

绞股蓝多糖对 MFC 胃癌荷瘤小鼠肿瘤生长抑制及免疫调节作用

刘艳菊¹, 刘景超^{1*}, 王永飞²

[1. 郑州工业应用技术学院医学院, 河南 新郑 451100; 2. 新郑市人民医院内七科 (消化内科), 河南 新郑 451100]

摘要: 目的 探讨绞股蓝多糖对 MFC 胃癌荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制及免疫调节作用。方法 MFC 胃癌细胞接种于 BALB/c 小鼠右侧腋下, 建立 MFC 胃癌荷瘤小鼠模型。将小鼠随机分为模型组、环磷酰胺组 (25 mg/kg) 及绞股蓝多糖高、低剂量组 (100、50 mg/kg), 每组 10 只, 环磷酰胺组腹腔注射, 绞股蓝多糖组灌胃给药, 1 次/d, 给药周期 12 d。检测抑瘤率及脏器指数, NK 细胞杀伤活性、脾淋巴细胞增殖能力及腹腔巨噬细胞吞噬功能, ELISA 检测 IFN- γ 、IL-2 和 TNF- α 水平, 流式细胞仪检测外周血淋巴细胞亚群。**结果** 与模型组比较, 各药物处理组小鼠瘤质量均明显降低 ($P < 0.05$); 环磷酰胺组小鼠体质量明显降低 ($P < 0.05$), 而绞股蓝多糖组小鼠体质量无明显差异 ($P > 0.05$); 环磷酰胺组小鼠脾脏指数、胸腺指数、NK 细胞杀伤活性、淋巴细胞增殖能力、巨噬细胞吞噬功能、IFN- γ 、IL-2、TNF- α 水平、CD4+、CD8+ 细胞水平及 CD4+/CD8+ 比值均明显降低 ($P < 0.05$), 而绞股蓝多糖各剂量组上述指标均明显增加 ($P < 0.05$)。**结论** 绞股蓝多糖对 MFC 胃癌荷瘤小鼠的肿瘤生长具有抑制作用, 该作用与免疫调节作用有关。

关键词: 绞股蓝多糖; MFC 胃癌; 细胞因子; 免疫

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)12-2876-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.12.010

Effects of *Gynostemma pentaphyllum* polysaccharides on tumor growth inhibition and immune regulation in MFC gastric cancer-bearing mice

LIU Yan-ju¹, LIU Jing-chao^{1*}, WANG Yong-fei²

[1. Medical College, Zhengzhou University of Industrial Technology, Xinzheng 451100, China; 2. The 7th Department of Internal Medicine (The Department of Gastroenterology), People's Hospital of Xinzheng, Xinzheng 451100, China]

ABSTRACT: **AIM** To investigate effects of *Gynostemma pentaphyllum* polysaccharides (GPPs) on tumor growth inhibition and immune regulation in MFC gastric cancer-bearing mice. **METHODS** MFC gastric tumor-bearing mice were modeled by inoculation of cultured MFC gastric cancer cells to the right armpit of BALB/c mice. And then the mice were randomly divided into model group, cyclophosphamide group, high and low dose GPPs groups, 10 mice in each group. Once a day for a therapeutic period of 12 days, the cyclophosphamide group was intraperitoneally injected cyclophosphamide (25 mg/kg), and GPPs groups were given intragastric administration of GPPs (100, 50 mg/kg). Subsequently, the mice had their following items checked: tumor inhibition rate and organ index, NK cells killing activity, the proliferation ability of splenic lymphocytes and the phagocytic function of abdominal macrophages. Their levels of IFN- γ , IL-2 and TNF- α were determined by ELISA, and their peripheral blood lymphocyte subsets were measured by flow cytometry. **RESULTS** Compared with the model group, each other medically intervened group showed significantly reduced tumor mass ($P < 0.05$); the cyclophosphamide group displayed significantly reduced body mass ($P < 0.05$), while the two GPPs groups revealed no significant difference ($P > 0.05$). The cyclophosphamide group was observed with significantly decreased spleen index, thymus index,

收稿日期: 2019-01-20

作者简介: 刘艳菊 (1983—), 女, 硕士, 主治医师, 讲师, 从事消化系统疾病的中医药康复研究。Tel: (0371) 62623433, 18703629166, E-mail: 3301261614@qq.com

*通信作者: 刘景超 (1954—), 女, 硕士, 教授, 从事脾胃疾病的中医药研究。Tel: (0371) 62623433, 13526802951, E-mail: 1669224803@qq.com

NK cell killing activity, lymphocyte proliferation, macrophage phagocytic function, contents of IFN- γ , IL-2 and TNF- α , levels of CD4+ and CD8+ cells and CD4+/CD8+ ratio ($P < 0.05$), in contrast to the two GPPs groups' significantly increased levels of these indicators ($P < 0.05$). **CONCLUSION** As an immunomodulator, GPPs has an inhibitory effect on tumor growth of MFC gastric cancer bearing mice.

KEY WORDS: *Gynostemma pentaphyllum* polysaccharides (GPPs); MFC gastric cancer; cytokines; immunity

胃癌具有死亡率高、发展迅速、起病隐匿等特点,是严重危害人们身体健康的重大疾病,为消化道恶性肿瘤^[1]。胃癌早诊率、手术切除率及5年生存率均较低,由于其发现时多为中晚期,已失去手术治疗的最好机会^[2]。除手术外,胃癌的主要治疗手段包括免疫治疗、放射治疗、化学治疗,而免疫抑制、肿瘤耐药及较大的不良反应等导致治疗效果不甚理想,也是致使患者死亡的重要原因。中医药治疗胃癌历史悠久,对改善胃癌患者临床症状及患者的生活质量均有一定的效果^[3]。近年来,从传统中药材中提取具有抗胃癌活性的化合物进行研究,越来越受到人们的关注^[4]。

绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino 为多年生草质藤木,药食同源,又称甘蔓茶、七叶参、七叶胆、遍地生根、公罗锅底、超人参等。绞股蓝性寒、味苦,具有提高免疫力、抗衰老、保护肝脏、降血糖、调节血脂及抗肿瘤等药理活性^[5]。绞股蓝多糖 (*Gynostemma pentaphyllum* polysaccharides, GPPs) 为绞股蓝的活性成分之一,其活性研究主要集中于抗辐射、抗氧化、降血脂、降血糖、抗病毒、免疫调节及抗肿瘤等方面^[6]。研究发现^[7-8],绞股蓝多糖对移植性骨肉瘤 S180 的生长具有明显的抑制作用,且能减弱化疗引起的骨髓抑制等副反应,但其对胃癌的抑制作用未见报道。本研究主要探讨绞股蓝多糖对 MFC 胃癌荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制及免疫调节作用,为绞股蓝多糖的开发利用提供理论依据。

1 材料

1.1 瘤株、动物 小鼠胃癌细胞 (Mouse forestomach carcinoma, MFC), 购于中科院上海细胞库。BALB/c 小鼠 40 只,雌雄各半,SPF 级,6~8 周龄,体质量 20~22 g,购于北京斯贝福实验动物公司,生产许可证号 SCXK (京) 2014-0006。

1.2 试剂 绞股蓝多糖 (含有量 > 85.0%) (西安斯诺特生物,批号 20171027); 小牛血清、RPMI-1640 培养液 (美国 Gibco 公司,批号分别为 16010-159、Z-SD-0018-02); 胰蛋白酶 (美国 Amresco 公司,批号 1299A77); 小鼠淋巴细胞分离液

及红细胞裂解液 (北京索莱宝科技有限公司,批号 20180214); 环磷酰胺 (CTX)、四甲基偶氮唑盐 (MTT) (美国 Sigma 公司,批号分别为 75K1661、M2128); 干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-2 (IL-2) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含有量检测试剂盒 (南京建成生物研究所,批号分别为 20180521、20180306 和 20180417); CD4+ (FITC 标记) 和 CD8+ (PE 标记) 抗体 (美国 Biolegend 公司,批号分别为 103001 和 104412)。

1.3 仪器 AR5120 电子天平 (美国 Ohaus 公司); SW-CJ-FD 超净工作台 (苏州安泰公司); 3319 二氧化碳培养箱 (美国 Forma 公司); LD5-2A 离心机 (北京医用离心机厂); C-35AD-4 倒置显微镜 (日本 Olympus 公司); MK353 酶标仪 (芬兰 Thermolabsystems 公司); FACSCCan60-II 流式细胞仪 (美国 BD 公司)。

2 方法

2.1 造模、分组及给药 采用含 10% 小牛血清的 RPMI-1640 培养液在常规条件 (37 $^{\circ}$ C、饱和湿度、5% CO₂) 下培养 MFC 胃癌细胞至对数生长期,调整细胞密度为 1×10^7 /mL。BALB/c 小鼠右侧腋下经 75% 乙醇消毒后,灭菌棉球拭干,接种 0.2 mL MFC 细胞悬液,建立 MFC 胃癌荷瘤小鼠模型。将模型小鼠随机分为模型组、环磷酰胺组及绞股蓝多糖高、低剂量组,10 只/组。次日给药,给药前记录小鼠体质量,模型组灌胃生理盐水,环磷酰胺组腹腔注射环磷酰胺 (25 mg/kg),绞股蓝多糖高、低剂量组灌胃绞股蓝多糖 (100、50 mg/kg),1 次/d,给药周期 12 d。

2.2 抑瘤率及脏器指数测定 末次给药 24 h 后,记录小鼠体质量。颈椎脱臼法处死小鼠,无菌条件下分离瘤组织、脾脏及胸腺,并称量。抑瘤率 = [(模型组瘤质量 - 给药组瘤质量) / 模型组瘤质量] $\times 100\%$,脏器指数 = 脏器质量 (mg) / 体质量 (g)。

2.3 NK 细胞杀伤功能检测 将小鼠脾脏置于 10 mL 离心管中,加入 5 mL 淋巴细胞分离液,注射器活塞轻研后过 200 目灭菌筛网。分离脾脏淋巴

细胞,用RPMI-1640培养液重悬后,调整浓度为 $2 \times 10^6/\text{mL}$ 。取调整至 $1 \times 10^5/\text{mL}$ 的YAC-1细胞(靶细胞)50 μL 于96孔细胞培养板中,再加入50 μL 脾脏淋巴细胞悬液(效应细胞),另设单纯靶细胞孔和效应细胞孔,常规条件培养72 h。采用MTT法测429 nm处吸光度值(OD),计算NK细胞杀伤功能。 $\text{NK细胞杀伤活性} = [1 - (\text{实验孔OD} - \text{单纯效应孔OD}) / \text{靶细胞孔OD}] \times 100\%$ 。

2.4 脾淋巴细胞增殖能力检测 按“2.3”项下方法制备小鼠脾细胞悬液,调整浓度为 $2 \times 10^6/\text{mL}$ 。吸取100 μL 脾脏淋巴细胞悬液于96孔细胞培养板中,再加入100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的刀豆蛋白A 100 μL ,常规条件培养48 h。采用MTT法测450 nm处OD。

2.5 腹腔巨噬细胞吞噬功能检测 小鼠处死后,小鼠腹腔经磷酸盐缓冲液(PBS)灌洗,收集灌洗液,离心收集细胞。加入DMEM培养基调整浓度为 $2 \times 10^6/\text{mL}$,吸取150 μL 腹腔巨噬细胞悬液于96孔细胞培养板中,常规条件培养4 h,用微量移液器小心吸去未贴壁细胞。加入新鲜培养基,继续培养12 h,再加入3 mg/mL 的中性红溶液50 μL 。混匀后,继续培养4 h,用PBS漂洗3次,加入150 μL 细胞裂解液后,酶标仪测540 nm处OD。

2.6 IFN- γ 、IL-2和TNF- α 水平检测 眼球摘除法分离小鼠血液200 μL ,取100 μL 离心分离血清;按照试剂盒说明书中的操作指南,采用酶联免

疫吸附法检测IFN- γ 、IL-2和TNF- α 水平。

2.7 外周血淋巴细胞亚群检测 眼球摘除法分离小鼠血液200 μL ,在流式玻璃管中加入100 μL EDTA抗凝血液,分别加入适量的CD4+和CD8+抗体,混匀充分后于避光条件下放置15 min。再加100 μL 红细胞裂解液,继续放置10 min;补PBS 1 mL,离心后弃上清液。用500 μL PBS重悬沉淀,于流式细胞仪中检测。

2.8 统计学分析 采用SPSS20.0软件进行统计学分析,数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,单因素方差分析用于多组间比较,LSD-t检验用于两两比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 绞股蓝多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠体质量及肿瘤生长情况影响 给药前,各组小鼠体质量无明显差异($P > 0.05$)。给药后,与模型组比较,环磷酰胺组小鼠体质量明显降低($P < 0.05$),而绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠体质量无明显差异($P > 0.05$);与环磷酰胺组比较,绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠体质量均明显增加($P < 0.05$)。与模型组比较,各药物处理组小鼠瘤重均明显降低($P < 0.05$),环磷酰胺组及绞股蓝多糖高、低剂量组的抑瘤率分别为50.40%、35.20%和25.60%;与环磷酰胺组比较,绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠瘤重均明显增加($P < 0.05$)。见表1。

表1 绞股蓝多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠体质量及肿瘤生长情况影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 1 Effects of GPPs on the body mass and tumor growth of MFC gastric cancer bearing mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	体质量/g		瘤重/g	抑瘤率/%
		给药前	给药后(去瘤)		
模型组	—	21.51 \pm 3.35	26.04 \pm 3.21	1.25 \pm 0.24	—
环磷酰胺组	25	20.98 \pm 2.13	21.32 \pm 4.40 ^a	0.62 \pm 0.11 ^a	50.40
绞股蓝多糖高剂量组	100	21.17 \pm 2.28	25.26 \pm 4.77 ^b	0.81 \pm 0.09 ^{ab}	35.20
绞股蓝多糖低剂量组	50	20.62 \pm 2.82	26.73 \pm 3.26 ^b	0.93 \pm 0.14 ^{ab}	25.60

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与环磷酰胺组比较,^b $P < 0.05$

3.2 绞股蓝多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠脾脏指数和胸腺指数的影响 与模型组比较,环磷酰胺组小鼠脾脏指数和胸腺指数明显降低($P < 0.05$),而绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠脾脏指数和胸腺指数明显增加($P < 0.05$)。与环磷酰胺组比较,绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠脾脏指数和胸腺指数明显增加($P < 0.05$)。见表2。

3.3 绞股蓝多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠免疫功能的影响 与模型组比较,环磷酰胺组小鼠NK细胞杀伤活性、淋巴细胞增殖能力及巨噬细胞吞噬功能明

表2 绞股蓝多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠脾脏指数和胸腺指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 2 Effects of GPPs on spleen index and thymus index of MFC gastric cancer bearing mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	脏器指数/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	
		脾脏	胸腺
模型组	—	6.30 \pm 0.87	2.62 \pm 0.39
环磷酰胺组	25	5.21 \pm 0.72 ^a	1.51 \pm 0.31 ^a
绞股蓝多糖高剂量组	100	9.15 \pm 1.26 ^{ab}	5.09 \pm 0.73 ^{ab}
绞股蓝多糖低剂量组	50	8.54 \pm 1.04 ^{ab}	4.47 \pm 0.58 ^{ab}

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与环磷酰胺组比较,^b $P < 0.05$

显降低($P < 0.05$),而绞股蓝多糖高、低剂量组小

鼠NK细胞杀伤功能、淋巴细胞增殖能力及巨噬细胞吞噬功能明显增加 ($P < 0.05$)。与环磷酰胺组比

较, 绞股蓝多糖高、低剂量组以上三者功能明显改善 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 绞股蓝多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠NK细胞杀伤活性、淋巴细胞增殖能力及巨噬细胞吞噬功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Tab.3 Effects of GPPs on NK cell killing activity, lymphocyte proliferation and macrophage phagocytosis of MFC gastric cancer bearing mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	NK细胞杀伤活性/%	淋巴细胞增殖能力(OD)	巨噬细胞吞噬功能(OD)
模型组	—	47.19±5.34	0.48±0.05	0.61±0.08
环磷酰胺组	25	38.26±4.17 ^a	0.36±0.04 ^a	0.40±0.06 ^a
绞股蓝多糖高剂量组	100	69.67±8.28 ^{ab}	0.77±0.09 ^{ab}	0.86±0.12 ^{ab}
绞股蓝多糖低剂量组	50	62.45±6.13 ^{ab}	0.65±0.08 ^{ab}	0.79±0.11 ^{ab}

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与环磷酰胺组比较,^b $P < 0.05$

3.4 绞股蓝多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠血清IFN- γ 、IL-2和TNF- α 水平的影响 与模型组比较,环磷酰胺组小鼠血清IFN- γ 、IL-2和TNF- α 水平明显降低 ($P < 0.05$),而绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠血

清IFN- γ 、IL-2和TNF- α 水平明显增加 ($P < 0.05$)。与环磷酰胺组比较,绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠血清上述三者水平明显增加 ($P < 0.05$)。见表4。

表4 绞股蓝多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠血清IFN- γ 、IL-2和TNF- α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.4 Effects of GPPs on serum IFN- γ , IL-2 and TNF- α levels of MFC gastric cancer bearing mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	IFN- γ /(pg·mL ⁻¹)	IL-2/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)
模型组	—	12.39±1.57	79.35±9.36	41.75±5.21
环磷酰胺组	25	7.53±0.84 ^a	51.81±6.45 ^a	27.67±4.25 ^a
绞股蓝多糖高剂量组	100	18.41±2.42 ^{ab}	113.45±14.09 ^{ab}	74.59±9.84 ^{ab}
绞股蓝多糖低剂量组	50	15.13±2.08 ^{ab}	90.64±11.51 ^{ab}	56.62±7.92 ^{ab}

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与环磷酰胺组比较,^b $P < 0.05$

3.5 绞股蓝多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠外周血淋巴细胞亚群影响 与模型组比较,环磷酰胺组小鼠CD4+、CD8+细胞水平及CD4+/CD8+比值明显降低 ($P < 0.05$),而绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠

CD4+、CD8+细胞水平及CD4+/CD8+比值明显增加 ($P < 0.05$)。与环磷酰胺组比较,绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠上述指标水平明显增加 ($P < 0.05$)。见表5、图1。

表5 绞股蓝多糖对MFC胃癌荷瘤小鼠外周血淋巴细胞亚群的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.5 Effects of GPPs on the peripheral blood lymphocyte subsets of MFC gastric cancer bearing mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	CD4+/%	CD8+/%	CD4+/CD8+
模型组	—	22.57±3.69	16.43±2.14	1.37±0.22
环磷酰胺组	25	15.83±2.52 ^a	13.18±1.62 ^a	1.20±0.16 ^a
绞股蓝多糖高剂量组	100	39.44±5.03 ^{ab}	22.37±2.48 ^{ab}	1.76±0.24 ^{ab}
绞股蓝多糖低剂量组	50	30.10±4.55 ^{ab}	19.58±2.51 ^{ab}	1.54±0.25 ^{ab}

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与环磷酰胺组比较,^b $P < 0.05$

4 讨论

环磷酰胺为传统化疗药物,对胃癌的抑制效果显著,但会使机体的免疫系统造成损害,具有严重的免疫抑制作用;与传统的化疗药物相比,中药具有低毒副作用等优势^[9]。本研究结果发现,环磷酰胺与绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠瘤质量均明显降低,其抑瘤率分别为50.40%、35.20%和25.60%;与模型组比较,环磷酰胺组小鼠体质量明显降低,绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠体质量无明显差异。上述结果表明,绞股蓝多糖的不良反应要低于环磷酰胺。

疗措施的效果和患者的存活时间均密切相关,在肿瘤的发生、发展过程中,免疫功能被抑制,而免疫功能的增加有助于肿瘤的治疗^[10]。胸腺免疫细胞和外周免疫器官均有调节作用,是机体受抗原刺激后发生免疫应答的部位,也是细胞发育、成熟和分化的场所;脾脏具有非特异性和特异性免疫功能,含有大量NK细胞、淋巴细胞和吞噬细胞,为机体细胞免疫和体液免疫的中心。胸腺指数和脾脏指数能很好的反映免疫细胞的功能状况和免疫器官的发育水平^[11]。与模型组比较,环磷酰胺组小鼠脾脏指数和胸腺指数明显降低,而绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠脾脏指数和胸腺指数明显增加。上述结果

机体的免疫状态与恶性肿瘤的发生、进展、治

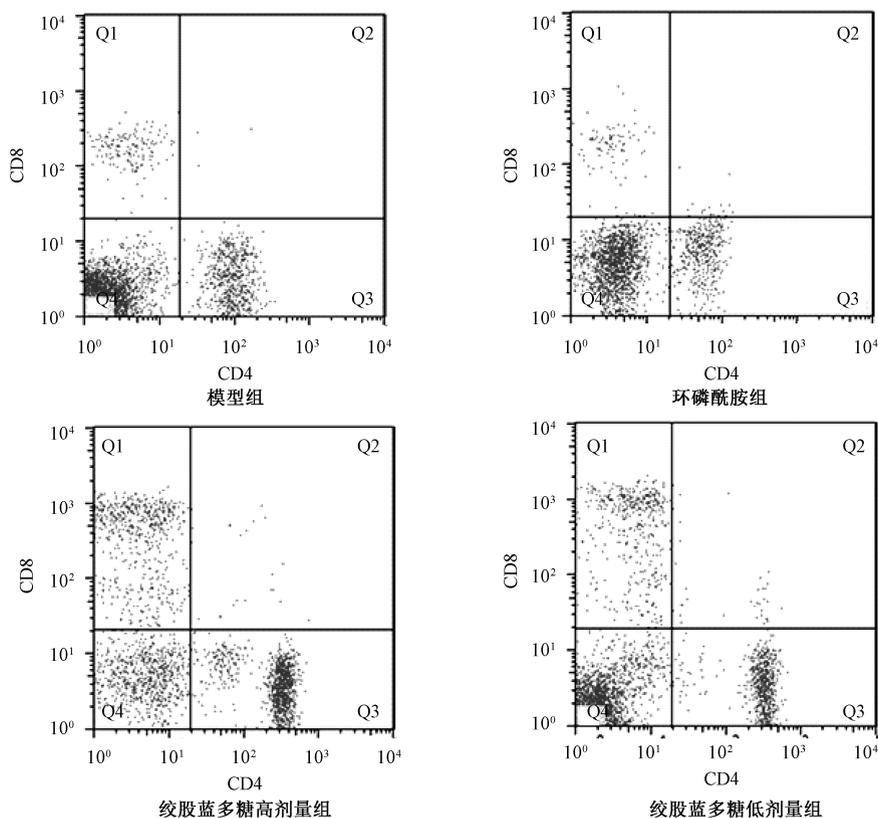


图1 绞股蓝多糖对 MFC 胃癌荷瘤小鼠外周血淋巴细胞亚群的影响
Fig. 1 Effects of GPPs on the peripheral blood lymphocyte subsets of MFC gastric cancer bearing mice

提示, 绞股蓝多糖可以有效防止 MFC 胃癌荷瘤小鼠免疫器官萎缩及功能减退, 并维持和提高免疫功能。NK 细胞是机体抗肿瘤的第一道防线, 具有细胞介导的细胞毒作用, 不依赖补体或抗体, 不需要预先活化即可直接杀伤肿瘤细胞^[12]。淋巴细胞在抗肿瘤免疫反应中同样发挥重要作用, 而淋巴细胞增殖能力是评价机体抗肿瘤免疫水平的关键指标^[13]。巨噬细胞胞浆内含有过氧化物酶、碱性磷酸酶、溶酶体等物质, 通过非特异性的吞噬多种抗原在机体的免疫反应中扮演重要角色; 也是溶解肿瘤细胞的效应细胞, 可以直接杀伤或吞噬肿瘤细胞^[14]。与模型组比较, 环磷酰胺组小鼠 NK 细胞杀伤功能、淋巴细胞增殖能力及巨噬细胞吞噬功能明显降低, 而绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠 NK 细胞杀伤功能、淋巴细胞增殖能力及巨噬细胞吞噬功能明显增加。上述结果进一步提示, 绞股蓝多糖的抗肿瘤作用与提高 MFC 胃癌荷瘤小鼠免疫功能有关。

IFN- γ 由 NK 细胞和活化的 T 细胞产生, 具有免疫调节、抗增殖及抗肿瘤作用, 也可以间接的提高 CTL 细胞、NK 细胞及巨噬细胞对肿瘤的杀伤能

力^[15]。IL-2 由辅助性 T 细胞及 NK 细胞产生, 一方面可促进 IFN- γ 的分泌, 另一方面也可以刺激 T、B 细胞的活化, 从而发挥抗肿瘤效应^[16]。TNF- α 对多种肿瘤细胞的增殖均有抑制作用, 是目前发现的抗肿瘤活性最强的细胞因子^[17]。黄争荣等^[18]研究发现, 参苓白术散的抗肿瘤作用与提高血清 IL-2、IFN- γ 及 TNF- α 细胞因子水平有关。研究结果同样发现, 与模型组比较, 环磷酰胺组小鼠血清 IFN- γ 、IL-2 和 TNF- α 水平明显降低, 而绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠血清 IFN- γ 、IL-2 和 TNF- α 水平明显增加; 表明绞股蓝多糖具有提高 MFC 胃癌荷瘤小鼠免疫细胞因子的作用。T 细胞介导的抗肿瘤免疫应答主要由 CD4+T 细胞亚群和 CD8+T 细胞亚群组成, T 细胞亚群的数目和比值是评价机体免疫功能状态的重要指标^[19]。既往的研究发现^[20], 山慈菇多糖可以通过增加荷瘤小鼠 CD4+、CD8+ T 细胞水平及提高 CD4+/CD8+ 比值, 发挥抑制小鼠骨肉瘤细胞 S180 增殖的作用。研究同样发现, 与模型组比较, 环磷酰胺组小鼠 CD4+、CD8+ 细胞水平及 CD4+/CD8+ 比值明显降低, 而绞股蓝多糖高、低剂量组小鼠 CD4+、CD8+ 细胞水平及

CD4+/CD8+比值明显增加。以上结果进一步表明,绞股蓝多糖的抗肿瘤作用与免疫调节作用有关。

综上所述,研究证实绞股蓝多糖对 MFC 胃癌荷瘤小鼠的肿瘤生长具有抑制作用,该作用与免疫调节作用有关。

参考文献:

[1] Chen L, Wang Y H, Cheng Y Q, et al. Risk factors of lymph node metastasis in 1620 early gastric carcinoma radical resections in Jiangsu Province in China: a multicenter clinicopathological study [J]. *J Dig Dis*, 2017, 18 (10): 556-565.

[2] Jianhui C, Yulong H, Chuangqi C, et al. Comparison of clinicopathological features of gastric carcinoma, between 2 times periods, at a single institute in China [J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(4): 874-881.

[3] Hou Z, Yang Y, Li S, et al. Radiomic analysis using contrast-enhanced CT: predict treatment response to pulsed low dose rate radiotherapy in gastric carcinoma with abdominal cavity metastasis [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2018, 8 (4): 410-420.

[4] Sun D Z, Xu L, Wei P K, et al. Syndrome differentiation in traditional Chinese medicine and E-cadherin/ICAM-1 gene protein expression in gastric carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(32): 4321-4327.

[5] 尚晓娅, 钦传光, 曹 刚, 等. 绞股蓝多糖提取分离、化学结构及生物活性的研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2010, 22(03): 514-518+540.

[6] 李晓冰, 王 超, 陈玉龙, 等. 绞股蓝多糖对环磷酰胺所致免疫低下小鼠脾脏免疫功能的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(10): 2308-2310.

[7] 杜小燕, 侯 颖, 覃 华, 等. 绞股蓝多糖的抗肿瘤作用及其机制研究 [J]. *科学技术与工程*, 2009, 9 (20): 5968-5972.

[8] 唐晓玲, 王俯先, 亢寿海, 等. 绞股蓝多糖抗肿瘤作用及其对荷瘤动物免疫机能的影响 [J]. *江苏药学与临床研究*, 1999, 7(1): 15-17.

[9] Li J, Rong M H, Dang Y W, et al. Differentially expressed gene profile and relevant pathways of the traditional Chinese medicine cinobufotalin on MCF-7 breast cancer cells [J]. *Mol*

Med Rep, 2019, 19(5): 4256-4270.

[10] Salehi-Rad R, Dubinett S M. Understanding the mechanisms of immune-evasion by lung cancer in the context of chronic inflammation in emphysema [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (2): 382-385.

[11] 张 蓓, 余潇苓, 覃开羽. 水杨梅总黄酮灌胃对 S₁ (180) 荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫系统的影响研究 [J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(7): 12-14.

[12] Oh J H, Kim M J, Choi S J, et al. Sustained type I interferon reinforces NKcell-mediated cancer immunosurveillance during chronic virus infection [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 584-599.

[13] Shimizu T, Taniguchi K, Asakuma M, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio and prognostic nutritional index predict poor prognosis in patients on chemotherapy for unresectable pancreatic cancer [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39 (4): 2169-2176.

[14] Kulkarni A, Chandrasekar V, Natarajan S K, et al. A designer self-assembled supramolecule amplifies macrophage immune responses against aggressive cancer [J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(8): 589-599.

[15] Green D S, Husain S R, Johnson C L, et al. Combination immunotherapy with IL-4 Pseudomonas exotoxin and IFN- α and IFN- γ mediate antitumor effects *in vitro* and in a mouse model of human ovarian cancer [J]. *Immunotherapy*, 2019, 11 (6): 483-496.

[16] Mizui M. Natural and modified IL-2 for the treatment of cancer and autoimmune diseases [J]. *Clin Immunol*, 2019, 206: 63-70.

[17] Natkaniec M, Dworak J, Hankus J, et al. Influence of TNF- α promoter variability on stage and grade in individuals with colorectal cancer [J]. *Pol J Pathol*, 2018, 69(2): 150-156.

[18] 黄争荣, 王 泳, 王榕平, 等. 参苓白术散对荷瘤小鼠血清 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的影响 [J]. *光明中医*, 2010, 25 (9): 1584-1586.

[19] 安 青, 何立巍, 吴红雁, 等. 虫草素通过调节 CD4⁺ T 淋巴细胞 PD-1 受体促进肿瘤免疫及机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2018, 34(5): 495-498.

[20] 姜 爽, 徐婧瑶, 苏 鑫, 等. 山慈菇多糖的免疫调节作用及对小鼠骨肉瘤细胞 S180 体内生长抑制作用 [J]. *食品科学*, 2018, 39(13): 216-221.