肺抑瘤合剂联合 AP 化疗方案治疗非小细胞肺癌临床疗效观察

刘思远[1]，李志鹏[2]，郑心[1*]
（1. 山东中医药大学，济南 250355；2. 山东省立医院 西院，济南 250022）

［摘要］ **目的：**观察肺抑瘤合剂联合 AP（培美曲塞 + 顺铂）化疗方案治疗非小细胞肺癌临床疗效及对细胞炎性因子的影响。**方法：**选择符合纳入标准的非小细胞肺癌患者 62 例，采用简单数字的随机方法分为对照组和治疗组，每组 31 例。两组均采用规范的西药治疗，对照组给予 AP（培美曲塞 + 顺铂）化疗方案，在此基础上给予复方斑蝥胶囊口服，3 粒/次，2 次/d。治疗组在 AP（培美曲塞 + 顺铂）方案基础上给予肺抑瘤合剂口服，每次 100 mL，3 次/d。观察两组患者治疗前后生活质量评分、临床证候积分、血清中细胞炎性因子白细胞介素（IL）-6，IL-17，前列腺素 E_2（PGE_2）水平变化，以及治疗后两组间瘤体改善情况、不良事件发生率，统计临床疗效。**结果：**治疗组治疗后在生活质量评分、证候积分（咳嗽、咳血、胸痛、乏力、发热）、血清中细胞炎性因子（IL-6，IL-17，PGE_2）水平较治疗前明显改善，且优于对照组（$P < 0.05$）；治疗组治疗后瘤体的稳定率明显优于对照组（$P < 0.05$），且不良事件发生率低于对照组（$P < 0.05$）。**结论：**肺抑瘤合剂联合 AP 化疗方案能更有效地改善非小细胞肺癌患者生活质量、临床症状及实体瘤大小，降低细胞炎性因子在患者血清中的表达，降低临床不良事件的发生，值得进一步推广研究。

［关键词］ 肺抑瘤合剂；AP 方案；非小细胞肺癌；白细胞介素-6（IL-6）；白细胞介素-17（IL-17）；前列腺素 E_2（PGE_2）

［中图分类号］ R22；R24；R287；R259；R734.2 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2018）03-0185-06

［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.2018030185

［网络出版地址］ http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171102.1913.072.html

［网络出版时间］ 2017-11-02 19:13

Clinical Efficacy of Feiyiliu Mixture Combined with AP Chemotherapy Regimen in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

LIU Si-yuan[1], LI Zhi-peng[2], ZHENG Xin[1*]
(1. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, *Ji'nan* 250355, *China*;
2. *Shandong Provincial Western Hospital*, *Ji'nan* 250022, *China*)

［**Abstract**］ **Objective**: To observe the clinical efficacy of Feiyiliu mixture and AP chemotherapy (pemetrexed + cis-platinum) in the treatment of non-small cell lung cancer and its effect on inflammatory factors. **Method**: The 62 patients with non-small cell lung cancer who met the inclusion criteria were randomly divided into the control group and the treatment group, with 31 patients in each group. The control group was given AP chemotherapy regimen and compound cantharis capsule, 3 pills/time, *bid*; the treatment group was orally given Feiyiliu mixture in addition of AP regimen, 100 mL/time, *tid*. The changes in scores of quality of life, symptom scores, interleukin (IL) -6, IL-17, prostaglandin E_2 (PGE_2) solid tumor after treatment, and incidence of adverse events were observed in two groups before and after treatment, and the clinical efficacy was evaluated. **Result**: The treatment group's scores of quality of life, integral syndrome (cough, hemoptysis, chest pain, fatigue and fever) and cytokines (IL-6, IL-17, PGE_2) after treatment were significantly lower than those of control group

［收稿日期］ 20170703（010）

［基金项目］ 山东省科技发展计划项目（2014GSF119015）

［第一作者］ 刘思远，在读博士，从事肺病的诊治研究，Tel：15165416905，E-mail：happysiyuan1@163.com

［通信作者］ * 郑心，博士，主任医师，从事肺癌及肺间质疾病的诊断及治疗研究，Tel：13515347767，E-mail：675357159@qq.com

($P<0.05$); the rate of tumor stability after treatment was significantly better than that of control group ($P<0.05$); the incidence of adverse events was lower than that of control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Feiyiliu mixture combined with AP chemotherapy can effectively improve quality of life, clinical symptoms and tumor size in patients with non-small cell lung cancer, and decrease the expressions of inflammatory cytokines in serum of the patients, and is worth further promotion.

[**Key words**] Feiyiliu mixture; AP chemotherapy regimen; non-small cell lung cancer; interleukin-6 (IL-6); interleukin-17 (IL-17); prostaglandin E_2 (PGE_2)

肺癌指发生于支气管黏膜上皮的恶性肿瘤,总体上分为非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)两大类,其中 NSCLC 占 80% ~85%,是我国恶性肿瘤中发病率和死亡率最高的疾病[1]。肺癌的发生和发展是一个多基因、多因素、多环境共同作用的结果,在一定程度上与局部的持续炎症状态有关[2],因而肺癌的治疗从细胞逐渐向炎症微环境发展,为肺癌的预防及诊治提供了新的思路[3]。根据肺癌临床行为制定多学科治疗方案可为患者提供可能治愈或有效缓解的治疗方法。在肺癌的综合治疗模式中,中医药对整体的治疗疗效起到了明显的增强作用。现代研究证明,脾肺气阴两虚、瘀毒互结贯穿于肺癌发生、发展的过程[4],应用五行学说培土生金理论,补中益气汤可扶助正气,运化痰湿[5]。张文远等[6]研究发现补中益气汤含药血清通过抑制肺癌细胞生长及促进肿瘤细胞凋亡,达到抑制肿瘤细胞生长的目的。补中益气汤出自李东垣的《脾胃论》,主要用于体倦乏力、少气懒言等脾胃气虚以及气虚发热证。肺抑瘤合剂以补中益气汤为基础方,加入白花蛇舌草、半枝莲、浙贝母、女贞子等散结解毒滋阴之品。本课题组发现,肺癌晚期患者正气不足,且阴虚热毒瘀结,常常煎液为痰,故在治疗过程中多使用补气、散结之品,有助于升提正气、痰化毒解。全方以补益为君,以清散为臣,以滋润为佐,和之以甘缓,符合肺癌的中医基本治则。本研究以 AP 化疗方案为治疗基础,辅以肺抑瘤合剂,与复方斑蝥胶囊随机进行对照,探索肺抑瘤合剂治疗肺癌的有效性,及对细胞炎性因子的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2016 年 6 月就诊于山东中医药大学第二附属医院的 62 例非小细胞肺癌的患者。采用简单数字的随机方法随机分为治疗组和对照组,每组 31 例。对照组男性 16 例,女性 15 例;平均年龄(57.31 ± 14.47)岁;轻度症状[7]18 例,中度症状[7] 13 例;平均病程(16.38 ± 7.12)月。治疗组男性 14 例,女性 17 例,平均年龄(60.42 ± 16.51)岁;轻度症状[7] 16 例,中度症状[7] 15 例;平均病程(14.83 ± 6.99)月。两组患者在一般资料方面比较无显著性差异,具有可比性。本研究已经通过山东中医药大学第二附属医院医学伦理委员会批准,符合伦理委员会相关规定。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范·第6分册·原发性支气管肺癌》[8]临床表现、影像学检查、病理诊断等检查方面明确诊断。证见咳嗽、咳血、胸痛、乏力、喘鸣、发热、体重下降者。影像学 CT 检查,孤立性结节或肿块阴影,其边缘呈棘状突起和短毛状,肺门及纵膈淋巴结肿大等。病理学检查,肺针穿刺、纤维支气管镜检采取肺或支气管活检组织标本,经组织学诊断为原发性支气管肺癌。

1.2.2 中医辨证标准 根据《中药新药临床研究指导原则》[7]制定气阴两虚兼有热毒标准,主证,咳嗽、咳血、乏力、胸痛、发热、心烦;次证,大便干结、盗汗;舌质红,舌苔薄黄,或光绛无苔;脉细弱。具备主证 3 项加次证 2 项,或者主证 2 项加次证 3 项,加脉诊、舌诊即可确诊。

1.3 纳入标准 经病理学明确诊断为非小细胞肺癌,临床分期为期 $Ⅲ_b$ 或Ⅳ期,不能行根治手术或既往手术,术后辅助化疗结束 6 个月后复发,并且未经培美曲塞治疗者;年龄 18 ~ 80 岁; KPS 评分 ≥60 分,预计能完成化疗疗程或生存期 ≥3 个月者;没有严重的心、肝、肾、脑等器质性或功能性疾患,无药物及食物过敏者;患者入组前均签署知情同意书。

1.4 排除标准 具有严重的心血管病变、肝肾功能异常,合并其他严重疾病,包括严重的电解质紊乱和明显出血倾向等者;现有严重急性感染,并且没有被控制者;或有化脓性和慢性感染,伤口迁延不愈者;依从性差,不能配合治疗者,包括无自知能力的脑转移患者以及精神病患者;正在接受放化疗,或虽然结束化疗、放疗,但间隔时间不足 4 周者。

1.5 病例脱落和剔除标准 治疗过程中疾病进展，对药物不耐受或不良反应明显者，应立即终止治疗；凡签署过知情同意书准许进入临床研究的受试者，不论何时何因退出，未按要求完成规定的治疗方案者，均视为脱落病例。

1.6 治疗方法 对照组采用 AP 方案，培美曲塞（齐鲁制药有限公司，国药准字 H20060672），500 $mg \cdot m^{-2}$，静脉滴注时间 >10 min，培美曲塞给药结束后 30 min 后给予顺铂（齐鲁制药有限公司，国药准字 H37021357），75 $mg \cdot m^{-2}$，静脉滴注时间 >2 h；同时加用复方斑蝥胶囊（贵州益佰制药股份有限公司，国药准字 Z52020238），口服，1 次 3 粒，2 次/d。21 d为 1 个周期。

治疗组在 AP 方案基础上，加入肺抑瘤合剂。方药组成：党参 21 g，黄芪 18 g，炒白术 12 g，茯苓 15 g，白花蛇舌草 30 g，半枝莲 24 g，薏苡仁 30 g，夏枯草 18 g，浙贝母 15 g，女贞子 21 g，山慈菇 9 g，甘草6 g，中药饮片来源于华润山东医药有限公司，由山东中医药大学第二附属医院王爱华主任鉴定为正品，所有中药由该医院中药煎药室代煎，水煎，浓缩至 300 mL，1 剂/d，1 次 100 mL，3 次/d，饭后半小时服用，21 d 为 1 个周期。

两组在用药前，常规服用叶酸、地塞米松，肌注维生素 B_{12}，同时止吐、补液、保肝等，治疗两个周期后评价疗效。

1.7 观察指标

1.7.1 生活质量评价 根据 KPS 评分[9]评定，疗效标准参考《肿瘤内科治疗的疗效评定》[10]中相关标准。提高，KPS 评分增加 >10 分；稳定，KPS 评分增加或减少 ≤10 分；下降，KPS 评分减少 >10 分。总有效率 =（提高例数 + 稳定例数）/总例数 ×100%。比较两组患者治疗后生活质量改善情况。

1.7.2 实体瘤大小 根据实体瘤的疗效评价标准（RECIST）[11]，治疗后瘤体分为完全缓解（CR），部分缓解（PR），稳定（SD）和进展（PD）。总有效率 =（CR 例数 + PR 例数）/总例数 ×100%，稳定率 =（CR 例数 + PR 例数 + SD 例数）/总例数 ×100%。比较治疗前后两组的瘤体病灶变化。

1.7.3 炎性相关因子 检测治疗前后白细胞介素（IL）-6，IL-17，前列腺素 E_2（PGE_2）水平，用酶联免疫吸附测定法（ELISA）检测。

1.7.4 主要症状观察 观察两组患者治疗前后咳嗽、咳血、乏力、胸痛、发热等，依照症状严重程度分为轻度（2 分），中度（4 分），重度（6 分）。

1.7.5 不良事件比较 比较两组患者治疗前后不良事件的发生情况。

1.8 统计学方法 数据采用 SPSS 19.0 软件处理，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示，计数资料的比较采用 t 检验或秩和检验；等级资料采用 Ridit 分析，$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者生活质量 KPS 评分疗效比较 对照组和治疗组 KPS 评分疗效总有效率分别为 64.5%，80.6%，治疗组总有效率优于对照组（$P < 0.05$）。见表 1。

表 1 两组患者生活质量评分（KPS）疗效比较

Table 1 Comparison of quality of life score（KPS）between two groups 例（%）

组别	提高	稳定	下降	总有效
对照	7（22.6）	13（41.9）	11（35.5）	20（64.5）
治疗	10（32.3）	15（48.4）	6（19.4）	25（80.6）[1)]

注：与对照组比较[1)] $P < 0.05$（表 3，5 同）。

2.2 两组患者治疗前后临床证候积分比较 与治疗前对比，治疗后两组主要临床证候积分均明显降低（$P < 0.05$）；治疗后治疗组主要临床证候积分明显低于对照组（$P < 0.05$）。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后主要证候积分比较（$\bar{x} \pm s$，$n = 31$）

Table 2 Comparison of major clinical symptom between two groups（$\bar{x} \pm s$，$n = 31$） 分

组别	时间	咳嗽	咳血	胸痛	乏力	发热
对照	治疗前	3.42 ± 0.51	3.31 ± 0.39	3.24 ± 0.35	3.51 ± 0.45	3.11 ± 0.77
	治疗后	1.58 ± 0.41[1)]	1.64 ± 0.43[1)]	1.41 ± 0.36[1)]	1.44 ± 0.42[1)]	1.80 ± 0.56[1)]
治疗	治疗前	3.38 ± 0.42	3.23 ± 0.35	3.25 ± 0.37	3.52 ± 0.46	3.01 ± 0.81
	治疗后	0.87 ± 0.26[1,2)]	0.85 ± 0.31[1,2)]	0.74 ± 0.28[1,2)]	0.78 ± 0.43[1,2)]	0.93 ± 0.54[1,2)]

注：与本组治疗前比较[1)] $P < 0.05$；与对照组治疗后比较[2)] $P < 0.05$（表 4 同）。

2.3 两组患者瘤体改善情况比较 治疗组和对照组瘤体改善情况总有效率、稳定率分别为 38.7%，

22.6% 与 87.1%，74.2%，与对照组比较，治疗组改善情况更加明显（$P<0.05$）。见表 3。

表 3　两组患者治疗前后瘤体改善情况比较

Table 3　Comparison of improvement of tumor between two groups before and after treatment　例（%）

组别	疗效				总有效	稳定
	完全缓解	部分缓解	瘤体稳定	瘤体进展		
对照	0	7(22.6)	16(51.6)	8(25.8)	7(22.6)	23(74.2)
治疗	0	12(38.7)	15(48.4)	4(12.9)	12(38.7)[1)]	27(87.1)[1)]

2.4　两组患者治疗前后血清中细胞因子的比较　与治疗前对比，治疗后两组患者 IL-6，IL-17，PGE_2 均明显降低（$P<0.05$）；且治疗后治疗组 IL-6，IL-17，PGE_2 水平明显低于对照组（$P<0.05$）。见表 4。

2.5　两组患者不良事件发生率比较　与对照组比较，治疗后治疗组在恶心、嗜睡、脱发等不良反应的发生率明显降低（$P<0.05$）。见表 5。

表 4　两组患者治疗前后血清中细胞因子水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=31$）

Table 4　Comparison of serum cytokines level between two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$，$n=31$）　$ng\cdot L^{-1}$

组别	时间	IL-6	IL-17	PGE_2
对照	治疗前	143.42±25.57	95.72±18.51	113.82±21.54
	治疗后	96.67±17.55[1)]	62.12±12.11[1)]	75.35±12.62[1)]
治疗	治疗前	133.89±30.19	89.17±23.52	125.23±24.69
	治疗后	69.22±15.68[1,2)]	44.59±11.27[1,2)]	65.62±13.41[1,2)]

表 5　两组患者不良事件发生比较

Table 5　Comparison of adverse events between two groups　例（%）

组别	恶心	嗜睡	脱发	头晕	腹胀	食欲不振
对照	7(22.58)	3(9.68)	4(12.90)	3(9.68)	5(16.13)	5(16.13)
治疗	3(9.68)[1)]	1(3.23)[1)]	1(3.23)[1)]	1(3.23)[1)]	2(6.45)[1)]	2(6.45)[1)]

3　结论

肺癌的发生和发展是一个多因素、多基因与环境共同作用的结果，多种细胞炎性因子及通道在其中发挥着重要作用。炎症又被称为“癌症的第七大特征”[12]。其中，IL-6，环氧化酶（COX）-2 等炎性因子与肺癌的发生发展密切相关[13]。肺癌的治疗目前主要包括手术、化疗、放疗和生物靶向治疗等。然而相当一部分中晚期患者因不能耐受放疗、化疗的毒副反应或耐药以及复发转移等严重影响治疗效果。目前，根据肺癌临床行为制定多学科治疗方案可为患者提供可能治愈或有效缓解的治疗方法。在肺癌的综合治疗模式中，中医药对整体的治疗疗效起到了明显的增强作用。

肺抑瘤合剂党参、黄芪、茯苓、白术四药相参，共奏补益脾肺、益气养阴之效，同为君药。山慈菇、半枝莲、白花蛇舌草清热解毒，薏苡仁、浙贝母、夏枯草散结化痰，此六味一清一散，辅以君药，补而不满，滋而不腻，是为臣药；佐以女贞子，滋肝肾之精华，填先天之精气。甘草甘缓调和，为使药。本方用药以补为君，以清散为臣，以滋润为佐，和之以甘缓，组方严谨，体现了扶正祛邪、调和阴阳、攻补兼施、动静结合的配伍原则。

现代药理学研究证实，黄芪、党参、茯苓等补气之品可通过降低血清中 IL-6，肿瘤坏死因子（TNF）-α 等水平，抑制小鼠肿瘤生长[14-16]。有文献证实，半枝莲、白花蛇舌草、女贞子、荔枝核等散结解毒滋阴可通过抑制 IL-6，核转录因子（NF）-κB，COX-2 的表达，进而抑制磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K），丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）等通路，从而诱导癌细胞的凋亡[17-20]。IL-6 是一种多效性细胞因子，具有调节细胞增殖、分化、免疫防御等多种功能，与 IL-6 的膜受体结合而发挥其生物活性[21]。在信号传递过程中，通过 Ras/MAPK 等信号通路调控肿瘤细胞的周期，促进肿瘤的侵袭转移，从而影响着肿瘤的发生和发展[22]。Ancrile 等[23]研究还发现，敲除 IL-6 相关基因后可以阻断 Ras/MAPK 介导的肿瘤细胞增殖与生长，此外，研究发现炎症细胞因子 IL-6 对 $CD4^+$ T 细胞的一个亚群 Th17 的分化发挥重要的作用[24]。IL-17 主要由 Th17 细胞产生[25]。Th17 细胞与炎症及自身免疫病密切相关，Bush 等[26]研究发现，IL-17 可促进 IL-6 等炎性因子分泌。WANG 等[27]证实，IL-17 通过诱导 IL-6 激活肿瘤信号通路，促进人肝细胞肝癌新生血管形成和肝癌的增殖。LIU 等[28]发现，IL-6 是 IL-17 下游的一个重要的靶目标。郭

小芹[29]团队发现，IL-17 通过 MAPK-p38 活化通路促进以中性粒细胞浸润为主的局部炎症反应。此外，研究还证实 IL-17 还可调节炎性介质 PGE_2 的合成。PGE_2 是存在于哺乳动物组织和体液中具有广泛生物活性的激素。特殊刺激下，在局部释放参与细胞炎性反应[30]。SHAO 等[31]研究发现 PGE_2 协同 Ras/Raf/MAPK 通路，引起双向调节因子转录，从而促进大肠癌细胞的增殖。Oka 等[32]认为，PGE_2 在肿瘤的发生、发展等方面都有着不可低估的作用，其不仅可以用于肿瘤术后复发和转移的检测，也可以用于术前评估和预后判断。

肺抑瘤合剂联合 AP 方案治疗两个周期后患者 KPS 评分显著提高，实体瘤大小得到改善，提示肺抑瘤合剂可明显增强 AP 方案化疗治疗效果，显著改善患者生活质量。因而，肺抑瘤合剂联合 AP 方案在抑制非小细胞肺癌的同时，还能在一定程度上减少单药毒副作用的发生，减少不良反应的发生，具有更高的安全性。在此基础上，酶联免疫试验检测发现，患者血清中炎性因子 IL-6，IL-17 较治疗前明显降低；且治疗组明显优于对照组。MAPK 作为 IL-6，IL-17 在细胞内信号通路的共同下游因子，其可通过 PGE_2 通路实现对肿瘤细胞的生物学作用。本实验研究表明，肺抑瘤合剂联合 AP 方案在发挥其显著抑瘤作用的同时，不仅能明显抑制患者血清中炎性因子 IL-6，IL-17 的含量，还可显著降低血清中炎性因子 PGE_2 的表达。综上所述，肺抑瘤合剂可通过抑制 IL-6，IL-17 在细胞内（外）的表达，进而影响 MAPK 介导的 PGE_2 的生成与生物学作用的实现，进而实现其抗肿瘤作用（图 1）。

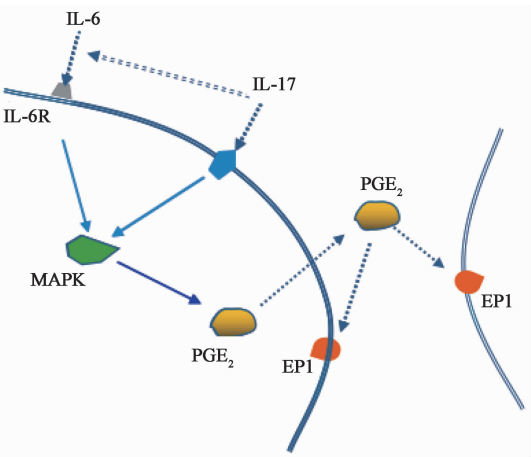

图 1　细胞炎性因子转导通路

Fig. 1　Transduction pathways of inflammatory cytokines

本试验提示，肺抑瘤合剂实现其明显抑瘤作用或许是通过细胞内多种细胞信号转导通路及各细胞通路之间的交叉级联有关；IL-6，IL-17，PGE_2 等细胞炎性因子及相互级联在其生物学作用中的实现中发挥了重要作用，但其具体靶点、信号通路及其他相关机制的研究，尚需待进一步的研究。

［参考文献］

［1］ CHEN W Q, ZHANG S W, ZOU X N. Evaluation on the incidence, mortality and tendency of lung cancer in China［J］. Thoracic Cancer, 2010, 1(1): 35-40.

［2］ Engels E A. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence［J］. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8(4): 605-615.

［3］ 陈赐慧. 炎症和炎性微环境在肺癌发生、发展及转移中的作用［J］. 医学综述, 2012, 18(23): 3953-3956.

［4］ 郑东京，郑东海，郑伟鸿，等. 郑伟达从瘀毒论治肺癌经验探析［J］. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(12): 1278-1280.

［5］ 陈平，许光兰，罗清，等. 加味补中益气汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期临床研究［J］. 辽宁中医杂志, 2009, 36(12): 2104-2106.

［6］ 张文远，孟令玉，李欣. 补中益气汤含药血清对 Lewis 肺癌细胞增殖和凋亡的影响［J］. 中医学报, 2015, 30(4): 463-465.

［7］ 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则［M］. 北京：中国医药科技出版社, 1995: 125-129.

［8］ 全国肿瘤防治研究办公室，中国抗癌协会. 中国常见恶性肿瘤诊治规范·第6分册·原发性支气管肺癌［M］. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 1-3.

［9］ 周际昌. 实用肿瘤内科学［M］. 2 版. 北京：人民卫生出版社, 2003: 34-35.

［10］ 王奇璐. 肿瘤内科治疗的疗效评定［M］. 北京：人民卫生出版社, 1999: 33-34.

［11］ Eisenhauer E A, Therasse P, Boqaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)［J］. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

［12］ Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation［J］. Nature, 2008, 454(7203): 436-444.

［13］ 陈赐慧. 炎症和炎性微环境在肺癌发生、发展及转移中的作用［J］. 医学综述, 2012, 18(23): 3953-3956.

［14］ 裴文丽. 黄芪多糖对 2 型糖尿病大鼠血清 IL-1β、IL-6、IL-18 的影响作用［J］. 中医临床研究, 2016, 8(2): 10-13.

［15］ 章敏，蒋红丽. 老年冠心病支架置入术后血清 IL-6 与 TNF-α 水平改变及黄芪注射液的干预作用［J］. 中华实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(11): 832-834.

[16] 周卫东,项磊,卢汉琪,等. 党参多糖改善 5-氟尿嘧啶诱导小肠黏膜炎的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(7):1495-1498.

[17] 李晓芸,华晓东,陈晓淼,等. 半枝莲总黄酮对巨噬细胞炎症模型中 MAPK 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药,2016,27(10):2403-2405.

[18] 罗世英,周乐,吕小华,等. 白花蛇舌草总黄酮对实验性溃疡性结肠炎的作用及免疫学机制研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(5):896-900.

[19] 张明发,沈雅琴. 女贞子抗炎、抗肿瘤和免疫调节作用的研究进展[J]. 现代药物与临床,2012,27(5):536-542.

[20] 陈建清,林穗金,郑妮,等. 荔枝核总黄酮对急性肺损伤大鼠胆碱能抗炎通路的影响[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(23):2051-2054.

[21] Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside[J]. Nat Clin Pract Rheumatol, 2006, 2(11): 619-626.

[22] 刘徽,朱波,林治华,等. IL-6 信号通路与肿瘤[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2011,27(3):353-355.

[23] Anerile B, Lim K H, Counter C M. Oncogenic Ras-induced secretion of IL-6 is required for tumorigenesis [J]. Genes Dev, 2007, 21(14): 1714-1719.

[24] 苗平,陆梅生,张冬青. IL-6/IL-6 受体与类风湿关节炎关联性研究新进展[J]. 免疫学杂志,2011,27(4):355-360.

[25] Langrish C L, CHEN Y, Blumensehein W M, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell regulation that induces autoimmune in flammation[J]. J Exp Med, 2005, 201(2): 233-240.

[26] Bush K A, Farmer K M, Walker J S, et al. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG_1 Fc fusion protein[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(3): 802-805.

[27] WANG L, YI T, Kortylewski M, et al. IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway [J]. J Exp Med, 2009, 206(7): 1457-1464.

[28] LIU X, Leung S, WANG C, et al. Crucial role of interleukin-7 in T helper type 17 survival and expansion in autoimmune disease [J]. Nat Med, 2010, 16(2): 191-197.

[29] 郭小芹. IL-17/IL-17R 通路在炎症性肠病中的免疫调节机制研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院,2013.

[30] 解晓媛,丁彦春. 前列腺素 E_2 和高血压靶器官损害相关性的研究进展[J]. 中华高血压杂志,2016,(3):216-219.

[31] SHAO J, Evers B M, SHENG H. Prostaglandin E_2 synergistically enhances receptor tyrosine kinase-dependent signaling system in colon cancer cells[J]. J Biol Chem, 2004, 279(14): 14287-14293.

[32] Oka M, Inaba A, Uchiyama T, et al. Prostaglandin E_2 levels and lymphocyte subsets in portal venous drainage of colorectal cancers[J]. Am J Surg, 1994, 167(2): 264-267.

[责任编辑 张丰丰]