

- [13] Wei L, Liu B, Yao Z, et al. Sirtuin 1 inhibitor EX527 suppresses morphine-induced behavioral sensitization [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 744(1): 135599.
- [14] Nie S, Dong B, Gao S, et al. The protective effect of interfering TLR9-IRF5 signaling pathway on the development of CVB3-induced myocarditis [J]. *Clin Immunol*, 2019, 207(1): 24-35.
- [15] 李志林. 超声心动图在诊断病毒性心肌炎的临床应用价值 [J]. 现代医用影像学, 2020, 29(11): 2142-2144.
- [16] 潘光毅. 心电图、超声心动图联合心肌酶谱在小儿病毒性心肌炎中的应用价值 [J]. 现代电生理学杂志, 2020, 27(3): 174-176.
- [17] 石哲玮, 刘胜新, 詹嘉琛, 等. 汉黄芩苷对柯萨奇B3病毒诱导的病毒性心肌炎小鼠炎症反应的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(3): 427-432.
- [18] 曹灿, 崔瑛, 楚玉玺, 等. 基于网络药理学与分子对接方法的疏风解毒胶囊治疗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的作用机制与活性成分研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2283-2296.
- [19] Ai F, Zheng J, Zhang Y, et al. Inhibition of 12/15-LO ameliorates CVB3-induced myocarditis by activating Nrf2 [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 272(1): 65-71.
- [20] Ruankham W, Suwanjang W, Wongchirat P, et al. Sesamin and sesamol attenuate H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress on human neuronal cells via the SIRT1-SIRT3-FOXO3a signaling pathway [J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(2): 90-101.
- [21] Zhang T, Chi Y, Ren Y, et al. Resveratrol reduces oxidative stress and apoptosis in podocytes via Sir2-related enzymes, Sirtuins1 (SIRT1) /peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1α (PGC-1α) axis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1220-1231.
- [22] Ni Y, Deng J, Liu X, et al. Echinacoside reverses myocardial remodeling and improves heart function via regulating SIRT1/FOXO3a/MnSOD axis in HF rats induced by isoproterenol [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 203-216.
- [23] Donniciu M, Urbanek K, Nebbioso A, et al. Cardioprotective effect of a moderate and prolonged exercise training involves sirtuin pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 222: 140-147.

## 甘草联合顺铂对H<sub>22</sub>荷瘤小鼠肿瘤抑制作用及肾损伤保护作用

连小龙<sup>1</sup>, 张尚龙<sup>1</sup>, 邓毅<sup>1,2\*</sup>, 张楠<sup>1</sup>, 叶礼巧<sup>1</sup>, 马趣环<sup>1,3</sup>, 杨志军<sup>1</sup>

(1. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 甘肃兰州 730000; 3. 甘肃省医学科学研究院药物研究所, 甘肃兰州 730050)

**摘要:** 目的 探讨甘草联合顺铂对H<sub>22</sub>荷瘤小鼠肿瘤抑制作用及肾损伤保护作用。方法 小鼠接种H<sub>22</sub>肝癌细胞, 建立异位荷瘤模型。荷瘤小鼠随机分为模型组、顺铂组(3 mg/kg)和顺铂联合甘草低、中、高剂量组(3 mg/kg+0.65、1.30、2.60 g/kg)。HE染色观察肿瘤组织和肾组织病理形态变化, 免疫组化法检测肿瘤组织Bcl-2、Bax蛋白表达, ELISA法检测血清BUN、Cr水平和肾组织MDA水平、SOD活性。结果 与模型组比较, 各给药组小鼠肿瘤体积和质量减小( $P<0.01$ ), Bcl-2蛋白表达、SOD活性降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), Bax蛋白表达、肾损伤评分和BUN、Cr、MDA水平升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 与顺铂组比较, 顺铂联合甘草各剂量组小鼠肿瘤体积和质量减小( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 肾损伤评分和BUN、Cr、MDA水平降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), SOD活性升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。结论 甘草能够协同升高顺铂的化疗效果并减轻H<sub>22</sub>荷瘤小鼠的肾损伤, 具有增效和减毒的作用。

**关键词:** 甘草; 顺铂; 肝癌; 肾损伤; 增效减毒

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)03-0997-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2024.03.045

收稿日期: 2022-11-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(81960723); 甘肃省自然科学基金项目(21JR11RA145, 22JR11RA112); 甘肃省中医药管理局项目(GZK2022-37); 兰州市科技计划项目(2022-3-21)

作者简介: 连小龙(1992—), 男, 博士生, 从事中药及复方临床应用基础研究。Tel: 18919127209, E-mail: 1028980450@qq.com

\*通信作者: 邓毅(1964—), 男, 教授, 博生导师, 从事中药及复方临床应用基础研究。Tel: 13919289773, E-mail: dengyi@gszy.edu.cn

网络出版日期: 2023-05-31

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230530.1646.004.html>

顺铂作为临床常用抗肿瘤药物，广泛用于肝癌、乳腺癌、肺癌、卵巢癌等多种实体瘤的治疗<sup>[1]</sup>，因其具有的毒副作用，临床使用受到严重的剂量依赖性限制，表现最为明显的是肾毒性<sup>[2]</sup>。而肾损伤是顺铂肾毒性最常见和最严重的表现形式<sup>[3]</sup>，直接影响化疗患者的疗效和耐受性。故寻找化疗药的辅助药物成为癌症研究领域急需解决的热点问题。

传统中医药在辅助临床用药方面效果显著且逐步广泛应用。甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *Glycyrrhiza inflata* Bat. 或光果甘草 *Glycyrrhiza glabra* L. 的干燥根和根茎<sup>[4]</sup>。现代药理学研究表明，甘草具有抗肿瘤、抑菌抗炎、抗病毒、调节免疫等作用。此外，据《本草正》记载甘草“味至甘，得中和之性，有调补之功，故毒药得之解其毒，刚药得之和其性”，为解毒“圣药”。课题组前期研究表明，甘草能够缓解顺铂诱导的机体急性毒性<sup>[5]</sup>。但甘草与顺铂联合用药在抗肿瘤中的研究较少，故本研究通过建立 H<sub>22</sub> 肝癌小鼠模型，探讨甘草对顺铂化疗的增效及其肾毒性的保护作用，以期为甘草和抗肿瘤药物的联合应用提供参考。

## 1 材料

1.1 动物 SPF 级雌雄各半的昆明种小鼠 60 只，体质量 (20±2) g，购自甘肃中医药大学实验动物中心，实验动物生产许可证号 SCXK (甘) 2020-0001。小鼠饲养于甘肃中医药大学 SPF 级实验动物中心，实验动物使用许可证号 SYXK (甘) 2020-0009，饲养环境温度为 23~25 ℃，相对湿度 55%~65%，自由饮水进食。实验经甘肃中医药大学实验动物伦理委员会审核通过（伦理号 2019-049）。

1.2 细胞株 小鼠 H<sub>22</sub> 肝癌细胞购自于武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.3 试剂与药物 甘草采自甘肃省酒泉市，经甘肃中医药大学药学院中药教研室马晓辉鉴定为正品；顺铂（批号 1A0115B03），购自齐鲁制药有限公司。一抗 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2, 批号 C82721042103)、B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白 (Bax, 批号 12616090906)、二抗辣根过氧化酶标记的山羊抗兔抗体 (HRP-IgG, 批号 CR2207031) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司；超氧化物歧化酶 (SOD, 批号 20220505)、丙二醛 (MDA, 批号 20220506) 试剂盒购自于南京建成生物工程研究所。

1.4 仪器 cobas-c-311 全自动生化分析仪（日本日立公司）；3K15 台式高速冷冻离心机（美国 Sigma 公司）；JB-P5 包埋机（武汉俊杰电子有限公司）；RM2016 切片机（上海徕卡仪器有限公司）；E100 显微镜（日本 Nikon 公司）；DZF-6210 真空干燥箱（上海和呈仪器制造有限公司）。

## 2 方法

2.1 模型建立 取两次传代的 H<sub>22</sub> 肝癌细胞悬液，调整密度为 1×10<sup>6</sup>/mL，于小鼠右前肢腋窝下接种 0.2 mL 细胞悬液，5 d 后可触及结节表示建模成功<sup>[6-7]</sup>。

2.2 分组与给药 将建模成功的荷瘤小鼠随机分为模型组、顺铂组 (3 mg/kg) 和顺铂联合甘草低、中、高剂量组 (3 mg/kg+0.65、1.30、2.60 g/kg)。2020 年版《中国药典》记载甘草的常用剂量为 2~10 g，依据体表面积换算法得到甘草 0.65、1.30、2.60 g/kg 相当于 0.5 倍、1 倍、2 倍临床用量（称取粉碎后的甘草粉末置于圆底烧瓶中，加入 10 倍量 70% 乙醇热回流提取 2 次，每次 3 h，合并药液，浓缩，在 60 ℃、-0.07 MPa 条件下真空干燥，备用）。除模型组外，其余各组小鼠灌胃给予相应药物，每天 1 次，顺铂隔天腹腔注射 1 次，连续给药 12 d。隔天测量瘤体长直径和短直径，计算肿瘤体积，末次给药 24 h 后，禁食不禁水，采血，剥离肿瘤组织和肾组织。

2.3 抑瘤率和肾脏指数 用生理盐水清洗各组小鼠肿瘤组织和肾脏表面血渍后，称定质量，分别计算抑瘤率和肾脏指数。公式为抑瘤率 = [(模型组平均瘤质量 - 给药组平均瘤质量) / 模型组平均瘤质量] × 100%，肾脏指数 = (肾脏质量 / 体质量) × 100%。

2.4 血清 BUN、Cr 水平检测 采集的血液静置 2 h 后，4 ℃、3 000 r/min 离心 10 min，收集血清，使用全自动生化分析仪检测尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 水平。

2.5 HE 染色 将剥离的肿瘤组织用 4% 多聚甲醛固定 24 h 后，脱水、石蜡包埋、切片，常规 HE 染色，在光学显微镜下观察肿瘤和肾脏的病理形态变化。其中肾脏的病理形态变化通过肾小管损伤（如肾小管扩张、破坏和肾小管坏死等）百分比来评估。评分标准<sup>[8-9]</sup> 为 0% (正常) 计 0 分；1%~10% 计 1 分；11%~25% 计 2 分；26%~45% 计 3 分；46%~75% 计 4 分；76%~100% 计 5 分。

2.6 免疫组化法检测 Bcl-2、Bax 蛋白表达 将各组小鼠石蜡包埋的肿瘤和肾组织脱蜡至水化，抗原修复，加入 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阻断内源性过氧化物，用 3% BSA 溶液在室温下封闭 30 min。加 Bcl-2 (1 : 500)、Bax (1 : 400) 一抗 4 ℃ 下孵育过夜。PBS 洗涤后，用辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗在室温下孵育 50 min，DAB 显色和苏木精复染，封片，于显微镜下观察，黄色或棕色沉积即为阳性表达。每张切片选取中央和四周共 5 个区域，每个区域再随机选取 5 个视野，用 Image J 软件计算平均光密度值，分析 Bcl-2、Bax 蛋白表达。

2.7 肾组织 SOD 活性和 MDA 水平检测 严格按照相关试剂盒说明书操作，采用 WST-1 法检测 SOD 活性，TBA 法检测 MDA 水平。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 21.0 软件进行处理，数据均以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，2 组间比较采用 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

3.1 顺铂联合甘草对肿瘤生长的影响 由表 1 可知，与模型组比较，在第 7 天后，顺铂组与顺铂联合甘草各剂量组小鼠肿瘤体积减小 (*P*<0.05, *P*<0.01)；与顺铂组比较，在第 9 天后，顺铂联合甘草高剂量组小鼠肿瘤体积减小

( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。由表2可知,与模型组比较,顺铂组和顺铂联合甘草各剂量组小鼠肿瘤质量降低( $P<0.01$ ),并呈剂量依赖性。

表1 各组荷瘤小鼠肿瘤体积比较( $\bar{x}\pm s$ , n=12)

组别	肿瘤体积/mm <sup>3</sup>					
	第1天	第3天	第5天	第7天	第9天	第11天
模型组	111.31±36.52	546.03±112.53	862.17±215.31	1 239.59±350.51	1 622.78±318.54	2 086.48±322.34
顺铂组	115.63±34.12	491.65±98.16	776.00±171.50	929.89±261.26*	1 098.43±177.35**	1 235.12±275.71**
顺铂联合甘草低剂量组	119.96±24.95	499.85±162.97	760.31±275.03	880.41±213.54*	1 093.35±225.31**	1 194.83±372.36**
顺铂联合甘草中剂量组	117.75±24.82	487.60±143.11	739.93±129.93	864.16±169.08**	946.76±205.94**	1 067.93±304.16**
顺铂联合甘草高剂量组	116.38±32.46	475.64±95.22	635.46±145.59*	681.39±213.04**	698.48±181.60**##	708.40±282.41**#

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与顺铂组比较,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

表2 各组荷瘤小鼠肿瘤质量和抑制率比较( $\bar{x}\pm s$ , n=12)

组别	肿瘤质量/mg	抑制率/%
模型组	2 625.32±576.71	—
顺铂组	1 591.71±373.37**	39.37
顺铂联合甘草低剂量组	1 462.96±367.14**	44.27
顺铂联合甘草中剂量组	1 205.10±361.19**#	54.10
顺铂联合甘草高剂量组	1 007.14±213.28**##	61.64

注:与模型组比较,\*\* $P<0.01$ ;与顺铂组比较,# $P<0.05$ ,## $P<0.01$ 。

3.2 顺铂联合甘草对肿瘤组织病理形态学的影响 由图1可知,模型组小鼠肿瘤组织细胞排列紧密且均匀,形态完整,周围无坏死肿瘤细胞;顺铂组和顺铂联合甘草各剂量组小鼠肿瘤组织细胞间隙较大,可见大量坏死的肿瘤细胞,细胞核碎裂、消失。

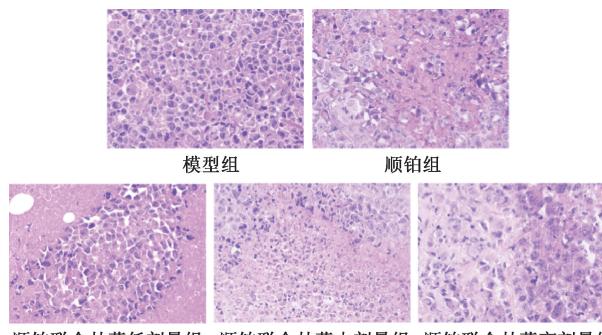


图1 各组荷瘤小鼠肿瘤组织病理形态变化(HE, ×400)

3.3 顺铂联合甘草对肿瘤组织Bcl-2、Bax表达的影响 由图2~3、表3可知,与模型组比较,顺铂组和顺铂联合甘草各剂量组小鼠肿瘤组织Bcl-2蛋白表达降低( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),Bax蛋白表达升高( $P<0.05$ , $P<0.01$ );与顺铂组比较,顺铂联合甘草高剂量组小鼠肿瘤组织Bcl-2蛋白表达降低( $P<0.05$ ),Bax蛋白表达升高( $P<0.05$ )。

表3 各组荷瘤小鼠肿瘤组织Bcl-2、Bax表达比较( $\bar{x}\pm s$ , n=12)

组别	Bcl-2	Bax
模型组	0.48±0.06	0.21±0.02
顺铂组	0.34±0.05*	0.30±0.05*
顺铂联合甘草低剂量组	0.32±0.06**	0.34±0.05**
顺铂联合甘草中剂量组	0.31±0.05**	0.36±0.03**
顺铂联合甘草高剂量组	0.24±0.03**#	0.39±0.05**##

注:与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与顺铂组比较,## $P<0.05$ 。

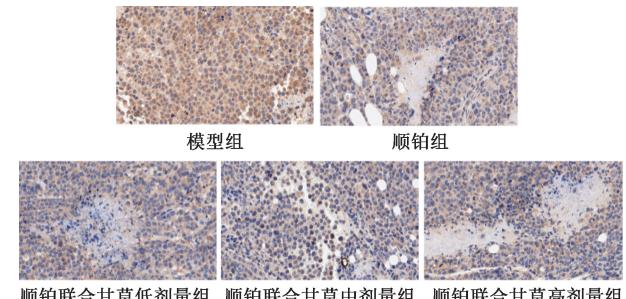


图2 各组荷瘤小鼠肿瘤组织Bcl-2表达(x400)

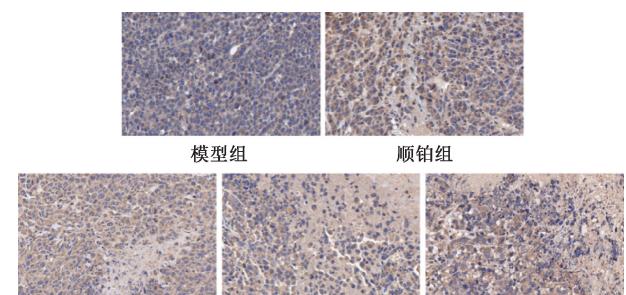


图3 各组荷瘤小鼠肿瘤组织Bax表达(x400)

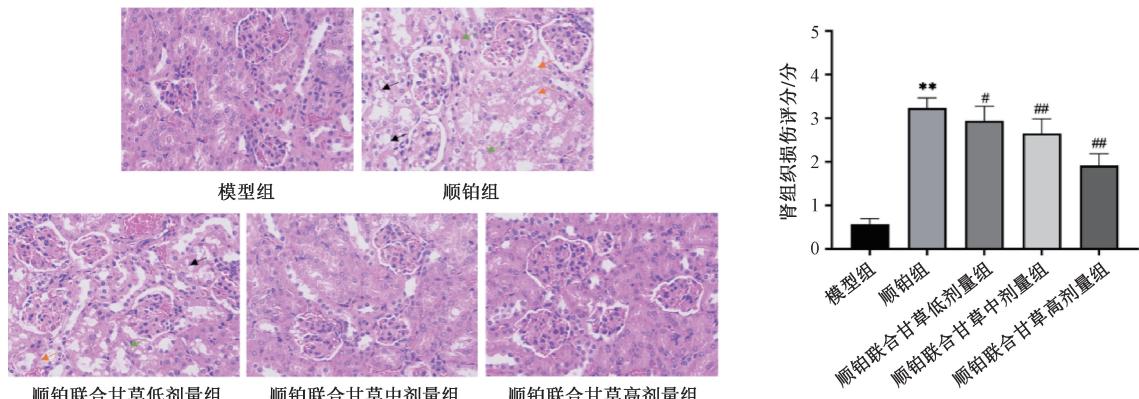
3.4 顺铂联合甘草对肾脏指数和血清BUN、Cr水平的影响 由表4可知,与模型组比较,顺铂组小鼠肾脏指数和血清BUN、Cr水平升高( $P<0.01$ );与顺铂组比较,顺铂联合甘草各剂量组小鼠肾脏指数和血清BUN、Cr水平降低( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。

3.5 顺铂联合甘草对肾组织病理形态学的影响 由图4可知,模型组肾小管结构清楚,未见上皮细胞水肿及变性;顺铂组肾小管结构不清,细胞明显肿胀,胞质疏松网状化,细胞排列紊乱,部分小管管腔可见坏死、脱落细胞,出现肾小管扩张及蛋白管型;顺铂联合甘草各剂量组小鼠肾脏病变有所改善,仅观察到肾小管细胞轻度肿胀及空泡变性,

表4 各组荷瘤小鼠肾脏指数和血清BUN、Cr水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ , n=12)

组别	肾脏指数/%	BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )	Cr/(μmol·L <sup>-1</sup> )
模型组	1.09±0.34	9.52±1.59	11.17±2.04
顺铂组	1.46±0.30 **	31.01±10.83 **	33.20±10.44 **
顺铂联合甘草低剂量组	1.17±0.14 ##	24.43±8.86 #	25.43±7.59 ##
顺铂联合甘草中剂量组	1.04±0.09 ##	21.15±7.86 ##	21.55±6.36 ##
顺铂联合甘草高剂量组	0.96±0.08 ##	13.89±4.90 ##	16.19±4.23 ##

注：与模型组比较，\*\* P<0.01；与顺铂组比较，# P<0.05，## P<0.01。



注：与模型组比较，\*\* P<0.01；与顺铂组比较，# P<0.05，## P<0.01。

图4 各组荷瘤小鼠肾组织病理形态变化 (HE, ×400,  $\bar{x}\pm s$ , n=12)

管腔内有少量脱落的上皮细胞。与模型组比较，顺铂组小鼠肾损伤评分升高 ( $P<0.01$ )；与顺铂组比较，顺铂联合甘草各剂量组小鼠肾损伤评分降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

### 3.6 顺铂联合甘草对肾组织SOD活性、MDA水平的影响

由表5可知，与模型组比较，顺铂组小鼠肾组织SOD活性降低 ( $P<0.01$ )，MDA水平升高 ( $P<0.01$ )；与顺铂组比较，顺铂联合甘草各剂量组小鼠肾组织SOD活性升高 ( $P<0.01$ )，MDA水平降低 ( $P<0.01$ )。

表5 各组荷瘤小鼠肾组织中SOD活性和MDA水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ , n=12)

组别	SOD/(U·mg prot <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·mg prot <sup>-1</sup> )
模型组	185.40±17.44	14.74±2.01
顺铂组	116.58±27.64 **	20.85±2.69 **
顺铂联合甘草低剂量组	172.42±30.01 ##	13.72±2.41 ##
顺铂联合甘草中剂量组	189.19±18.53 ##	12.09±2.03 ##
顺铂联合甘草高剂量组	196.32±25.92 ##	12.86±4.07 ##

注：与模型组比较，\*\* P<0.01；与顺铂组比较，## P<0.01。

## 4 讨论

肝癌已成为全球第三大癌症死亡原因<sup>[10]</sup>，具有高隐匿性、高病死率、预后差等特征，其五年生存率约为14.1%<sup>[11]</sup>。肝癌的早期诊断困难并且病情发展迅速，故放化疗成为主要的治疗策略。但抗肿瘤药物在灭杀肿瘤细胞时导致正常细胞凋亡引起的组织器官损伤是当前肿瘤治疗中需突破的瓶颈。近年来，中药因其副作用小、毒性小等优点，在抗肿瘤研究领域受到广泛关注，特别是在辅助用药方面。甘草素有“十方九草”之说，是传统中医药的常用中药，也是“调和诸药”主要药物，能够缓解毒性药物引起的毒性反应<sup>[12]</sup>，而与抗肿瘤药物联用的研究较少，本研究借助H<sub>22</sub>荷瘤小鼠模型，探讨甘草和顺铂联用后在化疗中的“增效减毒”作用。

目前，促细胞凋亡被认为是抗肿瘤最直接有效的方式。Bcl-2家族蛋白与细胞凋亡密切相关，主要分为2

类<sup>[13]</sup>，一类为促凋亡蛋白，包括Bax、Bad、Bid、Bik等；另一类为抗凋亡蛋白，包括Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-W等。Bcl-2蛋白是细胞凋亡的关键抑制剂，与Bax结合形成Bax/Bcl-2二聚体，增加细胞对凋亡刺激的敏感性<sup>[14]</sup>。因此，通过升高Bax蛋白和降低Bcl-2蛋白可以促进癌细胞凋亡<sup>[15]</sup>。本研究结果显示，甘草与顺铂联用较顺铂单用Bax表达升高，Bcl-2表达降低，表明甘草可以增强顺铂的抗肿瘤作用。

此外，摄入机体的顺铂主要积聚在肾脏中，会诱导肾细胞凋亡，临幊上最严重和更常见的表现是急性肾损伤<sup>[16]</sup>。本研究显示，顺铂单用组荷瘤小鼠肾小管结构不清，胞质疏松网状化，细胞排列紊乱，部分小管管腔可见坏死、脱落细胞，出现肾小管扩张及蛋白管型，肾功能生化指标(BUN、Cr)升高，反映了肾组织受到损伤；而与甘草联用后，损伤有所改善。已有研究证实，氧化应激是

顺铂毒性中最重要的机制之一<sup>[17]</sup>。正常生理状态下，产生的自由基被细胞内抗氧化酶（如SOD）消除，从而维持自由基产生和消除之间的平衡<sup>[18]</sup>。MDA是脂质过氧化的最终产物，造成细胞凋亡<sup>[19]</sup>。顺铂可以增加超氧化物的产生并抑制SOD活性，造成肾损伤<sup>[20]</sup>。本研究结果显示，甘草与顺铂联用较顺铂单用组小鼠肾组织中SOD活性升高，MDA水平降低，表明甘草通过抑制顺铂引起的氧化应激，阻止细胞凋亡，与前期研究相一致<sup>[5]</sup>。

综上所述，甘草与顺铂联合用药，可以增强顺铂的抗肿瘤作用且能预防其诱导的肾毒性，可能是一种有前途的顺铂临床应用的辅助药物，故对其增效和减毒作用机制的研究值得进一步探索。

#### 参考文献：

- [ 1 ] Dasari S, Tchounwou P B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action [ J ]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 364-378.
- [ 2 ] Qi L Y, Luo Q, Zhang Y Y, et al. Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin [ J ]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(8): 1469-1486.
- [ 3 ] Miller R P, Tadagavadi R K, Ramesh G, et al. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity [ J ]. *Toxins (Basel)*, 2010, 2(11): 2490-2518.
- [ 4 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020年版一部 [ S ]. 北京：中国医药科技出版社，2020: 88.
- [ 5 ] Man Q, Deng Y, Li P J, et al. Licorice ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity through antiapoptosis, antioxidative stress, anti-inflammation, and acceleration of metabolism [ J ]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 563750.
- [ 6 ] 赵嵌嵌, 张维东, 武利存, 等. 蝎毒多肽提取物联合雷帕霉素抑制H<sub>22</sub>肝癌肿瘤血管生成的作用机制研究 [ J ]. 中草药, 2015, 46(9): 1343-1347.
- [ 7 ] Cao W, Mo K, Wei S, et al. Effects of rosmarinic acid on immunoregulatory activity and hepatocellular carcinoma cell apoptosis in H22 tumor-bearing mice [ J ]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2019, 23(6): 501-508.
- [ 8 ] Kim J Y, Park J H, Kim K, et al. Pharmacological inhibition of caspase-1 ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity through suppression of apoptosis, oxidative stress, and inflammation in mice [ J ]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 6571676.
- [ 9 ] Choi S H, Leem J, Lee I K. Protective effects of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice [ J ]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 4139439.
- [ 10 ] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [ J ]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [ 11 ] Allemani C, Matsuda T, Carlo V D, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [ J ]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [ 12 ] 赵明洪, 卢天明, 刘莉, 等. 甘草减轻雷公藤多苷片所致肝损伤的作用机制 [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 24-31.
- [ 13 ] Brzozowa-Zasada M, Kurek J, Piecuch A, et al. Correlation study of GAPDH, Bcl-2, and Bax protein immunoexpression in patients with colorectal adenocarcinoma [ J ]. *Prz Gastroenterol*, 2018, 13(4): 322-331.
- [ 14 ] Korsmeyer S J, Shutter J R, Veis D J, et al. Bcl-2/Bax: a rheostat that regulates an anti-oxidant pathway and cell death [ J ]. *Semin Cancer Biol*, 1993, 4(6): 327-332.
- [ 15 ] Li S R, Shi D, Zhang L Y, et al. Oridonin enhances the radiosensitivity of lung cancer cells by upregulating Bax and downregulating Bcl-2 [ J ]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4859-4864.
- [ 16 ] Abdelmeguid N E, Chmaisse H N, Abou Zeinab N S. Silymarin ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity in rats: histopathological and ultrastructural studies [ J ]. *Pak J Biol Sci*, 2010, 13(10): 463-479.
- [ 17 ] Ramkumar V, Mukherjea D, Dhukhwa A, et al. Oxidative stress and inflammation caused by cisplatin ototoxicity [ J ]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(12): 1919.
- [ 18 ] Sahu B D, Mahesh Kumar J, Sistla R. Baicalein, a bioflavonoid, prevents cisplatin-induced acute kidney injury by up-regulating antioxidant defenses and down-regulating the MAPKs and NF-κB pathways [ J ]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134139.
- [ 19 ] Ben-Mahdi M H, Dang P M, Gougerot-Pocidalo M A, et al. Xanthine oxidase-derived ROS display a biphasic effect on endothelial cells adhesion and FAK phosphorylation [ J ]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 9346242.
- [ 20 ] Chen X L, Wei W, Li Y Z, et al. Hesperetin relieves cisplatin-induced acute kidney injury by mitigating oxidative stress, inflammation and apoptosis [ J ]. *Chem Biol Interact*, 2019, 308: 269-278.