

## 黄芩素抗乳腺癌的研究进展

钟宪澎<sup>1</sup>, 孙 健<sup>2</sup>, 王志国<sup>3</sup>, 孙中明<sup>4</sup>, 张 军<sup>5\*</sup>

1. 吉林大学附属医院 护理部, 吉林 长春 130012

2. 吉林大学附属医院 保健科, 吉林 长春 130012

3. 吉林大学附属医院 药剂科, 吉林 长春 130012

4. 吉林大学附属医院 内外疗区, 吉林 长春 130012

5. 吉林省一汽总医院 普通外科, 吉林 长春 130011

**摘要:** 乳腺癌为女性常见恶性肿瘤之一, 是导致女性癌症死亡的第 2 大恶性肿瘤, 发病人群逐渐增多且呈年轻化趋势。乳腺癌的传统放化疗存在严重不良反应, 限制了长期使用。黄芩素是由黄芩干燥根中提取的天然黄酮类成分, 可通过抑制细胞增殖、阻滞肿瘤细胞侵袭和转移、促进细胞凋亡、逆转细胞耐药性发挥抗乳腺癌的作用。总结了黄芩素抗乳腺癌的研究进展, 希望为乳腺癌的药物治疗提供参考。

**关键词:** 黄芩素; 乳腺癌; 细胞增殖; 侵袭; 转移; 细胞凋亡; 耐药性

**中图分类号:** R979.1

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1674-5515(2025)02-0525-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.042

## Research progress on baicalin against breast cancer

ZHONG Xianpeng<sup>1</sup>, SUN Jian<sup>2</sup>, WANG Zhiguo<sup>3</sup>, SUN Zhongming<sup>4</sup>, ZHANG Jun<sup>5</sup>

1. Nursing Department, Jilin University Hospital, Changchun 130012, China

2. Department of Health Care, Jilin University Hospital, Changchun 130012, China

3. Department of Pharmacy, Jilin University Hospital, Changchun 130012, China

4. Internal and External Treatment Area, Jilin University Hospital, Changchun 130012, China

5. General Surgery, Jilin Province First Automobile General Hospital, Changchun 130011, China

**Abstract:** Breast cancer is one of the common malignant tumors in women and the second leading cause of cancer death in women. The incidence is gradually increasing and is showing a trend of younger age. Traditional radiotherapy and chemotherapy for breast cancer have serious adverse reactions, which limit long-term use. Baicalin is a natural flavonoid component extracted from dried roots of *Scutellariae Radix*. Baicalin can play an anti-breast cancer role by inhibiting cell proliferation, limiting tumor cell invasion and metastasis, promoting cell apoptosis, and reversing cell resistance. This article summarizes the research progress of baicalin against breast cancer, hoping to provide a reference for drug therapy of breast cancer.

**Key words:** baicalin; breast cancer; cell proliferation; invasion; metastasis; cell apoptosis; drug resistance

乳腺癌为女性常见恶性肿瘤之一, 是导致女性癌症死亡的第 2 大恶性肿瘤, 发病人群逐渐增多, 且呈年轻化趋势。尽管有统计数据表明, 过去 20 年来乳腺癌的死亡率呈下降趋势, 但乳腺癌的发病率仍在持续上升, 尤其是在许多发展中国家, 并且这些国家的乳腺癌发病率仍然很高<sup>[1]</sup>。乳腺癌高复发率、高转移瘤、高耐药性成为影响患者临床疗效、预后的重要因素<sup>[2]</sup>。乳腺癌的传统放化疗存在严重

不良反应, 限制了长期使用。为提高乳腺癌的治疗效果, 中药的多靶点、多途径药理作用成为研究的热点<sup>[3]</sup>。黄芩素是由黄芩干燥根中提取的天然黄酮类成分, 具有抗炎、抗过敏、抗血栓、抗氧化、利胆、利尿、降压、降胆固醇、抗肿瘤、免疫调节作用, 适用于心脑血管疾病、上呼吸道感染、肿瘤等多种疾病的治疗<sup>[4]</sup>。黄芩素通过多种途径发挥抗肿瘤作用<sup>[5]</sup>。黄芩素可通过抑制细胞增殖、阻滞肿瘤

收稿日期: 2024-12-24

作者简介: 钟宪澎 (1972—), 女, 副主任护师, 本科, 研究方向为护理学。E-mail: zhongxp@jlu.edu.cn

\*通信作者: 张 军 (1967—), 男, 主任医师, 研究方向为普通外科。E-mail: zhangjun6745@sina.com

细胞侵袭和转移、促进细胞凋亡、逆转细胞耐药性发挥抗乳腺癌的作用。本文总结了黄芩素抗乳腺癌的研究进展, 希望为乳腺癌的药物治疗提供参考。

## 1 抑制细胞增殖

### 1.1 调控 Yes 相关蛋白(YAP)的表达

YAP 在乳腺癌细胞增殖中发挥作用, 可影响生长相关因子的表达, 进入细胞核后可促进肿瘤细胞的 DNA 复制和克隆, 加快肿瘤生长<sup>[6]</sup>。刘英香等<sup>[7]</sup>使用 40、80、160  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素以浓度相关降低三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231、MDA-MB-468 的细胞增殖能力, 抑制细胞克隆形成率, 提高细胞中 p-YAP、p-LATS1 蛋白的表达, 抑制细胞核中 YAP 的表达, 表明黄芩素可通过调控 YAP 的表达阻止三阴性乳腺癌细胞克隆。

### 1.2 调控 miR-183/Kif2a 信号通路

miR-183 的上调可限制乳腺癌细胞的恶性生物行为, 可靶向负调控 Kif2a 的表达, 影响细胞的有丝分裂进程和染色体的稳定性, 进而影响肿瘤细胞增殖<sup>[8]</sup>。席俊峰等<sup>[9]</sup>使用 10、20、40、80  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素以浓度相关抑制乳腺癌细胞, 上调细胞中 miR-183 的表达, 降低 Kif2a 信使 RNA 的表达, 同时 miR-183 可靶向作用于 Kif2a, 结果证实黄芩素可通过调控 miR-183/Kif2a 通路以抑制乳腺癌细胞的增殖, 限制肿瘤生长。

### 1.3 抑制雌激素受体 $\alpha/\text{G}$ 蛋白偶联雌激素受体(ER $\alpha$ /GPR30)信号通路

ER $\alpha$ 、GPR30 均为雌激素受体, 通过与雌激素结合后引发表皮生长因子受体(EGFR)的级联反应, 促进细胞增殖和细胞有丝分裂<sup>[10]</sup>。王婧<sup>[11]</sup>使用黄芩素干预人乳腺上皮细胞 MCF10A 的研究中, 2、4、8  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素能以浓度相关抑制雌激素诱导的 MCF10A 细胞生长、侵袭、迁移, 阻止细胞腺泡紊乱和转化形成肿瘤的能力, 可与 ER $\alpha$ 、GPR30 受体的配体向结合, 抑制 ER $\alpha$  的转录和下游靶基因 *Cyclin D1*、*pS2*、*EGR1*、*CYR61*、*CTGF*、*c-FOS* 的表达, 结果证实黄芩素通过抑制 ER $\alpha$ /GPR30 信号通路发挥抗雌激素活性, 以阻止乳腺上皮细胞增殖, 发挥抗乳腺癌作用。

### 1.4 促进 PAX8-AS1-N 的表达

PAX8-AS1-N 的表达属于 lncRNA, 参与乳腺癌增殖、细胞周期、凋亡、转移、代谢和耐药性, 可通过与 miR-17-5p 进行物理结合, 调节细胞周期, 降低乳腺癌的活力<sup>[12]</sup>。Yu 等<sup>[13]</sup>使用 50、100、200、

400  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可激活细胞中 PAX8-AS1-N 的表达, 显著降低细胞的活力, 阻止细胞 G<sub>1</sub> 期, 诱导细胞凋亡, 与 miR-17-5p 相互作用, 上调 ABTB4、CDKN1A、PTEN 的表达, 并且 10 mg/kg 黄芩素在乳腺癌异种移植大鼠可通过促进 PAX8-AS1-N 的表达以抑制异种移植瘤的生长。

## 2 阻滞肿瘤细胞侵袭和转移

### 2.1 抑制 GPR30 活化

GPR30 通过激活下游雌激素快速非基因组的作用, 促进 EGFR、结缔组织生长因子(CTGF)的表达, 激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)表达, 促进细胞侵袭和转移<sup>[14]</sup>。Shang 等<sup>[15]</sup>使用 5、10、15  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可显著抑制人乳腺癌 MCF-7、SK-BP-3 细胞活力, 显著降低细胞迁移率和黏附细胞率, 有效阻止 EGFR、细胞外信号调节激酶(ERK)、蛋白激酶 B(Akt)磷酸化, 可见黄芩素通过抑制 GPR30 活化抑制 CTGF、CYR61 的表达, 阻止乳腺癌的侵袭。1 项黄芩素干预雌二醇诱导的乳腺上皮细胞的实验中, 2、4、8  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可抑制乳腺上皮细胞的生长、转移、侵袭, 提高细胞系侵袭力, 抑制肿瘤菌落产生, 抑制 GPR30 信号传递, 下调 c-FOS、EGR1、CYR61、CTGF 的表达, 显著降低乳腺癌的侵袭力<sup>[16]</sup>。

### 2.2 调节 ERK 的表达

ERK 是 MAPK 的成员, 可促进下游多种蛋白激酶磷酸化, 促使细胞进入 S 期, 加快细胞的侵袭和转移<sup>[17]</sup>。An 等<sup>[18]</sup>使用 50、100、150、200、250、300  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素以浓度相关降低人乳腺癌细胞人乳腺癌 MCF-7 细胞活力, 促使细胞凋亡, 将肿瘤细胞抑制在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 限制细胞迁移, 下调 ERK1/2、p38、糖原合酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )蛋白质和基因的表达, 可见黄芩素通过调节 ERK 的表达以阻止乳腺癌的侵袭。

### 2.3 调节肿瘤相关巨噬细胞的活性

肿瘤相关巨噬细胞参与肿瘤转移进程, 通过调节人转化生长因子  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )的分泌, 诱导 MAPK、PI3K、Akt 的信号通路活化, 加快肿瘤上皮-间质转化, 增强肿瘤细胞的转移和侵袭<sup>[19]</sup>。Zhao 等<sup>[20]</sup>使用黄芩素干预乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7 细胞, 20、40、80、100、120、140  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素以浓度相关抑制细胞增殖, 阻止细胞上皮-间质转化, 抑制细胞中 TGF- $\beta 1$  蛋白和基因的表达, 诱导细胞中 M2 巨噬细胞向 M1 巨噬细胞的转型,

下调 CD206+ 的表达,上调 CD86+ 的表达,降低细胞中 TGF- $\beta$ 1、白细胞介素 (IL)-10、精氨酸酶-1 (Arg-1) 的表达,表明黄芩素通过调节肿瘤相关巨噬细胞的活性以抑制乳腺癌细胞转移。Zheng 等<sup>[21]</sup>使用纳米黄芩素干预三阴性乳腺癌,10、20、30、40、50、60  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可抑制乳腺癌细胞中成纤维和细胞活化,降低 TGF- $\beta$ 1 引起的细胞增殖,降低肿瘤组织的 IL-4、IL-6、IL-10、IL-13、人趋化因子 C-C-基元配体 (CCL) 2、CCL5、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA)、I 型胶原 A1 (COL1A1) 的水平,诱导肿瘤相关巨噬细胞从 M2 向 M1 转型,以阻止乳腺癌转移。

## 2.4 阻止 Wnt1/ $\beta$ -catentin 信号通路

Wnt1/ $\beta$ -catentin 信号通路可通过与跨膜蛋白钙黏蛋白的胞内部分结合,促进细胞黏附,通过靶向作用于 SATB1,促使乳腺癌细胞上皮-间质转化进程,加快乳腺癌侵袭和转移<sup>[22]</sup>。闫婉君等<sup>[23]</sup>使用 100 mg/kg 黄芩素治疗人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 移植裸鼠,结果黄芩素可下调 Wnt1、Snail、Vimentin、 $\beta$ -catentin、SATB1 蛋白的表达,上调 E-cadherin 蛋白表达,提示黄芩素可通过阻止 Wnt1/ $\beta$ -catentin 信号通路以阻止乳腺癌转移。Ma 等<sup>[24]</sup>使用 10、20、40  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素以剂量相关抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移、侵袭,抑制细胞中 SNAIL、SATB1、Vimentin 的表达,增强 E-cadherin 的表达,体外证实 50、100 mg/kg 黄芩素治疗乳腺癌异种移植裸鼠时,可通过下调 Wnt1/ $\beta$ -catentin 信号通路以阻止乳腺癌转移和侵袭。He 等<sup>[25]</sup>使用 25、50、100、150、200、250、300、400  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可浓度相关抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的活力,促进细胞凋亡,降低细胞迁移能力,上调 Nischarin 的表达,表明黄芩素可通过调控 Wnt3 $\alpha$ / $\beta$ -catenin 信号通路以降低乳腺癌细胞侵袭力。Gao 等<sup>[26]</sup>使用 5、10、20、40、80  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素以浓度相关降低人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖,抑制细胞迁移,结果表明其抑制与降低 SATB1 蛋白表达有关。

## 2.5 抑制整合素的分泌

整合素在乳腺癌细胞细胞上皮-间质转化过程中发挥重要作用,整合素  $\alpha$ v、整合素  $\beta$ 3 的异常活化可促使 FAK 的分泌,进而促使 PI3K 磷酸化,增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力<sup>[27]</sup>。陈林等<sup>[28]</sup>使用 2.5、5、10  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素干预人乳腺癌细胞系 MDA-MB-23,结果黄芩素可限制降低侵袭细胞数、转移

细胞数,采用划痕修复实验也证实了上述观点,以浓度相关抑制整合素  $\alpha$ v、整合素  $\beta$ 3、vimentin、p-PI3K、p-FAK 的表达,证实黄芩素可通过抑制整合素的分泌以抑制乳腺癌细胞细胞上皮-间质转化,抑制细胞侵袭和迁移。

## 2.6 抑制 Rho/ROCK/MLC 信号通路

Rho/ROCK/MLC 信号通路参与肿瘤细胞的迁移,Rho 可促进 ROCK 的活化,以促使 MLC 的磷酸化,诱导应激纤维的形成,加快肿瘤细胞的迁移和生长<sup>[29]</sup>。蔡菲菲等<sup>[30]</sup>使用 50 mg/kg 黄芩素治疗乳腺癌异种移植瘤裸鼠,结果黄芩素对裸鼠无肝肾毒性,抑制肺转移结节大小,下调 ROCK1、RhoA、Rac1 的表达,可见黄芩素通过抑制 Rho/ROCK/MLC 信号通路阻止乳腺癌转移。

## 2.7 抑制 MALAT1 的表达

MALAT1 是一种肿瘤组织中的 lncRNA,其高表达可促进乳腺癌细胞上皮-间质转化,进而促进细胞侵袭和转移<sup>[31]</sup>。裴晓东等<sup>[32]</sup>使用 80、160  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素干预人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,结果黄芩素可抑制细胞的转移和侵袭,上调细胞中 CDH1 蛋白表达,下调 SNAIL、vimentin 蛋白表达,证实黄芩素可通过抑制 MALAT1 表达以抑制乳腺癌细胞上皮-间质转化,以阻止细胞侵袭和转移。

## 2.8 抑制信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 的活性

炎症性肿瘤微环境可通过遗传或表观遗传机制促进致癌转化和恶性进展,IL-6 家族成员通过激活 STAT3 在肿瘤进展中发挥重要作用,促进乳腺癌细胞的转移潜力<sup>[33]</sup>。Susmitha 等<sup>[34]</sup>使用 0.1、1、10、100  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素以浓度相关抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 STAT3 的活性,降低细胞清液中 IL-6 水平和 4T1 细胞迁移,结果证实黄芩素通过抑制 STAT3 的活性抑制乳腺癌转移。

## 2.9 抑制血管生成诱导物 61 (Cyr61) 的表达

Cyr61 的相关通路是针对肿瘤细胞上皮-间质转化的重要目标,可促进 Akt/GSK-3 $\beta$  信号通路活化,加快细胞上皮-间质转化进程,促进肿瘤侵袭和转移<sup>[35]</sup>。Nguyen 等<sup>[36]</sup>使用 5、10、20、25  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可抑制细胞增殖,激活 GSK-3 $\beta$  以促使 Slug、Snail 泛素化,降低赖氨酰氧化酶样蛋白 2 (LOXL-2) 的表达,表明黄芩素可通过抑制 Cyr61 表达下调 Akt/GSK-3 $\beta$  信号通路,以阻止乳腺癌细胞的侵袭和迁移。

## 2.10 抑制钙蛋白酶 2 的活化

钙蛋白酶 2 可促进 FN 连接处的解体, 调节皮层肌动蛋白重塑, 促进 ERK 的信号通路, 诱导细胞上皮-间质转化的进程<sup>[37]</sup>。Chen 等<sup>[38]</sup>使用 2.5、5、10  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素呈剂量相关降低黏连蛋白诱导的细胞上皮-间质转化, 降低人乳腺癌 MCF-10A 细胞的活力, 破坏细胞的骨架结构, 延缓钙离子的浓度, 抑制 ERK 通路的活化, 可见黄芩素通过抑制钙蛋白酶 2 的活化以抑制乳腺癌细胞上皮-间质转化, 减低乳腺癌的侵袭力。

## 3 促进细胞凋亡

### 3.1 增强 MAPK/ c-Jun 氨基端激酶 (JNK) 信号通路

MAPK/JNK 信号通路可调控 AP-1、p53、c-Fos 等转录因子的表达, 促进 Fas 与 FasL 的结合, 以促进下游半胱天冬酶 (Caspase) -3、Caspase-9 蛋白的表达, 继而促使肿瘤细胞凋亡<sup>[39]</sup>。冯钰晴<sup>[40]</sup>使用 5、15、30、50、75、100、150  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素以浓度-时间相关抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖, 将细胞阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 促进 P53 基因、p-JNK、Caspase-3、Caspase-9 蛋白的表达, 可见黄芩素通过增强 MAPK/JNK 信号通路以促使乳腺癌细胞凋亡。

### 3.2 抑制 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路通过调控下游蛋白表达参与肿瘤细胞的增殖、凋亡, 抑制 Akt 的活化可促进 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 的表达, 降低 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 的表达, 以促进细胞凋亡<sup>[41]</sup>。纪蒲家<sup>[42]</sup>使用 6.25、12.5、25、50、100、200、400  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素以浓度相关降低人三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖率, 100、150  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素对应的凋亡率为 26.6%、30.1%, 下调 4EBP1、SGK1、mTOR、Bcl-2 蛋白的表达, 上调 Bax 的表达, 结果证实黄芩素可通过抑制 Akt 信号通路活化以抑制下游蛋白的表达, 降低 Bcl-2/Bax 的比值, 以诱导细胞凋亡。Yan 等<sup>[43]</sup>使用 10、20、40  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素干预人乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7 细胞, 可促进细胞凋亡和自噬, 下调 p-Akt、p-mTOR、p-I $\kappa$ B、NF- $\kappa$ B 的表达, 限制肿瘤的生长, 降低肿瘤质量、体积, 上调 Bax、Caspase-3 的表达, 可见黄芩素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路, 以抑制细胞凋亡。

### 3.3 调控凋亡相关基因表达

Xu 等<sup>[44]</sup>使用黄芩素干预 DMBA 诱发乳腺癌, 5、10 mg/kg 黄芩素以剂量相关降低细胞凋亡, 降低

AFP、CEA、LSA、TSA、CA153 的水平, 下调 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的水平, 降低大鼠的肿瘤负荷、体积和乳腺癌发病率, 促进 Bax、Caspase-3 的表达, 降低 Bcl-2 的表达, 提示黄芩素可通过促进细胞凋亡防治乳腺癌的发生。Kavithaa 等<sup>[45]</sup>使用纳米技术制作负载氧化铁纳米粒子黄芩素, 50  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可显著抑制三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 的生长, 以浓度相关上调 Bax、PARP、GADD45、Bad 基因的表达, 破坏线粒体膜电位, 通过上调凋亡相关基因的表达以促进乳腺癌细胞凋亡。蒋国君等<sup>[46]</sup>使用黄芩素干预人乳腺癌细胞 MCF-7, 10、20、40、80、160  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可显著降低细胞的存活率, 可见黄芩素通过上调 Bax 和下调 Bcl-2 的表达以促使乳腺癌细胞凋亡。

### 3.4 抑制 Akt/mTOR 信号通路

Akt 是 mTOR 的上游调控因子, 可促使 mTOR 活化, 以促进自噬体形成, 加快肿瘤细胞自噬和乳腺癌细胞的清除<sup>[47]</sup>。凌云等<sup>[48]</sup>使用黄芩素干预乳腺癌 MCF-7、4T1 细胞, 50、100  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可明显抑制乳腺癌的活力, 提高 LC3 II/LC3 I 的比值, 可见黄芩素可通过抑制 Akt/mTOR 信号通路以增强乳腺癌细胞自噬, 发挥抗凋亡作用。

### 3.5 促进活性氧 (ROS) 介导线粒体相关细胞凋亡

ROS 是线粒体介导的细胞凋亡靶点, 可提高 Bax/Bcl-2 的比值, 促进细胞色素 c 释放, 以激活 Caspase 信号通路, 加快细胞凋亡<sup>[49]</sup>。Liu 等<sup>[50]</sup>使用 12.5、25、50、100、200  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素呈相关抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖, 提高超氧化歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 的表达, 降低线粒体膜电位的积累, 促进 Bax、Caspase-3、Caspase-9 的表达, 可见黄芩素可通过 ROS 介导的线粒体相关细胞凋亡, 加快乳腺癌细胞凋亡。

### 3.6 促进 KDM4E/BICD1 信号通路

KDM4E 的活化可促进 BICD1 表达, 有助于抑制 YAP/TAZ 诱导的细胞侵袭和迁移, 促进 Akt 信号通路活化, 促进细胞凋亡<sup>[51]</sup>。Dong 等<sup>[52]</sup>使用 10、20、40、60、80、100  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素作用于人三阴性乳腺癌, 抑制 XDH、ALOX15、CDK1、ALOX12 的表达, 通过氢键和强静电相互作用于蛋白质靶标结合, 促进 KDM4E、BICD1 的表达, 以促进细胞凋亡, 降低 Ki67、PCNA 增殖标志物的表达, 表明黄芩素通过促进 KDM4E/BICD1 信号通路阻断 PAR1 信号转导, 促进细胞凋亡。

## 4 逆转细胞耐药性

### 4.1 抑制 MAPK 的表达

MAPK 信号通路激活可上调 BCRP 蛋白的表达,促使肿瘤细胞泵出多种化疗药物,增强细胞的耐药性,限制化疗药物的疗效<sup>[53]</sup>。付乃洁等<sup>[54]</sup>使用 2.5、5、10、20、40、80、160  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可以剂量相关逆转人乳腺癌 MCF-7/MX 细胞对 5-氟尿嘧啶、顺铂、米托蒽醌的耐药性,相对逆转倍数分别为 50.63%、72.71%、94.87%,显著抑制细胞增殖,下调细胞中 BCRP、NF- $\kappa$ B p65 蛋白的表达,结果证实黄芩素可通过抑制 MAPK 的表达,以有效逆转乳腺癌细胞的耐药性。

### 4.2 增加四肽重复蛋白 2 (IFIT2) 的表达

IFIT2 可与肿瘤细胞骨架相关蛋白相互作用,调节细胞的有丝分裂和活力,激活蛋白激酶 C 的传递,诱导细胞凋亡,逆转肿瘤细胞对化疗物质的耐药性<sup>[55]</sup>。Koh 等<sup>[56]</sup>使用 20、40、80、100  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素以剂量相关抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的活力,通过增加 IFIT2 的表达,以逆转乳腺癌细胞的耐药性,促进 Bax、Caspase-3、多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 的表达,提高细胞凋亡效率。

### 4.3 抑制缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ) 的表达

HIF-1 $\alpha$  可通过将丙酮酸转化为乳酸来快速产生三磷酸腺苷 (ATP),通过诱导线粒体自噬来减少线粒体的数量和功能,纠正线粒体功能障碍,控制许多糖酵解基因,加强乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药性<sup>[57]</sup>。Chen 等<sup>[58]</sup>使用 6.25、12.5、25  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素可增强耐他莫昔芬的人乳腺癌细胞的细胞凋亡和生长抑制,上调细胞中葡萄糖转运蛋白-1 (GLUT-1)、己糖激酶-2 (HK-2)、丙酮酸脱氢酶激酶 1 (PDK1)、乳酸脱氢酶 A (LDHA) 的表达,提高线粒体的数量,加快 ROS 的积累,促进 Caspase-3、Caspase-9 的表达,可见黄芩素通过抑制 HIF-1 $\alpha$  的表达促进有氧糖酵解,逆转线粒体功能障碍,逆转乳腺癌细胞的耐药性。

### 4.4 促进自噬介导的周期蛋白依赖性蛋白激酶 1 (CDK1) 表达

CDK1 是调节肿瘤细胞化学敏感性的调节因子,可通过自噬途径降解,以增强线粒体裂解,加快细胞自噬<sup>[59]</sup>。Hua 等<sup>[60]</sup>使用 20  $\mu\text{mol/L}$  黄芩素干预阿霉素诱导的三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,可进一步促进细胞自噬,下调 p62、GFR-LC3 的水平,上调 Parkin、PINK1、CDK1 的表达,可见黄芩

素可促进自噬介导的 CDK1 以增强乳腺癌细胞对阿霉素化学敏感性。

## 5 结语

黄芩素作为黄芩中提取的活性成分,其强效的抗肿瘤活性为乳腺癌的治疗提供新的思路。黄芩素可通过抑制细胞增殖、限肿瘤细胞侵袭和转移、促进细胞凋亡、逆转细胞耐药性发挥抗乳腺癌的作用,在乳腺癌的治疗中具有广阔的前景,相信黄芩素可被开发成新型抗乳腺癌药物,使更多的患者获益。目前黄芩素用于乳腺癌的研究以细胞和动物实验为主,在人体的作用机制还需进一步确认。黄芩素作为黄酮类物质,其生物利用度一直是限制其成药的关键,通过纳米递送系统技术对黄芩素进行适当修饰获构建递送载体,为黄芩素的早日成药提供了帮助。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 张雪,董晓平,管雅喆,等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 87-92.
- [2] 令狐锐霞,司文,李莹,等. 3846 例乳腺癌流行病学及临床病理学分析 [J]. 解放军医学院学报, 2015(10): 1017-1021.
- [3] 裴晓华,周瑞娟. 乳腺癌中医药诊治的现状与未来 [J]. 北京中医药, 2023, 42(7): 704-707.
- [4] 高燕,顾振纶,蒋小岗,等. 黄芩素药理学研究新进展 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1765-1767.
- [5] 陆林玮,丁源,许倩竹,等. 黄芩素抗肿瘤机制及其纳米递送系统研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(7): 1052-1059.
- [6] Cao L, Sun P L, Yao M, *et al.* Expression of YES-associated protein (YAP) and its clinical significance in breast cancer tissues [J]. *Hum Pathol*, 2017, 68: 166-174.
- [7] 刘英香,王丽辉,李晓惠,等. 黄芩素通过抑制 YAP 入核调控三阴乳腺癌细胞克隆形成 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(4): 70-75.
- [8] Mohammaddoust S, Sadeghizadeh M. Mir-183 functions as an oncogene via decreasing PTEN in breast cancer cells [J]. *Sci Rep-Uk*, 2023, 13(1): 8086.
- [9] 席俊峰,闫婉君,张寅斌,等. 黄芩素对 miR-183/Kif2a 介导乳腺癌细胞增殖和凋亡的机制研究 [J]. 世界临床药物, 2020, 41(3): 183-189.
- [10] Liu L, Liu S, Luo H, *et al.* GPR30-mediated HMGB1 upregulation in CAFs induces autophagy and tamoxifen resistance in ER $\alpha$ -positive breast cancer cells [J]. *Aging*,

- 2021, 13(12): 16178.
- [11] 王婧. 基于 ER $\alpha$ /GPR30 信号通路黄芩素抗乳腺上皮细胞转化的研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2017.
- [12] Zhang D, An X, Yu H, *et al.* The regulatory effect of 6-TG on lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network in triple-negative breast cancer cell line [J]. *Bioscience Rep*, 2021, 41(2): BSR20203890.
- [13] Yu X L, Cao Y, Tang L, *et al.* Baicalein inhibits breast cancer growth via activating a novel isoform of the long noncoding RNA PAX8-AS1-N [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8): 6842-6856.
- [14] Steiman J, Peralta E A, Louis S, *et al.* Biology of the estrogen receptor, GPR30, in triple negative breast cancer [J]. *Am J Surg*, 2013, 206(5): 698-703.
- [15] Shang D, Li Z, Zhu Z, *et al.* Baicalein suppresses 17 $\beta$ -estradiol-induced migration, adhesion and invasion of breast cancer cells via the G protein-coupled receptor 30 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 2077-2085.
- [16] Chen Y, Wang J, Hong D Y, *et al.* Baicalein has protective effects on the 17 $\beta$ -estradiol-induced transformation of breast epithelial cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10470.
- [17] Bartholomeusz C, Gonzalez-Angulo A M, Liu P, *et al.* High ERK protein expression levels correlate with shorter survival in triple-negative breast cancer patients [J]. *Oncologist*, 2012, 17(6): 766-774.
- [18] An H Y, Yu X L, Xiang C N, *et al.* Baicalein and U0126 suppress human breast cancer cell line MCF-7 through regulating MAPK signaling pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(10): 10266-10273.
- [19] Jeong H, Hwang I, Kang S H, *et al.* Tumor-associated macrophages as potential prognostic biomarkers of invasive breast cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2019, 22(1): 38-51.
- [20] Zhao X X, Qu J K, Liu X, *et al.* Baicalein suppress EMT of breast cancer by mediating tumor-associated macrophages polarization [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(8): 1528-1540.
- [21] Zheng F, Luo Y, Liu Y, *et al.* Nano-baicalein facilitates chemotherapy in breast cancer by targeting tumor microenvironment [J]. *Int J Pharm*, 2023, 635: 122778.
- [22] Xu X, Zhang M, Xu F, *et al.* Wnt signaling in breast cancer: Biological mechanisms, challenges and opportunities [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 165.
- [23] 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.
- [24] Ma X C, Yan W J, Dai Z J, *et al.* Baicalein suppresses metastasis of breast cancer cells by inhibiting EMT via downregulation of SATB1 and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2016, 10(15):1419-1441.
- [25] He G J, Huang X M, Dong Y, *et al.* Preliminary investigation on the mechanism of baicalein regulating the effects of nisharin on invasion and apoptosis of human breast cancer cells MCF-7 through Wnt3 $\alpha$ / $\beta$ -catenin pathway [J]. *Int Immunopharm*, 2024, 143: 113262.
- [26] Gao X Y, Xue X H, Ma Y N, *et al.* Effect of baicalein on the expression of SATB1 in human breast cancer cells [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(5): 1665-1669.
- [27] Guan J L. Integrin signaling through FAK in the regulation of mammary stem cells and breast cancer [J]. *IUBMB life*, 2010, 62(4): 268-276.
- [28] 陈林, 梁秋果, 吉杨丹, 等. 黄芩素对人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 侵袭、迁移、上皮间充质转化的调控作用及其机制 [J]. 山东医药, 2024, 64(6): 10-13.
- [29] Wong C C L, Wong C M, Ko F C F, *et al.* Deleted in liver cancer 1 (DLC1) negatively regulates Rho/ROCK/MLC pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *PloS One*, 2008, 3(7): e2779.
- [30] 蔡菲菲, 王秀峰, 周钱梅, 等. 黄芩素调节 Rho-ROCK-MLC 通路抑制乳腺癌细胞的生长与转移 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(4): 570-576.
- [31] Kim J, Piao H L, Kim B J, *et al.* Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(12): 1705-1715.
- [32] 裴晓东, 孙占勇, 陈世军. 黄芩素对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞侵袭转移的影响及其相关机制 [J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(5): 406-412.
- [33] Ma J, Qin L, Li X. Role of STAT3 signaling pathway in breast cancer [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18: 1-13.
- [34] Susmitha G D, Miyazato K, Ogura K, *et al.* Anti-metastatic effects of baicalein by targeting STAT3 activity in breast cancer cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(12): 1899-1905.
- [35] Xie D, Miller C W, O'Kelly J, *et al.* Breast cancer: Cyr61 is overexpressed, estrogen-inducible, and associated with more advanced disease [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(17): 14187-14194.
- [36] Nguyen L T T, Song Y W, Cho S K. Baicalein inhibits epithelial to mesenchymal transition via downregulation of Cyr61 and LOXL-2 in MDA-MB231 breast cancer cells [J]. *Mol Cells*, 2016, 39(12): 909-914.
- [37] MacLeod J A, Gao Y, Hall C, *et al.* Genetic disruption of calpain-1 and calpain-2 attenuates tumorigenesis in mouse models of HER2+ breast cancer and sensitizes cancer cells to doxorubicin and lapatinib [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(70): 33382.
- [38] Chen Y, Chen L, Hong D Y, *et al.* Baicalein inhibits

- fibronectin-induced epithelial-mesenchymal transition by decreasing activation and upregulation of calpain-2 [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 341.
- [39] Zhang H, Wang Y, Liu C, *et al*. The apolipoprotein C1 is involved in breast cancer progression via EMT and MAPK/JNK pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 229: 153746.
- [40] 冯钰晴. 黄芩素联合多西他赛通过 MAPK/JNK 通路对人乳腺癌 MCF-7 抑制机制的体外研究 [D]. 大连: 辽宁中医药大学, 2019.
- [41] Li H, Prever L, Hirsch E, *et al*. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3517.
- [42] 纪蒲家. 黄芩素对人三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的凋亡作用机制研究 [D]. 大连: 辽宁中医药大学, 2023.
- [43] Yan W J, Ma X C, Zhao X Y, *et al*. Baicalein induces apoptosis and autophagy of breast cancer cells via inhibiting PI3K/AKT pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2018: 3961-3972.
- [44] Xu Q F, Wang C, Cai W C, *et al*. Baicalein inhibits migration of breast cancer via inflammatory and apoptosis cell signaling pathway [J]. *Rev Argent Clin Psicol*, 2020, 29(5): 1093-1102.
- [45] Kavithaa K, Sumathi S, Padma P R. Intracellular uptake of PEG-funtionalized baicalein loaded iron oxide nanoparticles regulates apoptotic genes in triple negative breast cancer cells: Mitochondrial pathway targeted therapy for breast cancer [J]. *J Clust Sci*, 2017, 28: 2057-2073.
- [46] 蒋国君, 刘亚明, 王道鑫, 等. 黄芩素联合顺铂对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖和凋亡的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(8): 927-931.
- [47] Lee J J X, Loh K, Yap Y S. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer [J]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(4): 342.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Liu Z H, Yang C X, Zhang L, *et al*. Baicalein, as a prooxidant, triggers mitochondrial apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells through mobilization of intracellular copper and reactive oxygen species generation [J]. *Oncotargets Ther*, 2019: 10749-10761.
- [51] Varghese B, Del Gaudio N, Cobellis G, *et al*. KDM4 involvement in breast cancer and possible therapeutic approaches [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 750315.
- [52] Dong Y, He G J, Chen K, *et al*. Baicalein promotes KDM4E to induce BICD1 and inhibit triple-negative breast cancer progression by blocking PAR1 signaling [J]. *Mol Carcinogen*, 2024, 63: 1288-1302.
- [53] Oh A S, Lorant L A, Holloway J N, *et al*. Hyperactivation of MAPK induces loss of ER $\alpha$  expression in breast cancer cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2001, 15(8): 1344-1359.
- [54] 付乃洁, 王畅, 朱迪颖, 等. 黄芩素对 BCRP 介导的人乳腺癌 MCF-7/MX 细胞多药耐药的逆转作用 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 862-866.
- [55] Gao C, Li L, Jin X, *et al*. The involvement of insulin-like growth factor 2 messenger ribonucleic acid-binding protein 2 in the regulation of the expression of breast cancer-related genes [J]. *Breast Cancer-Target*, 2023: 311-322.
- [56] Koh S Y, Moon J Y, Unno T, *et al*. Baicalein suppresses stem cell-like characteristics in radio-and chemoresistant MDA-MB-231 human breast cancer cells through up-regulation of IFIT2 [J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 624.
- [57] Shamis S A K, McMillan D C, Edwards J. The relationship between hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) and patient survival in breast cancer: Systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Rev Oncol Hemat*, 2021, 159: 103231.
- [58] Chen Y, Zhang J Y, Zhang M Q, *et al*. Baicalein resensitizes tamoxifen-resistant breast cancer cells by reducing aerobic glycolysis and reversing mitochondrial dysfunction via inhibition of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(11): 577-600.
- [59] Izadi S, Nikkhoo A, Hojjat-Farsangi M, *et al*. CDK1 in breast cancer: Implications for theranostic potential [J]. *Anti-Cancer Agent Me*, 2020, 20(7): 758-767.
- [60] Hua F, Xiao Y Y, Qu X H, *et al*. Baicalein sensitizes triple negative breast cancer MDA-MB-231 cells to doxorubicin via autophagy-mediated down-regulation of CDK1 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(7): 1519-1531.