# 甘草苷对胃癌荷瘤小鼠免疫功能的调节作用及机制研究Δ

兰春燕[1*]，杨小兰[2]，贺雪峰[1]，赵　丹[3]，杨海燕[1#]（1.达州中医药职业学院药学院，四川 达州　635000；2.成都中医药大学附属医院针灸学校中药教研室，成都　610000；3.达州市中西医结合医院临床药学科，四川 达州　635000）

**中图分类号**　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）15-1862-06
**DOI**　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.11

**摘　要　目的**　基于Janus激酶2（JAK2）/信号转导及转录激活蛋白3（STAT3）信号通路研究甘草苷（LIQ）对胃癌荷瘤小鼠免疫功能的调节作用及机制。**方法**　皮下注射胃癌细胞MFC建立小鼠胃癌荷瘤模型，将造模成功的小鼠分为模型组（Model组）、低剂量LIQ组（LIQ-L组，20 mg/kg）、高剂量LIQ组（LIQ-H组，40 mg/kg）、高剂量LIQ+JAK2激活剂香豆霉素A1组（LIQ-H+香豆霉素A1组，40 mg/kg LIQ+1 mg/kg香豆霉素A1），每组12只；另取12只不造模小鼠设为正常组（Normal组）。各组小鼠灌胃/腹腔注射相应药物或生理盐水，每日给药1次，连续14 d。末次给药后，测定小鼠胃癌肿瘤的体积、质量以及脏器指数；检测外周血中$CD4^+$、$CD8^+$T淋巴细胞百分率；观察胃癌肿瘤组织病理形态学变化；检测胃癌肿瘤组织中JAK2/STAT3信号通路相关蛋白和白细胞介素6（IL-6）蛋白表达水平。**结果**　与Normal组相比，Model组小鼠胸腺指数、脾脏指数、外周血中$CD8^+$T淋巴细胞百分率均显著升高（$P<0.05$），外周血中$CD4^+$T淋巴细胞百分率显著降低（$P<0.05$）。与Model组相比，LIQ-L组、LIQ-H组小鼠上述指标均显著逆转（$P<0.05$），胃癌肿瘤的体积、质量以及肿瘤组织中JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平和IL-6蛋白的表达水平均显著降低（$P<0.05$），且LIQ的作用具有剂量依赖性（$P<0.05$）；肿瘤组织细胞出现不同程度的排列疏松、空泡化、分布不均匀等情况。加入JAK2激活剂香豆霉素A1减弱了LIQ对胃癌荷瘤小鼠免疫功能的改善作用和对胃癌肿瘤的抑制作用（$P<0.05$）。**结论**　LIQ可通过抑制JAK2/STAT3信号通路，改善胃癌荷瘤小鼠的免疫功能，从而发挥抗肿瘤作用。

**关键词**　甘草苷；JAK2/STAT3信号通路；胃癌；免疫功能

## Regulation effects and mechanism of liquiritin on immune function in gastric cancer-bearing mice

LAN Chunyan[1], YANG Xiaolan[2], HE Xuefeng[1], ZHAO Dan[3], YANG Haiyan[1]（1. School of Pharmacy, Dazhou Vocational College of Chinese Medicine, Sichuan Dazhou 635000, China; 2. Dept. of Traditional Chinese Medicine, School of Acupuncture and Moxibustion, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China; 3. Dept. of Clinical Pharmacology, Dazhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Sichuan Dazhou 635000, China）

**ABSTRACT　OBJECTIVE** To study the regulation effects and mechanism of liquiritin (LIQ) on immune function in gastric cancer-bearing mice based on the Janus kinase 2 (JAK2)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway. **METHODS** Gastric cancer cells MFC were injected subcutaneously to establish gastric cancer-bearing model of mice. The model mice were divided into model group, LIQ low-dose group (LIQ-L group, 20 mg/kg), LIQ high-dose group (LIQ-H group, 40 mg/kg), and high-dose LIQ+JAK2 activator coumermycin A1 group (LIQ-H+coumermycin A1 group, 40 mg/kg LIQ+1 mg/kg coumermycin A1), with 12 mice in each group. Another 12 mice without modeling were set as normal group. Mice in each group were given the corresponding drug or normal saline by intragastric administration/intraperitoneal injection, once a day, for consecutive 14 days. After the last administration, the volume and mass of gastric cancer tumor and organ index were measured. The percentages of $CD4^+$ and $CD8^+$T lymphocytes were detected in peripheral blood. The histopathological morphology of gastric cancer tumor tissues was observed, and the expression levels of JAK2/STAT3 signaling pathway-related proteins and interleukin-6 (IL-6) protein in gastric cancer tumor tissues were detected. **RESULTS** Compared with the normal group, the thymus index, spleen index, and the percentage of $CD8^+$T lymphocyte in the peripheral blood of mice were obviously

Δ **基金项目** 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题（No. 2021MS208）

＊ **第一作者** 主管中药师。研究方向：中药炮制、中药药理。E-mail：lcy8882024@163.com

\# **通信作者** 讲师，硕士。研究方向：中药资源与中医药文化。E-mail：yang9012012024@163.com

increased in model group ($P<0.05$), while the percentage of $CD4^+$T lymphocyte in the peripheral blood were decreased ($P<0.05$). Compared with model group, the above indexes in LIQ-L group and LIQ-H group were significantly reversed ($P<0.05$), while the volume and mass of gastric cancer tumor, the phosphorylation levels of JAK2 and STAT3 protein and the expression level of IL-6 protein were significantly decreased in tumor tissue ($P<0.05$), and the effect of LIQ was in a dose-dependent manner ($P<0.05$); the tumor cells showed varying degrees of loose arrangement, vacuolization, and uneven distribution. JAK2 activator coumermycin A1 weakened the improvement effect of LIQ on the immune function of gastric cancer-bearing mice and its inhibitory effect on gastric cancer tumors ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** LIQ can improve the immune function of gastric cancer-bearing mice by inhibiting the activation of JAK2/STAT3 signaling pathway, thus playing an anti-tumor role.

**KEYWORDS** liquiritin; JAK2/STAT3 signaling pathway; gastric cancer; immune function

胃癌是源自胃黏膜上皮细胞的消化道恶性肿瘤，数据显示，每年因胃癌死亡的人数占因癌死亡人数的7.7%[1－2]。胃癌发病隐匿，进展较快，多数患者在入院治疗时已发展到进展期，且手术治疗后复发率较高[3]。人体的免疫系统能够对肿瘤抗原进行识别，一旦免疫系统受到损伤，则可促进肿瘤的发生发展[4]。近年来，中医药治疗肿瘤受到越来越广泛的关注，其能够提高机体免疫能力，抑制肿瘤进展，且具有较好的安全性[5]。

甘草苷（liquiritin，LIQ）是甘草的主要活性成分之一，具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、保护神经和保护胃黏膜等作用[6]。相关研究发现，甘草提取物（主要含LIQ）能够增强白羽肉鸡的免疫功能[7]。然而，目前还未有研究报道LIQ对胃癌患者免疫功能的调节作用。Janus激酶2（Janus kinase 2，JAK2）/信号转导及转录激活蛋白3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号通路可调节淋巴细胞增殖、巨噬细胞极化和免疫细胞因子分泌，调节机体的免疫功能，进而影响肿瘤进展[8]。刘建波等[9]研究发现，虫草素可有效抑制肺癌大鼠放射性治疗免疫损伤，其作用机制可能与抑制JAK2/STAT3信号通路有关。李智鹏等[10]研究发现，JAK2/STAT3信号通路抑制剂AG490不仅能够抑制M2样巨噬细胞中JAK2/STAT3信号通路相关蛋白表达，还能抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭，并诱导胃癌细胞凋亡。可见，下调JAK2/STAT3信号通路活性可调节免疫功能，进而阻碍胃癌进展。基于此，本研究拟建立胃癌荷瘤小鼠模型，基于JAK2/STAT3信号通路探究LIQ对胃癌荷瘤小鼠免疫功能的调节作用及机制，以期为胃癌的临床治疗提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器包括CytoFLEX型流式细胞仪（美国Beckman Coulter公司）、BOX F3型凝胶成像分析系统（英国Syngene公司）、Megafuge ST4F Plus型离心机（美国Thermo Fisher Scientific公司）、DYCZ-25D型电泳仪（北京六一生物科技有限公司）、HistoCore型组织切片机（德国Leica公司）、FA3204D型电子天平（上海大普仪器有限公司）。

### 1.2 主要药品与试剂

LIQ对照品（纯度≥98%，批号111610-201908）、RPMI 1640培养基（批号11875119）均购自美国Gibco公司；JAK2激活剂香豆霉素A1对照品（批号4434-05-3，纯度≥95%）购自翌圣生物科技（上海）股份有限公司；苏木素-伊红（HE）染色试剂盒（批号C0105S）购自上海碧云天生物技术有限公司；兔抗鼠$CD4^+$、$CD8^+$多克隆抗体（批号分别为234686、852496）均购自美国eBioscience公司；兔源JAK2、磷酸化JAK2（p-JAK2）、STAT3、磷酸化STAT3（p-STAT3）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）一抗（批号分别为ab390539、ab195055、ab238058、ab163518、ab548265、ab37168）和羊抗兔免疫球蛋白G二抗（批号ab542875）均购自美国GeneTex公司。

### 1.3 动物

本研究所用动物为SPF级健康KM小鼠，共72只，雌雄各半，体重18～22 g，由四川省人民医院实验动物研究所提供，动物生产许可证号为SCXK（川）2023-0015。将小鼠置于温度22～24 ℃、相对湿度40%～60%的动物房中进行饲养，雌雄小鼠分开饲养并自由摄食、饮水。本研究通过了达州中医药职业学院伦理委员会的批准（批准号为2023-0853）。

### 1.4 细胞

小鼠胃癌细胞株MFC由中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库提供。

## 2 方法

### 2.1 细胞培养

将MFC细胞复苏后接种于含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中，在常规条件的细胞培养箱中培养，适时进行换液和传代。取传代3次以上的对数期MFC细胞进行造模。

### 2.2 胃癌荷瘤小鼠模型的建立

调整对数期MFC细胞的密度为$1.5\times10^6$个/mL，在无菌环境下，随机选取60只小鼠，消毒后，经右侧腋下皮下注射MFC细胞悬液0.2 mL/只。1周后，当观察到小鼠右侧腋下出现约0.5 cm的瘤状凸起时，说明胃癌荷瘤小鼠模型构建成功[11]。

### 2.3 动物分组与给药

将造模成功的48只小鼠随机分为模型组（Model组）、低剂量LIQ组（LIQ-L组）、高剂量LIQ组（LIQ-H组）、高剂量LIQ+JAK2激活剂香豆霉素A1组（LIQ-H+香豆霉素A1组），每组12只。另取12只小鼠，在造模部位注射等体积生理盐水，设为正常组（Normal组）。当造模小鼠肿瘤生长至100 $mm^3$时开始给药，LIQ-L组、LIQ-H组大鼠分别按20、40 mg/kg灌胃LIQ溶液[12]，并腹腔注射等体积生理盐水；LIQ-H+香豆霉素A1组大鼠在灌胃40 mg/kg LIQ溶液的基础上腹腔注射1 mg/kg香豆霉素A1溶液[13]；Normal组、Model组大鼠灌胃并腹腔注射等体积生理盐水；每日给药1次，连续14 d。

### 2.4 胃癌肿瘤的体积、质量、抑制率以及脏器指数测定

末次给药后，小鼠进行眼眶取血，血样置于冷凝管中并进行抗凝处理，于－80 ℃冰箱中冻存。之后脱颈处死所有小鼠，解剖剥离其胃癌肿瘤以及胸腺、脾脏等，采用电子天平称重并记录，并计算肿瘤抑制率[肿瘤抑制率＝（模型组肿瘤质量－给药组肿瘤质量）/模型组肿瘤质量×100%]、胸腺（脾脏）指数[胸腺（脾脏）指数＝胸腺（脾脏）质量/体重]。另外，使用游标卡尺测量肿瘤的长径（$a$）和短径（$b$），然后计算肿瘤体积（肿瘤体积$=a\times b^2\times0.5$）。

### 2.5 外周血中$CD4^+$、$CD8^+$T淋巴细胞百分率检测

采用流式细胞术检测。取小鼠经抗凝处理的外周血加入兔抗鼠$CD4^+$、$CD8^+$抗体，4 ℃下避光孵育；加入红细胞裂解液，离心取细胞沉淀，加入磷酸盐缓冲液重悬并洗涤；再次离心，取细胞沉淀置于流式管中，上流式细胞仪检测外周血中$CD4^+$、$CD8^+$T淋巴细胞百分率。

### 2.6 胃癌肿瘤组织病理形态学观察

采用HE染色法观察。每组随机选取6只小鼠的肿瘤组织，使用多聚甲醛进行固定，并制备组织切片，经HE常规染色后，观察小鼠肿瘤组织的病理形态学特征。

### 2.7 胃癌肿瘤组织中JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3和IL-6蛋白表达检测

采用Western blot法检测。每组选取6只小鼠的肿瘤组织适量，加入RIPA裂解液提取组织中总蛋白；经变性、电泳、转膜、封闭后，加入JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3、IL-6、GAPDH一抗稀释液（稀释度均为1∶1 000），4 ℃下孵育过夜；洗膜后，加入二抗（稀释度1∶4 000），室温继续孵育2 h；经ECL显色、曝光后，采用凝胶成像分析系统进行成像，采用Image J软件测定条带灰度值。以目的蛋白条带灰度值与内参（GAPDH）蛋白条带灰度值的比值表示目的蛋白的表达水平，以p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3比值表示JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平。

### 2.8 统计学方法

采用GraphPad Prism7.0软件进行统计分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步的组间两两比较采用LSD-$t$检验。检验水准$\alpha=0.05$。

## 3 结果

### 3.1 LIQ对胃癌小鼠的肿瘤体积、质量和抑制率的影响

与Model组相比，LIQ-L组、LIQ-H组小鼠胃癌肿瘤体积、肿瘤质量均显著减小/降低，且具有剂量依赖性（$P<0.05$）。与LIQ-H组相比，LIQ-H+香豆霉素A1组小鼠胃癌肿瘤体积、肿瘤质量均显著增大/升高（$P<0.05$），肿瘤抑制率降低。结果见表1。

**表1 各组小鼠肿瘤体积、肿瘤质量和肿瘤抑制率比较（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）**

| 组别 | 肿瘤体积/$mm^3$ | 肿瘤质量/mg | 肿瘤抑制率/% |
|---|---|---|---|
| Model组 | 1 286.54±84.25 | 1.43±0.18 | － |
| LIQ-L组 | 935.42±53.80[a] | 0.96±0.08[a] | 32.87 |
| LIQ-H组 | 572.69±38.44[ab] | 0.52±0.09[ab] | 63.64 |
| LIQ-H+香豆霉素A1组 | 818.73±50.36[c] | 0.86±0.09[c] | 39.86 |

a：与Model组相比，$P<0.05$；b：与LIQ-L组相比，$P<0.05$；c：与LIQ-H组相比，$P<0.05$。

### 3.2 LIQ对胃癌小鼠脏器指数的影响

与Normal组相比，Model组小鼠胸腺指数、脾脏指数均显著升高（$P<0.05$）。与Model组相比，LIQ-L组、LIQ-H组小鼠胸腺指数、脾脏指数均显著降低，且具有剂量依赖性（$P<0.05$）。与LIQ-H组相比，LIQ-H+香豆

霉素A1组小鼠胸腺指数、脾脏指数均显著升高（$P<0.05$）。结果见表2。

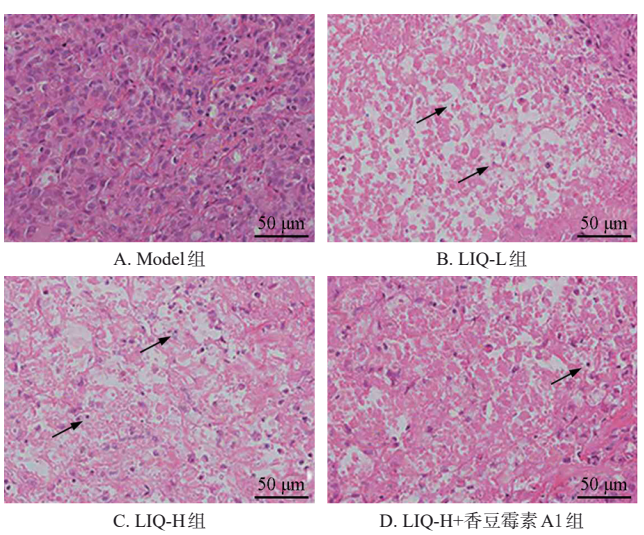
**表2　各组小鼠胸腺指数、脾脏指数及外周血中$CD4^+$、$CD8^+$T淋巴细胞百分率比较（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）**

| 组别 | 胸腺指数/（mg/g） | 脾脏指数/（mg/g） | $CD4^+$T淋巴细胞百分率/% | $CD8^+$T淋巴细胞百分率/% |
|---|---|---|---|---|
| Normal组 | 0.40±0.04 | 5.62±0.54 | 34.86±3.94 | 11.36±1.20 |
| Model组 | 1.01±0.11[a] | 9.04±0.82[a] | 14.23±1.68[a] | 29.74±2.55[a] |
| LIQ-L组 | 0.81±0.08[b] | 7.65±0.77[b] | 20.45±1.97[b] | 22.40±2.03[b] |
| LIQ-H组 | 0.52±0.05[bc] | 5.87±0.61[bc] | 31.08±2.84[bc] | 13.28±1.52[bc] |
| LIQ-H+香豆霉素A1组 | 0.78±0.08[d] | 7.72±0.78[d] | 21.60±2.13[d] | 23.68±2.37[d] |

a：与Normal组相比，$P<0.05$；b：与Model组相比，$P<0.05$；c：与LIQ-L组相比，$P<0.05$；d：与LIQ-H组相比，$P<0.05$。

### 3.3　LIQ对胃癌小鼠肿瘤组织病理形态学变化的影响

Model组小鼠胃癌肿瘤组织细胞排列紧密，分布均匀。LIQ-L组、LIQ-H组小鼠胃癌组织肿瘤细胞出现不同程度的排列疏松、空泡化、分布不均匀等情况；其中，LIQ-H组小鼠的肿瘤细胞空泡化严重、数量减少、排列紊乱程度更大，且出现坏死区域。与LIQ-H组相比，LIQ-H+香豆霉素A1组小鼠肿瘤细胞增多且分布紧密，坏死区域减少。结果见图1。




A. Model组　B. LIQ-L组　C. LIQ-H组　D. LIQ-H+香豆霉素A1组

注：箭头所指为坏死的肿瘤细胞。

**图1　各组小鼠胃癌肿瘤组织病理形态学变化的HE染色图**

### 3.4　LIQ对胃癌小鼠外周血中$CD4^+$、$CD8^+$T淋巴细胞百分率的影响

与Normal组相比，Model组小鼠外周血中$CD4^+$T淋巴细胞百分率显著降低（$P<0.05$），$CD8^+$T淋巴细胞百分率显著升高（$P<0.05$）。与Model组相比，LIQ-L组、LIQ-H组小鼠外周血中上述指标变化显著逆转，且具有剂量依赖性（$P<0.05$）。与LIQ-H组相比，LIQ-H+香豆霉素A1组小鼠外周血中$CD4^+$T淋巴细胞百分率显著降低（$P<0.05$），$CD8^+$T淋巴细胞百分率显著升高（$P<0.05$）。结果见表2、图2。

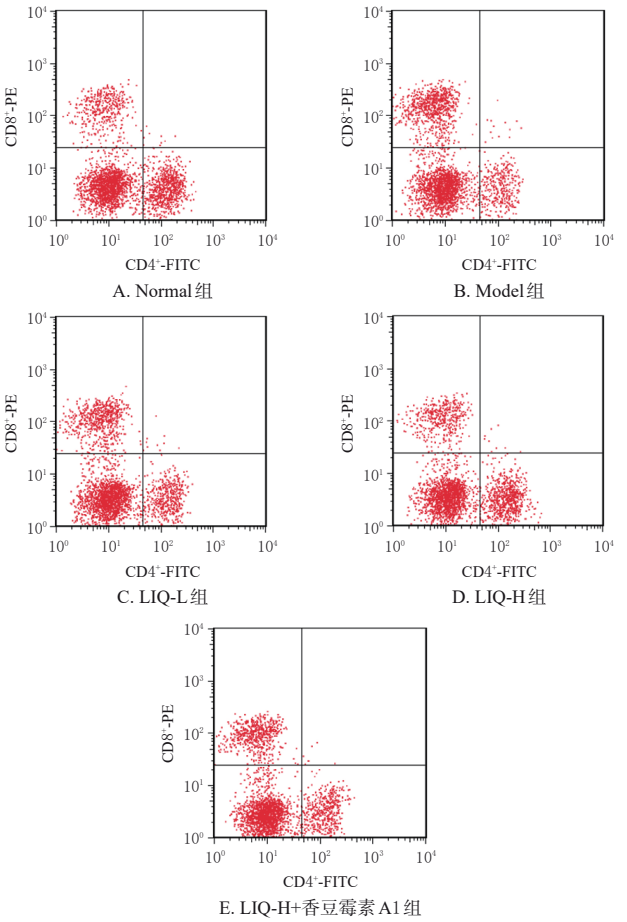



**图2　各组小鼠外周血中$CD4^+$、$CD8^+$T淋巴细胞百分率检测的流式细胞图**

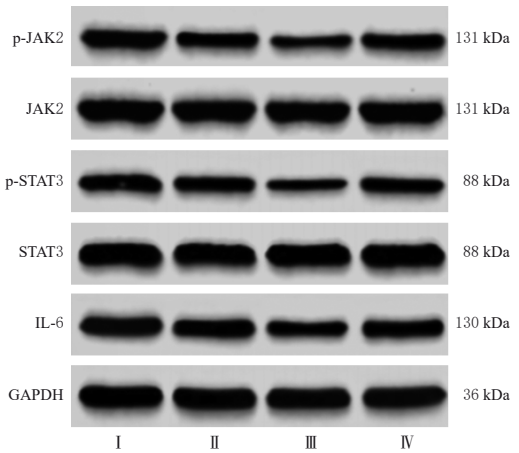
### 3.5　LIQ对胃癌小鼠肿瘤组织中JAK2/STAT3信号通路相关蛋白和IL-6蛋白表达的影响

与Model组相比，LIQ-L组、LIQ-H组小鼠肿瘤组织中JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平和IL-6蛋白的表达水平均显著降低，且具有剂量依赖性（$P<0.05$）。与LIQ-H组相比，LIQ-H+香豆霉素A1组小鼠肿瘤组织中JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平和IL-6蛋白的表达水平均显著升高（$P<0.05$）。结果见表3、图3。

**表3　各组小鼠肿瘤组织中JAK2/STAT3信号通路相关蛋白和IL-6蛋白表达水平比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）**

| 组别 | p-JAK2/JAK2 | p-STAT3/STAT3 | IL-6/GAPDH |
|---|---|---|---|
| Model组 | 0.84±0.08 | 0.79±0.08 | 0.87±0.09 |
| LIQ-L组 | 0.65±0.07[a] | 0.54±0.05[a] | 0.71±0.07[a] |
| LIQ-H组 | 0.34±0.03[ab] | 0.31±0.03[ab] | 0.45±0.05[ab] |
| LIQ-H+香豆霉素A1组 | 0.60±0.06[c] | 0.49±0.05[c] | 0.67±0.07[c] |

a：与Model组相比，$P<0.05$；b：与LIQ-L组相比，$P<0.05$；c：与LIQ-H组相比，$P<0.05$。




Ⅰ：Model组；Ⅱ：LIQ-L组；Ⅲ：LIQ-H组；Ⅳ：LIQ-H+香豆霉素A1组。

**图3　各组小鼠肿瘤组织中JAK2/STAT3信号通路相关蛋白和IL-6蛋白表达的电泳图**

## 4　讨论

研究发现，肿瘤的进展与免疫抑制和炎症微环境密切相关[14]。本研究建立了胃癌荷瘤小鼠模型，发现Model组小鼠外周血中$CD4^+$T淋巴细胞百分率降低，$CD8^+$T淋巴细胞百分率、胸腺指数、脾脏指数升高，说明模型小鼠处于一定的免疫抑制状态。

LIQ是豆科植物甘草的主要活性成分，具有价格经济、来源广泛、毒副作用较小的优势，被广泛应用于各种疾病的治疗中，其抗肿瘤活性也逐渐受到关注[15]。Wang等[16]研究发现，LIQ能够通过调控活性氧介导的丝裂原活化蛋白激酶/蛋白激酶B/核因子κB信号通路诱导肝癌HepG2细胞凋亡和周期阻滞。邓溪川等[12]研究发现，LIQ能够在体内外对口腔鳞状细胞癌产生抗癌效果，其作用机制可能与抑制磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路的过度激活有关。本研究发现，胃癌荷瘤小鼠经LIQ干预后，其胃癌肿瘤的体积和质量、胸腺指数、脾脏指数以及外周血中$CD8^+$T淋巴细胞百分率均减小/下降，$CD4^+$T淋巴细胞百分率升高，且胃癌组织肿瘤细胞出现不同程度的排列疏松、空泡化、分布不均匀等情况。这说明LIQ可通过改善免疫器官的功能，达到抗肿瘤的目的。

JAK2/STAT3信号通路是调节肿瘤发生发展的关键信号通路，关系着肿瘤细胞的凋亡和生长，并参与肿瘤炎症微环境和免疫功能的调节。在肿瘤微环境中，IL-6作为炎症因子可激活JAK2，进一步使STAT3磷酸化，磷酸化的STAT3入核与相应基因结合，诱导一系列基因的表达[17-18]。刘贵廷等[19]研究发现，抑制JAK2/STAT3信号通路可降低肺癌细胞的活力，诱导肺癌细胞凋亡，并降低免疫逃逸相关因子的表达。张伟等[20]研究发现，白皮杉醇可以抑制胆囊癌细胞GBC-SD的增殖、迁移和侵袭，并诱导细胞凋亡，其作用机制可能与抑制JAK2/STAT3信号通路有关。本研究发现，胃癌荷瘤小鼠经LIQ干预后，其胃癌肿瘤组织中JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平和IL-6蛋白的表达水平均降低。进一步采用JAK2激活剂香豆霉素A1进行验证发现，香豆霉素A1减弱了LIQ对胃癌荷瘤小鼠免疫功能的改善作用和对胃癌肿瘤的抑制作用。

综上所述，LIQ可通过抑制JAK2/STAT3信号通路，改善胃癌荷瘤小鼠的免疫功能，从而发挥抗肿瘤作用。本研究也存在一些不足：一是未连续观察肿瘤体积的变化趋势，二是机制研究不完善，未来需要继续深入探讨。

## 参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] MACHLOWSKA J, BAJ J, SITARZ M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4012.

[3] GULLO I, GRILLO F, MASTRACCI L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes[J]. Pathologica, 2020, 112(3): 166-185.

[4] ABBOTT M, USTOYEV Y. Cancer and the immune system: the history and background of immunotherapy[J]. Semin Oncol Nurs, 2019, 35(5): 150923.

[5] WANG S M, LONG S Q, DENG Z Y, et al. Positive role of Chinese herbal medicine in cancer immune regulation [J]. Am J Chin Med, 2020, 48(7): 1577-1592.

[6] QIN J Y, CHEN J R, PENG F, et al. Pharmacological activities and pharmacokinetics of liquiritin: a review[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115257.

[7] 王曼，何元庆，李敏，等. 玉屏风和甘草提取物对白羽肉鸡生长性能和免疫功能的影响[J]. 饲料工业，2022，43(9)：15-19.
WANG M, HE Y Q, LI M, et al. Effect of dietary supplementation of Yupingfeng and licorice extract on the growth performance and immune function in white feather broiler chickens[J]. Feed Ind, 2022, 43(9): 15-19.

[8] LIU B, HUANG J, XIAO J, et al. The *Streptococcus* virulence protein PepO triggers anti-tumor immune responses by reprograming tumor-associated macrophages in a

mouse triple negative breast cancer model[J]. Cell Biosci, 2023,13(1):198.

[9] 刘建波,李白羽,柯善保,等. 虫草素抑制JAK2/STAT3通路减轻肺癌大鼠放射性免疫功能损伤[J]. 肿瘤防治研究,2021,48(11):994-998.
LIU J B,LI B Y,KE S B,et al. Cordycepin attenuates immune function injury in a rat model of lung cancer after radiotherapy by inhibiting JAK2/STAT3 pathway[J]. Cancer Res Prev Treat,2021,48(11):994-998.

[10] 李智鹏,林鑫,李良庆,等. AG490抑制M2样巨噬细胞JAK2/STAT3通路影响胃癌细胞增殖和凋亡[J]. 西安交通大学学报(医学版),2023,44(5):709-716.
LI Z P,LIN X,LI L Q,et al. AG490 regulates JAK2/STAT3 pathway in M2-like macrophages via promoting the proliferation of gastric cancer cells and inhibiting apoptosis[J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci,2023,44(5):709-716.

[11] 熊伟,韩华,陈华敏,等. 柠檬苦素对MFC胃癌荷瘤模型小鼠免疫功能及凋亡相关因子表达的影响[J]. 中国药房,2021,32(7):845-850.
XIONG W,HAN H,CHEN H M,et al. Effects of limonin on immune function and apoptosis-related factors expression in MFC gastric cancer bearing model mice[J]. China Pharm,2021,32(7):845-850.

[12] 邓溪川,刘璐,王占利,等. 甘草苷调控PI3K/Akt/m-TOR信号通路对口腔鳞状细胞癌细胞及裸鼠移植瘤小鼠的作用研究[J]. 实用口腔医学杂志,2021,37(1):10-14.
DENG X C,LIU L,WANG Z L,et al. The effects of liquiritin on PI3K/Akt/m-TOR signaling pathway in oral squamous cell carcinoma cells and in tumor bearing nude mice[J]. J Pract Stomatol,2021,37(1):10-14.

[13] 鲁慧东,李艳梅. 白术内酯Ⅲ通过调节JAK2/STAT3信号通路减轻溃疡性结肠炎模型小鼠肠道损伤[J]. 中国病理生理杂志,2023,39(1):142-149.
LU H D,LI Y M. Atractylenolide Ⅲ attenuates intestinal damage in ulcerative colitis model mice by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Chin J Pathophysiol,2023,39(1):142-149.

[14] 曲笑锋,石菊,李铁锡,等. 复方万年青胶囊联合氟尿嘧啶注射液(5-FU)对胃癌荷瘤小鼠的免疫调节作用及其抗癌机制研究[J]. 人参研究,2022,34(1):28-31.
QU X F,SHI J,LI T X,et al. Immunomodulatory effect and anticancer mechanism of Fufang wannianqing capsule combined with fluorouracil injection (5-FU) on gastric cancer bearing mice[J]. Ginseng Res,2022,34(1):28-31.

[15] NI H D,XU M,XIE K Y,et al. Liquiritin alleviates pain through inhibiting CXCL1/CXCR2 signaling pathway in bone cancer pain rat[J]. Front Pharmacol,2020,11:436.

[16] WANG J R,LI T Z,WANG C,et al. Liquiritin inhibits proliferation and induces apoptosis in HepG2 hepatocellular carcinoma cells via the ROS-mediated MAPK/AKT/NF-κB signaling pathway[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2020,393(10):1987-1999.

[17] JIN Y,KANG Y L,WANG M H,et al. Targeting polarized phenotype of microglia via IL6/JAK2/STAT3 signaling to reduce NSCLC brain metastasis[J]. Signal Transduct Target Ther,2022,7(1):52.

[18] XIAO Y Y,LI Y,SHI D N,et al. MEX3C-mediated decay of SOCS3 mRNA promotes JAK2/STAT3 signaling to facilitate metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res,2022,82(22):4191-4205.

[19] 刘贵廷,杨柳. SOX9基因下调JAK2/STAT3信号诱导肺癌细胞凋亡及降低免疫逃逸相关因子表达的研究[J]. 中国免疫学杂志,2019,35(1):59-63.
LIU G T,YANG L. Down-regulation of JAK2/STAT3 signal by SOX9 gene to induce apoptosis and decrease expression of immune escape related factors in lung cancer cells[J]. Chin J Immunol,2019,35(1):59-63.

[20] 张伟,于鸣,李伟,等. 白皮杉醇调节JAK2/STAT3信号通路对胆囊癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 河北医药,2023,45(14):2090-2094.
ZHANG W,YU M,LI W,et al. Influence of piceatannol on malignant biological behavior of gallbladder cancer cells by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Hebei Med J,2023,45(14):2090-2094.

(收稿日期:2024-01-22 修回日期:2024-06-07)
(编辑:唐晓莲)