

## β-榄香烯治疗乳腺癌的作用机制和临床应用的研究进展

孙清秀

川北医学院附属医院, 四川 南充 637000

**摘要:** 乳腺癌在全球范围内女性恶性肿瘤发病率排名首位。化学药物能杀灭肿瘤细胞、降低癌灶转移复发、提高患者的生存率, 但其产生的不良反应、耐药性也制约了患者用药疗效和适用范围。β-榄香烯是从郁金中提取的倍半萜类化合物, 可通过抑制肿瘤细胞生长和增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、逆转肿瘤药物耐药、协同化疗增强疗效、协同放疗增敏等作用机制治疗乳腺癌, 同时在临床上通过调节机体免疫功能减轻不良反应、联合靶向药物增强临床疗效、抑制癌细胞转移降低并发症发生风险治疗乳腺癌。综述了 β-榄香烯治疗乳腺癌的作用机制和临床应用的研究进展, 以期为 β-榄香烯治疗乳腺癌提供参考。

**关键词:** β-榄香烯; 乳腺癌; 细胞凋亡; 细胞侵袭; 耐药; 增敏; 免疫功能; 并发症

**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2025)03 - 0794 - 07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.03.041

## Progress on mechanism and clinical application of β-elemene in breast cancer

SUN Qingxiu

Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

**Abstract:** Breast cancer ranks first in the incidence rate among all female malignant tumors worldwide. Chemical drugs can kill tumor cells, reduce cancer metastasis and recurrence, and improve patient survival rates, but their adverse reactions and drug resistance also limit the efficacy and applicability of medication for patients. β-Elementene is a sesquiterpene compound extracted from *Curcumae Radix*, and can treat breast cancer by inhibiting tumor cell growth and proliferation, inducing tumor cell apoptosis, inhibiting tumor cell invasion and metastasis, reversing tumor drug resistance, cooperating with chemotherapy to enhance efficacy, cooperating with radiotherapy to sensitization and other mechanisms. At the same time, it can reduce adverse reactions by regulating the immune function of the body, combining targeted drugs to enhance clinical efficacy, and inhibiting cancer cell metastasis to reduce the risk of complications in clinical treatment of breast cancer. This article reviews the research progress on the mechanism and clinical application of β-elemene in treatment of breast cancer, in order to provide reference for β-elemene in treatment of breast cancer.

**Key words:** β-elemene; breast cancer; cell apoptosis; cell invasion; drug resistance; sensitization; immune function; complication

乳腺癌是由于乳腺上皮细胞发生增殖失控, 进而诱发恶变的常见疾病, 在全球范围内女性恶性肿瘤发病率排名首位。根据国际癌症研究机构数据显示, 2022 年全球范围内女性乳腺癌新发病例数约为 230 万例, 占比全部恶性肿瘤 11.6%; 死亡 67 万例, 占比全部恶性肿瘤 6.9%<sup>[1]</sup>。我国是乳腺癌疾病的高发地区, 2022 年全国乳腺癌在女性群体中发病率排在第 2 位<sup>[2]</sup>。早期乳腺癌的症状表现不明显, 晚期乳腺癌可发生癌细胞远处转移, 5 年生存率仅为 30%, 严重威胁患者生命健康<sup>[3]</sup>。化学药物能杀灭肿

瘤细胞、降低癌灶转移复发、提高患者的生存率, 但其产生的不良反应、耐药性也制约了患者用药疗效和适用范围。β-榄香烯是从郁金中提取的倍半萜类化合物, 对肺癌、肝癌、乳腺癌、结直肠癌、脑瘤、癌性胸腹水等多种恶性肿瘤均有很好的疗效。现代药理研究证实, β-榄香烯发挥抗肿瘤作用机制与抑制肿瘤生长、阻断肿瘤细胞 DNA 复制、免疫调节、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭、逆转多药耐药等作用相关<sup>[4]</sup>。β-榄香烯可通过抑制肿瘤细胞生长和增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转

收稿日期: 2024-11-26

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项 (HK8203521)

作者简介: 孙清秀 (1995—), 女, 药师, 本科, 从事处方审核和药品养护工作。E-mail: 18428302636@163.com

移、逆转肿瘤药物耐药、协同化疗增强疗效、协同放疗增敏等作用机制治疗乳腺癌，同时在临床上调节机体免疫功能减轻不良反应、联合靶向药物增强临床疗效、抑制癌细胞转移降低并发症发生风险治疗乳腺癌。本文综述了  $\beta$ -榄香烯治疗乳腺癌的作用机制和临床应用的研究进展，以期对  $\beta$ -榄香烯治疗乳腺癌提供参考。

## 1 作用机制

### 1.1 抑制肿瘤细胞生长和增殖

$\beta$ -榄香烯具有显著的抗肿瘤活性，能够有效抑制乳腺癌细胞的生长和增殖过程，其作用机制与调控 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2)、乳腺癌雌激素诱导基因 (BCEI)、半胱天冬酶 (Caspase)-3、细胞周期蛋白 B1 (cyclin B1) 等多种基因、蛋白的表达相关。周小娟等<sup>[5]</sup>研究显示， $\beta$ -榄香烯能显著抑制乳腺癌细胞株 MCF-7 生长和增殖，且随着给药浓度的升高，其抑制率由 3.76% 升至 33.22%，其抑制率与其浓度呈正相关。同时榄香烯能协同增强三苯氧胺抑瘤效果，进一步研究显示，其作用机制与影响细胞周期进程、协同促进凋亡、下调 Bcl-2 和 BCEI 表达有关<sup>[6]</sup>。殷玉琨等<sup>[7]</sup>研究发现，榄香烯能明显抑制乳腺癌细胞株 MDA-MB-231、MCF-7 细胞的生长速率，且随着给药浓度增加、作用时间延长，其抑制效果逐渐增强，其作用机制与调控 Caspase-3、Caspase-8 蛋白表达升高相关。*HER2/neu* 基因异常扩增是乳腺癌复发和放疗、化疗失败不良预后指标，而榄香烯可抑制 HER2 过表达乳腺癌细胞株增殖活性。孙君重等<sup>[8]</sup>研究显示， $\beta$ -榄香烯单用可以剂量相关抑制 MDA-MB-453 细胞的体外增殖， $IC_{50}$  值为  $(79.4 \pm 12.1)$  nmol/L。 $\beta$ -榄香烯联合反义寡核苷酸 HA6722 能够增强体外增殖抑制协同作用。何君等<sup>[9]</sup>制备的叶酸修饰  $\beta$ -榄香烯纳米脂质体对乳腺癌 4T1 细胞表现出优异的细胞靶向性，同时也具有显著的体内外肿瘤抑制作用。

### 1.2 诱导肿瘤细胞凋亡

$\beta$ -榄香烯能够激活细胞内的凋亡信号传导通路，从而导致癌细胞内部发生一系列生化反应，最终引发细胞核的破碎和细胞膜的分解。Guan 等<sup>[10]</sup>研究显示， $\beta$ -榄香烯能诱导人乳腺癌细胞 Bcap37、MBA-MD-231 凋亡，诱导 LC3-I 转化为 LC3-II 和自噬溶酶体的形成，还诱导细胞保护性自噬，显著增强对人乳腺癌细胞的细胞毒性。Ding 等<sup>[11]</sup>研究显示， $\beta$ -榄香烯能诱导人乳腺癌 MCF-7、MDAMB468

细胞凋亡，抑制肿瘤细胞中磷酸化的 p70S6K1、4EBP1 水平，抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 活性，诱导自噬相关。马海琳等<sup>[12]</sup>研究显示， $\beta$ -榄香烯能诱导乳腺癌 LCC-2 细胞凋亡，在与他莫昔芬联合应用能提高凋亡率，并可部分逆转耐药性，作用机制与抑制 Bcl-2 的表达、诱导耐药细胞凋亡相关。光热治疗是肿瘤生长受阻和凋亡的新型微创肿瘤治疗手段，而  $\beta$ -榄香烯联合热疗、红外光等方法能有效杀灭肿瘤细胞。宋向巍等<sup>[13]</sup>应用榄香烯联合热疗可显著提高人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖抑制率，诱导细胞凋亡和亚细胞结构改变，表现为有空泡形成和凋亡小体改变。以榄香烯为活性物质共载吲哚菁绿的纳米乳原位凝胶制剂能诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡，且抑制作用与浓度和时间呈相关性<sup>[14]</sup>。共载  $\beta$ -榄香烯和纳米氧化石墨烯的可注射型脂质体水凝胶结合近红外光照射后对 4T1 乳腺癌的体内外抗肿瘤活性增强，且能降低血清中炎症因子<sup>[15]</sup>。

### 1.3 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

肿瘤细胞的侵袭和转移是从原发部位扩散到身体其他部位的过程，包括肿瘤细胞的局部侵袭、进入血液循环或淋巴系统以及在远处器官的微小血管中形成微小转移灶。肿瘤细胞的复发和转移是乳腺癌临床治疗失败的重要原因，尽管现有医学能很好控制原发灶缩小或移除肿瘤组织，但仍有部分乳腺癌患者转移到肺部、骨、脑等器官而加重病情或导致患者死亡<sup>[16]</sup>。 $\beta$ -榄香烯具有广谱的抗肿瘤特点，能抑制肺癌、肝癌、结直肠癌、食管癌等多种恶性肿瘤细胞侵袭和转移<sup>[17]</sup>。 $\beta$ -榄香烯能有效抑制 MCF-7 细胞生长速率和黏附能力，且抑制乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 的生长速率、黏附能力、迁徙能力呈剂量相关性<sup>[18]</sup>。 $\beta$ -榄香烯对不同分子亚型、不同转移潜能人乳腺癌细胞株 Luminal A 型细胞株 MCF-7[ER(+)/PR(+)/HER-2(-)]、三阴性细胞株 MDA-MB-231[ER(-)/PR(-)/HER-2(-)]均有很强的抑制作用。当  $\beta$ -榄香烯质量浓度为 25  $\mu$ g/mL 时，对 MDA-MB-231 细胞的抑制率达到了 49.2%，对 MCF-7 细胞抑制率达到了 15.5%。当  $\beta$ -榄香烯质量浓度为 10  $\mu$ g/mL 时，表现出抑制高转移性细胞株 MDA-MB-231 的侵袭和转移能力<sup>[19]</sup>。Xie 等<sup>[20]</sup>进一步研究显示， $\beta$ -榄香烯诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡和衰老，抑制胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF1R) 和 Bcl-2 的表达，促进 Caspase-3 和衰老相关蛋白

p27、p16、p53 和 p21 的表达,作用机制与调控 IGF1/IGF1R 通路相关。另有研究显示,β-榄香烯能抑制乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7 细胞的迁移、侵袭和体内转移,作用机制是通过调节丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 的二聚体和四聚体的转化,抑制丙酮酸激酶的活性,进一步抑制有氧糖酵解过程,降低葡萄糖的分泌和丙酮酸和乳酸的产生来实现的<sup>[21]</sup>。PKM2 在调节有氧糖酵解中起着核心作用,β-榄香烯调控 PKM2 也被认为癌症治疗的有前途靶点。

上皮-间质转化 (EMT) 是肿瘤细胞发生转移的另一重要条件,是一种可逆的细胞程序,还具有干细胞样特征,能促进肿瘤细胞增强自我更新能力,对凋亡和化疗药物表现抵抗性。Zhang 等<sup>[22]</sup>研究发现,β-榄香烯能通过转化生长因子-1 (TGF-1) 的 EMT 模型介导,能有效阻断 TGF-1 诱导的人乳腺癌细胞系 MCF-7 的表型转变,并能抑制 TGF-1 介导的核转录因子 SNAIL1、SNAIL2、TWIST 和 SIP1 mRNA 和蛋白表达的上调,机制是与通过降低调节 TGF-1 信号通路的中心蛋白 Smad3 的表达和磷酸化。β-榄香烯可抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞系增殖,抑制细胞的穿膜细胞数、肿瘤细胞的侵袭和迁移,且与剂量呈相关性。进一步研究显示,β-榄香烯可通过激活锌指转录因子 (Snail) 蛋白表达,上调 E-钙黏蛋白 (E-cadherin)、胞质紧密黏连蛋白 1 (ZO1) 和紧密连接蛋白 (Occludin),下调波形蛋白 (Vimentin) 和 N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 的表达,实现抑制肿瘤的迁移和侵袭作用<sup>[23]</sup>。另有学者研究显示,β-榄香烯可下调人乳腺癌 4T1 细胞中肝素酶的表达,从而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭,其作用机制与降低细胞外信号调节激酶和蛋白激酶 B (Akt) 的磷酸化水平相关<sup>[24]</sup>。体外研究结果显示,以榄香烯为载体制备的榄香烯纳米乳温敏水凝胶对 4T1 细胞的抑制作用具有浓度和时间相关性特征,且新型材料具有较好的生物安全性、光热稳定性,能被 4T1 细胞成功摄取,且能明显抑制 4T1 细胞的水平迁移能力,为 β-榄香烯在光、热、化联合治疗肿瘤中提供了更好的思路<sup>[25]</sup>。β-榄香烯能抑制乳腺癌荷瘤小鼠向肺、肝等脏器转移,而对正常细胞没有明显细胞毒性。Han 等<sup>[26]</sup>将小鼠乳腺癌细胞系 4T1 细胞接种于 BalB/c 小鼠左侧第四乳腺脂肪垫皮下建立三阴性乳腺癌模型,给予 β-榄香烯延长荷瘤小鼠存活时间,作用机制为有效清除活性氧 (ROS)、降低缺氧诱导因子-1α (HIF-1α),从而减少

肿瘤微环境血管生成、降低 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的水平和 IL-1β 产生。

#### 1.4 逆转肿瘤药物耐药

化学药物、激素和靶向药物治疗在延长乳腺癌患者生存期、控制疾病进展中具有重要的作用。但随着长期用药,肿瘤细胞对多种化疗药物会产生多药耐药性 (MDR),靶向药物几乎都会产生耐药性,药物耐药导致药物无法继续有效地抑制癌细胞的生长和扩散,甚至危及患者的生命。近年来,β-榄香烯在逆转肿瘤药物耐药方面显示出显著的潜力,其逆转耐药机制与阻滞细胞周期、激活线粒体依赖的凋亡通路、降低多耐药相关蛋白表达、抑制细胞自噬过程等多种因素相关<sup>[27]</sup>。胡军等<sup>[28]</sup>研究显示,β-榄香烯逆转乳腺癌 MCF-7/ADM 细胞对阿霉素耐药性,当其质量浓度为 (13.60 ± 1.17) μg/mL,逆转倍数增加至 2.2。而在与雄黄联合应用对 MCF-7/ADM 细胞逆转作用明显,逆转倍数增加至 4.2,其逆转机制与增加细胞内药物积累,降低 P-糖蛋白 (P-gp)、Bcl-2 表达相关<sup>[29]</sup>。MCF-7/ADM 细胞是乳腺癌干细胞相对富集的一种耐药细胞株,榄香烯能抑制 MCF-7/ADM 细胞中乳腺癌干细胞比例和成球率,并能抑制 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 表达<sup>[30-31]</sup>。β-榄香烯可以介导细胞中 MDR 相关 miRNA 的表达,从而影响外泌体的内容物,减少通过外泌体的化疗耐药性传递,逆转乳腺癌细胞的耐药性。邓恒等<sup>[32]</sup>研究显示,β-榄香烯能显著抑制 MCF-7/ADR、MCF-7/DOC 耐药细胞株的生存率和增殖率,作用机制与调控 miRNA 表达水平相关,经 β-榄香烯处理的耐药细胞中,有 6 个 miRNA 上调,12 个 miRNA 下调显著。

Zhang 等<sup>[33]</sup>研究显示,在 2 种化疗耐药 (多西他赛/阿霉素) 乳腺癌细胞中,有 104 个差异表达的 miRNA,有 31 个 miRNA 与 MDR 的不断变化相关。在加入榄香烯后逆转了药物耐药性,其作用机制与抑制磷酸化酶和张力蛋白质突变体 (PTEN) 表达,降低 P-gp 蛋白表达相关,同时 β-榄香烯诱导了 MCF-7/DOC、MCF-7/ADR 细胞的凋亡率均显著增加。ATP 结合盒式转运蛋白、P-gp 蛋白和多药耐药相关蛋白 (MRP、ABCC1) 以及乳腺癌耐药蛋白 (BCRP、ABCG2) 异常表达是导致化疗药物治疗乳腺癌失败的重要原因,榄香烯降低了乳腺癌 MCF-7/DOX 细胞中 D-荧光素钾盐或化疗药物外排。在经过榄香烯处理 MCF-7/DOX 细胞, P-gp、MRP 和

BCRP 的基因和蛋白表达均下调<sup>[34]</sup>。 $\beta$ -榄香烯通过调节多种信号通路和基因表达,能够恢复癌细胞对药物的敏感性,进而增强化疗药物的杀伤作用。对于复发性、转移性乳腺癌, $\beta$ -榄香烯逆转 MCF7/TAM 耐药细胞对他莫昔芬的敏感性,其作用机制与上调 MCF7/TAM 细胞中  $ER\alpha$  mRNA 的水平,下调 Ras、MEK1/2 和 p-ERK1/2 的蛋白表达水平相关<sup>[35]</sup>。

靶向药物在晚期或复发性乳腺癌的治疗中发挥重要作用,能够显著延长患者的生存期,并改善生活质量。常见的靶向药物包括 HER2 阳性乳腺癌治疗中的曲妥珠单抗、帕妥珠单抗,以及某些受体酪氨酸激酶抑制剂,如拉帕替尼、来那替尼等。靶向药物耐药是目前临床上面临的主要问题,耐药能导致药物效果下降甚至失效, $\beta$ -榄香烯能逆转多种靶向药物引起耐药性,可能与其抑制耐药蛋白的活性、降低靶向药物外排以及通过调控癌细胞内的信号通路实现。张斌等<sup>[36]</sup>研究显示, $\beta$ -榄香烯联合吉非替尼能增强对乳腺癌 MCF-7 细胞抑制率,联合用药具有协同增效的作用,将肿瘤细胞阻滞于  $G_0/G_1$  期,并抑制细胞增殖。调控基因表达是  $\beta$ -榄香烯协同增效、逆转耐药的主要通路之一, $\beta$ -榄香烯与阿帕替尼联合作用于乳腺癌细胞 MB-469,能明显抑制其生长、促进其凋亡和自噬,其作用机制与下调 Beclin1、LC3II/LC3I 的表达、上调 p62 蛋白表达相关<sup>[37]</sup>。 $\beta$ -榄香烯在临床上具有潜在的应用价值,有望成为克服靶向药物耐药性的重要辅助治疗手段。

### 1.5 协同化疗增强疗效

化疗是乳腺癌治疗常用辅助方法,对于早期乳腺癌患者,化疗能降低复发风险和提高生存率。对于需要手术的患者,在术前应用化疗能缩小肿瘤体积,提高手术成功率<sup>[38]</sup>。针对晚期乳腺癌患者,化疗可有效控制病情,延长患者的生存期,并改善生活质量。 $\beta$ -榄香烯与传统化疗药物联合应用能提高肿瘤细胞对药物的敏感性,从而获得最佳的治疗效果。研究显示, $\beta$ -榄香烯联合顺铂用于乳腺癌 MCF-7 细胞,细胞的抑制率和凋亡率显著高于单用顺铂,提示  $\beta$ -榄香烯和顺铂可以协同诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡,其机制可能与  $G_0/G_1$  期阻滞有关<sup>[39]</sup>。Gu 等<sup>[40]</sup>通过研究发现,榄香烯对 122 个潜在的分子靶点对紫杉醇耐药细胞 MCF-7PR 具有一定的影响,并鉴定了 9 个与乳腺癌治疗中紫杉醇耐药基因, $\beta$ -榄香烯联合紫杉醇具有协同增效的作用,能有效逆

转紫杉醇耐药,其作用机制与通过靶向抑制雄激素受体 AR/RUNX1 信号轴来实现的。蔡东焱等<sup>[41]</sup>研究显示, $\beta$ -榄香烯能显著抑制乳腺癌 MB-468 细胞株生长、增殖,且能协同紫杉醇增强抑制效果,提示  $\beta$ -榄香烯对紫杉醇具有协同作用,其机制与下调细胞周期蛋白 cyclin B1 表达和上调 P27<sup>kip1</sup> 表达有关。有研究显示, $\beta$ -榄香烯增强了乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 BT549 细胞系中 5-氟尿嘧啶对细胞活力、增殖、迁移、侵袭和集落形成的作用,其作用机制是通过 PI3K/Akt、RAF-MEK-Erk 和 NF- $\kappa$ B 信号通路增强了 5-氟尿嘧啶对三阴性乳腺癌的化疗作用<sup>[42]</sup>。

### 1.6 协同放疗增敏

$\beta$ -榄香烯作为放疗增敏剂,已经在脑瘤、骨转移癌、鼻咽癌等多种恶性肿瘤中应用,其放疗增敏作用机制与影响肿瘤细胞 DNA 双链损伤修复、抑制肿瘤血管形成、阻滞细胞周期的运转、诱导肿瘤细胞凋亡等多种途径相关<sup>[43]</sup>。龚敏等<sup>[44]</sup>研究显示, $\beta$ -榄香烯联合放疗对小鼠乳腺癌移植瘤抑制效果更明显,同时  $\beta$ -榄香烯具有抗血管形成的作用,可有效的降低血管内皮生长因子(VEGF)和微血管密度(MVD)的表达,从而抑制肿瘤内微血管的形成,另外  $\beta$ -榄香烯还能够调节肿瘤微环境,增加肿瘤细胞的氧合状态,从而提高放射线对肿瘤细胞的杀伤效果。

## 2 临床研究

### 2.1 调节机体免疫功能减轻不良反应

以  $\beta$ -榄香烯为主要活性成分的榄香烯注射液是我国自主研发的国家 2 类抗肿瘤植物化学药,具有绿色、安全、低细胞毒性的特点,能通过调节机体的免疫功能发挥抗肿瘤作用,在乳腺癌患者治疗中也取得较好的临床疗效。许可等<sup>[45]</sup>对中晚期乳腺癌患者给予榄香烯注射液(静脉滴注,0.4~0.6 g/d,1 次/d)联合 TAC 化疗方案,持续治疗 6 个周期,结果显示,联合用药与单用 TAC 化疗方案相比,能明显提高总有效率(83.33% vs 61.90%),降低不良反应发生率(7.14% vs 19.05%),提高机体免疫功能 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平。韩建庚等<sup>[46]</sup>应用榄香烯注射液(静脉滴注,0.4~0.6 g/d,1 次/d)联合 TAC 方案治疗中晚期乳腺癌,持续治疗 6 个周期,能明显提高患者免疫功能,延长患者的生存期,改善预后。对于老年免疫功能较弱、药物清除能力降低、且对化疗损伤的耐受性差的患者,榄香烯低

毒性特点也适合在这类患者中应用。榄香烯在老年、复发转移患者中联合化疗药物应用具有增敏、减毒、提高机体免疫力等作用。张斌<sup>[47]</sup>应用铂类减量化疗联合榄香烯注射液（静脉滴注，400 mg/d，每 2 周为 1 个疗程。化疗 2~6 个疗程）治疗老年复发、转移乳腺癌患者中，与足量含铂类化疗方案相比，其近期疗效和远期疗效相近，但在恶心、呕吐、白细胞减少等不良反应发生方面均显著降低，提示榄香烯与化疗药物联合的安全性更好。

### 2.2 联合靶向药物增强临床疗效

晚期乳腺癌患者在接受抗 HER-2 治疗的过程中，针对 HER-2 阳性肿瘤细胞进行靶向治疗。临床常用靶向药物，如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗，能够特异性地结合到 HER-2 蛋白上，从而阻断其信号传导通路，抑制肿瘤细胞的增殖和存活。榄香烯具有抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞的特点，在与靶向治疗联合治疗乳腺癌患者时取得了较好的临床效果。黄芬<sup>[48]</sup>应用榄香烯注射液（静脉滴注，4~6 支/次，1 次/d，每个周期治疗 3 周。连续治疗 3 个疗程）联合曲妥珠单抗治疗局部晚期乳腺癌的患者，与单用曲妥珠单抗治疗患者的客观缓解率为 33.33%，疾病控制率为 63.89%相比，联合用药患者的客观缓解率为 55.56%，疾病控制率为 83.33%，明显升高，同时还能明显改善机体细胞因子水平和生活质量，促进患者快速康复。周静等<sup>[49]</sup>应用曲妥珠单抗联合榄香烯注射液（经股动脉穿刺灌注，100 mL/次，1 次/7 d，每个周期治疗 3 周，连续治疗 4 个疗程）治疗乳腺癌患者，结果显示，与单用曲妥珠单抗治疗相比，能明显提高总有效率，降低不良反应，改善患者的生活质量和免疫功能，降低血清中脑钠肽（BNP）、心肌肌钙蛋白 I（cTn I）水平。提示榄香烯在与抗 HER-2 药物治疗联合应用，增强对肿瘤细胞的杀伤作用，并能提高临床疗效。

### 2.3 抑制癌细胞转移降低并发症发生风险

在乳腺癌的治疗中，有 10%~16% 的患者会发生脑转移，有 65%~75% 乳腺癌晚期患者发生骨转移，同时乳腺癌肺转移的患者中有 50% 会出现胸水。癌症的转移和并发症的发生导致患者的总体预后较差，加速病情恶化。榄香烯是小分子挥发性油类成分，能透过血脑屏障，穿透骨膜，直接杀伤肿瘤细胞。杨梅等<sup>[50]</sup>给予榄香烯注射液（静脉滴注，0.4 mg/次，从放疗第 1~21 天连续使用）联合全脑放疗治疗乳腺癌脑转移的患者，与单用放疗相比，

能明显提高临床症状缓解率，提高患者治疗有效率，且不良反应轻微，能降低白细胞减少等并发症。闵芳芳等<sup>[51]</sup>治疗乳腺癌晚期并发血性胸水、骨转移的患者，除常规治疗外，积极给予榄香烯注射液（0.2~0.4 g 胸腔灌注治疗），能有效控制患者胸水，减轻患者的痛苦，延长生存期。可见榄香烯在晚期乳腺癌姑息治疗中具有较高的应用价值，为患者提供了更多生存的可能。

### 3 结语和展望

$\beta$ -榄香烯作为一种天然的抗癌化合物，具有相对分子质量小、毒性低、抗癌作用强等特点。 $\beta$ -榄香烯对于乳腺癌细胞杀伤是通过多种途径共同作用完成的，包括诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、阻断肿瘤血管生成、调控肿瘤基因表达等。同时  $\beta$ -榄香烯与传统化疗药物的联合应用能够增强化疗的效果，提高肿瘤细胞对药物的敏感性，逆转化疗药物耐药性，从而达到更好的治疗效果；在与靶向药物联合应用中，能协同增强药物疗效，逆转靶向药物耐药，提高机体的免疫水平；在与放疗联合应用，能提高放疗对肿瘤细胞敏感性，减少肿瘤的复发和转移概率，提升放疗作用效果。临床研究进一步证实， $\beta$ -榄香烯在与化疗、放疗联合应用中，对于中晚期乳腺癌的患者，能提高临床疗效，降低恶心、呕吐、白细胞降低等不良反应发生率，还能增强机体的抗肿瘤免疫反应，进一步提升整体治疗效果。同时对于乳腺癌伴有复发、转移和伴发恶性胸腔积液的患者， $\beta$ -榄香烯能有效控制病情，减轻患者的疼痛，延长生存期。此外，在研究中也发现  $\beta$ -榄香烯在乳腺癌治疗中缺乏大样本、多中心、随机对照临床研究，临床研究内容较单一，缺乏对作用机制的深入研究。对于老年体弱、伴有复发转移、且免疫功能低下、化疗耐受性较差的患者， $\beta$ -榄香烯应用取得了很好的效果。未来  $\beta$ -榄香烯可以选择此类人群开展相关临床研究，以其独特的抗癌机制使其成为治疗恶性肿瘤的重要辅助手段，为患者提供了更多的治疗选择和希望。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024,74(3): 229-263.
- [2] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行

- 情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] Li Z, Wei H, Li S, *et al.* The role of progesterone receptors in breast cancer [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 26(16): 305-314.
- [4] 郭金苗, 孙玉姣, 付慧.  $\beta$ -榄香烯抗肿瘤药理作用机制及药物递送系统研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 2133-2137.
- [5] 周小娟, 郑棋, 赵小丽, 等. 榄香烯联合三苯氧胺对乳腺癌 MCF-7 细胞株的抑制效应 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2007, 28(1): 74-77.
- [6] 马海琳, 周小娟, 刘娟.  $\beta$ -榄香烯联合三苯氧胺抑制乳腺癌 MCF-7 细胞生长的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(4): 510-514.
- [7] 殷玉琨, 宋爱莉, 孙子渊. 榄香烯乳对乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 及 MCF-7 凋亡的影响 [J]. 山东医药, 2013, 53(16): 7-9
- [8] 孙君重, 蒋双, 肖文华, 等. 反义硫代寡核苷酸与榄香烯乳剂合用抗乳腺癌活性的体外研究 [J]. 中国肿瘤临床, 2006, 33(12): 661-664.
- [9] 何君, 张成大, 罗晓霞.  $\beta$ -榄香烯纳米脂质体对乳腺癌 4T1 细胞靶向治疗研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(20): 1421-1426.
- [10] Guan C, Liu W, Yue Y, *et al.* Inhibitory effect of  $\beta$ -elemene on human breast cancer cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(7): 3948-3956.
- [11] Ding X F, Shen M, Xu L Y, *et al.* 13,14-bis(cis-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)- $\beta$ -elemene, a novel  $\beta$ -elemene derivative, shows potent antitumor activities via inhibition of mTOR in human breast cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5): 1554-1558.
- [12] 马海琳, 周小娟, 张晓智, 等.  $\beta$ -榄香烯诱导 LCC-2 细胞凋亡及逆转 TAM 耐药性的机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(9): 2024-2028.
- [13] 宋向巍, 张辉, 郑维民. 榄香烯联合热疗诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡及其对细胞周期的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(10): 1527-1529.
- [14] 赵云龙, 赵梦洁, 王华华, 等. 共载吡咯菁绿与榄香烯纳米乳原位凝胶的制备、表征及其对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的影响 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(10): 2689-2698.
- [15] 王子昂, 李一菁, 陈家琦, 等. 共载  $\beta$ -榄香烯和纳米氧化石墨烯的可注射型脂质体水凝胶治疗 4T1 乳腺癌的作用 [J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(19): 2608-2616.
- [16] Seferbekova Z, Lomakin A, Yates L R, *et al.* Spatial biology of cancer evolution [J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(5): 295-313.
- [17] 朱立德, 姜晓天.  $\beta$ -榄香烯治疗癌症的研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(8): 923-927.
- [18] 殷玉琨, 宋爱莉, 孙子渊. 榄香烯乳注射液对乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 及 MCF-7 功能的影响 [J]. 山东中医杂志, 2013, 32(5): 342-344.
- [19] 郭婷婷, 黄炜平, 胡晨霞, 等.  $\beta$ -榄香烯对人乳腺癌细胞侵袭和迁移作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 76-80.
- [20] Xie L, Zhang J, Yan H, *et al.*  $\beta$ -Elemene induced apoptosis and senescence of triple-negative breast cancer cells through IGF1/IGF1R pathway [J]. *Tissue Cell*, 2022, 79: 101914.
- [21] Pan Y, Wang W, Huang S, *et al.* Beta-elemene inhibits breast cancer metastasis through blocking pyruvate kinase M2 dimerization and nuclear translocation [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 6846-6858.
- [22] Zhang X, Li Y, Zhang Y, *et al.* Beta-elemene blocks epithelial-mesenchymal transition in human breast cancer cell line MCF-7 through Smad3-mediated down-regulation of nuclear transcription factors [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58719.
- [23] 郑阳, 于海茹. 榄香烯在肿瘤细胞上皮间质转化中调控作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(5): 40-44.
- [24] Zhang Y, Sun X, Nan N, *et al.* Elemene inhibits the migration and invasion of 4T1 murine breast cancer cells via heparinase [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1): 794-800.
- [25] 赵梦洁, 赵云龙, 王华华, 等. 近红外光响应性榄香烯纳米乳温敏水凝胶抗 4T1 小鼠乳腺癌研究 [J/OL]. 中华中医药学刊 [2024-05-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20240529.1527.014.html>.
- [26] Han B, Wang T, Xue Z, *et al.* Elemene nanoemulsion inhibits metastasis of breast cancer by ROS scavenging [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 31(16): 6035-6048.
- [27] 曹林, 韩丽, 韩彬, 等.  $\beta$ -榄香烯逆转肿瘤细胞多药耐药的作用研究进展 [J]. 世界中医药, 2022, 17(15): 2223-2228.
- [28] 胡军, 金伟, 杨佩满.  $\beta$ -榄香烯逆转人乳腺癌 MCF-7/ADM 细胞对阿霉素耐药性的研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 2004(5): 15-17.
- [29] 胡军, 赵瑾瑶, 金伟, 等. 雄黄与  $\beta$ -榄香烯联合用药逆转 MCF-7/ADM 细胞对阿霉素耐药性的研究 [J]. 解剖学报, 2007(6): 704-707.
- [30] 李雯, 董岩, 王玲, 等.  $\beta$ -榄香烯对 MCF-7/ADM 细胞株中乳腺癌干细胞作用的初步研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(8): 683-687.
- [31] Dong Y, Li L, Wang L, *et al.* Preliminary study of the effects of  $\beta$ -elemene on MCF-7/ADM breast cancer stem cells [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 2347-2355.
- [32] 邓恒, 马春耕, 张珺.  $\beta$ -elemene 通过调节耐药特异性 miRNA 逆转乳腺癌细胞耐药性的机制研究 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(5): 901-906.

- [33] Zhang J, Zhang H D, Yao Y F, *et al.*  $\beta$ -Elemene reverses chemoresistance of breast cancer cells by reducing resistance transmission via exosomes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(6): 2274-2286.
- [34] Tang C Y, Zhu L X, Yu J D, *et al.* Effect of  $\beta$ -elemene on the kinetics of intracellular transport of d-luciferin potassium salt (ABC substrate) in doxorubicin-resistant breast cancer cells and the associated molecular mechanism [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 120(30): 20-29.
- [35] Zhang B, Zhang X, Tang B, *et al.* Investigation of elemene-induced reversal of tamoxifen resistance in MCF-7 cells through oestrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) re-expression [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(2): 399-406.
- [36] 张斌, 张霞, 张改容, 等. 他莫西芬与  $\beta$ -榄香烯或吉非替尼联合治疗对乳腺癌 MCF-7 细胞的影响 [J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2015, 9(2): 78-84.
- [37] 晋亚楠, 杜喜维, 杨瑞霞.  $\beta$ -榄香烯注射液联合甲磺酸阿帕替尼对乳腺癌细胞生长抑制作用的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(20): 2146-2150.
- [38] Ofri A, Elstner K, Mann G B, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in non-metastatic breast cancer: The surgeon's perspective [J]. *Surgeon*, 2023, 21(6): 356-360.
- [39] 郑瑾, 马力天, 任秦有, 等.  $\beta$ -榄香烯联合顺铂对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(5): 1005-1009.
- [40] Gu X, Xu L, Fu Y, *et al.* Elemene Injection overcomes paclitaxel resistance in breast cancer through AR/RUNX1 signal: Network pharmacology and experimental validation [J]. *Curr Pharm Des*, 2024, 30(29): 2313-2324.
- [41] 蔡东焱, 高翔, 吴小红, 等.  $\beta$ -榄香烯注射液联合紫杉醇注射液对乳腺癌 MB-468 细胞体外协同作用研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 978-982.
- [42] Su P, Ahmad B, Zou K, *et al.*  $\beta$ -Elemene enhances the chemotherapeutic effect of 5-fluorouracil in triple-negative breast cancer via PI3K/AKT, RAF-MEK-ErK, and NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 9(13): 5207-5222.
- [43] 吴文博, 段国辰. 榄香烯放射治疗增敏作用机制的研究进展 [J]. 河北医药, 2021, 43(17): 2684-2688.
- [44] 龚敏, 任庆兰.  $\beta$ -榄香烯对小鼠乳腺癌移植瘤放疗的增敏效果及对血管形成的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(18): 1859-1862.
- [45] 许可, 宋宗民, 谢恬. 榄香烯对中晚期乳腺癌化疗患者治疗效果及免疫功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(8): 1665-1667.
- [46] 韩建庚, 关勇, 张洁. 榄香烯注射液联合 TAC 方案治疗中晚期乳腺癌的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(1): 111-116.
- [47] 张斌, 巩鹏, 付虹, 等. 榄香烯在老年复发、转移性乳腺癌铂类联合化疗中的应用 [J]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2018, 12(2): 73-78.
- [48] 黄芬. 榄香烯注射液联合曲妥珠单抗治疗局部晚期乳腺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 1453-1456.
- [49] 周静, 范震宇, 倪华, 等. 曲妥珠单抗联合榄香烯注射液治疗乳腺癌的疗效及对血清 BNP、cTnI 表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(9): 1770-1774.
- [50] 杨梅, 谭越, 李纲, 等. 榄香烯乳注射液联合全颅放疗治疗乳腺癌脑转移的近期疗效观察 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(20): 9-10.
- [51] 闵芳芳, 胡秀萍. 1 例晚期乳腺癌患者姑息治疗的用药监护 [J]. 甘肃医药, 2020, 39(6): 550-552.

【责任编辑 解学星】