国家项目点击

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.01.008

中医药防治乳腺癌相关信号通路的研究进展

何国珍[1],刘晓[2],员晓云[1],梁桂枝[1],彭红华[1]
(1.广西中医药大学,广西 南宁 530200;2.广西机电职业技术学院,广西 南宁 532200)

摘要:乳腺癌(Breast cancer,BC)是女性常见的恶性肿瘤之一,其发病率已高居国内外女性癌症的榜首。现如今虽然乳腺癌的防治研究取得了长足的进步,出现了诸如手术、放化疗及免疫治疗等治疗手段,但治疗过程中往往可能出现诸多并发症,严重者可能影响患者的生活质量,危害患者的身心健康,甚至危及生命。中医学理论认为,乳腺癌属于"乳岩",系因"邪盛正衰、蓄结成石",其治疗手段颇为丰富,如针灸、推拿、膏引等。近年来,中医药防治乳腺癌受到了各界的广泛关注,越来越多的研究表明在乳腺癌的防治过程中,中医药存在减轻放化疗不良反应,降低患者耐药性,有效控制病情,减少并发症等诸多优点,因此越来越多的研究者投入到中医药防治乳腺癌的研究中,以期丰富乳腺癌的防治手段、减轻相关治疗产生的不良反应。然而,目前中医药防治乳腺癌的作用机制尚未完全阐明,其作用机制是否与乳腺癌相关信号通路(如Wnt、P13K/PTEN/AKT等)有关仍需大量临床及实验研究去证实。因此,对近年来中医药干预相关信号通路防治乳腺癌的国内外研究现状进行总结,探明中医药在乳腺癌防治中的作用及机制,以期为后继的科研工作者提供研究方向。

关键词:乳腺癌;中医药;信号通路;Wnt;P13K/PTEN/AKT
中图分类号:R273.379 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)01-0044-07

Research Progress of Signaling Pathways Related to Prevention and Treatment of Breast Cancer by Traditional Chinese Medicine

HE Guozhen[1],LIU Xiao[2],YUAN Xiaoyun[1],LIANG Guizhi[1],PENG Honghua[1]
(1. Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530200,Guangxi,China;
2. Guangxi Institute of Mechanical and Electrical Technology,Nanning 532200,Guangxi,China)

Abstract:Breast cancer(BC) is one of the most common malignant tumors among women,and its incidence rate has been ranked the highest among female cancers at home and abroad. Nowadays,although the research on the prevention and treatment of breast cancer has made great progress,such as surgery,radiotherapy,chemotherapy and immunotherapy,many complications may occur in the process of treatment,which may affect the quality of life of the patients,endanger their physical and mental health and even endanger their lives. According to the theory of traditional Chinese medicine,breast cancer belongs to "breast rock",which is caused by "the evil excess and the vital Qi decline forming the mass accumulation",and its treatment means are quite abundant,such as acupuncture and moxibustion,Tuina,plaster and guided therapy,etc. In recent years,traditional Chinese medicine has gained great popularity in the prevention and treatment of breast cancer. In recent years,the prevention and treatment of breast cancer by traditional Chinese medicine has received extensive attention from all walks of life,and more and more researches have shown that in the process of breast cancer prevention and treatment,there are many advantages of traditional Chinese medicine,such as reducing the toxic side effects of radiotherapy,lowering patients´resistance to medication,effectively controlling the disease,reducing complications and so on,and so more and more researchers have invested in the study of prevention and treatment of breast cancer with the aim of enriching the prevention and treatment means of breast cancer and reducing the toxic side effects produced by related treatments. Therefore,more and more researchers have devoted themselves to the study of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of breast cancer,with a view to enriching the means of prevention and treatment of breast cancer and reducing the toxic side effects of related treatment. However,the mechanism of traditional Chinese medicine in preventing and treating breast cancer has not been fully elucidated yet,and whether its mechanism of action is related to breast

基金项目:国家自然科学基金项目(82060916)
作者简介:何国珍(1968-),女,广西贺州人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合基础(不孕不育方向)。
通讯作者:彭红华(1963-),女,广西北流人,教授,学士,研究方向:中医养生与美容美体理论与临床。E-mail:19956435521@163.com。

cancer – related signaling pathways(e. g. ,Wnt,P13K/PTEN/AKT,etc.) still needs to be confirmed by a large number of clinical and experimental studies. Therefore,this paper summarized the current status of domestic and international research on the intervention of traditional Chinese medicine in relevant signaling pathways to prevent and control breast cancer in recent years,and explored the role and mechanism of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of breast cancer,with a view to providing a research direction for the succeeding researchers.

Keywords:breast cancer;traditional Chinese medicine;signaling pathway;Wnt;P13K/PTEN/AKT

乳腺癌(Breast cancer,BC)是一种好发于女性乳腺上皮组织的恶性肿瘤。中医学将其划入属于“乳岩”的范畴,认为女子以肝为先天,乳头属肝,乳房属胃,足阙阴肝经经上膈,布胸胁绕乳头而行,说明乳腺疾病多与肝、胃有关,并且肝喜条达而恶抑郁,情志不畅则导致肝失疏泄,进而气滞阻塞经络血脉,导致病理产物凝结内生。另外,冲任失调,抑或是冲任二脉空虚,可使气滞痰凝,痰瘀内生,结聚于乳房发为结块,日久瘤化而癌变。根据其邪实正虚的病机特点,在不同时期选用不同的治疗方法,早期邪气盛、正不虚则泻实祛邪,中期虚实夹杂则扶正祛邪,晚期正气衰则着重补益正气。

根据相关资料显示[1],截至 2020 年,全球 BC 发生率已经位列第一,成为最常见的癌症。有学者发现[2],从 2003 年到 2017 年,我国年轻女性的 BC 发病率稳步增长,处于农村地区的老年女性的 BC 病死率明显升高。目前对于 BC 的临床治疗主要以手术和化疗为主,但结果往往伴随着一系列并发症,诸如术后抑郁症等,严重影响患者的生存率与生活质量。而我国传统医药一向以不良反应小而出现于大众视野之中,因此,越来越多的学者将目光转向我国传统医学,开发方药、针刺等治疗手段用以防治 BC,疗效显著。然而无论是复方,还是药物单体,其防治 BC 的机制尚不明确,往往作用于 Wnt/β – Catenin、磷脂酰肌醇 3 – 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、白细胞介素(IL – 6)/非受体型蛋白酪氨酸激酶家族(JAK)/信号传导及转录激活蛋白 3(STAT3)等信号通路。故笔者借此对近年来中医药介导 BC 相关信号通路的研究进展进行概述,旨在为后续深入研究提供参考。

1 Wnt 信号通路

1.1 Wnt 信号通路的激活及其与乳腺癌的关系 Wnt 信号转导级联是动物发育过程中的主要调节因子之一,同时也是成年哺乳动物中大多数类型组织干细胞的关键驱动因素。从癌症发生、细胞生长发育到动物早期进化的各个领域,Wnt 信号已成为一种基本的生长控制途径。Wnt 蛋白是一种导致细胞增殖的生长刺激因子[3],其信号会在各个点影响细胞周期。与其他生长因子相比,Wnt 信号传导的一个独特方面在于其能够使生长中的组织成形,同时诱导细胞增殖,并在此过程中充当定向生长因子[4-8]。Wnt 信号可以某种方式指示新细胞进行分配,生成有组织的结构而不是无定形结构[5]。Wnt 信号传导的产生,这一形态结果是由 Wnt 所能够激活的多种信号转导步骤介导的,除了能导致基因表达发生变化,同时也能影响细胞骨架和有丝分裂纺锤体[9]。此外,Wnt 会使用不同类别的受体,从而产生一系列与 Wnt 相关的信号通路,从而在发育过程中正确塑造组织[10],或在成年后维持组织结构。

在细胞表面上,Wnt 蛋白与卷曲蛋白(Frizzled,FZD)和脂蛋白受体相关蛋白 5 / 6(LRP5 / 6)的受体复合物结合。FZD 蛋白充当 Wnt 信号的主要受体,在信号传导过程中,FZD 与单程跨膜分子 LRP5 / 6 协同作用,使得 Wnt 蛋白的结合能够导致两个受体的二聚化[11]。该机制可导致受体的构象发生变化。除了核心受体 FZD 和 LRP5 / 6 外,Wnt 信号传导还涉及其他几个跨膜分子,包括 ROR 酪氨酸激酶受体和 RYK 酪氨酸激酶受体,它们能够分别使用富含半胱氨酸结构域(Cysteine – rich domain,CRD)或 WNT 抑制因子(WNT inhibitory factor,WIF)结构域与 Wnt 配体结合。一旦激活,这些受体就会进入细胞中的其他信号通路,Wnt 在发育过程中会对靶细胞产生多种影响,促进细胞的增殖、生长、发育等。

领域内最热门的焦点主要集中在 Wnt 通路对健康干细胞和癌症的作用上。干细胞、胚胎干(ES)细胞或成年干细胞展现出明确的自我更新能力,同时还能被诱导产生特定类型的细胞。Wnt 信号可以诱导成人干细胞生长类器官,类器官可以定义为从干细胞生长的 3D 结构,由器官特异性细胞类型组成,有研究显示 Wnt 蛋白可扩大乳腺成年干细胞的克隆细胞数量,同时保留移植后细胞的发育潜力[12]。Wnt 信号传导也参与了乳腺癌增殖和转移的过程。最新研究表明,Wnt 信号在乳腺癌免疫微环境调节、干性维持、治疗抗性、表型塑形等方面有至关重要的作用。其中 Wnt /β – Catenin、Wnt – 平面细胞极性(PCP)和 Wnt – Ca^{2+} 信号通路是 3 个公认的 Wnt 信号传导途径,并且在乳腺癌的进展中发挥不同的作用。大量研究表明,Wnt 信号传导在乳腺癌细胞中发生了改变。这些改变包括发生在 DNA 水平的突变、扩增、缺失和甲基化,发生在 mRNA 水平的转录后修饰,以及发生在蛋白质水平的翻译后修饰。然而,有许多学者仍然认为 Wnt 信号的激活在乳腺肿瘤发生中起着至关重要的作用[13]。

1.2 中医药通过调控 Wnt 信号通路防治乳腺癌 中医药在通过调控 Wnt 信号通路防治乳腺癌方面取得了一定的进展。刘建波等研究发现,放疗后,放疗组 β – Catenin、细胞周期蛋白 D1(CyclinD1)和Bcl – 2 蛋白表达下降,Bax 蛋白表达升高,在加入虎杖苷(Polydatin,PD)后,表达趋势更为显著;同时,比较 PD 组与 PD + LiCl 组(LiCl 为 Wnt 激活剂)发现,β – Catenin、CyclinD1 和 Bcl – 2 蛋白表达较 PD 组升高,Bax 蛋白表达下降,说明 PD 对乳腺癌细胞放疗的增敏作用与抑制 Wnt/β – Catenin 信号通路有关[14]。王校等从中药漏芦中提取有效成分总甾酮(totalsterone,TSR),通过腹腔注射左旋多巴的方法制备产后缺乳大鼠模型,比较各组之间差异,发现 TSR 低、高剂量组均能显著改善模型大鼠的缺乳状况、病理学形态,并上调了 β – Catenin 等经典 Wnt 信号通路相关基因的表达,说明 TSR 可能通过激活 Wnt/β – Catenin 信号通路发挥催乳作用[15]。

张慧娟等提取野菊花总黄酮，以不同的浓度加入人乳腺癌 MCF－7 和MDA－MB－231 细胞中，发现在野菊花总黄酮的干预下，癌细胞的增殖、迁移和侵袭受到了抑制且呈现浓度依赖性，同时发现干预后细胞的 Bax、P53mRNA 表达水平显著上升，β－Catenin 蛋白表达水平下降，对 E－cadherin 蛋白表达水平无明显变化，说明野菊花总黄酮的作用机制可能与抑制 Wnt/β－Catenin 信号通路及促进凋亡相关基因 Bax、P53 的表达有关，而与 EMT 进程无明显关系[16]。闫燕艳等进行了类似的实验，发现中药材常山的提取物常山酮（Halofuginone，HF）能有效抑制人乳腺癌细胞 MDA－MB－231 的增殖、迁移和侵袭，同时在 HF 的干预下 Wnt3a 和 β－Catenin 的蛋白水平显著降低，说明 HF 可能通过抑制 Wnt/β－Catenin 信号通路的活化来发挥作用[17]。张贝贝等选用中药苦参的提取物氧化苦参碱（Oxymatrine，OM）与贝伐珠单抗（Bevacizumab，BV）作为对照，观察 MCF－7 细胞的增殖及细胞中蛋白的表达情况，发现 OM 及联合用药对 MCF－7 细胞的增殖、迁移和侵袭有显著的抑制作用，同时还发现 OM 及联合用药显著降低了细胞增殖一系列蛋白的表达，显著抑制了 Wnt/β－Catenin 信号通路的活化，并增加钙离子依赖的细胞 E－钙黏蛋白（E－cadherin）的表达水平，而 BV 的作用恰恰与上述两组相反。说明在 OM 与 BV 联合用药的条件下，OM 可通过抑制由 BV 导致的 Wnt/β－Catenin 信号通路激活，逆转 EMT 机制，进而发挥抗乳腺癌的作用[18]。王兰英等进行了类似的实验，实验结果显示，中药材鸡血藤的提取物鸡血藤总黄酮同样可通过 Wnt/β－Catenin 信号通路作用于人乳腺癌 MCF－7 细胞，抑制 MCF－7 细胞的增殖、转移和侵袭，促进其细胞凋亡[19]。李永峰等进行了类似的实验，发现高良姜素可抑制乳腺癌细胞 MCF－7 的增殖及迁移，并与对照组比较，实验组的细胞凋亡率显著升高，Wnt2 蛋白表达量明显降低，说明高良姜素的抑癌效果与降低 Wnt/β－Catenin 信号转导通路活性有关[20]。米慧琼等进行了类似的实验，发现五味子乙素能够抑制人乳腺癌细胞 MCF－7 的增殖、促进凋亡，并显著下调 Wnt 蛋白与 GSK－3β 蛋白的表达，同时通过比较 Wnt 激动剂 DKK2 干预后的五味子乙素组，发现五味子乙素抑增殖促凋亡的作用与 Wnt/β－Catenin 信号通路密切相关[21]。张暖则通过实验发现乳腺癌核心方（齐元富教授拟）的含药血清能够抑制人乳腺癌细胞 MDA－MB－231 的生长、增殖、迁移及侵袭，并发现细胞中的 β－Catenin 蛋白、CyclinD1 蛋白与 c－Myc 蛋白的表达水平显著下降，说明乳腺癌核心方能够通过 Wnt/β－Catenin 通路发挥抑癌作用[22]。蟾毒灵（BUF）源自中药蟾酥，具有较强的抗癌作用。张蝶在体外实验中发现，低氧条件下，HIF－1α 表达显著增高，细胞内 Wnt/β－Catenin 通路伤相关蛋白 β－Catenin、GSK－3β 表达增高，P－GSK－3β 表达降低，CD44、CD133、c－Myc 等干性蛋白的表达量升高，而在 BUF 干预后，上述表达均发生逆转，CD44、CD133、c－Myc 等干性蛋白的表达量降低，说明在低氧条件下，BUF 能通过 HIF－1α 介导 Wnt/β－Catenin 信号通路抑制乳腺癌细胞的干性，而在体内实验中，发现 BUF 同样可降低乳腺癌细胞的干性[23]。胡雅清等则选用鳖甲－莪术药对含药血清进行实验，发现与空白组相比，用药组的细胞增殖抑制率明显升高，β－Catenin、c－Myc、CyclinD1 蛋白表达均显著降低，并且药对组的抑制效果高于单味药组，表明鳖甲－莪术药对具有抑癌作用，其机制可能与 Wnt/β－Catenin 信号通路相关[24]。赵灿发现汉黄芩素能够作用于 Wnt/β－Catenin 信号通路，下调 β－Catenin 的表达水平，进而抑制下游靶基因 c－mte、CyclinD1 的表达，最终起到抑制人乳腺癌细胞 MDA－MB－231、MCF－7 细胞的生长、增殖、迁移及侵袭的作用[25]。董晶等选择经验方复方土贝母用于治疗乳腺癌转移瘤，通过对裸鼠行皮下接种 MCF－7 细胞制备模型，灌胃复方土贝母 30 d 后，处死小鼠观察各项指标，发现复方土贝母具有抑瘤效果，中、高剂量组的移植瘤体积显著小于荷瘤对照组，并且这两组的 β－Catenin、Vimentin 蛋白表达低于荷瘤对照组，E－cadherin 蛋白表达高于荷瘤对照组，说明复方土贝母的抑瘤作用与 β－Catenin、Vimentin 及 E－cadherin 的表达相关[26]。闫婉君等建立人乳腺癌 MDA－MB－231 细胞裸鼠肝转移模型，通过比较低、高剂量黄芩素对肝组织中 SATB1、Wnt1、β－Catenin、E－cadherin、Vimentin 和 Snail 蛋白的表达，发现黄芩素具有抑制乳腺癌 MDA－MB－231 细胞肝转移的功能，其机制可能通过下调 SATB1 蛋白的表达以及调控 EMT 的发生，进而抑制 Wnt1/β－Catenin 信号通路转导而实现的[27]。

2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

2.1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活及其与乳腺癌的关系

PI3K/AKT/mTOR 是一种在细胞活动起到重要作用的信号通路，涉及细胞增殖、生长、代谢、存活、侵袭、迁移、凋亡，血管生成，葡萄糖代谢和 DNA 修复等方面[28]。

当类似于胰岛素或胰岛素样生长因子这样的配体与细胞膜受体（例如酪氨酸激酶或 G 蛋白偶联受体 GPCR 的受体）结合时，由细胞外配体激活的特异性受体激活 PI3K，活化的 PI3K 催化磷脂酰肌醇－4，5－二磷酸（PIP2）的磷酸化，生成磷脂酰肌醇 3，4，5－三磷酸（PIP3），PIP3 通过其 pleckstrin 同源相互作用域（PH 域）将两种蛋白激酶 AKT 和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1（PDK1）募集到质膜上，AKT 一旦募集到细胞膜上，就会在调节域 Ser473 上被 mTOR 复合物 2（mTORC2）磷酸化，从而改变 AKT 的构象，活化的 AKT 使细胞膜上的靶蛋白磷酸化，然后失去与细胞膜的连接，并使胞质和细胞核中的其他靶蛋白磷酸化，靶蛋白的磷酸化可刺激细胞存活，生长和增殖[28]。

PI3K / AKT / mTOR 信号通路成员包括如下。

（1）PI3K。PI3K 是通过受体酪氨酸激酶（RTK）和 G 蛋白偶联受体（GPCR）激活的质膜结合酶。分为三类：PI3Ks Ⅰ类，PI3Ks Ⅱ类和 PI3Ks Ⅲ类[29]。PI3K 的 I 类可细分为 IA 的 PI3K，IB 的 PI3K 和 IC 的 PI3K，IA－PI3K 被细胞表面受体直接激活调节细胞的生长，增殖和分化[28－32]，Ⅱ类 PI3K 具有 3 种同工型：PI3KC2α 和 PI3KC2β 在大多数组织和器官中表达，而 PI3KC2γ 仅在肝脏中表达[33]。它们调节细胞内膜动力学和膜运输[33－34]。Ⅲ类 PI3K 仅鉴定出一个成员：VPS34，它与吞噬作用、胞饮作用、内体分选和自噬的调节有关[35]。

（2）丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 AKT 是 PI3K 信号通路的主要下游分子，活化的 AKT 介导细胞周期、生长、增殖和能量代谢的调节[36]。

(3)TOR 是一种被称为雷帕霉素的细菌毒素灭活的大蛋白激酶,它以两种不同的多蛋白复合物形式存在:mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 对雷帕霉素敏感,并通过刺激养分吸收和代谢促进细胞生长和存活。它还通过促进核糖体的产生和蛋白质的合成及抑制蛋白质的降解来刺激细胞的生长[28,37]。mTORC1 主要通过 PI3P / AKT 途径被激活,而 PI3P / AKT 途径则被细胞外生长因子和营养物质激活。mTORC2 对雷帕霉素不敏感,主要由 mTOR、蛋白 Rictor、Sin1 和 mLST1 组成。mTORC2 通过直接磷酸化其疏水性基序来促进 AKT 激活,主要通过 Rho 家族 GTPases 蛋白参与细胞骨架的重建和细胞存活。

(4)FoxO1(Forkhead box other 1)是叉头框(Forkhead box, FOX)转录因子家族的成员。该家族分为 17 个亚家族,分别为 FoxA ~ FoxQ[38]。活化的 AKT 使存在于细胞质中的 FoxO1 磷酸化。FoxO 家族成员主要作用为抗氧化应激,细胞增殖、凋亡和分化[39-40]。

(5)PTEN 是一种 PIP3 特异性磷酸酶,可将 PIP3 分子去磷酸化,形成 PIP2 分子,PIP2 不属于 AKT 的结合平台,因此 AKT 无法募集到细胞膜上。结果,AKT 无法被 Ser473 上的 mTORC2 磷酸化。因此,AKT 的构象不再改变,并且不允许 PDK1 在 Thr308 上进行磷酸化。结果是 AKT 无法被激活,PI3K / AKT / mTOR 信号通路被抑制,PTEN 通过此种途径抑制细胞增殖而起到抑癌作用[41-42]。

总的来说,PI3K 通过配体(胰岛素,生长因子,激素)与 RTK 结合,也与 GPCR(趋化因子)结合而被激活。一旦激活,该蛋白激酶将催化 PIP2 磷酸化为 PIP3。AKT 被募集到质膜,在此它经历两个磷酸化过程,一个被苏氨酸残基水平的 PDK1 催化,第二个反应被 mTORC2 催化。一旦被磷酸化激活,AKT 将磷酸化其他物质,例如 mTOR 复合物,最终将与蛋白质合成和细胞生长相关。其他与细胞增殖和存活有关的磷酸化底物,如 GSK-3 和 Fox01 将被抑制。PTEN 则是参与 PIP3 去磷酸化这一信号通路的主要负调控因子。

2.2 中医药通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路防治乳腺癌

吴晶晶等建立三阴性乳腺癌裸鼠移植瘤模型,分为顺铂组与益气小复方 + 顺铂组,检测肿瘤体积、质量以及瘤体 lncRNA HCP5、PTEN、p-AKT 蛋白表达水平,结果发现与顺铂组相比,益气小复方 + 顺铂组裸鼠情况较好,瘤体 lncRNA HCP5 和 p-Akt 蛋白表达水平显著降低,PTEN 蛋白表达水平明显升高,说明益气小复方表现出的抑癌作用,可能与 lncRNA HCP5 的调控的 PTEN 和 p-AKT 蛋白表达相关[43]。邓樱等分别向 MDA-MB-231 细胞中加入“黄芪-莪术”药对(后简称为药对)冻干粉、顺铂以及药对冻干粉联合顺铂(后简称为联合用药),检测细胞增殖、PTEN 与 p-AKT 的 mRNA 表达水平以及 p-AKT 蛋白表达水平,发现联合用药组效果最佳,能够有效抑制癌细胞增殖,上调 PTEN mRNA 的表达,下调 p-AKT 蛋白的表达水平,说明“黄芪-莪术”药对抑制 MDA-MB-231 细胞增殖的机制可能通过上调 PTEN 基因进而直接抑制 AKT 蛋白水平来实现的[44]。同时他们还做了另一组实验,用以比较不同比例药对对人乳腺癌细胞系裸鼠移植瘤模型的影响,实验发现黄芪莪术 2∶1 组裸鼠的情况最好,肿瘤细胞凋亡最多,PI3K、AKT1、AKT2 mRNA 表达水平显著低于模型组和药物单独作用组,PTEN 蛋白表达水平显著高于模型组和药物单独作用组,p-AKT 蛋白表达水平显著低于模型组和药物单独作用组,说明黄芪:莪术浓度为 2∶1 时,对乳腺癌的治疗效果最佳,其机制与激活 PTEN 表达,抑制 P13K/AKT 信号通路有关[45]。陈旭等运用转录组测序分析发现汉黄芩素对乳腺癌的治疗主要与 PTEN/PI3K/AKT 信号通路有关,与对照组相比,汉黄芩素干预下抑癌蛋白 PTEN 表达水平显著升高,p-P13K 和 p-AKT 蛋白表达水平显著降低,并随着汉黄芩素的浓度而程度加剧,并且汉黄芩素抑制 MCF-7 的细胞,并诱导其凋亡,进而抑制裸鼠移植瘤的生长[46]。魏鑫等发现在益气小复方的干预下,乳腺癌他莫昔芬(TAM)耐药细胞(MCF-7/TAM)细胞凋亡率明显升高,PI3K、P-gp、Bcl-2 蛋白表达水平、AKT 磷酸化水平显著降低,PTEN 蛋白表达水平、Bax、Bak 显著升高,呈剂量依赖性,说明益气小复方可能通过激活 PTEN,抑制 PI3K/AKT 信号通路传导,起到逆转乳腺癌他莫昔芬耐药性的作用[47]。李湘奇等则设立对照组、5-FU 对照组、疏肝理气组、化痰散瘀组、益气健脾组以及乳康饮组,发现乳康饮及各拆方组的 P13K、AKT mRNA 表达水平显著下降,PTEN mRNA 表达水平显著上升,乳康饮组及益气健脾组优于其他各拆方组,而在各蛋白表达方面,乳康饮组更是优于包括益气健脾组在内的各拆方组,说明乳康饮的抑癌作用可能与促进 PTEN 表达,抑制 P13K/AKT 信号通路有关[48]。黄芊等研究发现阳和汤干预下,乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖受到了抑制,凋亡率明显升高,AKT 磷酸化率和 PI3K 磷酸化率均显著降低,PTEN 蛋白表达水平显著升高,说明阳和汤通过激活 PTEN,抑制 P13K/AKT 信号通路,抑制癌细胞增殖、促进癌细胞凋亡,起到抑癌的作用[49]。赵婧等则把目光转向了乳腺癌前病变,选用 MCF-10AT 细胞进行实验,加入消痰解郁方、P13K 激酶抑制剂(后简称抑制剂)以及消痰解郁方联合抑制剂,观察各组的细胞增殖情况以及 P13K、p-AKT、PTEN 蛋白的表达水平,发现与消痰解郁方组和抑制剂组相比,联合用药组对于细胞增殖的抑制程度更高,同时发现除对照组外的各组 P13K、p-AKT 的蛋白表达水平显著降低,PTEN 蛋白表达水平显著升高,说明消痰解郁方对乳腺癌前病变的治疗效果,可能与激活 PTEN,抑制 P132K/AKT 信号通路,进而抑制癌细胞增殖、促进其凋亡有关[50]。

3 IL-6/JAK/STAT3 信号通路

3.1 IL-6/JAK/STAT3 信号通路的激活及其与乳腺癌的关系

IL-6/JAK/STAT3 信号通路在许多人类癌症的生长和发展中具有关键作用。研究表明 IL-6 表达水平在慢性炎性疾病(如类风湿性关节炎和炎性肠病)以及与造血系统相关的恶性肿瘤或实体瘤患者中升高。IL-6 由位于肿瘤微环境中的多种细胞类型产生,包括浸润肿瘤的免疫细胞、基质细胞和肿瘤细胞本身[51-53]。IL-6 直接作用于肿瘤细胞以诱导 STAT3 靶基因的表达,该 STAT3 靶基因编码后驱动肿瘤增殖相关的蛋白质,如 Cyclin D1。因此,在癌症的发病机理中,IL-6 水平升高会刺激 JAK/STAT3 信号过度激活,这通常与患者的预后不良相关联[51,54-56]。

在肿瘤微环境中,IL-6/JAK/STAT3 信号传导可驱动肿瘤细胞的增殖、存活、侵袭性和转移,同时强烈抑制抗肿瘤免疫反应。STAT3 信号的过度激活发生在大多数人类癌症中。STAT3 不仅可以促进 IL-6 基因表达,同时 STAT3 还可诱导促进血管生成的因子的表达,提高肿瘤细胞侵袭性或转移能力,发挥免疫抑制能力[57-59]。除了对肿瘤细胞的直接作用外,IL-6 和 JAK/STAT3 信号传导还可产生更为深远地影响。IL-6 可以在肿瘤微环境中,作为炎症的主要介质高水平表达,引起炎症反应,进而促进肿瘤的发生和发展;IL-6 也可以直接刺激肿瘤细胞的增殖、存活和侵袭;IL-6 还诱导促炎和促血管生成因子的产生,包括 IL-1β、IL-8、CCL2、CCL3、CCL5、GM-CSF 和 VEGF。

3.2 中医药通过调控 IL-6/JAK/STAT3 信号通路防治乳腺癌 严其高等发现与空白组相比,在姜黄素干预下,MCF-7 细胞的增殖、侵袭受到了明显的抑制作用,并且其 p-STAT3、p-JAK2 mRNA 的表达水平显著降低,说明姜黄素可能通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路的传导而发挥作用的[60]。刘林夕等实验发现 40 mmol·L^{-1}葡萄糖对 MCF-7 细胞的增殖效果最好,同时发现茯苓多糖作用组改善了高糖导致的高增殖及低凋亡,并显著下调了 JAK1、STAT3 的 mRNA 表达水平以及二者的磷酸化,说明茯苓多糖可能通过 JAK1/STAT3 途径抑制高糖诱导的人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖并促进其凋亡[61]。冯杰鑫等发现在柴胡皂苷 D 干预下,各组 MCF-7 细胞 JAK2、STAT3 的蛋白表达量显著减少,且呈浓度负相关,说明柴胡皂苷 D 能够抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖,促进 MCF-7 细胞凋亡,与 JAK2/STAT3 信号通路密切相关[62]。马春兰等发现莪术醇作用于乳腺癌 MCF-7 细胞 G0/G1 期,抑制 JAK2、STAT3 磷酸化,显著下调 JAK2、STAT3 mRNA 的表达水平,从而抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡,说明莪术醇的抑癌效果与 JAK2/STAT3 信号通路密切相关[63]。张亚军等发现黄连素干预下,MCF-7 细胞的增殖受到抑制和凋亡得到激活,呈浓度相关,其机制可能与 JAK2/STAT3 信号通路相关[64]。唐众等发现与对照组相比,消痈乳康方各组的 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 的 mRNA 及蛋白表达水平显著降低,且随着消痈乳康方剂量的增高,其表达水平相对更低,说明消痈乳康方能够通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路,进而抑制 MCF-7 细胞增殖、侵袭,促进细胞凋亡[65]。方雨潇等发现柴胡桂枝汤加减方与卡培他滨联用可显著抑制三阴性乳腺癌裸鼠体内肿瘤的生长,其作用机制可能为抑制 IL-6/STAT3 信号通路,调控下游基因 Bax、Bcl-2 和 CyclinD1 基因的表达,进而抑制癌细胞的增殖和分化,诱导其细胞凋亡,从而发挥抗肿瘤作用[66]。

4 其他相关通路

除了以上着重介绍的 3 种通路外,还有一些其他通路的相关研究。吴海滨等发现西黄丸可显著下调 MDA-MB-231 细胞及裸鼠移植瘤中 SIRT1、SOX2 蛋白表达水平,从而抑制 SIRT1/SOX2 信号通路传导,并通过阻碍 PCNA、MMP-2、MMP-9 的表达以抑制 MDA-MB-231 细胞增殖、迁移、侵袭及裸鼠体内移植瘤的生长,呈剂量依赖性[67]。侯海涛等发现山豆根具有抑癌作用,其作用机制可能与激活 MAPKs 信号通路,促进其相关调控蛋白的表达有关[68]。陈茂等研究发现散结消瘤方可通过调控 TGF-β1/Smad 信号通路,明显减轻了乳腺癌皮下移植瘤的瘤重,升高了其抑瘤率,明显上调了 E-cadherin 蛋白的表达水平,逆转其所介导的上皮间质转化,最终达到抑瘤的目的[69]。方雨潇等发现柴胡桂枝汤可能通过调控 HIF-1α/VEGFA 信号通路,抑制三阴性乳腺癌(TNBC)细胞血管生成,从而发挥抗肿瘤作用[70]。魏昌然等发现乳康饮含药血清能显著抑制乳腺癌 MDAMB-231 细胞 Hippo 通路关键蛋白 YAP、TAZ 表达,促进 YAP、TAZ 的磷酸化,并抑制 YAP 蛋白在细胞核内的聚集。同时 YAP 抑制剂维替泊芬(VP)所表现出的功效及机制与乳康饮相似,因此可以认为 Hippo/YAP 可能作为乳康饮治疗乳腺癌的重要靶点之一[71]。吴海滨等在体外实验中发现复方苦参注射液(CKI)干预下,MDA-MB-231 细胞的存活率、迁移能力显著降低,凋亡率显著升高,补充体内实验发现,CKI 与 Hippo-YAP 通路抑制剂作用类似,均可通过抑制 Hippo-YAP 信号通路活化,进而抑制乳腺癌模型大鼠肿瘤的生长和转移[72]。磨娜等研究发现 TGF-β1 处理组的MMP-9、p-Smad2、p-ERK1/2 及 p-p38 蛋白表达水平明显升高,而在姜黄素处理后,这些指标的表达显著下调,且呈浓度、时间依赖性,并且明显减少了癌细胞的穿膜数量,说明姜黄素具备抑制 MDA-MB-231 细胞侵袭的能力,其机制可能与 TGF-β/Smad、TGF-β/ERK 信号通路影响下游靶基因 MMP-9 的表达相关[73]。

5 讨论与展望

中医药目前在防治乳腺癌方面取得了显著成效,其抑癌机制与 WNT、PI3K/AKT/mTOR、IL-6/JAK/STAT3 信号通路、SIRIT1/SOX2 等信号通路活化及相关基因的表达有关,在一定程度上解决了术中、术后出现的一系列问题,譬如对药物产生的耐药性等,极大改善了乳腺癌患者的生存率及生活质量,其疗效逐渐得到了广泛的认可,中医药开始被选择作为乳腺癌的治疗手段之一。然而,运用中医药防治乳腺癌尚存在着许多问题,亟须考量和改进:第一,上述诸多研究均表明中医药可以抑制癌细胞增殖、迁移及侵袭,促进细胞凋亡,改变通路相关蛋白的表达,但就结果而言,中医药能够改善癌变的状况,但无法做到完全根治乳腺癌,这是选择中医药治疗乳腺癌需要面对的一个根本问题。第二,目前针对中医药防治乳腺癌的研究多选用单味药的提取物进行实验,对于中药复方的研究较为缺少,重视药理而忽略中医遣方组药的原则。中医药的核心是整体观念以及辨证论治的思想,发挥作用的应当是作为整体的方剂而不单单只是某一味药。第三,临床试验甚少。大部分医疗工作者选择中医药作为辅助治疗,中药与化疗药差距尚且存在。因此,临床上应用中医药防治乳腺癌的样本量便不足以支撑临床试验。尽管存在着诸多问题,但不能否认的是中医药防治乳腺癌具有广阔的开发前景,探明其机制成为了未来研究的重点。因此,在稳固现有研究的基础上,往更深层次地开展体内、体外实验,在临床上推广中医药使用,积极开展临床试验,是研究者们今后的工作方向。

参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer

statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394 - 424.
[2] SUN K X, ZHENG R S, LEI L, et al. Trends in incidence rates, mortality rates, and age - period - cohort effects of cervical cancer - China, 2003 - 2017[J]. China CDC Wkly, 2022, 4(48): 1070 - 1076.
[3] NIEHRS C, ACEBRON S P. Mitotic and mitogenic Wnt signalling[J]. EMBO J, 2012, 31(12): 2705 - 2713.
[4] GOLDSTEIN B, TAKESHITA H, MIZUMOTO K, et al. Wnt signals can function as positional cues in establishing cell polarity[J]. Dev Cell, 2006, 10(3): 391 - 396.
[5] HUANG Y L, NIEHRS C. Polarized Wnt signaling regulates ectodermal cell fate in *Xenopus*[J]. Dev Cell, 2014, 29(2): 250 - 257.
[6] SCHNEIDER J, ARRAF A A, GRINSTEIN M, et al. Wnt signaling orients the proximal - distal axis of chick kidney nephrons[J]. Development, 2015, 142(15): 2686 - 2695.
[7] KITAJIMA K, OKI S, OHKAWA Y, et al. Wnt signaling regulates left - right axis formation in the node of mouse embryos[J]. Dev Biol, 2013, 380(2): 222 - 232.
[8] LOH KM, VAN AMERONGEN R, NUSSE R. Generating cellular diversity and spatial form: Wnt signaling and the evolution of multicellular animals[J]. Dev Cell, 2016, 38(6): 643 - 655.
[9] SAWA H. Control of cell polarity and asymmetric division in C. elegans[J]. Curr Top Dev Biol, 2012, 101: 55 - 76.
[10] VAN AMERONGEN R, NUSSE R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development[J]. Development, 2009, 136(19): 3205 - 3214.
[11] JANDA C Y, WAGHRAY D, LEVIN A M, et al. Structural basis of Wnt recognition by Frizzled[J]. Science, 2012, 337(6090): 59 - 64.
[12] ZENG Y A, NUSSE R. Wnt proteins are self - renewal factors for mammary stem cells and promote their long - term expansion in culture[J]. Cell Stem Cell, 2010, 6(6): 568 - 577.
[13] SUZUKI H, TOYOTA M, CARRAWAY H, et al. Frequent epigenetic inactivation of Wnt antagonist genes in breast cancer[J]. Br J Cancer, 2008, 98(6): 1147 - 1156.
[14] 刘建波, 李白羽, 柯善保, 等. 基于 Wnt 通路虎杖苷对乳腺癌细胞放疗增敏的作用机制研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(2): 117 - 123.
[15] 王校, 薛秋云, 黄玉蓉, 等. 禹州漏芦总甾酮对缺乳模型大鼠的催乳作用及分子机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(2): 121 - 128.
[16] 张惠娟,黄大元,谭敦勇. 野菊花总黄酮对乳腺癌细胞增殖、凋亡、转移、侵袭及细胞周期的影响[J]. 中药材,2021,44(12): 2908 - 2914.
[17] 闫燕艳,周雯敏,吴孟华,等. 常山酮通过 Wnt/β - Catenin 信号通路抑制人乳腺癌 MDA - MB - 231 细胞增殖、侵袭和迁移[J]. 中药材,2021,44(11):2688 - 2691.
[18] 张贝贝, 张艳, 王风仙, 等. 基于 Wnt/β - catenin 调控 EMT 探讨氧化苦参碱联合贝伐珠单抗抗乳腺癌的体外活性机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(24): 109 - 117.
[19] 王兰英, 孙吉利, 苏家茹. 鸡血藤总黄酮对人乳腺癌细胞株 MCF - 7 增殖凋亡的影响及对 Wnt/β - catenin 通路的调控作用[J]. 中医学报, 2021, 36(7): 1512 - 1518.
[20] 李永峰,钱祥,石磊,等. 高良姜素对乳腺癌细胞 MCF - 7 增殖及迁移的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(20):3283 - 3285,3290.
[21] 米慧琼, 张英. 五味子乙素介导 Wnt/β - catenin 信号通路诱导乳腺癌 MCF - 7 细胞凋亡的分子机制[J]. 西部中医药, 2020, 33(10): 37 - 41.
[22] 张暖. 齐元富教授治疗乳腺癌用药规律及其核心方调控 Wnt/β - eatenin 信号通路的实验研究[D]. 济南:山东中医药大学,2020.
[23] 张蝶. 蟾毒灵通过抑制 HIF - 1α 介导 Wnt/β - catenin 信号通路抑制低氧条件下乳腺癌干性机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2020.
[24] 胡雅清, 陈腾祥, 张金娟, 等. 鳖甲 - 莪术药对含药血清对 MCF - 7 人乳腺癌细胞的影响[J]. 中成药, 2020, 42(10): 2599 - 2605.
[25] 赵灿. 汉黄芩素在 Wnt/β - catenin 信号通路中抑制人乳腺癌细胞增殖、迁移侵袭[D]. 厦门:厦门大学,2019.
[26] 董晶, 王邦才, 施航, 等. 基于 Wnt/β - catenin 信号通路探讨复方土贝母对裸鼠乳腺癌移植瘤的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(3): 212 - 218.
[27] 闫婉君, 张淑群. 黄芩素对乳腺癌肝转移的影响及作用机制的体内研究[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(12): 1915 - 1919.
[28] WENDELL L. Cell signaling: principles and mechanisms[M]. New York: Garland Science, 2015.
[29] YUDUSHKIN I. Getting the Akt together: guiding intracellular Akt activity by PI3K[J]. Biomolecules, 2019, 9(2): 67.
[30] HANCOCK J F. Ras proteins: different signals from different locations[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4: 373 - 385.
[31] BOURNE H R, SANDERS D A, MCCORMICK F. The GTPase superfamily: a conserved switch for diverse cell functions[J]. Nature, 1990, 348(6297): 125 - 132.
[32] PADUCH M, JELEŃ F, OTLEWSKI J. Structure of small G proteins and their regulators[J]. Acta Biochim Pol, 2001, 48(4): 829 - 850.
[33] BRACCINI L, CIRAOLO E, CAMPA C C, et al. PI3K - C2γ is a Rab5 effector selectively controlling endosomal Akt2 activation downstream of insulin signalling[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7400.
[34] FALASCA M, HUGHES W E, DOMINGUEZ V, et al. The role of phosphoinositide 3 - kinase C2alpha in insulin signaling[J]. J Biol Chem, 2007, 282(38): 28226 - 28236.
[35] BACKER J M. The intricate regulation and complex functions of the Class Ⅲ phosphoinositide 3 - kinase Vps34[J]. Biochem J, 2016, 473(15): 2251 - 2271.
[36] RISSO G, BLAUSTEIN M, POZZI B, et al. Akt/PKB: one kinase, many modifications[J]. Biochem J, 2015, 468(2): 203 - 214.
[37] KAKUMOTO K, IKEDA J, OKADA M, et al. mLST8 promotes mTOR - mediated tumor progression[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0119015.

[38] CABRERA - ORTEGA A A, FEINBERG D, LIANG Y D, et al. The role of forkhead box 1 (FOXO1) in the immune system: dendritic cells, T cells, B cells, and hematopoietic stem cells[J]. Crit Rev Immunol, 2017, 37(1): 1 - 13.

[39] MAIESE K. Forkhead transcription factors: formulating a FOXO target for cognitive loss[J]. Curr Neurovasc Res, 2017, 14(4): 415 - 420.

[40] CRETELLA D, DIGIACOMO G, GIOVANNETTI E, et al. PTEN alterations as a potential mechanism for tumor cell escape from PD - 1/PD - L1 inhibition[J]. Cancers, 2019, 11(9): 1318.

[41] LUONGO F, COLONNA F, CALAPÀ F, et al. PTEN tumor - suppressor: the dam of stemness in cancer[J]. Cancers, 2019, 11(8): 1076.

[42] NADERALI E, KHAKI A A, RAD J S, et al. Regulation and modulation of PTEN activity[J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(6): 2869 - 2881.

[43] 吴晶晶, 孟烟, 马丽娜, 等. 益气小复方通过下调 lncRNA HCP5 增强顺铂对三阴性乳腺癌的抑制作用[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(3): 37 - 44.

[44] 邓樱, 唐润伟, 卫菊, 等. "黄芪 - 莪术" 药对通过 PTEN 与p - AKT 对人乳腺癌细胞增殖的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1712 - 1716.

[45] 邓樱, 唐润伟, 卫菊, 等. 黄芪 - 莪术对人乳腺癌的抑制作用及其机制[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(3): 255 - 263.

[46] 陈旭, 郑玉, 彭泉, 等. 汉黄芩素经 PTEN/PI3K/AKT 信号通路对乳腺癌细胞增殖的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(3): 363 - 368.

[47] 魏鑫, 石朋飞, 刘勇军. 益气小复方通过 PI3K/AKT 通路逆转乳腺癌他莫昔芬耐药的机制研究[J]. 四川中医, 2020, 38(7): 56 - 61.

[48] 李湘奇, 王莹, 魏昌然, 等. 乳康饮对裸鼠乳腺癌组织 PI3K/Akt 信号通路相关因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1543 - 1547.

[49] 黄芊, 张扶莉, 李雪莲, 等. 阳和汤对人乳腺癌 MCF - 7 细胞及其 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(2): 47 - 50.

[50] 赵婧, 魏品康, 修丽娟, 等. 消痰解郁方对乳腺癌前病变 MCF - 10AT 细胞 PI3K/Akt 通路的影响及机制[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(4): 520 - 523.

[51] KUSABA T, NAKAYAMA T, YAMAZUMI K, et al. Activation of STAT3 is a marker of poor prognosis in human colorectal cancer [J]. Oncol Rep, 2006, 15(6): 1445 - 1451.

[52] KUMARI N, DWARAKANATH B S, DAS A, et al. Role of interleukin - 6 in cancer progression and therapeutic resistance[J]. Tumour Biol, 2016, 37(9): 11553 - 11572.

[53] WALTER M, LIANG S, GHOSH S, et al. Interleukin 6 secreted from adipose stromal cells promotes migration and invasion of breast cancer cells[J]. Oncogene, 2009, 28(30): 2745 - 2755.

[54] CHEN Y J, WANG J, WANG X D, et al. STAT3, a poor survival predicator, is associated with lymph node metastasis from breast cancer[J]. J Breast Cancer, 2013, 16(1): 40 - 49.

[55] MACHA M A, MATTA A, KAUR J, et al. Prognostic significance of nuclear pSTAT3 in oral cancer[J]. Head Neck, 2011, 33(4): 482 - 489.

[56] LUDWIG H, NACHBAUR D M, FRITZ E, et al. Interleukin - 6 is a prognostic factor in multiple myeloma[J]. Blood, 1991, 77(12): 2794 - 2795.

[57] BOURNAZOU E, BROMBERG J. Targeting the tumor microenvironment: JAK - STAT3 signaling[J]. JAKSTAT, 2013, 2(2): e23828.

[58] YU H, PARDOLL D, JOVE R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(11): 798 - 809.

[59] YU H, JOVE R. The STATs of cancer—new molecular targets come of age[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(2): 97 - 105.

[60] 严其高, 金耀, 刘金林, 等. 姜黄素对乳腺癌细胞增殖、侵袭的影响及相关机制研究[J]. 牡丹江医院学报, 2022, 43(5): 23 - 26.

[61] 刘林夕, 杜雨蒙, 褚雨. 茯苓多糖对高糖诱导乳腺癌 MCF - 7 细胞增殖、凋亡及 JAK1/STAT3 通影响[J]. 中国药师, 2021, 24(6): 1085 - 1090.

[62] 冯杰鑫, 吴雄, 陈建辉, 等. 柴胡皂苷 D 通过下调 JAK2/STAT3 通路抑制乳腺癌细胞的增殖并促进其凋亡[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(9): 852 - 857.

[63] 马春兰, 张宝亮, 张常虹. 莪术醇对乳腺癌细胞增殖凋亡及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 肿学杂志, 2020, 26(7): 616 - 620.

[64] 张亚军, 钱立庭, 陈昌杰. 黄连素对乳腺癌 MCF - 7 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(9): 1276 - 1280.

[65] 唐众, 凌洁, 黄维芳. 消痈乳康方通过调控 JAK2/STAT3 通路抑制乳腺癌 MCF - 7 细胞增殖、凋、侵袭的作用机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(2): 168 - 173.

[66] 方雨潇, 王淑美, 杨倩, 等. 柴胡桂枝汤加减方联合卡培他滨抑制三阴性乳腺癌裸鼠皮下移植的生长: 基于抑制 IL - 6/STAT3 信号通路[J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(6): 905 - 912.

[67] 吴海滨, 马志强, 李帅, 等. 基于 SIRT1/SOX2 信号通路探究西黄丸抗乳腺癌作用及机制[J]. 天津中医药, 2023, 40(6): 775 - 781.

[68] 侯海涛, 王斌斌, 李苓. 山豆根通过 MAPK 信号通路调节乳腺癌细胞增殖、凋亡[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(8): 1943 - 1947.

[69] 陈茂, 欧阳灿. 散结消瘤方调控 TGF - β1/Smads 介导的上皮间质转化对乳腺癌皮下移植瘤的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(5): 615 - 620, 695.

[70] 方雨潇, 王淑美, 刘伶俐, 等. 基于 HIF - 1α/VEGFA 信号通路探讨柴胡桂枝汤对三阴性乳腺癌细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(4): 18 - 24.

[71] 魏昌然, 王莹, 宋雪莲, 等. 乳康饮及拆方含药血清对乳腺癌 MDA - MB - 231 细胞 Hippo 信号通路的作用[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 478 - 482.

[72] 吴海滨, 马志强, 张冠男, 等. 复方苦参注射液通过调控 Hippo - YAP 信号通路抑制乳腺癌模型大鼠肿瘤生长和转移的机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报 2023, 25(11): 72 - 76.

[73] 磨娜, 曹友德, 蒋金, 等. 姜黄素对转化生长因子 - β1 诱导的乳腺癌 MDA - MB - 231 细胞基质金属蛋白酶 - 9 表达及其侵袭能力的影响[J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(10): 1329 - 1335.