

## 注射用益气复脉(冻干)联合顺铂对乳腺癌荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究

鞠爱春<sup>1,2</sup>, 杜 韩<sup>3</sup>, 原 景<sup>3</sup>, 万梅绪<sup>1,2</sup>, 张燕欣<sup>1,2</sup>, 李 智<sup>1,2</sup>, 李德坤<sup>1,2\*</sup>, 高文远<sup>4\*</sup>

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

3. 天津中医药大学, 天津 300193

4. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072

**摘 要:** 目的 观察并探讨注射用益气复脉(冻干)(YQFM)联合顺铂对乳腺癌荷瘤小鼠的抗肿瘤作用。方法 接种4T1肿瘤细胞悬液0.1 mL(细胞总数约 $1 \times 10^7$ )于SPF级BALB/C小鼠第4对乳头下方的皮下脂肪垫制备乳腺癌模型。造模小鼠随机分为模型组、顺铂(1 mg/kg)组、YQFM(914 mg/kg, 临床等效剂量)组、1/2顺铂(0.5 mg/kg)+YQFM(914 mg/kg)组、顺铂(1 mg/kg)+YQFM(914 mg/kg)组, 各组小鼠均于接种后第7天开始给药, 顺铂均ip给药, 隔天给药1次, 共7次; YQFM均尾iv给药, 每天1次, 共14 d。模型组同法给予9%氯化钠注射液。观察小鼠生活状态、体质量变化; 检测实体瘤质量并计算抑瘤率; 测量瘤体体积变化; ELISA法检测各组小鼠血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、乳酸脱氢酶(LDH)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)水平。结果 与模型组比较, 顺铂组、顺铂+YQFM、1/2顺铂+YQFM组小鼠从顺铂第3次给药左右开始出现毛发稀疏、掉毛严重、发呆、行动迟缓、喜抱团等现象, 1/2顺铂+YQFM组比单纯顺铂组稍好。与模型组比较, YQFM组体质量显著增加( $P < 0.05, 0.001$ ); 顺铂组体质量增长显著减缓( $P < 0.05, 0.001$ ); 1/2顺铂+YQFM组和顺铂+YQFM组2组小鼠体质量无显著性差异。与模型组比较, 顺铂组、1/2顺铂+YQFM组及顺铂+YQFM组瘤质量均显著减轻( $P < 0.05$ ), YQFM+顺铂组的抑瘤率最佳, 1/2顺铂+YQFM组与顺铂组抑瘤效果相当。与模型组比较, 顺铂+YQFM组、顺铂组、1/2顺铂+YQFM组分别是在给药后第7、9、11天时瘤体出现显著降低( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 顺铂组、1/2顺铂+YQFM组及YQFM+顺铂均能够显著提高IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 水平和降低ATP的含量( $P < 0.01, 0.001$ ); 顺铂组和1/2顺铂+YQFM组的LDH含量显著提高( $P < 0.05$ ); YQFM也能显著性提高IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 含量和降低ATP的含量水平( $P < 0.01, 0.001$ )。与顺铂组比较, 1/2顺铂+YQFM组的TNF- $\alpha$ 含量显著降低( $P < 0.01$ )。结论 YQFM与顺铂联合使用对乳腺癌荷瘤小鼠具有一定的增效协同作用。

**关键词:** 注射用益气复脉(冻干); 顺铂; 乳腺癌; 抗肿瘤

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)11-2372-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.11.011

## Study on anti-tumor effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with cisplatin on breast cancer mice

JU Aichun<sup>1,2</sup>, DU Han<sup>3</sup>, YUAN Jing<sup>3</sup>, WAN Meixu<sup>1,2</sup>, ZHANG Yanxin<sup>1,2</sup>, LI Zhi<sup>1,2</sup>, LI Dekun<sup>1,2</sup>, GAO Wenyan<sup>4</sup>

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

4. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

**Abstract:** **Objective** To observe and investigate the anti-tumor effect of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) combined with cisplatin on breast cancer-bearing mice. **Methods** The breast cancer model was prepared by inoculated 0.1 mL of 4T1 tumor cell suspension (about  $1 \times 10^7$  cells) into the subcutaneous fat pad below the fourth pair of nipples of SPF BALB/C mice. Model mice were randomly divided into model group, cisplatin (1 mg/kg) group, YQFM (914 mg/kg, clinical equivalent dose) group, 1/2

收稿日期: 2021-08-05

第一作者: 鞠爱春,男,正高级工程师,主要从事中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒研究。E-mail: juach@tasly.com

\*共同通信作者: 高文远,男,博士生导师,教授,研究方向为生药学。E-mail: pharmgao@tju.edu.cn

李德坤,男,高级工程师,主要从事中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒研究。E-mail: lidekun@tasly.com

cisplatin (0.5 mg/kg) + YQFM (914 mg/kg) group, cisplatin (1 mg/kg) + YQFM (914 mg/kg) group, Mice in each group were given cisplatin on the 7th day after tumor grafting, and cisplatin was given ip once every other day for 7 times in total. YQFM was given iv medication, once a day, for 14 days. Model group was given 9% sodium chloride injection. Life status and body weight of mice were observed. The quality of solid tumor was detected and the tumor inhibition rate was calculated. The change of tumor volume was measured. Serum interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4),  $\gamma$ -interferon (IFN- $\gamma$ ), lactate dehydrogenase (LDH) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and adenine nucleoside triphosphate (ATP) levels were detected by ELISA. **Results** Compared with model group, mice in cisplatin group, cisplatin + YQFM group and 1/2 cisplatin + YQFM group began to show hair thinning, severe hair loss, trance, slow movement, and agglutination from about the third administration of cisplatin, and the 1/2 cisplatin + YQFM group was slightly better than that in the single cisplatin group. Compared with model group, body weight of YQFM group was significantly increased ( $P < 0.05$ , 0.001); The increase of body weight in cisplatin group was significantly decreased ( $P < 0.05$ , 0.001); There was no significant difference in body weight between 1/2 cisplatin + YQFM group and cisplatin + YQFM group. Compared with the model group, the tumor weight of cisplatin group, 1/2 cisplatin + YQFM group and cisplatin + YQFM group was significantly reduced ( $P < 0.05$ ). The tumor inhibition rate of YQFM + cisplatin group was the best, and the tumor inhibition effect of 1/2 cisplatin + YQFM group was similar to that of cisplatin group. Compared with model group, tumor volume in cisplatin + YQFM group, cisplatin group and 1/2 cisplatin + YQFM group was significantly decreased on day 7, 9 and 11 after administration ( $P < 0.05$ ). Compared with model group, cisplatin group, 1/2 cisplatin + YQFM group and YQFM + cisplatin group could significantly increase the levels of IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  and decrease the content of ATP ( $P < 0.01$ , 0.001). LDH content of cisplatin group and 1/2 cisplatin + YQFM group was significantly increased ( $P < 0.05$ ); YQFM also significantly increased the contents of IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and decreased the content of ATP ( $P < 0.01$ , 0.001). Compared with cisplatin group, the TNF- $\alpha$  content in 1/2 cisplatin + YQFM group was significantly decreased ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** YQFM combined with cisplatin has a certain synergistic effect on breast cancer bearing mice.

**Key words:** Yiqi Fumai Lyophilized Injection; cisplatin; breast cancer; anti-cancer

根据全球癌症报告(2020版),乳腺癌(226万)、肺癌(220万)、结直肠癌(193万)的患者病例居前3,乳腺癌已取代肺癌,成为全球第一大癌症;在中国女性中乳腺癌发病率居第一位<sup>[1]</sup>。因此,癌症已经是影响人类健康的最大危险事件,对于女性来说,乳腺癌已经是最大的威胁。目前临床治疗乳腺癌主要方法有手术切除、化疗、放疗、内分泌治疗等,对患者的生存质量和身心健康均有一定的影响,有研究表明,中医药联合防治乳腺癌具有重要意义,因此,寻找适宜的中医药治疗方法,对提高患者的生存质量,降低患者不良反应,有一定的积极意义。

注射用益气复脉(冻干)(YQFM)与生脉注射液、参麦注射液是经典名方生脉散的现代中药注射剂型,主要组成成分为红参、麦冬、五味子<sup>[2]</sup>,临床上主要用于治疗冠心病劳累型心绞痛气阴两虚证、冠心病所致慢性左心功能不全II、III级气阴两虚证等,广泛应用于心脑血管类疾病的治疗<sup>[3-5]</sup>,近年来也有在抗肿瘤治疗中的应用,能够提高临床疗效,提高患者的生存质量,降低化学药的毒副作用,减少不良反应的发生<sup>[6-9]</sup>。

本研究通过构建4T1乳腺癌荷瘤小鼠模型,考察YQFM与顺铂联合使用后对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用,为临床上生脉类注射剂用于癌症治疗提供

参考。

## 1 材料

### 1.1 药品和主要试剂

YQFM,每瓶装0.65 g(相当于含红参0.5 g、五味子0.75 g和麦冬1.5 g),天津天士力之骄药业有限公司(批号20190311);顺铂(Cisplatin),江苏豪森药业集团有限公司(批号601190904);DMEM培养基,Gibco公司(批号2339177);热灭活胎牛血清(FBS),HyCline公司(批号DF29570026);胰蛋白酶-EDTA混合消化液,Gibco公司(批号25200-056);0.9%氯化钠注射液,石家庄四药有限公司(批号1612193402);水合氯醛,天津市科密欧化学试剂有限公司;白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、乳酸脱氢酶(LDH)和腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )均购自上海酶联生物科技有限公司。

### 1.2 主要仪器

电子天平(T1000,常熟市双杰测试仪器厂);可调高速匀浆机(FSH-2,常州荣华仪器有限公司);高速冷冻离心机(ST16R, Thermo Fisher公司,美国);-80℃低温冰箱(902-ULTS, Thermo Fisher公司,美国);多功能酶标仪(Rayto RT-6100,美国);CO<sub>2</sub>培养箱(Forma i160, Thermo Fisher公司,美国);

自动细胞计数仪(AMQAX1000, Thermo Fisher 公司, 美国)。

### 1.3 动物与细胞

SPF级BALB/C小鼠, 雌性, 体质量18~22 g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司, 实验动物生产许可证号SCXK(京)2016-0006, 实验动物所有操作均严格按照天士力实验动物管理及福利伦理委员会标准执行(伦理号为TSLZJ2021004), 动物饲养于屏障系统, 食用大小鼠专用饲料。

小鼠乳腺癌4T1细胞株, 购自中国科学院上海细胞库, 传代至第5代。

## 2 方法

### 2.1 4T1乳腺癌细胞接种<sup>[10]</sup>

将4T1小鼠乳腺癌细胞株培养于10% FBS的DMEM培养基中, 置于37℃、5% CO<sub>2</sub>培养箱培养。取贴壁生长的对数期细胞, 用含0.02% EDTA的0.25%胰蛋白酶将细胞消化并吹打成细胞悬液, PBS洗涤2遍, 弃上清液, 用无菌PBS溶液稀释, 调整细胞密度为1×10<sup>7</sup>个/mL。取C57小鼠用宠物推子在第4对和第5对乳头中间备皮后, 一人单手固定小鼠, 另一手拉住小鼠右下肢, 接种者用1 mL注射器轻柔缓慢sc注射已备好的4T1肿瘤细胞悬液0.1 mL(细胞总数约1×10<sup>7</sup>)于第4对乳头下方的皮下脂肪垫, 接种完毕后拔出针头。在细胞接种时注意, 应使细胞悬液混匀后再行注射, 并使注入的细胞悬液汇聚于一点, 以便于观察, 给每个小鼠接种前, 更换注射器, 注射后未见细胞悬液于针眼处流出。细胞接种完成后, 定期观察小鼠精神、饮食及排便等一般情况。

### 2.2 肿瘤测量

从注射细胞开始, 多数小鼠约在接种位置第4~5天出现点状肉瘤(结节), 6~7 d出现肉眼可见肿瘤(本实验接瘤成功率为100%)。第5、7、9、11、13、15天用游标卡尺测量1次肿瘤长径、短径, 计算肿瘤体积。

$$\text{肿瘤体积} = (\text{长径} \times \text{短径}^2) / 2$$

### 2.3 分组与给药

造模小鼠按照随机数表法随机分为模型组、顺铂(1 mg/kg)<sup>[11]</sup>组、YQFM(914 mg/kg, 临床等效剂量)组、1/2顺铂(0.5 mg/kg)+YQFM(914 mg/kg)组、顺铂(1 mg/kg)+YQFM(914 mg/kg)组, 各组小鼠均于接瘤后第7天开始给药, 顺铂均ip给药, 隔天给药1次, 共7次; YQFM均尾iv给药, 每天1次, 共14 d。模型组同法

给予9%氯化钠注射液。

### 2.4 指标检测

**2.4.1 一般观察** 每天给药前密切观察各组荷瘤小鼠的精神状态(精神、进食、毛发色泽、活动、聚集现象和体质量变化), 隔日称质量1次。每隔3 d用游标卡尺测量肿瘤大小, 并做详细记录。

**2.4.2 生化指标检测** 末次给药后4 h各组小鼠摘眼球取血, 离心分离血清, 采用ELISA法测定血清中IL-2、IL-4、LDH、IFN-γ、TNF-α和ATP的含量。

**2.4.3 各组肿瘤组织称质量并计算抑瘤率** 小鼠取血后进行脱颈处死, 分别剥离肿瘤瘤块, 称取各组小鼠肿瘤质量, 计算抑瘤率。

$$\text{抑瘤率} = (\text{模型组平均瘤质量} - \text{给药组平均瘤质量}) / \text{模型组平均瘤质量}$$

### 2.5 统计学方法

数据采用SPSS 25.0软件分析, 符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析。

## 3 结果

### 3.1 荷瘤小鼠一般情况观察结果

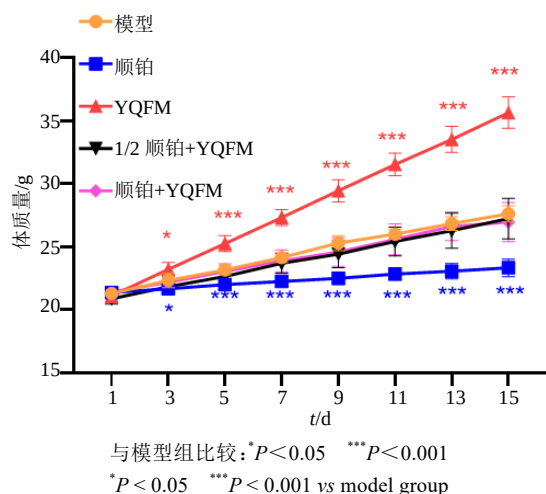
从大体观察来看, 顺铂前2次给药各组状态相似, 即使在给药后期YQFM组小鼠毛发始终有光泽、精神状态正常, 而顺铂组、顺铂+YQFM、1/2顺铂+YQFM组小鼠从第3次给药开始出现毛发稀疏、掉毛严重、发呆、行动迟缓、喜抱团等现象, 1/2顺铂+YQFM组比单纯顺铂组稍好, 仅有轻微的毛发稀疏和掉毛、喜抱团现象; 各组小鼠肉眼可见生存质量比较如下: YQFM组>1/2顺铂+YQFM组>模型组≥顺铂组+YQFM组>顺铂组。

### 3.2 对荷瘤小鼠体质量的影响

与模型组比较, YQFM组体质量显著增加( $P < 0.05$ 、0.001); 顺铂组体质量增长显著减缓( $P < 0.05$ 、0.001); 1/2顺铂+YQFM组和顺铂+YQFM组2组小鼠体质量无显著性差异。结果见图1。

### 3.3 抑瘤率

与模型组比较, 顺铂组、1/2顺铂+YQFM组及顺铂+YQFM组瘤质量均显著减轻, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ 、0.01), 说明抗癌药物顺铂单独或联合YQFM使用后的3组均有明显的抑瘤作用; 另外YQFM+顺铂组的抑瘤率最佳, YQFM组虽然没有明显的抑瘤作用, 但肿瘤大小也有降低的趋势, YQFM与顺铂联用后, 其总体抑瘤效果与顺铂单独使用有较大的提高, 其中顺铂降低一半剂量与YQFM联合使用(1/2顺铂+YQFM组)能达到顺铂

图1 各组对荷瘤小鼠体质量的影响( $\bar{x} \pm s, n=7$ )Fig. 1 Changes of body weight of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

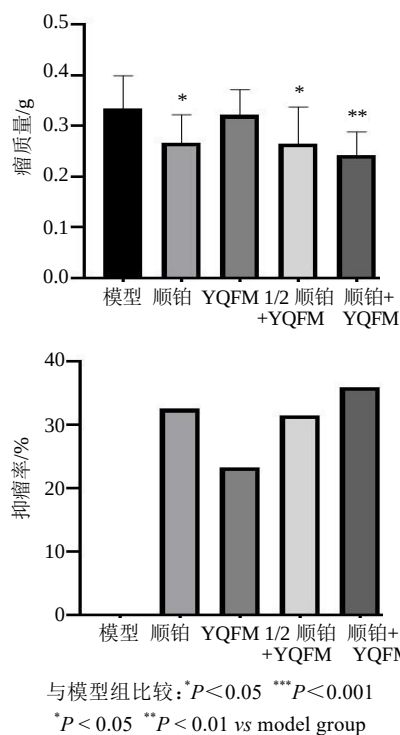
正常剂量给药的抑瘤效果,具体见图2。

如表1所示,与模型组比较,顺铂+YQFM组、顺铂组、1/2顺铂+YQFM组分别是在给药后第7、9、11天时瘤体积出现显著降低( $P<0.05, 0.01$ ),说明顺铂联合YQFM给药后,可以更早体现出抑瘤作用,且在给药第11天后抑瘤效果好于顺铂单独给药。

### 3.4 各组血清生化指标检比较

与模型组比较,顺铂组、1/2顺铂+YQFM组及YQFM+顺铂组均能够显著提高IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 水平和降低ATP的含量,差异显著( $P<0.01, 0.001$ );顺铂组和1/2顺铂+YQFM组的LDH含量显著提高( $P<0.05$ );YQFM也能显著性提高IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 含量和降低ATP的含量水平( $P<0.01, 0.001$ )。

与顺铂组比较,1/2顺铂+YQFM及顺铂+YQFM组的IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$ 和ATP均无显著性差异,1/2顺铂+YQFM组的TNF- $\alpha$ 含量显著降

图2 各组小鼠瘤质量及抑瘤率的比较( $\bar{x} \pm s, n=7$ )Fig. 2 Comparison of tumor weight and tumor inhibitory rate in each group ( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

低( $P<0.01, 0.001$ )。具体见表2。

### 4 讨论

顺铂是众所周知的化疗药物,自1978年被FDA批准用于癌症化疗,目前临床广泛用于肺癌、乳腺癌和卵巢癌等的治疗,对各种类型的癌症均有效果<sup>[12]</sup>;但同所有化疗药物一样,对肿瘤的治疗不具备特异性,存在显著的剂量毒性,即使在治疗剂量下也存在着一定的毒副作用,如恶心、呕吐等,甚至出现骨髓抑制等<sup>[13]</sup>。因此寻找毒副作用稍小的抗癌药对广大癌症患者来说意义深远。

中药联合抗癌化药治疗癌症目前是临床常用治疗方案,生脉方注射液主要有YQFM、生脉注射

表1 各组小鼠瘤体积的比较( $\bar{x} \pm s, n=7$ )Table 1 Comparison of tumor volume of mice in each group ( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

| 组别         | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 肿瘤体积/mm <sup>3</sup> |             |              |              |                |               |
|------------|---------------------------|----------------------|-------------|--------------|--------------|----------------|---------------|
|            |                           | 给药5 d                | 给药7 d       | 给药9 d        | 给药11 d       | 给药13 d         | 给药15 d        |
| 模型         | —                         | 4.66±1.77            | 18.04±4.47  | 35.25±6.06   | 94.71±8.86   | 166.02±36.17   | 277.94±40.91  |
| 顺铂         | 1                         | 3.32±1.48            | 13.38±3.76  | 28.74±3.76*  | 80.98±12.20* | 137.37±24.89*  | 241.55±26.87* |
| YQFM       | 914                       | 4.14±0.96            | 15.92±2.80  | 34.28±5.75   | 89.93±13.20  | 146.26±8.43    | 270.08±15.88  |
| 1/2顺铂+YQFM | 0.5+914                   | 3.07±1.10            | 14.66±3.57  | 29.50±2.95   | 79.42±11.03* | 135.31±11.10*  | 246.69±28.97* |
| 顺铂+YQFM    | 1+914                     | 2.81±1.22            | 11.25±1.84* | 27.70±3.80** | 76.38±5.26** | 123.63±10.60** | 233.34±6.55** |

与模型组比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$

\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs model group



表2 各组荷瘤小鼠血清IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$ 、LDH、TNF- $\alpha$ 、ATP水平( $\bar{x}\pm s, n=7$ )Table 2 Level of IL-2, IL-4, IFN- $\gamma$ , LDH, TNF- $\alpha$ , and ATP expression of mice in each group ( $\bar{x}\pm s, n=7$ )

| 组别          | 剂量/<br>(mg·kg <sup>-1</sup> ) | IL-2/<br>(pg·mL <sup>-1</sup> ) | IL-4/<br>(pg·mL <sup>-1</sup> ) | IFN- $\gamma$ /<br>(pg·mL <sup>-1</sup> ) | LDH/<br>(pg·mL <sup>-1</sup> ) | TNF- $\alpha$ /<br>(ng·mL <sup>-1</sup> ) | ATP/<br>(nmol·L <sup>-1</sup> ) |
|-------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| 模型          | —                             | 30.10±1.79                      | 21.48±1.59                      | 78.87±5.79                                | 2.80±0.04                      | 70.66±4.83                                | 865.35±73.37                    |
| 顺铂          | 1                             | 46.11±2.92***                   | 29.30±3.80***                   | 102.94±4.51***                            | 3.45±0.13**                    | 96.78±7.30***                             | 599.14±57.04***                 |
| YQFM        | 914                           | 38.53±3.96****                  | 22.72±2.30***                   | 89.72±6.05****                            | 2.70±0.26                      | 78.39±6.62****                            | 675.97±60.00****                |
| 1/2 顺铂+YQFM | 0.5+914                       | 45.89±2.76***                   | 28.55±2.84***                   | 100.31±4.88***                            | 3.33±0.30*                     | 87.92±6.25****                            | 628.90±95.08***                 |
| 顺铂+YQFM     | 1+914                         | 43.51±3.73***                   | 26.63±2.51***                   | 97.36±9.91***                             | 2.92±0.19                      | 93.21±6.07***                             | 632.27±72.45***                 |

与模型组比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  \*\*\* $P<0.001$ ; 与顺铂组比较: # $P<0.01$  ### $P<0.001$ \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  \*\*\* $P<0.001$  vs model group; # $P<0.01$  ### $P<0.001$  vs cisplatin group

液和参麦注射液,临床上常与顺铂、奥沙利铂等抗肿瘤化疗药联合使用,在肺癌<sup>[6]</sup>、肝癌<sup>[7]</sup>、脑癌<sup>[8-9]</sup>、结直肠癌<sup>[14-15]</sup>、乳腺癌<sup>[16-17]</sup>、鼻咽癌<sup>[18-19]</sup>和胃癌<sup>[20-21]</sup>等多种癌症治疗中均有广泛使用,其治疗作用主要体现在增强抗肿瘤能力、提高人体免疫功能、改善中医症候、改善患者的肿瘤标志物水平和提高化疗疗效,同时能够减轻疼痛,减轻抗癌药和止痛药物的不良反应,另外还降低化疗所致的肝脏、心脏损伤,从而提高患者的生存质量。

IL-2是免疫调节中的一种重要的细胞因子,其主要的分泌来源为T细胞,是调节NK细胞增殖、活化和分化的因子,可以间接的反映免疫细胞对于肿瘤的细胞毒性作用,还可以激活B细胞和其他细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ )发挥抗肿瘤的协同作用<sup>[22-23]</sup>; IL-4来源于抗原或丝裂原刺激的CD4<sup>+</sup>细胞或活化的肥大细胞,其会抑制IFN- $\gamma$ 的产生,调节血管内皮生长因子1的生成,促进嗜酸性细胞在炎症局部的浸润<sup>[24]</sup>; LDH是一种细胞质酶,是糖异生和DNA代谢的关键酶,大量癌症会导致LDH的一种或多种同工酶的水平上升,因此,其是一种非特异性的肿瘤标记物<sup>[25]</sup>; 肿瘤细胞的葡萄糖代谢主要表现为葡萄糖摄取和有氧糖酵解的增加,糖酵解途径作为肿瘤细胞利用ATP的主要来源,在乳腺癌细胞生长、增殖、侵袭和转移过程中发挥重要作用<sup>[26]</sup>。

本研究通过YQFM联合顺铂对4T1乳腺癌荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究发现,YQFM联合顺铂对荷瘤小鼠具有明显的抗肿瘤作用,主要体现在抑瘤,降低肿瘤大小,改善IL-2、IL-4、LDH、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 及ATP生化指标,改善小鼠生存质量,YQFM协同顺铂联合治疗乳腺癌,可以更早发挥顺铂的抗肿瘤作用,具有一定的增效协同作用,为临床乳腺癌的治疗提供一定的实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.  
Liu Z C, Li Z X, Zhang Y, et al. Interpretation on the report of Global Cancer Statistics [J]. J Multidiscipl Can Manag: Elect Vers, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] 李德坤,苏小琴,李智,等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究[J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.  
Li D K, Su X Q, Li Z, et al. Study on quality marker of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(2): 290-298.
- [3] 殷昆昆,勾向博,万梅绪,等. 生脉方治疗心力衰竭的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1501-1505.  
Yin K K, Gou X B, Wan M X, et al. Research progress on pharmacological effects of Shengmai prescription on heart failure [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1501-1505.
- [4] 韩冰,吴俊荣. 益气复脉注射液对冠心病心绞痛患者血清髓过氧化物酶及血小板指标的影响[J]. 临床医学, 2019, 39(7): 108-110.  
Han B, Wu J R. Effect of Yiqi Fumai Injection on serum myeloid peroxidase and platelet indexes in patients with coronary heart disease and angina pectoris [J]. Clin Med, 2019, 39(7): 108-110.
- [5] 鞠爱春,罗瑞芝,秦袖平,等. 注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 354-364.  
Ju A C, Luo R Z, Qin X Q, et al. Pharmacological effects and clinical research progress of Yiqi Fumai Lyophilization Injection [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 354-364.
- [6] 郭占芳,张红武,杨如意,等. 益气复脉对中晚期肺癌患者免疫功能和生存质量的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(6): 88-92.

- Guo Z F, Zhang H W, Yang R Y, et al. Effects of Yiqifumai injection on immune function and quality of life in patients with advanced lung cancer [J]. China J Mod Med, 2017, 27(6): 88-92.
- [7] 顾宏韬. 硫酸吗啡缓释片联合注射用益气复脉(冻干)治疗中晚期肝癌疼痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 52-54.
- Gu H T. Clinical observation of Morphine Sulfate Sustained-release Tablets combined with Yiqi Fumai Lyophilization Injection in treatment of advanced liver cancer pain [J]. Drugs Clin, 2014, 29(1): 52-54.
- [8] 李保维, 梁鑫宇. 注射用益气复脉(冻干)在气阴两虚型脑肿瘤术后患者中的应用 [J]. 光明中医, 2020, 35(6): 867-869.
- Li B W, Liang X Y. Clinical observation on Yiqi Fumai Lyophilization Injection in deficiency of both Qi and Yin brain tumor after operation [J]. Guangming J Chin Med, 2020, 35(6): 867-869.
- [9] 沈有碧, 郑都, 黄涛, 等. 注射用益气复脉(冻干)在气阴两虚型脑肿瘤术后患者中的应用效果研究 [J]. 新中医, 2019, 51(7): 196-198.
- Shen Y B, Deng D, Huang T, et al. Application effect Study of Yiqi Fumai Lyophilization Injection in postoperative patients with brain tumors of Qi and Yin deficiency type [J]. J New Chin Med, 2019, 51(7): 196-198.
- [10] 石荣阵, 沈佳曼, 张进宇, 等. 乳痛方对4T1乳腺癌小鼠胸腺上皮细胞表型变化的作用及机制研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(1): 45-56.
- Shi R Z, Shen J M, Zhang J Y, et al. Effects and mechanisms of Ruyong Formula on phenotypic changes of thymic epithelial cells in 4T1 breast cancer mice [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2020, 34(1): 45-56.
- [11] 谢学恒. 复方苦参注射液联合顺铂对Lewis肺癌小鼠抗肿瘤作用研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2020.
- Xie X H. Study on Antitumor effect of Compound Kushen Injection combined with Cisplatin on mice bearing Lewis lung carcinoma [D]. Harbin: Harbin University of Commerce, 2020.
- [12] Desoize B. Cancer and metals and metal compounds: part I: carcinogenesis [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 42(1): 1-3.
- [13] Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(8): 573-584.
- [14] 陈新超. 生脉注射液结合姑息化疗治疗耐药性晚期结肠癌临床分析 [J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(10): 93-95.
- Chen X C. Clinical analysis of Shengmai injection combined with palliative chemotherapy for drug-resistant advanced colon cancer [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2020, 14(10): 93-95.
- [15] 汪孟森. 生脉注射液联合姑息化疗治疗晚期耐药性结肠癌临床分析 [J]. 医学食疗与健康, 2019(14): 17-18.
- Wang M S. Clinical analysis of Shengmai Injection combined with palliative chemotherapy for advanced drug-resistant colon cancer [J]. Med Diet Health, 2019(14): 17-18.
- [16] 张阿曼, 吴赞情, 刘欢, 等. 生脉注射液对乳腺癌根治术全身麻醉患者心肌保护及免疫功能的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(9): 6-7.
- Zhang A M, Wu Z Q, Liu H, et al. Effects of Shengmai injection on myocardial protection and immune function in patients undergoing radical mastectomy and general anesthesia [J]. Clin Res Pract, 2019, 4(9): 6-7.
- [17] 肖敬, 周红梅, 安永献, 等. 参麦注射液配合化学治疗对晚期乳腺癌患者生活质量及免疫功能的影响 [J]. 中外女性健康研究, 2019(17): 26, 39.
- Xiao J, Zhou H M, An Y X, et al. Effect of Shenmai Injection combined with chemotherapy on quality of life and immune function of advanced breast cancer patients [J]. Women's Heal Res, 2019(17): 26, 39.
- [18] 杨萍. 同步调强放疗联合生脉注射液治疗鼻咽癌的近期疗效分析 [J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(9): 1080-1082.
- Yang P. Short-term Efficacy analysis of synchronous intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy combined with Shengmai Injection on nasopharyngeal carcinoma [J]. Inner Mong Med J, 2019, 51(9): 1080-1082.
- [19] 付盈盈, 司应明. 参麦注射液对晚期鼻咽癌患者化疗的辅助治疗及减毒作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(6): 162-165.
- Fu Y Y, Si Y M. Research on the efficacy enhancing and toxicity reducing effect of shenmai injection on chemotherapy therapy against advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Asia Pacif Tradit Med, 2019, 15(6): 162-165.
- [20] 顾伟, 焦建明. 生脉注射液联合化疗治疗晚期胃癌36例临床观察 [J]. 新中医, 2006, 38(10): 59-60.
- Gu W, Jiao J M. Clinical observation of Shengmai Injection combined with chemotherapy on 36 cases of advanced gastric cancer [J]. J New Chin Med, 2006, 38(10): 59-60.
- [21] 程云, 张岩松, 秦立翠. 生脉注射液在胃癌根治术患者术后机体状态改善中的应用价值研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(1): 120-123.
- Cheng Y, Zhang Y S, Qin L H. Value of shengmai

- injection in the postoperative body state improvement in the patients with radical gastrectomy for gastric cancer [J]. World J Integr Tradit West Med, 2019, 14(1): 120-123.
- [22] 宋高臣. 树舌多糖 GF 注射液对化疗药物环磷酰胺增效减毒作用的实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2005.
- Song G C. Experimental study of efficacy enhancing and toxicity reducing effect of Gapsgf Injection on chemical therapeutic drug cytoxan. [D]. Haerbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2005.
- [23] 张楠, 曹晓东, 刘颖, 等. 山慈菇酯提取物对 4T1 乳腺癌免疫微环境的影响 [J]. 科学技术与工程, 2021, 21(10): 3940-3949.
- Zhang N, Cao X D, Liu Y, et al. Effects of ethyl acetate extract from cremastra appendiculata on 4T1 breast cancer immune microenvironment [J]. Sci Technol Engin, 2021, 21(10): 3940-3949.
- [24] 贾春芳, 段敏, 段昕. 参芪扶正注射液联合化疗治疗乳腺癌的疗效及对患者造血功能及免疫功能的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(16): 1866-1869.
- Jiang C F, Duan M, Duan X. Clinical effects of Shen Qi Fu Zheng injection and chemotherapy on hematopoietic and immune function in patients with breast cancer [J]. J Hainan Med Univ, 2016, 22(16): 1866-1869.
- [25] 杨金朔. 乳腺癌患者术前血清 LDH 及 SA 水平的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2021.
- Yang J S. Study on preoperative serum LDH and SA levels in patients with breast cancer [D]. Jinan: Shandong University, 2021.
- [26] 翁秀珍, 符策岗. 有氧糖酵解在乳腺癌中的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(16): 3620-3624.
- Weng X Z, Fu C G. Research progress of aerobic glycolysis in breast cancer [J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(16): 3620-3624.

【责任编辑 兰新新】