

# 慢性炎症与肿瘤发生中 IL-6 的作用

冯彩琴<sup>1</sup>, 刘永琦<sup>1, 2</sup>, 骆亚莉<sup>1</sup>, 靳晓杰<sup>3</sup>, 石丹枫<sup>4</sup>, 李玲<sup>1</sup>, 李研<sup>1</sup>

(1. 甘肃中医药大学 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室, 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学 敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室, 兰州 730000; 3. 甘肃中医药大学 药学院, 兰州 730000; 4. 兰州大学 化学化工学院, 兰州 730000)

**摘要:** 炎症与肿瘤关系密切, 其中 IL-6 是参与炎症的主要细胞因子之一, 在各种慢性炎症性疾病及肿瘤环境中高表达, 在 IL-6 介导的 IL-6/白细胞介素 6 受体(interleukin 6 receptor, IL-6R)/信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路中 STAT3 是炎症与肿瘤之间的桥梁分子, 成为肿瘤发生、发展的关键节点。中医学认为炎症主要与虚、痰、瘀、毒等病理因素相关, 在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上, 痰瘀亢盛, 形成肿瘤。文章从中医药的角度, 结合现代医学及计算机辅助药物设计技术, 重点探讨慢性炎症与肿瘤发生中 IL-6 的作用, 以期指导慢性炎症所致肿瘤的中医药预防及治疗。

**关键词:** 白细胞介素 6; 炎症; 肿瘤; 中医药

**中图分类号:** R392.1

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-2478(2019)06-0495-05

对肿瘤的流行病学分析发现, 由炎症引起的肿瘤约占 15%<sup>[1]</sup>。炎症是生物在漫长进化过程中形成的抵御外来病原体的重要保护机制, 它可以有效修复损伤组织, 去除病原体。但在慢性炎症长期浸润下, 炎性细胞释放大量活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、细胞因子、趋化因子和生长因子等炎性介质, 改变细胞周围正常环境<sup>[2]</sup>, 使细胞发生 DNA 损伤<sup>[3]</sup>、原癌基因突变<sup>[4]</sup>、基因组不稳定<sup>[5]</sup>, 从而诱发癌变<sup>[6]</sup>。在免疫细胞释放的各种炎性因子中, IL-6 被认为是衔接炎症与肿瘤最核心的炎性因子<sup>[7]</sup>, 其分泌增加后可迅速活化 IL-6/白细胞介素 6 受体(interleukin 6 receptor, IL-6R)/信号转导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号通路, 诱导正常细胞向肿瘤细胞转化<sup>[2]</sup>。《素问·遗篇·刺法论》云:“正气存内, 邪不可干。”慢性炎症长期存在导致机体正气亏虚, 不能抵御外邪, 外加七情内伤、饮食劳倦、痰饮瘀血久滞而加速炎症恶性转

化, 形成肿瘤<sup>[8]</sup>。

## 1 IL-6 介导的炎症与肿瘤

IL-6 是免疫细胞、肿瘤相关细胞等多种细胞产生的一种相对分子质量为 26 000、由 185 个氨基酸组成的前炎性细胞因子<sup>[9-10]</sup>, 可通过受体途径发挥多种生物学活性<sup>[11]</sup>, 在细胞增殖和凋亡中起重要作用<sup>[12]</sup>。IL-6R 以相对分子质量为 80 000 的跨膜受体蛋白 mIL-6R 和相对分子质量为 55 000 的可溶性受体蛋白 sIL-6R 2 种形式存在<sup>[13]</sup>, 主要由 I 型细胞因子受体 CD126 和广泛表达于多种细胞的相对分子质量为 130 000 的  $\beta$  共享转导信号受体亚基 CD130 组成<sup>[14]</sup>。

1800 年, Galenus 率先提出炎症与肿瘤相关的假设, 认为长期炎症和组织损伤可导致肿瘤发生<sup>[15]</sup>。1863 年, Virchow 证实了 Galenus 的假设, 认为慢性炎症可诱导肿瘤的发生<sup>[16-17]</sup>。目前, IL-6 被认为是衔接炎症与肿瘤最为核心的细胞因子。自 IL-6 被发现以来, 人们对 IL-6 在炎症、免疫调节、造血、宿主防御、免疫自稳和组织再生的研究取得了重大进展, 其中最显著的是炎症与肿瘤<sup>[13]</sup>。IL-6 被归类为促肿瘤因子<sup>[18]</sup>, 在多种恶性肿瘤的基质中显著高表达, 其诱导的 Th17 可以通过调节多种信号传导途径, 包括凋亡、增殖、血管生成、侵袭和转移促进肿瘤发生<sup>[19]</sup>。此外, 还可通过

**收稿日期:** 2018-10-12

**基金项目:** 国家自然科学基金地区基金项目(81760804); 甘肃中医药大学研究生创新基金(CX2018-14)

**作者简介:** 冯彩琴(1990—), 女, 硕士生, 主要从事中西医结合防治肿瘤研究

**通信作者:** 骆亚莉(E-mail: 82709553@qq.com)

促进修复和诱导抗凋亡, 保护肿瘤细胞免于治疗诱导的 DNA 损伤、氧化应激和细胞凋亡<sup>[20]</sup>。有研究发现, IL-6 可加速 Kras 小鼠模型胰腺上皮内瘤变和胰腺导管腺癌发展<sup>[21]</sup>。在结直肠癌<sup>[22]</sup>、卵巢癌<sup>[23]</sup>及乳腺癌<sup>[24]</sup>患者的血清和肿瘤组织中 IL-6 呈高表达, 表明 IL-6 的表达水平与肿瘤大小、分期、转移、存活相关。

## 2 IL-6 介导的 Janus 激酶(janus kinase, JAK)/STAT3 信号通路与肿瘤

IL-6 与 IL-6R 结合后, 再结合 2 分子 gp130, 形成高亲和力复合物, 可激活不同的信号转导通路, 导致细胞恶性转化, 这些通路包括 JAK/STAT3、RAS/细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)<sup>[13]</sup>及磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)通路<sup>[25]</sup>等, 其中最重要的是 JAK/STAT3 信号通路(图 1)。这一信号转导维持和调控着正常机体的一系列生物学行为, 包括胚胎发育、程序性细胞死亡、先天性免疫、适应性免疫和细胞生长。同时, STAT3 的异常活化可导致多种疾病的发生<sup>[26]</sup>, 也可导致一些靶基因的激活, 这些靶基因与肿瘤细胞的血管生成<sup>[27]</sup>、增殖<sup>[28]</sup>及转移<sup>[25]</sup>密切相关。有学

者发现, STAT3 在肠上皮细胞中的缺失为实验性大肠癌提供了保护, 而过度激活促进了肠肿瘤的生长<sup>[29]</sup>。Wang 等<sup>[27]</sup>发现, IL-6 在肠癌和胃癌中高表达, 可诱导胃癌细胞系血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达, 并与其呈剂量依赖性。有学者发现, 前列腺癌组织中 IL-6R 表达量较正常组织高 8 倍, 并且在 82% 的人类前列腺肿瘤中观察到磷酸化的 STAT3<sup>[30]</sup>。Wang 等<sup>[31]</sup>发现, IL-6 激活 IL-6/JAK/STAT3 信号通路, 诱导 JAK2 和 STAT3 磷酸化, 磷酸化的 STAT3 信号通过影响参与细胞增殖的下游因子如生存素和上皮-间质转化的表达促进乳腺癌的进展。又有研究发现, 长期处于炎性环境的间充质干细胞(mesenchyma stem cell, MSC)生物学特性可能会发生改变, 甚至向肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts, TAF)异常分化<sup>[32]</sup>, 而 TAF 能通过 IL-6/STAT3/c-Myc 通路促进子宫内膜癌细胞的快速增殖, 并促进其侵袭和转移<sup>[33]</sup>。在肝癌、肺癌等肿瘤中也发现 STAT3 活性发生高频率的异常活化<sup>[34]</sup>。故 STAT3 有致癌基因类似的功能, 并且在炎症与肿瘤相互联系中起关键作用, 在促癌效应中扮演十分重要的角色<sup>[35]</sup>。

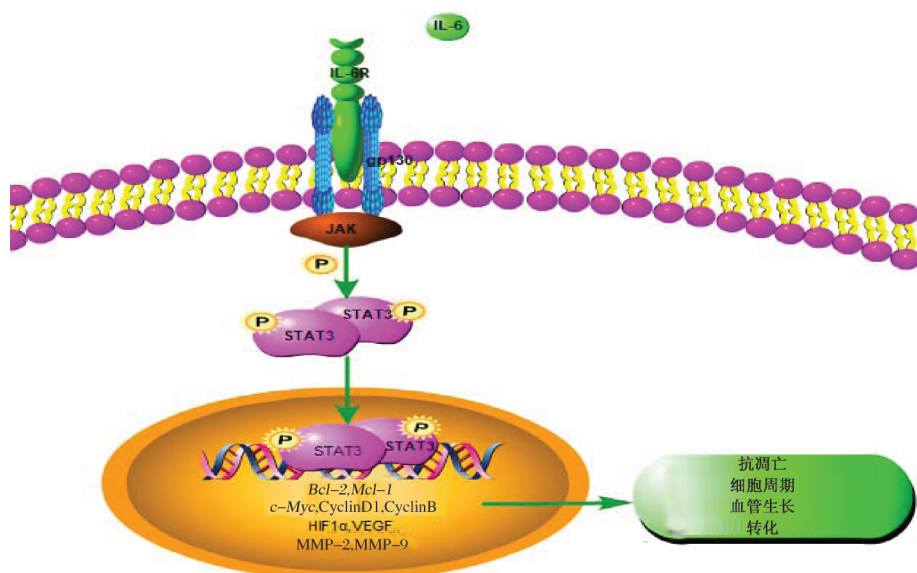


图 1 IL-6 介导的 JAK/STAT3 信号通路

注: *Bcl-2* 为 B 细胞淋巴瘤-2 基因; *Mcl-1* 为髓细胞白血病基因 1; *c-Myc* 为细胞-骨髓细胞瘤病毒致癌基因; *CyclinD1* 为细胞周期蛋白 D1(cell cycle protein D1); *CyclinB* 为细胞周期蛋白 B(cell cycle protein B); *HIF1α* 为低氧诱导因子 1α(hypoxia-inducible factor 1α); *MMP-2* 为基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2); *MMP-9* 为基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9)

IL-6 可引发多种致癌因子和信号转导, 除介导 JAK/STAT3 信号通路外, 还激活其他相关的

信号通路, 如激活 ERK/NF-κB 通路促进子宫内膜癌的增殖与进展<sup>[36]</sup>, 激活 Sonic hedgehog (Shh)/

Gli 信号通路促进白血病细胞增殖<sup>[37]</sup>, 激活 PI3K / 蛋白激酶 B 通路促进卵巢癌细胞增殖<sup>[38]</sup>。

### 3 中医对慢性炎症与肿瘤发生中 IL-6 作用的认识

一般炎症多表现为红、热、肿、痛, 在中医学中主要与风、火(热)、湿等病邪有关。慢性炎症往往无显著的临床表现, 主要与虚、痰、瘀、毒相关<sup>[39]</sup>。如果 IL-6 导致的慢性炎症长期存在, 可损伤机体气血津液, 变生为毒<sup>[40]</sup>。《金匱要典》云: “毒者, 邪气蕴蓄不解之谓。”毒邪日久, 消耗人体正气, 使正气亏虚, 气机运行不利, 气血津液涩滞不畅, 进而导致痰浊、瘀血等代谢产物在局部累积。《医宗必读积聚》云: “积之成也, 正气不足, 而后邪气踞之。”慢性炎症日久导致痰浊、瘀血的集聚, 相反, 痰浊、瘀血的长期集聚又可使机体毒邪(慢性炎症)更盛, 久而久之机体正气越虚, 六淫之邪趁机而入, 引起脏腑气血阴阳失调, 形成肿瘤<sup>[41]</sup>。

### 4 中医药对 IL-6 相关慢性炎症性肿瘤的防治

肿瘤的发生、发展与慢性炎症共同存在、相互促进, 对人类健康构成严重威胁, 因此在治疗时既要控制炎症, 也要抑制肿瘤。目前的研究思路主要是确定合适的抗炎及抗肿瘤靶点, 针对该靶点寻找高效低毒的药物活性成分。关于炎症相关性肿瘤, 目前已有大量靶向抑制 IL-6 治疗的研究<sup>[42]</sup>, 但以 IL-6R、JAK、STAT3 为靶点研发的药物用于临床试验的很少, 被批准上市的更少。(表 1)

中医药治疗疾病的特点在于整体性、平衡性、多系统、多靶点, 与肿瘤多因素、多环节的发病机制相吻合, 并且中药作用平稳、毒副作用小, 在顽固性慢性炎症治疗中有独特优势<sup>[43]</sup>。IL-6 相关慢性炎症长期存在使脏腑功能紊乱, 阴阳气血失调, 机体内的生理及病理产物集聚、郁结不解成毒。《素问·五常政大论》王冰注: 夫毒者, 皆五行标盛暴烈之气所为也。《成方便读》云: “毒者, 火邪之盛也。”毒邪久留不去耗伤人体正气, 导致病势迁延、病性虚实夹杂, 法则以扶正祛邪, 清热解毒为主。有研究发现, 扶正祛邪方药中一般具有提高机体免疫功能的有效成分, 通过增强人体自身免疫功能防止慢性炎症的恶性转化, 清热解毒类药具有直接抗炎作

用<sup>[44]</sup>, 但其发挥药效的具体物质基础仍不明确。计算机辅助药物设计具有直观、合理和便捷等特点, 在药物研究领域得到广泛使用, 并逐渐成为中药与现代化进程连接的桥梁。刘志强等<sup>[45]</sup>通过反向分子对接发现中药成分木犀草素、槲皮素、金雀异黄酮、表没食子儿茶素没食子酸酯、漆黄素等小分子表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂能直接或间接抑制表皮生长因子受体的表达, 从多个靶点、多种途径抑制肿瘤细胞的生长和扩散, 具有良好的抗肿瘤效果。Michaud-Levesque 等<sup>[46]</sup>研究发现, 植物来源的槲皮素能抑制 IL-6 引发的胶质母细胞瘤细胞的增殖和迁移。石文静等<sup>[47]</sup>研究发现, 中药复方消癌解毒方可以通过降低 IL-6 与 p-STAT3 的表达, 抑制 IL-6 / STAT3 信号通路, 最终使 CT26 荷瘤小鼠瘤组织发生凋亡。杨红等<sup>[48]</sup>研究发现, 益气活血方能缓解卵巢子宫内膜异位囊肿术后复发患者的临床症状, 缩小卵巢囊肿, 下调血清 IL-6 水平, 降低复发率, 并能改善患者的免疫功能, 但方中发挥药效的具体物质基础及起效机制尚不明确。因此, 把治疗炎症相关性肿瘤的药物从化学合成药转向天然产物是非常必要的。

### 5 展望

IL-6 作为慢性炎症环境中一个重要炎症因子, 其介导的信号通路在肿瘤的发生、发展中起重要作用, 尤其以 IL-6/JAK/STAT3 的作用最为显著, 其中 STAT3 作为慢性炎症介导肿瘤发展的关键节点, 可使慢性炎症导致的肿瘤处于持续活化状态。目前, 随着精准医学的提出, 肿瘤的靶向治疗成为研究的热点。中医强调“治未病”, 注重“未病先防、既病防变”的理念, 中医认为慢性炎症导致肿瘤形成是正邪交争, 邪气不去, 集聚成毒的过程, 以益气扶正、清热解毒为治疗原则, 因此, 在中医治疗慢性炎症性肿瘤的过程中可首选益气扶正及清热解毒药, 通过运用计算机辅助药物设计中的分子对接模块筛选出能与 IL-6/IL-6R 通路中关键节点蛋白稳定结合的中药小分子化合物, 然后进行生物活性检测, 最终筛选出具有活性的先导化合物, 进而为研发除 Tocilizumab 之外的更多靶向治疗药物提供新思路。

表1 以IL-6R、JAK、STAT3为靶点的相关药物

治疗靶点数据库	靶点	药物	药物研发阶段
TTDS00521	IL-6R	Tocilizumab	已上市
TTDS00521	IL-6R	Sarilumab	已上市
TTDS00521	IL-6R	SAR153191	二期临床试验
TTDNC00366	JAK	ASP015K	二期临床试验
TTDNC00366	JAK	Momelotinib	二期临床试验
TTDS00275	STAT3	Acitretin	二期临床试验
TTDS00275	STAT3	Atiprimod	二期临床试验
TTDS00275	STAT3	ISIS-STAT3RX	二期临床试验
TTDS00275	STAT3	RTA402	二期临床试验
TTDS00275	STAT3	AZD9150	一期临床试验

注: Tocilizumab为托珠单抗; Sarilumab为萨瑞鲁单抗; SAR153191为沙利鲁单抗; ASP015K为培氟替尼; Momelotinib为莫莫替尼; Acitretin为阿维A; Atiprimod为阿替莫德; ISIS-STAT3RX为奥西丁尼; RTA402为巴多克龙

## 参考文献

- [1] 范丽梅, 柳昀熠, 潘钰, 等. 炎症与肿瘤的关系研究进展[J]. 江汉大学学报(自然科学版), 2016, 44(5):432-437.
- [2] 沈政洁, 程海波, 沈卫星, 等. 肿瘤炎症微环境与“癌毒”病机相关性探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(1):14-17.
- [3] Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, *et al.* Crosstalk between DNA damage and inflammation in the multiple steps of carcinogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1808.
- [4] He XY, Xiang C, Zhang CX, *et al.* p53 in the myeloid lineage modulates an inflammatory microenvironment limiting initiation and invasion of intestinal tumors[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(5): 888-897.
- [5] 侯嘉杰, 孙倍成. STAT3:慢性炎症介导肿瘤发生和进展的关键节点[J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(1):69-78.
- [6] Caetano MS, Zhang HY, Cumpian AM, *et al.* IL6 blockade reprograms the lung tumor microenvironment to limit the development and progression of K-ras-mutant lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(11): 3189-3199.
- [7] Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. [J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(1):54-74.
- [8] 潘磊, 祝捷, 侯天降, 等. 炎症的恶性转化与伏邪[J]. 四川中医, 2017, 35(5):55-57.
- [9] Borthwick CR, Young LJ, McAllan BM, *et al.* Identification of the mRNA encoding interleukin-6 and its receptor, interleukin-6 receptor, in five marsupial species[J]. *Dev Comp Immunol*, 2016, 65:211-217.
- [10] Heo TH, Wahler J, Suh N. Potential therapeutic implications of IL-6/IL-6R/gp130-targeting agents in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15460-15473.
- [11] Li S, Fu X, Wu T, *et al.* Role of interleukin-6 and its receptor in endometriosis [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:3801-3807.
- [12] Yagi H, Kitagawa Y. The role of mesenchymal stem cells in cancer development [J]. *Front Genet*, 2013, 4: 261.
- [13] Mesquida M, Molins B, Llorenç V, *et al.* Targeting interleukin-6 in autoimmune uveitis. [J]. *Auto Immun Rev*, 2017, 16(10):1079-1089.
- [14] Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(5): 448-457.
- [15] Trinchieri G. Cancer and inflammation: An old intuition with rapidly evolving new concepts [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30:677-706.
- [16] Okada F. Inflammation-related carcinogenesis: Current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms[J]. *Yonago Acta Med*, 2014, 57(2): 65-72.
- [17] Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(Suppl 1): S79-S84.
- [18] Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, *et al.* IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions[J]. *Clin Sci*, 2012, 122(4):143-159.
- [19] Wilke CM, Kryczek I, Wei S, *et al.* Th17 cells in cancer: Help or hindrance? [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(5):643-649.
- [20] Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, *et al.* Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9):11553-11572.
- [21] Chen X, Tian J, Su GH, *et al.* Blocking IL-6/GP130 signaling inhibits cell viability/proliferation, glycolysis, and colony forming activity in human pancreatic cancer cells[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2019, 19(5): 417-427.
- [22] Chen L, Wang S, Wang Y, *et al.* IL-6 influences the polarization of macrophages and the formation and growth of colorectal tumor[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(25):17443-17454.
- [23] Wei LH, Chou CH, Chen MW, *et al.* The role of IL-6 trans-signaling in vascular leakage: Implications for ovarian hyperstimulation syndrome in a murine model. [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2013, 98(3):E472-E484.

- [24] Yao X, Huang J, Zhong H, *et al.* Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(2): 125-139.
- [25] Prystaz K, Kaiser K, Kovtun A, *et al.* Distinct effects of interleukin-6 classic and trans-signaling in bone fracture healing. [J]. *Am J Pathol*, 2017, 188(2): 474-490.
- [26] Song L, Turkson J, Karras JG, *et al.* Activation of Stat3 by receptor tyrosine kinases and cytokines regulates survival in human non-small cell carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22(27): 4150-4165.
- [27] Wang JL, He W, Liu J, *et al.* Association of IL-6 polymorphisms with gastric cancer risk: Evidences from a meta-analysis [J]. *Cytokine*, 2012, 59(1): 176-183.
- [28] 李海东, 裴正军. STAT3 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2011, 38(1): 3-5.
- [29] Tan FH, Putoczki TL, Stylli SS, *et al.* The role of STAT3 signaling in mediating tumor resistance to cancer therapy[J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(14): 1341-1353.
- [30] Solis-Martinez R, Cancino-Marentes M, Hernandez-Flores G, *et al.* Regulation of immunophenotype modulation of monocytes-macrophages from M1 into M2 by prostate cancer cell-culture supernatant via transcription factor STAT3[J]. *Immunol Lett*, 2018, 196: 140-148.
- [31] Wang L, Zhan X, Shen X, *et al.* P16 promotes the growth and mobility potential of breast cancer both *in vitro* and *in vivo*: The key role of the activation of IL-6/JAK2/STAT3 signaling[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 446(1-2): 137-148.
- [32] Kuniakova M, Oravcova V, Varchulova-Novakova Z, *et al.* Somatic stem cell aging and malignant transformation impact on therapeutic application[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2015, 20(5): 743-756.
- [33] Subramaniam KS, Omar IS, Kwong SC, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote endometrial cancer growth via activation of interleukin-6/STAT-3/c-Myc pathway[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 6(2): 200-212.
- [34] Cao F, Liu M, Zhang QZ, *et al.* Phactr4 regulates proliferation, migration and invasion of human hepatocellular carcinoma by inhibiting IL-6/Stat3 pathway. [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(16): 3392-3399.
- [35] Kishimoto T. IL-6: From its discovery to clinical applications [J]. *Int Immunol*, 2010, 22(5): 347-352.
- [36] Che Q, Liu BY, Wang FY, *et al.* Interleukin 6 promotes endometrial cancer growth through an autocrine feedback loop involving ERK-NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 446(1): 167-172.
- [37] Su YC, Li SC, Wu YC, *et al.* Resveratrol downregulates interleukin-6 stimulated sonic hedgehog signaling in human acute myeloid leukemia[J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2013, 14: 221-229.
- [38] Wang Y, Li L, Guo X, *et al.* Interleukin-6 signaling regulates anchorage independent growth, proliferation, adhesion and invasion in human ovarian cancer cells [J]. *Cytokine*, 2012, 59(2): 228-236.
- [39] 程海波, 沈卫星. 癌毒病机理论与炎癌转变[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(2): 243-246.
- [40] 袁嘉嘉, 孙志广. 论“炎-癌转化”的中医病因病机[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(1): 5-8.
- [41] 高小明. 扶正中药治疗恶性肿瘤免疫机制研究概况[J]. *湖南中医杂志*, 2014, 30(11): 171-173.
- [42] Rossi JF, Lu ZY, Jourdan M, *et al.* Interleukin-6 as a therapeutic target[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(6): 1248-1257.
- [43] 朱锐灵, 沈悦, 马飞鸿, 等. 分子对接技术在中药抗炎活性成分筛选和作用机制研究中的应用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 32(6): 497-506.
- [44] 沈瑾秋. 运用清热解毒法治疗慢性炎症相关病变的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [45] 刘志强, 王博龙. 基于 TCMSP 抗肿瘤中药小分子 EGFR-TKI 的研究[J]. *井冈山大学学报(自然科学版)*, 2018, 39(2): 87-92.
- [46] Michaud-Levesque J, Bousquet-Gagnon N, Béliveau R. Quercetin abrogates IL-6/STAT3 signaling and inhibits glioblastoma cell line growth and migration[J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(8): 925-935.
- [47] 石文静, 谭佳妮, 沈卫星, 等. 消癌解毒方对 CT26 荷瘤小鼠 IL-6/STAT3 信号通路的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(6): 1289-1292; 1345.
- [48] 杨红, 齐聪, 曾惠. 益气活血方治疗复发性卵巢子宫内膜异位囊肿的疗效及对 IL-2、IL-6 的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(2): 460-462.