

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.02.015

· 综 述 ·

## 中药对 T 细胞免疫干预的抗肿瘤作用

Anti-tumor effect of traditional Chinese medicine on the immunologic intervention of T lymphocytes

袁野<sup>1a, b</sup>综述; 申春悌<sup>2</sup>, 蒋敬庭<sup>1b</sup>审阅(1. 苏州大学附属第三医院 a. 肿瘤科; b. 肿瘤生物诊疗中心, 江苏常州 213003; 2. 南京中医药大学附属常州医院, 江苏常州 213003)

[摘要] 中药具有一定的抗肿瘤疗效, 不仅能够缓解肿瘤患者症状从而改善生活质量, 还能在一定程度上控制肿瘤大小并延长患者生存期。由于 T 淋巴细胞在肿瘤细胞所产生的免疫应答中起主要作用, 因此探索中药对 T 细胞免疫干预的作用机制可以为肿瘤治疗提供新的思路与方法。目前大多数中药通过促进 T 细胞因子释放、诱导细胞凋亡、增加 T 细胞总数及 T 辅助细胞、促进  $\gamma\delta$ T 细胞增殖等途径达到抗肿瘤作用。由于 T 细胞可分为  $\alpha\beta$ T 细胞与  $\gamma\delta$ T 细胞两大类, 本文综合归纳了常用中药及其单体对  $\alpha\beta$ T 细胞与  $\gamma\delta$ T 细胞进行干预的主要机制, 并提出了未来研究的方向, 为进一步研究提供参考。

[关键词] 中药; 肿瘤; 免疫治疗; T 细胞

[中图分类号] R730.59; R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)02-0189-05

T 淋巴细胞是人体极为重要的免疫细胞, 参与适应性免疫应答及维持免疫记忆, 且在抗肿瘤细胞免疫应答中起主要作用。大量研究表明, 中药单体、单味中药或复方通过干预 T 细胞免疫过程对肿瘤的疗效及预后具有重要影响。T 细胞可分为  $\alpha\beta$ T 细胞与  $\gamma\delta$ T 细胞两大类, 因此目前相关研究主要为中药对这两大类 T 细胞不同亚型的增殖、分化、凋亡等方面的免疫干预。

### 1 中药对不同 T 细胞的免疫学干预

$\alpha\beta$ T 细胞成熟后, 根据其表面是否表达 CD4 或 CD8 分子, 可以将其分为 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞。由于诱导条件或微环境中细胞因子不同, 被激活的 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 4 种不同方向分化为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 细胞, 它们具有不同的细胞表面分子及功能特性<sup>[1]</sup>。中药或其提取物可对 T 细胞不同亚型进行干预(表 1)。

#### 1.1 提高 Th1/Th2 细胞的比例

Th1 细胞由 IL-12 诱导分化, 特征性分泌 IL-2、IFN- $\gamma$  等细胞因子, 辅助 CD8<sup>+</sup>T CTL 细胞的分化并促进其肿瘤杀伤活性。同时可通过分泌 IFN- $\gamma$  促进 IgG2a 的分泌, 介导 NK 细胞和巨噬细胞的杀伤功能。Th2 细胞辅助 B 细胞分化为抗体分泌细胞, 与体液免疫应答相关。中药通过对 Th1 细胞和 Th2 细胞比例平衡的干预, 提高 Th1 细胞或(和)降低 Th2 细胞参与抗肿瘤免疫。

人参中的酸性多糖可诱导 Th1 细胞和巨噬细胞从而与 rIL-2 协同产生 LAK 细胞, 这可能是其抗肿

瘤的免疫机制<sup>[2]</sup>。在肺癌患者及健康患者外周血培养液中加入川芎嗪后进行对比研究发现, 与健康组相比, 肿瘤患者血清 IFN- $\gamma$  和 IL-2 水平轻微降低。川芎嗪可以提高肺癌细胞中 IFN- $\gamma$  与 IL-2 的表达, 加强巨噬细胞的杀伤功能, 同时降低 Th2 细胞因子的表达。这些结果表明, 川芎嗪可以逆转 Th2 细胞因子的状态, 可能是治疗肺癌的一种潜在方法<sup>[3]</sup>。Takei 等<sup>[4]</sup>研究发现, 人参皂苷能够促进初始 T 细胞向典型 Th1 细胞转化, 并产生大量的 IFN- $\gamma$  和 IL-4。在 CTL 试验中, 人参皂苷促进 IFN- $\gamma$  产生的作用超过了成熟的 DC, 因此临床使用 DC 治疗时, 配合人参皂苷可以诱导更强烈的 Th1 细胞免疫。灵芝菌丝及灵芝孢子萃取物均可诱导周围血中单核细胞的增殖, 并刺激 Th1 和 Th2 细胞因子 mRNA 的表达, 灵芝菌丝萃取物对 Th1 的刺激更为强烈。灵芝菌丝萃取物促进 DC 的成熟, 上调 CD40 和 CD80

[基金项目] 国家科技支撑计划资助项目(No. 2015BAI12B12); 国家自然科学基金资助项目(No. 31570877, 31570908, 81171653); 国家自然科学基金海外及港澳学者合作研究基金资助项目(No. 31428005)。Project supported by the National Science and Technology Support Program Foundation of China(No. 2015BAI12B12), the National Natural Science Foundations of China(No. 31570877, 31570908 and 81171653), and the National Natural Science Foundation for Cooperation Research with Oversea, Hong Kong and Macao Scholars of China(No. 31428005)

[作者简介] 袁野(1987-), 男, 博士, 住院医师, 主要从事中药抗肿瘤免疫学研究。Email: yuanye.198705@163.com

[通信作者] 蒋敬庭(JIANG Jingting, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤生物治疗研究, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

的表达。研究<sup>[5]</sup>表明,灵芝菌丝萃取物具有调节免疫的功效,并且可能作为 DC 治疗肿瘤的辅助手段。

表1 中药及其成分对不同 T 细胞的免疫学干预

T 细胞类型	药物	作用机制
CD4 <sup>+</sup> T 细胞		
Th1 和 Th2 细胞	人参多糖、川芎嗪、灵芝菌丝、蜈蚣多糖	改善 Th1 和 Th2 细胞比例
	春榆皮	下调 Th1 和 Th17 细胞的免疫效应
	天花粉蛋白	增加 Th1 细胞因子的分泌
Th17 细胞	紫杉醇	显著增加 Th1 细胞
	黄芩苷	减少 ROR $\gamma$ t
Treg 细胞	常山碱	抑制 Th17 细胞分化
	黄芪多糖	抑制 Treg 细胞的增殖
CD8 <sup>+</sup> T 细胞	甘草多糖	减少 Foxp3 在 Treg 细胞上的表达
	灵芝多糖、正丁醇、丹参多糖	提高 CTL 的活性和 NK 细胞数量
记忆性 CD8 <sup>+</sup> T 细胞	胃康复颗粒	增加淋巴细胞增殖、CTL 活性及巨噬细胞的吞噬作用
	天花粉蛋白	促进抗原特异性效应 T 细胞的增殖
$\gamma\delta$ T 细胞	紫杉醇	记忆 T 细胞、NK 细胞
	双氢青蒿素	促进 $\gamma\delta$ T 细胞的增殖
	槲皮苷 紫草素	

体内研究中,中药可在提高 Th1 细胞比例的同时加强化疗药物或免疫细胞的杀伤作用。清暑益气汤联合黄芩可以提高 5-氟尿嘧啶的抗肿瘤疗效,明显降低荷瘤小鼠肿瘤的体积,减少其体质量的下降,同时能提高 Th1 与 Th2 细胞的比例及 NK 细胞的细胞毒性作用<sup>[6]</sup>。蜈蚣多糖与蛋白复合物可以抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长并延长其生存时间。这种抗肿瘤作用与其提高 NK 细胞、CTL 的活性、Th1/Th2 比例相关,同时发现该复合物可以抑制自身的细胞因子(IL-10、TGF- $\beta$ )mRNA 表达<sup>[7]</sup>。

### 1.2 抑制 Th17 细胞的分化

Th17 细胞可产生 IL-17、IL-4、IL-22 等细胞因子,介导炎症反应、自身免疫性疾病和肿瘤的发生与

发展<sup>[8]</sup>。Th17 细胞的分化需要激活转录因子维 A 酸相关核孤儿受体  $\gamma$ t (ROR $\gamma$ t)<sup>[9]</sup>。有研究<sup>[10]</sup>发现,黄芩苷可能通过减少 ROR $\gamma$ t 的表达,上调 Foxp3 及降低 IL-17 的表达从而达到抑制 Th17 细胞的效果。在体内研究中,黄芩苷能够抑制 Th17 细胞的分化。因此黄芩苷可能是一种有前景的治疗 Th17 细胞介导疾病的药物。黄芩苷也可以通过抑制 IL-6 和 IL-23 的表达减少 Th17 细胞的分化,从而降低炎症反应<sup>[11]</sup>。自身免疫治疗的瓶颈是在对抗炎症病变时不诱导广泛的免疫抑制。常山碱通过激活细胞保护的信号通路-氨基酸饥饿反应(amino acid starvation response)抑制人和小鼠的 Th17 细胞分化,治疗肿瘤与炎症性疾病<sup>[12]</sup>。春榆皮可以治疗胃肠道慢性炎症,通过给小鼠饲以春榆皮水煎剂,可以显著降低其小肠固有层 Th17 细胞,同时 IL-4 产生的嗜酸粒细胞比例显著上升,表明春榆皮水煎剂能够通过干预 IL-4 的分泌功能下调 Th17 细胞的免疫效应,维持胃肠道稳态<sup>[13]</sup>。

### 1.3 抑制 Treg 细胞

Treg 细胞是一类控制体内自身免疫反应性的 T 细胞亚群。在肿瘤发展过程中,肿瘤细胞及肿瘤局部微环境中巨噬细胞分泌趋化因子,将 Treg 细胞从外周血招募进瘤体内,借助其抑制功能逃避宿主免疫系统的攻击<sup>[14]</sup>。

在体外研究中,黄芪多糖能够抑制 Treg 细胞的增殖并呈剂量-时间依赖特性,这种机制可能与重建细胞因子的平衡和减少肝细胞癌微环境中的 Foxp3 表达相关。间质细胞衍生因子-1(SDF-1)在招募 Treg 细胞进入肝细胞癌微环境中起重要作用,黄芪多糖可能通过 CXCR4/CXCL12(趋化因子受体 4/趋化因子受体 12)信号通路阻滞 SDF-1 或其受体,从而抑制 Treg 细胞的迁移<sup>[15]</sup>。另一方面,黄芪多糖也能够通过激活 TLR4 信号通路抑制 TGF- $\beta$  的表达及减少 Treg 细胞的数量起到免疫调节作用<sup>[16]</sup>。甘草多糖能够下调荷瘤小鼠肿瘤微环境中 Treg 细胞比例,减少 Foxp3 在 Treg 细胞上的表达,上调血清中 Th1 与 Th2 细胞的比例,这可能是其抑制肿瘤的机制之一<sup>[17]</sup>。Li 等<sup>[18]</sup>发现灵芝多糖可显著的抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长,提高效应 T 细胞(Teffs)与 Treg 细胞的比例,同时也可增加 IL-2 的分泌及减少 Treg 对 Teff 的增殖抑制。

### 1.4 增加 CD8<sup>+</sup> T CTL 细胞活性

CD8<sup>+</sup> T 细胞是机体抗肿瘤的主要细胞,其分化的 Tc1 细胞分泌 IL-2、TNF- $\beta$  等细胞因子,介导细胞毒 T 淋巴细胞的细胞毒性,发挥抗肿瘤效应。

CTL 由初始 T 细胞 CD8<sup>+</sup>T 分化而成,具有特异性杀伤功能。CTL 的重要特征是具有膜结合型细胞浆颗粒,颗粒内含有穿孔素和酶,能够杀伤靶细胞。多个研究表明,中药能够提高 CD8<sup>+</sup>T CTL 细胞的活性。

灵芝多糖能够增加小鼠 Th1 细胞因子水平及 CTL 活性和 NK 细胞数量。此外灵芝多糖能够减轻小鼠肿瘤的质量,增加 caspase-3 和 caspase-9 的活性,加速肿瘤细胞凋亡<sup>[19]</sup>。丹参多糖能够显著刺激胃癌大鼠脾细胞增殖,促进抗炎细胞因子 IL-2、IL-4 和 IL-10 的释放,抑制促炎因子 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的分泌,同时增强 NK 细胞及 CTL 功能,因此丹参多糖可能作为胃癌的治疗药物之一<sup>[20]</sup>。胃康复颗粒是治疗胃癌的复方制剂,研究<sup>[21]</sup>发现该药对荷瘤小鼠有抗肿瘤及调节免疫作用,能够改善特异性及非特异性免疫功能,包括淋巴细胞增殖、CTL 活性及巨噬细胞的吞噬作用。白英提取物正丁醇能够促进荷瘤小鼠脾细胞增殖,增强其 NK 细胞及 CTL 活性并增加 IL-2 与 INF- $\gamma$  的生成,从而明显抑制荷瘤小鼠肿瘤的生长<sup>[22]</sup>。

### 1.5 增加记忆性 CD8<sup>+</sup>T 细胞数量

CD8<sup>+</sup>T 细胞在初次免疫应答中,清除抗原后,大多数效应 T 细胞凋亡,只有少数细胞存活并分化成稳定、存活期较长的记忆性 CD8<sup>+</sup>T 细胞 (memory CD8<sup>+</sup>T cell),与初始 T 细胞相比,当再次接触同一抗原时,记忆性 T 细胞能够介导快速、强烈、有效的免疫应答反应<sup>[23]</sup>。研究<sup>[24]</sup>表明,天花粉蛋白能够促进抗原特异性效应 T 细胞的增殖,增加荷瘤小鼠 Th1 细胞因子的分泌,诱导更多的记忆 T 细胞,因此提高抗肿瘤反应并诱导肿瘤免疫。顺铂联合紫杉醇化疗的患者在第 12 ~ 14 天 Th1 细胞、记忆性 T 细胞、NK 细胞显著增加,记忆性 CD8<sup>+</sup>T 细胞也显著上升<sup>[25]</sup>。Bradley 等<sup>[26]</sup>研究发现,通过给小鼠饲以多聚苯丙烷与多聚糖复合物,能够增加记忆性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的数量。石见穿是治疗肿瘤的常用中药,能够降低细胞内 cAMP,提高 JAK3 蛋白水平,并增加 STAT5 磷酸化,从而缓解肿瘤转移导致的 CD4<sup>+</sup>T 细胞凋亡并增加 NK 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活性<sup>[27]</sup>。白藜芦醇能够降低荷瘤小鼠的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的比例,减少脾脏中免疫抑制因子 TGF- $\beta$  的分泌,并且能够提高小鼠体内 CD8<sup>+</sup>T 细胞 INF- $\gamma$  的表达,从而减少干扰肿瘤微环境,达到一定的免疫刺激<sup>[28]</sup>。紫杉醇既能够诱导凋亡,也能够提高 CD8<sup>+</sup>T 及 NK 细胞活性<sup>[29-30]</sup>,或通过抑制细胞增殖、诱导凋亡达到抗肿瘤作用<sup>[31]</sup>。石斛多糖可以诱导小鼠体内 Th1 细胞、Th2 细胞、炎症细胞因子和趋

化因子,并且提高小鼠脾细胞中 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、B 细胞、NK 细胞数量<sup>[32]</sup>。

## 2 促进 $\gamma\delta$ T 细胞增殖

$\gamma\delta$ T 细胞是执行固有免疫的 T 细胞,主要分布于黏膜和上皮组织内,外周血中仅占单个核淋巴细胞的 1% ~ 10%。 $\gamma\delta$ T 细胞具有较强的抗肿瘤作用,以 MHC 非限制性方式识别肿瘤抗原从而发挥杀伤作用<sup>[33-34]</sup>。增加  $\gamma\delta$ T 细胞数量或增加  $\gamma\delta$ T 细胞释放蛋白的含量均可增强杀伤肿瘤细胞的作用。

体外扩增  $\gamma\delta$ T 细胞已应用于肿瘤的相关临床研究,如何提高扩增效率一直是主要难点<sup>[35-36]</sup>,已有部分中药显示对  $\gamma\delta$ T 细胞体外扩增有增效作用。双氢青蒿素通过增加细胞内穿孔素、颗粒酶 B 的表达及 IFN- $\gamma$  的产生,对  $\gamma\delta$ T 细胞起扩增作用,并加强其杀伤胰腺癌细胞的作用<sup>[37]</sup>。槲皮苷能显著促进  $\gamma\delta$ T 细胞增殖及颗粒酶 B、穿孔素表达和杀伤结肠癌 HCT116 细胞能力,其机制可能通过 p-ERK 和 p-Akt 信号通路<sup>[38]</sup>。同样,也证实紫草素能显著促进  $\gamma\delta$ T 细胞的增殖并具有一定抗肿瘤作用<sup>[39]</sup>。

## 3 展 望

近年的研究表明,中药通过干预 T 细胞免疫过程对肿瘤治疗及预后具有重要影响,然而单纯使用中药的抗肿瘤效果有限,因此需要联合其他治疗方法。免疫细胞治疗能够激活肿瘤患者 T 细胞介导杀伤肿瘤效应,并重建患者免疫功能,是一种安全、有效的治疗手段。中药联合免疫细胞治疗不仅能加强抗肿瘤效果,也可以减少毒副作用,提高患者生活质量。目前,针对共抑制信号调节 T 细胞反应强度与质量在免疫细胞治疗应用研究中有较好前景,这些抑制信号即为免疫检查点,包括 PD-1、CTLA-4、TIM3、LAG3 等。中药与免疫细胞治疗的协同作用可能为抗肿瘤研究带来新的方向,如黄芪多糖与阻断 PD-1、CTLA-4 都能降低 Treg 的比例,白藜芦醇与阻断 LAG3 能够减少抑制性细胞因子的表达,灵芝菌丝萃取物与阻断 TIM3 可提高 Th1 细胞的比例,如何将这些抗肿瘤作用协同增强是研究的另一个方向。此外,中药单体与单体的联合或中药复方能够同时对以上多个方面进行干预,也能为肿瘤的治疗带来新的突破。

### [参 考 文 献]

- [1] KIYOMI A, MAKITA M, OZEKI T, et al. Characterization and clinical implication of Th1/Th2/Th17 cytokines produced from

- three-dimensionally cultured tumor tissues resected from breast cancer patients [ J ]. *Translat Oncol*, 2015, 8( 4 ):318-326. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.06.004.
- [ 2 ] KIM K H, LEE Y S, JUNG I S, et al. Acidic polysaccharide from *Panax ginseng*, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2 [ J ]. *Planta Med*, 1998, 64( 2 ):110-115. DOI:10.1016/j.tranon.2015.06.004.
- [ 3 ] WEI H M, SUN R, XIAO W, et al. Type two cytokines predominance of human lung cancer and its reverse by traditional Chinese medicine TTMP [ J ]. *Cell Mol Immunol*, 2004, 1( 1 ):63-70. PMID:16212923.
- [ 4 ] TAKEI M, TACHIKAWA E, UMEYAMA A. Dendritic cells promoted by ginseng saponins drive a Potent Th1 Polarization [ J ]. *Biomarker Insights*, 2008, 68( 3 ): 269-286. DOI:10.1016/j.bep.2004.04.015.
- [ 5 ] CHAN W K, LAM D T, LAW H K, et al. *Ganoderma lucidum* mycelium and spore extracts as natural adjuvants for immunotherapy [ J ]. *J Altern Complement Med*, 2005, 11( 6 ):1047-1057. DOI:10.1089/acm.2005.11.1047.
- [ 6 ] WANG H, CHAN Y L, LI T L, et al. Improving cachectic symptoms and immune strength of tumour-bearing mice in chemotherapy by a combination of *Scutellaria baicalensis* and Qing-Shu-Yi-Qi-Tang [ J ]. *Eur J Cancer*, 2012, 48( 7 ):1074-1084. DOI:10.1016/j.ejca.2011.06.048.
- [ 7 ] ZHAO H, LI Y, WANG Y, et al. Antitumor and immunostimulatory activity of a polysaccharide-protein complex from *scelopendra subspinipes mutilans* L. Koch in tumor-bearing mice [ J ]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50( 8 ):2648-2655. DOI:10.1016/j.fct.2012.05.018.
- [ 8 ] BRUNSCHWIG A, GENTIL F. Postoperative diabetes mellitus following resection of the body and tail of the pancreas for secondary invasion by gastric cancer [ J ]. *Ann Surg*, 1949, 130( 5 ):921-928. DOI:10.1097/0000658-194911000-00007.
- [ 9 ] BYSTROM J, TAHER T E, MUHYADDIN M S, et al. Harnessing the therapeutic potential of Th17 cells [ J/OL ]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:205156 [ 2016-12-15 ]. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/205156>. DOI:10.1155/2015/205156.
- [ 10 ] YANG J, YANG X, CHU Y, et al. Identification of baicalin as an immunoregulatory compound by controlling TH17 cell differentiation [ J/OL ]. *PLoS One*, 2011, 6( 2 ):e17164 [ 2016-12-15 ]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017164>. DOI:10.1371/journal.pone.0017164.
- [ 11 ] LIU T, DAI W, LI C, et al. Baicalin alleviates silica-induced lung inflammation and fibrosis by inhibiting the Th17 response in C57BL/6 mice [ J ]. *J Nat Prod*, 2015, 78( 12 ):3049-3057. DOI:10.1021/acs.jnatprod.5b00868.
- [ 12 ] SUNDRUD M S, KORALOV S B, FEUERER M, et al. Halofuginone inhibits TH17 cell differentiation by activating the amino acid starvation response [ J ]. *Science*, 2009, 324( 5932 ):1334-1338. DOI:10.1126/science.1172638.
- [ 13 ] LEE H S, JANG M S, KIM J H, et al. *Ulmus davidiana* var. *japonica* Nakai upregulates eosinophils and suppresses Th1 and Th17 cells in the small intestine [ J/OL ]. *PLoS One*, 2013, 8( 10 ):e76716 [ 2016-12-15 ]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076716>. DOI:10.1371/journal.pone.0076716.
- [ 14 ] IKEDA F, DOI Y, YONEMOTO K, et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study [ J ]. *Gastroenterology*, 2009, 136( 4 ): 1234-1241. DOI:10.1053/j.gastro.2008.12.045.
- [ 15 ] LI Q, BAO J M, LI X L, et al. Inhibiting effect of *Astragalus* polysaccharides on the functions of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> Treg cells in the tumor microenvironment of human hepatocellular carcinoma [ J ]. *Chin Med J ( Engl )*, 2012, 125( 5 ):786-793. DOI:10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.05.012.
- [ 16 ] DU X, CHEN X, ZHAO B, et al. *Astragalus* polysaccharides enhance the humoral and cellular immune responses of hepatitis B surface antigen vaccination through inhibiting the expression of transforming growth factor  $\beta$  and the frequency of regulatory T cells [ J ]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2011, 63( 2 ):228-235. DOI:10.1111/j.1574-695X.2011.00845.x.
- [ 17 ] HE X, LI X, LIU B, et al. Down-regulation of treg cells and up-regulation of Th1/Th2 cytokine ratio were induced by polysaccharide from *radix glycyrrhizae* in H22 hepatocarcinoma bearing mice [ J ]. *Molecules*, 2011, 16( 10 ):8343-8352. DOI:10.3390/molecules16108343.
- [ 18 ] LI A, SHUAI X, JIA Z, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing microRNA-125b [ J ]. *J Transl Med*, 2015, 13( 1 ):100. DOI:10.1186/s12967-015-0465-5.
- [ 19 ] YU Q, NIE S P, WANG J Q, et al. Toll-like receptor 4 mediates the antitumor host response induced by *Ganoderma atrum* polysaccharide [ J ]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63( 2 ):517-525. DOI:10.1021/jf5041096.
- [ 20 ] WANG N, YANG J, LU J, et al. A polysaccharide from *Salvia miltiorrhiza* Bunge improves immune function in gastric cancer rats [ J ]. *Carbohydr Polym*, 2014, 111:47-55. DOI:10.1016/j.carbpol.2014.04.061c.
- [ 21 ] NIE X, SHI B, DING Y, et al. Antitumor and immunomodulatory effects of weikangfu granule compound in tumor-bearing mice [ J ]. *Curr Ther Res Clin Exp*, 2006, 67( 2 ):138-150. DOI:10.1016/j.curtheres.2006.04.002.
- [ 22 ] LIU S H, SHEN X H, WEI X F, et al. Immunomodulatory activity of butanol extract from *solanum lyratum* in tumor-bearing mice [ J ]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33( 1 ):100-106. DOI:10.3109/08923973.2010.483520.
- [ 23 ] LEE C K, JUNG M, JUNG I, et al. Cumulative metformin use and its impact on survival in gastric cancer patients after gastrectomy [ J ]. *Ann Surg*, 2016, 263( 1 ):96-102. DOI:10.1097/SLA.0000000000001086.
- [ 24 ] CAI Y, XIONG S, ZHENG Y, et al. *Trichosanthin* enhances anti-tumor immune response in a murine Lewis lung cancer model by boosting the interaction between TSLC1 and CRTAM [ J ]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8( 4 ): 359-367. DOI:10.1038/cmi.2011.12.
- [ 25 ] SHITARA K, ITO S, MISAWA K, et al. Genetic polymorphism of

- IGF- I predicts recurrence in patients with gastric cancer who have undergone curative gastrectomy[ J ]. *Ann Oncol*, 2012, 23( 3 ): 659-664. DOI:10. 1093/annonc/mdr293.
- [ 26 ] ZHAO W, CHEN R, ZHAO M, et al. High glucose promotes gastric cancer chemoresistance in vivo and in vitro[ J ]. *Mol Med Rep*, 2015, 12( 1 ): 843-850. DOI:10. 3892/mmr. 2015. 3522.
- [ 27 ] SHU G, ZHAO W, YUE L, et al. Antitumor immunostimulatory activity of polysaccharides from *Salvia chinensis* Benth[ J ]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 168:237-247. DOI:10. 1016/j. jep. 2015. 03. 065.
- [ 28 ] HIDAKA A, SASAZUKI S, GOTO A, et al. Plasma insulin, C-peptide and blood glucose and the risk of gastric cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study[ J ]. *Int J Cancer*, 2015, 136( 6 ):1402-1410. DOI:10. 1002/ijc. 29098.
- [ 29 ] MURARO E, COMARO E, TALAMINI R, et al. Improved natural killer cell activity and retained anti-tumor CD8<sup>+</sup> T cell responses contribute to the induction of a pathological complete response in HER2-positive breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[ J ]. *J Transl Med*, 2015, 13:204. DOI:10. 1186/s12967-015-0567-0.
- [ 30 ] MIURA D, YONEYAMA K, FURUHATA Y, et al. Paclitaxel enhances antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity of trastuzumab by rapid recruitment of natural killer cells in HER2-positive breast cancer[ J ]. *J Nippon Med Sch*, 2014, 81( 4 ): 211-220. DOI:10. 1272/jnms. 81. 211.
- [ 31 ] PEN X C, CHEN X X, ZHANG Y U, et al. A novel inhibitor of Rho GDP-dissociation inhibitor a improves the therapeutic efficacy of paclitaxel in Lewis lung carcinoma[ J ]. *Biomed Rep*, 2015, 3( 4 ): 473-477. DOI:10. 3892/br. 2015. 475.
- [ 32 ] LIN J, CHANG Y J, YANG W B, et al. The multifaceted effects of polysaccharides isolated from *Dendrobium huoshanense* on immune functions with the induction of interleukin-1 receptor antagonist ( IL-1ra ) in monocytes[ J/OL ]. *PLoS One*, 2014, 9( 4 ): e94040[ 2016-12-15 ]. <http://dx. doi. org/10. 1371/ journal. pone. 0094040>. DOI:10. 1371/journal. pone. 0094040.
- [ 33 ] PAUL S, LAL G. Regulatory and effector functions of gamma-delta (  $\gamma\delta$  ) T cells and their therapeutic potential in adoptive cellular therapy for cancer[ J ]. *Int J Cancer*, 2016, 139( 5 ):976-985. DOI:10. 1002/ijc. 30109.
- [ 34 ] BEETZ S, WESCH D, MARISCHEN L, et al. Innate immune functions of human gammadelta T cells[ J ]. *Immunobiology*, 2008, 213( 3/4 ): 173-182. DOI:10. 1016/j. imbio. 2007. 10. 006.
- [ 35 ] LAMB L S Jr. Gammadelta T cells as immune effectors against high-grade gliomas[ J ]. *Immunol Res*, 2009, 45( 1 ):85-95. DOI:10. 1007/s12026-009-8114-9.
- [ 36 ] CACCAMO N, DIELI F, MERAVIGLIA S, et al. Gammadelta T cell modulation in anticancer treatment[ J ]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010, 10( 1 ):27-36. DOI:10. 2174/1568210200887970096.
- [ 37 ] ZHOU Z H, CHEN F X, XU W R, et al. Enhancement effect of dihydroartemisinin on human  $\gamma\delta$  T cell proliferation and killing pancreatic cancer cells[ J ]. *Int immunopharmacol*, 2013, 17( 3 ): 850-857. DOI:10. 1016/j. intimp. 2013. 09. 015.
- [ 38 ] 郑璐,陈永强,刘军权,等. 槲皮苷对人  $\gamma\delta$ T 细胞增殖及杀伤功能的影响[ J ]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2014, 34( 6 ): 437-441. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0254-5101.
- [ 39 ] 张继跃,陈复兴,刘军权,等. 紫草素对人  $\gamma\delta$ T 细胞杀伤胃癌 SGC7901 细胞的影响[ J ]. *免疫学杂志*, 2013, 29( 10 ): 850-853. DOI:10. 13431/j. cnki. immunol. j. 20130185.
- [ 收稿日期 ] 2016 -08 -23 [ 修回日期 ] 2017 -01 -29  
[ 本文编辑 ] 宋关鸿

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 文稿中须写成斜体的外文字符

在科技文稿中出现许多外文字符,它们有的是正体、有的是斜体。正体和斜体外文字符各有其特定含义和用法,切不可混淆使用。现根据有关标准和规则,把生物医学文稿中须要写成斜体的外文字符归纳为以下几类:

(1)生物学中拉丁学名的属名和种名(包括亚属、亚种、变种)应斜体,例如大肠杆菌 *Escherichia coli*、幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 等。(2)各种基因的缩写符号应斜体(基因表达产物缩写符号应写成正体),例如人脆性 X 智力低下基因 1 的符号为 *FMRI*、原癌基因 *RAF1*(人)、病毒癌基因 *v-raf-1*(鼠)、抑癌基因 *p53*(鼠)等。(3)限制性内切核酸酶缩写符号中前 3 个字母应斜体,例如 *Hind* III、*Bam* H I、*Sal* I 等。(4)各种统计学符号应斜体,例如样本数 *n*、均数  $\bar{x}$ 、样本差 *s*、*t* 检验、*F* 检验、概率 *P*、相关系数 *r* 等。(5)各种物理量的量符号应斜体(*pH* 用正体除外),例如长度 *l*、面积 *A*(或 *S*)、体积 *V*、质量 *m*、时间 *t*、压力 *p*、相对分子质量 *M<sub>r</sub>*、物质的量浓度 *c<sub>B</sub>* 等。(6)化学中表示旋光性、分子构型、构象、取代基等符号应斜体,例如左旋 *L*-、右旋 *D*-、邻位 *o*-、对位 *p*-、反式 *trans*-、顺式 *cis*-等。(7)数学中用字母表示的变数和一般函数应斜体。(8)英文中使用的某些拉丁词应斜体,例如 *vs*、*in situ*、*in vivo*、*in vitro* 等。

(本刊编辑部)