

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.01.037

模式识别受体介导炎症信号通路及人参属植物皂苷抗炎研究进展*

代艳文^{1,2} 袁 丁² 王 婷^{2△}

(1 三峡大学仁和医院 湖北 宜昌 443002; 2 三峡大学医学院 湖北 宜昌 443002)

摘要: 炎症是一种非常常见而又十分重要的基本病理过程, 临床表现为红、肿、痛, 其伴随着疾病的发生而产生, 同时又会加重疾病的发展, 有些甚至会产生恶性肿瘤。在炎症分子机制的研究中, 已发现多条重要的信号通路, 其中模式识别受体介导的炎症信号通路在很多疾病中都扮演着重要的角色, 基于这些重要的炎症信号通路中的关键分子筛选抗炎药物受到广泛关注。人参属植物是名贵的中药材, 具有很高的药用价值。我国人参属植物主要包括: 人参、三七、竹节参及其变种珠子参等。皂苷是人参属植物的主要活性成分之一, 药理研究显示其具有良好的抗炎效果。本文就此将近年来模式识别受体介导的炎症信号通路及人参属植物皂苷抗炎的研究成果进行总结, 为抗炎药物研究提供理论基础。

关键词: 模式识别受体; 炎症信号通路; 人参属植物皂苷; 抗炎

中图分类号: R967 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)01-163-04

Research Progress in Inflammation Signaling Mediated by the Pattern Recognition Receptors and Anti-inflammatory of Saponins from Panax Ginseng*

DAI Yan-wen^{1,2}, YUAN Ding², WANG Ting^{2△}

(1 Rehe Hospital of China Three Gorge University, Yichang, Hubei, 443002, China;

2 Medical College of China Three Gorges University Yichang, Hubei, 443002, China)

ABSTRACT: Inflammation is a very common basic pathological process, the clinical manifestations of red, swelling, and pain. It comes with the disease occurrence, development and will aggravate the disease, and some will even produce malignant tumor. In the study of molecular mechanism of inflammation, several signaling pathways have been found. The inflammatory signaling pathway mediated by pattern recognition receptor has played an important role in many diseases. Based on the key molecules in these important inflammatory signaling pathway, the screening of anti-inflammatory drugs has been widely concerned. Panax species is a valuable Chinese herbal medicine, it has very high medicinal value. China ginseng species include: Ginseng, Radix Notoginseng, Rhizoma Panacis Japonici and its variants Rhizoma Panacis Majoris etc. Saponin is one of the main active components of ginseng species, pharmacological researches show that it has good anti-inflammatory effect. In this paper, the recent research achievements of pattern recognition receptor mediated inflammatory signaling pathways and Panax plant saponin anti-inflammatory were summarized to provide the theoretical basis for the study of anti-inflammatory drugs.

Key words: Pattern recognition receptors; Inflammatory signaling pathway; Panax saponin; Anti-inflammatory

Chinese Library Classification(CLC): R967 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)01-163-04

前言

炎症, 是伴随多种疾病状态的一种共有的病理现象, 本质是机体对各种损伤性刺激的一种防御反应。引起炎症的因素很多, 包括: 物理性、化学性、生物性、坏死组织、机械性因子以及变态反应或者异常免疫反应。当机体受到这些因素的刺激后会产生模式识别受体, 它们能够识别相关分子模式, 启动下游相关信号通路。炎症需要精确调控的过程, 反应紊乱会造成组织损伤, 危害机体, 严重时危及生命。因此对于抗炎机制及抗炎

药物的研究已然成为科研工作者研究的热点。人参属植物是名贵的中药材, 具有很高的药用价值。皂苷是人参属植物的主要活性成分之一, 药理研究显示其具有良好的抗炎效果。本文综述近年来炎症信号通路及人参属植物皂苷抗炎的相关文献, 为人参属植物抗炎研究提供理论基础。

1 炎症信号通路

目前, 在多种致炎因素介导的炎症信号通路中研究较多的是生物致炎因素下机体产生的炎症防御反应。机体受到外界炎

* 基金项目: 三峡大学博士启动基金资助项目(KJ2009B077); 国家自然科学基金项目(31070314)

作者简介: 代艳文(1989-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 中药药理学研究, 电话: 0717-6397466, E-mail: dyw891122@163.com

△ 通讯作者: 王婷, E-mail: tingting0301@126.com

(收稿日期: 2014-06-11 接受日期: 2014-07-07)

性介质如内毒素、病毒等或内源性炎性介质如细胞因子、前列腺素等刺激后,会介导炎性细胞释放相关炎性因子,介导炎症反应,产生炎症,炎症的产生又会促进炎性因子的分泌,进而加重炎症反应,形成恶性循环。已发现生物致炎因素的主要模式识别受体包括 Toll 样受体 (TLRs)、NOD 样受体(NLRs)、RIG-I 样受体(RLRs)以及 DNA 受体。

1.1 TLRs 与炎症信号通路

TLRs 最显著的生物学功能即促进细胞炎性因子的合成及释放,介导炎症反应^[1]。TLRs 属于跨膜模式识别受体,主要含有 3 个部分:胞外部分是由串联的富亮氨酸重复序列(leucine-rich repeats, LRRs)构成,是结合配体的特异部位;跨膜部分富含半胱氨酸的结构域;胞内部分则是与白细胞介素-1(IL-1)受体胞内部分高度同源的结构域,即 Toll/IL-1 受体(Toll/interleukin-1 receptor, TIR),是 TLRs 信号传导的核心区域。TLRs 能够通过 TIR 结构域识别髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor88, MyD88)称 MyD88 依赖途径;或者识别 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adaptor inducing interferon- β , TRIF)称 TRIF 依赖途径,介导下游信号转导。MyD88 是一种激活炎症反应的常见的激动剂,TLRs 家族除 TLR3 外均含有 TIR 结构域^[2],因此除 TLR3 外,几乎所有的 TLRs 均能与之作用^[3],从而诱导下游介导核转录因子 κ B(Nuclear factor κ B, NF- κ B) 和促分裂素原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 信号通路,促进炎性因子的合成和释放。在 MyD88 依赖途径中,TLRs 识别 MyD88 后与 IL-1 受体衔接蛋白 (TIRAP)结合形成受体复合物,招募 IL-1 受体相关蛋白激酶 (IL-1R-associated kinases, IRAKs)家族 (包括 IRAK-1、2、4、M) 与该受体复合物结合,引起 IRAK-4 的磷酸化,从而使其从受体复合体上解离,结合于肿瘤坏死因子相关受体 6 (tumor necrosis factor receptor associated factors 6, TRAF6) 并使其活化。TRAF6 又可调控以下两条信号通路:① NF- κ B 途径:活化转化生长因子活化蛋白激酶 1 (transforming growth factor-activated kinase 1, TAK1)激活特异的 NF- κ B 抑制物(I κ B)激酶复合体,诱导 NF- κ B 抑制蛋白磷酸化,释放 NF- κ B 转移至核内,启动相关基因的转录;或通过羧基末端与 NF- κ B 诱导激酶(NIK)作用,使 NIK 过表达而活化特异的 I κ B 激酶复合体,诱导 NF- κ B 迁移至核内启动相关基因的转录;另外 TRAF6 还可直接激活 P13K 磷酸化,活化 AKT,进而诱导 NF- κ B 迁移至核内启动相关基因的转录。② MAPKs 途径主要包括 C-Jun 氨基端激酶 JNK、蛋白激酶 p38、信号调节激酶 ERK 信号通路,TRAF6 通过活化 TAK1 诱导 JNK、p38、ERK 磷酸化,促使下游转录因子 AP-1 转移致核内,介导相关因子表达。在 TRIF 依赖途径中,TLRs 通过识别 TRIF 和 TRIF 相关接头分子 (Trif-related adaptor molecule, TRAM),活化干扰素调节因子 3(interferon regulate factor-3, IRF-3)或 IRF-7,促使 IRF3/7 磷酸化后迁移至核内,诱导 IFN- β 基因的表达,进而影响 IFN 诱导基因的转录,产生一系列的炎性因子,导致血管通透性增加、体液渗出、淋巴细胞移到炎症部位,引起炎症反应。

1.2 NLRs 与炎症信号通路

NLRs 属于胞内模式识别受体,由三个不同的结构域组成: C 基端富含 LRRs, 识别配体;中间区域为核苷酸结合寡聚域

(NOD 结构域),介导自身寡聚反应;N 基端为功能域主要介导信号传递。根据 N 基端不同功能结构域将 NLRs 家族分为 5 个亚族: 半胱天冬酶募集结构域 (Caspase recruitment domain, CARD)、热蛋白结构域 (Pyrin domain, PYD)、杆状病毒细胞凋亡抑制蛋白重复序 (Baculovirus inhibitor of apoptosis protein repeats, BIR) 以及 NLRA 和 NLRX 亚家族^[4],其中研究较多的是 CARD、PYD 和 BIR 亚家族。CARD 亚家族包含 CIAT、I-PAF、NOD1~5 等,其中 NOD1 和 NOD2 信号通路比较完善,它们通过 CARD 结构域招募受体相互作用的蛋白激酶(receptor interacting protein, RIP)家族成员 RIP2(Ser/Thr 蛋白激酶,也称 RICK 或 CARDIAK),活化的 RIP2 能够直接结合核因子 κ B 抑制激酶 (inhibitor of NF- κ B kinase, IKK) 复合体,从而激活 NF- κ B 通路,另外活化的 RIP2 还可以在辅酶的条件下募集 TAK1, 激活特异的 I κ B 激酶复合体,从而介导 NF- κ B 和 MAPKs 通路,进而释放多种细胞因子和促炎性因子,主要包括 TNF- α 、IL-6、IL-1、IL-8 等。PYD 亚家族也称 NALP(NACHT, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing protein) 亚家族包括有 14 个成员:NALP1-14, 其中 NALP1、2、3、6、12 主要通过形成炎症小体发挥功能^[5-8]。NALP3 因识别的配体较多而研究最广泛。它们通过 NALP 蛋白、接头蛋白 ASC (apoptosis-associated speck-like protein)、半胱天冬酶 Caspase 等形成复杂的蛋白质复合物称为炎症小体 (inflammasome) 将 pro-Caspase-1 分子裂解成酶样活性分子,激活 Caspase-1,促进 IL-1 β 、IL-18、IL-33 的合成和释放,引发炎症反应。有文献报道,CARD 亚家族成员 IPAF 又称 NLRC4 也能形成炎症小体发挥功能^[9]。BIR 亚家族又称神经原性细胞凋亡抑制蛋白结合域(neuronal apoptosis inhibitory protein, NAIP) 亚家族,研究较多的 NAIP5 能通过接头蛋白 ASC 激活 Caspase-1,但 NAIP5 只含有 BIR 结构域不含 CARD 和 PYD 结构域,因此对于其如何激活 Caspase-1 将是个有趣的研究热点。

1.3 RLRs 与炎症信号通路

RLRs 家族能够识别进入细胞内的病毒核酸,属于膜内识别受体。主要包括 3 个成员:视黄酸诱导基因-1 (retinoic acid induced gene 1, RIG-I), 黑色素瘤分化相关基因 5(melanoma differentiation-associated gene5, MDA5) 和 LGP2 (laboratory of genetics and physiology-2)。RLRs 在结构上均含有 DExD/H 解旋酶区域;其中 RIG-I 结构最为完整,其 N 端含有 2 个 CARD, 为功能域主要是参与下游转导;C 端含有阻遏域(repressor domain, RD)。MDA5 不含 RD 结构,LGP2 则不含 CARD 结构,推测 LGP2 可能通过与 RIG-I 和 MDA5 异二聚化进行信号传导,一般认为其对 RIG-I 和 MDA5 介导的信号传导起着负调控作用^[10,11],但也有研究发现其起着正调控的作用^[12]。而 RIG-I 和 MDA5 信号通路则比较明确,它们通过识别 IPS-1(interferon- β promoter stimulator-1)也称 MAVS(mitochondrial antiviral signaling)、VISA (virus-induced signaling adapter)、Cardif (CARD adaptor inducing IFN- β)^[13-17], 招募 TRAF2/3/6、TRADD(TNF receptor-associated death domain)和 TANK 等激活蛋白激酶 IKK。经典的 IKK(IKK α 、 β 、 γ)能够磷酸化 I κ B,使其与 NF- κ B 解离,促进 NF- κ B 进入核内,引起炎性相关因子的表达;非经典的 IKK(TBK1、IKK ϵ)被激活后则在核小体组

蛋白 1(Nucleosome Assembly Protein 1, NAP1)和 TANK 的协同下,磷酸化 IRF3/7 并形成二聚体,迁移至核内,诱导 IFN- γ 的表达。

1.4 DNA 受体与炎症信号通路

DNA 受体包括 DAI (DNA dependent activation of interferon regulatory factor)、AIM2 和 RNA 聚合酶 III。其中 DAI 与 AIM2 与炎症有关,DAI 也称为 DLM1 和 ZBP1 (Z-DNA binding protein 1),C 端含有多个丝/苏氨酸磷酸化位点,主要参与信号的转导,能通过与 TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1)和 IRF3 形成复合物,介导 IFN- γ 的产生^[18],同时 C 端也可以通过与 RIP1 和 RIP3 形成复合物,介导 NF- κ B 的激活^[19]。AIM2 是一种新型的模式识别受体,主要存在与细胞质中,识别细菌和病毒的 DNA,是一种细胞质 DNA 传感器。在结构上 AIM2 氨基端包含一个 pyrin 区域,介导信号转导;羧基末端包含一个寡核苷酸/低聚糖结合位点区,能够识别 DNA(入侵的病原体的 DNA)。AIM2 能通过 pyrin 区与接头蛋白 ASC 的 CARD 结构域相互作用,以形成炎症小体的形式激活 Caspase-1,介导炎症反应。

因此,TLRs、NLRs、RLRs 和 DNA 受体均能介导 NF- κ B 通路。而除了 NF- κ B 通路外,DAI、TLRs 和 RLRs 还可以介导 IFN3/7 通路;TLRs 和 NLRs 介导 MAPKs 通路,NLRs 家族成员和 DNA 家族成员 AIM2 还可以通过形成炎症小体激活 Caspase-1,这些通路均可以诱导炎症因子的合成和释放,引发炎症反应,形成恶性循环。下面将其通路图绘制如下:

注:RLRs;RGI-1 样受体;TLRs;Toll 样受体;NLRs;NOD 样受体;IPS-1; β -干扰素启动刺激因子 1;TRAF2/3/6;肿瘤坏死因子相关受体 2/3/6;DAI;DNA 依赖性激活的干扰素因子;NAP1:核小体组装蛋白 1;TBK1:TANK 结合激酶 1;NF- κ B:核转录因子 κ B;IKKs;NF- κ B 抑制激酶;IRF3/7:干扰素调节因子 3/7;TRIF;IL-1 受体衔接蛋白;MyD88:髓样分化因子 88;IRAKs;IL-1 受体相关蛋白激酶;TAK1:转化生长因子活化蛋白激酶 1;MAPKs:促分裂素原活化蛋白激酶;TRIF; β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白;TRAM;TRIF 相关接头分子;RIP1/2/3:受体相互作用蛋白;AIM2:黑色素瘤缺乏因子 2;inflammasome:炎症小体;caspase-1:半胱天冬酶 1。

2 人参属皂苷抗炎研究

人参属植物具有很高的药用价值,因此一直都是科研工作者的研究对象,我国人参属植物主要包括人参、三七、竹节参以及竹节参变种珠子参等,其主要活性成分之一是皂苷,目前研究发现人参皂苷、三七总皂苷、竹节参总皂苷、珠子参总皂苷均有一定的抗炎效果。

2.1 人参皂苷抗炎研究

Xiao-Lai Yang 等^[20]采用结肠内注射 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)7 天诱导大鼠实验性结肠炎,探讨人参皂苷 Rd(GRD)的保护机制。实验结果显示,GRD 显著减轻 TNBS 诱导的炎症反应,表现为大鼠体重增加,结肠的重量/长度比降低,结肠的宏观和微观损伤评分降低,抑制 MPO 活性,降低炎症细胞因子和抑制 p38 和 JNK 的磷酸化。提示,人参皂苷 Rd 对实验性结肠炎可能的保护机制是通过调节 JNK 和 p38 通路抑制多种炎症

细胞因子。Yu-Mi Shin^[21]发现当 RAW264.7 受到 LPS 刺激后,NO 释放量是没有受到刺激时候的 4.4 倍,而分别用 10、20、50 μ M 人参皂苷 Rg3(20S)处理后,NO 释放量分别降低至 92%、86%、49%。表明人参皂苷 Rg3(20S)具有一定的抗炎效果。

2.2 三七皂苷抗炎研究

Yong Wang^[22]采用 18%烧伤面积小鼠作为研究对象,分别在烧伤后 0、2、6、12、24、48 小时分离收集小鼠巨噬细胞(peritoneal macrophage, PM Φ),利用 RT-PCR 检测 TNF- α mRNA 和 IL-10 mRNA 的表达;EMSA 检测 NF- κ B 活性;Western blot 检测 I κ B- α 表达,结果表明烫伤后,PM Φ 内 TNF- α mRNA 表达增加,12 小时达到高峰。同时,IL-10 mRNA 的表达下降,12 小时达到最低水平。NF- κ B 的活性明显激活,2 小时达到顶峰。I κ B- α 在 2 小时下调 24 小时上调。把烧伤 12 小时选为时间点进行体外干预,加入特定的 NF- κ B 抑制剂吡咯烷二硫代氨基甲酸酯(PDTC)和三七总皂苷,结果显示 TNF- α mRNA 表达和 NF- κ B 的活性均显著下降。提示,三七总皂苷可能通过抑制 NF- κ B 活性和 TNF- α mRNA 的表达发挥抗炎作用。

2.3 竹节参总皂苷抗炎研究

敖明章^[23]用巴豆油刺激小鼠耳廓后出现严重的炎症反应,给予竹节参总皂苷干预后发现各组均能明显减轻巴豆油所致小鼠耳廓的红、肿等症状,作用强度与剂量呈正相关,研究还发现,竹节参总皂苷组均能明显抑制冰醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性的增高,100 mg/kg 竹节参总皂苷组的抑制率可达 52.03%,作用强度与剂量呈正相关。

2.4 珠子参总皂苷抗炎研究

贺海波^[24]等建立 H₂O₂ 刺激心肌细胞产生氧化应激损伤模型,采用珠子参总皂苷进行干预,检测细胞培养液中炎症趋化因子 MCP-1、肿瘤坏死因子 TNF- α 和转化生长因子 TGF- β 1 含量变化。结果显示,与正常组相比,模型组心肌细胞培养液中 MCP-1、TNF- α 和 TGF- β 1 含量显著升高,具有显著差异;用珠子参总皂苷(100, 200 μ g/ml)干预后 MCP-1、TNF- α 和 TGF- β 1 含量显著降低,具有显著性差异,其中以珠子参总皂苷高剂量最为显著。提示,珠子参总皂苷具有一定的抗炎作用。

3 结论

综上所述,模式识别受体介导的炎症的信号通路错综复杂,而目前关于人参属植物皂苷抗炎研究尚浅,主要机制涉及到 NF- κ B 及 MAPKs 通路和其调控的相关炎症因子的表达。但是在炎症机制通路中,能够调控 NF- κ B 及 MAPKs 通路的上游分子很多,那么人参属植物皂苷是通过哪些上游分子调控下游信号通路及相关炎症因子释放还有待深入系统的研究。除此之外,人参属植物皂苷是否可以通过其他通路如炎症小体发挥抗炎作用,也有待进一步深入研究。因此,对炎症信号通路的深入系统研究必将成为人参属植物皂苷抗炎研究的另一焦点。

致谢:衷心感谢国家自然科学基金委和三峡大学博士启动基金的支持。

参考文献(References)

- [1] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. Cell, 2006, 124(4): 783-801
- [2] Ziyang Yang, Beihua Kong, David M, et al. TLRs, macrophages, and

- NK cells: Our understandings of their functions in uterus and ovary [J]. *International Immunopharmacology*, 2011, 11(10):1442-1450
- [3] O'Neil LA, Bowie AG. The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling[J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7:353-364
- [4] Ting JP, Lovering RC, Alnemri ES, et al. The NLR gene family: a standard nomenclature [J]. *Immunity*, 2008, 28:285-287
- [5] Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases [J]. *Cell*, 2004, 117(5):561-574
- [6] Elinav E, Strowig T, Kau Andrew L, et al. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis [J]. *Cell*, 2011, 145:745-757
- [7] Gregory I, Vladimer, Dan Weng, Sara W, et al. The NLRP12 Inflammasome Recognizes *Yersinia pestis* [J]. *Immunity*, 2012, 37 (1): 96-107
- [8] Stephen J Rubino, Thirumahal Selvanantham, Stephen E, et al. Nod-like receptors in the control of intestinal inflammation [J]. *Immunology*, 2012, 24: 398-404
- [9] Boyden ED, Dietrich WF. Nalp1b controls mouse macrophages susceptibility to anthrax lethal toxin [J]. *Nat Genet*, 2006, 38: 240-244
- [10] Venkataraman T, Valdes M, Elsby R, et al. Loss of DExD/H box RNA helicase LGP2 manifests disparate antiviral responses [J]. *J Immunol*, 2007, 178: 6444-6455
- [11] Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, et al. Shared and unique functions of the DExD/H-box helicases RIG-I, MGAS, and LGP2 in antiviral innate immunity [J]. *J Immunol*, 2005, 175: 2851-2858
- [12] Satoh T, Kato H, Kumagai Y, et al. LGP2 is a positive regulator of RIG-I and MDA5-mediated antiviral responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(4):1261-1262
- [13] Sun Q, Sun L, Liu HH, et al. The specific and essential role of MAVS in antiviral innate immune responses[J]. *Immunity*, 2006, 24: 633-642
- [14] Kawai T, Takahashi K, Sato S, et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(10): 981-988
- [15] Seth RB, Sun L, Ea CK, et al. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3 [J]. *Cell*, 2005, 122(5): 669-682
- [16] Xu LG, Wang YY, Han KJ, et al. VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN-beta signaling [J]. *Mol Cell*, 2005, 19 (6): 727-740
- [17] Meylan E, Curran J, Hofmann K, et al. Cardif is an adaptor protein in the RIG-I antiviral pathway and is targeted by hepatitis C virus [J]. *Nature*, 2005, 437(7062): 1167-1172
- [18] Takaoka A, Wang Z, Choi MK, et al. DAI (DLM1 / ZBP1) is a cytosolic DNA sensor and an activator of innate immune response [J]. *Nature*, 2007, 448 (7152): 501-505
- [19] Kaiser WJ, Upton JW, Mocarski ES. Receptor interacting protein homotypic interaction motif-dependent control of NF-kappaB activation via the DNA-dependent activator of IFN regulatory factors [J]. *J Immunol*, 2008, 181(9): 6427-6434
- [20] Xiao-Lai Yang, Tian-Kang Guo, Yan-Hong Wang. Ginsenoside Rd attenuates the inflammatory response via modulating p38 and JNK signaling pathways in rats with TNBS-induced relapsing colitis [J]. *International Immunopharmacology*, 2012, 12:408-414
- [21] Yu-Mi Shin, Hyun-Joo Jung, Woo-Yong Choi, et al. Antioxidative, anti-inflammatory, and matrix metalloproteinase inhibitory activities of 20 (S)-ginsenoside Rg3 in cultured mammalian cell lines [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40: 269-279
- [22] Yong Wang, Daizhi Peng, Wenhua Huang, et al. Mechanism of altered TNF- α expression by macrophage and the modulatory effect of *Panax notoginseng* saponins in scald mice [J]. 2006, 32: 846-852
- [23] 敖明章. 竹节参皂苷抗炎风湿作用机理研究 [D]. 湖北: 华中科技大学, 2012: 1-75
- Ao Ming-zhang. Study on anti-inflammatory effect of total saponins of *panax japonicus* on rheumatoid [D]. Hubei, Huazhong Science and Technology University, 2012: 1-75
- [24] 贺海波, 石梦琼, 罗涛等. 珠子参总皂苷减弱炎症应答和对 H_2O_2 诱导新生大鼠心肌细胞损伤的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(2): 50-54
- He Hai-bo, Shi Meng-qiong, Luo Tao, et al. Protective effects of total saponin from *Panacis majoris* rhizoma against H_2O_2 -induced apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes by attenuating inflammatory responses [J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2012, 28 (2): 50-54

(上接第 162 页)

- [15] Poole C J, Hiller L, Howard H C, et al. tAnGo: A randomized phase III trial of gemcitabine (gem) in paclitaxel-containing, epirubicin-cyclophosphamide-based, adjuvant chemotherapy (CT) for women with early-stage breast cancer (EBC)[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 28(Suppl1): 506
- [16] Swain S M, Tang G, Geyer CE, et al. NSABPB-38: Definitive analysis of a randomized adjuvant trial comparing dose-dense (DD) AC--P (paclitaxel (P) plus gemcitabine (G) with DD AC--P and with docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) in women with operable, node-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (Suppl1): 1000
- [17] Azria D, Belkacemi Y, Romieu G, et al. Concurrent or sequential adjuvant letrozole and radiotherapy after conservative surgery for early-stage breast cancer (CO-HO-RT): a phase 2 randomised trial[J]. *The Lancet Oncol*, 2010, 11: 258-265
- [18] Nakatani K, Matsumoto M, Ue H, et al. Erythema multiforme after radiotherapy with aromatase inhibitor administration in breast conservation treatment for breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2008, 15: 321-323
- [19] Vogel CL, Cobleigh M A, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 719-726
- [20] Bischof J, Ignatov A. The Role of Targeted Agents in the Treatment of Metastatic Breast Cancer [J]. *Breast Care (Basel)*, 2010, 5(3): 134-141