术藤方通过肿瘤驯化 B 细胞抑制结直肠癌淋巴管生成及对 IL－10/STAT3/VEGFC 信号轴的影响*

朱思维[1]，朱婷婷[1]，王遥[1]，唐宇飞[1]，原钰欣[2]，郝姗姗[2]，彭明颖[1]，侯风刚[1]

1. 上海中医药大学附属市中医医院，上海 200071；2. 陕西中医药大学，陕西 咸阳 712046

摘要：目的：探讨术藤方（ZTF）调控肿瘤驯化 B 细胞（tumor educated B cell，TEB）抑制结直肠癌淋巴管生成及对白细胞介素－10（interleukin－10，IL－10）/信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）/血管内皮生长因子 C（vascular endothelial growth factor C，VEGFC）信号轴的影响。方法：采用超高效液相色谱检测 ZTF 的活性成分。取 CT26. WT 和 MC38 细胞，采用 CCK－8 法检测 ZTF 的半数抑制浓度（half maximal inhibitory concentration，IC_{50}）。提取小鼠原代 B 细胞，构建 TEB 模型，并以 ZTF 干预。将 TEB 分为 LPS＋Anti－CD40 B cell 组、TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell 组、ZTF－L 组、ZTF－M 组、ZTF－H 组，采用流式细胞术检测细胞凋亡率，ELISA 法检测细胞上清中 IL－10、VEGFC 含量，Western blot 法检测 p－STAT3、VEGFC 蛋白表达水平。收集各组细胞上清干预 SVEC4－10 细胞，分为 LPS＋Anti－CD40 B cell CM 组、TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell CM 组、ZTF－L CM 组、ZTF－M CM 组、ZTF－H CM 组，采用细胞迁移实验和成管实验检测迁移细胞数、管腔节点数及管腔长度，Western blot 法检测 LYVE－1、Podoplanin、VEGFR2、VEGFR3 蛋白表达水平。结果：术藤方的活性成分包括柠檬酸、儿茶素、香草酸葡萄糖苷等。与 TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell 组比较，LPS＋Anti－CD40 B cell、ZTF－M、ZTF－H 组细胞凋亡率升高（$P<0.01$）。与 TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell 组比较，LPS＋Anti－CD40 B cell、ZTF－M、ZTF－H 组细胞上清中 IL－10、VEGFC 含量降低（$P<0.01$）。与 TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell 组比较，LPS＋Anti－CD40 B cell、ZTF－M、ZTF－H 组细胞 p－STAT3/STAT3、VEGFC 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）。与 TEB^{CT26} cell CM/TEB^{MC38} cell CM 组比较，LPS＋Anti－CD40 B cell CM、ZTF－L CM、ZTF－M CM、ZTF－H CM 组 SVEC4－10 细胞迁移数目、管腔节点数及管腔长度减少（$P<0.05$）。与 TEB^{CT26} cell CM/TEB^{MC38} cell CM 组比较，LPS＋Anti－CD40 B cell CM、ZTF－H CM 组细胞 LYVE－1、Podoplanin、VEGFR2、VEGFR3 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）。结论：ZTF 可能通过抑制 IL－10/STAT3/VEGFC 信号轴，调控 TEB，从而抑制淋巴管生成。

关键词：术藤方；结直肠癌；肿瘤驯化 B 细胞；IL－10/STAT3/VEGFC 信号轴；淋巴管生成；细胞凋亡
DOI：10. 16368/j. issn. 1674－8999. 2025. 08. 285
中图分类号：R285. 5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2025）08－1770－12

Zhuteng Formula Inhibiting Lymphangiogenesis by Tumor Educated B Cell and Its Effect on IL－10/STAT3/VEGFC Signaling Axis

ZHU Siwei[1]，ZHU Tingting[1]，WANG Yao[1]，TANG Yufei[1]，YUAN Yuxin[2]，
HAO Shanshan[2]，PENG Mingying[1]，HOU Fenggang[1]

1. The Affiliated TCM Hospital to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine，Shanghai China 200071；
2. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine，Xianyang Shaanxi China 712046

Abstract：Objective：To investigate the regulation of tumor educated B cells（TEB）by ZTF in the inhibition of lymphangigenesis in colorectal cancer and its effect on interleukin－10（IL－10）/signal transducer and activator of transcription 3（STAT3）/ Effect of vascular endothelial growth factor C（VEGFC）signaling axis. Methods：The active components of ZTF were detected by ultra－performance liquid chromatography. CT26. WT and MC38 cells were taken to detect the half maximal inhibitory concentration（IC_{50}）of ZTF by

* **基金项目**：国家自然科学基金面上项目（82374253，82174188）；上海医学创新发展基金会未来计划项目（WL－HBQN－2022005K）；上海市 2023 年度“科技创新行动计划”启明星培育（扬帆专项）项目（23YF1442900）

CCK－8 method. Mouse primary B cells were extracted, a TEB model was constructed, and ZTF was used to intervene. TEB was divided into LPS Anti－CD40 B cell group, TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell group, ZTF－L group, ZTF－M group and ZTF－H group, and the apoptosis rate was detected by flow cytometry, IL－10 and VEGF－C in the cell supernatant were detected by ELISA, and the protein expression levels of p－STAT3 and VEGFC were detected by Western blot. SVEC4－10 cells were collected and divided into LPS Anti－CD40 B cell CM group, TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell CM group, ZTF－L CM group, ZTF－M CM group, and ZTF－H CM group. Protein expression levels of VEGFR2 and VEGFR3. Results: The active ingredients of Turvine included citric acid, catechins, vanillic glucoside and others. Compared with the TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell group, the apoptosis rate of LPS Anti－CD40 B cell, ZTF－M, ZTF－H group was increased ($P<0.01$). Compared with the TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell group, the contents of IL－10 and VEGFC in the supernatant of LPS Anti－CD40 B cell, ZTF－M and ZTF－H groups were decreased ($P<0.01$). Compared with the TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell group, the protein expression levels of p－STAT3/STAT3 and VEGFC in the LPS Anti－CD40 B cell, ZTF－M and ZTF－H groups were decreased ($P<0.05$). Compared with the TEB^{CT26} cell CM/TEB^{MC38} cell CM group, the number of SVEC4－10 cell migration, the number of luminal nodes and the lumen length of SVEC4－10 cells in the LPS Anti－CD40 B cell CM, ZTF－L CM, ZTF－M CM and ZTF－H CM groups decreased ($P<0.05$). Compared with the TEB^{CT26} cell CM/TEB^{MC38} cell CM group, the protein expression levels of LYVE－1, Podoplanin, VEGFR2 and VEGFR3 in the LPS Anti－CD40 B cell CM AND ZTF－H CM groups were decreased ($P<0.05$). Conclusion: ZTF may inhibit lymphatic genesis by inhibiting the IL－10/STAT3/VEGFC signaling axis and regulating TEB.

Key words: Zhuteng Formula; colorectal cancer; tumor educated B cells; IL－10/STAT3/VEGFC signal axis; lymphangiogenesis; apoptosis

结直肠癌（colorectal cancer, CRC）是全球范围内常见的恶性肿瘤之一，其高发病率和高病死率已成为公共卫生的重要问题[1-2]。尽管手术和辅助化疗等治疗手段可在一定程度上延长患者的生存期，但仍有约50%的CRC患者最终会发生复发和转移。淋巴转移与CRC患者的生存率降低和复发转移密切相关[3]。淋巴结是转移性结直肠癌扩散和生长的首个位置，为肿瘤的转移提供了途径[4]。同时，由于淋巴结存在跳跃转移和隐匿转移的特性，仅通过手术切除的疗效有限，从而导致患者预后不良[5]。因此，研究CRC淋巴转移的机制具有重要的临床意义。研究表明，淋巴管生成在肿瘤转移和扩散中发挥关键作用[6-8]。淋巴管生成涉及淋巴内皮细胞（lymphatic endothelial cell, LEC）的增殖、迁移及管腔化，这些过程类似于血管生成。淋巴管生成中心LEC的存活、增殖及迁移依赖于血管内皮生长因子C（vascular endothelial growth factor C, VEGFC）和VEGFD驱动的血管内皮生长因子受体2（VEGFR2）和VEGFR3信号传导，进而促进淋巴管网络重塑和扩张，为肿瘤细胞侵入淋巴管并在淋巴循环中形成转移灶创造条件[9]。

在肿瘤微环境中，B细胞作为适应性免疫的关键组成部分，其功能和分化状态对肿瘤的发生发展具有重要影响。研究发现，B细胞在肿瘤微环境中表现出复杂的异质性，既可发挥抗肿瘤作用，也可促进肿瘤生长和转移[10-11]。Harrell等[12]观察黑色素瘤小鼠模型发现，B细胞在肿瘤引流淋巴结（tumor draining lymph node, TDLN）中积累，促进淋巴管生成，并增加经TDLN的淋巴血流，而缺乏B细胞的小鼠中未观察到这一现象。Habenicht等[13]通过分析TDLN中的淋巴细胞发现，B细胞相较于其他淋巴细胞优先积累，且比正常淋巴结增加了11倍，不仅促进淋巴管生成，还导致淋巴窦的生长。以上研究提示，B细胞可能参与淋巴转移。

本课题组前期研究发现，肠癌相关B细胞可以促进淋巴管的生成，且这类B细胞具有分泌白细胞介素－10（interleukin－10, IL－10）的功能[14]。既往研究提示，IL－10可以调控信号转导和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）的磷酸化和转录活性，从而影响细胞的免疫调节和炎症反应[15]。激活的STAT3能够直接结合到*VEGF*基因的启动子区域，促进*VEGF*基因的转录，增加VEGF的表达水平[16]，从而有助于调节血管和淋巴管的生成和重塑。

术藤方（曾名“抑癌方”）是上海市名中医王羲明教授基于数十年治疗肿瘤疾病经验总结而成的方剂，具有健脾祛湿、化瘀解毒的作用，临床效果颇佳。随机对照研究显示，化疗联合以术藤方为基础的中药复方，能显著改善CRC患者的生存质量，减少不良反应，延长其无进展生存期和总生存期[17]。回顾性分析晚期大肠癌转移患者的生存情况发现，以术藤方为基础的中药复方能够延长异时性转移患者的生存时间，降低同时性转移患者的死亡风险[18]。预防复发转移可能与抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡有关。动物实验发现，术藤方能够抑制CRC

荷瘤小鼠血管生成和侵袭转移，并下调 VEGF 表达[19-20]。因此，本研究旨在探讨 B 细胞调控肿瘤淋巴管生成的机制，以及术藤方干预 B 细胞在 CRC 淋巴转移中的机制，以期为 CRC 的抗淋巴管生成治疗提供新思路和方法。

1　材料

1.1　实验细胞　MC38 小鼠结直肠癌细胞（货号：YCL－0175）、CT26. WT 小鼠结直肠癌细胞（货号：YCL－0076）、SVEC4－10 小鼠淋巴结内皮细胞（货号：YCL－0432）均购自亿泽丰生物科技（上海）有限公司。

1.2　实验动物　BALB/cJGpt 小鼠与 C57BL/6JGpt 小鼠各 20 只，雄性，4 周龄，体质量（18 ± 2）g，购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司，合格证号：B202310090313。动物饲养于上海中医药大学附属市中医医院实验动物中心（无菌环境），温度（22 ± 2）℃，湿度（50 ± 6）%，定期更换垫料，自由饮水与摄食。本研究的实验方案经上海中医药大学附属市中医医院实验动物伦理委员会批准，批号：2023030。

1.3　药物与试剂　术藤方：白术、藤梨根、茯苓、大血藤、莪术、陈皮（上海中医药大学附属市中医医院，批号：24013105、23102406、231229、20231021、2321225、231106）；B 细胞磁珠分选试剂盒、细胞凋亡检测试剂盒（Biolegend，批号：480052、640914）；IL－10、VEGFC 的 ELISA 试剂盒（博研生物科技有限公司，批号：BY－EM220162、BY－EM228284）；STAT3 抗体、p－STAT3（phospho Y705）抗体、VEGFR3 抗体、LYVE－1 抗体、Podoplanin 抗体（Abcam，批号：ab68153、ab76315、ab27278、ab218535、ab256559）；VEGFC 抗体（Proteintech，批号：22601－1－AP）；VEGFR2 抗体（Cell Signaling Technology，批号：9698）。

1.4　主要仪器　单光子激光共聚焦扫描显微镜（德国徕卡公司，型号：LEICA SP8）；流式细胞分析仪（贝克曼库尔特有限公司，型号：CytoFLEX）；酶标仪（安捷伦公司，型号：Epoch 2）；ChemiDoc XRS＋化学发光成像系统（BIO－RAD）；电泳与转膜系统（上海碧云天生物技术股份有限公司）；Dionex Ultimate 3000 型超高效液相色谱仪（美国 Dionex 公司）。

2　方法

2.1　术藤方水提液剂制备与超高效液相色谱检测　采用水提醇沉法制备术藤方水提剂[21-23]，取术藤方 1 剂（120 g），浸泡 1 h，武火煮沸后文火煎煮 30 min，药渣再次加水煎煮。将 2 次药液混合，武火加热浓缩至 300 mL，待药液冷却后，加入 300 mL 无水乙醇，边加边搅拌，2 h 后加入 400 mL 无水乙醇，密封放入 4 ℃冰箱 48 h；使用细筛将絮状物过滤 1 次，再用 75% 乙醇洗涤 3 次，残渣用滤纸过滤，将药液浓缩至 40 mL，即得质量浓度为 3 g·mL^{-1}的术藤方水提剂，用 0.45 μm 和 0.2 μm 微孔滤膜过滤浓缩液以去除细菌，分装，放入 4 ℃冰箱保存。

取术藤方水提剂，使用甲醇将其稀释成质量浓度为 400 g·L^{-1}的供试样品，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后，采用超高效液相色谱法检测术藤方的活性成分。

2.2　小鼠脾脏 B 细胞分离与纯化　BALB/cJGpt 小鼠与 C57BL/6JGpt 小鼠以颈椎脱臼法处理，在无菌环境中使用无菌手术器械提取脾脏，在尼龙网上用一次性 1 mL 注射器的柱塞进行研磨，研磨液通过 70 μm 细胞滤网过滤获得脾细胞悬液，离心 5 min，弃上清，沉淀加入 3 mL 红细胞裂解液，冰上孵育，再加入 9 mL 含有 2% FBS 的培养液和裂解液，离心 5 min，弃上清，PBS 清洗 2 次。取 B 细胞磁珠分选试剂盒，根据说明书操作，在脾细胞悬液中加入 10 μL Cocktai 抗体混合物，4 ℃孵育 20 min；再加入 10 μL Nanobeads，涡旋混匀后 4 ℃孵育 20 min；加入 2.5 mL 1×磁珠分选液重悬细胞，置于磁极中孵育 5 min，重复 2 次，即获得 B 细胞悬液，离心 5 min，弃上清，PBS 清洗，用于后续实验。

2.3　肿瘤驯化 B 细胞（tumor educated B cell，TEB）模型构建　取非 TC 处理的 6 孔板和孔径 0.4 μm 的 Transwell 小室。采用完全培养基重悬 2.2 项下收集的 B 细胞，以 2.5×10^6 mL^{-1}的浓度接种 2 mL 至下室，并加入 10 mg·L^{-1} LPS 和 20 mg·L^{-1} anti－CD40 抗体。采用完全培养基重悬状态良好的 CT26. WT 和 MC38 细胞并计数，以 1×10^6 mL^{-1}的浓度接种 1 mL 至上室。将 Transwell 小室平铺于已接种 B 细胞的 6 孔板内，注意两者间不要产生气泡。将 6 孔板置于 37 ℃恒温培养箱，共培养 48 h。取出下室 B 细胞，离心 5 min，弃上清，细胞沉淀经相应处理后用于后续实验。

2.4　肿瘤驯化 B 细胞的条件培养基（conditioned medium，CM）提取　共培养结束后，取出下室 B 细胞，离心 5 min，弃上清；细胞沉淀重悬于培养基，计数，调整为 1×10^6 mL^{-1}浓度，接种 1 mL 于非 TC 处理的 24 孔板中，放入 37 ℃恒温培养箱培养 48 h。

将细胞移入离心管，离心 5 min，收集细胞上清离心 10 min，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤即可获得 CM，放入 -20 ℃或 -80 ℃冰箱保存。

2.5　CCK-8 细胞毒性实验　取对数生长期的 CT26.WT 或 MC38 细胞，以每孔 8 000 个接种至 96 孔板，每孔 100 μL，设置 3 个复孔，同时取 3 个孔只加完全培养基作为空白孔。将 96 孔板置于 37 ℃培养箱中培养过夜，待细胞贴壁后，小心去除培养基，PBS 清洗细胞。将术藤方水提剂用完全培养基稀释至 5、10、15、20、30、50、70、100 $g \cdot L^{-1}$，加入 96 孔板中，每孔 100 μL，37 ℃恒温培养箱培养 24 h；去除培养基，PBS 清洗，再加入 100 μL 含 10% CCK-8 试剂的培养基，37 ℃培养 1～2 h 后，使用酶标仪检测 450 nm 处的光密度（optical density，OD）值，并计算细胞存活率，重复 3 次，取均值。

细胞存活率 =（样本孔 OD 值 - 空白孔 OD 值）/（对照孔 OD 值 - 空白孔 OD 值）×100%

2.6　分组与干预　根据 2.2、2.3 项下方法，将 B 细胞分为 5 组：LPS + Anti-CD40 B cell、TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell、ZTF-L、ZTF-M、ZTF-H。LPS + Anti-CD40 B cell 组即 6 孔板中仅含 B 细胞、LPS 和 Anti-CD40。TEB^{CT26} cell/TEB^{MC38} cell、ZTF-L、ZTF-M、ZTF-H 组是含有肿瘤细胞的共培养体系，即在 LPS + Anti-CD40 B cell 的基础上，Transwell 小室中加入 MC38 细胞或 CT26.WT 细胞进行共培养；ZTF-L、ZTF-M、ZTF-H 组即在两种肠癌细胞共培养体系的基础上，加入低、中、高浓度的 ZTF 培养 48 h。

根据 2.4 项下方法，将 TEB 的条件培养基同样分为 5 组：LPS + Anti-CD40 B cell CM、TEB^{CT26} cell CM/TEB^{MC38} cell CM、ZTF-L CM、ZTF-M CM、ZTF-H CM，这些条件培养基是上述每组 B 细胞的细胞上清。取 SVEC4-10 细胞加入 6 孔板，使用 CM 干预 24 h，弃上清，加入 2 mL 预冷 PBS，清洗细胞 2 次。

2.7　流式细胞术检测细胞凋亡　取两种肠癌细胞共培养体系的 B 细胞，用 1～2 mL stain buffer 洗涤细胞 2 次，室温离心 5 min，弃上清，将细胞重悬于浓度为 $(0.25 \sim 1.00) \times 10^7$ mL^{-1} 的膜联蛋白 V 结合缓冲液中。加入 5 μL FITC 膜联蛋白 V，5 μL 7-AAD 活性染色液，轻轻涡旋细胞，室温避光孵育 15 min。随后加入 400 μL 膜联蛋白 V 结合缓冲液，采用流式细胞仪上机检测。

2.8　ELISA 法检测细胞上清中 IL-10、VEGFC 含量　收集两种肠癌细胞共培养体系的细胞上清，按试剂盒说明书配制工作液；标准品孔加入不同浓度的标准品 50 μL，0 值孔加入样本稀释液 50 μL，空白孔不加，样本孔加入待测样本 50 μL 和辣根过氧化物酶（HRP）标记的检测抗体 100 μL；封膜，37 ℃避光孵育 60 min；弃液体，吸水纸上拍干，每孔加满洗涤液，静置 20 s，甩去洗涤液，吸水纸上拍干，重复 5 次；将底物 A 和 B 按 1∶1 体积充分混合，所有孔中加入底物混合液 100 μL。封膜，37 ℃避光孵育 15 min；所有孔加入终止液 50 μL，使用酶标仪检测 450 nm 处的 OD 值，用 ELISA Calc 软件绘制标准曲线，得出回归方程，将样本孔的 OD 值代入方程计算最终浓度。

2.9　细胞迁移实验　取对数生长期的 SVEC4-10 细胞，1 000 $r \cdot min^{-1}$ 离心 5 min，加入 CM 重悬，调整细胞浓度至 2.5×10^4 mL^{-1}。取 200 μL 细胞悬液接种于孔径 8 μm 的 Transwell 小室，24 孔板加入 600 μL 含有 20% FBS 的 1640 RIPM 培养基，24 孔板放入 37 ℃恒温培养箱中培养 24 h；取出小室，弃 CM，PBS 清洗 2 次，4% 多聚甲醛固定 20 min，PBS 清洗 2 次，0.1% 结晶紫染色小室 20 min，ddH_2O 清洗，倒置晾干小室。在倒置显微镜下拍照，Image J 软件对图片进行定量分析。

2.10　细胞成管实验　在 6 孔板中使用 CM 干预 SVEC4-10 细胞 24 h，1 000 $r \cdot min^{-1}$ 离心 5 min 收集细胞沉淀。在冰上将 60 μL 基质胶加入 96 孔板，37 ℃恒温培养箱孵育 40 min 固化基质胶；将 CM 干预后的 SVEC4-10 细胞以每孔 5×10^4 个铺于基质胶上，每孔 100 μL，放入 37 ℃恒温培养箱孵育 40 min，小心去除培养基，使用 D-PBS 清洗 2 次；加入 100 μL Calcein AM 活细胞染色液在 37 ℃培养箱中孵育 30 min；再用 D-PBS 清洗 1 次，加入 100 μL 完全培养基，37 ℃培养箱中孵育 20 min；使用荧光显微镜进行拍照，Image J 血管生成分析插件对图片进行定量分析。

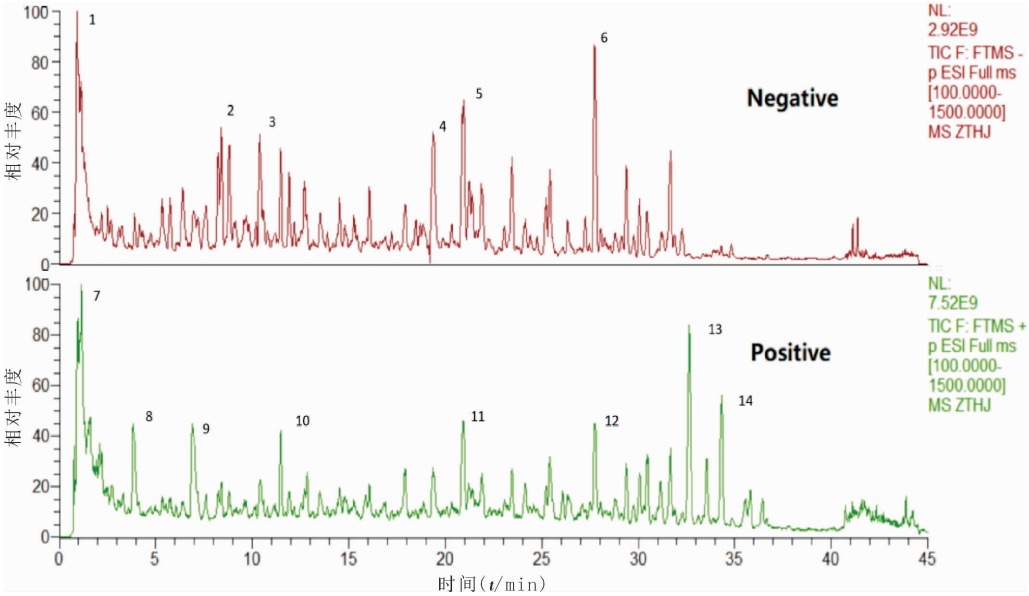
2.11　Western blot 实验　提取 Transwell 共培养小室中 TEB 和 6 孔板中 SVEC4-10 细胞的总蛋白，加入 100 μL 完全 RIPA 裂解液，细胞刮器刮下细胞，全程冰上操作。将细胞悬液移入 1.5 mL EP 管，4 ℃、12 000 $r \cdot min^{-1}$ 离心 15 min，收集上清；使用 BCA 蛋白浓度检测试剂盒测定蛋白浓度，随后 75 ℃加热 5 min 使蛋白变性；凝胶电泳和转膜后，5% 脱脂奶粉封闭 1 h，一抗（p-STAT3、STAT3、VEGFC、LYVE-1、Podoplanin、VEGFR2、VEGFR3）4 ℃孵育过夜，TBST 洗膜 3 次，每次 10 min；孵育二抗，TBST 洗膜 3 次，每次 10 min；加入发光液，

ChemiDoc XRS + 化学发光成像系统曝光，Image J 软件分析蛋白条带的灰度值。

2.12　统计学方法　采用 GraphPad Prism 9.0.0 软件分析数据，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。若数据符合正态分布和方差齐性，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 *Dunnett's T3* 检验；若数据不满足正态分布，采用 *Kruskal – Wallis H* 非参数检验。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　超高效液相色谱检测术藤方的活性成分　术藤方含有柠檬酸、儿茶素、香草酸葡萄糖苷、葡萄糖基芹菜素、奎尼酸、表儿茶素、L – 苯丙氨酸、白术内酯Ⅰ、脯氨酸、异橙黄酮、精氨酸、姜黄内酯 B、六甲氧基黄酮及 3,5,6,7,8,3′,4′ – 七甲氧基黄酮等活性成分，见图 1。

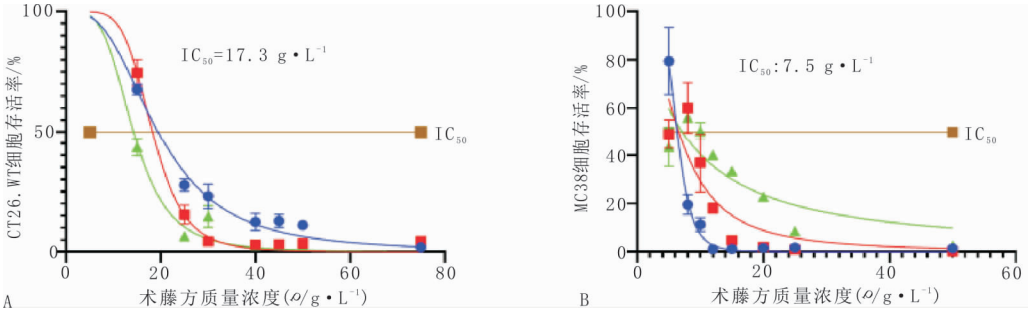


注：Negative：负离子模式；Positive：正离子模式；1：柠檬酸；2：儿茶素；3：香草酸葡萄糖苷；4：葡萄糖基芹菜素；5：奎尼酸；6：表儿茶素；7：L – 苯丙氨酸；8：白术内酯Ⅰ；9：脯氨酸；10：异橙黄酮；11：精氨酸；12：姜黄内酯 B；13：六甲氧基黄酮；14：3,5,6,7,8,3′,4′ – 七甲氧基黄酮。

图 1　超高效液相色谱检测术藤方活性成分总离子流图

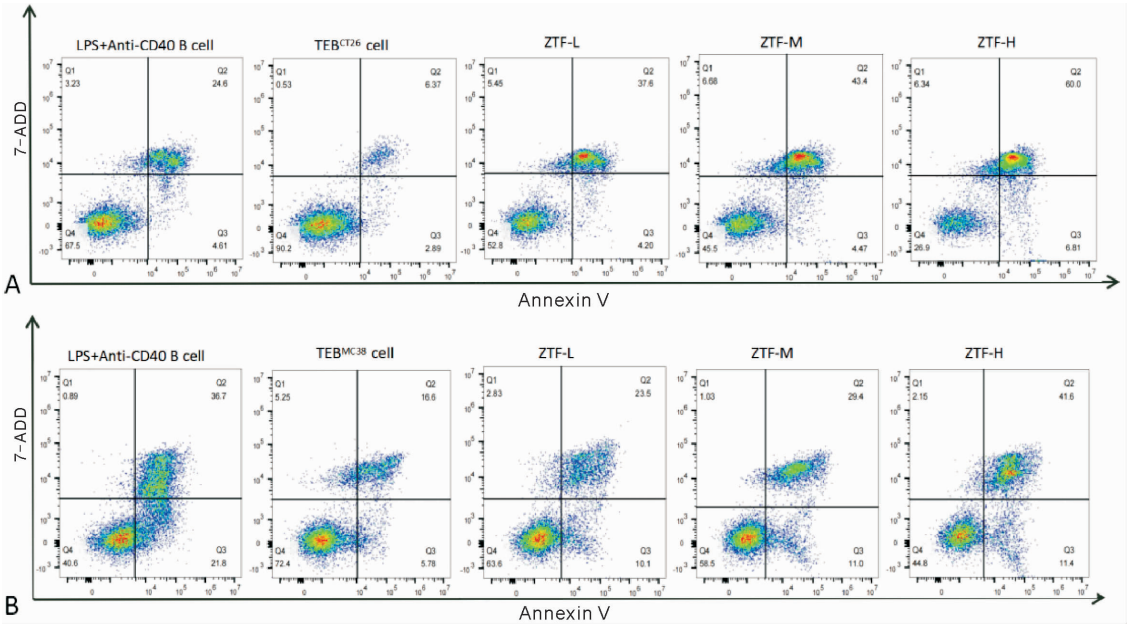
3.2　术藤方对肿瘤驯化 B 细胞凋亡的影响　CCK – 8 检测显示，术藤方作用于 CT26.WT 细胞的 IC_{50} 为 17.3 g·L^{-1}，作用于 MC38 细胞的 IC_{50} 为 7.5 g·L^{-1}。为保证术藤方不产生细胞毒性，以 0.3 IC_{50}、0.6 IC_{50}、IC_{50} 作为低、中、高质量浓度，即术藤方干预 CT26.WT 细胞的浓度分别为 5.19、10.38、17.30 g·L^{-1}，干预 MC38 细胞的质量浓度分别为 2.25、4.50、7.50 g·L^{-1}，见图 2。

流式细胞术检测显示，与 TEB^{CT26} cell 组比较，LPS + Anti – CD40 B cell、ZTF – L、ZTF – M、ZTF – H 组细胞凋亡率升高（$P < 0.01$）；与 TEB^{MC38} cell 组比较，LPS + Anti – CD40 B cell、ZTF – M、ZTF – H 组细胞凋亡率升高（$P < 0.05$），见图 3、表 1。以上结果表明，肠癌细胞 CT26.WT 和 MC38 可抑制 TEB 凋亡，而术藤方可促进 TEB 凋亡。



注：A：术藤方作用于 CT26.WT 细胞的量效曲线；B：术藤方作用于 MC38 细胞的量效曲线。

图 2　CCK – 8 法测定术藤方对 CT26.WT、MC38 细胞的量效曲线



注：A：CT26. WT 肠癌细胞共培养体系；B：MC38 肠癌细胞共培养体系。

图 3　CT26. WT 和 MC38 肠癌细胞共培养体系流式细胞图

表 1　两种肠癌细胞共培养体系中 B 细胞凋亡率比较　（$\bar{x} \pm s$，%）

共培养的肠癌细胞	n	组别	凋亡率
CT26. WT	3	LPS + Anti - CD40 B cell	24.67 ± 0.06 **
	3	TEB^{CT26} cell	6.20 ± 0.69
	3	ZTF - L	37.17 ± 0.51 **
	3	ZTF - M	43.03 ± 1.09 **
	3	ZTF - H	60.60 ± 0.52 **
MC38	3	LPS + Anti - CD40 B cell	41.07 ± 6.72 ##
	3	TEB^{MC38} cell	17.00 ± 6.90
	3	ZTF - L	24.33 ± 3.43
	3	ZTF - M	32.77 ± 4.91 #
	3	ZTF - H	38.20 ± 3.22 ##

注：与 TEB^{CT26} cell 组比较，** $P < 0.01$；与 TEB^{MC38} cell 组比较，# $P < 0.05$，## $P < 0.01$。

3.3　术藤方对 IL - 10/STAT3/VEGFC 信号轴的影响

3.3.1　B 细胞上清中 IL - 10 和 VEGFC 含量

ELISA 检测显示，与 TEB^{CT26} cell 组比较，LPS + Anti - CD40 B cell、ZTF - L、ZTF - M、ZTF - H 组细胞上清中 IL - 10、VEGFC 含量（ZTF - L 除外）降低（$P < 0.01$）。与 TEB^{MC38} cell 组比较，LPS + Anti - CD40 B cell、ZTF - M、ZTF - H 组细胞上清中 IL - 10、VEGFC 含量降低（$P < 0.01$），见表 2。

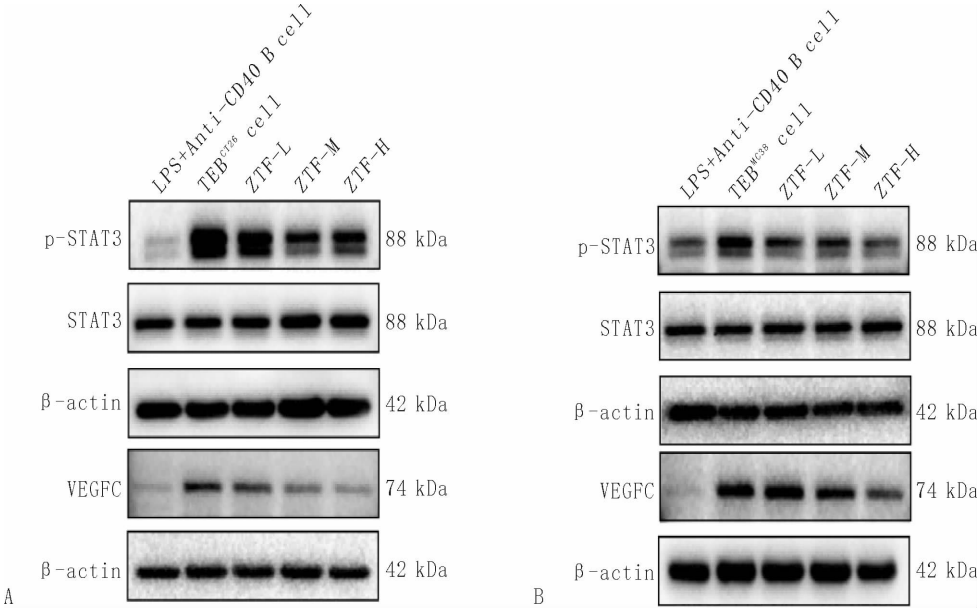
3.3.2　B 细胞 p - STAT3、VEGFC 蛋白表达水平

Western blot 检测显示，与 TEB^{CT26} cell 组比较，LPS + Anti - CD40 B cell、ZTF - L、ZTF - M、ZTF - H 组细胞 p - STAT3/STAT3、VEGFC（ZTF - L 除外）蛋白表达水平降低（$P < 0.05$）。与 TEB^{MC38} cell 组比较，LPS + Anti - CD40 B cell、ZTF - L、ZTF - M、ZTF - H 组细胞 p - STAT3/STAT3、VEGFC（ZTF - L 除外）蛋白表达水平降低（$P < 0.05$），见图 4、表 3。以上结果表明，TEB 通过分泌 IL - 10 促进 STAT3 磷酸化，进而上调 VEGFC；而术藤方可抑制 IL - 10/STAT3/VEGFC 信号轴。

表 2　两种肠癌细胞共培养体系下细胞上清中 IL - 10 和 VEGFC 含量比较　（$\bar{x} \pm s$，ng · L^{-1}）

共培养的肠癌细胞	n	组别	IL - 10	VEGFC
CT26. WT	3	LPS + Anti - CD40 B cell	188.00 ± 8.37 **	115.50 ± 5.54 **
	3	TEB^{CT26} cell	227.90 ± 7.32	188.80 ± 9.77
	3	ZTF - L	154.00 ± 6.69 **	178.40 ± 5.69
	3	ZTF - M	149.80 ± 8.83 **	160.00 ± 4.54 **
	3	ZTF - H	140.00 ± 11.66 **	140.00 ± 8.51 **
MC38	3	LPS + Anti - CD40 B cell	186.50 ± 5.19 ##	110.40 ± 7.42 ##
	3	TEB^{MC38} cell	220.00 ± 9.72	207.70 ± 3.52
	3	ZTF - L	200.70 ± 8.18	198.30 ± 15.38
	3	ZTF - M	173.10 ± 13.68 ##	175.50 ± 8.50 ##
	3	ZTF - H	150.80 ± 5.86 ##	128.40 ± 4.56 ##

注：与 TEB^{CT26} cell 组比较，** $P < 0.01$；与 TEB^{MC38} cell 组比较，## $P < 0.01$。



注：A：CT26. WT 肠癌细胞共培养体系；B：MC38 肠癌细胞共培养体系。

图 4　两种肠癌细胞共培养体系下 B 细胞 p－STAT3 和 VEGFC 蛋白条带图

表 3　两种肠癌细胞共培养体系下 B 细胞 p－STAT3 和 VEGFC 蛋白表达水平比较　（$\bar{x} \pm s$）

共培养的肠癌细胞	n	组别	p－STAT3/STAT3	VEGFC
CT26. WT	4	LPS＋Anti－CD40 B cell	0.34±0.07**	0.18±0.03**
	4	TEB^{CT26} cell	1.80±0.19	0.60±0.11
	4	ZTF－L	1.29±0.24**	0.49±0.12
	4	ZTF－M	1.17±0.24**	0.38±0.09*
	4	ZTF－H	1.06±0.16**	0.30±0.11**
MC38	4	LPS＋Anti－CD40 B cell	0.40±0.28##	0.10±0.02##
	4	TEB^{MC38} cell	1.20±0.13	0.55±0.10
	4	ZTF－L	0.78±0.07##	0.47±0.06
	4	ZTF－M	0.79±0.12##	0.39±0.05#
	4	ZTF－H	0.54±0.01##	0.22±0.10##

注：与 TEB^{CT26} cell 组比较，$*P<0.05$，$**P<0.01$；与 TEB^{MC38} cell 组比较，$\#P<0.05$，$\#\#P<0.01$。

3.4　术藤方对淋巴结内皮细胞迁移能力的影响

细胞迁移实验显示，与 TEB^{CT26} cell CM/TEB^{MC38} cell CM 组比较，LPS＋Anti－CD40 B cell CM、ZTF－L CM、ZTF－M CM、ZTF－H CM 组 SVEC4－10 细胞迁移数目减少（$P<0.01$），见图 5、表 4。以上结果表明，TEB 可促进淋巴结内皮细胞迁移，而术藤方可抑制淋巴结内皮细胞迁移。

3.5　术藤方对淋巴结内皮细胞成管能力的影响

细胞成管实验显示，与 TEB^{CT26} cell CM/TEB^{MC38} cell CM 组比较，LPS＋Anti－CD40 B cell CM、ZTF－L CM、ZTF－M CM、ZTF－H CM 组 SVEC4－10 细胞管腔节点数与管腔长度减少（$P<0.05$），见图 6、表 5。以上结果表明，TEB 可促进淋巴管形成，而术藤方可抑制淋巴管形成。

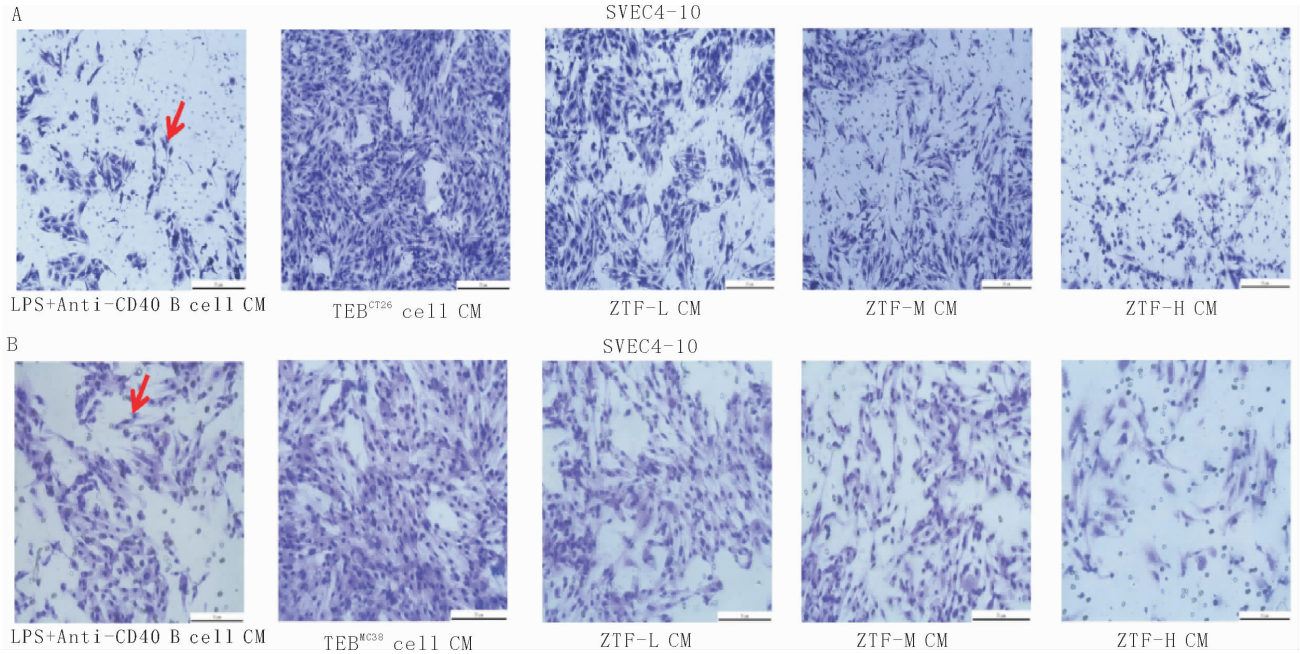
表 4　两种肠癌细胞共培养体系中 SVEC4－10 细胞相对迁移数目比较　（$\bar{x} \pm s$，个）

共培养的肠癌细胞	n	组别	相对迁移细胞数目
CT26. WT	3	LPS＋Anti－CD40 B cell CM	0.51±0.03**
	3	TEB^{CT26} cell CM	1.00±0.00
	3	ZTF－L CM	0.48±0.01**
	3	ZTF－M CM	0.44±0.01**
	3	ZTF－H CM	0.33±0.05**
MC38	3	LPS＋Anti－CD40 B cell CM	0.22±0.04##
	3	TEB^{MC38} cell CM	1.00±0.00
	3	ZTF－L CM	0.57±0.17##
	3	ZTF－M CM	0.4±0.08##
	3	ZTF－H CM	0.25±0.07##

注：与 TEB^{CT26} cell CM 组比较，$**P<0.01$；与 TEB^{MC38} cell CM 组比较，$\#\#P<0.01$。

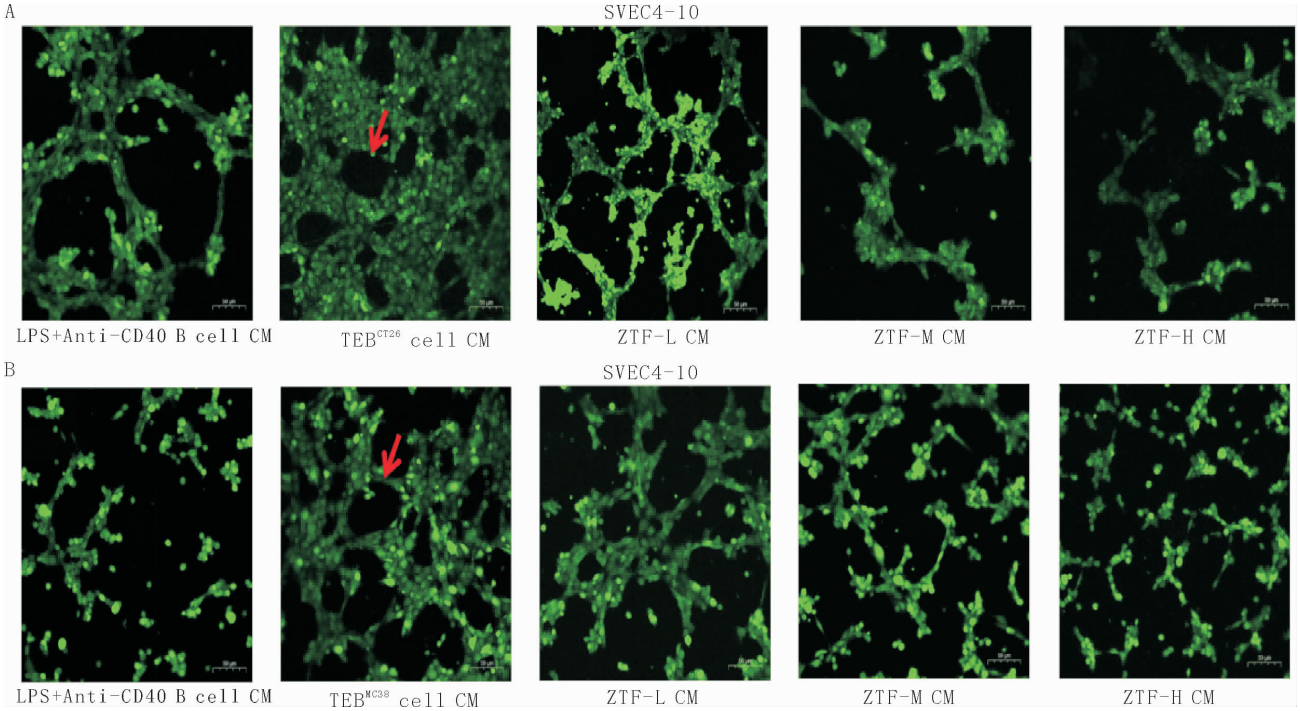
3.6　术藤方对淋巴管形成相关蛋白表达的影响

Western blot 检测显示，与 TEB^{CT26} cell CM 组比较，LPS + Anti - CD40 B cell CM、ZTF - L CM、ZTF - M CM、ZTF - H CM 组细胞 LYVE - 1（ZTF - L CM、ZTF - M CM 除外）、Podoplanin、VEGFR2、VEGFR3 蛋白表达水平降低（$P < 0.05$）。与 TEB^{MC38} cell CM 组比较，LPS + Anti - CD40 B cell CM、ZTF - L CM、ZTF - M CM、ZTF - H CM 组细胞 LYVE - 1（ZTF - L CM、ZTF - M CM 除外）、Podoplanin、VEGFR2、VEGFR3 蛋白表达水平降低（$P < 0.05$），见图 7、表 6。以上结果表明，TEB 可促进淋巴管形成，而术藤方对淋巴管生成有抑制作用。



注：A：CT26. WT 肠癌细胞共培养体系；B：MC38 肠癌细胞共培养体系；红色箭头所指的紫色细胞代表迁移的淋巴结内皮细胞。

图 5　两种肠癌细胞共培养体系中 SVEC4 - 10 细胞迁移染色图（×200）



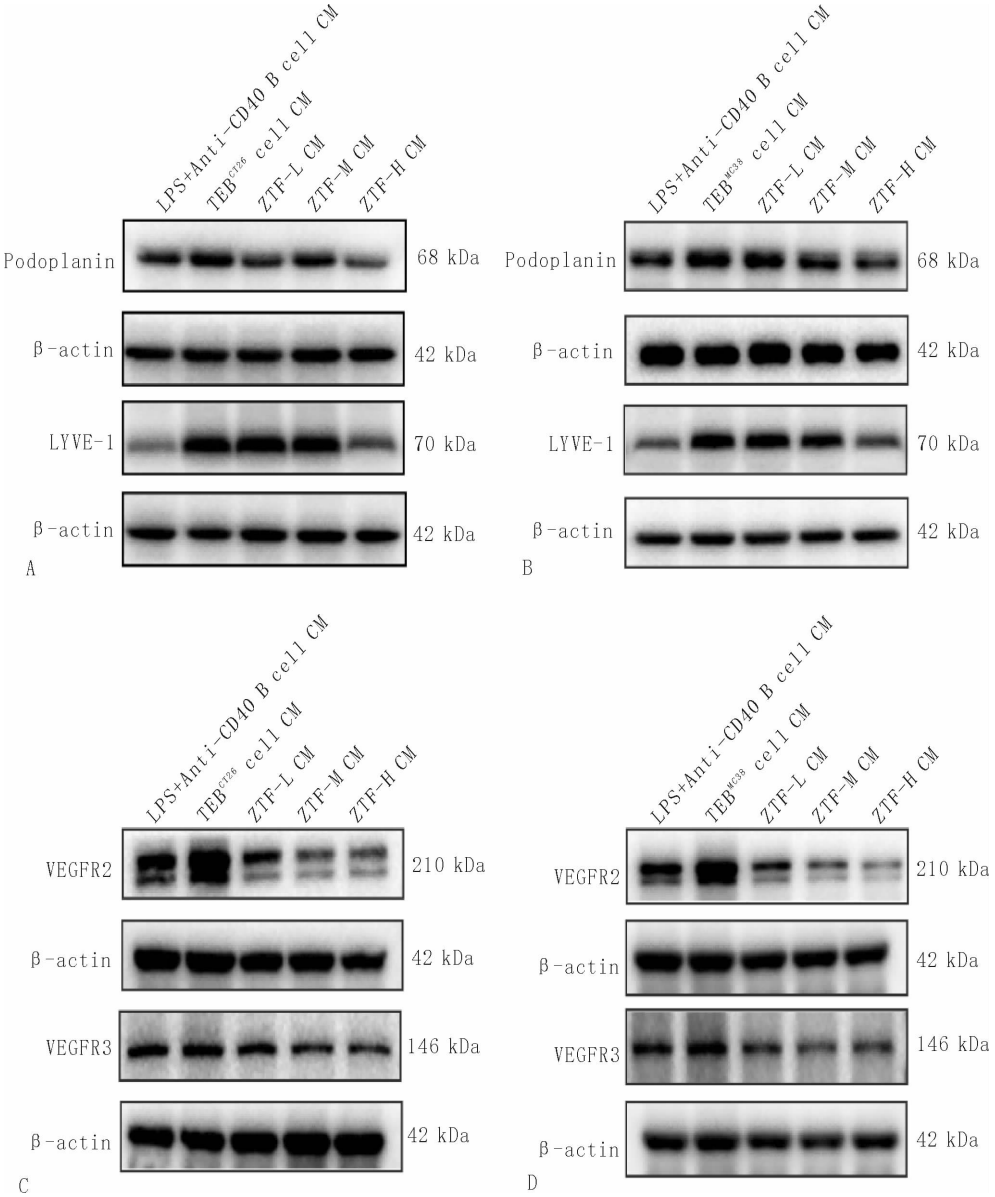
注：A：CT26. WT 肠癌细胞共培养体系；B：MC38 肠癌细胞共培养体系；红色箭头所指的圈状结构代表管腔结构。

图 6　两种肠癌细胞共培养体系中 SVEC4 - 10 细胞管腔样结构免疫荧光染色图（×200）

表 5　两种肠癌细胞共培养体系中 SVEC4－10 细胞管腔节点数和管腔长度比较　（$\bar{x} \pm s$）

共培养的肠癌细胞	n	组别	管腔节点数/个	管腔长度（l/μm）
CT26. WT	3	LPS + Anti－CD40 B cell CM	96. 11 ± 13. 13**	1 969. 00 ± 85. 79*
	3	TEB^{CT26} cell CM	160. 10 ± 29. 10	2 812. 00 ± 322. 90
	3	ZTF－L CM	59. 67 ± 10. 27**	1 170. 00 ± 275. 00**
	3	ZTF－M CM	46. 56 ± 17. 53**	1 219. 00 ± 523. 20**
	3	ZTF－H CM	18. 22 ± 1. 71**	316. 80 ± 192. 20**
MC38	3	LPS + Anti－CD40 B cell CM	20. 11 ± 6. 54##	235. 30 ± 106. 60##
	3	TEB^{MC38} cell CM	123. 40 ± 20. 39	2 354. 00 ± 472. 80
	3	ZTF－L CM	68. 78 ± 7. 70##	1 349. 00 ± 191. 40##
	3	ZTF－M CM	44. 33 ± 8. 83##	918. 00 ± 112. 90##
	3	ZTF－H CM	9. 11 ± 4. 88##	72. 44 ± 18. 86##

注：与 TEB^{CT26} cell CM 组比较，$*P<0.05$，$**P<0.01$；与 TEB^{MC38} cell CM 组比较，$##P<0.01$。



注：A、C：CT26. WT 肠癌细胞共培养体系；B、D：MC38 肠癌细胞共培养体系。

图 7　各组 SVEC4－10 细胞中 LYVE－1、Podoplanin、VEGFR2、VEGFR3 蛋白条带图

表 6　两种肠癌细胞共培养体系中 SVEC4 – 10 细胞 LYVE – 1、Podoplanin、VEGFR2、VEGFR3 蛋白表达水平比较　($\bar{x} \pm s$)

共培养的肠癌细胞	n	组别	LYVE – 1	Podoplanin	VEGFR2	VEGFR3
CT26. WT	3	LPS + Anti – CD40 B cell CM	0.62 ± 0.10**	0.86 ± 0.03*	1.50 ± 0.11**	0.58 ± 0.02*
	3	TEB^{CT26} cell CM	1.65 ± 0.20	1.06 ± 0.03	1.84 ± 0.03	0.69 ± 0.03
	3	ZTF – L CM	1.46 ± 0.12	0.87 ± 0.11*	1.28 ± 0.06**	0.58 ± 0.05*
	3	ZTF – M CM	1.41 ± 0.10	0.80 ± 0.06**	0.98 ± 0.05**	0.51 ± 0.04**
	3	ZTF – H CM	1.00 ± 0.20**	0.67 ± 0.06**	0.99 ± 0.06**	0.48 ± 0.04**
MC38	3	LPS + Anti – CD40 B cell CM	0.68 ± 0.10##	0.87 ± 0.03##	1.08 ± 0.13#	0.52 ± 0.02#
	3	TEB^{MC38} cell CM	1.38 ± 0.17	1.17 ± 0.06	1.42 ± 0.12	0.66 ± 0.03
	3	ZTF – L CM	1.34 ± 0.20	1.00 ± 0.09#	0.97 ± 0.02##	0.52 ± 0.05#
	3	ZTF – M CM	1.21 ± 0.13	0.94 ± 0.05##	0.76 ± 0.06##	0.47 ± 0.07##
	3	ZTF – H CM	0.83 ± 0.04##	0.86 ± 0.04##	0.73 ± 0.16##	0.39 ± 0.07##

注：与 TEB^{CT26} cell CM 组比较，$*P<0.05$，$**P<0.01$；与 TEB^{MC38} cell CM 组比较，$\#P<0.05$，$\#\#P<0.01$。

4　讨论

术藤方是防治 CRC 侵袭转移的经验方，由白术、藤梨根、茯苓、莪术、大血藤、陈皮 6 味中药组成。方中白术健脾燥湿利水，藤梨根清热解毒活血，二药协同共为君药；茯苓健脾消肿利水，大血藤活血消痈解毒，莪术散结消瘀破气，三药共为臣药；陈皮燥湿理气化痰为佐使药；诸药合用，共奏健脾解毒、祛湿化瘀之功。前期临床和实验研究显示，术藤方对 CRC 侵袭转移有显著抑制作用。本研究将肠癌细胞与 B 细胞共培养，构建 TEB 模型，以此模拟 B 细胞在肿瘤微环境中的状态，并观察术藤方对 TEB 的作用机制。随后，收集术藤方干预后 TEB 的 CM 作用于淋巴结内皮细胞，观察术藤方干预 TEB 后对淋巴管生成的作用。

在肿瘤微环境中，B 细胞可通过 IL – 10 发挥免疫抑制活性，抑制效应 T 细胞的抗肿瘤反应[24]，促进肿瘤免疫逃逸[25]。本研究中，TEB 模型分泌的 IL – 10 显著升高，而术藤方干预后 IL – 10 水平显著下降，提示 TEB 可能通过增加 IL – 10 表达发挥免疫抑制活性，而术藤方起到抑制 TEB 的作用。此外，肠癌细胞可降低 B 细胞的凋亡率，而术藤方可显著提高 TEB 的凋亡率，提示肠癌细胞可能通过抑制 B 细胞凋亡，增加 IL – 10 分泌，从而发挥免疫抑制活性；而术藤方可能通过促进 TEB 凋亡，减少 IL – 10 表达，下调 TEB 的免疫抑制活性。由于 IL – 10 主要以细胞因子的形式存在于细胞上清中，为此收集 TEB 的细胞上清作为 CM 用于后续实验，并且排除了术藤方直接杀伤淋巴结内皮细胞的可能性。结果显示，TEB 的 CM 能够显著促进淋巴结内皮细胞的迁移和成管能力；而经术藤方干预后的 TEB 的 CM，则显著抑制这一过程，这表明术藤方可能通过 TEB 抑制淋巴结内皮细胞的迁移和管腔形成。此外，TEB 的 CM 处理的淋巴结内皮细胞中 LYVE – 1、Podoplanin、VEGFR3 及 VEGFR2 蛋白表达水平均升高；而术藤方干预后，这些蛋白表达水平显著降低，提示 TEB 可以促进淋巴管的生成，而术藤方可通过 TEB 抑制淋巴管生成。LYVE – 1 和 Podoplanin 是区分淋巴管与血管的特异性淋巴内皮细胞标志物[6]，VEGFR3 和 VEGFR2 是调节淋巴管发育和功能的重要因子，并在淋巴管生成的信号传导过程中发挥重要作用[26 – 27]。

VEGFC 是 VEGF 信号传导的关键因子之一，通过与受体 VEGFR3 和 VEGFR2 结合发挥作用，指导淋巴和血管系统的发育和重塑[28 – 29]。本研究中，淋巴结内皮细胞 VEGFR3 和 VEGFR2 蛋白表达水平升高，并对 TEB 中 VEGFC 的表达及其在 CM 中的分泌水平进行检测，以此明确 TEB 产生的 VEGFC 能够与淋巴结内皮细胞上的 VEGFR3 和 VEGFR2 结合，从而促进淋巴管生成。本研究中，TEB 中 VEGFC 蛋白表达水平和分泌水平显著升高，术藤方干预后均下降，提示术藤方可下调 TEB 的 VEGFC 表达。研究发现，精氨酸能够减少人 CRC 细胞中 VEGF 的产生，从而抑制血管和淋巴管生成[30]。通过检测发现，术藤方中含有精氨酸，提示精氨酸可能在抑制 TEB 表达 VEGFC 过程中发挥重要作用，为后续研究提供新的思路。研究显示，STAT3 的磷酸化可促进 VEGFC 的表达，从而诱导淋巴管生

成[31-33]。本研究发现，TEB 中 p-STAT3 蛋白表达水平升高，术藤方干预后下降。TEB 模型分泌的 IL-10 作为一种抗炎细胞因子，可以激活 STAT3 信号通路，调节细胞的增殖、分化及凋亡[34-35]。由此提示，术藤方可能通过调控 IL-10/STAT3/VEGFC 信号通路，进而影响 TEB。

综上所述，术藤方可能通过抑制 IL-10/STAT3/VEGFC 信号轴，调控 TEB，从而抑制淋巴管生成。本研究为中医药调控 B 细胞抗肿瘤的应用提供了新见解，并为中医药调控肿瘤免疫微环境防止复发转移提供了新策略和理论依据。

参考文献：

[1]SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2024, 74(1): 12-49.

[2]SIEGEL R L, WAGLE N S, CERCEK A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2023, 73(3): 233-254.

[3]BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685.

[4]PEREIRA E R, KEDRIN D, SEANO G, et al. Lymph node metastases can invade local blood vessels, exit the node, and colonize distant organs in mice[J]. Science, 2018, 359(6382): 1403-1407.

[5]ZHANG C, ZHANG L, XU T L, et al. Mapping the spreading routes of lymphatic metastases in human colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1993.

[6]SUN R, YUAN L, JIANG Y, et al. ALKBH5 activates FAK signaling through m6A demethylation in ITGB1 mRNA and enhances tumor-associated lymphangiogenesis and lymph node metastasis in ovarian cancer[J]. Theranostics, 2023, 13(2): 833-848.

[7]WU Z H, QU B C, YUAN M X, et al. CRIP1 reshapes the gastric cancer microenvironment to facilitate development of lymphatic metastasis[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(26): e2303246.

[8]ZHAO Y, CHEN J C, ZHENG H H, et al. SUMOylation-driven mRNA circularization enhances translation and promotes lymphatic metastasis of bladder cancer[J]. Cancer Res, 2024, 84(3): 434-448.

[9]STACKER S A, WILLIAMS S P, KARNEZIS T, et al. Lymphangiogenesis and lymphatic vessel remodelling in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(3): 159-172.

[10]YANG Y, CHEN X Y, PAN J Y, et al. Pan-cancer single-cell dissection reveals phenotypically distinct B cell subtypes[J]. Cell, 2024, 187(17): 4790-4811.

[11]KATAKAI T. Yin and Yang roles of B lymphocytes in solid tumors: Balance between antitumor immunity and immune tolerance/immunosuppression in tumor-draining lymph nodes[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1088129.

[12]HARRELL M I, IRITANI B M, RUDDELL A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis[J]. Am J Pathol, 2007, 170(2): 774-786.

[13]HABENICHT L M, ALBERSHARDT T C, IRITANI B M, et al. Distinct mechanisms of B and T lymphocyte accumulation generate tumor-draining lymph node hypertrophy[J]. Oncoimmunology, 2016, 5(8): e1204505.

[14]曾海伦，刘星，唐宇飞，等. 结肠癌相关性调节性 B 细胞介导淋巴管生成的体外研究[J]. 中国肿瘤临床，2023，50(5)：232-236.

[15]SCHMETTERER K G, PICKL W F. The IL-10/STAT3 axis: contributions to immune tolerance by Thymus and peripherally derived regulatory T-cells[J]. Eur J Immunol, 2017, 47(8): 1256-1265.

[16]HU C J, WU Z F, HUANG Z H, et al. Nox2 impairs VEGF-A-induced angiogenesis in placenta via mitochondrial ROS-STAT3 pathway[J]. Redox Biol, 2021, 45: 102051.

[17]张彦博，刘宣，季青，等. 健脾解毒方联合化疗治疗转移性结直肠癌临床研究[J]. 中华中医药杂志，2015，30(6)：2090-2093.

[18]杜美璐，侯风刚，石齐，等. 健脾解毒方对晚期大肠癌同时性和异时性转移患者生存时间影响的回顾性分析[J]. 中医杂志，2023，64(8)：820-826.

[19]HOU F G, LI W, SHI Q, et al. Yi Ai Fang, a traditional Chinese herbal formula, impacts the vasculogenic mimicry formation of human colorectal cancer through HIF-1α and epithelial mesenchymal transition[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16(1): 428.

[20]ZONG S Q, TANG Y F, LI W, et al. A Chinese herbal formula suppresses colorectal cancer migration and vasculogenic mimicry through ROS/HIF-1 α/MMP2 pathway in hypoxic microenvironment[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 705.

[21]TAI Y N, SHEN J C, LUO Y, et al. Research progress on the ethanol precipitation process of traditional Chinese medicine[J]. Chin Med, 2020, 15: 84.

[22]曹俊昌，石颖，胡艳红，等. 基于正交实验设计补阳还五

汤水提液对高糖培养视网膜微血管内皮细胞活性影响[J]. 福建中医药,2023,54(11):55 - 58.
[23]夏飞,张雅芳,胡光煦,等. 黄连解毒汤干预铜绿假单胞菌密度感应系统调控毒力因子和生物膜的作用初探[J]. 中国药师,2020,23(7):1307 - 1311.
[24]CATALAN D,MANSILLA M A,FERRIER A,et al. Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells[J]. Front Immunol,2021,12:611795.
[25]DOWNS - CANNER S M,MEIER J,VINCENT B G,et al. B cell function in the tumor microenvironment[J]. Annu Rev Immunol,2022,40:169 - 193.
[26]BALINT L,JAKUS Z. Mechanosensation and mechanotransduction by lymphatic endothelial cells act as important regulators of lymphatic development and function[J]. Int J Mol Sci,2021,22(8):3955.
[27]ZHUANG T,LEI Y,CHANG J J,et al. A2AR - mediated lymphangiogenesis via VEGFR2 signaling prevents salt - sensitive hypertension[J]. Eur Heart J,2023,44(29):2730 - 2742.
[28]COHEN B,TEMPELHOF H,RAZ T,et al. BACH family members regulate angiogenesis and lymphangiogenesis by modulating VEGFC expression[J]. Life Sci Alliance,2020,3(4):e202000666.
[29]GUAN J H,GUAN B,SHANG H X,et al. Babao Dan inhibits lymphangiogenesis of gastric cancer in vitro and in vivo via lncRNA - ANRIL/VEGF - C/VEGFR - 3 signaling axis[J]. Biomed Pharmacother,2022,154:113630.
[30]DAKOWICZ D,ZAJKOWSKA M,MROCZKO B. Relationship between VEGF family members,their receptors and cell death in the neoplastic transformation of colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci,2022,23(6):3375.
[31]CHANG Y,CUI M,FU X R,et al. MiRNA - 155 regulates lymphangiogenesis in natural killer/T - cell lymphoma by targeting BRG1[J]. Cancer Biol Ther,2019,20(1):31 - 41.
[32]ZHAO G B,ZHU G W,HUANG Y J,et al. IL - 6 mediates the signal pathway of JAK - STAT3 - VEGF - C promoting growth,invasion and lymphangiogenesis in gastric cancer[J]. Oncol Rep,2016,35(3):1787 - 1795.
[33]GURBUZ V,KONAC E,VAROL N,et al. Effects of AG490 and S3I - 201 on regulation of the JAK/STAT3 signaling pathway in relation to angiogenesis in TRAIL - resistant prostate cancer cells in vitro[J]. Oncol Lett,2014,7(3):755 - 763.
[34]YU Z,ZHANG Q,WEI S,et al. CD146(+)CAFs promote progression of endometrial cancer by inducing angiogenesis and vasculogenic mimicry via IL - 10/JAK1/STAT3 pathway[J]. Cell Commun Signal,2024,22(1):170.
[35]SUN Z Q,XU Y X,SHAO B,et al. Exosomal circPOLQ promotes macrophage M2 polarization via activating IL - 10/STAT3 axis in a colorectal cancer model[J]. J Immunother Cancer,2024,12(5):e008491.

收稿日期:2025 - 02 - 10

作者简介:朱思维(1999 -),女,上海人,硕士研究生,研究方向:中医药防治结直肠癌。
通信作者:侯风刚,男,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治结直肠癌。E - mail:fghou555@126.com

编辑:刘凯歌