

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.23.005

扶正方对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能、PI3K/AKT 信号通路和外周血 IL-2、IL-6、INF- γ 的影响 *

莫娟梅¹ 甘芷川¹ 张顺荣¹ 郑盼¹ 张洪瑞¹ 梁新梅² 农复香² 林威¹

(1 广西国际壮医医院肿瘤科 广西南宁 530200; 2 广西中医药大学研究生院 广西南宁 530200)

摘要 目的:观察扶正方对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路和外周血白细胞介素(IL)-2、IL-6、 γ 干扰素(INF- γ)的影响。**方法:**将 40 只 Lewis 肺癌小鼠随机分为模型组(M 组)、扶正方低剂量组(A 组)、扶正方高剂量组(B 组)、顺铂组(S 组),每组 10 只,A 组、B 组分别给予扶正方 0.4 mL/20 g、0.8 mL/20 g 灌胃,M 组给予生理盐水 0.4 mL/20 g 灌胃,S 组给予顺铂 1 mg/mL,0.4 mL 灌胃,连续 14d,比较各组小鼠一般情况、肿瘤重量、胸腺指数、脾脏指数、脾脏 CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞、CD8⁺ 细胞比例细胞百分比,鼠肿瘤组织 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达水平及外周血 IL-2、IL-6、INF- γ 水平。**结果:**A 组、B 组、S 组小鼠肿瘤重量低于 M 组,S 组小鼠肿瘤重量低于 A 组、B 组($P<0.05$),治疗前各组小鼠体重比较无统计学差异($P>0.05$),治疗后 A 组、B 组小鼠体重高于 S 组、M 组($P<0.05$)。A 组、B 组小鼠胸腺指数显著高于 M 组、S 组($P<0.05$)。A 组、B 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于 M 组、S 组,CD8⁺ 显著低于 M 组、S 组($P<0.05$),B 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于 A 组,CD8⁺ 低于 A 组($P<0.05$)。A 组、B 组、S 组小鼠肿瘤组织 PI3K 蛋白、AKT 蛋白表达水平显著低于 M 组($P<0.05$)。A 组、B 组、S 组小鼠外周血 IL-2、INF- γ 水平显著高于 M 组,IL-6 水平显著低于 M 组($P<0.05$)。**结论:**扶正方可以提升 Lewis 肺癌小鼠免疫功能,调节 IL-2、IL-6、INF- γ 细胞因子水平,抑制 PI3K/AKT 信号通路起到抗肺癌的作用。

关键词:扶正方;Lewis 肺癌小鼠;PI3K/AKT 信号通路;免疫功能;细胞因子**中图分类号:**R-33;R734.2;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)23-4422-05

Effects of Fuzhengfang on Immune Function, PI3K/AKT Signaling Pathway and IL-2, IL-6, INF- γ in Peripheral Blood of Lewis Lung Cancer Mice*

MO Juan-mei¹, GAN Zhi-chuan¹, ZHANG Shun-rong¹, ZHENG Pan¹, ZHANG Hong-rui¹, LIANG Xin-mei², NONG Fu-xiang², LIN Wei¹

(1 Department of Oncology, Guangxi International Zhuangyi Hospital, Nanning, Guangxi, 530200, China;

2 Graduate School of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, 530200, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Fuzhengfang on immune function, phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) signaling pathway and interleukin (IL)-2, IL-6, interferon- γ (INF- γ) in peripheral blood of Lewis lung cancer mice. **Methods:** 40 Lewis lung cancer mice were randomly divided into model group (group M), fuzhengfang low dose group (group A), fuzhengfang high dose group (group B) and cisplatin group (group S), 10 mice in each group. Group A and group B were given fuzhengfang 0.4 mL/20 g and 0.8 mL/20 g by intragastric gavage, respectively, group M was given normal saline 0.4 mL/20 g by intragastric gavage, and group S was given cisplatin 1 mg/mL and 0.4 mL by intragastric gavage, continuous 14d. The general condition, tumor weight, thymus index, spleen index, the proportion of CD3⁺ cells, CD4⁺ cells and CD8⁺ cells in spleen, the protein expression level of PI3K/ AKT signaling pathway in tumor tissues and the levels of IL-2, IL-6 and INF- γ in peripheral blood of mice were compared. **Results:** The tumor weight of mice in group A, group B and group S were lower than that in group M, the tumor weight of mice in group S was lower than that in group A and group B ($P<0.05$). There was no significant difference in the weight of mice in each group before treatment ($P>0.05$). After treatment, the weight of mice in group A and group B were higher than that in group S and group M ($P<0.05$). The thymus index in group A and group B were significantly higher than that of group M and group S ($P<0.05$). CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in group A and group B were significantly higher than those in group M and group S, CD8⁺ was significantly lower than those in group M and group S ($P<0.05$), and CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in group B were significantly higher than those in group A, CD8⁺ was lower than that in group A ($P<0.05$). The PI3K protein and AKT protein expression levels in tumor tissues of group A, group B and group S were significantly lower than those of group M ($P<0.05$). IL-2 and INF- γ in peripheral blood of mice in group A, group B and group S were significantly higher than those in group M, and the IL-6 level was significantly lower than that in group M ($P<0.05$). **Conclusion:** Fuzhengfang can enhance the immune function of Lewis lung cancer mice, and regulate the levels of IL-2, IL-6 and INF- γ cytokines,

* 基金项目:广西壮族自治区中医药管理局自筹经费科研项目(GZZC2020133);广西中医药大学 2019~2021 年广西一流学科建设开放课题(2019XK065);广西国际壮医医院院级课题(2019005)

作者简介:莫娟梅(1985-),女,硕士,副主任医师,从事实体肿瘤中西医结合治疗方面的研究,E-mail:mjm_201@163.com

(收稿日期:2021-03-22 接受日期:2021-04-17)

inhibit PI3K/ AKT signaling pathway and play an anti-lung cancer role.

Key words: Fuzhengfang; Lewis lung cancer mice; PI3K/AKT signaling pathway; Immune function; Cytokines

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R734.2; R243 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)23-4422-05

前言

近年来,我国肺癌的发病率逐年升高,目前肺癌的发病率和病死率均位于恶性肿瘤的首位,严重威胁人们的健康和生活^[1]。由于肺癌发病隐匿,早期临床表现不典型,大部分患者发现时已错过了手术治疗的时机,需要采用放疗、化疗等方式。而放疗、化疗具有明显的不良反应,增加了患者的痛苦也降低了患者的生活质量。祖国传统中医认为“正气存内、邪不可干”,通过扶正的方法可以控制肿瘤的增殖,抑制肿瘤的转移,降低放疗、化疗的不良反应^[2]。黄芪、黄精、当归组成的扶正方是经典的扶正方剂,现代药理学研究发现,扶正方可以通过调节机体免疫功能,改善恶性肿瘤患者的生存质量^[3]。但目前对于扶正方治疗肺癌的基础研究仍较少,对于扶正方治疗肺癌的机制仍未完全明确。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路异常激活在恶性肿瘤发生和发展具有重要作用,细胞因子的表达情况与肿瘤的发生和发展也有密切关系^[4]。Lewis 肺癌小鼠模型是原发性肺癌的经典动物模型^[5],本研究观察扶正方对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能、PI3K/AKT 信号通路和外周血白细胞介素(IL)-2、IL-6、 γ 干扰素(INF- γ)的影响,旨在为肺癌的中西医治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及肿瘤细胞 雄性 SPF 级 C57BL/6 小鼠 40 只,4~6 周龄,小鼠体重 15~18g,购自广西医科大学动物实验中心,动物生产许可证号为 SCXK(桂)2014-0002。肿瘤细胞为 Lewis 肺癌细胞株,购自深圳锐奥博生物科技有限公司。本研究经实验动物伦理委员会同意。

1.1.2 主要仪器与试剂 超净工作台(HDLApparatus)、倒置显微镜(日本 Olympus 公司)、CO₂ 培养箱(Shellab 公司)、电泳仪(美国 BIORAD 公司)、FACSCalibur 流式细胞仪(美国 BIORAD 公司)。RPMI1640 培养基,购自 Gibco 公司;胎牛血清,组织裂解液购自北京百奥莱博科技有限公司;PI3K 蛋白一抗、AKT 蛋白一抗、山羊血清、生物学二抗,购自于武汉三鹰公司。IL-2、IL-6、INF- γ 酶联免疫吸附试检测试剂盒,购自深圳锐奥博生物科技有限公司。生理盐水,购自江苏恒瑞药业有限公司。

1.1.3 药物 扶正方:由黄芪、黄精、当归组成,按比例加水煎煮,至浓度为 2 g/mL,分装成小瓶存储于 4℃ 冰箱备用。顺铂注射液,购自江苏豪森药业集团有限公司,国药准字: H20040813,规格 6 mL : 30 mg。

1.2 实验方法

1.2.1 模型的制备 取冻存的 Lewis 肺癌细胞株,细胞复苏后转移至含 15%胎牛血清的 RPMI1640 培养基的培养瓶中,混匀后进行细胞培养,条件为 37℃、5% CO₂ 饱和湿度。至对数生长期后细胞重悬,调整细胞密度 1×10^7 个/mL,接种于 C57BL/6

右侧腋窝皮下,0.2 mL/只,接种后第 5d 可在小鼠右侧腋窝皮下触及黄豆粒大小肿块,表明造模成功,将 40 只 Lewis 肺癌小鼠随机分为模型组(M 组)、扶正方低剂量组(A 组)、扶正方高剂量组(B 组)、顺铂组(S 组)每组 10 只,A 组、B 组分别给予扶正方 0.4 mL/20 g、0.8 mL/20g 灌胃,M 组给予生理盐水 0.4 mL/20 g 灌胃,S 组给予顺铂 1 mg/mL,0.4 mL 灌胃,连续 14d。

1.2.2 小鼠一般情况及肿瘤生长情况观察 观察各组小鼠体毛情况、反应进食量、大便情况,并于治疗前、治疗 14d 后对小鼠进行称重,小鼠 14d 灌胃结束后 2h 脱颈处死,完整剥离肿瘤组织,称重,并断头取血。

1.2.3 小鼠免疫功能的观察 脱颈处死小鼠后,无菌条件剖离小鼠脾脏和胸腺,计算胸腺指数和脾脏指数,胸腺指数 = 胸腺质量(mg)/小鼠体重(g),脾脏指数 = 脾脏质量(mg)/小鼠体重(g)^[6]。用无菌注射液将脾脏划破,将破碎的脾脏组织转移至细胞筛网中,浸泡于含 5%胎牛血清的 RPMI1640 培养基中,5 min 后将其轻轻研磨,收集细胞,3000 r/min 离心 5 min,弃上清液后加入红细胞裂解液,PBS 重悬细胞,3000 r/min 离心 5 min,加入 5%胎牛血清的 RPMI1640 培养基,进行流式细胞实验,操作按照说明书进行,用 FACSCalibur 流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.2.4 小鼠肿瘤组织 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达水平 将肿瘤组织常规研磨、匀浆、加入蛋白裂解液裂解,并提取总蛋白,应用 Western blotting 检测 PI3K 信号通路蛋白表达水平,取总蛋白进行电泳、转膜、封闭等,加入 PI3K 蛋白一抗、AKT 蛋白一抗、4℃ 过夜, TBST 洗膜,加入生物学二抗孵育 1h,以 GAPDH 为内参应用 Image Lab 软件测量 PI3K 蛋白、AKT 蛋白相对表达量。

1.2.5 外周血 IL-2、IL-6、INF- γ 水平检测 取各组小鼠血液,3500 r/min 离心 10 min 分离血清,离心半径 6 cm,应用酶联免疫吸附法测量各组小鼠血清 IL-2、IL-6、INF- γ 水平。

1.3 统计学方法

应用 SPSS22.0 统计学软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据比较应用 t 检验,多组数据比较应用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠一般情况及肿瘤重量比较

A 组、B 组小鼠体毛有光泽、反应较 M 组、S 组比较灵敏,大便成形,无死亡;M 组、S 组小鼠体毛无光泽、反应迟钝,活动量降低,大便不成型。A 组、B 组、S 组小鼠肿瘤重量低于 M 组,S 组小鼠肿瘤重量低于 A 组、B 组($P < 0.05$),治疗前各组小鼠体重比较无统计学差异($P > 0.05$),治疗后 A 组、B 组小鼠体重高于 S 组、M 组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组小鼠免疫功能比较

A 组、B 组小鼠胸腺指数显著高于 M 组、S 组,各组小鼠胸

腺指数比较有统计学意义($P<0.05$),各组小鼠脾脏指数比较无统计学意义($P>0.05$),见表2。A组、B组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于M组、S组,CD8⁺显著低于M组、S组,B组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著高于A组,CD8⁺低于A组,各组小鼠CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表1 各组小鼠肿瘤重量及治疗前、后体重比较(g, $\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of tumor weight and body weight before and after treatment in each group of mice(g, $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Tumor weight	Weight before treatment	Weight after treatment
Group M	10	2.69±0.38	16.67±2.82	15.02±3.02
Group S	10	1.18±0.27 ^m	16.71±2.88	14.27±3.05
Group A	10	1.77±0.33 ^{ms}	16.63±2.98	18.08±3.01 ^{ms}
Group B	10	1.62±0.28 ^{ms}	16.55±3.01	18.01±2.94 ^{ms}
F		8.936	0.264	8.725
P		0.003	0.825	0.006

Note: compared with group M, ^m $P<0.05$. compared with group S, ^s $P<0.05$.

表2 各组小鼠胸腺指数、脾脏指数比较(mg/g, $\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of thymus index and spleen index of mice in each group(mg/g, $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Thymus index	Spleen index
Group M	10	1.31±0.38	12.85±3.16
Group S	10	1.67±0.27	13.73±3.57
Group A	10	2.22±0.33 ^{ms}	14.61±3.98
Group B	10	2.35±0.28 ^{ms}	15.22±4.12
F		8.075	4.357
P		0.012	0.332

Note: compared with group M, ^m $P<0.05$. compared with group S, ^s $P<0.05$.

表3 各组小鼠外周血免疫细胞比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of peripheral blood immune cells in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Group M	10	28.18±2.31	13.11±1.89	15.11±2.07	0.87±0.14
Group S	10	27.25±2.21	12.61±1.98	15.02±2.03	0.84±0.15
Group A	10	33.43±2.36 ^{ms}	15.88±2.02 ^{ms}	13.08±2.11 ^{ms}	1.21±0.17 ^{ms}
Group B	10	35.45±2.44 ^{msa}	17.97±2.11 ^{msa}	12.81±2.04 ^{msa}	1.40±0.22 ^{msa}
F		13.961	7.927	7.725	10.271
P		0.003	0.025	0.028	0.000

Note: compared with group M, ^m $P<0.05$. compared with group S, ^s $P<0.05$. compared with group A, ^a $P<0.05$.

2.3 各组小鼠肿瘤组织 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达水平比较

各组小鼠肿瘤组织 PI3K 蛋白、AKT 蛋白表达水平比较有统计学意义($P<0.05$),A组、B组、S组小鼠肿瘤组织 PI3K 蛋白、AKT 蛋白表达水平显著低于M组($P<0.05$),但A组、B组小鼠肿瘤组织 PI3K 蛋白、AKT 蛋白表达水平高于S组($P<0.05$),A组小鼠肿瘤组织 PI3K 蛋白、AKT 蛋白表达水平高于B组($P<0.05$),见表4。

2.4 各组小鼠外周血 IL-2、IL-6、INF- γ 水平比较

各组小鼠外周血 IL-2、IL-6、INF- γ 水平比较有统计学意义($P<0.05$),A组、B组、S组小鼠外周血 IL-2、INF- γ 水平显著高于M组,IL-6 水平显著低于M组($P<0.05$),B组小鼠外周血

IL-2、INF- γ 水平显著高于A组,IL-6 水平显著低于A组,A组小鼠外周血 IL-2、INF- γ 水平显著高于S组,IL-6 水平显著低于S组($P<0.05$),见表5。

3 讨论

中医肿瘤学是中医药重要的分支,中医学中医经典著作《素问》中就有肺癌的记载"病胁下满且气逆""胸中气满,不便喘息,身热脱肉破",并认为肺癌的病机在于机体正气亏虚,致使邪毒乘虚而入,肺气宣降失司,气滞血瘀,痰浊交阻,日久成瘤^[7,8]。在肺癌治疗上主张采用扶正的方法,本研究所用扶正方是在传统经方四君子汤的基础上经过多年的临床经验改良

表 4 各组小鼠肿瘤组织 PI3K/AKT 信号通路蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of PI3K/ AKT signaling pathway protein expression levels in tumor tissues of mice in each group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PI3K	AKT
Group M	10	1.162±0.203	1.067±0.223
Group S	10	0.415±0.107 ^m	0.406±0.088 ^m
Group A	10	0.732±0.175 ^{ms}	0.712±0.132 ^{ms}
Group B	10	0.608±0.166 ^{msa}	0.575±0.101 ^{msa}
F		14.291	10.826
P		0.000	0.000

Note: compared with group M, ^m $P < 0.05$. compared with group S, ^s $P < 0.05$. compared with group A, ^a $P < 0.05$.

表 5 各组小鼠外周血 IL-2、IL-6、INF- γ 水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison of IL-2, IL-6, INF- γ levels in peripheral blood of mice in each group(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-2	IL-6	INF- γ
Group M	10	543.28±73.38	88.37±7.82	223.28±43.02
Group S	10	618.43±81.27 ^m	80.24±12.88 ^m	303.27±53.05 ^m
Group A	10	731.43±79.28 ^{ms}	70.28±9.98 ^{ms}	407.29±49.01 ^{ms}
Group B	10	782.34±87.33 ^{msa}	66.45±13.01 ^{msa}	457.38±56.94 ^{msa}
F		8.936	0.264	8.725
P		0.003	0.825	0.006

Note: compared with group M, ^m $P < 0.05$. compared with group S, ^s $P < 0.05$. compared with group A, ^a $P < 0.05$.

化痰形成,其主要成分包括黄芪、黄精、当归。其中黄芪性微温,归肺经、脾经,具有托毒排脓,补气固表,利尿生肌之功效^[9]。黄精性平,归肺经、脾经、肾经,具有补气养阴,健脾润肺,补肾益肾之功效^[10]。当归性温,归肝经、心经、脾经,具有补血活血,润肠通便,调经止痛之功效^[11]。

刘海涛等报道,扶正方具有抑制肺癌的作用^[12]。匡绍忠等报道,扶正方可以起到抑制胃癌的作用^[13]。本研究结果发现,经过扶正方治疗的 Lewis 肺癌小鼠肿瘤重量虽然高于经顺铂治疗的小鼠,但低于模型组,且小鼠体毛有光泽,反应机敏,大便成形,证实扶正方不仅可以起到抗肿瘤生长的作用,且小鼠的状态也较好,而经过顺铂治疗的 Lewis 肺癌小鼠虽然实现了抗肿瘤生长的效果,但小鼠也受到了损伤,药物毒副作用较大。扶正方通过扶正祛邪,调节机体脏腑功能起到抗肿瘤的功效,也通过补气固表,补血活血,润肠通便等功效提高了小鼠的脏腑功能,改善小鼠消化功能^[14]。

免疫功能低下是肺癌患者肿瘤进展的基础因素^[15]。近代药理学研究表明,扶正方可以有效的增强机体免疫功能,具有抗肿瘤的作用^[16,17]。胸腺和脾脏是机体重要的免疫器官,胸腺还是 T 细胞增殖、分化和成熟的重要部位^[18]。本研究发现,经过扶正方治疗后小鼠胸腺指数显著高于 M 组、S 组,表明扶正方可以通过促进胸腺发育,为 T 细胞分化成熟提供条件,进而实现增强机体的免疫功能,抗肿瘤的功效。T 细胞亚群分析对于判断机体免疫功能情况具有重要的作用,其中 CD3⁺ 细胞代表 T 细胞总体水平,CD4⁺ 细胞是细胞免疫系统的指挥中枢,具有抗感染、抗肿瘤的作用^[19-21]。CD8⁺ 细胞则是辅助性 T 细胞,发挥免疫抑制的作用^[22]。正常情况下 CD4⁺ 细胞与 CD8⁺ 细胞处于平衡状

态,使免疫功能处于稳定状态,当 CD4⁺/CD8⁺ 降低时,则表明机体免疫功能处于抑制状态^[23]。本研究中 A 组、B 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 显著高于 M 组、S 组,CD8⁺ 显著低于 M 组,表明扶正方可以通过提高 CD3⁺、CD4⁺ 水平,提升小鼠细胞免疫功能,进而发挥抗肿瘤的作用,同时高剂量组提升小鼠细胞免疫功能更为显著,表明扶正方提升小鼠细胞免疫功能抗肿瘤具有剂量依赖性,但其最佳治疗剂量仍有待于今后大数据分析。

PI3K/AKT 信号通路激活在恶性肿瘤发生和发展中是非常普遍的,研究表明,肺癌发生、发展中存在 PI3K/AKT 信号通路激活^[24,25],其中 PI3K 蛋白、AKT 蛋白是 PI3K/AKT 信号通路的关键分子,可以反映 PI3K/AKT 信号通路情况^[26]。本研究结果显示无论扶正方还是顺铂治疗,均可以抑制 Lewis 肺癌小鼠体内 PI3K/AKT 信号通路激活,扶正方不仅可以通过提升小鼠免疫功能抗肿瘤,也可以通过抑制小鼠体内 PI3K/AKT 信号通路实现抗肿瘤的作用。目前对于扶正方抑制 Lewis 肺癌小鼠体内 PI3K/AKT 信号通路激活的机制仍不清楚,我们认为,机体存在复杂的调控机制,扶正方可能通过改变了肺癌生长的微环境,抑制了 PI3K/AKT 信号通路激活,其具体机制仍有待于今后进一步研究证实。

一般认为,肺癌的患者不仅表现为细胞免疫功能下降,而且存在细胞因子的失调。细胞因子水平异常时肺癌的患者常见的临床表现^[27]。IL-2 主要有 T 细胞产生,具有活化 T 细胞,刺激 NK 细胞增殖,促进 B 细胞增殖和抗体分泌的作用^[28]。而 IL-6 则是与肿瘤治疗密切相关的细胞因子,最近研究表明,IL-6 会削弱肿瘤特异性 T 细胞分化,促进肿瘤细胞存活,而通过抑制 IL-6 可以阻断肿瘤的生长^[29]。INF- γ 主要由巨噬细胞生成,具有

增强巨噬细胞抗肿瘤活性的功能^[30,31]。本研究结果显示扶正方具有提升 IL-2、INF- γ 水平,降低 IL-6 水平的作用,也提示扶正方可能通过改变以上细胞因子水平发挥抗肿瘤的功效,且具有一定的剂量依赖性,高剂量可能具有更好的抗肿瘤功能。

综上所述,扶正方具有抑制 Lewis 肺癌小鼠生长的作用,其机制可能与扶正方提升 Lewis 肺癌小鼠免疫功能,调节 IL-2、IL-6、INF- γ 细胞因子水平,抑制 PI3K/AKT 信号通路有关。

参考文献(References)

- [1] 王成弟, 陈勃江, 宋璐佳, 等. 23228 例肺癌患者临床流行病学及病理特征趋势分析[J]. 华西医学, 2020, 35(7): 813-820
- [2] 刘晓芸, 赵秀梅, 张桂贤, 等. 扶正解毒祛瘀方对大肠癌术后化疗增效减毒的作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(2): 150-156
- [3] 文政伟, 万春霞, 何均辉, 等. 健脾扶正方对接受新辅助化疗胃癌患者近期疗效和免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(1): 14-18
- [4] Wang Z, Liu H, Hu Q, et al. Cardamonin inhibits the progression of oesophageal cancer by inhibiting the PI3K/AKT signalling pathway [J]. J Cancer, 2021, 12(12): 3597-3610
- [5] 刘丰华, 邱凤玉, 伊正君. 右美托咪定联合顺铂对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能的影响[J]. 现代免疫学, 2020, 40(5): 386-390
- [6] 王子卿, 李燕, 王芬, 等. 二陈汤加沙参、麦冬对 Lewis 肺癌小鼠免疫功能及肿瘤血管生成的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(8): 40-45
- [7] 付焕萍. 浅谈脾胃在治疗肿瘤过程中的重要性[J]. 新中医, 2020, 52(11): 192-194
- [8] 陈群伟, 张永生. 古外科医籍疾病治疗经验对恶性肿瘤中医治疗的启发[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(2): 131-133
- [9] 张艺, 陈丹. 黄芪抗肿瘤相关靶基因筛选、生物学功能分析及关键基因水平与非小细胞肺癌和乳腺癌预后的关系 [J]. 山东医药, 2020, 60(6): 5-8
- [10] 江华. 黄精多糖的抗肿瘤活性研究[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(6): 479-480
- [11] 孙玉敏, 宋福成, 吴晓光. 当归补血汤抑制荷瘤小鼠肿瘤生长的作用[J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(9): 31-32, 35
- [12] 刘海涛, 戴锡孟. 扶正方对 LA795 肺癌模型鼠 EGFR 和 PCNA 的影响[J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(7): 48-50
- [13] 匡绍忠, 田丽莉, 王日光. 中药方剂扶正消癥汤对胃癌患者的临床治疗效果和肿瘤标志物的影响 [J]. 中国临床实用医学, 2020, 11(4): 40-43
- [14] 付淑娟, 周张杰, 吴婷婷, 等. 扶正健脾方联合化疗通过 PI3K/AKT 信号通路对肿瘤转移微环境的影响 [J]. 中医学报, 2019, 34(4): 766-770
- [15] Chen Y, Zhang R, Wang L, et al. Tumor characteristics associated with engraftment of patient-derived non-small cell lung cancer xenografts in immunocompromised mice [J]. Cancer, 2019, 125(21): 3738-3748
- [16] 洪彪. 健脾扶正方联合 FOLFOX4 化疗治疗脾虚湿证直肠癌患者的效果[J]. 河南医学研究, 2021, 30(2): 317-319
- [17] 孙勛人, 胡志敏. 胡志敏教授应用扶正方治疗肿瘤化疗副作用的经验总结[J]. 内蒙古中医药, 2008, 27(4): 12-14
- [18] Thapa P, Farber DL. The Role of the Thymus in the Immune Response[J]. Thorac Surg Clin, 2019, 29(2): 123-131
- [19] Hosokawa H, Rothenberg EV. Cytokines, Transcription Factors, and the Initiation of T-Cell Development [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(5): a028621
- [20] Nguyen QP, Deng TZ, Witherden DA, et al. Origins of CD4⁺ circulating and tissue-resident memory T-cells[J]. Immunology, 2019, 157(1): 3-12
- [21] Kim HJ, Cantor H. CD4 T-cell subsets and tumor immunity: the helpful and the not-so-helpful [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(2): 91-98
- [22] Mami-Chouaib F, Blanc C, Corgnac S, et al. Resident memory T cells, critical components in tumor immunology [J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(1): 87
- [23] Shah NN, Highfill SL, Shalabi H, et al. CD4/CD8 T-Cell Selection Affects Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Potency and Toxicity: Updated Results From a Phase I Anti-CD22 CAR T-Cell Trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(17): 1938-1950
- [24] Tan AC. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(3): 511-518
- [25] Fumarola C, Bonelli MA, Petronini PG, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in non small cell lung cancer[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 90(3): 197-207
- [26] Wanigasooriya K, Tyler R, Barros-Silva JD, et al. Radiosensitising Cancer Using Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), Protein Kinase B (AKT) or Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitors[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(5): 1278
- [27] Spolski R, Li P, Leonard WJ. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(10): 648-659
- [28] Ke W, Zhang L, Dai Y. The role of IL-6 in immunotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with immune-related adverse events (irAEs)[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(4): 835-839
- [29] Santos MP, Pereira JN, Delabio RW, et al. Increased expression of interleukin-6 gene in gastritis and gastric cancer [J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(7): e10687
- [30] 汪付兵, 陈志芬, 陈大平, 等. 白细胞介素 -7 促进 CD8⁺T 细胞干扰素 - γ 的分泌增强小鼠抗乳腺癌的免疫效应[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(2): 233-236
- [31] Yakovlev PG, Gorbach OI, Khranovska NM, et al. Changes in expression of TLR-4, TGF- β , INF- γ , TNF- α in cultured T24/83 cells of invasive bladder cancer treated with cisplatin and/or polyphenolic adjuvant melanin[J]. Exp Oncol, 2021, 43(1): 7-14