	14.81±2.34
	After treatment	8.30±1.24*	2.85±0.54*	18.14±3.22*	19.13±3.14*
Study group(n=66)	Before treatment	6.19±0.97	3.90±0.58	24.17±3.07	14.71±3.09
	After treatment	10.83±1.05*#	2.19±0.42*#	11.59±2.15*#	26.28±5.16*#

Note: Compare with the group before treatment, **P*<0.05. Compare with the control group after treatment, #*P*<0.05.

表 4 miR-29b、miR-221 对比($\bar{x}\pm s$)
Table 4 Comparison of miR-29b and miR-221($\bar{x}\pm s$)

Groups	miR-29b		miR-221	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Control group(n=65)	1.78±0.27	2.12±0.33*	9.56±0.89	7.16±1.32*
Study group(n=66)	1.76±0.32	3.26±0.38*	9.61±0.75	4.39±1.27*
<i>t</i>	0.386	-18.321	-0.348	12.240
<i>P</i>	0.700	0.000	0.728	0.000

Note: Compare with the group before treatment, **P*<0.05.

表 5 不良反应发生率对比[例(%)]
Table 5 Comparison of the incidence of adverse reactions[n(%)]

Groups	Low-grade fever	Alopecia	Leuco penia	Thrombocytopenia	Gastrointestinal discomfort	Total incidence
Control group (n=65)	2(3.08)	3(4.62)	3(4.62)	4(6.14)	3(4.62)	15(23.08)
Study group(n=66)	3(4.55)	4(6.06)	5(7.57)	3(4.55)	4(6.06)	19(28.79)
χ^2						0.556
<i>P</i>						0.456

3 讨论

晚期 NSCLC 患者通常不具备手术指征,无法进行手术治疗,化疗是患者缓解临床症状、提高生存质量的主要方案^[13]。常用化疗药物为顺铂和培美曲塞,但也有不少患者因无法耐受化疗产生的不良反应而导致终止治疗,因此需进一步优化治疗方案^[14,15]。中成药是防治晚期 NSCLC 的重要手段之一,参芪扶正注射液具有扶正益气、健脾润肺的功效,常用于临床抗肿瘤辅助治疗,既往用于晚期 NSCLC 具有一定疗效^[16,17]。

本次研究结果显示,与单纯化疗相比,结合参芪扶正注射液治疗晚期 NSCLC 患者,可提高临床疗效。分析原因可能为参芪扶正注射液中的党参能抑制肿瘤细胞转移^[18];黄芪可抗基因突变,进而阻断正常细胞癌变^[19];联合顺铂和培美曲塞治疗可抑制胸苷酸合成酶及其他多个重要的叶酸依赖性辅酶,阻断晚期 NSCLC 癌细胞 DNA 复制,影响 NSCLC 细胞 DNA、RNA 合成,三者发挥协同增效作用,进一步加快 NSCLC 癌细胞凋亡,进而降低血清肿瘤标志物水平,提高治疗效果^[20,21]。目前研究认为晚期 NSCLC 的发生发展与 Th1/Th2 型细胞因子平衡失调相关,Th1/Th2 型细胞因子平衡失调可抑制微环境中免疫细胞的正常功能^[22,23]。IFN- γ 由 Th1 分泌,能够发挥抗肿瘤效应^[24]。IL-4 由 Th2 分泌,能够介导肿瘤细胞免疫逃逸^[25]。本次研究结果显示,与单纯化疗相比,结合参芪扶正注射液治疗晚期 NSCLC 患者,可有效调节 Th1/Th2 细胞因子水平。考虑可能是因为参芪扶正注射液通过对细胞因子 IL-4、IFN- γ 的调节,能够增强机体细胞与体液的免疫功能^[26]。动物实验证实,参芪扶正注射液可诱导 Th1 细胞较 Th2 细胞的优势^[27]。同时参芪扶正注射液对减轻顺铂和培美曲塞所致的细胞免疫功能低下具有一定积极效应,这可能是由于参芪扶正注射液可不同程度提高 T 淋巴细胞增殖能力,改善特异性细胞免疫功能^[28]。党参、黄芪可促进部分 T 淋巴细胞亚群增殖,具有修复受损免疫系统的功能^[29,30]。miR-29b 作为一种 miRNA,能够降低靶基因信使 RNA 的稳定性,抑制下游基因表达^[31]。同时也有研究发现^[32],miR-29b 在肺癌患者中异常表达,其表达下调可促进肿瘤细胞的侵袭和转移。此外,晚期 NSCLC 患者 miR-221 表达水平显著高于正常人,可作为晚期 NSCLC 患者病情监测的分子标志物^[33]。本次研究结果显示,与单纯化疗相比,结合参芪扶正注射液可有效调节血清 miR-29b、miR-221 表达水平。考虑可能与参芪扶正注射液具有较好的抗肿瘤活性有关。本研究结果还显示,联合用药不会增加不良反应发生率,安全可靠。

综上所述,晚期 NSCLC 患者在化疗基础上结合参芪扶正注射液,可有效调节肿瘤标志物、Th1/Th2 细胞因子和血清 miR-29b、miR-221 表达水平,提高临床治疗效果。

参考文献(References)

[1] 白云波,张振华,范志刚. lncRNA DGCR5 在非小细胞肺癌组织中的表达及其与临床病理特征的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(2): 396-400.

[2] Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(8): 1623-1640.

[3] 邱发凯,余国政,张琴阳,等. 化疗与靶向治疗顺序对晚期进展性非

小细胞肺癌患者进展及生存期的影响研究[J]. 贵州医药, 2022, 46(5): 763-764.

[4] 郑艳霞,陈金,李雪. 参芪扶正注射液辅助治疗晚期肺癌的疗效及对相关细胞因子的影响分析[J]. 贵州医药, 2022, 46(3): 422-423

[5] 王苗,张国洪. 考虑化疗、免疫治疗及分布时滞的肿瘤动力学模型[J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 2021, 46(1): 153-159.

[6] Riganti C, Contino M. New Strategies to Overcome Resistance to Chemotherapy and Immune System in Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4783.

[7] Zhu L, Zhao L, Wang Q, et al. Circulating exosomal miRNAs and cancer early diagnosis[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(3): 393-406.

[8] Wang J, Zhu M, Ye L, et al. MiR-29b-3p promotes particulate matter-induced inflammatory responses by regulating the C1QTNF6/AMPK pathway[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(2): 1141-1158.

[9] Yun JH, Baek MJ, Jung HI. Expression of miR-221 and miR-18a in patients with hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. Korean J Clin Oncol, 2022, 18(1): 17-26.

[10] 中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(4): 257-287.

[11] Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale[J]. Spec Care Dentist, 2009, 29(4): 147-148.

[12] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[13] 杜欢,童亚兰,王敏. 2015年至2019年山西地区非小细胞肺癌流行病学特征及预后影响因素分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(1): 47-50.

[14] 康建军,孙秀娥,高乐. 吉西他滨与培美曲塞联合顺铂治疗晚期 NSCLC 对患者血清肿瘤标志物及生存时间的影响 [J]. 海南医学, 2021, 32(7): 847-850.

[15] 向芳,刘振洋,杜娟,等. 顺铂联合奥沙利铂与单独使用培美曲塞治疗晚期 NSCLC 的疗效对比研究 [J]. 河北医药, 2017, 39(3): 358-360.

[16] 梁会娟,任志芳,杨柳. 参芪扶正注射液对肺癌脑转移放疗、化疗病人肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(16): 2852-2855.

[17] 贾静,张立英,徐云霞,等. 参芪扶正注射液辅助治疗晚期肺癌的疗效及对相关细胞因子的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(13): 2250-2254.

[18] 杨昱,赵峻,邓峥,等. 基于网络药理学及分子对接研究参芪扶正注射液抗非小细胞性肺癌的作用机制 [J]. 世界中医药, 2021, 16(20): 2957-2965, 2974.

[19] 林霄月,耿雪,迟文成,等. 黄芪多糖抗肺癌作用机制研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(10): 106-111.

[20] 卢尖芳,仇建波,张占春,等. 培美曲塞联合顺铂对晚期非小细胞肺癌的化疗效果和血清肿瘤标志物的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(9): 1080-1082, 1088.

[21] 吴晋周,新建旭,刘林涛. 参芪扶正注射液联合培美曲塞钠+顺铂化疗方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效研究 [J]. 癌症进展, 2021, 19(13): 1341-1344.

[22] Anichini A, Perotti VE, Sgambelluri F, et al. Immune Escape Mechanisms in Non Small Cell Lung Cancer [J]. Cancers (Basel),

- 2020, 12(12): 3605.
- [23] 鹿盼, 赵凯, 王博, 等. 非小细胞肺癌患者中 IL-33 及其受体 ST2 对 Th1/Th2/Th17 型细胞因子的影响 [J]. 现代免疫学, 2020, 40(5): 379-385.
- [24] 毛英, 刘黎, 张匠, 等. 非小细胞肺癌患者癌组织免疫微环境中 Th1、Th2、Th17 的表达水平及意义[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(1): 77-82.
- [25] Morales V, Soto-Ortiz L. Modeling Macrophage Polarization and Its Effect on Cancer Treatment Success[J]. Open J Immunol, 2018, 8(2): 36-80.
- [26] 马旺博, 马月, 范方田, 等. 参芪扶正注射液干预低糖介导的免疫抑制微环境作用及其机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(2): 136-143.
- [27] 丁治国, 史晓光, 李兰芳, 等. 流式微球技术检测参芪扶正注射液对化疗小鼠 Th1/Th2 平衡状态的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(5): 39-41.
- [28] 鲍卓, 何映月. 参芪扶正注射液联合化疗对老年晚期非小细胞肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和肿瘤标志物的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(10): 2359-2361.
- [29] 李力恒, 陈昌瑾, 胡晓阳, 等. 党参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 112-115.
- [30] 张施僊, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及 Q-marker 预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(4): 410-419.
- [31] 韩亮, 安玲, 何东宁. 非小细胞肺癌潜在生物标志物的研究 [J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44(4): 76-81.
- [32] Li Y, Ye Z, Chen S, et al. ARHGEF19 interacts with BRAF to activate MAPK signaling during the tumorigenesis of non-small cell lung cancer[J]. Int J Cancer, 2018, 142(7): 1379-1391.
- [33] Zhang H, Mao F, Shen T, et al. Plasma miR-145, miR-20a, miR-21 and miR-223 as novel biomarkers for screening early-stage non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2017, 13(2): 669-676.

(上接第 2042 页)

- [16] Khan A, Katare P D, Singh D, et al. Analysis of Inhibition Potential of Nimbin and its Analogs against NF- κ B Subunits p50 and p65: A Molecular Docking and Molecular Dynamics Study [J]. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2024, 24(4): 280-287.
- [17] Yining X, Tianyuan G, Xiaofeng Y, et al. Baicalin facilitates remyelination and suppresses neuroinflammation in rats with chronic cerebral hypoperfusion by activating Wnt/ β -catenin and inhibiting NF- κ B signaling [J]. Behavioural brain research, 2023, 442: 114301-114301.
- [18] Liping X, Min H, Qin Z, et al. GRg1 inhibits the TLR4/NF- κ B signaling pathway by upregulating miR-216a-5p to reduce growth factors and inflammatory cytokines in DR [J]. Molecular biology reports, 2023, 50(11): 9379-9394.
- [19] Mansoor H, Zarnosh A, Yousaf A, et al. Neuroprotective effects of vitamin B1 on memory impairment and suppression of pro-inflammatory cytokines in traumatic brain injury [J]. Metabolic brain disease, 2023, 38(6): 2175-2184.
- [20] Zhou M, Muhua C, Bizhi S, et al. Radiation enhances the efficacy of EGFR-targeted CAR-T cells against triple-negative breast cancer by activating NF- κ B/Icam1 signaling [J]. Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy, 2022, 30(11): 3379-3393.
- [21] M T M, J S B, M H B, et al. ICAM-1 Abundance Is Increased in Pancreatic Islets of Hyperglycemic Female NOD Mice and Is Rapidly Upregulated by NF- κ B in Pancreatic β -Cells [J]. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), 2022, 209(3): 569-581.
- [22] M M A, R W M, M H E H, et al. Role of NF- κ B/ICAM-1, JAK/STAT-3, and apoptosis signaling in the anticancer effect of tangeretin against urethane-induced lung cancer in BALB/c mice[J]. Life sciences, 2023, 325121749-121749.
- [23] Shuangjin D, Jiankun L, XiaoRui H, et al. ICAM-1-related noncoding RNA accelerates atherosclerosis by amplifying NF- κ B signaling [J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2022, 17075-86.
- [24] Guodong C, Jialong Y, An W, et al. L-Borneol promotes skin flap survival by regulating HIF-1 α /NF- κ B pathway [J]. Journal of ethnopharmacology, 2023, 321117543-117543.
- [25] Choi S, Yoo S, Jeon M, et al. SPATA20 deficiency enhances the metastatic and angiogenic potential of cancer cells by promoting HIF-1 α synthesis [J]. American journal of cancer research, 2024, 14(2): 727-743.
- [26] Jingying L, Qihang L, Jie K, et al. Enriched Environment Attenuates Ferroptosis after Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury via the HIF-1 α -ACSL4 Pathway [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2023, 20235157417-5157417.
- [27] ZhengYun C, XinChang Z, FuRong L, et al. Effect of acupuncture on HIF-1 α /NLRP3 inflammatory signaling pathway in the rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Chinese acupuncture moxibustion, 2023, 43(9): 1056-1061.
- [28] Ana V, Lucía S, Raquel C, et al. IL-18-induced HIF-1 α in ILC3s ameliorates the inflammation of C. rodentium-induced colitis[J]. Cell Reports, 2023, 42(12): 113508-113508.
- [29] Guo L, Zhang X, Lv N, et al. Therapeutic Role and Potential Mechanism of Resveratrol in Atherosclerosis: TLR4/NF- κ B/HIF-1 α [J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 1097706.
- [30] Amin N, Chen S, Ren Q, et al. Hypoxia Inducible Factor-1 α Attenuates Ischemic Brain Damage by Modulating Inflammatory Response and Glial Activity[J]. Cells, 2021, 10(6): 1359.