

基于MDSCs探讨益肺解毒方对Lewis肺癌荷瘤鼠免疫抑制微环境重塑的研究

缪震宇^{1*}, 刘玲玲², 张杰², 陈沫岚², 姜梅², 苏悦², 孙玺媛^{2#}

¹黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

²齐齐哈尔市第一医院, 中西医结合肿瘤科, 黑龙江 齐齐哈尔

收稿日期: 2024年4月6日; 录用日期: 2024年5月20日; 发布日期: 2024年5月31日

摘要

目的: 探索益肺解毒方重塑Lewis肺癌荷瘤鼠免疫抑制微环境的机制。方法: 30只C57BL/6小鼠, 随机分为5组, 分别为空白组、模型组、顺铂(DDP)组、益肺解毒方(YFJDF)组、联合(顺铂 + 益肺解毒方)组, 每组6只。除空白组外, 其余组按2.1实验方法建立Lewis肺癌模型, 予以相应的药物干预14天, 摘眼球取血, 处死小鼠, 称瘤重, 计数肺转移瘤个数, 计算抑瘤率和肺转移率; Elase方法检测各组荷瘤鼠及空白组鼠的外周血IL-10、TGF- β 的水平; PT-PCR法检测Lewis肺癌荷瘤鼠肿瘤组织中(Arg-1), iNOSmRNA表达; 流式细胞术检测各组荷瘤鼠肿瘤组织中瘤组织的CD3+、CD4+、CD8+T细胞以及MDSCs、CD4+CD25+T细胞的表达数量。结果: 1) DDP组、YFJDF组、DDP + YFJDF组荷瘤鼠的瘤重低于Model组, 有统计学差异, 抑瘤率分别为49.59%、35.98%、68.87%。2) Model组、DDP组、YFJDF组、DDP + YFJDF组的荷瘤鼠肺部转移瘤的个数比较无统计学差异, 但DDP + YFJDF组的肺转移瘤抑制率高于DDP组、YFJDF组。3) 与NC组比较, Model组荷瘤鼠的IL-10、TGF- β 水平明显升高, $P < 0.05$, 有统计学的差异; 与Model组比较, DDP组、YFJDF组荷瘤鼠IL-10、TGF- β 的水平略有降低, 但无统计学差异; 但DDP + YFJDF组荷瘤鼠IL-10、TGF- β 的水平明显降低, $P < 0.01$, 有统计学差异。4) 与Model组比较, DDP组、YFJDF组、DDP + YFJDF组的Arg-1mRNA的相对表达量降低, $P < 0.01$, 有统计学差异; 与Model组比较, DDP组、YFJDF组、DDP + YFJDF组的iNOSmRNA的相对表达量增多, $P < 0.01$, 有统计学差异。5) 与NC组比较, Model组的荷瘤鼠外周血的CD3+、CD4+、CD8+T细胞数目降低, $P < 0.01$, 有显著统计学差异, 与Model组比较, DDP组、YFJDF组、DDP + YFJDF组荷瘤鼠外周血的CD4+T细胞数目降低, 除DDP组外, YFJDF组、DDP + YFJDF组的 $P < 0.01$, 有显著统计学差异; 与Model组比较, DDP组荷瘤鼠外周血的CD8+T细胞数目降低, DDP组的 $P < 0.05$, 有统计学差异; YFJDF组、DDP + YFJDF组荷瘤鼠外周血的CD8+T细胞数目降低, $P < 0.01$, 有显著统计学差异。6) 与Model组比较, 除DDP组外, YFJDF组、DDP + YFJDF组的MDSCs的表达显著低于Model组, $P < 0.01$ 值有统计学差异; DDP组、YFJDF组、DDP + YFJDF组的CD4+CD25+T的表达显著低于Model组, $P < 0.01$, 有统计学差异。结论: Lewis肺癌荷瘤鼠存在免疫抑制, 益肺解毒方可作用于MDSCs, 降低其分泌的免疫炎症因子, 降低了免疫抑制性T细胞的水平, 提高了杀伤性T细胞的数目, 重塑了免疫抑制的微环境, 抑制肺癌生长。

关键词

MDSCs, 益肺解毒方, 肺癌, 中医药, 免疫

*第一作者。

#通讯作者。

To Investigate of Remodeling Immunosuppressive Microenvironment Based on MDSC in Lewis Lung Cancer

Zhenyu Miu^{1*}, Lingling Liu², Jie Zhang², Molan Chen², Mei Jiang², Yue Su², Xiyuan Sun^{1#}

¹Heilongjiang Academy of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Oncology Department of Integrated Chinese and Western Medicine, The First Hospital of Qiqihar, Qiqihar Heilongjiang

Received: Apr. 6th, 2024; accepted: May 20th, 2024; published: May 31st, 2024

Abstract

Objective: To explore the mechanism of YFJDF in remodeling the immunosuppressive microenvironment of Lewis lung cancer mice. **Methods:** Thirty C57BL/6 mice were randomly divided into 5 groups: NC group, Model group, Cisplatin (DDP) group, YFJDF group and (Cisplatin + YFJDF) group, with 6 mice in each group. In addition to the blank group, Lewis lung cancer model was established according to the 2.1 experimental method, and corresponding drug intervention was given for 14 days. Blood was taken from eyeballs, mice were killed, a sarcoma was weighed, the number of lung metastases was counted, and anti-tumor rate and lung metastasis rate were calculated. The levels of IL-10 and TGF- β in peripheral blood of each group were detected by Elase. The mRNA expression of Arg-1 and iNOS in Lewis lung cancer tumor tissues was detected by PT-PCR. The expression of CD3+, CD4+, CD8+T cells, MDSCs, CD4+CD25+T cells was detected by flow cytometry. **Results:** 1) The weight of sarcoma in DDP group, YFJDF group and DDP + YFJDF group was lower than that in Model group, and anti-tumor rates were 49.59%, 35.98% and 68.87%, respectively. 2) There was no statistical difference in the number of lung metastases in Model group, DDP group, YFJDF group and DDP + YFJDF group, but the inhibition rate of lung metastases in DDP + YFJDF group was higher than that in DDP and YFJDF group. 3) Compared with NC group, the levels of IL-10 and TGF- β in Model group were significantly increased ($P < 0.05$), with statistical difference; Compared with Model group, the levels of IL-10 and TGF- β in DDP group and YFJDF group were slightly decreased, but there was no statistical difference. However, the levels of IL-10 and TGF- β in DDP + YFJDF group were significantly decreased ($P < 0.01$). 4) Compared with Model group, the relative expression of ARG-1 mRNA in DDP group, YFJDF group and DDP + YFJDF group decreased ($P < 0.01$), and the difference was statistically significant. Compared with Model group, the relative expression level of iNOSmRNA in DDP group, YFJDF group and DDP + YFJDF group increased ($P < 0.01$), and the difference was statistically significant. 5) Compared with the NC group, the number of CD3+, CD4+, and CD8+T cells in peripheral blood of Model group decreased ($P < 0.01$), and the number of CD4+T cells in peripheral blood of Model group, DDP group, YFJDF group, and DDP + YFJDF group decreased, except for the DDP group. There was significant difference between YFJDF group and DDP + YFJDF group ($P < 0.01$). Compared with Model group, the number of CD8+T cells in peripheral blood of DDP group decreased, $P < 0.05$, it was statistically significant. The number of CD8+T cells in peripheral blood of YFJDF group and DDP + YFJDF group was significantly different ($P < 0.01$). 6) Compared with Model group, the expression of MDSCs in YFJDF group and DDP + YFJDF group was significantly lower than that in Model group except for DDP group, $P < 0.01$ it was statistically significant. The expression of CD4+CD25+T in DDP group, YFJDF group and DDP + YFJDF group was significantly lower than that in Model group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Lewis lung cancer tumor bearing mice have immunosuppression, and YFJDF can act on MDSCs, reduce the immune inflammatory factors secreted by MDSCs, reduce the level of immunosuppressive T cells,

increase the number of killer T cells, reshape the immunosuppressive microenvironment, and inhibit the growth of lung cancer.

Keywords

MDSCs, YFJDF, Lung Cancer, Traditional Chinese Medicine, Immunity

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一组髓系来源的在肿瘤微环境中对 T 细胞具有免疫抑制特性的异质性细胞群体, 在肿瘤免疫抑制微环境中发挥重要作用。激活的 MDSCs 可通过多种机制诱导 NK 细胞、T 细胞失活, 从而促进肿瘤免疫抑制微环境的形成, 包括: 耗竭 T 细胞激活和增殖所必需的氨基酸, 阻碍抗肿瘤 T 细胞的产生, 促进了肿瘤的进展; 表达高水平的程序死亡分子配体(PD-1ligand, PD-L1), 其与表达在 T 细胞上的 PD-1 结合, 诱导构象改变, 进而使 T 细胞进入无活性和功能障碍状态; MDSCs 分泌的免疫抑制性细胞因子, 抑制抗肿瘤免疫应答; MDSCs 来源的外泌体不但能够有效地促进巨噬细胞向 M2 表型极化; MDSCs 在肿瘤免疫抑制微环境的形成中发挥了重要的作用[1]。中医肿瘤学专家认为: 肾精亏虚, 精髓异化, 是形成肿瘤免疫抑制微环境的始动因素; 脾气亏虚, 免疫功能低下, 物质能量代谢失常, 是形成肿瘤免疫抑制微环境的核心病机[2]。益肺解毒方具有益肺养阴、解毒散结的功效, 前期研究表明, 具有明确的抗肿瘤疗效, 本研究以 MDSCs 为切入点, 探讨益肺解毒方重塑免疫抑制微环境的机制。

2. 实验材料

2.1. 细胞系与动物

Lewis 肺癌细胞系、近交系 C57BL/6 小鼠, SPF 级, 雄性, 鼠龄 6~8 周, 体质量为 20 ± 2 g, 购于青岛实验动物中心(证书编号: SCXK(鲁)2014-0001), 实验动物使用许可证号: SYXK(黑)2016-004, 本实验通过《齐齐哈尔市第一医院实验动物管理办法(试行)》伦理审核(NO.2018-01)。

2.2. 药物

1) 益肺解毒方(YFJDF): 黄芪、北沙参、天冬、女贞子、生白术、茯苓、山药、石见穿、石上柏等药物组成, 水煎, 浓缩, 5.46 克/ml, 齐齐哈尔市第一医院制剂室提供。2) 顺铂: 注射用顺铂, 齐鲁制药厂提供, 批准号: 3D0156B03, 10 mg/支。

2.3. 实验试剂与仪器

小鼠白介素 10、TGF- β 酶联免疫试剂盒(碧云天生物有限公司)、PrimeScriptTMRreagentKit (TAKARA 公司); DEPC(焦碳酸乙二酯): Sigma 公司; TRIzolReagent: Ambion 公司; MDSCs、CD3+、CD4+、CD8+、CD4+CD25+T 细胞抗体、试剂盒(默克公司)。

荧光定量 PCR 仪(罗氏); 低温高速离心机(Hettich) -80℃冰箱(海尔公司)酶标仪(BioTek Instruments, Inc.)流式细胞仪(美国艾森生物公司)。

2.4. 实验分组及给药

实验分组: 30 只 C57BL/6 小鼠, 随机分为 5 组, 分别空白组、模型组、顺铂(DDP)组、益肺解毒方(YFJDF)组、联合(顺铂 + 益肺解毒方)组, 每组 6 只, 除空白组外, 其余组按 2.1 实验方法建立 Lewis 肺癌模型。空白组、模型组: 每日灌胃 0.2 mL 生理盐水; YFJDF 组: 予 35 g/kg/日中药汤剂分早、晚 2 次灌胃, 每次 0.2 毫升; 顺铂组: 0.1 ml/只/3 日, 顺铂腹腔注射, 共 4 次; 联合组: 每日中药汤剂灌 2 次, 每日顺铂 0.1 ml/只/3 日, 连续给药 14 d 后, 末次给药后 24 小时, 眼眶取血后处死小鼠, 无菌完整剥离皮下移植瘤, 称重, 计算抑瘤率; 计数肺部转移瘤的数目。

3. 观察指标及实验方法

3.1. Lewis 肺癌荷瘤鼠模型的建立

Lewis 细胞扩增培养, 至 80%密度为宜, 用胰酶消化细胞成单个, 计数后用磷酸缓冲盐溶液调整浓度到 1×10^7 /mL, 所用液体均预热, 细胞离心 2000 r/min, 5 min, 弃培养液, 取 80 uL 无血清培养基小心混合细胞(总体积约 100 uL); 然后用 1 mL 注射器吸取细胞悬液, 排空气泡, 将细胞接种于小鼠右前肢腋背部皮下, 每 3 天观察一次肿瘤的生长情况。2 周后, 处死小鼠, 剥离生长旺盛期的瘤组织, 选取 1.0 mm \times 0.5 mm \times 0.3 mm 左右生长良好的肿块, 按肿瘤(g):生理盐水(mL)为 1:3 比例匀浆, 调细胞数为 2×10^6 /mL。在无菌条件下, 每只小鼠右侧腋窝皮下接种 0.2 mL。1 周后小鼠腋下可触及明显肿块, 说明荷瘤模型成功建立。

3.2. 计算抑瘤率

$$\text{抑瘤率} = (\text{对照组平均瘤重} - \text{给药组平均瘤重}) / \text{对照组平均瘤重} \times 100\%。$$

3.3. 计算肺转移瘤抑制率

$$\text{肺转移抑制率} = (\text{对照组肺转移瘤数目} - \text{给药组肺转移瘤数目}) / \text{对照组肺转移瘤数目} \times 100\%。$$

3.4. Elase 方法检测各组荷瘤鼠及空白组鼠的外周血 IL-10、TGF- β 的水平

按照试剂盒说明书进行操作: 配制实验所需试剂; 每孔分别加不同浓度标准品 50 ul; 分别设标准品孔、Blank 孔、待测样本孔。先在酶标板待测样品孔中加样品稀释液 40 ul, 再加待测样品 10 ul。轻微晃动混匀, 每孔加入 100 ul 酶标试剂(空白孔除外), 轻轻晃动混匀, 覆上板贴, 37℃孵育 60 min。弃去孔内液体, 甩干, 洗涤 5 次, 拍干; 依序每孔加底物溶液 A, B 各 50 ul, 室温避光显色 15 min。依序每孔加终止溶液 50 ul, 终止反应。在反应终止后用酶标仪在 450 nm 波长依序测量各孔的光密度(OD 值)。

3.5. PT-PCR 法检测 Lewis 肺癌荷瘤鼠肿瘤组织中(Arg-1, iNOS) mRNA 表达

1) 提取样本总 RNA。2) 紫外吸收测定法检测浓度和纯度, RNA 的纯度在 1.8~2.2。3) 转录合成 cDNA。4) 定量 PCR 反应: PCR 管中配制 PCR 反应混合液, 冰上操作。混匀, 每个样品做 3 个重复对照。设定 PCR 程序: Stage1: 预变性: 95℃, 30 s; Stage2: PCR 反应: 95℃, 05 s; 60℃, 34 s。Cycles: 40~45。Stage3: Dissociation curve: 95℃, 15 s; 60℃, 60 s; 95℃, 15 s。5) 上机扩增检测, 利用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。

3.6. 流式细胞术检测各组荷瘤鼠及空白组鼠的外周血的 CD3+细胞、CD4+T 细胞、CD8+T 细胞的表达量

各组荷瘤鼠摘眼球取血于抗凝管中，按照抗体说明书加入相应体积的抗体，37℃孵育 30 min 后上机进行流式细胞术检测。

3.7. 流式细胞术检测各组荷瘤鼠肿瘤组织中瘤组织的 MDSCs、CD4+CD25+T 细胞的表达数量

无菌剥取瘤组织，PBS 冲洗，制成单细胞悬液，分别收集每组细胞至离心管中，PBS 清洗 2 次后弃上清，加入相应抗体，按试剂盒说明书进行操作。

4. 实验结果

4.1. 抑瘤率

表 1 所示，DDP 组、YFJDF 组、DDP + YFJDF 组荷瘤鼠的瘤重低于 Model 组，有统计学差异，抑瘤率分别为 49.59%、35.98%、68.87%，DDP + YFHDF 组的抑瘤率高于 DDP 组、YFJDF 组。

Table 1. The tumor inhibition rate in each group (n = 6, g, %)

表 1. 各组抑瘤率(n = 6, g, %)

分组	瘤重(g)	抑瘤率(%)
Model 组	1.6520 ± 0.1681	-
DDP 组	0.8328 ± 0.1429***	49.59
YFJDF 组	1.0577 ± 0.1564**	35.98
DDP + YFJDF 组	0.5142 ± 0.1092***	68.87

P < 0.01, *P < 0.001 vs Model 组。

4.2. 肺转移瘤抑制率

表 2 所示，Model 组、DDP 组、YFJDF 组、DDP + YFJDF 组的荷瘤鼠肺部转移瘤的个数比较无统计学差异，但 DDP + YFJDF 组的肺转移瘤抑制率高于 DDP 组、YFJDF 组。

Table 2. The lung metastasis inhibition rate in each group (n = 6, x ± s, unit %)

表 2. 各组肺转移抑制率(n = 6, x ± s, 个, %)

分组	转移瘤数目(个)	肺转移瘤抑制率(%)
Model 组	2.33 ± 1.53	-
DDP 组	1.33 ± 0.58	42.86
YFJDF 组	1.66 ± 0.58	28.57
DDP + YFJDF 组	0.67 ± 1.15	71.43

4.3. 各组荷瘤鼠及空白组鼠的外周血 IL-10、TGF-β 的水平

表 3 所示，与 NC 组比较，Model 组荷瘤鼠的 IL-10、TGF-β 水平明显升高，P < 0.05，有统计学的差

异；与 Model 组比较，DDP 组、YFJDF 组荷瘤鼠 IL-10、TGF- β 的水平略有降低，但无统计学差异；但 DDP + YFJDF 组荷瘤鼠 IL-10、TGF- β 的水平明显降低， $P < 0.01$ ，有统计学差异。

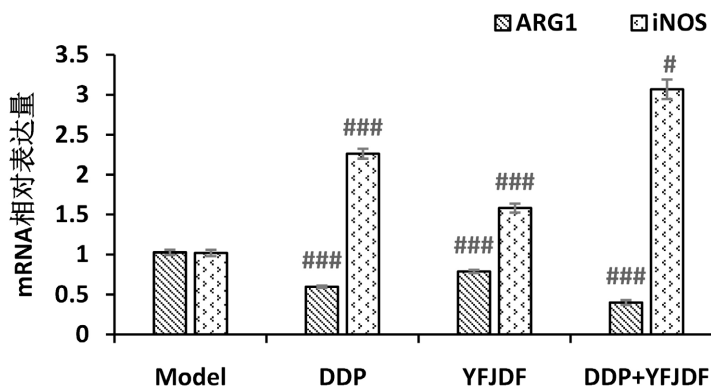
Table 3. Levels of IL-10 and TGF- β in peripheral blood of tumor-bearing mice and blank group in each group (n = 6, $\bar{x} \pm s$, pg/ml)
表 3. 各组荷瘤鼠及空白组鼠的外周血 IL-10、TGF- β 的水平(n = 6, $\bar{x} \pm s$, pg/ml)

分组	IL-10	TGF- β
NC 组	110.11 \pm 8.60	169.91 \pm 7.42
Model 组	227.11 \pm 14.8*	275.16 \pm 15.46**
DDP 组	171.49 \pm 18.11	225.87 \pm 15.71
YFJDF 组	195.45 \pm 11.17	249.83 \pm 8.45
DDP + YFJDF 组	141.49 \pm 11.22##	195.68 \pm 8.27#

*与 NC 组比较 $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；#与 Model 组比较 $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

4.4. 各组荷瘤鼠肿瘤组织中 Arg-1、iNOS mRNA 表达

图 1 所示，与 Model 组比较，DDP 组、YFJDF 组、DDP + YFJDF 组的 Arg-1mRNA 的相对表达量降低， $P < 0.01$ ，有统计学差异；与 Model 组比较，DDP 组、YFJDF 组、DDP + YFJDF 组的 iNOSmRNA 的相对表达量， $P < 0.01$ ，有统计学差异。



$P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ，### $P < 0.001$ vs Model。

Figure 1. The expression of Arg-1 and iNOS mRNA in tumor tissues of tumor-bearing mice in each group

图 1. 各组荷瘤鼠肿瘤组织中 Arg-1、iNOS mRNA 表达

4.5. 各组荷瘤鼠及空白组鼠的外周血 CD3+、CD4+、CD8+的水平

图 2 所示，与 NC 组比较，Model 组的荷瘤鼠外周血的 CD3+、CD4+、CD8+T 细胞数目降低， $P < 0.01$ ，有显著统计学差异，与 Model 组，DDP 组、YFJDF 组、DDP + YFJDF 组荷瘤鼠外周血的 CD4+T 细胞数目降低，除 DDP 组外，YFJDF 组、DDP + YFJDF 组的 $P < 0.01$ ，有显著统计学差异；与 Model 组，DDP 组、YFJDF 组、DDP + YFJDF 组荷瘤鼠外周血的 CD8+T 细胞数目降低，DDP 组的 $P < 0.05$ ，有统计学差异，YFJDF 组、DDP + YFJDF 组的 $P < 0.01$ ，有显著统计学差异。

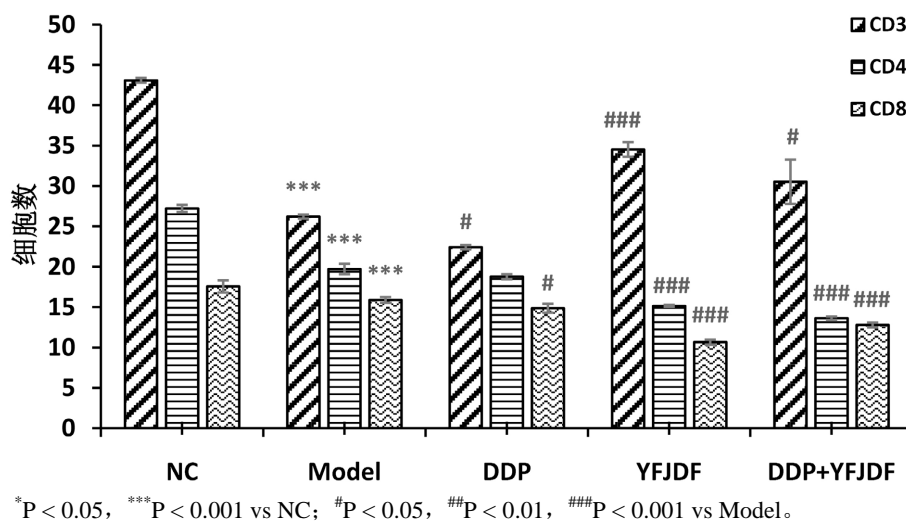


Figure 2. The levels of CD3+, CD4+ and CD8+ in peripheral blood of tumor-bearing mice and blank group in each group

图 2. 各组荷瘤鼠及空白组鼠的外周血 CD3+、CD4+、CD8+的水平

4.6. 各组荷瘤鼠肿瘤组织中瘤组织的 MDSCs、CD4+CD25+T 细胞的表达数量

图 3 所示，与 Model 组比较，除 DDP 组外，YFJDF 组、DDP + YFJDF 组的 MDSCs 的表达显著低于 Model 组， $P < 0.01$ ，有统计学差异；DDP 组、YFJDF 组、DDP + YFJDF 组的 CD4+CD25+T 的表达显著低于 Model 组， $P < 0.01$ ，有统计学差异。

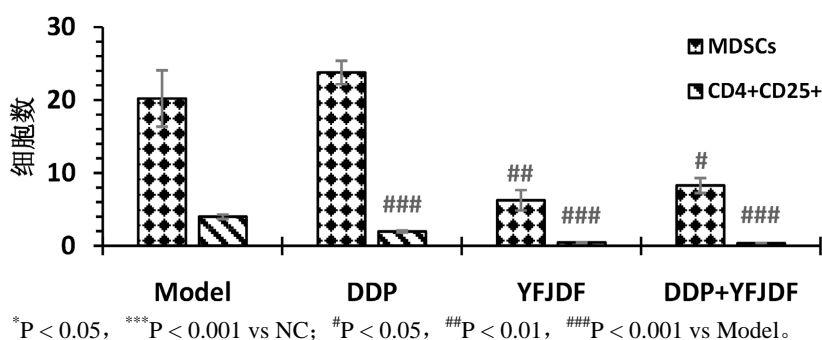


Figure 3. Expressions of MDSCs and CD4+CD25+T cells in tumor tissues of tumor-bearing mice in each group

图 3. 各组荷瘤鼠肿瘤组织中瘤组织的 MDSCs、CD4+CD25+T 细胞的表达数量

5. 讨论

益肺解毒方是一临床经验总结方，由黄芪、北沙参、天冬、女贞子、生白术、茯苓、山药、石见穿、石上柏等药物组成，具有益肺养阴、解毒散结的功效[3]，前期研究结果表明益肺解毒方能够缓解老年晚期 NSCLC 临床症状，提高患者生活质量，减轻化疗的毒副作用，提高了化疗的依从性和耐受性[4] [5]，同时，基础研究表明，在人肺腺癌 A549 细胞方面，益肺解毒方可以对其产生较好的抑制作用[6]。与顺铂联合以后，能够产生协同增效作用，诱导细胞凋亡(促进 Bax 表达，抑制 Bcl-2 表达)、抑制细胞侵袭转移(下调 MMP2 表达，上调 E-cad 表达)、降低人肺腺癌 A549 干细胞 ABCB1、ABCG2 蛋白的表达[7]，下调 LncRNA-HOTAIR 的表达，促进 Bax 表达，抑制 BCL-2 表达，进而诱导 A549/DDP 细胞凋亡，逆转

A549/DDP 耐药[3]。本实验研究表明：益肺解毒方可抑制 Lewis 肺癌的增殖，降低肺部转移瘤的发生，顺铂联合益肺解毒方组的抑瘤率和肺转移抑制剂率最高，分别为 68.87%、71.43%，显示出化疗药物与中药复方联合应用增效的优势。与空白组比较，模型组的 IL-1、TGF- β 的表达水平升高，CD3+、CD4+、CD8+T 细胞表达数目减少，表明模型组存在免疫抑制；益肺解毒方可降低模型组瘤的免疫炎症因子 IL-1、TGF- β 的表达水平，同时降低 Arg-1mRNA 的相对表达量表达、升高了 CD3+、CD4+T 细胞的表达水平，降低了 CD8+T 细胞、CD4+CD25+T 细胞、MDSCs 的表达水平，因此，益肺解毒方可作用于 MDSCs，降低其分泌的免疫炎症因子，降低了免疫抑制性 T 细胞的水平，升高了杀伤性 T 细胞的水平，重塑了免疫抑制的微环境，达到了抑制肿瘤生长的目的。基础研究已经表明，益肺解毒方可通过多层次、多通路、多靶点抑制肺癌细胞的增殖，应进一步开展益肺解毒方的临床研究，增添临床应用的证据，尽快实现临床科研成果的转化。

基金项目

齐齐哈尔市创新激励项目 CSFGG-2022004。

参考文献

- [1] McAllister, S.S. and Weinberg, R.A. (2014) The Tumour-Induced Systemic Environment as a Critical Regulator of Cancer Progression and Metastasis. *Nature Cell Biology*, **16**, 717-727. <https://doi.org/10.1038/ncb3015>
- [2] 何伟, 胡勇, 佟雅婧. 肿瘤免疫抑制及炎性微环境的中医病机[J]. 现代中医药, 2022, 42(6): 1-5.
- [3] 孙玺媛, 刘玲玲, 姜梅, 等. 基于 LncRAN-HOTAIR 探究益肺解毒方调控 A549/DDP 细胞耐药的机制[J]. 中国处方药, 2022, 11(20): 22-25.
- [4] 孙玺媛, 梁隽婷, 姜梅, 等. 益肺解毒方对老年晚期肺癌患者生存质量的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2176-2178.
- [5] 孙玺媛, 梁隽婷, 李松, 等. 中医辨证联合第三代细胞毒单药治疗老年晚期非小细胞肺癌 22 例[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4526-4527.
- [6] 牟海军, 赵丹, 石寒冰, 等. 益肺解毒方联合顺铂对人肺腺癌 A549 细胞的影响[J]. 中成药, 2018, 7(40): 1607-1611.
- [7] 孙玺媛, 陈宏, 魏冬梅, 等. 人肺腺癌 A549 干细胞的分离鉴定及益肺解毒方对其化疗耐药机制的调节[J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(14): 144-147.