

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.11.007

北沙参对肺癌大鼠 PI3K/Akt 信号通路及免疫炎症反应的影响 *

姚彦¹ 郭春霞² 郭莉³ 胡向敏¹ 张淑静^{4△}

(1 空军第九八六医院检验病理科 陕西 西安 710054; 2 空军第九八六医院第九门诊部 陕西 西安 710054;

3 空军第九八六医院第三门诊部 陕西 西安 710054; 4 中国人民解放军联勤保障部队第 925 医院呼吸内科 贵州 贵阳 550009)

摘要 目的:探讨北沙参对肺癌大鼠 PI3K/Akt 信号通路及免疫炎症反应的影响。**方法:**从 60 只 Wistar 大鼠中随机选取 15 只作为对照组,其余 45 只大鼠采用气管内灌注致癌碘油液建立肺癌模型,按照随机数字表法将其分为模型组(n=15)、环磷酰胺组(n=15)、北沙参组(n=15),开展前瞻性研究。对照组、模型组给予生理盐水灌胃,环磷酰胺组给予环磷酰胺干预,北沙参组给予北沙参干预。比较各组大鼠免疫功能、炎症因子水平及 PI3K/Akt 表达。**结果:**与对照组相比,环磷酰胺组、北沙参组、模型组脾脏指数依次降低,而肺脏指数依次升高($P<0.05$)。与对照组相比,环磷酰胺组、北沙参组、模型组 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 依次降低,而 CD8⁺ 百分比依次升高($P<0.05$)。与对照组相比,环磷酰胺组、北沙参组、模型组白介素 6(IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平依次升高($P<0.05$)。与对照组相比,环磷酰胺组、北沙参组、模型组 PI3K、Akt 表达水平依次升高($P<0.05$)。**结论:**北沙参能够有效调节肺癌大鼠的脏器指数,促进免疫功能改善,抑制炎症反应,调控 PI3K/Akt 信号通路可能是其发挥作用的重要机制。

关键词:肺癌;大鼠;北沙参;PI3K/Akt 信号通路;免疫炎症反应

中图分类号:R-33;R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)11-2035-05

Effects of Radix Glehniae on PI3K/Akt Signal Pathway and Immune Inflammatory Response in Lung Cancer Rats*

YAO Yan¹, GUO Chun-xia², GUO Li³, HU Xiang-min¹, ZHANG Shu-jing^{4△}

(1 Department of Laboratory Pathology, 986 Air Force Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710054, China; 2 The Ninth Outpatient Department, 986 Air Force Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710054, China; 3 The Third Outpatient Department, 986 Air Force Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710054, China; 4 Department of Respiratory Medicine, The 925th Hospital of the PLA Joint Logistic Support Force, Guiyang, Guizhou, 550009, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of Radix Glehniae on PI3K/Akt signal pathway and immune inflammatory reaction in lung cancer rats. **Methods:** Fifteen Wistar rats were randomly selected from 60 Wistar rats as the control group, and the remaining 45 rats were perfused with carcinogenic iodine oil into the trachea to establish a lung cancer model. They were divided into model group (n=15), cyclophosphamide group (n=15), and Radix Glehniae group (n=15) according to the random number table method, and carried out a prospective study. The control group and the model group were given normal saline by gavage, the cyclophosphamide group was given cyclophosphamide intervention, and the Northern Salvia miltiorrhiza group was given Northern Salvia miltiorrhiza intervention. The immune function, inflammatory factor level and PI3K/Akt expression of rats in each group were compared. **Results:** Compared with the control group, the spleen index of the cyclophosphamide group, the Radix Glehniae group and the model group decreased in turn, while the lung index increased in turn ($P<0.05$). Compared with the control group, the percentage of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in cyclophosphamide group, Radix Glehniae group and model group decreased in turn, while the percentage of CD8⁺ increased in turn ($P<0.05$). Compared with the control group, the cyclophosphamide group, the northern salvia miltiorrhiza group, and the model group had interleukin 6 (IL-6) and interleukin 1 β (IL-1 β), Tumor necrosis factor- α (TNF- α) The levels increased in turn ($P<0.05$). Compared with the control group, the expression levels of PI3K and Akt in cyclophosphamide group, Radix Glehniae group and model group increased in turn ($P<0.05$). **Conclusion:** It may be an important mechanism of its effect that Radix Salviae Miltiorrhizae can effectively regulate the organ index of lung cancer rats, promote the improvement of immune function, inhibit inflammatory reaction, and regulate the PI3K/Akt signal pathway.

Key words: Lung cancer; Rats; Radix Glehniae; PI3K/Akt signal path; Immune inflammatory reaction

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

Article ID: 1673-6273(2023)11-2035-05

* 基金项目:陕西省科技计划项目(2019SF-040)

作者简介:姚彦(1975-),女,硕士研究生,主管技师,研究方向:临床检验, E-mail: xayy_2000@163.com

△ 通讯作者:张淑静(1975-),女,硕士研究生,主任医师,研究方向:呼吸系统疾病, E-mail: xayy_2000@163.com

(收稿日期:2023-02-06 接受日期:2023-02-28)

前言

近年来,我国肺癌发病率逐年增高,现已成为威胁人类健康的常见恶性肿瘤,目前主要采用手术、放化疗等方法延长患者生命,但大多数患者确诊肺癌时已处于晚期,错失了最佳手术时机,而化疗、靶向治疗、生物治疗等姑息疗法毒副作用较大、治疗周期较长,且价格昂贵,还容易产生耐药性,部分患者接受度不高,晚期肺癌的临床治疗面临着巨大挑战^[1,2]。随着中医药的不断发展,其在肺癌的治疗中逐渐展现出了突出优势,中医学认为肺癌属“本虚标实,虚实夹杂”之证,以“扶正为本、祛邪为标、标本兼治”为治疗原则,北沙参具有滋阴清肺、生津益胃的功效,是治疗阴虚及气阴两虚症型的核心药物,常用于治疗肺热燥咳、劳嗽痰血、胃阴不足、热病伤津、咽干口渴等症状,现代药理研究表明,北沙参具有调节机体免疫功能、抗炎、抗氧化等多方面活性^[3,4]。研究表明,磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路在肺癌的发生发展中起着重要作用,PI3K/AKT 信号通路活化后肿瘤细胞活性增强,引起肿瘤细胞的异常增殖,致使机体免疫功能出现紊乱^[5,6]。既往研究显示,许多中药都具有逆转肿瘤耐药性的作用,其中相当一部分中药是通过 PI3K/Akt 信号通路产生作用的,但目前关于北沙参与 PI3K/Akt 信号通路以及作用于肺癌的具体机制并不清楚^[7,8]。因此,本研究重点探讨北沙参对肺癌大鼠 PI3K/Akt 信号通路及免疫炎症反应的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

60 只 Wistar 大鼠均为雄性,8 周龄,体质量 180~220 g,由北京天勤一和生物科技有限公司购入,室温保持在 25℃ 上下、相对湿度 40%~70%,提供饲料和饮水,由专业人员负责饲养。本次实验经医院动物实验伦理委员会批准。

1.2 分组及给药方法

适应性饲养 7 d 后随机选取 15 只大鼠作为对照组,其余 45 只采用气管内灌注 0.1 mL 致癌碘油液 (6.4 mL 碘油 + 1.2 g 三甲基胆蒽 + 1.6 mL 二乙基亚硝胺混合均匀后在 70℃ 水浴箱中孵育 12 h) 建立肺癌模型,建模前 5 d 预防性给予注射用青霉素钠[山西振东泰盛制药有限公司,国药准字 H14020377,规格:0.48 g (80 万单位)]5 万单位、注射用硫酸链霉素[美罗药业股份有限公司,国药准字 H21021674,规格:1 g (100 万单位)]50 mg 肌肉注射,预防肺内感染,随后按照随机数字表法将 45 只大鼠分为模型组 (n=15)、环磷酰胺组 (n=15)、北沙参组 (n=15),开展前瞻性研究。

大鼠 9 周龄时开始给药,对照组、模型组给予 0.9% 生理氯化钠溶液(四川科伦药业股份有限公司,国药准字 H20123407,规格:1000 mL : 9 g) 0.5 mL/kg,环磷酰胺组给予注射用环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32020857,规格:0.2 g/支) 0.4 mL/kg 干预,北沙参组给予北沙参溶液(自制) 2 g/kg 干预。每天给药一次,均为腹腔注射,连续干预 8 周后处死大鼠。

1.3 仪器与试剂

电子秤:北京赛多利斯天平有限公司,型号:BSA6202S。流

式细胞仪:美国贝克曼库尔特有限公司,型号:ESPIL-XL。实时荧光定量 PCR 仪:赛默飞世尔科技公司,型号:PikoReal 96。

白介素 6 (IL-6)、白介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、Trizol 试剂盒:生工生物工程(上海)股份有限公司。HE 染色试剂盒:北京索莱宝生物技术有限公司。

1.4 免疫功能、炎症因子水平及 PI3K/Akt 表达检测

脾脏指数、肺脏指数:末次给药 24 h 后,称量各组大鼠体质量,处死后迅速取出完整脾脏和肺脏,修去脂肪、系膜,用滤纸吸干脏器表面血污,称重后置于 -80℃ 环境中保存备用,脾脏指数 = 脾脏质量 / 体质量,肺脏指数 = 肺脏质量 / 体质量。

免疫功能:取各组大鼠血液 5 mL,其中 2 mL 进行抗凝处理,采用流式细胞仪检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺。

炎症因子水平:血液采集同上,其余 3 mL 按照 3 000 r/min 离心处理 5 min,分离血清,采用酶联免疫吸附试验法检测 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作。

PI3K/Akt 表达:取大鼠肺组织 50 g,给予 10% 中性甲醛固定,石蜡包埋、切片,HE 染色,观察各组大鼠肺组织病理形态变化,放入 -80℃ 液氮中冻存备用。采用 Trizol 试剂提取总 RNA,待标本鉴定合格后,行反转录,利用实时荧光定量 PCR 测定 PI3K/Akt mRNA 表达量,采用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法计算。反应条件:95℃ 预变性 30 s,95℃ 变性 10 s,60℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 30 s,共 40 个循环。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件分析处理数据, $P < 0.05$ 表示数据差异有统计学意义。计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用 t 检验,多组间计量资料比较采用重复测量方差分析。

2 结果

2.1 4 组大鼠脾脏指数、肺脏指数

与对照组相比,环磷酰胺组、北沙参组、模型组脾脏指数依次降低,而肺脏指数依次升高,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 4 组大鼠免疫功能

与对照组相比,环磷酰胺组、北沙参组、模型组 CD3⁺、CD4⁺ 百分比及 CD4⁺/CD8⁺ 依次降低,而 CD8⁺ 百分比依次升高,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 4 组大鼠炎症因子水平

与对照组相比,环磷酰胺组、北沙参组、模型组 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平依次升高,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 4 组大鼠 PI3K/Akt 表达水平

与对照组相比,环磷酰胺组、北沙参组、模型组 PI3K、Akt 表达水平依次升高,组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

3 讨论

现阶段肺癌已成为严重危害人类生命健康的疾病,故当今临床研究的重点是寻找安全有效的新型抗肿瘤药物,而诱导肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞生长是治疗的主要策略^[9]。目前,晚期肺癌患者的临床治疗方法主要包括化学疗法和放射疗法,其

表 1 4 组大鼠脾脏指数、肺脏指数比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of spleen index and lung index in four groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	Spleen index	Lung index
Control group (n=15)	3.35± 0.53	4.39± 0.60
Model Group (n=15)	1.72± 0.19*	6.24± 0.78*
Radix Glehniae Group (n=15)	2.01± 0.24* [#]	5.46± 0.72* [#]
Cyclophosphamide group (n=15)	2.77± 0.36* ^{#△}	4.93± 0.64* ^{#△}
F	64.985	19.680
P	0.000	0.000

Note: compared with the Control group, * $P < 0.05$, compared with the Model Group, [#] $P < 0.05$, compared with the Radix Glehniae Group [△] $P < 0.05$, the same below.

表 2 4 组大鼠免疫功能比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of immune function in four groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
Control group (n=15)	66.24± 3.37	44.62± 2.24	23.32± 1.40	1.87± 0.31
Model Group (n=15)	45.08± 2.19*	32.80± 2.15*	32.58± 1.82*	1.07± 0.08*
Radix Glehniae Group (n=15)	51.04± 2.34* [#]	36.45± 2.19* [#]	29.26± 1.54* [#]	1.24± 0.14* [#]
Cyclophosphamide group (n=15)	55.93± 2.86* ^{#△}	40.36± 2.22* ^{#△}	26.51± 1.43* ^{#△}	1.52± 0.24* ^{#△}
F	161.405	78.303	96.315	40.879
P	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 4 组大鼠炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)Table 3 Comparison of Inflammatory factor levels in four groups of rats($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

Groups	IL-6	IL-1 β	TNF- α
Control group (n=15)	1.63± 0.31	36.23± 1.87	14.08± 1.41
Model Group (n=15)	5.65± 0.93*	127.89± 3.08*	47.66± 1.90*
Radix Glehniae Group (n=15)	4.27± 0.75* [#]	74.47± 2.26* [#]	35.46± 1.63* [#]
Cyclophosphamide group (n=15)	3.41± 0.62* ^{#△}	63.82± 2.10* ^{#△}	28.57± 1.54* ^{#△}
F	88.998	3932.542	1108.267
P	0.000	0.000	0.000

表 4 4 组大鼠 PI3K/Akt/FoxO1 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of PI3K / Akt / FoxO 1 expression levels in four groups of rats($\bar{x} \pm s$)

Groups	PI3K	Akt
Control group (n=15)	0.08± 0.02	0.14± 0.03
Model Group (n=15)	0.89± 0.23*	1.18± 0.37*
Radix Glehniae Group (n=15)	0.64± 0.21* [#]	0.93± 0.28* [#]
Cyclophosphamide group (n=15)	0.51± 0.16* ^{#△}	0.74± .22* ^{#△}
F	56.033	44.556
P	0.000	0.000

可在一定程度上延长生存时间,但容易对机体免疫系统造成损害,从而影响生活质量,最终疗效并不明显^[10,11]。据报道,中医理论以其独特的优势被广泛应用于肿瘤治疗,在化疗的基础上应用中医药治疗对晚期肺癌患者免疫功能的改善效果良好,中医

学认为,肺癌的病因病机较为复杂,属于本虚标实之证,常常虚实夹杂、标本互见,病位虽在肺,但与脾肾关系也十分密切,因此中医药防治肺癌应辨明邪正盛衰、脏腑虚实,以扶正祛邪为指导原则^[12,13]。

作为机体重要的免疫器官,脾脏系数是衡量机体免疫功能的初步指标^[14]。机体免疫功能依赖于各种免疫细胞之间的相互协作,以产生适度的免疫应答,恶性肿瘤患者普遍存在免疫功能低下的情况,免疫细胞无法有效识别、排斥、杀死肿瘤细胞,致使肿瘤进一步进展^[15,16]。抗肿瘤免疫以细胞免疫为主,T淋巴细胞群在免疫监视、免疫调节及杀伤靶细胞方面发挥重要作用,正常情况下,T细胞亚群数目在周围组织中相对稳定,若出现异常即可视为免疫调节功能紊乱,易发生肿瘤^[17,18]。炎症是具有血管系统的活体组织对各种损伤因子的刺激所发生的以防御反应为主的基本病理过程,主要由单核巨噬细胞、中性粒细胞及嗜酸性细胞等吞噬细胞参与,适度的炎症有利于激活免疫系统清除病原体,同时促进组织愈合,但当细胞因子、趋化因子等炎症介质过量时,则会产生级联放大效应,导致严重的炎症损伤,增加多种疾病的发病率^[19,20]。细胞因子是免疫系统的重要组成部分,参与机体正常的免疫稳态,异常情况下也会成为一些疾病发生发展的重要介质,参与炎症与肿瘤的发生,IL-6是促增殖和抗凋亡因子,可通过NF- κ B信号通路联系炎症与肿瘤,TNF- α 是炎症反应的始动因子,其表达增加可促进巨噬细胞分泌IL-6,后者与肺癌细胞表面IL-6受体结合后可进一步作用于血管生长因子,促进肿瘤组织微血管形成,从而促进肺癌的发生发展,IL-1 β 在肿瘤微环境中通过促进黏附分子表达及血管形成,促进肿瘤的浸润和转移^[21,22]。

本研究结果显示,与对照组相比,环磷酰胺组、北沙参组、模型组脾脏指数及CD3⁺、CD4⁺百分比、CD4⁺/CD8⁺依次降低,而肺脏指数、CD8⁺百分比及血清IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平依次升高,说明北沙参能够有效调节肺癌大鼠的脏器指数,促进免疫功能改善,抑制炎症反应。现代药理学研究表明,北沙参可保护调节机体免疫,曹亚娟等^[23]研究显示,北沙参治疗肺癌的基因功能体现在凋亡调控、炎症反应、细胞因子活化等方面,能够为本研究所得结果提供一定佐证。分析其原因在于,北沙参含有香豆素、木脂素、聚炔类、多糖类等成分,其中多糖类成分含量最高,具有抗氧化、降血糖、调节机体免疫等功能,可增强自然杀伤细胞细胞能力和T淋巴细胞转化功能,增强非特异性和特异性免疫功能,还可改善脾脏指数下降,实现对免疫功能的调控,并可增强巨噬细胞的吞噬能力,调控炎症因子表达,发挥其免疫调控作用^[24,25]。

另外,多项研究表明,PI3K/Akt信号通路的活化在肿瘤的复发转移中发挥重要作用,PI3K/Akt信号通路激活后,肿瘤细胞增殖和运动活性增加,同时可促进内皮活性因子的分泌,促进内皮细胞的增殖,并抑制其凋亡,另外,酪氨酸受体相关通路发生过度活化,促进肿瘤细胞的间期转换,使肿瘤细胞发生增殖和转移,引起肿瘤标志物水平急剧升高,机体免疫功能出现紊乱^[26,27]。近年来,针对北沙参抗炎的研究不断深入,但揭示其具体作用机制的研究甚少。本研究结果显示,与对照组相比,环磷酰胺组、北沙参组、模型组PI3K、Akt表达水平依次升高,说明北沙参能够调控PI3K/Akt信号通路发挥作用。分析其原因在于,PI3K/Akt信号通路对于维持细胞正常的生命活动至关重要,但其过度激活却成为了肿瘤发生发展的重要推动力,相对于PI3K/Akt抑制剂靶点单一、毒副作用大的不足,中医药在调控PI3K/Akt信号通路的同时,可多环节、多靶点地进行系统调

节,从而有效缓解化疗药物的毒副作用,增强化疗药物的疗效^[28,29]。杨晓君等^[30]学者发现北沙参抗炎活性突出,并构建了北沙参抗炎作用中活性成分-作用靶点网络结构图,认为北沙参主要以槲皮素等8种活性成分为物质基础,其中抗炎是槲皮素的核心药理作用,其可通过调控IL-6、IL-10等炎症因子的表达来发挥抗炎作用,可以通过PI3K/Akt信号通路发挥抗炎作用。

综上所述,北沙参能够有效调节肺癌大鼠的脏器指数,促进免疫功能改善,抑制炎症反应,调控PI3K/Akt信号通路可能是其发挥作用的重要机制。但本研究也存在一定的局限性,例如选取的样本量较少,且并无直接文献印证北沙参调控PI3K/Akt信号通路的具体机制,相似研究仅对作用机制进行可能性猜测和探索,后续仍需进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] 王雯璐,钦敬茹,张程程,等.养阴解毒颗粒联合吉非替尼治疗表皮生长因子受体突变晚期肺腺癌阴虚型的临床研究[J].中华中医药杂志,2021,36(4):2415-2418
- [2] Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Correction to: "Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" [J]. Ann Oncol, 2019, 30(5): 863-870
- [3] Chen P, Wu Q, Feng J, et al. Erianin, a novel dibenzyl compound in Dendrobium extract, inhibits lung cancer cell growth and migration via calcium/calmodulin-dependent ferroptosis [J]. Signal Transduct Tar, 2020, 5(1): 51
- [4] Pan T J, Li L X, Zhang J W, et al. Antimetastatic effect of Fucoidan-Sargassum against liver Cancer cell Invadopodia formation via targeting integrin α V β 3 and mediating α V β 3/Src/E2F1 signaling [J]. J Cancer, 2019, 10(20): 4777
- [5] Li H, Zhang Q, Wu Q, et al. Interleukin-22 secreted by cancer-associated fibroblasts regulates the proliferation and metastasis of lung cancer cells via the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(7): 4077
- [6] Wang N, Feng T, Liu X, et al. Curcumin inhibits migration and invasion of non-small cell lung cancer cells through up-regulation of miR-206 and suppression of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Acta Pharmaceut, 2020, 70(3): 399-409
- [7] Zhang Y N, Wu Z C, Yu H Y, et al. Chinese herbal medicine wenxia Changfu formula reverses cell adhesion-mediated drug resistance via the integrin β 1-PI3K-AKT pathway in lung cancer[J]. J Cancer, 2019, 10(2): 293
- [8] Jiang J H, Pi J, Jin H, et al. Oridonin-induced mitochondria-dependent apoptosis in esophageal cancer cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and Ras/Raf pathways[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 3736-3746
- [9] Fra $\acute{n}$ k M, Krawczyk P, Kalinka E, et al. Molecular and clinical premises for the combination therapy consisting of radiochemotherapy and immunotherapy in non-small cell lung cancer patients[J]. Cancers, 2021, 13(6): 1222
- [10] Wang Y, Kim T H, Fouladdel S, et al. PD-L1 expression in circulating tumor cells increases during radio (chemo) therapy and indicates poor prognosis in non-small cell lung cancer [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1-9
- [11] Kanzaki H, Hamamoto Y, Nagasaki K, et al. Impact of

- neutrophil-to-lymphocyte ratio throughout the course of chemoradiotherapy on overall survival and distant failure in unresectable stage III non-small cell lung cancer [J]. *Japan J Radiol*, 2021, 39(9): 914-922
- [12] Teng J F, Mei Q B, Zhou X G, et al. Polyphyllin VI induces caspase-1-mediated pyroptosis via the induction of ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD signal axis in non-small cell lung cancer [J]. *Cancers*, 2020, 12(1): 193
- [13] Zhou M, Chen X, Zhang H, et al. China National Medical Products Administration approval summary: Anlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer after two lines of chemotherapy [J]. *Cancer Commun*, 2019, 39(1): 1-10
- [14] Zhang J, Kaiser M G, Gallardo R A, et al. Transcriptome analysis reveals inhibitory effects of lentogenic Newcastle disease virus on cell survival and immune function in spleen of commercial layer chicks [J]. *Genes*, 2020, 11(9): 1003
- [15] Liu J, Wu S, Zheng X, et al. Immune suppressed tumor microenvironment by exosomes derived from gastric cancer cells via modulating immune functions[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14749
- [16] Long J, Hu Z, Xue H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) impairs the motility and immune function of human mature dendritic cells through the VEGF receptor 2-RhoA-cofilin1 pathway [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(8): 2357-2367
- [17] De la Rosa-Ruiz M P, Álvarez-Pérez M A, Cortés-Morales V A, et al. Mesenchymal stem/stromal cells derived from dental tissues: A comparative in vitro evaluation of their immunoregulatory properties against T cells[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1491
- [18] Lauret Marie Joseph E, Laheurte C, Jary M, et al. Immunoregulation and Clinical Implications of ANGPT2/TIE2+ M-MDSC Signature in Non-Small Cell Lung CancerImmunoregulatory Function of ANGPT2/TIE2+ M-MDSC Axis[J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(2): 268-279
- [19] Liu J, Li S, Zhang S, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(8): 22964
- [20] 宋钰, 张琳, 王光辉, 等. 系统炎症反应联合肿瘤免疫评分对结直肠癌肝转移患者术后预后的预测价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(6): 984-988
- [21] Nambi G. Does low level laser therapy has effects on inflammatory biomarkers IL-1 β , IL-6, TNF- α , and MMP-13 in osteoarthritis of rat models-a systemic review and meta-analysis[J]. *Laser Med Sci*, 2021, 36(3): 475-484
- [22] Wu J, Niu P, Zhao Y, et al. Impact of miR-223-3p and miR-2909 on inflammatory factors IL-6, IL-1 β , and TNF- α , and the TLR4/TLR2/NF- κ B/STAT3 signaling pathway induced by lipopolysaccharide in human adipose stem cells [J]. *Plos One*, 2019, 14(2): 212063
- [23] 曹亚娟, 方媛, 吴建春, 等. 基于网络药理学预测北沙参治疗肺癌的作用机制[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6): 1302-1305, 后插 5-后插 6
- [24] Wang X, Han C, Qin J, et al. Pretreatment with salvia miltiorrhiza polysaccharides protects from lipopolysaccharides/d-galactosamine-induced liver injury in mice through inhibiting TLR4/MyD88 signaling pathway[J]. *J Interf Cytok Res*, 2019, 39(8): 495-505
- [25] Han C, Wei Y, Wang X, et al. Salvia miltiorrhiza polysaccharides protect against lipopolysaccharide-induced liver injury by regulating NF- κ b and Nrf2 pathway in mice [J]. *Food and Agr Immunol*, 2019, 30(1): 979-994
- [26] Rehan M, Bajouh O S. Virtual screening of naphthoquinone analogs for potent inhibitors against the cancer-signaling PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 1328-1339
- [27] Huang F, Zhang Q, Chen W, et al. Long noncoding RNA cancer susceptibility candidate 2 suppresses papillary thyroid carcinoma growth by inactivating the AKT/ERK1/2 signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 10380-10390
- [28] Cruz B, Oliveira A, Ventrucci G, et al. A leucine-rich diet modulates the mTOR cell signalling pathway in the gastrocnemius muscle under different Walker-256 tumour growth conditions [J]. *Bmc Cancer*, 2019, 19(1): 1-12
- [29] Chen Z F, Wang J, Yu Y, et al. MicroRNA-936 promotes proliferation and invasion of gastric cancer cells by down-regulating FGF2 expression and activating P13K/Akt signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmac*, 2020, 24(12): 6707-6715
- [30] 杨晓君, 何洋, 沈泰可, 等. 基于网络药理学探讨北沙参的抗炎机制[J]. *现代食品科技*, 2021, 37(5): 31-37