

丹栀逍遥散治疗乳腺癌的作用机制研究*

常馨¹, 卢涛², 黄金昶^{1,3△}

(1. 北京中医药大学第三附属医院针灸微创肿瘤科, 北京 100029; 2. 北京中医药大学生命科学院, 北京 100029; 3. 北京中医药大学针灸肿瘤研究所, 北京 100029)

[摘要] **目的** 基于网络药理学研究丹栀逍遥散治疗乳腺癌的潜在作用机制。**方法** 通过 TCMSP、TCMID 获取丹栀逍遥散的有效化合物及作用靶点, OMIM、geneCards、DrugBank 获取乳腺癌靶点, 另获取药物与疾病的重合靶点。采用 STRING 构建上述靶点之间的相互作用关系, Cytoscape 3.7.2 分析有效化合物-作用靶点网络和蛋白质交互作用 (PPI) 网络。通过 Bioconductor 富集分析靶点基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路。**结果** 丹栀逍遥散治疗乳腺癌的核心药物成分为核黄素、木犀草素、汉黄芩素、β-胡萝卜素、山柰酚, 核心靶点为白细胞介素 6 (IL-6)、丝裂原活化蛋白激酶 8 (MAPK8)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、IL-10、MAPK1、CXC 趋化因子配体 8 (CXCL8)、白蛋白 (ALB)、趋化因子配体 2 (CCL2)、IL-1β、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2), 富集程度高的通路为 IL-17、TNF、NOD 样受体、Toll 样受体、C 型凝集素受体、HIF-1、NF-κB 等, 涉及癌细胞增殖、细胞凋亡、免疫功能、耐药等生物学过程。**结论** 逍遥散治疗乳腺癌具有多成分、多靶点、多通路的网络调控机制。

[关键词] 丹栀逍遥散; 乳腺癌; 网络药理学

[中图分类号] R932

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)20-3142-06

Research on the mechanism of Danzhixiaoyao Powder treating breast cancer*

CHANG Xin¹, LU Tao², HUANG Jinchang^{1,3△}

(1. Department of Acupuncture and Minimally Invasive Oncology, Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine University, Beijing 100029, China; 2. College of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Acupuncture and Tumor Research Institute, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the potential mechanism of Danzhixiaoyao Powder in the treatment of breast cancer with cyber pharmacology. **Methods** The active compounds and target proteins of Danzhixiaoyao Powder were obtained through TCMSP and TCMID. Breast cancer targets were obtained from OMIM, GENECARDS, and DRUGBANK, and the main targets for drugs and diseases were identified. The interaction relationship between the aforementioned targets was constructed with String, and Cytoscape 3.7.2 was used to analyze the network of effective compounds and actual targets, as well as the protein-protein interaction (PPI) network. The target Gene Ontology (GO) function and KEGG pathway were analyzed using BIOCONDUCTOR enrichment. **Results** The main drug components of Danzhixiaoyao Powder, used to treat breast cancer, include nuclearbinoplasma, luteolin, Hanhuangbi, β-carotene, and phenol. The core targets were IL-6, Mapk8, CASP3, IL-10, Mapk1, CXCL8, Alb, CCL2, IL-1β, and PTGS2. The highly enriched factors included IL-17, TNF, NOD-like receptor, TOLL-like receptor, C-type lectin receptor, HIF-1, and NF-κB. The biological processes involved include cancer cell proliferation, apoptosis, immune function, and drug resistance. **Conclusion** Danzhixiaoyao Powder has a comprehensive regulatory mechanism that targets multiple components, multiple targets, and multiple channels for the treatment of breast cancer.

[Key words] Danzhixiaoyao Powder; breast cancer; cyber pharmacology

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤。据最新全球 癌症负担数据显示, 全世界新发乳腺癌 226 万例, 首

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074545)。 作者简介: 常馨 (1993-), 在读博士研究生, 主要从事中西医结合治疗恶性肿瘤的研究。 △ 通信作者, E-mail: zryhhuang@163.com。

次超过肺癌,成为发病最多的癌种^[1]。早期乳腺癌预后较好,中晚期乳腺癌仍面临严峻挑战^[2]。近年来,我国乳腺癌发病率逐年上升,并呈年轻化趋势,5 年生存率为 83.2%,逐步向慢性病转变^[3-5]。目前,乳腺癌治疗以外科手术切除为主^[6],内科疗法包括放疗、内分泌治疗、分子靶向治疗等,多学科综合治疗虽然提高了患者生存率,但肿瘤治疗所带来的不良反应亦不容小觑。

乳腺癌临床证型以肝郁气滞多见,疏肝解郁为基本治法,常用《太平惠民和剂局方》中的逍遥散加减治疗。研究表明,逍遥散联合卡培他滨治疗晚期三阴性乳腺癌可明显提高抑瘤效果^[7],进一步系统综述研究提出,逍遥散加减方联合化疗可提高乳腺癌患者实体瘤近期疗效有效率^[8]。丹栀逍遥散出自《内科摘要》,是在逍遥散的基础上加清泻郁热的牡丹皮、栀子组成,全方具有疏肝清热、养血健脾的作用。乳腺癌随着病情进展,气郁化火,予丹栀逍遥散疏肝健脾清热,切中乳腺癌的基本机制^[9]。此外,乳腺癌内分泌综合征临床表现、发病机制类似于围绝经期综合,严重影响患者生活质量,而丹栀逍遥散能有效改善乳腺癌患者相关内分泌症状^[10]。本研究拟通过网络药理学筛选丹栀逍遥散有效成分,反向分子垂钓虚拟靶点,与开源数据库筛选的乳腺癌相关靶点匹配,获取丹栀逍遥散治疗乳腺癌的潜在作用靶点,分析上述靶点前的相互作用,富集分析相关信号通路,以预测丹栀逍遥散治疗乳腺癌的潜在作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过中药系统药理学数据库 TCMSP 平台(<http://tcmispw.com/tcmisp.php>)、TCMID 平台(<http://www.megabionet.org/tcmid/>),分别以当归、白芍、茯苓、白术、柴胡、牡丹皮、栀子、炙甘草为关键词,检索相关药物化合物,获取药物相关分子信息。通过口服生物利用度(oral bioavailability, OB)、类药性(drug-likeliss, DL)筛选药物活性成分,其中 OB 是指药物进入血液循环系统所占口服剂量的百分比,是关键药代动力学参数;DL 是影响分子的药代动力学并最终影响这些药物分子吸收、分布、代谢和排泄(ADME)的分子参数。由于缺乏相应的药理特性,中药配方中的大多数化合物无法到达特定细胞中的作用靶点,故本研究中认为 $OB \geq 30\%$ 且 $DL \geq 0.18$ 的分子具有活性。

1.2 方法

1.2.1 有效化合物及作用靶点

利用化学相似性寻找靶点,以 TCMSP 数据库中获取的丹栀逍遥散中药物活性化合物进行靶点垂钓,并将获取的靶点导入 UniProt 数据库([\[prot.org/\]\(http://prot.org/\)\)以得到靶点标准名称。](https://uni-</p></div><div data-bbox=)

1.2.2 疾病靶点

整合 OMIM、geneCards、DrugBank 数据库,获取乳腺癌的潜在治疗靶点,并将药物有效成分靶点与乳腺癌靶点匹配,选取重合靶点作为丹栀逍遥散治疗乳腺癌的相关靶点。

1.2.3 有效化合物-作用靶点网络的建立

利用 Cytoscape3.7.2 软件建立丹栀逍遥散有效化合物-作用靶点网络,可视化丹栀逍遥散有效化合物和靶点信息的关系。其中有效化合物和作用靶点分别以“节点”表示,两节点之间作用以“边”表示。选取如下 2 项参数评估网络特征:(1)度(degree),为节点的连接数,反映单个节点与其他节点的互作频率,度值越大,节点在网络中的作用越重要;(2)中心度(betweenness centrality),为节点在路径中出现的频率,是反映节点重要性的指标,中心度越大,节点在网络中的作用越大。

1.2.4 蛋白质交互作用(protein-protein interaction, PPI)网络的建立

PPI 是组成生物分子网络的基本单位,也是疾病发生的关键步骤。本研究采用 String 数据库(<https://string-db.org/>)获取作用靶点之间的蛋白互作关系,探索丹栀逍遥散与乳腺癌的作用机制。使用系统默认参数,将物种设置为“homo sapiens”,并将数据导入 Cytoscape3.7.2 软件实现可视化。

1.2.5 基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析

将筛选出的靶点导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行 GO 分析和 KEGG 分析。选择物种为人(homo sapiens),筛选条件设置为:Count ≥ 4 , $P \leq 0.01$, 错误发现率(false discovery rate, FDR) ≤ 0.01 ,富集相应的生物过程富集和信号通路。

2 结果

2.1 丹栀逍遥散有效化合物及作用靶点

从 TCMSP、TCMID 平台数据库中获得丹栀逍遥散全方每一味中草药的活性成分,依据口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、药物相似性(drug-like properties, DL) ≥ 0.18 的标准,筛选出活性成分 45 个(表 1),药物相关作用靶点 204 个。

2.2 乳腺癌潜在靶点预测

通过 OMIM、GenCards DrugBank 数据库分别获得乳腺癌潜在靶点 251 个。

2.3 丹栀逍遥散治疗乳腺癌潜在作用靶点

将丹栀逍遥散有效药物靶点与乳腺癌靶点合并,取交集靶点,共得到 44 个交集靶点,作为丹栀逍遥散治疗乳腺癌潜在作用靶点。以 45 个丹栀逍遥散有效化合物和 44 个作用靶点,建立有效化合物-作用靶点

网络,借助 Cytoscape3.7.2 软件可视化丹梔逍遥散有效化合物-作用靶点网络关系。丹梔逍遥散有效成分主要为槲皮素、木犀草素、汉黄芩素、 β -胡萝卜素、山柰酚,药物作用靶点包括前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、PTGS1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARG)、胱

天蛋白酶 3(caspase 3,CASP3)、B 细胞淋巴瘤 2(B-cell lymphoma-2,BCL2)、血红素加氧酶 1(heme oxygenase 1,HMOX1)、Bcl2 关联 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein,BAX)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase 2, NOS2)、细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule1,ICAM1)、CASP8 等。通过上述关键成分与靶点,构成丹梔逍遥散对乳腺癌的网络调控。

表 1 丹梔逍遥散有效活性成分

TCMSP 编号	分子名称	OB(%)	DL
MOL000791	bicuculline	69.67	0.88
MOL003305	PHILLYRIN	36.40	0.86
MOL003365	Lactucasterol	40.99	0.85
MOL000522	Arctiin	34.45	0.84
MOL003281	20(S)-dammar-24-ene-3 β ,20-diol-3-acetate	40.23	0.82
MOL003315	3beta-Acetyl-20,25-epoxydammarane-24alpha-ol	33.07	0.79
MOL000211	Mairin	55.38	0.78
MOL003036	ZINC03978781	43.83	0.76
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL003344	β -amyrin acetate	42.06	0.74
MOL003108	Caerulose C	55.64	0.73
MOL007326	Cynarin(e)	31.76	0.68
MOL003124	XYLOSTOSIDINE	43.17	0.64
MOL003348	adhyperforin	44.03	0.61
MOL003347	Hyperforin	44.03	0.6
MOL003101	7-epi-Vogeloside	46.13	0.58
MOL002773	beta-carotene	37.18	0.58
MOL003330	(-)-Phillygenin	95.04	0.57
MOL003306	ACon1_001697	85.12	0.57
MOL003322	FORSYTHINOL	81.25	0.57
MOL003308	(+)-pinoresinol monomethyl ether-4-D-beta-glucoside_qt	61.20	0.57
MOL003295	(+)-pinoresinol monomethyl ether	53.08	0.57
MOL003059	kryptoxanthin	47.25	0.57
MOL003062	4,5'-Retro-. beta. . beta. -Carotene-3,3'-dione,4',5'-didehydro-	31.22	0.55
MOL003111	Centauroside_qt	55.79	0.50
MOL002707	phytofluene	43.18	0.50
MOL003290	(3R,4R)-3,4-bis[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]oxolan-2-one	52.30	0.48
MOL003128	dinethylsecologanoside	48.46	0.48
MOL001506	Supraene	33.55	0.42
MOL003095	5-hydroxy-7-methoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	51.96	0.41
MOL003283	(2R,3R,4S)-4-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-7-methoxy-2,3-dimethylol-tetralin-6-ol	66.51	0.39
MOL003370	Onjixanthone I	79.16	0.30

续表 1 丹梔逍遥散有效活性成分

TCMSP 编号	分子名称	OB(%)	DL
MOL003014	secologanic dibutylacetal Qt	53.65	0.29
MOL000098	Quercetin	46.43	0.28
MOL010868	neoarctin A	39.99	0.27
MOL003044	Chryseriol	35.85	0.27
MOL000006	Luteolin	36.16	0.25
MOL000422	Kaempferol	41.88	0.24
MOL002914	Eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24
MOL003006	(-)-(3R, 8S, 9R, 9aS, 10aS)-9-ethenyl-8-(beta-D-glucopyranosyloxy)-2, 3, 9, 9a, 10, 10a-hexahydro-5-oxo-5H, 8H-pyrano[4, 3-d]oxazol[3, 2-a]pyridine-3-carboxylic acid Qt	87.47	0.23
MOL000173	Wogonin	30.68	0.23
MOL001495	Ethyl linolenate	46.10	0.20
MOL003117	Ioniceracetalides B Qt	61.19	0.19
MOL001494	Mandenol	42.00	0.19

2.4 丹梔逍遥散有效化合物对应的作用靶点 PPI 网络分析

丹梔逍遥散有效化合物对应的作用靶点 PPI 网络,该网络共有 44 个节点、550 条边,平均节点度为 25,节点代表交集蛋白,边表示蛋白之间的相互作用,边的粗细代表蛋白间相互关联的强度大小。度值大于平均数的关键作用靶点共 30 个,按度值由高到低的前 10 位依次为白细胞介素 (interleukin, IL)-6、丝裂原活化蛋白激酶 8 (mitogen-activated protein kinase 8, MAPK8)、CASP3、IL-10、MAPK1、CXCL8、ALB、CCL2、IL-1β、PTGS2,提示上述蛋白在 PPI 网络中发挥重要作用,可能为丹梔逍遥散治疗乳腺癌的核心作用靶点。

2.5 靶点通路分析

将上述 44 个靶点上传 DAVID 网站进行 GO 富

集分析,共得到 79 个 GO 条目 ($P < 0.05$),采用 P 值和基因富集数量综合过滤,获取排名前 20 位的条目,丹梔逍遥散有效化合物的关键作用靶点富集明显的 10 个生物学功能为细胞因子受体及活性、受配体活性、磷酸盐、蛋白磷酸酶、G 蛋白耦联受体、泛素蛋白连接酶、趋化因子受体、生长因子受体、趋化因子活性等,见图 1。

2.6 KEGG 通路富集分析

获得具有明显意义的信号通路 146 条 ($P < 0.05$),采用 P 值和基因富集数量综合过滤,对其进行排序,获取排名前 20 位的条目,见图 2。通路分析结果显示,富集程度高的通路为 IL-17、肿瘤坏死因子 (TNF)、NOD 样受体、Toll 样受体、C 型凝集素受体、缺氧诱导因子 (HIF)-1、核因子 (NF)-κB 等。

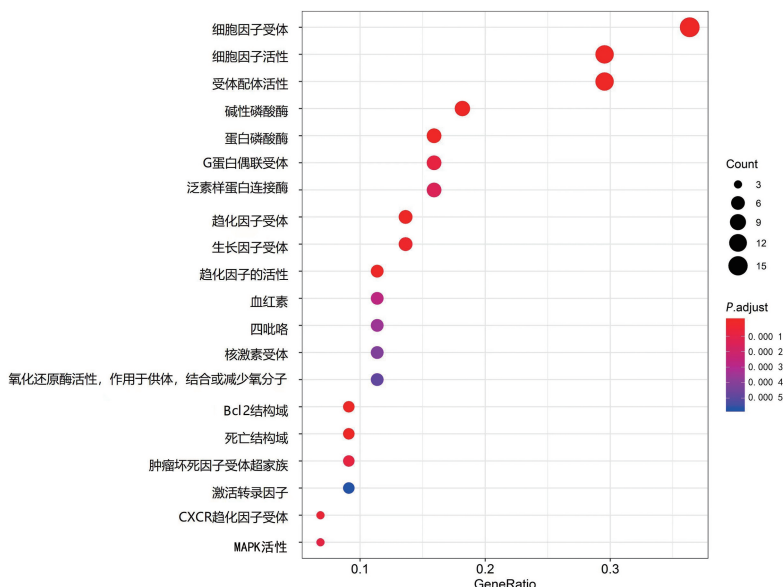


图 1 基因富集分析

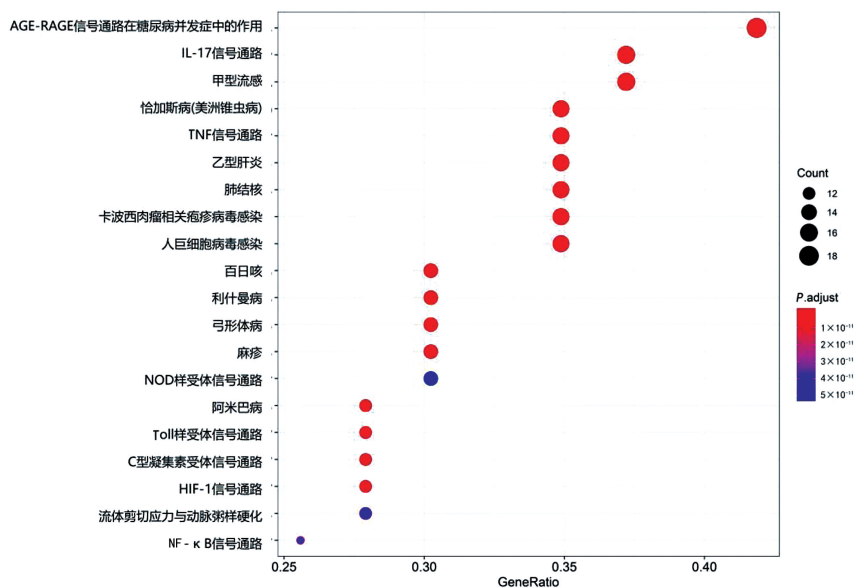


图2 通路富集分析

3 讨论

乳腺癌属于中医“乳岩”范畴,以乳房部无痛性肿块为主要临床表现,病位在乳房,与肝、脾、肾密切相关。《妇人大全良方》云:“若初起,内结小核,或如鳖、棋子,不赤不痛。积之岁月渐大,巉岩崩破如熟石榴,或内溃深洞,此属肝脾郁怒,气血亏损,名曰乳岩”。西医普遍认为乳腺癌的发生与内分泌失衡、晚婚晚育、不良饮食生活习惯、遗传等因素相关。早期乳腺癌预后较好,中晚期乳腺癌临床疗效有待进一步提高。本研究采用网络药理学和分子垂钓技术探究了丹栀逍遥散治疗乳腺癌的潜在治疗机制,构建并分析中药-活性成分-靶点网络,表明丹栀逍遥散治疗乳腺癌具有多成分、多靶点的网络调控特点。该网络的关键活性化合物为槲皮素、木犀草素、汉黄芩素、β-胡萝卜素、山柰酚。5种化合物均属于黄酮类,具有类雌激素作用,其抗乳腺癌的机制主要为调节雌激素受体、抑制肿瘤细胞生成、抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、增敏化疗、逆转耐药等^[11-15]。

丹栀逍遥散治疗乳腺癌的PPI网络图直观反映了靶点间的相互作用,该网络以IL-6、MAPK8、CASP3、IL-10、MAPK1、CXCL8、ALB、CCL2、IL-1β、PTGS2为核心靶点,涉及的生物学过程包括细胞因子受体及活性、受配体活性、磷酸盐、蛋白磷酸酶、G蛋白耦联受体、泛素蛋白连接酶、趋化因子受体、生长因子受体、趋化因子活性等。其中,IL-6、IL-10为多效细胞因子,高水平IL-6、低水平IL-10与乳腺癌进展及不良预后相关^[16-18]。IL-6上调可促进癌细胞生长、转移及肿瘤干细胞更新^[18],IL-10下调可促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭与迁移,抑制癌细胞凋亡^[19],靶向调控IL-6、IL-10极有可能是未来乳腺癌的潜在治疗模式。研究还表明,肿瘤微环境中骨髓来源的IL-

1β通过诱导乳腺癌细胞NF-κB和CREB信号传导,导致自分泌Wnt信号传导和癌症干细胞集落形成,促进乳腺癌细胞发生骨转移,而阻断IL-1β介导的信号途径可抑制骨髓微环境癌症干细胞集落形成,从而减少骨转移^[20]。MAPK8属于细丝裂原活化蛋白激酶家族,其功能涉及细胞增殖、细胞分化、细胞凋亡等各种机制。研究表明,MAPK8在乳腺癌中高表达,其信号通路通过磷酸化癌细胞核内的丝氨酸/苏氨酸位点,增强转录活性,诱导肿瘤细胞的恶性分化^[21]。CASP3为级联凋亡通路中最重要的效应分子,与DNA断裂、染色质凝聚和凋亡小体形成有关。癌细胞分泌趋化因子、高表达趋化因子受体,刺激炎症反应促进肿瘤细胞增殖迁移,增加三阴性乳腺癌紫杉醇耐药,与乳腺癌不良预后密切相关^[22]。CXCL8抑制剂或CXC趋化因子受体(CXC-chemokine receptor, CXCR)1/2抑制剂联合其他抗肿瘤治疗,可让乳腺癌患者临床获益,预测靶向干预CXCL8-CXCR1/2信号轴可能是有前景的乳腺癌治疗方法^[23]。PTGS2高表达可能通过促血管形成、抑制免疫、影响细胞周期、增加细胞侵袭力等方式促进乳腺癌发生、发展及转移,与乳腺癌不良预后相关^[24-25]。

丹栀逍遥散治疗乳腺癌的相关信号通路主要涉及IL-17、TNF、NOD样受体、Toll样受体、C型凝集素受体、HIF-1、NF-κB等,上述信号通路与细胞增殖、凋亡、免疫功能、耐药等密切相关。现有细胞实验表明,丹栀逍遥散含药血清干预后48h,不仅可明显抑制乳腺癌细胞增殖、促进细胞凋亡^[26-27],上调自噬蛋白(Beclin1)表达以诱导乳腺癌细胞自噬^[28],还能调控细胞能量代谢重编程^[29]。动物活体实验提示,丹栀逍遥散低、中、高剂量均可不同程度地抑制MCF-7裸鼠移植瘤小鼠乳腺癌生长,促进肿瘤细胞凋亡,提示

其抑瘤机制可能与促进癌细胞凋亡有关^[30]。丹栀逍遥散能够下调乳腺癌移植瘤裸鼠肿瘤组织内缺氧诱导因子 1 α 、IL-6、IL-8、单羧酸转运蛋白 1、单羧酸转运蛋白 4、赖氨酰氧化酶、血管内皮生长因子-A、血管内皮生长因子受体-2 蛋白的表达。

本研究获得丹栀逍遥散治疗乳腺癌的潜在靶点 44 个,KEGG 通路 146 条,提示其作用机制涉及多靶点、多通路的网络调节,可为以后研究丹栀逍遥散多靶点、系统性干预乳腺癌的具体机制及实验设计方案优化提供重要的理论依据。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] FREDDIE B, MATHIEU L, ELISABETE W, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide [J]. Cancer Am Cancer Soc, 2021, 127(16): 3029-3030.
- [3] 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: 394-424.
- [4] TONG L, CLAUDIA M T, PATRICK C B. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: incidence, mortality, survival and prevalence [J]. Breast Cancer Res Tr, 2016, 159(3): 395-406.
- [5] DENGGUI W, XIAODUO W, YI Y, et al. Urban rural disparity in female breast cancer incidence rate in China and the increasing trend in parallel with socioeconomic development and urbanization in a rural setting [J]. Thorac Cancer, 2018, 9(2): 262-272.
- [6] WANG S L, FANG H, SONG Y W, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(3): 352-360.
- [7] 杨建波. 逍遥散联合卡培他滨治疗晚期三阴性乳腺癌的临床疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(15): 83-84.
- [8] 谢贞明, 罗莉, 杨柱, 等. 逍遥散加减方联合化疗治疗乳腺癌的 Meta 分析 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1779-1785.
- [9] 李雪峰, 刘立萍, 姜波, 等. 从调和气血论治乳腺癌 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(12): 1193-1195.
- [10] 徐咏梅, 杨国旺, 王笑民, 等. 丹栀逍遥散加减治疗乳腺癌内分泌综合征 65 例临床观察 [J]. 河北中医, 2005, 27(9): 676.
- [11] KUMAR N S, AYAN P, BASUDEB D, et al. Kaempferol attenuates viability of ex-vivo cultured post-NACT breast tumor explants through downregulation of p53 induced stemness, inflammation and apoptosis evasion pathways [J]. Pathol Res Pract, 2022, 237: 154029.
- [12] 阿地力江·萨吾提, 木塔力甫·艾买提, 周文婷, 等. 山柰酚诱导人乳腺癌耐阿霉素细胞 MCF-7/阿霉素凋亡的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(11): 1380-1384.
- [13] 王红鲜, 张好云, 陶霖玉, 等. 槲皮素诱导下乳腺癌细胞对三苯氧胺耐药的增敏效应 [J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(5): 39-44.
- [14] 柯昌虎, 朱雪松, 朱军, 等. 槲皮素抗乳腺癌作用机制的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(16): 1420-1425.
- [15] 史晓欣, 全文婕, 汤芊, 等. 木犀草素抗乳腺癌作用机制的研究进展 [J]. 肿瘤药学, 2018, 8(2): 135-138.
- [16] 王治伟, 迟琼, 万利. 乳腺癌患者血清 IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 的水平变化及临床意义 [J]. 广州医药, 2012, 43(3): 45-47.
- [17] 吕蓉. IL-6、IL-10 及 TNF- α 在乳腺癌中的表达水平及临床意义 [J]. 吉林医学, 2020, 41(8): 1855-1856.
- [18] CHRISTINE D, GRITH H, PERNILLE H. The role of intratumoral and systemic IL-6 in breast cancer [J]. Breast Cancer Res Tr, 2013, 138(3): 657-664.
- [19] 王金泗, 张辉, 林彩玲, 等. M2 巨噬细胞分泌的 IL-10 通过 JAK2/STAT3 信号通路调节乳腺癌细胞的增殖、侵袭与凋亡 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(10): 838-845.
- [20] EYRE R, ALFEREZ D G, SANTIAGO G, et al. Microenvironmental IL1 β promotes breast cancer metastatic colonisation in the bone via activation of Wnt signalling [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5016.

- trolled trial[J]. *Local Reg Anesth*, 2021, 14: 145-152.
- [16] 张霄燕, 张瑜, 孙莹杰, 等. 胸横肌平面阻滞(改良入路)复合全麻在非体外循环冠状动脉旁路移植术中的应用[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(8): 840-844.
- [17] FUJII S, BAIRAGI R, ROCHE M, et al. Transversus thoracis muscle plane block[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 1716365.
- [18] GREENWALD L V, BAISDEN C E, SYMBAS P N. Rib fractures in coronary bypass patients: radionuclide detection[J]. *Radiology*, 1983, 148(2): 553-554.
- [19] BLANCO R, PARRAS T, MCDONNELL J G, et al. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block[J]. *Anaesthesia*, 2013, 68(11): 1107-1113.
- [20] TOSCANO A, CAPUANO P, COSTAMAGNA A, et al. The serratus anterior plane study: continuous deep serratus anterior plane block for mitral valve surgery performed in right minithoracotomy[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34(11): 2975-2982.
- [21] JIN H, FUJITA T, JIN M, et al. Epac activation inhibits IL-6-induced cardiac myocyte dysfunction[J]. *J Physiol Sci*, 2018, 68(1): 77-87.
- [22] ABE R, HIRASAWA H, ODA S, et al. Up-regulation of interleukin-10 mRNA expression in peripheral leukocytes predicts poor outcome and diminished human leukocyte antigen-DR expression on monocytes in septic patients[J]. *J Surg Res*, 2008, 147(1): 1-8.
- [23] KIM M, LORINSKY M K, GOLD C A, et al. Usefulness of circulating caspase-3 p17 and caspase-1 p20 peptides and cardiac troponin I during cardioplegia to gauge myocardial preservation[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(6): 899-904.
- [24] KRANASTER L, BADSTÜBNER J, AKSAY S S, et al. Evaluation of myocardial damage after electroconvulsive therapy: analyses of high-sensitive cardiac troponin I and N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2019, 52(2): 92-93.
- [25] SONG J, YAO L, ZHAO L, et al. Changes in the concentrations of mediators in exhaled breath condensate during cardiac valve replacement under cardiopulmonary bypass and their relations with postoperative acute respiratory distress syndrome[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(21): e20007.
- (收稿日期: 2023-02-18 修回日期: 2023-06-29)
(编辑: 唐 璞)
-
- (上接第 3147 页)
- [21] 金子林, 郭锡熔, 周旭华, 等. MAPK8 基因在小鼠源性 3T3-L1 脂肪细胞诱导分化中表达水平的变化[J]. *中国儿童保健杂志*, 2004, 12(4): 327-329.
- [22] YI M, PENG C, XIA B, et al. CXCL8 facilitates the survival and paclitaxel-resistance of triple-negative breast cancers[J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 22(2): 191-198.
- [23] MISHRA A, SUMAN K H, NAIR N, et al. An updated review on the role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in the progression and metastasis of breast cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(9): 6551-6561.
- [24] 夏丹, 陈洁. COX2 与乳腺癌的研究进展[J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2009, 31(3): 234-236.
- [25] KUPPEN P, VAN D, PODDUBNAYA I V, et al. Prognostic and predictable value of COX2 expression in Russian women with stage I breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(26): 80.
- [26] 李雪峰. 丹栀逍遥散通过凋亡途径抗乳腺癌及其分子机制的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [27] 辛天星. 丹栀逍遥散含药血清诱导乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [28] 李然, 杜娜, 刘立萍, 等. 丹栀逍遥散含药血清对乳腺癌 MCF-7 细胞自噬的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(3): 98-101.
- [29] 徐爽, 李然, 刘立萍. 丹栀逍遥散含药血清逆转乳腺癌 MDA-MB-231 细胞能量代谢重编程[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(3): 8-14.
- [30] 李然, 刘立萍, 王哲, 等. 丹栀逍遥散对人乳腺癌 MCF-7 细胞株裸鼠移植瘤的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(2): 78-81.
- (收稿日期: 2023-07-16 修回日期: 2023-10-08)
(编辑: 张芃捷)