

# 加味四君子汤对 Lewis 肺癌模型小鼠免疫功能的影响

魏丽群<sup>1</sup>, 李吉洪<sup>2</sup>, 唐凌<sup>1</sup>

(乐山市中医医院, 1. 肿瘤血液科; 2. 皮肤科 四川 乐山 614000)

**【摘要】目的:** 探讨加味四君子汤对 Lewis 肺癌模型小鼠免疫功能的影响。**方法:** 选取 SPF 及 C57BL/6 小鼠 60 只, 10 只制备 Lewis 瘤细胞悬液, 40 只 Lewis 肺癌模型小鼠采用随机数字表法分为模型组、环磷酰胺组、加味四君子汤组、联合治疗组, 每组各 10 只, 其余 10 只小鼠为对照组。对比各组之间连续给药 14 d 后小鼠体质量、肿瘤体积、胸腺质量、胸腺指数、脾细胞内 CD4<sup>+</sup>T 百分比、CD8<sup>+</sup>T 百分比、B 淋巴细胞百分比。**结果:** 各组小鼠之间肿瘤体积差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 环磷酰胺组、加味四君子汤组、联合治疗组的肿瘤体积均明显小于模型组 ( $P < 0.01$ ); 联合治疗组的肿瘤体积均明显小于环磷酰胺组、加味四君子汤组 ( $P < 0.01$ ); 环磷酰胺组与加味四君子汤组肿瘤体积差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。各组小鼠之间胸腺质量、体质量、胸腺指数差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 对照组小鼠体质量明显高于其它四组 ( $P < 0.05$ ); 加味四君子汤组的胸腺质量与胸腺指数均明显高于对照组及环磷酰胺组 ( $P < 0.05$ )。各组小鼠之间脾细胞内 CD4<sup>+</sup>T 百分比、CD8<sup>+</sup>T 百分比、B 淋巴细胞百分比差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 模型组脾细胞内 CD4<sup>+</sup>T 百分比、CD8<sup>+</sup>T 百分比明显低于对照组, B 淋巴细胞百分比明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 环磷酰胺组、加味四君子汤组脾细胞内 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞百分比均明显高于对照组, 环磷酰胺组、加味四君子汤组脾细胞内 B 淋巴细胞百分比均明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 联合治疗组脾细胞内 CD8<sup>+</sup>T 明显高于对照组, B 淋巴细胞明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 联合治疗组脾细胞内 CD4<sup>+</sup>T 百分比、CD8<sup>+</sup>T 百分比明显高于模型组, B 淋巴细胞百分比显著低于模型组 ( $P < 0.05$ ); 联合治疗组脾细胞内 CD4<sup>+</sup>T 百分比、CD8<sup>+</sup>T 百分比明显高于环磷酰胺组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 在环磷酰胺治疗基础上加用加味四君子汤可以显著抑制 Lewis 肺癌肿瘤生长, 改善免疫功能。

**【关键词】** 加味四君子汤; 肺癌; 小鼠; 免疫功能

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标志码】** A

## Effect of Jiawei Sijunzi decoction on immune function of Lewis lung cancer model mice

WEI Li-qun<sup>1</sup>, LI Ji-hong<sup>2</sup>, TANG Ling<sup>1</sup>

(1. Department of Oncology and Hematology; 2. Department of Dermatology, Leshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Leshan 614000, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of Jiawei Sijunzi decoction on immune function of Lewis lung cancer model mice. **Methods:** 60 SPF and C57BL/6 mice were selected to prepare Lewis tumor cell suspension. 40 Lewis lung cancer model mice were randomly divided into model group, cyclophosphamide group, Jiawei Sijunzi decoction group, combined treatment group with 10 mice in each group, and the other 10 mice as control group. After 14 days of continuous administration, the body mass, tumor volume, thymic mass, thymic index, CD4<sup>+</sup>T percentage, CD8<sup>+</sup>T percentage and B lymphocytes percentage in spleen cells were compared. **Results:** There were significant difference in tumor volume among each group ( $P < 0.01$ ), the tumor volume in cyclophosphamide group, Jiawei Sijunzi decoction group and combined treatment group was significantly smaller than that in model group ( $P < 0.01$ ), and the tumor volume in combined treatment group was significantly smaller than that in cyclophosphamide group and Jiawei Sijunzi decoction group ( $P < 0.01$ ), but there was no significant difference between cyclophosphamide group and Jiawei Sijunzi decoction group ( $P > 0.05$ ). There were significant differences in thymic mass, body mass and thymic index among the mice in each group ( $P < 0.05$ ), the body mass in the control group was significantly higher than that in the other four groups ( $P < 0.05$ ), and the thymic mass and thymic index in the Jiawei Sijunzi decoction group were significantly higher than those in the control group and cyclophosphamide group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in the percentage of CD4<sup>+</sup>T, CD8<sup>+</sup>T and the percentage of B lymphocyte in spleen cells among the groups ( $P < 0.01$ ). The percentage of CD4<sup>+</sup>T, the percentage of CD8<sup>+</sup>T and the percentage of B lymphocytes in spleen cells in the model group were significantly lower than those in the control group, and the percentage of B lymphocytes in the model group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The percentage of CD4<sup>+</sup>T and CD8<sup>+</sup>T in spleen cells of cyclophosphamide group and Jiawei

Sijunzi decoction group were significantly higher than those of control group, and the percentage of B lymphocytes was significantly lower than that of control group, and the percentage of CD8 T in spleen cells of combined treatment group was significantly higher than that of control group, and that of B lymphocytes was significantly lower than that of control group. The percentage of CD4 T and CD8 T in spleen cells of the combined treatment group was significantly higher than that of the model group, the percentage of B lymphocytes was significantly lower than that of the model group, and the percentage of CD4 T and CD8 T in the combined treatment group was significantly higher than that of the cyclophosphamide group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** On the basis of cyclophosphamide treatment, Jiawei Sijunzi decoction can significantly inhibit the tumor growth of Lewis lung cancer and improve the immune function.

**【Key words】** Jiawei Sijunzi decoction; Lung Cancer; Mice; Immune function

肺癌是我国发病率和病死率高发的一种恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占80%以上,大部分NSCLC患者在发现时已处于中晚期,手术切除后5年生存率仅20%~25%<sup>[1-2]</sup>。肺癌的早期治疗以根治肿瘤为目标,中晚期难以根治则以带瘤生存为目标<sup>[3-4]</sup>。近年来,中医药在肺癌治疗的许多方面显示出了独到的优势及疗效,如降低放化疗的毒副作用、调整机体免疫功能、稳定瘤灶等,改善了患者的生存质量,延长了患者的生存时间<sup>[5-6]</sup>。Lewis肺癌模型小鼠是目前最常用的原发性肺癌实验研究模型,而机体的免疫功能与肺癌的发生发展密切相关<sup>[7]</sup>。加味四君子汤是在四君子汤的基础上加用石斛与半枝莲组成的,有研究<sup>[8-9]</sup>显示,其在胃癌与肝癌的辅助治疗中可以显著提升化疗效果,降低毒副作用,改善免疫功能。为了研究加味四君子汤在肺癌治疗中对免疫功能的调解作用,本研究选择加用加味四君子汤对Lewis肺癌模型小鼠进行治疗,探讨加味四君子汤对Lewis肺癌模型小鼠免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 材料

选取SPF及C57BL/6小鼠60只,4~6周龄,体质量为 $(20 \pm 2)$ g,雄性,购自北京维通利华实验动物有限公司,动物许可证号SCXK(京)2012-0001。小鼠Lewis肺癌细胞株由上海信裕生物科技有限公司提供。加味四君子汤中的中药材人参、茯苓、甘草、白术、石斛与半枝莲均购于乐山市中医医院中药房,并经过该药房鉴定为正品。

### 1.2 方法

1.2.1 Lewis肺癌模型建立 将Lewis肺癌细胞株从液氮中取出,于37℃条件先进行恒温水浴至其完全融化,使Lewis肺癌细胞株复苏,使用DMEM培养基吹散转至培养瓶内,在CO<sub>2</sub>培养箱中于37℃条件下进行培养,待培养至对数生长期时采用2.5g/L胰酶进行消化,制成浓度为 $2 \times 10^4$ 个/mL细胞悬液备用。Lewis肺癌模型制备参照文献进行<sup>[10]</sup>:选择10只小鼠于无菌条件下将细胞悬液接种至小

鼠的右前肢的腋窝皮下处,每只小鼠接种0.2mL,制备成为Lewis肺癌瘤源小鼠,于无菌条件下饲养14d,后脱颈处死,制备成为Lewis瘤细胞悬液。将瘤体组织剥离出来,剪碎、匀浆、研磨后配置成 $1 \times 10^7$ 个/mL Lewis瘤细胞悬液;最后将该悬液以每只0.2mL剂量接种于40只C57BL/6小鼠右前肢腋窝皮下。造模成功标准:在接种部位处于接种7Ld后可触摸到约黄豆大小的结节状肿块。

1.2.2 分组与给药 将40只Lewis肺癌模型小鼠随机分为模型组、环磷酰胺组(阳性对照组)、加味四君子汤组、联合治疗组,每组各10只。其余10只小鼠为对照组。环磷酰胺组腹腔注射环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,批号:15101425。),给药剂量40mg/kg。加味四君子汤组采用灌胃的方式给予加味四君子汤,方药组成:人参9g、茯苓9g、甘草6g、白术9g、石斛15g与半枝莲30g,给药剂量47.32g/kg,将中药材煎煮2次各1h后混匀,过滤浓缩含生药量为2g/mL剂量于4℃保存待用。联合治疗组为采用环磷酰胺与加味四君子汤联合治疗,剂量同环磷酰胺组与加味四君子汤组。模型组与对照组给予与中药相同量的生理盐水灌胃,每日2次,连续14d,末次给药后禁食,24h后称重,取眼眶静脉血,脱颈处死后取组织做相关分析。

1.2.3 观察指标 对比各组之间连续给药14d后小鼠体质量、肿瘤体积、胸腺质量、胸腺指数、脾细胞内CD4<sup>+</sup>T百分比、CD8<sup>+</sup>T百分比、B淋巴细胞百分比。肿瘤体积采用游标卡尺进行测量,肿瘤体积=长径×短径<sup>2</sup>/2。胸腺指数(mg/g)=胸腺质量(mg)/小鼠体质量(g)。脾细胞内CD4<sup>+</sup>T百分比、CD8<sup>+</sup>T百分比、B淋巴细胞百分比的测定采用流式细胞仪,处死小鼠后,无菌条件下分离脾脏,制备脾细胞悬液,悬液中加入红细胞裂解液,进行30min冰浴,后离心去掉上清液,采用PBS进行洗涤,将细胞浓度调整至 $10^7$ 个/mL,取100μL加入PE-anti-mCD4(美国eBioscience公司,批号为E01012-1634)、FITC-anti-mCD8a(美国eBioscience公司,批号为E00114-1636)和PerCP-Cy5.5-anti-mCD19(美国eBioscience公司,批号为E08313-1634)单克

隆抗体。于 4 ℃ 条件下避光 40 min, 采用 PBS 进行洗涤, 去掉上清液, 进行测定。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK-*q* 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组小鼠之间肿瘤体积比较

各组小鼠之间肿瘤体积差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 环磷酰胺组、加味四君子汤组、联合治疗组的肿瘤体积均显著小于模型组 ( $P < 0.01$ ); 联合治疗组的肿瘤体积均显著小于环磷酰胺组、加味四君子汤组 ( $P < 0.01$ ); 环磷酰胺组与加味四君子汤组肿瘤体积差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组小鼠之间肿瘤体积比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mm}^3$ )

组别	肿瘤体积
模型组 ( $n = 10$ )	853.6 ± 417.8
环磷酰胺组 ( $n = 10$ )	514.0 ± 221.7*
加味四君子汤组 ( $n = 10$ )	602.5 ± 176.3*
联合治疗组 ( $n = 10$ )	228.4 ± 83.2**
F 值	7.485
P 值	< 0.001

\*  $P < 0.01$ , 与模型组比较; #  $P < 0.05$ , 与环磷酰胺组相比。

### 2.2 各组小鼠之间胸腺质量、体质量、胸腺指数比较

各组小鼠之间胸腺质量、体质量、胸腺指数差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 对照组小鼠体质量明显高于其它四组 ( $P < 0.05$ ); 加味四君子汤组的胸腺质量与胸腺指数均明显高于对照组及环磷酰胺组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组小鼠之间胸腺质量、体质量、胸腺指数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	胸腺质量 (mg)	体质量 (g)	胸腺指数 (mg/g)
对照组 ( $n = 10$ )	38.5 ± 6.9	23.8 ± 1.2	1.6 ± 0.4
模型组 ( $n = 10$ )	45.1 ± 6.3	22.0 ± 1.3*	2.1 ± 0.4
环磷酰胺组 ( $n = 10$ )	34.7 ± 6.0	21.4 ± 1.1*	1.6 ± 0.2
加味四君子汤组 ( $n = 10$ )	54.1 ± 20.4**	21.3 ± 1.1*	2.6 ± 0.8**
联合治疗组 ( $n = 10$ )	44.2 ± 8.8	21.4 ± 1.0*	2.1 ± 0.4
F 值	5.852	3.247	3.793
P 值	< 0.001	0.036	0.022

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与环磷酰胺组相比。

### 2.3 各组小鼠之间脾细胞内淋巴细胞比较

模型组脾细胞内  $\text{CD4}^+$ T 百分比、 $\text{CD8}^+$ T 百分比明显低于对照组, B 淋巴细胞百分比明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 环磷酰胺组、加味四君子汤组脾细胞内  $\text{CD4}^+$ T 淋巴细胞、 $\text{CD8}^+$ T 淋巴细胞百分比明显高于对照组, 环磷酰胺组、加味四君子汤组脾细胞内 B 淋巴细胞百分比低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 联合

治疗组脾细胞内  $\text{CD8}^+$ T 明显高于对照组, B 淋巴细胞明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 联合治疗组脾细胞内  $\text{CD4}^+$ T 百分比、 $\text{CD8}^+$ T 百分比明显高于模型组, B 淋巴细胞百分比明显低于模型组 ( $P < 0.05$ ); 联合治疗组脾细胞内  $\text{CD4}^+$ T 百分比、 $\text{CD8}^+$ T 百分比明显高于环磷酰胺组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 各组小鼠之间脾细胞内淋巴细胞比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$\text{CD4}^+$ T (%)	$\text{CD8}^+$ T (%)	B 淋巴细胞 (%)
对照组 ( $n = 10$ )	26.2 ± 2.5	18.0 ± 1.6	45.1 ± 4.5
模型组 ( $n = 10$ )	18.0 ± 3.2*	14.1 ± 1.5*	52.5 ± 3.9*
环磷酰胺组 ( $n = 10$ )	24.0 ± 4.1#	19.8 ± 2.3#	25.2 ± 2.4**
加味四君子汤组 ( $n = 10$ )	24.3 ± 4.0#	20.1 ± 1.9#	24.8 ± 2.2 $\Delta$
联合治疗组 ( $n = 10$ )	29.0 ± 3.7 $\Delta$	24.0 ± 3.9** $\Delta$	29.2 ± 6.2**
F 值	11.479	18.043	32.875
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较; #  $P < 0.05$ , 与模型组比较;  $\Delta P < 0.05$ , 与环磷酰胺组相比。

## 3 讨论

肺癌的形成发展与气血瘀滞、气阴两虚存在密切的相关性<sup>[11]</sup>。有研究<sup>[12-13]</sup>显示, 肺癌的主要分型为气阴两虚型, 气滞血瘀是导致肺癌患者脏腑功能失调的最终结果。据报道<sup>[14-15]</sup>, 石斛能够抑制蛋白激酶活性, 降低 Mcl-1 蛋白的表达, 激活 DNA 修复酶活性, 此外在石斛中含有的石斛多糖可以显著提升 NK 细胞活性、T 淋巴细胞转化以及巨噬细胞的吞噬功能。半枝莲具有抑制血管生成<sup>[16]</sup>, 抑制胃癌上皮细胞的增殖的作用<sup>[17]</sup>, 其对于移植性肿瘤小鼠的抑制作用也非常显著<sup>[18]</sup>, 此外半枝莲可以促进小鼠的脾细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[19]</sup>。临床上常用四君子汤加减验方辅助治疗癌症<sup>[20]</sup>。本研究在中医药理论指导下, 在经典的四君子汤基础上加味石斛与半枝莲, 在四君子汤扶正固本、调补正气<sup>[21]</sup>的基础上增加了祛瘀散结、败毒抗癌的作用, 以增强其抑制肿瘤发展的作用。

有研究<sup>[22-23]</sup>显示, 四君子汤在胃癌的辅助治疗中可以明显提高化疗疗效, 降低化疗带来的副作用。环磷酰胺属于烷化剂类的化疗药, 因为其具有广泛的抗癌谱、良好的化疗疗效目前在癌症的临床治疗中应用非常广泛<sup>[24-25]</sup>。本研究对比不同治疗方案对小鼠肿瘤体积的作用, 结果显示各组小鼠之间肿瘤体积差异有统计学意义; 环磷酰胺组、加味四君子汤组、联合治疗组的肿瘤体积均显著小于模型组; 联合治疗组的肿瘤体积均显著小于环磷酰胺组、加味四君子汤组; 环磷酰胺组与加味四君子汤组肿瘤体

积差异无统计学意义。该结果提示在环磷酰胺治疗基础上加用加味四君子汤可以显著抑制 Lewis 肺癌肿瘤生长,且环磷酰胺与加味四君子汤在抑制肿瘤生长方面有一定协同作用。

本研究对各组小鼠之间胸腺质量、体质量、胸腺指数比较结果显示,对照组小鼠体质量明显高于其它四组;而加味四君子汤组的胸腺质量与胸腺指数均明显高于对照组及环磷酰胺组。 $CD4^+$  T 淋巴细胞属于初始淋巴细胞,可进一步分化为 Th1 细胞与 Th2 细胞,两种细胞通过分泌白介素-2、白介素-4 等细胞因子而辅助体液免疫及细胞免疫<sup>[26-27]</sup>。 $CD8^+$  T 淋巴细胞中杀伤性 T 淋巴细胞占主要部分,可杀伤携带致敏抗原肽-MHC 分子的肿瘤细胞,诱导细胞凋亡<sup>[28]</sup>。B 淋巴细胞在机体内主要介导体液免疫,通过产生抗体起到抗肿瘤的功能<sup>[29-30]</sup>。流式细胞术检测结果显示,联合治疗组脾细胞内  $CD8^+$  T 明显高于对照组,B 淋巴细胞明显低于对照组;联合治疗组脾细胞内  $CD4^+$  T 百分比、 $CD8^+$  T 百分比明显高于模型组,B 淋巴细胞百分比明显低于模型组;联合治疗组脾细胞内  $CD4^+$  T 百分比、 $CD8^+$  T 百分比明显高于环磷酰胺组。该结果提示,在环磷酰胺治疗基础上加用加味四君子汤可以明显提升  $CD4^+$  T 百分比、 $CD8^+$  T 百分比,降低 B 淋巴细胞百分比。

综上所述,在环磷酰胺治疗基础上加用加味四君子汤可以显著抑制 Lewis 肺癌肿瘤生长,改善免疫功能。

## 参考文献

- [1] 叶俊宏,文曦儿,陈立义,等. 中西医结合治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 中医学,2018,7(2):142-146.
- [2] 乔旭旭,毕明宏,张浩然,等. Avasimibe 对 Lewis 肺癌小鼠抗肿瘤作用研究[J]. 肿瘤学杂志,2019,25(5):413-417.
- [3] 尹玉香,张云,董秋霞. 检测肺癌疾病中血清 TIMP-1、EGFR 表达水平联合 X 线平片的诊断价值分析[J]. 川北医学院学报,2018,33(5):744-747.
- [4] 孙秀凤,胡圣林,周芬,等. 白英总碱联合顺铂对 Lewis 肺癌移植小鼠肿瘤生长的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(16):1781-1783.
- [5] Gan D, Xu A, Du H, et al. Chinese classical formula sijunzi decoction and chronic atrophic gastritis: evidence for treatment approach [J]. Evidence-Based Complement Alternat Med, 2017, 92 (9): 1022-1034.
- [6] 陈莉媚,金彤,宁春桃,等. 加味四君子汤对 H22 肝癌小鼠的抑瘤作用和免疫功能的影响[J]. 南方医科大学学报,2019,39(2):241-248.
- [7] Shim JH, Gim H, Lee S, et al. Inductions of caspase-, MAPK-and ROS-dependent apoptosis and chemotherapeutic effects caused by an ethanol extract of scutellaria barbata D. don in human gastric adenocarcinoma cells[J]. J Pharmacopunct, 2016, 19(2):129-36.

- [8] 于佩雯,祝慧芳,梁启军. 四君子汤配伍清毒药治疗肺癌举隅[J]. 实用中西医结合临床,2018,18(2):127-129,167.
- [9] Zheng QP, Qiu DS, Liu XJ, et al. Antiproliferative effect of *Dendrobium catenatum* Lindley polypeptides against human liver, gastric and breast cancer cell lines [J]. Food Funct, 2015, 6(5): 1489-1495.
- [10] 马雪曼,于明薇,张甘霖,等. 小鼠 Lewis 肺癌不同部位皮下移植瘤模型的比较[J]. 中国实验动物学报,2017,25(4):386-390.
- [11] 冯丹丹,朱杭溢,吕宇克. 肺癌中医证型分布地区差异文献研究[J]. 中医药管理杂志,2019,27(5):5-7.
- [12] 麦涛,刘琳,王加强,等. 抗核抗体联合肿瘤标志物在肺癌早期诊断中的应用价值[J]. 川北医学院学报,2019,34(4):373-376.
- [13] 向卉楠,方志红. 加味四君子汤通过调控肿瘤相关巨噬细胞干预肺癌转移的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(15):1704-1707.
- [14] 税麟,刘明华,税丕先,等. 金钗石斛破壁粉对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响[J]. 中国新药杂志,2018,27(16):1896-1901.
- [15] 任泽明,戴关海,童晔玲,等. 铁皮石斛洋参浸膏对肿瘤生长及荷瘤小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. 浙江中医杂志,2016,51(7):485-487.
- [16] 樊琪,商亚珍. 半枝莲提取成分及其药理学研究进展[J]. 中医学,2018,7(5):271-275.
- [17] 任守雷,郭晓晓,陈翠翠,等. 半枝莲总黄酮对非小细胞肺癌细胞增殖及迁移的影响[J]. 安徽医药,2019,23(10):1939-1942.
- [18] 刘钢. 半枝莲抗肿瘤临床应用概述[J]. 海峡药学,2017,29(6):132-134.
- [19] 石梦莹,卢小路,熊思会,等. 半枝莲抗肿瘤药理研究进展[J]. 世界中医药,2016,11(4):741-743.
- [20] 姚建兵,李伟平,何婕,等. 加味四君子汤诱导 SW620 细胞凋亡活性部位的筛选[J]. 中国中医药科技,2017,24(2):167-170.
- [21] 洪亚群,黄浏蛟. 四君子汤含药血清对胃癌抑制作用的药效成分研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(4):820-821.
- [22] 王菲,杜小艳,陈思勤. 四君子汤加减联合阿帕替尼治疗老年晚期胃癌脾胃气虚证 30 例[J]. 湖南中医杂志,2019,35(8):10-13.
- [23] 李明. 替吉奥联合四君子汤治疗晚期胃癌临床观察[J]. 实用中医药杂志,2017,33(8):959-960.
- [24] 孙叙敏,刘朝阳,陈信义. 复方阿胶浆联合环磷酰胺对移植性小鼠 lewis 肺癌抑瘤率的影响[J]. 国际中医中药杂志,2011,33(7):601-604.
- [25] 苗浩,庞冲,左彦珍,等. 小檗碱联合环磷酰胺化疗抗小鼠 Lewis 肺癌作用[J]. 中国生化药物杂志,2016,(5):37-39,42.
- [26] 周晓慧,王莉,朱华渊,等. 外周血  $CD4^+$  T 淋巴细胞绝对数及  $CD4^+/CD8^+$  比值在套细胞淋巴瘤中的预后价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(4):520-527.
- [27] 殷红梅,王磊,胡晓波,等. 非小细胞肺癌患者外周血  $CD4^+$  T 淋巴细胞亚群的变化及临床意义[J]. 检验医学与临床,2017,14(6):759-761,764.
- [28] 郝俊杰,杨江胜,朱祖福,等.  $CD8^+$  T 淋巴细胞在急性脑梗死后肺炎发病中的作用[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2018,12(12):659-664.
- [29] 迟迪,孙勇,李阳,等. B 淋巴细胞在心血管疾病中的作用[J]. 心血管康复医学杂志,2016,25(2):213-216.
- [30] 陈秀丽,许贞书. B 淋巴细胞肿瘤相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(1):296-301.

(收稿日期:2019-11-11)

学术编辑:谭榜尧)