

基于网络药理学和分子对接技术的人参固本口服液治疗乳腺癌作用机制研究[△]

王艺璇^{*}, 谭影影, 陈美琳, 黄佳奇, 翟弋焱, 吴嘉瑞[#] (北京中医药大学中药学院, 北京 102488)

中图分类号 R932;R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)03-0265-07
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.03.003

摘要 目的:应用网络药理学和分子对接技术,探讨人参固本口服液治疗乳腺癌的潜在活性成分和可能的作用机制。方法:通过中药系统药理学数据库与分析平台、BATMAN-TCM 等数据库获取人参固本口服液中的活性成分和潜在靶点,并通过人类孟德尔遗传综合数据库、DigSee 等数据库获取乳腺癌的相关疾病靶点。将潜在靶点和相关疾病靶点的交集靶点导入 STRING 网站进行蛋白质-蛋白质相互作用分析,得到的数据导入 Cytoscape 3.8.2 软件用 MCODE 插件进行模块分析,并将筛选出代表性的靶点通过 Metascape 和其他软件进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。用 Cytoscape 3.8.2 软件构建“化合物-靶点”“中药-化合物-靶点-通路”等网络。最后选取核心靶点与对应化合物进行分子对接。结果:筛选得到人参固本口服液与乳腺癌的共同靶点 448 个。核心靶点涉及 SRC、STAT3、HSP90AA1、PIK3R1、Akt1、EGFR 和 ESR1。GO 和 KEGG 富集分析结果显示,人参固本口服液治疗乳腺癌主要与细胞对氮化合物的反应、细胞对有机环状化合物的反应和 MAPK 级联反应等生物过程有关。分子对接结果显示,核心靶点与其对应化合物的最低结合能均 $< -20\ 929.26\ \text{J/mol}$ 。结论:人参固本口服液治疗乳腺癌的作用机制可能与神经活性配体-受体相互作用通路以及 SRC、HSP90AA1、PIK3R1、Akt1、EGFR 和 ESR1 等密切相关。

关键词 人参固本口服液; 乳腺癌; 网络药理学; 作用机制

Mechanism of Renshen Guben Oral Liquid in the Treatment of Breast Cancer Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology[△]

WANG Yixuan, TAN Yingying, CHEN Meilin, HUANG Jiaqi, ZHAI Geyan, WU Jiarui (School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the potential active ingredients and possible mechanism of Renshen Guben oral liquid in the treatment of breast cancer by network pharmacology and molecular docking technology. **METHODS:** The active ingredients and potential targets in Renshen Guben oral liquid were obtained by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, BATMAN-TCM and other databases. Related disease targets of breast cancer were obtained from databases such as Human Mendelian Inheritance Omnibus and DigSee. The intersection targets of potential targets and related disease targets were imported into the STRING website for protein-protein interaction analysis, and the obtained data were imported into Cytoscape 3.8.2 software for module analysis by using the MCODE plug-in. And the representative targets were screened for gene ontology functional enrichment analysis (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway (KEGG) enrichment analysis by Metascape and other software. Cytoscape 3.8.2 software was used to construct “compound-target” “traditional Chinese medicine-compound-target-pathway” and other networks. The core target was extracted for molecular docking with corresponding compounds. **RESULTS:** 448 common targets of Renshen Guben oral liquid and breast cancer were screened. The key targets included SRC, STAT3, HSP90AA1, PIK3R1, Akt1, EGFR and ESR1. GO and KEGG enrichment analysis showed that the treatment of breast cancer by Renshen Guben oral liquid was mainly related to biological processes such as cellular response to nitrogen compound, cellular response to organic cyclic compound and MAPK cascade. Molecular docking results showed that the minimum binding energy between the core target and the corresponding compounds was $< -20\ 929.26\ \text{J/mol}$. **CONCLUSIONS:** The mechanism of Renshen Guben oral liquid in the treatment of breast cancer may be closely related to neuroactive ligand-receptor interaction, SRC, HSP90AA1, PIK3R1, Akt1, EGFR and ESR1.

KEYWORDS Renshen Guben oral liquid; Breast cancer; Network pharmacology; Mechanism of action

[△] 基金项目:国家自然科学基金项目(No. 82074284)

^{*} 在读本科生。研究方向:中药制药学。E-mail:shianalv@163.com

[#] 通信作者:博士,教授,博士生导师。研究方向:临床中药学。E-mail:exogamy@163.com

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,其病因尚不明确。2018年调查数据显示,全球女性乳腺癌的发病率在女性恶性肿瘤中最高,达24.2%^[1]。我国女性乳腺癌发病率(36.1/10⁵)和死亡率(8.8/10⁵)分别居我国女性恶性肿瘤的第1位和第4位,年度变化百分比分别为3.9%和1.1%,均呈现升高趋势^[1-2]。中医相关资料研究发现,乳腺癌属于中医学“乳石痛”“乳岩”等范畴,后世称该病为“乳岩”并沿用至今^[3]。乳腺癌常见的中医证型为肝郁气滞、脾虚痰湿和冲任失调等,气郁、痰浊、瘀血和热毒等邪气盛实为形成乳腺癌的主要原因^[3-4]。近年来,中医对乳腺癌的了解记录已经与现代医学对乳腺癌的描写特征基本一致^[5]。人参固本口服液由人参、熟地黄、牡丹皮、茯苓、山茱萸、山药、生地黄、泽泻、麦冬和天冬10味药组成。研究表明,人参含有人参皂苷、人参烯等多种可能具有抗癌作用的化学成分^[6];茯苓作为扶正抗癌药,具有促进免疫球蛋白形成等免疫增强作用,可激活免疫监视系统,直接抑制肿瘤的生长^[7]。因此,人参固本口服液具有益气补血、安心宁神和健脾固肾等功效,对乳腺癌具有一定的治疗作用。中药的特点为多成分、多作用靶点和作用途径复杂等,方剂配伍以“君、臣、佐、使”为组方原则^[8]。网络药理学的特点与中医药学的原理殊途同归,这为中医药的现代化和国际化指明了方向^[8-9]。因此,本研究借助网络药理学和分子对接方法,探讨人参固本口服液的作用机制,为人参固本口服液在乳腺癌及其他疾病中的合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 收集并筛选人参固本口服液的活性成分

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)(<https://tcmsp-e.com/>)以及BATMAN-TCM平台(<https://bionet.ncpsb.org.cn/bat-man-tcm/>),分别以人参、熟地黄、牡丹皮、茯苓、山茱萸、山药、泽泻、天冬、地黄和麦冬为关键词检索人参固本口服液中的化学成分。同时,系统检索各大数据库中关于人参固本口服液化学成分研究的已有文献,筛选出同为人参固本口服液的活性化合物作为补充。口服生物利用度(OB)≥30%的化合物被认为可被人体吸收利用^[10]。类药性(DL)≥0.18的成分对机体产生活性具有重要参考价值^[11]。因此,以OB≥30%且DL≥0.18为筛选条件,借助TCMSP平台得到上述10味药中化合物符合的成分作为活性成分。在BATMAN-TCM数据库检索时,以scorecutoff≥20且P-valuecutoff<0.5为筛选条件。

1.2 预测人参固本口服液活性成分的靶点

借助Pubchem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)收集活性成分的简化分子线形输入规范(SMILES)信息,并将所得信息导入SWISSTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)预测靶点。在Pubchem数据库无法获取活性成分的SMILES信息,则直接在SWISSTargetPrediction数据库上画出该化合物的结构来预测靶点。

1.3 乳腺癌相关靶点筛选

以“breast cancer”为关键词,在人类孟德尔遗传综合数据

库(OMIM)(<https://www.omim.org/>)和基因名片数据库(GeneCards)(<https://www.genecards.org/>)中检索筛选乳腺癌的相关靶点,合并得到的所有靶点并去除重复数据,最后结果为乳腺癌的相关靶点。

1.4 网络图的构建

使用Cytoscape 3.8.2软件构建人参固本口服液活性化合物和预测靶点构建“化合物-靶点”网络并分析,通过度值、介数中心度和紧密中心度3个关键拓扑参数筛选关键化合物。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

取化合物靶点和乳腺癌靶点的交集靶点,将所得靶点录入STRING网站(<https://string-db.org/cgi/input.pl>),得到其PPI网络。将数据导入Cytoscape 3.8.2软件中进行拓扑分析并使用软件中的MCODE功能对其进行模块分析。

1.6 富集分析

使用Metascape(<http://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)平台对MCODE分析获得的人参固本口服液治疗乳腺癌的潜在关键基因进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,并将结果以气泡图的形式呈现。

1.7 分子对接

在STRING网站上获取核心靶点的PDB编码,输入至蛋白质数据库(PDB,<https://www.rcsb.org/>),下载该核心靶点三维结构的PDB格式。在PubChem数据库下载对应化合物三维结构的SDF文件,并用Chem 3D转变为PDB格式。利用Notepad++软件对从PDB数据库下载的蛋白结构去水和去除蛋白原结构以外的其他小分子结构。上传至Autodock Tools 1.5.6设置活动键和可旋转键时需要移动的最少原子数目,保存为pdbqt格式。将处理后的蛋白结构导入Autodock Tools软件中进行合并非极性氢、加氢和加电荷等操作,并确定活性口袋位置,设置Grid Box的坐标与盒子大小。最后,使用Autodock Vina 1.1.2软件进行分子对接运算并使用PyMol 2.3.2软件进行可视化处理。

2 结果

2.1 筛选活性化合物

使用TCMSP数据库检索人参、泽泻、熟地黄、地黄、牡丹皮、茯苓、天冬、山茱萸、山药和麦冬10味中药的活性成分。由于TCMSP数据库没有麦冬、地黄的相关成分,故在BATMAN-TCM数据库检索。查找相关文献发现,人参皂苷Rg1、人参皂苷Rb1、人参皂苷Re以及丹皮酚在人参固本口服液中含量较高,且药理学研究发现其具有免疫调节作用,故将其保留为人参固本口服液的活性成分。最终共得到129个活性化合物及对应靶点489个,以及乳腺癌相关人类靶点15240个(人参活性化合物22个、靶点542个;泽泻活性化合物10个、靶点900个;熟地黄活性化合物2个、靶点200个;天冬活性化合物9个、靶点837个;牡丹皮活性化合物11个、靶点453个;地黄活性化合物2个、靶点29个;茯苓活性化合物15个、靶点821个;麦冬活性化合物18个、靶点411个;山茱

萜类活性化合物 20 个、靶点 359 个; 山药活性化合物 16 个、靶点 282; 补充活性化合物 4 个、靶点 79 个), 两者交集靶点共 448 个。其中, 度值较大的靶点为 SHBG、AR、CYP17A1、HMGCR、PTPN2 和 CES2 等。

2.2 “化合物-靶点”网络的构建与分析

将人参固本口服液的活性化合物及潜在靶点导入 Cytoscape 3. 8. 2 进行网络分析, 得到的人参固本口服液化合物-靶点网络共包含 603 个节点、3 262 条边, 见图 1; 图中, 正

方形表示药物; 菱形表示靶点; 六边形表示药物的共同化合物; 圆形表示化合物。在“化合物-靶点”网络中, 节点的度值代表网络中节点相连路线的条数。根据度值、介数中心度和紧密中心度 3 个关键拓扑参数筛选关键化合物。若 1 个节点在网络中连接较多的化合物或者靶点, 其可能为关键的化合物或靶点。各边表示化合物分子与靶点间的相互作用关系。将人参固本口服液的活性化合物作用靶点和乳腺癌相关人类靶点取交集, 共得到 448 个靶点, 制作成韦恩图, 见图 2。

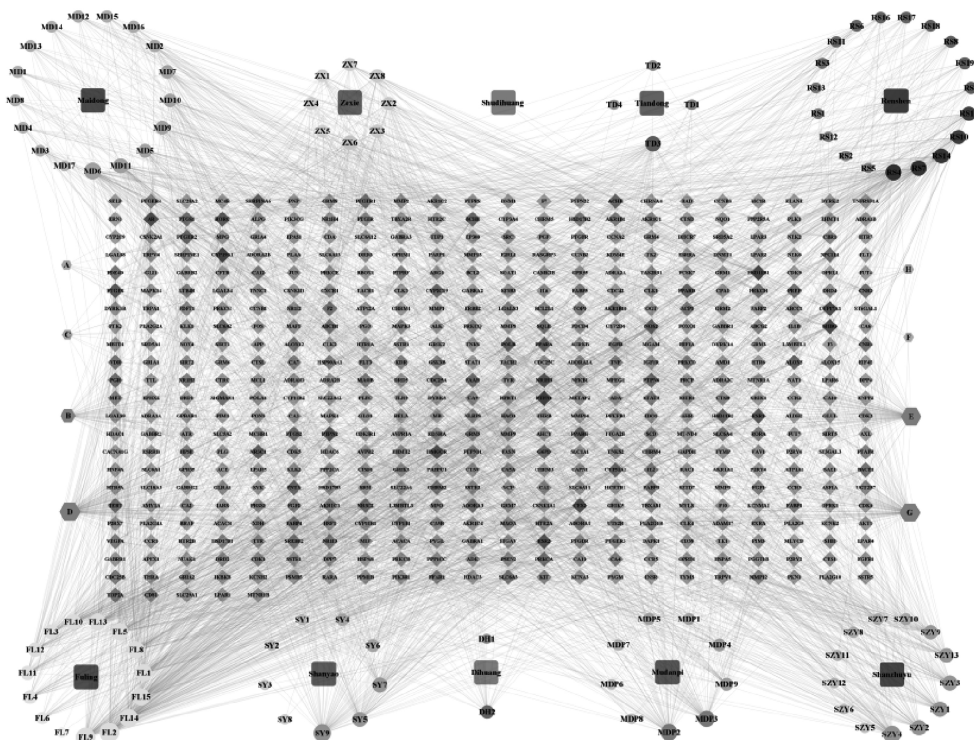


图 1 人参固本口服液化合物-靶点网络图

Fig 1 Compound-target network diagram of Renshen Guben oral liquid

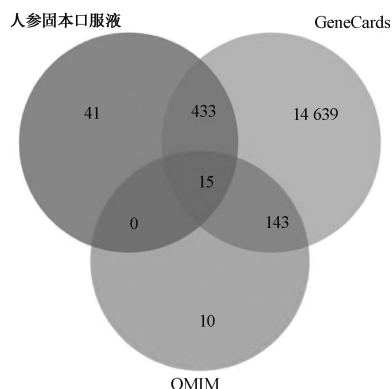


图 2 人参固本口服液-乳腺癌共同靶点韦恩图

Fig 2 Venn diagram of common targets in Renshen Guben oral liquid-breast cancer

2.3 构建 PPI 网络

将共同靶点通过 STRING 进行网络分析, 并利用 Cytoscape 3. 8. 2 得到其 PPI 网络图, 见图 3; 图中, 每个节点的大小代表

其度值, 连线的粗细代表边介数。网络中有 448 个节点和 1 360 条边。根据 PPI 网络可知, SRC、STAT3、MAPK3、MAPK1、HSP90AA1、EP300、PIK3R1、RELA、Akt1、JUN、EGFR、ESR1 和 RXRA 等 13 个靶点为核心靶点。

2.4 模块分析、GO 和 KEGG 分析

在对蛋白互作网络进行分析后, 对总的 PPI 网络图进行 KEGG 通路富集分析, 共得到 205 条通路, 图 4 展示了前 30 条显著的通路。基于文献搜索发现, 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路在肿瘤方面研究广泛, 且其在 KEGG 分析结果中排序靠前, 推测其与人参固本口服液治疗乳腺癌的作用机制相关, 见图 5; 图中, 箭头代表激活作用, 线段代表抑制作用。对总的 PPI 网络图进行 GO 分析, 最终得到与生物过程 (BP) 相关的条目 2 949 条; 细胞组成 (CC) 相关条目 180 条; 分子功能 (MF) 相关条目 363 条。展示各自前 15 条显著的条目, 表明人参固本口服液活性化合物可能通过多种生物调控过程发挥抗乳腺癌的作用, 见图 6; 图中, 圆形颜色由深至浅表示 $-\lg(P)$ 由大到小。同时使用

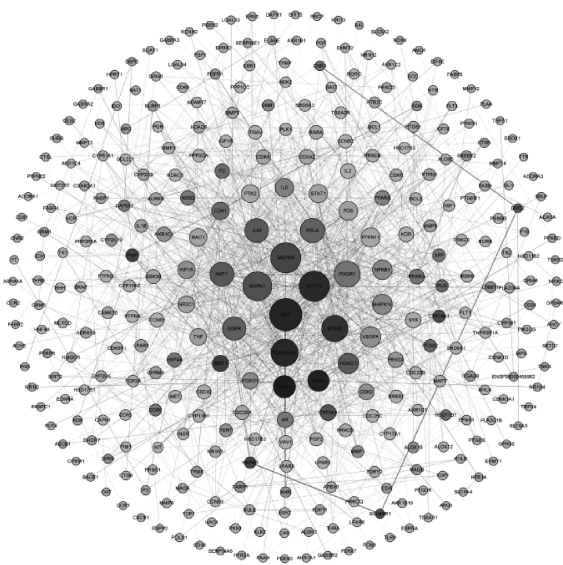


图3 人参固本口服液相关靶点 PPI 网络图
Fig 3 PPI network of related targets of Renshen Guben oral liquid

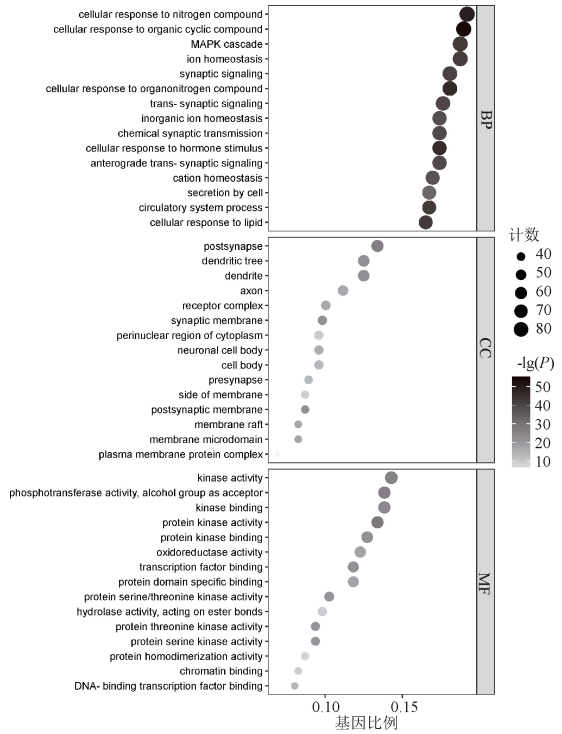


图6 GO 功能富集分析部分结果图
Fig 6 Partial results of GO enrichment analysis

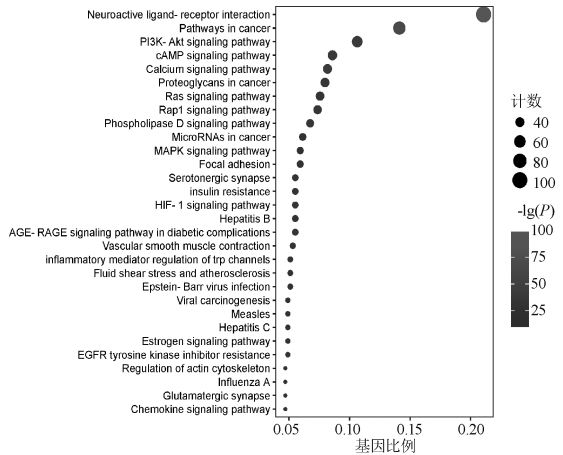


图4 KEGG 通路富集分析部分结果图
Fig 4 Partial results of KEGG pathway enrichment analysis

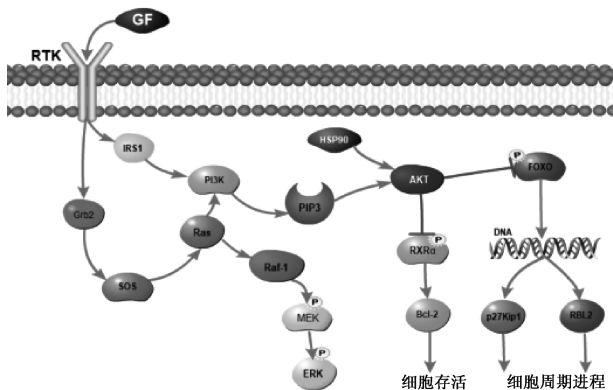


图5 PI3K-Akt 信号通路图
Fig 5 PI3K-Akt signal pathway

设置 k-Core 值为 5, 最终获得 4 个聚类模块, 用 Metascape 进行 GO 和 KEGG 富集分析, 并将结果可视化, 见图 7。

2.5 “中药-化合物-靶点-通路”相互作用网络图

将整理出的 13 个核心靶点与其对应的化合物、药材和排序居前 30 位的 KEGG 通路的数据, 载入 Cytoscape 3.8.2 软件中构建网络模型, 得到“中药-化合物-靶点-通路”相互作用网络图, 见图 8; 图中, 六边形代表药物, 箭头形代表化合物, 圆形代表靶点, 正方形代表通路。

2.6 分子对接

为进一步探究人参固本口服液治疗乳腺癌的作用机制, 选取 SRC、HSP90AA1、PIK3R1、Akt1、EGFR 和 ESR1 等 6 个核心靶点及其对应的山柰酚 (kaempferol)、槲皮素 (quercetin)、马尔肯久纳醇苯酯 (malkangunin)、豆固醇 (stigmasterol)、β-谷甾醇 (beta-sitosterol) 和谷甾醇 (sitosterol) 等 6 个活性化合物, 用 AutoDockTools 和 Vina 软件进行分子对接, 结果见表 1。结果显示, 最低结合能越小, 表示其对接的效果越好, 最低结合能 < -20 929.26 J/mol 表示具有良好的结合活性。利用 PyMol 对结果进行可视化, 见图 9。

3 讨论

本研究通过靶点预测、网络构建和分子对接等方法, 对人参固本口服液治疗乳腺癌的作用机制进行初步的研究和探讨。首先通过检索数据库和已有文献获得人参固本口服液中 129 个活性化合物, 并对其进行靶点预测, 共得到 3 138 个潜在作用靶点。“化合物-靶点”网络显示山柰酚、槲皮素、豆甾醇和栓菌酸的 Degree 值最高, 提示其在人参固本口服液治疗乳腺

Cytoscape 3.8.2 的 MCODE 功能对 PPI 网络进行模块分析,

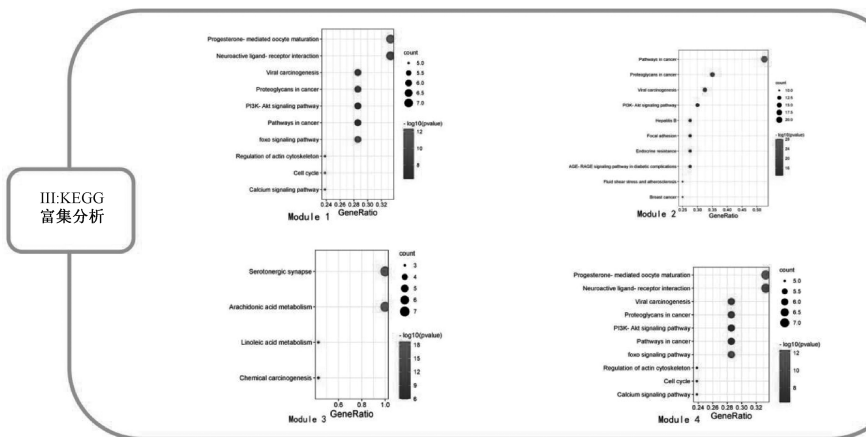
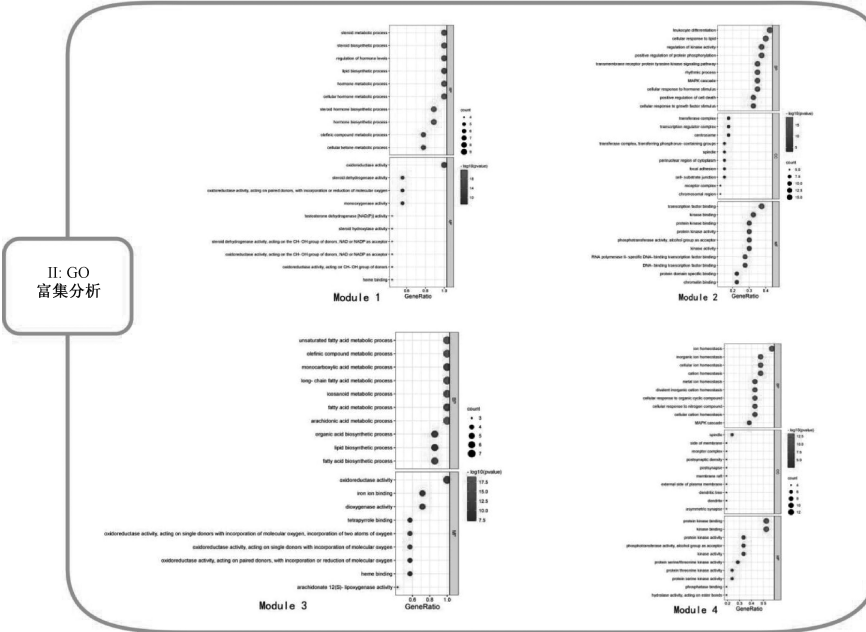
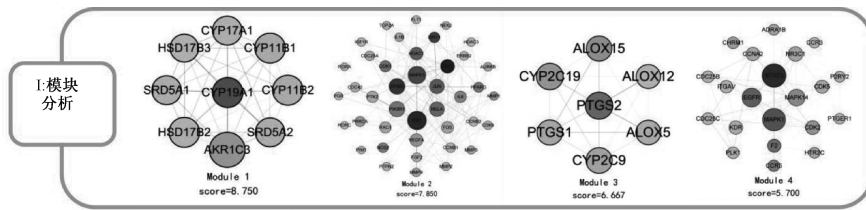


图 7 模块分析与 GO 功能和 KEGG 通路富集分析结果图

Fig 7 Results of module analysis and GO and KEGG enrichment analysis

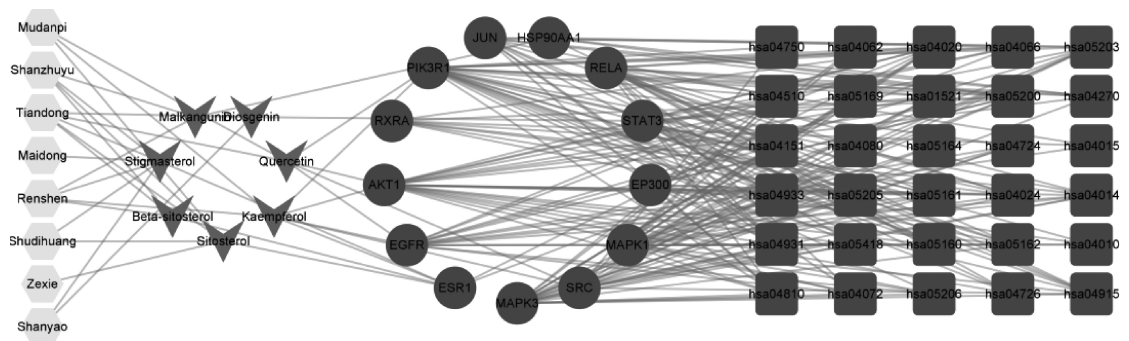


图 8 “中药-化合物-靶点-通路”相互作用网络图

Fig 8 Interaction network of “traditional Chinese medicine-compound-target-pathway”

表1 化合物与作用靶点结合表

Tab 1 Binding list of compounds and action targets

序号	化合物	作用靶点	最低结合能/(J/mol)
1	山柰酚	SRC	-24 277.94
2	槲皮素	SRC	-25 533.70
3	马尔肯久纳醇苯酯	HSP90AA1	-37 672.67
4	山柰酚	PIK3R1	-37 672.67
5	槲皮素	PIK3R1	-38 509.84
6	山柰酚	Akt1	-25 533.70
7	槲皮素	Akt1	-25 533.70
8	山柰酚	EGFR	-30 556.72
9	槲皮素	EGFR	-31 812.47
10	豆固醇	ESR1	-30 138.13
11	β -谷甾醇	ESR1	-30 138.13
12	山柰酚	ESR1	-32 649.64
13	谷甾醇	ESR1	-30 556.72

癌的过程中发挥了重要作用。研究发现,山柰酚可以通过调控 Akt/PI3K/糖原合成激酶 3 β 信号通路对人炎性乳腺癌细胞株凋亡的促进作用^[12];槲皮素可以通过阻止乳腺癌干细胞中表皮生长因子诱导的血管生成^[13];谷甾醇可以抑制 PI3K-Akt 信号通路,逆转上皮-间质的转化,从而诱导乳腺癌细胞凋亡并抑制其转移^[14]。

SRC、STAT3、HSP90AA1、PIK3R1、Akt1、EGFR 和 ESR1 被鉴定为核心靶点。研究表明,SRC 的活化和过度表达在调节肿瘤血管生成、生存、迁移及侵袭等方面有着重要作用,而乳腺癌组织中的 SRC 表达显著升高,且常存在异常活化^[15];STAT3 可以调控 cyclin 家族及 MMP 家族等细胞的细胞周期进程,且 STAT3 的表达上调也可能与乳腺癌的转移有关^[16];HSP90AA1 参与伴侣蛋白复合物的组装、蛋白质折叠、调节蛋白热反应和细胞内稳态等,而与正常的乳腺组织相比,乳腺癌组织中的 HSP90AA1 mRNA 高表达,且其高表达患者的总体生存期与无病生存期比低表达患者短^[17]。

PI3K-Akt 信号通路图中的 Akt、HSP90 和 RXR α 为人参固本口服液的关键靶点,FOXO 在人参固本口服液中的值也较高。根据信号通路图可知,药物作用于 PI3K、Akt 后,一方面能够抑制 RXR α 的磷酸化,从而抑制 Bcl-2,提高细胞的存活率,另一方面能够抑制 FOXO 的磷酸化,激活 p27Kip1 和 RBL2,推动细胞周期进程。并且有研究发现,过度激活 PI3K-Akt 信号通路后,可以引起一系列反应,包括细胞的生长、增殖和转移,从而与乳腺癌密切相关^[18]。T 淋巴细胞可以通过 PI3K-Akt 信号通路抑制乳腺癌的细胞增殖^[19]。分子对接结果显示,化合物小分子配体与其对应蛋白受体对接的最低结合能均<-20 929.26 J/mol,说明结合情况较好,对应的配体与受体间结合较牢固,亲和力较高。

综上所述,本研究使用多种数据库和软件,运用网络药理学和分子对接方法,揭示了人参固本口服液治疗乳腺癌的潜在药理学机制,涉及多种成分、多个靶点与多条通路。本研究为人参固本口服液治疗乳腺癌及其他疾病的临床合理应用提供了借鉴和参考。但是,考虑到本研究的主要依据

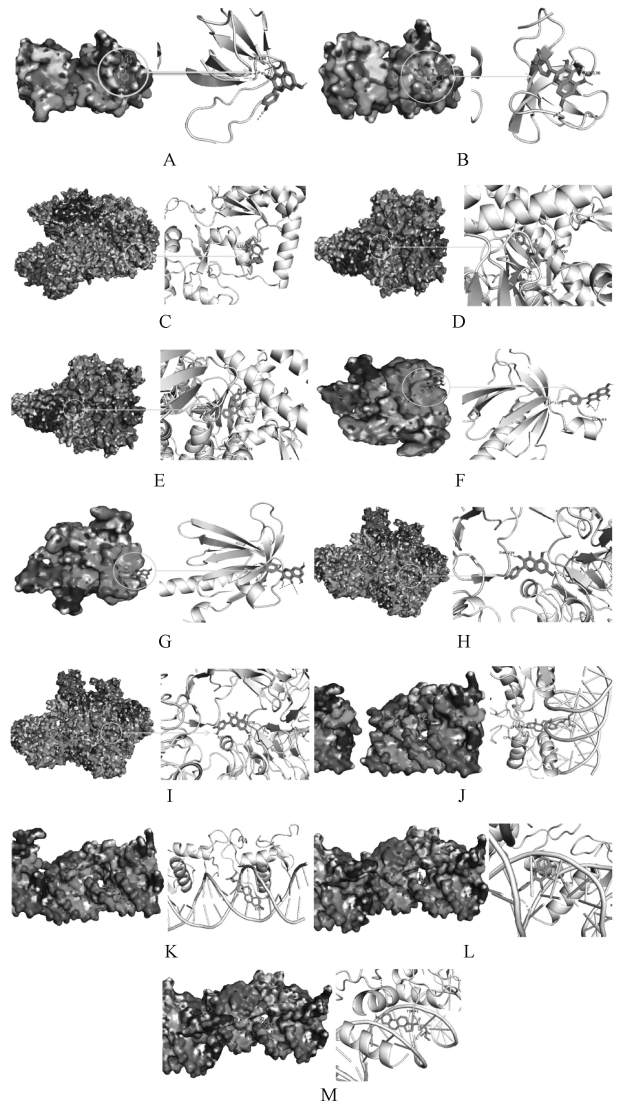


图9 分子对接可视化结果图
Fig 9 Visualization results of molecular docking

为数据分析,因此需要生物学实验及其他实践结果进一步验证本研究结果。

参考文献

- [1] 张雪,董晓平,管雅喆,等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 87-92.
- [2] 赫捷,陈万青,李霓,等. 中国女性乳腺癌筛查与早诊早治指南

(2021,北京)[J].中国肿瘤,2021,30(3):161-191.

[3] 朱明玥,吕志刚.近代名老中医治疗乳腺癌经验浅析[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3162-3166.

[4] 郭艳静,刘丽芳.中医中药治疗乳腺癌临床研究进展[J].中华中医药学刊,2012,30(8):1774-1777.

[5] 李云祥,梁引库,高飞雄,等.中药治疗乳腺癌疾病研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(3):211-219.

[6] 李丹,鲍淑红.基于网络药理学探讨人参对乳腺癌的作用机制[J].海南医学院学报,2020,26(6):411-417.

[7] 蒋瑜.茯苓的抗乳腺癌活性及作用机制的研究[D].无锡:江南大学,2020.

[8] 解静,高杉,李琳,等.网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J].中草药,2019,50(10):2257-2265.

[9] 刘志华,孙晓波.网络药理学:中医药现代化的新机遇[J].药学报,2012,47(6):696-703.

[10] XU X, ZHANG W X, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(6): 6964-6982.

[11] TAO W Y, XU X, WANG X, et al. Network pharmacology-based prediction of the active ingredients and potential targets of Chinese herbal *Radix Curcumae* formula for application to cardiovascular disease[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(1): 1-10.

[12] 赵明智,张磊,周丹,等.山柰酚调控 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号

通路促进人炎性乳腺癌 SUM190 细胞株凋亡的研究[J].广西医科大学学报,2019,36(6):872-877.

[13] 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.

[14] 单丽芳,康国娇,张超,等.基于网络药理学和分子对接探讨四物汤抗乳腺癌的作用机制[J].中草药,2021,52(13):3943-3953.

[15] 赵玉涛,杨迎花,赵剑平. Src 激酶抑制剂 ZD6474 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的影响及机制[J].山东医药,2015,55(45):14-17.

[16] 李建丽,李永梅,康鸿斌,等. ANXA2、STAT3、VEGF 在乳腺癌中的表达及与肿瘤转移的关系[J].癌症进展,2020,18(3):241-244.

[17] 贾真,于丽凤,卫倩,等.基于 TCGA 数据分析 HSP90AA1 在乳腺癌中的表达与预后[J].解剖科学进展,2020,26(3):347-349,353.

[18] 席广民,牛瑞芳. PI3K-Akt 信号通路阻断在乳腺癌治疗中的作用[J].中华肿瘤防治杂志,2007(3):230-233.

[19] 陈妍,蒋宇扬. T 淋巴细胞通过 PI3K-AKT 信号通路抑制乳腺癌细胞 MCF-7 细胞的增殖 [C]//第十四届全国肿瘤生物治疗大会论文集.北京,2015-05-15,2015:25.

(收稿日期:2021-11-11 修回日期:2021-12-26)

(上接第 264 页)

[10] 陈茜,夏莹,涂典.乳腺癌化疗无呕规范化病房护理工作模式的建立与体会[J].实用临床护理学杂志,2018,3(30):139,147.

[11] MARTIN A R, PEARSON J D, CAI B, et al. Assessing the impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' daily lives: a modified version of the functional living index-emesis (FLIE) with 5-day recall[J]. Support Care Cancer, 2003, 11(8): 522-527.

[12] OZAKI M, KOUDA K, KITAHARA T. Evaluation of the antiemetic effect of premedication optimized by pharmaceutical support in cisplatin regimens[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(11): 1735-1741.

[13] LIU M Y, SUNG L, LIAO Y S, et al. The efficacy and safety of auricular acupuncture versus electroacupuncture in ameliorating chemotherapy-induced nausea and vomiting among patients receiving cisplatin-based regimens [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(7): e24588.

[14] 谢燕芬,陈银崧,吴静文.中药热奄包联合穴位按摩治疗脾虚痰湿证肿瘤化疗所致恶心呕吐临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2020,18(24):103-105.

[15] TAN J Y, LIU J, SUEN L K P, et al. Development and validation of an evidence-based auricular acupressure intervention for managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients [J]. Complement Ther Med, 2020, 52: 102502.

[16] DENG Y R, FU C W, WU T, et al. Acupuncture therapy for preventing the nausea and vomiting following high emetic risk chemotherapy: a protocol for systematic review and Bayesian Network meta-

analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(38): e22150.

[17] HUANG Y P, ZHANG R, YAO Q, et al. Acupuncture treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(21): e20150.

[18] 颜丹,周春娇,黄丽梅,等.穴位贴敷法预防乳腺癌化疗后恶心呕吐的护理[J].实用临床护理学电子杂志,2020,5(27):7,10.

[19] 林霜.穴位贴敷结合中药封包治疗乳腺癌化疗后恶心呕吐 20 例[J].中医外治杂志,2018,27(3):30-31.

[20] 丘平.穴位贴敷配合止吐药防治乳腺癌化疗后恶心呕吐疗效观察[J].云南中医中药杂志,2017,38(10):62-63.

[21] 段恒,马凤.穴位贴敷在防治乳腺癌化疗所致恶心呕吐中的应用及观察[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(14):34-35.

[22] 汪洋,任海玲,孙英杰,等.无呕规范化病房护理工作模式在肿瘤内科的应用探讨[J].护士进修杂志,2016,31(22):2048-2051.

[23] 马欣欣,王宁宁.乳腺癌化疗无呕病房工作模式建立与体会[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2020,20(9):219,221.

[24] 熊欢,褚彦香.无呕管理模式在乳腺癌化疗所致恶心呕吐中的应用[J].当代护士:中旬刊,2021,28(1):66-69.

[25] 曾小燕,熊云花,刘清霞,等.无呕病房护理模式对肺癌化疗所致恶心呕吐的效果[J].中国当代医药,2020,27(6):222-224,228.

(收稿日期:2021-05-26 修回日期:2021-12-07)