

## 中医药干预乳腺癌治疗的研究进展

王鹏波, 代云云, 董涵, 燕梦雨, 谢晓蓉\*  
(甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000)

**[摘要]** 乳腺癌是一种具有多种复杂机制的恶性肿瘤,当前研究者普遍认为其发病原因可能与生活环境,日常情绪,遗传,行为习惯等有关,但其具体的发病机制尚未研究清楚。全球乳腺癌患者的数量急剧增加,大多数国家的临床治疗手段也在不断地提升,目前临床上主要采用手术、放化疗、免疫治疗、内分泌治疗等常规方法,虽然提高了患者的生存率,仍然有复发和转移的概率,并且存在明显的后遗症,一些术后患者还会出现心理压力和负担,极大影响了生活质量。大量实验和临床经验证明,中医药由于其独特优势,在乳腺癌综合治疗中的地位不断提升,不管是在手术后康复治疗中,还是在配合放化疗过程中,都发挥了日渐凸显的作用。中医药可以提高人体免疫力,调节机体内环境,有效防止乳腺癌的复发和转移,改善术后恢复能力,减少放化疗的并发症,明显的提高患者生存质量,延长患者的生存时间。近年来,中医药治疗乳腺癌的效果让越来越多的患者对中国传统医药有了极大的信任,并且大多数患者都积极接受中医药的治疗,所以中医药干预治疗乳腺癌的机制和途径仍需要医务工作者进一步的研究与探索。此文通过查阅国内外最新文献,将从中医药干预治疗乳腺癌5个途径的研究进展予以综述,分别是对信号通路、免疫治疗与内分泌治疗、化疗、放疗的干预,信号通路干预主要从分泌型糖蛋白(Wnt)信号通路、促凋亡蛋白(Bax)/B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)/半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/苏氨酸蛋白激酶(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路、一种高度保守的信号转导途径来调节细胞-细胞通信(Notch)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路等方面进行阐述,此文旨在为中医药治疗乳腺癌提供借鉴和参考。

**[关键词]** 乳腺癌; 中医药; 信号通路; 免疫治疗; 内分泌治疗; 放化疗

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)07-0235-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20212521

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201105.1443.003.html>

**[网络出版日期]** 2020-11-6 11:24

### Summary of Research on Intervention of Chinese Medicine in Breast Cancer Treatment

WANG Peng-bo, DAI Yun-yun, DONG Han, YAN Meng-yu, XIE Xiao-rong\*  
(Pharmacy School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract]** Breast cancer is a malignant tumor with a variety of complex mechanisms. Current researchers generally believe that its cause may be related to living environment, daily mood, heredity, behavior habits, et al, but its specific pathogenesis has not yet been studied clearly. With the rapid increase in the number of breast cancer patients worldwide, the clinical treatment methods in most countries have also been continuously improved. At present, the methods such as surgery, radiotherapy and chemotherapy, immunotherapy, and endocrine therapy are mainly adopted in clinical practice. These methods have increased the survival rate of patients, but still with the possibility of recurrence and metastasis, and there are obvious sequelae. Some postoperative patients also experience psychological pressure and burden, which would greatly affect the quality of life. A large number of experiments and clinical experience have proved that due to its unique advantages, traditional Chinese medicine (TCM) has serially improved its current status in the extensive

**[收稿日期]** 20200906(012)

**[基金项目]** 甘肃省科技计划项目(18YF1NA085);甘肃省教育厅科技成果转化项目(2017D-16)

**[第一作者]** 王鹏波,在读硕士,从事中药资源评价、保护与可持续利用研究,E-mail:wpb5477536@163.com.

**[通信作者]** \* 谢晓蓉,博士,教授,硕士生导师,从事中药资源评价、保护与可持续利用研究,E-mail:gszyxxr@163.com.

treatment of breast cancer. No matter in post-operative rehabilitation or in the process of co-radiation and chemotherapy, it has played an increasingly prominent role. TCM can improve human immunity, regulate the body's environment, effectively prevent the recurrence and metastasis of breast cancer, improve postoperative recovery, reduce the complications of radiation treatment and iatrochemistry, expressively improve the quality of life of patients, and prolong the survival time of patients. In recent years, the effectiveness of TCM in the treatment of breast cancer has brought more and more great trust from the patients in TCM, and most patients are willing to actively receive TCM treatment, so the mechanisms and approaches of TCM intervention in the treatment of breast cancer still need further research and exploration by our medical workers. By consulting the latest domestic and foreign literature, we reviewed the research progress on five approaches of TCM intervention in the treatment of breast cancer, including signaling pathways, immunotherapy, endocrine therapy, chemotherapy, and radiotherapy. Signal pathway intervention was explained mainly based on wingless-type MMTV integration site family members (Wnt) signaling pathway, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2)-associated X protein(Bax)/Bcl-2/cysteiny l aspartate specific proteinase-3(Caspase-3) signaling pathway, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (PKB/Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, a highly conserved signal transduction pathway to regulate cell-cell communication(Notch) signaling pathway, mitogen-activated proteinkinase (MAPK) signaling pathway, etc. This article aims to provide reference for the treatment of breast cancer by Chinese medicine.

**[Key words]** breast cancer; traditional Chinese medicine; signal pathway; immunotherapy; endocrine therapy; radiotherapy and chemotherapy

乳腺癌(BRCA)是中国乃至全球女性中最常被检测出的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>和癌症死亡的第二大原因<sup>[2]</sup>, 并被认为是一种异质性的恶性疾病<sup>[3]</sup>,其发生涉及了复杂而矛盾的生理学过程。综合疗法是乳腺癌最普遍的治疗手段,常见方法为手术配合放化疗、分子靶向治疗、免疫疗法、内分泌治疗等手段<sup>[4]</sup>。在我国晚期乳腺癌仍然占患者主体,大多数采用化学疗法,会产生多种不良反应,还有一定概率的转移和复发,还有部分患者经过手术治疗后,体内瘤毒未尽,正气受损<sup>[5-6]</sup>,运用内分泌疗法治疗后,部分患者会出现,类更年期综合征,骨质疏松,血脂异常等状况<sup>[7]</sup>,在这些疗法带来了大量的不良反应。中医药治疗乳腺癌主要以“扶正抗癌”为指导思想<sup>[8]</sup>,重视整体调理,调节患者体质、增强患者免疫力、减轻患者临床症状、提高生命质量和远期疗效,从2002年到2014年,中医药在癌症治疗中的使用增加了2.5倍以上,近年来更是逐年增加,特别是在干预治疗乳腺癌和直接利用中医药治疗乳腺癌都取得了巨大成果<sup>[9]</sup>。因此致力于中医药研究,成为延缓或逆转乳腺癌进展的新策略,有研究者发现不同分型的乳腺癌晚期患者,用不同的中医药干预方法,不同的干预时机和干预时间,效果也是不尽相同的<sup>[10]</sup>,所以在此方面更需要进一步去研究,根据不同患者的病情,制定相关的中医药干预标准,更好

地为中医药干预治疗乳腺癌做出更大的贡献,本文总结中医药在干预乳腺癌治疗的研究进展并对其进行展望。

## 1 中医药对乳腺癌病因病机的认识

现代医学所谓的乳腺癌符合历代中医记载的“乳岩”“奶岩”“乳疔”“石奶”“乳癌”的所属范畴。查阅有史以来大量医药学家对乳腺癌的辨证研究与论述,中医药专家主流认为乳腺癌的主要病因病机是机体长期处于正气不足的状态下,加上外感邪气、气机运行不畅、热毒蕴结等多种因素综合导致的气血瘀滞、痰浊邪毒瘀阻、蕴毒成瘤等,随之导致了乳腺癌的产生和发展。随着上百年的中医学实践得出气血阴虚为本,兼有血瘀、毒聚、痰凝、气滞等是乳腺癌辨证得出的基本病因病机。中医药干预乳腺癌的治疗主要通过5个方面以下几种机制来发挥抗肿瘤作用。

## 2 中医药干预信号通路

大量研究证明乳腺癌的发生和发展与患者体内信号通路的异常密切相关,信号通路的异常同样影响着癌基因的表达产物。调控信号通路是治疗癌症的重要作用基础,而乳腺癌的发生发展与多个信号通路的异常相关,所以下面从几个与乳腺癌相关的通路做出简要概述。

### 2.1 干预经典分泌型糖蛋白(Wnt)信号通路 研

究表明 Wnt 通路的功能异常,失调及过度激活与多种恶性癌症(结肠癌、胃癌、乳腺癌等)的发生发展具有相对密切的关系。赵轶峰等<sup>[11]</sup>研究发现姜黄素通过调节 $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)信号传导通路抑制乳腺癌细胞株 BT549 细胞的增殖和诱导其凋亡,并与时间、剂量有一定关系。有研究报道,姜黄素可使乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的原因可能由于影响了 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路途径引起的<sup>[12]</sup>。陈州华<sup>[13]</sup>研究表明黄芩苷对三阴性乳腺癌移植瘤的生长具有明显的抑制作用,可上调 E-钙粘附蛋白(E-cadherin)的表达,下调波形纤维蛋白的表达,表明可能与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的调节有关。付钰洁<sup>[14]</sup>采用蛋白免疫印迹法(Western blot)分析白藜芦醇对乳腺癌干细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 关键性蛋白 Cyclin1 和  $\beta$ -catenin 表达情况,结果显示白藜芦醇有效抑制乳腺癌干细胞的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路。有研究显示甘草根中的异黄酮类化合物(GLA)抑制了人类乳腺癌(MDA-MB-231 和 Hs-578T)细胞的血管生成,表明 GLA 是通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制血管新生的分子机制<sup>[15]</sup>。冯晓灵等<sup>[16]</sup>通过实验证明白头翁皂苷 D 对人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖起到抑制作用,发现其机制可能与抑制 Wnt/ $\beta$ -链蛋白信号通路的激活有很大的关系。上述中药通过调节 Wnt 通路的功能来抑制乳腺癌细胞的增殖、转移,并诱导其凋亡。

**2.2 调节促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)相关 X 蛋白(Bax),半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)信号通路** 裴岩岩等<sup>[17]</sup>研究发现黄芪甲苷使乳腺癌 MCF-7 细胞 Bax, Caspase-3 mRNA 和蛋白表达水平显著上调,切割(cleaved) Caspase-3 蛋白表达水平升高, Bcl-2 mRNA 和蛋白表达水平降低,这验证了黄芪甲苷可能通过调控 Bax/Bcl-2/Caspase-3 凋亡信号通路来抑制癌细胞增殖,促使其凋亡。张丽梅等<sup>[18]</sup>利用 Western blot 测定乳腺癌细胞 cleaved Caspase-3, Caspase-3, Bcl-2, Bax 表达情况,结果显示 Bcl-2/Bax 在桑椹花青素-3-葡糖苷的诱导下表达降低,而 cleaved Caspase-3/Caspase-3 表达增加,证明桑椹花青素-3-葡糖苷能够诱导乳腺癌细胞凋亡,机制可能与调节 Bcl-2/Bax/cleaved Caspase-3 信号通路有关。

**2.3 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路** 朱坤等<sup>[19]</sup>研究表明蒲公英萜醇显著下调人乳腺癌细胞 MCF-7 内磷酸化水平 mTOR 和磷酸化的真核细胞翻译起

始因子 4E 结合蛋白(p-4EBP1)蛋白表达水平,推测蒲公英萜醇能够诱导 MCF-7 细胞发生自噬的机制可能与抑制 mTOR 信号通路有关。有研究报道黄芪提取物通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导人乳腺癌 MCF-7, SK-BR-3 和 MDA-MB-231 细胞凋亡<sup>[20]</sup>。MA 等<sup>[21]</sup>研究表明固本抑瘤 II 号(GF II)及其固本抑瘤处方(BAP)在一定程度上可以通过诱导细胞凋亡和自噬而对 MCF-7 人乳腺癌异种移植物的生长发挥抑制作用,还发现 GF II 的 BAP 可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来诱导细胞自噬,然后抑制乳腺癌细胞的生长。有研究表明槲皮素能够通过调节表皮生长因子(EGFR)/Akt/mTOR 信号通路促进人乳腺癌细胞株 T47D 的细胞凋亡过程<sup>[22-23]</sup>。吴珊珊等<sup>[24]</sup>研究报道三七总皂苷能显著协同增加三苯氧胺(TAM)抗乳腺癌的作用,推测机制可能与调控 mTOR 信号通路。有研究报道苦参碱通过作用 Akt 靶基因启动 PI3K/Akt 信号转导通路中下游相关凋亡因子,从而发挥逆转人乳腺癌耐药株 MCF-7/ADR 多药耐药性的作用<sup>[25]</sup>。

**2.4 控制 Notch 信号通路** 吴世婷<sup>[26]</sup>研究表明黄芪解毒汤可显著降低人乳腺癌细胞 MCF-7 基因的表达,其发挥作用是通过抑制 Notch 信号转导通路的活性来诱导乳腺癌细胞凋亡。赵炜等<sup>[27]</sup>研究报道,五味子乙素显著降低 MCF-7 细胞 Notch-1 及其下游分子 Hes-1, Hey-1 蛋白的表达。实验表明 Notch 信号通路对肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡过程中有重要的影响。

**2.5 抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路** 周跃华<sup>[28]</sup>研究表明中药复方乳岩宁方和益气消积方联合作用乳腺癌 TAM 诱导荷瘤裸鼠乳腺癌细胞凋亡的实验中,发现中药复方联合 TAM 通过下调原癌基因 HER-2 mRNA 的表达,抑制 MAPK 通路的活性,下调下游激酶(ERK1/2)的表达来抑制乳腺癌的生长。钱峰<sup>[29]</sup>用氯化两面针碱(NC)作用人乳腺癌细胞及肝癌 HepG2 细胞,发现 NC 明显抑制酸化细胞外信号调节激酶(ERK1/2)/磷酸化 c-Jun N-末端激酶(JNK)/磷酸化 p38 蛋白(p-p38)的表达,表明了 NC 通过抑制 MAPK 信号通路活性,从而抑制乳腺癌及肝癌细胞转移。有研究证实疏肝益肾方通过下调 HER-2 基因的表达,抑制 MAPK 通路中 ERK1/2/MAPK, p38 MAPK 两条通路,从而起到逆转耐药的作用<sup>[30]</sup>。王晶晶<sup>[31]</sup>从茯苓三萜和筋骨草总环烯醚萜两药合作用于高转移性乳腺癌 MDA-MB-231 和 SK-BR-3 细胞,发现明显降低 p-ERK1/2,

p-JNK, p-p38的蛋白表达,推测其作用机制可能通过调控MAPK信号通路,从而逆转肿瘤细胞EMT有关。

**2.6 其他相关信号通路** 郭保凤等<sup>[32]</sup>在人乳腺癌骨高转移细胞MDA-MB-231BO体外侵袭实验中发现,中药蛇床子、补骨脂、附子有效成分蛇床子素、补骨脂素、乌头碱配伍可显著抑制MDA-MB-231BO细胞侵袭,其机制与抑制转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )的信号作用有关,同时可降低核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路和NF- $\kappa$ B受体活化因子(RANK)通路的表达。杨硕等<sup>[33]</sup>从阳和汤含药血清诱导乳腺癌MCF-7细胞凋亡的实验中,发现其可能通过p38MAPK和转导及转录激活子3(STAT3)信号通路来抑制MCF-7细胞的增殖,促进MCF-7细胞的凋亡。有研究报道附子-白术药对可减轻乳腺癌骨转移裸鼠溶骨性损伤和乳腺癌骨转移程度,其机制可能与调控TGF- $\beta_1$ /Smads/Gli2/PTHrP信号通路有关<sup>[34]</sup>。樊向文等<sup>[35]</sup>对大黄素对乳腺癌MCF-7细胞促凋亡作用做了研究,证明大黄素通过抑制JNK信号转导途径抑制乳腺癌MCF-7细胞增殖,促进凋亡。

### 3 中医药干预内分泌治疗

**3.1 中医药干预内分泌治疗消除其不良反应** 临床上针对各期乳腺癌综合治疗中,内分泌治疗配合其他治疗方法已是越加普遍,内分泌治疗药物同样带来了诸多不良反应。诸多文献研究表明中医药在干预乳腺癌内分泌来治疗不良反应方面已经取得可观的疗效,其中包括干预治疗后类更年期综合征、骨质疏松、肝损害及脂肪肝等。

眭瑞卿<sup>[36]</sup>利用滋水涵木药方来干预内分泌治疗期间出现更年期综合征的乳腺癌患者,通过观察患者改良各项指标,结果证明疗效可靠,安全性良好。崔玉<sup>[37]</sup>通过中医药防治乳腺癌内分泌治疗相关不良反应的Meta分析和系统评价,得出中药可以提高乳腺癌内分泌治疗患者的骨密度和中药治疗对乳腺癌内分泌治疗相关类更年期综合征有效。蔡琳琳<sup>[38]</sup>研究表明中药复方柴桂龙牡汤可显著缓解Luminal型乳腺癌内分泌治疗引起的一些不良反应,提高患者的生活质量。有文献报道黑逍遥散及肾四味辅助TAM治疗引起的类更年期症状具有良好的效果<sup>[39]</sup>,值得临床推荐。

**3.2 干预内分泌治疗耐药作用** 陆清等<sup>[40]</sup>通过乳腺癌术后方(黄芪、党参等12味药)拮抗乳腺癌TAM治疗耐药的体外实验研究,结果显示乳腺癌术后方与TAM联用是具有协同抑制乳腺癌TAM耐药细胞株

作用,可有效降低乳腺癌TAM耐药的发生。张谡翰<sup>[41]</sup>研究证实了紫草宁有效降低乳腺癌TAM耐药,还发现了紫草宁可以降低乳腺癌TAM耐药的功能。王红鲜等<sup>[42]</sup>研究证明槲皮素确实可以恢复内分泌耐药乳腺癌对TAM的敏感性。有研究表明三黄煎剂与TAM联用能够增加TAM对MCF-7细胞的增殖抑制率及凋亡率,显著提高了MCF-7细胞对内分泌治疗药物TAM的敏感反应,从而使药物更好的发挥作用<sup>[43-44]</sup>。

### 4 中医药干预免疫治疗

免疫治疗是刺激免疫系统以产生肿瘤特异性免疫反应<sup>[45]</sup>。随着细胞生物学、分子生物学、免疫学的发展,免疫治疗成为乳腺癌治疗的新领域<sup>[46-47]</sup>。如免疫治疗被认为是对三阴性乳腺癌TNBC有前途的治疗选择<sup>[48]</sup>。张利敏<sup>[49]</sup>研究表明八珍汤加味方联合免疫治疗有明显提高临床治疗乳腺癌气血两虚证的疗效。胡贤达等<sup>[50]</sup>发现冬虫夏草的部分活性成分具有调节细胞免疫应答和体液免疫的作用,对包括乳腺癌有抑制作用。中医药增强机体免疫的效果是显而易见的。

### 5 中医药干预化疗、放疗

化疗、放疗无疑对乳腺癌患者病情进展具有一定的控制效果如放疗是公认的局部晚期乳腺癌的标准治疗方法<sup>[51]</sup>。然而放疗对病变组织选择性较低,使机体中正常细胞和组织也受到不同程度的损伤。还有研究已报道乳腺癌的放疗抵抗性<sup>[52]</sup>。因此怎样能在增强乳腺癌放疗患者效果的基础上、减轻诸多不良反应从而提高患者生存质量已成为临床医师普遍关注的问题。

丁妍彬<sup>[53]</sup>通过对完成化疗后乳腺癌患者进行中医辨证分型,再选用相应中药治疗,研究显示中医药干预对乳腺癌患者化疗所带来的不良反应大幅减少。有研究报道显示,在临床上黄芪解毒汤联合吉西他滨、紫杉醇(GT)化疗方案应用于转移性三阴性乳腺癌(mTNBC)患者,可有效减轻患者临床症状,控制肿瘤进展并减轻化疗毒副反应<sup>[54]</sup>。姚铁柱等<sup>[55]</sup>通过研究参麦注射液联合化疗在乳腺癌患者中的作用,证明参麦注射液确实可以降低乳腺癌术后化疗患者发生心肌损伤的发生率,推测其机制可能与改善氧化应激状态有关。ZHANG等<sup>[56]</sup>采用灵芝多糖GLP的纳米复合物GLP-Au及GLP分别对4T1荷瘤小鼠进行联合阿霉素(DOX)治疗,通过测量肿瘤的体积和体质量来评估其抗肿瘤功效和全身毒性。结果表明GLP-Au较GLP组进一步抑制

肿瘤生长,并完全避免DOX引起的体质量减轻情况,推测GLP-Au在肿瘤中的积累可能会产生局灶性免疫激活并有助于改善肿瘤的微环境。此外本研究也报道单独用DOX治疗不能有效地预防乳腺癌转移,而GLP+DOX或GLP-Au+DOX联合治疗组则出现较少的肺转移情况。HUANG等<sup>[57]</sup>探讨使用中药配方作为同种疗法药物的补充疗法与心力衰竭发生率的关系,结果表明白花蛇舌草等可以降低接受化疗的乳腺癌患者慢性心力衰竭(CHF)发生率。高金亮等<sup>[58]</sup>研究发现,复方苦参注射液联合放疗辅助治疗乳腺癌的疗效良好,可使患者的细胞免疫功能显著提高,延长患者生存时间。

### 6 中医药干预手术治疗

目前手术治疗作为乳腺癌的常用治疗手段之一,但术后并发症、免疫功能低下等后遗症严重影响患者生活。中医药由于凭借其独特的优势被广泛应用于术后治疗,如有研究显示中医药在治疗或预防乳腺癌术后并发症具有一定的优势<sup>[59]</sup>。

乳腺癌术后患侧上肢水肿(BCRL)是常见术后并发症<sup>[60]</sup>。姜龙<sup>[61]</sup>对乳腺癌根治手术后并发上肢淋巴水肿患者进行分组对照试验,结果显示术后采

取中药擦洗联合功能锻炼治疗者的上肢周径差值、肿胀程度的改善、治疗指数、生活质量评分方面较温水擦洗联合功能锻炼治疗者有明显优势,表明中药擦洗联合功能锻炼对患者术后上肢淋巴水肿改善显著。胡冬菊等<sup>[62]</sup>通过益气养精为主的中药汤剂对乳腺癌术后患者免疫功能的作用进行研究,发现治疗组免疫球蛋白(Ig)A, IgG, IgM和CD4, CD4/CD8, IL-2均较对照组显著提高,治疗组TNF-α恢复术前水平,而对照组仍持续较高水平。说明益气养精中药对乳腺癌患者术后体液免疫功能和细胞免疫功能有极大的提升。有研究报道扶正祛邪解毒方(黄芪、党参、枸杞子等水煎,冲服),联合环磷酰胺、吡柔比星和5-氟尿嘧啶(CTF)化疗方案可显著改善乳腺癌术后患者改善免疫功能,从而降低复发率,提高生存质量<sup>[63]</sup>。乳房切除术患者由于面临着巨大的心理和身体变化,常常会产生抑郁和焦虑症状<sup>[64]</sup>。有研究表明,抑郁症状改善的乳腺癌患者生存时间更长<sup>[65-66]</sup>。大量研究显示中医药对乳腺癌患者抑郁症状发挥理想效果<sup>[67-68]</sup>。

对部分国内外最新文献中医药干预乳腺癌治疗作用效果及其机制进行归纳总结。见表1。

表1 中医药干预乳腺癌治疗作用及其机制

Table 1 Effect and mechanism of traditional Chinese medicine intervention in breast cancer treatment

乳腺癌类型	干预类型	中药及复方成分	作用及其机制	文献
BRCA	Wnt	姜黄素	抑制乳腺癌细胞株BT549细胞的增殖和诱导其凋亡	[11]
BRCA	Wnt	姜黄素	乳腺癌MCF-7细胞凋亡	[12]
TNBC	Wnt	黄芩苷	癌移植瘤的生长具有明显的抑制作用,可上调E-cadherin的表达,下调Vimentin的表达	[13]
BRCA	Wnt	白藜芦醇	抑制乳腺癌干细胞的Wnt/β-catenin信号通路	[14]
BRCA	Wnt	甘草(异黄酮类)	抑制了人类乳腺癌MDA-MB-231, Hs-578T细胞的血管生成	[15]
BRCA	Wnt	白头翁皂苷D	乳腺癌MCF-7细胞的增殖起到抑制作用	[16]
BRCA	Bax/Bcl-2/ Caspase-3	黄芪甲苷	调控Bax/Bcl-2/Caspase-3凋亡信号通路来抑制癌细胞增殖,促使其凋亡	[17]
BRCA	Bax/Bcl-2/ Caspase-3	桑椹花青素-3-葡萄糖苷	能够诱导乳腺癌细胞凋亡	[18]
BRCA	PI3K/Akt/mTOR	蒲公英萜醇	下调乳腺癌MCF-7细胞内mTOR, p-mTOR和p-4EBP1蛋白表达水平	[19]
BRCA	PI3K/Akt/mTOR	黄芪提取物	诱导MCF-7, SK-BR-3和MDA-MB-231细胞凋亡	[20]
BRCA	PI3K/Akt/mTOR	固本抑瘤处方	诱导细胞凋亡和自噬而对MCF-7人乳腺癌异种移植物的生长发挥抑制作用	[21]
BRCA	PI3K/Akt/mTOR	槲皮素	促进人乳腺癌细胞株T47D的细胞凋亡	[22]
BRCA	PI3K/Akt/mTOR	三七总皂苷	诱导癌细胞凋亡	[24]
BRCA	PI3K/Akt/mTOR	苦参碱	作用Akt靶基因启动PI3K/Akt/mTOR信号转导通路中下游相关凋亡因子	[25]
BRCA	Notch	黄芪解毒汤	显著降低人乳腺癌细胞MCF-7Notch1, Jag1基因的表达	[26]
BRCA	Notch	五味子乙素	下游分子Hes-1, Hey-1蛋白的表达,诱导乳腺癌细胞凋亡	[27]

续表 1

乳腺癌类型	干预类型	中药及复方成分	作用及其机制	文献
BRCA	MAPK	乳岩宁方、益气消积方	下调原癌基因HER-2mRNA和下游激酶ERK1/2的表达来抑制乳腺癌的生长	[28]
BRCA	MAPK	氯化两面针碱	明显抑制ERK1/2/JNK/p-38的表达,抑制乳腺癌及肝癌细胞转移	[29]
BRCA	MAPK	疏肝益肾方	下调HER-2基因的表达,抑制MAPK通路中ERK1/2,MAPK,p38 MAPK两条通路	[30]
BRCA	MAPK	茯苓三萜、筋骨草总环烯醚萜	明显降低p-ERK1/2,p-JNK,p-p38的蛋白表达	[31]
BRCA	NF-κB,RANK	蛇床子、补骨脂、附子	显著抑制MDA-MB-231BO细胞侵袭	[32]
BRCA	STAT3	阳和汤	抑制乳腺癌MCF-7细胞的增殖,促进MCF-7细胞的凋亡	[33]
BRCA	内分泌治疗	滋水涵木药方	消除不良反应	[36]
BRCA	内分泌治疗	柴桂龙牡汤	消除不良反应	[38]
BRCA	内分泌治疗	黑逍遥散	消除不良反应	[39]
BRCA	内分泌治疗	乳癌术后方	协同抑制乳腺癌TAM耐药细胞株作用,可有效降低乳腺癌TAM耐药的发生	[40]
BRCA	内分泌治疗	紫草宁	有效降低乳腺癌TAM耐药	[41]
BRCA	内分泌治疗	槲皮素	恢复内分泌耐药乳腺癌对TAM的敏感性	[42]
BRCA	内分泌治疗	三黄煎	能够增加TAM对MCF-7细胞的增殖抑制率及凋亡率	[43]
TNBC	免疫治疗	八珍汤加味方	提高临床治疗乳腺癌气血两虚证的疗效	[49]
BRCA	免疫治疗	冬虫夏草	调节细胞免疫应答和体液免疫的作用	[50]
mTNBC	放、化疗	黄芪解毒汤	有效控制肿瘤进展并减轻化疗毒副作用	[54]
BRCA	放、化疗	参麦注射液	降低乳腺癌术后化疗患者发生心肌损伤的发生率	[55]
BRCA	放、化疗	灵芝多糖	抑制肿瘤生长,产生局灶性免疫激活	[56]
BRCA	放、化疗	百花蛇舌草	明显降低乳腺癌患者慢性心力衰竭发生率	[57]
BRCA	放、化疗	复方苦参注射液	可使患者的细胞免疫功能显著提高,延长患者生存时间	[58]
BRCA	手术治疗	中药擦洗剂(黄芪等)	对患者术后上肢淋巴水肿改善显著	[61]
BRCA	手术治疗	益气养精汤	乳腺癌患者术后体液免疫功能和细胞免疫功能有极大的提升	[62]
BRCA	手术治疗	扶正祛邪解毒方	显著改善乳腺癌术后患者改善免疫功能,从而降低复发率	[63]

## 7 总结与展望

作为中华传统医药瑰宝的中医药,无疑是以更“自然”的方式来恢复身体平衡,增强身体免疫力并改善生存质量等问题,但在乳腺癌治疗中仍存在诸多问题有待完善<sup>[69]</sup>,如不可否认癌症患者中使用中药的趋势的不断增长,依旧被肿瘤学家质疑其疗效和安全性等问题<sup>[70]</sup>。因此要重视在中医药应用中的潜在风险,致力研究有关癌症治疗的中药实验、临床用药经验,探讨其复杂的作用机制从而为应用于乳腺癌治疗提供更多的科学依据,挖掘更有效的治疗方法。当然,这对于乳腺癌治疗拓展新的领域以及中医药的发展都有积极的推动作用。

乳腺癌往往是根据患者的全身情况及肿瘤的病理分型、分级、分期等特点,科学合理地有程序步骤的采用综合治疗<sup>[71]</sup>。如大多数乳腺癌表现出有限的先天免疫原性,因此可能需要免疫治疗与其他

治疗方式或药物相结合的策略<sup>[72]</sup>。而免疫疗法与靶向治疗相组合治疗乳腺癌已应用于临床实验研究,以期提高生存率并最终治愈这种毁灭性疾病<sup>[73]</sup>。据报道化疗与免疫疗法相结合的方案可以迅速减少存活的乳腺肿瘤,释放肿瘤抗原进行交叉呈递,释放抑制乳腺癌的细胞因子,促使细胞毒性T细胞增加<sup>[74]</sup>。随着中医药的发展和中西医文化交流的深入,中西医结合治疗方法会对乳腺癌患者的治疗产生非常积极的影响。

中药抑制乳腺癌是中药中多种成分共同作用的结果,归纳总结其主要药用成分包括生物碱、苷类、黄酮类、酚类、萜类、糖类、挥发油、香豆素等,作用效果是通过逆转多药耐药、抑制乳腺癌转移、增殖作用、诱导肿瘤细胞凋亡以及阻滞乳腺癌细胞周期等来发挥作用<sup>[75]</sup>。

总之,中医药凭借其独特优势为治疗该疾病拓

宽了途径,要继续开发和研究更多有针对乳腺癌的中药单体或复方,同时进一步研究其联合化疗等西药或其他治疗方式的有效性和安全性,从而使更多的乳腺癌患者从中受益,有理由相信中医药将在未来的乳腺癌治疗中占有更高的地位。

[参考文献]

- [1] LEE Y G G, SZE WONG L, HOL W L, et al. Evaluation of the safety profiles of estrogenic Chinese herbal medicines in breast cancer[J]. *Phytomedicine*, 2019, doi: 10.1016/j.phymed.2018.10.003.
- [2] XU X N, YANG J Z, ZHOU W, et al. Genetic variations with in alternatives plicing associated gene sare associated with breast cancer susceptibility in Chinese women [J]. *Gene*, 2019, doi:10.1016/j.gene.2019.05.022.
- [3] CHEN P H, HUANG S M, LAI C Y, et al. Factors associated with seeking western or Chinese medical treatment for fertility among women with breast cancer in Taiwan [J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38 (6) : 904-910.
- [4] 傅晓璇,甄宏德,张爱琴,等. 中医药治疗乳腺癌研究进展[J]. *新中医*, 2018, 50(12): 46-48.
- [5] 巫佳,王瑞雪,孙云,等. 中医药改善乳腺癌内分泌治疗后类更年期综合征经验探析[J]. *中国民族民间医药*, 2020, 29(13): 76-77.
- [6] 邓文,杨云姣,罗渝民,等. 基于中医5种模式乳腺癌的中医药治疗进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2020, 41(6): 82-85.
- [7] 刘娟,代忠,孙韬. 中医药干预乳腺癌内分泌治疗不良反应的辨证论治研究概述[J]. *环球中医药*, 2018, 11(11): 1851-1856.
- [8] 陈悦. 中西医结合治疗晚期三阴性乳腺癌的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [9] 李雯静. 中医治疗乳腺癌用药规律的研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2018.
- [10] 赖丽如. 基于数据挖掘的乳腺癌术后中医辨治与用药规律研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2015.
- [11] 赵轶峰,魏玉磊,王萍,等. 姜黄素抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路诱导乳腺癌细胞凋亡的机制研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(29): 3202-3204,3306.
- [12] 赵轶峰,杨永江,王晓元,等. Wnt 信号通路在姜黄素诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡中作用机制[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(2): 188-191,195.
- [13] 陈州华. 黄芩苷抑制三阴性乳腺癌侵袭和上皮间质转化的作用及相关机理研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2018.
- [14] 付钰洁. 白藜芦醇抑制乳腺癌干细胞效应及机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2014.
- [15] MU J, ZHU D, SHEN Z, et al. The repressive effect of miR-148a on Wnt/ $\beta$ -catenin signaling involved in Glabridin-induced anti-angiogenesis in human breast cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2017, doi: 10.1186/s12885-017-3298-1.
- [16] 冯晓灵,刘丹. 白头翁皂苷 D 对人乳腺癌 MCF-7 细胞中 Wnt/ $\beta$ -链蛋白信号通路的影响[J]. *东南大学学报:医学版*, 2017, 36(3): 379-383.
- [17] 裴岩岩,李雅,闫春生,等. 黄芪甲苷通过 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(9): 1077-1082.
- [18] 张丽梅,雷泉,王莉,等. 桑椹花青素-3-葡糖苷调控 Bcl-2/Bax/cleaved Caspase-3 信号通路诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 22-26.
- [19] 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.
- [20] ZHOU R, CHEN H, CHEN J, et al. Extract from *Astragalus membranaceus* inhibit breast cancer cells proliferation via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 83.
- [21] MA C, WANG X M, YU M W, et al. Inhibitory effects of Guben Yiliu formula II ( II ) and its blood activation prescriptions on the growth of MCF-7 human breast cancer xenografts in nude mice[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, doi: 10.1007/s11655-014-1992-2.
- [22] 牟成金,潘武,汪静. 槲皮素调控 EGFR/Akt/mTOR 信号通路对人乳腺癌细胞株 T47D 增殖和凋亡的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(14): 1460-1464.
- [23] 王根进,魏正阔,晏大学,等. 槲皮素调控 EGFR/Akt/mTOR 信号通路影响人乳腺癌细胞株 T47D 增殖、凋亡的实验研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(14): 1496-1500.
- [24] 吴珊珊,杨宝丽,关慧. 三七总皂苷联合三苯氧胺对人乳腺癌细胞的抑制作用及对 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(6): 84-89.
- [25] 周炳刚,魏昌晟,张颂,等. 苦参碱逆转人乳腺癌 MCF-7/ADR 细胞株耐药性及对 PI3K/Akt 信号通路下游因子的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(1): 9-13.

- [26] 吴世婷. 黄芪解毒汤干预乳腺癌细胞凋亡及影响 Notch 信号转导通路活性的实验研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2015.
- [27] 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.
- [28] 周跃华. 中药复方联合他莫昔芬对 MCF-7 乳腺癌的抑瘤作用及其机理的实验研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2012.
- [29] 钱峰. 氯化两面针碱通过 MAPK 信号通路抑制乳腺癌及肝癌细胞转移的机制[J]. 中国临床药学杂志, 2018, 27(3): 143-148.
- [30] 车焕莉. 疏肝益肾方对 TAM 耐药乳腺癌 HER2-MAPK-ER $\alpha$  通路的作用[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [31] 王晶晶. 筋骨草和茯苓配伍抑制乳腺癌侵袭转移及作用机制研究[D]. 大连:辽宁师范大学, 2017.
- [32] 郭保凤, 刘胜, 叶依依, 等. 中药提取物配伍对乳腺癌 MDA-MB-231BO 细胞侵袭作用的影响及其机制[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(10): 1110-1117.
- [33] 杨硕, 李康乐, 朱中博, 等. 阳和汤含药血清通过 p38/STAT3 信号通路对乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 6-10.
- [34] 程旭锋, 张新峰, 刘琦, 等. 附子-白术药对对乳腺癌骨转移裸鼠 TGF- $\beta$ /Smads/Gli2/PTHrP 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 128-132.
- [35] 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.
- [36] 眭瑞卿. 滋水涵木方干预乳腺癌内分泌治疗类围绝经期综合征的临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学, 2019.
- [37] 崔玉. 中医药防治乳腺癌内分泌治疗相关不良反应的 Meta 分析与用药规律挖掘[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [38] 蔡琳琳. 柴桂龙牡汤改善 Luminal 型乳腺癌患者生活质量及对 MCF-7 细胞株影响的研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2018.
- [39] 付焯. 黑逍遥散及肾四味对乳腺癌他莫昔芬治疗引起的类更年期症状的临床效果分析[J]. 癌症进展, 2016, 14(1): 81-83.
- [40] 陆清, 薛晓红. “乳癌术后方”拮抗乳腺癌三苯氧胺治疗耐药的体外实验研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50(1): 79-82.
- [41] 张谌翰. 紫草宁通过长链非编码 RNAuc. 57 降低乳腺癌内分泌耐药的功能及分子机制研究[D]. 南京:南京医科大学, 2018.
- [42] 王红鲜, 林秋生, 吉坤美, 等. 槲皮素对内分泌耐药乳腺癌三苯氧胺治疗增敏作用的体内研究[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(8): 993-1000.
- [43] 许岩磊, 陈曦琰, 陈绪, 等. 三黄煎剂抑制 Aurora 激酶 A 增强乳腺癌 MCF-7 细胞对他莫昔芬治疗敏感性的研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 2826-2829.
- [44] 陈绪. 三黄煎剂抑制 PI3K/Akt 信号通路调控乳腺癌他莫昔芬耐药机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2019.
- [45] JASON C. YE Silvia. FORMENTI C. Integration of radiation and immuno-therapy in breast cancer-treatment implications [J]. Breast, 2018, doi: 10.1016/j.breast.2017.12.005.
- [46] 孙世强, 延艳, 刘民锋, 等. 免疫治疗乳腺癌治疗新思路[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(24): 3985-3987.
- [47] 虞林玉, 李慕鹏, 旷达彬, 等. 乳腺癌免疫治疗新策略[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(8): 1037-1040.
- [48] MAI F. Tolba, OMAR H A. Immunotherapy, an evolving approach for the management of triple negative breast cancer: converting non-responders to responders [J]. Crit Rev Oncol Hemato, 2018, doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.005.
- [49] 张利敏. 八珍汤加味方联合免疫疗法治疗乳腺癌气血两虚证的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(17): 58-60.
- [50] 胡贤达, 黄雪, 王彪, 等. 冬虫夏草抗肿瘤及免疫调节作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 448-452.
- [51] 张金花, 杨碎胜, 司婧. 乳腺癌放疗增敏与机制研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(4): 277-284.
- [52] PAJIC M, FROIO D, DALY S, et al. miR-139-5p modulates radiotherapy resistance in breast cancer by repressing multiple gene networks of DNA repair and ROS defense [J]. Cancer Res, 2018, 78(2): 501-515.
- [53] 丁妍彬. 中医药干预化疗所致乳腺癌患者认知功能障碍的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2016.
- [54] 杨森焱, 高志清, 刘乐玲, 等. 黄芪解毒汤联合 GT 化疗方案治疗转移性三阴性乳腺癌疗效及对患者 Th1/Th2 细胞因子平衡的影响[J]. 肿瘤药学, 2019, 9(2): 312-316, 324.
- [55] 姚铁柱, 徐志宏, 马景涛, 等. 参麦注射液对乳腺癌患者术后化疗导致心肌损害的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7): 208-212.
- [56] ZHANG S L, PANG G B, CHEN C, et al. Effective cancer immunotherapy by Ganoderma lucidum

- polysaccharide-gold nanocomposites through dendritic cell activation and memory T cell response [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, doi: 10.1016/j.carbpol.2018.10.028
- [57] HUANG C H, CHANGH P, SU S Y, et al. Traditional Chinese medicine is associated with a decreased risk of heart failure in breast cancer patients receiving doxorubicin treatment [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 229(30): 15-21.
- [58] 高金亮, 赵楠, 张浩, 等. 放疗联合复方苦参注射液治疗乳腺癌的临床疗效[J]. *中国合理用药探索*, 2019, 16(2): 27-30.
- [59] 郭满. 中医药预防及治疗乳腺癌术后并发症临床疗效的Meta分析[D]. 南宁:广西中医药大学, 2017.
- [60] DISIPIO T, RYE S, NEWMAN B, et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 500-515.
- [61] 姜龙. 中药擦洗联合上肢功能锻炼对乳腺癌术后上肢淋巴水肿的疗效观察[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2017.
- [62] 胡冬菊, 李媛媛, 刘经选. 益气养精中药对乳腺癌术后患者免疫功能的影响[J]. *中医杂志*, 2008, doi: 10.13288/j.11-2166/r.2008.01.017
- [63] 曾丽, 王群. 中药联合常规化疗对乳腺癌术后患者免疫功能及远期转移复发率的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28(11): 98-101.
- [64] REN W W, QIU H H, YANG Y J, et al. Randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy for depressive and anxiety symptoms in Chinese women with breast cancer [J]. *Psychiatry Res*, 2019, doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.026.
- [65] GIESE-Davis J, COLLIE K, RANCOURT, K M S, . et al. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4): 413-420.
- [66] 李佩欣. 情志疗法在乳腺癌治疗中的应用之临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2010.
- [67] 焦蕉, 罗康华, 黎月恒, 等. 逍遥散加减方治疗乳腺癌术后化疗患者肝郁脾虚型抑郁综合征的临床观察[J]. *肿瘤药学*, 2019, 9(1): 107-111.
- [68] 崔骥, 吴丽英. 乳岩方治疗乳腺癌术后抑郁[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(6): 263-264.
- [69] 叶佳文. 乳腺癌的中医研究现状及临床流行病学调查[D]. 济南:山东中医药大学, 2011.
- [70] SO T H, CHAN S K, LEE V H F, et al. Chinese medicine in cancer treatment - how is it practised in the east and the west [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 31(8): 578-588.
- [71] 白东媛. 中药治疗HR阴性乳腺癌生存情况观察及影响因素分析[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [72] SANCHEZ K, PAGE D L, ARTHUR H M C. Immunotherapy in breast cancer: an overview of modern checkpoint blockade strategies and vaccines [J]. *Curr Probl Cancer*, 2016, 40(2/4): 151-162.
- [73] FRANCISCO J E, VANESSA M H, TANG J, et al. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 175-186.
- [74] AZADEH K, MATTHEW T S, ELIZABETH S I, et al. Combining activatable nanodelivery with immunotherapy in a murine breast cancer model[J]. *J Control Release*, 2019, doi: 10.1016/j.jconrel.2019.04.008
- [75] 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.

[责任编辑 张丰丰]