

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.23.002  
文章编号: 1005-8982 (2018) 23-0006-06

## 薯蓣丸对化疗 4T1 乳腺癌小鼠 T 淋巴细胞亚群的影响\*

张雲杰<sup>1</sup>, 谢甦<sup>2</sup>, 赵大尉<sup>3</sup>, 关惠婷<sup>1</sup>, 胡雅清<sup>1</sup>, 张晨宇<sup>1</sup>, 贺昀<sup>4</sup>

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院, 贵州 贵阳 550004;  
3. 天津市失智老人康复照料中心, 天津 300131; 4. 广东省珠海市第二中医院,  
广东 珠海 519100)

**摘要: 目的** 评价薯蓣丸对化疗后 4T1 乳腺癌小鼠免疫功能的影响, 并探讨其作用机制。**方法** 随机将 32 只 BALB/c 小鼠分为对照组、模型组、化疗组、中药组, 每组 8 只。除对照组外, 其余组注射 4T1 细胞悬液复制荷瘤模型。成瘤后第 1 天化疗组、中药组小鼠予以多西他赛治疗, 1 次/7 d, 共 21 d; 注射多西他赛第 2 天对中药组小鼠行中药灌胃, 1 次/d, 共 21 d。治疗完成后处死小鼠取脾脏研磨, 用流式细胞仪检测小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 细胞 (Treg) 表达水平。**结果** 与模型组比较, 化疗组、中药组 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞表达水平降低, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值升高 ( $P < 0.05$ ); 与化疗组比较, 中药组 CD4<sup>+</sup>细胞表达水平、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值升高, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞表达水平降低 ( $P < 0.05$ )。**结论** 薯蓣丸能改善化疗后乳腺癌小鼠免疫功能。

**关键词:** 薯蓣丸; 4T1 乳腺癌小鼠; T 淋巴细胞亚群; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞; 免疫功能

**中图分类号:** R332; R737.9

**文献标识码:** A

## Effect of Dioscorea pills on T cell subgroups in mice with 4T1 breast cancer after chemotherapy\*

Yun-jie Zhang<sup>1</sup>, Su Xie<sup>2</sup>, Da-wei Zhao<sup>3</sup>, Hui-ting Guan<sup>1</sup>, Ya-qing Hu<sup>1</sup>, Chen-yu Zhang<sup>1</sup>, Yun He<sup>4</sup>  
(1. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. The Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 3. Tianjin Dementia Rehabilitation Center For Seniors, Tianjin 300131, China; 4. Zhuhai Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai, Guangdong 519100, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the effect of Dioscorea pills on the immunity of mice with 4T1 breast cancer after chemotherapy and its mechanism of action. **Methods** Thirty-two BALB/c mice were randomly divided into a control group, a model group, a chemotherapy group and a chemotherapy plus Chinese medicine group with 8 mice in each group. Except the control group, all the other groups were injected with a 4T1 breast cancer cell suspension to build a tumor-bearing mouse model. The chemotherapy group and the chemotherapy plus Chinese medicine group were treated with Docetaxel from the 1st day after tumor formation, once in 7 days, for 21 days; Dioscorea pills were given to the chemotherapy plus Chinese medicine group by gavage from the 2nd day after Docetaxel injection, once a day, for 21 days. After treatment, the mice were sacrificed and their spleens were taken out and ground, and then flow

收稿日期: 2018-02-20

\* 基金项目: 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题 (No: QZYY-2015-155)

[通信作者] 谢甦, E-mail: 972254428@qq.com; Tel: 13985506996

cytometry was used to detect the levels of CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg cells. **Results** Compared with the model group, the levels of CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg cells decreased, while CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio increased in the chemotherapy group and the chemotherapy plus Chinese medicine group, and the differences were significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the chemotherapy group, the levels of CD4<sup>+</sup> cells and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio increased, while the level of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg cells decreased in the chemotherapy plus Chinese medicine group, and the differences were significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Dioscorea pills can improve the immune function of mice with breast cancer after chemotherapy.

**Keywords:** Dioscorea pill; mouse with 4T1 breast cancer; T cell subgroup; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> Treg cell; immune function

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 其发生与转归严重影响女性的日常生活。化疗作为乳腺癌全身治疗中的重要一环被广泛应用于临床, 但是在杀伤肿瘤的同时, 对高度致敏的 T 细胞也有杀伤作用, 并造成患者免疫力下降。前期研究发现, 薯蓣丸可改善乳腺癌患者化疗期间的不良反应, 提高免疫功能<sup>[1-2]</sup>。因此本实验进一步深入探索, 通过复制 4T1 乳腺癌小鼠模型, 以单纯化疗、化疗联合中药为干预手段, 检测小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的表达水平, 从薯蓣丸对化疗 4T1 乳腺癌小鼠 T 细胞亚群的影响, 评价薯蓣丸对化疗后乳腺癌小鼠免疫功能的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

**1.1.1 实验动物** SPF 级 BALB/c 雌性 6 周龄小鼠 32 只, 体重 (20 ± 2) g, 由贵州医科大学实验动物中心提供, 生产批号: SCKK(黔) 2015-0001, 由贵州医科大学附属医院临床实验中心提供 SPF 级动物房。

**1.1.2 实验细胞** 4T1 小鼠乳腺癌细胞株由中国科学院上海细胞库提供。

**1.1.3 实验药品** ①薯蓣丸 (中药), 具体配方: 大枣 30 g, 白芷、干姜各 3 g, 防风、茯苓、生晒参、桔梗、杏仁、白术、芍药、麦门冬各 5 g, 大豆卷、柴胡、川芎、桂枝、阿胶各 6 g, 神曲、干地黄、当归各 10 g, 甘草 18 g、薯蓣 20 g, 由北京同仁堂贵阳分店提供。按质量标准制成流浸膏于 4℃ 冰箱存储。②多西他赛 (化疗药物) 由江苏奥赛康药业股份有限公司生产 (生产批号: 20150101), 贵州医科大学附属医院提供。

**1.1.4 实验试剂** 培养基 (型号: RPMI 1640)、胎牛血清购自美国 Gibco 公司, 胰蛋白酶、磷酸盐缓冲

溶液 (phosphate buffer saline, PBS) 购自北京索莱宝公司, Foxp3/Transcription Factor、Staining Buffer Set Kit 试剂盒 (美国 eBioscience 公司)。

**1.1.5 实验仪器** EPICL XL 型流式细胞仪 (美国 Beckman Coulter 公司), PM-10AD 光学显微镜及照相系统 (日本 Olympus 公司)。

## 1.2 方法

**1.2.1 实验动物分组** 随机将 32 只 BALB/C 雌性小鼠分为对照组、模型组、化疗组、中药组, 各组 8 只。

**1.2.2 4T1 乳腺癌小鼠模型的复制** 将 4T1 细胞株与完全培养基混悬 (含 90% RPMI 1640 + 10% 胎牛血清) 后, 置于 5% CO<sub>2</sub> 二氧化碳恒温细胞培养箱中, 待细胞生长至 80% ~ 90% 予以传代。取对数期的 4T1 乳腺癌细胞, 使用台盼蓝拒染法检测细胞活力 >95% 后, 制备细胞浓度为 1 × 10<sup>7</sup> 个/ml 的细胞悬液。模型组小鼠左侧腹部注射 0.1 ml 细胞悬液, 同时对照组小鼠左侧腹部注射 0.1 ml 生理盐水。约 1 周后即可形成约 5 mm × 5 mm 肿块, 取部分肿块组织进行苏木精-伊红染色法 (hematoxylin-eosin staining, HE) 染色, 镜下观察是否为肿瘤细胞。

**1.2.3 实验动物给药** 成瘤后第 1 天, 中药组、化疗组小鼠按 6.28 mg/kg 的标准腹腔注射多西他赛 (用注射用生理盐水定容至 0.1 ml), 1 次 / 7 d, 持续 21 d<sup>[3]</sup>; 模型组、对照组小鼠腹腔注射 0.1 ml 生理盐水, 1 次 / 7 d, 持续 21 d。首次注射化疗药物的次日, 中药组给予 0.3 ml 薯蓣丸汤剂灌胃, 其他组予以 0.3 ml 生理盐水灌胃, 1 次 / d, 持续 21 d。

**1.2.4 实验动物处死及组织取样** 治疗完成后当晚小鼠禁食、未禁饮 1 d。第 2 天将小鼠置于超净工作台颈椎脱臼处死, 用无菌术器械取出小鼠脾脏, 迅速

置于 3 ml 缓冲液 (PBS 和 1% 胎牛血清混合液) 中, 于 60 mm 培养皿中轻研脾脏, 研磨完毕后移去细胞筛, 将混合液移入 15 ml 离心管中, 置于冰上, 配平后 4℃、1 500 r/min 离心 5 min, 去上清液。每管中加入 1 ml 红细胞裂解液, 静置 5 min, 加缓冲液至 15 ml, 4℃、1 500 r/min 离心 5 min, 去上清液。加入 1000 μl 缓冲液混悬, 分为 2 管, 各 100 μl, 标记为 A、B, 每管  $1 \times 10^5 \sim 1 \times 10^8$  个细胞, 备用。

**1.2.5 流式细胞术** 将 CD4、CD8、CD25 细胞表面分子进行染色, 固定、破膜后染色细胞内 Foxp3 分子。每列样本均设 A、B 管, 分别吸取收集好的淋巴细胞悬液 100 μl 放入 A、B 管, 每管分别加入 0.500 μl CD4 FITC、2.500 μl CD8 PerCP、0.625 μl CD25 APC, 室温静置 20 min, 加入冷 PBS 2 ml 混匀, 1 500 r/min 离心 5 min, 弃上清液。在 A、B 管中分别加入配好的固定液 1 ml, 边加边混匀, 室温静置 30 min。不需润洗, 每管加入 2 ml 配好的缓冲液, 1 500 r/min, 5 min, 弃上清。每管加入 100 μl 缓冲液混悬, 分别加入 1.25 μl Fox P3PE 单抗及同型对照, 室温静置 20 min, 加入 2 ml 缓冲液润洗后, 1 500 r/min, 5 min, 弃上清。每管用 500 μl 缓冲液混悬细胞, 吹打混匀, 置流式管中, 4℃ 避光保存, 待测。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用方差分析, 两两比较用 LSD-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肿瘤组织病理切片结果

大部分癌细胞为椭圆形或圆形, 核浆比率较大, 染色质、核仁染色较深, 细胞分裂活跃, 细胞排列无序, 分化程度低。癌细胞表现为弥漫性片状实性分布, 一小部分呈腺腔样, 且浸入横纹肌及周围组织, 伴部分坏死。说明所取组织为癌变组织, 提示模型复制成功。见图 1。

### 2.2 各组小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较

**2.2.1 CD4<sup>+</sup>** 4 组小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup> 细胞表达水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步两两比较经 LSD-*t* 检验, 模型组 CD4<sup>+</sup> 表达量较对照组降低 ( $P < 0.05$ ), 化疗组和中药组 CD4<sup>+</sup> 表达量较

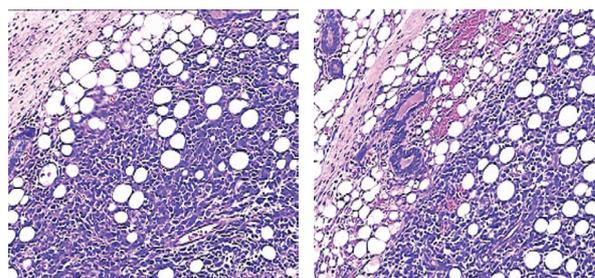


图 1 小鼠乳腺癌组织切片图 (HE × 200)

模型组降低 ( $P < 0.05$ ), 中药组 CD4<sup>+</sup> 表达量较化疗组升高 ( $P < 0.05$ )。见附表和图 2。

**2.2.2 CD8<sup>+</sup>** 4 组小鼠脾脏中 CD8<sup>+</sup> 细胞表达水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步两两比较经 LSD-*t* 检验, 模型组 CD8<sup>+</sup> 表达量较对照组降低 ( $P < 0.05$ ), 化疗组和中药组 CD8<sup>+</sup> 表达量较模型组降低 ( $P < 0.05$ ), 但是化疗组与中药组 CD8<sup>+</sup> 细胞表达水平比较, 差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见附表和图 3。

**2.2.3 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>** 4 组小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。进一步两两比较经 LSD-*t* 检验, 模型组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较对照组降低 ( $P < 0.05$ ), 化疗组和中药组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较模型组升高 ( $P < 0.05$ ), 中药组 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较化疗组升高 ( $P < 0.05$ )。见附表和图 2、3。

### 2.3 各组小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞水平比较

对照组、模型组、化疗组、中药组小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 表达水平分别为 (6.28 ± 1.54) %、(16.72 ± 3.41) %、(12.77 ± 1.30) % 和 (9.65 ± 1.41) %, 经方差分析, 差异有统计学意义

附表 各组小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平比较 ( $n=8$ , %,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | CD4 <sup>+</sup>               | CD8 <sup>+</sup>            | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |
|------------|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 对照组        | 24.69 ± 3.74                   | 13.36 ± 1.60                | 1.85 ± 0.19                        |
| 模型组        | 14.60 ± 1.21 <sup>1)</sup>     | 12.19 ± 0.79 <sup>1)</sup>  | 1.20 ± 0.10 <sup>1)</sup>          |
| 化疗组        | 10.56 ± 1.12 <sup>1)2)</sup>   | 7.64 ± 0.46 <sup>1)2)</sup> | 1.39 ± 0.18 <sup>1)2)</sup>        |
| 中药组        | 12.49 ± 0.29 <sup>1)2)3)</sup> | 7.95 ± 1.08 <sup>1)2)</sup> | 1.59 ± 0.21 <sup>1)2)3)</sup>      |
| <i>F</i> 值 | 75.572                         | 59.689                      | 20.08                              |
| <i>P</i> 值 | 0.000                          | 0.000                       | 0.000                              |

注: 1) 与对照组比较,  $P < 0.05$ ; 2) 与模型组比较,  $P < 0.05$ ; 3) 与化疗组比较,  $P < 0.05$

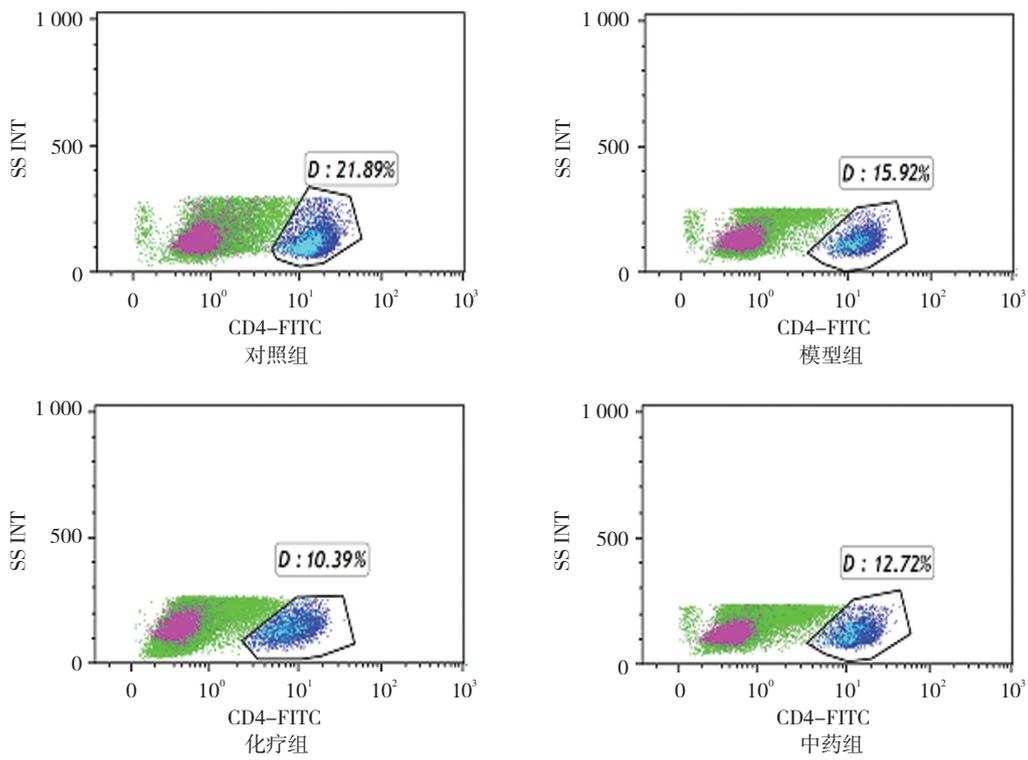


图 2 各组小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup>细胞表达水平

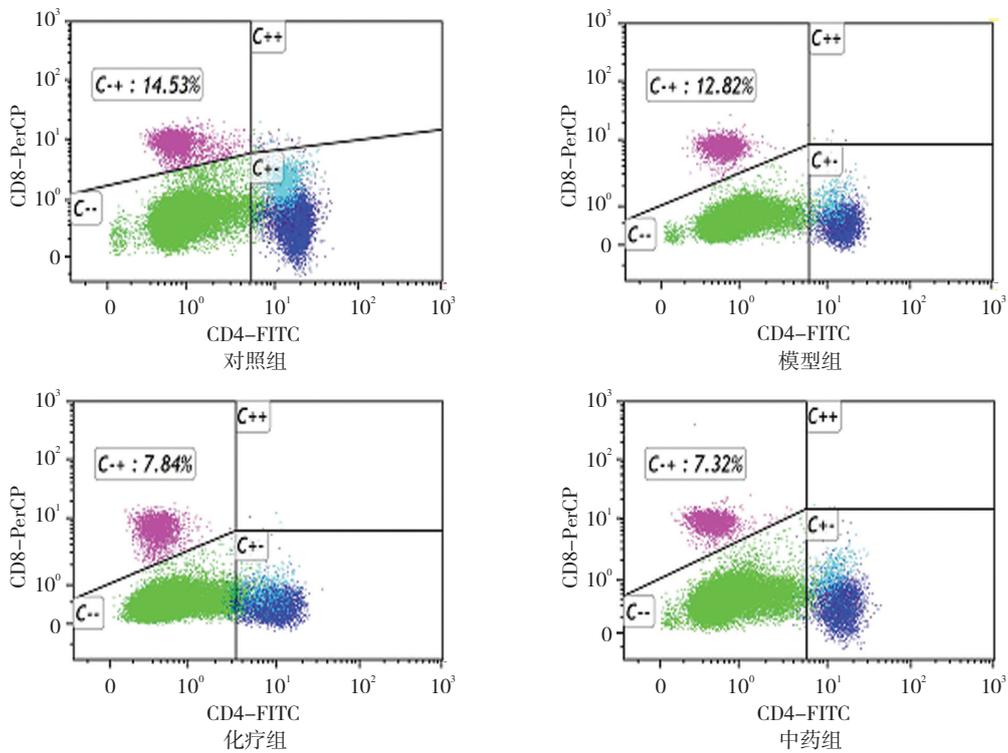


图 3 各组小鼠脾脏中 CD8<sup>+</sup>细胞表达水平

( $F = 18.472, P = 0.000$ )。进一步两两比较经 LSD- $t$  检验, 模型组 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 表达量较对照组升高 ( $P < 0.05$ ), 化疗组和中药组 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>

Foxp3<sup>+</sup> Treg 表达量较模型组降低 ( $P < 0.05$ ), 中药组 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 表达量较化疗组升高 ( $P < 0.05$ )。见图 4。

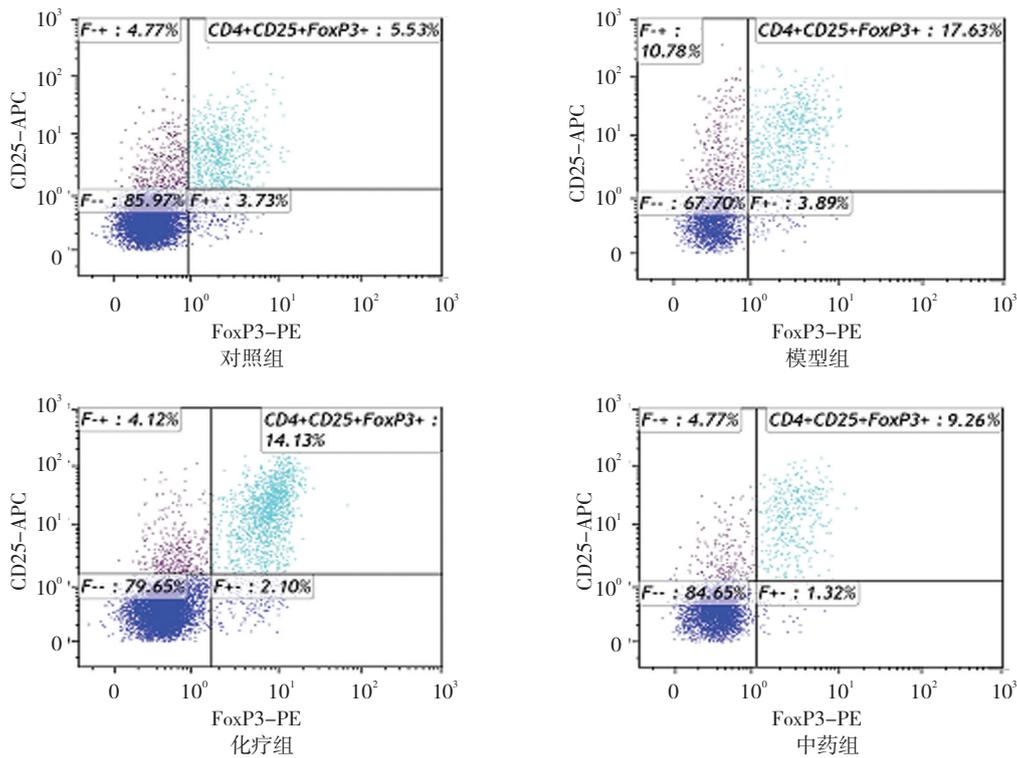


图 4 各组小鼠脾脏中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg 细胞含量

### 3 讨论

乳腺癌是一种严重影响女性身心健康，甚至危及生命的恶性肿瘤，是女性癌症死亡的首要原因。当前乳腺癌的治疗以手术为主，有序结合放化疗、内分泌治疗等方式进行综合治疗。其中化疗是最为有效和不可或缺的全身治疗手段之一，可以杀死肿瘤细胞，为乳腺癌进一步治疗提供前提条件，同时化疗也影响正常细胞，抑制细胞免疫功能，降低免疫力。

现代研究认为，机体免疫功能与肿瘤的发生、发展关系密切。细胞免疫是机体对抗肿瘤免疫的基本途径，其中 T 淋巴细胞是机体调节免疫反应中最主要的效应细胞，由功能各异的淋巴细胞亚群来发挥重要的调节作用，以 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>最为重要。CD4<sup>+</sup>为辅助 (Th) / 诱导 T 细胞，可以辅助细胞免疫反应，通过抗原提呈细胞识别肿瘤细胞分泌的可溶性抗原，参与激活巨噬细胞分泌的 IFN- $\gamma$  或者激活 NK 细胞，促进抗体形成，B 细胞的活化，并将各类免疫细胞聚集到肿瘤周围，杀伤 MHC II 类抗原阴性肿瘤细胞，发挥抗肿瘤的作用。CD8<sup>+</sup>T 细胞主要为抑制 T 细胞 (suppressor T cell, TS) 和细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTL)。TS 细胞直接阻断肿瘤细胞与淋巴细胞表面相对应的受体的结合，削弱机体对肿瘤细胞的免疫反应，同时 TS 细胞还可分泌一些免疫抑制因子，实现对机体免疫

反应的抑制作用。与 TS 细胞不同，CTL 是机体抵抗肿瘤细胞、病毒感染的重要效应细胞，能够利用不同渠道对肿瘤细胞产生影响，比如分泌能介导细胞溶解或凋亡的 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等细胞因子。研究发现，在肿瘤周围不仅浸润大量的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞，还浸润大量的 Treg 细胞，主要为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞<sup>[4-7]</sup>。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞是一群具有免疫无能、免疫抑制及免疫调节等特点的 T 细胞亚群，通过发挥免疫抑制作用和调节其他免疫细胞来维持机体内环境的稳定<sup>[8-10]</sup>。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的特异性标志物为双叉头状的转录因子 Foxp3，其能为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的发育和免疫抑制功能提供重要条件，不仅是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞发育的一个重要开关，也是介导 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞免疫抑制功能的关键因素<sup>[11-12]</sup>，可通过某种途径调节肿瘤细胞的生长、转移。

在免疫功能正常的人群中，CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值处于一种动态平衡<sup>[13-14]</sup>，CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞亦相对稳定，各自发挥作用。一旦患者罹患恶性肿瘤，这些动态平衡都将发生改变，具体表现为 CD4<sup>+</sup>细胞的减少，CD8<sup>+</sup>细胞略升高、正常或略降低 (由 Ts 细胞相对增加，CTL 细胞相对减少造成)，CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞增多，这些改变促使机体监视肿瘤细胞功能下降，引起肿瘤细胞的生长、逃逸与转移<sup>[15]</sup>。有研究表明，CD4<sup>+</sup>/

CD8<sup>+</sup>比值下降将降低患者远期生存率, Treg 细胞升高可以引起肿瘤细胞的逃逸与转移, 因此本实验选用这几个指标观察薯蓣丸对乳腺癌小鼠化疗后免疫功能的影响。4T1 乳腺癌小鼠模型复制成功后, 免疫功能下降, 化疗后加剧了该状态, 而薯蓣丸能有效提高小鼠的免疫功能; 化疗组和中药组 CD8<sup>+</sup>水平无明显下降趋势, 可能与 CD8<sup>+</sup>细胞分类有关。4T1 乳腺癌小鼠模型复制成功后, 脾脏中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞表达水平升高, 增加了肿瘤细胞逃逸的可能性; 化疗的全细胞毒性作用降低了 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞表达水平, 减少肿瘤细胞逃逸的可能性, 化疗联合中药治疗对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞作用效果更优。

中医学将乳腺癌归为“乳岩、乳癖”范畴, 提出“正气虚为岩”, 认为正气不足, 气血亏虚, 脏腑功能失调是乳岩发生的前提和决定因素, 有形之邪盘踞于体内, 耗伤气血, 瘀阻经络, 日久则气血阴阳俱虚, 属本虚标实之证。化疗为火热药毒之邪, 加重了其本虚标实的证候, 因此正气不足、气血亏虚、虚实夹杂、易感外邪这一病因、病机始终贯穿在乳腺癌化疗患者的病程中。薯蓣丸是仲景扶正祛邪, 治疗虚劳性疾病的方, 主治“虚劳诸不足, 风气百疾”, 与乳腺癌病机极为相似, 故临床上可选用薯蓣丸为乳腺癌化疗期间的基础方。薯蓣丸以薯蓣为君药, 薯蓣之性不寒不热, 能健脾养胃, 使脾胃健运, 气血生化有源; 人参、白术、茯苓、甘草益气健脾; 干姜、大枣甘温扶脾阳; 当归、川芎、芍药、熟地养血和血, 与大枣相合共治血虚; 阿胶、麦冬滋阴; 用桂枝可去太阳之邪, 柴胡去少阳之邪, 防风去阳明之邪, 余邪可散; 神曲消食健脾, 以消食积; 桔梗合柴胡使气机升, 白芍和杏仁使气机降, 则气机之升降出入可恢复。诸药配伍, 补中寓散, 补虚而不敛邪, 祛邪不伤正。在前期临床实验中, 发现薯蓣丸可在一定程度上缓解化疗后乳腺癌患者的临床症状, 改善骨髓抑制, 提高免疫功能<sup>[1-2]</sup>。

综上所述, 薯蓣丸可以提高化疗 4T1 乳腺癌小鼠 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞表达水平, 降低 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞表达水平, 改善化疗后乳腺癌小鼠免

疫功能。

#### 参 考 文 献:

- [1] 林金棠, 谢甦, 李丽红, 等. 薯蓣丸对化疗期间乳腺癌患者减毒增效作用的临床研究 [J]. 世界中医药, 2015, 10(10): 1540-1542.
- [2] 贺响, 谢甦, 李丽红, 等. 薯蓣丸对乳腺癌化疗小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(7): 5-8.
- [3] 刑英, 倪虹. 多西紫杉醇化疗方案对荷瘤 4T1 乳腺癌小鼠 T 细胞功能的影响 [D]. 天津: 南开大学, 2010.
- [4] 于益芝, 曹雪涛. 调节性 T 细胞在肿瘤免疫和肿瘤免疫治疗中的作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2010, 17(1): 1-6.
- [5] CHEN Z, CHEN X, ZHOU E, et al. Intratumoral CD8<sup>+</sup> cytotoxic lymphocyte is a favorable prognostic marker in negative breast cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(4): DOI: 10.1371/journal.pone.095475.
- [6] OHARA M, YAMAGUCHI Y, MATSUURA K, et al. Possible involvement of regulatory T cells in tumor onset and progression in primary breast cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2009, 58(3): 441-447.
- [7] GHEBEH H, BARHOUSH E, TULBAH A, et al. Foxp3<sup>+</sup>Tregs and B7-H1<sup>+</sup>/PD-1<sup>+</sup>T lymphocytes co-infiltrate the tumor tissues of high-risk breast cancer patients: implication for immunotherapy[J]. BMC Cancer, 2008, 23, 8: 57.
- [8] PAPATRIANTAFYLLOU M. Regulatory T cells: distilling regulatory T cell inducers[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(8): 546-556.
- [9] 唐聃, 杨伟明, 姚新生, 等. 乳腺癌患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>调节性 T 细胞水平的检测及意义 [J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(5): 612-617.
- [10] MIYARA M, SAKAGUCHI S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression[J]. Trends Mol Med, 2007, 13(3): 108-116.
- [11] 薛磊, 徐志. 转录因子 Foxp3 在肿瘤免疫中的作用 [J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(9): 1077-1080.
- [12] KUNZMANN V, KIMMEL B, HERRMANN T, et al. Inhibition of phosphoantigen mediated gammadelta T-cell proliferation by CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>regulatory T cells[J]. Immunology, 2009, 126(2): 256-267.
- [13] 何球藻, 吴厚生, 曹雪涛, 主编. 细胞与分子免疫学 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1997: 146.
- [14] 郎江明, 主编. 临床免疫诊断学 [M]. 广州: 广东科技出版社, 2003: 365-368.
- [15] 宁一鑫, 张嘉宁. 肿瘤逃逸 T 细胞免疫监视的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(08): 1124-1128.

(童颖丹 编辑)