

心脉隆注射液对曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯化疗 乳腺癌患者致心脏毒性气虚血瘀证的保护作用

姚铁柱¹, 徐志宏^{1*}, 马景涛¹, 张宁¹, 高威¹, 张守德², 郭勇²

(1. 河北医科大学第四医院, 石家庄 050012; 2. 保定第七医院, 河北保定 071000)

[摘要] **目的:**探讨心脉隆注射液对蒽环类药物、曲妥珠单抗序贯治疗乳腺癌患者致心脏毒性的保护作用以及对血清白细胞介素(IL)-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量的影响。**方法:**选择河北医科大学第四医院收治的乳腺癌患者60例,随机分为对照组和治疗组各30例;对照组应用曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯治疗,吡柔比星 $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$;表阿霉素 $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$;曲妥珠单抗在蒽环类药物结束后开始下一疗程,首次剂量为 $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,此后 $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 治疗;1周期/3周,共6周期,1次/周期。治疗组在对照组治疗基础上给予心脉隆注射液,于化疗前1d开始给予,2支/次,7次/周期,化疗结束后继续治疗1周。比较两组中医临床症状评分,血清肌钙蛋白I(cTnI)和心型游离脂肪酸结合蛋白(H-FABP)含量;检测两组治疗前后血液流变学变化,血清IL-6和TNF- α 含量。**结果:**化疗结束时和化疗后1周,治疗组患者中医临床症状评分,血清cTnI,H-FABP,全血高、中、低切黏度,血浆黏度,血清TNF- α ,IL-6均显著低于对照组($P < 0.01$)。**结论:**心脉隆注射液针对蒽环类药物、曲妥珠单抗序贯治疗乳腺癌致心脏毒性,可明显改善患者临床症状和心肌损伤,降低血液黏度,抑制血清IL-6,TNF- α 水平。

[关键词] 心脉隆注射液; 曲妥珠单抗; 蒽环类药物; 乳腺癌; 心脏毒性

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)06-0154-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060154

Protection Effect of Xinmailong Injection in Treating Breast Cancer Patients with Myocardial Damage Caused by Sequential Chemotherapy of Trastuzumab and Anthracyclines

YAO Tie-zhu¹, XU Zhi-hong^{1*}, MA Jing-tao¹, ZHANG Ning¹, GAO Wei¹, ZHANG Shou-de², GUO Yong²

(1. Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China;

2. Seventh Hospital of Baoding, Baoding 071000, China)

[Abstract] **Objective:** To discuss the protection effect of Xinmailong injection in treating breast cancer patients with myocardial damage caused by sequential chemotherapy of trastuzumab and anthracyclines and investigate its effect on serum levels of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF- α). **Method:** Sixty breast cancer patients in our hospital were randomly divided into control group (30 cases) and treatment group (30 cases) with reference to digital table method. Patients of control group were treated with sequential chemotherapy of trastuzumab (after the periods of anthracyclines with first-dose of $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and $6\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ hereafter) and anthracyclines (pirarubicin, $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ and pharmorubicin, $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$), 1 course/3 weeks, 1 time/course, 6 courses in total. Patients of treatment group were also given with Xinmailong injection based on the treatment of control group from one day before chemotherapy to one week after chemotherapy (2 injections/time, 7times/course). The symptomatic scores of traditional Chinese medicine (TCM), serum troponinI (cTnI) and heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) in two groups were compared. Changes of hemorheology, serum IL-6 and

[收稿日期] 20150825(012)

[基金项目] 河北省卫生计生学科学研究重点课题项目(20150766)

[第一作者] 姚铁柱, 硕士, 主治医师, 从事心血管内科临床研究, Tel:13733315579, E-mail:13733315579@163.com

[通讯作者] *徐志宏, 硕士, 主治医师, 从事肿瘤内科临床研究, Tel:13933859349, E-mail:13933859349@163.com

TNF- α were detected before and after treatment in two groups. **Result:** The symptomatic scores of TCM, serum levels of cTnI and H-FABP in treatment group were significantly lower than those in control group at the ending of chemotherapy and 1 week after chemotherapy ($P < 0.01$). Blood viscosities of high shearrate, middle shearrate and low shearrate, plasma viscosity, serum levels of IL-6 and TNF- α in treatment group were significantly lower than those in control group at the ending of chemotherapy and 1 week after chemotherapy, with statistically significant difference ($P < 0.01$). **Conclusion:** Xinmailong injection could effectively improve the clinical symptoms and myocardial damages in treating breast cancer patients with myocardial damage caused by sequential chemotherapy of trastuzumab and anthracyclines. The mechanism may be associated with decreasing blood viscosity and inhibiting expressions of serum IL-6 and TNF- α .

[**Key words**] Xinmailong injection; trastuzumab; anthracyclines; breast cancer; myocardial damage

乳腺癌为女性最常见的恶性肿瘤,伴随生活环境和压力的增大,乳腺癌的发病率也逐年增高。蒽环类药物为目前临床抗肿瘤治疗最具活性药物之一,也是乳腺癌化疗中最常用药物;近年研究发现,应用蒽环类药物联合曲妥珠单抗可显著降低乳腺癌的转移,复发率,明显提高患者的生存率^[1]。然而,蒽环类药物和曲妥珠单抗均具有潜在心脏毒性,这极大限制了其临床使用率^[2]。中医药辅助治疗乳腺癌近年取得较大进展,采取辨证治疗达到调整机体阴阳,脏腑及气血平衡,对多种放化疗以及手术根治术治疗中形成的不良反应,并发症均有防治效果^[3]。

心脉隆注射液主要成分为心脉隆浸膏,即美洲大蠊(俗称“蟑螂”)的提取物,味咸寒,治血瘀坚,寒热,破积聚,喉咽痹,内寒无子。主要成分有信息素、氨基酸和各种昆虫神经肽^[4],药理显示其具有抗炎,消肿,促进伤口愈合,促进血管新生,抗肿瘤,抗

菌,抗病毒等多重作用,其制剂心脉隆注射液具有强心,扩张肺血管,改善微循环,抗心律失常和保护心脏作用^[5]。有学者观察到心脉隆注射液可提高乳腺癌等肿瘤患者对蒽环类药物化疗的耐受性,对蒽环类药物引起的心脏毒性反应具有明显预防效果^[6]。但关于心脉隆注射液针对曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯化疗乳腺癌患者致心脏毒性的保护作用尚未见到报道。本研究旨在观察其保护作用,并对其作用的可能机制进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 河北医科大学第四医院肿瘤科 2013 年 4 月—2015 年 6 月收治的乳腺癌患者共 60 例,按数字表法将所有患者随机分为对照组和治疗组,各 30 例;两组患者间在年龄,肿瘤分期系统(TMN)临床分期,肿瘤大小和类型一般资料比较差异无统计学差异,具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 (n = 30)

Table 1 Comparison of baseline data between two groups (n = 30)

组别	年龄/岁			TNM 分期/例			肿瘤大小/cm			肿瘤类型/例		
	40 ~ 50	51 ~ 60	61 ~ 65	I	II	III	≤2.0	2.1 ~ 5.0	>5.0	浸润性导管癌	小叶癌	其他类型
对照	6	19	5	8	17	5	8	18	4	27	2	1
治疗	7	20	3	7	19	4	6	19	5	28	1	1

1.2 诊断标准

1.2.1 乳腺癌诊断标准 依据《乳腺肿瘤学》^[7]制定标准;①临床表现:乳腺肿块,80%的乳腺癌患者以乳腺肿块首诊;非妊娠期乳头溢液,或停止哺乳半年以上仍有乳汁流出者;皮肤出现“橘皮样改变”;乳头,乳晕异常;腋窝淋巴结肿大。②乳腺触诊:大多数乳腺癌触诊时可以触到肿块,部分早期乳腺癌触诊阴性,查体时应重视乳腺局部腺体增厚变硬,乳头糜烂,乳头溢液,以及乳头轻度回缩,乳房皮肤轻度凹陷,乳晕轻度水肿,绝经后出现乳房疼痛等,应

提高警惕。③结合影像学和组织病理学检查结果,必要时可活检行细胞学诊断。临床分期根据文献^[8]中乳腺癌 TNM 分期制定标准。

1.2.2 气虚血瘀证诊断标准 根据《中药新药临床研究指导原则》拟定标准;气虚证表现①主证:气短,乏力,神疲,脉虚;②次证:自汗,懒言,舌淡。同时符合主证 2 项加次证 1 项即可确诊。血瘀表现①主证:刺痛,痛有定处,拒按,脉络瘀血,皮下瘀斑,舌质紫暗或有瘀斑和瘀点,脉涩或沉弦;②次证:肌肤甲错,肢体麻木,狂躁,善忘,手术史;同时符合主

证 2 项或主证 1 项加次证 1 项即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合乳腺癌诊断标准,且术后均经病理证实;②符合中医气阳两虚证候诊断标准者;③40~65 岁;④首次确诊为乳腺癌,且临床分期为 I~III 期者;⑤首次行乳腺癌化疗术者,手术方式为乳腺癌保乳术或改良根治术;⑥近期末采用中药治疗者;⑦自愿参与本研究,并签署同意书者。

1.4 排除标准 ①伴有其他严重心脏病者;②合并其他疾病影响心肌功能者;③伴有其他系统器官功能衰竭,恶性肿瘤以及精神病者;④双侧乳腺癌者;⑤妊娠或哺乳其妇女;⑥近期服用其他中药制剂治疗者。

1.5 治疗方法 对照组应用曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯治疗;患者均首先给予蒽环类药物,包括吡柔比星(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20045982)60 mg·m⁻²;表阿霉素(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20000496)60 mg·m⁻²,采用 3 周方案;曲妥珠单抗(Genentech Inc. 公司,国药准字 J10122000)在蒽环类药物结束后的开始下一疗程,采用 3 周方案,首次剂量为 8 mg·kg⁻¹,此后 6 mg·kg⁻¹治疗;以上均给予 6 周期疗程,1 次/周期。

治疗组在对照组治疗基础上给予心脉隆注射液(云南腾药制药股份有限公司,国药准字 Z20060443),于化疗前 1 d 开始给予,2 支/次,7 次/周期,化疗结束后继续治疗 1 周。

1.6 观察指标 两组中医临床症状评价参照《中药新药临床研究指导原则》制定标准,评价内容包

括:心悸,浮肿,尿少,胸胁痛,怔忡喘促,畏寒肢冷;均按症状等级计分为无(0 分),轻(2 分),中(4 分)和重(6 分),分值越低,提示症状恢复越好。血清肌钙蛋白 I(cTnI)和心型游离脂肪酸结合蛋白(H-FABP)测定均采用酶联免疫吸附(ELISA)法于治疗前后进行测定,cTnI 试剂盒(北京安必奇生物科技有限公司,批号 DEIA1656),H-FABP 试剂盒(上海远慕生物科技有限公司,批号 YM-Y12271)。两组血液流变学检测指标包括全血高、中、低切全血黏度以及血浆黏度,应用 FASCO-3010B 血流变快测仪于治疗前后测定。两组血清白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量检测均应用 ELISA 法于治疗前后进行检测,IL-6 试剂盒(上海依科赛生物制品有限公司,批号 EH004),TNF-α 试剂盒(上海冠东生物科技有限公司,批号 BMH051)。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计学软件分析数据,计量资料应用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 *t* 检验,计数资料应用 χ^2 检验分析,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医临床症状评分比较 化疗结束时,治疗组患者中医临床症状评分略有下降,而对照组有所增高;化疗后 1 周,治疗组患者中医临床症状评分显著低于化疗结束时(*P* < 0.01),而对照组变化不明显;化疗结束时和化疗后 1 周,治疗组患者中医临床症状评均显著低于对照组,比较差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 2。

表 2 两组患者中医临床症状评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 2 Comparison of scores of traditional Chinese Medicine symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

分
score

组别	时间	气短	乏力	神疲	刺痛,痛有定处	脉络瘀血	皮下瘀斑
对照	治疗前	3.29 ± 0.49	3.17 ± 0.44	3.14 ± 0.45	3.16 ± 0.36	3.09 ± 0.39	3.04 ± 0.37
	化疗结束时	3.45 ± 0.40	3.31 ± 0.39	3.27 ± 0.31	3.28 ± 0.28 ¹⁾	3.21 ± 0.29	3.16 ± 0.34
	化疗后 1 周	3.33 ± 0.36	3.21 ± 0.38	3.17 ± 0.29	3.19 ± 0.28	3.10 ± 0.33	3.07 ± 0.36
治疗	治疗前	3.31 ± 0.57	3.15 ± 0.43	3.11 ± 0.48	3.18 ± 0.51	3.11 ± 0.55	3.06 ± 0.42
	化疗结束时	3.15 ± 0.50 ²⁾	2.93 ± 0.49 ²⁾	2.91 ± 0.41 ²⁾	2.99 ± 0.50 ²⁾	2.95 ± 0.47 ²⁾	2.91 ± 0.41 ²⁾
	化疗后 1 周	0.87 ± 0.10 ^{1,2)}	0.79 ± 0.09 ^{1,2)}	0.81 ± 0.11 ^{1,2)}	0.73 ± 0.09 ^{1,2)}	0.79 ± 0.09 ^{1,2)}	0.59 ± 0.07 ^{1,2)}

注:与本组化疗结束时比较¹⁾*P* < 0.01,与对照组同时点比较²⁾*P* < 0.01(表 3~5 同)。

2.2 两组患者血清 cTnI, H-FABP 水平比较 化疗结束时,治疗组患者血清 cTnI, H-FABP 水平略有下降,而对照组血清 cTnI 和 H-FABP 有所增高;化疗后 1 周,治疗组患者血清 cTnI, H-FABP 显著低于化疗结束时(*P* < 0.01);化疗结束时和化疗后 1 周,治疗组血清 cTnI, H-FABP 分别显著低于对照组,比较

差异有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 3。

2.3 两组患者血液黏度变化比较 化疗结束时,治疗组患者全血高、中、低切黏度和血浆黏度略有下降,而对照组全血高、中、低切黏度和血浆黏度有所增高;化疗后 1 周,治疗组患者全血高、中、低切黏度和血浆黏度显著低于化疗结束时(*P* < 0.01);化疗

表 3 两组患者血清 cTnI 和 H-FABP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 3 Comparison of serum levels of cTnI and H-FABP between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	cTnI/ng·L ⁻¹	H-FABP/μg·L ⁻¹
对照	治疗前	671.49 ± 88.90	9.77 ± 1.95
	化疗结束时	695.27 ± 95.13	10.75 ± 2.12
	化疗后 1 周	687.81 ± 75.88	9.98 ± 1.87
治疗	治疗前	674.57 ± 88.25	9.81 ± 1.82
	化疗结束时	648.34 ± 65.12 ²⁾	8.99 ± 1.78 ²⁾
	化疗后 1 周	416.66 ± 42.88 ^{1,2)}	5.03 ± 0.64 ^{1,2)}

表 4 两组患者血液流变学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 4 Comparison of hemorrheologic parameters between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

mPa·s

组别	时间	全血黏度			血浆黏度
		100·s ⁻¹	30·s ⁻¹	10·s ⁻¹	
对照	治疗前	5.78 ± 0.89	7.95 ± 0.96	14.76 ± 3.55	1.97 ± 0.41
	化疗结束时	5.98 ± 0.92	8.40 ± 0.92	15.81 ± 3.39	2.18 ± 0.46
	化疗后 1 周	5.88 ± 0.72	8.51 ± 0.87	15.06 ± 3.16	2.07 ± 0.36
治疗	治疗前	5.73 ± 0.93	7.99 ± 0.92	14.81 ± 3.01	1.95 ± 0.43
	化疗结束时	5.33 ± 0.68 ²⁾	7.57 ± 0.95 ²⁾	13.66 ± 3.12 ²⁾	1.78 ± 0.45 ²⁾
	化疗后 1 周	3.97 ± 0.52 ^{1,2)}	5.94 ± 0.77 ^{1,2)}	11.43 ± 1.52 ^{1,2)}	1.19 ± 0.15 ^{1,2)}

表 5 两组患者血清 IL-6 和 TNF-α 含量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Table 5 Comparison of serum levels of IL-6 and TNF-α between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

ng·L⁻¹

组别	时间	IL-6	TNF-α
对照	治疗前	92.79 ± 11.55	30.25 ± 5.36
	化疗结束时	98.16 ± 11.70	32.54 ± 5.39
	化疗后 1 周	95.39 ± 11.86	31.44 ± 5.15
治疗	治疗前	93.21 ± 12.95	30.13 ± 5.72
	化疗结束时	90.17 ± 9.44 ²⁾	28.55 ± 4.68 ²⁾
	化疗后 1 周	23.58 ± 2.52 ^{1,2)}	18.13 ± 1.93 ^{1,2)}

3 讨论

患者化疗后气虚则气血运行紊乱,血无气推动则致瘀血内阻,心脏作为血液循环的动力器官受累最为严重,故乳腺癌化疗术后存在气虚血瘀病理特点。心脉隆注射液主要成分为利尿肽、活性氨基酸、核苷酸、肌苷等,具有益气活血,通阳利水功效,能改善气(阳)虚血瘀型慢性心力衰竭的症状,改善患者心功能^[9],并具有抗心律失常,保护缺血缺氧心肌作用,其功能主治符合乳腺癌化疗后气虚血瘀的病机特点。本组资料显示化疗结束时和化疗后 1 周,治疗组患者中医临床症状平均显著低于对照组,提示心脉隆注射液辅助治疗对乳腺癌患者的心脏毒性有保护作用,在中医疗效方面收效明显。化疗结束

结束时和化疗后 1 周,治疗组全血高、中、低切黏度和血浆黏度分别显著低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。

2.4 两组患者血清 IL-6 和 TNF-α 含量比较 化疗结束时,治疗组患者血清 TNF-α 和 IL-6 含量略有下降,而对照组血清 TNF-α, IL-6 含量有所增高;化疗后 1 周,治疗组患者血清 TNF-α 和 IL-6 含量显著低于化疗结束时($P < 0.01$);化疗结束时和化疗后 1 周,治疗组血清 TNF-α 和 IL-6 含量分别显著低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 5。

时和化疗后 1 周,治疗组全血高、中、低切黏度和血浆黏度均显著低于对照组;提示心脉隆注射液辅助治疗降低患者血液黏度可能与其保护曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯化疗乳腺癌所致的心脏毒性密切相关。

机体心肌酶水平与乳腺癌蒽环类药物等化疗心脏毒性密切相关^[2],cTnI 和 H-FABP 是评估心脏毒性的 2 个重要心肌酶谱指标。cTnI 为临床衡量心肌损害的金指标;研究发现,蒽环类药物可损伤心肌细胞,提高机体 cTnI 水平,甚至诱发心力衰竭^[2]。当心肌细胞损伤时,心肌细胞释放 H-FABP 入血^[10],因此能够有效提示曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯化疗乳腺癌患者的心脏毒性反应,且对心脉隆注射液辅助治疗效果具有较好评价作用。本研究采取 ELISA 法测定 2 组患者治疗前后血清中 cTnI 和 H-FABP 含量,结果显示化疗结束时和化疗后 1 周,治疗组血清 cTnI 和 H-FABP 分别显著低于对照组,进一步提示心脉隆注射液辅助治疗对乳腺癌患者的心脏毒性发挥了重要保护作用。

气虚血瘀在临床表现为机体缺血缺氧,瘀血内阻等系列症状,可经多途径启动氧化应激反应,使大量炎症介质,细胞因子等产生并释放入血^[11]。IL-6 和 TNF-α 在氧化应激反应系列过程中大量产生且

与心脏毒性密切相关。IL-6 为多效应,多基因致炎因子,能够诱导中性粒细胞分泌大量蛋白酶,后者可破坏血管内皮细胞,使血管通透性增加,最后减少循环血量^[12]。IL-6 也能够与 TNF- α 协同作用,促进微血管系统的细胞因子等表达,活化机体的凝血系统,形成大量微循环血栓,进而损害心肌细胞^[13]。IL-6, TNF- α 也能够直接破坏心肌细胞的线粒体膜及其结构,使能量生成障碍,诱发心肌细胞凋亡^[14]。本组研究显示化疗结束时和化疗后 1 周,治疗组血清 TNF- α , IL-6 含量均显著低于对照组,提示心脉隆注射液辅助治疗可降低患者血清 IL-6 和 TNF- α ,可能与其保护曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯化疗乳腺癌所致的心脏毒性密切相关。

综上,心脉隆注射液对曲妥珠单抗和蒽环类药物序贯化疗乳腺癌患者所致心脏毒性具有较好保护作用,心脉隆注射液促进血液循环及抑制氧化应激反应性炎症因子含量可能是其机制之一。

[参考文献]

[1] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14):1273-1283.

[2] 曾志强,姜镭,黄婉文,等.磷酸肌酸对乳腺癌术后化疗患者心肌损伤标志物的影响[J]. *重庆医学*, 2013, 42(27):3291-3292.

[3] 孙飞,张楚,虞萍,等.中医药在乳腺癌综合疗法中的地位评价[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(8):1275-1280.

[4] 何正春,彭芳,宋丽艳,等.美洲大蠊化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(21):2326-2331.

[5] 李洪文,耿玲,刘光明,等.美洲大蠊脱脂膏及其活性炭脱色物体外抗菌活性研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(11):159-161.

[6] 刘伟,段昕波,徐鑫.心脉隆注射液对蒽环类药物所致心脏毒性的预防效果研究[J]. *中国全科医学*, 2014, 17(29):3461-3464.

[7] 沈镇宙,邵志敏. *乳腺肿瘤学*[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2005:1.

[8] 徐兵河. *乳腺肿瘤 2010 版 CNCCN 乳腺癌指南更新要点解读*[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2010:227-231.

[9] 薛金贵,王肖龙,许勇,等.心脉隆注射液治疗慢性心力衰竭(气阳两虚、瘀血内阻证)的多中心随机对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(7):796-800.

[10] 刘宇红,高东美,张友良,等.心型游离脂肪酸结合蛋白定性检查在急性非 ST 段抬高型心肌梗死超早期鉴别诊断中的应用[J]. *中华临床医师杂志*, 2012, 6(5):1298-1299.

[11] 扈新刚,张允岭,郑宏,等.气虚血瘀大鼠模型糖、脂代谢及氧化应激反应研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2009, 32(4):249-251.

[12] Adelibieke Y, Yisireyili M, Ng H Y, et al. Indoxyl sulfate induces IL-6 expression in vascular endothelial and smooth muscle cells through OAT3-mediated uptake and activation of AhR/NF- κ B pathway [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2014(1-2):1-8.

[13] Ma J, Qiao Z, Xu B. Effects of ischemic preconditioning on myocardium Caspase-3, SOCS-1, SOCS-3, TNF- α and IL-6 mRNA expression levels in myocardium IR rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(10):5741-5748.

[14] Neri M, Bello S, Bonsignore A, et al. Myocardial expression of TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 and MCP-1 after a single MDMA dose administered in a rat model [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2010, 11(5):413-420.

[责任编辑 张丰丰]