

• 基础研究 •

基于网络药理学探讨复方斑蝥胶囊调控乳腺癌铁死亡的机制研究

王一名¹ 刘苏燕¹ 谭娇丽¹ 蔡加琴² 魏晓霞² 孙 红^{1,2}

【摘要】 目的 本研究旨在通过网络药理学探讨复方斑蝥胶囊 (CMC) 调控乳腺癌 (BC) 铁死亡的可能靶标及作用机制。**方法** 分别利用 TCMSP、Swiss Target Prediction、GeneCards、FerrDb 等数据库获得 CMC、BC 以及调控铁死亡的相关靶点。利用 STING 网站构建药物-疾病交集靶点的蛋白相互作用信息图 (PPI)。运用 Cytoscape 软件构建生成药物-活性成分-作用靶点网络图, 再进行 KEGG 和 GO 功能富集分析, 并通过分子对接来模拟活性成分作用于靶蛋白的结合情况, 最后通过 GEPIA、HPA 和 cBioPortal 数据库验证核心靶点在乳腺癌中的表达及突变情况。**结果** 共获得 198 个活性化学成分, 药物-疾病共同靶蛋白基因 51 个。PPI 显示, 关键靶点为 TP53、IL6、EGFR、HIF1A、STAT3。主要活性成分为山奈酚、槲皮素、异鼠李素、常春藤皂苷元、 β -谷甾醇。KEGG 通路富集分析表明, 主要涉及 FoxO、NF-kappa B、Hippo 等信号通路。分子对接结果表明, 主要活性化合物与关键靶点均具有良好的结合活性。生物信息学结果表明, BC 组织中 IL6 和 EGFR 的 mRNA 水平高表达, 且 TP53 的预后价值差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。cBioPortal 工具显示, 1 756 例患者中有 658 例 (37.5%) 存在基因突变。**结论** 复方斑蝥胶囊可能通过多成分、多靶点、多途径的方式发挥调控铁死亡治疗 BC 的作用, 为其临床应用提供参考依据。

【关键词】 复方斑蝥胶囊; 乳腺癌; 铁死亡; 网络药理学

【中图分类号】 R737.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2600(2024)01-0106-07

Research on the mechanism of compound mylabris capsules regulating ferroptosis in breast cancer based on network pharmacology and molecular docking

WANG Yiming¹, LIU Suyan¹, TAN Jiaoli¹, CAI Jiaqin², WEI Xiaoxia², SUN Hong^{1,2}

¹ Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China; ² Department of Pharmacy, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China
Corresponding author: SUN Hong, Email: sunhong7777@fjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To identify the potential targets and mechanism of compound mylabris capsules (CMC) regulating ferroptosis in breast cancer (BC) based on network pharmacology. **Methods** TCMSP, Swiss Target Prediction, GeneCards, FerrDb and other databases were used to obtain the CMC, BC and regulating ferroptosis related targets. The protein-protein interaction (PPI) information maps related to BC, ferroptosis and CMC were constructed by using STING website. Cytoscape software was used to construct and generate drug-active ingredient-target network maps, and then KEGG and GO functional enrichment analyses were performed to investigate the mechanism of action of CMC regulating ferroptosis in breast cancer (BC), and molecular docking was used to simulate the binding of active ingredients acting on target proteins. Finally, GEPIA, HPA and cBioPortal databases were used to verify the expression and mutation of the core targets in breast cancer. **Results** A total of 198 active ingredients were obtained. There were 51 drug-disease common target proteins. PPI showed that the key targets included TP53, IL6, EGFR, HIF1A and STAT3. The prominent active ingredients were Kaempferol, Quercetin, Isorhamnetin, Hederagenin, and beta-sitosterol. KEGG pathway enrichment analysis showed that the key target genes were mainly involved in FoxO signaling path-way, NF-kappa B signaling pathway, and Hippo signaling pathway. The result of molecular docking showed that the target and the component had a certain degree of binding. Bioinformatics results showed that the mRNA levels of IL6 and EGFR were significantly higher in BC tissues, and the prognostic value of TP53 was significantly different ($P < 0.05$). The cBioPortal tool showed that 658 of 1 756 patients (37.5%) had gene mutations. **Conclusion** CMC

作者单位: 1 福建中医药大学, 福州 350122; 2 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院药学部, 福州 350001

通信作者: 孙 红, Email: sunhong7777@fjmu.edu.cn

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.01.030

may play a role in regulating ferroptosis in the treatment of BC through multi-components, multi-targets and multi-pathways, which provides reference for its clinical application.

【Key words】 compound mylabris capsules; breast cancer; ferroptosis; network pharmacology

乳腺癌 (breast cancer, BC) 严重危害着人类健康, 是女性癌症中发病率最高的癌症, 致死率仅次于肺癌, 排名第二^[1]。乳腺癌疾病形成的机制较为繁杂, 同时乳腺癌的耐药性、转移和肿瘤复发对现有有限的治疗手段提出巨大的挑战。复方斑蝥胶囊 (compound mylabris capsules, CMC) 是最常见的抗肿瘤中药复方之一^[2]。CMC 已用于临床治疗原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤以及乳腺癌^[3-4]等, 其抗肿瘤机制主要涉及促凋亡、蛋白磷酸化和免疫调节^[2]。CMC 富含多种成分, 并且中药中的许多植物化学物质通过诱导铁死亡可被作为治疗乳腺癌的细胞毒性候选者^[5]。有研究证明, 槲皮素可以激活乳腺癌细胞 MCF-7 和三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 中的铁死亡并表现为细胞内铁、丙二醛 (MDA) 和谷胱甘肽 (GSH) 水平升高^[6]。研究如何激活铁死亡是抑制乳腺癌的新型潜在治疗策略^[7-8]。因此, 寻找新的有效药物在乳腺癌中诱导铁死亡是一个潜在且有价值的研究方向, 但是目前尚未有研究探讨 CMC 调控乳腺癌铁死亡的物质基础和作用机制。本研究利用网络药理学和分子对接来探讨 CMC 调控乳腺癌铁死亡的成分-靶点-通路, 以期为后续 CMC 治疗乳腺癌铁死亡的体内外研究及新药的开发提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 网络药理学分析

1.1.1 复方斑蝥胶囊活性化学成分的筛选及靶点获取 首先检索 TCMSP 数据库, 收集 CMC 中人参、斑蝥、半枝莲、甘草、女贞子、三棱、黄芪、莪术、山茱萸共 9 种中药的活性成分, 以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug likeness, DL) $\geq 0.18\%$ 筛选活性成分。刺五加、熊胆粉通过检索中国知网 (CNKI), 参考其他文献得到二者有效成分^[9-10]。接着在 PubChem 数据库中查找其 SMILES, 并导入 Swiss Target Prediction 数据库中查找对应基因靶点 (可能性大于 0.1), 最后通过 Uniprot 数据库对靶点信息进行标准化处理。

1.1.2 乳腺癌及铁死亡靶点的筛选及整合交集基因 以 “breast cancer” 为关键词, 分别在 GeneCards 和 OMIM 数据库检索相关靶点并整合。通过 FerrDb 数据库获得铁死亡过程的标记基因、驱动

基因、抑制基因, 去掉重复基因并整合。将药物-疾病靶点分别上传至 Venny 2.1 平台网站取交集, 获得复方斑蝥胶囊通过调节铁死亡治疗 BC 的潜在作用靶点。其中 GeneCards 以基因关联性评分 ≥ 15 为筛选条件。

1.1.3 蛋白质-蛋白质相互作用网络的构建 将交集靶点上传至 STRING 数据库, 设置 Organism 类型为 “Homo sapiens”, 选择交互作用 > 0.4 的靶点, 导入 Cytoscape 3.7.2 软件绘制 PPI 可视化网络, 并以 Degree 值进行排序筛选。

1.1.4 构建药物-活性成分-作用靶点网络图 将药物、活性成分以及治疗 BC 的潜在作用靶点的相互作用关系文件导入至 Cytoscape 3.7.2 软件中, 构建药物-活性成分-作用靶点网络图。

1.1.5 GO 和 KEGG 富集分析 将交集靶点导入 Metascape 平台进行 GO 功能和 KEGG 通路分析, 在生物信息学平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 上绘制 GO 和 KEGG 富集分析的气泡图进行可视化。分别以 $P < 0.001$ 和 $P < 0.01$ 为阈值进行数据筛选, 探讨复方斑蝥胶囊抗乳腺癌的生物学过程和信号通路。

1.1.6 分子对接 利用 AutoDock Tools 1.5.6 进行分子对接, 以验证其相互作用活性。从 TCMSP 下载活性成分的 mol2 格式文件。在 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) 中下载核心靶点的 3D 结构, 通过 Pymol 软件执行去水、加氢等操作。使用 AutoDock Vina 将 “靶点-成分” 进行模拟对接, 对接结果采用 Discovery studio 进行可视化处理。

1.2 生物信息学分析

将核心靶点输入在线工具 GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>), 以验证其在 TCGA-STAD 中的 mRNA 表达水平、病理分期和总生存期 (OS)。在 HPA 数据库 (<https://www.proteinatlas.org/>) 中研究 hub 靶蛋白的蛋白表达。利用 cBioPortal 工具 (<http://www.cbioportal.org/>) 发现核心靶点 mRNA 表达之间的相关性。

2 结果

2.1 网络药理学分析

2.1.1 复方斑蝥胶囊活性化学成分信息 利用 TCMSP 数据库并结合相关文献数据, 结果共得到

2.1.4 药物-活性成分-作用靶点网络构建 运行

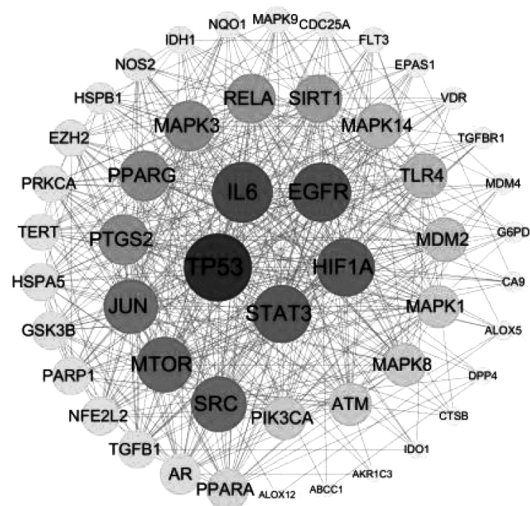
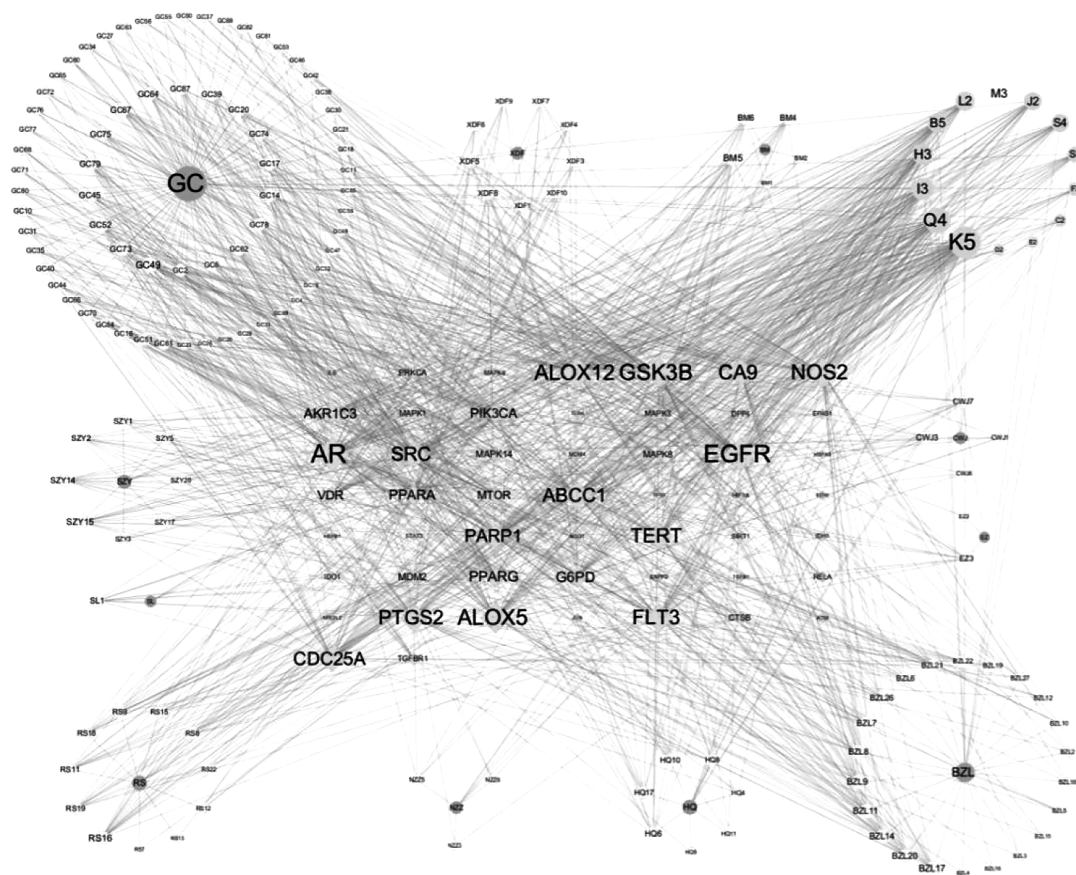


图 1 PPI 可视化网络

Cytoscape 3.7.2 软件, 构建“药物-活性成分-作用靶点”互作网络, 以节点度值 (Degree) 为指标进行可视化分析 (图 2)。前 5 位主要活性成分的 Degree 值、Betweenness、Closeness 值见表 1。



注: BM 为斑莩; BZL 为半枝莲; CWJ 为刺五加; EZ 为莪术; HQ 为黄芪; NZZ 为女贞子; RS 为人参; SL 为三棱; SZY 为山茱萸; GC 为甘草; XDF 为熊胆粉。

图 2 “药物-活性成分-作用靶点” 互作网络图

表 1 前 5 位主要活性成分度值

序号	Mol ID	化学名称	中文名称	Degree 值	Betweenness 值	Closeness 值
1	MOL000422	kaempferol	山奈酚	65	2647.1501	0.44791666
2	MOL000098	quercetin	槲皮素	48	1098.1229	0.4387755
3	MOL000354	isorhamnetin	异鼠李素	36	610.63617	0.4249012
4	MOL000296	hederagenin	常春藤皂苷元	33	1364.1023	0.41505793
5	MOL000358	beta-sitosterol	β-谷甾醇	30	665.4372	0.3668942

2.1.5 生物功能与通路分析 GO 富集分析得到 26 项细胞组成相关、314 项生物进程相关、45 项分子功能相关的通路，并列举了富集最显著的 10 个条目（图 3）。KEGG 富集分析以 $P \leq 0.01$ 为参考

标准，共富集得到 175 条通路，并列举了 P 值排名前 20 的富集通路，主要涉及血脂与动脉粥样硬化、FoxO、NF-kappa B、Hippo 等信号通路（图 4）。

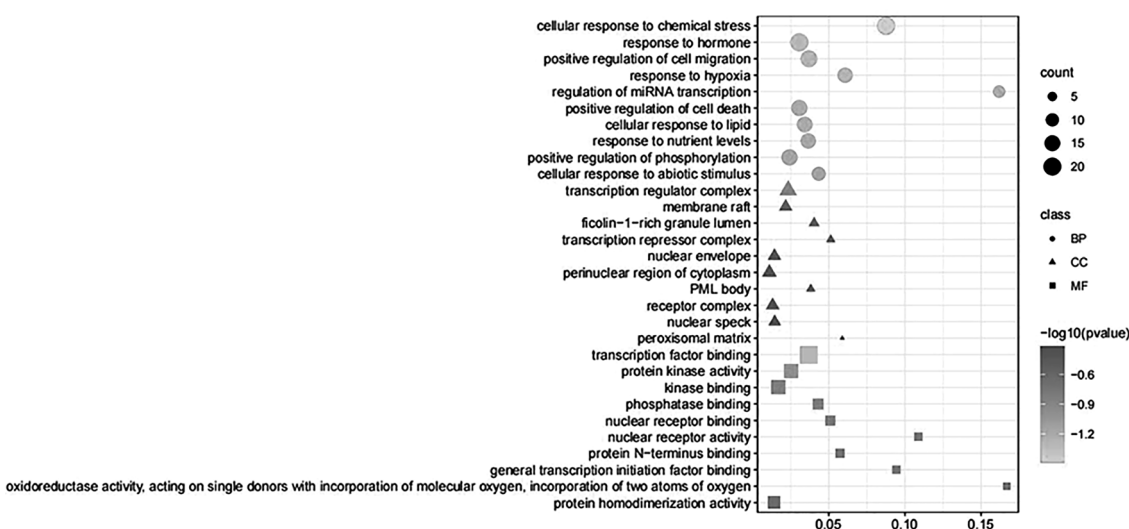


图 3 GO 富集图

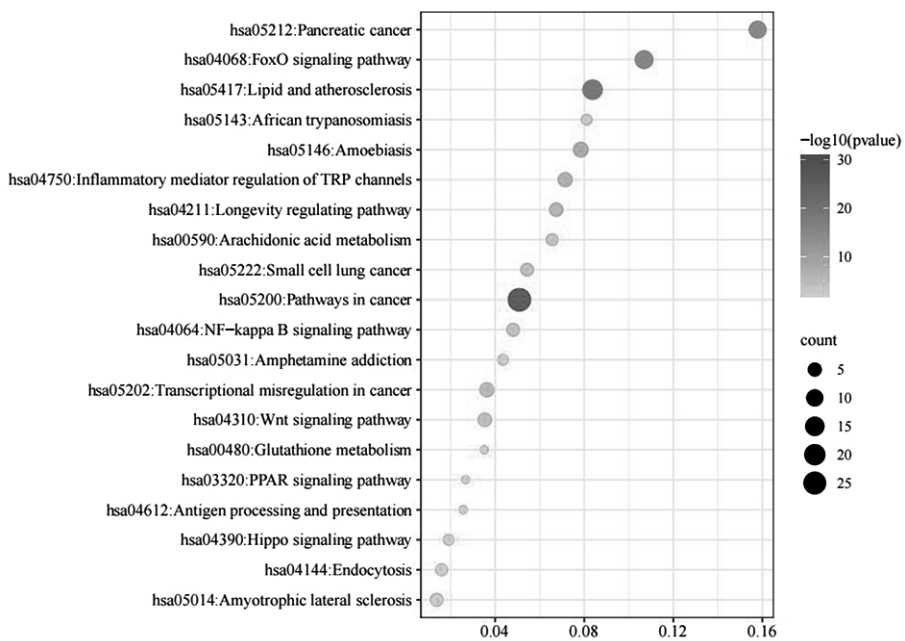
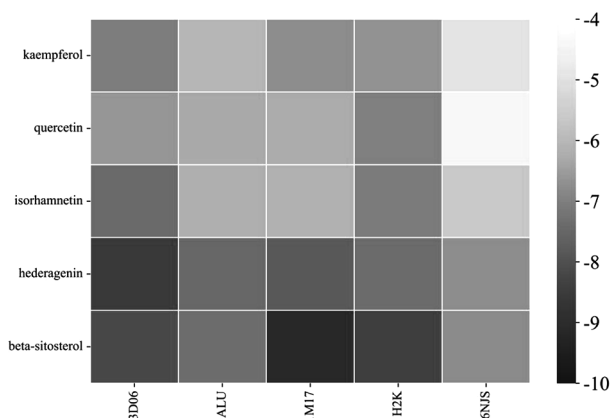


图 4 KEGG 富集通路图

2.1.6 分子对接验证 结果表明, 主要活性化合物与关键靶点均具有良好的结合活性, 其中 β -谷甾醇与 EGFR 结合最佳, 结合能为 -9.15 kcal/mol, 分子对受体和配体信息见表 2。对接结果采用 Discovery studio 进行可视化见图 5。

表 2 分子对受体和配体信息

受体	PDB ID	配体	Mol ID
TP53	3D06	kaempferol	MOL000422
IL6	1ALU	quercetin	MOL000098
EGFR	1M17	isorhamnetin	MOL000354
HIF1A	1H2K	hederagenin	MOL000296
STAT3	6NJS	beta-sitosterol	MOL000358



注: 颜色代表结合能的绝对值大小, 颜色越深结合能绝对值越大, 即代表配体与受体之间发生相互作用可能性越大。

图 5 分子对接结果可视化图

2.2 生物信息学分析结果

GEPIA 数据库检索分析显示, IL6 和 EGFR 的 mRNA 水平在乳腺癌组织中高表达。关键靶点的生存分析结果显示, TP53 的预后价值差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。我们分析了关键靶点 mRNA 水平与乳腺癌病理分期的关系, 结果显示, IL6 水平随着病理分期的变化而变化, 在 IV 期表达水平最低。HPA 数据库结果显示, 关键靶点在正常乳腺癌组织中有不同程度的表达, 与正常乳腺癌组织相比, BC 组织中 TP53、IL6 和 HIF1A 的表达水平升高。cBioPortal 工具显示, 1 756 例患者中有 658 例 (37.5%) 存在基因突变, 其中 IL6 和 HIF1A 不存在突变。

3 讨论

中医药在现代医疗体系中发挥着重要作用, 为肿瘤的治疗提供了潜在的有效策略^[11]。CMC 是一种临床常用的中成药, 具有破血消瘀、攻毒蚀疮的

功效^[12]。CMC 可用于多种癌症的治疗, 临床应用发现 CMC 治疗乳腺癌取得良好的效果且可以减少不良反应的发生。CMC 富含多种成分, 并且中药中的许多植物化学物质通过诱导铁死亡可被作为治疗乳腺癌的细胞毒性候选者^[4]。因此, 本研究的目的是通过网络药理学和分子对接的方法, 探讨 CMC 调控 BC 铁死亡的可能靶标及作用机制, 以期后续 CMC 治疗乳腺癌铁死亡的体内外研究及新药的开发提供新的思路。

根据结果表明, CMC 中的山奈酚、槲皮素、异鼠李素、常春藤皂苷元和 β -谷甾醇等成分发挥重要作用。其中山奈酚具有多种抗癌活性, 包括乳腺癌、前列腺癌、膀胱癌、宫颈癌、结肠癌、肝癌、肺癌、卵巢癌等^[13]。山奈酚可通过激活 LKB1/AMPK/MFF 通路诱导乳腺癌前病变线粒体功能障碍和线粒体自噬^[14], 并且能够激活 Nrf2 通路抑制肝细胞铁死亡^[15]。槲皮素是人类饮食中消耗最多的多酚物质, 且具有抗癌活性^[16], 槲皮素可以促进转录因子 EB (TFEB) 核易位并激活铁蛋白的溶酶体降解以诱导乳腺癌细胞中的铁死亡^[6]。异鼠李素通过触发 DNA 损伤和调节阿霉素耐药乳腺癌中的 AMPK/mTOR/p70S6K 信号通路来诱导细胞周期停滞和凋亡^[17]。常春藤皂苷元可通过线粒体途径诱导乳腺癌细胞凋亡^[18], 并通过 PI3K/AKT 信号通路抑制铁死亡^[19]。 β -谷甾醇可干扰多种细胞信号通路, 包括细胞周期、凋亡、增殖、存活、侵袭、血管生成、转移、抗炎、抗癌、抗氧化等, 且无明显毒性^[20]。研究表明, β -谷甾醇可诱导 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞凋亡并抑制其细胞生长^[21]。结合本研究结果, 以上 5 种成分可能通过诱导铁死亡的方式在抗乳腺癌中发挥关键作用。

TP53 作为一种肿瘤抑制因子, 可调节细胞的生物学过程和多种代谢途径。在乳腺癌中, 有研究发现治疗药物 Eupaformosanin 可通过突变 TP53 的泛素化诱导三阴性乳腺癌铁死亡^[22]。IL6 是一种多效性细胞因子, 可以激活 STAT3 转录因子^[23]。有研究表明三阴性乳腺癌细胞和肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 之间的相互作用通过 IL-6/TGF- β_1 轴促进肿瘤细胞中 HLF 的持续激活, 而 HLF 又反式激活 γ -谷氨酰转移酶 1 (GGT1) 促进铁死亡抵抗^[24]。EGFR 与多种肿瘤的干性、耐药和转移密切相关, 尤其是乳腺癌^[25], 有学者发现通过调节 EGFR 信号通路可以诱导三阴性乳腺癌的铁死亡^[26]。HIF1A 是一种 G 蛋白偶联受体, 在乳腺癌中发现

其过表达,它能够激活肿瘤细胞,产生供应氧气和营养的血管,促进细胞增殖、侵袭和转移^[27],细胞外 ATP 可通过信号通路促进乳腺癌化疗耐药^[28],同时有研究表明的表达与关节炎诱导的铁死亡有关^[29]。结合研究结果 TP53、IL6、EGFR、HIF1A、STAT3 基因作用显著,表明它们可能是 CMC 调节铁死亡治疗 BC 的关键靶点。

在 KEGG 通路富集中发现 FoxO 信号通路显著富集。已知 FoxO 转录因子在癌症中具有抑制肿瘤的作用^[30],并且 FoxO3 在不同水平上与肿瘤抑制因子 p53 相互作用, FoxO3 可以稳定 p53、FoxO 和 p53 还共享几个下游靶基因,如 p21^[31]。这表明 FoxO 和 p53 也可能共同调节肿瘤抑制信号传导。有学者发现,在热动力学增强 Fenton 反应的近红外照射下,三阴性乳腺癌细胞可以同时触发调亡和铁死亡的双重死亡途径,通过调控 p53、FoxO 和 HIF-1 信号通路以及减弱包括谷胱甘肽和氨基酸在内的一系列代谢过程,全面限制原发性和转移性三阴性乳腺癌。

分子对接结果显示 β -谷甾醇与 EGFR 结合最佳,说明 EGFR 为其发挥作用的重要靶点。数据库结果发现,BC 组织中 IL6 和 EGFR 的 mRNA 水平在乳腺癌组织中显著高表达,TP53 的预后价值差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。cBioPortal 工具显示,1 756 例患者中有 658 例 (37.5%) 存在基因突变。

总之,本研究揭示了复方斑蝥胶囊通过调控铁死亡治疗乳腺癌,在此过程中通过多成分、多靶点、多通路等作用机制发挥作用;但该研究仍存在许多不足,如无法权衡各数据库获得的各靶点之间的差异,且分子对接属于虚拟数据,对于本研究预测得到的结果仍需要实验进一步验证。

参考文献

- [1] STAREK-SWIECHOWICZ B, BUDZISZEWSKA B, STAREK A. Endogenous estrogens-breast cancer and chemoprevention [J]. *Pharmacol Rep*, 2021, 73 (6): 1497-1512.
- [2] HE T M, LIU J X, DUAN C C, et al. Effective material basis and mechanism analysis of compound banmao capsule against tumors using integrative network pharmacology and molecular docking [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6653460.
- [3] LIU X L, LI M G, WANG X H, et al. Effects of adjuvant traditional Chinese medicine therapy on long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152930.
- [4] 蔡思敏, 胡巍, 袁云. 复方斑蝥胶囊联合化疗对乳腺癌患者免疫功能及肿瘤标志物的影响 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19 (13): 95-98.
- [5] ZHAO X Y, WANG X N, PANG Y Z. Phytochemicals targeting ferroptosis: therapeutic opportunities and prospects for treating breast cancer [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15 (11): 1360.
- [6] AN S, HU M Y. Quercetin promotes TFEB nuclear translocation and activates lysosomal degradation of ferritin to induce ferroptosis in breast cancer cells [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022: 5299218.
- [7] DING Y H, CHEN X P, LIU C, et al. Identification of a small molecule as inducer of ferroptosis and apoptosis through ubiquitination of GPX4 in triple negative breast cancer cells [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14 (1): 19.
- [8] YAO X X, XIE R H, CAO Y B, et al. Simvastatin induced ferroptosis for triple-negative breast cancer therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19 (1): 311.
- [9] 李杏花, 闫广利, 刘鸿达, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 整合网络药理学的刺五加注射液治疗缺血性脑卒中作用机制研究 [J]. *国际中医中药杂志*, 2022, 44 (8): 901-909.
- [10] 胡友文. 基于网络药理学探讨复方斑蝥胶囊治疗肝癌的靶点预测及临床数据验证 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
- [11] ZHOU J, ZHOU T, JIANG M, et al. Research progress on synergistic anti-tumor mechanisms of compounds in traditional Chinese medicine [J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34 (1): 100-105.
- [12] 白宏, 何光照. 高效液相色谱法测定复方斑蝥胶囊中 4 种活性成分含量 [J]. *中国药业*, 2020, 29 (9): 128-130.
- [13] WANG X N, YANG Y T, AN Y T, et al. The mechanism of anticancer action and potential clinical use of kaempferol in the treatment of breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109086.
- [14] CAO J Y, MA X Y, YAN X X, et al. Kaempferol induces mitochondrial dysfunction and mitophagy by activating the LKB1/AMPK/MFF pathway in breast precancerous lesions [J]. *Phytother Res*, 2023, 37 (8): 3602-3616.
- [15] LI H, WENG Q, GONG S, et al. Kaempferol prevents acetaminophen-induced liver injury by suppressing hepatocyte ferroptosis via Nrf2 pathway activation [J]. *Food Funct*, 2023, 14 (4): 1884-1896.
- [16] MALEKI D P, SADOUGHI F, ASEMI Z, et al. Anti-cancer properties of quercetin in osteosarcoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21 (1): 349.
- [17] YANG T S, XIAO Y, LIU S, et al. Isorhamnetin induces cell cycle arrest and apoptosis by triggering DNA damage and regulating the AMPK/mTOR/p70S6K signaling pathway in doxorubicin-resistant breast cancer [J]. *hytomedicine*, 2023, 114: 154780.
- [18] CHENG L, SHI L, WU J, et al. A hederagenin saponin isolated from *Clematis ganpiniana* induces apoptosis in breast cancer cells via the mitochondrial pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15 (2): 1737-1743.

- [19] ZHAO F Y, PENG C W, LI H L, et al. Paeoniae Radix Rubra extract attenuates cerebral ischemia injury by inhibiting ferroptosis and activating autophagy through the PI3K/AKT signalling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 315: 116567.
- [20] KHAN Z, NATH N, RAUF A, et al. Multifunctional roles and pharmacological potential of beta-sitosterol: Emerging evidence toward clinical applications [J]. Chem Biol Interact, 2022, 365: 110117.
- [21] AWAD A B, DOWNIE A C, FINK C S. Inhibition of growth and stimulation of apoptosis by beta-sitosterol treatment of MDA-MB-231 human breast cancer cells in culture [J]. Int J Mol Med, 2000, 5 (5): 541-545.
- [22] WEI Y Y, ZHU Z H, HU H T, et al. Eupaformosanin induces apoptosis and ferroptosis through ubiquitination of mutant p53 in triple-negative breast cancer [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 924: 174970.
- [23] SIERSBAEK R, SCABIA V, NAGARAJAN S K, et al. IL6/STAT3 signaling hijacks estrogen receptor alpha enhancers to drive breast cancer metastasis [J]. Cancer Cell, 2020, 38 (3): 412-423.
- [24] LI H, YANG P, WANG J, et al. HLF regulates ferroptosis, development and chemoresistance of triple-negative breast cancer by activating tumor cell-macrophage crosstalk [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15 (1): 2.
- [25] ZHAO L N, QIU T, JIANG D W, et al. SGCE promotes breast cancer stem cells by stabilizing EGFR [J]. Adv Sci (Weinh), 2020, 7 (14): 1903700.
- [26] WU X H, SHENG H, ZHAO L P, et al. Co-loaded lapatinib/PAB by ferritin nanoparticles eliminated ECM-detached cluster cells via modulating EGFR in triple-negative breast cancer [J]. Cell Death Dis, 2022, 13 (6): 557.
- [27] CAO Q, MUSHAJIANG M, TANG C Q, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1alpha and survivin in breast cancer recurrence and prognosis [J]. Heliyon, 2023, 9 (3): e14132.
- [28] YANG H, GENG Y H, WANG P, et al. Extracellular ATP promotes breast cancer chemoresistance via lpha signaling [J]. Cell Death Dis, 2022, 13 (3): 199.
- [29] GUAN Z Y, JIN X, GUAN Z Q, et al. The gut microbiota metabolite capsate regulate SLC2A1 expression by targeting HIF-1α to inhibit knee osteoarthritis-induced ferroptosis [J]. Aging Cell, 2023, 22 (6): e13807.
- [30] YADAV R K, CHAUHAN A S, ZHUANG L, et al. FoxO transcription factors in cancer metabolism [J]. Semin Cancer Biol, 2018, 50: 65-76.
- [31] BOURGEOIS B, MADL T. Regulation of cellular senescence via the FOXO4-p53 axis [J]. FEBS Lett, 2018, 592 (12): 2083-2097.

• 基础研究 •

右美托咪定对大鼠利多卡因局部静脉麻醉的影响机制

陈丽君 卢希林 洁林 岑

【摘要】 目的 探讨右美托咪定对利多卡因局部静脉麻醉 (IVRA) 的影响及其机制。方法 建立大鼠尾静脉 IVRA 模型给药后, 分别通过甩尾和夹尾试验评估大鼠尾静脉 IVRA 镇痛和麻醉效果。结果 右美托咪定可以延长利多卡因 IVRA 镇痛和麻醉持续时间。哌唑嗪、育亨宾以及 ZD7288 不影响右美托咪定延长利多卡因 IVRA 持续时间的作用。毛喉素可以逆转右美托咪定延长利多卡因 IVRA 持续时间的作用。结论 右美托咪定通过抑制超极化激活环核苷酸门控通道, 延长利多卡因 IVRA 持续时间。

【关键词】 局部静脉麻醉; 利多卡因; 右美托咪定; α 肾上腺素能受体; 超极化激活环核苷酸门控通道

【中图分类号】 R614 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2024)01-0112-04

局部静脉麻醉 (intravenous regional anesthesia, IVRA) 是一种操作简便、安全有效的麻醉方式, 可以用于组织清创缝合等短时程四肢手术^[1]。

利多卡因 IVRA 主要缺点是由于止血带疼痛无法维持较长时间的麻醉^[2]。右美托咪定是高选择性 α_2 肾上腺素能受体 (α_2 -AR)

基金项目: 福建省中青年教育科研项目 (JAT210195)

作者单位: 福建中医药大学附属人民医院麻醉科, 福州 350004

通信作者: 林 岑, Email: 526045910@qq.com

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.01.031