

芪玉三龙汤对肺癌移植瘤小鼠 PI3K/Akt/mTOR 通路 PI3K、Akt、mTOR 表达的影响

张星星^{1,2,3}, 童佳兵^{2,3}, 杨程^{2,3}, 王传博^{2,3}, 李泽庚^{2,3}

(1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065; 2. 国家中医药管理局重点学科安徽中医药大学中医肺病学科, 安徽 合肥 230031; 3. 安徽省中医药科学院中医呼吸病防治研究所, 安徽 合肥 230038)

[摘要]目的 研究芪玉三龙汤对小鼠皮下移植瘤生长及对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调节的影响。
方法 采用 Lewis 肺癌细胞培养移植法复制肺癌荷瘤小鼠模型, 荷瘤成功后随机分为模型组, 化学治疗组, 芪玉三龙汤高、中、低剂量组, 联合组; 观察小鼠的生存状态, 绘制肿瘤生长曲线, 计算抑瘤率; Western blot 法检测荷瘤小鼠肿瘤组织 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达。
结果 芪玉三龙汤高剂量组、联合组生存状态优于化学治疗组; 芪玉三龙汤对肺肿瘤具有温和的抑制作用, 其高剂量抑制肿瘤生长作用较优, 但量效关系不明显, 其与顺铂联用无明显增效作用; 芪玉三龙汤可以下调 PI3K、Akt 和 mTOR 表达水平, 和顺铂联用对下调关键分子 Akt 的表达具有明显的协同作用。
结论 芪玉三龙汤对肺癌移植瘤的抑制作用可能与调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路关键分子有关, 与化学治疗药联用可协同下调关键蛋白 Akt 的表达。

[关键词]芪玉三龙汤; 肺癌; PI3K; Akt; mTOR; 信号通路

[中图分类号]R734.2 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2016.01.022

原发性支气管肺癌简称肺癌, 是呼吸系统最常见恶性肿瘤。肿瘤登记中心 2014 年发布的资料显示, 中国肺癌发病率及病死率居所有恶性肿瘤之首, 且呈逐年上升趋势。以非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 最常见, 约占所有肺癌的 85%^[1]。虽然 NSCLC 的治疗手段取得了一定的进展, 但其整体预后仍然很差, 5 年生存率不足 15%^[2]。中医药治疗肺癌具有一定优势, 能够减少放射治疗和化学治疗后的毒性和不良反应, 改善患者的生存状态。芪玉三龙汤处方来源于长期临床实践, 在国家级名老中医韩明向教授临床经验方基础上, 由安徽中医药大学李泽庚教授研究团队多次优化处方而成。为证实芪玉三龙汤对肺癌的治疗作用, 探讨其作用机制, 笔者采取 Lewis 肺癌细胞建立皮下移植瘤小鼠模型, 研究芪玉三龙汤对荷瘤小鼠的抑瘤作用, 并从调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的角度对芪玉三龙汤的抗肿瘤机制进行初步探讨, 为临床运用芪玉三龙汤治疗肺癌提供实验依据。

1 材料

1.1 实验药物 芪玉三龙汤由黄芪、玉竹、天龙、地龙、龙葵、白花蛇舌草、薏苡仁、泽漆、莪术、川贝母组成, 由安徽中医药大学第一附属医院中药房提供, 常规水煎, 水浴浓缩至生药含量为 4.024 g/mL, 4℃

冰箱保存备用。注射用顺铂, 由齐鲁制药有限公司生产, 批准文号为国药准字 H37021357, 每瓶 20 mg, 由安徽中医药大学第一附属医院西药房提供, 用生理盐水稀释至 0.367 mg/mL。

1.2 实验动物 近交系 C57BL/6 小鼠, 48 只, 鼠龄 6~8 周, 雄性, 体质量 (20±2) g, 动物级别 SPF 级, 购自江苏省常州卡文斯实验动物有限公司, 生产许可证号为 SCXK(苏)2011-0003, 饲养于安徽中医药大学教育部重点实验室动物房, 室温 25℃, 湿度 70%, 国家标准固体混合饲料喂养, 小鼠自由采食和饮水。

1.3 瘤株 小鼠 Lewis 肺癌细胞株, 购自中国科学院上海生命科学研究院细胞库, 培养于高糖达尔伯克改良伊格尔培养基 (Dulbecco's modified eagle medium, DMEM) 中, 置于 37℃、5% CO₂ 饱和湿度培养箱中静置培养。

1.4 主要实验试剂和仪器 高糖 DMEM: 批号 NAA1321, 美国 HyClone 公司; 兔抗鼠 PI3K 多克隆抗体 (批号 CJ44121)、兔抗鼠 Akt 多克隆抗体 (批号 CJ51250)、兔抗鼠 mTOR 多克隆抗体 (批号 CJ44121): 均购自美国 Bioworld 公司; 辣根过氧化物酶标记的二抗 (批号 112971): 北京中杉公司; MCO-175 CO₂ 细胞培养箱: 日本 Sanyo 公司; CKX41 倒置显微镜: 日本 OLYMPUS 公司; SW-CJ-IF 超净工作台: 江苏苏净集团安泰公司; EPS300 型电泳仪、VE-186 型转膜仪: 上海天能科技有限公司。

2 方法

2.1 模型复制 取对数生长期 Lewis 肺癌细胞,胰酶消化后离心收集细胞,1 800 r/min 离心 5 min,用无血清的高糖 DMEM 重悬洗涤并调整细胞浓度为 $1 \times 10^7/\text{mL}$,用 1 mL 注射器吸取细胞悬液 0.2 mL (含细胞数 2×10^6) 注射于 C57BL/6 小鼠左侧腋部皮下,建立小鼠皮下移植瘤动物模型。

2.2 分组与给药 接种 10 d 后,检测小鼠成瘤状况,将符合要求的成瘤小鼠随机分为模型组,化学治疗组,芪玉三龙汤高、中、低剂量组,联合组(芪玉三龙汤+顺铂),每组 8 只。各组均在接种 10 d 后给药。①模型组:0.02 mL/g 生理盐水灌胃 10 d,并分别在第 1、3、5 天腹腔注射生理盐水 0.4 mL,下同。②化学治疗组:0.02 mL/g 生理盐水灌胃 10 d,并分别在第 1、3、5 天腹腔注射顺铂溶液 0.4 mL (含有顺铂 0.146 8 mg)。③芪玉三龙汤高剂量组:80.48 g/kg (相当于临床成人日用量的 4 倍)芪玉三龙汤灌胃 10 d,并分别在第 1、3、5 天腹腔注射生理盐水 0.4 mL。④芪玉三龙汤中剂量组:40.24 g/kg (相当于临床成人日用量的 2 倍)芪玉三龙汤灌胃 10 d,并分别在第 1、3、5 天腹腔注射生理盐水 0.4 mL。⑤芪玉三龙汤低剂量组:20.12 g/kg (相当于临床成人日用量的 1 倍)芪玉三龙汤灌胃 10 d,并分别在第 1、3、5 天腹腔注射生理盐水 0.4 mL。⑥联合组:80.48 g/kg (以芪玉三龙汤高剂量为联合给药剂量)芪玉三龙汤药液灌胃 10 d,并分别在第 1、3、5 天腹腔注射顺铂溶液 0.4 mL。

2.3 观察指标

2.3.1 生存状态 观察各组小鼠进食、精神状态、活动状态、消瘦程度、褪毛及死亡情况等。

2.3.2 肿瘤生长曲线的绘制 分别于第 1、5、8、10 天用游标卡尺测量小鼠皮下肿瘤的长径(a)和短径(b),计算肿瘤体积。计算公式为 $V = ab^2/2$,绘制肿瘤生长曲线。实验结束后以肿瘤体积为纵坐标,给药天数为横坐标绘制肿瘤生长曲线。

2.3.3 抑瘤率 给药第 11 天处死小鼠,完整剥取腋部皮下肿瘤组织,精密电子天平称质量,分别计算各组抑瘤率,抑瘤率 = (模型组平均肿瘤质量 - 给药组平均肿瘤质量) / 模型组平均肿瘤质量 $\times 100\%$ 。

2.4 Western Blot 法检测荷瘤小鼠肿瘤组织 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达 采用 Western Blot 法检测荷瘤小鼠肿瘤组织中蛋白的表达。提取各组小鼠肿瘤组织总蛋白样品,经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白组分后,将蛋白转印于 PVDF 膜上,5%脱脂奶粉封闭 2 h,分别加入不同浓度的一抗(PI3K 为

1:1 000, Akt 为 1:500, mTOR 为 1:500), 4 ℃ 孵育过夜,再加入辣根过氧化物酶标记的二抗(1:10 000 稀释),室温封闭 2 h,电化学发光法显色后胶片曝光并分析结果。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,所有数据以“均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$)”进行统计学描述。探索性分析发现,数据在绝大多数单元呈正态分布。由于这是多因素非均衡设计的组合实验,按研究目的拆分成两个组合。①模型组,芪玉三龙汤低、中、高剂量组:采用单因素方差分析考察芪玉三龙汤的量效关系。②模型组、化学治疗组、芪玉三龙汤高剂量组、联合组:采用两因素析因设计的方差分析,考察芪玉三龙汤与化学治疗药是否具有交互作用。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠生存状态观察 模型复制 10 d 后,小鼠成瘤率为 100%。模型复制后给药第 5 天时,化学治疗组小鼠进食及精神状态最差,活动度开始下降,毛色无光,之后活动度持续下降,喜好扎堆,毛色渐渐干枯无光,呈缕状,褪毛严重,反应迟钝,倦卧懒动,极度消瘦。模型组小鼠第 8 天开始活动度有所下降,有扎堆现象,精神状态一般,毛色暗淡无光,进食尚佳。芪玉三龙汤高、中、低剂量组小鼠进食一直尚好,精神状态明显优于化学治疗组,消瘦不明显,有轻微褪毛现象,其中以高剂量组小鼠的生存状态最好。联合组小鼠的生存状态较芪玉三龙汤组欠佳,但明显优于化学治疗组,说明芪玉三龙汤有改善化学治疗小鼠生存状态的作用。各组小鼠在取材前均未死亡。

3.2 对荷瘤小鼠皮下移植瘤的生长抑制作用

3.2.1 肿瘤生长曲线 从肿瘤生长曲线可以直观地看出,芪玉三龙汤高、中、低剂量组和模型组的肿瘤生长曲线高度重叠,化学治疗组和联合组的生长曲线高度重合。见图 1。

3.2.2 芪玉三龙汤对肿瘤生长抑制作用的量效关系考察 以模型组,芪玉三龙汤低、中、高剂量组为实验组合进行单因素方差分析,结果显示,4 组的肿瘤体积和肿瘤质量比较,差异无统计学意义(肿瘤体积: $F_{(3,28)} = 0.537, P = 0.230$; 肿瘤质量: $F_{(3,28)} = 2.268, P = 1.954$),以芪玉三龙汤高剂量组的抑瘤率为最高。见表 1。

3.2.3 芪玉三龙汤和化学治疗药的交互作用 以模型组、化学治疗组、芪玉三龙汤高剂量组、联合组为实验组合进行两因素析因设计的方差分析,

结果提示,化学治疗药对肿瘤体积和肿瘤质量的主效应具有统计学意义($P<0.05$),芪玉三龙汤对肿瘤体积和肿瘤质量的主效应无统计学意义($P>0.05$),两者的交互作用也无统计学意义($P>0.05$)。联合组和化学治疗组的抑瘤率相当。见表2。结果提示,芪玉三龙汤对肺肿瘤具有温和的抑制作用,其高剂量抑制肿瘤生长的作用较优,但量效关系不明显,尚不能认为其与顺铂联用有明显的增效作用。

3.3 对各组荷瘤小鼠肿瘤组织 PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达的影响

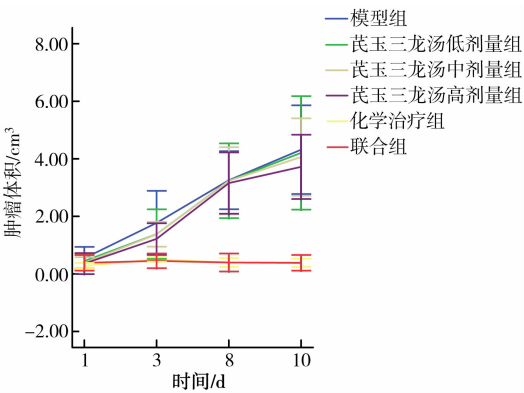


图1 各组小鼠的肿瘤生长曲线

表1 各组小鼠肿瘤质量、肿瘤体积及抑瘤率比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	芪玉三龙汤	顺铂	肿瘤体积/cm ³	肿瘤质量/g	抑瘤率/%
模 型	8	不用	不用	4.32±1.54	5.45±0.94	0
芪玉三龙汤低剂量	8			4.21±1.97	4.82±1.47	11.64
芪玉三龙汤中剂量	8			4.06±1.35	4.73±0.71	13.17
芪玉三龙汤高剂量	8	不用	用	3.72±1.12	4.15±1.05*	23.86
化学治疗	8	用	不用	0.39±0.15*	1.53±0.72*	71.87
联 合	8	用	用	0.39±0.27#	1.53±0.77#	71.90

注:与模型组比较,* $P<0.05$;与芪玉三龙汤高剂量组比较,# $P<0.05$ 。

表2 芪玉三龙汤和顺铂联用对肿瘤生长抑制作用的两因素析因设计的方差分析结果

指 标	差异来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
肿瘤体积	顺铂	105.661	1	105.661	113.63	0.000
	芪玉三龙汤	0.708	1	0.708	0.76	0.390
	芪玉三龙汤*顺铂	0.707	1	0.707	0.76	0.391
	误差	26.036	28	0.930		
肿瘤质量	顺铂	85.417	1	85.417	104.56	0.000
	芪玉三龙汤	3.380	1	3.380	4.14	0.052
	芪玉三龙汤*顺铂	3.388	1	3.388	4.15	0.051
	误差	22.874	28	0.817		

3.3.1 芪玉三龙汤的量效关系考察 以模型组,芪玉三龙汤低、中、高剂量组为实验组合进行单因素方差分析,结果显示,4组PI3K、Akt和mTOR相对表达水平的差异均具有统计学意义(PI3K: $F_{(3,28)}=45.667$, $P=0.000$;Akt: $F_{(3,28)}=223.596$, $P=0.000$;mTOR: $F_{(3,28)}=1132.479$, $P=0.000$),以芪玉三龙汤高剂量组PI3K、Akt和mTOR的相对表达水平为最低。结果见表3、图2。

3.3.2 芪玉三龙汤和顺铂的交互作用考察 以模型组、芪玉三龙汤高剂量组、化学治疗组和联合组为

实验组合进行两因素析因设计的方差分析,结果显示,化学治疗药顺铂对Akt和mTOR表达水平的主效应具有统计学意义($P<0.05$),对PI3K表达水平的主效应无统计学意义($P>0.05$),芪玉三龙汤对PI3K、Akt和mTOR表达水平的主效应均具有统计学意义($P<0.05$),芪玉三龙汤和顺铂对PI3K、Akt和mTOR表达水平的交互作用均具有统计学意义($P<0.05$)。见表4和图2。结果提示,芪玉三龙汤和顺铂对下调Akt的表达具有明显的协同作用,对下调PI3K和mTOR的表达无明显协同作用。

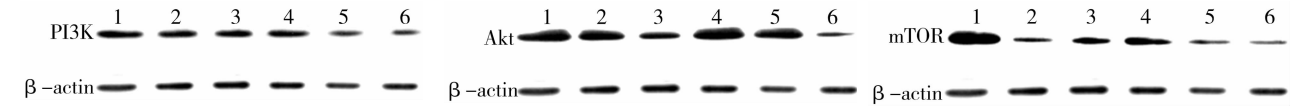
表3 各组小鼠 PI3K、Akt、mTOR 蛋白相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	芪玉三龙汤	顺铂	PI3K	Akt	mTOR
模 型	3	不用	不用	1.15±0.09	1.49±0.07	1.64±0.04
芪玉三龙汤低剂量	3			1.05±0.05	1.33±0.02*	1.06±0.02*
芪玉三龙汤中剂量	3			0.80±0.08*#	1.32±0.01*	0.74±0.01*#
芪玉三龙汤高剂量	3	不用	用	0.54±0.05△#	0.74±0.01△#	0.66±0.02△#
化学治疗	3	用	不用	0.93±0.10*	1.21±0.02*	0.67±0.04*
联 合	3	用	用	0.92±0.06□	0.73±0.02◇	0.77±0.02□◇

注:与模型组比较,* $P<0.05$;与芪玉三龙汤低剂量组比较,# $P<0.05$;与芪玉三龙汤中剂量组比较,△ $P<0.05$;与芪玉三龙汤高剂量组比较,□ $P<0.05$;与化学治疗组比较,◇ $P<0.05$ 。

表 4 芪玉三龙汤和顺铂联用对 PI3K、Akt、mTOR 影响的两因素析因设计的方差分析结果

指标	差异来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
PI3K	顺铂	0.020	1	0.020	3.32	0.106
	芪玉三龙汤	0.284	1	0.284	47.78	0.000
	芪玉三龙汤 * 顺铂	0.280	1	0.280	47.08	0.000
	误差	0.048	8	0.006		
Akt	顺铂	0.060	1	0.060	37.78	0.000
	芪玉三龙汤	1.137	1	1.137	717.26	0.000
	芪玉三龙汤 * 顺铂	0.052	1	0.052	32.69	0.000
	误差	0.013	8	0.002		
mTOR	顺铂	0.563	1	0.563	661.53	0.000
	芪玉三龙汤	0.598	1	0.598	702.23	0.000
	芪玉三龙汤 * 顺铂	0.880	1	0.880	1 033.73	0.000
	误差	0.007	8	0.001		



注:1. 模型组;2. 化学治疗组;3. 联合组;4. 芪玉三龙汤低剂量组;5. 芪玉三龙汤中剂量组;6. 芪玉三龙汤高剂量组。

图 2 各组肿瘤组织 PI3K、Akt 和 mTOR 蛋白表达水平比较(Western blot 法)

4 讨论

肺癌属于中医学的“肺积”“息贲”“咳嗽”等范畴^[3]。现多认为其发生是在脏腑正气亏虚的基础上,外感六淫邪毒,内伤饮食情志,肺之功能失常,导致气滞、血瘀、痰凝、毒聚等病理因素作用于肺,日久形成肺部有形积块。芪玉三龙汤由黄芪、玉竹、天龙、地龙、龙葵、白花蛇舌草、薏苡仁、泽漆、莪术、川贝母组成。方中黄芪补肺益气,龙葵解毒抗癌,共为君药;天龙、地龙、泽漆解毒消积、活血散结,与黄芪相须为臣;白花蛇舌草清热解毒、活血化瘀,莪术破血行气、消积止痛,薏苡仁补益肺脾,玉竹养阴生津,共为佐药,川贝母化痰润肺、消肿散结为使。肺癌发病本质乃本虚标实,肺气虚损为本,血瘀、痰凝、毒聚为标。以上诸药合用,共奏益气养阴、化痰祛瘀、解毒消积之功。

PI3K/Akt/mTOR 通路是目前研究肿瘤发生发展的热点,而且在肺癌组织中活化表达并成为肺癌治疗的靶点之一^[4]。PI3K 作为该通路的起始因子,可被多种生长因子激活,如表皮生长因子受体^[5]、血管内皮生长因子^[6]和人类表皮生长因子受体²^[7],这些因子的突变可以引起该通路的激活而调节多种细胞的生命活动,包括细胞生存、增殖和分化^[8]。其过程主要是上述各种生长因子作用于膜受体而使 PI3K 激活,然后在质膜上产生第二信使 PIP3,PIP3 与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 Akt 和 PDK1 结合,促使 PDK1 磷酸化 Akt 蛋白的 Thr308 位点,促使 Akt 活化,Akt 还可通过 PDK2 对其 Ser473 位点的磷酸化而导致其活化^[9-10]。Akt 是 PI3K/Akt 信号通路的关键分子,PI3K 激活的

Akt 可以磷酸化激活其下游多种靶蛋白如 mTOR,从而诱导细胞生长,促进细胞存活,是重要的抗凋亡调节因子^[11]。抑制该通路的活化可以促进肺癌细胞凋亡^[12],有研究证明中药亦可调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,从而有效抑制肺癌细胞的生长^[13]。

本研究通过药物干预肺癌皮下移植瘤模型,观察各组动物的生存状态、移植瘤的生长情况、抑瘤率,芪玉三龙汤组生存状态良好,化学治疗组毒性和不良反应最大,但是联合组有改善化学治疗小鼠的生存状态的作用。而且芪玉三龙汤对肺肿瘤具有温和的抑制作用,其高剂量抑制肿瘤生长作用较优,但量效关系不明显,其与顺铂联用无明显增效作用,但从调控蛋白角度而言,芪玉三龙汤可以下调 PI3K、Akt 和 mTOR 表达水平,和顺铂联用对下调关键分子 Akt 的表达具有明显的协同作用。本次研究表明,芪玉三龙汤可以改善肺癌化学治疗小鼠的生存状态,对肿瘤生长有一定抑制作用,能够下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中关键蛋白的表达,此次实验取得了一些初步成果,为进一步研究奠定基础,下一步应扩大样本量,寻找最佳设计方案,深入研究芪玉三龙汤干预肺癌的疗效及其相关机制。

参考文献:

[1] Bender E. Epidemiology:The dominant malignancy[J]. Nature,2014,513(7517):S2-S3.

[2] Siegel R, Ma J,Zou Z, et al. Cancer statistics,2014[J]. CA Cancer J Clin,2014,64(1):9-29.

[3] 李丛煌,花宝金. 肺积(肺癌)古代医论[J]. 四川中医, 2008,26(4):40-41.

[4] Papadimitrakopoulou V. Development of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors and their application in personalized therapy for non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(8): 1315-1326.

[5] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome[J]. N Engl J Med, 2005, 353(2): 133-144.

[6] Yang Y, Cong H, Han C, et al. 12-Deoxyphorbol 13-palmitate inhibits the expression of VEGF and HIF-1 α in MCF-7 cells by blocking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2015, 34(4): 1755-1760.

[7] Tokuda Y, Suzuki Y, Saito Y, et al. The role of trastuzumab in the management of HER2-positive metastatic breast cancer; an updated review [J]. Breast Cancer, 2009, 16(4): 295-300.

[8] Cully M, You H, Levine AJ, et al. Beyond PTEN mutations; the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis[J]. Nat Rev Cancer, 2006, 6(3): 184-192.

[9] Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival[J]. J Cell Mol Med, 2005, 9(1): 59-71.

[10] Edwards LA, Thiessen B, Dragowska WH, et al. Inhibition of ILK in PTEN-mutant human glioblastomas inhibits PKB/Akt activation, induces apoptosis, and delays tumor growth[J]. Oncogene, 2005, 24(22): 3596-3605.

[11] Sale EM, Hodgkinson CP, Jones NP, et al. A new strategy for studying protein kinase B and its three isoforms. Role of protein kinase B in phosphorylating glycogen synthase kinase-3, tuberlin, WNK1, and ATP citrate lyase[J]. Biochemistry, 2006, 45(1): 213-223.

[12] Poornima P, Weng CF, Padma VV. Neferine from Nelumbo nucifera induces autophagy through the inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway and ROS hyper generation in A549 cells[J]. Food Chem, 2013, 141(4): 3598-3605.

[13] 柴小姝. 消积饮维持治疗晚期肺癌及其对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011: 34-37.

(收稿日期: 2015-06-24; 编辑: 曹健)

Effect of Qiyu Sanlong Decoction on Expression of PI3K, Akt, and mTOR in PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway in Mouse Model of Lung Cancer Xenograft

ZHANG Xing-xing^{1,2,3}, TONG Jia-bing^{2,3}, YANG Cheng^{2,3}, WANG Chuan-bo^{2,3}, LI Zeng-geng^{2,3}

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Wuhan 430065, China; 2. National Key Disciplines of Lung of Anhui University of Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Anhui Hefei 230031, China; 3. Institute for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases, Institute for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases, Anhui Academy of Chinese Medicine, Anhui Hefei 230038, China)

[Abstract]**Objective** To observe the effect of Qiyu Sanlong (QYSL) Decoction on the growth of subcutaneous xenograft and regulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in mice bearing lung cancer. **Methods** The mouse model of lung cancer xenograft was established using Lewis lung carcinoma (LLC) cells. After the successful establishment of the model, the mice were randomly divided into model group, chemotherapy group, high-, medium-, and low-dose QYSL Decoction groups, and combination group. Survival was observed in each group, the curve for tumor growth was plotted, and the tumor inhibition rate was calculated; Western blot was applied to measure the protein expression of phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Akt, and mammalian target of rapamycin (mTOR) in tumor tissue. **Results** The high-dose QYSL Decoction group and the combination group had a better survival compared with the chemotherapy group; QYSL Decoction mildly inhibited lung tumor, and high-dose QYSL Decoction had a better inhibitory effect on tumor growth compared with other doses of QYSL Decoction, but without significant dose-effect relationship, and its combination with cisplatin had no significant synergistic effect; QYSL Decoction downregulated the protein expression of PI3K, Akt, and mTOR, and its combination with cisplatin had a significant synergistic effect in the downregulation of the key molecule Akt. **Conclusion** The inhibitory effect of QYSL Decoction on lung cancer xenograft may be related to the regulation of key molecules in the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, and a combination of QYSL Decoction and chemotherapeutic agents has a synergistic effect in the downregulation of the key protein Akt. **[Key words]** Qiyu Sanlong Decoction; Lung cancer; Phosphoinositide 3-kinase; Akt; Mammalian target of rapamycin; Signaling pathway