·论著·

扶正解毒祛瘀方通过改变谷氨酰胺代谢抑制非小细胞肺癌顺铂耐药

赵辰辰[1]，吴彤[2]，李竹庭[1]
（天津中医药大学第二附属医院 1. 肿瘤科；2. 心血管内科，天津 300250）

摘要 目的 研究扶正解毒祛瘀方（FZJDQYF）通过改变谷氨酰胺代谢抑制非小细胞肺癌（NSCLC）顺铂耐药的机制。**方法** 将A549细胞分别在含葡萄糖或谷氨酰胺的培养基中培养，使用0.15 μmol/L顺铂处理14 d后采用集落形成实验检测细胞集落形成情况。Seahorse XF细胞能量代谢分析仪检测A549、A549/DDP细胞线粒体氧消耗率（OCR）。使用试剂盒检测NADPH/$NADP^+$和活性氧（ROS）水平。不同FZJDQYF剂量（1.5、7.5、15 g/kg）灌胃小鼠获得的含药血清干预A549/DDP细胞48 h，细胞增殖毒性试验（CCK-8）检测细胞存活率。A549/DDP细胞在含谷氨酰胺的培养基中培养，将其分为正常组（Con组，未处理）、顺铂组（DDP组，0.15 μmol/L顺铂处理14 d），FZJDQYF组（0.15 μmol/L顺铂和15 g/kg FZJDQYF灌胃的小鼠含药血清共同处理14 d）。集落形成实验检测各组集落形成情况；Seahorse XF细胞能量代谢分析仪检测各组细胞OCR；使用试剂盒检测各组谷氨酰胺摄取量、NADPH/$NADP^+$和ROS水平。Western blotting检测各组谷氨酰胺转运蛋白（SLC1A5）、谷氨酰胺酶（GLS）、多药耐药相关蛋白2（MRP2）、多药耐药蛋白1（MDR1）、P-糖蛋白（Pgp）和肺耐药相关蛋白（LRP）的表达。**结果** 集落形成实验结果显示，在含谷氨酸培养基中A549细胞可拮抗顺铂诱导的细胞死亡；与A549细胞相比，A549/DDP细胞OCR升高（$P < 0.05$）。A549、A549/DDP细胞顺铂处理14 d后，与A549细胞相比，A549/DDP细胞NADPH/$NADP^+$升高，而ROS水平降低（$P < 0.05$）。CCK-8检测结果显示，FZJDQYF能够显著抑制A549/DDP细胞的存活率，且这种效应呈剂量依赖性，15 g/kg FZJDQYF抑制程度最明显。与Con组相比，DDP组谷氨酰胺摄取量增加，OCR、NADPH/$NADP^+$水平升高，ROS水平降低（$P < 0.05$）；SLC1A5、GLS、MRP2、MDR1、Pgp和LRP表达显著增加（$P < 0.05$）；与DDP组相比，FZJDQYF组谷氨酰胺摄取量降低，OCR、NADPH/$NADP^+$水平降低，ROS水平升高（$P < 0.05$）；SLC1A5、GLS、MRP2、MDR1、Pgp和LRP表达显著减少（$P < 0.05$）。**结论** FZJDQYF可抑制NSCLC细胞顺铂耐药，其作用机制可能是通过抑制谷氨酸摄取，改变谷氨酸代谢来实现的。

关键词 扶正解毒祛瘀方；谷氨酰胺代谢；非小细胞肺癌；耐药
中图分类号 R734 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）03-0206-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260323.1620.010
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.03.003

Fuzheng Jiedu Quyu formula suppresses cisplatin resistance in non-small cell lung cancer by modulating glutamine metabolism

ZHAO Chenchen[1], WU Tong[2], LI Zhuting[1]
(1. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China)

Abstract Objective To elucidate the mechanism by which the Fuzheng Jiedu Quyu formula (FZJDQYF) overcomes cisplatin resistance in non-small cell lung cancer (NSCLC) through the modulation of glutamine metabolism. **Methods** A549 cells were cultured in media containing glucose or glutamine, and then treated with 0.15 μmoL/L cisplatin for 14 days. The Seahorse XF cellular emergy metabolism analyzer was used to measure the mitochondrial oxygen consumption rate (OCR) of A549 cells and A549/DDP cells. Levels of reduced NADPH/$NADP^+$ and reactive oxygen species (ROS) were quantified using commercial assay kits. Mice were administered FZJDQYF at doses of 1.5, 7.5, and 15 g/kg via oral gavage. The drug-containing serum was obtained from the mice and used to treat A549/DDP cells for 48 hours. Cell viability was evaluated using CCK-8 assay. In subsequent experiments, A549/DDP cells were maintained in glutamine-supplemented medium and classified into three groups: control group (Con, untreated), cisplatin group (DDP, treated with 0.15 μmol/L cisplatin for 14 days), and FZJDQYF group (co-treated with 0.15 μmol/L cisplatin and drug-containing serum from mice administered 15 g/kg FZJDQYF). Colony formation capacity, OCR, glutamine uptake, NADPH/$NADP^+$ ratio, and ROS levels were assessed in

基金项目：国家自然科学基金（82305331）；天津市教委科研计划（2022KJ180）；薪火相传计划后备人才项目（津中医二附政发[2023]50号）
作者简介：赵辰辰（1991-），男，主治医师，博士研究生.
通信作者：李竹庭，E-mail：15902252036@126.com
收稿日期：2025-06-24
网络出版时间：2026-03-24 13:10:35

each group. Protein expression levels of glutamine transporter SLC1A5, glutaminase (GLS), multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2), multidrug resistance protein 1 (MDR1), P-glycoprotein (Pgp), and lung resistance-related protein (LRP) were analyzed using Western blotting. **Results** Colony formation assays demonstrated that A549 cells cultured in glutamine-enriched medium exhibited resistance to cisplatin-induced cytotoxicity. Compared with parental A549 cells, A549/DDP cells displayed significantly higher OCR ($P < 0.05$), elevated NADPH/$NADP^+$ ratios, and reduced ROS levels following 14-day cisplatin treatment ($P < 0.05$). CCK-8 assays revealed that FZJDQYF markedly suppressed A549/DDP cell viability in a dose-dependent manner, with the most pronounced effect observed at 15 g/kg. Compared with the Con group, the DDP group exhibited increased glutamine uptake, enhanced OCR and NADPH/$NADP^+$ levels, decreased ROS production ($P < 0.05$), and upregulated expression of SLC1A5, GLS, MRP2, MDR1, P-gp, and LRP ($P < 0.05$). Compared with DDP group, the FZJDQYF group showed reduced glutamine uptake, lower OCR and NADPH/$NADP^+$ levels, increased ROS levels ($P < 0.05$), and significant downregulation of SLC1A5, GLS, MRP2, MDR1, Pgp, and LRP compared to the DDP group ($P < 0.05$). **Conclusion** FZJDQYF effectively attenuates cisplatin resistance in NSCLC cells by suppressing glutamine uptake and reprogramming glutamine metabolism.

Keywords　Fuzheng Jiedu Quyu formula; glutamine metabolism; non-small cell lung cancer; drug resistance

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因，其中非小细胞肺癌（non small cell lung cancer，NSCLC）约占85%[1]。早期NSCLC主要采用手术治疗，但手术治疗后患者复发率高，常需要进行化疗[2]。顺铂是一种细胞周期非特异性抗肿瘤药，对增殖期和非增殖期细胞均有作用，具有广泛的抗肿瘤活性，是NSCLC化疗的主流药物[3]。然而研究[3]显示，许多NSCLC患者会对顺铂产生耐药性。因此，明确NSCLC的耐药机制对其治疗至关重要。

谷氨酰胺是一种信号分子，与癌细胞内信号通路协同作用，促进肿瘤细胞生长增殖[4]。有研究[5]发现肿瘤细胞通过增加谷氨酰胺分解代谢以满足肿瘤细胞能量和生物合成需求，促进肿瘤细胞顺铂耐药。扶正解毒祛瘀方（Fuzheng Jiedu Quyu formula，FZJDQYF）出自我国名中医贾英杰教授，临床上已被证实对化疗具有减毒增敏的效果[6-9]。已有研究[10]显示，FZJDQYF联和顺铂能够改善肺癌小鼠免疫功能，抑制肿瘤细胞免疫逃逸。本研究探讨FZJDQYF抑制NSCLC顺铂耐药的机制，旨在为FZJDQYF治疗NSCLC顺铂耐药提供依据。

1　材料与方法

1.1　实验动物和细胞

40只SPF级雄性C57BL/6小鼠购自北京贝优生物科技有限公司，体重（20±2）g，6~8周龄，许可证号SYXK（京）2024-0065。小鼠饲养于中国医学科学院放射医学研究所实验动物中心。饲养环境温度（25±2）℃，相对湿度（50±10）%，小鼠自由摄食。A549细胞和A549/DDP细胞均购自中国科学院细胞库。本研究获得细胞生态海河实验室实验动物福利伦理委员会批准（HH-DWLL-YW2025010-1）。

1.2　主要药物、试剂和仪器

FZJDQYF含生黄芪30 g、太子参15 g、姜黄15 g、郁金10 g、夏枯草10 g、白花蛇舌草10 g、牡蛎15 g（先煎）、蜂房10 g，由天津中医药大学第二附属医院中药房制作并进行质量控制。顺铂（齐鲁制药集团有限公司，3E003C88），谷氨酰胺（河南盈欣生物科技有限公司，20240312），NADPH/$NADP^+$检测试剂盒、ROS检测试剂盒、CCK-8检测试剂盒（上海碧云天生物技术股份有限公司），谷氨酰胺检测试剂盒、谷氨酰胺转运蛋白（solute carrier family 1 member 5，SLC1A5）抗体、谷氨酰胺酶（glutaminase，GLS）抗体、多药耐药相关蛋白2（multidrug resistance-associated protein 2，MRP2）、多药耐药基因1（multidrug resistance 1，MDR1）、P-糖蛋白（P-glycoprotein，Pgp）、肺耐药相关蛋白（lung resistance-related protein，LRP）（英国abcam公司）。Seahorse XF细胞能量代谢分析仪（美国安捷伦公司，XF24），多功能酶标仪（美国赛默飞世尔科技公司，Varioskan LUX），全自动凝胶成像分析系统（美国赛默飞世尔科技公司，EVOS™ M7000），流式细胞仪（德国贝克曼公司，CytoFLEX S）。

1.3　小鼠含药血清的制备

取12只小鼠按照数字表法随机分为低剂量、中剂量和高剂量3组，每组4只。参考文献[11]实验方法，3组小鼠分别按照低剂量（正常剂量，1.5 g/kg）、中

剂量（7.5 g/kg）和高剂量（15 g/kg）0.2 mL FZJDQYF灌胃，持续14 d。末次灌胃1 h后，给予巴比妥钠麻醉，腹主动脉采血，静置分层后2 500 r/min离心10 min，获取的血清于56 ℃的水浴锅中灭活补体30 min，然后经过滤膜（孔径为0.22 μm）过滤除菌，分装后于–20 ℃冰箱保存备用。

1.4　细胞分组

将A549/DDP细胞在仅含谷氨酰胺的培养基中培养后，分为正常组（Con组，未处理）、顺铂组（DDP组，0.15 μmol/L顺铂处理14 d），FZJDQYF组（0.15 μmol/L顺铂和15 g/mL FZJDQYF灌胃的小鼠含药血清共同处理14 d）。

1.5　方法

1.5.1　线粒体氧消耗率（oxygen consumption rate，OCR）检测：先将各组细胞以1.5×10^4/孔接种于24孔板培养，24 h后将培养基更换成不含酚红和碳酸氢盐的DMEM培养基。随后将细胞放置于37 ℃不含CO_2的细胞培养箱中平衡CO_2水平。Seahorse XF细胞能量代谢分析仪检测各组细胞OCR，结果使用WAVE软件进行计算。

1.5.2　NADPH/$NADP^+$水平检测：使用NADPH/$NADP^+$提取缓冲液提取细胞，采用试剂盒检测NADPH/$NADP^+$水平。

1.5.3　活性氧（reactive oxygen species，ROS）检测：在20 μmol/L DCFH-DA中于37 ℃孵育细胞30 min，并测定ROS介导的氧化产物2’，7’–二氯荧光素（2’，7’-dichlorofluorescein，DCF）。使用流式细胞仪检测在488 nm和535 nm时DCF的荧光值。根据DCF荧光值计算ROS水平。

1.5.4　集落形成实验：将处于对数生长期的A549或A549/DDP细胞以3×10^3/孔接种于6孔板中，放置于37 ℃ 5%CO_2培养箱培养24 h。然后加入不同浓度（0、5和25 mmol/L）、葡萄糖2.5 mmol/L谷氨酰胺的培养基中培养，并将A549或A549/DDP细胞加入0.15 μmol/L顺铂处理14 d，加入0.15 μmol/L顺铂和高剂量FZJDQYF灌胃的小鼠含药血清共同处理14 d。完成培养后弃去培养基，用4 ℃预冷的PBS溶液轻柔洗涤细胞2~3次后弃去PBS，加入4%多聚甲醛固定15 min，用蒸馏水清洗2 min，加入结晶紫染色液染色10 min，然后使用蒸馏水洗涤6孔板并干燥，倒置显微镜下观察，计数50个以上细胞克隆并拍照，计算集落形成率。集落形成率（%）=（集落数/接种细胞数）×100。

1.5.5　谷氨酰胺水平检测：将细胞以1×10^3/孔接种于24孔板。使用试剂盒检测各组细胞谷氨酰胺水平。

1.5.6　CCK-8实验：将A549/DDP细胞用DMEM/F12完全培养液稀释，以5×10^3/孔接种于96孔板中，每组设置6个复孔，放置于37 ℃ 5%CO_2培养箱，待细胞自然沉降并贴壁后（约4 h），加入0.15 μmol/L顺铂和低、中、高剂量FZJDQYF灌胃的小鼠含药血清处理48 h，弃去细胞上层培养液，加入CCK-8试剂37 ℃孵育30 min，于450 nm下测定吸光度值，根据吸光度值计算细胞存活率。

1.5.7　Western blotting检测：提取各组细胞总蛋白，按照上样、SDS-PAGE蛋白分离电泳、转膜至PVDF膜、血清封闭、一抗孵育过夜、二抗孵育，ECL显色剂显色，全自动凝胶成像分析系统显像，利用ImageJ软件分析蛋白的相对表达量。

1.6　统计学分析

使用SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示。2组间比较采用非配对双尾t检验；多组间比较采用单因素方差分析（ANOVA）后，两两比较采用Bonferroni校正。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　谷氨酰胺通过促进NADPH的生成和抑制ROS的产生促进A549细胞顺铂耐药

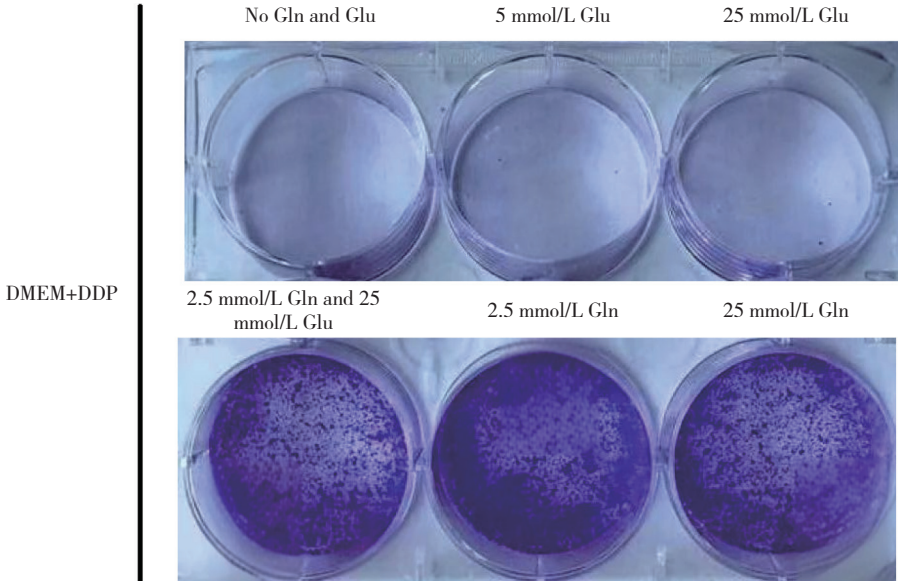
2.1.1　谷氨酰胺或葡萄糖对顺铂诱导的A549细胞死亡的影响：结果显示，当A549细胞在不含谷氨酰胺或含葡萄糖的培养基中培养时，顺铂能够明显促进A549细胞死亡，而在谷氨酰胺培养基中培养时能够明显逆转顺铂诱导的A549细胞死亡。见图1。

2.1.2　A549、A549/DDP细胞OCR、NADPH/$NADP^+$和ROS水平比较：结果显示，与A549细胞相比，A549/DDP细胞OCR明显升高（$P < 0.05$）；顺铂处理后与A549细胞相比，A549/DDP细胞NADPH/$NADP^+$升高，而ROS水平降低（$P < 0.05$）。见图2、表1。

2.2　FZJDQYF调控谷氨酸代谢抑制A549/DDP细胞顺铂耐药

2.2.1　FZJDQYF对顺铂诱导的A549/DDP细胞存活

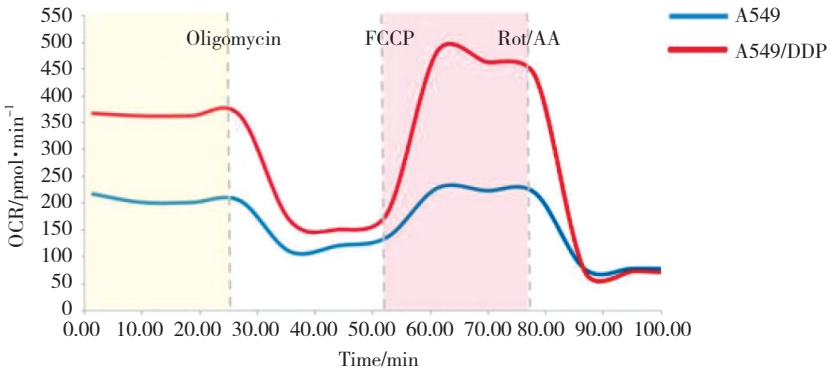
率的影响：1.5、7.5、15 g/mL FZJDQYF小鼠灌胃制备的含药血清联合0.15 μmol/L顺铂处理A549/DDP细胞以及单独使用0.15 μmol/L顺铂处理A549/DDP细胞48 h。CCK-8检测结果显示，其细胞存活率分别为(61.56 ± 2.54)%、(50.14 ± 3.43)%、(43.23 ± 1.78)%和(70.32 ± 1.06)%。与单独使用顺铂处理的A549/DDP细胞相比，不同浓度含药血清联合顺铂处理的细胞存活率更低($P < 0.05$，$P < 0.01$，$P < 0.001$)，且呈剂量依赖性。因此，选用15 g/mL FZJDQYF小鼠灌胃的含药血清用于后续实验。



Gln, glutamine; Glu, glucose; DDP, cis-dichlorodiammine plalinum (Ⅱ).

图1　克隆形成实验检测A549细胞的集落形成情况

Fig.1　The colony formation of A549 cells cultured through the colony formation assay



FCCP, carbonyl cyanide 4-(trifluoromethoxy) phenylhydrazone; Rot/AA, rotenone/antimycin A.

图2　A549、A549/DDP细胞OCR的变化

Fig.2　Change of OCR values of A549 cells and A549/DDP cells

表1　A549、A549/DDP细胞OCR、NADPH/NADP$^+$和ROS水平比较

Tab.1　Comparison of OCR, NADPH/NADP$^+$ ratio and ROS levels between A549 cells and A549/DDP cells

Group	OCR (pmol·min^{-1})		NADPH/NADP$^+$ratio	ROS
	Basal	Max		
A549	100.15 ± 7.25	150.23 ± 8.16	0.001 ± 0.000 1	0.45 ± 0.02
A549/DDP	303.24 ± 6.98[1)]	395.26 ± 10.32[1)]	0.003 ± 0.000 2[1)]	0.10 ± 0.03[1)]

1) $P < 0.05$ vs. A549 cells.

2.2.2　FZJDQYF对顺铂诱导的A549/DDP细胞谷氨酰胺代谢的影响：与Con组相比，DDP组集落形成率无明显变化（$P > 0.05$），谷氨酰胺摄取量增加（$P < 0.05$），OCR、NADPH/$NADP^+$升高（$P < 0.05$），ROS降低（$P < 0.05$）；与DDP组相比，FZJDQYF组集落形成率降低（$P < 0.05$），谷氨酰胺摄取量降低（$P < 0.05$），OCR、NADPH/$NADP^+$降低（$P < 0.05$），ROS升高（$P < 0.05$）。见图3、表2。

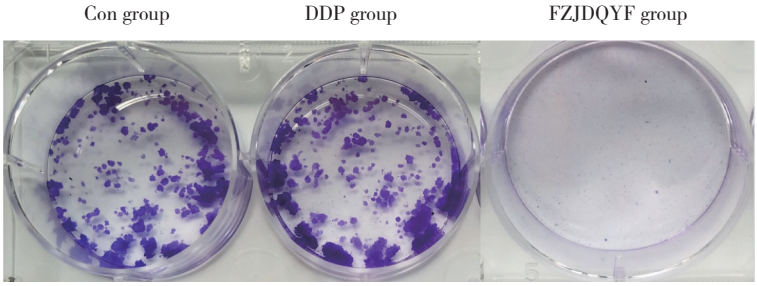


图3　集落形成实验检测A549/DDP细胞集落形成情况

Fig.3　The colony formation of A549/DDP cells in each group by colony formation experiment

表2　3组A549/DDP细胞谷氨酰胺摄取量、OCR、NADPH/$NADP^+$和ROS水平比较

Tab.2　Comparison of glutamine uptake，OCR，NADPH/$NADP^+$ and ROS levels of A549/DDP cells in each group

Group	Colony formation rate (%)	Glutamine uptake (μmol)	OCR ($pmol \cdot min^{-1}$)		NADPH/$NADP^+$ ratio	ROS
			Basal	Max		
Con	44.24 ± 11.21	678.33 ± 3.54	500.65 ± 3.78	350.78 ± 4.34	0.034 ± 0.000 5	0.551 ± 0.012
DDP	46.88 ± 13.13[1)]	1 300.55 ± 1.22[1)]	768.24 ± 6.98[1)]	495.26 ± 8.12[1)]	0.223 ± 0.000 2[1)]	0.304 ± 0.003[1)]
FZJDQYF	1.88 ± 1.01[2)]	1 100.15 ± 2.78[2)]	358.12 ± 7.32[2)]	431.35 ± 5.35[2)]	0.113 ± 0.000 5[2)]	0.417 ± 0.004[2)]

1）$P < 0.05$ vs. Con group；2）$P < 0.01$ vs. DDP group.

2.3　FZJDQYF调控谷氨酸代谢相关通路抑制A549/DDP细胞顺铂耐药

Western blotting检测结果显示，与Con组相比，DDP组SLC1A5、GLS、MRP2、MDR1、Pgp和LRP表达均升高（$P < 0.05$）；与DDP组相比，FZJDQYF组SLC1A5、GLS、MRP2、MDR1、Pgp和LRP表达均降低（$P < 0.05$）。见表3、图4。

表3　3组A549/DDP细胞SLC1A5、GLS、MRP2、MDR1、Pgp和LRP蛋白表达比较

Tab.3　Comparison of protein levels of SLC1A5，GLS，MRP2，MDR1，Pgp and LRP of A549/DDP cells in each group

Group	SLC1A5	GLS	MRP2	MDR1	Pgp	LRP
Con	0.08 ± 0.01	0.13 ± 0.02	0.14 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.18 ± 0.04
DDP	1.44 ± 0.13[1)]	1.25 ± 0.05[1)]	1.67 ± 0.03[1)]	2.15 ± 0.12[1)]	3.25 ± 0.02[1)]	2.56 ± 0.12[1)]
FZJDQYF	0.82 ± 0.03[2)]	0.78 ± 0.03[2)]	0.98 ± 0.05[2)]	1.56 ± 0.05[2)]	1.15 ± 0.02[2)]	0.87 ± 0.02[2)]

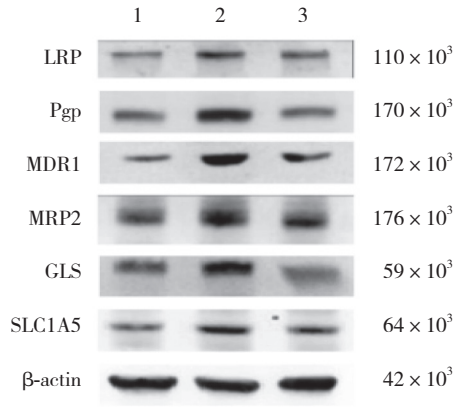
1）$P < 0.05$ vs. Con group；2）$P < 0.01$ vs. DDP group.

3　讨论

分子免疫及靶向药物等干预手段广泛使用，但以铂类药物为基础的联合化疗仍为治疗NSCLC的首选方案；其引起的多发耐药性严重影响临床治疗效果[12-13]。

已有研究[14-15]证实多种肿瘤细胞中谷氨酰胺异常升高，为肿瘤细胞生长提供能量、稳定的氧化还原环境和大分子物质合成底物，同时也为治疗肿瘤提供了新的靶点。有研究[16]表明，表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，*EGFR*）突变能显著上调SLC1A5的表达，进而增加谷氨酰胺的代

谢。谷氨酰胺代谢产物可以活化EGFR下游信号，包括mTOR、ERK1/2、STAT3等，成为NSCLC对EGFR酪氨酸激酶抑制剂敏感性降低的重要原因[17]。然而，关于谷氨酰胺代谢与NSCLC顺铂耐药相关报道研究较少。仅有研究[18]发现，当NSCLC顺铂耐药在获得顺铂耐药表型的同时增强了对代谢压力（如谷氨酰胺剥夺）的适应性。



1，Con group；2，DDP group；3，FZJDQYF group.

图4　各组A549/DDP细胞SLC1A5、GLS、MRP2、MDR1、Pgp和LRP蛋白表达

Fig.4　Expression of SLC1A5，GLS，MRP2，MDR1，Pgp and LRP proteins of A549/DDP cells in each group

FZJDQYF含黄芪、太子参、姜黄、郁金、夏枯草等多味药材，它通过黄芪、太子参等来增强患者的机体免疫功能，扶助正气[19]。夏枯草、百花蛇舌草等含有多种活性成分，主要通过调节机体免疫功能、抑制肿瘤组织血管及淋巴管生成、诱导肿瘤细胞凋亡、调控相关信号通路、抗氧化等途径发挥对肿瘤细胞的抑制作用，从而发挥解毒的作用[20]。有研究[10]报道，FZJDQYF联合顺铂能够改善肺癌小鼠免疫功能，抑制肿瘤细胞免疫逃逸。研究[7-9]表明，扶正解毒祛瘀法联合西医治疗可以提高晚期NSCLC患者的临床疗效，有效控制疾病恶化进程，改善患者的生活质量和中医证候评分，改善机体免疫功能状态，并且有助于降低肿瘤标志物CEA、CYFRA21-1的水平，抑制肿瘤细胞活性，减少放化疗后所致血液毒性和胃肠道方面不良反应的发生，起到减毒增效的作用。

本研究结果显示，谷氨酰胺能够逆转顺铂诱导的A549细胞死亡，说明A549细胞可能更倾向于利用谷氨酰胺代谢来抑制顺铂诱导的细胞死亡。同时研究发现，A549/DDP细胞OCR、NADPH/NADP$^+$明显高于A549细胞，而ROS低于A549细胞，说明A549/DDP细胞通过增加OCR、NADPH/NADP$^+$以及降低ROS维持自身生长需求。已有研究[18]发现，谷氨酰胺通过促进NADPH的生成和抑制ROS的产生抑制肺癌细胞顺铂耐药。本研究发现，FZJDQYF通过抑制A549/DDP细胞对谷氨酰胺的摄取，降低OCR、NADPH/NADP$^+$以及升高ROS水平，抑制A549/DDP细胞顺铂耐药。此外，谷氨酰胺代谢相关蛋白检测结果显示，FZJDQYF显著降低了顺铂诱导的A549/DDP细胞SLC1A5、GLS的表达，这进一步说明了FZJDQYF能够抑制A549/DDP细胞顺铂耐药，可能是抑制谷氨酰胺的摄取和分解代谢，从而使耐药细胞无法满足自身生长的能量需求，进而抑制了耐药性。A549/DDP细胞的耐药相关蛋白MRP2、MDR1、Pgp和LRP的检测结果显示，FZJDQYF能够明显抑制A549/DDP细胞耐药相关蛋白MRP2、MDR1、Pgp和LRP的表达。

综上所述，FZJDQYF能够抑制NSCLC细胞对谷氨酸的摄取，改变谷氨酸代谢，从而抑制NSCLC细胞顺铂耐药。本研究为FZJDQYF增敏顺铂治疗NSCLC提供了更充分的理论依据。然而本研究结果是基于体外研究获得的，有待于开展体内研究进一步论证。

参考文献：

[1] THAI AA，SOLOMON BJ，SEQUIST LV，et al. Lung cancer[J]. Lancet，2021，398（10299）：535-554. DOI：10.1016/s0140-6736（21）00312-3.

[2] 彭标，杨相辉，蒋莎莉，等.SMARCA4缺陷型非小细胞肺癌的临床特征，治疗和预后分析[J]. 中国医科大学学报，2023，52（7）：662-666. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.07.018.

[3] WANG CQ，ZHENG XT，CHEN XF，et al. The optimal adjuvant strategy of aidi injection with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer：a meta-analysis of 70 randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol，2021，12：582447. DOI：10.3389/fphar.2021.582447.

[4] HAN XL，WANG DY，YANG L，et al. Activation of polyamine catabolism promotes glutamine metabolism and creates a targetable vulnerability in lung cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2024，121（13）：e2319429121. DOI：10.1073/pnas.2319429121.

[5] WU YY，LAW YY，HUANG YW，et al. Glutamine metabolism controls amphiregulin-facilitated chemoresistance to cisplatin in human chondrosarcoma[J]. Int J Biol Sci，2023，19（16）：5174-5186. DOI：10.7150/ijbs.86116.

[6] 胡金焕，刘经选，王兰，等.基于PGE2/COX-2信号通路探究扶正祛

（下转第220页）

prevents glutathione peroxidase-dependent ferroptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 117: 45-57. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.01.019.

[8] SEILER A, SCHNEIDER M, FÖRSTER H, et al. Glutathione peroxidase 4 senses and translates oxidative stress into 12/15-lipoxygenase dependent- and AIF-mediated cell death [J]. Cell Metab, 2008, 8(3): 237-248. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.07.005.

[9] 陈丽，曹星月，王占黎，等.内蒙古香青兰总黄酮提取工艺优化及其抗氧化活性成分分析 [J]. 中国现代应用药学，2023，40(9)：1187-1193. DOI：10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221039.

[10] 马尚佳，王璐，李华，等.基于网络药理学和动物实验探讨香青兰总黄酮治疗血管性认知障碍的作用机制 [J]. 安徽医科大学学报，2025，60(4)：675-684. DOI：10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.04.013.

[11] REN W, YAN XS, FAN JC, et al. Effect of total flavonoids of *Dracocephalum moldavica L.* on neuroinflammation in Alzheimer's disease model amyloid-β ($A\beta_{1-42}$) -peptide-induced astrocyte activation [J]. J Toxicol Environ Health Part A, 2024, 87(10): 436-447. DOI: 10.1080/15287394.2024.2336570.

[12] LI Y, ZHANG ED, YANG H, et al. Gastrodin ameliorates cognitive dysfunction in vascular dementia rats by suppressing ferroptosis via the regulation of the Nrf2/Keap1-GPx4 signaling pathway [J]. Molecules, 2022, 27(19): 6311. DOI: 10.3390/molecules27196311.

[13] KANG P, YING CW, CHEN YS, et al. Oxygen metabolic stress and white matter injury in patients with cerebral small vessel disease [J]. Stroke, 2022, 53(5): 1570-1579. DOI: 10.1161/strokeaha.121.035674.

[14] URSINI F, MAIORINO M. Lipid peroxidation and ferroptosis: the role of GSH and GPx4 [J]. Free Radic Biol Med, 2020, 152: 175-185. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.027.

[15] DIXON SJ, STOCKWELL BR. The hallmarks of ferroptosis [J]. Annu Rev Cancer Biol, 2019, 3: 35-54. DOI: 10.1146/annurev-cancerbio-030518-055844.

[16] IMAI H, MATSUOKA M, KUMAGAI T, et al. Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and ferroptosis [M]//Apoptotic and non-apoptotic cell death. Cham: Springer International Publishing, 2016: 143-170. DOI: 10.1007/82_2016_508.

[17] 王淑静，黄冬梅，王立，等. 基于能量代谢分析白藜芦醇对H_2O_2诱导SH-SY5Y细胞保护作用 [J]. 药学研究，2023，42(11)：870-874. DOI：10.13506/j.cnki.jpr.2023.11.004.

[18] HE YJ, LIU XY, XING L, et al. Fenton reaction-independent ferroptosis therapy via glutathione and iron redox couple sequentially triggered lipid peroxide generator [J]. Biomaterials, 2020, 241: 119911. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119911.

[19] PLASCENCIA-VILLA G, PERRY G. Preventive and therapeutic strategies in Alzheimer's disease: focus on oxidative stress, redox metals, and ferroptosis [J]. Antioxid Redox Signal, 2021, 34(8): 591-610. DOI: 10.1089/ars.2020.8134.

[20] 张凤英，汤永红，谢言青，等. 过表达Slc1a2调节Glu/GABA平衡抑制铁死亡改善睡眠剥夺小鼠的认知功能障碍 [J]. 中国医科大学学报，2025，54(11)：967-976. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.11.002.

（编辑　武玉欣）

（上接第211页）

瘀解毒方对结肠癌细胞增殖，凋亡，迁移和侵袭的影响 [J]. 中国老年学杂志，2024，44(2)：392-396. DOI：10.3969/j.issn.1005-9202.2024.02.039.

[7] 杨佩颖，李小江，张瑶，等. 扶正解毒祛瘀法方药择时给药防治非小细胞肺癌化疗所致骨髓抑制的临床研究 [J]. 天津中医药，2016，33(5)：265-269. DOI：10.11656/j.issn.1672-1519.2016.05.03.

[8] 王元，王晓蓓，任爽. 地西他滨+DAG方案联合扶正解毒祛瘀法治疗老年急性髓系白血病患者的临床疗效 [J]. 中国医科大学学报，2020，49(5)：414-418. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2020.05.007.

[9] 朱津丽，李小江，贾英杰. 贾英杰教授运用“扶正解毒祛瘀法”在非小细胞肺癌维持期的治疗经验 [J]. 天津中医药，2019，36(8)：739-742. DOI：10.11656/j.issn.1672-1519.2019.08.04.

[10] 罗洋，王芳，赵辰辰. 扶正解毒祛瘀方联合顺铂对Lewis肺癌小鼠Th1/Th2免疫平衡的影响 [J]. 现代中西医结合杂志，2025，34(7)：884-888. DOI：10.3969/j.issn.1008-8849.2025.07.002.

[11] 张珂珂，白豪，吕金宇，等.基于血清药理学的肝龙胶囊含药血清制备方法的初步探究 [J]. 中国病理生理杂志，2024，40(5)：956-960. DOI：10.3969/j.issn.1000-4718.2024.05.023.

[12] KRYCZKA J, KRYCZKA J, CZARNECKA-CHREBELSKA KH, et al. Molecular mechanisms of chemoresistance induced by cisplatin in NSCLC cancer therapy [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8885. DOI: 10.3390/ijms22168885.

[13] HOSSIAN AKMN, ZAHRA FT, POUDEL S, et al. Advanced bioinformatic analysis and pathway prediction of NSCLC cells upon cisplatin resistance [J]. Sci Rep, 2021, 11: 6520. DOI: 10.1038/s41598-021-85930-y.

[14] QIN L, CHENG XY, WANG SJ, et al. Discovery of novel aminobutanoic acid-based ASCT2 inhibitors for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. J Med Chem, 2024, 67(2): 988-1007. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.3c01093.

[15] LI LP, LU MH, WANG H, et al. A novel MMP-9 inhibitor exhibits selective inhibition in non-small-cell lung cancer harboring EGFR T790M mutation by blocking EGFR/STAT3 signaling pathway [J]. Bioorg Chem, 2025, 159: 108393. DOI: 10.1016/j.bioorg.2025.108393.

[16] LUO H, PENG JM, YUAN YX. CircRNA OXCT1 promotes the malignant progression and glutamine metabolism of non-small cell lung cancer by absorbing miR-516b-5p and upregulating SLC1A5 [J]. Cell Cycle, 2023, 22(10): 1182-1195. DOI: 10.1080/15384101.2022.2071565.

[17] CAI Y, DONG ZY, WANG JY. Circ_0000808 promotes the development of non-small cell lung cancer by regulating glutamine metabolism via the miR-1827/SLC1A5 axis [J]. World J Surg Oncol, 2022, 20(1): 329. DOI: 10.1186/s12957-022-02777-x.

[18] 刘文俊. 基于谷氨酰胺代谢重编程探讨四君子汤抑制p62/Keap1/Nrf2通路诱导铁死亡改善NSCLC顺铂耐药 [D]. 沈阳：辽宁中医药大学，2023.

[19] 李依霖，叶军，何连栋，等. lncRNA ATP6V1B1-AS1对非小细胞肺癌增殖与侵袭的作用及其机制 [J]. 中国医科大学学报，2023，52(1)：38-45. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.01.008.

[20] 彭蓓，李仁廷，严强东，等. 白花蛇舌草治疗非小细胞肺癌的药理机制及研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报，2024，26(10)：174-179. DOI：10.13194/j.issn.1673-842x.2024.10.035.

（编辑　武玉欣）