

乳腺癌患者中 miR-181a 与 ATG5 表达的临床意义及其对 MCF-7 细胞系自噬的调控作用*

刘婷婷 张志生 刘进宇 孔令霞

(河北北方学院附属第一医院乳腺外科, 河北 张家口 075000)

【摘要】 目的 探讨 miR-181a 与 ATG5 在乳腺癌患者中的表达情况, 深入研究其对 MCF-7 乳腺癌细胞系自噬的调控作用, 以揭示其在乳腺癌发展中的临床意义和潜在机制。方法 选取 2021 年 6 月—2022 年 9 月本院收治的 120 例乳腺癌患者作为疾病组, 以及 55 名健康体检者作为正常对照组。使用 qPCR 检测血清和组织中 miR-181a 和 ATG5 的表达。CCK-8 检测了 MCF-7 细胞增殖能力的变化, Western blot 检测 MCF-7 细胞自噬和凋亡相关蛋白的表达。流式细胞术检测 MCF-7 细胞各组凋亡率。结果 乳腺癌患者血清和组织中 miR-181a 的表达显著增加, 而 ATG5 表达显著降低 ($P < 0.01$)。miR-181a 的表达与乳腺癌的淋巴结转移、TNM 分期和肿瘤分化程度密切相关 ($P < 0.01$)。抑制 miR-181a 表达可以显著降低 MCF-7 细胞的增殖能力, 促进自噬相关蛋白 ATG5、LC3B 和 Beclin-1 的表达, 促进凋亡 BAX/BCL-2 蛋白比值的表达。结论 miR-181a 的上调与乳腺癌的临床特征相关, 可能作为潜在的标志物用于病情评估。此外 miR-181a 可能通过调节自噬和凋亡来影响乳腺癌细胞的增殖和存活, 有望为乳腺癌的诊断和治疗提供新的研究方向和临床应用前景。

【关键词】 乳腺癌; ATG5; 自噬; 凋亡; MiR-181a

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.007

The clinical significance of miR-181a and ATG5 expression in breast cancer patients and their regulation on autophagy of MCF-7 cell line

LIU Tingting, ZHANG Zhisheng, LIU Jingyu, KONG Linxia

(Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, 075000, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of miR-181a and ATG5 in breast cancer patients, and further study their regulatory effects on autophagy of MCF-7 breast cancer cell line, in order to reveal their clinical significance and potential mechanism in the development of breast cancer. **Methods** In this study, 120 patients with breast cancer admitted from June 2021 to September 2022 were selected as disease group and 55 healthy subjects were selected as normal control group. The expression of miR-181a and ATG5 in serum and tissues was detected by qPCR. CCK-8 was used to detect the changes in the proliferation ability of MCF-7 cells, and Western blot was used to detect the expression of autophagy and apoptosis-related proteins in MCF-7 cells. The apoptosis rate of MCF-7 cells in each group was detected by flow cytometry. **Results** The expression of miR-181a in serum and tissues of breast cancer patients was significantly increased, while the expression of ATG5 was significantly decreased ($P < 0.01$). The expression of miR-181a was closely related to lymph node metastasis, TNM stage and tumor differentiation ($P < 0.01$). Inhibition of miR-181a expression could significantly reduce the proliferation capacity of MCF-7 cells, promote the expression of autophagy related proteins ATG5, LC3B and Beclin-1, and promote the expression of apoptotic BAX/BCL-2 protein ratio. **Conclusion** The up-regulation of miR-181a is associated with the clinical characteristics of breast cancer and may be used as a potential marker for disease assessment. In addition, miR-181a may affect the proliferation and survival of breast cancer cells by regulating

基金项目: 河北省医学科学研究课题(20231418)

通讯作者: 张志生, E-mail: tianxin20041225@163.com

引用本文: 刘婷婷, 张志生, 刘进宇, 等. 乳腺癌患者中 miR-181a 与 ATG5 表达的临床意义及其对 MCF-7 细胞系自噬的调控作用[J]. 西部医学, 2025, 37(1): 33-38. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.01.007

autophagy and apoptosis. It is expected to provide a new research direction and clinical application prospect for the diagnosis and treatment of breast cancer.

【Key words】 Breast cancer; ATG5; Autophagy; Apoptosis; miR-181a

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,其发病率正呈现上升趋势,给全球公共卫生和医疗系统带来了重大挑战^[1]。尽管近年来乳腺癌的治疗方法有所进步,但其复发和耐药性仍是临床治疗的主要障碍。因此深入了解乳腺癌的分子机制并寻找新的治疗靶点成为了研究的重要方向,对提高乳腺癌患者的生存率和生活质量至关重要。microRNA (miRNA) 是一类小分子非编码 RNA, miRNAs 通过调控基因表达,影响细胞生长、分化和凋亡等生物学过程^[2]。在乳腺癌中,多个 miRNAs 已被发现与肿瘤的发生和发展相关,包括 miR-21、miR-155、miR-200 家族等^[3-5]。miR-181a 已被证实可在多种肿瘤中起到调控作用^[6],然而其在乳腺癌中的作用和机制尚不清楚。自噬是一个细胞内的降解过程,它涉及到细胞内部的蛋白质和细胞器的降解和再循环^[7]。近年来,自噬在乳腺癌的发生、发展和治疗中的作用受到了广泛关注。自噬在恶性肿瘤的生成和发展中也扮演着重要角色,其中一些与自噬有关的蛋白质如 Beclin1、Atg4C 和 ATG5 显示出抑制肿瘤的特性^[8]。Tekirdag 等^[9]研究发现,miR-181a 可以通过靶向 ATG5 来调控自噬,miR-181a 的过表达会减少 ATG5 蛋白和 mRNA 的表达水平,表明 miR-181a 是一种新的自噬调控通路。MCF-7 细胞系是乳腺癌的一个经典细胞模型,广泛用于研究乳腺癌的分子机制和药物筛选。因此本文拟探讨 miR-181a 与 ATG5 在乳腺癌发生、发展中的临床意义以及在乳腺癌细胞中的机制,希望深入了解乳腺癌的发病机制和寻找新的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 6 月—2022 年 9 月本院收治的 120 例乳腺癌患者作为乳腺癌组,55 名健康体检者作为正常对照组。乳腺癌组平均年龄(56.31±11.35)岁,正常对照组平均年龄(57.29±11.55)岁。2 组间的年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),其中乳腺癌组中高分化 39 例、中分化 51 例、低分化 30 例;Her-2 阳性 24 例、Her-2 阴性 96 例;淋巴结转移 37 例,无淋巴结转移 83 例;TNM 分期 I 期 45 例、II 期 36 例、III 期 30 例、IV 期 9 例;肿瘤直径≤3 cm 71 例,>3 cm 49 例。所有乳腺癌患者经组织病理学诊断,全部病例为首次确诊,未接受过手术、放化疗和生物学治疗,未合并其它原位肿瘤;正常对照组无乳腺相关疾病。上述 3 组均排除妊娠及哺乳妇女、自身免疫疾

病和临床资料不完整的研究对象。研究经本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 材料与试剂 清晨收集两组外周静脉血 5 ml,放入试管中。使用 4 °C 的离心机进行离心,获得上层的血清。将获得的血清转移到不含 RNA 酶的 EP 管中,储存在-80 °C 的冰箱中。术中分别取患者癌组织及其癌旁正常乳腺组织(距癌组织 3 cm 处),其中原位乳腺癌 50 例、浸润性乳腺癌 31 例和转移性乳腺癌 39 例,及癌旁组织标本 120 例。暂冻存于液氮后,转移至-80 °C 冰箱。乳腺癌细胞株 MCF-7 和正常乳腺细胞株 HBL-100,均为上海生命科学院细胞和生物化学研究所所提供。细胞培养的 1640 培养基和青链霉素购于美国 Sigma 公司;胎牛血清购于 GIBCO 公司;细胞裂解试剂 Trizol 购于中国上海翌圣生物有限公司;miR-181a-inhibitor、miR-181a-inhibitor-NC 质粒购于上海吉玛制药公司;细胞凋亡检测 Annexin V-FITC/PI 试剂盒购于江苏凯基生物公司;细胞增殖检测试剂盒 CCK-8 是购于日本同仁化学研究所;实时荧光定量 PCR 的 2×RealStar Fast SYBR qPCR Mix 和反转录试剂盒购于北京康润公司;蛋白表达检测的抗体(BAX、BCL-2、LC3B、Beclin-1、ATG5)均购于美国 Sigma 公司。

1.3 方法

1.3.1 荧光定量(qRT-PCR)总 RNA 用 Trizol 提取,将提取的 RNA 提取物反转录为 cDNA。进行实时定量 PCR。用于实时定量 PCR 的具体 miR-181a 引物序列如下:R-5'-GGGCAGCCTTAAGAGGA-3', F-5'-GGGCAGCCTTAAGAGGA-3'。U6 引物:R-5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3', F-5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'引物由上海生工生物有限公司合成。使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法测量 miR-181a 相对于 U6 的表达。

1.3.2 CCK-8 检测细胞增殖 使用 CCK-8 试剂测定细胞增殖,分为对照组、miR-181a-抑制物-NC 组和 miR-181a-抑制物组,将细胞以 2×10^4 个细胞/孔接种到 96 孔板中。在 24、48、72、96 h 后,用 CCK-8 试剂处理细胞并孵育 2 h。使用 Bio-Rad 酶标仪(Bio-Rad, Hercules, CA, USA)在 450 nm 波长下测量吸光度。

1.3.3 miR-has-miRNA-145 表达 载体构建及转染 将 MCF-7 和 HBL-100 细胞接种在 6 孔板中,根据制造商提供的说明,使用 Lipofectamine 2000 转染试剂

将 miR-181a-inhibitor 和 miR-181a-inhibitor-NC 转染到 MCF 细胞中,培养 48 h 后,收集细胞用于分析。

1.3.4 流式细胞术检测细胞凋亡 使用 Annexin-V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒检测凋亡细胞。获取处理后的 1×10^5 细胞,在避光下用 Annexin-V-FITC/PI 孵育 5 min。使用 FACSCalibur 流式细胞仪分析凋亡细胞。

1.3.5 蛋白质免疫印迹(Western Blot) 使用 RIPA 裂解液提取总蛋白。BCA 测定蛋白浓度,进行凝胶电泳,凝胶随后转移到 PVDF 膜上,一抗 4°C 过夜,二抗孵育 2 h。采用 ECL 测量信号。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,使用 *t* 检验和单因素方差分析,事后多重检验采用 LSD 检验确认各组数据之间的差异性,计数资料以百分率表示, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 miRNA-181a 在乳腺癌患者中的表达 miR-181a 在正常组中血液 mRNA 的表达量正常组为 1,乳腺癌组为 2.532 1,而癌旁组织和乳腺癌组织中的 mRNA 的表达量分别为 1 和 3.788 5,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

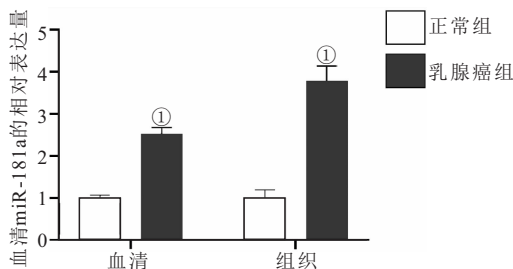


图 1 乳腺癌组血清和组织 miRNA-181a 的表达水平

Figure 1 Expression level of miRNA-181a in serum and tissue of breast cancer group

注:与对照组相比,① $P < 0.05$ 。

2.2 乳腺癌组织中 miR-181 和 ATG5 的表达量 与临床病理特征的关系 PCR 结果显示,原位、浸润性和转移性乳腺癌组织中的 miRNA-181a 相对表达量分别为 1.31、1.52 和 2.03,ATG5 mRNA 分别为 0.51、0.35 和 0.19,与癌旁组织(1.00)相比,差异均具有统计学意义($P < 0.001$),见图 2。通过 *t* 检验和 *F* 检验分析结果显示,乳腺癌组织中 miR-181 和 ATG5 的表达与淋巴结转移、TNM 分期及肿瘤分化程度有关($P < 0.05$),与患者肿瘤大小、Her-2 表达及年龄无关($P > 0.05$),见表 1。

2.3 miR-181a-inhibitor 质粒转染 MCF-7 细胞,ATG5 在 mRNA 及蛋白水平的变化 与人乳腺细胞

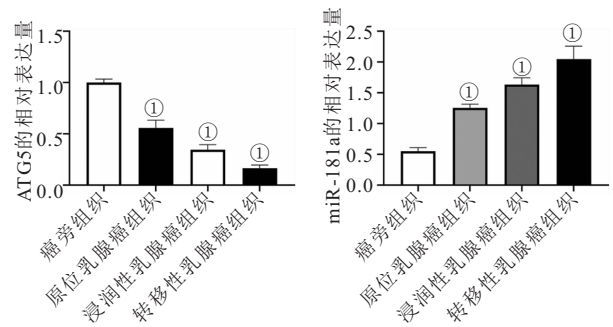


图 2 乳腺癌样本中 miRNA-181a 和 ATG5 mRNA 的相对表达量

Figure 2 Relative expression levels of miRNA-181a and ATG5 mRNA in breast cancer samples

注:与癌旁组织相比,① $P < 0.001$ 。

表 1 miRNA-181a 和 ATG5 mRNA 表达与乳腺癌患者的临床病理参数的关系($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Relationship between miRNA-181a and ATG5 mRNA expression and clinicopathological parameters in patients with breast cancer

项目	n	miRNA-181a	t/F	P	ATG5	t/F	P
年龄(岁)			0.72	0.468		0.426	0.670
≥55	67	1.63±0.29			0.52±0.14		
<55	53	1.59±0.31			0.53±0.11		
肿瘤大小(cm)			0.23	0.816		0.401	0.689
>3	71	1.61±0.46			0.71±0.13		
3	49	1.59±0.47			0.72±0.14		
淋巴结转移			7.94	<0.001		5.59	<0.001
有	37	2.78±1.23			0.31±0.19		
无	83	1.21±0.88			0.75±0.46		
TNM分期			9.57	<0.001		6.26	<0.001
I~II期	81	1.21±0.55			0.83±0.49		
III~IV期	39	3.45±1.96			0.33±0.12		
Her-2表达			0.27	0.786		0.27	0.783
阳性	24	1.63±0.29			0.73±0.20		
阴性	96	1.65±0.33			0.72±0.18		
分化程度			11.31	<0.001		13.7	<0.001
高分化	39	1.30±0.73			0.82±0.65		
中分化	51	1.72±1.11			0.53±0.42		
低分化	30	2.73±1.89			0.22±0.16		

(HBL-100)相比,乳腺癌细胞(MCF-7)miRNA-181a 的表达及显著升高($P < 0.01$),见图 3A。与对照组和 miRNA-181a-抑制物-NC 组相比,miRNA-181a-抑制物组 miRNA-181a 表达显著降低($P < 0.01$),对照组和 miRNA-181a-抑制物-NC 组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 3B。与对照组和 miRNA-181a-抑制物-NC 组相比,miRNA-181a-抑制物组 ATG5 在 mRNA 水平和蛋白水平显著上升($P < 0.05$),见图 3C、D。

2.4 miR-181a 对 MCF-7 细胞增殖的影响 通过 CCK-8 试验检测 MCF-7 细胞增殖能力的改变。结果

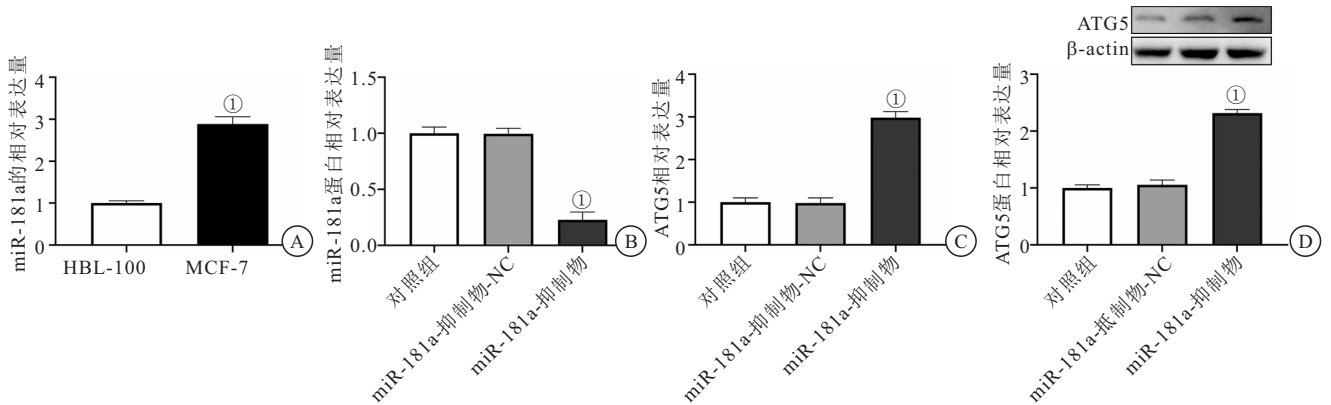


图 3 miR-181a-inhibitor 质粒转染及 ATG5 在 MCF-7 细胞中的表达

Figure 3 Mir-181a-inhibitor plasmid transfection and ATG5 expression in MCF-7 cells

注:A: miR-181a 在 HBL-100 和 MCF-7 细胞中的表达;B: MCF-7 细胞转染 miR-181a-inhibitor 后 miR-181a 的表达;C,D: MCF-7 细胞转染 miR-181a-inhibitor 后 ATG5mRNA 和蛋白的表达。与 HBL-100,对照组相比,① $P < 0.05$ 。

显示,与 miR-181a 对照组和 miRNA-181a-抑制物-NC 组相比,miRNA-181a-抑制物组细胞增殖能力明显受到抑制($P < 0.05$),见图 4。

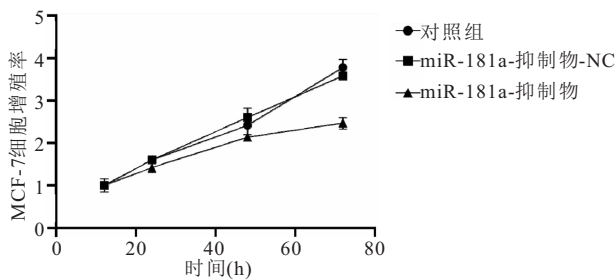


图 4 miR-181a 转染对 MCF-7 细胞增殖能力的影响

Figure 4 Effect of miR-181a transfection on proliferation of MCF-7 cells

2.5 miRNA-181a 对 MCF-7 细胞自噬和凋亡相关蛋白及凋亡率的影响(图 5) 与对照组相比,miR-181a-抑制物组 BAX 蛋白的表达显著增加($P < 0.01$),BCL-2 蛋白的表达显著降低($P < 0.01$),miR-181a-抑制物-NC 组则无显著差异($P > 0.05$),同时细胞凋亡率显著上升,见图 5B、D。与对照组相比,miR-181a-抑制物组 LC3B 和 Beclin-1 蛋白表达显著上升($P < 0.01$),miR-181a-抑制物-NC 组则无显著差异($P > 0.05$),见图 5C。

3 讨论

乳腺癌发病率和死亡率呈上升趋势,且年轻女性患病的趋势增加,这使得乳腺癌的防治形势依然严峻。乳腺癌的早期发现对病情预后至关重要,从正常乳腺导管上皮细胞到恶性肿瘤细胞的形成,涉及多个步骤和基因异常改变,探究具有早期诊断价值的异常基因,在提升乳腺癌患者预后方面具有重要的临床价值^[10]。miRNA 是一类约 22 个核苷酸长的内源性小 RNA,通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区结合,导致靶

mRNA 的降解或抑制其翻译,从而调控基因的表达,在细胞的生命过程和功能发挥中具有重要作用。miR-181 家族包含 4 个成员,其中人类 miR-181a 位于 1 号染色体,调控细胞的分裂和增殖^[11]。miR-181 在不同肿瘤中的表达具有不同的作用^[12]。研究表明在非小细胞肺癌中 miR-181 可通过靶向 CDK1 抑制癌细胞的增殖^[13],起到了抑癌基因的作用。然而在其他某些恶性肿瘤中,miR-181 则可能起到促进肿瘤发展的作用。如 miR-181 可通过靶向 DAX-1 促进前列腺癌肿瘤细胞的增殖^[14]。本研究发现乳腺癌血清和组织中 miR-181a 的表达量较对照组和癌旁组织上升($P < 0.05$),且转移性乳腺癌组织表达量最多(1:2.03)。表明 miR-181a 可能在乳腺癌的发生和发展中起着关键作用。此外 miR-181a 的表达水平与乳腺癌的临床病理特征相关,包括淋巴结转移、TNM 分期和肿瘤分化程度($P < 0.05$)。这提示 miR-181a 可能是乳腺癌的潜在标志物,可用于评估患者的病情和预后。

研究表明 miR-181a 的上调可能与癌细胞的增殖、侵袭和转移等多种生物学行为密切相关^[15]。本研究显示在乳腺癌组织中,miR-181a 的升高伴随着 ATG5 的降低。且 miR-181a-抑制物转染 MCF-7 细胞可使 ATG5 基因和蛋白的表达升高,ATG5 是编码自噬蛋白基因 5,在自噬的进程中协助自噬体的延长^[16]。其下降可能导致自噬的抑制。研究表明,ATG5 的异常表达与乳腺癌的发生和发展密切相关^[17]。miR-181a 可能通过抑制 ATG5 来促使自噬抑制,从而有助于乳腺癌细胞的增殖和存活。

本研究进一步证实了 miR-181a 对 MCF-7 细胞增殖和自噬的影响。miR-181a 抑制物转染后,细胞增殖能力受到抑制,而自噬活性升高。这些结果表明

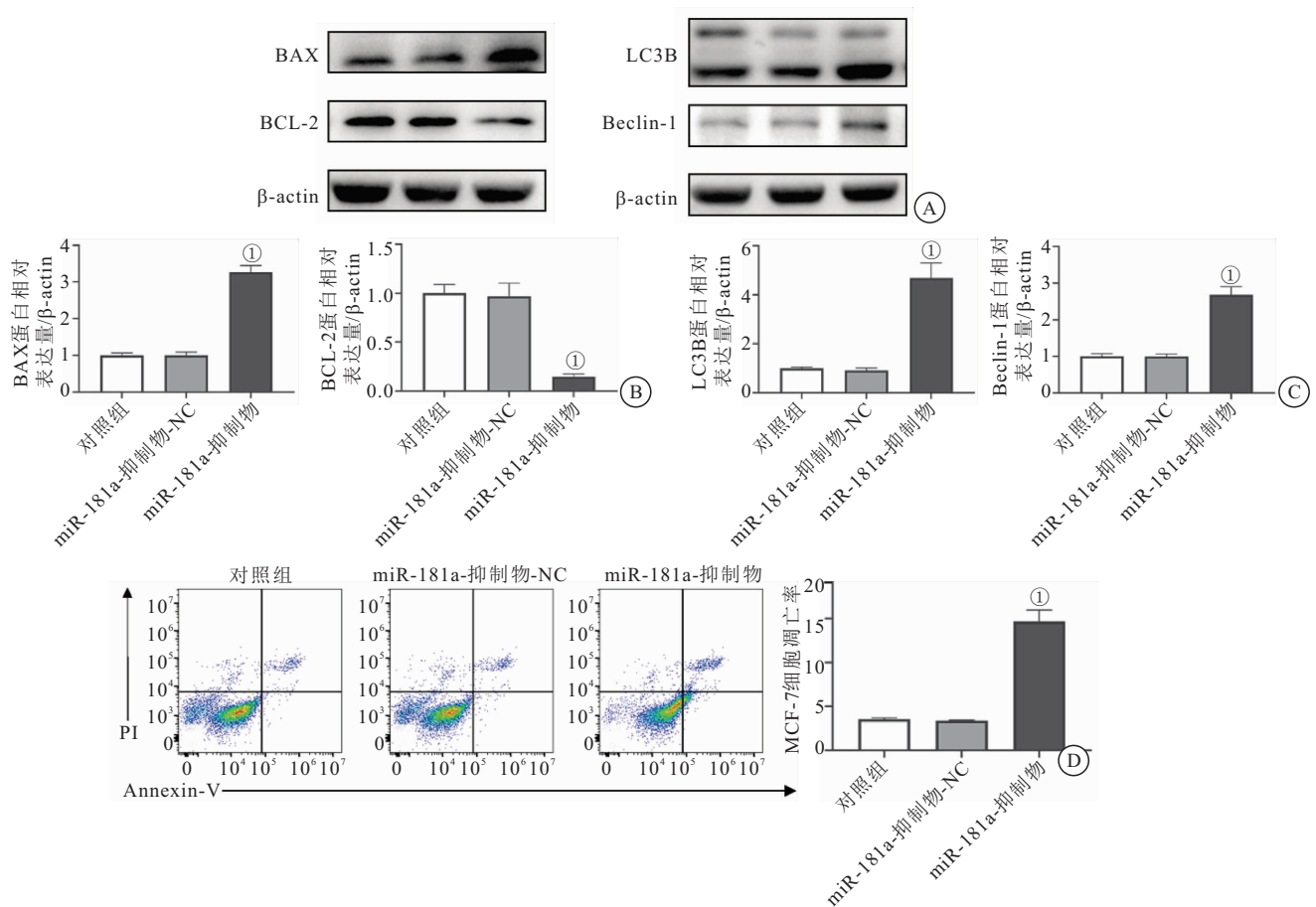


图 5 miR-181a 对 MCF-7 自噬和凋亡相关蛋白及细胞凋亡影响

Figure 5 Influence of miR-181a on autophagy and apoptosis of MCF-7

注:与对照组相比,① $P < 0.05$ 。

miR-181a 的上调可能有助于乳腺癌细胞的增殖和存活,部分原因是通过抑制自噬。自噬是一种细胞自我降解的过程,通常被认为对维持细胞稳态和抵抗癌症起着保护作用。因此,miR-181a 的上调可能有助于乳腺癌的发展。这与之前的研究结果一致^[18]。本研究结果还表明,miR-181a-抑制物转染后,MCF-7 细胞的凋亡率显著上升($P < 0.05$)。这与细胞自噬和凋亡之间的复杂相互作用有关。自噬和凋亡是两种不同的细胞死亡途径,它们在维持细胞生态平衡方面起着重要作用^[19]。细胞自噬是一把双刃剑,自噬可以抑制细胞凋亡,但是也可促进细胞凋亡^[20]。因此 miR-181a 的上调可能通过调节自噬和凋亡之间的平衡来影响乳腺癌细胞的生存和死亡。

4 结论

本研究的结果提示 miR-181a 可能在乳腺癌的诊断和治疗中具有潜在的临床应用前景。miR-181a 可以作为潜在的标志物,帮助诊断乳腺癌并评估患者的预后。此外 miR-181a 可能成为治疗靶点,通过调节 miR-181a 的表达水平来影响乳腺癌细胞的自噬和凋

亡,从而提高治疗效果。为进一步深入理解乳腺癌发生发展的分子机制提供了重要线索。

【参考文献】

- [1] 杜松丽,樊莉,陈茂山,等.基于生物信息技术筛选并分析激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗耐药相关基因[J].遵义医科大学学报,2023,46(1):65-72.
- [2] 张顺吉,朱洪宽,李超,等.异丙酚通过上调 miR-520a-3p 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路调控乳腺癌细胞[J].西部医学,2021,33(5):676-681.
- [3] WANG H, TAN Z, HU H, *et al.* microRNA-21 promotes breast cancer proliferation and metastasis by targeting LZTFL1 [J]. BMC Cancer, 2019,19(1):738.
- [4] WANG J, WANG Q, GUAN Y, *et al.* Breast cancer cell-derived microRNA-155 suppresses tumor progression via enhancing immune cell recruitment and antitumor function[J]. J Clin Invest, 2022,132(19):e157248.
- [5] FONTANA A, BARBARO R, DAMA E, *et al.* Combined analysis of miR-200 family and its significance for breast cancer [J]. Sci Rep, 2021,11(1):2980.
- [6] LI J, SHEN J, ZHAO Y, *et al.* Role of miR-181a-5p in cancer (Review)[J]. Int J Oncol, 2023,63(4):108.

- [7] ONORATI A V, DYCZYNSKI M, OJHA R, *et al*. Targeting autophagy in cancer[J]. *Cancer*, 2018,124(16):3307-3318.
- [8] JIN S, WHITE E. Role of autophagy in cancer: management of metabolic stress[J]. *Autophagy*, 2007,3(1):28-31.
- [9] TEKIRDAG K A, KORKMAZ G, OZTURK D G, *et al*. MIR181A regulates starvation- and rapamycin-induced autophagy through targeting of ATG5[J]. *Autophagy*, 2013,9(3):374-385.
- [10] CLARKE R, TYSON J J, DIXON J M. Endocrine resistance in breast cancer--An overview and update[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015,418(3):220-234.
- [11] ZHAI Z, MU T, ZHAO L, *et al*. MiR-181a-5p facilitates proliferation, invasion, and glycolysis of breast cancer through NDRG2-mediated activation of PTEN/AKT pathway[J]. *Bio-engineered*, 2022,13(1):83-95.
- [12] NEEL J C, LEBRUN J J. Activin and TGF β regulate expression of the microRNA-181 family to promote cell migration and invasion in breast cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2013,25(7):1556-1566.
- [13] SHI Q, ZHOU Z, YE N, *et al*. MiR-181a inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation by targeting CDK1[J]. *Cancer Biomark*, 2017,20(4):539-546.
- [14] TONG S J, LIU J, WANG X, *et al*. microRNA-181 promotes prostate cancer cell proliferation by regulating DAX-1 expression[J]. *Exp Ther Med*, 2014,8(4):1296-1300.
- [15] YANG L, MA Y, XIN Y, *et al*. Role of the microRNA 181 family in glioma development[J]. *Mol Med Rep*, 2018,17(1):322-329.
- [16] CHANGOTRA H, KAUR S, YADAV SS, *et al*. ATG5: A central autophagy regulator implicated in various human diseases[J]. *Cell Biochem Funct*, 2022,40(7):650-667.
- [17] PARK J W, KIM Y, LEE S B, *et al*. Autophagy inhibits cancer stemness in triple-negative breast cancer via miR-181a-mediated regulation of ATG5 and/or ATG2B[J]. *Mol Oncol*, 2022,16(9):1857-1875.
- [18] LIN J, CHEN X, SUN M, *et al*. Upregulation of microRNA-181a-5p increases the sensitivity of HS578T breast cancer cells to cisplatin by inducing vitamin D receptor-mediated cell autophagy[J]. *Oncol Lett*, 2021,21(4):247.
- [19] SORICE M. Crosstalk of Autophagy and Apoptosis[J]. *Cells*, 2022,11(9):1479.
- [20] ONORATI A V, DYCZYNSKI M, OJHA R, *et al*. Targeting autophagy in cancer[J]. *Cancer*, 2018,124(16):3307-3318.

(收稿日期:2023-10-24; 修回日期:2024-04-26; 编辑:张翰林)

(上接第 32 页)

- [6] 陈红风. 中医外科学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2016.
- [7] 林福程. 玉屏风散联合左西替利嗪治疗慢性荨麻疹疗效的 Meta 分析[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2022, 20(12): 127-129.
- [8] 张紫荆. 黄芪祛风汤联合左西替利嗪治疗慢性荨麻疹疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学,2022.
- [9] 余倩颖,肖敏,郭静,等. 健脾益气渗湿方联合枸地氯雷他定片对脾虚蕴湿型慢性荨麻疹患者的临床疗效[J]. *中成药*, 2023, 45(8):2561-2565.
- [10] HAYASHI T, FUJII T. Acute urticaria[corrected]-like lesions in allergen-unexposed cutaneous tissues in a mouse model of late allergic rhinitis[J]. *Int J Exp Pathol*, 2008, 89(3): 188-200.
- [11] 徐风,李代乾,张美恒,等. 基于自噬途径探讨当归饮子缓解 CU 模型小鼠过敏反应的效应机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(12): 56-63.
- [12] 马琳,吴景东. 慢性荨麻疹中西医治疗进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35(1): 44-47.
- [13] 安永铨,石璐,何昶昊,等. 基于“肺与大肠相表里”理论探讨肠道微生态与糖尿病的关系[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(8): 20-25.
- [14] 张良登,冯兴中,姜敏,等. 基于肺与大肠相表里的肺病患者肠道菌群特点研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(4): 19-23.
- [15] 郑秀丽,杨宇,郑旭锐,等. 从肺肠菌群变化的相关性探讨“肺与大肠相表里”[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(8): 2294-2296.
- [16] 邢艳玲. 盐酸左西替利嗪分散片对慢性荨麻疹患者的疗效评价[J]. *医学信息*, 2022, 35(14): 125-127.
- [17] 陈说,张帆,范艳飞,等. 膳食胆酸对营养性肥胖大鼠肠道炎症的改善及对肠道菌群中拟杆菌门与厚壁菌门比例的影响[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2022, 31(10): 1126-1131.
- [18] 苏玉顺,徐艳艳,卢一鸣,等. 柔性辟谷技术对慢性荨麻疹改善作用的初步研究[J]. *转化医学电子杂志*, 2017, 4(12): 20-25.
- [19] 任媛,张敏,殷翔,等. 肠道菌群对慢性荨麻疹患者血清炎症因子的影响[J]. *检验医学*, 2021, 36(5): 504-509.
- [20] 陈兆桂,于成功. Faecalibacterium prausnitzii 对实验性结肠炎中 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. *胃肠病学*, 2016, 21(11): 644-649.

(收稿日期:2023-10-11; 修回日期:2024-04-23; 编辑:张翰林)