

引用:蔡铭瑶,王翼,陈甜,敖燕飞,莫小勤.乳腺康胶囊对乳腺增生大鼠的影响及镇痛实验研究[J].中医药导报,2024,30(4):19-22,29.

乳腺康胶囊对乳腺增生大鼠的影响及镇痛实验研究*

蔡铭瑶¹,王翼¹,陈甜¹,敖燕飞²,莫小勤²

(1.广西中医药大学,广西 南宁 530011;

2.广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁 530011)

[摘要] 目的:研究乳腺康胶囊对乳腺增生大鼠的影响及镇痛作用。方法:运用雌孕激素序贯造模法制备乳腺增生模型鼠,经病理证实模型制备成功后随机分为模型对照组、逍遥丸组(0.93 g/kg)及乳腺康胶囊高、中、低剂量组(0.8 g/kg,0.4 g/kg,0.2 g/kg)。给药组予相应药物灌胃,空白组和模型对照组予等体积蒸馏水灌胃,连续给药45 d后,测量大鼠第1、2对乳头的直径和高度,运用ELISA测定大鼠血清雌二醇(E₂)、催乳素(PRL)、孕激素(P)水平,光学显微镜下观察大鼠乳腺病理组织变化。采用冰醋酸扭体致痛模型,观察空白组、阿司匹林组及乳腺康胶囊高、中、低剂量组实验小鼠出现扭体反应的次数、第1次扭体反应的时间(潜伏期)、镇痛率。结果:与空白组比较,模型对照组E₂含量增多、P含量降低、E₂/P比例降低、PRL含量升高(P<0.01),大鼠第1、2对乳头高度和直径显著增高(P<0.01);与模型对照组比较,逍遥丸组、乳腺康胶囊各剂量组E₂含量降低、P含量升高、E₂/P比例降低、PRL含量降低,其中逍遥丸组、乳腺康胶囊高、中剂量组差异有统计学意义(P<0.01),大鼠第1、2对乳头高度和直径显著缩小(P<0.01);乳腺康胶囊各剂量组大鼠的乳腺组织增生情况均有改善,导管上皮细胞排列整齐,腺泡数量明显减少,腺小叶体积明显变小。与空白组比较,阿司匹林组、乳腺康胶囊各剂量组的扭体次数明显减少、潜伏时间显著延长(P<0.01),镇痛率均高于空白组。乳腺康胶囊各剂量组镇痛率分别为59.55%、57.57%、53.35%。结论:乳腺康胶囊具有良好的抗乳腺增生作用及镇痛作用。

[关键词] 乳腺康胶囊;雌二醇;孕酮;泌乳素;镇痛实验;大鼠;小鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2024)04-0019-04

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2024.04.004

The Effect of Ruxiankang Capsule (乳腺康胶囊) on Rats with Mammary Gland Hyperplasia and Experimental Study on Analgesia

CAI Mingyao¹, WANG Yi¹, CHEN Tian¹, AO Yanfei², MO Xiaoqin²

(1.Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530011, China;

2.Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530011, China)

[Abstract] Objective: To study the effect of Ruxiankang capsule on rats with mammary hyperplasia and the analgesic effect of Ruxiankang capsule. Methods: The mammary gland hyperplasia model rats were prepared by sequential modeling with estrogen and progesterone. The successful preparation of the model was confirmed by pathology, and they were divided into model control group, Xiaoyao Pill (逍遥丸) group (0.93 g/kg) and Ruxiankang capsule high, medium and low dose groups (0.8 g/kg, 0.4 g/kg and 0.2 g/kg). The administration group was given corresponding drugs by oral gavage for intervention. The blank group and model control group were given equal volume distilled water by gavage. After 45 days of continuous administration, the diameter and height of the first and second pairs of nipples were measured, and the levels of serum estradiol (E₂), prolactin (PRL) and progesterone (P) were measured by ELISA. The pathological changes of mammary gland were observed under optical microscope. The writhing pain model induced by glacial acetic acid was used to observe the times of writhing reaction, the time (latency) of the first writhing reaction and the analgesic rate of experimental mice in blank group, aspirin group and Ruxiankang capsule high, medium and low dose groups. Results:

*基金项目:2020年广西壮族自治区区直中医药机构中药壮瑶药医院制剂质量提升项目(GZZJ202012)

通信作者:莫小勤,女,主任医师,教授,研究方向为乳腺疾病的中西医结合诊治

Compared with the blank group, the E_2 increased, while P and E_2/P ratio decreased in model control group ($P<0.01$); The PRL increased in model control group ($P<0.01$); The height and diameter of the first and second pairs of nipples increased in model control group ($P<0.01$). Compared with the model control group, the E_2 decreased, while P increased in Xiaoyao Pill group and Ruxiankang capsule high and medium dose groups ($P<0.01$); The E_2/P ratio and PRL decreased in Xiaoyao Pill group and Ruxiankang capsule high and medium dose groups ($P<0.01$); The height and diameter of the first and second pairs of nipples decreased in Xiaoyao Pill group and Ruxiankang capsule high and medium dose groups ($P<0.01$). The hyperplasia of mammary gland tissue of rats was improved in Ruxiankang capsule high, medium and low dose groups. The epithelial cells of duct were arranged orderly. The number of acini was significantly reduced, and the volume of glandular lobule was significantly reduced. Compared with the blank group, the writhing times were significantly reduced, and the latency was significantly prolonged in aspirin group and Ruxiankang capsule groups ($P<0.01$). Aspirin group and Ruxiankang capsule groups showed higher analgesic rate than blank group. The analgesic rates were 59.55%, 57.57% and 53.35% respectively in Ruxiankang capsule high, medium and low dose groups. Conclusion: Ruxiankang capsule shows good anti mammary gland hyperplasia and analgesic effect.

[Keywords] Ruxiankang capsule; estradiol; progesterone; prolactin; analgesic experiment; rat; mice

乳腺增生症(hyperplasia of mammary glands, HMG)是H-P-O轴传导的性激素调节功能紊乱所引起的乳腺腺泡、导管上皮细胞及结缔组织增生和复旧^[1]。在我国以25~45岁女性为主要发病人群,乳腺增生症的检出率逐年上升,门诊专科检出率达50%~70%,其发病率占乳腺疾病的首位^[2-3]。有研究表明,伴有异型上皮增生,即存在非典型增生(atypical hyperplasia)患者有1%~5%发生恶性病变的风险^[4]。西医疗法多以激素调节内分泌为主^[5-6],亦或通过手术治疗切除增生腺体和乳腺管^[7],然均存在不良反应多、易复发风险。中医学上,乳腺增生症称为“乳癖”“乳中结核”,与先天肾气-冲任失衡、后天肝脾失常、久郁痰瘀互结有关^[8-9],因此中医药治疗多基于此而进行辨证论治。现代研究亦证实中药对乳腺增生具有调节性激素及其受体表达、乳腺细胞活性、疼痛敏感、氧化应激和炎症反应等作用^[10]。乳腺康胶囊是由广西名老中医李廷冠教授在治疗乳腺增生疾病的临床实践中总结而成的经验方。本研究通过体外实验,探究乳腺康胶囊对HMG模型鼠的影响及乳腺康胶囊的镇痛作用。

1 材料

1.1 实验动物 80只SPF级KM种雌性SD大鼠,体质量(200±20)g,50只SPF级KM种小鼠,雌雄各半,体质量(20±4)g,购于湖南省长沙市天勤生物技术有限公司,动物许可证号:SCXK(湘)2019-0014。饲养环境:空调室内饲养,室温(24±2)℃,相对湿度(65±5)%,光照条件(白天)为每12h交替。标准饲料喂养,自由饮食饮水。实验动物的饲养管理、实验方案设计、实验操作规程均严格遵循实验动物伦理学要求。

1.2 药物与试剂 乳腺康胶囊(广西中医药大学附属瑞康医院制剂室,批号:20201127)、逍遥丸(仲景宛西制药股份有限公司,批号:201204),阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,批号:BJ54652);黄体酮注射液(批号:210304)、苯甲酸雌二醇(批号:210214)均购自上海全宇生物科技动物药业有限公司,雌二醇(E_2)酶联免疫试剂盒(批号:F3450-A)、孕激素(P)酶联免疫试剂盒(批号:F3438-A)、催乳素(PRL)酶

联免疫试剂盒(批号:F3426-A)均购自上海泛柯科技有限公司,苏木素-伊红染色液(珠海BASO生物技术有限公司,批号:C210604),冰醋酸分析纯(国药集团化学试剂有限公司,批号:20210311)、水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司,批号:20210410)。

1.3 主要仪器 Multiskan MK3 1510酶标仪、Excelsior全封闭水机(美国赛默飞世尔科技公司);TDL-5-A低速离心机(上海安亭科学仪器厂);RM2255全自动轮转式切片机、EG1150H石蜡包埋机、DM2500+DFC495病理显微镜、EG1150C冷动台(德国莱卡公司);SQP电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司);0-150型游标卡尺(上海恒量量具有限公司);SPX-250BIII生化培养箱(天津泰达)。

2 方法

2.1 乳腺康胶囊对HMG大鼠的干预实验

2.1.1 造模及评估 参照文献[11]进行HMG大鼠模型制备。80只SPF级KM种雌性SD大鼠,随机选取10只为空白组,其余70只为造模组。造模组大鼠运用雌孕激素序贯法,先按体质量0.5 mg/kg在后肢外侧肌肉注射苯甲酸雌二醇注射液,1次/d,连续25 d。继而按体质量5 mg/kg在后肢外侧肌肉注射黄体酮注射液,1次/d,连续5 d。经乳腺病理(HE染色)证实造模后大鼠乳腺组织符合模型成功指征^[12]:乳腺导管出现不连续扩张,导管上皮细胞增多,腺泡和腺小叶扩张、增多。

2.1.2 动物分组及给药 将造模成功的50只HMG大鼠随机分为5组:模型对照组、逍遥丸组、乳腺康胶囊高剂量组、乳腺康胶囊中剂量组、乳腺康胶囊低剂量组。给药剂量设置参照文献[13],先计算人用剂量与实验动物剂量的等效剂量,并将等效剂量设置为逍遥丸组(0.93 g/kg)和乳腺康胶囊中剂量组(0.4 g/kg)的使用剂量,乳腺康胶囊低剂量组(0.2 g/kg)为乳腺康胶囊中剂量组的1/2倍,乳腺康胶囊高剂量组(0.8 g/kg)为乳腺康胶囊中剂量组的2倍,模型对照组和空白组大鼠均给予等体积蒸馏水。按10 mL/kg体质量进行经口灌胃给药,1次/d,连续45 d。

2.1.3 观察指标

2.1.3.1 激素水平的检测 末次给药完成,禁食禁水12 h后,按0.35 mL/100 g予10%水合氯醛麻醉大鼠,在无菌操作下取腹主动脉血5 mL放入离心管,3 000 r/min下离心15 min(离心半径:16 cm),收集上清液。按照ELISA试剂盒实验步骤测定大鼠血清E₂、PRL、P水平。

2.1.3.2 乳头直径、高度测量 经乳头向基底部皮肤1 cm范围,完整取下大鼠第1、2对乳头,将乳头周围多余毛发修剪干净后用精密游标卡尺测量大鼠第1、2对乳头的高度和直径。

2.1.3.3 乳腺病理组织检测 测量结束后将大鼠第1、2对乳头分别放入装有4%多聚甲醛固定液中。常规石蜡包埋,制作厚度为5 μm的切片,脱蜡、水化后,HE染色,常规脱水、透明、封片。在光学显微镜下观察第1、2对乳腺病理组织形态。并利用图像分析软件采集图像。

2.2 乳腺康胶囊对小鼠镇痛实验

2.2.1 动物分组及给药 将50只KM种SPF级雌雄各半小鼠随机分为5组,给药剂量设置参照文献[13],分别为空白组(等体积蒸馏水)、阿司匹林组(0.2 g/kg)、乳腺康胶囊高剂量组(1.6 g/kg)、乳腺康胶囊中剂量组(0.8 g/kg)、乳腺康胶囊低剂量组(0.4 g/kg),每组10只,雌雄各5只。按20 mL/kg体重质量进行经口灌胃给药,1次/d,连续7 d。

2.2.2 观察指标 末次给药1 h后,每只小鼠按0.2 mL/只腹腔注射0.6%冰醋酸溶液,而后单笼单鼠观察并记录注射冰醋酸溶液后20 min内实验小鼠出现扭体反应的次数(扭体反应表现为小鼠腹部内凹、后肢伸展、臀部抬高)、第1次扭体反应的时间(潜伏期)、小鼠扭体次数的阳性率,以扭体次数作为疼痛反应指标,计算各组镇痛率。

$$\text{各组小鼠扭体阳性率}(\%) = \frac{\text{各组小鼠扭体只数}}{\text{各组小鼠总数}} \times 100\%$$

$$\text{镇痛率}(\%) = \frac{\text{空白组扭体次数} - \text{给药组扭体次数}}{\text{空白组扭体次数}} \times 100\%$$

2.3 统计学方法 实验数据采用统计软件SPSS 26.0进行分析,计量资料以“均数±标准差”(x±s)表示,符合正态分布和方差齐性检验,多组间比较选择单因素方差分析。若不符合正态分布,则选择秩和检验。P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 乳腺康胶囊对HMG大鼠的影响

3.1.1 大鼠血清E₂、P、E₂/P、PRL的水平 与空白组比较,模型对照组E₂含量升高、P含量降低、E₂/P比例升高、PRL含量升高(P<0.01);与模型对照组比较,逍遥丸组、乳腺康胶囊各剂量组E₂含量降低、P含量升高、E₂/P比例降低、PRL含量降低,差异均有统计学意义(P<0.01);逍遥丸组E₂、P、E₂/P比例、PRL含量与乳腺康胶囊高、中剂量组比较,差异均无统计学意义(P>0.05);逍遥丸组P、E₂/P比例、PRL含量与乳腺康胶囊低剂量组比较,差异均有统计学意义(P<0.01)。(见表1)

3.1.2 大鼠乳头的高度和直径 与空白组比较,模型对照组大鼠第1、2对乳头高度和直径显著增高(P<0.01);与模型对照组比较,逍遥丸组、乳腺康胶囊各剂量组大鼠的第1、2对乳头高度和直径显著缩小(P<0.01);逍遥丸组大鼠第1、2对乳头高

度和直径与乳腺康胶囊各剂量组比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。(见表2)

表1 乳腺康胶囊对HMG大鼠血清性激素的影响(x±s)

组别	n	E ₂ (pmol/L)	P(ng/mL)	E ₂ /P	PRL(ng/mL)
空白组	10	51.21±2.14	7.57±1.19	6.95±1.41	32.81±1.82
模型对照组	10	58.61±2.48 ^a	5.48±1.00 ^a	11.01±1.94 ^a	36.59±0.50 ^a
逍遥丸组	10	52.95±1.56 ^b	7.34±0.94 ^b	7.34±1.12 ^b	33.48±1.95 ^b
乳腺康胶囊高剂量组	10	52.84±1.74 ^b	7.33±1.01 ^b	7.34±1.09 ^b	33.51±2.21 ^b
乳腺康胶囊中剂量组	10	53.37±2.66 ^b	7.30±1.22 ^b	7.54±1.59 ^b	33.61±2.12 ^b
乳腺康胶囊低剂量组	10	56.13±3.05 ^b	6.17±0.84 ^c	9.30±1.77 ^c	35.11±2.53 ^c
F		13.657	6.520	10.858	5.076
P		0.000	0.000	0.000	0.001

注:与空白组比较,^aP<0.01;与模型对照组比较,^bP<0.01;与逍遥丸组比较,^cP<0.01。

表2 各组大鼠第1、2对乳头的高度和直径比较(x±s,mm)

组别	n	高度		直径	
		第1对	第2对	第1对	第2对
空白组	10	1.13±0.01	1.14±0.01	1.02±0.06	1.06±0.06
模型对照组	10	1.87±0.10 ^a	1.89±0.08 ^a	1.50±0.06 ^a	1.53±0.07 ^a
逍遥丸组	10	1.34±0.06 ^b	1.37±0.05 ^b	1.24±0.04 ^b	1.27±0.06 ^b
乳腺康胶囊高剂量组	10	1.32±0.05 ^b	1.35±0.04 ^b	1.22±0.07 ^b	1.25±0.07 ^b
乳腺康胶囊中剂量组	10	1.34±0.04 ^b	1.36±0.05 ^b	1.25±0.06 ^b	1.27±0.05 ^b
乳腺康胶囊低剂量组	10	1.36±0.05 ^b	1.40±0.06 ^b	1.28±0.04 ^b	1.29±0.05 ^b
F		332.481	434.771	162.503	130.403
P		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与空白组比较,^aP<0.01;与模型对照组比较,^bP<0.01。

3.1.3 大鼠乳腺组织病理学 空白组大鼠乳腺组织的腺泡、腺小叶正常,乳腺导管上皮细胞排列整齐。模型对照组大鼠腺泡和腺小叶扩张、增多,乳腺上皮细胞增多、排列紊乱,导管扩张明显,管腔变大,内可见脱落的上皮细胞及分泌物,乳腺组织结构异常,且部分上皮细胞坏死,胞核固缩深染,间质水肿,纤维组织增生;与模型对照组比较,逍遥丸组和乳腺康胶囊高、中、低剂量组大鼠的乳腺组织增生情况均有改善,导管上皮细胞排列整齐,腺泡数量明显减少,腺小叶体积明显变小。(见图1)

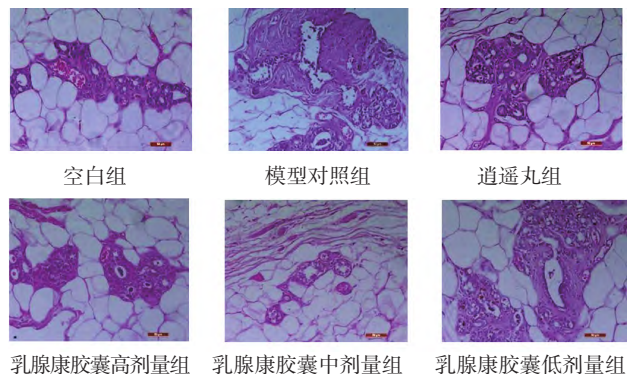


图1 各组大鼠乳腺病理组织(HE染色,×200)

3.2 乳腺康胶囊对小鼠的镇痛作用 与空白组比较,阿司匹林组及乳腺康胶囊高、中、低剂量组的扭体次数明显减少、潜伏时间显著延长(P<0.01),镇痛率均高于空白组。阿司匹林组

的扭体次数、镇痛率、潜伏期与乳腺康胶囊高、中、低剂量组比较 ($P>0.05$), 差异无统计学意义。乳腺康胶囊各剂量组间以高剂量组扭体次数最少, 低剂量组扭体次数最多, 乳腺康胶囊高、中、低剂量组镇痛率分别为 59.55%、57.57%、53.35%。(见表 3)

表 3 各组小鼠 20 min 内扭体次数、镇痛率、潜伏时间比较

组别	n	扭体次数/ $(\bar{x}\pm s, \text{次})$	潜伏时间/ $(\bar{x}\pm s, \text{min})$	镇痛率/%
空白组	10	36.10±8.86	3.00±0.35	
阿司匹林组	10	12.00±8.39 ^a	11.04±4.75 ^a	59.80
乳腺康胶囊高剂量组	10	12.10±8.96 ^a	11.04±4.76 ^a	59.55
乳腺康胶囊中剂量组	10	12.90±6.05 ^a	9.85±0.77 ^a	57.57
乳腺康胶囊低剂量组	10	14.60±6.00 ^a	9.20±0.90 ^a	53.35
H		22.378	25.802	
P		0.004	0.000	

注:与空白组比较, ^a $P<0.01$ 。

4 讨 论

中医学认为乳房络属肝、肾、脾胃, 乳腺增生症的发病多以肝、脾不调为标, 肾与冲任失和为本^[4]。气机阻滞, 乳络经脉不通而发为乳房疼痛; 冲任郁久失调, 血瘀痰凝, 积聚内生于乳房故发为肿块^[5]。

乳腺康胶囊为广西中医药大学附属瑞康医院院内制剂。方中柴胡、郁金疏肝解郁, 行气止痛; 当归、白芍活血养血, 柔肝止痛; 淫羊藿、鹿角霜温补肾气, 调理冲任; 白术、茯苓健脾补中, 燥湿化痰; 丹参活血祛瘀; 海藻、昆布软坚散结。诸药为伍, 共奏疏肝理气、调和冲任、软坚散结之功。

研究认为乳腺是性激素作用的靶器官^[6], 雌孕激素可受 ER α 、PR-B 等相应激素受体的介导作用于乳腺^[7]; 而雌孕激素比例失衡, 可刺激乳腺上皮细胞和结缔组织的增殖增生, 进而导致乳腺导管扩张, 滤泡上皮细胞分化, 乳腺小叶、腺泡增长发育^[8]。PRL 升高亦会进一步加重雌激素的合成和释放, 使乳腺组织过度增生^[9]。基于性激素对乳腺影响, 本研究运用雌孕激素序贯法成功建立 HMG 模型大鼠, 经过乳腺康胶囊对其进行干预治疗后, HMG 大鼠血清 E₂、PRL 水平降低, P 水平升高, 且 HMG 大鼠的乳头直径和高度均有所缩小。同时病理可见乳腺组织的排列、乳腺的腺泡、腺小叶、上皮细胞、导管及管腔均得到改善。根据中药治疗 HMG 临床指南^[20], 遵循 PICOS 原则, 乳腺康胶囊符合治疗 HMG 的结局指标。本实验结果提示乳腺康胶囊对 H-P-O 性腺轴传导的性激素调节功能紊乱所引起的乳腺增生症有较好的改善作用。

中药镇痛实验发现, 运用醋酸扭体致痛模型进行实验, 实验中所表现出的镇痛作用与临床镇痛效果具有明显相关性^[21]。本研究对实验小鼠腹腔肌注射醋酸溶液后, 所出现的疼痛扭体反应符合实验方法学设计^[22], 说明本次实验致痛模型制备成功。基于“不通则痛”的中医理论, 实验中醋酸所致机体疼痛与中医“外邪入侵”致机体气血不畅终引疼痛有异曲同工之处^[23]。相关数据挖掘和临床治疗发现, 对于疼痛病的治疗多从肝脾两经着手, 常运用理气药、活血药、补虚药以达疏肝理气、活血祛瘀、调补肝肾之功^[23-24]。而乳腺康胶囊治疗后小鼠扭体次数明显减少, 潜伏期显著延长, 镇痛率达 50% 以上,

说明乳腺康胶囊具有镇痛作用, 且镇痛效果与阿司匹林相似^[21]。从本实验结果可推, 乳腺康胶囊的镇痛作用与其组方所产生的疏肝理气、活血祛瘀、调补肝肾的作用有关。

综上所述, 乳腺康胶囊具有良好的抗乳腺增生作用和镇痛作用。

参 考 文 献

- [1] 马薇, 金泉秀, 吴云飞, 等. 乳腺增生症诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7): 759-762.
- [2] 徐春红. 乳腺增生病的流行病学综述[J]. 北方药学, 2013, 10(12): 92-93.
- [3] 赵保双. 乳腺良性疾病患者门诊就医的现状调查[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [4] 程金莲, 张董晓, 刘雪梅. 乳腺增生症中药新药临床研究关键问题[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(21): 1961-1966.
- [5] 吕娟. 岩鹿乳腺康胶囊对乳腺增生模型大鼠雌孕激素受体 ER、PR 调节的实验研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.
- [6] 陈红凤. 中医外科学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 112.
- [7] ZENG Y N, ZHANG J X, MENG J. Application of multi-modal imaging mediated by iron carbon nanoparticles based on reinforcement learning in the diagnosis of breast nodules[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2021, 21(2): 1154-1160.
- [8] 张伟英, 高远, 林梦婷, 等. 乳腺增生病机和辨证分型研究现状[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(11): 112-115.
- [9] 高娜, 程凯, 赵赞, 等. 乳腺增生病中医辨证分型与影像学检查的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(12): 191-193.
- [10] 周伊宁, 解红霞, 赵炳聪, 等. 中药治疗乳腺增生机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(3): 141-144.
- [11] 苗明三, 温亚娟, 白明, 等. 乳腺增生动物模型制备规范(草案)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 17-22.
- [12] 李宇峰, 郭新荣, 韩洛川, 等. 乳腺增生动物模型的建立及其检测指标的变化分析[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 615-618.
- [13] 陈奇. 中药药理学研究方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [14] 陈诗雨, 王群, 缪霓. 中医内治法治疗乳腺增生病的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(8): 903-907.
- [15] 张璟瑶, 孙怡安. 乳癖的病因病机探析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(31): 86-88.
- [16] 刘力炜. 基于细胞增殖调控研究蒙药乳腺-I 号(M-I)治疗大鼠乳腺增生的作用机制[D]. 通辽: 内蒙古民族大学, 2020.
- [17] 蔡萌娜, 滕红丽, 赵湘培, 等. 国医大师班秀文欢草汤对乳癖模型大鼠性激素及其受体表达的影响[J/OL]. 中药药理与临床: 1-13[2023-11-09]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyy1.20230920.007>.

(下转第 29 页)

- induces the paraptotic cell death through ROS and the ERK/MAPK pathway in OSCC cells[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(2):240-250.
- [6] SHEN G L, WU J, MOU Z H, et al. MiR-454-3p promotes of human glioma cell growth by targeting EGR3[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5):4031-4039.
- [7] SHI D, LI H Y, ZHANG J G, et al. CircGDI2 regulates the proliferation, migration, invasion and apoptosis of OSCC via miR-454-3p/FOXF2 Axis[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13:1371-1382.
- [8] LOU T T, ZHANG L Q, JIN Z S, et al. MiR-455-5p enhances 5-fluorouracil sensitivity in colorectal cancer cells by targeting PIK3R1 and DEPDC1 [J]. *Open Med (Wars)*, 2022, 17(1):847-856.
- [9] WANG J X, JIA X J, LIU Y, et al. Silencing of miR-17-5p suppresses cell proliferation and promotes cell apoptosis by directly targeting PIK3R1 in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20:14.
- [10] YE L, MA R H, ZHANG X X, et al. Isorhamnetin induces apoptosis and suppresses metastasis of human endometrial carcinoma ishikawa cells via endoplasmic reticulum stress promotion and matrix metalloproteinase-2/9 inhibition in vitro and in vivo[J]. *Foods*, 2022, 11(21):3415.
- [11] GONG X, TANG H, YANG K. PER1 suppresses glycolysis and cell proliferation in oral squamous cell carcinoma via the PER1/RACK1/PI3K signaling complex[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3):276.
- [12] 王争争, 赵邑, 潘微微, 等. 油枣中黄酮类化合物抗肿瘤活性研究[J]. *中国食品学报*, 2023, 23(3):90-98.
- [13] NASO L G, MARTÍNEZ V R, FERRER E G, et al. Antimetastatic effects of VOflavonoid complexes on A549 cell line[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021, 64:126690.
- [14] DUAN R, LIANG X, CHAI B D, et al. Isorhamnetin induces melanoma cell apoptosis via the PI3K/Akt and NF- κ B pathways[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1057943.
- [15] MALLELA K, SHIVANANDA S, GOPINATH K S, et al. Oncogenic role of miR-130a in oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7787.
- [16] WANG J, LV N J, LU X X, et al. Diagnostic and therapeutic role of microRNAs in oral cancer (Review)[J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(1):58-64.
- [17] KIM S, PARK S, OH J H, et al. MicroRNA-18a regulates the metastatic properties of oral squamous cell carcinoma cells via HIF-1 α expression [J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1):378.
- [18] LIAO H L, LIANG Y Q, KANG L, et al. MiR-454-3p inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation and metastasis by targeting TGFB2 [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(5):67.
- [19] YANG Y, XIN X, XU T. Identification of potential miRNA-mRNA regulatory network in the development of oral cancer[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022:9376608.
- [20] LIU Y E, WANG D, LI Z J, et al. Pan-cancer analysis on the role of PIK3R1 and PIK3R2 in human tumors[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):5924.
- [21] HE S Q, ZHANG W, LI X, et al. Oral squamous cell carcinoma (OSCC)-derived exosomal miR-221 targets and regulates phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1 (PIK3R1) to promote human umbilical vein endothelial cells migration and tube formation[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):2164-2174.

(收稿日期:2023-08-23 编辑:李海洋)

(上接第22页)

- [18] 王峰, 王宝凯, 曲更宝, 等. 柴胡疏肝散加减对乳腺增生患者局部症状及血清性激素水平的影响[J]. *陕西中医*, 2021, 42(7):853-856.
- [19] 康汝光, 梁亮, 符海鸽, 等. 乳癖消颗粒配合针刺治疗乳腺增生疗效及对血清E₂、P、PRL的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 7(5):523-527.
- [20] 《中成药治疗优势病种临床应用指南》标准化项目组. 中成药治疗乳腺增生症临床应用指南(2021年)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(5):517-524.
- [21] 王晓玲, 乐健, 洪战英, 等. 中药镇痛实验的研究进展[J]. *药学服务与研究*, 2011, 11(3):213-217.
- [22] 吴丽, 王丽丽, 费文婷, 等. 芍药苷和芍药内酯苷对小鼠疼痛模型的镇痛作用及对 β -EP、PGE₂的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 4(3):915-918.
- [23] 孙梅, 闵丽, 孙瑶, 等. 基于数据挖掘的6种疼痛病方剂用药规律比较研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(8):1682-1688.
- [24] 陈召起, 高青, 王永霞. 国医大师张磊辨治痛证经验摘要[J]. *中医学报*, 2021, 36(11):2359-2362.

(收稿日期:2023-09-25 编辑:罗英姣)