

## 中药有效成分体外抗乳腺癌作用机制的研究进展

王晋慧, 吕邵娃, 李孟, 李永吉\*

(黑龙江中医药大学 黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 哈尔滨 150000)

**[摘要]** 乳腺癌主要发生于女性乳腺上皮组织,发病机制复杂而尚未明确,病死率高且呈逐年上升趋势,并且越来越年轻化,严重威胁女性健康,因此,寻找能高效低毒抗乳腺癌的药物迫在眉睫。乳房本非维持生命的必需器官,但癌细胞极易脱落转移,随着血液或淋巴液全身扩散是其导致死亡的主要原因,外科手术、放、化疗、分子靶向、内分泌治疗、免疫治疗等,因其毒副作用和较难控制癌细胞侵袭转移,具有一定的局限性。近年来,中药因其多途径、多靶点、毒副作用小等独特优势,得到国内外研究者的广泛研究和重视,并对具有抗乳腺癌活性的中药及其有效成分进行了大量相关的研究。该文通过查阅和筛选整理近10年国内外相关文献,以黄酮类、多酚类、生物碱、萜类等中药成分出发,以其体外抑制乳腺癌细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭迁移及黏附等作用机制为主要内容,以归纳总结其靶向作用的主要相关通路为辅,综述中药有效成分体外抗乳腺癌的作用机制的研究概况。中药有效成分的深入研究,有望为研制出高效靶向治疗乳腺癌的制剂提供参考,此后的相关研究中建议在深入挖掘中药有效成分的基础上,对作用于相同或相近通路、因子、蛋白质等的中药有效成分进行联合应用,结合中医药配伍理论,达到高效抗乳腺癌的效果。

**[关键词]** 中药有效成分; 乳腺癌; 体外; 作用机制; 信号通路

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0197-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201725

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200629.0949.005.html>

**[网络出版日期]** 2020-6-29 13:37

### Anti-breast Cancer Mechanism of Active Ingredients of Traditional Chinese Medicine *in Vitro*

WANG Jin-hui, LYU Shao-wa, LI Meng, LI Yong-ji\*

(Heilongjiang Provincial Key Laboratory for Basic Research on Pharmacodynamic Substances of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150000, China)

**[Abstract]** Breast cancer mainly occurs in woman's mammary epithelial tissues, with a complex and unclear pathogenesis. The mortality rate is high and increasing year by year, and the patients become younger and younger, which seriously threatens woman's health. Therefore, it's urgent to find high-efficiency and low-toxicity medicines against breast cancer. The breast is not an essential organ for life support, but the cancer cells can easily fall off and metastasize throughout the body with blood or lymph fluid. It's a main cause of death. Surgery, radiotherapy, chemotherapy, molecular targeting, endocrine therapy, immunity therapy have certain limitations due to serious toxicity and side effects and the difficulty in controlling the invasion and metastasis of the cancer cell. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has been widely studied and valued by researchers at home and abroad due to its unique advantages, such as multiple pathways, multiple targets, low toxicity and fewer side effects, and a lot of TCMs and their active ingredients with the anti-breast cancer activity have been studied by the researchers. Based on flavonoids, polyphenols, alkaloids, terpenes and other TCM ingredients, the mechanism in inhibiting breast cancer cell proliferation, inducing it apoptosis, inhibiting it

**[收稿日期]** 20191207(004)

**[基金项目]** 黑龙江中医药大学科研基金项目(2018xy04,2019MS04)

**[第一作者]** 王晋慧,在读硕士,从事中药传统剂型研究,E-mail:2892869764@qq.com

**[通信作者]** \*李永吉,博士,教授,从事中药传统剂型、新型给药系统研究,E-mail:liyongji2009@163.com

invasion and migration *in vitro* were taken as the main content, which was supplemented by the summary of main relevant signal pathways targeted by the ingredients. This study reviewed the mechanism of ingredients in suppressing breast cancer *in vitro* by viewing and screening relevant literature at home and abroad in the past 10 years. The in-depth study of effective ingredients of TCM is expected to provide a reference for the development of effective targeting preparations for treating breast cancer. On the basis of in-depth excavation of active ingredients of TCM, relevant studies in the future are suggested to apply the ingredients of TCM acting on the same or similar pathways, factors, proteins, and make use of the basic theory of TCM, so as to achieve the effect in against breast cancer.

**[Key words]** active ingredients of traditional Chinese medicine; breast cancer; *in vitro*; mechanism of action; signal pathway

乳腺癌可能是由心理因素、生活习惯、遗传因素、生殖因素和生长环境等多个因素诱发形成的一种全身性疾病<sup>[1]</sup>,有关报道称其与乳腺癌家族史、良性乳腺病病史、生育胎数、流产次数等呈相关性<sup>[2]</sup>。据2018年全球癌症统计结果显示,约1 810万新发癌症病例中,乳腺癌占11.6%;960万新发癌症死亡病例中,乳腺癌占6.6%;于女性癌症新发病例及死亡病例中均高居第1位;在我国女性患者中,乳腺癌的发病率高出其他癌症,形势严峻<sup>[3]</sup>。目前西医治疗乳腺癌以手术、放化疗、分子靶向、内分泌治疗及一些新辅助治疗等综合治疗为主<sup>[4]</sup>,但因其严重的毒副作用具有一定的局限性。而近年来,中药以其独特的优势在抗乳腺癌方面脱颖而出,能显著抑制肿瘤生长、抗肿瘤复发转移、逆转耐药性<sup>[5]</sup>以及调节机体免疫功能<sup>[6]</sup>,同时具有防治抗肿瘤药物所致心脏毒性的作用<sup>[7]</sup>,并且其多途径、多靶点的特点更能达到全身治疗的作用,这些优势是西医所不可及的。为了更科学合理地应用中医药防治肿瘤,研究人员从细胞、分子等更精细的层面积极探讨其治疗乳腺癌的作用机制。研究发现,中药有效成分在抗乳腺癌方面,主要通过调控相关信号通路、作用于细胞因子等影响乳腺癌细胞的生长增殖、迁移和侵袭能力、阻滞细胞周期等从而发挥抗乳腺癌作用。本文以中药有效成分体外抗乳腺癌细胞的作用机制为主,以其作用的重要信号通路为辅进行综述。

### 1 抗乳腺癌的中药有效成分及作用机制

目前,具有抗乳腺癌生物活性的中药有效成分已被广泛发现,本文将中药有效成分分为以下几类:黄酮类、多酚类、生物碱类、萜类以及其他(苯丙素类、多糖、醌类、甾体等),其治疗乳腺癌的作用机制包括抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力,诱导细胞凋亡,阻滞细胞周期,调控相关信号通路因子基因及其蛋白的表达等。

**1.1 黄酮类** 汉黄芩素可能通过降低细胞间黏附分子-1(ICAM-1),基质金属蛋白酶-2(MMP-2),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的表达水平,显著抑制乳腺癌细胞MDA-MB-231的生长与增殖,并抑制其迁移、黏附和侵袭<sup>[8]</sup>。高良姜素可以下调MDA-MB-231细胞中磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)及蛋白激酶B(Akt)的表达水平,阻断核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)p65的激活<sup>[9]</sup>,达到抑制癌细胞迁移侵袭的作用;还可通过调控凋亡相关蛋白的表达而诱导乳腺癌细胞凋亡<sup>[10]</sup>。淫羊藿素在浓度 $>1 \times 10^{-7} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,与浓度为 $1 \times 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的雌二醇联用能抑制MCF-7细胞的生长<sup>[11]</sup>。研究发现,藤黄酸可通过减少B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的表达来诱导MCF-7细胞凋亡<sup>[12]</sup>,同时对其端粒酶活性有较好的抑制作用<sup>[13]</sup>。陆彬彬等<sup>[14]</sup>研究发现新藤黄酸可以通过作用于线粒体途径和死亡受体途径诱导MCF-7细胞凋亡,抑制其增殖。槲皮素可呈剂量依赖性下调MDA-MB-231细胞中MMP-2,MMP-9的表达水平<sup>[15]</sup>。

**1.2 多酚类** 研究表明,姜黄素可以通过抑制细胞外信号调节蛋白激酶(Erk),NF- $\kappa$ B和p38磷酸化<sup>[16]</sup>,抑制微管的组装动力学<sup>[17]</sup>实现抑制MCF-7细胞增殖的作用,也可呈剂量依赖性抑制MDA-MB-231细胞的增殖,诱导细胞周期G<sub>2</sub>/M停滞,通过上调p21表达和Bcl-2相关X蛋白(Bax)/Bcl-2,诱导细胞凋亡,下调NF- $\kappa$ B p65<sup>[18]</sup>和MMP-9的蛋白表达水平<sup>[19]</sup>抑制MDA-MB-231细胞的迁移活性。高剂量姜黄素会剂量依赖性引起MDA-MB-231/人表皮生长因子受体2(Her2)细胞凋亡,这与聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶(PARP)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的裂解形式有关<sup>[20]</sup>。去甲氧基姜黄素通过调节MDA-MB-231细胞中的NF- $\kappa$ B来靶向作用于侵袭相关蛋白的表达,从而抑制细胞的侵袭性<sup>[21]</sup>。鼠尾草酚可能通过雌激素受体(ER) $\beta$ 途径

抑制乳腺癌 T47D 细胞的增殖作用<sup>[22]</sup>。小叶莲中的 Graphis lactone A 可以诱导 p53 上调, 激活 Caspase-3 通路, 调节 Bax/Bcl-2 以及下调 P-糖蛋白(P-gp) 的蛋白表达, 诱导 MCF-7 细胞凋亡<sup>[23]</sup>。白藜芦醇也能通过逆转转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ) 诱导的上皮细胞间质转化(EMT) 来抑制 MDA-MB-231 细胞的迁移<sup>[24]</sup>。

**1.3 萜类** 研究发现, 冬凌草甲素可能通过升高细胞内的活性氧水平, 下调 Bcl-2 的表达, 对 MDA-MB-231 细胞发挥明显的凋亡诱导作用<sup>[25]</sup>。雷公藤甲素诱导 MCF-7 细胞自噬可能与激活 Erk1/2 有关<sup>[26]</sup>, 抗乳腺癌细胞增殖作用与降低 ER $\alpha$ , ER $\beta$  的磷酸化密切相关<sup>[27]</sup>。川楝素可以抑制乳腺癌细胞的增殖并影响其糖酵解水平, 可能与下调丙酮酸激酶 M<sub>2</sub> 的表达有关<sup>[28]</sup>; 川楝素还可诱导 MDA-MB-453 细胞凋亡, 引起细胞 S 期阻滞<sup>[29]</sup>。三七皂苷 Ft1 通过调控 Akt 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) 通路抑制乳腺癌细胞增殖、迁移并促进其凋亡<sup>[30]</sup>。斑蝥素可抑制 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 细胞的增殖, 并诱导细胞凋亡, 该作用可能是通过抑制自噬基因 Beclin-1 的表达和自噬体的形成实现的<sup>[31]</sup>。穿心莲内酯能通过抑制环氧合酶-2(COX-2) 的表达, 灭活 p300 信号及通过血管内皮生长因子(VEGF) 途径抑制血管的生成, 进而抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭, 并诱导细胞凋亡<sup>[32]</sup>。甘草次酸通过抑制 p38 MAPK-转录因子活化蛋白 1 (AP1) 信号通路有效抑制乳腺癌的侵袭和转移<sup>[33]</sup>。重楼皂苷 I 通过增加线粒体 PTEN 诱导假定激酶 1 (PINK1) 水平诱导人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 凋亡<sup>[34]</sup>。党参内酯通过下调 runt 相关转录因子-2 (Runx-2) 的转录活性来抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的侵袭、迁移和转移<sup>[35]</sup>。

**1.4 生物碱类** 异长春花碱能够调控 MCF-7 和 MDA-MB-435 细胞的转移相关基因及蛋白质的表达, 抑制有关信号通路(TGF- $\beta$ , Akt, NF- $\kappa$ B 等), 从而显著抑制其黏附、侵袭能力<sup>[36]</sup>。辣椒碱, 又名辣椒素, 能显著抑制 MCF-7 细胞的迁移和侵袭能力, 其机制可能与下调细胞中沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 的表达以及 DNA 聚合酶  $\delta$  催化亚基基因 1 (POLD1) mRNA 表达水平有关<sup>[37]</sup>, 也能通过上调 p21, 下调人类免疫缺陷病毒短转录诱导物连接因子-1(FBI-1) 的表达水平, 实现对 MCF-7 细胞增殖的抑制作用<sup>[38]</sup>。小檗碱能通过靶向沉默肝配蛋白-B2 (Ephrin-B2) 基因发挥对乳腺癌 ZR-75-30 细胞增殖

和迁移的抑制作用, 此外小檗碱还可下调血管内皮细胞生长因子受体 2(VEGFR2) 和下游信号传导成员(Akt 和 Erk1/2) 的磷酸化, 进而下调 MMP-2 和 MMP-9 的表达<sup>[39]</sup>。研究发现, 用氧化苦参碱处理的 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞, 其周期被阻滞在 S 期, 并且氧化苦参碱还通过调控凋亡相关蛋白(例如 Caspase-3, Caspase-9 和 PARP) 而触发乳腺癌细胞的凋亡, 同时在氧化苦参碱处理的乳腺癌细胞中也观察到 Bcl-2/Bax 降低<sup>[40]</sup>。

**1.5 其他** 阿魏酸通过介导 MCF-7 中的 ER $\alpha$ , 调控肺腺癌转移相关转录本 1(MALAT1) mRNA 的表达, 影响细胞的增殖、迁移及侵袭<sup>[41]</sup>。迷迭香酸对 MDA-MB-231 细胞增殖和迁移的抑制性作用呈显著的剂量和时间依赖性, 通过下调细胞内 Bcl-2/Bax 诱导细胞凋亡<sup>[42]</sup>。牛蒡子苷元可以通过下调 MMP-2, MMP-9 和乙酰肝素酶的表达显著抑制 MDA-MB-231 细胞的体外迁移和侵袭<sup>[43]</sup>。黄芪多糖能通过调节 Bcl-2, Bax, Caspase-9, Caspase-7 的表达水平来诱导 MDA-MB-231 细胞发生凋亡<sup>[44]</sup>。天南星多糖可抑制 MDA-MB-231 细胞的增殖, 通过抑制 EMT 的发生, 降低细胞的侵袭及转移能力, 同时抑制 PI3K/Akt 通路的激活, 发挥抗乳腺癌作用<sup>[45]</sup>。大黄素通过下调 MMP-2, MMP-9 的表达以及降低 p38 和 Erk 活性来抑制 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭, 且该作用呈剂量依赖性<sup>[46]</sup>。芦荟大黄素可以抑制 MDA-MB-231 细胞的侵袭和迁移能力<sup>[47]</sup>。隐丹参酮具有显著的抗乳腺癌转移作用, 该作用可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 转录活性从而逆转 MDA-MB-231 细胞的上皮间质转化实现的<sup>[48]</sup>。总丹参酮通过线粒体途径显著抑制 MCF-7 的活力, 诱导其凋亡<sup>[49]</sup>。丹参酮 II<sub>A</sub> 可通过抑制 NF- $\kappa$ B, AP-1 的活性, 抑制 COX-2 的表达, 从而抑制乳腺癌细胞的增殖<sup>[50]</sup>。

## 2 基于调节细胞信号通路抗乳腺癌的中药有效成分

信号通路在乳腺癌的发生和发展中起着重要的作用, 是中药有效成分抗乳腺癌的主要靶点之一。近年来, 国内外相关研究人员对中药有效成分通过调控有关信号通路抗乳腺癌的作用开展了大量研究。这些信号通路主要包括 Bcl-2/Bax, 肾素同源蛋白 A(RhoA)/大肿瘤抑制基因 1(Lats1)/yes 相关蛋白(YAP), Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin), Notch-1, NF- $\kappa$ B, MAPK, PI3K/Akt, 雷帕霉素靶蛋白(mTOR), c-Jun 氨基末端激酶(JNK) 信号传导与转录活化因子(STAT) 信号通路等, 见表 1。

表1 中药有效成分抗乳腺癌细胞的相关信号通路

Table 1 Relevant signal pathways of active ingredients of traditional Chinese medicine against breast cancer cells

信号通路	有效成分	细胞系	作用机制	参考文献
Bcl-2/Bax	猪苓酮 A	MDA-MB-453	上调促凋亡蛋白 Bax, Bad, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2, Bcl-w	[51]
Akt/NF-κB	没食子酸乙酯	MDA-MB-231/MCF-7	下调 MMP-2, MMP-9	[52]
Akt/Erk/p38/JNK	扁蒴藤素	SKBR3	下调 Her2 mRNA	[53]
NF-κB/Erk	葛根素	MCF-7/MDA-MB-231	抑制脂多糖诱导的乳腺癌细胞迁移, 侵袭和粘附	[54]
RhoA/Lats1/YAP	白藜芦醇	MDA-MB-231/468	抑制乳腺癌细胞的浸润和侵袭	[55]
STAT3	莱菔素	MDA-MB-468/231	下调 Bcl-x1 和细胞周期蛋白 D <sub>1</sub> (cyclin D <sub>1</sub> ), 上调细胞内自噬标志蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)B	[56]
Wnt/β-catenin	飞燕草素	MDA-MB-231	原癌基因 c-myc, cyclin D <sub>1</sub> 和 MMP-7 蛋白下调	[57]
Notch-1	五味子乙素	MCF-7	Notch-1 及其下游分子 Hes-1, Hey-1 蛋白降低	[58]
	芍药苷	MCF-7	降低 Notch-1 和 Hes-1 mRNA	[59]
NF-κB	叶黄素	T47D	上调核因子 E2 相关因子 2(Nrf2) 及谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPx1) 及超氧化物歧化酶 2(SOD2)mRNA	[60]
	姜黄素	MCF-7/MDA-MB-231	抑制脂多糖诱导的 EMT 过程, 降低 E-钙黏蛋白(E-cadherin)	[61]
PI3K/Akt	紫花牡荆素	MDA-MB-231/4T1	下调 MMP-9, 抑制细胞的迁移和侵袭	[62]
	芒柄花黄素	MDA-MB-231/4T1	MMP-2, MMP-9 下调	[63]
	蝙蝠葛碱	MCF-7	下调 Bcl-2 mRNA, 增加 Bax, Caspase-3 mRNA 及 PTEN 蛋白水平	[64]
	橙皮素	MDA-MB-231	降低整合素(integrinβ <sub>3</sub> , integrinβ <sub>1</sub> )及 MMP-2, MMP-9	[65]
mTOR	二氢杨梅素	MDA-MB-231	抑迁移蛋白 E-cadherin 升高, 下调 MMP-2, MMP-9 及 p-mTOR 水平	[66]
	蒲公英萜醇	MCF-7	诱导乳腺癌细胞自噬	[67]
	竹节香附素 A	MDA-MB-231	抑制细胞的侵袭并诱导其凋亡	[68]
	黄芩素	MCF-7/4T1	上调 LC3-II/LC3-I, p-mTOR 降低, 诱导细胞自噬	[69]
	人参皂苷 Rd	MDA-MB-231	抑制肿瘤血管生成	[70]
	6-姜辣素	MCF-7/MDA-MB-231	磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶(p-AMPK)增加	[71]
	白藜芦醇	MCF-7	降低 mTOR 活性, 诱导细胞自噬	[72]
MAPK	川皮苷	MDA-MB-231	下调 MMP-2, MMP-9, 抑制细胞侵袭迁移	[73]
	红景天苷	MCF-7	下调 Bcl-2, Bax, Caspase-3, Caspase-8 和 Caspase-9 增加, 降低 MMP-2, MMP-9 及活性氧(ROS)	[74]
	色胺酮	MCF-7	增强 Erk 及 JNK 磷酸化, p-p38 MAPK 上调	[75]
	莪术二酮	HCC1937	下调 MMP-2 及 MMP-9 水平	[76]
	斑蝥素	MDA-MB-231	抑制乳腺癌细胞的生长和迁移	[77]
	羽扇豆醇	MCF-7	增强 Erk1/2, JNK 及 P38 MAPK 磷酸化, 抑制细胞增殖	[78]
	黄芪甲苷 IV	MDA-MB-231	抑制乳腺癌细胞的侵袭能力	[79]
	大黄素	MCF-7	上调 c-Jun 氨基末端激酶(JNK) 及 AP-1, 促进癌细胞凋亡	[80]

### 3 讨论

目前中药在抗肿瘤方面的研究的研究主要集中在黄酮类、多酚类、生物碱类、萜类等成分, 主要作用于 MAPK, mTOR, PI3K/Akt 等信号通路及其相关下游分子蛋白, 如凋亡相关蛋白 Bax, Bcl-2, Caspase-3 等, 在肿瘤细胞迁移和侵袭中发挥促进作用的 MMP-2, MMP-9, LC3B 等, 从而达到抑制细胞生长、增殖、迁移、黏附、增殖, 诱导细胞凋亡、自噬

等作用, 具有抗乳腺癌活性。中药多靶点、毒副作用小等优势在乳腺癌的治疗方面发挥了重要作用, 在抑制乳腺癌细胞致命的转移性、逆转抗乳腺癌药物耐药性、术后辅助治疗、减轻抗乳腺癌药物毒副作用等方面尤为突出。但现阶段对中药有效成分抗乳腺癌的研究尚存在诸多问题。目前抗乳腺癌中药有效成分的研究较大程度的停留在体外细胞及动物模型实验研究阶段。中药及中药有效成分

的多靶点、多途径的特性,预示其不仅仅对某单一信号通路有调控作用,且信号通路本身存在交叉互话,目前大部分研究只证明了中药有效成分对单一信号通路的影响,具有局限性。现阶段大多研究中中药有效成分抗乳腺癌活性实验仍处于体外细胞水平,而对体内生物活性研究有所欠缺。综上,未来应加强研究中中药有效成分抗乳腺癌的不同信号通路间的联系,深入体内作用机制的研究,探寻新的信号通路及作用靶点,寻求与中医基础理论的共鸣,为乳腺癌的治疗提供参考。

#### [参考文献]

[1] 师金,梁迪,李道娟,等. 全球女性乳腺癌流行情况研究[J]. 中国肿瘤,2017,26(9):683-690.

[2] 张伟,张蕾. 乳腺癌危险因素分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(21):178-179.

[3] 马丹丹,刘坤,齐晓伟. 2018年全球癌症统计:乳腺癌发病和死亡人数统计[J]. 中华乳腺病杂志:电子版,2018,12(6):375.

[4] 李凡,任国胜. 乳腺癌诊治现状与展望[J]. 中国普外基础与临床杂志,2020,doi:cnki.net/kcms/detail/51.1505.R.20191105.1125.016.

[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] 崔益雯,王杰,陈腾. 中药调节肿瘤免疫应答的研究进展[J]. 肿瘤,2019,39(8):674-679.

[7] 李艳阳,孙海燕,姜战胜,等. 中医药防治抗肿瘤药物心脏毒性的研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(11):1602-1606.

[8] 黄恺飞,庄媛,黄亦琦,等. 汉黄芩素抑制乳腺癌细胞增殖及侵袭的实验研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(8):1485-1489.

[9] 许奕夫,姚鑫. 高良姜素抑制乳腺癌转移作用机制研究[J]. 中草药,2016,47(10):1731-1739.

[10] 罗焱,尤朋涛,杨敏,等. 高良姜素诱导人乳腺癌细胞MCF-7凋亡的研究[J]. 中药新药与临床药理,2017,28(2):151-154.

[11] 胡蕾蕾,段小群,卢曦,等. 淫羊藿素对雌激素依赖性乳腺癌MCF-7细胞作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(14):155-158.

[12] GU H, RAO S, ZHAO J, et al. Gambogic acid reduced bcl-2 expression via p53 in human breast MCF-7 cancer cells[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(12):1777-1782.

[13] 梁小庆,俞军. 藤黄酸对乳腺癌细胞MCF-7细胞端粒酶活性及其逆转录酶hTERT mRNA表达的抑制作

用研究[J]. 实用老年医学,2012,26(6):483-486.

[14] 陆彬彬,刘新姿,王娟,等. 新藤黄酸抑制人乳腺癌细胞株MCF-7增殖的实验研究[J]. 临床肿瘤学杂志,2012,17(8):691-694.

[15] 孙怡,顾君. 槲皮素抑制乳腺癌细胞迁移侵袭及分子机制研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(6):1144-1150.

[16] 周钱梅,苏式兵,张辉,等. 姜黄素对乳腺癌MCF-7细胞信号传导通路相关蛋白激酶的调节作用[J]. 中药材,2009,32(5):728-732.

[17] BANERJEE M, SINGH P, PANDA D. Curcumin suppresses the dynamic instability of microtubules, activates the mitotic checkpoint and induces apoptosis in MCF-7 cells[J]. FEBS J, 2010, 277(16):3437-3448.

[18] SU C. Curcumin inhibits proliferation and migration by increasing the Bax to Bcl-2 ratio and decreasing NF-kappa Bp65 expression in breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. Int J Mol Med, 2009, 23(4):469-475.

[19] 亓小改,韩翔,郝娟芝,等. 姜黄素抑制乳腺癌细胞增殖与侵袭机制探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2018,25(17):1211-1216.

[20] SUN S H, HUANG H C, HUANG C, et al. Cycle arrest and apoptosis in MDA-MB-231/Her2 cells induced by curcumin[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 690(1/3):22-30.

[21] YODKEEREE S, AMPASAVATE C, SUNG B, et al. Demethoxycurcumin suppresses migration and invasion of MDA-MB-231 human breast cancer cell line[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 627(1-3):8-15.

[22] 赵丕文,LEE D Y W, MA Z H Z, 等. 鼠尾草酚抗乳腺癌细胞增殖活性及其雌激素受体亚型介导和调节机制的研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(17):3344-3348.

[23] 高美玲,孙彦君,冯卫生,等. 小叶莲中graphis lactone A的分离制备及其抗肿瘤作用机制研究[J]. 中草药,2018,49(1):167-172.

[24] SUN Y, ZHOU Q M, LU Y Y, et al. Resveratrol inhibits the migration and metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer by reversing TGF- $\beta_1$ -induced epithelial-mesenchymal transition [J]. Molecules, 2019, 24(6):E1131.

[25] 齐琦,张配,李其响,等. 冬凌草甲素诱导三阴乳腺癌MDA-MB-231细胞凋亡及对细胞内活性氧水平的影响[J]. 中国中药杂志,2017,42(12):2361-2365.

[26] 高欢,曲晓宇,张月明,等. Erk信号传导通路在雷公藤甲素诱导人乳腺癌MCF-7细胞自噬与凋亡中的影响[J]. 中国医院药学杂志,2018,38(9):930-933.

- [27] 潘国凤, 高建莉, 张奇, 等. 雷公藤甲素通过抗ER磷酸化抑制小鼠4T1乳腺癌增殖作用研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4129-4133.
- [28] 王红磊, 肖奕, 武力, 等. 川楝素调节丙酮酸激酶M2抑制乳腺癌糖酵解[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(7): 177-183.
- [29] 蔡锦威, 汤海标, 邵喜英, 等. 川楝素对乳腺癌细胞的生长抑制作用[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(4): 342-345.
- [30] 邱水平, 李鸿丽, 石海莲, 等. 三七皂苷Ft1抑制乳腺癌细胞增殖、迁移及促进凋亡的机制研究[J]. 药学报, 2016, 51(7): 1091-1097.
- [31] LI H C, XIA Z H, CHEN Y F, et al. Cantharidin inhibits the growth of triple-negative breast cancer cells by suppressing autophagy and inducing apoptosis *in vitro* and *in vivo*[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(5): 1829-1840.
- [32] PENG Y, WANG Y, TANG N, et al. Andrographolide inhibits breast cancer through suppressing COX-2 expression and angiogenesis via inactivation of p300 signaling and VEGF pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 248.
- [33] WANG X F, ZHOU Q M, LU Y Y, et al. Glycyrrhetic acid potently suppresses breast cancer invasion and metastasis by impairing the p38 MAPK-API signaling axis [J]. Expert Opin Ther Targets, 2015, 19(5): 577-587.
- [34] LI G B, FU R Q, SHEN H M, et al. Polyphyllin I induces mitophagic and apoptotic cell death in human breast cancer cells by increasing mitochondrial PINK1 levels[J]. Oncotarget, 2017, 8(6): 10359-10374.
- [35] WANG W, CHEN B, ZOU R, et al. Codonolactone, a sesquiterpene lactone isolated from *Chloranthus henryi* Hemsl, inhibits breast cancer cell invasion, migration and metastasis by downregulating the transcriptional activity of Runx2[J]. Int J Oncol, 2014, 45(5): 1891-1900.
- [36] 马一平. 异长春花碱抑制人乳腺癌细胞转移侵袭的作用及其机制[J]. 中草药, 2013, 44(13): 1786-1792.
- [37] 毛岸云, 陈茂剑, 覃庆洪, 等. 辣椒碱通过下调SIRT1表达抑制乳腺癌MCF-7细胞的迁移和侵袭[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 94-99.
- [38] 陈茂剑, 杨伟萍, 覃庆洪, 等. 辣椒碱对乳腺癌MCF-7细胞增殖及p21和FBI-1表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 102-106.
- [39] MA W, ZHU M, ZHANG D, et al. Berberine inhibits the proliferation and migration of breast cancer ZR-75-30 cells by targeting Ephrin-B2 [J]. Phytomedicine, 2017, 25: 45-51.
- [40] WU J, CAI Y, LI M, et al. Oxymatrine promotes S-Phase arrest and inhibits cell proliferation of human breast cancer cells *in vitro* through mitochondria-mediated apoptosis[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(8): 1232-1239.
- [41] 孙瑛蔚, 柯洪, 赵梓亦, 等. 阿魏酸通过雌激素受体 $\alpha$ 调控人乳腺癌细胞系的增殖、迁移及侵袭[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(12): 1708-1712.
- [42] 李宏, 庄海林, 林俊锦, 等. 肿节风中迷迭香酸成分对乳腺癌细胞增殖、迁移能力及凋亡相关基因表达影响[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3335-3340.
- [43] LOU C, ZHU Z, ZHAO Y, et al. Arctigenin, a lignan from *Arctium lappa* L, inhibits metastasis of human breast cancer cells through the downregulation of MMP-2/-9 and heparanase in MDA-MB-231 cells[J]. Oncol Rep, 2017, 37(1): 179-184.
- [44] 谢荣丹, 孙少伯, 何建新, 等. 黄芪多糖对人乳腺癌MDA-MB-231裸鼠移植瘤生长及肿瘤相关凋亡蛋白的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 37-43.
- [45] 邱丽敏, 姜爽. 天南星多糖联合顺铂对乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖、凋亡及上皮间质转化的影响[J]. 中药材, 2016, 39(3): 630-633.
- [46] SUN Y, WANG X, ZHOU Q, et al. Inhibitory effect of emodin on migration, invasion and metastasis of human breast cancer MDA-MB-231 cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Oncol Rep, 2015, 33(1): 338-346.
- [47] 何振辉, 黄越群, 翁闪凡, 等. 芦荟大黄素对高转移乳腺癌细胞MDA-MB-231侵袭与转移的影响[J]. 中药材, 2013, 36(9): 1481-1485.
- [48] 朱智杰, 刘兆国, 周梁, 等. 隐丹参酮对人乳腺癌细胞MDA-MB-231转移的影响及其分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11): 160-165.
- [49] 李虎业, 孔德元, 窦增花, 等. 总丹参酮通过线粒体途径诱导乳腺癌细胞MCF-7凋亡的实验研究[J]. 中药材, 2019, 42(1): 184-188.
- [50] 赵俊云, 杨晓敏, 赵丕文. 丹参酮II<sub>A</sub>抗乳腺癌细胞增殖的环氧合酶-2通路研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(11): 1141-1144, 1228.
- [51] 叶敏, 刘志强, 王李俊, 等. 猪苓酮A通过调节Bcl-2/Bax信号通路诱导雌激素受体阴性的乳腺癌细胞凋亡研究[J]. 中草药, 2018, 49(22): 5334-5338.
- [52] CUI H, YUAN J, DU X, et al. Ethyl gallate suppresses proliferation and invasion in human breast cancer cells via Akt-NF- $\kappa$ B signaling[J]. Oncol Rep, 2015, 33(3): 1284-1290.
- [53] LEE J S, YOON I S, LEE M S, et al. Anticancer activity of pristimerin in epidermal growth factor

- rreceptor 2-positive SKBR3 human breast cancer cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36 (2): 316-325.
- [54] LIU X, ZHAO W, WANG W, et al. Puerarin suppresses LPS-induced breast cancer cell migration, invasion and adhesion by blockage NF- $\kappa$ B and Erk pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 429-436.
- [55] KIM Y N, CHOE S R, CHO K H, et al. Resveratrol suppresses breast cancer cell invasion by inactivating a RhoA/YAP signaling axis [J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49 (2): e296.
- [56] 高久蕉,张琦,杨永亮. 莱菔素通过阻断STAT3信号通路杀伤三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-468和MDA-MA-231 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(8): 837-844.
- [57] 蒋婷婷,白金玉,任青蔓,等. 飞燕草素通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路抑制乳腺癌的机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2019, 31(6): 981-985.
- [58] 赵炜,赵志正. 五味子乙素对人乳腺癌细胞MCF-7增殖和Notch-1信号通路的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(10): 55-59.
- [59] ZHANG J, YU K, HAN X, et al. Paeoniflorin influences breast cancer cell proliferation and invasion via inhibition of the Notch-1 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1321-1325.
- [60] 常景芝,王琛,李宜川,等. 叶黄素对乳腺癌细胞活力的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(5): 930-933.
- [61] HUANG T, CHEN Z, FANG L. Curcumin inhibits LPS-induced EMT through downregulation of NF- $\kappa$ B-Snail signaling in breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1): 117-124.
- [62] FAN L, ZHANG Y, ZHOU Q, et al. Casticin inhibits breast cancer cell migration and invasion by downregulation of PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20180738.
- [63] ZHOU R, XU L, YE M, et al. Formononetin inhibits migration and invasion of MDA-MB-231 and 4T1 breast cancer cells by suppressing MMP-2 and MMP-9 through PI3K/Akt signaling pathways [J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(11): 753-760.
- [64] 张术波,李海滨. 蝙蝠葛碱通过调控PTEN/PI3K/Akt通路抑制人乳腺癌MCF-7细胞增殖与诱导凋亡 [J]. *中药材*, 2018, 41(10): 2431-2434.
- [65] 毛晨梅,郁丹红,桂环. 橙皮素抑制P-选择素诱导的乳腺癌转移作用机制研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(4): 714-721.
- [66] 常徽,陈军丽,顾业芸,等. 二氢杨梅素通过抑制mTOR信号通路抑制乳腺癌细胞迁移和侵袭 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(18): 1624-1629.
- [67] 朱坤,丁米娜,李月,等. 蒲公英萜醇通过mTOR信号通路诱导乳腺癌细胞自噬 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(21): 32-37.
- [68] WANG Q, MO J, ZHAO C, et al. Raddeanin A suppresses breast cancer-associated osteolysis through inhibiting osteoclasts and breast cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 376.
- [69] 凌云,屠珏,蔡兆伟,等. 黄芩素诱导乳腺癌细胞自噬 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(7): 1171-1176.
- [70] ZHANG E, SHI H, YANG L, et al. Ginsenoside Rd regulates the Akt/mTOR/p70S6K signaling cascade and suppresses angiogenesis and breast tumor growth [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 359-367.
- [71] 于杰滨,邵明举. 6-姜辣素对人乳腺癌细胞增殖、凋亡的影响及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(16): 4072-4075.
- [72] PARK D, JEONG H, LEE M N, et al. Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21772.
- [73] 都晓辉,沈竹君,苑家鑫,等. 川皮苷对人乳腺癌MDA-MB-231细胞侵袭转移能力的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(5): 435-438, 447.
- [74] ZHAO G, SHI A, FAN Z, et al. Salidroside inhibits the growth of human breast cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5): 2553-2560.
- [75] 周威,曾庆芳, LAI D, 等. 色胺酮通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路对人乳腺癌MCF-7细胞增殖的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(9): 693-698.
- [76] 孙学然,杨克,吕玲玲,等. 莪术二酮对乳腺癌HCC1937细胞迁移和侵袭的影响及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(3): 66-73.
- [77] GU X D, XU L L, ZHAO H, et al. Cantharidin suppressed breast cancer MDA-MB-231 cell growth and migration by inhibiting MAPK signaling pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(7): e5920.
- [78] 江兴菊,潘年松,田晓云,等. 羽扇豆醇通过MAPKs信号通路对人乳腺癌MCF-7细胞增殖的抑制作用研究 [J]. *中国药房*, 2019, 30(14): 1925-1930.
- [79] JIANG K, LU Q, LI Q, et al. Astragaloside IV inhibits breast cancer cell invasion by suppressing Vav3 mediated Rac1/MAPK signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 42: 195-202.
- [80] 樊向文,张勇,席量,等. 大黄素对人乳腺癌细胞MCF-7的促凋亡作用及其与JNK信号通路关系 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2015, 7(6): 346-350, 355.

[责任编辑 张丰丰]