DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.11.017

黄芪多糖在宫颈癌化疗中增效作用的研究

陈开艳[1],杨伟[2],赵彩[2],秦娟[3]
(1.贵州医科大学,贵州 贵阳 550025;2.贵州中医药大学,贵州 贵阳 550000;
3.贵州医科大学附属妇女儿童医院,贵州 贵阳 550001)

摘要:目的 研究黄芪多糖(Astragalus polysaccharide,APS)对宫颈癌裸鼠移植瘤化疗的增效作用,并分析其作用机制。方法 体外培养人宫颈癌 Hela 细胞,接种于裸鼠右侧背部近腋窝处皮下,将荷瘤小鼠随机分为 8 组:空白组、化疗组[顺铂(Cisplatin,DDP)]、低剂量 APS 组(50 mg/kg)、中剂量 APS 组(100 mg/kg)、高剂量 APS 组(200 mg/kg)、(低、中、高剂量 APS)+DDP 组(联合组)。观察治疗期间荷瘤裸鼠的一般状况以及肿瘤生长情况,计算肿瘤生长抑制率,通过免疫组化(Immunohistochemistry,IHC)及蛋白质印迹法(Western blotting,WB)检测肿瘤组织中葡萄糖调节蛋白 78(Glucose-regulated protein78,GRP78)、增强子结合蛋白同源蛋白(C/EBP homologous protein,CHOP)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3(Cysteinyl aspartate specific protease 3,Caspase-3)、微管相关蛋白 1 轻链 3-Ⅱ(Microtubule-associated protein light chain 3 beta type Ⅱ,LC3-Ⅱ)蛋白的表达。结果 与 DDP 组比较,经 APS 干预后的裸鼠活动增加,皮肤、毛发光泽度增加,消瘦程度明显好转、体质量增加;联合组的瘤体质量明显下降($P<0.01$)。光镜见:联合组瘤体组织细胞核数量明显减少、大量细胞核减少、碎裂。联合组蛋白 GRP78、CHOP、Caspase-3、LC3-Ⅱ表达水平均呈剂量依赖性增加趋势($P<0.01$)。结论 APS 可通过减轻内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)、刺激线粒体发生自噬、促进肿瘤细胞凋亡,降低宫颈癌细胞的化疗耐药性,具有增效减毒作用。

关键词:黄芪多糖;宫颈癌;化疗增效;内质网应激;自噬
中图分类号:R285.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-7717(2025)11-0074-07

基金项目:国家自然科学基金项目(81860328);贵阳市科技局项目(筑科合〔2022〕-4-11 号)
作者简介:陈开艳(1984-),女,贵州贵阳人,主治医师,硕士在读,研究方向:妇科肿瘤与生殖内分泌。
通讯作者:秦娟(1980-),女,贵州贵阳人,主任医师,硕士研究生导师,博士,研究方向:妇科肿瘤及生殖内分泌。E-mail:ant000999@163.com。

[21] 栾素娴,孙平平,张玉花,等. 坤泰胶囊对在体外受精-胚胎移植中卵巢低反应患者的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2017,37(12):1439-1442.
[22] DUAN W X,CHENG Y Y. Sequential therapy for kidney-tonifying *via* traditional Chinese medicine effectively improves the reproductive potential and quality of life of women with decreased ovarian reserve:a randomized controlled study[J]. Am J Transl Res,2021,13(4):3165-3173.
[23] 王慧,李玉洁,陈帆,等. 坤泰胶囊对小鼠子宫内膜容受性影响的研究[J]. 重庆医学,2016,45(18):2464-2466.
[24] 陈因芝,杨冬梅,张贤. 坤泰胶囊联合黄体酮治疗黄体功能不全性不孕的临床疗效[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(4):686-689.
[25] 李风和,罗金,张怡,等. 两种商品化开放式冷冻载杆对冻融周期胚胎移植结局影响的比较[J]. 武汉大学学报(医学版),2021,42(1):108-112.
[26] 李楠,覃梅,牟联俊,等. 三种冷冻载杆对冷冻胚胎临床结局影响的研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(8):124-125,128.
[27] 张坤智,晁园,孙晓晴,等. 生育力保存中玻璃化冷冻载杆的研究趋势及监管挑战[J]. 医疗卫生装备,2023,44(1):81-86.
[28] 黄玲玲,谢琦琦,夏雷震,等. 坤泰胶囊联合 PPOS 方案在 IVF/ICSI 预期卵巢低反应患者中的应用疗效:一项回顾性队列研究[J]. 中华生殖与避孕杂志,2024,44(9):916-921.
[29] 赵杰,刘芳,陈秀娟. 中成药对 PCOS 病人行体外受精-胚胎移植中的效果研究[J]. 内蒙古医科大学学报,2018,40(5):461-464.
[30] HUANG L,WANG L M,BAO H L,et al. Traditional Chinese medicine Dingkun Pill facilitates uterine receptivity for implantation in mice[J]. Biol Reprod,2019,101(4):695-703.
[31] LIU Q,LIN F X,MIAO C Y,et al. Chinese medicine Jianpi Antai formula improves pregnancy outcomes of *in vitro* fertilization-embryo transfer in infertile women[J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban,2024,53(3):306-312.
[32] 郜秋花. 坤泰胶囊联合注射用绒促性素治疗排卵障碍性不孕的临床观察[J]. 实用中西医结合临床,2024,24(2):105-108.
[33] 栾素娴,崔青,张玉花,等. 坤泰胶囊在卵巢储备功能降低的不孕症患者中的应用[J]. 中成药,2017,39(6):1318-1320.
[34] 李城,赵海滨,李梅,等. 新型管式冷冻载体在人类胚胎库管理方面的应用[J]. 现代妇产科进展,2017,26(9):695-698.
[35] VENETIS C A. Pro:Fresh versus frozen embryo transfer. Is frozen embryo transfer the future?[J]. Hum Reprod,2022,37(7):1379-1387.
[36] BERGENHEIM S J,SAUPSTAD M,PISTOLJEVIC N,et al. Immediate versus postponed frozen embryo transfer after IVF/ICSI:a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update,2021,27(4):623-642.

Study on Synergistic Effect of Astragalus Polysaccharide in Chemotherapy of Cervical Cancer

CHEN Kaiyan[1], YANG Wei[2], ZHAO Cai[2], QIN Juan[3]
(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China;
2. Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, Guizhou, China;
3. Women and Children's Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang 550001, Guizhou, China)

Abstract: *Objective* To study the synergistic effect of Astragalus polysaccharide (APS) on chemotherapy for cervical cancer transplanted tumor in nude mice, and to analyze its mechanism. *Methods* Human cervical cancer Hela cells were cultured in vitro and inoculated into the subcutaneous area of the right back near the armpit of nude mice. The tumor-bearing mice were randomly divided into eight groups: blank group, chemotherapy group (cisplatin, DDP), APS low dose group (50 mg/kg), APS medium dose group (100 mg/kg), APS high dose group (200 mg/kg), APS low, medium and high dose + DDP group (combination group). The general condition and tumor growth of tumor-bearing nude mice were observed during treatment, the tumor growth inhibition rate was calculated, and the expressions of glucose-regulated protein 78 (GRP78), C/EBP homologous protein (CHOP), Caspase-3 Cysteinyl aspartate specific protease 3), microtubule-associated protein light chain 3 beta type Ⅱ (LC3-Ⅱ) proteins in immunohistochemical and western blot tumor tissues were detected. *Results* Compared with DDP group, after APS intervention, the activity of nude mice increased, the glossiness of skin and hair increased, the degree of wasting improved significantly, and the body weight increased. The tumor mass of combination group decreased significantly ($P<0.01$). The number of nuclei in the tumor tissue of the combination group significantly decreased, with a large number of nuclei reduced and fragmented. The expression levels of GRP78, CHOP, Caspase-3 and LC3-II in the combination group showed a dose-dependent increase trend ($P<0.01$). *Conclusion* APS can alleviate endoplasmic reticulum stress (ERS), stimulate mitochondria autophagy, promote tumor cell apoptosis, reduce chemotherapy resistance of cervical cancer cells, and has a synergistic and toxic effect.

Keywords: Astragalus polysaccharide; aervical cancer; chemotherapeutic enhancement; ERS; autophagy

宫颈癌是常见的女性生殖系统恶性肿瘤。铂类化疗药物是宫颈癌患者治疗的有效手段,但其具有细胞非特异性,且化疗疗程长,容易发生耐药性,同时会杀伤人体正常细胞,引起骨髓抑制等一系列不良反应[1]。因此,降低化疗药不良反应、增加化疗敏感性,为宫颈癌患者寻找更加安全有效的治疗方法已成为本病治疗的迫切需要。近年来,中药及其有效成分治疗宫颈癌已成为临床研究的重点。中药及其有效成分不仅可以抑制肿瘤的侵袭和转移,诱导肿瘤细胞凋亡,还能增加肿瘤细胞对化疗的敏感性,改善化疗导致的不良反应,提高治疗效果[2-4]。本研究通过宫颈癌 Hela 细胞建立裸鼠移植瘤模型,观察黄芪多糖(Astragalus polysaccharide, APS)对顺铂化疗的增效作用及可能分子机制,为 APS 联合化疗的临床应用提供实验依据,也为临床治疗宫颈癌寻找更安全有效的治疗手段和策略提供参考。

1 材料与方法

1.1 *材料* (1)细胞及小鼠:人宫颈癌 Hela 细胞株购买于贵州医科大学细胞分子微生物实验室。BALB/c-Nude 雌性裸鼠购买于北京维通利华实验动物技术有限公司。动物实验经过贵州医科大学伦理审查委员会批准,编号 2305194。(2)实验药物:注射用黄芪多糖冻干粉购买于贵州奥怡生物技术有限公司。(3)试剂及设备:增强子结合蛋白同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (Cysteinyl aspartate specific protease 3, Caspase-3)、葡萄糖调节蛋白 78 (Glucose-regulated protein78, GRP78)、微管相关蛋白 1 轻链 3-Ⅰ/Ⅱ (Microtubule-associated protein light chain 3 beta type Ⅰ/Ⅱ, LC3-Ⅰ/Ⅱ)抗体购买于 Affinity 公司、二抗购买于北京中衫金桥生物技术有限公司、一抗稀释液购买于上海碧云天生物技术有限公司;TS-12A 生物组织自动脱水机(湖北省孝感市宏业医用仪器有限公司)、ZD-BMJ 生物组织包埋机(卓的仪器设备上海有限公司)、凝胶成像系统(Blo-RAO Gel Doc 2000)、核酸蛋白分析仪(BECKMAN DU640)。

1.2 *药物配置* (1)将注射用 APS 冻干粉、顺铂冻干粉分别溶于生理盐水中,配置成 10 mL 的母液,经 0.22 μm 微孔过滤器过滤,4 ℃保存备用。(2)药物浓度设置:低、中、高剂量组分别予 APS 溶液 50、100、200 mg/kg 浓度腹腔注射[5],给药 1 次/d,连续使用 14 d;DDP 组予 5 mg/kg DDP 溶液腹腔注射,给药 2 次/周[6],给药周期 14 d。

1.3 *动物实验* 人宫颈癌细胞 Hela 按常规方法复苏培养,搜集长满瓶壁约 85% 的 Hela 细胞,0.9% 生理盐水混悬成 1×10^7 个/mL 细胞悬液,移至 EP 管带入动物房备用。100 μL 的 Hela 细胞悬液注射于裸鼠右侧背部近腋窝处皮下。建模成功后,随机将宫颈癌裸鼠分成 8 组,分别为空白组(5 只)和化疗组(DDP 组)(7 只)、低、中、高剂量 APS 组(各 7 只),低、中、高剂量 APS + DDP 组(各 7 只)。空白组予等剂量的生理盐水腹腔注射。APS + DDP 组先注射 DDP,2 h 后再予 APS 腹腔注射。

给药期间每日观察裸鼠皮毛、精神、饮食、活动等情况,隔天 1 次称重,测量裸鼠移植瘤长短径。14 d 后称重裸鼠、处死后测量移植瘤长短径、取肿瘤及内脏组织并称重。多聚甲醛固定组织,HE 染色进行病理分析;部分瘤体组织暂存于 -80 ℃冰箱中,用于免疫组织化学法和 Western Blot 检测相关蛋白。

移植瘤体积计算公式:瘤体积 $V=0.5\ ab^2$ (a 为瘤体相对长径,b 为瘤体相对短径)。

抑瘤率 =（空白组平均瘤体质量 - 实验组平均瘤体质量）/空白组平均瘤体质量 ×100%。

1.4 HE 染色 瘤体组织放入梯度乙醇充分水化，包埋、凝固、修剪蜡块，置于 60 ℃的电热恒温鼓风干燥箱中。放置于二甲苯溶液中脱蜡，再置于无水乙醇及蒸馏水中水化、着色、透明处理，晾干。烘干染色后切片，载玻片固定，中性树胶封片，置于显微镜下观察。

1.5 免疫组化（Immunohistochemistry，IHC）检测 切片脱蜡后透明处理，加 HRP 阻断剂（Amisulpride - Peroxidase Conjugate）孵育，修复后滴加封闭血清、孵育；加入一抗，4 ℃过夜，次日复温、冲洗，加入 HRP 标记山羊抗兔（IgG），冲洗；显色，显微镜下观察，洗净后烘干苏木素染液复染，梯度酒精脱水、晾干，透明处理、晾干、封片，显微镜观察。

1.6 蛋白免疫印迹法（Western blotting，WB）分析 取适量瘤体组织，研磨、裂解、高速离心，吸取上清液，二辛可酸（Bicinchoninic acid，BCA）法测定蛋白浓度；100 ℃变性蛋白，上样后经 SDS - PAGE 凝胶电泳分离蛋白并转至聚偏二氟乙烯（Polyvinylidene fluoride membrane，PVDF）膜，洗涤、封闭，一抗孵育 4 ℃过夜。次日孵育二抗。常规方法显影，成像系统进行图像处理，Image J 分析。

1.7 统计学方法 所有实验均重复进行 3 次，采用 SPSS 26.0 对所有数据进行统计分析，计量资料均以平均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果与分析

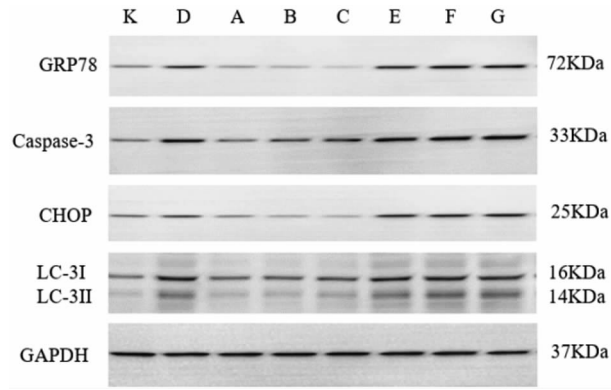
2.1 APS 联合 DDP 体内抗宫颈癌有增效减毒作用 （1）平均瘤体积：给药前各组裸鼠平均瘤体积差异无统计学意义（$P>0.05$）；给药后，相比于空白组各组裸鼠移植瘤体积均有不同程度的缩小。高剂量 APS + DDP 组差异有统计学意义（$P<0.01$），见插页 X 图 1。

（2）裸鼠抑瘤率：与空白组相比，各治疗组裸鼠平均瘤体质量均明显降低。与 DDP 组比较，（低、中、高剂量）APS + DDP 组瘤质量随剂量增加呈降低趋势，见插页 X 图 2。

（3）裸鼠一般情况：空白组裸鼠精神饮食及活动度无明显异常；DDP 组裸鼠随着药物使用次数的增加，出现精神萎靡，行动迟缓，喜静恶动，皮肤逐渐粗糙，毛发稀疏暗沉，形体消瘦；APS 组裸鼠较空白组体重增加，活动正常，皮肤、毛发光泽度正常。APS + DDP 联合用药的各组裸鼠体质量较空白组降低、较 DDP 组增加，活动度可，精神饮食无明显异常，见插页 X 图 3。结果显示，DDP 联合 APS 体内抗宫颈癌具有显著的增效减毒作用。

2.2 HE 染色观察瘤体组织的细胞形态 光镜观察宫颈癌裸鼠移植瘤瘤体组织：空白组细胞呈现不规则条索状或团块状分布，细胞核增大，异型性明显，呈圆形或卵圆形（插页 XI 图 4K）；DDP 组细胞异型性更突出，呈片状分布，有颗粒形、圆形、月牙形、蝌蚪形等不规则形状，部分细胞质与细胞核分离，细胞核着色更深、固化、碎片化（插页 XI 图 4D）；APS 组可见不同程度细胞固化挛缩及细胞核碎裂（插页 XI 图 4A、B、C）；APS + DDP 组细胞核内出现不同程度空泡状结构，大量细胞核碎裂（插页 XI 图 4E、F、G）。

2.3 IHC 检测瘤体组织中 ERS 和自噬相关蛋白 空白组 GRP78、CHOP、Caspase - 3、LC3 - Ⅱ 蛋白在细胞核及细胞质内呈阳性低表达；APS 组随药物浓度增加呈散在阳性低表达到阳性高表达；DDP 组呈弥漫性阳性高表达；联合组随药物浓度增加呈斑片状阳性高表达到斑片状弥散性阳性高表达，见插页 XII 图 5。与 DDP 组相比，联合组表达水平均明显增加，差异均有显著统计学意义（$P<0.01$），见插页 XI 图 6、插页 XI 图 7。



注：K 空白组；D DDP 组；A 低剂量 APS 组；B 中剂量 APS 组；C 高剂量 APS 组；E 低剂量 APS + DDP 组；F 中剂量 APS + DDP 组；G 高剂量 APS + DDP 组。

图 8 宫颈癌裸鼠瘤组织 GRP78、CHOP、Caspase - 3、LC3 - Ⅱ 蛋白表达趋势

2.4 WB 检测瘤体组织中 ERS 和自噬相关蛋白 与空白组比较，DDP 组 GRP78、CHOP、Caspase - 3、LC3 - Ⅱ 蛋白表达水平明显增加，见图 8，差异有显著统计学意义（$P<0.01$）；与 DDP 组相比，联合组表达水平呈剂量依赖性增加，差异均有显著统计学意义（$P<0.01$），见插页 XI 图 9、插页 XI 图 10。

3 讨论

近年来，宫颈癌发病率仍然很高，传统治疗方式有限，放化疗不良反应大、耐药性发生率高，因此，迫切需要寻找新的治疗药物或方式。近年来，中药及其有效成分辅助治疗肿瘤已成为临床研究热点，其不仅可以抑制肿瘤，还能提高患者免疫功能，缓解机体耐药性，改善不良反应[7]。从中药黄芪中提取的黄芪多糖，具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、保护肝脏、延迟衰老等多种作用[8-10]。可以通过线粒体途径，调节多种凋亡相关蛋白的表达水平，诱导肿瘤细胞发生凋亡[11-13]。有研究[14]发现灵芝多糖能使小鼠肿瘤体积显著缩小，抑制宫颈癌荷瘤鼠肿瘤生长；枸杞多糖可抑制人宫颈癌 HeLa 细胞增殖，促进细胞凋亡[15]。

葡萄糖调节蛋白（GRP78）和增强子结合蛋白同源蛋白（CHOP）是内质网应激 2 个相关标志性蛋白。GRP78 参与维持内质网稳态，在肿瘤组织中呈现高表达[16]，反映了肿瘤组织分化、迁移、凋亡程度，有助于抑制肿瘤细胞凋亡，诱导肿瘤细胞产生耐药性[17]。使用抑制剂干扰 GRP78，可提高肿瘤细胞对化疗药的敏感性[16]。CHOP 是 ERS 诱导凋亡途径的重要蛋白，呈高表达，促进细胞凋亡，提高自噬程度，降解错误折叠蛋白和损伤的内质网[18]，又称为损伤诱导基因，抑制其表达可减轻 ERS。雷公藤内酯醇可上调 CHOP 蛋白表达，促使人多发性骨髓瘤细胞发生凋亡[19]。APS 可使 CHOP 蛋白表达水平下降，减轻缺氧导致的乳鼠心肌细胞损伤，抑制 ERS 介导的细胞凋亡和炎症反应[20]。大量研究显示[21]，宫颈癌组织中 GRP78、CHOP 均呈现高表达，APS 呈浓度依赖性抑制 GRP78、CHOP 蛋白的表达水平，减轻内质网中错误蛋白质的堆积，保护正常细胞不受损伤[22]。Caspase - 3 参与细胞凋亡过程，APS

可呈剂量依赖性地抑制地塞米松诱导的 MC－3T3－E1 成骨细胞中 Caspase－3 蛋白表达，从而抑制成骨细胞增殖[23]。自噬在不同的肿瘤发展阶段，作用也可能不同，对多药耐药基因的形成及维持搭建了一种保护性机制，从而降低了细胞的敏感度，使肿瘤细胞产生耐药[24]。化疗药物如 MTX、紫杉醇、DDP、多柔比星等诱导了自噬的发生，自噬也影响化疗药物的细胞凋亡作用[25]，肿瘤化疗与自噬之间存在着相互影响的通路关系。因此，抑制自噬可能会增加肿瘤细胞对化疗的敏感性[26]。LC3－Ⅱ是自噬体的标记性蛋白，有研究显示，LC－3 的表达水平与宫颈癌的级别和分化程度有关[27]；黄芪多糖可以调节自噬相关蛋白，从而增加 HeLa 细胞对顺铂化疗的敏感性[28]。

本实验通过建立宫颈癌裸鼠移植瘤模型，观察 APS 和 DDP 药物治疗前后裸鼠的一般情况、体质量、瘤体积、瘤体质量和抑瘤率的变化情况；通过 IHC 和 Western Blot 法检测 APS 和 DDP 药物使用前后各组宫颈癌裸鼠移植瘤组织中相关蛋白的表达水平，结果显示：APS 在单独使用时宫颈癌裸鼠移植瘤的生长受到抑制，裸鼠一般情况良好、体质量增加，与 DDP 联合用药时体内移植瘤的生长受到抑制更加明显，且改善了裸鼠一般情况，体质量降低不明显，APS 具有减毒作用。使用 DDP 作用于宫颈癌细胞时 GRP78、CHOP、Caspase－3、LC3－Ⅱ呈高表达；单独使用 APS 时下调上述蛋白；APS 与 DDP 联用时呈剂量依赖性递增。该研究结果表明：APS 可能通过减轻内质网应激反应、刺激线粒体发生自噬，促使宫颈癌细胞发生凋亡；DDP 联用 APS 可以明显增加 DDP 的化疗效应，从而抑制宫颈癌发展。

综上所述，APS 不仅可以在体内抑制宫颈癌裸鼠移植瘤生长，与 DDP 连用时还能增加对肿瘤的敏感性，同时维持小鼠一般情况的稳定，减轻 DDP 对机体的不良影响，具有增效和减毒的作用。

参考文献

[1] 张海平，赵慧峰，夏红蕾. 贞芪扶正颗粒辅助治疗宫颈癌的临床观察[J]. 中国药房，2017，28(9)：1174－1177.
[2] 何瑞荣，胡润凯，韩伟超，等. 黄芪甲苷调控 JAK2/STAT3 信号通路增强宫颈癌 HeLa 细胞对紫杉醇的化疗敏感性[J]. 中医学报，2022，37(12)：2649－2656.
[3] 李艳川，石紫云，任朵梅，等. 黄芪多糖对放射治疗和化学治疗宫颈癌患者免疫功能和不良反应的影响[J]. 新乡医学院学报，2020，37(6)：580－583，587.
[4] 王玲，张建果，陈兵，等. 黄芪联合丹参注射液促进异环磷酰胺治疗老年宫颈癌患者增效减毒的机制[J]. 中国老年学杂志，2017，37(5)：1162－1164.
[5] 王永清，韩媛媛，韩德兰，等. 黄芪多糖联合顺铂对 Lewis 肺癌小鼠的抑瘤作用及其机制[J]. 山东医药，2017，57(44)：39－41.
[6] 齐彦爽. 黄芪总黄酮联合顺铂对 Lewis 肺癌小鼠的抗癌作用研究[D]. 太原：山西大学，2019.
[7] 屈子怡. 黄芪多糖联合化疗对晚期 NSCLC 的临床疗效及相关机制研究[D]. 天津：天津中医药大学，2022.
[8] WANG X Y，WANG R C，QU Z Y，et al. Advances on immunoregulation effect of Astragalus polysaccharides[J]. Front Nat Prod，2022，1：971679.
[9] WANG J，JIA J Y，SONG L，et al. Extraction，structure，and pharmacological activities of Astragalus polysaccharides[J]. Appl Sci，2019，9(1)：122.
[10] WANG J M，SUN X Y，OUYANG J M. Structural characterization，antioxidant activity，and biomedical application of Astragalus polysaccharide degradation products[J]. Int J Polym Sci，2018，2018(1)：5136185.
[11] ZHOU Z，MENG M H，NI H F. Chemosensitizing effect of Astragalus polysaccharides on nasopharyngeal carcinoma cells by inducing apoptosis and modulating expression of bax/bcl－2 ratio and caspases[J]. Med Sci Monit，2017，23：462－469.
[12] 庄梦婕，刘丹，陈彦文，等. 黄芪多糖联合顺铂对小鼠 Lewis 肺癌移植瘤 Caspase－3、Smac/Diablo 表达的影响[J]. 解剖学报，2018，49(1)：63－69.
[13] LAI X Y，XIA W B，WEI J，et al. Therapeutic effect of Astragalus polysaccharides on hepatocellular carcinoma H22－bearing mice[J]. Dose Response，2017，15(1)：1559325816685182.
[14] 曹芹雪，任璐，田君，等. 灵芝多糖通过调控 ICOS/ICOSL 对宫颈癌荷瘤小鼠的肿瘤抑制及对免疫逃逸的解除作用研究[J]. 中国免疫学杂志，2022，38(7)：833－837.
[15] 张崇媛，胡萍，何秋敏，等. 枸杞多糖和 AG490 联用对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响研究[J]. 肿瘤药学，2017，7(2)：183－188.
[16] 李潇，王静，董尚林，等. 葡萄糖调节蛋白 78 与肿瘤内质网关系研究进展[J]. 河北医药，2023，45(3)：436－441.
[17] 刘卿，汪俊涛，秦娟，等. 内质网应激蛋白 GRP78 在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. 贵州医科大学学报，2017，42(7)：763－766，771.
[18] 彭孟凡，苗晋鑫，田硕，等. 内质网应激对肿瘤发生发展的影响及中医药的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(22)：215－221.
[19] 徐成波，郑瑞玑，廖斌，等. 雷公藤内酯醇通过 CHOP/BCL－2 内质网应激途径诱导人多发性骨髓瘤细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志，2022，38(7)：1274－1282.
[20] 沈玉珏. 黄芪多糖对乳鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤的影响和机制研究[J]. 心脑血管病防治，2021，21(5)：441－444，479.
[21] 刘卿，郭兵，秦娟. 宫颈癌细胞系中 HPV 感染与 GRP78、JNK 及 CHOP 表达的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志，2018，28(16)：22－28.
[22] 郑烈，张亚利，戴彦成. 黄芪多糖对毒胡萝卜素诱导人结肠癌系 HT29 细胞内质网应激的影响[J]. 中华中医药学刊，2020，38(2)：122－125，271.
[23] 蒲翔，田兴中，顾春松，等. 黄芪多糖对地塞米松诱导的 MC－3T3－E1 成骨细胞增殖抑制及 Bax、Caspase－3、VDR、CYP24A、CYP27B 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药，2020，31(12)：2850－2853.
[24] 黄丽娟，王剑松，王海峰. 自噬机制在肿瘤化疗中的研究进展[J]. 医学与哲学(B)，2017，38(2)：70－72，90.
[25] XIA Q，NI J D，HUANG J，et al. Suppression of miR－30a/HMGA2－mediated autophagy in osteosarcoma cells impacts chemotherapeutics－induced apoptosis[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban，2019，44(7)：757－766.
[26] FENG J L，XI Z C，JIANG X，et al. Saikosaponin A enhances Docetaxel efficacy by selectively inducing death of dormant prostate cancer cells through excessive autophagy[J]. Cancer Lett，2023，554：216011.
[27] 谢珊艳，刘珊珊，杨荫. 自噬相关蛋白 LC3 与宫颈癌风险相关性的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志，2022，43(14)：1721－1725.
[28] 翟秋丽，胡向丹，肖静，等. 黄芪多糖可能通过调控细胞自噬提高宫颈癌 HeLa 细胞对顺铂的敏感性[J]. 中国中药杂志，2018，43(4)：805－812.

黄芪多糖在宫颈癌化疗中的增效作用的研究

（正文见 74－77 页）

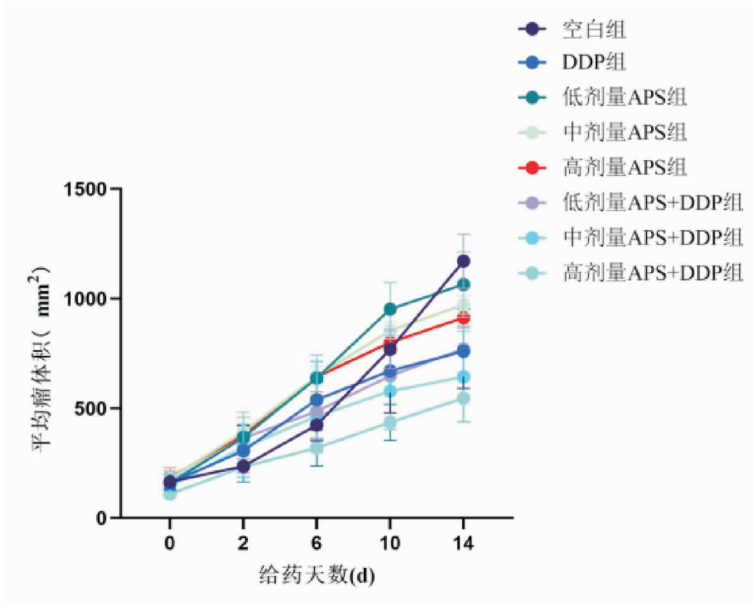
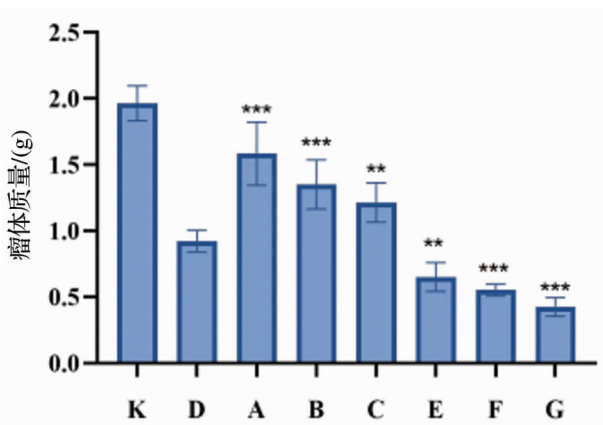
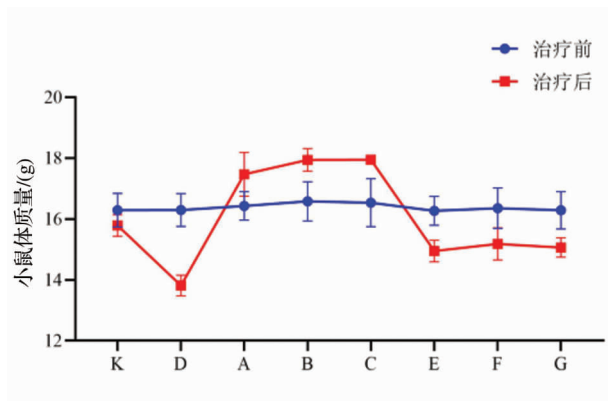


图 1　各组宫颈癌裸鼠移植瘤平均瘤体积比较



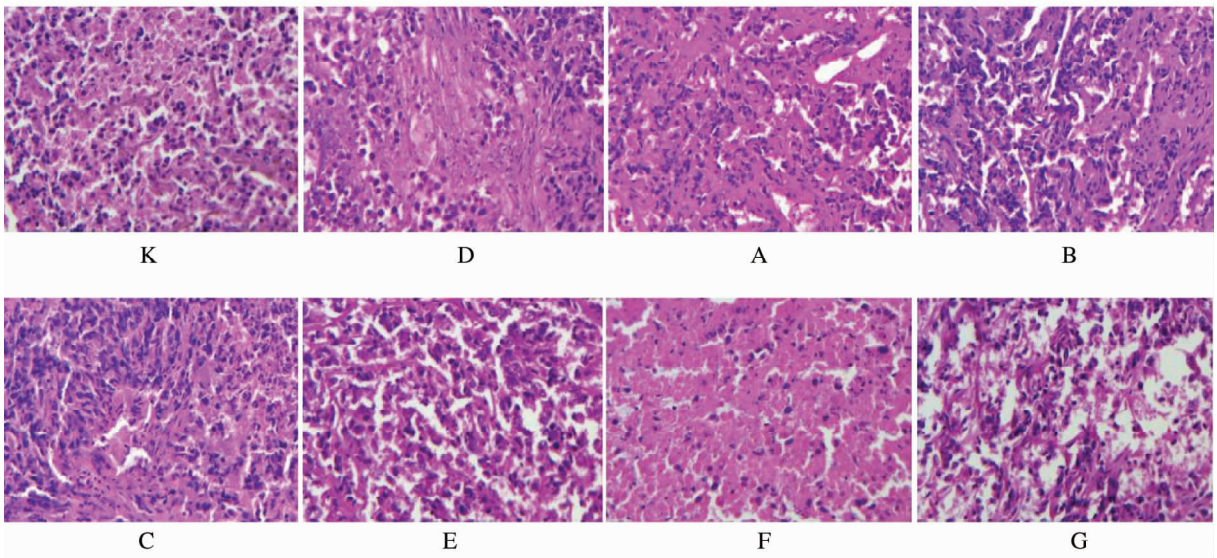
注：K 空白组；D DDP 组；A 低剂量 APS 组；B 中剂量 APS 组；C 高剂量 APS 组；E 低剂量 APS + DDP 组；F 中剂量 APS + DDP 组；G 高剂量 APS + DDP 组。＊＊与 DDP 组比较，$P < 0.05$；＊＊＊与 DDP 组比较，$P < 0.01$。

图 2　各组宫颈癌裸鼠平均瘤体质量比较



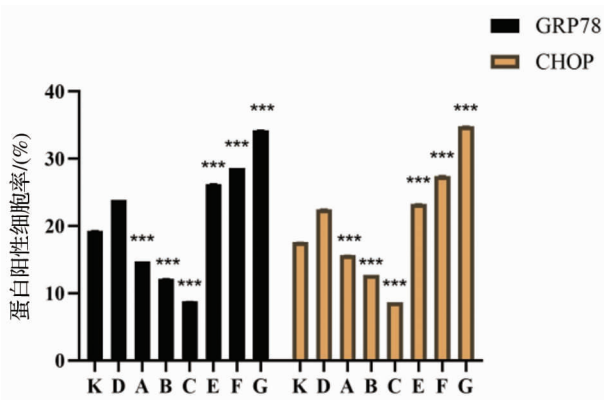
注：K 空白组；D DDP 组；A 低剂量 APS 组；B 中剂量 APS 组；C 高剂量 APS 组；E 低剂量 APS + DDP 组；F 中剂量 APS + DDP 组；G 高剂量 APS + DDP 组。

图 3　各组宫颈癌移植瘤裸鼠治疗前后体质量变化



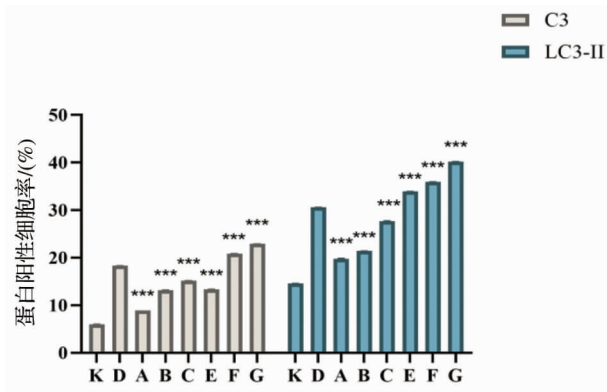
注:K 空白组;D DDP 组;A 低剂量 APS 组;B 中剂量 APS 组;C 高剂量 APS 组;E 低剂量 APS + DDP 组;F 中剂量 APS + DDP 组;G 高剂量 APS + DDP 组。

图 4 HE 染色各组宫颈癌裸鼠肿瘤细胞的变化情况(HE, ×200)



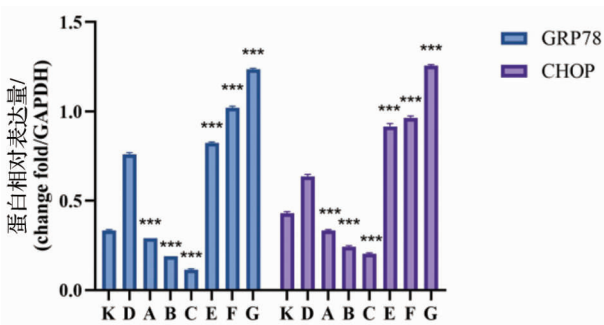
注:K 空白组;D DDP 组;A 低剂量 APS 组;B 中剂量 APS 组;C 高剂量 APS 组;E 低剂量 APS + DDP 组;F 中剂量 APS + DDP 组;G 高剂量 APS + DDP 组。* * * 与 DDP 组比较,$P<0.01$。

图 6 免疫组化法检测各组 GRP78、CHOP 蛋白阳性细胞率



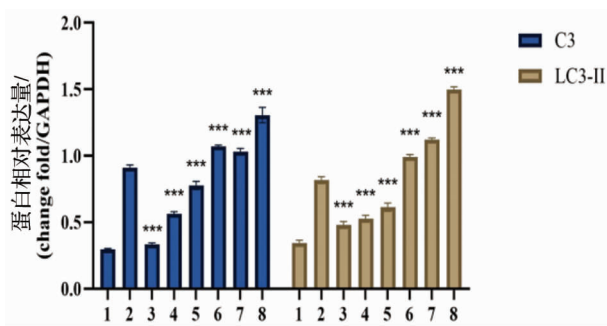
注:K 空白组;D DDP 组;A 低剂量 APS 组;B 中剂量 APS 组;C 高剂量 APS 组;E 低剂量 APS + DDP 组;F 中剂量 APS + DDP 组;G 高剂量 APS + DDP 组。* * * 与 DDP 组比较,$P<0.01$。

图 7 免疫组化法检测各组 Caspase - 3、LC3 - Ⅱ蛋白阳细胞率



注:* * * 与 DDP 组比较,$P<0.01$。

图 9 各组宫颈癌裸鼠瘤组织 GRP78、CHOP 蛋白表定量分析



注:K 空白组;D DDP 组;A 低剂量 APS 组;B 中剂量 APS 组;C 高剂量 APS 组;E 低剂量 APS + DDP 组;F 中剂量 APS + DDP 组;G 高剂量 APS + DDP 组。* * * 与 DDP 组比较,$P<0.01$。

图 10 各组宫颈癌裸鼠瘤组织 Caspase - 3、LC3 - Ⅱ蛋白表定量分析

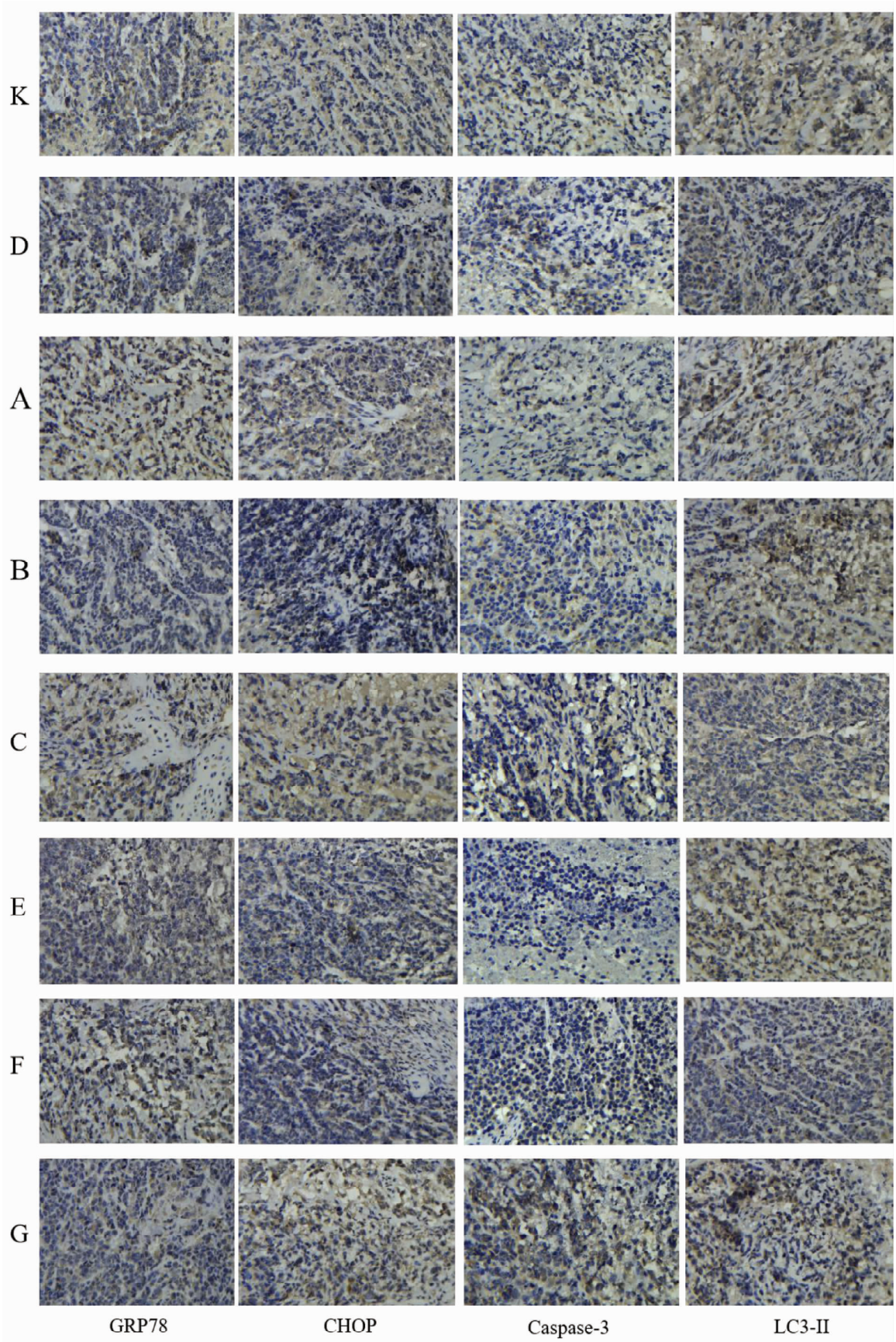


图 5　免疫组化法检测各组宫颈癌裸鼠 GRP78、CHOP、Caspase－3、LC3－Ⅱ蛋白阳性定位（IHC，×200）