肺岩宁颗粒对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤生长及肿瘤相关巨噬细胞的影响

王惠玲[1]，司海龙[2*]，王立芳[3]，邓海滨[3]，徐振晔[3]
（陕西中医药大学附属医院 1. 内分泌一科；2. 肿瘤一科，咸阳 712000；3. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科，上海 200032）

摘要：目的 观察肺岩宁颗粒对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤生长的抑制作用，并探索其对肿瘤相关巨噬细胞（TAM）的影响。**方法** 由 C57BL/6 小鼠造模成 Lewis 肺癌移植瘤模型，随机分为 3 组：模型组、顺铂组和肺岩宁颗粒组，每组各 8 只。药物干预 14 d 后观察各组小鼠生存质量和抑瘤率；实时荧光定量聚合酶链反应（RT-qPCR）检测肿瘤组织中基质金属蛋白酶（*MMP*）*-2*、*MMP-9*、信号转导和转录激活因子（*STAT*）*3* 以及核转录因子（*NF*）*-κB p65* mRNA 的表达；流式细胞术检测肿瘤组织中 M_1 及 M_2 比例；蛋白质印迹法检测肿瘤组织中磷酸化 STAT（p-STAT）3 的表达。**结果** 三组间比较，肺岩宁颗粒组小鼠生存质量较好，同时也显示了抑制肿瘤生长的作用。流式细胞术检测发现，与模型组比较，顺铂组、肺岩宁颗粒组 M_2 的表达降低（$P < 0.05$）；与模型组及顺铂组比较，肺岩宁颗粒组 M_1 增加，且差异有统计学意义（$P < 0.05$）。RT-qPCR 检测发现，与模型组比较，顺铂组、肺岩宁颗粒组肿瘤组织中 *MMP-2*、*MMP-9* 和 *NF-κB p65* mRNA 表达均降低，且差异均具有统计学意义（$P < 0.05$）；肺岩宁颗粒组与顺铂组两者比较，前者表达更低（$P < 0.05$）。蛋白质印迹法检测发现，与模型组比较，顺铂组、肺岩宁颗粒组细胞中 p-STAT 3 表达均有降低趋势。**结论** 肺岩宁颗粒具有抑制肺癌肿瘤细胞生长的作用，该作用可能与经 NF-κB、STAT 3 信号通路干预 TAM 的作用有关。

关键词：Lewis 肺癌；肺岩宁颗粒；肿瘤相关巨噬细胞（TAM）；信号转导和转录激活因子 3；核转录因子（NF）-κB
中图分类号：R734.2；R332；R932　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）05-0318-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.05.007

Affect of Feiyanning granule on Lewis lung carcinoma growth and tumor associated macrophages

WANG Hui-ling[1], SI Hai-long[2*], WANG Li-fang[3], DENG Hai-bin[3], XU Zhen-ye[3]
(*1. Department of Endocrinology; 2. Department of Oncology, Shaanxi University of Chinese Medicine Affiliated Hospital, Xianyang 712000; 3. Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the effects of Feiyanning granule on the tumor associated macrophages (TAMs) and suppressing growth of Lewis lung carcinoma in mice. ***Methods*** The tumor-bearing model was established by subcutaneously injecting Lewis cells to C57BL/6 mice. Then the C57BL/6 mice were divided into model group (n=8), cisplatin group (n=8), and Feiyanning granule group (n=8), and treated with corresponding drugs. The quality of life and the tumor inhibition rate were observed after 14 days. The mRNA expression of *MMP-2*, *MMP-9*, *NF-κB p65* and *STAT 3* were detected by real-time quantitative PCR (RT-qPCR). The ratios of M_1 and M_2 were measured by flow cytometry method. The expression of p-STAT 3 protein was detected by Western-Blot. ***Results*** According to the quality of life, the Feiyanning granule group was better. Feiyanning granule was able to suppress Lewis lung carcinoma growth. Compared with model group, the M_2 of Feiyanning granule group and cisplatin group were significantly lower (P<0.05). Compared with model group and cisplatin group, the M_1 of Feiyanning group was significantly higher (P<0.05). The result of RT-qPCR showed that the expressions of *MMP-2*, *MMP-9* and *NF-κB p65* mRNA in both cisplatin group and Feiyanning granule group were obviously lower

收稿日期：2017-11-29；**修回日期：**2018-02-08
作者简介：王惠玲，博士，主治医师，主要从事中医药防治糖尿病肾病的临床与基础研究。
通信作者：司海龙，博士，主治医师，主要从事中医药防治恶性肿瘤的临床与基础研究。
基金项目：上海市科委基金项目（编号：12DZ1930607）。

than those in model groups（$P<0.05$）, and the expressionsin Feiyanning granule group were lower than those in cisplatin group（$P<0.05$）. The result of Western-Blot showed that the protein expressions of p-STAT 3 in both Feiyanning granule group and cisplatin group was lower than those in model group. ***Conclusion*** Feiyanning granule can suppress Lewis lung carcinoma growth. Its mechanisms may be related to the intervention of TAMs through NF-κB and STAT 3 signal pathway.

Key words: Lewis lung carcinoma; Feiyanning granule; tumor associated macrophage（TAM）; STAT 3; NF-κB

肺癌是目前全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤[1]。临床上治疗肺癌的方式有手术、化疗、放疗、靶向及生物免疫治疗等多种手段[2]。经过数十年的发展，虽然临床上取得了较大进步，但是肺癌的总体治疗效果仍不能令人满意，患者生存期短，生存质量难以得到保障[3-4]。

中医历代典籍对于恶性肿瘤的病名集中在“积聚、癥瘕、伏梁、肥气、息贲”等疾病的论述中，在这些论述中“扶正祛邪法”占据了极其重要的位置。上海市名中医徐振晔教授总结治疗恶性肿瘤的临床经验，承接中医学经典理论“扶正祛邪”，提倡益气养精，解毒散结法治疗肺癌，并研制出治疗肺癌的肺岩宁方及肺岩宁颗粒[5-10]。前期研究发现，肺岩宁颗粒可以调节 Lewis 肺癌移植瘤模型小鼠肿瘤相关巨噬细胞（TAM）水平，并对肿瘤肺转移有明显的抑制作用[11]。本研究在此基础之上，继续采用上述移植瘤模型，观察中药肺岩宁颗粒对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤生长的影响及对 TAM 的作用。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 实验动物与细胞株

C57BL/6 纯系小鼠 24 只，雄性，体质量为（20±2）g，无特定病原体（SPF）级，由上海西普尔 - 必凯实验动物有限公司提供，许可证号：SCXK（沪）2013-0016。饲养于上海中医药大学实验中心 SPF 级动物房，室温 25 ℃，湿度 70%。

1.1.2 药品及试剂

肺岩宁颗粒，上海中医药大学附属龙华医院院内制剂研发监制，江阴天江药业有限公司生产（9.4 g/ 袋，生产批号：1411347），由生黄芪、黄精、白术、山萸肉、七叶一枝花、露蜂房和干蟾皮等中药组成。注射用顺铂，齐鲁制药有限公司生产，生产批号：1WA2A1403021B，制剂规格：20 mg/ 瓶。

流式抗体 F4/80（生产批号：4297505）以及 CD11b（生产批号：4062835）均购自美国 BD 公司，甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶（GAPDH）（生产批号：ab181602）、p-STAT 3 抗体（生产批号：ab137867）均购自美国 Abcom 公司；cDNA 合成试剂盒（生产批号：AK5903）以及荧光定量 PCR 试剂盒（生产批号：AK3601）均购自日本 TaKaRa 公司，BAC 蛋白浓度测定试剂盒购自碧云天生物技术研究所；基质金属蛋白酶（*MMP*）*-2*、*MMP-9*、信号转导和转录激活因子（*STAT*）*3*、核转录因子（*NF*）*-κB p65* mRNA 引物，GAPDH 引物由上海生工生物工程技术服务有限公司设计并合成；氯仿购自上海申翔化学试剂有限公司，Trizol 购自美国 Invitrogen 公司，异丙醇及无水酒精购自上海埃彼化学试剂公司。

1.1.3 仪器

CO_2 培养箱（SHELLAB 2306-2 型，美国 SHELLAB 公司），高速冷冻离心机（Eppendorf 5424R，德国 Eppendorf 公司），多功能酶标仪（SpectraMax M5，美国 Molecular Device 公司），显微镜及照相系统（型号：Nikon ECLIPSE 80i，日本尼康公司），倒置显微镜（型号：090-135.002，德国 Leica 公司），流式细胞仪（型号：FACSVrese，美国 BD 公司），荧光定量 PCR 仪（型号：ABI-7500，美国 ABI 公司），电泳仪（mini protean 3 cell，美国 BIO-RAD 公司），垂直板电泳转移装置（上海天能生物科技有限公司）。

1.2 荷瘤鼠造模

脱颈处死 Lewis 肺癌种鼠，用 75% 酒精浸泡，

小心剥离肿瘤，用生理盐水冲洗干净后剪成尽可能小的碎块，将生理盐水加入 200 目尼龙网上的肿瘤碎块并研磨，收集单细胞悬液，细胞计数板计数后配制成肿瘤细胞浓度为 1×10^7/ml 的液体，用 1 ml 注射器在每只 C57BL/6 小鼠右腋皮下，注射以上液体 0.2 ml，完成造模。

1.3 动物的分组和灌胃药物干预

将 24 只小鼠随机分为模型组、顺铂组、肺岩宁颗粒组，每组 8 只，各组均按造模方法造模。造模成功后，顺铂组小鼠在第 1、3、5 天腹腔注射顺铂 1 ml（含顺铂 0.1 mg）；模型组、肺岩宁颗粒组在第 1、3、5 天腹腔注射生理盐水 1 ml。第 1 天起模型组、顺铂组生理盐水灌胃 0.4 ml/d，肺岩宁颗粒组中药灌胃 0.4 ml/d（含生药 0.6 g），连续给药 14 d。

1.4 观测指标及方法

1.4.1 小鼠生存质量

观察各组小鼠毛发脱落、聚集、反应和进食量等情况，评价小鼠生存质量。

1.4.2 小鼠瘤重及抑瘤率

给药第 14 天后脱颈处死各组荷瘤小鼠，剥取瘤体，用电子天平称量瘤重，以 g 为单位，计算各组（n = 8）平均瘤重及抑瘤率。

抑瘤率（%）=（1 −试验组平均瘤重 / 模型组平均瘤重）×100%，以顺铂组、肺岩宁颗粒组为试验组。

1.4.3 肿瘤组织单细胞悬液制备及流式细胞术

将肿瘤组织从小鼠身上剥离，磷酸缓冲盐（PBS）溶液冲洗干净，取非坏死肿瘤组织 1 g, 剪成 1 mm×1 mm 的小块，将所有组织转移到离心管中，在该离心管中加入Ⅰ型胶原酶（1 mg/ml，DMEM 配制），稍加吹打以分散组织块，使其完全浸没在消化液中；将离心管置于摇床中，37 ℃，恒温孵育 2 h，震荡速度为 60 rpm，取出离心管后，静止数分钟，1 200 rpm，离心 5 min，倒上清液，PBS 加入 5 ～ 8 ml，1 200 rpm 离心 3 次，每次 5 min，用 200 目筛网过滤，将细胞重悬，即为肿瘤组织的单细胞悬液。显微镜下进行细胞计数，并调整为 1×10^6/ml，取 200 μl 上清液，加异硫氰酸荧光（FITC）-CD11b、PE-F4/80 流式抗体各 4 μl，避光孵育 30 min，4 ℃，加入 PBS 500 μl 洗两遍，将细胞重悬于 600 μl 1% 多聚甲醛中，流式细胞学检测各组（n = 6）肿瘤组织中 M_1 及 M_2 型巨噬细胞表达情况。

1.4.4 实时荧光定量聚合酶链反应（RT-qPCR）

行 RT-qPCR 检测各组（n = 6）肿瘤组织中 *MMP-2*、*MMP-9*、*STAT 3*、核因子（*NF*）*-κB p65* mRNA 表达。配 20 μl 反应体系：Premix Ex Taq Ⅱ（2×）10 μl，Rnase-free water 6 μl，上游引物（10 μmol/L）0.8 μl，下游引物（10 μmol/L）0.8 μl，模板 cDNA 2 μl，ROX Reference DyeⅠⅠ（50×），此反应体系可加入 100 ng cDNA，同一样本同时作 GAPDH 内参 PCR。引物序列见表 1。将所得 CT 值按照 $2^{-\triangle CT}$ 的方法进行处理后，再进行统计学分析。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

		碱基序列（5' 到3'）	长度/bp
MMP-2	前端	CACCACCGAGGACTATGACC	125
	后端	ACTTGTTGCCCAGGAAAGTG	
MMP-9	前端	AGACGACATAGACGGCATCC	116
	后端	TGGGACACATAGTGGGAGGT	
STAT 3	前端	TAACATTCTGGGCACGAACA	114
	后端	CCTCCATTCCCACATCTCTG	
NF-κB p65	前端	GCTTTCGCAGGAGCATTAAC	118
	后端	AGAAGCTGGAGATGGAAGCA	

1.4.5 蛋白质印迹法

脱颈处死荷瘤小鼠，剥取皮下实体瘤瘤块，切取小鼠肿瘤组织放在液氮中冻存。检测时肿瘤组织在充分研磨后用裂解液提取组织蛋白，使用 BCA 法检测磷酸化 STAT（p-STAT）3 蛋白浓度。将蛋白变性，然后在 10% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）中分离，后采用湿转法将蛋白电转移到聚偏二氟乙烯膜，封闭，孵育一抗、二抗，最后经化学发光法显影并摄片。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，三组间比较采用单因素方差分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生存质量

随着瘤体的生长，各组小鼠都有不同程度的毛发脱落、聚集、反应迟缓和进食量减少等现象，与模型组、顺铂组比较，肺岩宁颗粒组小鼠在毛发脱落、聚集、反应迟缓和进食量减少方面较前两组好，生存质量相对较好。

2.2 瘤重及抑瘤率

与模型组相比，顺铂组、肺岩宁颗粒组瘤重均减少，且差异有统计学意义（$P<0.05$）；顺铂组与肺岩宁颗粒组比较，前者抑瘤率更高，瘤重降低更显著，且差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 2 各组瘤重及抑瘤率比较（$\bar{x}\pm s$，$n=8$）

Table 2 Comparison of tumor weight and tumor suppressor rate among three groups（$\bar{x}\pm s$，$n=8$）

组别	瘤重/g	抑瘤率/%
模型组	$3.61\pm0.49^{\Delta}$	–
顺铂组	$1.83\pm0.37^{*}$	49.29
肺岩宁颗粒组	$2.56\pm0.54^{*\Delta}$	29.09^{Δ}

与模型组相比，$^{*}P<0.05$，与顺铂组相比，$^{\Delta}P<0.05$

vs model group, $^{*}P<0.05$, *vs* cisplatin group, $^{\Delta}P<0.05$

2.3 *MMP-2*、*MMP-9*、*STAT 3*、*NF-κB p65* mRNA 表达

RT-qPCR 检测发现，与模型组相比，顺铂组、肺岩宁颗粒组肿瘤组织中 *MMP-2*、*MMP-9* 和 *NF-κB p65* mRNA 表达均降低，且差异有统计学意义（$P<0.05$）；肺岩宁颗粒组与顺铂组比较，前者上述指标表达更低（$P<0.05$），见表 3。

2.4 M_1 及 M_2 型巨噬细胞

流式细胞学检测发现，与模型组相比，顺铂组、肺岩宁颗粒组 M_2 减少，且差异有统计学意义（$P<0.05$），但顺铂组与肺岩宁颗粒组间差异无统计学意义（$P>0.05$）；与模型组相比，顺铂组 M_1 无明显变化（$P>0.05$），而肺岩宁颗粒组 M_1 较模型组、顺铂组均增加（$P<0.05$），见表 4。

表 3 各组 *MMP-2*、*MMP-9*、*STAT 3*、*NF-κB* p65 mRNA 表达比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Table 3 Comparison of *MMP-2*, *MMP-9*, *STAT 3* and *NF-κB p65* mRNA among three groups（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	*MMP-2*	*MMP-9*	*STAT 3*	*NF-κB p65*
模型组	$1.00\pm0.03^{\Delta}$	$1.00\pm0.02^{\Delta}$	1.02 ± 0.20	$1.00\pm0.04^{\Delta}$
顺铂组	$0.46\pm0.03^{*}$	$0.54\pm0.02^{*}$	0.85 ± 0.23	$0.51\pm0.02^{*}$
肺岩宁颗粒组	$0.16\pm0.02^{*\Delta}$	$0.14\pm0.02^{*\Delta}$	0.89 ± 0.20	$0.21\pm0.03^{*\Delta}$

与模型组相比，$^{*}P<0.05$，与顺铂组相比，$^{\Delta}P<0.05$

vs model group, $^{*}P<0.05$, *vs* cisplatin group, $^{\Delta}P<0.05$

表 4 各组 M_1 及 M_2 型巨噬细胞比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

Table 4 Comparison of M_1 and M_2 macrophages among three groups（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	M_1/%	M_2/%
模型组	6.70 ± 1.45	7.63 ± 0.64
顺铂组	5.72 ± 0.46	$5.47\pm0.89^{*}$
肺岩宁颗粒组	$17.12\pm0.90^{*\Delta}$	$5.00\pm0.77^{*}$

与模型组相比，$^{*}P<0.05$，与顺铂组相比，$^{\Delta}P<0.05$

vs model group, $^{*}P<0.05$, *vs* cisplatin group, $^{\Delta}P<0.05$

2.5 p-SATA 3 蛋白表达

蛋白质印迹法检测显示，与模型组相比，顺铂组、肺岩宁颗粒组肿瘤组织中 p-STAT 3 蛋白表达均有降低趋势，见图 1。

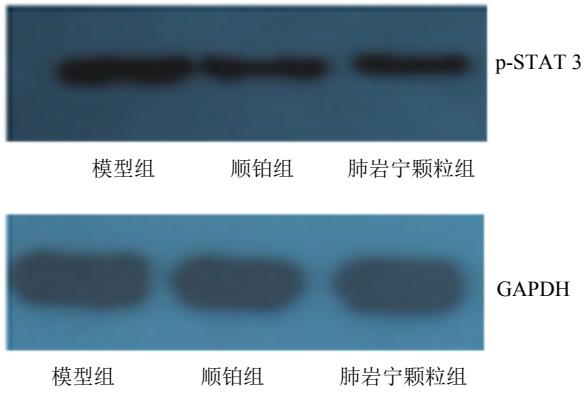


图 1 各组 p-STAT 3 蛋白表达

Figure 1 Expression of p-STAT 3 protein among three groups

3 讨论

上海市名中医、肿瘤名家徐振晔教授依据近四十年的临床经验，倡益气养精、解毒散结法治疗肺癌，研制出肺岩宁方，临床及试验研究取得较好结果。在此基础之上，经过剂型改良，制成肺岩宁颗粒，主要用于原发性肺癌的治疗。前期动物试验和临床观察表明，肺岩宁颗粒对肺癌有良好的治疗效果[11]。本研究结果显示，肺岩宁颗粒组小鼠较顺铂组、模型组有着较好的生存质量，在抑制肿瘤生长方面，顺铂组表现出了更高的抑瘤率，但肺岩宁颗粒组也显示了一定的抑制肿瘤生长的作用。

TAM 作为肿瘤微环境中浸润在肿瘤组织周围最多的免疫细胞，是肿瘤微环境中关键成分。大量研究显示，TAM 能促进肿瘤生长、侵袭和转移，促进肿瘤血管生长，细胞外基质重塑，以及免疫抑制作用[12-15]。当巨噬细胞被召唤到肿瘤微环境中，会由不同的细胞因子诱导分化成 M_1 型（经典激活的巨噬细胞）或 M_2 型（选择性活化的巨噬细胞）。M_1 对肿瘤细胞具有抑制作用，M_2 对肿瘤细胞具有促进作用，后者同时分泌 MMP-2、MMP-9[16]。此外，激活的 NF-κB 进入到细胞核，与 DNA 模块上特异蛋白相结合，经过转录、生成、释放多种细胞因子，广泛地参与恶性肿瘤的发生、发展及生长转移过程。本研究流式细胞学检测肿瘤组织中 M_1 及 M_2 比例发现，顺铂组、肺岩宁颗粒组 M_2 的表达均降低，且与模型组比较差异有统计学意义（$P < 0.05$），提示两者均可抑制 M_2；顺铂组与模型组比较 M_1 的表达无明显变化（$P > 0.05$），而肺岩宁颗粒组 M_1 的表达比模型组及顺铂组均增加（$P < 0.05$），提示肺岩宁颗粒可以抑制 M_2 表达还可促进 M_2 向 M_1 转化，这可能是其具有更好抑制肿瘤转移作用的依据所在。RT-qPCR 检测肿瘤组织中 *MMP-2*、*MMP-9* 和 *NF-κB p65* mRNA 的表达发现，顺铂组、肺岩宁颗粒组肿瘤组织中上述指标表达均降低，且与模型组比较差异有统计学意义（$P < 0.05$）；肺岩宁颗粒组与顺铂组比较，前者上述指标表达更低（$P < 0.05$）。

研究认为，STAT 3 在肿瘤细胞内有重要的作用，其最主要的是传递信号功能，把细胞外发生的信号传递到肿瘤细胞的细胞核中。 STAT 3 磷酸化为 p-STAT 3，多种因素能引发 STAT 3 的磷酸化。p-STAT 3 进入细胞核内，通过调节靶基因的表达上调或下降，进一步影响体内的生理、病理过程[17]。本研究结果显示，与模型组比较，顺铂组和肺岩宁颗粒组 *STAT 3* mRNA 的表达更低，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）。然而，蛋白质印迹法检测显示，与模型组相比，顺铂组、肺岩宁颗粒组肿瘤组织中 p-STAT 3 蛋白表达均有降低趋势，提示，肺岩宁颗粒可能通过 NF-κB、STAT 3 干预 TAM。

4 结论

肺岩宁颗粒具有抑制肺癌肿瘤细胞生长的作用，这种作用可能与通过 NF-κB、STAT 3 信号通路干预 TAM，抑制 M_2，促进 M_2 向 M_1 转化，从而抑制 MMP-2、MMP-9 和 NF-κB 的产生有关。

参考文献：

[1] Zhou BO, Nie J, Yang W, *et al*. Effect of hydrothorax EGFR gene mutation and EGFR-TKI targeted therapy on advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Oncology Letters, 2016, 11(2): 1413-1417.

[2] 马美丽, 钟华, 钱嘉琳, 等. 肺癌的免疫治疗进展[J]. 世界临床药物, 2015, 36(4): 217-223.

[3] 宋勇, 杨雯. 2014 年晚期非小细胞肺癌内科治疗进展[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(1): 10-15.

[4] 姜彪, 李积德, 赵君慧, 等. 非小细胞肺癌治疗进展[J]. 社区医学杂志, 2012, 10(9): 10-12.

[5] 郑展, 王菊勇, 王青, 等. 肺岩宁颗粒对 Lewis 肺癌细胞周期 G1/S 检测点信号通路中 MDM2-P53 生物轴的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(5): 70-74.

[6] 郑展, 王菊勇, 徐振晔. 肺岩宁颗粒干预细胞周期 G_1/S 检测点调控信号抗 Lewis 肺癌细胞增殖的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1018-1022.

[7] 龚亚斌, 徐振晔. 徐振晔教授治疗晚期非小细胞肺癌经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(1): 12-14.

[8] 徐振晔. 益气养精为主分阶段治疗晚期非小细胞肺癌的探

索[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(4): 1-4.

[9] 邓海滨, 王中奇, 赵晓珍, 等. 肺岩宁颗粒治疗精气两亏型中晚期非小细胞肺癌的临床随机安慰剂对照研究[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(6): 40-43.

[10] 邓海滨, 王中奇, 徐振晔. 肺岩宁方对人脐静脉内皮细胞增殖、迁移及管腔形成的影响[J]. 中西医结合学报, 2009, 7(3): 255-260.

[11] 司海龙, 王立芳, 徐振晔, 等. 肺岩宁颗粒对Lewis肺癌小鼠肿瘤相关巨噬细胞及肿瘤转移的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(3): 47-52.

[12] Kim J, Bae JS. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016: 6058147.

[13] Belgiovine C, D'Incalci M, Allavena P, *et al*. Tumor-associated macrophages and anti-tumor therapies: complex links[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(13): 2411-2424.

[14] 张庆勇, 朱武飞, 王群兴. 肿瘤相关巨噬细胞与肿瘤的发生发展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(1): 106-108.

[15] 冯稳. 肿瘤相关巨噬细胞与食管鳞癌浸润, 转移及脉管生成的关系研究[D]. 郑州大学, 2012.

[16] Deng R, Wang S, Yin T, *et al*. Dimethyl sulfoxide suppresses mouse 4T1 breast cancer growth by modulating tumor-associated macrophage differentiation[J]. J Breast Cancer, 2014, 17(1): 25-32.

[17] Zimmers TA, Fishel ML, Bonetto A. STAT 3 in the systemic inflammation of cancer cachexia[J]. Semin Cell Dev Biol, 2016, 54(1): 28-41.

（责任编辑：赵绪韬）

九价人乳头状瘤病毒疫苗有条件批准上市

(2018-04-29) [2018-05-04] http://cnda.cfda.gov.cn/WS04/CL2056/227881.html

为加快新药进口注册进程，满足公众用药需求，按照中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》有关要求，2018 年 4 月 28 日，国家药品监督管理局有条件批准用于预防宫颈癌的九价人乳头状瘤病毒疫苗（以下简称 HPV 疫苗）上市。

收到九价 HPV 疫苗进口注册申请后，国家药监局将其纳入优先审评程序，多次就产品在境外临床数据及上市后安全监测情况与企业沟通交流，并基于之前四价 HPV 疫苗获批数据的基础，有条件接受境外临床试验数据，与境外临床数据相桥接，在最短时间内，有条件批准了产品的进口注册。同时，国家药监局要求企业制定风险管控计划，按要求开展上市后研究工作。

HPV 疫苗是全球首个把癌症作为适应症列入说明书的疫苗。我国批准的九价 HPV 疫苗由 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型、58 型 HPV 的主要衣壳蛋白组成的病毒样颗粒经高度纯化、混合制成。该疫苗适用于 16 到 26 岁的女性，用于预防 HPV 引起的宫颈癌、外阴癌、阴道癌、肛门癌、生殖器疣、持续感染、癌前病变或不典型病变。对此次批准上市产品或四价 HPV 疫苗的活性成分或任何辅料成分有超敏反应者禁用；注射此次批准上市产品或四价 HPV 疫苗后有超敏反应症状者，不应再次接种本品。

至此，全球已经上市使用的所有 HPV 疫苗品种在我国均有供应，能更好地满足公众对疫苗接种的不同需求，为宫颈癌的预防提供了新的有效手段。