doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.007

咖啡酸对食管鳞状细胞癌 KYSE450 裸鼠移植瘤生长的影响及分子机制研究 *

金 昊[1] 李福志[2] 张 强[2] 吴 斌[2] 宋晓波[2]

（1 锦州医科大学第四临床医院（盘锦辽油宝石花医院）心胸外科 辽宁 盘锦 124000；
2 锦州医科大学附属第三医院胸外科 辽宁 锦州 121000）

摘要 目的：探讨与研究咖啡酸对食管鳞状细胞癌 KYSE450 裸鼠移植瘤生长的影响及分子机制。**方法：**将食管鳞状细胞癌移植瘤裸鼠（n=48）随机平分为三组 - 模型组、5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组。三组分别经腹腔注射 0.2 mL 生理盐水、5- 氟尿嘧啶 25 g/kg、5- 氟尿嘧啶 25 g/kg 与咖啡酸 50 mg/kg，2 次 / 周，持续 4 周。**结果：**5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 2 周与第 4 周的体重高于模型组（*P*<0.05），咖啡酸组高于 5- 氟尿嘧啶组（*P*<0.05）。5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 2 周与第 4 周的肿瘤体积少于模型组（*P*<0.05），咖啡酸组高于 5- 氟尿嘧啶组（*P*<0.05）。5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 4 周的血清 TNF-α 与 IL-6 含量低于模型组（*P*<0.05），咖啡酸组低于 5- 氟尿嘧啶组（*P*<0.05）。5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 4 周的移植瘤 Bax、Caspase-3 蛋白相对表达水平与凋亡指数高于模型组（*P*<0.05），咖啡酸组高于 5- 氟尿嘧啶组（*P*<0.05）。**结论：**咖啡酸在食管鳞状细胞癌裸鼠的应用能与 5- 氟尿嘧啶发挥协同作用，能通过上调 Bax、Caspase-3 蛋白的表达，促进移植瘤细胞凋亡，抑制炎症因子的表达，减少血管总数，从而抑制移植瘤生长，促进恢复裸鼠体重。

关键词：咖啡酸；食管鳞状细胞癌；裸鼠；移植瘤；细胞凋亡；5- 氟尿嘧啶；炎症因子
中图分类号：R-33；R735.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2022）06-1033-05

The Effects of Caffeic Acid on the Growth of Transplanted Tumors of Esophageal Squamous Cell Carcinoma KYSE450 in Nude Mice and Its Molecular Mechanism*

JIN Hao[1], LI Fu-zhi[2], ZHANG Qiang[2], WU Bin[2], SONG Xiao-bo[2]

(1 Department of Cardiothoracic Surgery, Fourth Clinical Hospital of Jinzhou Medical University (Panjin Liaoyou Baoshihua Hospital), Panjin, Liaoning, 124000, China; 2 Department of Thoracic Surgery, Third Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning, 121000, China)

ABSTRACT Objective: To explore and study the effects of caffeic acid on the growth of esophageal squamous cell carcinoma KYSE450 transplanted tumors in nude mice and its molecular mechanism. **Methods:** Nude mice with transplanted esophageal squamous cell carcinoma (n=48) were randomly divided into three groups-model group, 5-fluorouracil group and caffeic acid group. The three groups were injected intraperitoneally with 0.2 mL saline, 5-fluorouracil 25 g/kg, 5-fluorouracil 25g/kg and caffeic acid 50 mg/kg, twice a week for 4 weeks. **Results:** The body weight of the 5-fluorouracil group and the caffeic acid group were higher than that of the model group in the 2nd and 4th weeks of treatment (*P*<0.05), and the caffeic acid group were higher than that of the 5-fluorouracil group (*P*<0.05). The tumor volume in the 5-fluorouracil group and the caffeic acid group at the 2nd and 4th weeks of treatment were less than that of the model group (*P*<0.05), and the caffeic acid group were higher than that in the 5-fluorouracil group (*P*<0.05). The levels of serum TNF-α and IL-6 in the 5-fluorouracil group and caffeic acid group were lower than those in the model group (*P*<0.05), and the caffeic acid group were lower than that in the 5-fluorouracil group (*P*<0.05) at the 4th weeks of treatment. The relative expression levels of Bax and Caspase-3 protein and apoptosis index of xenograft tumors in the 5-fluorouracil group and caffeic acid group were higher than the model group (*P*<0.05), and the caffeic acid group were higher than that of the 5-fluorouracil group at the 4th weeks of treatment(*P*<0.05). **Conclusion:** The application of caffeic acid in nude mice with esophageal squamous cell carcinoma can play a synergistic effect with 5-fluorouracil. It can promote the apoptosis of transplanted tumor cells, inhibit the expression of inflammatory factors, and reduce the total number of blood vessels by up-regulating the expression of Bax and Caspase-3 proteins. Thereby inhibiting the growth of transplanted tumors, and promoting the restoration of nude mice body weight.

Key words: Caffeic acid; Esophageal squamous cell carcinoma; Nude mice; Transplanted tumor; Apoptosis; 5-fluorouracil; Inflammatory factor

Chinese Library Classification（CLC）: R-33; R735.1 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)06-1033-05

* 基金项目：辽宁省科学技术计划项目（201602208）

作者简介：金昊（1983-），男，本科，副主任医师，研究方向：肺癌、食管癌相关研究，电话：18342318305，E-mail：jinhh30018@163.com

（收稿日期：2021-08-23 接受日期：2021-09-18）

前言

食管癌(esophageal carcinoma)是人类主要的恶性肿瘤之一,其中 80.0 %以上的食管癌为食管鳞状细胞癌[1,2]。随着医学技术水平不断提高,食管鳞状细胞癌死亡率明显下降[3,4]。然而该病早期诊断率仍较低,多数患者至确诊时已为晚期,并已发生了淋巴结转移和局部浸润,失去了手术根治指征,导致预后较差[5,6]。而传统的放疗与化疗措施可引起比较多的毒副反应,导致很多患者在治疗过程中不能持续耐受,使得疗效的持续性不强 [7]。有调查显示, 食管鳞状细胞癌的早期症状不典型,约 85.0 %的食管鳞状细胞癌患者就诊时已发展到临床晚期,使得 5 年生存率不到 20.0 %[8,9]。咖啡酸是有机酸中的酚酸类物质之一,又称 3,4- 羟基肉桂酸,为一种鳞状细胞癌扩增基因 1(gene amplified in squamous cell carcinoma 1,GASC1)抑制剂,GASC1 与多种恶性肿瘤的组织学分化、淋巴结转移、预后存在相关性[10,11]。咖啡酸可发挥抗肿瘤、抗炎、镇痛、免疫调节等多种作用,能够有效抑制移植瘤的生长,还可预防肿瘤的发生[12,13]。本文探讨与研究了咖啡酸对食管鳞状细胞癌 KYSE450 裸鼠移植瘤生长的影响及分子机制,以明确咖啡酸的作用效果。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

食管鳞状细胞癌 KYSE450 细胞由本院实验室保存, 购于北京协和医学院细胞中心。胎牛血清、胰蛋白酶、双抗混合液、购自美国 Gibco 公司,RPMI1640 培养基购自 Hyclone 公司,咖啡酸购自上海基屹生物科技有限公司(纯度≥ 98 %)。

SPF 级无胸腺 BALB/C 雄性裸鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司(批号 29848177),裸鼠的饮水、笼具、饲料、垫料均经高压蒸气消毒,在无菌条件下每周更换 1 次,饲养环境保持室温保持 22~28 ℃,相对湿度维持在 40~60 %,抗 Bax 单克隆抗体、抗 Caspase-3 单克隆抗体、抗β-actin 单克隆抗体购自 GIBCO 公司,血清酶联免疫检测试剂盒购自深圳华美公司。

1.2 移植瘤模型建立

KYSE450 细胞复苏后进行传代培养, 收集对数生长期 KYSE450 细胞,将细胞浓度调整为 1× 10^7 个 /mL,裸鼠肩背部分别皮下接种 0.2 mL YSE450 细胞,2 周后观察裸鼠致瘤情况,观察移植瘤瘤体周围皮肤有无红肿、破溃等情况。

1.3 裸鼠分组与治疗

将建模成功的裸鼠(n=48)都随机平分为三组 - 模型组、5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组。

治疗方法:(1) 模型组: 腹腔注射 0.2 mL 生理盐水,2 次 / 周;(2)5- 氟尿嘧啶组:腹腔注射 5- 氟尿嘧啶 25 g/kg,2 次 / 周。(3)咖啡酸组:腹腔注射 5- 氟尿嘧啶 25 g/kg 与咖啡酸 50 mg/kg (3g/L 羟甲基纤维素钠溶解),2 次 / 周。

所有裸鼠都治疗观察 4 周。

1.4 观察指标

(1)观察与记录裸鼠的体重、形态、饮食、饮水变化情况,用游标卡尺测量肿瘤的最长径与最大横径, 计算移植瘤的体积。(2)在治疗第 4 周断头处死裸鼠,取下瘤组织并进行组织切片,采用 TUNEL 法测定与计算细胞凋亡指数。将组织经梯度酒精脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋后切片,用苏木素染色,选择(20× 10)倍视野,计算血管总数。(3)取处死裸鼠的心脏血液 0.2 mL 左右,离心后取上层血清,采用免疫组化法检测 TNF-α 与 IL-6 含量。(4)充分研磨裸鼠的移植瘤组织,提取移植瘤中的总蛋白,测定蛋白含量,取等量蛋白样品行 10 % SDS-PAGE 分离蛋白,转膜后用含 5 %脱脂奶粉的 TBST 室温封闭 1 h 后,加入一抗(以 1:500 稀释),4 ℃孵育过夜,加入二抗(1:2000 稀释)室温孵育反应 1 h, 采用电化学发光试剂盒发光显色检测 Bax、Caspase-3 蛋白相对表达水平。

1.5 统计方法

采用 SPSS24.00 对将本研究数据进行数据分析,计量数据采用均数± 标准差表示,对比行方差检验及 t 检验,检验水准:α=0.05。

2 结果

2.1 裸鼠体重变化对比

5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 2 周与第 4 周的体重高于模型组(*P*<0.05),咖啡酸组高于 5- 氟尿嘧啶组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 三组治疗不同时间点的裸鼠体重变化对比(g,均数± 标准差)

Table 1 Comparison of body weight changes of nude mice in the three groups at different time points of treatment (g, mean ± standard deviation)

Groups	n	Week 2	Week 4	t	*P*
Model group	16	19.18± 1.11	16.92± 0.44	10.472	0.000
5-Fluouracil group	16	20.73± 0.48[a]	20.44± 1.43[a]	0.332	0.766
Coffee acid group	16	22.18± 1.74[ab]	22.39± 2.71[ab]	0.263	0.814
F		9.824	14.732		
P		0.001	0.000		

Note: Compared with the model group, [a]*P*<0.05; compared with the 5-fluorouracil group, [b]*P*<0.05.

2.2 肿瘤体积变化对比

5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 2 周与第 4 周的肿瘤体积显著小于模型组(*P*<0.05),咖啡酸组也显著小于 5- 氟尿嘧啶组(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 凋亡指数与血管总数对比

5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 4 周的移植瘤凋亡指数高于模型组,血管总数显著低于模型组(*P*<0.05),咖啡酸组亡指数也显著高于 5- 氟尿嘧啶组, 血管总数显著低于 5- 氟尿嘧啶

组(P<0.05)。见表 3。

表 2 三组治疗不同时间点的裸鼠肿瘤体积变化对比(mm^3)

Table 2 Comparison of tumor volume changes in nude mice at different time points(mm^3)

Groups	n	Week 2	Week 4	t	P
Model group	16	1241.58± 221.74	2453.98± 189.32	24.726	0.000
5-Fluouracil group	16	876.92± 100.34[a]	1642.98± 146.92[a]	23.999	0.000
Coffee acid group	16	665.29± 89.17[ab]	899.22± 91.57[ab]	11.742	0.000
F		29.733	38.966		
P		0.000	0.000		

Note: Compared with the model group, [a]P<0.05; compared with the 5-fluorouracil group, [b]P<0.05.

表 3 三组治疗第 4 周的移植瘤凋亡指数与血管总数对比

Table 3 Comparison of apoptosis index of transplanted tumors and total num ber of vessels in the four treatment groups

Groups	n	Apoptosis index(%)	Total blood vessels(n)
Model group	16	3.13± 0.24	6.59± 0.32
5-Fluouracil group	16	11.74± 1.13[a]	2.76± 0.18[a]
Coffee acid group	16	20.67± 2.14[ab]	1.13± 0.09[ab]
F		49.825	39.994
P		0.000	0.000

Note: Compared with the model group, [a]P<0.05; compared with the 5-fluorouracil group, [b]P<0.05.

2.4 血清 TNF-α 与 IL-6 含量对比

5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 4 周的血清 TNF-α 与 IL-6 含量低于模型组 (P<0.05)，咖啡酸组低于 5- 氟尿嘧啶组(P<0.05)。见表 4。

表 4 三组治疗第 4 周的血清 TNF-α 与 IL-6 含量对比(pg/mL)

Table 4 Serum TNF-α versus IL-6 content comparison at week 4 of the three treatment groups (pg/mL)

Groups	n	IL-6	TNF-α
Model group	16	35.81± 2.66	27.03± 2.10
5-Fluouracil group	16	16.02± 1.85[a]	14.49± 1.48[a]
Coffee acid group	16	8.08± 0.84[ab]	7.21± 0.52[ab]
F		29.755	21.652
P		0.000	0.000

Note: Compared with the model group, [a]P<0.05; compared with the 5-fluorouracil group, [b]P<0.05.

2.5 Bax、Caspase-3 蛋白相对表达水平对比

5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 4 周的移植瘤 Bax、Caspase-3 蛋白相对表达水平高于模型组(P<0.05)，咖啡酸组高于 5- 氟尿嘧啶组(P<0.05)。见表 5。

表 5 三组治疗第 4 周的移植瘤 Bax、Caspase-3 蛋白相对表达水平对比

Table 5 Comparison of relative expression levels of Bax, Caspase-3 protein at week 4 of the three groups

Groups	n	Bax	Caspase-3
Model group	16	0.98± 0.04	1.11± 0.18
5-Fluouracil group	16	2.48± 0.45a	3.18± 0.23a
Coffee acid group	16	5.68± 0.32ab	6.20± 0.53ab
F		32.854	41.752
P		0.000	0.000

Note: Compared with the model group, [a]P<0.05; compared with the 5-fluorouracil group, [b]P<0.05.

3 讨论

食管癌是发生于食管黏膜上皮组织的一种消化道恶性肿瘤，食管鳞状细胞癌为其主要类型，但是由于大部分食管癌患者在确诊时已属晚期，为此在临床上多采用化疗[15]。但是长期化疗的有效性作用有限，很难持续改善患者的预后[16]。比如 5-氟尿嘧啶是食管癌常用的化疗药物，但常可引起肝功能损害、骨髓抑制等毒副反应[17]。随着环境、人口老龄化、饮食、生活习惯等多种易感因素的变化，食管鳞状细胞癌的发病患者数逐渐增加。寻找有效的预防和治疗措施，改善食管癌的预后已得到了广泛应用[18]。食管鳞状细胞癌也是一种典型的血管富集的恶性肿瘤，血管新生是肿瘤转移、生长、浸润的重要基础[19]。

本研究显示 5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 2 周与第 4 周的体重高于模型组（P<0.05），咖啡酸组高于 5- 氟尿嘧啶组（P<0.05）；5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 2 周与第 4 周的肿瘤体积显著小于模型组（P<0.05），咖啡酸组也显著小于 5- 氟尿嘧啶组（P<0.05），表明咖啡酸在食管鳞状细胞癌裸鼠的应用能抑制移植瘤生长，促进恢复裸鼠体重，结合相关研究[20,21]从机制上分析，咖啡酸作为一种有机酸和酚酸类化合物，广泛存在于谷类、咖啡、水果、蔬菜等天然食品中，对多种恶性肿瘤具有治疗作用。且 Lubbers RJM[22]和 Shao B[23]研究表明：咖啡酸可降低肿瘤化疗后白细胞减少的严重度，并与 5- 氟尿嘧啶具有协同，可发挥更加有效的肿瘤增殖抑制作用，与本研究结果一致。另外，本研究中，5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 4 周的移植瘤凋亡指数高于模型组，血管总数显著低于模型组（P<0.05），咖啡酸组亡指数也显著高于 5- 氟尿嘧啶组，血管总数显著低于 5-氟尿嘧啶组（P<0.05），表明咖啡酸在食管鳞状细胞癌裸鼠的应用能提高凋亡指数，减少肿瘤血管总数，结合 Trumbeckas D[24]和 Westfall S[25]等研究分析其原因在于：咖啡酸主要是通过诱导细胞凋亡发挥抗肿瘤效应，从而具有抑制多种肿瘤细胞增殖、侵袭、转移等作用，且具有剂量依赖性。

食管癌的临床主要治疗方法为手术和化疗，其治疗效果相当有限[26,27]。咖啡酸广泛存在于各类植物中，具有较强的抗菌、抗病毒、升高白细胞、抗氧化能力，也具有祛痰、活血化瘀、镇咳等功效[28,29]。本研究显示 5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第 4 周的血清 TNF-α 与 IL-6 含量低于模型组（P<0.05），咖啡酸组低于 5- 氟尿嘧啶组（P<0.05），表明咖啡酸在食管鳞状细胞癌裸鼠的应用能抑制炎症因子的表达。Bax、Caspase-3 为经典的促凋亡蛋白，其中 Bax 为 Caspase-3 的上游基因，可促进 Caspase-3 活化[30]。本研究显示：5- 氟尿嘧啶组与咖啡酸组治疗第4 周的移植瘤 Bax、Caspase-3 蛋白相对表达水平高于模型组（P<0.05），咖啡酸组高于 5- 氟尿嘧啶组（P<0.05），表明咖啡酸在食管鳞状细胞癌裸鼠的应用能促进 Bax、Caspase-3 蛋白的表达。当前也有研究[31,32]表明：可通过抑制 EGFR 信号通路并减低肿瘤细胞的侵袭能力，并且抑制 HER2 的介导信号，防止胞外结构分裂，最终导致肿瘤细胞的凋亡，于本研究结果一致。

总之，咖啡酸在食管鳞状细胞癌裸鼠的应用能与 5- 氟尿嘧啶发挥协同作用，能通过上调 Bax、Caspase-3 蛋白的表达，促进移植瘤细胞凋亡，减少血管总数，抑制炎症因子的表达，从而抑制移植瘤生长，促进恢复裸鼠体重。

参 考 文 献（References）

[1] Li RZ, Li YY, Qin H, et al. ACTL6A Promotes the Proliferation of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cells and Correlates with Poor Clinical Outcomes[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14(10): 199-211

[2] 王亮,王明,李兴德,等.食管癌组织 CDC25B 的表达与临床病理参数及放疗敏感性的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(19): 3761-3765

[3] Lin D, Chen X, Tan L. The predictive value of microRNAs for pathological response after neoadjuvant treatment in esophageal squamous cell carcinoma: a systematic review [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(5): 420-423

[4] Fukahori M, Kato K, Taniguchi H, et al. Relationship between cervical esophageal squamous cell carcinoma and human papilloma virus infection and gene mutations[J]. Mol Clin Oncol, 2021, 14(2): 41-49

[5] Nishimura J, Deguchi S, Tanaka H, et al. Induction of Immunogenic Cell Death of Esophageal Squamous Cell Carcinoma by 5-Fluorouracil and Cisplatin[J]. In Vivo, 2021, 35(2): 743-752

[6] Ogata Y, Hatta W, Koike T, et al. Predictors of Early and Late Mortality after Endoscopic Resection for Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. Tohoku J Exp Med, 2021, 253(1): 29-39

[7] Sun X, Chen P, Chen X, et al. KIF4A enhanced cell proliferation and migration via Hippo signaling and predicted a poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(4): 512-524

[8] Suzuki T, Furukawa K, Funasaka K, et al. Long-Term Prognostic Predictors of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Potentially Indicated for Endoscopic Submucosal Dissection [J]. Oncologist, 2021, 102(4): 563-571

[9] Suzuki Y, Kikuchi D, Hoteya S, et al. Effectiveness of Chemoradiotherapy for Metachronous Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. Digestion, 2021, 102(4): 622-629

[10] Ahangarpour A, Alboghobeish S, Oroojan A A, et al. Caffeic acid protects mice pancreatic islets from oxidative stress induced by multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) [J]. Nanomaterials (Basel), 2021, 12(1): 77-85

[11] Du G, Choi SH, Lee DY, et al. Caffeic Acid Phenethyl Ester-Incorporated Radio-Sensitive Nanoparticles of Phenylboronic Acid Pinacol Ester-Conjugated Hyaluronic Acid for Application in Radioprotection [J]. ACS Omega, 2021, 22(12): 733-739

[12] Hallan S S. The Potential of Caffeic Acid Lipid Nanoparticulate Systems for Skin Application: In Vitro Assays to Assess Delivery and Antioxidant Effect[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 11(1): 567-569

[13] Hao R, Ge J, Ren Y, et al. Caffeic acid phenethyl ester mitigates cadmium-induced hepatotoxicity in mice: Role of miR-182-5p/TLR4 axis[J]. Nanomaterials (Basel), 2021, 207: 111578

[14] Chu L, Chen Y, Liu Q, et al. A Phase II Study of Apatinib in Patients with Chemotherapy-Refractory Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESO-Shanghai 11)[J]. Oncologist, 2021, 26(6): e925-e935

[15] Dai SL, Wei SS, Zhang C, et al. MTA2 promotes the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via EIF4E-Twist feedback loop [J]. Cancer Sci, 2021, 112(3): 1060-1074

[16] Hua XY, Bie XX, Cheng X, et al. High expression of CIN85 promotes proliferation and invasion of human esophageal squamous cell

carcinoma[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(1): 114-119

[17] Zhang L, Long X, Hu ZN, et al. An extremely atypical presentation of esophageal squamous cell carcinoma with pancreatic and hepatic metastases: A case report and overview of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(20): e25785

[18] Chidambaram S, Markar S R, Zhu Y, et al. Proteoglycans and their functions in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 12(7): 507-521

[19] Li H, Chu J, Jia J, et al. LncRNA LOXL1-AS1 promotes esophageal squamous cell carcinoma progression by targeting DESC1 [J]. J Cancer, 2021, 12(2): 530-538

[20] Kunisawa J, Negishi Y, Zhang L, et al. Paper-based Chemiluminescence Device with Co-Fe Nanocubes for Sensitive Detection of Caffeic Acid[J]. Pharmaceutics, 2021, 37(2): 293-299

[21] Li S, Pi J, Zhu H, et al. Caffeic Acid in Tobacco Root Exudate Defends Tobacco Plants From Infection by Ralstonia solanacearum[J]. Nutrients, 2021, 12(9): 690586

[22] Lubbers RJM, Dilokpimol A, Visser J, et al. Aspergillus niger uses the peroxisomal CoA-dependent β-oxidative genes to degrade the hydroxycinnamic acids caffeic acid, ferulic acid, and p-coumaric acid[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021, 105(10): 4199-4211

[23] Shao B. Caffeic Acid Phenyl Ester (CAPE) Protects against Iron-Mediated Cellular DNA Damage through Its Strong Iron-Binding Ability and High Lipophilicity[J]. Turk J Med Sci, 2021, 10(5): 781-789

[24] Trumbeckas D, Strazdauskas A, Trumbeckaite S, et al. Caffeic Acid Enhances the Anti-Leukemic Effect of Imatinib on Chronic Myeloid Leukemia Cells and Triggers Apoptosis in Cells Sensitive and Resistant to Imatinib[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 22(4): 789-796

[25] Westfall S, Caracci F, Zhao D, et al. Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety- and depressive-like behaviors[J]. Brain Behav Immun, 2021, 91(11): 350-368

[26] Zhang H, Ju L, Hu P, et al. Circular RNA 0014715 Facilitates Cell Proliferation and Inhibits Apoptosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13(9): 4735-4749

[27] Zhang H, Wang Y, Zhang W, et al. BAALC-AS1/G3BP2/c-Myc feedback loop promotes cell proliferation in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(3): 240-257

[28] Huang CH, Sheng ZG, Zhu BZ, et al. Venlafaxine Caffeic Acid Salt: Synthesis, Structural Characterization, and Hypoglycemic Effect Analysis[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 6(21): 13895-13903

[29] Jamali N, Mostafavi-Pour Z, Zal F, et al. Antioxidant ameliorative effect of caffeic acid on the ectopic endometrial cells separated from patients with endometriosis [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2021, 60(2): 216-220

[30] Wang B, Hua P, Wang R, et al. Inhibited MicroRNA-301 Restrains Angiogenesis and Cell Growth in Esophageal Squamous Cell Carcinoma by Elevating PTEN[J]. Nanoscale Res Lett, 2021, 16(1): 3-9

[31] Kamarauskaite J. Caffeic Acid Phenethyl Ester Protects Kidney Mitochondria against Ischemia/Reperfusion Induced Injury in an In Vivo Rat Model[J]. Anat Cell Biol, 2021, 10(5): 567-569

[32] 闫修友,马丽丽,刘丹玉,等.miR-202 通过靶向 EGFR 抑制 A549 细胞的增殖和侵袭[J].临床肺科杂志, 2019, 24(11): 2013-2019

(上接第 1063 页)

[20] 陈琪珍, 田淑娜, 陈雄. 丹黄祛瘀胶囊联合克林霉素治疗慢性盆腔炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 844-847

[21] 孟芳, 陈秀芹, 李巧云, 等. 丹黄祛瘀胶囊联合左氧氟沙星治疗慢性盆腔炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 464-467

[22] 吕伯中. 还少胶囊联合丹黄祛瘀胶囊治疗慢性盆腔炎 48 例临床观察[J]. 河北中医, 2013, 35(11): 1689-1690, 1691

[23] Arouche TDS, Martins AY, Ramalho TC, et al. Molecular Docking of Azithromycin, Ritonavir, Lopinavir, Oseltamivir, Ivermectin and Heparin Interacting with Coronavirus Disease 2019 Main and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 3C-Like Proteases [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2021, 21(4): 2075-2089

[24] 商威, 张立新. 丹黄祛瘀胶囊中药保护治疗盆腔炎性疾病后遗症临床研究[J]. 世界中医药, 2017, 12(10): 2362-2366, 2370

[25] 权祥菊. 丹黄祛瘀胶囊联合抗生素静脉滴注对气虚血瘀证盆腔炎性包块大小及血液流变的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(2): 315-317

[26] Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, et al. Interleukin-6, interleukin-1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis [J]. Fertil Steril, 2014, 101(1): 242-247

[27] 熊英, 马宏莲. 血清 IL-6, IL-8 与宫颈 sIgA 联合检测对女性慢性盆腔炎的诊断价值研究[J]. 转化医学杂志, 2019, 8(4): 218-221

[28] Hong IK, Kwon MJ, Nam SH, et al. Value of serum procalcitonin as an early predictor of antibiotic treatment response in inpatients with pelvic inflammatory disease (VALID)[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(5): 660-664

[29] 杜晓妍, 吴娇. 茯苓的化学成分和药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(5): 496-500

[30] 崔文燕, 刘素香, 宋晓凯, 等. 黄花败酱草和白花败酱草的化学成分与药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 482-488

[31] Sun H, Lin H, Ye H. Effect of comprehensive nursing intervention on serum inflammatory factors and quality of life in patients with pelvic inflammatory disease[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5): 5554-5560

[32] 李明, 林文革, 黄循夫. 活血行气方配合推拿治疗慢性盆腔炎气滞血瘀证 43 例[J]. 环球中医药, 2020, 13(12): 2170-2172