

隐丹参酮防治乳腺癌的药理作用研究进展

蔡瑞琦, 黄胜超*

广东医科大学 第一临床医学院, 广东 湛江 524002

摘要: 乳腺癌是一类起源于乳腺上皮组织的高度异质性恶性肿瘤, 不同分子分型乳腺癌在治疗中面临显著挑战, 亟需开发具有多靶点调控的新型干预策略。隐丹参酮可通过抑制细胞增殖、阻止细胞侵袭和转移、诱导细胞凋亡、降低细胞多药耐药性、增强化疗敏感性、调节免疫功能限制乳腺癌的肿瘤生长, 发挥强效抗肿瘤作用。总结了隐丹参酮防治乳腺癌的药理作用研究进展, 为隐丹参酮的临床应用提供循证支持。

关键词: 隐丹参酮; 乳腺癌; 细胞增殖; 细胞侵袭; 细胞转移; 细胞凋亡; 多药耐药性; 化疗敏感性; 免疫功能

中图分类号: R285.5; R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)03 - 0867 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.048

Research progress on pharmacological effects of cryptotanshinone in preventing and treating breast cancer

CAI Ruiqi, HUANG Shengchao

The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524002, China

Abstract: Breast cancer is a kind of highly heterogeneous malignant tumor originating from breast epithelial tissue. Different molecular types of breast cancer face significant challenges in the treatment. It is urgent to develop new intervention strategies with multi target regulation. Cryptotanshinone can play a powerful anti-tumor role to limit the growth of breast cancer by inhibiting cell proliferation, preventing cell invasion and metastasis, inducing cell apoptosis, reducing cell multidrug resistance, enhancing chemotherapy sensitivity, and regulating immune function. This article summarized the research progress of pharmacological action of cryptotanshinone in preventing and treating breast cancer, providing evidence-based support for the clinical application of cryptotanshinone.

Key words: cryptotanshinone; breast cancer; cell proliferation; cell invasion; cell metastasis; cell apoptosis; multidrug resistance; chemotherapy sensitivity; immune function

乳腺癌是一类起源于乳腺上皮组织的高度异质性恶性肿瘤, 其临床特征表现为乳腺肿块、局部组织结构异常、不同程度的区域或远处转移, 该病是女性肿瘤相关死亡的重要原因之一, 对患者生存质量、心理社会功能造成长期损害^[1]。流行病学资料显示, 乳腺癌发病率在全球范围内持续上升, 与年龄、遗传易感性、激素暴露水平、生活方式密切相关^[2]。乳腺癌的病理机制涉及雌激素受体信号异常、人表皮生长因子受体-2 (HER2) 通路过度激活、细胞周期调控失衡、基因突变累积、肿瘤微环境中炎症和氧化应激的共同参与^[3]。当前临床治疗乳腺癌常用药物包括他莫昔芬、来曲唑、阿那曲唑等内分泌治疗药物, 曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等靶向

HER2 药物, 以及多柔比星、紫杉醇、环磷酰胺等化疗药物^[4]。然而不同分子分型乳腺癌在治疗中面临显著挑战, 雌激素受体或孕激素受体阴性、HER2 阳性和三阴性乳腺癌常表现出耐药发生率高、复发风险大和有效治疗选择受限等问题, 提示亟需开发具有多靶点调控的新型干预策略^[5]。隐丹参酮是从唇形科植物丹参根中分离得到的脂溶性二萜醌类化合物, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、调节免疫功能、心脑血管保护等多方面生物学效应, 可用于心血管疾病、炎症相关疾病、部分肿瘤的辅助治疗, 显示出良好的应用前景和进一步开发价值^[6]。隐丹参酮可通过抑制细胞增殖、阻止细胞侵袭和转移、诱导细胞凋亡、降低细胞多药耐药性、增强化疗敏

收稿日期: 2026-01-23

作者简介: 蔡瑞琦 (1990—), 男, 本科, 研究方向为乳腺疾病。E-mail: 15219729705@163.com

*通信作者: 黄胜超 (1981—), 男, 副教授, 博士, 研究方向为乳腺疾病。E-mail: 982688169@qq.com

感性、调节免疫功能限制乳腺癌的肿瘤生长,发挥强效抗肿瘤作用。本文总结了隐丹参酮防治乳腺癌的药理作用研究进展,为隐丹参酮的临床应用提供循证支持。

1 抑制细胞增殖

1.1 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 信号通路活化

PI3K/Akt/mTOR 通路的异常激活可促进细胞周期进程,增强蛋白质合成,并抑制凋亡信号,维持肿瘤细胞持续增殖和生长优势,与乳腺癌细胞的增殖活性增强、肿瘤进展密切相关^[7]。杨舒涵等^[8]使用 5、40 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌 MCF7 细胞 72 h,发现隐丹参酮可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路和核因子- κB (NF- κB) 信号通路阻滞细胞 G_0/G_1 期,抑制细胞分裂和增殖。Shi 等^[9]使用 1.0、2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预雌激素受体阴性乳腺癌细胞 SKBR-3 48 h,发现隐丹参酮可激活 G 蛋白偶联雌激素受体 (GPER) 介导的非基因组信号通路,从而下调 PI3K、p-Akt 的表达,抑制细胞周期相关蛋白 Cyclin A、Cyclin B、Cyclin D 和细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (CDK2) 表达,诱导细胞周期在 G_1 期阻滞,以剂量和时间相关抑制细胞增殖。

1.2 抑制雌激素受体 α (ER α) 信号通路

ER α 信号通路被雌激素激活后,可通过转录调控和非基因组信号促进细胞周期相关基因表达,增强细胞增殖能力,是激素相关性乳腺癌发生、进展的重要分子基础^[10]。Pan 等^[11]使用 2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-231 48 h,发现隐丹参酮具有抗雌激素作用,与 ER α 相结合抑制 mTOR 信号通路的活化,进而阻止 ER α 阳性乳腺癌细胞增殖。Li 等^[12]使用 25 mg/kg 隐丹参酮 ip 干预乳腺癌异种移植瘤裸鼠 3 周,发现隐丹参酮能够抑制雌激素受体 α 信号通路,显著下调 ER α 及其下游的增殖和凋亡相关蛋白表达,从而有效抑制 ER α 阳性乳腺癌的生长。

1.3 抑制糖酵解

糖酵解水平的增强可通过为乳腺癌细胞持续提供能量和代谢中间产物支持其快速增殖,并促进肿瘤生长^[13]。Zhou 等^[14]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞系 MCF-7、MDA-MB-231 24 h,发现隐丹参酮可通过降低糖酵解相关蛋白 (PKM2、LDHA、HK2) 的表达靶向调控肿瘤代谢重编程,阻止细胞的增殖,降低细胞活力。

1.4 抑制细胞周期蛋白的表达

细胞周期蛋白可以精细调控细胞周期各阶段的转换,其表达失衡或异常激活可加速乳腺癌细胞由静止期向分裂期推进,增强细胞增殖能力,并与肿瘤进展、恶性表型形成密切相关^[15]。叶因涛等^[16]使用 5.4 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌 MCF-7 细胞 48 h,发现隐丹参酮可上调 p21 的表达和下调 Cyclin D 的表达,以实现 G_0/G_1 期细胞周期阻滞,限制乳腺癌细胞增殖。Li 等^[17]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞系 48 h,发现隐丹参酮通过抑制 ER α 的活化抑制下游信号 Cyclin D1 的活化,以剂量和时间相关抑制细胞增殖。

2 阻止细胞侵袭和转移

2.1 下调基质金属蛋白酶 (MMP) 的表达

MMP 通过降解细胞外基质、重塑肿瘤微环境促进乳腺癌细胞突破基底膜、增强迁移能力,并形成远处转移,其异常表达水平常与侵袭性增强和不良预后密切相关^[18]。Ma 等^[19]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 24 h,发现隐丹参酮通过下调 MMP-2、MMP-9 的表达减少细胞对细胞外基质降解,限制肿瘤转移和侵袭。

2.2 阻断 c-Src/黏着斑激酶 (FAK) 信号通路活化

c-Src/FAK 信号通路通过整合黏附斑信号和细胞骨架重排增强乳腺癌细胞的黏附动态性、迁移能力和侵袭潜能,其持续激活与肿瘤局部浸润、远处转移过程密切相关^[20]。周南阳等^[21]使用 5、10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞系 24 h,发现隐丹参酮通过抑制关键激酶 c-Src 和 FAK 的磷酸化阻断 c-Src/FAK 信号通路的活化,抑制 MMP-2 的活化,最终抑制细胞迁移和侵袭。

2.3 阻断 NF- κB 信号通路活化

NF- κB 信号通路的异常激活可调控炎症因子、基质降解相关蛋白和细胞存活基因的表达,重塑肿瘤微环境,并增强乳腺癌细胞的侵袭性和转移潜能,从而推动肿瘤进展^[22]。朱智杰等^[23]使用 5、8 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞系 6 h,发现隐丹参酮通过稳定核因子 κB 抑制因子 α (I $\kappa\text{B}\alpha$) 阻断 NF- κB p65 的核转位,从而抑制 NF- κB 信号通路的活化、下游 MMP-9 的表达和上调转移抑制基因 *E-cadherin*,有效阻止肿瘤细胞的迁移和侵袭。

3 诱导细胞凋亡

3.1 下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进促存活信号传

递, 并抑制凋亡相关分子活化, 从而降低乳腺癌细胞对内源性凋亡刺激的反应性, 其持续异常激活与细胞凋亡受阻、肿瘤细胞生存优势的维持密切相关^[24]。Shi 等^[25]使用 2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞系 MCF-7 细胞 48 h, 发现隐丹参酮可下调 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 导致 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白/B 淋巴细胞瘤 2 (Bax/Bcl-2) 失衡和半胱天冬酶 (Caspase) 激活, 从而诱导细胞凋亡。

3.2 激活内质网应激

内质网应激激活未折叠蛋白反应, 并在应激程度失衡或持续增强时触发促凋亡信号通路, 从而调控乳腺癌细胞的生存和死亡结局, 其作用强度和持续时间直接影响细胞凋亡的发生^[26]。Zhang 等^[27]使用 15 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌 MCF-7 24 h, 发现隐丹参酮激活内质网应激来诱导细胞凋亡, 激活下游蛋白活化转录因子 4 (ATF4)、C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 表达, 促进促凋亡蛋白 Bax、Bak 向线粒体重新分布, 导致细胞色素 c (Cyt-c) 释放, 与砷协同促进细胞凋亡。Park 等^[28]使用 2.5、5.0、10.0 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞株 MCF7 24 h, 发现隐丹参酮诱导内质网应激反应, 通过 CHOP 依赖性途径促进肿瘤细胞凋亡, 降低细胞活力。

3.3 调控凋亡相关蛋白

凋亡相关蛋白协同调控线粒体通路和死亡受体信号的激活状态, 决定乳腺癌细胞对凋亡刺激的敏感性, 其表达失衡或功能异常可导致细胞凋亡受阻, 并促进肿瘤细胞持续存活^[29]。周南阳等^[30]使用 10、80 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞系 24 h, 发现隐丹参酮调控线粒体凋亡通路中的关键蛋白, 降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 和增加促凋亡蛋白 Bax 的表达, 促进线粒体途径的启动, 最终导致凋亡执行者 Caspase-3 的激活, 诱导细胞程序性死亡。张敏^[31]使用 15 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞株 48 h, 发现隐丹参酮通过协同调节 Bcl-2 家族蛋白的表达激活 Caspase 级联反应, 诱导肿瘤细胞凋亡, 与新型砷代谢产物发挥协同抗肿瘤活性。

3.4 促进活性氧 (ROS) 积累

ROS 在乳腺癌细胞内的过度积累可诱导氧化损伤, 并触发线粒体功能障碍和促凋亡信号级联反应, 从而推动细胞凋亡发生, 而其清除能力的增强有助于肿瘤细胞逃避死亡结局^[32]。Liu 等^[33]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人乳腺癌细胞系 48 h,

发现隐丹参酮可诱导 ROS 的积累, 促进线粒体膜电位下降, 激活线粒体途径诱导 Caspase 依赖性细胞凋亡。Yilmaz 等^[34]使用 2.5~50.0 $\mu\text{g/mL}$ 隐丹参酮干预人三阴性乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 72 h, 发现隐丹参酮可诱导 ROS 的生成和积累, 引发氧化应激反应, 进而抑制细胞增殖和迁移。

3.5 促进细胞铁死亡

铁死亡作为一种以铁依赖性脂质过氧化为特征的程序性细胞死亡方式, 可扰乱氧化还原稳态, 并与经典凋亡信号产生交叉调控, 从而影响乳腺癌细胞的凋亡进程及其对细胞死亡刺激的敏感性^[35]。Zhang 等^[36]使用 10、20 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预他莫昔芬耐药乳腺癌系 48 h, 发现隐丹参酮激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路, 促进 BECN1-SLC7A11 复合物的形成, 抑制 SLC7A11 表达, 从而诱导细胞的铁死亡, 以抑制耐药乳腺癌肿瘤的生长。闫莉^[37]使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人三阴性乳腺癌细胞系 72 h, 发现隐丹参酮靶向结合铁蛋白重链蛋白, 干扰细胞内的铁代谢平衡, 导致铁蓄积和 ROS、脂质过氧化物增加, 诱导肿瘤微环境中的粒细胞样髓源抑制细胞发生铁死亡, 直接限制肿瘤生长。

4 降低细胞多药耐药性

4.1 阻止药物外排

药物外排机制上调跨膜转运蛋白, 并降低细胞内有效药物浓度, 使乳腺癌细胞减弱对多种化疗药物的细胞毒性反应, 从而在多药耐药性的形成和维持中发挥关键作用^[38]。Ni 等^[39]使用 5 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预多药耐药性乳腺癌系 48 h, 发现隐丹参酮靶向并抑制乳腺癌耐药蛋白 (BCRP) 的寡聚化过程, 抑制其外排功能, 进而降低细胞的多药耐药性。

4.2 抑制 PI3K/Akt 信号通路活化

PI3K/Akt 信号通路的异常激活可增强细胞存活信号、抑制药物诱导的细胞死亡, 并协同调控耐药相关分子的表达, 从而促进乳腺癌细胞多药耐药表型的形成和持续^[40]。刘航等^[41]使用 6.25~400.00 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预他莫昔芬耐药乳腺癌细胞系 24 h, 发现隐丹参酮可显著降低 CD24⁺CD44⁺干细胞样微球体, 对抗恶性表型, 上调细胞内 ROS 的水平, 以促进细胞凋亡, 抑制 PI3K/Akt 信号通路活化, 阻断细胞耐药机制, 恢复细胞敏感性。

4.3 上调程序性细胞死亡蛋白 4 的表达

程序性细胞死亡蛋白 4 作为抑癌相关因子, 其

表达下调可削弱乳腺癌细胞对化疗诱导细胞死亡的反应性，并促进耐药相关信号通路的激活，从而参与多药耐药性形成和发展^[42]。Hernández-Valencia 等^[43]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预拉帕替尼耐药的 HER2 阳性乳腺癌细胞 48 h，发现隐丹参酮通过抑制 MAPK、p70S6K 信号通路活化上调程序性细胞死亡蛋白 4 的表达，以恢复细胞内钙离子水平，逆转细胞的多药耐药性。

5 增强化疗敏感性

RAD51 作为同源重组修复的关键因子，其高表达可增强乳腺癌细胞对化疗所致 DNA 损伤的修复能力，从而降低细胞对化疗药物的敏感性，并影响治疗反应^[44]。裴俊霞^[45]使用 2、4、8、16、32 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预人三阴性乳腺癌细胞株 72 h，发现隐丹参酮抑制同源重组修复关键蛋白 RAD51 的表达，经过泛素-蛋白酶体途径降解抑制肿瘤细胞的同源重组修复功能，最终引发细胞凋亡，增强乳腺癌细胞对奥拉帕尼的敏感性。

6 调节免疫功能

6.1 增强细胞免疫

Th1 细胞免疫分泌以细胞毒性和促炎为特征的细胞因子，增强抗肿瘤免疫应答，在抑制乳腺癌发生、发展和调控肿瘤微环境中发挥重要作用，其功能状态与肿瘤进展、预后密切相关^[46]。Noori 等^[47]使用 5 mg/kg 隐丹参酮 ip 干预 sc 高度转移性三阴性乳腺癌小鼠 10 d，发现隐丹参酮通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路增强 Th1 反应，提高 IFN- γ 的表达，降低 IL-4、IL-10 的表达，增强细胞免疫，以抑制乳腺癌生长。

6.2 逆转免疫抑制状态

免疫抑制状态削弱抗肿瘤免疫监视，并促进免疫逃逸相关机制的形成，使乳腺癌细胞获得持续生长和进展优势，其程度与肿瘤侵袭性、不良预后密切相关^[48]。闫莉^[37]使用 10 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮降低免疫抑制性的中性粒细胞的水平，提高 T 淋巴细胞水平，进而逆转肿瘤免疫抑制状态，以抑制人三阴性乳腺癌细胞的生长。Noori 等^[47]使用 5 mg/kg 隐丹参酮调节 T 细胞亚群，降低调节性 T 细胞 (Tregs) 比例，提高 CD4/CD8 的比例，解除肿瘤诱导的免疫耐受。高玉强^[49]使用 16.7 $\mu\text{mol/L}$ 隐丹参酮干预 4T1 小鼠乳腺癌细胞株 24 h，发现隐丹参酮可抑制肿瘤细胞血小板介导的物理包裹，抑制大量人转化生长因子- β (TGF- β) 的释放，进而缓解肿瘤的免疫逃逸，

提高 NK 细胞的抗肿瘤的活性，直接抑制肿瘤细胞生长。

7 结语

隐丹参酮可通过抑制细胞增殖、阻止细胞侵袭和转移、诱导细胞凋亡、降低细胞多药耐药性、增强化疗敏感性、调节免疫功能多靶点、多途径发挥防治乳腺癌的作用。目前隐丹参酮的绝大多数研究集中在体外细胞实验和动物模型阶段，缺乏高质量、大规模的人体临床试验来验证其安全性和临床疗效。隐丹参酮是高度脂溶性的，极难溶于水，这导致其在肠道内的吸收效率极低，难以在血液或肿瘤靶部位达到并维持有效的治疗浓度。未来可利用 PEG-PE 纳米胶束、脂质体或聚合物纳米粒等递送系统改善隐丹参酮的溶解性，增加细胞摄取，并实现肿瘤部位的精准释放。利用多组学技术 (蛋白组、代谢组) 确定隐丹参酮治疗的敏感生物标志物，实现乳腺癌患者的个体化精准治疗。隐丹参酮的研究正从单纯的“杀伤癌细胞”向“精准靶向、联合增效、逆转耐药及调控免疫”的多维方向发展，而克服其物理化学性质带来的给药障碍是实现临床应用的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hong R, Xu B. Breast cancer: An up-to-date review and future perspectives [J]. *Cancer Commun*, 2022, 42(10): 913-936.
- [2] Xu H, Xu B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening [J]. *Chin J Cancer Res*, 2023, 35(6): 565.
- [3] Xiong X, Zheng L W, Ding Y, et al. Breast cancer: Pathogenesis and treatments [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 49.
- [4] Ferraro E, Walsh E M, Tao J J, et al. Accelerating drug development in breast cancer: New frontiers for ER inhibition [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109: 102432.
- [5] Yang R, Li Y, Wang H, et al. Therapeutic progress and challenges for triple negative breast cancer: Targeted therapy and immunotherapy [J]. *Mol Biomed*, 2022, 3(1): 8.
- [6] 李佳莉, 张利, 辛佳芸, 等. 隐丹参酮药理作用及其新型制剂技术的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(14): 4930-4938.
- [7] Zhu K, Wu Y, He P, et al. PI3K/AKT/mTOR-targeted therapy for breast cancer [J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2508.
- [8] 杨舒涵, 王玉琴, 刘航, 等. 隐丹参酮对人乳腺癌 MCF7 细胞的抑制作用及其机制 [J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(10): 946-954.

- [9] Shi D N, Zhao P W, Cui L X, *et al.* Inhibition of PI3K/AKT molecular pathway mediated by membrane estrogen receptor GPER accounts for cryptotanshinone induced antiproliferative effect on breast cancer SKBR-3 cells [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21(1): 32.
- [10] Saha T, Lukong K E. Decoding estrogen receptor and GPER biology: Structural insights and therapeutic advances in ER α -positive breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1513225.
- [11] Pan Y H, Shi J F, Ni W T, *et al.* Cryptotanshinone inhibition of mammalian target of rapamycin pathway is dependent on oestrogen receptor alpha in breast cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(9): 2129-2139.
- [12] Li H, Gao C, Liang Q, *et al.* Cryptotanshinone is a intervention for er-positive breast cancer: An integrated approach to the study of natural product intervention mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 592109.
- [13] Wang C, Xue L, Zhu W, *et al.* Lactate from glycolysis regulates inflammatory macrophage polarization in breast cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(6): 1917-1932.
- [14] Zhou J F, Su C M, Chen H A, *et al.* Cryptanshinone inhibits the glycolysis and inhibits cell migration through PKM2/ β -catenin axis in breast cancer [J]. *Oncotargets Ther*, 2020: 8629-8639.
- [15] Sofi S, Mehraj U, Qayoom H, *et al.* Cyclin-dependent kinases in breast cancer: Expression pattern and therapeutic implications [J]. *Med Oncol*, 2022, 39(6): 106.
- [16] 叶因涛, 钱钧强, 杨惠莉, 等. 隐丹参酮对人乳腺癌 MCF-7 细胞周期调控因子表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(8): 968-971.
- [17] Li S H, Wang H T, Hong L H, *et al.* Cryptotanshinone inhibits breast cancer cell growth by suppressing estrogen receptor signaling [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(1): 176-184.
- [18] Rao Q, Yu H, Li R, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits angiogenesis in breast cancer via regulating VEGF and MMP-2/-9 [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2024, 38(1): 113-125.
- [19] Ma Y L, Sheng J J, Yan F, *et al.* Potential binding of cryptotanshinone with hemoglobin and antimetastatic effects against breast cancer cells through alleviating the expression of MMP-2/-9 [J]. *Arabian J Chem*, 2023, 16(10): 105071.
- [20] Luo P, Gong Y, Weng J, *et al.* CircKIF4A combines EIF4A3 to stabilize SDC1 expression to activate c-src/FAK and promotes TNBC progression [J]. *Cell Signal*, 2023, 108: 110690.
- [21] 周南阳, 赵虹. 隐丹参酮对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移、侵袭的影响及其机制 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(35): 16-20.
- [22] Pavitra E, Kancharla J, Gupta V K, *et al.* The role of NF- κ B in breast cancer initiation, growth, metastasis, and resistance to chemotherapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114822.
- [23] 朱智杰, 刘兆国, 周梁, 等. 隐丹参酮对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 转移的影响及其分子机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11): 160-165.
- [24] Zhang H, Jiang R, Zhu J, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway: An important driver and therapeutic target in triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2024, 31(4): 539-551.
- [25] Shi D, Li H, Zhang Z, *et al.* Cryptotanshinone inhibits proliferation and induces apoptosis of breast cancer MCF-7 cells via GPER mediated PI3K/AKT signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1): e0262389.
- [26] Xu D, Liu Z, Liang M X, *et al.* Endoplasmic reticulum stress targeted therapy for breast cancer [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 174.
- [27] Zhang Y F, Zhang M, Huang X L, *et al.* The combination of arsenic and cryptotanshinone induces apoptosis through induction of endoplasmic reticulum stress-reactive oxygen species in breast cancer cells [J]. *Metallomics*, 2015, 7(1): 165-173.
- [28] Park I J, Kim M J, Park O J, *et al.* Cryptotanshinone induces ER stress-mediated apoptosis in HepG2 and MCF7 cells [J]. *Apoptosis*, 2012, 17(3): 248-257.
- [29] Adinew G M, Messeha S, Taka E, *et al.* The role of apoptotic genes and protein-protein interactions in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2023, 20(3): 247-272.
- [30] 周南阳, 赵虹. 隐丹参酮诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡的研究 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(34): 38-42.
- [31] 张敏. 新型砷代谢产物联合隐丹参酮对人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的作用研究 [D]. 承德: 承德医学院, 2014.
- [32] Bel'skaya L V, Dyachenko E I. Oxidative stress in breast cancer: A biochemical map of reactive oxygen species production [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(5): 4646-4687.
- [33] Liu X M, Pan L L, Liang J L, *et al.* Cryptotanshinone inhibits proliferation and induces apoptosis via mitochondria-derived reactive oxygen species involving FOXO1 in estrogen receptor-negative breast cancer Bcap37 cells [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(27): 22232-22243.
- [34] Yılmaz Ü, Seyhan M F. Effect of ellagic acid and

- cryptotanshinone on cell viability/cytotoxicity, metastasis, and oxidative stress in triple-negative breast cancer cells [J]. *Experimed*, 2024, 14(1): 46-53.
- [35] Jing Z, Huang W, Mei J, *et al.* Advances in novel cell death mechanisms in breast cancer: Intersecting perspectives on ferroptosis, cuproptosis, disulfidptosis, and pyroptosis [J]. *Mol Cancer*, 2025, 24(1): 224.
- [36] Zhang M N, Chen H, Zhang L J, *et al.* Cryptotanshinone instigates ferroptosis to inhibit the development of tamoxifen-resistant breast cancer via the AMPK induced BECN1-SLC7A11 complex axis [J]. *Exp Cell Res*, 2025: 114726.
- [37] 闫莉. 隐丹参酮通过铁死亡抑制三阴性乳腺癌的机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [38] Kannan K, Srinivasan A, Kannan A, *et al.* The underlying mechanisms and emerging strategies to overcome resistance in breast cancer [J]. *Cancers*, 2025, 17(17): 2938.
- [39] Ni W T, Fan H, Zheng X Q, *et al.* Cryptotanshinone inhibits ER α -dependent and-independent BCRP oligomer formation to reverse multidrug resistance in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 624811.
- [40] Yuan Y, Long H, Zhou Z, *et al.* PI3K-AKT-Targeting breast cancer treatments: Natural products and synthetic compounds [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(1): 93.
- [41] 刘航, 夏丽洁, 李金耀, 等. 隐丹参酮对乳腺癌他莫昔芬耐药细胞的生长抑制作用与机制研究 [J]. *药学报*, 2022, 57(9): 2751-2758.
- [42] Liu X, Miao M, Sun J, *et al.* PANoptosis: A potential new target for programmed cell death in breast cancer treatment and prognosis [J]. *Apoptosis*, 2024, 29(3): 277-288.
- [43] Hernández-Valencia J, García-Villarreal R, Rodríguez-Jiménez M, *et al.* Lapatinib-resistant HER2+ breast cancer cells are associated with dysregulation of MAPK and p70S6K/PDCD4 pathways and calcium management, influence of cryptotanshinone [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(8): 3763.
- [44] Shi Y, Shen M, Xu M, *et al.* Comprehensive analysis of the expression and prognosis for RAD51 family in human breast cancer [J]. *Int J Gen Med*, 2022: 4925-4936.
- [45] 裴俊霞. 丹参活性成分隐丹参酮增敏 PARP 抑制剂奥拉帕尼诱导乳腺癌细胞凋亡的机制研究 [D]. 成都: 成都大学, 2024.
- [46] Peng Z, Dong X, He M, *et al.* Elevated profiles of peripheral Th22, Th17, Th2 cells, and decreased percentage of Th1 cells in breast cancer patients [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(33): 3282-3294.
- [47] Noori S, Nourbakhsh M, Imani H, *et al.* Naringenin and cryptotanshinone shift the immune response towards Th1 and modulate T regulatory cells via JAK2/STAT3 pathway in breast cancer [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 145.
- [48] Ye J, Baer J M, Faget D V, *et al.* Senescent CAFs mediate immunosuppression and drive breast cancer progression [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(7): 1302-1323.
- [49] 高玉强. 隐丹参酮对 4T1 肿瘤细胞基于血小板活化而逃逸 NK 细胞免疫监视的干预研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.

【责任编辑 解学星】