

蛇床子素防治乳腺癌的作用机制研究进展

廖华林¹, 陈学梁², 刘翠³, 廖莉²

1. 成都市青白江区妇幼保健院(成都市青白江区妇幼保健计划生育服务中心) 药学部, 四川 成都 610300

2. 成都市青白江区人民医院 药学部, 四川 成都 610300

3. 成都市第七人民医院 药学部, 四川 成都 610200

摘要: 乳腺癌是全球范围内严重威胁女性健康的恶性肿瘤, 治疗的药物不良反应和耐药性是临床的重大挑战。蛇床子素可通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤增殖、降低耐药性发挥抗乳腺癌作用。总结了蛇床子素用于防治乳腺癌的研究, 归纳了其作用机制, 为蛇床子素治疗乳腺癌提供支持。

关键词: 蛇床子素; 乳腺癌; 细胞凋亡; 侵袭; 转移; 肿瘤增殖; 耐药性

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)04-1084-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.04.043

Advance in mechanism of osthole in prevention and treatment of breast cancer

LIAO Hualin¹, CHEN Xueliang², LIU Cui³, LIAO Li²

1. Department of Pharmacy, Qingbaijiang District Maternal and Child Health Hospital, Chengdu 610300, China

2. Department of Pharmacy, Qingbaijiang District People's Hospital, Chengdu 610300, China

3. Department of Pharmacy, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu 610200, China

Abstract: Breast cancer is a malignant tumor that seriously threatens women's health worldwide. Adverse drug reactions and drug resistance in treatment are major challenges in clinical practice. Osthole can play an anti-breast cancer role by inducing tumor cell apoptosis, inhibiting tumor cell invasion and metastasis, inhibiting tumor proliferation, and reducing drug resistance. This article summarizes the research progress on osthole in prevention and treatment of breast cancer, concludes their mechanisms, which provides support for treatment of breast cancer with osthole.

Key words: osthole; breast cancer; cell apoptosis; invasion; metastasis; tumor proliferation; drug resistance

乳腺癌是全球范围内严重威胁女性健康的恶性肿瘤, 是女性最常见的癌症相关死亡原因, 近年来发病率呈稳步上升趋势, 生育模式改变、高龄妊娠、母乳喂养时间减少增加了乳腺癌的发病风险^[1]。乳腺癌通常在晚期才被诊断出来, 早期几乎没有典型症状, 尽管诊断和治疗策略已经得到改善, 但治疗药物不良反应和耐药性仍是临床的重大挑战^[2]。目前临床治疗乳腺癌的常用药物包括环磷酰胺、多西他赛、来曲唑、曲妥珠单抗、他莫昔芬、阿那曲唑、阿帕替尼等^[3]。中药可以通过抑制肿瘤细胞增殖、转移和侵袭, 诱导肿瘤细胞衰老和凋亡, 抵抗血管生成, 增强免疫反应, 改善肿瘤微环境等机制治疗癌症, 表现出疗效显著、不良反应较少的优点,

还能改善患者的生活质量^[4]。蛇床子素是香豆素衍生物, 具有 7-甲氧基-8-(3-甲基-2-丁烯基)的化学结构, 具有广泛的抗炎、抗氧化、止痒、抗哮喘、抗骨质疏松、免疫调节、骨折愈合、抗菌、抗病毒活性, 还具有广泛的抗肿瘤活性, 用于肝癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌和乳腺癌的治疗^[5]。蛇床子素可通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤增殖、降低耐药性发挥抗乳腺癌作用。本文总结了蛇床子素用于防治乳腺癌的研究, 归纳其作用机制, 为蛇床子素治疗乳腺癌提供支持。

1 诱导细胞凋亡

1.1 促进线粒体依赖性细胞凋亡

线粒体依赖性细胞凋亡是哺乳动物细胞的主

收稿日期: 2025-02-23

基金项目: 成都市医学科研课题(2022632)

作者简介: 廖华林(1987—), 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为医院药。E-mail: 18190722830@163.com

要凋亡途径, 线粒体膜破坏激活了外膜中的促凋亡蛋白 Bcl-2 同源抗剂杀伤蛋白 (Bak) 和 B 淋巴瘤细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax), 导致蛋白脂质孔形成, 细胞色素 c 通过这些孔分泌到细胞质中, 导致半胱天冬酶 (Caspase) 活性增强, 诱导肿瘤细胞凋亡^[6]。Park 等^[7]使用 20、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预的研究中, 蛇床子素可通过破坏线粒体膜稳态上调 Bax 的表达, 使细胞停滞于 G₁/G₂ 期, 上调细胞周期蛋白 (cyclin) D1、cyclin E1、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 (CDK) 2、CDK6 的表达, 促进肿瘤细胞凋亡和现在肿瘤增殖。郭帅^[8]使用 25、50、75、100、125 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系的研究中, 蛇床子素以浓度相关降低细胞活力, 将细胞阻滞在 G₁ 期, 促进 Bax、Caspase-3、Caspase-9 的表达, 降低 Bcl-2 的表达, 发挥促细胞凋亡作用。

1.2 抑制核因子 E2 相关因子 2/醌 NADH 脱氢酶 1 (Nrf2/NQO1) 的表达

抑制 Nrf2 的过表达可抑制 NQO1 的表达, 降低活性氧 (ROS) 的清除能力, 进而增强 ROS 相关性细胞凋亡^[9]。段琼等^[10]使用 25、50、75、100、125、150、175、200 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预乳腺癌细胞 4T1 的研究中, 蛇床子素可调节 Nrf2/NQO1 的表达, 以浓度相关增加细胞凋亡率, 降低细胞存活率, 增强放疗敏感性。

1.3 下调细胞凋亡抑制蛋白 2 (cIAP2) 的表达

cIAP2 为重要细胞调节蛋白, 可促使受体相互作用蛋白 1 (RIP1) 蛋白泛素化, 促进死亡受体复合物的形成, 加快肿瘤细胞凋亡^[11]。王倩等^[12]使用 20 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 诱导的乳腺癌 BT-20 的研究中, 蛇床子素通过下调 cIAP2 的表达促进死亡受体复合物形成, 提高 RIP1-FADD-Caspase-8 复合物的水平, 增强 TRAIL 诱导的乳腺癌细胞凋亡。

1.4 上调蛋白质- γ -7 (GNG7) 的表达

GNG7 是一种肿瘤抑制因子, 可破坏肌动蛋白骨架, 可激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路, 限制细胞活力和促进细胞凋亡^[13]。Mei 等^[14]使用 40 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预人乳腺癌细胞系的研究中, 蛇床子素可通过上调 GNG7 的表达显著降低细胞的活力, 提高细胞凋亡率。

1.5 上调 p53 的表达

p53 为典型抑癌基因, 可调控凋亡相关基因的

分泌, 促进乳腺癌细胞凋亡, 以阻止细胞生长^[15]。Wang 等^[16]使用 100 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预人乳腺癌细胞 MDA-MB231 的研究中, 蛇床子素可通过上调 p53 的表达, 降低 cyclin D1、CDK2 的表达, 诱导细胞在 G₁/S 期停滞, 上调 Caspase-9、Bax 的表达, 下调 Bcl-2 的表达, 以诱导细胞凋亡。Liu 等^[17]使用 10、20、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预的人三阴性乳腺癌 MDA-MB231 研究中, 蛇床子素可激活 p53 信号, 上调 p53、Bax、Caspase-3、p17 的磷酸化水平, 下调 Bcl-2 蛋白的表达, 显著促进细胞凋亡。刘楠^[18]使用 20、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞发现, 蛇床子素可通过激活 p53 信号通路, 上调 Bax、p53、Caspase-3、Caspase-9 的表达, 下调 Bcl-2 的表达, 促进细胞凋亡, 以浓度相关降低细胞活力, 增强洛铂的抗癌活性。张虎等^[19]使用 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预人乳腺癌细胞株 MCF-7 的研究发现, 可激活 p53 信号通路, 以上调 Bax、p21 细胞色素 C 的表达, 下调 Bcl-2 的表达, 改善线粒体细胞膜电位, 促进细胞凋亡, 以显著抑制细胞增殖。

1.6 促进过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 的表达

PPAR- γ 的激活可通过抑制环氧化酶-2 (COX-2)、核因子- κ B (NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路的活性, 促进多种癌细胞凋亡, 发挥抑制肿瘤生长的作用^[20]。张岩等^[21]使用 25、50、100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预乳腺癌细胞 MCF-7 细胞, 蛇床子素可促进 PPAR- γ 的表达, 以剂量相关降低细胞活力, 提高早期凋亡细胞比例, 促进细胞核浓染和凋亡小体的表达。

1.7 上调 Apaf-1 的表达

Apaf-1 是凋亡相关蛋白, 可在细胞色素刺激下与 Caspase-9 前体结合, 激活 Caspase 相关细胞的凋亡^[22]。王倩等^[23]使用 20 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素联合 TRAIL 干预乳腺癌干细胞 MCF-7 的研究中, 可发现上调 Apaf-1 的表达, 促进 Caspase-9 的活化, 促进抑制细胞增殖, 增强细胞凋亡的诱导效应。

1.8 抑制信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路磷酸化

STAT3 信号通路在多种恶性肿瘤中异常激活, 可通过调控凋亡相关蛋白的表达参与乳腺癌细胞凋亡^[24]。Dai 等^[25]使用 100、150、200 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预人三阴性乳腺癌细胞的研究中, 蛇床子素

可抑制 STAT3 信号通路磷酸化,上调 Bax 的表达,下调 Bcl-2 的表达,使细胞停滞于 G₂/M 期,以抑制乳腺癌细胞凋亡。

1.9 下调 mTOR/固醇元件结合蛋白 1 (SREBP1) / 脂肪酸合成酶 (FASN) 信号通路的表达

mTOR 是多种脂质代谢的核心信号因子,可通过调控 SREBP1 的表达以抑制 FASN 活性,介导细胞内脂肪酸酯化成磷脂,并渗入细胞膜,抑制细胞增殖、细胞周期停滞和诱导细胞凋亡^[26]。李秀运^[27]使用 50、200 mg/kg 蛇床子素治疗三阴性乳腺癌 4T1 荷瘤小鼠的研究中,蛇床子素可通过下调肿瘤组织中 mTOR/SREBP1/FASN 信号通路的表达调节脂肪酸、甘油酯、嘌呤等 24 条脂质代谢通路,限制乳腺癌细胞生长,以时间和浓度相关显著促进 4T1 细胞凋亡。Li 等^[28]使用 25、50、75、100、125、150 μmol/L 蛇床子素干预的乳腺癌 4T1 细胞研究中,蛇床子素可通过抑制 mTOR/SREBP1/FASN 信号通路调节磷脂生物合成、甲基组氨酸代谢、嘧啶代谢和极长链脂肪酸的氧化,呈剂量相关促进细胞凋亡。

2 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

2.1 抑制基质金属蛋白酶 (MMP) -2 的活性

乳腺癌细胞具有较高的迁移性和侵袭性, MMP-2 可促使多种胶原蛋白降解,增强肿瘤细胞侵袭力^[29]。Yang 等^[30]使用 20、40、60、80、100 μmol/L 蛇床子素干预人乳腺癌 MDA-MB231、MCF-7 的研究中,蛇床子素可通过抑制 MMP-2 的活性显著抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移。

2.2 促使黏着斑激酶/酪氨酸蛋白激酶/Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 (FAK/Src/Rac1) 信号通路磷酸化

整合素 (ITG) 是一大类异二聚跨膜糖蛋白,可介导细胞与细胞之间以及细胞与细胞环境之间的相互作用,广泛表达于肿瘤细胞中,介导肿瘤细胞附着、侵袭、迁移和肿瘤血管生成, ITGα3/ITGβ5 信号通路可通过促使 FAK/Src/Rac1 信号通路磷酸化级联反应促进乳腺癌转移^[31]。Chen 等^[32]使用 2、5、10、25、50 μg/mL 蛇床子素干预高转移性乳腺癌细胞系的研究中,蛇床子素可通过下调 ITGα3/ITGβ5 信号通路的表达以抑制 FAK、Src、Rac1 的表达,以降低乳腺癌侵袭和迁移。

2.3 调控肝细胞生长因子/酪氨酸蛋白激酶 Met (HGF/c-Met) 信号通路

HGF/c-Met 信号通路激活与多种癌症的进展有关,并与肿瘤侵袭和转移潜能的增加有关^[33]。Hung

等^[34]使用 10、20、40 μmol/L 蛇床子素干预人乳腺癌细胞 MCF-7 的研究中,蛇床子素可靶向作用于 HGF/c-Met 信号通路,抑制上皮-间质转化,抑制 HGF 诱导的波形蛋白上调和 E-钙黏蛋白下调,以降低肿瘤细胞迁移和侵袭。

2.4 上调趋化因子信号通路

趋化因子信号通路在乳腺癌的侵袭和转移过程中起着至关重要的作用。趋化因子及其受体通过调节肿瘤细胞的运动、侵袭能力以及肿瘤微环境的组成,显著影响乳腺癌的进展^[35]。徐瑞等^[36]使用 10 μmol/L 蛇床子素干预乳腺癌 MCF-7 细胞,发现蛇床子素可通过上调趋化因子信号通路上调 *GNG7*、*CXCR4*、*CXCR2*、*CCR4*、*CNRI* 基因的表达,调控免疫细胞浸润,发挥抑制乳腺癌生长的作用。

2.5 调节人转化生长因子-β (TGF-β) /Smads 信号通路

TGF-β/Smads 信号通路是乳腺癌恶性进展的重要驱动因素,可诱导上皮-间质转化进程,有效增强乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力^[37]。Ye 等^[38]使用 15 μmol/L 蛇床子素干预人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,可通过调节 TGF-β/Smads 信号通路阻断上皮-间质转化进程,进而下调 TβRII、Smad2、Smad3 和 Smad4 的 mRNA 和蛋白表达,阻止乳腺癌细胞侵袭。郭保凤等^[39]使用 2~10 μg/mL 蛇床子素干预乳腺癌 MDA-MB-231BO 细胞株的研究发现,可通过抑制 *TGF-β1* 基因表达显著增强对细胞的侵袭力,以降低细胞增殖率。

3 抑制肿瘤增殖

3.1 抑制人表皮生长因子受体 2 (HER-2) /neu 的活性

HER-2/neu 是表皮生长因子受体成员,可促进乳腺癌的血管生成,促进细胞增殖,与恶性程度密切相关^[40]。关灵等^[41]使用 20、40、60、80、100、200 μmol/L 蛇床子素干预 HER-2/neu 高表达的乳腺癌细胞 SK-BR-3、MDA-MB-231 的研究中,蛇床子素可通过抑制 HER-2/neu 的活性以阻断下游 MAPK 信号通路,降低 MMP-9、血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达,抑制血管的生长,显著抑制肿瘤细胞增殖。

3.2 抑制 HER2 的表达

HER2 可激活 PI3K/Akt 信号通路,以调节 FASN 的表达,抑制 FASN 蛋白在乳腺癌实体瘤中表达,可限制肿瘤细胞增殖^[42]。Lin 等^[43]使用 10、20、40、80 μmol/L 蛇床子素干预的 HER2 过表达的

乳腺癌细胞 MDA-MB231、MCF-7、HBL-100 的研究中,蛇床子素可抑制细胞中 FASN 蛋白的表达,抑制 Akt/mTOR 信号通路,通过限制 HER2 过表达,以抑制肿瘤增殖。

4 降低耐药性

化疗药物耐药性是指肿瘤细胞在化疗药物的作用下,逐渐失去对药物的敏感性,导致药物无法有效杀伤肿瘤细胞,肿瘤细胞将化疗药物排出细胞外,降低细胞内药物浓度,减少药物的毒性^[44]。Lin 等^[43]使用 10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预 HER2 过表达的乳腺癌细胞的研究还发现,蛇床子素可提高乳腺癌细胞对紫杉醇的敏感性,通过抑制 FASN 的表达,显著降低乳腺癌细胞对化疗药物的耐药性。胡晓等^[45]使用 5~15 $\mu\text{mol/L}$ 蛇床子素干预耐阿霉素人乳腺癌细胞的研究发现,蛇床子素可通过抑制 P-糖蛋白的外排功能以逆转乳腺癌的耐药性,提高细胞内药物不良反应浓度。

5 结语

蛇床子素作为一种天然抗癌剂,在治疗乳腺癌方面具有广阔的应用前景。蛇床子素可通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭和转移、抑制肿瘤增殖、降低耐药性发挥抗乳腺癌作用。然而蛇床子素用于乳腺癌的研究以细胞和动物实验为主,还需要进行大量的临床试验来验证其安全性和有效性,以确保其在乳腺癌治疗中的可靠性和可行性。蛇床子素作为香豆素类化合物,口服吸收差,生物利用度低,限制了其在临床治疗中的应用效果,为改善这一缺点,需要开发新的剂型,如脂质体、胶束、固体分散体等,以提高其在体内的吸收和分布。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Byler S, Goldgar S, Heerboth S, *et al.* Genetic and epigenetic aspects of breast cancer progression and therapy [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(3): 1071-1077.

[2] Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and treatment of breast cancer in young women [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(12): 86.

[3] Fisusi F A, Akala E O. Drug combinations in breast cancer therapy [J]. *Pharm Nanotechnol*, 2019, 7(1): 3-23.

[4] Bai X, Ta N, Gong G H, *et al.* Effects of integrated Chinese traditional medicine and conventional western medicine on the quality of life of breast cancer patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2022, 2022(1): 3123878.

[5] Zhang Z R, Leung W N, Cheung H Y, *et al.* Osthole: A review on its bioactivities, pharmacological properties, and potential as alternative medicine [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2015, 2015(1): 919616.

[6] Bessou M, Lopez J, Gadet R, *et al.* The apoptosis inhibitor Bcl-xL controls breast cancer cell migration through mitochondria-dependent reactive oxygen species production [J]. *Oncogene*, 2020, 39(15): 3056-3074.

[7] Park W, Park S, Song G, *et al.* Inhibitory effects of osthole on human breast cancer cell progression via induction of cell cycle arrest, mitochondrial dysfunction, and ER stress [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2777.

[8] 郭帅. 蛇床子素对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系增殖和凋亡的影响 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2018.

[9] Wolowczyk C, Neckmann U, Aure M R, *et al.* NRF2 drives an oxidative stress response predictive of breast cancer [J]. *Free Radical Bio Med*, 2022, 184: 170-184.

[10] 段琼, 韩枫, 崔震庭, 等. 蛇床子素对乳腺癌细胞的放疗增敏作用及其机制 [J]. *山西医科大学学报*, 2024, 55(3): 288-292.

[11] Verma A K, Ahmad I, Yadav P, *et al.* Expression and correlation of cell-free cIAP-1 and cIAP-2 mRNA in breast cancer patients: A study from India [J]. *J Oncol*, 2020, 2020(1): 3634825.

[12] 王倩, 郑海雅, 周颖, 等. 蛇床子素对 TRAIL 抗乳腺癌活性的影响及其作用机制 [J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(9): 1141-1147.

[13] Zhao A, Li D, Mao X, *et al.* GNG2 acts as a tumor suppressor in breast cancer through stimulating MRAS signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 260.

[14] Mei J, Wang T, Zhao S, *et al.* Osthole inhibits breast cancer progression through upregulating tumor suppressor GNG7 [J]. *J Oncol*, 2021, 2021(1): 6610511.

[15] Duffy M J, Synnott N C, Crown J. Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 170(2): 213-219.

[16] 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*, 2012, 29(2): 132.

[17] Liu N, Tian H, Zhang G, *et al.* Effect of combined treatment with lobaplatin and osthole on inducing apoptosis and inhibiting proliferation in human breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. *Med Oncol*, 2022, 39(16): 1-7.

[18] 刘楠. 蛇床子素协同洛铂诱导人乳腺癌细胞凋亡的作用与机制初步研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.

[19] 张虎, 朱蕾. 蛇床子素通过 p53 信号通路诱导人乳腺癌细胞株 MCF-7 凋亡 [J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(5): 547-551.

- [20] Woo C C, Loo S Y, Gee V, *et al.* Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells: possible involvement of PPAR- γ pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(5): 464-475.
- [21] 张岩, 宋惠珠, 温浩, 等. 蛇床子素通过过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 抑制乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的研究 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2015, 27(6): 375-380.
- [22] Shakeri R, Kheirollahi A, Davoodi J. Contribution of Apaf-1 to the pathogenesis of cancer and neurodegenerative diseases [J]. *Biochimie*, 2021, 190: 91-110.
- [23] 王倩, 郑海雅, 周颖, 等. 蛇床子素联合肿瘤坏死因子诱导凋亡配体对乳腺癌干细胞的杀伤效应 [J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(2): 225-231.
- [24] Burke W M, Jin X, Lin H J, *et al.* Inhibition of constitutively active Stat3 suppresses growth of human ovarian and breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2001, 20(55): 7925-7934.
- [25] Dai X, Yin C, Zhang Y, *et al.* Osthole inhibits triple negative breast cancer cells by suppressing STAT3 [J]. *J Exp Clin Canc Res*, 2018, 37: 1-11.
- [26] Hare S H, Harvey A J. mTOR function and therapeutic targeting in breast cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(3): 383.
- [27] 李秀运. 蛇床子素对三阴性乳腺癌的抑制作用及机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2023.
- [28] Li X, Zhang C, Wu E, *et al.* UPLC-Q-TOF/MS-based metabolomics approach reveals osthole intervention in breast cancer 4T1 cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1168.
- [29] Li H, Qiu Z, Li F, *et al.* The relationship between MMP-2 and MMP-9 expression levels with breast cancer incidence and prognosis [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(5): 5865-5870.
- [30] Yang D, Gu T, Wang T, *et al.* Effects of osthole on migration and invasion in breast cancer cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2010, 74(7): 1430-1434.
- [31] Klahan S, Huang W C, Chang C M, *et al.* Gene expression profiling combined with functional analysis identify integrin beta1 (ITGB1) as a potential prognosis biomarker in triple negative breast cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 104: 31-37.
- [32] Chen Y Q, Song H Y, Zhou Z Y, *et al.* Osthole inhibits the migration and invasion of highly metastatic breast cancer cells by suppressing ITG α 3/ITG β 5 signaling [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(6): 1544-1555.
- [33] Edakuni G, Sasatomi E, Satoh T, *et al.* Expression of the hepatocyte growth factor/c-Met pathway is increased at the cancer front in breast carcinoma [J]. *Pathol Int*, 2001, 51(3): 172-178.
- [34] Hung C M, Kuo D H, Chou C H, *et al.* Osthole suppresses hepatocyte growth factor (HGF)-induced epithelial-mesenchymal transition via repression of the c-Met/Akt/mTOR pathway in human breast cancer cells [J]. *J Agr Food Chem*, 2011, 59(17): 9683-9690.
- [35] Liu H, Yang Z, Lu W, *et al.* Chemokines and chemokine receptors: A new strategy for breast cancer therapy [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(11): 3786-3799.
- [36] 徐瑞, 张岩. 蛇床子素治疗乳腺癌潜在机制的生物信息学分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(13): 980-987.
- [37] Tian F, Byfield S D C, Parks W T, *et al.* Smad-binding defective mutant of transforming growth factor β type I receptor enhances tumorigenesis but suppresses metastasis of breast cancer cell lines [J]. *Cancer Med*, 2004, 64(13): 4523-4530.
- [38] Ye Y Y, Han X H, Guo B F, *et al.* Combination treatment with platycodin D and osthole inhibits cell proliferation and invasion in mammary carcinoma cell lines [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 36(1): 115-124.
- [39] 郭保凤, 刘胜, 叶依依, 等. 蛇床子素、补骨脂素及丹皮酚配伍对乳腺癌 MDA-MB-231BO 细胞株的体外抑制及 TGF- β 1 基因表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(2): 430-433.
- [40] Kaptain S, Tan L K, Chen B. Her-2/neu and breast cancer [J]. *Diagn Mol Pathol*, 2001, 10(3): 139-152.
- [41] 关灵, 郑锐年, 吴少敏, 等. 蛇床子素体外抗乳腺癌活性研究 [J]. *中医临床研究*, 2018, 10(18): 118-123.
- [42] Araki K, Miyoshi Y. Mechanism of resistance to endocrine therapy in breast cancer: the important role of PI3K/Akt/mTOR in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2018, 25: 392-401.
- [43] Lin V C H, Chou C H, Lin Y C, *et al.* Osthole suppresses fatty acid synthase expression in HER2-overexpressing breast cancer cells through modulating Akt/mTOR pathway [J]. *J Agr Food Chem*, 2010, 58(8): 4786-4793.
- [44] Tang Y, Wang Y, Kiani M F, *et al.* Classification, treatment strategy, and associated drug resistance in breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(5): 335-343.
- [45] 胡晓, 陈月江, 李文. 蛇床子素对耐阿霉素人乳腺癌细胞耐药的逆转作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(12): 990-993.