



中国中医基础医学杂志
Journal of Basic Chinese Medicine
ISSN 1006-3250, CN 11-3554/R

《中国中医基础医学杂志》网络首发论文

题目： 基于网络药理学和裸鼠实验探讨芪术增力方治疗癌因性疲乏的作用机制
作者： 卢茜，罗溢昌，许双洁，王云启
DOI： 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20231120.001
收稿日期： 2023-09-19
网络首发日期： 2023-11-21
引用格式： 卢茜，罗溢昌，许双洁，王云启. 基于网络药理学和裸鼠实验探讨芪术增力方治疗癌因性疲乏的作用机制[J/OL]. 中国中医基础医学杂志.
<https://doi.org/10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.20231120.001>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

实验研究

基于网络药理学和裸鼠实验探讨芪术增力方治疗癌因性疲乏的作用机制*

卢茜¹, 罗溢昌², 许双洁², 王云启^{3△}

(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510000; 2. 广州医科大学附属中医医院, 广东 广州 510000; 3. 湖南省肿瘤医院, 湖南 长沙 410013)

摘要: **目的** 观察芪术增力方对裸鼠癌因性疲乏的影响, 探讨其可能的作用机制。 **方法** 在 TCMSP 平台搜索芪术增力方活性成分, 通过 Uniprot 数据库转化为相关靶点; 在 GeneCards 数据库、OMIM 数据库、DrugBank 数据库搜索癌因性疲乏相关靶点, 通过 Jvenn 平台绘制药物、疾病靶点交集图, String 平台制作蛋白质互作网络(*protein-protein interaction networks, PPI*), Metascape 平台制作基因本体(*gene ontology, GO*)和京都基因与基因组百科全书(*kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG*)富集分析, 选取癌症蛋白聚糖(*proteoglycans in cancer*)信号通路进行研究。将 25 只裸鼠随机分为空白组、模型组、中药组、化疗组(顺铂)及地塞米松组。构建癌因性疲乏模型, 干预 3 周后, ELISA 法检测裸鼠瘤体内磷脂酰肌醇聚糖受体(*glypican, GPC*) 1、磷脂酰肌醇聚糖受体(*glypican, GPC*) 5、多配体蛋白聚糖(*syndecan, SDC*) 2、丝甘蛋白聚糖(*serglycin gene, SRGN*)表达; 观察光镜下各组裸鼠瘤体组织的病理形态。结果: 与模型组比较, 中药组及化疗组的 GPC1 水平显著降低($P < 0.01$); 中药组 SDC2 水平降低($P < 0.05$); 中药组、化疗组、地塞米松组瘤体内 SRGN 水平平均降低($P < 0.05$)。 **结论** 芪术增力方通过降低裸鼠瘤体内 GPC1、SDC2、SRGN 水平达到缓解疲乏的效果, 其机制可能与抑制肿瘤生长、转移有关。

关键词: 网络药理学; 癌因性疲乏; 芪术增力方; 肺复康方; 蛋白聚糖;

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** A

Exploring the Mechanism of Qizhuzengli Decoction in Treating Cancer-Related Fatigue Based on Network Pharmacology and Nude Mouse Experiments

LU Xi¹, LUO Yichang², XU Shuangjie², WANG Yunqi^{3△}

(¹. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510000, China; ². The Affiliated TCM Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, 510000, China; ³. Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, China)

Abstract: Objective By observing the effects of Qizhuzengli Decoction on cancer-related fatigue(CRF) in nude mice, to explore its therapeutic effects. **Methods** The active ingredients of Qizhuzengli Decoction were searched on the TCMSP platform, and converted into relevant targets through the Uniprot database. The targets related to CRF were searched in the GeneCards database, OMIM database, and DrugBank database. Then, the Jvenn platform was used to draw the intersection map of drugs and disease targets. The String platform was used to create a protein-protein interaction networks (PPI), and the Metascape platform was used to create gene ontology (GO) and kyoto encyclopedia of genes and genomes(KEGG) enrichment analysis. Among them, selected the proteoglycans in cancer signaling pathway for research. 25 nude mice were randomly divided into blank group, model group, Chinese medicine group, chemotherapy group (cisplatin) and dexamethasone group. The CRF model was constructed. After 3 weeks of intervention, glypican-1 (GPC1), glypican-5 (GPC5), syndecan-2(SDC2), and

*基金项目: 湖南省中医药管理局资助项目(202033)

作者简介: 卢茜(1998-), 女, 在读硕士研究生, 从事中医药防治肿瘤疾病研究

△通讯作者: 王云启(1963-), 男, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医药防治肿瘤疾病研究, E-mail: wangyunqi@hnca.org.cn,

serglycin gene(SRGN) were detected by ELISA. Observed the pathological morphology of tumor tissue in nude mice in each group under light microscope. **Results** Compared with model group, the expression of GPC1 in the Chinese medicine group and the chemotherapy group was significantly decreased ($P<0.01$). The expression of SDC2 were decreased in Chinese medicine group ($P<0.05$). The SRGN of the Chinese medicine group, chemotherapy group, and dexamethasone group decreased ($P<0.05$). **Conclusion** Qizhuzengli Decoction can relieve fatigue by decreased the expression of GPC1, SDC2, and SRGN in tumors of nude mice, and its mechanism was speculated to be related to the inhibition of tumor growth and metastasis.

Key words: Network pharmacology; Cancer-related fatigue; Qizhuzengli Decoction; Feifukang formula; Proteoglycans;

癌因性疲乏 (cancer-related fatigue, CRF) 作为恶性肿瘤治疗过程中最常见的并发症之一, 发病率高达 76.67%^[1-2], 给患者带来了极大困扰。最新美国国立综合癌症网络指南 (2018 版) 定义 CRF 为: 一种与恶性肿瘤或其治疗相关的痛苦的、长时间的、主观的、有关躯体、情感或认知方面的疲乏感, 与近期活动量不符, 并且影响正常生活^[3]。现代医学对于 CRF 的治疗十分有限, 主要包括中枢兴奋剂和皮质类固醇等, 但由于其不良反应多, 故临床较为少用。另外, 因缺乏明确的动物模型, 不同类型癌症下 CRF 的分子机制至今尚未阐明。

芪术增力方是湖南省名中医暨湖南省肿瘤医院中医科主任医师王云启主任经长时间临床探索得出的有效治疗 CRF 的经验方, 能够有效缓解乏力、疲劳、心情不振等症状^[4]。该方由黄芪、白术、丹参、陈皮四味药构成, 有益气健脾、补血活血之疗效, 其在王云启主任经验方——“肺复康方”中也有体现。本课题组在前期研究^[5-7]的基础上, 结合网络药理学与裸鼠实验探究芪术增力方治疗 CRF 的机制。

1. 材料与方法

1.1 网络药理学研究

1.1.1 芪术增力方化合物及靶点筛选

在 TCMSp 平台 (<http://tcmsp.com/tcmsp.php>) 搜索“黄芪”、“白术”、“丹参”、“陈皮”的化学成分, 以“口服利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 ”为条件筛选活性化合物及其靶点。通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 规范命名获取的蛋白靶点。

1.1.2 CRF 疾病靶点的筛选

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库 (<https://omim.org/>) 以及 DrugBank 数据库 (<https://www.drugbank.com/>) 中以“cancer-related fatigue”“cancer-related pain”“cancer-related depression”为检索式获取 CRF 相关疾病靶点, 合并并删除重复靶点。

1.1.3 药物和 CRF 的交集靶点

通过 Jvenn 平台 (<http://jvenn.toulouse.inra.fr/app/exanmple.html>) 制作药物和 CRF 的靶点交集图。在 String 平台 (<https://cn.string-db.org/>) 输入药物及 CRF 靶点构建蛋白质相互作用 (protein-protein interaction networks, PPI) 网络图。

1.1.4 基因本体 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析

取药物和 CRF 的共同靶点, 采用 Metascape 平台 (<https://metascape.org>) 进行 GO 和 KEGG 富集分析, 并用 R 软件 (<https://www.r-project.org/>) 绘制气泡图及柱状图。

1.2 裸鼠实验验证

1.2.1 细胞及动物

Lewis 肺癌细胞株 (赛库生物厂家, 货号: CC9044)。SPF 级 BALB/c 雄性裸鼠 25 只, 3~4 周龄, 重量在 17~21 g 之间, 购于珠海百试通生物科技有限公司, 许可证号: SCXK (粤) 2020-0051。

1.2.2 药物及制备

黄芪 20 g、白术 10 g、丹参 15 g、陈皮 10 g, 以上中药饮片购自广州医科大学附属中医医院中药房, 经 2 名有资质的药剂师鉴定合格。地塞米松磷酸钠注射液 (1 mL: 5mg, 遂成药业股份有限公司, 批号: 22212311); 注射用顺铂 (冻干型 10mg, 齐鲁制药, 批号: 2f0426b02); 氯化钠注射液 (10 mL: 0.09 g, 中国大冢制药有限公司, 批号: 2D80A1)。

1.2.3 主要试剂及仪器

Mouse GPC1、Mouse GPC5、Mouse SDC2、Mouse SRGN ELISA 检测试剂盒 (上海茁彩生物科技有限公司, 货号 ZC-55860, ZC-55891, ZC-55887, ZC-55847)。

YD-14P1.8 型脱水机、YD-6L 型生物组织冷冻包埋机、YD-AB 型摊片烤片一体机, 金华市益迪医疗设备有限公司; ReadMax 1900 型光吸收全波长酶标仪, 上海闪谱生物科技有限公司; TGL-16M 型高速离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; HistoCore BIOCUT 手动切片机, 德国 Leica 公司; BK6000 型生物显微镜, 重庆奥特光学仪器有限责任公司。

1.2.4 动物分组、造模及给药

将裸鼠按随机数字法分为空白组、模型组、干预组、化疗组 (顺铂)、地塞米松组, 每组 5 只。将配制好的 Lewis 肺癌细胞 0.2 mL, 注射到裸鼠右腋窝皮下。3 周后, 除空白组外, 其余四组裸鼠右腋下长出绿豆样瘤体为造模成功。根据《中药药理研究方法学》^[8]中实验动物和人体表面积折算系数计算小鼠的给药剂量, 给药方案为: 中药组 (26 g/kg, 0.2 mL/10g, 灌胃, 每日一次); 化疗组 (顺铂 2 mg/kg, 腹腔注射, 隔日一次); 地塞米松组 (地塞米松磷酸钠

注射液 2 mg/kg，腹腔注射，每日一次）；空白组及模型组予等量 0.9%氯化钠溶液灌胃。以上连续给药 3 周。

1.2.5 力竭游泳实验

末次药物干预 2 小时后行力竭游泳实验，在裸鼠尾巴根部绑其体重 5%的重物，将其置于长方体水池内（水温 25 ℃，水深 40 cm，水池长约 50 cm，宽约 20 cm），计算裸鼠从开始负重游泳至鼻尖没入水中 5 s 的时间。

1.2.6 ELISA 检测

药物干预 3 周后，颈椎脱臼法处死裸鼠，解剖分离出裸鼠右侧前腋下瘤体，置于冰块中保鲜备用。取等量裸鼠瘤体标本剪碎、研磨、离心，取上清，严格按照 ELISA 试剂盒说明测定各组磷脂酰肌醇聚糖受体（glypican, GPC）1、磷脂酰肌醇聚糖受体（glypican, GPC）5、多配体蛋白聚糖（syndecan, SDC）2、丝甘蛋白聚糖（serglycin gene, SRGN）水平。

1.2.7 各组裸鼠肿瘤组织病理形态学比较

剥离并沿正中位切开瘤体，取瘤体正中心及边缘组织各 1 块，以 4%多聚甲醛溶液固定组织 48 h，将固定后的组织用酒精脱水，常规石蜡包埋、切片，HE 染色后置于光镜下观察癌中心及癌旁组织的病理组织形态。

1.2.8 统计学方法

实验数据采用 SPSS Statistics 25.0 统计学软件进行分析，实验数据用均数±标准差表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD 或 S-N-K 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义， $P < 0.01$ 为差异具有显著统计学意义。

2. 结果

2.1 网络药理学

2.1.1 芪术增力方化合物及靶点筛选

通过 TCMSP 平台搜索，可获得黄芪成分作用靶点 658 个，白术 451 个，丹参 1644 个，陈皮 334 个。删除重复值，得共同靶点 404 个。采用 Cytoscape 软件构建“药物-有效成分-靶点图”（图 1）。

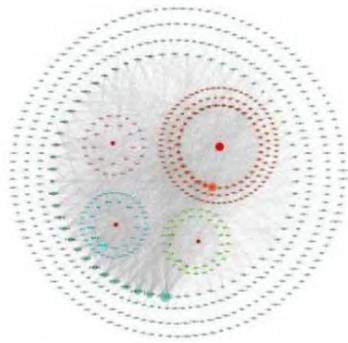


图 1 芪术增力方-活性成分-靶点关系图

点韦恩图

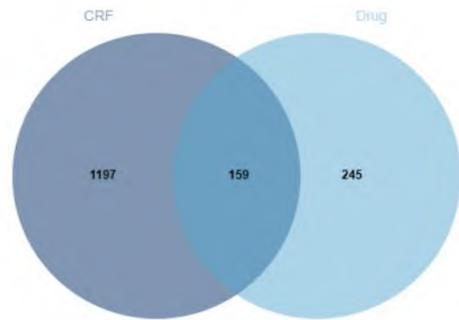


图 2 癌因性疲乏(CRF)与芪术增方的共同靶

2.1.2 CRF 疾病靶点

通过三个数据库检索 CRF 相关疾病靶点，删除重复值，共检索出 1356 个疾病靶点。

2.1.3 CRF 与芪术增力方共同靶点

结合 CRF 和芪术增力方的相关靶点，利用 Jvenn 平台制作靶点交集图（图 2）。采用 String 平台绘制 PPI 网络图（图 3），得到 CHRM2、CHRM3、CHRM1、PTGS2 等 159 个共同靶点基因，这些靶点是芪术增力方治疗 CRF 的可能核心靶点。

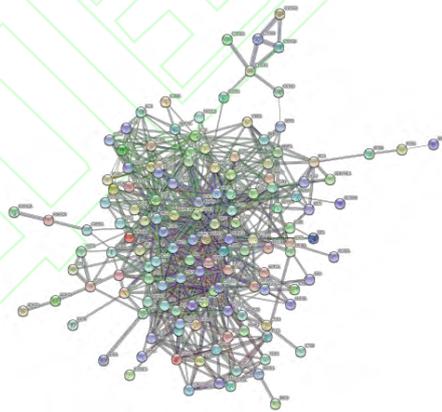


图 3 癌因性疲乏（CRF）与芪术增力方共同作用靶点的 PPI 图

2.1.4 通路富集分析

通过 GO 生物功能富集分析，获得 Biological process 相关条目 183 条，主要涉及细胞对氮化合物的反应（cellular response to nitrogen compound）、对无机物的反应（response to inorganic substance）、对外源性刺激的反应（response to xenobiotic stimulus）等生物过程；Cellular component 相关条目 151 条，主要与膜筏（membrane raft）、突触后膜（postsynapse）、粘着斑（focal adhesion）等部位密切相关；Molecular function 相关条目 153 条，主要包括激酶结

合 (kinase binding)、DNA 结合转录因子结合 (DNA-binding transcription factor binding)、细胞因子受体结合 (cytokine receptor binding) 等分子功能 (图 4)。通过对 159 个潜在靶点进行 KEGG 富集分析, 获得癌症通路 (Pathways in cancer)、癌症蛋白聚糖 (Proteoglycans in cancer)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路 (AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications) 等 179 条信号通路, 按排序绘制前 20 条 (图 5)。

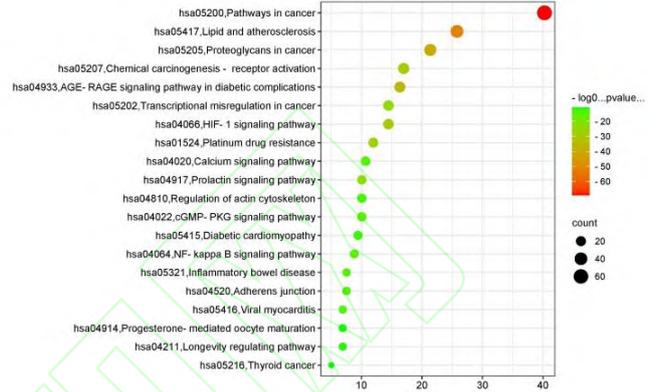
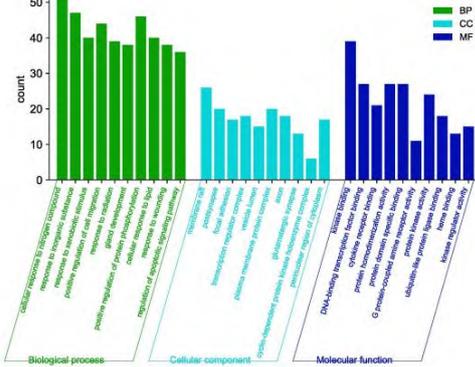


图 4 芪术增力方治疗癌因性疲乏 (CRF) 的 GO 富集柱状图

图 5 芪术增力方治疗癌因性疲乏

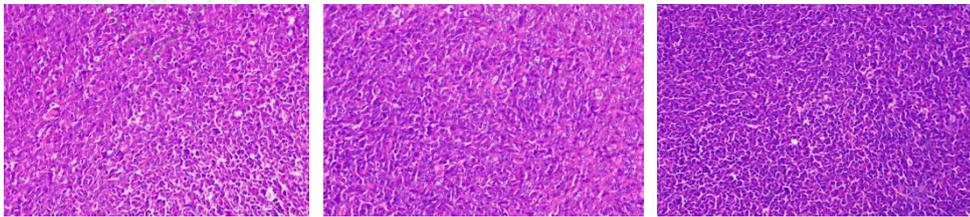
(CRF) 的 KEGG 富集气泡图

2.2 裸鼠实验结果

2.2.1 HE 染色光镜下结果

图 6 示, 光镜下, 与中药组及化疗组比较, 模型组的癌中心可见明显异型细胞, 细胞核分裂象多, 排列无序; 与模型组比较, 中药组和化疗组的癌旁组织分界更清楚。

癌中心 (HE, 200X) :



光镜中药组

光镜化疗组

光镜模型组

癌旁组织 (HE, 40X) :



图 6 光镜下各组裸鼠肿瘤组织病理形态

2.2.2 各组裸鼠负重游泳时间对比

表 1 示，与模型组比较，中药组、化疗组以及地塞米松组的力竭游泳时间均显著延长，差异具有统计意义 ($P < 0.01$)。

表 1 各组裸鼠负重游泳时间对比 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	力竭游泳时间 (s)
空白组	192.20 ± 19.72 ^{△△}
模型组	51.20 ± 8.84 ^{**}
中药组	77.20 ± 7.09 ^{**△△}
化疗组	82 ± 7.81 ^{**△△}
地塞米松组	80.4 ± 11.55 ^{**△△}

注：与空白组比较^{**} $P < 0.01$ ；与模型组比较^{△△} $P < 0.01$

2.2.3 裸鼠瘤体中蛋白聚糖含量对比

表 2 示，与模型组比较，中药组和化疗组瘤体中 GPC1 水平明显降低 ($P < 0.01$)；化疗组瘤体内 GPC5 水平降低 ($P < 0.05$)；中药组瘤体内 SDC2 水平降低 ($P < 0.05$)；中药组、化疗组以及地塞米松组瘤体内 SRGN 水平均降低，差异均具有统计意义 ($P < 0.05$)。

表 2 各组裸鼠瘤体内 GPC1、GPC5、SDC2、SRGN 数值对比 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	磷脂酰肌酶聚糖受 1 GPC1 (pg/mL)	磷脂酰肌酶聚糖受体 5 GPC5 (pg/mL)	多配体蛋白聚糖 2 SDC2 (pg/mL)	丝甘蛋白聚糖 SRGN (pg/mL)
模型组	4382.72 ± 24.18	9.03 ± 0.11	68.27 ± 0.78	8.43 ± 0.83
中药组	4281.70 ± 65.42 ^{△△}	8.95 ± 0.78	66.41 ± 0.98 [△]	8.28 ± 0.11 [△]
化疗组	4278.24 ± 35.03 ^{△△}	8.77 ± 0.26 [△]	67.14 ± 0.94	8.27 ± 0.60 [△]
地塞米松组	4367.14 ± 26.04	8.96 ± 0.16	67.32 ± 1.38	8.31 ± 0.82 [△]

注：与模型组比较[△] $P < 0.05$ ，^{△△} $P < 0.01$

3. 讨论

随着癌症发病率的升高，CRF 作为癌症恶病质的常见症状之一，持续时间长，显著影响患

者的生活质量及生存率。肺复康方是湖南省名中医暨湖南省肿瘤医院中医科主任医师王云启主任经过长时间临床探索得出的有效治疗 CRF 的经验方。芪术增力方正是选自肺复康方，其组方简单，药少力专，但其治疗 CRF 的机制尚不清楚，因此本研究通过网络药理学对芪术增力方的核心靶点及通路进行理论预测，再通过动物实验进行验证，以期为临床用药提供一定的参考依据。

本研究通过网络药理学方法筛选出芪术增力方共同靶点 404 个，KEGG 富集分析显示，芪术增力方可能通过参与癌症通路、癌症蛋白聚糖、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等多种信号通路治疗 CRF。其中，癌症蛋白聚糖这一信号通路的异常多与肿瘤的浸润与转移相关，尤其是与未转化的肿瘤细胞相比，肿瘤细胞表现出广泛的糖基改变^[9]。通过检索，多个文献表明 GPC1、GPC5、SDC2 以及 SRGN 这几个蛋白聚糖与肿瘤的生长及转移相关性大，遂测定其在本次裸鼠实验中的表达水平，探讨芪术增力方治疗 CRF 可能的具体机制。

GPC 是一组细胞表面糖蛋白，GPC1 和 GPC5 都是 GPC 基因家族的成员。其中，GPC1 被发现在胰腺癌^[10]、胶质母细胞瘤^[11]、肝癌^[12]等多种恶性肿瘤中过度表达，在非小细胞肺癌（non-small cell lung carcinoma, NSCLC）中也检测到 GPC1 高表达，且与肿瘤的恶性程度及不良预后相关，而在放化疗后其表达水平显著降低^[13]。与 GPC1 相反的是，S Yuan 等^[14]研究表明 GPC5 是一种新型的表观遗传沉默的肿瘤抑制因子，通过抑制胰腺癌中的 Wnt/ β -catenin 信号传导来抑制肿瘤生长，因此 GPC5 在胰腺癌组织中表达下调，这与本次研究结果相反，因两组数据差异无统计意义，考虑可能与样本的数量较少相关。SDC2 是一类跨膜硫酸肝素蛋白聚糖^[15]，其可以由肿瘤细胞合成，在肿瘤源性血管生成和肿瘤细胞侵袭转移中起到重要的调控作用^[16]，且 SDC2 在 NSCLC 中的高表达与 NSCLC 的分化程度及临床分期相关^[17]。SRGN 是一种造血细胞颗粒蛋白聚糖，最近被发现可以由恶性肿瘤分泌，包括多发性骨髓瘤^[18]、鼻咽癌^[19]及 NSCLC^[20]。GUO 等^[20]发现 SRGN 在胰腺癌中经常过度表达，并以 CD44 依赖性方式促进 NSCLC 细胞迁移及侵袭，以上与本次研究结果一致。本次实验通过研究癌症蛋白聚糖信号通路，测定上述四种蛋白聚糖的表达水平，再次证实先前研究中不同蛋白聚糖的异常表达在肺癌发展中的意义（GPC5 除外），同时也阐述了芪术增力方在改善裸鼠癌因性疲乏状态中的可能机制。

综上所述，本研究表明芪术增力方可以通过降低裸鼠瘤体内 GPC1、SDC2、SRGN 水平，有效改善裸鼠的疲乏状态，从而达到显著延长 CRF 模型裸鼠的力竭游泳时间，其机制可能与抑制肿瘤生长、转移有关。本研究样本量稍显不足，今后将进一步改进。

参考文献:

- [1]董亚娜, 许哲. 肺癌患者癌因性疲乏现状及与生存质量的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(5): 719-720.
- [2]周婷, 张晶, 于建春, 等. 癌因性疲乏流行病学调查浅析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(30): 172.
- [3]张潇宇, 谢晓冬. 癌因性疲乏如何管理——2019NCCN 癌症相关性疲乏指南解读(C). 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会, 中国抗癌协会青年理事会. 中国肿瘤标志物学术大会暨第十三届肿瘤标志物青年科学家论坛, 2019: 319.
- [4]杜肖琳, 胡广生, 许双洁, 等. 肺复康方治疗中晚期非小细胞肺癌癌因性疲乏的疗效及安全性观察[J]. 中医药导报, 2021, 27(10): 89-95.
- [5]睦庆梅, 刘波, 王慧, 等. 肺复康方对人肺腺癌 A549 细胞增殖和凋亡及其蛋白影响[J]. 湖南师范大学学报, 2019, 16(5): 15-18.
- [6]王慧, 谭雨佳, 睦庆梅, 等. 肺复康方对 Lewis 肺癌小鼠癌因性疲乏及血清 IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平的影响[J]. 湖南师范大学学报, 2019, 16(4): 3-6.
- [7]许双洁, 杜肖琳, 王云启. 肺复康方对肺癌癌因性疲乏裸鼠骨骼肌的影响[J]. 湖南师范大学学报, 2021, 18(3): 94-98.
- [8]陈奇. 中药药理研究方法学(第 3 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2011.
- [9]PINHO S S, REIS A C. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(9): 540-555.
- [10]MELO A S, LUECKE B L, KAHLERT C, et al. Author Correction: Glypican-1 identifies cancer exosomes and detects early pancreatic cancer[J]. Nature, 2015, 523(7559): 177-182.
- [11]LISTIK E, TOMA L. Glypican-1 in human glioblastoma: implications in tumorigenesis and chemotherapy[J]. Oncotarget, 2020, 11(9): 828-845.
- [12]CHEN G Y, WU H, ZHANG L, et al. High glypican-1 expression is a prognostic factor for predicting a poor clinical prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2020, 20(5): 4.
- [13]孟祥宽. 血清外泌体膜蛋白 GPC1 在非小细胞肺癌筛查及预后评估中的应用价值(D). 吉林: 吉林大学, 2016.
- [14]YUAN S, YU Z, LIU Q, et al. GPC5, a novel epigenetically silenced tumor suppressor, inhibits tumor growth by suppressing Wnt/ β -catenin signaling in lung adenocarcinoma[J]. Oncogene, 2016, 35(47): 6120-6131.
- [15]VICENTE M C, RICCI R, NADER B H. Syndecan-2 is upregulated in colorectal cancer cells through interactions with extracellular matrix produced by stromal fibroblasts[J]. BMC Cell Biol, 2013, 14(25): 1471-2121.
- [16]MYTILINAIOU M, NIKITOVIC D, BERDIKI A, et al. Emerging roles of syndecan 2 in epithelial and mesenchymal cancer progression[J]. IUBMB Life, 2017, 69(11): 824-833.
- [17]华海侠, 刘瑞吉, 于晓麟, 等. 多配体蛋白聚糖 2 在非小细胞肺癌中异常表达的临床意义[J]. 中国医药导报, 2019, 16(17): 88-91.
- [18]THEOCHARIS D A, SEIDEL C, BORSET M, et al. Serglycin constitutively secreted by myeloma plasma cells is a potent inhibitor of bone mineralization in vitro[J]. J Biol Chem, 2006, 281(46): 35116-35128.
- [19]LI X J, ONG K C, CAO Y, et al. Serglycin is a theranostic target in nasopharyngeal carcinoma that promotes metastasis[J]. Cancer Res, 2011, 71(8): 3162-3172.
- [20]GUO J Y, HSU H- S, TYAN S W, et al. Serglycin in tumor microenvironment promotes non-small cell lung cancer aggressiveness in a CD44-dependent manner[J]. Oncogene, 2017, 36(17): 2457-2471.

收稿日期: 2023-09-19 (责任编辑: 宁张弛)