

本文引用:陈鑫,李劲鸿,田晓峰. 白花蛇舌草对移植瘤肺癌小鼠肿瘤的抑制作用及对磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B 信号通路的影响[J]. 新乡医学院学报,2020,37(3):230-234. DOI:10. 7683/xyxyxb. 2020. 03. 007.

【基础研究】

## 白花蛇舌草对移植瘤肺癌小鼠肿瘤的抑制作用及对磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B 信号通路的影响

陈鑫,李劲鸿,田晓峰

(铁岭市中心医院药学部,辽宁 铁岭 112000)

**摘要:** 目的 探讨白花蛇舌草(HDW)对移植瘤肺癌小鼠肿瘤的抑制作用及对磷脂酰肌醇激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路和趋化因子受体 9(CCR9)、趋化因子 25(CCL25)表达的影响。方法 体外培养 Lewis 肺癌细胞株,将对数期细胞接种于 C57BL/6J 雄性小鼠腋下皮肤建立移植瘤模型。将造模成功的 30 只小鼠随机分为模型组、低剂量 HDW 组和高剂量 HDW 组,每组 10 只。低、高剂量 HDW 组小鼠分别给予 HDW 乙醇提取物  $5, 20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,灌胃,每日 1 次,连续 4 周;模型组小鼠给予等体积的生理盐水。末次给药后称小鼠体质量,然后颈椎脱臼处死小鼠,取出瘤体测质量,并计算肿瘤体积、抑瘤率及肺脏指数。免疫组织化学法检测小鼠肺癌组织中 CCR9、CCL25 的表达;Western blot 法检测小鼠肺癌组织中 PI3K、Akt、磷酸化 Akt(p-Akt)蛋白的表达。结果 低剂量 HDW 组和模型组小鼠肺脏指数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );高剂量 HDW 组小鼠肺脏指数显著低于模型组和低剂量 HDW 组( $P < 0.05$ )。高、低剂量 HDW 组小鼠肺癌体积和瘤体质量均显著小于模型组,抑瘤率高于模型组( $P < 0.05$ );高剂量 HDW 组小鼠肺癌体积和瘤体质量显著小于低剂量 HDW 组,抑瘤率高于低剂量 HDW 组( $P < 0.05$ )。高、低剂量 HDW 组小鼠肺癌组织中 CCR9、CCL25 表达量均显著低于模型组( $P < 0.05$ )。高剂量 HDW 组小鼠肺癌组织中 CCR9、CCL25 表达量显著低于低剂量 HDW 组( $P < 0.05$ )。高、低剂量 HDW 组小鼠肺癌组织中 p-Akt、PI3K 蛋白的表达量均显著低于模型组( $P < 0.05$ );高剂量 HDW 组小鼠肺癌组织中 p-Akt、PI3K 蛋白的表达量显著低于低剂量 HDW 组( $P < 0.05$ );3 组小鼠肿瘤组织中 Akt 蛋白表达比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 HDW 可显著抑制 Lewis 肺癌移植瘤小鼠肿瘤的生长,降低小鼠的肺脏指数,该作用可能与其抑制 CCR9/CCL25 表达进而调节 PI3K/Akt 信号通路蛋白有关。

**关键词:** 白花蛇舌草;肺癌;移植瘤;趋化因子受体 9;趋化因子 25;磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B 信号通路

**中图分类号:** R73-3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)03-0230-05

## Inhibitory effect of *Hedyotis diffusa* willd on tumor in transplanted lung cancer mice and its effect on phosphatidylinositol 3 kinase/phosphorylation protein kinase B signaling pathway

CHEN Xin, LI Jinhong, TIAN Xiaofeng

(Department of Pharmacy, Tieling Central Hospital, Tieling 112000, Liaoning Province, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the inhibitory effect of *Hedyotis diffusa* willd (HDW) on tumor in transplanted lung cancer mice and its effect on the phosphatidylinositol 3 kinase(PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway proteins and the expression of C-C chemokine receptor 9(CCR9) and C-C chemokine ligand 25(CCL25). **Methods** Lewis lung cancer cell lines were cultured *in vitro*, and the log phase cells were inoculated into the subcutaneous skin of male C57BL/6J mice to establish transplanted tumor model. Thirty model mice were randomly divided into model group, low dose HDW group and high dose HDW group after the successful establishment of the model, with 10 rats in each group. The mice in the low dose HDW group and high dose HDW group were given HDW ethanol extract  $5, 20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  respectively, once a day for 4 weeks; the mice in the model group were given the same volume of normal saline. After weighing the body weight, the mice were sacrificed by cervical dislocation and the tumor was taken to measure the weight and volume. The tumor inhibition rate and lung index were calculated. The expression of CCR9 and CCL25 in lung cancer tissues were detected by immunohistochemistry. The expressions of PI3K, Akt and phosphorylation protein kinase B (p-Akt) protein in lung cancer tissues were detected by Western blot. **Results** There was no significant difference in the lung index between the low dose HDW group and model group ( $P > 0.05$ ); the lung index of mice in the high dose HDW group was significantly lower than that in the model group and low dose HDW group ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the tumor volume and tumor mass of mice in the high dose HDW group and low dose HDW group were significantly reduced, and the tumor inhibition rate was significantly increased ( $P < 0.05$ ).

DOI:10. 7683/xyxyxb. 2020. 03. 000

收稿日期:2019-08-31

基金项目:2017 年辽宁省自然科学基金指导计划立项项目(编号:20170540559)

作者简介:陈鑫(1984-),男,辽宁铁岭人,学士,主管药师,研究方向:临床药学。

Compared with the low dose HDW group, the tumor volume and tumor mass of mice in the high dose HDW group were significantly reduced, and the tumor inhibition rate was significantly increased ( $P < 0.05$ ). The relative expression of CCR9, CCL25 and the expressions of p-Akt and PI3K protein in lung cancer tissues of mice in the high dose HDW group and low dose HDW group were significantly lower than those in the model group ( $P < 0.05$ ); the expressions of CCR9, CCL25 and p-Akt, PI3K protein in lung cancer tissues of mice in the high dose HDW group were significantly lower than those in the low dose HDW group ( $P < 0.05$ ); there was no significant difference in the expression of Akt protein in lung cancer tissues of mice among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** HDW can significantly inhibit the growth of transplanted tumor in Lewis lung cancer mice and decrease the lung index of mice, which may be related to inhibiting CCR9, CCL25 expression and regulating PI3K/Akt signaling pathway proteins.

**Key words:** *Hedyotis diffusa willd*; lung cancer; transplanted tumor; C-C chemokine receptor 9; C-C chemokine ligand 25; phosphatidylinositol 3 kinase/phosphorylation protein kinase B signaling pathway

肺癌是常见的恶性肿瘤之一,发病率和致死率高,患者5 a生存率低于15%<sup>[1]</sup>。目前临床多以放射治疗和化学治疗来缓解肺癌的原发性病变及转移,但该治疗方法存在不良反应大和肿瘤耐药等问题,中医药研究为解决以上问题取得了阶段性进展<sup>[2-3]</sup>。以白花蛇舌草(*Hedyotis diffusa willd*, HDW)为主的抗癌方和中药复方在临床治疗肺癌中均取得了较好的疗效<sup>[4]</sup>,但具体作用机制不明。HDW含有黄酮类、萜醌类、萜类等多种成分,可通过调控胞内磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路而抑制肝癌等实体移植瘤新生血管形成<sup>[5]</sup>,同时可通过调节Cyclin D1、周期蛋白依赖性激酶4的表达而抑制大肠癌耐药移植瘤生长<sup>[6]</sup>。非小细胞肺癌患者癌组织中存在高表达活化的Akt和过表达的趋化因子受体9(C-C chemokine receptor 9, CCR9)/C-C家族中趋化因子25(C-C chemokine ligand 25, CCL25)<sup>[7-8]</sup>,提示PI3K/Akt信号通路与肺癌的发生、发展密切相关。因此,本研究拟建立肺癌移植瘤小鼠模型,探讨HDW对移植瘤肺癌小鼠的抑制作用及其机制,以期为临床应用HDW治疗肺癌提供实验依据。

# 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 36只雄性C57BL/6J小鼠,6~8周龄,体质量18~22 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证为11400700076208。将上述小鼠于无特定病原级环境中适应性喂养1周开始实验。

**1.2 细胞、试剂与仪器** Lewis肺癌细胞株购自中山大学细胞库;HDW购自河南省中医院,按照文献[9]的方法制备HDW乙醇提取物用于后续实验;胎牛血清、波形蛋白和 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白单抗购自美国Cayman Chemical公司,PI3K、Akt、磷酸化Akt

(phosphorylation Akt, p-Akt)及CCR9、CCL25单克隆抗体和抗辣根酶标记山羊抗兔IgG购自北京博奥森生物技术有限公司,甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)单克隆抗体购自美国Cell Signaling公司;光学显微镜及其成像系统、漩涡混匀器购自德国LEICA公司,IX73倒置荧光显微镜购自日本奥林巴斯光学有限公司,聚丙烯酰胺垂直电泳及转膜成像系统、Labwork凝胶图像分析系统购自美国Bio-Tek生物仪器有限公司,ELX-808酶标仪购自德国Eppendorf仪器有限公司。

**1.3 Lewis肺癌移植瘤小鼠模型建立** 将Lewis细胞接种于完全培养基,于37℃含体积分数5%CO<sub>2</sub>的培养箱中培养,取对数期细胞,胰蛋白酶消化,磷酸盐缓冲液(phosphate buffer saline, PBS)清洗, RPMI1640培养液稀释成 $1 \times 10^{10} \text{ L}^{-1}$ 单细胞悬液。随后消毒裸鼠皮肤,用1 mL注射器于小鼠右侧颈背部皮下接种Lewis肺癌细胞0.2 mL。接种后常规喂食,连续7 d观察小鼠接种部位的肿瘤生长情况,若接种部位有可触及的结节即为移植瘤模型建立成功。

**1.4 实验分组及各组干预措施** 将模型建立成功的30只小鼠随机分为模型组、高剂量HDW组和低剂量HDW组,每组10只。高、低剂量HDW组小鼠分别给予HDW乙醇提取物20、5 g·kg<sup>-1</sup>,灌胃,每日1次,连续4周;模型组小鼠给予等体积的生理盐水。

**1.5 小鼠肿瘤质量及体积测量** 连续用药4周,末次给药后禁食不禁水12 h,测体质量,随后颈椎脱臼处死小鼠,剥离各组小鼠皮下肿瘤,去除血脂,使用电子天平称取肿瘤和肺脏质量。用游标卡尺精确测量荷瘤裸鼠肿瘤长、短径,并计算肿瘤体积,肿瘤体积= $\pi/6[(a+b)/2]^3$ , (a、b分别为肿瘤长径和短径)<sup>[10]</sup>。计算HDW抑瘤率及肺脏指数,抑瘤率=(模型组小鼠肿瘤质量-用药组小鼠肿瘤质量)/模型组小鼠肿瘤质量×100%;肺脏指数=肺脏质量/体质量×100%<sup>[11]</sup>。

**1.6 免疫组织化学法检测各组小鼠肺癌组织中 CCR9 和 CCL25 的表达** 采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法检测肿瘤组织中 CCR9、CCL25 的表达。取各组大鼠肿瘤组织,体积分数 10% 甲醛固定后进行切片,采用已知阳性片为阳性对照,PBS 缓冲液代替一抗为阴性对照,每张切片随机选取 3 个无交叉视野,采用 Image-pro Plus 6.0 图像分析软件计算每个视野内 CCR9、CCL25 的积分吸光度值,积分吸光度值越高,相对表达量越高。

**1.7 Western blot 法检测各组小鼠肺癌组织中 PI3K、AKT、p- AKT 蛋白的表达** 准确称取小鼠肿瘤组织 100 mg,冰块上剪碎后迅速移入组织破碎仪中,加入 400  $\mu$ L 4  $^{\circ}$ C 预冷的总蛋白提取液,随后转入 1.5 mL EP 管中冰浴 30 min,并于 4  $^{\circ}$ C 下 10 000  $r \cdot min^{-1}$  离心 10 min,取上清液,参照试剂盒说明书,采用 Bradford 方法测定总蛋白浓度,并统一调整蛋白质量浓度为 5  $mg \cdot L^{-1}$ 。随后抽取 20  $\mu$ L 蛋白,变性后上样,于质量分数 12% 的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳后,电转至硝酸纤维素膜,随后加入 PI3K、Akt、p-Akt 单克隆抗体及 GAPDH 一抗、辣根过氧化物酶标记鼠抗兔二抗,化学底物发光法显色,图像扫描分析。显影的条带采用 Image-Quant 软件测量其吸光度值,以 GAPDH 为内参,计算各目的蛋白的相对表达量。

**1.8 统计学处理** 应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较采用 one-way ANOVA 检验,两两比较采用最小显著性差异法  $t$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 3 组小鼠肿瘤生长情况比较** 结果见表 1。低剂量 HDW 组和模型组小鼠肺脏指数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );高剂量 HDW 组小鼠肺脏指数显著低于模型组和低剂量 HDW 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。高、低剂量 HDW 组小鼠肿瘤体积和瘤体质量均显著小于模型组,抑瘤率高于模型组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );高剂量 HDW 组小鼠肿瘤体积和瘤体质量显著小于低剂量 HDW 组,抑瘤率高于低剂量 HDW 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 3 组小鼠肿瘤生长情况比较  
Tab.1 Comparison of the conditions of tumor growth of mice among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	肺脏指数/%	瘤体体积/ $mm^3$	瘤体质量/g	抑瘤率/%
模型组	10	0.881 $\pm$ 0.002	158.19 $\pm$ 12.46	6.41 $\pm$ 0.24	0.00
低剂量 HDW 组	10	0.787 $\pm$ 0.003	124.34 $\pm$ 6.29 <sup>a</sup>	5.09 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>	20.59 <sup>a</sup>
高剂量 HDW 组	10	0.564 $\pm$ 0.002 <sup>ab</sup>	85.69 $\pm$ 7.69 <sup>ab</sup>	3.79 $\pm$ 0.09 <sup>ab</sup>	40.87 <sup>ab</sup>

注:与模型组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与低剂量 HDW 组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 3 组小鼠肺癌组织中 CCR9 及 CCL25 表达比较** 结果见图 1 和表 2。CCL25 与 CCR9 在 3 组小鼠肺癌组织中均呈阳性表达。CCL25 分布于肿瘤血管周围及肿瘤细胞间质,细胞着色明显呈褐色;CCR9 在肿瘤细胞细胞膜及细胞质内着色较明显,呈棕黄色。高、低剂量 HDW 组小鼠肺癌组织中 CCR9、CCL25 表达量均显著低于模型组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。高剂量 HDW 组小鼠肺癌组织中 CCR9、CCL25 表达量显著低于低剂量 HDW 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

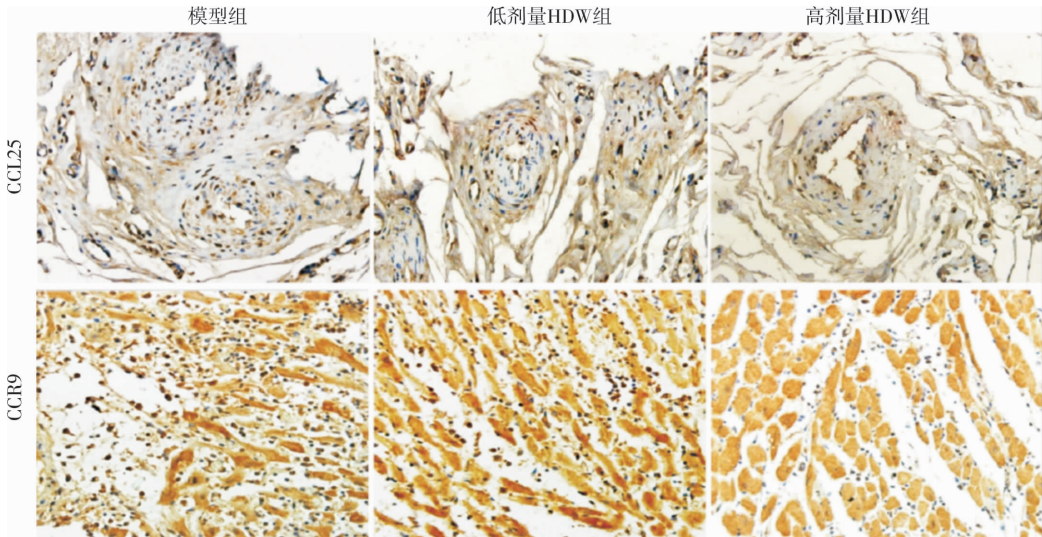


图 1 3 组小鼠肺癌组织中 CCR9 和 CCL25 的表达(免疫组织化学染色,  $\times 400$ )  
Fig.1 Expression of CCR9 and CCL25 in lung cancer tissues of mice in the three groups(immunohistochemical staining,  $\times 400$ )

表2 3组小鼠肺癌组织中 CCR9 及 CCL25 相对表达量比较  
Tab.2 Comparison of the relative expression of CCR9 and CCL25 in lung cancer tissues of mice among the three groups

组别	n	CCL25/( × 10 <sup>4</sup> )	CCR9/( × 10 <sup>4</sup> )
模型组	10	3.67 ± 1.29	4.78 ± 1.21
低剂量 HDW 组	10	3.08 ± 1.01 <sup>a</sup>	4.10 ± 0.89 <sup>a</sup>
高剂量 HDW 组	10	1.23 ± 0.49 <sup>ab</sup>	2.16 ± 0.38 <sup>ab</sup>

注:与模型组比较<sup>a</sup>*P* < 0.05;与低剂量 HDW 组比较<sup>b</sup>*P* < 0.05。  
2.3 3组小鼠肺癌组织中 PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达比较 结果见图2和表3。高、低剂量 HDW 组小鼠肺癌组织中 p-Akt、PI3K 蛋白表达量均显著低于模型组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);高剂量 HDW 组小鼠肺癌组织中 p-Akt、PI3K 蛋白的表达量显著低于低剂量 HDW 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);3组小鼠肺癌组织中 Akt 蛋白表达比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

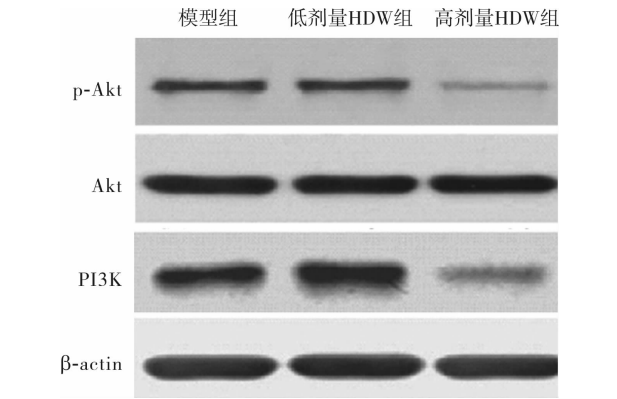


图2 3组小鼠肺癌组织中 PI3K、Akt、p-Akt 蛋白的表达  
Fig.2 Expressions of PI3K, Akt, and p-Akt protein in lung cancer tissues of mice in the three groups

表3 3组小鼠肺癌组织中 PI3K、Akt 及 p-Akt 蛋白表达比较  
Tab.3 Comparison of the expression of PI3K, Akt and p-Akt protein in lung cancer tissues of mice among the three groups

组别	n	p-Akt	Akt	PI3K
模型组	10	0.76 ± 0.05	0.81 ± 0.08	0.86 ± 0.09
低剂量 HDW 组	10	0.63 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.79 ± 0.09	0.73 ± 0.05 <sup>a</sup>
高剂量 HDW 组	10	0.32 ± 0.04 <sup>ab</sup>	0.82 ± 0.07	0.38 ± 0.04 <sup>ab</sup>

注:与模型组比较<sup>a</sup>*P* < 0.05;与低剂量 HDW 组比较<sup>b</sup>*P* < 0.05。  
3 讨论  
近年来,肺癌已成为我国发生率、致死率最高的恶性肿瘤。伴随着临床治疗中耐药问题的发生,益气养阴类中药对改善肺癌患者的生存质量和提高肿瘤治疗成功率均有较好的效果<sup>[12-13]</sup>。HDW 在临床上常用于治疗多种癌症,其可通过激活磷酸化 p38

丝裂原活化蛋白酶和下调磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2 的表达来抑制宫颈癌细胞 HeLa 及卵巢癌细胞 HO-8910 的生长,同时可通过抑制 Bcl-2 表达和促进 Bax 表达而诱导大肠癌耐药移植瘤细胞 HT-8 凋亡<sup>[14-15]</sup>。研究显示,HDW 乙醇提取物可通过调节 Bcl-2 及 Bax 的表达来抑制肺腺癌细胞 A459 的增殖,同时能抑制肺癌小鼠癌细胞的自发转移<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,HDW 干预显著降低了小鼠肿瘤质量、肿瘤体积及肺脏指数,具有显著的抑瘤作用,表明 HDW 在移植瘤肺癌小鼠体内具有较好的抗肿瘤作用。  
PI3K/Akt 信号传导通路广泛参与机体多种细胞的增殖调控,同时可与多种特异性配体结合发挥抗细胞凋亡作用。在多种恶性肿瘤中存在 PI3K 和 Akt 的过度活化以及其他调控因子的缺失,导致癌细胞浸润转移<sup>[17-18]</sup>。研究显示,非小细胞肺癌组织中存在高表达活化的 Akt 蛋白,且 Akt 高表达患者的预后较差,提示非小细胞肺癌的发生、发展与 PI3K/Akt 信号传导通路密切相关<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,HDW 可显著抑制肺癌组织中 PI3K 蛋白表达及 Akt 蛋白的磷酸化,降低 p-Akt/Akt,且随着 HDW 剂量的增加抑制作用更强,说明 HDW 可通过调节 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白的表达而抑制肿瘤生长。  
CCL25 为胸腺表达的趋化因子,高表达于小肠上皮和胸腺,具有明显的趋化作用<sup>[20]</sup>。CCR9 是 CCL25 的特异性受体,可优先表达于成熟树突状细胞亚群和幼稚 T 细胞,参与调控 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的趋化活性及免疫炎症反应等<sup>[21]</sup>。研究显示,CCR9/CCL25 生物轴可通过 PI3K/Akt 信号通路影响非小细胞肺癌的增殖、凋亡、转移、侵袭,并影响患者的预后,非小细胞肺癌患者 PI3K 亚单位 p85a 过表达,沉默 CCR9 后可显著降低 CCL25 诱导产生的 p-Akt 和 PI3Kp85<sup>[7,22]</sup>。因此,HDW 对于 PI3K/Akt 信号通路蛋白的影响可能与调节 CCR9、CCL25 表达有关。本研究结果显示,HDW 可显著抑制 CCR9、CCL25 的表达,且 HDW 剂量越高,抑制作用越明显,提示 HDW 可能通过调节 CCR9/CCL25 表达而抑制 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白的活化,影响移植瘤肺癌小鼠肿瘤的生长。  
综上所述,HDW 可显著抑制 Lewis 肺癌移植瘤小鼠肿瘤的生长,降低小鼠的肺脏指数,该作用可能与其抑制 CCR9/CCL25 表达进而调节 PI3K/Akt 信号通路蛋白有关。

参考文献:

[1]

付焯,朱波,章必成.晚期肺癌免疫治疗的现状与未来[J].医药导报,2019,38(8):993-996.

[2]

邓乐琦,陈冉冉,俞晓莲,等.12种口服中成药联合化疗治疗非小细胞肺癌的网状Meta分析[J].中国老年学杂志,2019,39(14):3387-3394.

[3]

梁精,李爱民,张军一.多原发肺癌的诊断和处理策略新进展[J].中国实用医药,2019,14(20):190-192.

[4]

刘碧霞,陈凌亚,汪正飞.抗癌方对C57/BL6J小鼠移植性肺癌的药效研究[J].中华中医药学刊,2017,35(6):1443-1447.

[5]

章尤权,王清泰,陈旭征,等.白花蛇舌草对人肝癌HepG2细胞裸鼠皮下移植瘤PI3K/Akt信号通路的影响[J].肿瘤基础与临床,2015,28(4):277-280.

[6]

靳祎祎,严兆坤,赖子君,等.白花蛇舌草对大肠癌耐药移植瘤细胞凋亡的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(12):1255-1258,1328.

[7]

陈泽南,葛艳蓉,林辉.CCR9/CCL25在非小细胞肺癌中的作用机制及预后分析的研究进展[J].临床与实验病理学杂志,2019,35(4):440-442.

[8]

SONG M,BODE A M,DONG Z,et al. AKT as a therapeutic target for cancer[J].Cancer Res,2019,79(6):1019-1031.

[9]

靳祎祎,赖子君,严兆坤,等.白花蛇舌草乙醇提取物对大肠癌耐药裸鼠移植瘤生长的影响[J].肿瘤药学,2016,6(5):343-348.

[10]

刘华,戴李婷,王理槐.肺癌1号方对人肺癌小鼠移植瘤的抑制作用研究[J].中医药导报,2016,22(4):34-36.

[11]

胡丹丹,杨国良.肺积方对Lewis肺癌移植小鼠肿瘤生长的抑制作用[J].上海中医药大学学报,2016,30(5):60-62,67.

[12]

刘韞宁,齐金蕾,刘江美,等.1990年与2013年中国人群肺癌疾病负担分析[J].中华流行病学杂志,2016,37(6):752-757.

[13]

胡志平,章程,刘娜,等.中医药治疗肺腺癌研究近况[J].中医通报,2018,17(6):69-71,16.

[14]

WANG C,ZHOU X,WANG Y,et al. The antitumor Constituents from hedyotis diffusa willd[J].Molecules,2017,22(12):12-16.

[15]

WANG C,XIN P,WANG Y,et al. Iridoids and sfingolipids from Hedyotis diffusa[J].Fitoterapia,2018,12(4):152-159.

[16]

吕昕,朱渊红,周林水,等.白花蛇舌草乙醇提取物联合吉非替尼对TGF-β<sub>1</sub>诱导的肺腺癌细胞H358上皮间质化的干预作用[J].中国现代应用药学,2016,33(2):154-158.

[17]

郭威,张冲,钟先荣.PI3K/AKT信号传导通路在恶性肿瘤中的研究进展[J].河北医科大学学报,2018,39(6):734-738.

[18]

AOKI M,FUJISHITA T. Oncogenic roles of the PI3K/AKT/mTOR axis[J].Curr Top Microbiol Immunol,2017,40(7):153-189.

[19]

CHEN Q Y,COSTA M. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and the biphasic effect of arsenic in carcinogenesis[J].Mol Pharmacol,2018,94(1):784-792.

[20]

WANG C,LIU Z,XU Z,et al. The role of chemokine receptor 9/chemokine ligand 25 signaling;from immune cells to cancer cells[J].Oncol Lett,2018,16(2):2071-2077.

[21]

王志维,牛玉旭,林辉.CCR9及其配体CCL25在肿瘤中的作用及其作用机制研究进展[J].广西医学,2016,38(6):833-837,841.

[22]

NAKAMOTO N. Role of inflammatory macrophages and CCR9/CCL25 chemokine axis in the pathogenesis of liver injury as a therapeutic target[J].Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi,2016,39(5):460-467.

(本文编辑:孟 月)

(上接第229页)

[10]

GAUBERTI M,LAPERGUE B,MARTINEZ DE LIZARRONDO S,et al. Ischemia-reperfusion injury after endovascular thrombectomy for ischemic stroke [J].Stroke,2018,49(12):3071-3074.

[11]

WU M Y,YIANG G T,LIAO W T,et al. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury [J].Cell Physiol Biochem,2018,46(4):1650-1667.

[12]

赵萌,关宇光,周健,等.迷走神经刺激术治疗儿童脑炎后药物难治性癫痫的疗效分析[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(23):1820-1825.

[13]

BEAUMONT E,CAMPBELL R P,ANDRESEN M C,et al. Cervical vagus nerve stimulation augments spontaneous discharge in second- and higher-order sensory neurons in the rat nucleus of the solitary tract [J].Am J Physiol Heart Circ Physiol,2017,313(2):H354-H367.

[14]

韩瑞丽,高龙飞,姜静,等.迷走神经在缺血后处理减轻大鼠复苏后脑损伤中的作用探究[J].现代生物医学进展,2017,17(14):2631-2634.

[15]

TOO L K,YAU B,BAXTER A G,et al. Double deficiency of toll-like receptors 2 and 4 alters long-term neurological sequelae in mice cured of pneumococcal meningitis [J].Sci Rep,2019,9(1):16189-16173.

[16]

LAWLOR K E,FELTHAM R,YABAL M,et al. XIAP loss triggers RIPK3- and Caspase-8-Driven IL-1β activation and cell death as a consequence of TLR-MyD88-induced cIAP1-TRAF2 degradation [J].Cell Rep,2017,20(3):668-682.

[17]

LI X H,FU N S,XING Z M. MiR-100 suppresses inflammatory activation of microglia and neuronal apoptosis following spinal cord injury via TLR4/NF-κB pathway [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2019,23(20):8713-8720.

[18]

SALMERON K E,MANISKAS M E,EDWARDS D N,et al. Interleukin 1 alpha administration is neuroprotective and neuro-restorative following experimental ischemic stroke [J].J Neuroinflammation,2019,16(1):222-227.

(本文编辑:孟 月)