

· 综 述 ·

COX-2/TxA₂ 通路在炎症相关疾病中的
分子机制研究进展徐永跃¹ 黄清春¹ 何羿婷¹ 王茂杰¹ 陈秀敏¹ 周颖燕¹ 黄闰月^{1,2}

环氧合酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 及其下游产物血栓素 A₂ (Thromboxane A₂, TxA₂) 形成的通路炎症相关疾病的关系近年来成为国内外学者的研究热点。在中医学研究领域, TxA₂ 被认为是“血瘀证”的重要分子标志物^[1]。因此, 对 COX-2/TxA₂ 通路炎症相关性疾病(如肿瘤和风湿病)的相互关系展开综述, 有助于深入理解 COX-2/TxA₂ 通路的作用机制, 并在一定程度上揭示中医“血瘀证”的科学内涵。

COX-2 是前列腺素生物合成的限速酶, 同时也是一种诱导性酶, 仅在炎症和肿瘤部位表达丰富。COX-2 将花生四烯酸(前列腺素前体物质)氧化成不稳定的前列腺素 H₂ (prostaglandin H₂, PGH₂), PGH₂ 在血栓素合酶(thromboxane Synthase, TxAS)的催化作用下生成 TxA₂。TxA₂ 是前列腺素的主要代谢产物之一。我国学者黄闰月首次发现并阐明了 COX-2/TxA₂ 自我反馈正调节通路^[2,3]。首先, 由经典途径产生的 TxA₂ 通过自分泌或旁分泌途径泌出胞外与自身 TxA₂ 功能受体(thromboxane A₂ receptor, TP)结合, 受体-配体结合后通过级联反应激活胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated Kinase, ERK)和胞内磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol-3-Kinase, PI3K)等一系列信号转导通路, 随后通过活化核转录因子(nuclear factor κB, NF-κB)与环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)等转录因子促进 COX-2 与 TxAS 的表达, 继而催化 PGH₂ 持续转化为

TxA₂。由此, TxA₂ 和 COX-2 最终形成一个正反馈自我调节通路, 称之为 COX-2/TxA₂ 通路^[2,4]。该通路不仅广泛参与炎症组织的 DNA 合成、细胞生长与迁移等生物学事件, 还可以通过持续活化 NF-κB 与 CREB 等参与炎症反应的转录因子, 从而不断促进炎症介质如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)、IL-1、IL-6、IL-17 等、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteases, MMPs)及细胞增殖相关因子(如生存素(Survivin)、增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、α-辅肌动蛋白 1 基因(α-actinin1, ACTN1)的表达增加^[5]。因此, COX-2/TxA₂ 通路通过其自身环路持续活化介导了炎症微环境的持续存在、促进了病变靶器官组织细胞的增殖与迁移。

1 COX-2/TxA₂ 通路在炎症相关肿瘤中的相关分子机制

1.1 COX-2/TxA₂ 通路与肺癌

COX-2 和 TxA₂ 的水解产物 TxB₂ 在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)组织中均呈过表达, 提示 COX-2/TxA₂ 通路与肺癌的发生发展有密切关系^[6,7]。COX-2 与 NSCLC 组织类型、肿瘤大小、淋巴结转移及临床分期有关, 研究发现 COX-2 表达阳性肿瘤有更强的侵袭性, 患者生存期缩短, 说明 COX-2 很可能是 NSCLC 侵袭和转移过程的一个中心调控因素^[8]。另有研究发现, 烟草致癌物亚硝胺可以通过激活 COX-2/ERK/NF-κB 诱导 TxAS 和 TxA₂ 及其膜受体 TP-α 亚型表达而促进 NSCLC 细胞增殖。应用 COX-2 抑制剂塞来昔布在人肺癌裸鼠移植瘤模型和体外 A549 细胞中均可显著抑制肺癌组织生长和细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡, 抑制 TxAS 合成可以产生与 COX-2 抑制剂相似的药理学效应、诱导肺癌细胞凋亡^[2,9-11]。中医学认为, 肺癌特别是中晚期 NSCLC 多出现血瘀证的病理表现, 血瘀与气阴两虚、癌毒构成肺癌的主要病机, 而应用活血化瘀法治疗可以降低肺癌患者血清 COX-2、TxB₂ 的水平而起治疗效

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81273736, 81673898); 广东省科学技术厅-广东省中医药科学院联合专项(No. 2016A020226041, 2014A020221028); 澳门科技大学中药质量研究国家重点实验室(MUST-SKL-2016-08)

作者单位: 1. 广州中医药大学第二临床医学院(广州 510120); 2. 广东省中医证候临床研究重点实验室(广州 510006)

通讯作者: 黄闰月, Tel: 15889932190, E-mail: ry_huang@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170510.085

果^[12, 13]。以上证据说明 COX-2/TxA₂ 通路和肺癌血瘀证的发生发展紧密相关,在促进肺癌细胞增殖、血管形成、侵袭转移及抑制凋亡中扮演关键角色。

1.2 COX-2/TxA₂ 通路和肝癌

COX-2 的基因多态性(-1195G/A, -765G/C, +8473T/C)和肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)发病风险相关,COX-2 可能会通过多种不同的途径,在促进 HCC 癌新生淋巴管和血管形成的基本病理过程中起作用^[14]。大量研究证实 COX-2 在 HCC 中高表达,COX-2 是炎症因子诱导血管生成的关键酶,除了通过直接促进血管形成的途径外,COX-2 还可以通过促进前列腺素 E₂ (Prostaglandin E₂, PGE₂)和 TxA₂ 的释放,刺激 VEGF 等血管形成因子合成增加,从而促进血管形成^[15, 16]。VEGF-C 是促淋巴管生成的主要调控因子,在多种恶性肿瘤组织包括 HCC 中高表达,VEGF-C 可以与 VEGFR-3 受体特异性结合,除了促进血管生成,还可刺激淋巴管上皮细胞增殖形成新转移灶^[17]。VEGF 和 TxA₂ 通过促进血管内皮细胞及单核细胞的组织因子表达,从而调控凝血机制的级联反应^[18]。因此,COX-2/TxA₂ 的过度激活及其可能导致的 VEGF 动态病理变化在肝癌新生血管与淋巴管生成、转移灶中发挥重要作用,加重肝功能损害及微循环障碍。中医学认为,“久病必瘀”,血瘀贯穿于肝癌发病的进程中^[19]。肝失疏泄,气机郁结会导致血运障碍,形成血瘀、癥积、肿块,而活血化瘀类中药可能通过血小板和 TxA₂ 影响人肝癌细胞的黏附和迁移^[20],说明肝癌血瘀证与 COX-2/TxA₂ 通路存在密切的关联。

1.3 COX-2/TxA₂ 通路和膀胱癌

膀胱癌的主要病机是正气不足、血瘀痰凝及脏腑蕴毒,其复发率高达 60% ~ 80%,在我国泌尿生殖系肿瘤中的发病率和死亡率均占首位。刘民等^[21]研究显示,尿 COX-2 蛋白是膀胱移行细胞癌(transitional cell carcinoma of bladder, TCCB)的一种高特异性指标,结合尿 Survivin 和 NMP22 联合检测能提高膀胱癌的早期诊断率。Moussa O 及其团队最近发现,作为 COX-2 的下游产物,TxAS 及 TxA₂ 受体 TP-β 亚型在膀胱癌组织中的表达是增加的,从而揭示了 COX-2/TxA₂ 通路在膀胱癌中的发病机制^[22]。应用 TxAS 和 TP 受体阻断剂干预 T24 和 TCC-SUP 膀胱癌细胞能够减少细胞生长、迁移和侵袭,而用 TP 受体激动剂能刺激细胞增殖和侵袭。这项研究通过进一步抑制 TxAS 活性发现,COX-2/TxA₂ 通路活性的抑制可调控膀胱癌细胞对顺铂、紫杉醇药物的反应,这些证

据说明靶向 COX-2/TxA₂ 通路药物在膀胱癌化疗中具有潜在的临床应用价值^[22, 23]。

2 COX-2/TxA₂ 通路在风湿免疫病中的相关分子机制

2.1 COX-2/TxA₂ 通路和类风湿关节炎

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)基本病理包括滑膜细胞增殖和血管翳形成,持续的炎症会导致软骨破坏。早期研究证实,TxA₂ 在 RA 患者的体液与滑膜组织样本中都是高表达的^[24-26]。最近的一项临床研究纳入了 54 例 RA 患者和 20 名健康对照组,研究发现 RA 患者尿液中检测出的 TxA₂ 代谢产物是健康志愿者的近 2 倍,并且不受 RA 常规治疗方案与 TNF-α 拮抗剂的影响^[27]。这一结果提示了 COX-2/TxA₂ 通路有可能是 RA 常规治疗方案的目标盲点,从而一定程度上也是这些常规治疗方法产生副作用的重要原因。长期应用 COX-2 抑制剂易导致心血管事件,其机制就是因为 COX-2 抑制剂可以选择性抑制前列腺素家族的另外 2 大成员:PGE₂ 和前列环素 I₂ (Prostaglandin I₂, PGI-2),但是对 TxA₂ 无明显影响,PGI-2/TxA₂ 平衡的打破从而导致 TxA₂ 反应性增高^[28-30]。此外,长期使用 TNF-α 拮抗剂可能导致 RA 患者产生非黑色素皮肤癌,其原因也不排除与 TxA₂ 生成不受抑制有关^[27, 31]。最近在 RA 体外模型中的研究发现,TxA₂ 通过其 TP 受体既可控制 COX-2 的表达,又可介导 COX-2 的滑膜成纤维细胞增殖效应^[32, 33],提供了 COX-2/TxA₂ 通路在 RA 滑膜病理中起重要作用的直接证据。进一步研究发现应用活血化瘀中药复方丹参可能通过调控 COX-2/TxA₂ 通路影响滑膜成纤维细胞的增殖^[34]。上述研究充分说明了 COX-2/TxA₂ 通路有可能成为 RA 治疗较为理想的新靶标。

2.2 COX-2/TxA₂ 通路和强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)的主要病理表现包括肌腱端炎症和骨桥形成。非甾体类抗炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和 TNF-α 拮抗剂也是 AS 治疗中的一线药物。应用塞来昔布可以在一定程度上延缓 AS 影像学进展,但需要进一步观察^[35]。TxA₂ 在 AS 患者脊柱关节病变部位表达情况未见报道,但 PGE₂ 可以诱导 AS 成纤维细胞向成骨细胞表型分化,提示 TxA₂ 有可能在 AS 异位骨化中起作用^[36]。另外,有 30% ~ 50% 的 AS 患者发生心血管事件的风险增加,目前尚不清楚是否和选择性抑制 COX-2 导致 PGI-2/TxA₂ 失

衡有关,也就是说长期使用 NSAIDs 可能导致 COX-2/TxA₂通路的反应性过表达,提高了罹患心血管并发症的风险^[37]。血小板黏附性和聚集性增强是血瘀证的客观指标之一,AS 患者存在较明显的血小板异常活化,其后引起 TxA₂ 释放的增多可能在 AS 患者的炎症状态、血栓栓塞及心血管风险方面发挥作用。国内运用补肾强督方治疗 AS 血瘀证患者发现可以降低 AS 血瘀证评分,从而改善病情^[38]。

2.3 COX-2/TxA₂通路 with 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性系统性自身免疫病,狼疮性肾炎是 SLE 最常见的临床表现,其机理为循环免疫复合物沉积于肾小球造成炎症细胞浸润、凝血因子活化及各种炎症因子释放,导致肾小球内细胞增殖及细胞外基质合成增多,引起肾损害。在体研究证实狼疮性肾炎小鼠肾内 COX-2 及 TxA₂ 表达增加,而用 COX-2 抑制剂和 TxAS 抑制剂干预均可以改善肾组织的病理损伤,从而延长狼疮肾炎小鼠的生存期^[39,40],提示 COX-2/TxA₂ 通路在狼疮肾炎病理中的重要作用。另外,活动期 SLE 患者血浆中存在 PGI₂/TxA₂ 的严重失衡,抗心磷脂抗体 aCL/beta2-PGI 免疫复合物诱导血小板活性增加产生更多的 TxA₂,促使 COX-2/TxA₂ 通路持续活化,从而导致发生血栓事件的风险增加,临床应用低剂量的阿司匹林可以通过抑制 TxAS 而防止血小板聚集^[41,42]。针对 SLE 血瘀证,活血化瘀药可以降低血液黏度,促进结缔组织代谢及免疫复合物的清除,减少炎症渗出。石韞珍等^[43]运用川芎嗪联合激素治疗狼疮性肾炎,发现治疗后较治疗前,患者血 TxB₂ 水平及 TNF- α 、IL-6 促炎因子水平显著降低,说明活血化瘀法可能通过 COX-2/TxA₂ 通路对 SLE 血瘀证发挥抗炎效应。

3 总结与展望

COX-2/TxA₂ 通路是近年来新发现的正反馈自调节通路。在炎症微环境中,COX-2 作为诱导性酶而富集,促使 TxA₂ 等下游产物表达丰度增高。TxA₂ 通过自分泌或旁分泌途径到细胞周围微环境中,然后结合其目标细胞膜表面的特异性受体 TP(分为 α 与 β 两种亚型),启动一系列细胞内信号转导程序,从而发挥其生物学效应^[2]。因此,在研究中,常常以 TxAS 与其受体 TP 为研究对象来阐明 TxA₂ 的功能作用。本文就 COX-2/TxA₂ 通路在炎症相关疾病中的分子机制进行探讨和分析,发现 TxAS 在多种肿瘤和风湿免疫病炎症组织中过表达,TxAS 抑制剂在体内能诱导细胞死亡,提示靶向 COX-2/TxA₂ 通路在炎症相关疾病治疗中的潜在应用价值。

中医学认为,“瘀血内阻”是炎症相关肿瘤和风湿免疫病发生的重要病机^[44]。临床上,对上述癌症的证候分布进行频数统计分析,发现血瘀证是较为多见的中医证候^[45,46];而类风湿关节炎、强直性脊柱炎和 SLE 等风湿病,多属中医学“痹证”的范畴,血瘀在“痹证”发病过程中既可成为重要致病因素,又可以作为其主要的病理机制而贯穿疾病始终^[47]。TxA₂ 促进血小板聚集和收缩血管,引起全血黏度增高和微循环障碍等病理表现与中医学“血瘀证”的表现相契合,因此是“血瘀证”的重要分子标志物。事实上,临床上多种风湿性疾病均可并发肿瘤性疾病,而 COX-2/TxA₂ 通路很可能在二者之中起到分子桥接作用^[4],进一步说明了 COX-2/TxA₂ 通路及其介导的炎症微环境是炎症相关疾病的重要病理分子基础。深入开展该通路与中医“血瘀证”分子基础的关系研究,有望进一步阐明中医“血瘀证”的科学内涵,一定程度上促进中西医理论的某种融合。

此外,在应用活血化瘀法治疗炎症相关疾病的基础研究中,学者们已初步发现丹参、雷公藤、穿山龙及甘草等中药有效成分能够靶向 COX-2/TxA₂ 通路发挥抗炎或抗肿瘤活性^[34,48-50]。因此以 COX-2/TxA₂ 通路为筛选平台,筛选活血化瘀中药及复方的有效成分和单体,有利于开发治疗炎症相关疾病的中药新药。

参 考 文 献

- [1] 陈群,徐志伟,路艳. 肺癌患者瘀血舌象与血浆 TXA₂/PGI₂ 相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(1): 71.
- [2] Huang RY, Li MY, Ng CS, et al. Thromboxane A2 receptor alpha promotes tumor growth through an autoregulatory feedback pathway[J]. J Mol Cell Biol, 2013, 5(6): 380-390.
- [3] Huang RY, Chen GG. Cigarette smoking, cyclooxygenase-2 pathway and cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1815(2): 158-169.
- [4] Huang QC, Huang RY. The cyclooxygenase-2/thromboxane A2 pathway: a bridge from rheumatoid arthritis to lung cancer? [J]. Cancer Lett, 2014, 354(1): 28-32.
- [5] Huang QC, Wang MJ, Chen XM, et al. Can active components of licorice, glycyrrhizin and glycyrrhetic acid, lick rheumatoid arthritis? [J]. Oncotarget, 2016, 7(2): 1193-1202.
- [6] 张焕,全磊,姬文莉,等. 非小细胞肺癌组织中 COX-2 的表达及其与临床病理的关系[J]. 新疆医学, 2014,

- 44 (4): 17-21.
- [7] Cathcart MC, Gately K, Cummins R, et al. Examination of thromboxane synthase as a prognostic factor and therapeutic target in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 25.
 - [8] 郑春燕. COX-2 介导川芎嗪抑制肺癌 A549 细胞侵袭转移的作用研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
 - [9] 蒋莉, 蒋艳. 塞来昔布对肺癌的抑制作用机制研究[J]. *肿瘤药学*, 2011, 1(3): 216-219.
 - [10] Leung KC, Hsin MK, Chan JS, et al. Inhibition of thromboxane synthase induces lung cancer cell death via increasing the nuclear p27[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(17): 2974-2981.
 - [11] Patel AR, Chougule MB, IT, et al. Efficacy of aerosolized celecoxib encapsulated nanostructured lipid carrier in non-small cell lung cancer in combination with docetaxel [J]. *Pharm Res*, 2013, 30(5): 1435-1446.
 - [12] 张旭霞, 山广志. 血府逐瘀汤合血管内支架治疗上腔静脉综合征的临床研究[J]. *中国中医药科技*, 2012, 19(5): 397-398.
 - [13] 陈超, 陈慧彬, 滕鸣健, 等. 扶正散结汤拆方对 Lewis 肺癌移植瘤 MVD、HIF-1 α 及 COX-2 的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(4): 483-486.
 - [14] Chen Z, Zhu J, Huang C, et al. The association between three cyclooxygenase-2 polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118251.
 - [15] 朱菊人, 朱忆, 陆伟君, 等. 原发性肝癌患者血浆 PGE₂、TXB₂、6-Keto-PGF₁₂ 含量变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 1997, 37(6): 4-5.
 - [16] Hanai T, Hashimoto T, Nishiwaki K, et al. Comparison of prostanoids and their precursor fatty acids in human hepatocellular carcinoma and noncancerous reference tissues[J]. *J Surg Res*, 1993, 54(1): 57-60.
 - [17] 赵清涛. 1. 人源肝癌单链抗体的表达及功能研究 2. COX-2 在肝癌诱导肿瘤新生血管形成中作用机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2007.
 - [18] Bode M, Mackman N. Regulation of tissue factor gene expression in monocytes and endothelial cells: Thromboxane A₂ as a new player[J]. *Vascul Pharmacol*, 2014, 62(2): 57-62.
 - [19] 冯健. 腹部恶性肿瘤患者血瘀指标的临床研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
 - [20] 赵衍刚. 从血小板角度探讨活血化瘀“药对”对肝癌转移的影响[J]. *社区医学杂志*, 2013, 11(14): 58-59.
 - [21] 刘民, 刘胜, 赵万里, 等. 尿肿瘤标志物联合检测在膀胱癌早期诊断中的应用价值[J]. *河北医药*, 2011, 33(2): 179-180.
 - [22] Moussa O, Ciupek A, Watson DK, et al. Urinary thromboxane B₂ and thromboxane receptors in bladder cancer: opportunity for detection and monitoring[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2011, 96(1-4): 41-44.
 - [23] Moussa O, Yordy JS, Abol-Enein H, et al. Prognostic and functional significance of thromboxane synthase gene overexpression in invasive bladder cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(24): 11581-11587.
 - [24] Leung KC, Li MY, Leung BC, et al. Thromboxane synthase suppression induces lung cancer cell apoptosis via inhibiting NF-kappaB [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(20): 3468-3477.
 - [25] Blotman F, Chaintreuil J, Poubelle P, et al. PGE₂, PGF₂ α , and TXB₂ biosynthesis by human rheumatoid synovia[J]. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 1980, 8: 1705-1708.
 - [26] Takabatake M, Hishinuma T, Suzuki N, et al. Simultaneous quantification of prostaglandins in human synovial cell-cultured medium using liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2002, 67(1): 51-56.
 - [27] Ferrante E, Vazzana N, Santilli F, et al. Determinants of thromboxane biosynthesis in rheumatoid arthritis: Role of RAGE and oxidant stress[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49(5): 857-864.
 - [28] Sanghi S, MacLaughlin EJ, Jewell CW, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors: a painful lesson[J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2006, 6(2): 85-100.
 - [29] Bäck M, Yin L, Ingelsson E. Cyclooxygenase-2 inhibitors and cardiovascular risk in a nation-wide cohort study after the withdrawal of rofecoxib[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(15): 1928-1933.
 - [30] Meagher EA. Balancing gastroprotection and cardioprotection with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors: clinical implications[J]. *Drug Saf*, 2003, 26(13): 913-924.
 - [31] Andréu JL, Otón T, Sanz J. Management of difficult situations in patients with RA: Cancer[J]. *Reumatol Clin*, 2009, 5 Suppl 1: 44-47.
 - [32] 储永良, 黄清春, 黄闰月, 等. 血栓素 A₂ 受体通过介导环氧酶 2 的合成增强类风湿关节炎滑膜细胞的增殖作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(6): 1110-

- 1113, 1118.
- [33] Wang MJ, Huang Y, Huang RY, et al. Determination of role of thromboxane A2 in rheumatoid arthritis[J]. *Discov Med*, 2015, 19(102): 23–32.
- [34] 黄清春, 储永良, 何晓红, 等. 复方丹参对类风湿关节炎滑膜环氧酶下游通路的调节作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(10): 1416–1419.
- [35] Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (7): CD010952.
- [36] Zou YC, Yang XW, Yuan SG, et al. Celastrol inhibits prostaglandin E2-induced proliferation and osteogenic differentiation of fibroblasts isolated from ankylosing spondylitis hip tissues *in vitro* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 933–948.
- [37] Eriksson JK, Jacobsson L, Bengtsson K, et al. Is ankylosing spondylitis a risk factor for cardiovascular disease, and how do these risks compare with those in rheumatoid arthritis? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2): 364–370.
- [38] 刘慧敏, 阎小萍, 王昊, 等. 强直性脊柱炎血瘀证的基础研究与展望[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(4): 572–575.
- [39] 钟清. 狼疮性肾炎 COX-2 的表达及选择性 COX-2 抑制剂对其作用的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2004.
- [40] Salvati P, Lamberti E, Ferrario R, et al. Long-term thromboxane-synthase inhibition prolongs survival in murine lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 1995, 47(4): 1168–1175.
- [41] Opara R, Robbins DL, Ziboh VA. Cyclic-AMP agonists inhibit antiphospholipid/beta2-glycoprotein I induced synthesis of human platelet thromboxane A2 *in vitro* [J]. *J Rheumatol*, 2003, 30(1): 55–59.
- [42] Kawai VK, Avalos I, Oeser A, et al. Suboptimal inhibition of platelet cyclooxygenase 1 by aspirin in systemic lupus erythematosus: association with metabolic syndrome[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(2): 285–292.
- [43] 石韞珍, 郝文科, 董光富, 等. 川芎嗪对狼疮肾炎血栓素 B₂ 与 TNF- α 及 IL-6 的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2006, 7(8): 406–408.
- [44] 李文杰, 黄闰月, 储永良, 等. 基于血栓素合酶的类风湿关节炎血瘀病机的分子基础[J]. *广东医学*, 2015, 36(19): 2964–2968.
- [45] 刘庆, 岳小强, 侯凤刚, 等. 血瘀证与肝癌关系浅析——附 1010 篇(本)相关文献分析[J]. *山东中医药大学学报*, 2003, 27(2): 92–94.
- [46] 田同德. 中晚期非小细胞肺癌血瘀证回顾性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [47] 章平衡, 刘健, 谈冰, 等. 中医活血化瘀通络法治疗类风湿关节炎血瘀证的研究进展[J]. *中国临床保健杂志*, 2014, 17(6): 658–661.
- [48] Huang RY, Chu YL, Jiang ZB, et al. Glycyrrhizin suppresses lung adenocarcinoma cell growth through inhibition of thromboxane synthase[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(2): 375–388.
- [49] Lin N, Liu C, Xiao C, et al. Triptolide, a diterpenoid triepoxide, suppresses inflammation and cartilage destruction in collagen-induced arthritis mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(1): 136–146.
- [50] Yu H, Zheng L, Yin L, et al. Protective effects of the total saponins from *Dioscorea nipponica* Makino against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice through suppression of apoptosis and inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 19(2): 233–244.
- (收稿: 2016–07–16 修回: 2017–05–05)
责任编辑: 汤 静