

并可以准确地评估预后, 可以做为输尿管结石诊断的有效方法。

参考文献:

- [1] 韦华玉, 梁建波, 刘刚, 等. 彩色多普勒超声联合 CT 三维成像定位穿刺在经皮肾镜取石术中的应用价值 [J]. 广西医学, 2014, 36(7): 891-894.
- [2] 刘兴. 多层螺旋 CT 在输尿管阴性结石诊断中的应用价值 [J]. 医疗装备, 2015, 28(11): 31-32.
- [3] 黄迪开, 覃荣誉, 蒙福卿, 等. 浅析 ^{99m}Tc -DTPA 肾动态显像联合 CT 尿路造影评价重度肾积水患肾功能的临床价值 [J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(2): 206-208.
- [4] 毕监莉, 程维荷, 张军. 核素肾动态显像评价重度肾积水患肾功能的临床价值 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(23): 658-659.
- [5] 厉红民, 刘广元, 谢兵. 放射性核素肾功能显像对 IVP 不显

影肾功能的评价 [J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(21): 1950-1953.

- [6] 庄玉森. 输尿管阴性结石诊断中数字 X 线摄影联合静脉尿路造影的价值 [J]. 中外医学研究, 2017, 15(28): 44-45.
- [7] 农远海. 数字 X 线摄影静脉尿路造影在输尿管阴性结石诊断中的价值 [J]. 医学理论与实践, 2015, 28(22): 3122-3123.
- [8] Chandarana H, Lee VS. Renal functional MRI: Are we ready for clinical application[J]? Am J Roentgenol, 2009, 192(6): 1550-1557.
- [9] Kravchick S, Stepnov E, Lebedev V, et al. Non-contrast computerized tomography (NCCT) and dynamic renal scintigraphy (DRS) in the patients with refractory renal colic[J]. Eur J Radiol, 2006, 58(2): 301-306.

(收稿: 2018-04-02 修回: 2019-01-14)

(审稿专家: 王树声)

论 著 | 药物研究

欣力康胶囊对 Lewis 肺癌模型小鼠生存期的影响及作用机制初探

王 青^{1,2}, 阙祖俊¹, 田建辉¹

摘要 目的: 观察欣力康胶囊对尾静脉注射肺癌细胞建立的肺转移模型小鼠生存期和生存状态的影响, 并分析其潜在的作用机制。**方法:** 尾静脉注射造模, 建立 Lewis 肺癌 (Lewis lung carcinoma, LLC) 转移模型小鼠, 共分 3 组, 每组各 10 只, 分别为生理盐水组、低浓度欣力康组 (0.08 g/mL)、高浓度欣力康组 (0.40 g/mL)。分别观察 3 组小鼠精神状态、摄食量、毛色光泽度以及生存期, 同时荧光素酶报告基因法 (Luciferase assay) 分析欣力康胶囊对肿瘤相关信号转导与激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF κ B) 信号通路的影响。**结果:** 生理盐水组小鼠普遍表现为精神萎靡、嗜睡, 毛色无光泽, 基本无活动, 且极少进食与饮水; 低浓度欣力康组小鼠表现与生理盐水组相似; 高浓度欣力康组小鼠精神状态明显改善, 毛色相对光泽, 活动性增强, 且进食与饮水量明显增加。生理盐水组小鼠中位生存时间为 17 d, 低浓度欣力康组为 17.5 d, 高浓度欣力康组为 21 d, 高浓度欣力康组小鼠生存时间明显长于生理盐水组 ($P < 0.05$)。欣力康胶囊能够显著抑制肿瘤相关的 STAT3 和 NF κ B 信号通路。**结论:** 欣力康胶囊能够延长肺癌转移模型小鼠的生存时间, 改善模型小鼠的生存状态, 这可能和欣力康抑制 STAT3 和 NF κ B 信号通路有关。

关键词: 欣力康胶囊; 肺癌; 肺转移模型; 生存期; 作用机制

中图分类号: Q95-33; R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-6948(2019)02-0182-05

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.02.015

Effects of Xinlikang Capsule on Survival Time of Lewis Lung Cancer Model Mice and Its Mechanism of Action WANG Qing, QUE Zu-jun, TIAN Jian-hui. *Institute of Oncology, Shanghai Academy of Traditional Chinese Medicine, Shanghai (200032), China*

Abstract: Objective To study the effects of Xinlikang Capsule on survival time and life quality of the model mice of pulmonary cancer metastasis of lung cancer, and explore the mechanism. **Methods** Mouse model of pulmonary

项目基金: 上海市市级医疗卫生优秀学科带头人培养计划 (2017BR044); 上海市青年科技英才扬帆计划 (17YF1419700)

1. 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所 (上海 200032)

2. 上海中医药大学附属龙华医院院感科 (上海 200032)

通信作者: 田建辉, E-mail: tjhhawk@163.com

cancer metastasis of Lewis lung carcinoma (LLC) was established through tail intravenous injection, and were divided into saline group, low-dose Xinlikang group (0.08 g/mL) and high-dose Xinlikang group (0.40 g/mL), 10 mice in each group. The activity, food intake, hair glossiness and survival time were observed. Besides, the effects of Xinlikang on tumor-related signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and nuclear factor- κ B (NF κ B) signal pathways were analyzed with luciferase assay. **Results** The mice of saline group showed as depression, drowsiness, low glossy hair, low activity, little food intake and drinking, which was similar to mice in the low-dose Xinlikang group, but the mice in high-dose Xinlikang group showed as good spirit, glossy hair, more activity and more food intake and drinking. The median survival time was 17 d in saline group, 17.5 d in low concentration group, and 21 d in high-dose Xinlikang group which was significantly more than that in saline group ($P < 0.05$). Xinlikang Capsule significantly inhibited the STAT3 and NF κ B signal pathways. **Conclusion** Xinlikang Capsule can prolong the survival time and improve the quality of life of mouse model with pulmonary cancer metastasis of lung cancer, maybe partly through inhibiting STAT3 and NF κ B signal pathways.

Key words: Xinlikang Capsule; lung cancer; model of pulmonary cancer metastasis of lung cancer; survival time; mechanism

目前肺癌已成为发病率和死亡率增长最快的恶性肿瘤,且肺癌转移是导致死亡的主要原因。欣力康胶囊是中药复方制剂,具有补气养血,化痰解毒等功效,可用于癌症放化疗的辅助治疗^[1-2],增强放化疗的疗效^[3],提高生活质量,预防肿瘤复发与转移^[4]。前期体外研究结果表明,欣力康胶囊对人肺癌细胞,鳞癌细胞及乳腺癌细胞等均有一定程度的抑制作用^[5-6]。但是,欣力康胶囊在体内对肺癌的药效并不清楚,而且缺乏作用机制的研究。STAT3 与 NF κ B 信号通路能够影响肿瘤的发生发展,迁移侵袭及分化^[7],并且与机体免疫及炎症均有密切关系^[8-9]。本研究通过尾静脉注射肺癌细胞建立了肺转移模型小鼠,观察了不同浓度的欣力康胶囊对肺转移模型小鼠生存期和生存状态的影响,同时研究了欣力康对 STAT3 与 NF κ B 信号通路的作用,以期为欣力康预防肺癌复发和转移的临床用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料 小鼠 (C57BL/6 小鼠, 6~7 周龄, 体质量约 20 g); 注射细胞 (对数生长期的 LLC-luc 细胞); 注射器; 生理盐水; 欣力康胶囊。

1.2 造模 采用实验性肺转移模型进行药效评价^[10-11]。取对数生长期的 LLC-luc 细胞, 将细胞消化后用生理盐水洗涤一次, 将细胞浓度调整为 1×10^7 个/mL。将饲养的 C57BL/6 小鼠分为 3 组, 每组 10 只。每只小鼠尾静脉注射上述细胞悬液 0.1 mL, 造模后自由饮食与进水。

1.3 药物溶解及配制 取欣力康胶囊 (0.45 g/粒) 20 粒, 将粉末倒出, 称取 8.0 g, 置于 20 mL 定量

容量瓶中。加入 10 mL 水, 超声 10 min 溶解, 定容, 配制成 0.40 g/mL 的样品溶液。取 3 mL 继续稀释 5 倍, 配制成 0.08 g/mL 的样品溶液。

1.4 给药 按照动物-人体计量换算公式, 人: $0.45 \text{ g/粒} \times 5 \text{ 粒} \times 3 \text{ 次} = 6.75 \text{ g/d}$, 计算小鼠每日剂量: $6.75 \text{ g/70 kg} \times 9.1 \times 20 \text{ g/只} = 17.5 \text{ mg/只}$ 。将小鼠分为 3 组, 分组给药, 造模后第 2 d 开始给药, 直至小鼠死亡。生理盐水组: 灌胃生理盐水, 0.22 mL 每只, 1 次/d; 低浓度欣力康组 (临床剂量): 灌胃低浓度欣力康溶液 (0.08 g/mL), 0.22 mL 每只, 1 次/d; 高浓度欣力康组 (5 倍临床剂量): 灌胃高浓度欣力康溶液 (0.40 g/mL), 0.22 mL 每只, 1 次/d。

1.5 Luciferase 活性测定 构建分别转染了 STAT3-luciferase 报告基因质粒和转染了 NF κ B-luciferase 报告基因质粒的肿瘤细胞, 体外培养。细胞生长至对数生长期后, 收集细胞, 1000 r/min 离心 5 min。弃上清, 适量培养基悬浮, 调整细胞浓度至 3×10^5 /mL。将细胞悬液接种到 96 孔细胞培养板中, 每孔 100 μ L, 放置细胞培养箱 (37 $^{\circ}$ C, 5% CO_2) 中培养 48 h。吸去培养基, 每孔加入 100 μ L 稀释好的药物 (欣力康胶囊 0.1、0.5、1、5、10 mg/mL), 每药设 2 个复孔。设 4 个阳性对照孔, 两个阴性对照孔, 培养 1 h。每孔加入激动剂 Interleukin-6/Tumor necrosis factor- α (IL-6/TNF- α) 11 μ L, 培养 5.5 h。弃去培养基, 每孔加入 $1 \times$ 细胞裂解液 30 μ L, 震荡使细胞充分裂解。取 20 μ L 到酶标板中, 加入 30 μ L 荧光素酶底物。酶标仪检测, 计算各浓度下的抑制率。

1.6 统计方法 通过 Kaplan-Meier 方法计算存活分析, 并通过 *log-rank* 检验进行比较, $P < 0.05$ 代表具有显著性差异。所有数据用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 均数比较采用 One-way ANOVA 方差分析, $P < 0.05$ 代表具有显著性差异, Post test 检测采用 Bonfemoni 法分析, 计算各组间统计学差异性。

2 结果

2.1 小鼠肺癌肺转移模型构建成功 尾静脉注射 LLC-luc 细胞的 C57BL/6 小鼠, 造模 2 周后进行解剖。结果显示, LLC-luc 细胞只转移到了肺部, 肾脏及其他部位并无发生转移 (图 1)。说明肺癌肺转移模型构建成功。

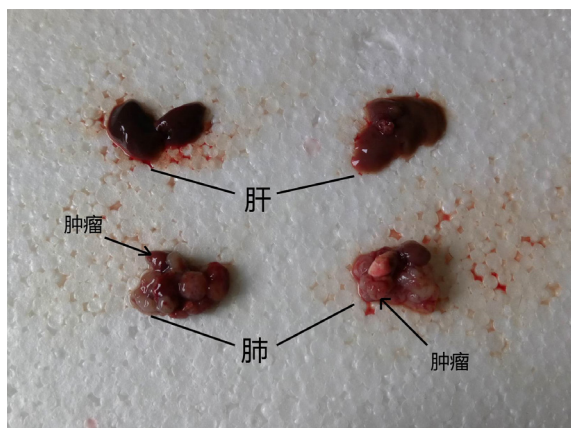


图 1 尾静脉注射肺癌肺转移造模结果

2.2 欣力康胶囊改善模型小鼠生存状态 生理盐水组小鼠普遍表现为精神萎靡、嗜睡、毛色无光泽、基本无活动, 且极少进食与饮水; 低浓度欣力康组小鼠表现与生理盐水组相似; 高浓度欣力康组小鼠精神状态明显改善、毛色相对光泽、活动性增强, 且进食与饮水量明显增加。说明欣力康胶囊能够明显改善小鼠生存状态。

2.3 欣力康胶囊延长模型小鼠生存期 分别计算 3 组小鼠的中位生存时间, 生理盐水组小鼠中位生存时间为 17 d, 低浓度欣力康组为 17.5 d, 高浓度欣力康组为 21 d (见表 1)。高浓度欣力康组小鼠生存时间明显长于生理盐水组 ($P < 0.05$, 图 2)。表明欣力康胶囊能够延长肺癌肺转移模型小鼠的生存期。

表 1 各组小鼠生存时间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	中位生存时间 (d)
生理盐水组	10	17 ± 3.83
低浓度欣力康组	10	17.5 ± 2.09
高浓度欣力康组	10	21 ± 4.18 ^{a, b}

注: a:与生理盐水组比较, $P < 0.05$; b:与低浓度欣力康组比较, $P < 0.05$

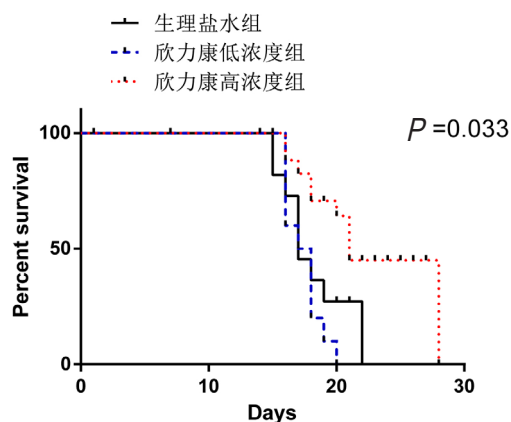


图 2 欣力康延长肺癌肺转移模型小鼠的生存期

2.4 欣力康胶囊抑制肿瘤相关 STAT3 和 NF- κ B 信号通路激活 体外 Luciferase 活性测定结果显示, 欣力康胶囊能够呈浓度依赖性的抑制肿瘤相关 STAT3 和 NF- κ B 通路激活, 且具有显著性统计学差异 ($P < 0.05$) (图 3)。表明欣力康胶囊改善小鼠生存状态, 延长模型小鼠生存期的作用机制与欣力康抑制 STAT3 和 NF- κ B 信号通路有关。

3 讨论

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 近年来发病率和病死率呈上升趋势, 已居于各种恶性肿瘤的首位。肺癌起病隐匿, 早期常被漏诊, 临床上很多肺癌患者就诊时已属中晚期, 失去了早期手术切除的最佳机会。中晚期肺癌多以放化疗为主, 部分患者也会使用靶向药物治疗。而放化疗在杀灭恶性肿瘤细胞的同时会有各种毒性反应, 靶向药物价格昂贵, 且瘤细胞易对其产生耐药性^[12]。随着现代医学的发展, 人们逐渐认识到恶性肿瘤治

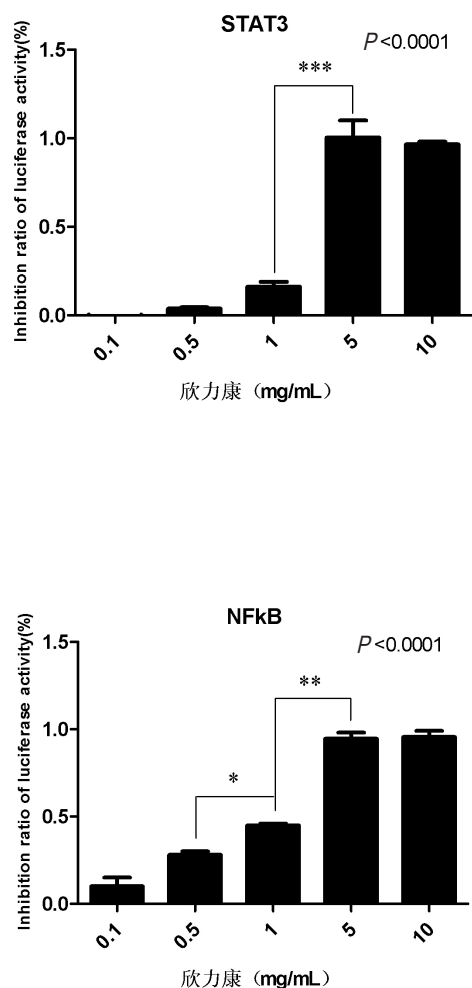


图3 欣力康抑制 STAT3 和 NFκB 信号通路激活

疗的目的不仅仅是消除肿瘤细胞、缩小肿瘤、更重要的是提高患者的生存质量，延长生存期^[13-14]。中医药在改善临床症状，提高患者生存质量方面具有独特优势，应用中医药治疗中晚期肺癌已经得到了广泛认同。

肺癌于中医的病机有虚实而分，全身多“虚”，局部属“实”，属本虚标实之病，即正气不足为肺癌发生发展的根本原因，邪毒则是其致病重要的条件^[15]。因此，扶正祛邪为中晚期肺癌的基本治疗原则。研究显示，扶正祛邪类中药如扶正消癌方^[16]、参芪扶正注射液^[17]、抗癌扶正协定方^[18]等，在小鼠肺癌模型中均显示出较好的效果。欣力康胶囊是由半枝莲、黄芪、当归、龙葵、郁金、红

参、蛇莓、雪莲花、轮环藤根和丹参十味中药组成的苗族经验方，从组方上分析，以扶正成分为主，其中黄芪、当归、郁金、红参、雪莲花、丹参均为扶正类药材，具有补气养血的功效。同时又兼具祛邪成分，像半枝莲，龙葵是经典的抗癌药，两者和蛇莓，轮环藤根均具有化瘀解毒的功效。因此，欣力康作为扶正祛邪类中药，针对中晚期肺癌的病因病机属于对症治疗。

为了研究欣力康胶囊对肺癌在体内的药效，我们构建了肺癌肺转移模型小鼠，观察了欣力康胶囊对肺癌模型小鼠的影响。研究表明，适当浓度的欣力康胶囊能够明显改善模型小鼠的精神状态，提高其活动性，增加摄食和饮水量，明显改善小鼠的生存状态。同时可延长肺转移模型小鼠的生存期。提示我们在临床上对于一些年迈体弱，或由于种种原因不适合手术治疗而放化疗效果不佳的中晚期癌症患者，可选用欣力康辅助治疗，延长生存期，减轻临床症状，以改善生活质量。

为了更进一步研究欣力康胶囊的作用机制，我们体外分别构建了转染了 STAT3-luciferase 报告基因质粒和转染了 NFκB-luciferase 报告基因质粒的肿瘤细胞。Luciferase 活性测定结果显示，欣力康胶囊能够呈浓度依赖性的抑制 STAT3 和 NFκB 通路激活，且在低浓度时仍有抑制作用。STAT3 与 NFκB 信号通路是经典的与肿瘤相关的信号通路，因此我们推测，欣力康胶囊改善小鼠生存状态，延长模型小鼠生存期的潜在作用机制与欣力康抑制 STAT3 和 NFκB 信号通路激活有关。

本研究通过动物实验，揭示了欣力康胶囊对肺癌的体内药效。进一步通过构建稳转细胞株实验进行了相关作用机制的初步分析，为欣力康在临床上用于治疗中晚期肺癌患者提供了重要依据。但是，欣力康是否通过其他途径影响肺癌肺转移模型小鼠肿瘤转移，增强免疫力，抑制肿瘤生长，亦或其他作用，目前尚不完全清楚。我们将进行更深入的研究，为欣力康的临床用药提供更多依据。

参考文献：

[1] 袁一枫, 翟范. 欣力康治疗中晚期癌症 68 例 [J]. 中医杂志, 2002, 43(9):694.
 [2] 罗金红, 李定祥, 张飞, 等. 中药欣力康治疗恶性肿瘤的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(1):16-17.
 [3] 李定祥, 张飞, 张杰. 欣力康颗粒联合化疗治疗癌症 20 例 [J].

- 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(16):106-108.
- [4] 李定祥, 张飞, 张杰. 复方中药欣力康治疗胃癌 30 例 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(14):102-103.
- [5] 李定祥, 张杰. 欣力康胶囊对 4 种肿瘤细胞抑制作用的实验研究 [J]. 中国药师, 2016, 19: S5-S6.
- [6] 沈剑, 余晓魁, 李定祥, 等. 欣力康胶囊对肿瘤细胞增殖抑制作用初探 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2018, 24(1):79-82.
- [7] Snyder M, Huang J, Huang XY, et al. A signal transducer and activator of transcription 3 · Nuclear Factor κ B (Stat3 · NF κ B) complex is necessary for the expression of fascin in metastatic breast cancer cells in response to interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor (TNF)- α [J]. J Biol Chem, 2014, 289(43): 30082-30089.
- [8] Ferguson SD, Srinivasan VM, Heimberger AB. The role of STAT3 in tumor-mediated immune suppression[J]. J Neurooncol, 2015, 123(3):385-394.
- [9] Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer[J]. Mol Cancer, 2013, 12:86.
- [10] Yang Y, Luo Z, Qin Y, et al. Production of bFGF monoclonal antibody and its inhibition of metastasis in Lewis lung carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4):4015-4021.
- [11] Dong XP, Xiao TH, Dong H, et al. Endostar combined with cisplatin inhibits tumor growth and lymphatic metastasis of lewis lung carcinoma xenografts in mice[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(5):3079-3083.
- [12] 李帅, 王俊杰, 周峰. 晚期肺癌的中医药治疗 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(36):4588-4590.
- [13] 林洪生, 樊慧婷. 非小细胞肺癌的中西医结合治疗——现状与问题 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2007(6):507-509, 513.
- [14] 田野, 刘思洋, 姜文军. 芪贞扶正固本汤联合化疗治疗术后非小细胞肺癌 40 例 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2016, 22(3):242-245.
- [15] 林洪生, 李树奇, 朴炳奎. 中医复方对肺癌患者抑瘤抗转移作用的研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 1998(5):277-279.
- [16] 郭冬梅, 田菲, 陈立伟, 等. 扶正消癌方对 Lewis 肺癌模型小鼠的抑瘤作用 [J]. 中医杂志, 2012, 53(18):1585-1587.
- [17] 李道睿, 申红丽, 图尔雄, 等. 参芪扶正注射液对 Lewis 肺癌小鼠免疫逃逸相关细胞因子的影响 [J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(3):16-20.
- [18] 王春雷, 姜志明, 侯桂兰. 抗癌扶正协定方对荷 Lewis 肺癌小鼠治疗作用的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(1):113-115.

(收稿: 2019-02-20 修回: 2019-02-27)

(审理专家: 邱奇)

论著 | 护理研究

中西医结合舒缓疗护在恶性肿瘤患者热疗护理中应用的临床观察

王丽丽

摘要 目的: 探讨并总结舒缓疗护在肿瘤患者热疗过程中的作用和护理效果。**方法:** 选取 60 例恶性肿瘤晚期热疗患者, 通过随机数字表法分成基础护理组 30 例和舒缓疗护组 30 例。观察两组患者对热疗温度的耐受情况, 比较两组热疗耐受率以及肿瘤热疗所产生的不良反应发生率。**结果:** 舒缓疗护组在热疗耐受率方面优于基础护理组 ($P < 0.05$), 舒缓疗护组热疗不良反应发生率均显著低于基础护理组 ($P < 0.05$)。**结论:** 对采取热疗的晚期恶性肿瘤患者在护理过程中实施合理化的舒缓疗护疗效更好, 值得应用于临床并加以推广。

关键词: 热疗; 恶性肿瘤; 舒缓疗护; 临床应用

中图分类号: R473.73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-6948(2019)02-0186-04

doi: 10.3969/j.issn.1007-6948.2019.02.016

Clinical Observation on Application of Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine Comfort Care in Thermotherapy

天津中西医结合医院南开医院肿瘤内科 (天津 300100)

通信作者: 王丽丽, E-mail: elena067@163.com