



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.014

· 临床研究 ·

蛇床子素介导 Toll 样受体 4/核因子- κ B 通路调控肾癌小鼠免疫系统抑制肿瘤细胞增殖和迁移的作用机制

王晨 藏春光

【摘要】 目的 探究蛇床子素介导 Toll 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 通路调控肾癌小鼠免疫系统抑制肿瘤细胞增殖和迁移的机制。**方法** 通过皮下注射人肾癌细胞系 786-0 的方法构建肾癌小鼠模型。将 45 只模型小鼠随机分为模型组、蛇床子素组和蛇床子素 + AXO-102 组,每组 15 只。蛇床子素组小鼠灌胃蛇床子素 (100 mg/kg),蛇床子素 + AXO-102 组小鼠灌胃蛇床子素 (100 mg/kg) + AXO-102 (50 ng/kg),模型组小鼠给予相同体积的生理盐水灌胃,均连续 20 天。比较 3 组小鼠肿瘤体积及质量。采用免疫组化染色检测 3 组小鼠 Ki-67 蛋白表达水平、Western blot 检测蛋白相对表达水平、流式细胞术检测 T 细胞亚群水平、RT-qPCR 检测肿瘤组织中 TLR4 和 NF- κ B mRNA 相对表达水平并进行比较。**结果** 蛇床子素组和蛇床子素 + AXO-102 组的肿瘤体积、质量、Ki-67、基质金属蛋白酶(MMP)2、MMP9、TLR4 和 NF- κ B mRNA 和蛋白表达水平均显著低于模型组,且蛇床子素 + AXO-102 组显著低于蛇床子素组 ($P < 0.05$)。蛇床子素组和蛇床子素 + AXO-102 组的 CD4⁺T 淋巴细胞表达水平、CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞表达水平比值均显著高于模型组,且蛇床子素 + AXO-102 组显著高于蛇床子素组 ($P < 0.05$)。**结论** 蛇床子素可能通过调控 TLR4/NF- κ B 抑制肾癌细胞的生长和迁移,并提高免疫力。

【关键词】 肾癌; 蛇床子素; Toll 样受体 4/核因子- κ B 通路; 免疫; T 淋巴细胞

【中图分类号】 R273;R228

【文献标识码】 A

Mechanism of osthole mediated Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B pathway in regulating immune system inhibition of tumor cell proliferation and migration in renal carcinoma mice

Wang Chen, Zang Chunguang. Department of Nephrology, Wuhan Red Cross Hospital, Wuhan 430000, China

【Abstract】 Objective To investigate the mechanism of osthole mediated Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B (TLR4/NF- κ B) pathway to regulate immune system and inhibit tumor cell proliferation and migration in renal carcinoma mice. **Methods** The mouse model of renal carcinoma was established by subcutaneous injection of human renal carcinoma cell line 786-0. Forty-five model mice were randomly divided into model group, osthole group and osthole + AXO-102 group, with 15 mice in each group. Osthole group was intragastrically administered with osthole (100 mg/kg), osthole + AXO-102 group was intragastrically administered with osthole (100 mg/kg) + AXO-102 (50 ng/kg), and model group was intragastrically administered with the same volume of normal saline for consecutive 20 days. The tumor volume and quality of the three groups were compared. Immunohistochemical staining was used to detect Ki-67 protein expression level, Western blotting was used to detect relative protein expression level, flow cytometry was used to detect T cell subsets, RT-qPCR was used to detect relative mRNA expression level of TLR4 and NF- κ B in tumor tissues, and comparison was performed. **Results** Tumor volume, mass, mRNA and protein expression levels of Ki-67, MMP2, MMP9, TLR4 and NF- κ B in osthole group and osthole + AXO-102 group were significantly lower than those in model group, and osthole + AXO-102 group was significantly lower than that in osthole + AXO-102 group ($P < 0.05$). The expression level of CD4⁺T lymphocyte and the ratio of CD4⁺/CD8⁺T lymphocyte expression level in osthole group and Osthole + AXO-102 group were significantly higher than that in model group, and osthole + AXO-102 group was significantly higher than that in osthole group ($P < 0.05$). **Conclusion** Osthole may inhibit the growth and migration of renal cancer cells by regulating TLR4/NF- κ B, and alleviate and improve immunity.

【Key words】 Renal cancer; Osthole; Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B pathway; Immunity; T lymphocytes

肾癌是最严重的恶性肿瘤之一,转移性肾癌治疗难度大,是导致治疗失败和死亡的重要因素,且肾癌的发病率和死亡率具有上升趋势^[1]。研究显示免疫抑制在肿瘤的发生和进展中起重要作用,临床表现为 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞表达水平比值的降低,使肿瘤细胞躲避机体免疫系统的监控^[2]。蛇床子素(Osthole, 7-甲氧基-8-异戊氧基香豆素)是在蛇床子中提取的活性单体,有研究表明蛇床子素对多种类型的恶性肿瘤具有抑制作用,如乳腺癌、胆囊癌等,但其对肾癌的影响仍不清楚。近来有研究结果显示,蛇床子素可以调节机体免疫功能^[3]。Toll 样受体 4/核因子- κ B(TLR4/NF- κ B)信号通路不但参与肾癌细胞的增殖和转移,也参与机体的免疫水平调控^[4]。本研究主要分析蛇床子素介导 TLR4/NF- κ B 信号通路调控肾癌小鼠免疫系统抑制肿瘤细胞增殖和迁移的作用。

材料与方法

1. 材料:人肾癌细胞 786-0(ATCC 公司,美国),DMEM 培养基血清和抗体(Invitrogen 公司,美国),BALB/C 裸鼠(上海斯莱克实验动物中心,中国),蛇床子素(Sigma 公司,美国),TLR4/NF- κ B 信号通路抑制剂 AXO-102(Selleck 公司,中国),RNAspin Mini(GE Healthcare,美国),Bestar qPCR RT 和 BestarTM qPCR 试剂盒(DBI Bioscience 公司,德国),BCA 试剂盒(武汉博斯特生物技术有限公司,中国),一抗和山羊抗免疫球蛋白 G(IgG)二抗(1:1000 稀释, #ab6721; Abcam 公司,美国),PVDF 膜(Bio-Rad 公司,美国),ECL 显色试剂盒(Thermo Fisher 公司,美国)。显微镜(Carl Zeiss 公司,德国),流式细胞仪及小鼠 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞表型抗体试剂(Becton Dickinson 公司,美国)。

2. 方法

(1)分组和建模:通过皮下注射的方式构建肾癌裸鼠模型,将 DMEM 培养基中处于对数生长期的 786-0 细胞重新配置成浓度为 1×10^7 个/ml 的细胞溶液,所有小鼠在左侧前肢皮下注射细胞溶液 0.2 ml,在建模后第 7 天时可触摸到有瘤体生成提示建模成功。随机选择 45 只建模成功的小鼠,再随机分为模型组、蛇床子素组和蛇床子素 + AXO-102 组,每组 15 只。在建模后第 8 天,蛇床子素组和蛇床子素 + AXO-102 组小鼠均使用蛇床子素灌胃,剂量为 100 mg/kg^[5],每日 1 次。蛇床子素 + AXO-102 组小鼠使用蛇床子素灌胃的基础上再使用 AXO-102 灌胃,剂量为 50 ng/kg,每 2 日 1 次。模型组给予相同体积的生理盐水灌胃。在建模后第 28 天,处死小鼠取出肿瘤组织。

(2)检测指标和方法

①肿瘤生长情况:每天观察小鼠肿瘤生长情况,在

第 28 天统计肿瘤体积,用游标卡尺测量皮下肿瘤体积并使用下式计算:体积 = [(长度 × 宽度)/2]³ × 0.523 6。取出肿瘤组织后称取肿瘤质量。

②免疫组化染色检测 Ki-67 蛋白表达水平:制作肾组织或肿瘤组织切片。将切片放在涂有 0.1% 聚 L 赖氨酸的载玻片上,用二甲苯脱蜡,用梯度醇(100% 至 70%)逐渐水合,并用磷酸盐缓冲液洗涤。随后,柠檬酸钠缓冲液(pH = 6.0)处理组织切片进行热诱导修复。室温下,将玻片用 30% 的过氧化氢溶液处理 10 min 以封闭内源性过氧化物酶。用磷酸盐缓冲液冲洗后,在室温下用 5% 牛血清白蛋白封闭玻片 10 min,然后将它们与 anti-Ki-67(1:100 稀释)抗体在 4 ℃ 孵育过夜。用磷酸盐缓冲液洗涤后,将每张玻片与特定的生物素化二抗在 37 ℃ 孵育 60 min。然后与 3,3'-二胺联苯胺和苏木精进行复染。显微镜下观察,通过半定量法分析并计算染色强度以表示 Ki-67 蛋白表达水平。染色强度 = 染色评分(0 ~ 3 分) × 染色范围(0 ~ 4 分)。染色评分标准:未染色为 0 分;弱染色为 1 分;中度染色为 2 分;强染色为 3 分。染色范围标准:阳性细胞率 ≤ 5% 为 0 分;6% ~ 25% 为 1 分;26% ~ 50% 为 2 分;51% ~ 75% 为 3 分; > 75% 为 4 分。

③蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测蛋白表达水平:将肿瘤组织研磨后收集总蛋白并通过 BCA 试剂盒检测浓度。应用 SDS-PAGE(110 V, 100 min)分离 30 μg 总蛋白。分离后将蛋白质转移到 PVDF 膜上,并在膜上添加 1:500 稀释的 anti-MMP2 和 anti-MMP9 抗体并孵育过夜。然后在室温下加入 1:5 000 稀释的 HRP 标记的二抗,4 ℃ 下孵育 2 h。通过 ECL 检测蛋白印迹带,GAPDH 作为内参。通过检测灰度分析 MMP2 和 MMP9 蛋白、TLR4 和 NF- κ B 蛋白的表达水平。

④流式细胞术检测 T 细胞亚群水平:通过眼眶取血法收集小鼠外周血。将外周血经过密度梯度离心后抽吸淋巴细胞层,获得单个淋巴细胞悬浮液。细胞采用 20 μl 预冷的 $1 \times$ BD Mouse 缓冲液在暗室、4 ℃ 条件下固定 30 min,然后洗涤固定剂并收集细胞。细胞中加入 200 μl 通透缓冲液,并将细胞在 37 ℃ 下避光孵育 30 min。洗涤后将细胞与 20 μl 小鼠 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞表型抗体试剂或对照抗体在室温下孵育 30 min。然后将抗体洗掉,将细胞重悬并通过流式细胞仪进行检测小鼠外周血中 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞表达水平,并计算 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞表达水平比值。

⑤ RT-qPCR 检测肿瘤组织中 TLR4 和 NF- κ B mRNA 相对表达水平:肾组织或肿瘤组织中总 RNA 通过 TRIzol 获得,通过 miScript 试剂盒合成互补 DNA(条件 7 ℃ 60 min, 95 ℃ 5 min, 40 个循环),利用 MiScript SYBR-Green PCR 试剂盒检测互补 DNA(条件 95 ℃ 10 s,

55℃ 30 s, 72℃ 30 s, 40 个循环)。使用 Agilent Stratagene Mx3000P 序列检测系统进行 RT-qPCR 分析。U6 用作 miR-33a 的内源参照,通过 $2^{-\Delta\Delta C_q}$ 分析 RNA 的相对表达水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 *SNK-q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 3 组小鼠肿瘤体积和质量比较:建模后第 28 天 3 组小鼠肿瘤体积和质量比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。蛇床子素组和蛇床子素 + AXO-102 组小鼠的肿瘤体积和质量均显著低于模型组,且蛇床子素 + AXO-102 组显著低于蛇床子素组 ($P < 0.05$)。见表 1。

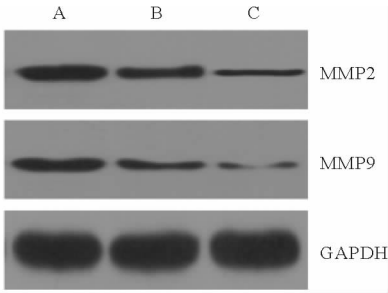
表 1 3 组小鼠肿瘤体积和质量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	体积 (mm ³)	质量 (g)
模型组	305.46 ± 24.95	0.34 ± 0.04
蛇床子素组	229.37 ± 21.26 ^a	0.26 ± 0.03 ^a
蛇床子素 + AXO-102 组	161.56 ± 19.20 ^{ab}	0.19 ± 0.02 ^{ab}
F 值	38.159	30.815
P 值	<0.001	<0.001

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与蛇床子素组比较,^b $P < 0.05$

2. 3 组小鼠 Ki-67 蛋白表达水平比较:模型组小鼠 Ki-67 蛋白表达水平为 8.92 ± 0.95 ,蛇床子素组为 4.74 ± 0.51 ,蛇床子素 + AXO-102 组为 2.06 ± 0.25 ,3 组小鼠 Ki-67 蛋白表达水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。蛇床子素组和蛇床子素 + AXO-102 组小鼠 Ki-67 蛋白表达水平均显著低于模型组,且蛇床子素 + AXO-102 组显著低于蛇床子素组 ($P < 0.05$)。见图 1。

3. 3 组小鼠 MMP2 和 MMP9 蛋白表达水平比较:3 组小鼠 MMP2 和 MMP9 蛋白相对水平比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),蛇床子素组和蛇床子素 + AXO-102 组小鼠 MMP2 和 MMP9 蛋白表达水平均显著低于模型组 ($P < 0.05$),蛇床子素 + AXO-102 组显著低于蛇床子素组 ($P < 0.05$)。见图 2 和表 2。



注:A:模型组;B:蛇床子素组;C:蛇床子素 + AXO-102 组
图 2 Western blot 检测 3 组小鼠 MMP2 和 MMP9 蛋白表达水平

表 2 3 组小鼠 MMP2 和 MMP9 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	MMP2	MMP9
模型组	3.74 ± 0.32	3.06 ± 0.27
蛇床子素组	1.62 ± 0.11 ^a	1.37 ± 0.10 ^a
蛇床子素 + AXO-102 组	0.82 ± 0.07 ^{ab}	0.64 ± 0.05 ^{ab}
F 值	61.178	58.721
P 值	<0.001	<0.001

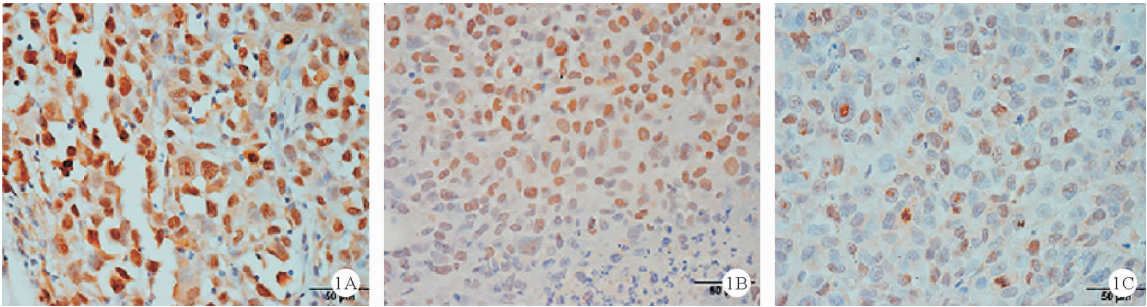
注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与蛇床子素组比较,^b $P < 0.05$

4. 3 组小鼠 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞表达水平及 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞表达水平比值比较:3 组小鼠 CD4⁺ T 淋巴细胞表达水平和 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞表达水平比值比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。蛇床子素组和蛇床子素 + AXO-102 组的 CD4⁺ T 淋巴细胞表达水平和 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞表达水平比值均显著高于模型组,且蛇床子素 + AXO-102 组显著高于蛇床子素组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组小鼠 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞表达水平及 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞表达水平比值 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	CD4 ⁺ T 淋巴细胞 (%)	CD8 ⁺ T 淋巴细胞 (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞 +
模型组	17.65 ± 1.18	18.10 ± 1.07	0.98 ± 0.07
蛇床子素组	23.37 ± 1.34 ^a	18.76 ± 1.25	1.24 ± 0.11 ^a
蛇床子素 + AXO-102 组	28.85 ± 1.29 ^{ab}	18.95 ± 1.31	1.52 ± 0.14 ^{ab}
F 值	31.812	0.486	34.137
P 值	<0.001	0.391	<0.001

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与蛇床子素组比较,^b $P < 0.05$



注:A:模型组;B:蛇床子素组;C:蛇床子素 + AXO-102 组
图 1 免疫组化染色检测 3 组小鼠 Ki-67 蛋白表达水平[亲和素-生物素-过氧化物酶复合物(ABC)法染色,×200]

5.3 组小鼠 TLR4 和 NF- κ B mRNA 相对表达水平比较:3 组小鼠 TLR4 和 NF- κ B mRNA 相对表达水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。蛇床子素组的 TLR4 和 NF- κ B mRNA 相对表达水平显著低于模型组,蛇床子素 + AXO-102 组 TLR4 和 NF- κ B mRNA 相对表达水平显著低于模型组和蛇床子素组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 3 组小鼠 TLR4 和 NF- κ B mRNA 相对表达水平比较
($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	TLR4 mRNA	NF- κ B mRNA
模型组	2.75 \pm 0.25	3.54 \pm 0.32
蛇床子素组	1.94 \pm 0.17 ^a	2.27 \pm 0.20 ^a
蛇床子素 + AXO-102 组	1.12 \pm 0.10 ^{ab}	1.20 \pm 0.11 ^{ab}
F 值	42.650	54.731
P 值	<0.001	<0.001

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与蛇床子素组比较,^b $P < 0.05$

6.3 组小鼠 TLR4 和 NF- κ B 蛋白表达水平比较:3 组小鼠 TLR4 和 NF- κ B 蛋白表达水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。蛇床子素组 TLR4 和 NF- κ B 蛋白表达水平显著低于模型组($P < 0.05$),蛇床子素 + AXO-102 组 TLR4 和 NF- κ B 蛋白表达水平显著低于模型组和蛇床子素组($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 3 组小鼠 TLR4 和 NF- κ B 蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	TLR4 蛋白	NF- κ B 蛋白
模型组	2.15 \pm 0.19	2.87 \pm 0.24
蛇床子素组	1.54 \pm 0.14 ^a	1.69 \pm 0.41 ^a
蛇床子素 + AXO-102 组	0.82 \pm 0.07 ^{ab}	0.88 \pm 0.07 ^{ab}
F 值	45.457	57.302
P 值	<0.001	<0.001

注:与模型组比较,^a $P < 0.05$;与蛇床子素组比较,^b $P < 0.05$

讨 论

肾癌已成为世界上常见的恶性肿瘤,调查显示 2017 年中国有 48 210 例新病例和 17 168 例死亡病例,分别占全球病例的 12.27% 和 12.39%^[6]。肾癌主要指肾细胞癌,其比例为 90% ~ 95%。近年来,肾癌的发病率逐年增加,与 10 年前相比上升了 2% ~ 3%^[7]。然而目前尚无治疗肾癌的特效方法。

近年来,治疗肾癌的植物源性药物在全世界引起了越来越多的关注,其具有安全性、有效性和不良反应小等特点。蛇床子素是一种从草本植物蛇床中提取的天然香豆素,已证明其具有多种功能,包括抗炎、抗骨质疏松、降血糖、抗血栓形成和肝保护^[8]。近年来研究发现其具有抗肿瘤作用,如蛇床子素可通过抑制 PI3K/AKT 通路水平降低胃癌细胞的增殖能力^[9]。在宫颈癌中,蛇床子素可通过抑制 ATM/NF- κ B 通路来促进细胞凋亡,并提高宫颈癌细胞的放射敏感性^[10]。

蛇床子素也可通过与内质网-线粒体轴相互作用并促进卵巢癌细胞的凋亡^[11]。本研究采用动物实验分析蛇床子素对肾癌的影响,通过皮下注射的方式构建荷瘤裸鼠模型,通过蛇床子素灌胃干预,结果显示蛇床子素灌胃不但可以抑制肿瘤体积和质量的增长,还可以降低组织中增殖蛋白(Ki-67)和迁移相关蛋白(MMP2、MMP9)的表达水平。这提示蛇床子素可以显著抑制肾癌细胞的增殖和转移,可能成为治疗肾癌的新方法,但是其调控机制仍需要进一步研究。

TLR4 是先天免疫反应中的重要蛋白质,在许多重要的肿瘤细胞和免疫细胞中都有表达,也与中药的抗肿瘤功能有关^[12]。TLR4 可介导下游膜复合物的结合并促进 TAK1 磷酸化并从膜中释放,活化的 TAK1 导致 NF- κ B 活化^[13]。NF- κ B 分子被释放并转移到细胞核中,并与靶基因结合以促进炎症因子的表达,轻微的炎症是肿瘤细胞增殖和转移所必需的,TLR4/NF- κ B 通路也是引起肿瘤转移的关键通路之一^[14]。本研究结果显示蛇床子素可显著抑制肾癌肿瘤组织中 TLR4 和 NF- κ B mRNA 和蛋白的表达水平。为进一步验证蛇床子素的抗肾癌作用与 TLR4/NF- κ B 通路有关,本研究还通过 AXO-102 来抑制 TLR4/NF- κ B 通路,结果显示其可进一步促进蛇床子素对增殖和迁移的抑制作用。张宇等^[15]研究发现蛇床子素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路缓解颈动脉内膜增生。也有研究发现蛇床子素通过下调脑外伤中的 TLR4/NF- κ B 通路减轻炎症^[16]。这提示蛇床子素通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路来抑制肾癌细胞的增殖和转移。

蛇床子素也具有关键的免疫调控作用,而免疫抑制也是影响肿瘤增殖和转移的重要因素。相关研究显示在肾细胞癌患者中 CD4⁺T 淋巴细胞表达水平降低而 CD8⁺T 淋巴细胞表达水平升高,且 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞表达水平比值与手术的预后相关^[17]。本研究结果显示蛇床子素组小鼠 CD4⁺T 淋巴细胞表达水平和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞表达水平比值均显著高于模型组,并且蛇床子素 + AXO-102 组的 CD4⁺T 淋巴细胞表达水平和 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞表达水平比值均显著高于蛇床子素组。Zhang 等^[18]的研究发现,蛇床子素可显著提高 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞表达水平比值,并认为蛇床子素可以增强肝癌荷瘤小鼠中 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应。Yao 等^[19]的研究也显示蛇床子素可通过抑制 NF- κ B/内皮生长因子(VEGF)信号传导途径,蛇床子素是潜在的血管生成抑制剂和免疫系统增强剂,可能是治疗恶性肿瘤的先导化合物。以上研究结果均提示蛇床子素抗肾癌的作用也与提高 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞表达水平比值、增强机体免疫功能缓解免疫抑制有关。



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.015

· 论著摘要 ·

白蛋白校正的阴离子间隙、碱剩余变化值和乳酸清除率 对多器官功能障碍综合征患者预后早期评估的临床价值

赵明明 魏芝薇 李小石 张鑫 杭燕萍 葛林阳

【关键词】 多器官功能障碍综合征； 白蛋白校正的阴离子间隙； 碱剩余变化值； 乳酸清除率； 预后

【中图分类号】 R459.7 【文献标识码】 A

内环境中酸碱失衡、电解质紊乱是急危重症患者病情进展的重要因素,如强离子间隙(SIG)、阴离子间隙(AG)等是反映机体酸碱代谢情况的常见指标。AG、碱剩余(BE)的计算受未测定阴离子浓度的影响(如危重患者中蛋白含量和磷酸盐水平

的变化),因此引入血浆白蛋白(Alb)校正的 AG(ACAG)和 BE 变化值(Δ BE)的检测对于某些低蛋白血症患者更具有临床价值。对于多器官功能障碍综合征(MODS)患者,尤其是老年 MODS 患者,常伴有基础疾病引起的代谢性中毒或呼吸性碱中毒,传统方法很难全面评估机体的酸碱平衡紊乱。本文旨在探讨综合检测 ACAG、 Δ BE 水平、乳酸清除率对 MODS 患者预后的预测价值及与疾病严重程度评分的相关性。现报道如下。

对象与方法

1. 对象:纳入 2018 年 1 月~2019 年 12 月于我院重症监护

综上所述,在肾癌裸鼠模型中,蛇床子素不但可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路抑制增殖和迁移,还可以提高 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞表达水平比值,缓解免疫抑制状态。但本研究未纳入对照组,不能更直接体现蛇床子素的作用效果,关于蛇床子素在肾癌中的作用和调控 T 淋巴细胞的分子机制仍需要进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Safiri S, Kolahi AA, Mansournia MA, et al. The burden of kidney cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):13862-13867.
- [2] Cerqueira MA, Ferrari KL, de Mattos AC, et al. T cells CD4⁺/CD8⁺ and local immune modulation by kidney cancer hemi-cryoablation[J]. World J Urol, 2020, 38(3):673-680.
- [3] 贝宇飞,朱清,王静,等.蛇床子素对 II 型胶原蛋白诱导的关节炎大鼠软骨损伤的改善及免疫调节作用[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(4):61-67.
- [4] Wang W, Zhao E, Yu Y, et al. MiR-216a exerts tumor-suppressing functions in renal cell carcinoma by targeting TLR4[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(3):476-488.
- [5] 杨赞,杨柳,李晓静,等.蛇床子素通过促进胃癌细胞 N87 凋亡和细胞周期阻滞而抑制细胞增殖[J].中国生物化学与分子生物学报,2019,35(1):74-80.
- [6] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2018, 392(10159):1789-1858.
- [7] Chowdhury N, Drake CG. Kidney Cancer: An Overview of Current Therapeutic Approaches[J]. Urol Clin North Am, 2020, 47(4):419-431.
- [8] Zhou WB, Zhang XX, Cai Y, et al. Osthole prevents tamoxifen-induced liver injury in mice[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(5):608-619.

- [9] Xu X, Liu X, Zhang Y. Osthole inhibits gastric cancer cell proliferation through regulation of PI3K/AKT[J]. PLoS One, 2018, 13(3):3449-3452.
- [10] Che Y, Li J, Li Z, et al. Osthole enhances antitumor activity and irradiation sensitivity of cervical cancer cells by suppressing ATM/NF- κ B signaling[J]. Oncol Rep, 2018, 40(2):737-747.
- [11] Bae H, Lee JY, Song J, et al. Osthole interacts with an ER-mitochondria axis and facilitates tumor suppression in ovarian cancer[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(2):1025-1042.
- [12] Makkar S, Riehl TE, Chen B, et al. Hyaluronic Acid Binding to TLR4 Promotes Proliferation and Blocks Apoptosis in Colon Cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(12):2446-2456.
- [13] Luo M, Yan D, Sun Q, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(4):2994-3004.
- [14] Rathore M, Girard C, Ohanna M, et al. Cancer cell-derived long pentraxin 3 (PTX3) promotes melanoma migration through a toll-like receptor 4 (TLR4)/NF- κ B signaling pathway[J]. Oncogene, 2019, 38(30):5873-5889.
- [15] 张宇,孙淑娟,马威,等.蛇床子素对大鼠颈动脉内膜增生的影响[J].中国现代医学杂志,2018,28(23):21-25.
- [16] Kong L, Yao Y, Xia Y, et al. Osthole alleviates inflammation by down-regulating NF- κ B signaling pathway in traumatic brain injury[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2019, 41(2):349-360.
- [17] Nishida K, Kawashima A, Kanazawa T, et al. Clinical importance of the expression of CD4⁺CD8⁺T cells in renal cell carcinoma[J]. Int Immunol, 2020, 32(5):347-357.
- [18] Zhang L, Jiang G, Yao F, et al. Osthole promotes anti-tumor immune responses in tumor-bearing mice with hepatocellular carcinoma[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2015, 37(3):301-307.
- [19] Yao F, Zhang L, Jiang G, et al. Osthole attenuates angiogenesis in an orthotopic mouse model of hepatocellular carcinoma via the downregulation of nuclear factor- κ B and vascular endothelial growth factor[J]. Oncol Lett, 2018, 16(4):4471-4479.

(收稿日期:2021-09-15)

(本文编辑:余晓曼)