

# 中药治疗乳腺癌疾病研究进展

李云祥, 梁引库\*, 高飞雄, 段红波, 宦臣臣

(陕西理工大学 陕西省资源生物重点实验室, 生物科学与工程学院, 陕西 汉中 723000)

**[摘要]** 乳腺癌是女性人群中较为多见疾病之一。它是一种具有多种复杂机制的恶性肿瘤,其发病机制尚未研究清楚,物理、化学和手术治疗手段对女性治疗往往带来呕吐、恶心、头晕、头痛等不良表现。与传统治疗相比,中药治疗乳腺癌具有多靶点、毒副作用小、效果好等特点。本文首先统计了能够治疗乳腺癌的中药有 85 种,其中 69 种中药材已被 2015 年版《中国药典》收录,16 种中草药未被收录。这些中草药中治疗乳腺癌的主要药用成分为生物碱、苷类、酚类、萜类、糖类、挥发油、香豆素等,并且按照中药对乳腺癌的作用进行了归类。然后,本文结合国内外最近研究,对中药治疗乳腺癌作用效果进行了归纳总结,包括中药对乳腺癌逆转多药耐药作用、抑制乳腺癌转移作用、增殖作用、诱导肿瘤细胞凋亡作用以及阻滞乳腺癌细胞周期作用。文章也从中药干预治疗乳腺癌 3 个方面途径机制进行了阐述,分别为中药干预肿瘤细胞相关凋亡基因抑制乳腺癌,抑制细胞膜 P 糖蛋白的表达逆转乳腺癌细胞多药耐药性,调节相关上皮间质转化信号通路阻止乳腺癌细胞的转移和增殖。中药可降低乳腺癌的耐药性和乳腺癌细胞的转移,可阻滞乳腺癌细胞周期作用,也导致凋亡因子的表达从而促使乳腺癌细胞死亡,中药抑制乳腺癌是中药中多种成分共同作用的结果。因此中药治疗乳腺癌具有化学药、手术治疗无可比拟的优势。中药是治疗乳腺癌疾病的重要手段之一。

**[关键词]** 乳腺癌; 中药; 凋亡因子; 上皮间质转化; 膜 P-糖蛋白

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287;R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)03-0211-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20182328

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180911.1315.035.html>

**[网络出版时间]** 2018-9-12 16:20

## Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treating Breast Cancer

LI Yun-xiang, LIANG Yin-ku\*, GAO Fei-xiong, DUAN Hong-bo, HUAN Chen-chen

(Shaanxi Province Key Laboratory of Bio-Resources, School of Biological Science & Engineering, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, China)

**[Abstract]** Breast cancer is one of the common diseases among women. It is a malignant tumor with a variety of complex mechanisms. Its pathogenesis has not been clearly studied. Physical, chemical and surgical treatments often cause vomiting, nausea, dizziness and headache for women. As compared with traditional treatment, Chinese medicine is characterized by multiple targets, small side effect and good effect in treating breast cancer. In this paper, 85 kinds of Chinese herbal medicines that can treat breast cancer were included. Among them, 69 kinds of Chinese herbal medicines have been included in the 2015 edition of the *Chinese Pharmacopoeia*, and 16 kinds of Chinese herbal medicines have not been included. The main medicinal ingredients in these Chinese herbal medicines for treatment of breast cancer were alkaloids, glycosides, phenols, terpenes, carbohydrates, volatile oils, coumarins and so on. In addition, these herbal medicines were classified according to their effects in breast cancer. Then, combined with the recent studies at home and abroad, this paper summarized the effect of

**[收稿日期]** 20180522(017)

**[基金项目]** 陕西省资源生物重点实验室项目(SZS-15-03);秦巴山区生物资源综合开发协同创新中心项目[(QBXT-Z(Y)-15-2)];陕西理工大学研究生创新基金项目(SLGYCX1835)

**[第一作者]** 李云祥,在读硕士,从事应用生物化学研究,E-mail:liyunxiang19930125@163.com

**[通信作者]** \*梁引库,博士,副教授,硕士生导师,从事天然产物活性物质开发利用研究,E-mail:liangyinku26@163.com

traditional Chinese medicine (TCM) on breast cancer, including the reversal of multi-drug resistance, the inhibition of metastasis and proliferation, the induction of tumor cell apoptosis, and the arrest of the cell cycle for breast cancer. This paper also explained three pathways for treating breast cancer by TCM, including intervening the tumor cell related apoptosis gene to inhibit breast cancer, inhibiting the expression of P-glycoprotein in the cell membrane to reverse the multi-drug resistance of breast cancer cells, and regulating the related epithelial mesenchymal transition signal pathway to prevent breast cancer cells metastasis and proliferation. In the end, it was concluded that Chinese medicine can reduce the drug resistance and metastasis of breast cancer cells, block the cell cycle of breast cancer cells, and also intervene the expression of apoptotic factors to promote the death of breast cancer cells. The inhibition of breast cancer by Chinese medicine was the result of the common effect of various ingredients. Therefore, Chinese medicine treatment for breast cancer has the unparalleled advantages as compared with chemical and surgical treatment. Chinese medicine is one of our important means to overcome breast cancer.

[Key words] breast cancer; Chinese medicine; apoptosis factors; epithelial mesenchymal transition; membrane P-glycoprotein

乳腺癌是女性人群中较为多见疾病之一<sup>[1]</sup>。从临床、形态学和分子角度上,它是一种具有多种复杂机制的恶性肿瘤,是一个很独特的实体。它的异质性不能简单只通过常规指标来进行检测发现和治疗诊断,这些指标常常为临床参数(肿瘤大小阐述,组织学分级、淋巴结转移、年龄)或生物标志物如雌激素受体(ER),孕激素受体(PR)和表皮生长因子受体-2(HER-2)<sup>[2]</sup>。肿瘤是一种多复杂机制的疾病,早期的治疗方法有外科手术、放疗、化疗等手段,会带来一些副作用,对患者带来一些不必要的身体损伤,比如临床上治疗过程中出现恶心、呕吐、头晕、头痛等。乳腺癌治疗主要以化疗、放疗以及手术为主,在此基础上研究获得了治疗乳腺癌的新型抗体药物和最新医疗方法。但由于大多数抗癌药物往往会对正常乳腺细胞产生毒性或者癌细胞对药物产生耐药性。中医中药治疗肿瘤是一种不错的选择,中药治疗主要强调以阴阳平衡为目标,通过调节与平衡作用进而治愈和提高机体内部免疫能力。中医中药在一定程度上具有现代医学治疗乳腺癌所未有的优势,例如中药逆转肿瘤的多药耐药性、改善调养机体以及一些化疗中所附带的机体伤害。并且,中药也可显著抑制乳腺癌的转移和增殖,可阻滞乳腺癌细胞周期以及诱导癌细胞发生凋亡。目前,对于乳腺癌治疗还有许多机制问题需要研究和完善,西药治疗乳腺癌存在一定局限性,因此研究中药对乳腺癌的治疗具有很大的意义,发挥出中药潜在治疗作用显得尤为重要。但对于中药治疗乳腺癌这方面的总结性文章很少,本文就近 10 年来国内外研究者对乳腺癌的中药治疗与分子机制研究进行阐述,为中药治疗乳腺癌提供新的参考依据。

## 1 乳腺癌的分类

现今,从免疫细胞化学的角度可将乳腺癌分为 3 种不同类型的分支。HER-2 过表达型与管腔上皮(Luminal)型这 2 种类型乳腺癌在医学上已经研发出相应的单克隆抗体药物,并且在临床上的疗效取得了很大的发展和进步<sup>[3]</sup>。但是三阴性乳腺癌(TNBC)是 3 种类型中最为严重的乳腺癌疾病类型之一。对于 TNBC 女性患者来说,她们体内的 3 种受体 ER,PR,HER-2 表达水平含量极低,因而现有的单克隆抗体药物还没有相应的激素受体结合位置,所以本研究需要找到更多新的治疗靶点<sup>[4]</sup>。虽然相比于 TNBC 型,其他 2 种类型乳腺癌具有相应的治疗药物,但是太过于依赖单种药物使肿瘤细胞已经产生抗药性,治疗效果极不乐观。

## 2 常见治疗乳腺癌的中药材

在大量研究中,中药对治疗乳腺癌具有非常好的疗效<sup>[5-27]</sup>,据统计可以治疗乳腺癌的中药材共有 85 种,其中 69 种中药已经被 2015 年版《中国药典》收录,另外 16 种中药未被 2015 年版《中国药典》收录。这些已知的中草药中,作用于乳腺癌的成分各不相同。统计发现,主要药物成分为生物碱的中药有淫羊藿、益母草(水苏碱)、天葵子、龙葵、长春花(长春花碱)、辣椒(辣椒碱)、萆薢、马钱子(马钱子碱)、附子(乌头碱)、白屈菜(白屈菜红碱)、血根草;主要药用成分为黄酮类的中药有淫羊藿、女贞子(黄酮类)、槐花(芸香苷)、黄栌(花青素)、沙苑子、甘草、皂角刺、蜂房、葛根(葛根素)、黑种草子、黄芩、粤蛇葡萄(蛇葡萄素)、黑米(花色苷)、水飞蓟;主要药用成分为苷类的中药有猫爪草、黄芪、白芍、仙茅、天冬、王不留行、麦冬、红景天、太子参、重楼、

大黄(大黄苷)、冬虫夏草(虫草素)、人参(总皂苷)、荷叶(山荷叶素)、苍耳子、柴胡;主要药用成分为酚类的中药有五倍子(鞣花酸)、补骨脂、蒲公英(多酚)、姜黄(姜黄素)、牡丹皮(丹皮酚)、迷迭香(鼠尾草酚)、绿茶(茶多酚)、虎杖(白藜芦醇);主要药用成分为萜类的中药有斑蝥(单萜类)、茯苓、夏枯草、灵芝、枇杷叶(熊果酸)、紫杉、狼毒(羽扇豆醇)、筋骨草(总环烯醚萜)、丹参(丹参酮)、葫芦(葫芦素)、雷公藤(雷公藤红素)、冬凌草、穿心莲(内酯)、莪术(莪术醇);主要药用成分为糖类的中

药有灵芝(多糖)、山慈菇(多糖物质)、百合、猪苓、当归、褐藻(褐藻多糖)、香蕉皮(多糖);主要药用成分为挥发油的中药有白术(挥发油)、薏苡仁;主要药用成分为香豆素的中药有党参(呋喃香豆素类);其他成分中药有鹿角片(全入药)、穿山甲(蛋白物)、瓜蒌(瓜蒌醇提取物)、紫草(紫草醌及其衍生物)、漏芦(漏芦提取物)、土鳖虫(全入药动物)、魔芋(魔芋提取物)、雄黄(三氧化二砷)、三白草、桑叶(提取物)、独角莲(根茎水提取物)。根据中药对乳腺癌的作用对以上中药材进行了归类总结。见表 1。

表 1 对乳腺癌具有治疗作用的中药

Table 1 Chinese medicines for treatment of breast cancer

作用	中药
抑制转移增殖	淫羊藿 <sup>[5]</sup> 、仙茅 <sup>[6]</sup> 、斑蝥、黄芪、白芍、甘草、五倍子、补骨脂 <sup>[7-8]</sup> 、鹿角片 <sup>[9]</sup> 、麦冬、蜂房 <sup>[10]</sup> 、蒲公英、山慈菇 <sup>[11]</sup> 、茯苓 <sup>[12]</sup> 、穿山甲、穿心莲、瓜蒌、大枣、夏枯草、莪术 <sup>[12]</sup> 、百合、灵芝 <sup>[13-14]</sup> 、漏芦、蟾酥、白术 <sup>[15]</sup> 、红景天、土鳖虫、党参 <sup>[16]</sup> 、天葵子、薏苡仁 <sup>[17]</sup> 、猪苓、葛根、辣椒、大黄、姜黄 <sup>[18]</sup> 、黑种草子、黄芩 <sup>[19]</sup> 、冬虫夏草、三白草、筋骨草、葶苈、马钱子、附子、丹参 <sup>[20]</sup> 、荷叶、桑叶、冬凌草 <sup>[21]</sup> 、苍耳子 <sup>[22]</sup> 、水飞蓟、白花蛇舌草 <sup>[23]</sup> 、长春花、迷迭香、黑米、葫芦
诱导细胞凋亡	淫羊藿 <sup>[5]</sup> 、猫爪草、仙茅 <sup>[6]</sup> 、五倍子、天冬、王不留行、皂角刺、黄芩 <sup>[20]</sup> 、麦冬、蒲公英、益母草、灵芝 <sup>[13-14]</sup> 、枇杷叶、女贞子、紫草 <sup>[24]</sup> 、天葵子、槐花、太子参、重楼、当归、沙苑子、葡萄、虎杖、葶苈、雄黄、牡丹皮、人参、附子、龙葵 <sup>[25-26]</sup> 、紫杉、魔芋 <sup>[27]</sup> 、黄鹌、粤蛇葡萄、独角莲、血根草、褐藻、香蕉皮、绿茶、雷公藤
逆转多药耐药	天冬、太子参、狼毒、雄黄、人参、白屈菜、水飞蓟

### 3 中药在乳腺癌治疗中的作用

最早根据中医相关资料研究,乳腺癌归于中医学“乳石痈”“乳疔”“乳岩”“奶岩”等范畴,近几年中医对乳腺癌的了解记录已与现代医学对乳腺癌的描写特征基本一致,至今中医还称此疾病为乳岩。当前中药在治疗肿瘤过程中主要是通过逆转肿瘤的多药耐药性、改善调养机体以及修复化疗中对机体伤害等过程来发挥作用。因此,中医辅助疗法作为有效治疗乳腺癌疾病的发展趋势越来越高,中药治疗弥补了现代医学治疗乳腺癌所带来的毒副作用,如手术后的复发、转移、放疗和化疗带来的机体伤害<sup>[28]</sup>。

**3.1 中药逆转多药耐药(MDR)作用** 现在治疗乳腺癌的药物之一是抗体药物。美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准了 3 种单克隆抗体药物赫赛汀(trastuzumab injection),帕妥珠(pertuzumab)和曲妥珠单抗(kadcyla)。赫赛汀应用于 HER-2 过表达的转移性乳腺癌<sup>[29]</sup>;帕妥珠用于治疗 HER-2 阳性乳腺癌<sup>[30]</sup>;曲妥珠单抗(kadcyla)用于治疗 HER-2 阳性恶性晚期(转移)乳腺癌<sup>[31-32]</sup>。虽然有了这些抗体药物,但是乳腺癌容易对抗体药物产生多药耐药性,降低了肿瘤对药物的敏感性,治疗效果不佳<sup>[33]</sup>。

于是国内外研究者转向中药的治疗。谭成等<sup>[34]</sup>于 2005 年发现延胡索除了对正常组织细胞毒性小之外,还对 MCF-7/VCR 细胞株耐药具有很强的逆转性,低浓度的延胡索对乳腺癌耐药性逆转可达 3~4 倍。ZHANG 等<sup>[35]</sup>于 2012 年运用噻唑蓝(MTT)比色法和蛋白免疫印迹法(Western blot)表明川芎嗪可以抑制 MCF-7 细胞膜 P-糖蛋白的表达,提高细胞内阿霉素浓度逆转细胞耐药。WANG 等<sup>[36]</sup>于 2016 年从中药狼毒中提取的肌醇二萜烯能够有效反转 MDR 细胞系对抗癌药物柔毛霉素、长春新碱和托泊替康引起的耐药性。其机制是可以抑制 P 膜糖蛋白的表达而达到其逆转效果。Kasaian 等<sup>[37]</sup>于 2015 年研究了中药提取物香豆素可以有效抑制 P-膜糖蛋白(P-gp)泵而逆转了乳腺癌细胞对抗癌药物阿霉素的不敏感性,增加了细胞内的有效浓度,体现了中药可以很好的逆转乳腺癌的多药耐药性,增强了抗肿瘤药物的治疗作用。从这些研究当中,临床治疗可以考虑中药与西药联合使用来治疗乳腺癌疾病,有效减少乳腺癌细胞对抗癌药物的耐药性。

**3.2 中药抑制乳腺癌增殖作用** 癌细胞的生物学特征和表现都有很高的自主独立性。由于乳腺癌细胞的侵袭和增殖很容易破坏机体正常组织,中药

提取物可以有效抑制肿瘤增殖。有研究利用已接种了人乳腺癌细胞的小鼠,口服甘草醇提取物明显抑制了由乳腺癌细胞引起的骨破坏作用<sup>[38]</sup>。TU 等<sup>[39]</sup>于 2008 年利用红景天中的酚酸类物质在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞系小鼠实验中对肿瘤细胞增殖很好的抑制效果。税晓容等<sup>[40]</sup>于 2015 年报道了虫草素可以调控超氧化物歧化酶(SOD)水平,来阻止乳腺癌的恶性变化及其异常增殖生长,并且发现虫草素剂量与肿瘤细胞内 SOD 含量呈正相关,说明了虫草素对乳腺癌的增殖生长有抑制效果。安宏元等<sup>[41]</sup>于 2017 年研究发现黄芩素和 U0126 药物两者具有协同效应,可以联合有效抑制胞外信号调节激酶(ERK)1/2, c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化,降低细胞周期蛋白 D<sub>1</sub> 表达水平,可明显抑制 MCF-7 细胞系的增殖和转移,说明黄芩可治疗乳腺癌。王健等<sup>[42]</sup>于 2015 年发现红豆杉中的紫杉醇对 T47D 乳腺肿瘤细胞系的增殖具有抑制作用,作用机制与 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)和 Bcl-2 相关蛋白(Bax)的表达量有关。ZHONG 等<sup>[43]</sup>于 2011 年从莪术中提取出吉马酮(大根香叶酮),通过吉马酮对人乳腺癌(MDA-MB-231, MCF-7)的增殖进行了抑制,研究发现吉马酮是通过线粒体凋亡途径和细胞周期阻滞来抑制乳腺癌的增殖。REN 等<sup>[44]</sup>于 2018 年通过 MTT 比色法与流式细胞术分析了大黄酚抑制了核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路,对乳腺癌细胞增殖有很强的抑制作用。

**3.3 中药抑制乳腺癌转移作用** 中药不仅对乳腺癌肿瘤的侵袭和转移有明显抑制作用,且与化疗相比,中药治疗乳腺癌疗效好、且对机体有保护作用。徐伟等<sup>[45]</sup>对中药改善化疗呕吐作用做了研究,发现中药对中枢神经有相应的镇静作用,既可作为胃肠道黏膜的损伤的修复剂,又可作为改善胃肠动力的保护剂。中药可以显著抑制乳腺癌的转移。CHEN 等<sup>[46]</sup>于 2011 年从金石斛中提取的石斛醌可以通过抑制相关信号转导通路抑制乳腺癌转移。ZHANG<sup>[47]</sup>于 2017 年研究了传统中药材灵芝在人类(MDA-MB-231)和小鼠乳腺癌细胞系(株)抑制方面的作用,发现灵芝可以很明显降低低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(LRP6)磷酸化和激活 Wnt 信号通路使得肿瘤细胞迁移和增殖受到限制。这些说明灵芝在乳腺癌疾病治疗中具有很大的潜力。LIU 等<sup>[48]</sup>于 2017 年研究葛根中提取的葛根素,通过阻断 NF- $\kappa$ B 和 ERK 途径抑制乳腺癌细胞迁移、侵袭和黏附,说明了葛根是一个可以治疗乳腺癌的中药材。JIANG

等<sup>[49]</sup>于 2017 年研究了黄芪甲苷通过抑制促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路抑制乳腺癌细胞的侵袭,认为黄芪有潜在的具有可以抑制转移性乳腺癌的功效。WANG 等<sup>[50]</sup>于 2013 年发现冬凌草甲素可以下调乳腺癌细胞内基质金属蛋白酶-2(MMP-2),基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的含量,显著抑制 MDA-MB-231 细胞的侵袭和转移。

**3.4 中药诱导乳腺癌细胞凋亡作用** 中草药可以诱导乳腺癌细胞凋亡而死,蛋白激酶 B(Akt)途径被认为是一种重要的信号通路,通过调控 p53 抑癌基因和半胱天冬酶-3(Caspase-3)信号通路来调控细胞的增殖和凋亡。TAN 等<sup>[51]</sup>于 2016 年通过流式细胞术和蛋白印迹法检测表明猪苓可以增强 Caspase-3 表达调节 Akt 抗凋亡和促凋亡信号,诱导乳腺癌细胞凋亡,并且对于乳腺癌细胞的生长、侵袭和转移有明显的抑制作用。相关研究从重楼中分离出皂苷类化合物,发现了皂苷物质对乳腺癌细胞具有显著抑制效果<sup>[52]</sup>。CHEN 等<sup>[53]</sup>于 2017 年研究发现黄栌原花青素具有抗乳腺癌、抗黏膜炎活动。结果表明,不同黄栌组织部位的原花青素提取物对 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞株毒性大小不一样,毒性大小依次为茎皮原花青素 > 叶原花青素 > 水果原花青素。另外原花青素对小鼠还具有改善胃肠道的作用,这样也可以作为一个潜在的治疗剂改善乳腺癌化疗引起的口腔黏膜炎。ZHOU 等<sup>[54]</sup>于 2015 年从当归新鲜根中提取的当归多糖诱导裸鼠移植瘤模型 T47D 乳腺癌细胞的凋亡实验中,发现当归多糖可能是通过 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)信号通路诱导 T47D 细胞细胞凋亡。GAO 等<sup>[55]</sup>于 2017 年研究了从地锦草中提取的四-异戊烯基酮(paratocarpin E)对 MCF-7 细胞凋亡实验,发现 paratocarpin E 激活肿瘤细胞 p38 基因和 JNK 信号通路,抑制了 ERK 途径诱导 MCF-7 细胞凋亡。上述研究说明了中药材治疗乳腺癌是一个很有价值的研究思路,值得认真研究和探索。

**3.5 中药阻滞乳腺癌细胞周期作用** 细胞周期调控对于细胞的生长很重要,其调控过程涉及许多细胞周期因子。对于这些肿瘤细胞调控蛋白表达的抑制都可作为中药抑制乳腺癌的一种治疗方式,中药提取物阻滞肿瘤细胞的周期效果是非常明显的。WANG 等<sup>[56]</sup>于 2015 年用蛇床素作用于 MDA-MB-435 细胞,发现蛇床素阻滞了肿瘤细胞 G<sub>1</sub> 期诱导乳腺癌细胞发生凋亡。Barzegar 等<sup>[57]</sup>于 2015 年发现黄连素可以阻滞 MCF-7 细胞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,并且黄连素

与阿霉素联合使用具有协同作用,可以明显诱导细胞凋亡。ZHU 等<sup>[58]</sup>于 2013 年研究了地榆糖苷 II 对 MDA-MB-231 细胞的抑制作用,发现了地榆糖苷 II 可以阻断 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期和 S 期细胞周期进程,抑制了肿瘤细胞的生长。Kim 等<sup>[59]</sup>于 2010 年发现小檗碱阻滞了 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的细胞周期,能有效抑制肿瘤的生长。WANG 等<sup>[60]</sup>于 2015 年发现丹参酮 I 主要可以降低细胞周期蛋白 B 水平,增加了细胞周期蛋白 A 和蛋白 E,抑制 MCF-7 细胞的 S 期。WU 等<sup>[61]</sup>于 2012 年通过流式细胞术检测赤芝乙醇提取物能够诱导人乳腺癌细胞 DNA 损伤、阻滞肿瘤细胞周期 G<sub>1</sub> 期,抑制了 MCF-7 细胞的生长和增殖。中药可以通过抑制乳腺癌细胞周期调控蛋白的表达含量,阻滞肿瘤细胞的周期使其生长和增殖得到限制。

#### 4 中药治疗乳腺癌机制

**4.1 中药与凋亡相关基因** 与细胞坏死比较,细胞凋亡属于一种正常的死亡行为过程。当细胞内环境出现紊乱或者处于外界不良环境刺激下,细胞会启动自身内部基因表达而发生自主的、程序的死亡过程来维持机体的正常生命活动。

线粒体途径也被称细胞内途径,它是细胞凋亡发生的重要途径之一。Bcl-2 家族成员分布于线粒体中,一类于细胞质中促凋亡因子(Bax, Bak, Bid 等),可以促进细胞凋亡;一类分布于线粒体膜和细胞质中的抑凋亡因子(Bcl-2, Bcl-w, Bcl-XL 等),能阻止细胞凋亡。中药成分可以有效调节这两大类基因的表达量,当 Bax/Bcl-2 > 1 时,可形成同源二聚体,诱导细胞凋亡,反之可抑制细胞凋亡<sup>[62-63]</sup>。JUN 等<sup>[64]</sup>于 2006 年发现毛梗豨莩(SG)通过不同的凋亡途径分别诱导 MCF-7 和 MDA-MB-231 基因的表达,进而引起细胞凋亡。SG 在作用于 MCF-7 乳腺癌时,Bcl-2 mRNA 表达水平下降,Bax mRNA,半胱天冬酶原-9 (pro-Caspase-9) 和半胱天冬酶原-3 (pro-Caspase-3) 以及 DNA 修复酶(PARP) 表达升高;而在 MDA-MB-231 细胞中半胱天冬酶原-8 (pro-Caspase-8), pro-Caspase-3 及 PARP 表达升高,Bax, Bcl-2 蛋白含量变化无显著差异。俞鸣等<sup>[65]</sup>于 2009 年采用蛋白免疫印迹法分析了乳腺癌细胞 Bax mRNA 表达和 Bcl-2, Bcl-xl mRNA 表达情况。结果显示促凋亡蛋白 Bax 在三羟异黄酮(Genistein, Gen) 诱导下出现了表达上调,而 Bcl-2, Bcl-xl 的表达减少,证明了中药单体成分 Gen 可诱导乳腺癌细胞凋亡,其作用可能触发了线粒体途径,使 Bcl-2, Bcl-xl

蛋白含量下降,Bax 蛋白含量增多,诱导细胞凋亡。YUAN 等<sup>[66]</sup>于 2017 年在人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 对 TNBC 细胞和裸鼠移植瘤及其相关机制实验中利用酶联免疫吸附试验测定 NF- $\kappa$ B 活化和 Bcl-2, Bax, Caspase-3 蛋白的表达,发现人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 联合紫杉醇抑制 NF- $\kappa$ B 的激活,抑制 NF- $\kappa$ B p65 和 Bcl-2 mRNA 表达水平,增加 Bax, Caspase-3 蛋白含量,促使肿瘤细胞凋亡。ZHANG 等<sup>[67]</sup>于 2012 年研究表明槲皮素抑制人乳腺癌细胞增殖也是通过诱导 Bcl-2 和 Bax 调节细胞凋亡的。

**4.2 中药与膜 P-糖蛋白** P-糖蛋白是 ABC (ATP-binding cassette) 转运蛋白家族中成员之一。它的分子量大小不超过 200 kDa,是研究最为清楚的一类跨膜糖蛋白。由于它可以将来分子物质主动转运到细胞膜外,因此其行为活动变化与细胞的多药耐药密切相关。P-糖蛋白在生理上存在于脑、睾丸和胎盘血管内皮细胞中,可能起到保护循环毒物的作用,但是在肿瘤内血管中,这将可能形成一个天然的“血液肿瘤屏障”,对于化疗药物的治疗带来不利,削减了治疗效果<sup>[68-69]</sup>。

中药有效成分和中药单体对膜 P-糖蛋白表达具有很好的抑制作用,可以有效逆转癌症细胞耐药性。YE 等<sup>[70]</sup>于 2017 年通过酶联免疫检测和流式细胞仪两种方法验证了柴胡皂苷 A (SSA) 降低 P-gp 的表达,不影响 P-gp 的水解活性,从而可以增强多柔比星 (DOX), 长春新碱 (VCR) 和紫杉醇对于 MCF-7 细胞和 HepG2/ADM 细胞 (P-gp 过表达) 的化学敏感性,SSA 增加了阿霉素在 MCF-7 细胞的浓度产生凋亡作用。此外,它也能增加 P-gp 底物的阿霉素和罗丹明 123 在 MCF-7 细胞中的滞留率,降低地高辛在 Caco-2 细胞单层中的流出率。结果表明,SSA 可以进一步发展为抗敏癌细胞,并与抗癌药物一起用作辅助治疗,以提高其治疗效果。LI 等<sup>[71]</sup>于 2017 年发现柴胡皂苷 D (SSD) 以剂量依赖的方式抑制 MCF-7 细胞的增殖。SSD 可以抑制由 P-gp 介导的药物外排。更重要的是,SSD 可以通过抑制 MDR1 和 P-gp 表达提高药物对 ADR 细胞的敏感性。SSD 可能是一种有效的由 P-gp 介导逆转乳腺癌多药耐药性的逆转剂。ZHANG 等<sup>[72]</sup>于 2017 年发现雷公藤甲素通过降低肿瘤细胞内 P-gp 的表达含量,使其对人乳腺癌细胞株 (MCF-7/ADR) 具有耐药逆转作用,增强了阿霉素 (Adriacin doxorubicin) 药物的治疗效果。WANG 等<sup>[73]</sup>于 2015 年发现藤黄酸也是通过抑制 P-gp 的表达和活性,来逆转肿瘤细胞

对阿霉素的耐药性,提高治疗作用。

**4.3 中药与上皮间质转化(EMT)** EMT 是具有极性的上皮细胞转化为运动性较强的间质细胞的过程。EMT 过程主要会发生细胞间黏附能力下降, E-钙黏素与 N-钙黏素的减弱或丢失、基质金属蛋白酶(MMP)分泌增多、细胞外基质降解、波形蛋白(vimentin)含量上调等典型表现<sup>[74]</sup>。EMT 的发生会让肿瘤细胞的迁移侵袭和增殖生长变得更为容易,从而对机体产生严重伤害,甚至让患者付出生命代价。

马一平<sup>[75]</sup>于 2013 年发现异长春花碱能有效抑制乳腺癌细胞影响其黏附能力和迁移侵袭能力。它能够上调 N-钙黏素和 E-钙黏素表达水平,减少 MMP-2, MMP-9 表达,说明异长春花碱是通过抑制肿瘤细胞 EMT 从而抑制乳腺癌细胞的迁移能力。MA 等<sup>[76]</sup>于 2016 年得出黄芩素可以抑制 MDA-MB-231 乳腺癌的转移和增殖。黄芩素能抑制 Vimentin 的表达,增强 E-钙黏素的表达。黄芩素也可下调 Wnt1,  $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)的表达以及降低 Wnt/ $\beta$ -catenin 靶基因的转录水平。这样就抑制了 EMT,使得肿瘤细胞扩散得到有效的阻止。

## 5 总结与展望

目前,治疗乳腺癌疾病的相关中药较多,效果突出。中药相比于传统的化学、物理以及手术治疗具有多靶点、副作用小等许多优点。例如中药黄楠原花青素对于乳腺癌治疗效果明显,而且可以改善化疗所带来的口腔黏膜炎。另外,中药中含有的多种成分对癌症都有很好的治疗作用。例如蒲公英提取物中的多糖物质、多酚类物质以及黄酮类成分都能够有效抑制乳腺癌细胞的生长和转移;再如柴胡中的皂苷 A 和皂苷 D 对乳腺癌都有很好的抑制作用。中药多成分的共同作用在很大程度上可以避免单一化合物作用的局限性,因此中药药物可从多方位、多靶点作用于乳腺癌,达到对乳腺癌的多位点治疗,降低癌症的复发率。中药在治疗乳腺癌疾病还有一种无可比拟的优势就是有些中药在治疗乳腺癌的同时还具有提高免疫、提高术后机体恢复以及降低肿瘤复发和转移等西药所未有的特点。因此考虑中药的这种多位点作用的特点,在研究中药治疗乳腺癌的过程中,不必太过于考虑中药药物纯度的高低,而是应着重考虑中药药效的高低。中药治疗乳腺癌过程中还存在一些不足之处。这就是中药中的一些未知成分在对乳腺癌患者的治疗过程中可能还具有一定的未知副作用,这些副作用是由中药中的少量未知

成分所引起的,而这些由未知成分引起的副作用的发现需要远高于单一化学药治疗所需的临床研究,增大了中药药物开发的成本。因此研究中药研发过程中除了考虑多成分的共同治疗外,中药单体成分治疗肿瘤的协同作用也是开发中药药物的一个研究方向。

## [参考文献]

- [1] Hashim D, Boffetta P, Vecchia C L, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5):926-933.
- [2] Eroles P, Bosch A, Pérezfidalgo J A, et al. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways[J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6):698-707.
- [3] 周淑玲,杨文涛. 三阴性乳腺癌的临床病理特征及分子研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8):603-608.
- [4] Rebecca D, Maureen T, Kathleen I, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 13(15):4429-4434.
- [5] 郭莉,张娟,柴生颀,等. 淫羊藿苷对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、凋亡作用的实验研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2015, 42(3):643-645.
- [6] 刘晓雁,韩凌,刘鹏熙,等. 仙茅、淫羊藿含药血清对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖及凋亡的影响[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(7):1663-1665.
- [7] 蒋时红,李澜,吴耀松,等. 桂枝茯苓丸抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 增殖机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(15):132-136.
- [8] WANG X, CHENG K, HAN Y, et al. Effects of psoralen as an anti-tumor agent in human breast cancer MCF-7/ADR cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2016, 39(5):815-822.
- [9] 钱丽旗,裴晓华,陈荣明,等. 利乳康口服液对乳腺增生大鼠血清性激素的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2004, 11(8):684-686.
- [10] 刘琦,程旭峰,张新峰,等. 山慈菇-蜂房药对抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞体外侵袭转移的机理研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2014, 25(4):389-392.
- [11] 刘银花,钟世军,曾涛,等. 山慈菇提取液对小鼠 4T1 乳腺癌细胞抑制作用机制的研究[J]. *湖北农业科学*, 2016, 55(1):134-137.
- [12] 刁珂,陈旭,王娟,等. 莪术醇对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 侵袭能力的影响[J]. *广东医学*, 2013, 34(12):1804-1808.
- [13] 江薇. 茯苓酸通过激活多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶

- 诱导人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 凋亡[J]. 中草药, 2016, 47(21):3861-3865.
- [14] 亓子豪, 孟娇, 王子良, 等. 树舌灵芝提取物对三阴乳腺癌模型小鼠肿瘤抑制作用及其机理研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(3):366-369.
- [15] 刘琦, 程旭锋, 张新峰, 等. 附子白术汤通过调节 OPG/RANKL 保护乳腺癌骨转移裸鼠骨损伤的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15):206-210.
- [16] 朱华宇, 司徒红林, 吴元胜, 等. 林毅治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制症 80 例用药规律分析[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(3):403-405.
- [17] 潘俊, 朱静, 孙家艳. 1,048 张治疗乳腺癌中药处方分析[J]. 中医药导报, 2016, 22(18):34-37, 41.
- [18] LV Z D, LIU X P, ZHAO W J, et al. Curcumin induces apoptosis in breast cancer cells and inhibits tumor growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(6):2818-2824.
- [19] HUANG K F, ZHANG G D, HUANG Y Q, et al. Wogonin induces apoptosis and down-regulates survivin in human breast cancer MCF-7 cells by modulating PI3K-AKT pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 12(2):334-341.
- [20] GONG Y, LI Y, Abdolmaleky H M, et al. Tanshinones inhibit the growth of breast cancer cells through epigenetic modification of aurora a expression and function [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4):1-11.
- [21] WANG S, ZHONG Z, WAN J, et al. Oridonin induces apoptosis, inhibits migration and invasion on highly-metastatic human breast cancer cells [J]. *Am J Chinese Med*, 2013, 41(1):177-196.
- [22] YU Y, YU J, PEI C G, et al. Xanthatin, a novel potent inhibitor of VEGFR2 signaling, inhibits angiogenesis and tumor growth in breast cancer cells [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9):10355-10364.
- [23] 莫宗成, 王敏, 罗先钦, 等. 白花蛇舌草半枝莲配伍抗肿瘤作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(2):210-215.
- [24] 徐坤山, 吴建富, 白海, 等. 紫草素诱导乳腺癌细胞凋亡的研究 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2008, 29(2):26-29, 47.
- [25] 张新红, 朱佳, 徐水凌. 龙葵碱通过线粒体途径诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(16):1404-1409.
- [26] 季宇彬, 刘家源, 高世勇. 龙葵碱对乳腺癌 MCF-7 细胞微管系统的影响 [J]. 中草药, 2012, 43(1):111-114.
- [27] 杨柳, 倪艳, 姚静, 等. 蛇六谷的基原考证、抗肿瘤作用及临床应用研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(34):4876-4879.
- [28] 薛晓红, 刘胜, 陆德铭. 中医药治疗乳腺癌的疗效与思考 [J]. 上海中医药大学学报, 2003, 17(2):14-16.
- [29] Shak S. Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Herceptin Multinational Investigator Study Group [J]. *Semin Oncol*, 1999, 26(4 Suppl 12):71-77.
- [30] Blumenthal G M, Scher N S, Cortazar P, et al. First FDA approval of dual anti-HER2 regimen: pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(18):4911-4916.
- [31] Beeram M, Burris H A, Modi S, et al. A phase I study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a first-in-class HER2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with advanced HER2 + breast cancer (BC) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15):753-754.
- [32] Krop I E, Mita M, Burris H A, et al. A phase I study of weekly dosing of trastuzumab-DM1 (T-DM1) in patients with advanced HER<sup>2+</sup> breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 69(2 Supplement):3136.
- [33] XU H B, LI L, FU J, et al. Reversion of multidrug resistance in a chemoresistant human breast cancer cell line by  $\beta$ -elemene [J]. *Pharmacology*, 2012, 89(5/6):303-312.
- [34] 谭成, 俞惠新, 林秀峰, 等. 中药逆转乳腺癌细胞多药耐药性的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2005, 21(3):32-34.
- [35] ZHANG Y, LIU X, ZUO T, et al. Tetramethylpyrazine reverses multidrug resistance in breast cancer cells through regulating the expression and function of P-glycoprotein [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):534-538.
- [36] WANG H, CHEN X, LI T, et al. Amyrsinol diterpene isolated from a traditional herbal medicine, LANGDU reverses multidrug resistance in breast cancer cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194(12):1-5.
- [37] Kasaian J, Mosaffa F, Behravan J, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in MCF-7/Adr cancer cells by sesquiterpene coumarins [J]. *Fitoterapia*, 2015, 103(4):149-154.
- [38] Sun K L, Park K K, Park J H Y, et al. The inhibitory effect of roasted licorice extract on human metastatic breast cancer cell-induced bone destruction [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(12):1776-1783.
- [39] TU Y, Roberts L, Shetty K, et al. *Rhodiola crenulata* induces death and inhibits growth of breast cancer cell

- lines[J]. *J Med Food*, 2008, 11(3):413-423.
- [40] 税晓容,张智,张远起,等. 虫草素对乳腺癌细胞增殖的调控作用及其相关机制研究[J]. *基因组学与应用生物学*, 2015, 34(12):2560-2563.
- [41] 安宏元,向川南,喻小兰,等. 黄芩素和U0126体外抗人乳腺癌的作用及机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(2):206-211.
- [42] 王健,陈荣昌,孙桂波,等. 红豆杉提取物对乳腺癌T47D细胞生长与凋亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(15):88-91.
- [43] ZHONG Z, CHEN X, TAN W, et al. Germacrone inhibits the proliferation of breast cancer cell lines by inducing cell cycle arrest and promoting apoptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 667(1/3):50-55.
- [44] REN L, LI Z, DAI C, et al. Chrysophanol inhibits proliferation and induces apoptosis through NF- $\kappa$ B/cyclin D1 and NF- $\kappa$ B/Bcl-2 signaling cascade in breast cancer cell lines[J]. *Mol Med Report*, 2018, 17(3):4376-4382.
- [45] 徐伟,孙维峰,汪立新. 中药抗化疗呕吐作用机制的实验研究进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2007, 15(1):65-67.
- [46] CHEN P H, PENG C Y, PAI H C, et al. Denbinobin suppresses breast cancer metastasis through the inhibition of Src-mediated signaling pathways [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22(8):732-740.
- [47] ZHANG Y. *Ganoderma lucidum* (Reishi) suppresses proliferation and migration of breast cancer cells via inhibiting Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 488(4):679-684.
- [48] 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(8):429-436.
- [49] 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(1):195-202.
- [50] WANG S, ZHONG Z, WAN J, et al. Oridonin induces apoptosis, inhibits migration and invasion on highly-metastatic human breast cancer cells[J]. *Am J Chinese Med*, 2013, 41(1):177-196.
- [51] TAN X L, GUO L, WANG G H. *Polyporus umbellatus* inhibited tumor cell proliferation and promoted tumor cell apoptosis by down-regulating AKT in breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83(10):526-535.
- [52] 陈文静,李辉斌,杜瑞,等. PTEN蛋白在乳腺癌中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2017, 38(16):2478-2480.
- [53] CHEN X X, Lam K H, CHEN Q X, et al. *Ficus virens* proanthocyanidins induced apoptosis in breast cancer cells concomitantly ameliorated 5-fluorouracil induced intestinal mucositis in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 110(12):49-61.
- [54] ZHOU W J, WANG S, HU Z, et al. *Angelica sinensis* polysaccharides promotes apoptosis in human breast cancer cells via CREB-regulated Caspase-3 activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(3):562-569.
- [55] GAO S, SUN D, WANG G, et al. Growth inhibitory effect of paratocarpin E, a prenylated chalcone isolated from *Euphorbia humifusa* Wild. by induction of autophagy and apoptosis in human breast cancer cells [J]. *Bioorg Chem*, 2016, 69(12):121-128.
- [56] WANG L, PENG Y, SHI K, et al. Osthole inhibits proliferation of human breast cancer cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis [J]. *J Biomed Res*, 2015, 29(2):132-138.
- [57] Barzegar E, Fouladdel S, Movahhed T K, et al. Effects of berberine on proliferation, cell cycle distribution and apoptosis of human breast cancer T47D and MCF7 cell lines [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(4):334-342.
- [58] ZHU X, WANG K, ZHANG K, et al. Ziyuglycoside II inhibits the growth of human breast carcinoma MDA-MB-435 cells via cell cycle arrest and induction of apoptosis through the mitochondria dependent pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9):18041-18055.
- [59] Kim J B, YU J E, Lee K W, et al. The alkaloid berberine inhibits the growth of anoikis-resistant MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines by inducing cell cycle arrest [J]. *Phytomed*, 2010, 17(6):436-440.
- [60] WANG L, WU J Z, LU J W, et al. Regulation of the cell cycle and PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by tanshinone I in human breast cancer cell lines [J]. *Mol Med Report*, 2015, 11(2):931-939.
- [61] WU G, QIAN Z, GUO J, et al. *Ganoderma lucidum* extract induces G<sub>1</sub> cell cycle arrest, and apoptosis in human breast cancer cells [J]. *Am J Chinese Med*, 2012, 40(3):631-642.
- [62] Levine B, Sinha S C, Kroemer G. Bcl-2 family members: dual regulators of apoptosis and autophagy [J]. *Autophagy*, 2008, 4(5):600-606.
- [63] Danial N N. Bcl-2 family proteins: critical checkpoints



- of apoptotic cell death[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13 (24):7254-7263.
- [64] JUN S Y, Choi Y H, Shin H M. *Siegesbeckia glabrescens* induces apoptosis with different pathways in human MCF-7 and MDA-MB-231 breast carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2006, 15(6):1461-1467.
- [65] 俞鸣,黄国伟,史玉荣,等. 三羟异黄酮诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡作用机制的研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2009, 36(17):1006-1009.
- [66] YUAN Z, JIANG H, ZHU X, et al. Ginsenoside Rg<sub>3</sub> promotes cytotoxicity of Paclitaxel through inhibiting NF- $\kappa$ B signaling and regulating Bax/Bcl-2 expression on triple-negative breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89(5):227-232.
- [67] ZHANG L. Quercetin inhibits human breast cancer cell proliferation and induces, apoptosis via Bcl-2 and Bax regulation [J]. *Mol Med Report*, 2012, 5 ( 6 ): 1453-1456.
- [68] Ambudkar S V, Dey S, Hrycyna C A, et al. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1999, 39(1):361-398.
- [69] Bani M, Decio A, Giavazzi R, et al. Contribution of tumor endothelial cells to drug resistance; anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors act as P-glycoprotein antagonists [J]. *Angiogenesis*, 2017, 20 (2):233-241.
- [70] YE R P, CHEN Z D. Saikosaponin A, an active glycoside from *Radix bupleuri*, reverses P-glycoprotein-mediated multidrug resistance in MCF-7/ADR cells and HepG2/ADM cells [J]. *Xenobiotica*, 2017, 47 ( 2 ): 176-184.
- [71] LI C, GUAN X, XUE H, et al. Reversal of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance is induced by saikosaponin D in breast cancer MCF-7/adriamycin cells[J]. *Pathol Res Pract*, 2017, 213(7):848-853.
- [72] ZHANG P R, ZHANG J H, YU M, et al. Triptolide reverses MCF-7/ADR cell resistance by down-regulating P-glycoprotein expression [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(1):1513-1521.
- [73] WANG S, WANG L, CHEN M, et al. Gambogic acid sensitizes resistant breast cancer cells to doxorubicin through inhibiting P-glycoprotein and suppressing survivin expression[J]. *Chem-Biol Interact*, 2015, 235 (6):76-84.
- [74] Acloque H, Adams M S, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1438-1449.
- [75] 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.
- [76] MA X, YAN W, DAI Z, et al. Baicalein suppresses metastasis of breast cancer cells by inhibiting EMT via downregulation of SATB1 and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10(1):1419-1441.

[责任编辑 张丰丰]