

· 数据挖掘 ·

## 生信分析联合实验验证探究小金丸治疗乳腺癌骨转移的机制

冯丹丹<sup>1</sup>, 刘志勇<sup>2</sup>, 时光喜<sup>2</sup>, 曾奕斐<sup>3</sup>, 权樱洁<sup>3</sup>, 刘晓菲<sup>1</sup>, 李静蔚<sup>2\*</sup>

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014;  
2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014;  
3. 山东中医药大学中医学院, 济南 250014)

**[摘要]** 目的:通过细胞实验及生信分析探究小金丸在乳腺癌骨转移中的作用机制。方法:采用细胞增殖与活性检测(CCK-8)法检测细胞活力,观察小金丸对MCF-7细胞活力的抑制作用。网络药理学及分子对接2种生信分析手段预测小金丸作用于乳腺癌骨转移的主要成分及靶点。小金丸的活性成分及靶点利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCSMP)等传统草药数据库和SwissTargetPrediction数据库筛选,乳腺癌骨转移相关靶点通过GeneCards和DisGeNET数据库筛选,STRING平台构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,DAVID在线分析基因本体(GO)富集分析功能和京都基因和基因组百科全书(KEGG)富集分析。小金丸主要活性成分-乳腺癌骨转移疾病靶点-通路网络利用Cytoscape 3.7.2构建。利用AutoDock4软件对接验证分子。蛋白免疫印迹法(Western blot)检测基质金属蛋白酶-9(MMP-9),缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF1A)和雄激素受体(AR)蛋白表达。结果:小金丸能抑制MCF-7细胞活力,通过氧化还原,蛋白质自磷酸化等过程作用于乳腺癌骨转移。KEGG富集分析得HIF-1,血管内皮生长因子(VEGF)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)等信号通路发挥作用。分子对接验证结果显示桉树素等有效成分能与AR,MMP-9等稳定结合。蛋白免疫印迹提示,小金丸剂量依赖性抑制MCF-7细胞中MMP-9和HIF1A蛋白的表达。结论:小金丸通过HIF,VEGF等相关信号通路作用于AR,MMP-9等主要靶点蛋白,从而改善肿瘤微环境缺氧,抑制血管生成,以及降低细胞侵袭性和细胞活力。

**[关键词]** 乳腺癌;骨转移;小金丸;网络药理学;分子对接

**[中图分类号]** R284.2;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)21-0188-10

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211315

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210909.1701.003.html>

**[网络出版日期]** 2021-09-10 9:54

### Mechanism of Xiaojinwan Against Breast Cancer Bone Metastasis: An Exploration Based on Bioinformatic Analysis Combined with Cell Experiments

FENG Dan-dan<sup>1</sup>, LIU Zhi-yong<sup>2</sup>, SHI Guang-xi<sup>2</sup>, ZENG Yi-fei<sup>3</sup>, QUAN Ying-jie<sup>3</sup>,  
LIU Xiao-fei<sup>1</sup>, LI Jing-wei<sup>2\*</sup>

(1. *The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Jinan 250014, China*; 2. *Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250014, China*;  
3. *College of TCM, Shandong University of TCM, Jinan 250014, China*)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the mechanism of Xiaojinwan in treating breast cancer bone metastases through cell experiments and bioinformatic analysis. **Method:** The inhibitory effect of Xiaojinwan on MCF-7 cell viability was detected by cell counting kit-8 (CCK-8) assay. The key components and targets

**[收稿日期]** 20210722(007)

**[基金项目]** 山东省齐鲁卫生与健康领军人才项目(鲁卫人字[2020]3号);全国中医临床特色技术传承骨干人才培养项目(国中医药人教函[2019]36号);山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH356)

**[第一作者]** 冯丹丹,硕士,从事中医外科学乳腺、甲状腺研究,E-mail:1940643345@qq.com

**[通信作者]** \*李静蔚,博士,主任医师,从事乳腺、甲状腺外科的中医及中西医结合临床教学及科研工作,Tel:0531-68616648,E-mail:71000395@sducm.edu.cn

responsible for Xiaojinwan in inhibiting breast cancer bone metastases were predicted by network pharmacology and molecular docking. The active components and targets of Xiaojinwan were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCSMP) and SwissTarget Prediction, and the breast cancer bone metastases-related targets from GeneCards and DisGeNET. The results were imported into STRING for constructing a protein-protein interaction (PPI) network, followed by Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis using DAVID. A network of the active components of Xiaojinwan-breast cancer bone metastases-related targets-pathways was constructed using Cytoscape 3.7.2. AutoDock 4 was employed for molecular docking. The protein expression levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF1A), and androgen receptor (AR) were assayed by Western blot. **Result:** Xiaojinwan inhibited the viability of MCF-7 cells and acted on breast cancer bone metastases through such processes as redox and protein autophosphorylation. KEGG enrichment analysis showed that HIF-1, vascular endothelial growth factor (VEGF) and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) pathways were involved. As verified by molecular docking, the active components such as eucalyptin stably bound to AR and MMP-9. Western blot indicated that Xiaojinwan dose-dependently inhibited the expression of MMP-9 and HIF1A proteins in MCF-7 cells. **Conclusion:** Xiaojinwan acts on AR and MMP-9 through HIF, VEGF and other related signaling pathways, thereby improving hypoxia in tumor microenvironment, inhibiting angiogenesis, and reducing cell invasion and viability.

**[Keywords]** breast cancer; bone metastasis; Xiaojinwan; network pharmacology; molecular docking

乳腺癌在女性癌症中,患病率最高,晚期乳腺癌患者中多于70%的人患有骨转移,增加死亡风险的同时伴有剧烈疼痛<sup>[1]</sup>。骨转移无法治愈,缓解骨痛和预防骨相关事件是当前治疗的出发点。中医定义乳腺癌为“乳岩”,但对于骨转移并没有明确论述,“骨瘤”“骨痹”等症状与其极为相似。“不荣则痛,不通则痛”是本病的主要发病机制<sup>[2]</sup>,虚不能养髓长骨则“不荣”,此为本。痰与瘀血导致“不通则痛”此为标。中医治病遵循“急则治其标,缓则治其本”。目前大多医家治疗乳腺癌骨转移以补肾为主<sup>[3-7]</sup>,但剧烈的骨痛大大降低患者生活质量,因此活血化瘀法以治标为出发点是一个值得深入探讨的问题。

小金丸又名小金丹,出自《外科证治全生集》,具有散结消肿,化痰止痛的功效。可用于阴疽初起,皮色不变,肿硬作痛,多发性脓肿,瘰疬,瘰疬,乳岩,乳癖。现代临床医疗过程中,小金丸常被用于乳腺增生<sup>[8]</sup>及其引起的乳痛症<sup>[9]</sup>。此外,小金丸联合多西他赛、环磷酰胺、表柔比星治疗Ⅲ期乳腺癌<sup>[10]</sup>,提高患者细胞免疫功能的同时更安全。柳芳等<sup>[11]</sup>认为小金丸及其组成药物可抑制肿瘤血管生成。虽然对于小金丸药物组成成分<sup>[12]</sup>及其临床功效已经具有研究基础,但小金丸治疗乳腺癌骨转移的机制尚需进一步探讨。

网络药理学作为一种新型的药物研究方法被

广泛应用于药物发现靶标识别、活性成分发现、机制研究和临床前研究等领域<sup>[13]</sup>,从基因、靶点、通路等方面系统研究中草药与疾病的相关作用机制。分子对接常用于新药的开发,配体与受体间结合能用于衡量药物与靶点结合程度,结合能与稳定性成反比。

本研究将基于网络药理学探究小金丸治疗乳腺癌骨转移的作用机制,并佐以分子对接技术,同时加入实验验证,以期达到探究小金丸治疗乳腺癌骨转移的分子机制提供科学依据的目的。

## 1 材料

**1.1 细胞来源** 乳腺癌MCF-7细胞购自武汉塞维公司。

**1.2 药物与试剂** 小金丸供试液制备:根据2020年版《中华人民共和国药典》小金丸的组成为:麝香或人工麝香30 g,五灵脂150 g,枫香脂150 g,木鳖子150 g,醋没药75 g,草乌(制)150 g,香墨12 g,乳香(醋制)75 g,酒当归75 g,地龙150 g,所有中药均购入于山东中医药大学附属医院。经山东中医药大学附属医院药学部主任马传江鉴定均为正品。上述药味全部等比例缩小10倍,精准称量后加入适量超纯水浸泡30 min,使用煎药器煎煮中药至汤液适量后取滤液,加热浓缩至1 g·mL<sup>-1</sup>,将浓缩好的汤液离心(3 000 r·min<sup>-1</sup>,半径16 cm)10 min 3次,滤纸过滤后采用高压蒸气灭菌法灭菌后使用0.22  $\mu$ m无

菌滤器过滤。取滤液备用。

胎牛血清(FBS, BI公司, 货号1906287), DMEM高糖培养基[中科迈晨(北京)科技有限公司, 货号CM15019], 胰蛋白酶(美国Gibco公司, 货号1798320), 青-链霉素[中科迈晨(北京)科技有限公司, 货号cc004], 细胞增殖与活性检测(CCK-8)试剂盒(日本北仁, 货号CK04); 雄激素受体(AR), 缺氧诱导因子 $1\alpha$ (HIF- $1\alpha$ ), 内参 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin), 羊抗鼠疫球蛋白(Ig)G二抗, 山羊抗兔IgG二抗(武汉三鹰生物技术有限公司, 货号分别为22089-1-AP, 20960-1-AP, 66009-1-Ig, SA00001-1, SA00001-2); 基质金属蛋白酶-9(MMP-9, 英国Abcam公司, 货号ab137867), ECL发光剂(Merck KgaA, 货号WBKLS0050); 一抗稀释液, RIPA裂解液, BCA蛋白浓度测定试剂盒, 蛋白快速凝胶试剂盒(碧云天生物技术有限公司, 货号分别为P0256-100ml, P0013B, P0010S, P0012AC)。

**1.3 设备** Multiskan Go1510型酶标仪, 5424R型低速离心机(美国Thermo Fisher), DK-8D型电热恒温水浴锅(上海比朗), LDZM-80KCS-II型立式压力蒸汽灭菌器(上海申安医疗器械厂), SIM-F124型制冰机(日本SANYO), Cascada I型纯化水系统(美国PALL), Axiovert 40型倒置显微镜(德国Carl zeiss)。

**1.4 数据库与软件** 中药系统药理学数据库和分析平台(TCSMP), PyMOL软件, TCM@Taiwan数据库, 有机小分子生物活性数据库(PubChem), 中药分子机制信息学分析工具(BATMAN-TCM)数据库, ChemBioDraw Ultra 14.0软件, UniProt数据库, AutoDock4软件, TCMID数据库, Cytoscape 3.7.2软件, SwissTargetPrediction数据库, GeneCards数据库; DisGeNET数据库, 联川生物云平台, STRING在线分析平台, DAVID在线分析数据库, 蛋白质结构(PDB)数据库。

## 2 方法

**2.1 细胞培养** 将MCF-7细胞在DMEM完全培养基中培养(含胎牛血清10%, 青霉素-链霉素1%), 37℃, 5%CO<sub>2</sub>条件培养箱中孵育, 隔日传代1次。

**2.2 CCK-8检测细胞活力** 取对数生长期的MCF-7细胞, 胰蛋白酶消化, 完全培养基终止消化。制作浓度为 $6 \times 10^4$ 个/mL的单细胞悬液, 加入96孔板中(100  $\mu$ L/孔)。24 h后加入梯度质量浓度药物(0, 7.5, 15, 30, 60, 120  $g \cdot L^{-1}$ )。实验药物浓度每个浓度设5个平行孔, 培养48 h。每孔加入CCK-8试剂10  $\mu$ L, 37℃恒温培养40 min, 酶标仪探测450 nm波

长处吸光度A。细胞增殖存活率可通过GraphPad软件计算。

**2.3 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测蛋白表达** 细胞加药分组处理48 h, 取沉淀, 各加含1%PMSF(碧云天生物技术有限公司, 批号ST506)的裂解液约100  $\mu$ L, 取上清。BCA试剂盒测蛋白浓度。电泳, 每个泳道上样30  $\mu$ g, 转膜, 5%脱脂奶粉室温封闭1 h。MMP-9, AR, VEGFA和HIF1A抗体在4℃下过夜孵育。二抗室温孵育1 h, 显影。相对蛋白表达量=灰度值(目的)/灰度值(内参)。

## 3 成分及靶点筛选

**3.1 小金丸有效成分筛选** 利用TCSMP数据库, TCM@Taiwan数据库, BATMAN数据库, TCMID数据库及阅读文献<sup>[12,14]</sup>对以上10味药物进行相关活性成分的筛选, 由于未检索到石墨及枫香脂相关的活性成分, 故将两味药物从本次研究中剔除。利用PubChem获得所有有效成分的SMILES号, 再利用SWISSADME在线分析网站筛选出所有满足药代动力学中胃肠道吸收高, 同时满足药物相似性(Druglikeness)中安全性质Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge, 5项中任意2项为“yes”的活性成分。

**3.2 小金丸及乳腺癌骨转移靶点筛选** 验证活性成分利用PubChem和查阅文献, 同时将所有化合物转化成SDF格式的2D化学结构图。利用SwisTargetPrediction对所选定的靶点进行了预测, 确定了小金丸主要活性成分的作用靶点。以“乳腺癌(breast carcinoma)”“骨转移(bone metastases)”作为关键词在GeneCards数据库, DisGeNET数据库中检索乳腺癌骨转移靶点。

**3.3 靶点蛋白PPI网络构建及关键靶点的筛选** 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析利用STRING 11.0在线数据库完成。通过将主要目标导入数据库并选择“智人”物种, 在不改变参数的情况下生成可视化的PPI网络图。从PPI数据库下载tsv格式文件导入Cytoscape软件, 使用Cytoscape 3.7.2中的MCODE插件进一步分析PPI网络, 获取潜在的蛋白质功能模块。

**3.4 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析** 通过GO和KEGG富集分析, 利用DAVID在线数据库分析小金丸对乳腺癌骨转移影响的潜在靶点。然后根据每个项目的P对其进行排序, 并选择最佳的生物过程和富集途径。

**3.5 活性成分-靶点-通路网络构建** 使用Cytoscape 3.7.2构建成分-靶点-通路网。然后对构

建的网络进行拓扑分析,得到各节点的连接度(Degree),介度(Betweenness Centrality)和紧密度(Clonesness Centrality),选出排名靠前的活性成分和药物靶点。

**3.6 分子对接验证** 为进一步研究疾病化合物与靶点的相互作用,研究采用 AutoDock 4 进行配体和受体的半柔性分子对接。在半柔性对接中,小分子配体的结构灵活且可以改变,而受体结构坚固且难以改变。首先完成对活性成分的处理,通过 PubChem 数据库下载活性小分子的三维 SDF 文件,使用 ChemBio3D Ultra 14.0 修饰结构,并将其保存为 mol2 格式。接着通过 PDB 数据库下载核心靶点的蛋白 3D 格式,借助 PyMOL 软件给蛋白去水、加氢、提取配体并保存为 pdb 格式。然后使用 AutoDock Tools-1.5.6 软件转化为 pdbqt 文件格式。分子对接在 AutoDock 4 中完成,对接结果在 PyMOL 中可视化,绘制“蛋白质-分子”对接相互作用模式图。

**3.7 数据统计方法** 数据统计分析及作图使用 GraphPad Prism 8.0.1(244)软件,实验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用 One-way ANOVA 分析显著性实验, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 4 结果

**4.1 小金丸有效抑制 MCF-7 细胞活力** 激素受体(HR)阳性乳腺癌发生骨转移的概率较高<sup>[15]</sup>,因此,使用 MCF-7 细胞做基本的实验验证。CCK-8 法检测显示在 30~120  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  小金丸的干预下 MCF-7 细胞 48 h,相对于空白组具有明显促抑制作用,特别是 60~120  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  剂量的药物对 MCF-7 细胞抑制作用最明显,得半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ )为  $(39.577 \pm 2.83) \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,见图 1。

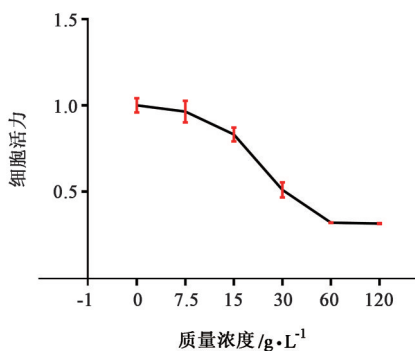


图1 CCK-8法检测不同质量浓度小金丸干预MCF-7细胞48h后的活力变化( $n=3$ )

Fig. 1 Cell counting kit-8 (CCK-8) method to detect viability changes of MCF-7 cells with different concentrations of Xiaojinwan after intervention for 48 hours ( $n=3$ )

**4.2 活性成分筛选** 采用 TCSMP, TCMID, TCM@Taiwan, BATMAN-TCM 数据库和文献回顾等方法,针对性检索8种中草药的活性成分。利用联川生物云平台在线分析小金丸药物重复成分(图2),去除药物成分中重复条目后在 PubChem 数据库中获取相关成分的典型 SMILES 结构,并下载相对应的 sdf 格式的 2D 结构。收集药物的活性成分 2D 结构并输入 SWISSADME 在线软件共筛选出 344 个有效成分,其中包括麝香 36 个,草乌 35 个,木鳖子 18 个,乳香 9 个,没药 108 个,五灵脂 14 个,当归 118 个,地龙 6 个。

**4.3 活性成分治疗疾病相关靶点的筛选** 将筛选到的活性成分提交至 SwissTargetPrediction,进行靶点预测( $\text{probability} > 0.197$ ,二倍中位数),合并删除重复值后,获得 289 个药物靶点。将目标导入 Cytoscape 3.7.2 软件以消除孤立节点并创建复杂的多中心交互网络。这个网络包含 235 个节点和 384 条边。将 GeneCards 数据库和 DisGeNET 数据库数据合并后共得到 4 266 个乳腺癌骨转移靶基因,将小金丸药物靶点与乳腺癌骨转移疾病靶点取交集后得到 143 个共同靶点。

**4.4 PPI 网络分析及关键靶点的筛选** 利用 STRING 11.0 分析平台在线数据库输入 143 个潜在目标,设置隐藏个体目标后分析得到 PPI 网络图,其中包含 142 个目标蛋白和 1 025 个相互作用边。将得到的 PPI 数据导入 Cytoscape 7.3.2 软件,利用网络分析插件。再使用 MCODE 插件将靶点功能团进行分类。这些功能模块包括的关键基因有丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),表皮生长因子受体(EGFR),原癌基因酪氨酸蛋白激酶(SRC),MMP-9 等。聚类簇评分与重要程度成正比,因此选取聚类簇 1,2 做后续研究。筛选聚类簇 1,2 中同时满足度值,介度,紧密度均  $\geq 2$  倍中位数的靶点。见表 1,2。

**4.5 靶点的 GO 生物功能注释** DAVID 在线数据库可用于注释筛选出的 142 个关键目标的 GO 生物学功能。根据  $P$  排序,选取生物过程富集分析(GO BP)中  $P$  较小的前 14 个条目,细胞(CC)组成富集分析中的前 8 个条目,分子功能(MF)富集分析中的前 10 个条目。BP 主要富集项目有细胞外调节蛋白激酶(ERK)1 和 ERK2 级联的正调控(positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade),蛋白激酶 B 信号的正调控(positive regulation of protein kinase B signaling)等。CC 主要包括细胞质(cytoplasm),蛋白质复合物(protein complex),细胞核(nucleus)

表1 小金丸-疾病-靶点的聚类簇分析

Table 1 Cluster analysis of Xiaojinwan-disease-target

聚类簇	评分/分	节点数/个	边数/条	靶点
1	6.476	22	68	MAPK3, 极光激酶B(AURKB), 17-β-羟基类固醇脱氢酶1型(HSD17B1), 聚[ADP-核糖]聚合酶1(PARP1), 糖皮质激素受体(NR3C1), 三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2抗体(ABCG2), 醛酮还原酶家族1成员C2(AKR1C2), G蛋白偶联雌激素受体1(GPER1), 雌激素受体β(ESR2), 胰岛素样生长因子1受体(IGF1R), F2, 雄激素受体(AR), 前列腺素G/H合酶2(PGGS2), 醛酮还原酶家族1成员C1(AKR1C1), 碳酸酐酶9(CA9), 髓过氧化物酶(MPO), 70KDA热休克蛋白1A(HSPA1A), 非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶1(PTPN1), PLK1, EGFR, 血管内皮生长因子受体2(KDR), DNA拓扑异构酶2α(TOP2A)
2	6	15	42	SRC, MMP-9, 孕激素受体(PGR), 髓细胞白血病序列1(MCL1), MMP-2, 芳香烃受体(AHR), 核因子NF-κB p105亚基(NFKB1), 类固醇17α-羟化酶/17,20裂解酶(CYP17A1), 醛酮还原酶家族1成员C3(AKR1C3), 肝细胞生长因子受体(MET), 17-β-羟基类固醇脱氢酶2型(HSD17B2), 3-氧代-5α-类固醇4-脱氢酶2(SRD5A2), MMP-3
3	5.857	29	82	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(AKT1), 雌激素受体1(ESR1), CYP19A1, 过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARG), 淀粉样蛋白前体蛋白(APP), 三磷酸腺苷结合盒基因-1(ABCB1), 周期蛋白依赖激酶2(CDK2), PTK2, 细胞色素P4501B1(CYP1B1), 糖原合酶激酶-3 beta(GSK3B), Mu型阿片受体(OPRM1), 酪氨酸蛋白激酶Lyn(LYN), 微管相关蛋白tau(MAPT), 细胞周期蛋白依赖性激酶6(CDK6), 胰岛素受体(INSR), D(2)多巴胺受体(DRD2), 端粒酶逆转录酶(TERT), 前列腺素E合酶(PGES), 前列腺素G/H合酶1(PGGS1), 磷脂酶A2(PLA2G1B), ALOX15, CXC趋化因子受体1型(CXCR1), 性激素结合球蛋白(SHBG), MMP-13, ALK, 腺苷受体A3(ADORA3), ALOX12
4	4	4	6	NEK2, M期诱导磷酸酶2(CDC25B), CDK1, M期诱导磷酸酶1(CDC25A)
5	3	3	3	核受体亚家族1组I成员2(NR1I2), 细胞色素P4502C19(CYP2C19), 胆汁酸受体(NR1H4)
6	3	3	3	视黄醇结合蛋白4(RBP4), 脂肪酸结合蛋白, 脂肪细胞(FABP4), FABP1
7	2.8	6	7	肝羧酸酯酶1(CES1), CYP1A2, 吡哆胺2, 3-双加氧酶1(IDO1), 一氧化氮合酶, 诱导型(NOS2), 精氨酸酶-1(ARG1), 核受体亚家族1组I成员3(NR1I3)

表2 小金丸-疾病-靶点的聚类簇1,2关键靶点

Table 2 Key targets of Cluster 1, 2 in Xiaojinwan-disease-target

分组	基因名	介度	连接度	紧密度
Custer1	MAPK3	0.076 888	0.627 273	59
	EGFR	0.050 785	0.605 263	54
	PTGS2	0.062 973	0.594 828	51
	AR	0.055 697	0.577 406	45
	KDR	0.012 597	0.530 769	30
	PARP1	0.026 057	0.516 854	23
	NR3C1	0.016 839	0.522 727	23
Custer2	SRC	0.087 045	0.630 137	59
	MMP-9	0.038 072	0.549 801	38
	PGR	0.015 814	0.545 455	31
	MCL1	0.016 653	0.524 715	28
	AHR	0.020 961	0.524 715	25

等。MF包含酶结合(enzyme binding), 蛋白质激酶活性(protein kinase activity), 蛋白质酪氨酸激酶活性(protein tyrosine kinase activity)以及蛋白质血清素/三氨酸激酶活性(protein serine/threonine kinase activity)等为主。通过上述GO功能富集分析, 得出结论, 小金丸对乳腺癌作用部位可能集中在细胞质、细胞核中, 分子功能可能主要与调节蛋白质激酶活性有关, 参与调控ERK1/2与蛋白激酶B信号的

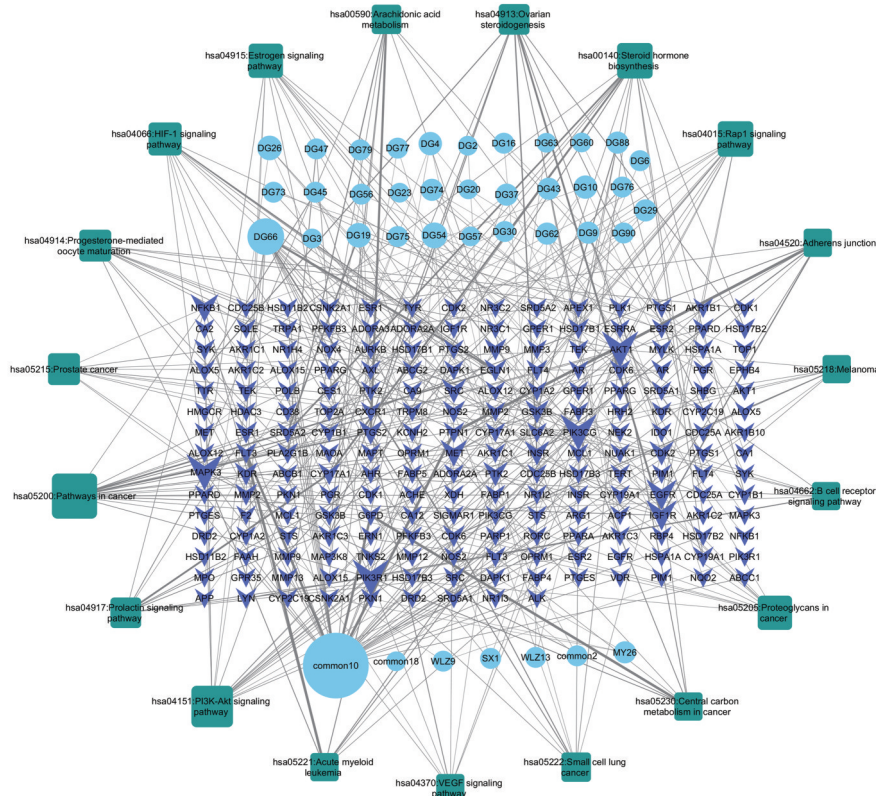
生物过程。

4.6 KEGG通路富集分析 通过DAVID在线数据库对142个关键靶点进行KEGG富集分析后, 取前15条富集通路进行可视化作图分析, 得到KEGG富集分析气泡图。根据P值排名前4条KEGG通路是类固醇激素生物合成(Steroid hormone biosynthesis), 雌激素信号通路(Estrogen signaling pathway), 卵巢类固醇发生(Ovarian steroidogenesis)及HIF-1信号通路(HIF-1 signaling pathway)。

4.7 活性成分-靶点-通路网络分析 利用初步筛选得到的142个潜在靶点和深入分析后得到的信号通路, 导入Cytoscape 3.7.2软件创建小金丸-乳腺癌骨转移“成分-靶点-通路”网络图, 见图2。该网络图可以充分反映中草药的多成分多靶点特征。利用Cytoscape 3.7.2内置的网络分析小金丸治疗乳腺癌骨转移网络拓扑学参数。将KEGG通路按照度值和紧密度值排序, 前4条为癌症通路、卵巢类固醇发生、催乳素信号通路和HIF-1信号通路。结合排名前4条通路, 观察到卵巢类固醇发生与HIF-1信号通路是两次结果中的重复值, 因此可能作为主要信号通路起到调控乳腺癌骨转移发生发展。同时活性成分按照度值做排名分析, 得出棕榈酸、桉树素、癸

二酸二甲酯、肉豆蔻醚、邻甲酚、苯乙酸等几种成分最为重要。为了确定上述成分与相关靶点之间的

关联程度及作用方式,将进行分子对接验证,见表3。



方形,圆形和箭头分别代表通路,成分和靶点;线粗细连接度越高,节点越大度值越大

图2 小金丸-乳腺癌骨转移“成分-靶点-通路”网络

Fig. 2 Xiaojinwan-breast cancer bone metastasis "component-target-pathway" network diagram Square, circle and arrow represent pathway, component and target respectively

表3 小金丸主要活性成分网络节点特征参数

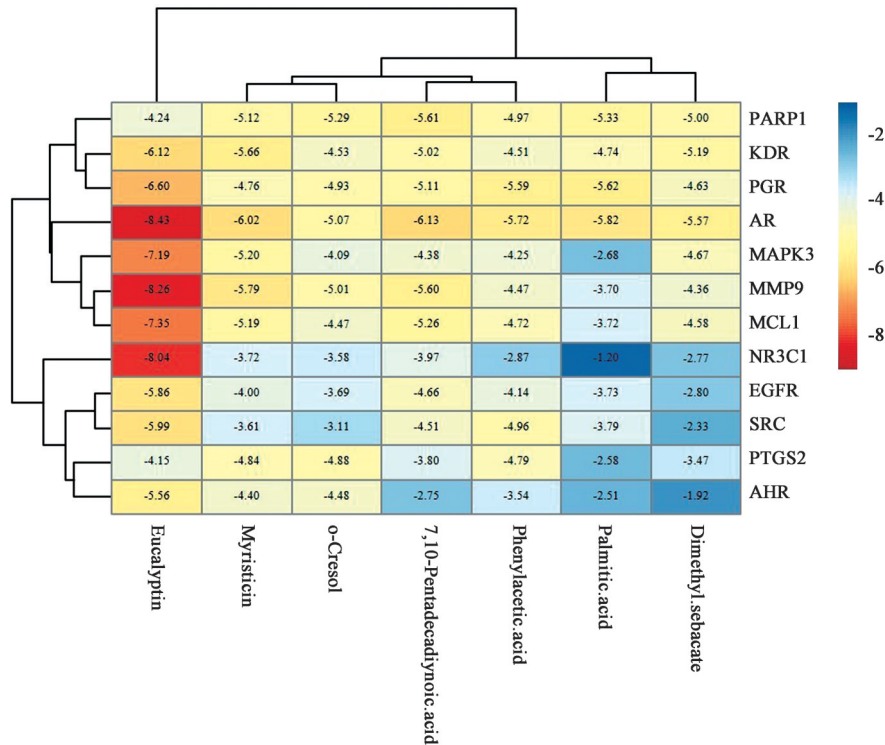
Table 3 Characteristic parameters of network nodes for main active ingredients of Xiaojinwan

编号	成分	介度	紧密度	连接度
common10	棕榈酸 (palmitic acid)	0.403 314	0.232 117	39
DG66	桉树素 (eucalyptin)	0.157 456	0.202 548	15
DG54	7,10-十五二炔酸 (pentadecadiynoic acid)	1	1	6
DG26	癸二酸二甲酯 (dimethyl sebacate)	1	1	5
DG19	肉豆蔻醚 (myristicin)	0.049 837	0.149 577	5
DG4	邻甲酚 (o-cresol)	1	1	4
DG10	苯乙酸 (phenylacetic acid)	1	1	4

注:DG代表中药当归,common10是当归-草乌-木鳖子的共同成分。

4.8 分子对接验证 选取表2,3中的靶点与主要活性成分,利用 AutoDock Tools 1.5.6 软件进行对接分析。结合能(kJ·mol<sup>-1</sup>)颜色越红表示结合能越小,提示结合能力越强,小金丸的7个活性成分与12个靶点均具有一定的结合活性,7个成分中桉树素与相关靶点结合能力最强,结合程度最好的两个靶点是AR与MMP-9,见图3。具体结合方式通过氢键

相连接,结合部位为AR蛋白的685位(VAL)和808位(LYS)氨基酸残基,MMP-9蛋白的188位(LEU)和189位(ALA)氨基酸残基。由此推断小金丸作用于乳腺癌骨转移机制可能是桉树素与AR和MMP-9的结合。经查阅文献,MMP-9作为下游靶点受HIF1 $\alpha$ 调控,干扰肿瘤侵袭能力<sup>[16-17]</sup>。为进一步证实小金丸对相关蛋白的调控作用,采用Western blot验证。



结合能从小到大由红变蓝,结合能越小结合能力越强

图3 活性成分与目标靶点结合热图

Fig. 3 Binding energy of the active ingredient and the target point

4.9 小金丸抑制 MCF-7 细胞 MMP-9, HIF1A 的蛋白表达 根据 IC<sub>50</sub>, 分别选取低、高质量浓度 10, 40 g·L<sup>-1</sup>用于 Western blot 中检测小金丸对 MMP-9, HIF1A 和 AR 蛋白表达的影响, 见图 4。结果提示与空白组相比, 10 g·L<sup>-1</sup>组和 40 g·L<sup>-1</sup>组 MMP-9, AR 和 HIF1A 的表达均明显降低(P<0.05), 且 40 g·L<sup>-1</sup>组作用更明显。见表 4。

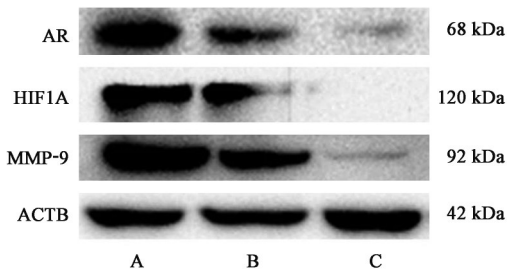


图4 Western blot 检测高低浓度小金丸抑制 MCF-7 细胞 AR, MMP-9, HIF1A 蛋白表达

Fig. 4 Western blot detection of high and low concentrations of Xiaojinwan inhibited the expression of AR, MMP-9, and Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF1A) proteins in MCF-7 cells

## 5 讨论

西方医学将乳腺癌骨转移的过程概括为乳腺癌细胞浸润突破基底膜、侵入周围基质及进入脉管系统并存活、溢出脉管系统并形成转移灶<sup>[15]</sup>。中医

表4 小金丸对 MMP-9, HIF1A, AR 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 4 Xiaojinwan inhibited MMP-9, HIF1A, AR protein expression statistics ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 /g·L <sup>-1</sup>	蛋白相对表达量		
		AR	HIF1A	MMP-9
空白		1.00±0.30	1.04±0.10 <sup>1)</sup>	1.00±0.15 <sup>1)</sup>
小金丸	10	0.56±0.14	0.66±0.15 <sup>1)</sup>	0.68±0.07 <sup>2)</sup>
	40	0.30±0.11	0.48±0.14 <sup>1)</sup>	0.17±0.12 <sup>3)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>P<0.05, <sup>2)</sup>P<0.01, <sup>3)</sup>P<0.001。

学将其归纳为肾虚精亏、癌邪入骨、正邪搏结、引邪发病4个阶段<sup>[18]</sup>。乳腺癌发生、发展及转移均伴有血瘀,高凝状态下的气滞血瘀多伴有血管损伤,为乳腺癌细胞转移创造条件<sup>[18-20]</sup>。小金丸化痰止痛,辅助治疗乳岩。关于其分子机制,彭博等<sup>[21]</sup>研究发现小金丹可以调控有丝分裂原激活蛋白激酶(p38) MAPK 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)/MAPK 通路,逆转乳腺癌细胞 MDA-MB-453 的上皮间质转化过程。柳芳等<sup>[11]</sup>发现小金丸及其组成药物在肿瘤细胞凋亡、丝裂原活化蛋白激酶信号通路、相关炎症因子表达和肿瘤血管生成方面均具有调控作用。然而目前对于小金丸治疗乳腺癌骨转移的具体成分及相关分子机制尚需补充。

本次研究,经分子对接验证发现小金丸中桉树

素在抑制乳腺癌骨转移中发挥重要作用。桉树素是一种间苯三酚衍生物,属于黄酮类化合物,黄酮类化合物通过不同的机制对癌细胞发挥抗增殖作用,例如类黄酮被证明通过细胞周期阻滞、凋亡和坏死来破坏癌细胞的生长<sup>[22]</sup>,此外黄酮类化合物还具有扩张血管抗凝血的作用<sup>[23]</sup>。然而,它对癌症的影响需要更多的研究和探索。通过分子对接预测桉树素抑制乳腺癌骨转移的机制大概率是通过与AR, MMP-9蛋白结合。AR在70%~90%的乳腺癌患者中被发现,甚至比雌激素受体(ER)或孕激素受体(PR)更活跃<sup>[24-26]</sup>,50%~90%的luminalA和luminalB型乳腺癌表达AR<sup>[27-28]</sup>。已有研究表明AR抑制剂可以抑制PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路的激活,从而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[29]</sup>。本次实验结果提示小金丸可以抑制MCF-7细胞中AR的表达,且呈剂量依赖性。由于AR对于乳腺癌的影响尚存在争论,笔者认为同样其对于乳腺癌骨转移的影响尚需进一步探讨。

低氧和HIF信号通路是肿瘤微环境的重要组成部分<sup>[30]</sup>,能促进乳腺癌扩散到骨等多个组织<sup>[31]</sup>。DEVIGNES等<sup>[32]</sup>研究证明成骨细胞谱系中HIF信号的激活能产生全身性变化,从而促进乳腺癌的生长以及骨骼和骨骼外部扩散到成骨细胞中,而HIF1 $\alpha$ 基因失活可降低骨量和成骨细胞数量。HIF-1调节氧稳态,是一种重要的转录因子。在常氧下,HIF-1 $\alpha$ 在特定的脯氨酰残基处发生羟基化作用,从而导致立即泛素化并随后对该亚基进行蛋白酶体降解。然而,当缺氧时,HIF-1 $\alpha$ 亚基会变得稳定并可与下游因子互相作用,调节转录活性。HIF-1 $\alpha$ 被激活可调节细胞核中MMP-9, VEGF的转录。MMP-9和MMP-2是金属蛋白酶家族的明胶酶类,降解细胞外基质,调控肿瘤细胞生长、分化、侵袭,在肿瘤转移、血管生成及免疫监视中发挥作用<sup>[33]</sup>。肿瘤细胞产生MMPs,通过蛋白水解作用释放作用于成骨细胞上的表皮生长因子(EGF)等可溶性配体,提高核转录因子- $\kappa$ B受体激活因子配体(RANKL)活性的同时可以降低骨保护素(OPG)的活性<sup>[34]</sup>,从而加重溶骨性病变。VEGF作为HIF-1 $\alpha$ 下游靶点,被多次研究<sup>[35]</sup>,VEGF是肿瘤诱导血管生成的最关键的调节剂之一,它可以促进肿瘤的生长和存活<sup>[36]</sup>。肿瘤血管生成在促进疾病进展及肿瘤转移中起到推动作用<sup>[37]</sup>。肿瘤微环境中新生血管的生成预示着肿瘤细胞对氧和营养需求量加大<sup>[38]</sup>。肿瘤微环境中血管生成会加重内部缺氧,而肿瘤微

环境的缺氧会刺激HIF的表达,使B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2),趋化因子受体4(CXCR4), MMPs, VEGF等蛋白的表达上调<sup>[39]</sup>。此外关于血管内皮生长因子,很多研究表明抗VEGF可上调CXCR4趋化因子受体及其配体机制细胞衍生因子-1(SDF-1)的表达<sup>[40-41]</sup>。乳腺癌过表达CXCR4倾向于转移到SDF-1表达水平高的部位,包括肺,肝,淋巴结和骨骼<sup>[42]</sup>。CXCR4与SDF-1结合和后,通过激活PI3K, MAPK和ERK1/2几种细胞内信号转导途径来调节趋化功能<sup>[43]</sup>。因此通过抑制HIF的表达来抑制乳腺癌骨转移的发生具有一定可能性。由此推论小金丸对乳腺癌骨转移的抑制至少可以通过HIF/MMP-9和HIF/VEGF两途径来实现。

目前,改善肿瘤微环境中缺氧情况以及抑制血管生成在国内外研究较为活跃,其中HIF/VEGF信号通路被重点研究。本研究将基础实验与生信分析手段相结合,预测小金丸对乳腺癌骨转移的作用机制,分析得出主小金丸抑制细胞HIF和MMP-9的表达。由此推测小金丸或可改善肿瘤缺氧,抑制血管形成,降低肿瘤细胞侵袭性及细胞活力。这一结果为乳腺癌骨转移的治疗提供了一定理论依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] ZUO H, YANG D, YANG Q, et al. Differential regulation of breast cancer bone metastasis by PARP1 and PARP2[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):1578.
- [2] 罗海英,徐凯,陈达灿. 朱良春教授治疗骨转移癌痛32例分析[J]. 中医学刊, 2004, 22(6):975.
- [3] 沈冰冰. 益肾方对肾虚型乳腺癌骨转移患者血清TGF- $\beta_1$ 的影响[D]. 郑州:河南中医药大学, 2016.
- [4] 王珂. 益肾方治疗肾虚型乳腺癌骨转移的临床疗效观察[D]. 郑州:河南中医药大学, 2016.
- [5] 岳伟,叶丽红. 滋肾壮骨法治疗乳腺癌骨转移[J]. 吉林中医药, 2017, 37(5):487-490.
- [6] 刘军,梁惠. 填精益髓止痛方联合中药热奄包治疗乳腺癌骨转移疼痛的临床观察[J]. 中医药导报, 2020, 26(16):115-118.
- [7] 于洁,王祥麒,王俊涛,等. 王祥麒教授基于“肾主骨”理论妙治乳腺癌骨转移[J]. 中医临床研究, 2018, 10(26):106-107.
- [8] 张树刚,刘媛媛,佟富中. 他莫昔芬与甲基睾丸素联合小金丸治疗乳腺小叶增生临床评价[J]. 中国药业, 2017, 26(12):48.
- [9] 李雄雄,任予,徐婷,等. 乳痛症的临床诊疗概述[J]. 中华普通外科学文献:电子版, 2020, 14(1):60-63.

- [10] 张超,冯秀芳,王秀云,等. 小金丸联合多西他赛、表柔比星、环磷酰胺治疗Ⅲ期乳腺癌的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 中国药房,2016,27(15):2059-2061.
- [11] 柳芳,鞠海,苗颖,等. 小金丸及其组成药味抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中国药房,2015,26(13):1844-1846.
- [12] 冯碧,宋娇,慈志敏,等. 小金丸脂溶性和水溶性部位的HPLC指纹图谱分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(18):139-144.
- [13] GAN D, XU X, CHEN D, et al. Network pharmacology-based pharmacological mechanism of the Chinese medicine *Rhizoma Drynariae* against osteoporosis[J]. *Med Sci Monit*,2019,25:5700-5716.
- [14] 亓小坡. 小金胶囊的化学成分及指纹图谱研究[D]. 福州:福建中医药大学,2019.
- [15] 林明曦,张剑. 乳腺癌骨转移分子机制的研究进展[J]. 肿瘤,2019,39(9):767-774.
- [16] LI Y Y, ZHENG Y L. Hypoxia promotes invasion of retinoblastoma cells in vitro by upregulating HIF-1 $\alpha$ /MMP9 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2017,21(23):5361-5369.
- [17] ASHOK A, RAIN K, RAZA W, et al. Chronic cerebral hypoperfusion-induced impairment of A $\beta$  clearance requires HB-EGF-dependent sequential activation of HIF1 $\alpha$  and MMP9 [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 95: 179-193.
- [18] 毛昀,李林潞,褚雪镭,等. 乳腺癌骨转移中医病机治法浅析[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,doi:21.1543.R.20210413.1448.023.
- [19] 杨雯靖,张甘霖,杨国旺. 活血化瘀法抗肿瘤治疗机制探索[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(11):2311-2314.
- [20] 卢泰成,许博文,李杰. 王清任活血化瘀法在肿瘤治疗中的应用[J]. 世界中医药,2021,16(10):1616-1619.
- [21] 彭博,贺蓉,徐启华,等. 小金丹抑制乳腺癌细胞转移及其机制研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(11):4916-4919.
- [22] LIU H L, JIANG W B, XIE M X. Flavonoids: recent advances as anticancer drugs [J]. *Recent Pat Anti-Canc*,2010,5(2):152-164.
- [23] 白鹭,李鸿,覃琴,等. 黄酮类化合物对血管内皮细胞损伤的保护作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(12):203-211.
- [24] COLLINS L C, COLE K S, MAROTTI J D, et al. Androgen receptor expression in breast cancer in relation to molecular phenotype: results from the Nurses' Health Study[J]. *Modern Pathol*,2011,24(7):924-931.
- [25] NIEMEIER L A, DABBS D J, BERIWAL S, et al. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation [J]. *Modern Pathol*,2009,23(2):205-212.
- [26] GUEJ M, MARISA L, DE REYNIES A, et al. A refined molecular taxonomy of breast cancer [J]. *Oncogene*,2012,31(9):1196-1206.
- [27] TSANG J Y S, NI Y B, CHAN S K, et al. Androgen receptor expression shows distinctive significance in ER positive and negative breast cancers [J]. *Ann Surg Oncol*,2014,21(7):2218-2228.
- [28] QI J P, YANG Y L, ZHU H, et al. Expression of the androgen receptor and its correlation with molecular subtypes in 980 chinese breast cancer patients [J]. *Breast Cancer (Auckl)*,2012,6:1-8.
- [29] PIETRI E, CONTEDECA V, ANDREIS D, et al. Androgen receptor signaling pathways as a target for breast cancer treatment [J]. *Endocrine-related Cancer*, 2016,23(10):R485-R498.
- [30] LAGORY E L, GIACCIA A J. The ever-expanding role of HIF in tumour and stromal biology [J]. *Nat Cell Biol*,2016,18(4):356.
- [31] COX T, RUMNEY R, SCHOOF E, et al. The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase [J]. *Nature*, 2015, 522 (7554) : 106-110.
- [32] DEVIGNES C S, ASLAN Y, BRENOT A, et al. HIF signaling in osteoblast-lineage cells promotes systemic breast cancer growth and metastasis in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2018,115(5):E992-E1001.
- [33] 张明明,徐玉清. MMP-2和MMP-9在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志,2012,39(11):820-823.
- [34] LU X, WANG Q, HU G, et al. ADAMTS1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in an osteolytic signaling cascade for bone metastasis [J]. *Genes Dev*,2009,23(16):1882-1894.
- [35] PALAZON A, TYRAKIS P A, MACIAS D, et al. An HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32 (5) : 669-683.
- [36] ZHOU Y, YU F, ZHANG F, et al. Cyclam-modified PEI for combined VEGF siRNA silencing and CXCR4 inhibition to treat metastatic breast cancer [J]. *Biomacromolecules*,2018,19(2):392.
- [37] DING J, JIA W, CUI Y, et al. Anti-angiogenic effect of

- a chemically sulfated polysaccharide from *Phellinus ribis* by inhibiting VEGF/VEGFR pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154: 72-81.
- [38] 赵佳琳, 王学晶, 李炎, 等. 肿瘤微环境在三阴性乳腺癌中的调控作用及其治疗进展[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(9): 11-14.
- [39] MIMÉAULT M, BATRA S K. Hypoxia-inducing factors as master regulators of stemness properties and altered metabolism of cancer- and metastasis-initiating cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(1): 30-54.
- [40] DUDA D G, KOZIN S V, KIRKPATRICK N D, et al. CXCL12 (SDF1 $\alpha$ ) -CXCR4/CXCR7 pathway inhibition: an emerging sensitizer for anticancer therapies? [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2074-2080.
- [41] JUNG K, HEISHI T, INCIO J, et al. Targeting CXCR4-dependent immunosuppressive Ly6C (low) monocytes improves antiangiogenic therapy in colorectal cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(39): 10455-10460.
- [42] WANG Y, LI J, OUPICKÝ D. Polymeric Plerixafor: effect of PEGylation on CXCR4 antagonism, cancer cell invasion, and DNA transfection [J]. *Pharm Res*, 2014, 31(12): 3538-3548.
- [43] WANG Y, XIE Y, OUPICKÝ D. Potential of CXCR4/CXCL12 chemokine axis in cancer drug delivery [J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2016, 2(1): 1-10.
- [责任编辑 顾雪竹]

·书讯·

## 加强慢性阻塞性肺疾病的社区管理对提高患者生活质量的影响 ——评《慢性阻塞性肺疾病社区管理规范手册》

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)的疾病特征为具有气流受限,呈进行性发展且不完全可逆,跟肺部器官对烟或烟雾等有害气体产生的异常炎症反应相关,慢阻肺主要惠及肺脏,但是也会引发肺外的不良反应。慢阻肺较为常见的症状为呼吸困难、睡眠障碍,严重影响患者的生活质量。

《慢性阻塞性肺疾病社区管理规范手册》由吴成云主编,上海交通大学出版社于2019年出版。本书主要服务于基层医务人员,共六个章节。全书涉及慢阻肺疾病的科普知识,主要包括慢阻肺的高危因素与发病机制及临床表现等基础性知识,如何对慢阻肺进行社区筛选和管理。第一章围绕慢性肺在医学上的基本定义、流行病史、临床诊断等,编者将慢阻肺的高危因素与患者发病机制概括其中,也为广大读者科普了相关并发症与合并症的认知。第二章为慢阻肺的社区筛选,提到了早期发现与干预的重要性,介绍了慢阻肺的社区筛查方法,对慢阻肺做到“早发现、早干预”,提高社区居民就诊率的有效途径。当然,检查慢阻肺疾病的金标准就是肺功能检测,全套肺功能检测和简易肺功能检测皆属于肺功能检测,读者可在本章节中有效学习。第三章为慢阻肺的社区管理,提出了对该疾病实施社区管理的必要性,规范了医务人员在接触该患者时的有效处理。第四章主要围绕慢阻肺的治疗,涉及了临床常用药物、中医学及其他医学的临床治疗方法,还包括该疾病的并发症处理,内容详实,可在提高知识面的基础上增强专业化的技能。第五章是关于慢阻肺的健康教育,本书所提的健康教育有戒烟和肺康复技术两种。第六章对慢阻肺患者护理技术的分析,在社区中的家庭护理行科学有效的护理手段,从饮食、心理上加强护理有利于慢阻肺患者自护能力和生活质量的提高。编者结合自身援助期间的经验,为社区基层的医务人员提供了实用的知识与临床指导。

基于社区的医疗实际状况,有利于提高基础医务人员对慢阻肺疾病的防治知识,从而对慢阻肺的诊治有进一步影响。由于对慢阻肺疾病的防治宣传工作不够完善,导致慢阻肺患者自护能力与生活质量较差。目前,在临床上的健康教育主要执行者是护士,以实行口头宣教为主,进行护士与患者之间的有效互动。如实行动导向教学法在直肠癌造口患者、体位排石患者及永久性膀胱造瘘患者的健康效果的分析等。行动导向教学法泛指一系列的以教学任务为载体的教学法,主要通过各种方式启发学生进行自我学习,旨在培养学生的行为能力。通过完整的“行动”教学法的健康管理,带动了患者和家属的学习兴趣,可让患者主动,带有目的参与学习中来,患者的自护能力得到了显著提高。

通过对《慢性阻塞性肺疾病的社区管理规范手册》的深入学习,可了解健康教育对慢阻肺疾病的价值和重要性。以行动为导向的健康教育最关键的是要投入更多的精力与耐心,做好慢阻肺的健康教育工作,非常重要的一点就是在基层医疗中有效筛查及诊断,改善慢阻肺患者生活质量。简而言之,是一本理论深厚和临床经验丰富相结合的读物,突出阐述了对慢阻肺的管理,读者通过对此书的阅读和学习可提升对慢阻肺疾病方面的认识,基层医疗工作者可加强职业能力,学习执行后可造福于广大慢阻肺患者。

(作者王家艳,天津市北辰医院,天津 300400)