

# 一贯煎及其加味对辐射损伤小鼠防护作用研究

谢宛君, 方琛, 黄伟峰, 杜秀婷, 肖志勋, 朱亚强, 钟少文

**[摘要]** **目的** 探讨一贯煎及其加味对辐射损伤小鼠的防护作用及其机制。**方法** 以6 MV X直线加速器一次性全身照射小鼠造成辐射损伤, 观察一贯煎及其加味对小鼠外周血象、外周血超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性水平及免疫功能(胸腺、脾指数)、骨髓细胞计数、血浆与骨髓环磷酸腺苷水平等指标的变化, 推测其对小鼠造血功能、免疫功能的影响及其可能机制。**结果** 成功制备辐射损伤小鼠模型。一贯煎原方及其加味能升高辐射损伤小鼠外周血中白细胞计数、血小板计数、血红蛋白及骨髓细胞计数( $P<0.05$ ), 提高胸腺、脾指数( $P<0.05$ ), 升高骨髓环磷酸腺苷水平和谷胱甘肽过氧化物酶活性( $P<0.05$ ), 各指标在原方组与加味组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 一贯煎原方及其加味对小鼠辐射损伤有较好防护作用, 能在一定程度上促进辐射损伤小鼠造血与免疫功能恢复, 抗自由基损伤可能是其作用机制之一。

**[关键词]** 一贯煎; 加味; 辐射; 损伤; 防护

**[中图分类号]** R286.96-332

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 2095-3097(2017)06-0345-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2017.06.007

## Protective effect of Yiguanjian and its additives against radiation injury in mice

XIE Wanjun<sup>1</sup>, FANG Chen<sup>2</sup>, HUANG Weifeng<sup>1</sup>, DU Xiuting<sup>1</sup>, XIAO Zhixun<sup>1</sup>, ZHU Yaqiang<sup>1</sup>, ZHONG Shaowen<sup>2</sup>

(1. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 2. Department of Breast Disease, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510120, China)

**[Abstract]** **Objective** To discuss the protective effect and mechanisms of Yiguanjian and its additives on mice with radiation injury. **Methods** Expose the mice to total body irradiation by 6 MV X linear accelerator to cause radiation injury, to observe the changes of Yiguanjian and its additives on indexes such as peripheral hemogram, superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPX) activity levels, immune functions (thymus coefficient and spleen coefficient), bone marrow cells (BMC), cyclic adenosine monophosphate (cAMP) levels in plasma and bone marrow, and infer their influence on hematopoietic function, immune function and the possible mechanisms. **Results** We built up the radiation injury mouse model successfully. Yiguanjian and its additives could increase white blood cells (WBC), hemoglobin (Hb), platelet (PLT) of peripheral blood and BMC ( $P<0.05$ ), rise the thymus coefficient and spleen coefficient ( $P<0.05$ ), together with cAMP levels in bone marrow and GPX activity levels ( $P<0.05$ ). The difference of the related indexes between the Yiguanjian group and the additive group was not obvious ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Yiguanjian and its additives have preferable protective effects on irradiated mice, they can promote the recovery of hematopoietic function and immune function of mice with radiation injury to a certain extent, anti-free radical injury may be one of the possible mechanisms.

**[Key words]** Yiguanjian; Additives; Radiation; Injury; Protection

随着科学技术的迅猛发展, 人类生活与电磁设备关系越来越密切。如今电磁辐射( electromagnetic radiation, EMR) 污染是继水污染、大气污染、噪音污

染的第四大公害<sup>[1]</sup>。研究表明, 长时间暴露在电磁辐射环境中对作业人员神经、免疫、心血管、消化、血液等多系统均存在不同程度危害<sup>[2]</sup>, EMR的防护越发受人瞩目。目前, 多数抗EMR药物不仅毒性和不良反应较大且价格较昂贵<sup>[3]</sup>。植物和中草药等天然化合物广泛应用于医学中, 具有毒性小、价格低, 可以口服给药, 并且可以通过调节免疫系统、血液系

**[基金项目]** 广东省大学生创新创业训练计划项目立项资助(1057213041)

**[作者单位]** 510405 广东 广州, 广州中医药大学第二临床医学院(谢宛君, 黄伟峰, 杜秀婷, 肖志勋, 朱亚强); 510120 广东 广州, 广东省中医院乳腺科(方琛, 钟少文)

**[通讯作者]** 钟少文, E-mail: 1330366581@qq.com

统等多种机制发挥优势<sup>[4]</sup>。因此,逐渐成为EMR防护药物开发的研究热点。本研究以滋阴疏肝治法为切入点,观察一贯煎及其加味对辐射损伤小鼠的防护作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 无特定病原体级昆明种小鼠50只,雌雄各半,体重18~22 g,购自广州中医药大学大学城校区实验动物中心[SCXK-(粤)-2013-0020],实验动物合格证号44005900001579。

1.1.2 药剂与仪器 一贯煎原方、加味一贯煎、补中益气汤全方饮片经广州中医药大学中药学院方剂学教研室鉴定后,分别水煎、浓缩,分装冷藏备用。外周血超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)试剂盒、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)试剂盒、磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffer saline, PBS)、3%醋酸液、水合氯醛等(深圳市恩缇生物科技有限公司)。辐射源Varian 2300C/D直线加速器(美国瓦里安公司,广东省中医院大学城医院放射科提供),高速冷冻离心机(湖南凯达科学仪器有限公司),FA2004N电子天平(上海精密仪器仪表有限公司),超低温冰柜,玻璃毛细吸管, F-820型血细胞计数仪(日本东亚公司),双目光学显微镜(日本OLYMPUS),FJ-2107液体闪烁测量仪(西安二六二厂)等。

### 1.2 方法

1.2.1 动物分组和造模 将小鼠随机分为正常组、模型组、益气组、原方组、加味组5组,每组10只。益气组、原方组、加味组分别灌胃相应药液,给药剂量为0.4 g/mL(成人临床等效剂量);正常组和模型组按相同容量灌胃给予蒸馏水;每天灌胃1次,持续40 d。灌胃第30天,除正常组外,其余各组小鼠置于大小20 cm×20 cm、内置隔板、分为16个大小5 cm×5 cm的空间中,每个空间放置1只小鼠以避免照射时产生重叠。使用Varian 2300C/D直线加速器产生的6 MV X线建立EMR损伤模型;照射距离1 m,照射面积25 cm×25 cm,照射剂量6 Gy,时间3 min,剂量率2 Gy/min,一次性全身照射。

1.2.2 外周血常规检测 分别于照射后3、10 d对小鼠断尾取血约20 μL,稀释,推片,使用血细胞计数仪检测外周血常规白细胞(white blood cell, WBC)计数、红细胞(red blood cell, RBC)计数、血小板(pla-

telet, PLT)计数和血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平,并计算网织红细胞(reticulocyte, Ret)。

1.2.3 骨髓细胞计数 分2批次腹腔注射水合氯醛处死小鼠,剥离小鼠右侧完整股骨,以PBS 10 mL从一侧关节冲出骨髓内细胞,血细胞计数仪自动计算右侧股骨骨髓细胞(bone marrow cell, BMC)计数。

1.2.4 脾脏、胸腺称重和外周血SOD、GPX活性水平检测 小鼠称重,记录数据后水合氯醛处死,剖开胸腹部,取出脾脏和胸腺,称重并记录,计算胸腺、脾脏指数,胸腺(脾脏)指数(%)=胸腺(脾脏)重量(g)/小鼠体重(g)×100%。摘除小鼠眼球,毛细玻璃管取血,按照试剂盒说明书检测酶活性水平。

1.2.5 血浆和骨髓cAMP检测 取小鼠血100 μL,以0.5 mol/L四乙酸二氨基乙烷15 μL抗凝,2 000 r/min离心10 min,分离出的血浆按cAMP试剂盒说明测定外周血cAMP水平。同时取小鼠左侧股骨,以6号针头冲出骨髓,先进行BMC计数,再按试剂盒说明测定骨髓中cAMP水平。

1.3 统计学处理 应用SPSS 19.0软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 外周血常规及Ret 照射后各组小鼠WBC计数大幅降低,照射后3 d原方组WBC计数高于模型组( $t = 3.05, P = 0.037$ );照射后10 d各组小鼠WBC计数不同程度升高,加味组、益气组WBC计数高于模型组( $t$ 分别为7.11、1.59,  $P$ 分别为0.004、0.032)。照射后各时段,模型组Hb低于正常组(照射后3、10 d,  $t$ 分别为2.85、2.36,  $P$ 分别为0.041、0.028),照射后3 d益气组与模型组比较差异有统计学意义( $t = 1.50, P = 0.011$ ),照射后10 d原方组、加味组Hb高于模型组( $t$ 分别为2.61、1.16,  $P$ 分别为0.013、0.048)。照射后模型组与正常组比较PLT计数下降明显(照射后3、10 d,  $t$ 分别为4.68、2.36,  $P$ 分别为0.009、0.028),益气组PLT计数在2个时段均高于模型组(照射后3、10 d,  $t$ 分别为3.07、4.85,  $P$ 分别为0.029、0.038),照射后3 d加味组和照射后10 d原方组PLT计数高于模型组( $t$ 分别为2.61、1.16,  $P$ 分别为0.017、0.021)。照射后各组Ret先下降后逐渐上升。照射后模型组Ret明显低于正常组(照射后3、10 d,  $t$ 分别为6.39、4.98,  $P$ 分别为0.003、0.008),益气组小鼠Ret在照射后2个时段均高于模型组(照射后3、10 d,  $t$ 分别为3.52、2.19,  $P$ 分别为0.007、0.046)。见表1。

表1 各组10只小鼠外周血常规及Ret( $\bar{x}\pm s$ )

组别	WBC计数( $\times 10^9/L$ )		RBC计数( $\times 10^{12}/L$ )		Hb(g/L)		PLT计数( $\times 10^9/L$ )		Ret(%)	
	照射后3d	照射后10d	照射后3d	照射后10d	照射后3d	照射后10d	照射后3d	照射后10d	照射后3d	照射后10d
正常组	14.76 ± 2.51	15.40 ± 3.97	6.54 ± 0.35	7.87 ± 0.62	142.11 ± 10.07*	150.80 ± 10.99*	980 ± 80**	916 ± 29*	2.39 ± 0.65**	2.47 ± 1.13**
模型组	1.88 ± 0.32	2.73 ± 1.32	6.02 ± 0.48	6.44 ± 0.92	109.70 ± 8.55	121.30 ± 12.13	688 ± 214	140 ± 42	0.45 ± 0.12	0.90 ± 0.28
益气组	2.83 ± 0.77	4.52 ± 1.36*	6.31 ± 0.44	6.59 ± 0.94	123.03 ± 18.14*	132.08 ± 10.57	937 ± 153*	294 ± 145*	1.01 ± 0.26**	1.07 ± 0.59*
原方组	3.80 ± 1.19*	4.45 ± 1.31	6.34 ± 0.56	6.65 ± 0.91	126.10 ± 12.40	144.24 ± 21.43*	816 ± 197	259 ± 73*	0.48 ± 0.28	1.68 ± 0.45
加味组	3.13 ± 1.29	5.83 ± 1.38**	6.26 ± 0.64	6.58 ± 1.08	121.10 ± 6.79	135.04 ± 11.53*	935 ± 168*	196 ± 78	0.64 ± 0.26	1.03 ± 1.35

注:与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

2.2 股骨BMC计数 照射后模型组小鼠BMC计数较正常组下降明显( $t = 9.36, P = 0.001$ ),益气组、原方组小鼠BMC计数与模型组比较差异均有统计学意义( $t$ 分别为3.16、4.24, $P$ 分别为0.046、0.003)。见表2。

2.3 免疫功能及SOD、GPX活力水平 照射后各组小鼠胸腺、脾指数均降低,2个指标在原方组和益气组小鼠中高于模型组(胸腺指数, $t$ 分别为3.28、2.13, $P$ 分别为0.048、0.029;脾脏指数, $t$ 分别为2.94、2.70, $P$ 分别为0.033、0.045),加味组脾指数高于模型组( $t = 6.51, P = 0.028$ )。照射后各组小鼠SOD

活性均降低,其中正常组与模型组比较差异有统计学意义( $t = 4.28, P = 0.038$ )。模型组GPX活性低于正常组( $t = 7.12, P = 0.024$ ),原方组、加味组高于模型组( $t$ 分别为5.29、4.85, $P$ 分别为0.019、0.042)。见表2。

2.4 外周血、骨髓cAMP水平 照射后模型组与正常组比较cAMP水平降低明显( $t$ 分别为3.24、4.01, $P$ 分别为0.036、0.029),加味组外周血cAMP与模型组比较差异有统计学意义( $t = 0.82, P = 0.044$ )。3个给药组骨髓cAMP水平显著高于模型组( $t$ 分别为1.47、1.53、0.30, $P$ 分别为0.004、0.001、0.007)。见表2。

表2 各组10只小鼠股骨BMC计数、胸腺与脾脏指数、SOD与GPX活性、外周血与骨髓cAMP水平( $\bar{x}\pm s$ )

组别	BMC ( $\times 10^4$ )	胸腺指数 (mg/10g)	脾脏指数 (mg/10g)	SOD (NU/mL)	GPX (U/L)	外周血cAMP (nmol/mL)	骨髓cAMP (nmol/mL)
正常组	14.76 ± 2.51**	20.91 ± 8.85	87.61 ± 40.47	533.11 ± 120.41*	16.07 ± 11.05*	261.84 ± 95.83*	2.30 ± 1.06*
模型组	1.88 ± 0.32	5.07 ± 0.76	15.32 ± 0.75	233.87 ± 30.32	6.71 ± 4.33	139.96 ± 87.52	1.27 ± 1.44
益气组	2.83 ± 0.77*	15.08 ± 1.87*	43.49 ± 1.93*	345.94 ± 64.52	13.67 ± 7.76	237.15 ± 75.62	2.31 ± 1.12**
原方组	3.80 ± 1.19**	14.25 ± 2.87*	33.77 ± 1.93*	317.18 ± 58.60	18.23 ± 8.27*	208.84 ± 83.67	2.38 ± 0.89**
加味组	3.13 ± 1.29	10.35 ± 3.34	41.62 ± 4.04*	277.95 ± 45.71	15.83 ± 3.52*	262.25 ± 106.28*	1.80 ± 1.51**

注:与模型组比较\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

### 3 讨论

热效应、非热效应与累积效应是目前公认的EMR危害健康的3种生物学效应<sup>[5]</sup>。热效应损伤即机体受照射后,内部水分子相互快速摩擦产热,使体温升高,改变人体细胞生存的内外环境,进一步影响细胞结构及细胞分裂增殖过程,引起病理反应。非热效应认为外界电磁场干扰了人体内部正常“自身磁场”,从而在细胞和分子水平上影响其生物物理和生物化学反应的过程<sup>[6]</sup>。累积效应即反复多次经受上述2种效应,损伤累积到一定程度后,机体正常生理机制出现不可逆的损伤。中医认为高能射线是一种火邪、热毒<sup>[7]</sup>。《素问·阴阳应象大论》云“壮火之气衰……壮火食气……壮火散气”,射线热毒充斥体内,耗伤人体气阴津液,伤及肝肾之阴,易

致生风动血,临床表现主要包括口干舌燥、渴欲饮水、目赤咽肿、小便短赤、皮肤发斑、衄血甚至烦躁不宁、谵妄发狂、昏迷等神志症状;热盛肉腐,易致疮疡,因此也可导致肿瘤占位等病变。治疗上,当以“壮水之主,以制阳光”为基本治则,滋阴为重。中药方剂一贯煎由沙参、麦冬、生地黄、当归、枸杞子几味药组成,旨在滋阴养血、疏肝清热。本课题研究一贯煎及其加味(原方基础上加柴胡、黄芩)对EMR损伤小鼠的防护作用,各项检测结果显示照射后小鼠外周血WBC计数、Hb、PLT计数、Ret均比正常组低,BMC损伤较重,血中SOD与GPX活性水平、外周血与骨髓中cAMP水平均降低,同时胸腺、脾指数下降,与高明泽等<sup>[8]</sup>研究一致,证明成功建立EMR损伤小鼠模型。

造血系统对辐射高度敏感<sup>[9]</sup>,造血功能损害是贯穿病程始终的基本损伤<sup>[10]</sup>,外周血 RBC 计数、WBC 计数、Hb 和 PLT 计数能够客观地反映造血系统的损伤程度<sup>[11]</sup>。照射后模型组小鼠 BMC 计数下降明显,益气组、原方组小鼠 BMC 计数与模型组比较有显著性差异,反映照射后小鼠骨髓抑制严重,而 2 个方能较好地缓解骨髓抑制程度、保护和促进 BMC 增生。造血器官的 EMR 损伤首先体现在外周血 WBC 计数上,是反映辐射损伤最直接、最经典的指标<sup>[12]</sup>。照射后各组小鼠 WBC 计数大幅降低,照射后 3 d 原方组小鼠 WBC 计数高于模型组,照射后 10 d 各组小鼠 WBC 计数较前升高,加味组、益气组小鼠 WBC 计数高于模型组,说明一贯煎及其加味对辐射所致 WBC 损伤有较好的防护作用。照射使 Ret 分裂增殖功能受阻,照射后模型组 Ret 明显低于正常组,照射后 2 个时段原方组、加味组与模型组相比差异不明显,提示对小鼠 Ret 作用不明显。成熟 RBC 由 Ret 发育而成,但成熟 RBC 寿命约 120 d,更新慢,加上对射线敏感性较 WBC 低,故照射后 3、10 d 4 组小鼠 RBC 变化均不明显。照射后 2 个时段模型组 Hb 均低于正常组,照射后 3 d 益气组及照射后 10 d 原方组、加味组 Hb 高于模型组,提示 3 个方均具有促进 Hb 生成的潜力。成熟巨核细胞在损伤初期仍然残留生成 PLT 的能力,而 PLT 寿命为 9~10 d,随着受损的巨核细胞功能逐渐丧失,数量减少,PLT 生成受阻<sup>[13]</sup>,故照射后 10 d 小鼠 PLT 计数下降程度明显比照射后 3 d 严重。照射后模型组 PLT 计数下降明显,益气组在 2 个时段、照射后 3 d 加味组、照射后 10 d 原方组小鼠 PLT 计数高于模型组,提示 3 个方可一定程度上减缓外周血中 PLT 计数下降速度。

免疫系统损伤是 EMR 损伤的另一个重要表现<sup>[14]</sup>。胸腺、脾脏指数可在一定程度上反映机体免疫功能的强弱,照射后各组小鼠胸腺、脾指数均降低,2 个指标在原方组和益气组小鼠中均高于模型组,加味组脾指数高于模型组,说明 3 个方可不同程度增强照射后胸腺、脾脏组织修复能力,改善机体免疫功能。

EMR 可以直接与水作用,使水分子辐射分解产生大量自由基,破坏机体氧化还原平衡状态,导致机体抗氧化能力下降<sup>[15]</sup>。SOD、GPX 是抗自由基损伤的重要物质,可用来作为抗 EMR 损伤的一个客观生化指标。本研究显示,补中益气汤、一贯煎及其加味对 EMR 损伤小鼠 SOD 活性水平修复作用不明显;原方组、加味组 GPX 活性高于模型组,反映一贯煎原方及其加味对 EMR 所致自由基损伤有一定保护作用。cAMP 作为信号转导最普遍的第二信使,参

与体内多种造血调控因子对造血细胞增殖、分化和凋亡的调节<sup>[16]</sup>,机体免疫反应以及细胞增殖和分化均与 cAMP 有关<sup>[17]</sup>。因此,cAMP 水平间接影响造血、免疫功能。照射后小鼠 cAMP 水平降低明显,益气组、原方组、加味组骨髓 cAMP 水平均显著高于模型组,提示 3 个方可有效升高骨髓中 cAMP 水平,通过促进受损细胞代谢,激活 BMC 增殖分化,修复造血功能及受损组织、脏器。

本实验成功制备了 EMR 损伤小鼠模型,各项指标检测结果显示一贯煎原方及其加味可有效修复小鼠部分造血功能,特别是对外周血 WBC 计数、Hb、PLT 计数和 BMC 计数 4 个指标,同时能在一定程度上修复 EMR 损伤小鼠免疫功能,提高其胸腺、脾指数,升高骨髓中 cAMP 水平,上述指标与益气组效果相差不大;2 个方对提高 EMR 损伤小鼠 SOD 活性作用不明显,但对 GPX 活性效果明显,在抗自由基损伤方面优于补中益气汤,考虑为其 EMR 防护作用的可能机制之一。上述各项指标在原方组与加味组之间比较差异均不明显。

## 【参考文献】

- [1] Živković MM, Sreć ković MŽ, Stojić TM, et al. Influence of electromagnetic and nuclear radiation in medicine for therapy and diagnosis through processes, facts and statistical analysis [J]. Nucl Technol Radiat, 2017, 32(1): 91-98.
- [2] Moradi M, Naghdi N, Hemmati H, et al. Effects of the effect of ultra high frequency mobile phone radiation on human health [J]. Electron Physician, 2016, 8(5): 2452-2457.
- [3] Ortizab F, Fernández-Gila BI, Guerra-Librero A, et al. Preliminary evidence suggesting that nonmetallic and metallic nanoparticle devices protect against the effects of environmental electromagnetic radiation by reducing oxidative stress and inflammatory status [J]. Eur J Integr Med, 2016, 8(5): 835-840.
- [4] Shaban NZ, Ahmed Zahran AM, El-Rashidy FH, et al. Protective role of hesperidin against  $\gamma$ -radiation-induced oxidative stress and apoptosis in rat testis [J]. J Biol Res (Thessalon), 2017, 24:5.
- [5] Yu C, Peng RY. Biological effects and mechanisms of shortwave radiation: a review [J]. Mil Med Res, 2017, 4:24.
- [6] 祝青鸾, 李俊堂, 高春芳. 电磁辐射对生物体损伤的研究进展 [J]. 实用医药杂志, 2015, 32(2): 100-102.
- [7] 石鹏展, 张蓉, 杨云霜, 等. 关于核辐射与中医火邪致病的理论探讨 [J]. 陕西中医, 2013, 34(9): 1196-1197.
- [8] 高明泽, 徐文慧, 王天琪, 等. 益气解毒中药对急性辐射损伤的防护作用研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(5): 332-338, 364.

- [9] Kumar G, McIntosh RL, Anderson V, et al. A genotoxic analysis of the hematopoietic system after mobile phone type radiation exposure in rats [J]. *Int J Radiat Biol*, 2015, 91(8):664-672.
- [10] Gläser K, Rohland M, Kleine-Ostmann T, et al. Effect of radiofrequency radiation on human hematopoietic stem cells [J]. *Radiat Res*, 2016, 186(5):455-465.
- [11] 郭娟, 张琰君, 安广洲, 等. 丹参素对于电离辐射损伤小鼠的防护作用[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(8):1811-1813.
- [12] 宋淑军, 左晓勇, 司少艳, 等. 不同剂量 X 射线照射对小鼠免疫系统的影响[J]. *癌症进展*, 2016, 14(6):578-580.
- [13] Cheng J, Zhou ZW, Sheng HP, et al. An evidence-based update on the pharmacological activities and possible molecular targets of *Lycium barbarum polysaccharides* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 9:33-78.
- [14] Zakharchenko MV, Kovzan AV, Khunderyakova NV, et al. The effect of cell-phone radiation on rabbits: lymphocyte enzyme-activity data [J]. *Biophysics*, 2016, 61(1):100-104.
- [15] Chauhan P, Verma HN, Sisodia R, et al. Microwave radiation (2.45 GHz)-induced oxidative stress; whole-body exposure effect on histopathology of Wistar rats [J]. *Electromagn Biol Med*, 2017, 36(1):20-30.
- [16] 杭海芳, 王莹莹, 朱琦. 环腺苷酸拟似物 8-CPT-cAMP 诱导骨髓瘤细胞凋亡的实验研究[J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(10):755-760.
- [17] 曹凤华, 李慧, 张玉超, 等. 甲醛对小鼠器官组织内 cAMP 含量的影响及其机理探讨[J]. *华中师范大学学报:自然科学版*, 2015, 49(1):98-101, 107.

(收稿日期:2017-05-25 本文编辑:徐海琴)

(上接第 344 页)

- [10] De Santi M, Annibali G, Barbieri E, et al. Human IGF1 pro-forms induce breast cancer cell proliferation via the IGF1 receptor [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2016, 39(2):149-159.
- [11] Al-Rekabi Z, Wheeler MM, Leonard A, et al. Activation of the IGF1 pathway mediates changes in cellular contractility and motility in single-suture craniosynostosis [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(3):483-491.
- [12] Ye XM, Zhu HY, Bai WD, et al. Epigenetic silencing of miR-375 induces trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer by targeting IGF1R [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:134.
- [13] Gallardo A, Lerma E, Escuin D, et al. Increased signalling of EGFR and IGF1R, and deregulation of PTEN/PI3K/Akt pathway are related with trastuzumab resistance in HER2 breast carcinomas [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(8):1367-1373.
- [14] Browne BC, Eustace AJ, Kennedy S, et al. Evaluation of IGF1R and phosphorylated IGF1R as targets in HER2-positive breast cancer cell lines and tumours [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(3):717-727.
- [15] Shen H, Li L, Yang S, et al. MicroRNA-29a contributes to drug-resistance of breast cancer cells to adriamycin through PTEN/AKT/GSK3 $\beta$  signaling pathway [J]. *Gene*, 2016, 593(1):84-90.
- [16] 杜歌, 边莉, 王涛, 等. PTEN 缺失与 HER2 阳性晚期乳腺癌曲妥珠单抗耐药后拉帕替尼治疗疗效分析 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(28):2264-2267.
- [17] 白倩, 谢琦, 彭晓莉, 等. 二氢杨梅素通过抑制甲基转移酶诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞 PTEN 基因去甲基化 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(1):20-24.
- [18] Xu Y, Wang S, Chan HF, et al. Dihydropyridin induces apoptosis and reverses drug resistance in ovarian cancer cells by p53-mediated downregulation of survivin [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:46060.
- [19] Chakraborty AK, Mehra R, DiGiovanna MP. Co-targeting ER and HER family receptors induces apoptosis in HER2-normal or overexpressing breast cancer models [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(3):1243-1250.
- [20] Chakraborty AK, Zerillo C, DiGiovanna MP. In vitro and in vivo studies of the combination of IGF1R inhibitor figitumumab (CP-751,871) with HER2 inhibitors trastuzumab and neratinib [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(3):533-544.
- [21] McDermott Martine SJ, Canonici A, Ivers L, et al. Dual inhibition of IGF1R and ER enhances response to trastuzumab in HER2 positive breast cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(6):2221-2228.
- [22] Madrid-Paredes A, Cañadas-Garre M, Sánchez-Pozo A, et al. Non-HER2 signaling pathways activated in resistance to anti-HER2 therapy in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 153(3):493-505.

(收稿日期:2017-06-18 本文编辑:徐海琴)