

## 桦木酸抗乳腺癌的作用机制研究进展

郭静华<sup>1</sup>, 赵振亚<sup>2</sup>, 朱军平<sup>3</sup>, 宋志岗<sup>4\*</sup>

1. 邢台市第五医院 病理科, 河北 邢台 054000

2. 邢台市人民医院 病理科, 河北 邢台 054000

3. 华北医疗健康集团邢台总医院 心胸外科, 河北 邢台 054000

4. 邢台市第三医院 肿瘤科, 河北 邢台 054000

**摘要:** 乳腺癌是影响全球女性的最常见恶性肿瘤之一, 化疗药物的耐药性已成为乳腺癌治疗中最常见的挑战之一。桦木酸是一种天然存在的三萜类化合物, 具有多种药理作用。桦木酸能通过抑制乳腺癌肿瘤细胞增殖和生长、促使肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制炎症反应以及与其他药物协同抗肿瘤等多个作用机制发挥抗乳腺癌的作用, 因此综述了桦木酸抗乳腺癌的作用机制, 以期能为桦木酸的临床使用提供参考。

**关键词:** 桦木酸; 乳腺癌; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞侵袭; 细胞转移; 炎症反应; 协同作用

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)06-1543-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.042

## Advances on mechanism of betulinic acid against breast cancer

GUO Jing-hua<sup>1</sup>, ZHAO Zhen-ya<sup>2</sup>, ZHU Jun-ping<sup>3</sup>, SONG Zhi-gang<sup>4</sup>

1. Department of Pathology, Xingtai City Fifth Hospital, Xingtai 054000, China

2. Department of Pathology, Xingtai People's Hospital, Xingtai 054000, China

3. Cardiothoracic Surgery, Xingtai General Hospital of North China Medical and Health Group, Xingtai 054000, China

4. Department of Oncology, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, China

**Abstract:** Breast cancer is one of the most common malignant tumors affecting women worldwide, and the drug resistance of chemotherapy has become one of the most common challenges in the treatment of breast cancer. Betulinic acid is a naturally occurring triterpenoid compound with various pharmacological effects. Betulinic acid can play an anti-tumor role in breast cancer by inhibiting the proliferation and growth of tumor cells, promoting the apoptosis of tumor cells, inhibiting the invasion and metastasis of tumor cells, inhibiting inflammatory reaction, and playing a synergistic anti-tumor role with other drugs and other mechanisms. This article reviews the mechanism of betulinic acid against breast cancer, in order to provide reference for the clinical use of betulinic acid.

**Key words:** betulinic acid; breast cancer; cell proliferation; cell apoptosis; cell invasion; cell metastasis; inflammatory reaction; synergistic action

乳腺癌是影响全球女性的最常见恶性肿瘤之一, 据估计, 全球每年约有 167 万例新发病例和 52 万例乳腺癌相关死亡<sup>[1]</sup>。乳腺癌的治疗取得了长足的进步, 化疗仍然是对抗早期和晚期乳腺癌的基石, 但不容忽视的是, 化疗药物的耐药性已成为乳腺癌治疗中最常见的挑战之一, 大约 40% 的乳腺癌患者面临化疗失败和复发<sup>[2]</sup>。临床寻找更有效、不

良反应更少、更轻的乳腺癌治疗药物是必要的。桦木酸是一种天然存在的三萜类化合物, 主要存在于白桦树皮、野生枣子提取物中, 具有抗病毒、抗菌、抗炎、抗疟、抗癌等多种药理作用<sup>[3]</sup>。桦木酸可通过促进凋亡, 抑制增殖、转移和侵袭, 诱导细胞周期停滞等多种机制、途径对卵巢癌、乳腺癌、胃癌、肺癌、结直肠癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤产生抗

收稿日期: 2023-03-13

基金项目: 邢台市科技计划项目 (2019ZC345)

作者简介: 郭静华 (1981—), 男, 河北新河人, 主治医师, 本科, 研究方向为病理诊断。E-mail: 18032960939@163.com

\*通信作者: 宋志岗 (1980—), 男, 河北隆尧人, 副主任医师, 硕士, 研究方向为甲状腺乳腺胃肠肿瘤。

肿瘤作用<sup>[4]</sup>。桦木酸能通过抑制乳腺癌肿瘤细胞增殖和生长、促使肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制炎症反应以及与其他药物协同抗肿瘤等多个作用机制发挥抗乳腺癌的作用，因此本文综述了桦木酸抗乳腺癌的作用机制，以期桦木酸的临床使用提供参考。

### 1 抑制肿瘤细胞增殖和生长

酪氨酸激酶受体 2 (ErbB2) 是一种重要的致癌生长因子受体，其过表达参与乳腺癌肿瘤细胞生长，可促使 CB1 和 CB2 受体激活的级联反应，进一步调节 miR-27a/ZBTB10-Sp 转录因子轴的活性和下调转录因子特异性蛋白 (Sp) 依赖基因 YY1 的表达，并通过调节表皮生长因子受体 (EGFR)、肝细胞生长因子受体 (c-MET) 和细胞周期蛋白 D1 的表达介导癌细胞生长<sup>[5]</sup>。Liu 等<sup>[6]</sup>在桦木酸用于乳腺癌 MDA-MB-453、BT474 细胞的实验中发现，1、5、10 μmol/L 桦木酸能呈剂量、时间相关性抑制乳腺癌细胞的增殖，促使细胞凋亡，能降低蛋白酶体依赖性 Sp1、Sp3、Sp4 蛋白水平，进而降低 ErbB2、p-ErbB2 和下游激酶丝裂原-活化蛋白激酶 (MAPK)、p-MAPK、蛋白激酶 B (Akt) 和 p-Akt 的表达，从而抑制 miR-27a/ZBTB10-Sp 转录因子轴的表达以阻止肿瘤细胞生长，表明桦木酸可通过降低 ErbB2 过表达抑制乳腺癌细胞生长。

洞穴蛋白-1 (Cav-1) 是被称为小窝的特殊质膜内陷的基本组成蛋白，参与肿瘤内吞、转细胞、囊泡运输、自噬、新生血管化等多种生物学调控，为多种糖酵解酶的对位点。Cav-1 被认为是多种恶性肿瘤的抑癌基因，Cav-1 缺失可能通过激活 c-Myc 促进肿瘤发生或糖酵解，核因子-κB (NF-κB) 是激活途径的关键蛋白，Cav-1 的过表达可抑制 NF-κB 信号通路<sup>[7]</sup>。Jiao 等<sup>[8]</sup>在桦木酸用于乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7、MCF-10A 细胞系和小鼠乳腺癌自发模型和斑马鱼乳腺癌异种移植模型的实验中发现，2.5~50 μmol/L 桦木酸能呈剂量相关性和时间相关性降低肿瘤细胞的增殖，但对乳腺上皮细胞无抑制作用，能促进多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 的表达，促使肿瘤细胞凋亡，显著降低氧消耗率 (OCR)、细胞外酸化率 (ECAR) 水平，抑制肿瘤细胞有氧糖酵解，呈剂量相关性抑制糖酵解相关蛋白乳酸脱氢酶 (LDH)-A、c-Myc 和 p-PDK1/PDK1 的表达，而增加 Cav-1 和 LDH-B 的表达，增强了 p65/IκBα 复合物的稳定性，减少 MCF-7 细胞

中 p65 核转运，显著降低小鼠的肿瘤负荷，抑制小鼠体内糖酵解活性，上调斑马鱼 MCF-7 细胞的 Cav-1 表达，降低 c-Myc 表达，表明桦木酸通过 Cav-1/NF-κB/c-Myc 通路抑制有氧糖酵解，从而抑制乳腺癌的生长。

sp 转录因子是与 DNA 的特殊序列结合的蛋白质，在调控转录中发挥着至关重要的作用，Sp1、Sp3 和 Sp4 的转录调控与 miR-27a 和化学或拮抗剂诱导的下调有关，ZBTB10 是 Sp 转录因子的转录抑制因子，miR-27a 可增强 ZBTB10 的表达<sup>[9]</sup>。Mertens-Talcott 等<sup>[10]</sup>将桦木酸用于人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231、MDA-MB-435、BT474、MDA-MB-468、MDA-MB-453 和 HS-578T，发现 2.5~10 μmol/L 桦木酸能呈剂量相关性降低 Sp1、Sp3 和 Sp4 mRNA 和蛋白的水平，降低 miR-27a 基因的表达，诱导 ZBTB10 mRNA 的表达，抑制肿瘤细胞进入 G<sub>2</sub>/M 期，表明桦木酸可通过抑制 miR-27a 的活性并诱导 miR-27a 调控的 Sp 阻遏基因 ZBTB10 的表达，以抑制乳腺癌肿瘤细胞的生长。Damle 等<sup>[11]</sup>将桦木酸用于人乳腺癌细胞系 MCF-7 的体外实验和荷瘤小鼠的体内实验，发现 5~20 μg/mL 桦木酸对肿瘤细胞具有细胞毒性，肿瘤细胞的存活率呈时间和浓度相关性降低，能显著降低小鼠肿瘤质量和大小，减轻肿瘤细胞的有丝分裂指数，表明桦木酸的体内抗肿瘤活性已在卵巢动物模型中得到证实。

### 2 促使肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种形式，凋亡细胞表现出了多种形态变化，包括细胞膜有泡、核膜不规则、核固缩、线粒体嵴不清、细胞质空泡多等<sup>[12]</sup>。Gao 等<sup>[13]</sup>将桦木酸用于乳腺癌 MDA-MB-231 细胞，发现 20、40 μmol/L 桦木酸能显著呈浓度和时间相关性抑制细胞的活力和增值，降低细胞中 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 的表达，显著诱导细胞凋亡，促使肿瘤细胞发生细胞膜起泡、核膜不规则、细胞核固缩和线粒体嵴不清等典型的凋亡细胞超微结构改变，表明桦木酸通过破坏乳腺癌细胞超微结构促使细胞凋亡。

葡萄糖调节蛋白 (GRP78) 是介导代谢调节和癌症转移的分子中枢，是内质网 (ER) 应激的生物标志物，在大多数实体瘤中经常高表达，参与细胞凋亡抵抗、免疫逃逸、血管生成和耐药性等进程，GRP78 过表达可以抑制糖酵解蛋白包括 LDH-A、PDK1 和 c-Myc 的表达，进而有效抑制乳腺癌细胞

的转移, 促发 ER 应激凋亡途径, 加快肿瘤细胞凋亡<sup>[14]</sup>。过表达的 GRP78 表达伴随着单独和组合组的细胞凋亡率增加和 PARP 裂解, 诱导的 GRP78 上调激活了 ER 应激介导的凋亡途径, 进一步激活了蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK) /真核翻译起始因子 2 $\alpha$  (eIF2 $\alpha$ ) /C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 途径, 并通过上调半胱天冬酶-12 启动凋亡过程<sup>[15]</sup>。Zheng 等<sup>[16]</sup>将桦木酸用于乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 和 BT-549 以及乳腺上皮细胞系 HBL-100, 发现 2.5、5、10、15、20、25、30、40、50  $\mu\text{mol/L}$  桦木酸能呈时间相关性和浓度相关性抑制乳腺癌细胞系的集落水平, 显著降低通过膜的癌细胞数量以阻止乳腺癌细胞转移, 显著降低了乳腺癌细胞分泌的基质金属蛋白酶 (MMP) -2 和 MMP-9 的表达, 减轻降解细胞外基质 (ECM) 的程度; 桦木酸给药后, 反映糖酵解活性的细胞外酸化速率 (ECAR) 延迟, 作为线粒体呼吸标志物的 OCR 也同时降低, 将细胞从能量代谢状态切换到相对静止状态, 这可能与代谢开关 c-Myc 的下调密切相关, 诱导的 GRP78 过表达抑制乳腺癌细胞的有氧糖酵解, 过表达的 GRP78 减弱了糖酵解相关蛋白 (LDH-A、p-PDK1/PDK1 和 c-Myc) 的水平, 表明桦木酸通过中断 GRP78 和 PERK 之间的结合来抑制  $\beta$ -连环蛋白/c-Myc 通路, 并最终抑制乳腺癌细胞的糖酵解, 还能明显抑制乳腺癌向肺转移, 通过增强 GRP78 表达并显著抑制肺部病变中的  $\beta$ -连环蛋白和 c-Myc 表达, 表明桦木酸通过靶向 GRP78 介导的糖酵解和 ER 应激凋亡途径抑制乳腺癌转移。Cai 等<sup>[17]</sup>将桦木酸用于人乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-231 和乳腺癌移植小鼠, 发现 2.5~50  $\mu\text{mol/L}$  桦木酸能呈浓度相关性和时间相关性抑制乳腺癌细胞的增殖, 与紫杉醇可发挥协同作用, 抑制细胞的集落形成能力, 显著增强紫杉醇对乳腺癌细胞的化学敏感性, 提高细胞的 PARP 的切割, 促使细胞凋亡, 将肿瘤细胞阻滞于 G<sub>3</sub>/M 期, 通过 DARTS 技术确定 GRP78 为桦木酸的直接分子靶标, 能上调 GRP78、p-PERK/PERK、p-eIF2 $\alpha$ /eIF2 $\alpha$ 、CHOP 和半胱天冬酶-12 等 ER 应激相关信号蛋白的水平, 与 ARG265、ASN364、ARG342 和 ASP366 在内的活性残基形成氢键向结合, 阻断 GRP78 和 PERK 的相互作用, 250 mg/kg 桦木酸能上调小鼠肿瘤组织中 CHOP 的表达, 提高细胞凋亡率, 下调 Ki67 的表达, 表明桦木酸能通过直接靶向上调 GRP78 的表达, 以触发

ER 应激介导的细胞凋亡, 增强乳腺癌细胞的化学敏感性。

桦木酸诱导的细胞凋亡不是通过配体/受体系统进行的, 而是通过线粒体通透性降低后, 线粒体细胞色素 C 释放到细胞质, 促使活性氧 (ROS) 的形成, 进而激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶活性, 促使细胞凋亡<sup>[18]</sup>。线粒体依赖凋亡途径是抗肿瘤药物发挥疗效的关键机制, 受 Bcl-2 家族蛋白调控, Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) /Bcl-2 调控细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质中, 胞质中细胞色素 C 启动半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶级联反应, 导致细胞凋亡<sup>[19]</sup>。Tiwari 等<sup>[20]</sup>将桦木酸用于人乳腺肿瘤细胞株 MCF-7 和 T47D, 实验发现 0~40  $\mu\text{g/mL}$  桦木酸能显著抑制乳腺癌细胞增殖, 呈剂量相关性降低细胞的存活率, IC<sub>50</sub> 值分别为 7、3.5  $\mu\text{g/mL}$ , 能显著诱导细胞凋亡, 上调细胞内 ROS 的表达, 降低了线粒体膜电位, 表明桦木酸能通过上调 ROS 表达以诱导线粒体途径的细胞凋亡。Sun 等<sup>[21]</sup>通过共沉淀法制备桦木酸- $\beta$ -环糊精包合物, 包合物在 pH 6.8 液体中的释放度值为 58%, 明显高于单纯的桦木酸的 21%, 将桦木酸用于 MCF-7 乳腺癌细胞系, 发现 3.125、6.25、12.5  $\mu\text{mol/L}$  桦木酸能呈剂量相关性抑制乳腺癌细胞增殖, 将细胞阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 剂量相关性促进细胞凋亡, 显著促进了 Bax/Bcl-2 基因表达和比值的增加, 呈剂量相关性增加半胱天冬酶-3 和半胱天冬酶-9 的活性, 表明桦木酸通过诱导线粒体依赖途径诱导细胞凋亡发挥抗乳腺癌作用, 因此制备桦木酸- $\beta$ -环糊精包合物维持人乳腺癌细胞的抗增殖能力是一种非常有效的方法。时文波等<sup>[22]</sup>将桦木酸用于人乳腺癌细胞 MCF-7, 发现 10、20、40、60、80  $\mu\text{mol/L}$  桦木酸能呈浓度相关性降低肿瘤细胞存活率, 显著提高肿瘤细胞凋亡率, 显著降低线粒体膜电位, 促进半胱天冬酶-3 的活性, 结果证实, 桦木酸能调控线粒体途径促使细胞凋亡。

### 3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

肿瘤微环境可以促进肿瘤的发生、进展和免疫逃避, 髓源性抑制细胞 (MDSC) 是肿瘤微环境的重要组成部分, 存在于许多癌症患者和实验动物中, 会降低免疫监视和抗肿瘤免疫力<sup>[23]</sup>。Zeng 等<sup>[24]</sup>将桦木酸用于人乳腺癌细胞系 MCF-7 和 MDA-MB-231 以及小鼠乳腺癌细胞系 4T1, 发现 1.25~20  $\mu\text{mol/L}$  桦木酸能呈时间相关性和浓度相关性抑制乳腺癌细胞增殖和活力, 降低了肿瘤细胞中 MMP-

2、MMP-9 的表达,增加了基质金属蛋白酶抑制因子 2 (TIMP-2) 的表达,以阻止乳腺癌细胞侵袭和迁移,10 mg/kg 桦木酸能下调抑制瘤小鼠肿瘤组织中 MMP-3、MMP-4 和磷酸化信号传导子及转录激活子 1 (p-Stat1) 的表达,促使肿瘤和肺部 MDSC 的水平降低,以抑制肿瘤向肺的浸润和远处定植,且未发生皮肤溃疡、毒性死亡、体质量减轻、血液毒性等不良反应,表明桦木酸可通过降低 MDSC 的数量来阻止乳腺癌细胞迁移和侵袭。

甲状旁腺激素相关蛋白 (PTHrP) 是恶性肿瘤发生体液性高钙血症的主要病因,是骨转移病变中发展溶骨特征的关键因素,常用作乳腺癌转移性癌细胞中溶骨因子产生的标志物;PTHrP 可促使破骨细胞中核因子- $\kappa$ B 配体 (RANKL) 的表达,进而诱导破骨细胞中 MMP-2、MMP-9 和组织蛋白酶 K 分泌,能促进骨质破坏和增加乳腺癌骨转移风险<sup>[25]</sup>。Park 等<sup>[26]</sup>将桦木酸用于 MDA-MB-231 人乳腺癌细胞和无胸腺裸鼠,发现 1、5、10、20  $\mu$ mol/L 桦木酸能显著抑制 PTHrP、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 IL-11 等溶骨因子的分泌,抑制了 RANKL 表达,降低 PTHrP 刺激的细胞中的 RANKL/OPG 比值,有效阻止了 RANKL 诱导的破骨细胞的形成,5 mg/kg 桦木酸能降低小鼠骨质结构的破坏,抑制癌细胞介导的骨质流失,降低小鼠血清 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等促炎细胞因子的分泌。结果表明,桦木酸通过减少人转移性乳腺癌细胞中 PTHrP 的产生抑制 PTHrP 诱导的人成骨细胞 RANKL/OPG 比值增加,阻断 RANKL 诱导的破骨细胞前体分化和骨吸收,阻断乳腺癌转移与骨微环境之间的恶性循环。

#### 4 抑制炎症反应

炎症反应失调在乳腺癌中尤为明显,转录因子 NF- $\kappa$ B、激活子蛋白 (AP)-1、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 及其基因产物、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1、IL-6、碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 参与乳腺癌的发生、发展,这些炎症因子的激活与肿瘤细胞的转化、存活、增殖、侵袭、血管生成、转移、化疗抵抗和放射抵抗有关<sup>[27]</sup>。Weber 等<sup>[28]</sup>将桦木酸用于三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 细胞系,发现 1、10、20  $\mu$ g/mL 桦木酸能有效杀死乳腺癌细胞,改变细胞正常形态,下调 TNF- $\alpha$ 、诱导型 NO 合酶 (iNOS)、STAT3、NF- $\kappa$ B 等炎症因子的表达来阻断炎症反应,可能通过调节 TNF- $\alpha$  外源性细胞凋亡的途径促使细胞凋亡,将

细胞在 G<sub>2</sub> 期阻滞于 G<sub>1</sub> 期,最终抑制细胞增殖,显著降低 S 期的细胞,下调细胞中 P21、P27、细胞周期蛋白依赖激酶 (CDK) 2、CDK6 和细胞周期蛋白 D1 的表达,下调 bFGF 的表达,表明桦木酸可通过抑制炎症、血管生成和促进血管凋亡以发挥抗三阴性乳腺癌的作用。

#### 5 与其他药物协同抗肿瘤作用

近年来,纳米技术支持的药物递送平台的发展使多种化疗药物能够同时递送到肿瘤细胞的不同代谢通路,从而为提高治疗效果和安全性提供了新的途径。将桦木酸、紫杉醇以纳米晶体的形式装载而不使用聚乙氧基蓖麻油作为增溶剂不仅可以避免溶解度的限制,而且两种药物通过各自的抗肿瘤机制对乳腺癌产生协同作用<sup>[29]</sup>。Wang 等<sup>[30]</sup>研究证实,紫杉醇-桦木酸混合纳米混悬剂 (PTX-BA-NP) 具有更高的抗乳腺癌活性,乳腺癌 MCF-7 细胞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞周期阻滞更多,凋亡诱导的细胞死亡更多,对细胞迁移的抑制更强,诱导的线粒体去极化水平最高 (71.32%),其次为紫杉醇纳米混悬剂 (38.68%) 和桦木酸纳米混悬剂 (32.86%),紫杉醇-桦木酸混合纳米混悬剂这种药物递送制剂通过以纳米晶体的形式而不是使用聚乙氧基化的方式来装载药物,规避了溶解度的限制,具有良好的临床使用前景。陈泽坤等<sup>[31]</sup>通过薄膜水化法制备的桦木酸纳米制剂能通过促进乳腺癌细胞中 ROS 分泌和破坏线粒体膜电位促进肿瘤细胞凋亡,还能够抑制人脐静脉内皮细胞形成和迁移,阻止新生血管的形成,通过抑制缺氧诱导因子-1 (HIF-1)/血管内皮生长因子 (VEGF)-黏着斑激酶 (FAK) 信号通路发挥抗肿瘤活性,其抗瘤活性明显高于游离的桦木酸。张丽娟等<sup>[32]</sup>将精氨酸与桦木酸混合制成混合制剂,有效避免桦木酸不溶于水的弊端,显著提高桦木酸的组织溶解度,15、30、60、120  $\mu$ g/mL 混合制剂能显著提高对三阴性人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖的抑制作用,抗肿瘤增殖效果明显优于游离的桦木酸。

#### 6 结语

桦木酸是一种普遍认可的重要抗癌候选药物,易获得且经济,已知对正常细胞没有细胞毒性作用。研究报道已经证实,桦木酸可通过多种机制或途径抑制乳腺癌细胞增殖、生长、转移,促进肿瘤细胞凋亡,抑制炎症因子的分泌,与其他药物可发挥协同抗肿瘤作用。但桦木酸也存在低水溶性的缺

点, 如何改善桦木酸的水溶性、吸收率和生物利用度对于未来的动物和临床试验具有重要意义。由于桦木酸用于的乳腺癌的研究多停留于细胞水平的基础研究阶段, 虽有少数用于动物体内的研究, 也证实了其对乳腺癌的抗肿瘤活性, 但其用于人体的试验尚未开展, 作用机制有待进一步确认。桦木酸在人体的代谢产物、代谢途径尚未可知, 还需深入进行桦木酸的药动学研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(sup3): 43-46.
- [2] Rueda O M, Sammut S J, Seoane J A, et al. Dynamics of breast-cancer relapse reveal late-recurring ER-positive genomic subgroups [J]. *Nature*, 2019, 567(7748): 399-404.
- [3] 王悦, 张强, 李美秋, 等. 桦木酸提取、合成及药理作用的研究进展 [J]. *生物学通报*, 2020, 55(11): 1-5.
- [4] 王雪振, 牟悦, 郝倩, 等. 桦木酸抗肿瘤作用及机制的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(21): 223-231.
- [5] Ma F, Li Q, Chen S, et al. Phase I study and biomarker analysis of pyrotinib, a novel irreversible Pan-ERBB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3105-3112.
- [6] Liu X Y, Jutooru I, Lei P, et al. Betulinic acid targets YY1 and ErbB2 through cannabinoid receptor-dependent disruption of microRNA-27a: ZBTB10 in breast cancer betulinic acid downregulates ErbB2 in breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(7): 1421-1431.
- [7] Simpkins S A, Hanby A M, Holliday D L, et al. Clinical and functional significance of loss of caveolin-1 expression in breast cancer - associated fibroblasts [J]. *J Pathol*, 2012, 227(4): 490-498.
- [8] Jiao L, Wang S, Zheng Y, et al. Betulinic acid suppresses breast cancer aerobic glycolysis via caveolin-1/NF- $\kappa$ B/ c-Myc pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 161: 149-162.
- [9] Tang W, Zhu J, Su S, et al. MiR-27 as a prognostic marker for breast cancer progression and patient survival [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51702.
- [10] Mertens-Talcott S U, Noratto G D, Li X, et al. Betulinic acid decreases ER-negative breast cancer cell growth *in vitro* and *in vivo*: role of Sp transcription factors and microRNA - 27a: ZBTB10 [J]. *Mol Carcinogen*, 2013, 52(8): 591-602.
- [11] Damle A A, Pawar Y P, Narkar A A. Anticancer activity of betulinic acid on MCF-7 tumors in nude mice [J]. *Indian J Exp Biol*, 2013, 51(7): 485-491.
- [12] Chang J, Ormerod M, Powles T J, et al. Apoptosis and proliferation as predictors of chemotherapy response in patients with breast carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 89(11): 2145-2152.
- [13] Gao Y, Ma Q, Ma Y B, et al. Betulinic acid induces apoptosis and ultrastructural changes in MDA-MB-231 breast cancer cells [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2018, 42(1): 49-54.
- [14] Lee E, Nichols P, Groshen S, et al. GRP78 as potential predictor for breast cancer response to adjuvant taxane therapy [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(3): 726-731.
- [15] Fu Y, Li J, Lee A S. GRP78/BiP inhibits endoplasmic reticulum BIK and protects human breast cancer cells against estrogen starvation-induced apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(8): 3734-3740.
- [16] Zheng Y F, Liu P X, Wang N, et al. Betulinic acid suppresses breast cancer metastasis by targeting GRP78-mediated glycolysis and ER stress apoptotic pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 19: 8781690.
- [17] Cai Y L, Zheng Y F, Gu J Y, et al. Betulinic acid chemosensitizes breast cancer by triggering ER stress-mediated apoptosis by directly targeting GRP78 [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 636.
- [18] Sarmiento-Salinas F L, Delgado-Magallón A, Montes-Alvarado J B, et al. Breast cancer subtypes present a differential production of reactive oxygen species (ROS) and susceptibility to antioxidant treatment [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 480.
- [19] Azimian H, Dayyani M, Toossi M T B, et al. Bax/Bcl-2 expression ratio in prediction of response to breast cancer radiotherapy [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(3): 325.
- [20] Tiwari R, Puthli A, Balakrishnan S, et al. Betulinic acid-induced cytotoxicity in human breast tumor cell lines MCF-7 and T47D and its modification by tocopherol [J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(8): 402-408.
- [21] Sun Y F, Song C K, Viernstein H, et al. Apoptosis of human breast cancer cells induced by microencapsulated betulinic acid from sour jujube fruits through the mitochondria transduction pathway [J]. *Food Chem*, 2013, 138(2-3): 1998-2007.
- [22] 时文波, 甘为, 黄雪莲. 白桦脂酸诱导乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡的机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(6): 39-43.

- [23] Montero A J, Diaz-Montero C M, Kyriakopoulos C E, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells in cancer patients: A clinical perspective [J]. *J Immunother*, 2012, 35(2): 107-115.
- [24] Zeng A Q, Yu Y, Yao Y Q, *et al.* Betulinic acid impairs metastasis and reduces immunosuppressive cells in breast cancer models [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(3): 3794.
- [25] Guise T A, Yin J J, Taylor S D, *et al.* Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98(7): 1544-1549.
- [26] Park S Y, Kim H J, Kim K R, *et al.* Betulinic acid, a bioactive pentacyclic triterpenoid, inhibits skeletal-related events induced by breast cancer bone metastases and treatment [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2014, 275(2):152-162.
- [27] Ndlovu M N, Van Lint C, Van Wesemael K, *et al.* Hyperactivated NF- $\kappa$ B and AP-1 transcription factors promote highly accessible chromatin and constitutive transcription across the interleukin-6 gene promoter in metastatic breast cancer cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(20): 5488-5504.
- [28] Weber D, Zhang M, Zhuang P, *et al.* The efficacy of betulinic acid in triple-negative breast cancer [J]. *Sage Open Med*, 2014, 2: 2050312114551974.
- [29] Vahide P, Negar K, Razihi J H. Bio nanoparticles as elicitors increase accumulation of betulin and betulinic acid in callus cultures [J]. *S Afr J Bot*, 2021, 141: 431-439.
- [30] Wang R N, Yang M M, Li G Y, *et al.* Paclitaxel-betulinic acid hybrid nanosuspensions for enhanced anti-breast cancer activity [J]. *Colloids Surf B*, 2019, 174: 270-279.
- [31] 陈泽坤, 郭传龙. 增溶型白桦脂酸纳米制剂的制备及其在体内外抑制乳腺癌生长的作用及机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10): 782-783.
- [32] 张丽娟, 刘永红, 古同男, 等. 精氨白桦脂酸的制备及其对三阴性人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖的影响 [J]. *中国药房*, 2018, 29(7): 906-910.

[责任编辑 解学星]