

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.22.003

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200617.1420.004.html\(2020-06-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200617.1420.004.html(2020-06-17))

人参多糖通过下调炎症因子及 AKT 防治结肠癌的研究*

王 璐^{1,2}, 孙小虎², 刘春娜¹, 万义增^{1△}

(1. 锦州医科大学病理学科, 辽宁锦州 121001; 2. 辽宁省肿瘤医院病理科, 沈阳 110042)

[摘要] **目的** 探讨中药人参多糖(GPS)通过下调相关炎症因子及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B(AKT)信号通路对结肠癌的防治作用。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月辽宁省肿瘤医院收治的结肠癌患者 40 例,其中 20 例患者给予术前传统中药 GPS 治疗 7 d 与手术治疗(GPS 组);另 20 例患者给予结肠癌单纯手术治疗(手术组)。术中收集切除的结肠癌组织标本,另收集手术组癌旁组织标本 20 份作为对照组。术后测定患者血清甲胎蛋白(AFP)、胃泌素释放肽前体(P-GRP)及癌胚抗原(CEA)水平,并观察并发症发生情况。采用 ELISA 法检测白细胞介素-12(IL-12)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平;并测定髓系细胞触发受体 1(TREM-1)和表皮生长因子受体(EGFR)在结肠癌及癌旁组织中的表达水平。采用免疫组织化学法定位检测 TREM-1 及 EGFR 的阳性染色;采用 Western blot 法检测 AKT、磷酸化 AKT(p-AKT)表达水平,并分析 GPS 对结肠癌影响的相关信号通路机制。**结果** 与手术组比较,GPS 组患者术后血清 AFP、P-GRP、CEA 水平及术后并发症发生率均明显降低($P < 0.05$),结肠癌组织 IL-12、TNF- α 、TREM-1 及 EGFR 水平明显降低($P < 0.01$)。TREM-1 及 EGFR 在结肠癌组织中的阳性表达明显高于癌旁组织。与手术组比较,GPS 组患者 AKT 蛋白表达水平明显降低,p-AKT 蛋白表达水平明显升高($P < 0.01$)。**结论** GPS 可降低 IL-12、TNF- α 、TREM-1 及 EGFR 水平,可能通过下调 p-AKT/AKT 信号通路发挥对结肠癌的治疗作用。

[关键词] 人参多糖;结肠肿瘤;髓系细胞触发受体 1;肿瘤坏死因子 α ;受体,表皮生长因子**[中图分类号]** R735.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3693-05

Study on the effect of ginseng polysaccharide on prevention and treatment of colon carcinoma through down-regulating inflammatory factors and AKT *

WANG Lu^{1,2}, SUN Xiaohu², LIU Chunna¹, WAN Yizeng^{1△}

(1. Department of Pathology, Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121001, China; 2. Department of Pathology, Liaoning Cancer Hospital and Institute, Shenyang, Liaoning 110042, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of Chinese medicine ginseng polysaccharide (GPS) on prevention and treatment of colon carcinoma by down-regulating the related inflammatory factors and serine/threonine protein kinase B (AKT) signaling pathway. **Methods** A total of 40 cases of patients with colon cancer in Liaoning Cancer Hospital and Institute from January 2017 to December 2018 were selected. Among them, 20 cases were treated with traditional Chinese medicine GPS for 7 d and surgical treatment (GPS group), the other 20 cases were treated with the colon cancer operation only (operation group). The resected colon cancer specimens were collected intraoperatively, and 20 adjacent colon tissue specimens from patients in the operation group were collected as the control group. The serum levels of alpha-fetoprotein (AFP), gastrin releasing peptide precursor (P-GRP) and carcinoembryonic antigen (CEA) were measured after operation, and the occurrence of complications was observed. ELISA method was used to detect the levels of interleukin-12 (IL-12) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), and the expression levels of triggering receptor expression on myeloid cells-1 (TREM-1) and epidermal growth factor receptor (EGFR) in colon cancer and adjacent tissues were detected, as well. Immunohistochemical method was adopted to detect the positive staining of TREM-1 and EGFR. The expression levels of AKT and phosphorylated AKT (p-AKT) were detected by using Western blot. Moreover, the related signal pathway mechanism of the effect of GPS on colon cancer was analyzed.

* 基金项目:辽宁省自然科学基金项目(NO2018706, 2019-ZD-0822, 2019-ZD-0821)。 作者简介:王璐(1987-), 主治医师, 硕士, 主要从事肿瘤病理研究。 △ 通信作者, E-mail:30377554@qq.com。

Results Compared with the operation group, the serum levels of AFP, P-GRP, CEA and the incidence of complications after operation were significantly reduced in the GPS group, and the levels of IL-12, TNF- α , TREM-1 and EGFR in colon cancer tissues were significantly decreased ($P < 0.05$). The positive expression of TREM-1 and EGFR in colon cancer tissues was higher than that in adjacent tissues ($P < 0.01$). Compared with the operation group, the expression level of AKT protein in the GPS group was significantly decreased, and the expression level of p-AKT protein was significantly increased ($P < 0.01$). **Conclusion** GPS could reduce the levels of IL-12, TNF- α , TREM-1 and EGFR, and may play a role in the treatment of colon cancer by down-regulating the p-AKT/AKT signaling pathway.

[Key words] ginseng polysaccharide; colonic neoplasms; triggering receptor expression on myeloid cells-1; tumor necrosis factor- α ; receptor, epidermal growth factor

由于多种原因,如炎症、感染、高脂饮食、环境等因素造成结肠癌的发生呈现逐年上升趋势,且患病人群趋于年轻化^[1]。因此,有关结肠癌的早期诊断及治疗已成为研究热点和前沿。目前,手术切除和化疗是结肠癌主要治疗手段,但仍有部分患者出现手术后的复发或转移^[2]。因此,寻找结肠癌安全有效的治疗手段,已经成为目前亟待解决的主要问题。新近的研究发现,一些相关炎性介质及炎性细胞因子,如髓系细胞触发受体 1(TREM-1)和表皮生长因子受体(EGFR)可通过激活多种下游信号通路,产生后续的生物效应,参与结肠癌发生和发展,并可能影响肿瘤的转移及预后^[3]。为了更好地研究结肠癌早期诊断及传统中药治疗的作用,本研究采用 ELISA 法检测多种相关炎性因子水平变化,另外采用 Western blot 法定量检测 TREM-1 和 EGFR 在结肠癌及癌旁组织中的表达,并检测传统中药人参多糖(GPS)对丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B(AKT)、磷酸化 AKT(p-AKT)信号通路的影响,以探讨 GPS 对结肠癌的新辅助治疗作用的可能信号通路机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 1 月至 2018 年 12 月来辽宁省肿瘤医院大肠外科就诊的结肠癌患者 40 例,男女比例约为 1:1。其中 20 例作为单纯手术治疗组(手术组);另 20 例患者,手术前给予 GPS 治疗 7 d,为药物联合手术治疗组(GPS 组)。同时选取手术组中其相应的癌旁结肠组织(结肠肿瘤边缘外距离大于或等于 5 cm)20 份作为对照组。纳入标准:(1)患者年龄小于 70 岁,无肠梗阻、紧急手术或姑息造瘘;(2)TNM 分期 II~III 期;(3)临床病理资料完整;(4)应用传统中药治疗时间为术前 7 d 至术后 7 d,未涉及后续的化疗及放疗。本研究符合目前的临床规范,经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 药品及试剂

GPS 注射液(4 mL/12 mg)购自长春博奥生化药业有限公司;白细胞介素-12(IL-12)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)测定试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公

司,TREM-1 抗人单克隆抗体(ab214202)购自英国 Abcam 公司;兔抗人 AKT、p-AKT 单克隆抗体购自美国 Cell Signal Technology 公司;兔抗人表皮生长因子(即用型,GT209307)购自基因科技(上海)股份有限公司。

1.2.2 各组处理方法及标本收集

手术组患者采用单纯手术治疗;GPS 组患者手术前 7 d 给予传统中药 GPS 注射液(1 mg/kg)治疗,术后给药时间为 7 d。手术中收集上述两组患者结肠癌组织及手术组患者癌旁组织(切取横断面积约 1.0 cm \times 1.0 cm)进行病理观察。结肠癌组织及癌旁组织离体 30 min 内进行处理。

1.2.3 观察指标

1.2.3.1 观察术后一般状态

GPS 给药期间(注射给药,术前 7 d 至术后 7 d),记录各组患者行为活动,精神状态,手术后是否出现伤口出血、感染等并发症。术后采集血清测定肿瘤标志物,包括甲胎蛋白(AFP)、胃泌素释放肽前体(P-GRP)及癌胚抗原(CEA)。

1.2.3.2 检测炎性细胞因子水平

按照标本取材要求选取相应结肠癌组织及癌旁组织,一部分进行组织匀浆。采用 ELISA 试剂盒测定标本组织中相关炎性介质和炎性细胞因子(TREM-1、EGFR、IL-12、TNF- α)水平变化,530 nm 处测定吸光度值(A 值)。

1.2.3.3 SP 免疫组织化学法测定 TREM-1 及 EGFR 水平

另取一部分结肠癌及癌旁组织经过脱蜡、梯度乙醇脱水、抗原修复后滴加一抗和二抗,经二氨基联苯胺显色和苏木素复染后,在 400 倍光镜下随机选取 10 个视野,根据细胞染色部位,进行染色密度和染色强度结果评分。TREM-1 和 EGFR 结果评分标准:(1)染色面积评估,无阳性染色细胞为 0 分; $\leq 25\%$ 为 1 分; $> 25\% \sim 50\%$ 为 2 分; $> 50\% \sim 100\%$ 为 3 分。(2)染色强度评分,无着色为 0 分;呈淡黄色为 1 分;呈棕黄色为 2 分;呈棕褐色为 3 分。(3)细胞膜评分, $< 10\%$ 细胞膜染色为 0 分; $\geq 10\%$ 细胞膜微弱染色为 1 分; $\geq 10\%$ 侧膜、基底侧膜中度染色为 2 分; $\geq 10\%$ 细胞强染色出现在侧膜、基底膜为 3 分。在双盲条件

下根据细胞染色部位,染色密度与染色强度之和用以判断 TREM-1 和 EGFR 染色结果, >2 分为染色阳性; ≤ 2 分为染色阴性。

1.2.3.4 Western blot 法测定 AKT 和 p-AKT 的蛋白表达

实验中,选取各组标本组织切片,加入十二烷基硫酸钠(SDS)样品缓冲液后离心,加入 10%分离胶和 5%浓缩胶,依次灌胶,连接电极,上样。SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)分离蛋白后取出凝胶,运用半干转印仪将凝胶上的条带信息转至聚偏氟乙烯膜上,采用脱脂牛奶封闭。分别加入 AKT、p-AKT、 β -actin 一抗(1:1 000)及二抗(1:5 000),Tris-HCl 缓冲液洗膜 3 次,每次 5 min。之后采用电生化学发光试剂法进行显色,应用 Image Quant LAS 4000 凝胶成像系统获得扫描图像,根据 Image J 软件分析目的条带与内参灰度值,计算 AKT、p-AKT 的蛋白相对表达水平。

1.3 统计学处理

应用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,其中两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,两组以上比较采用随机设计的方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后一般状况比较

手术组术后有部分患者出现术后并发症,如伤口出血或伤口周围感染;GPS 组患者上述症状明显改善。手术组肿瘤标志物 AFP、CEA 及 P-GRP 水平高于 GPS 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组标本组织中 IL-12 及 TNF- α 水平比较

与对照组比较,手术组及 GPS 组 IL-12 与 TNF- α 水平明显升高($P < 0.01$);与手术组比较,GPS 组 IL-12 与 TNF- α 水平明显下降($P < 0.01$),见表 2。

表 1 两组患者术后并发症及肿瘤标志物水平比较($n=20$)

组别	伤口出血+感染 [<i>n</i> (%)]	AFP ($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	CEA ($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	P-GRP ($\bar{x} \pm s$,pg/mL)
GPS 组	1(5.00) ^a	10.08 \pm 0.53 ^a	8.41 \pm 0.44 ^a	56.64 \pm 2.18 ^a
手术组	3(15.00)	15.67 \pm 1.48	12.15 \pm 0.37	74.12 \pm 4.59

^a: $P < 0.01$,与手术组比较。

表 2 各组标本组织中 IL-12 及 TNF- α 水平比较($n=20, \bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	IL-12	TNF- α
手术组	15.25 \pm 2.21 ^a	5.49 \pm 0.50 ^a
GPS 组	11.43 \pm 1.29 ^{ab}	4.43 \pm 0.48 ^{ab}
对照组	8.69 \pm 1.73	3.53 \pm 0.44

^a: $P < 0.01$,与对照组比较;^b: $P < 0.01$,与手术组比较。

2.3 各组标本组织中 TREM-1 及 EGFR 水平比较

与手术组比较,对照组及 GPS 组的 TREM-1 与 EGFR 水平明显降低;GPS 组与对照组 TREM-1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),GPS 组 EGFR 水平明显高于对照组($P < 0.01$),见表 3。SP 免疫组织化学结果显示,在对照组中 TREM-1 主要表达于细胞膜,与对照组比较,手术组和 GPS 组标本组织中,TREM-1 定位于细胞核及细胞质内,手术组 TREM-1 表达升高。在对照组中 EGFR 定位于细胞膜,GPS 组中 EGFR 定位于细胞核及细胞质内,手术组中 EGFR 阳性表达升高,见图 1。

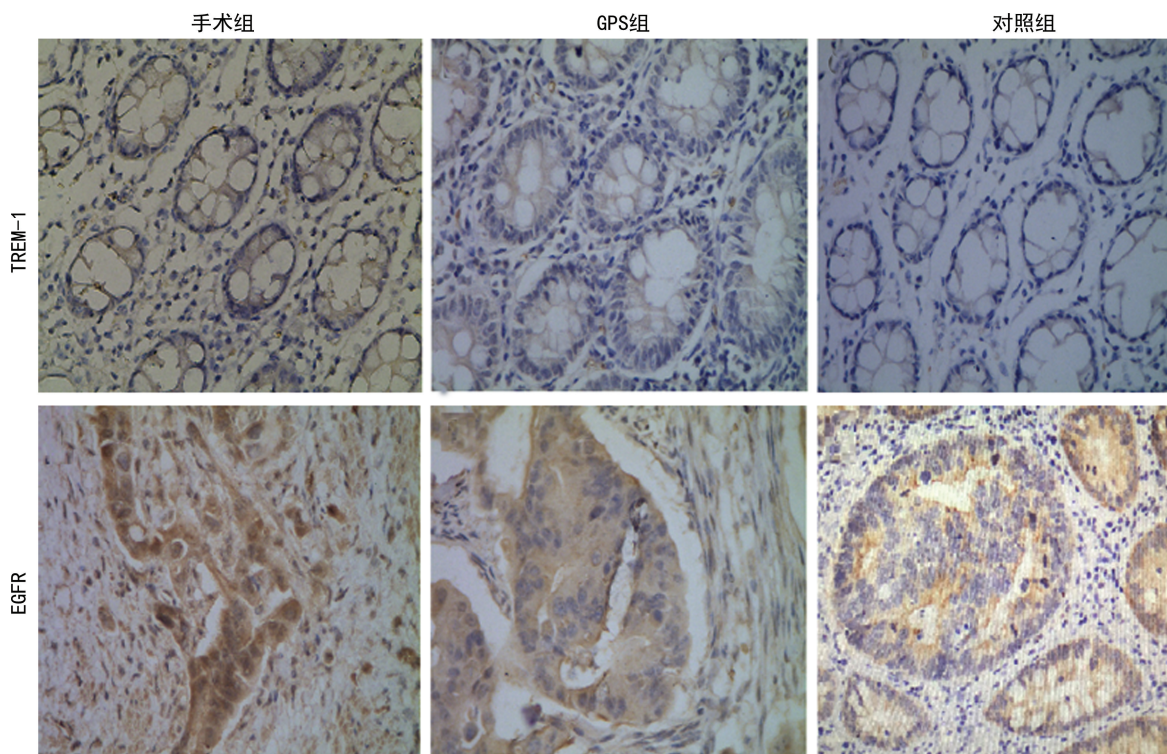


图 1 各组标本组织中 TREM-1 及 EGFR 表达(免疫组织化学法, $\times 400$)

表 3 各组标本组织中 TREM-1 及 EGFR 水平比较 ($n=20, \bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

组别	TREM-1	EGFR
手术组	2.28 ± 0.32 ^a	2.49 ± 0.20 ^a
GPS 组	1.69 ± 0.19 ^b	1.73 ± 0.25 ^{ab}
对照组	1.03 ± 0.16	1.56 ± 0.14

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.01$, 与手术组比较。

2.4 各组标本组织中 AKT 和 p-AKT 蛋白表达水平比较

与对照组比较, GPS 组和手术组标本组织中的 AKT 蛋白表达水平升高, 而 p-AKT 蛋白表达水平下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。与手术组比较, GPS 组 AKT 蛋白表达水平明显下降, 而 p-AKT 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.01$), 见表 4、图 2。

表 4 各组 AKT 及 p-AKT 蛋白表达水平比较 ($n=20, \bar{x} \pm s$)

组别	AKT	p-AKT
手术组	0.87 ± 0.05 ^a	0.02 ± 0.01 ^a
GPS 组	0.75 ± 0.04 ^{ab}	0.03 ± 0.01 ^{ab}
对照组	0.67 ± 0.03	0.05 ± 0.01

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.01$, 与手术组比较。

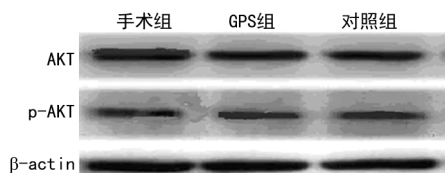


图 2 各组标本组织中 AKT 及 p-AKT 蛋白表达

3 讨论

结肠癌是较为常见的消化道肿瘤, 随着其发病率逐年升高, 结肠癌的早期诊断及治疗越来越受到重视。临床上结肠癌的治疗仍以手术治疗为有效的治疗手段, 但单纯的手术治疗效果并不十分理想, 部分患者仍会出现术后并发症及肿瘤的复发。已有报道表明, 传统中药辅助手术治疗的综合疗法已成为目前治疗结肠癌的良好手段^[1-2]。新近的研究报道表明, 传统中药 GPS 对消化道肿瘤, 特别是结肠癌的治疗有较好的辅助作用^[4]。

GPS 是从人参中提取的有效成分, 其具有良好的抗氧化、抗肿瘤及提高机体免疫力等药理作用。GPS 是研究较早的多糖类, 目前相关药物制剂主要用于减轻肿瘤患者手术后、放疗及化疗期间所引起的不良反应。GPS 作为肿瘤治疗的辅助用药, 如结肠癌的辅助治疗^[5-6], 其具体治疗效果及机制尚不明确。

在本研究中, 应用传统中药 GPS 辅助治疗的结肠癌术后患者, 一般状态良好, 术后感染、出血等并发症减轻。GPS 能降低炎症因子 IL-12 及 TNF- α 水平, 表明 GPS 对结肠癌患者的炎症因子有抑制作用。

IL-12 及 TNF- α 是目前公认的最为常见的炎症因子, 主要存在于多种组织和细胞内, 二者参与并诱发了多种炎症反应, 并可能触发随后的免疫炎症反应, 诱导多种疾病(包括肿瘤)的发生、发展^[7-8]。本研究提示, GPS 辅助治疗能明显降低 IL-12 及 TNF- α 水平, 降低结肠癌术后的炎症反应, 特别是手术切口部位的炎症反应, 减少术后并发症的发生, 可在结肠癌的治疗中发挥重要作用。

在本研究中, GPS 辅助治疗能明显降低炎症细胞因子 TREM-1 和 EGFR 水平, 提示 GPS 在结肠癌疾病中可能通过降低 TREM-1 和 EGFR 水平, 发挥其对结肠癌的治疗及预防作用。TREM-1 是 2000 年才发现并证实的一种新型炎症效应及调控因子^[9]。选择性表达于中性粒细胞和 CD14 单核细胞, 这些炎症细胞主要参与急性炎症反应, 通过高表达 TREM-1, 随后上调炎症前化学激活素的分泌, 在炎症反应中发挥关键的级联及放大作用。TREM-1 在正常的结肠组织中出现弱阳性表达, 在溃疡性结肠炎、结肠克罗恩病中表达水平明显升高。有研究表明, 细菌脂多糖 (LPS) 及其他微生物可能上调 TREM-1, 在炎症细胞表面促进可溶性 TREM-1 (sTREM-1) 亚型的细胞外分泌^[10-11]。EGFR 是一种跨膜酪氨酸激酶受体, 是原癌基因 c-erbB1 的表达产物之一, 同时也是生长因子受体家族的成员之一。研究发现, EGFR 与多种肿瘤细胞的增殖、肿瘤的生长密切相关, 包括可能诱发并促进结肠癌的发生、发展^[12]。本研究发现, GPS 辅助治疗不仅能明显降低炎症细胞因子 TREM-1 和 EGFR 水平, 而且能降低 TREM-1 和 EGFR 在结肠癌组织中的阳性表达, 进一步提示了 GPS 对结肠癌的治疗及预防作用是通过降低相关炎症细胞因子实现的。因此, 提示可以检测该两种细胞因子水平及表达, 用于临床上结肠癌的早期诊断, 提高患者的早期检出率。另外, 本研究更进一步提示了 GPS 可能作为一种酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 发挥对结肠癌的有效辅助治疗作用。

本研究发现, GPS 能降低结肠癌组织 AKT 蛋白表达水平, 升高 p-AKT 蛋白表达水平。有研究表明, AKT 参与了多种生理及病理活动^[13]。在散发型结肠癌和出现淋巴结转移的结肠癌患者中, 炎症因子和 AKT 磷酸转移酶活性升高, 通过磷酸化激活下游底物, 影响细胞外信号向下游的传递, 继而影响下游信号靶点, 引起信号通路及其随后的细胞周期变化, 将可能引起细胞异常的生长与增殖, 导致肿瘤的形成, 提示 p-AKT/AKT 信号通路与肿瘤细胞侵袭、凋亡密切相关^[14-15]。本研究表明, GPS 可能通过下调 p-AKT/AKT 信号通路, 对结肠癌起到防治作用。

综上所述, 传统中药 GPS 对结肠癌的防治作用是通过下调 p-AKT/AKT 信号途径, 进而抑制下游的多种炎症因子表达(如 TREM-1 和 EGFR, IL-12 及

TNF- α) 而发挥新辅助治疗作用, GPS 将成为辅助治疗结肠癌的新药物作用靶点。在本研究中, GPS 的抗癌作用已被证实, 但其作为新辅助治疗药物的具体作用机制仍不十分明确, 还需在今后的研究中进一步探讨。

参考文献

- [1] WITOLD K, ANNA K, MACIEJ T, et al. Adenomas-genetic factors in colorectal cancer prevention[J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2018, 23(2):75-83.
- [2] ZHENG Y, NAN H M, HAO M, et al. Antiproliferative effects of protopanaxadiol ginsenosides on human colorectal cancer cells [J]. *Biomed Rep*, 2013, 1(4):555-558.
- [3] WANG F, LI C H, DING F H, et al. Data on the expression and role of TREM-1 in the development of in-stent restenosis[J]. *Data Brief*, 2018, 16(11):604-607.
- [4] METWALY A M, ZHU L L, HUANG L Q, et al. Black ginseng and its saponins: preparation, phytochemistry and pharmacological effects [J]. *Molecules*, 2019, 24(10):E1856.
- [5] KIM J H, DOO E H, JEONG M, et al. Enhancing immunomodulatory function of red ginseng through fermentation using bifidobacterium animalis subsp. lactis LT 19-2[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7):E1481.
- [6] SAURER L, ZYSSET D, RIHS S, et al. TREM-1 promotes intestinal tumorigenesis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14870.
- [7] TANG J F, DONG Q R. Knockdown of TREM-1 suppresses IL-1 β -induced chondrocyte injury via inhibiting the NF- κ B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4):1240-1245.
- [8] KOZLOV V, KARPOV I, KOVALENKO S, et al. Adenocarcinoma of the lung with rare insertion mutation in EGFR exon 19 that had partial response to gefitinib: a case report [J]. *Exp Oncol*, 2017, 39(2):155-156.
- [9] CASADEI GARDINI A, PASSARDI A, FORNARO L, et al. Treatment of squamous cell carcinoma of the anal canal: a new strategies with anti-EGFR therapy and immunotherapy [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 123(3):52-56.
- [10] IL GUM S, RAHMAN M K, WON J S, et al. A distinctive pattern of beauveria bassiana-bio-transformed ginsenoside products triggers mitochondria/FasL-mediated apoptosis in colon cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(1):136-143.
- [11] BEVAN R, RUTTER M D. Colorectal cancer screening: who, how, and when? [J]. *Clin Endosc*, 2018, 51(1):37-49.
- [12] SHAHAR S, HILLMAN P, LUBART R, et al. Activation of sperm EGFR by light irradiation is mediated by reactive oxygen species [J]. *Photochem Photobiol*, 2014, 90(5):1077-1083.
- [13] CHEN L B, YAO H, CHEN X B, et al. Ginsenoside Rg1 decreases oxidative stress and down-regulates Akt/mTOR signalling to attenuate cognitive impairment in mice and senescence of neural stem cells induced by D-galactose [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(2):430-440.
- [14] DAI S S, HONG Y L, XU J, et al. Ginsenoside Rb2 promotes glucose metabolism and attenuates fat accumulation via AKT-dependent mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100(4):93-100.
- [15] YANG J, LI S Y, WANG L Y, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via MerTK-dependent activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 2(9):850.

(收稿日期:2020-01-18 修回日期:2020-06-02)