

桔梗皂苷 D 防治肺部疾病的药理作用研究进展

柴彦群¹, 毛迪², 柴艳平³

1. 黑龙江中医药大学 教育部北药基础与应用研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学 中医方证代谢组学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150040

3. 哈尔滨工业投资集团职工医院, 黑龙江 哈尔滨 150030

摘要: 近年来, 肺部疾病的发病率和死亡率呈逐年上升的趋势, 寻找积极有效的治疗药物对减轻肺损伤具有积极意义。桔梗皂苷 D 是从桔梗中分离出的五环三萜皂苷, 具有多种活性。桔梗皂苷 D 通过降低肺部炎症反应、减轻肺部氧化应激反应、抑制肺组织纤维化、阻止肺组织细胞凋亡、阻止病原菌黏附、诱导肺癌肿瘤细胞凋亡、降低肺癌肿瘤细胞的侵袭力发挥防治肺部疾病作用。总结了桔梗皂苷 D 防治肺部疾病的研究进展, 并归纳其作用机制, 为桔梗皂苷 D 的临床应用提供支持。

关键词: 桔梗皂苷 D; 肺部疾病; 炎症反应; 氧化应激反应; 肺纤维化; 细胞凋亡; 病原菌黏附; 侵袭力

中图分类号: R285; R286.4 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2024)11 - 2996 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.043

Research progress on pharmacological effects of platycoside D in preventing and treating lung diseases

CHAI Yanqun¹, MAO Di², CHAI Yanping³

1. Key Laboratory of Basic and Applied Research of Beiyao, Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150006, China

2. National Chinmedomics Research Center, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150006, China

3. Harbin Industrial Investment Group Staff Hospital, Harbin 150030, China

Abstract: In recent years, the incidence rate and mortality of lung diseases are increasing year by year. It is of positive significance to find active and effective drugs to prevent and treat lung injury. Platycoside D is a pentacyclic triterpenoid saponin isolated from *Platycodonis Radix*, which has various activities. Platycoside D plays a prevention and treatment role in lung diseases by reducing lung inflammation, alleviating lung oxidative stress, inhibiting lung tissue fibrosis, preventing lung tissue cell apoptosis, inhibiting pathogen adhesion, inducing apoptosis of lung cancer tumor cells, and reducing the invasiveness of lung cancer tumor cells. This article summarizes the research progress on platycoside D in prevention and treatment of lung diseases, summarizes its mechanism of action, and provides support for the clinical application of platycoside D.

Key words: platycoside D; lung disease; inflammatory response; oxidative stress response; pulmonary fibrosis; cell apoptosis; pathogen adhesion; invasiveness

随着环境污染的日益严重, 工业粉尘、机动车尾气排放、香烟烟雾等因素已成为对人类健康的重大威胁, 这些因素对人体肺部健康造成严重损害, 导致急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病、肺感染、肺癌等多种肺部疾病患者的持续增加^[1]。肺损伤可通过释放促炎细胞因子、趋化因子对外部毒素做出反应, 继而引发一系列与肺部相关的氧化应激反应、炎症反应, 可促进肺组织纤维化进程, 加重肺功能

损伤^[2]。近年来, 肺部疾病的发病率和死亡率呈逐年上升的趋势, 寻找积极有效的治疗药物对减轻肺损伤具有积极意义。桔梗皂苷 D 是从桔梗中分离出的五环三萜皂苷, 具有显著的抗炎、抗氧化、神经保护、心血管保护、保肝、免疫调节、抗癌、抗肺损伤、减肥等多种活性, 临床用于心脑血管疾病、肝脏疾病、肿瘤、肺部疾病的治疗^[3]。桔梗皂苷 D 通过降低肺部炎症反应、减轻肺部氧化应激反应、

收稿日期: 2024-09-02

作者简介: 柴彦群 (1994—), 男, 硕士, 从事中药药性研究。E-mail: 1510225478@qq.com

抑制肺组织纤维化、阻止肺组织细胞凋亡、阻止病原菌黏附、诱导肺癌肿瘤细胞凋亡、降低肺癌肿瘤细胞的侵袭力发挥防治肺部疾病作用。本文总结了桔梗皂苷 D 防治肺部疾病的研究进展,并归纳其作用机制,为桔梗皂苷 D 的临床应用提供支持。

1 降低肺部炎症反应

1.1 抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路激活

NF- κ B 信号通路通过引发炎症级联反应造成肺组织的炎症损伤^[4]。Gao 等^[5]使用桔梗皂苷 D 治疗香烟烟雾诱导的慢性阻塞性肺疾病小鼠,20、40、80 mg/kg 桔梗皂苷 D 可呈剂量相关性降低香烟烟雾引起的肺组织病理学改变,降低中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞的水平,减轻肺水肿症状,提示桔梗皂苷 D 可通过抑制 NF- κ B 的活化以降低支气管灌洗液中白细胞介素 (IL) -1 β 、TNF- α 的水平,发挥抗炎活性。Hu 等^[6]使用桔梗皂苷 D 干预脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠和肺上皮细胞系 A549,20、40、80 mg/kg 桔梗皂苷 D 可显著降低小鼠肺组织的病理学改变,降低小鼠支气管灌洗液的巨噬细胞、中性粒细胞和 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平,而 5、10、20 μ mol/L 桔梗皂苷 D 能抑制 A549 细胞液中 IL-6、IL-8 的分泌,结果表明桔梗皂苷 D 可通过破坏 TLR4 脂质筏以抑制 NF- κ B 信号通路激活,降低肺组织炎症反应。裴彩霞等^[7]使用 12.5、25 mg/kg 桔梗皂苷 D 减轻脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠的炎症性损伤,降低血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 的水平,可见其通过阻止 NF- κ B 信号通路以减轻肺组织的炎症性损伤。Zhang 等^[8]使用桔梗皂苷 D 治疗卵清蛋白建立的过敏性哮喘小鼠,40、80 mg/kg 桔梗皂苷 D 可降低小鼠气道阻力和嗜酸性粒细胞、单核细胞、中性粒细胞、白细胞的水平以及支气管灌洗液中 IL-4、IL-5、IL-13 的水平,其机制与阻止 NF- κ B 信号通路活化有关。

1.2 抑制 Tol 样受体 4/髓分化因子 88/核因子- κ B (TLR4/MyD88/NF- κ B) 信号通路活化

急性肺损伤可促使 TLR4 活化,经 MyD88 途径刺激 NF- κ B 活化,诱导 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体活化,加重局部炎症反应进程^[9]。Wu 等^[10]使用桔梗皂苷 D 干预脂多糖诱发的急性肺损伤大鼠,25 mg/kg 桔梗皂苷 D 可显著减轻大鼠肺水肿、坏死、炎症细胞浸润,降低大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-18、TNF- α 的水平,提示桔梗皂苷 D 可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路进而减轻大

鼠的炎症反应。

1.3 抑制 Th2 细胞活性

Th2 可分泌 IL-4、IL-5、IL-13 等炎症因子,通过活化募集气道中多种炎症细胞诱发肺部慢性炎症反应^[11]。Lee 等^[12]使用桔梗皂苷 D 治疗卵清蛋白诱导的过敏性哮喘小鼠,40 mg/kg 桔梗皂苷 D 可降低小鼠的气道高反应性以及中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞的水平,改变气道炎症病理学,并降低 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 相关细胞因子释放。

1.4 调节线粒体自噬功能

线粒体作为细胞的“动力源”,其功能障碍导致活性氧 (ROS) 的释放,激活炎症信号通路,并加剧对肺部的炎症损伤,可见线粒体自噬可促使线粒体功能和结构更新^[13]。Li 等^[14]使用桔梗皂苷 D 干预脂多糖诱导的肺炎性损伤 BEAS-2B 细胞,20 mg/mL 桔梗皂苷 D 可降低细胞的炎症损伤和细胞凋亡,缓解线粒体功能障碍,表明桔梗皂苷 D 可通过调节线粒体自噬功能以减轻肺部损伤。

2 减轻肺部氧化应激反应

氧化应激反应是由过度分泌的 ROS 引起的机体抗氧化功能失衡,核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 通过与细胞质中 kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1) 结合,继而促进血红素加氧酶-1 (HO-1) 的释放,防治肺部氧化应激反应损伤^[15]。

Gao 等^[5]研究证实,20、40、80 mg/kg 桔梗皂苷 D 可通过促使 Nrf2/HO-1 信号通路激活以降低支气管灌洗液中 NO、丙二醛 (MDA) 的产生,进而降低肺湿质量/干质量 (W/D) 比值、肺组织病理学改变。1 项桔梗皂苷 D 用于脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠的实验发现,12.5、25.0 mg/kg 桔梗皂苷 D 可显著提高大鼠血清谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、谷胱甘肽 (GSH)、过氧化氢酶 (CAT) 的水平,降低髓过氧化物酶 (MPO)、MDA、NF- κ B 的水平,降低肺组织病理损伤和肺水肿,发挥抗氧化活性^[7]。

3 抑制肺组织纤维化

3.1 抑制人转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 信号通路激活

TGF- β 1 是促进肺部纤维环的关键因子,能促进多种炎症细胞聚集和活化,加快上皮细胞间质转化进程,促进肺成纤维细胞增殖^[16]。

Lian 等^[17]使用桔梗皂苷 D 干预 TGF- β 1 介导的肺纤维化 BEAS-2B 细胞,10 mg/mL 桔梗皂苷 D 可

显著抑制 TGF- β 1 的活性,降低细胞外基质的沉积和重塑,提示桔梗皂苷 D 通过抑制 TGF- β 1 通路激活以阻止肺纤维化进程。刘琴等^[18]使用桔梗皂苷 D 治疗博来霉素诱导的肺纤维化大鼠,25、50 mg/kg 桔梗皂苷 D 可显著抑制大鼠血清透明质酸(HA)、III 型前胶原(PIIIP)、I 型胶原(C-I)的水平,抑制肺组织中 TGF- β 1 基因的表达,发挥抗肺纤维化作用。Hou 等^[19]使用桔梗皂苷 D 干预肺纤维化 MRC-5 细胞,20 mg/mL 桔梗皂苷 D 可呈浓度相关性降低 MRC-5 的细胞增殖,抑制 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、I 型胶原(Col I)、III 型胶原(Col III)、E-钙黏素(E-cad)的表达,通过抑制 TGF- β 1 的活性,以阻止肺纤维化进程。蔡斌等^[20]使用桔梗皂苷 D 干预 TGF- β 诱导的大鼠肺成纤维细胞,25、50、100 ng/mL 桔梗皂苷 D 可抑制肺纤维化细胞的增殖,下调细胞中 Smad3 的表达,上调 Smad7 的表达,降低细胞中 TGF- β II 受体的表达,证实桔梗皂苷 D 可通过抑制 TGF- β 信号通路以抑制肺纤维化进程。

3.2 抑制转化受体电位阳离子通道亚家族 C 成员 6 (TRPC6) 表达

TRP 通道的上调是导致肺纤维化的主要原因,抑制 TRPC6 表达对延缓肺纤维化进程具有积极意义^[21]。梁梓琛等^[22]使用桔梗皂苷 D 干预博来霉素诱导的肺纤维化小鼠 C57BL/6J,10 mg/kg 桔梗皂苷 D 有助于减轻肺纤维化程度,降低 α -SMA、Col I、ROS 的表达,可见桔梗皂苷 D 通过抑制 TRPC6 表达以阻止肺纤维化进程。

4 阻止肺组织细胞凋亡

B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白(Bax)可促进凋亡,B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2)可抗细胞凋亡,多种因素促使半胱天冬酶-3 (Caspase-3)信号通路激活,引起急性肺损伤肺泡细胞凋亡,加重肺组织损伤^[23]。

Tao 等^[24]使用桔梗皂苷 D 干预博来霉素诱导的急性肺损伤小鼠,100 mg/kg 桔梗皂苷 D 降低支气管肺泡灌洗液中中性粒细胞、总白细胞和 TNF- α 、IL-6、MPO、磷脂酶 D (PLD)的水平,降低肺组织中 W/D 比值和肺组织病理学改变,提高 Bax/Bcl-2 比值,降低急性肺损伤的细胞凋亡。裴彩霞等^[25]使用桔梗皂苷 D 干预脂多糖诱导的急性肺损伤大鼠,25 mg/kg 桔梗皂苷 D 可通过阻止 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路,提高肺组织中 Bcl-2 蛋白的表达,降低 Bax、cleaved PARP1/PARP1 蛋白的表达,

以降低肺组织细胞凋亡指数,继而减轻肺组织超微结构的破坏;从电镜下观察,桔梗皂苷 D 可降低凋亡小体的数量,发挥抗肺组织损伤作用。

5 阻止病原菌黏附

P1、P30 是常见的黏附蛋白,可介导肺炎支原体在支原体黏膜上皮表面黏附,破坏上皮细胞的屏障功能,造成局部黏膜的炎症反应^[26]。

Meng 等^[27]使用桔梗皂苷 D 干预支原体肺炎肺炎 A549 细胞,16、32 mg/mL 桔梗皂苷 D 有助于降低肺炎支原体的数量,下调支原体 P1、P30 基因的表达,以阻止病原菌在呼吸道上皮的黏附,减轻临床局部炎症损伤。Meng 等^[28]使用桔梗皂苷 D 干预肺炎支原体小鼠,5、10 mg/kg 桔梗皂苷 D 可显著抑制肺炎支原体的活性和生长,减轻肺炎支原体在肺泡黏附,发挥抗肺炎支原体活性。

6 诱导肺癌肿瘤细胞凋亡

诱导细胞凋亡是抗肺癌的主要目的之一,可通过阻断细胞周期和激活 Caspase 信号通路促进肺癌细胞凋亡^[29]。

章艳斐^[30]使用桔梗皂苷 D 治疗 TRAIL 干预的人肺癌细胞 A549,5 μ mol/L 桔梗皂苷 D 可提高细胞的凋亡,增强 TRAIL 对细胞的杀伤活性,促使细胞内 Caspase-8 的激活,提示桔梗皂苷 D 通过促细胞凋亡发挥抗肺癌作用。赵若琳等^[31]使用桔梗皂苷 D 干预肺腺癌 A549 细胞,0.25、0.50、1.00、2.00、4.00、8.00 μ g/mL 桔梗皂苷 D 以浓度相关性降低细胞的活性和增殖,通过促进 E2F1、CDK4、CDK6、Cyclin-D1 等细胞周期抑制蛋白的分泌,以阻止细胞在 G₀/G₁ 期,发挥促细胞凋亡作用。

7 降低肺癌肿瘤细胞的侵袭力

细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移,可通过激活下游基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 的表达,进而增强细胞的迁移和侵袭力^[32]。赵若琳等^[33]使用桔梗皂苷 D 干预非小细胞肺癌 H460 和 A549 细胞,5、10、20、30 μ mol/L 桔梗皂苷 D 以浓度相关性阻止细胞的黏附和迁移,降低细胞的侵袭能力,可见桔梗皂苷 D 可通过抑制 ERK 信号通路以下调细胞中 MMP-2、MMP-9 基因的表达,发挥抗肺癌作用。

8 结语

近年来肺炎、肺癌等肺部疾病的发病率和死亡率呈上升趋势,成为威胁人类健康的重要因素之一,而肺部疾病的治疗仍是医学界需要攻克的重大

疾病^[1]。桔梗皂苷 D 通过降低肺部炎症反应、减轻肺部氧化应激反应、抑制肺组织纤维化、阻止肺组织细胞凋亡、阻止病原菌黏附、诱导肺癌肿瘤细胞凋亡、降低肺癌肿瘤细胞的侵袭力多途径、多靶点发挥肺部疾病防治作用。由于不同肺部疾病的病理机制不同,桔梗皂苷 D 的相关研究仅限于动物或细胞模型,在人体的药理机制还需进一步确认。目前桔梗皂苷 D 在自然界存在含量低、生物利用差等缺点亟待解决。并且临床上还缺乏桔梗皂苷 D 相关药物制剂,广大学者应加大对相关剂型的研究,进一步明确其生物活性,开发有效的递送方式,早日生产获批的成品药物,为大样本人体试验奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] van der Schee M P, Paff T, Brinkman P, *et al.* Breathomics in lung disease [J]. *Chest*, 2015, 147(1): 224-231.
- [2] Inamdar A C, Inamdar A A. Mesenchymal stem cell therapy in lung disorders: Pathogenesis of lung diseases and mechanism of action of mesenchymal stem cell [J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39(8): 315-327.
- [3] 邹葭霜, 单进军, 谢彤, 等. 桔梗皂苷 D 的研究进展 [J]. *中成药*, 2014, 36(4): 823-827.
- [4] Alharbi K S, Afzal O, Kazmi I, *et al.* Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) inhibition as a therapeutic target for plant nutraceuticals in mitigating inflammatory lung diseases [J]. *Chem-Biol Interact*, 2022, 354: 109842.
- [5] Gao W, Guo Y, Yang H X. Platycodin D protects against cigarette smoke-induced lung inflammation in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 47: 53-58.
- [6] Hu X Y, Fu Y H, Lu X J, *et al.* Protective effects of platycodin D on lipopolysaccharide-induced acute lung injury by activating LXR α -ABCA1 signaling pathway [J]. *Front Immunol*, 2017, 7(3): 644.
- [7] 裴彩霞, 王振兴, 汪晓敏, 等. 桔梗皂苷 D 经 NF- κ B 通路抑制炎症及氧化应激反应减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(4): 672-679.
- [8] Zhang T Z, Yang S H, Du J, *et al.* Platycodin D attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma by regulation NF- κ B pathway [J]. *Inflammation*, 2015, 38: 1221-1228.
- [9] Di Padova F, Quesniaux V F J, Ryffel B. MyD88 as a therapeutic target for inflammatory lung diseases [J]. *Expert Opin Ther Targets* 2018, 22(5): 401-408.
- [10] Wu Y C, Huang D M, Wang X M, *et al.* Suppression of NLRP3 inflammasome by Platycodin D via the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway contributes to attenuation of lipopolysaccharide induced acute lung injury in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107621.
- [11] Mi L, Guo W. Crosstalk between ILC2s and th2 CD4⁺ T cells in lung disease [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022(1): 8871037.
- [12] Lee E G, Kim K H, Hur J, *et al.* Platycodin D attenuates airway inflammation via suppression Th2 transcription factor in a murine model of acute asthma [J]. *J Asthma*, 2022, 59(7): 1279-1289.
- [13] Ryter S W, Choi A M K. Autophagy in lung disease pathogenesis and therapeutics [J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 215-225.
- [14] Li W, Zhang YQ, Cao Y X, *et al.* Protective effects and regulatory mechanisms of platycodin D against LPS-induced inflammatory injury in BEAS-2B cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 139: 112782.
- [15] Lee J, Jang J, Park S M, *et al.* An update on the role of Nrf2 in respiratory disease: Molecular mechanisms and therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8406.
- [16] Willis B C, Borok Z. TGF- β -induced EMT: Mechanisms and implications for fibrotic lung disease [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(3): L525-L534.
- [17] Lian W Q, Ge S H, Pang Q H. Platycodin D ameliorates ammonia-induced pulmonary fibrosis by repressing TGF- β 1-mediated extracellular matrix remodeling [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 103(1): e14446.
- [18] 刘琴, 蔡斌, 王伟, 等. 桔梗皂苷-D 对大鼠肺纤维化的干预作用及部分机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2012, 30(9): 2057-2059.
- [19] Hou H H, Su C C, Hong L L, *et al.* Platycodin D alleviates proliferation and extracellular matrix accumulation in TGF- β 1 induced pulmonary fibroblasts [J]. *Bratisl Med J*, 2021, 122(2): 145.
- [20] 蔡斌, 刘琴, 王伟. 桔梗皂苷-D 干预大鼠肺成纤维细胞纤维化的实验研究 [J]. *浙江医学*, 2012, 34(11): 891-893.
- [21] Jain P P, Lai N, Xiong M, *et al.* TRPC6, a therapeutic target for pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 321(6): 1161-1182.
- [22] 梁梓琛, 余常辉, 梁世秀, 等. 桔梗素 D 通过下调成纤维细胞 TRPC6 表达改善小鼠肺纤维化 [J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(1): 60-69.
- [23] Safaeian L, Abed A, Vaseghi G. The role of Bcl-2 family proteins in pulmonary fibrosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741: 281-289.
- [24] Tao W W, Su Q, Wang H Q, *et al.* Platycodin D attenuates

- acute lung injury by suppressing apoptosis and inflammation *in vivo* and *in vitro* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 27(1): 138-147.
- [25] 裴彩霞, 汪晓敏, 吴永灿, 等. 桔梗皂苷 D 通过 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路抑制细胞凋亡保护急性肺损伤的机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(10): 3551-3558.
- [26] Szczepanek S M, Majumder S, Sheppard E S, *et al*. Vaccination of BALB/c mice with an avirulent *Mycoplasma pneumoniae* P30 mutant results in disease exacerbation upon challenge with a virulent strain [J]. *Infect Immun*, 2012, 80(3): 1007-1014.
- [27] Meng Y L, Wang W M, Lv D D, *et al*. The effect of platycodin D on the expression of cytoadherence proteins P1 and P30 in *Mycoplasma pneumoniae* models [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 49: 188-193.
- [28] Meng Y L, Yang Y, Lu W H, *et al*. The inhibition of platycodin D on *Mycoplasma pneumoniae* proliferation and its effect on promoting cell growth after anti-*Mycoplasma pneumoniae* treatment [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2015, 4: 192.
- [29] Shivapurkar N, Reddy J, Chaudhary P M, *et al*. Apoptosis and lung cancer: A review [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 88(5): 885-898.
- [30] 章艳斐. 桔梗皂苷 D 对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体抗肺癌细胞活性的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(8): 706-709.
- [31] 赵若琳, 周坤福, 张旭, 等. 桔梗皂苷-D 诱导肺腺癌 A549 和 A549/DDP 细胞凋亡和周期阻滞 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(8): 1484-1489.
- [32] Herrera-Solorio A M, Peralta-Arrieta I, López L A, *et al*. LncRNA SOX2-OT regulates AKT/ERK and SOX2/GLI-1 expression, hinders therapy, and worsens clinical prognosis in malignant lung diseases [J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(4): 1110-1129.
- [33] 赵若琳, 周坤福, 张旭, 等. 桔梗皂苷-D 抑制非小细胞肺癌 H460 和 A549 细胞黏附、侵袭和迁移的作用机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(2): 241-247.

[责任编辑 解学星]