

十全大补汤抗小鼠黑色素瘤作用及与顺铂联合用药的研究

张婷婷¹, 邹伟¹, 杨春媚¹, 钱程¹, 吴媛媛¹, 李晓曼¹, 王爱云^{1,2,3}

(1.南京中医药大学药学院,江苏省中药药效与安全性评价重点实验室,江苏 南京 210023;2.江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心,江苏 南京 210023;3.南京中医药大学中药品质与效能国家重点实验室(培育),江苏 南京 210023)

摘要:目的 探讨十全大补汤(SQDB)对小鼠黑色素瘤的抑制作用及机制,阐明其与顺铂(DDP)联合用药的作用效果及给药方式。方法 流式细胞术考察 SQDB 对小鼠黑色素瘤细胞 B16F10 细胞周期及凋亡的影响;分离小鼠脾细胞,MTS 法考察 SQDB 对刀豆蛋白 A(Con A)及脂多糖(LPS)促进小鼠脾细胞向 T、B 淋巴细胞转化的影响;构建小鼠黑色素瘤皮下移植瘤模型,通过 HE 染色、免疫组化、TUNEL 染色等方法考察 SQDB 的抑瘤作用;构建小鼠黑色素瘤转移瘤模型,探讨 SQDB 抗肿瘤转移作用及潜在机制。结果 10 mg/mL 的 SQDB 能诱导 B16F10 黑色素瘤细胞凋亡;2.5、5、10 mg/mL SQDB 减少了 G₀/G₁ 期细胞数;10 mg/mL SQDB 增加了 S 期细胞数;2.5 mg/mL SQDB 增加了 G₂/M 期细胞数。5% 和 10% 含药血清能够促进 Con A 所致 B 淋巴细胞增殖;5%、10% 和 15% 含药血清对于 LPS 所致 T 淋巴细胞增殖亦有一定促进作用。同时,SQDB 与 DDP 联用能够显著抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡;在小鼠黑色素瘤转移模型中,DDP 与 SQDB 同时合用,或者先用 DDP 再用 SQDB 均能显著抑制黑色素瘤肺转移;两者同时给予能够显著提高小鼠胸腺指数,而先给 SQDB 再给 DDP 则显著逆转小鼠脾指数下降的现象,单用 SQDB 能够降低肿瘤组织局部 IL-1 β 水平,促进 IL-4 分泌,从而抑制肿瘤转移。结论 SQDB 能够抑制黑色素瘤 B16F10 增殖,促进其凋亡及小鼠脾淋巴细胞增殖;与 DDP 同时或贯序使用能够增强对小鼠移植瘤及转移瘤模型的抑制作用。

关键词:十全大补汤;肿瘤;免疫;联合用药

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2019)02-0160-06

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0160

引文格式:张婷婷,邹伟,杨春媚,等.十全大补汤抗小鼠黑色素瘤作用及与顺铂联合用药的研究[J].南京中医药大学学报,2019,35(2):160-165.

Study on the Anti-Melanoma Effect of Shiquan Dabu Decoction and its Combination Therapy with Cisplatin

ZHANG Ting-ting¹, ZOU Wei¹, YANG Chun-mei¹, QIAN Cheng¹, WU Yuan-yuan¹, LI Xiao-man¹, WANG Ai-yun^{1,2,3}

(1. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine (TCM) Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing, 210023, China; 3. State Key Laboratory Cultivation Base for TCM Quality and Efficacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the anti-tumor effect and mechanism of Shiquan Dabu Decoction (SQDB) on mouse melanoma, and to elucidate the effect and administration of the combination with cisplatin(DDP). **METHODS** Flow cytometry was used to investigate the effect of SQDB on cell cycle and apoptosis of melanoma cell line B16F10. Mouse spleen cells were isolated and MTS assay was used to investigate the anti-proliferative activity of SQDB in spleen cells induced by ConA or LPS. The model of mouse melanoma subcutaneous xenograft was established. The anti-tumor effect of SQDB was detected by HE staining, immunohistochemistry and TUNEL staining. The melanoma metastasis model was constructed to study the potential mechanism on the inhibition of the tumor metastasis by SQDB. **RESULTS** 10 mg/mL SQDB could induce apoptosis of B16F10 melanoma cells; 2.5, 5, 10 mg/mL SQDB reduced the number of G₀/G₁ cells; 10 mg/mL SQDB increased the number of S phase cells; 2.5 mg/mL of SQDB increased the number of cells in G₂/M phase; 5% and 10% drug-containing serum promoted the proliferation of B lymphocytes induced by LPS; 5%, 10% and 15% drug-containing serum also promoted the prolifer-

收稿日期: 2018-08-21

基金项目: 国家自然科学基金(81573859, 81703765, 81673725, 81673795);江苏省高等学校自然科学研究重大项目 A 类(18KJA360007);江苏省中药药效与安全性评价重点实验室开放课题(JKLPSE201812)

第一作者: 张婷婷,女,硕士研究生,E-mail:cassiett095@163.com

通信作者: 王爱云,女,副教授,主要从事活血化瘀中药对肿瘤转移的研究,E-mail:way9815@163.com

eration of T lymphocytes caused by Con A. Using DDP and SQDB simultaneously or using DDP first and then SQDB inhibited the growth of melanoma. Using both DDP and SQDB significantly inhibited tumor cell proliferation and promoted tumor cell apoptosis; When DDP and SQDB were used together, or when DDP was used first, SQDB could significantly inhibit melanoma lung metastasis. In addition, the thymus and spleen coefficient of the mice decreased significantly when DDP alone was used ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the simultaneous administration of SQDB and DDP could increase the thymus coefficient of the mice ($P < 0.05$). **CONCLUSION** SQDB can inhibit the proliferation of melanoma B16F10, promote B16F10 apoptosis and the proliferation of mouse spleen lymphocytes. Combined with DDP, SQDB can enhance the anti-tumor effect of mouse xenografts and metastatic tumor models.

KEY WORDS: SQDB; tumor; immunity; combination therapy

十全大补汤由人参、肉桂、川芎、地黄、茯苓、白术、甘草、黄芪、当归、白芍组成。方中主要采用人参和甘草2味中药,补气血之不足,补脏腑之虚损,可通过“扶正达邪”的手段达到治疗肿瘤的目的^[1-3]。肿瘤转移的病机为正气不足,病邪由浅入深终致邪气淫溢而变证百端。治疗上提倡以扶正为主,辨证论治结合辨病用药^[4-5]。

十全大补汤加减在临床是肿瘤术后常用的配伍。中医认为,术后、放化疗后,机体往往处于阴阳气血不足的状态,因此采用补益阴阳气血的方法治疗,增强机体正气,预防肿瘤转移复发^[5]。我们以期通过实验明确十全大补汤对肿瘤的治疗作用,以及与化疗药顺铂联用对移植瘤及转移瘤模型小鼠的作用,为临床中医药治疗肿瘤提供实验依据。

1 材料

1.1 药物

十全大补汤组成药物由南京百草堂提供,药材洗净后,水煎煮2次,过滤后将2次滤液合并,浓缩成含生药量2 g/mL的药液,4℃保存备用。三蒸水稀释,0.22 μm滤膜过滤,终浓度为100 mg/mL;注射用顺铂(冻干粉),购自齐鲁制药有限公司,批号:3040101DB。5-氟尿嘧啶(5-Fu),购自美国Sigma公司。

1.2 细胞及动物

B16F10细胞和HaCaT细胞均由南京大学模式动物研究所惠赠。B16F10细胞培养于含100 mL/L胎牛血清、100 U/mL青霉素、0.1 mg/mL链霉素的RPMI-1640培养基中;HaCaT细胞培养于含100 mL/L胎牛血清、100 U/mL青霉素、0.1 mg/mL链霉素的DMEM培养基中,37℃、5%CO₂饱和湿度培养箱中培养。

ICR小鼠,雄性,体质量18~22 g,共60只,由北京维通利华实验动物有限公司南京分公司提供,许可证号:SCXK(苏)2016-0003。C57BL/6小鼠,雄性,体质量18~22 g,共60只,由北京维通利华实

验动物有限公司南京分公司提供,许可证号:SCXK(苏)2016-0004。雄性SD大鼠,体质量180~220 g,由南京医科大学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(苏)2014-0001。

1.3 试剂

RPMI1640培养液(美国Gibco公司),胎牛血清(美国Gibco公司),Trypsin(Biosharp公司),MTS(美国Sigma公司),细胞周期及凋亡检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司),HE染色试剂盒(南京建成生物工程技术有限公司),红细胞裂解液(Biosharp公司),刀豆蛋白A(Con A,美国Sigma公司),脂多糖(LPS,美国Sigma Aldrich公司),PCNA抗体(Abcam公司),TUNEL细胞凋亡检测试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司)。

1.4 仪器

Synergy HT酶标仪(美国BioTeK公司),精密移液器(Eppendorf公司),BSA224S-CW电子天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司),96孔细胞培养板(NEST生物公司),BCD-254冰箱(德国SIE-MENS公司),细胞计数仪(上海睿钰生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 药物制备

十全大补汤采用水提后旋转蒸发,得到浓度为4.52 g/mL的十全大补汤提取液,临时时稀释成所需浓度。顺铂冻干粉用生理盐水配成0.2 mg/mL溶液,分装后-20℃保存。

2.2 含药血清的制备

体外实验采用血清药理学方法,大鼠灌胃临床6倍量的SQDB,即23.4 g/kg。连续3 d,每日2次,末次给药1.5 h后分离血清,-20℃保存。

2.3 小鼠脾脏细胞悬液制备

常规制备脾细胞悬液^[6]。将小鼠脱颈处死,置入盛有75%乙醇的烧杯中,使其体毛完全润湿。超净台上,将肠管从腹部切口拉出,显露脾,用剪刀剪

断脾门的血管和结缔组织,取脾,放入盛有冷的 5~10 mL PBS 平皿中的不锈钢丝网上,剔除脂肪和结缔组织。将脾组织剪成 2 段,用注射器针芯轻轻碾碎脾组织,使单个细胞经网进入溶液中。将细胞悬液移到离心管内,200×g 离心 5 min 后,弃上清液。加 10 倍体积的 Tris-NH₄Cl(pH=7.2)到细胞沉淀,混合,置室温 10 min。150×g 离心 5 min。然后用冷 PBS 洗涤细胞 2~4 次,最后加入 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养液 1~2 mL 悬浮脾细胞,计数并测细胞存活率,并调节脾细胞至适当浓度。

2.4 ConA 及 LPS 促小鼠淋巴细胞转化实验

取小鼠脾脏于培养基中撕碎成细胞悬液,计数,加到 96 孔培养板中,每孔 180 μL,浓度为 2×10⁶ mL⁻¹,加 10 μL Con A(终浓度 5 μg/mL)/LPS(终浓度 10 μg/mL),同时加药,置 CO₂ 培养箱中。培养 48/60 h 加 40 μL MTS(临用前在 37 °C 将 MTS 和 PMS 溶解,将 100 μL 的 PMS 与 2 mL 的 MTS 溶液混合)再培养 3 h,490 nm 检测 OD 值。刺激指数(SI)=OD_{试验组}/OD_{对照组}。

2.5 流式细胞术分析黑色素瘤细胞 B16F10 细胞周期及凋亡

采用饥饿法使 G₁ 期细胞周期同步。空白(Norm)组采用 HaCaT 细胞,模型组及给药组为 B16F10 细胞。各组分别加入无血清 RPMI 1640 培养基进行培养 12 h 后,均加入 200 μmol/L 的 H₂O₂ 诱导凋亡和周期阻滞。在此基础上,给药组再分别加入 0(模型组,即 Model 组)、6.25、12.5、25、50、100 mg/mL 药液(终浓度 0、0.625、1.25、2.5、5、10 mg/mL)干预 B16F10 细胞 48 h,常规消化细胞,1 200 r/min 离心 5 min,PBS 清洗,75%乙醇固定,-20 °C 过夜。上机前取出样品,溶化后离心去固定液,用 PBS 洗涤。100 μL RNase A,37 °C 水浴 30 min。再加入 400 μL PI 染液,4 °C 避光 30 min 后,转到流式管中,FL3 通道检测。仪器数据用 BD 公司的 Cell Quest 软件进行分析,并统计 G₁ 期、S 期和 G₂/M 期细胞所占的比例以及凋亡细胞数量。

2.6 造模、分组及给药

2.6.1 构建小鼠黑色素瘤皮下移植瘤动物模型

常规制备瘤细胞悬液,ICR 小鼠腋下皮下接种 B16F10 小鼠黑色素瘤细胞,每只 0.2 mL。次日,随机分成 6 组,每组 10 只,分别为模型(Control)组、DDP 组、SQDB 组、SQDB 与 DDP 合用(SQDB+DDP)组、先 SQDB 后 DDP(SQDB→DDP)组、先

DDP 后 SQDB(DDP→SQDB)组。模型组灌胃给予等容积蒸馏水;DDP 组 2 mg/kg 腹腔注射 DDP(10 g 体质量给予 0.1 mL);SQDB 组给予人用等效用量的 3 倍量(11.7 g/kg),10 g 体质量给予 0.1 mL;合用组在给予 DDP 的同时,每日灌胃 SQDB,连续给药 6 d。实验过程中严密观察小鼠的精神状态、活动、饮食、毛发、粪便、小便等一般状况。

2.6.2 构建小鼠黑色素瘤转移瘤动物模型 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠,尾静脉注射接种 B16F10 黑色素瘤细胞,每只 0.2 mL。次日,按照体质量随机分成 6 组,每组 10 只,分别为模型(Control)组、DDP 组、SQDB 组、SQDB 与 DDP 合用(SQDB+DDP)组、先 SQDB 后 DDP(SQDB→DDP)组、先 DDP 后 SQDB(DDP→SQDB)组。模型组灌胃给予等容积蒸馏水;DDP 组腹腔注射 2 mg/kg DDP(10 g 体质量给予 0.1 mL);SQDB 组给予人用等效用量的 3 倍量(11.7 g/kg),10 g 体质量给予 0.2 mL;合用组在给予 DDP 的同时,每日灌胃 SQDB,连续给药 6 d。实验过程中严密观察小鼠的精神状态、活动、饮食、毛发、粪便、小便等一般状况。

2.7 组织病理学检查

ICR 小鼠皮下接种 B16F10 黑色素瘤细胞,于第 13 天取瘤组织拍照,称质量,4%多聚甲醛中固定后,依次进行常规脱水、石蜡包埋、切片烤片(4 μm)、HE 染色。显微镜下(×200)观察组织病理变化并拍照。

2.8 免疫组织化学

将瘤组织石蜡切片常规脱蜡至水,抗原修复,封闭,PCNA(1:100)4 °C 孵育过夜,滴加二抗,DAB 显色,苏木精复染。显微镜(×400)下拍照,每组选取肝组织切片中 9 个互不重叠的视野,采用 Image Pro Plus 6.0 软件进行图像分析。

2.9 TUNEL 染色

将瘤组织石蜡切片常规脱蜡至水,滴加 20 μg/mL 不含 DNase 的蛋白酶 K,20~37 °C 作用 30 min。PBS 洗涤 3 次,滴加 TUNEL 检测液 37 °C 避光孵育 60 min,滴加 Streptavidin-HRP 工作液室温孵育 30 min,DAB 显色,显微镜(×400)下观测。

2.10 ELISA 检测转移瘤模型小鼠肺部 IL-1β、IL-4 水平

取转移瘤模型小鼠的肺组织,匀浆,离心,取上清,-20 °C 保存,ELISA 法检测 IL-1β、IL-4。

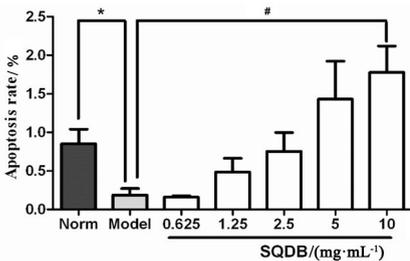
2.11 统计学方法

实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用 Graphpad Prism 5 软件进行单因素方差分析(one way-ANOVA)进行组间比较, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

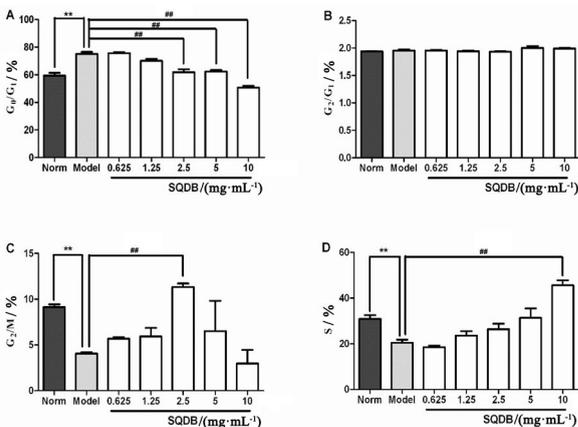
3.1 十全大补汤对 B16F10 细胞周期及凋亡的影响

如图 1~2 显示,采用 $200 \mu\text{mol/L}$ 的 H_2O_2 干预 HaCaT 细胞及 B16F10 细胞后,HaCaT 细胞发生显著性凋亡($P < 0.05$),而 B16F10 的凋亡水平很低,说明 B16F10 细胞呈现一定程度的凋亡耐受情况。但采用 10 mg/mL 的 SQDB 能显著升高 B16F10 黑色素瘤细胞凋亡率($P < 0.05$)。进一步研究发现, $200 \mu\text{mol/L}$ 的 H_2O_2 干预 B16F10 细胞能够显著影响 G_0/G_1 期、S 期及 G_2/M 期细胞数($P < 0.01$);而用 SQDB 干预 B16F10 细胞后,SQDB 对 G_2/G_1 期细胞没有显著影响; $2.5, 5, 10 \text{ mg/mL}$ SQDB 减少了 G_0/G_1 期细胞数; 10 mg/mL SQDB 增加了 S 期细胞数; 2.5 mg/mL SQDB 增加了 G_2/M 期细胞数,但 $5, 10 \text{ mg/mL}$ SQDB 却有降低 G_2/M 期细胞数的趋势。且 $0.625, 1.25 \text{ mg/mL}$ 的 SQDB 对细胞周期没有显著影响。



注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

图 1 SQDB 对黑色素瘤细胞 B16F10 细胞凋亡的影响



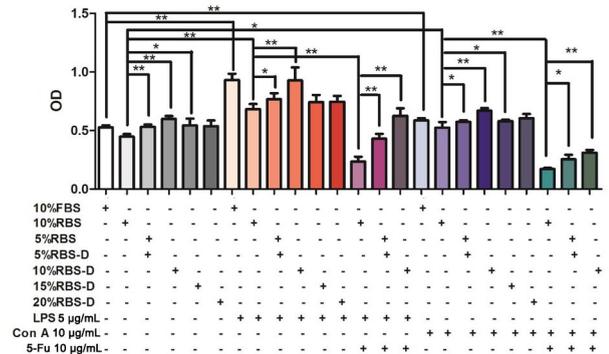
注:与正常组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$ 。

图 2 SQDB 对黑色素瘤细胞 B16F10 细胞周期的影响

3.2 十全大补汤对 T、B 淋巴细胞转化的影响

通过考察 SQDB 对特异性免疫功能的影响,发

现 5%、10% 和 15% SQDB 含药血清能够促进脾细胞向 T、B 淋巴细胞转化。5% 和 10% 含药血清能够促进 LPS 所致 B 淋巴细胞增殖;另外,5%、10% 和 15% 含药血清对于 Con A 所致 T 淋巴细胞增殖亦有一定促进作用。而 5-Fu 对 LPS 所致 B 淋巴细胞增殖及 Con A 所致 T 淋巴细胞增殖均有显著抑制作用,采用 5% 和 10% 含药血清能够加以改善。见图 3。



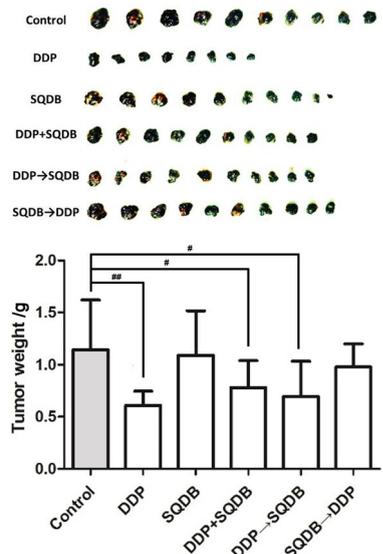
注:FBS.胎牛血清;RBS.大鼠血清;RBS-D.给药大鼠血清;

各组之间比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

图 3 SQDB 对特异性免疫功能的影响

3.3 十全大补汤与 DDP 联用对小鼠黑色素瘤的影响

对荷瘤小鼠瘤体和质量进行统计,采用 DDP 与 SQDB 同时用药($P < 0.05$),或先用 DDP 再用 SQDB($P < 0.05$)时,与单用 DDP($P < 0.01$)一样,能显著抑制黑色素瘤生长情况。见图 4。

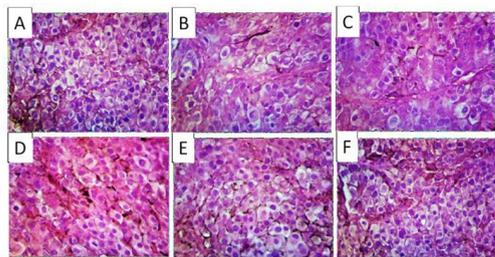


注:与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

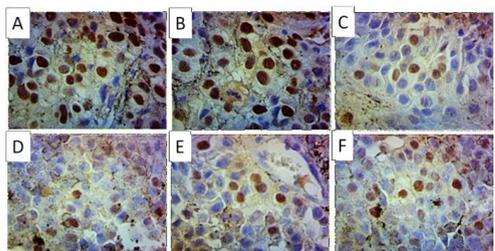
图 4 SQDB 与 DDP 联用对小鼠黑色素瘤体积和质量的影响

HE 染色、免疫组化及 TUNEL 染色结果显示,单纯给予 SQDB,肿瘤组织形态、肿瘤细胞增殖或凋

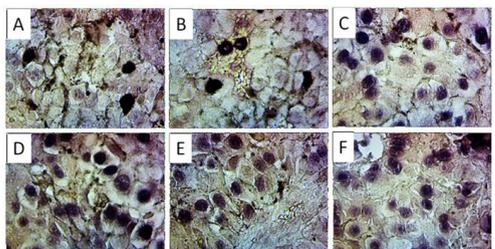
亡情况与模型组没有差异,而与 DDP 合用后能够纠正肿瘤组织细胞不规则排列,显著抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡。见图 5。



HE(×200)



PCNA(×400)



TUNEL(×400)

注:A.Control 组;B.DDP 组;C.SQDB 组;D.SQDB+DDP 组;
E.SQDB→DDP 组;F.DDP→SQDB 组

图 5 各组小鼠组织病理学观察

3.4 十全大补汤与 DDP 联用对小鼠转移性黑色素瘤的影响

结果显示,单用 SQDB 对小鼠黑色素瘤 B16F10 肺转移没有显著影响;DDP 与 SQDB 同时合用($P < 0.05$),或者先用 DDP 再用 SQDB($P < 0.05$)时,与单用 DDP($P < 0.05$)一样,能显著抑制黑色素瘤肺转移情况;而先用 SQDB 再用 DDP,小鼠黑色素瘤肺转移情况没有显著改善。另外,给予 DDP 注射液后,小鼠体质量持续下降,同时给予或先 DDP 后 SQDB,均能够逆转小鼠体质量下降趋势。单用 DDP 后,小鼠胸腺、脾指数显著下降,而 SQDB 与 DDP 同时给予能够提高小鼠胸腺指数,先给予 SQDB 再给予 DDP 能够逆转小鼠脾指数下降的情况。见图 6~8。

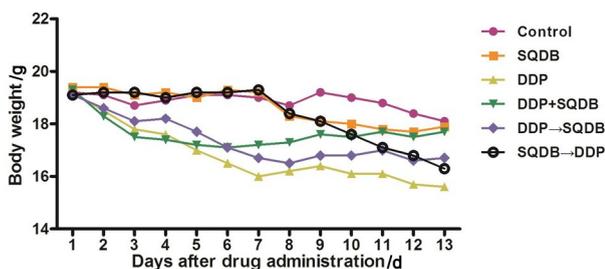
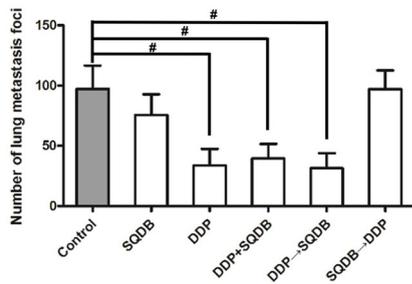
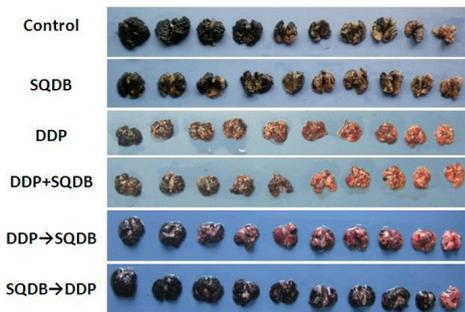
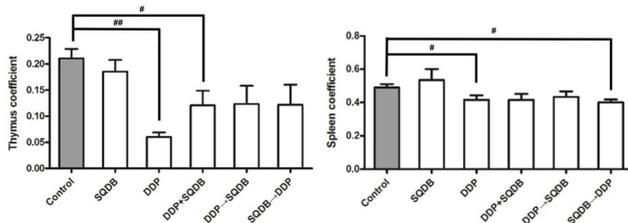


图 6 SQDB 对转移性黑色素瘤小鼠体质量的影响



注:与模型组比较, # $P < 0.05$ 。

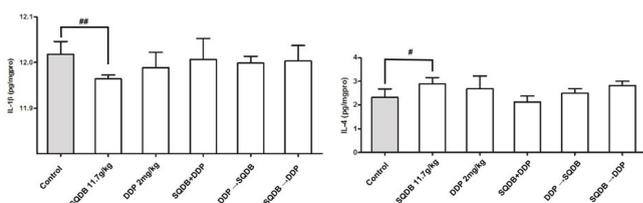
图 7 SQDB 对小鼠黑色素瘤 B16F10 肺转移灶数目的影响



注:与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图 8 SQDB 对转移性黑色素瘤小鼠胸腺、脾指数的影响

实验结果显示,单用 SQDB 能够降低肿瘤组织局部 IL-1 β 水平,促进 IL-4 分泌,说明单用 SQDB 能够促进机体抗肿瘤免疫反应,抑制肿瘤生长与转移。但合用 DDP 或序贯使用 DDP 则没有显著差异,可能与 DDP 对机体产生的免疫抑制作用相关。见图 9。



注:与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$ 。

图9 SQDB对肿瘤组织IL-1 β 和IL-4的影响

4 讨论

黑色素瘤是临床常见的皮肤恶性肿瘤,且近年来发病率逐渐上升。长期以来,针对黑色素瘤的手术、放疗、化疗等治疗手段弊端逐渐暴露,主要体现在创面过大、副作用明显且患者耐受性低等,而针对黑色素瘤的新的免疫疗法及联合用药策略成为研究热点^[7]。肿瘤转移是恶性肿瘤最为明显的生物学特征之一。具有浸润性的肿瘤,一方面可以在原发部位生长,另一方面能够通过多种途径蔓延、扩散、定植到其他部位,即发生肿瘤转移,这是临床肿瘤患者致死的最主要原因^[8]。黑色素瘤是一种侵袭、转移能力极强的皮肤黏膜和色素膜恶性肿瘤,因其进展迅速、极易转移、预后差的特点严重损害了患者的身心健康。

十全大补汤加减是临床肿瘤术后常用的配伍。中医认为,术后、放化疗后,机体往往处于阴阳气血不足的状态,因此采用补益阴阳气血的方法治疗,增强机体正气,预防肿瘤转移复发。我们通过实验研究明确了十全大补汤对肿瘤的治疗作用不仅在于抑制肿瘤细胞增殖或诱导肿瘤细胞凋亡,同时能提高机体免疫能力,抑制B16F10荷瘤小鼠肿瘤生长及转移能力,为肿瘤化疗后的中医药治疗提供实验依据。

前期研究表明^[9-11],十全大补汤对肿瘤血管生成有一定抑制作用,这可能和十全大补汤中人参中的人参皂苷Rg3、川芎中的川芎嗪等成分抑制血管生成作用有关。体外研究表明,十全大补汤能够在直接抑制B16F10黑色素瘤细胞增殖,促进凋亡,同时促进脾细胞向T、B淋巴细胞转化从而增强机体特异性免疫功能。同时,5%和10%含药血清能够逆转5-Fu对LPS所致B淋巴细胞增殖及Con A所致T淋巴细胞增殖的抑制作用,表明十全大补汤可

能在一定程度上可以改善化疗药物所引起的机体免疫抑制反应。体内实验显示,单用十全大补汤对B16F10荷瘤小鼠没有显著抑瘤作用,但与顺铂联合使用可以显著抑制黑色素瘤的生长及肺转移能力。IL-1 β 能够促进肿瘤血管生成及诱导宿主的免疫抑制而增强肿瘤的侵袭性。IL-4作为生物反应调节剂,能够激活、趋化多种免疫细胞,放大瘤灶炎症反应,辅助效应细胞发挥抗癌功效单用十全大补汤亦能够直接抑制肿瘤组织来源的IL-1 β ,增强IL-4的分泌,抑制肿瘤转移,促进机体的抗肿瘤免疫反应。

综上所述,十全大补汤作为补益药的重要代表与其他化疗药物联合使用,在发挥直接抗肿瘤作用的同时,能够抑制细胞毒性药物的对机体免疫抑制作用,发挥联合给药优势,从而抑制黑色素瘤的生长及转移。

参考文献:

- [1] 储真真. 十全大补汤在肿瘤治疗中的研究和应用[J]. 国际中医中药杂志, 2002, 24(3):156-160.
- [2] 戎瑞雪,王蓓,曹志然,等. 十全大补汤总多糖成分的免疫抑瘤作用的研究[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(6):28-29.
- [3] 杜锦芳,禹雯琦,周诣,等. 十全大补汤对结肠癌原发瘤切除后转移瘤生长及NK细胞的影响[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(12):79-83.
- [4] SARDARI NIA P, VAN MARCK E, VAN SCHIL P. Re: A model of human tumor dormancy: an angiogenic escape from the nonangiogenic phenotype[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(4): 331.
- [5] 郭刚,许建华. 十全大补汤抑制肿瘤侵袭、转移的研究概述[J]. 环球中医药, 2011, 4(1):74-76.
- [6] 方福德,周吕,丁濂,等. 现代医学实验技巧全书:下册[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社.1995:282.
- [7] 杨华,郑勤. 恶性黑色素瘤的免疫治疗现状与进展[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(11):2341-2345.
- [8] 刘兆国,范方田,韦忠红,等. BRAF突变的黑色素瘤耐药机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(10):1349-1351.
- [9] 邵明,张伟伟,吴家明,等. 十全大补汤对体外血管生成的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(2):101-103.
- [10] 李书征. 十全大补汤对小鼠原发性肝癌的生长及血管生成的影响[J]. 当代医学, 2016, 22(25):3-5.
- [11] 欧阳观峰,任丽萍,陈武进. 十全大补汤通过抑制肿瘤血管的形成影响肝癌生长的研究[J]. 中国社区医师, 2014, 30(29):5-6,8.

(编辑:杨巍敏)