

黄芪及活性成分治疗乳腺癌的研究进展

李小凤¹, 李喜香^{2*}, 慈慧荣², 周亚丽¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

摘要: 乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤, 属于中医“乳岩”“乳毒”“乳石痈”等范畴。黄芪 *Astragali Radix* 具有补气升阳、利尿消肿、托毒排脓等功效, 契合乳腺癌病理病机。现代研究表明, 黄芪抗乳腺癌的活性成分主要是黄芪甲苷、黄芪多糖、毛蕊异黄酮、芒柄花素、槲皮素等, 作用机制包括抑制乳腺癌细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制细胞侵袭和迁移、抑制乳腺癌血管生成、抗雌激素作用、调节巨噬细胞极化、增强机体免疫力、增强化疗药物敏感性、协同增效等途径阻碍乳腺癌的发生发展, 具有多成分、多靶点、多通路的特点。通过对黄芪及活性成分抗乳腺癌作用及其分子机制进行综述, 为黄芪抗乳腺癌的深入研究和新药开发提供参考依据。

关键词: 黄芪; 黄芪多糖; 乳腺癌; 黄芪甲苷; 侵袭和迁移; 减毒增效; 毛蕊异黄酮; 芒柄花素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)24-8622-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.24.029

Research progress on *Astragali Radix* and its active ingredients in treatment of breast cancer

LI Xiaofeng¹, LI Xixiang², XI Huirong², ZHOU Yali¹

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: Breast cancer is a common malignant tumor in women, which belongs to the categories of “ruyan” “rudu” and “rushiyong” in traditional Chinese medicine. Huangqi (*Astragali Radix*) has the effects of invigorating vital energy and raising yang, promoting diuresis to relieve edema, draining pus and expelling toxin, etc., which fits the pathological mechanism of breast cancer. Modern research shows that the active ingredients of *Astragali Radix* against breast cancer are mainly astragaloside IV, astragalus polysaccharide, calycosin, formononetin, quercetin, etc. The mechanism of action includes inhibiting breast cancer cells proliferation, inducing cell apoptosis, inhibiting cell invasion and migration, inhibiting breast cancer angiogenesis, anti-estrogenic effect, regulating macrophages polarization, enhancing body immunity, enhancing chemotherapy drugs sensitivity, and synergistic interaction to hinder the occurrence and development of breast cancer. *Astragali Radix* anti-breast cancer reflects the characteristics of multi-component, multi-target and multi-pathway. The anti-breast cancer effects and molecular mechanisms of *Astragali Radix* and its active ingredients were reviewed to provide reference for further research and development of new drugs.

Key words: *Astragali Radix*; *Astragalus* polysaccharide; breast cancer; astragaloside IV; invasion and migration; reducing toxicity and enhancing efficacy; calycosin; formononetin

乳腺癌已成为全球最常见的恶性肿瘤之一, 是女性患者致死率最高的癌症^[1]。研究表明, 在年轻女性群体中乳腺癌发病率逐年升高, 而且乳腺癌会引发焦虑、抑郁、疲劳、记忆力减退等一系列并发

症^[2]。乳腺癌的治疗主要以手术和放疗为主, 但这些治疗存在不良反应较多^[3], 耐药性和易复发等问题。因此挖掘天然产物中的活性成分及其衍生物和新型给药系统是目前抗肿瘤的研究热点。黄芪为豆

收稿日期: 2024-03-29

基金项目: 2023 年中央财政转移支付地方项目——中药创新能力提升项目(甘财社[2023]53 号); 中医药人才培养重点学科建设项目(甘财社[2022]48 号)

作者简介: 李小凤, 硕士研究生, 研究方向为中药炮制与制剂工艺。E-mail: 1439330909@qq.com

*通信作者: 李喜香, 主任中医师, 从事中药制剂开发及中药新剂型研究。E-mail: lixixiang929@163.com

科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根, 具有提高免疫功能、保护心脑血管、抗肿瘤等生物活性^[4]。近年来, 随着对黄芪抗肿瘤相关研究的不断深入, 发现黄芪在治疗肝癌、肺癌、胃癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤中疗效突出^[5-8]。关于黄芪抗乳腺癌的机制鲜有报道, 本文就黄芪及活性成分抗乳腺癌作用及其分子机制进行总结, 为后续研究和临床应用提供理论依据。

1 黄芪治疗乳腺癌的中医治则属性

乳腺癌属于中医“乳岩”“乳毒”“乳石痈”等范畴^[9-10]。全国名中医林毅^[11]认为乳腺癌巩固期以正气亏虚为根本病机, 在治疗中以识病为本, 强调扶正为主、祛邪为辅。晚期转移性乳腺癌的病因病机在“正气亏虚”的基础上, 考虑“痰瘀”, 治疗应首辨虚实, 脾胃气血为本。倪明欣等^[12]认为乳腺癌的病理因素是气郁、虚、痰、瘀、毒。肝郁气滞、冲任失调、痰瘀蕴毒为核心病机, “抗癌解毒、调理冲任、扶正祛邪”为基本治则, 见图 1。国医大师刘嘉湘^[13]以“扶正治癌法”治疗乳腺癌术后, 在提升患者自身抗癌能力、改善生活质量、延长生存周期等方面疗效突出。王静等^[14]认为乳腺癌术前以“郁”为主, 术后以“虚”为主。张一鸣等^[15]认为人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阳性型、三阴性乳腺癌的证候特点均与气虚有关。张楚楚等^[16]认为“营卫失和”是乳腺癌发病的关键, 调和营卫、畅达气血为基本治则。范洪桥等^[17]认为乳腺癌的根本病机在于“阴极阳衰”“阳气亏虚”“阳化气”功能不足, 提出“温

阳以扶正、温阳以抑阴”的治疗思路。综上, 黄芪治疗乳腺癌的证型是正气亏虚, 治疗以扶正祛邪为治则, 以此为依据指导中医临床治疗乳腺癌。

2 黄芪抗肿瘤的主要化学成分

黄芪含有黄酮类、皂苷类、多糖、氨基酸和微量元素等成分, 其中黄酮类、皂苷类和多糖被认为是黄芪的主要活性成分^[18-19]。黄芪中皂苷类成分主要为三萜皂苷, 包括黄芪皂苷、异黄芪皂苷、环黄芪苷、乙酰黄芪皂苷、大豆皂苷等^[20]。黄芪甲苷和黄芪皂苷 III 是黄芪皂苷类成分中已被证实的抗肿瘤有效成分^[21]。黄芪甲苷是黄芪发挥药效的重要物质基础, 黄芪甲苷抗肿瘤作用的途径包括诱导细胞凋亡、调控细胞周期、逆转肿瘤多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 和调控免疫等^[22-24]。黄芪多糖是黄芪中含量最高的药效物质。主要由葡萄糖、葡萄糖醛酸、阿拉伯糖、鼠李糖、果糖等组成^[25]。有抗衰老、抗肿瘤、抗病毒、调脂等药理活性^[26]。研究报告黄芪属中黄酮类化合物近 130 种, 包含黄酮、黄酮醇、黄烷酮类等化合物。黄芪总黄酮、芒柄花素、毛蕊异黄酮等黄酮类成分可有效抑制肺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌等^[27]。黄芪多糖、黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、槲皮素等具有抗乳腺癌作用。

3 黄芪抗乳腺癌作用及分子机制

3.1 抑制乳腺癌细胞的增殖及诱导凋亡

正常细胞的失衡是恶性肿瘤发生发展的重要原因, 肿瘤细胞的过度生长是癌细胞凋亡失效的结果。阻滞细胞周期或调控细胞增殖相关蛋白的表达抑制细胞增殖、调控凋亡途径诱导细胞凋亡是治疗肿瘤疾病的有效途径^[28]。谭艳芳等^[29]研究发现黄芪总皂苷 50、100、150 mg/ μ L 可通过上调肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) 的表达, 抑制人乳腺癌 ZR-75-1 细胞增殖。此外, 黄芪总皂苷还阻滞细胞周期在 G₀/G₁ 期并诱导凋亡。研究表明组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 是肿瘤发生的关键靶点, 在多种肿瘤中高表达, 包括乳腺癌^[30]。王慧静等^[31]研究发现, 黄芪多糖 0.75、1.50、3.00 mg/ μ L 可抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的生长, 并破坏 HDAC7 的稳定性。Lee 等^[32]采用计算机模拟黄芪抗乳腺癌的药动学, 发现黄芪抑制乳腺癌细胞增殖、阻滞细胞周期和诱导细胞凋亡的过程与磷脂酰肌醇-3 激酶

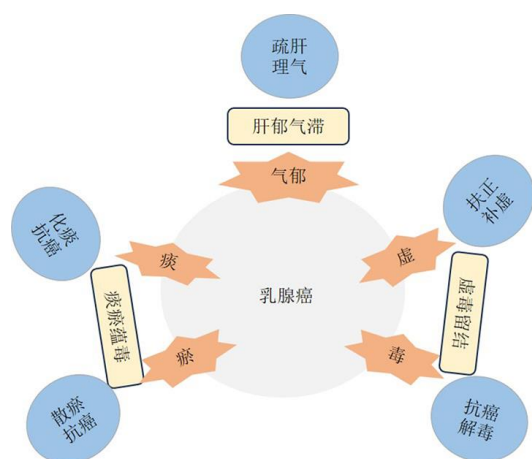


图 1 中医治疗乳腺癌的病因-证型-治则

Fig. 1 Disease cause-syndrome type-therapeutic principles of breast cancer treated by traditional Chinese medicine

(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路有关。黄芪多糖经常被用作抗癌辅助剂, 调节免疫以提高治疗乳腺癌化疗的疗效并降低毒性。在黄芪多糖作用下, 乳腺癌细胞中表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的表达下调, 而膜联蛋白 A1 的表达显著升高^[33]。此外, 黄芪多糖 200、400 mg/kg 可抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞移植瘤裸鼠增长和诱导凋亡^[34]。裴岩岩等^[35]采用黄芪甲苷 12.5、25.0、50.0 $\mu\text{mol/L}$ 干预 MCF-7 细胞 24 h 后发现, 黄芪甲苷通过调控 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)/Bcl-2/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 凋亡信号通路, 降低 Bcl-2, 升高 Bax、Caspase-3、剪切型 Caspase-3, 细胞增殖明显抑制并且细胞凋亡显著增多。黄芪提取物 20、40 $\mu\text{g/mL}$ 可通过 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路抑制人乳腺癌 SKBR-3 和 MDA-MB-231 细胞增殖并且诱导凋亡^[36]。黄芪注射液 2.6、5.2、10.4 g/kg 连续 ip 21 d 可下调乳腺癌 4T1 细胞移植瘤小鼠细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 表达, 抑制肿瘤细胞增殖, 进而诱导肿瘤细胞凋亡^[37]。综上, 黄芪及黄芪总皂苷可阻碍细胞周期, 抑制肿瘤细胞增殖, 并诱导细胞凋亡, 且此过程可能与 PI3K/Akt、MAPK、LKB1/AMPK 等信号通路有关。黄芪多糖抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡的过程可能是破坏 HDAC7 的稳定性、调控凋亡相关蛋白的表达。

3.2 抑制乳腺癌细胞侵袭和迁移

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的高表达和抑制上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是抑制肿瘤细胞侵袭和转移的重要途径^[38]。孙腾飞等^[39]以毛蕊异黄酮 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 作用于 MDA-MB-231 细胞 24 h, 发现毛蕊异黄酮可抑制 N-cadherin 和 vimentin 蛋白表达, 促进 E-cadherin 蛋白的表达, 抑制 Hippo 信号通路关键蛋白表达。提示毛蕊异黄酮可能通过抑制 Hippo 信号通路和 EMT 途径诱导 MDA-MB-231 细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制细胞迁移, 为毛蕊异黄酮进一步开发为乳腺癌药物提供实验基础。李岩等^[40]使用黄芪多糖 200、400、800

$\mu\text{g/mL}$ 作用于人三阴性乳腺癌 BT-549、MDA-MB-453 细胞 24 h 后发现, 黄芪多糖通过调控 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 通路, 抑制 β -catenin、c-Myc、cyclin D1 的表达水平, 从而抑制三阴性乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。Liu 等^[41]综合药理学和体外实验, 发现黄芪多糖 0.25、0.50 mg/mL 能够有效抑制 MDA-MB-231 细胞活性, 减少侵袭, 促进细胞凋亡, 进而以剂量相关性拮抗乳腺癌, 其作用机制可能与抑制磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 γ (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit γ isoform, PIK3CG)/Akt/Bcl-2 通路有关。Liu 等^[42]采用癌症基因组图谱、网络药理学和分子对接, 发现黄芪多糖调控乳腺癌细胞的靶点可能是 cyclin B1、细胞分裂周期蛋白 20 (cell division cycle 20, CDC20) 和 p53。体外实验证实, 黄芪多糖 0.25、0.50 mg/mL 以剂量相关性抑制 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞活力、迁移和侵袭, 下调 cyclin B1、CDC6, 上调抑癌基因 p53。孙怡等^[43]发现槲皮素 10~40 $\mu\text{mol/L}$ 可呈剂量相关性抑制 MDA-MB-231 细胞增殖, 其机制可能是槲皮素结合 MDA-MB-231 细胞表面整合素 β_3 , 阻断 MMP2/MMP9 表达, 从而抑制癌细胞增殖、迁移侵袭能力。综上, 黄芪多糖可调控 Wnt/ β -catenin、抑制 PIK3CG/Akt/Bcl-2 等信号通路关键蛋白的表达, 以剂量相关性抑制癌细胞的活力、侵袭和转移。毛蕊异黄酮通过抑制 Hippo 信号通路和 EMT 途径, 阻滞细胞周期, 抑制细胞迁移。槲皮素抑制癌细胞迁移侵袭能力可能与癌细胞整合素 β_3 结合后, 下调 MMP2、MMP9 的表达有关。

3.3 抗乳腺癌血管生成

新生血管生成是肿瘤生长、浸润和转移过程中至关重要的环节, 血管内皮生长因子可促进内皮细胞增殖, 增加血管通透性, 在肿瘤新生血管的形成中发挥关键作用, 是预防和治疗肿瘤的重要途径^[44]。

Oh 等^[45]研究发现槲皮素 3、10、30 $\mu\text{mol/L}$ 可下调 MCF-7 细胞和 TAMR-MCF-7 细胞 PI3K 激酶依赖的肽基脯氨酸顺反异构酶 NIMA 相互作用蛋白 1, 抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 基因转录的关键转运因子低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 和激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 的活性, 阻止 VEGF 介导的血管生成, 从而有效的治疗他莫昔芬耐药的乳腺癌。热休克蛋白 27 (heat shock

protein 27, HSP27) 是 VEGF 介导血管生成的关键调控者, 槲皮素 12.5、25.0、50.0 $\mu\text{mol/L}$ 可通过抑制人乳腺癌 AS-B145 和 AS-B244 细胞 HSP27 磷酸化, 阻止乳腺癌干细胞中 EGF 诱导的血管生成^[46]。Ravishankar 等^[47]研究发现槲皮素 1、10 $\mu\text{mol/L}$ 可抑制 MCF-7 细胞 VEGFR2 的磷酸化, 干扰 VEGF/VEGFR2 通路产生抗血管生成作用。综上, 活性成分槲皮素通过调控血管生成的关键靶点 Akt、ZEB1、VEGF、MMP9 和 EGF 等抗乳腺癌肿瘤血管生成, 且 VEGF 是主要调控靶点。

3.4 调节巨噬细胞极化

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 在肿瘤发生、生长和转移中发挥着重要作用^[48]。最近的研究表明, 肿瘤微环境中产生的促血管生成因子可能会促进 TAMs 的募集, 甚至诱导单核细胞极化为 M_2 型 TAMs^[49]。

Yu 等^[50]将巨噬细胞与 MCF7 和 MDA-MB-231 细胞共培养, 研究发现黄芪甲苷 10、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 可抑制 TAMs 极化为 M_2 表型, 从而抑制 M_2 型 TAMs 诱导的乳腺癌细胞进展。黄芪甲苷对 M_2 型 TAMs 极化的抑制作用为抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 使巨噬细胞中的 Akt/叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1) 信号通路失活。TGF- β 或 Akt 激活剂 SC79 的处理逆转了黄芪甲苷对 M_2 型 TAMs 极化的调控作用, 增加 M_2 巨噬细胞极化诱导的乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。提示黄芪甲苷可通过 TGF- β 调控的 Akt/FoxO1 通路拮抗 M_2 型 TAMs 极化诱导的乳腺癌恶性进展。黄芪多糖被认为是肿瘤治疗的理想选择, 特别是与化疗和放疗结合使用^[51]。Li 等^[52]探讨了黄芪多糖对 MCF-7 细胞的影响, 发现黄芪多糖 100 $\mu\text{g/mL}$ 能够激活 TAMs 释放一氧化氮和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 诱导肿瘤细胞凋亡, 从而直接阻止乳腺癌细胞的生长。 M_2 型 TAMs 极化与肿瘤的增殖和转移有关。黄芪甲苷可通过 Akt/FoxO1 通路抑制 M_2 型 TAMs 极化抑制乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。黄芪多糖诱导肿瘤细胞凋亡的过程与一氧化氮和 TNF- α 有关。

3.5 增强免疫功能

正虚邪滞, 癌毒积聚于乳络是乳腺癌形成的关键病因, 扶正解毒是治疗乳腺癌的根本。随着免疫学和现代医学的不断发展, 免疫治疗已成为抗肿瘤的有效途径之一, 大量研究发现, 黄芪通过增加多

种免疫细胞的活性, 优化肿瘤免疫微环境, 调控免疫因子, 改善免疫抑制状态来提高机体免疫系统对肿瘤细胞的免疫应答能力^[53]。

巨噬细胞是机体非特异性免疫防御的重要免疫细胞, 通过分泌一氧化氮、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、TNF- α 等细胞因子从而参与免疫调节^[54], 激活机体免疫系统。研究发现黄芪多糖 30 $\mu\text{g/mL}$ 可以活化人单核巨噬 THP-1 细胞, 在巨噬细胞-MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞共培养体系中可能是通过激活巨噬细胞, 提高一氧化氮、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等效应因子的分泌水平发挥抑制乳腺癌细胞活性的作用^[55]。在 MDA-MB-231 细胞中, 黄芪多糖 2 mg/mL 抑制细胞增殖与 Wnt 信号通路有关, 并且黄芪多糖可通过增加抗原提呈发挥免疫调节作用^[56]。综上, 黄芪多糖可通过激活巨噬细胞、增加抗原提呈作用改善免疫功能, 进而发挥抗乳腺癌作用。

3.6 抗雌激素作用

大多数乳腺癌都具有雌激素依赖性, 雌激素影响着乳腺癌的发生、发展、治疗及预后, 抗雌激素作用对抑制肿瘤细胞的生长具有重要意义^[57]。槲皮素是具有雌激素样活性的天然活性^[58], 可以与雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 结合诱导基因的表达, 有效防治与雌激素有关的肿瘤。实验发现, 槲皮素 10 $\mu\text{mol/L}$ 可与 ER α 结合, 抑制 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞增殖, 发挥抗乳腺癌作用^[59]。其分子机制可能是下调肺癌转移相关转录本 1 的表达抑制乳腺癌细胞增殖。槲皮素是一种潜在的以 ER α 为靶点的抗乳腺癌药物, 在未来临床治疗有着更广阔的应用前景。Resende 等^[60]发现槲皮素 10 $\mu\text{mol/L}$ 可作为雌激素受体拮抗剂, 阻止雌二醇与 ER α 结合及雌激素诱导的基因表达, 从而显著抑制雌二醇引起的 MCF-7/BUS 细胞的增殖。

3.7 联合其他抗癌药物减毒增效

化疗是目前治疗乳腺癌的常规手段。然而, 耐药性是乳腺癌化疗的主要挑战^[61]。P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的过度表达是 MDR 目前研究较深入的机制, P-gp 将肿瘤细胞的化疗药物转运到胞外, 使细胞内有效药物浓度降低, 从而产生耐药性, 因此下调 P-gp 转运蛋白, 减少化疗药物的排出, 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性是逆转 MDR 的重要策略^[62]。自噬是细胞维持内环境稳态的重要途径, 但过度自噬会导致肿瘤细胞对化疗药物耐药,

进而逃避凋亡, 因此抑制自噬也是逆转 MDR 的策略之一^[63]。黄芪可增强化疗药物的敏感性起到减毒增效的作用, 因此黄芪具有联合化疗药物抗肿瘤的临床应用潜力。研究发现, 黄芪甲苷与阿霉素联用构建的脂质体共递送系统可有效逆转三阴性乳腺癌的 MDR, 促进细胞凋亡^[64]。黄芪甲苷与阿霉素联用可上调 *BAMBI*、*DKK-1*、*NGFR*、*NFKB2* 等基因, 下调 *GPC4*、*SFRP5*、*FLT4*、*FGFR3* 等基因, 同时通过上调 p53 信号通路促进细胞凋亡并修复受损 DNA 等逆转阿霉素耐药, 提示黄芪甲苷对乳腺癌阿霉素耐药增敏的机制可能是 Wnt、MAPK、p53 信号通路。此研究为 2 药联用提供科学依据, 为进一步研究协同的作用机制奠定基础。脂质体是一种常用的药物共递送载体, 由于内外层均为亲水端, 具有很强的生物相容性, 是一种良好的药物载体, 常用于药物共递送系统的构建。岳贵娟等^[24]研究发现黄芪甲苷联合阿霉素及共载阿霉素-黄芪甲苷的脂质体对 MDA-MB-231/阿霉素抑制效果明显强于 MDA-MB-231 细胞, 且共载阿霉素-黄芪甲苷的脂质体诱导 MDA-MB-231/阿霉素的细胞凋亡率显著高于其游离药物。提示黄芪甲苷联合阿霉素及共载阿霉素-黄芪甲苷的脂质体可增敏三阴性乳腺癌的多药耐药, 共载阿霉素-黄芪甲苷的脂质体可能有效改善黄芪甲苷在水中溶解性差及生物利用度低的问题。Li 等^[65]研究表明芒柄花素 30 mg/kg 可通过抑

制 miR-199a-3p 使其下游靶点 mTOR 升高进而抑制紫杉醇耐药的 MDA-MB-231 细胞自噬, 达到逆转 MDR 抑制乳腺癌增殖的作用, miR-199a-3p 可作为逆转乳腺癌紫杉醇耐药性的新靶点。还有研究发现, 芒柄花素 40、80 $\mu\text{mol/L}$ 还可下调阿霉素耐药 MCF-7/ADR 细胞 P-gp 蛋白表达, 抑制自噬发生, 从而逆转多药耐药^[66]。微囊蛋白-1 (caveolin-1, CAV-1) 是一种与应激相关的肿瘤靶点, 与化疗耐药性密切相关。黄芪甲苷 30、50 $\mu\text{mol/L}$ 联合紫杉醇 5、20 nmol/L 可促进 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞凋亡, 阻滞细胞周期在 G₂/M 期。还发现抑制 CAV-1 的过表达可激活内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) /一氧化氮/过氧化亚硝基阴离子 (peroxynitrite, ONOO⁻) 通路进而增强黄芪甲苷对紫杉醇的敏感性, 提示 CAV-1 可作为逆转乳腺癌耐药的新靶点^[67]。综上, 黄芪甲苷、芒柄花素可增强乳腺癌细胞对抗癌药物紫杉醇、阿霉素、顺铂等的敏感性, 发挥减毒增效作用, 其调控途径包括下调 P-gp、抑制自噬、抑制 miR-199a-3p、抑制 CAV-1、激活 eNOS/NO/ONOO⁻、诱导凋亡等。另外, 共载阿霉素-黄芪甲苷脂质体在逆转化疗药物的耐药性方面体现出较好的应用潜力。黄芪联合化疗药物协同增效或逆转耐药的机制见图 2。

3.8 其他途径

黄芪抗乳腺癌的作用机制还包括调节炎症和

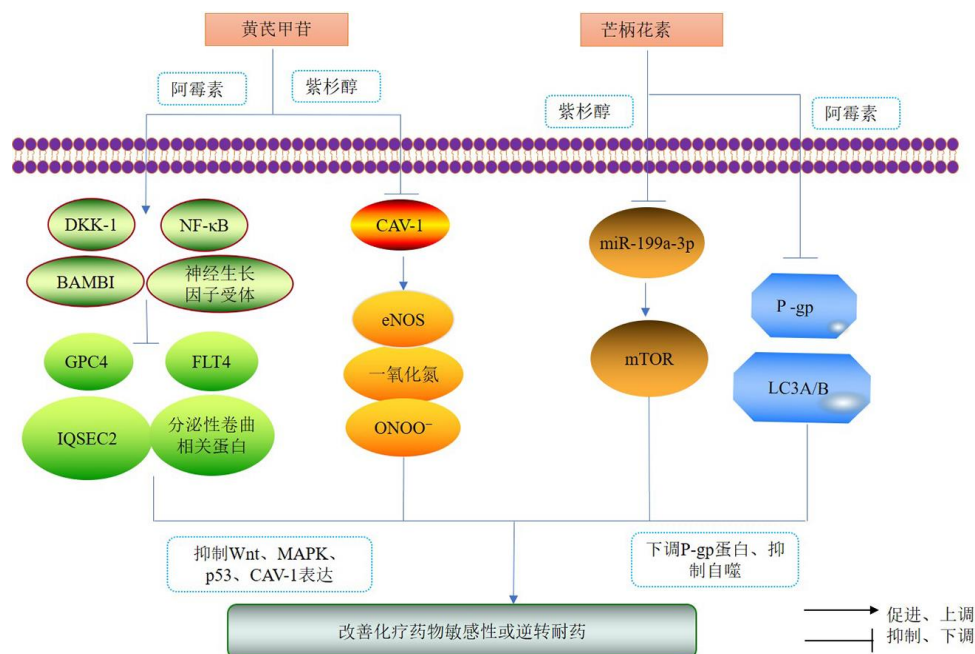


图 2 黄芪联合化疗药物协同增效或逆转耐药

Fig. 2 Synergistic effect or reversal of drug resistance of *Astragali Radix* combined with chemotherapy

氧化应激、诱导自噬等。中医在治疗乳腺癌有自己独特的理论体系。研究发现顺铂 2 mg/kg 联合黄芪甲苷 12 g/kg 治疗乳腺癌大鼠的疗效明显优于顺铂单纯用药,其机制可能与上调免疫因子 IL-2、 γ 干扰素、CD4⁺/CD8⁺水平,下调 IL-1、IL-6 等炎性因子有关^[68]。在 MCF-7 细胞中,芒柄花素 39.5、79.0、158.0 μ mol/L 可通过抑制抗氧化酶活

性,增加活性氧含量,引起氧化应激,活化凋亡相关信号通路,促进乳腺癌细胞凋亡^[69]。LKB1/AMPK 是调控自噬的关键因子,黄芪总皂苷 80、160 mg/ μ L 可抑制 MCF-7 细胞增殖、诱导自噬和凋亡,其中诱导自噬与 LKB1/AMPK 信号通路的激活有关^[70]。黄芪活性成分抗乳腺癌的作用机制见图 3。

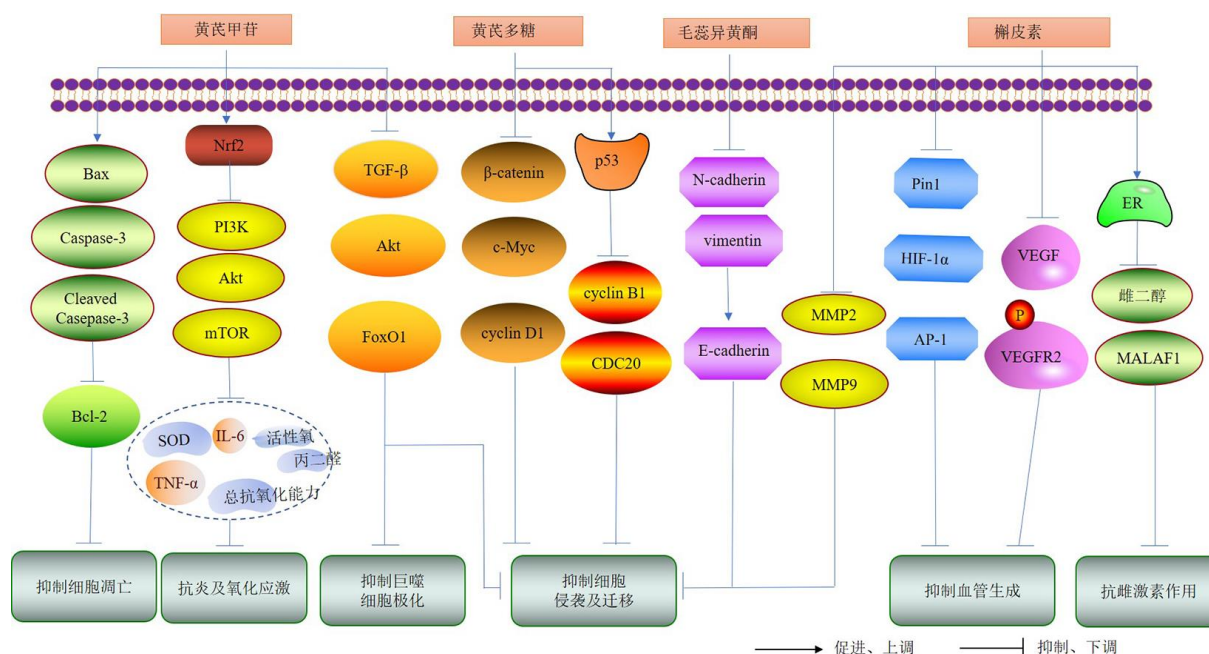


图 3 黄芪活性成分治疗乳腺癌的作用机制

Fig. 3 Mechanism of *Astragalus Radix* active ingredients in treating breast cancer

4 临床研究

多西紫杉醇+表柔比星在临床上常用于治疗晚期乳腺癌。仲广生等^[71]采用多西紫杉醇+表柔比星干预对照组中晚期乳腺癌患者 4 个疗程,观察组在对照组的基础上 iv 黄芪多糖注射液 250 mg 连续 7 d/疗程,发现观察组在乳腺癌缓解率、肿瘤 T 分期降期率、保乳手术率均高于对照组,且不良反应降低。另外,观察组血清人表皮生长因子受体-2 胞外段和肿瘤异常糖链糖蛋白水平均下调,提示黄芪多糖注射液联合多西紫杉醇+表柔比星可改善乳腺癌中晚期患者功能状况及生活质量,降低不良反应,为黄芪多糖降低化疗药物的不良反应提供临床资料。乳腺癌相关肽与乳腺癌的发生有关。朱海峰^[72]以紫杉醇脂质体 135 mg/kg 干预中晚期乳腺癌患者 3 个周期为对照组,观察组在对照组基础上 iv 黄芪注射液 40 mL 连续 7 d/周期,发现观察组可有效改善免疫功能,抑制肿瘤生长,减少不良反应,

并降低乳腺癌相关肽水平。张征等^[73]研究发现,黄芪注射液联合乳腺癌保乳术可改善乳腺癌患者的免疫功能、抑制炎症反应及降低肿瘤标记物水平。综上,黄芪注射液和黄芪多糖注射液改善免疫功能和减少不良反应的特点可为黄芪及活性成分治疗乳腺癌临床应用提供研究基础。

5 结语与展望

乳腺癌是气滞、痰凝、瘀血等多种病理因素凝结于乳络所形成的疾病。挖掘天然产物防治疾病的作用机制是药物开发的有效途径。黄芪抗乳腺癌的活性成分主要是黄芪多糖、黄芪甲苷、毛蕊异黄酮,槲皮素、芒柄花素等,其作用机制包括抑制乳腺癌细胞增殖及凋亡、抑制细胞侵袭和迁移、抗乳腺癌血管生成、抗雌激素作用、调节巨噬细胞极化、增强免疫功能、减少耐药抵抗及协同增效等,涉及 AMPK、PI3K/Akt/mTOR、VEGF/VEGFR2、Akt/FoxO1、Wnt、LKB1/AMPK、eNOS/一氧化氮/ONOO⁻

等信号通路。

黄芪活性成分黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、槲皮素等在水中的溶解性较差,生物利用度较低,这限制了其药理作用的发挥。新型递送系统能提高药物生物利用度,控制药物释放等,从而增强治疗效果。目前的新型给药系统分为单一给药系统(微乳与纳米乳、脂质载体、聚合物胶束等)和复合给药系统(纳米乳-凝胶、纳米粒-水凝胶、固体脂质纳米粒-水凝胶等),中药抗肿瘤新型给药系统主要集中在纳米粒、脂质体、聚合物胶束等单一给药系统,对其常规载体进行改造可控制药物的释放、安全递送及其增加在病变部位的富集量等研究提供新的途径^[74-75]。共载阿霉素-黄芪甲苷脂质体在抗乳腺癌方面体现出的潜力可为黄芪活性成分新型给药系统的研究奠定基础。

尽管黄芪及其有效成分在抗乳腺癌方面疗效突出,但仍存在一些问题:(1)黄芪有效成分复杂。蜜炙黄芪及微生物发酵黄芪炮制前后的化学成分数量和含量的变化对乳腺癌作用程度不同,通过液质联用等结合生物信息学对其活性成分进行挖掘与联结,确定活性成分及目标靶点是未来研究的方向之一。(2)目前的研究多停留在细胞实验和动物实验,尚缺乏临床前及临床验证,有待研究者进一步研究。(3)生物信息学等学科的发展将有助于阐明黄芪活性成分的抗肿瘤作用机制,应结合多学科交叉使用在研究过程中的优势,挖掘黄芪活性成分在抗肿瘤方面的潜力。(4)黄芪能多层次、多途径和多靶点治疗乳腺癌,且具有逆转化疗药物耐药作用,尝试探索与化学药联用协同增效的机制是深入研究的方向。目前黄芪活性成分抗乳腺癌在临床研究方面还比较缺乏,黄芪活性成分的剂量和给药方式还需要进一步研究。虽然新型给药系统可克服黄芪活性成分在抗肿瘤方面的缺陷,但其制备和安全性是临床转化的主要挑战,应在基础研究的基础上,积累临床研究资料,确保临床疗效可靠。(5)黄芪活性成分提高机体免疫力可实现“扶正抗癌”,应利用先进制药技术制备生物活性和靶向性较高的天然免疫抑制剂,提高肿瘤患者的生命周期和生存质量。(6)对与黄芪功能主治相同的红芪抗肿瘤方面的比较研究,可挖掘红芪在抗肿瘤方面的优势,在充分利用红芪资源的同时可缓解黄芪用量较大的问题。

综上,黄芪及活性成分抗乳腺癌在非临床研究取得一定进展,未来应结合多学科的优势明确黄芪

及活性成分逆转乳腺癌 MDR 的机制,开展新型给药系统研究及临床试验,为抗乳腺癌新药研发提供基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xia C F, Dong X S, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.
- [2] Wang G R, Li Z Y, Luo X, *et al.* Effects of nurse-led supportive-expressive group intervention for post-traumatic growth among breast cancer survivors: A randomized clinical trial [J]. *J Nurs Scholarsh*, 2022, 54(4): 434-444.
- [3] 刘毅, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 基于生物信息学的乳腺癌细胞焦亡相关基因多组学分析及相关中药筛选预测 [J]. *中草药*, 2022, 53(18): 5768-5785.
- [4] Li D, Liu Y T, Qin X M. Rapid quantitative analysis of 12 chemical constituents in wild-simulated and cultivated *Astragali Radix* based on UHPLC-MS [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(3): 464-469.
- [5] 张晖汉, 邓弘扬, 徐小东. 网络药理学联合生物信息学及分子对接探索黄芪甲苷抗肝癌的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(7): 1615-1621.
- [6] 王素芬, 葛甜甜, 张冬梅, 等. 注射用黄芪多糖联合 AP 方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(11): 2562-2567.
- [7] 黄柳向, 何凡应, 李玲. 黄芪莪术药对调控 Akt/FoxO3a 信号通路对胃癌前病变的影响研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(13): 1767-1772.
- [8] Zhu P L, Li J K, Jiang X L, *et al.* A traditional prescription comprising *Astragali Radix* and *Schisandra Chinensis Fructus* induces apoptosis and protective autophagy in hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116548.
- [9] 於典. 乳腺癌巩固期不同中医证型与糖脂代谢及血粘度的相关性研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- [10] 文灼彬, 司徒红林, 井含光, 等. 林毅从养气血、涤痰瘀论治晚期转移性乳腺癌经验 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(10): 840-844.
- [11] 赵新月, 王桂彬, 司徒红林, 等. 林毅病-证-症结合辨治巩固期乳腺癌经验 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(1): 26-30.
- [12] 倪明欣, 程海波. 癌毒病机理论辨治乳腺癌探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(3): 1448-1451.
- [13] 宋敬茹, 孙明瑜. 国医大师刘嘉湘扶正法辨治乳腺癌

- 术后经验 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2020-2024.
- [14] 王静, 关静, 刘少玉, 等. 乳腺癌不同治疗阶段中医证候特点研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(12): 1993-1996.
- [15] 张一鸣, 田辛晨, 王宇飞, 等. 基于分子分型的乳腺癌中医精准辨治思路探讨 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(7): 1025-1031.
- [16] 张楚楚, 刘莹, 刘艺, 等. 基于营卫理论探讨乳岩的临证辨治 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9): 4461-4466.
- [17] 范洪桥, 刘丽芳, 周亮. 从“阴极阳衰”治疗乳腺癌 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1873-1875.
- [18] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 917-924.
- [19] 李延勋, 栗章彭, 颜世利, 等. 膜荚黄芪化学成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(13): 2601-2607.
- [20] 赵灵改, 吕学泽, 刘毅, 等. 黄芪中皂苷类成分的研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(12): 4937-4946.
- [21] Xia C L, He Z H, Cai Y T. Quantitative proteomics analysis of differentially expressed proteins induced by astragaloside IV in cervical cancer cell invasion [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 25.
- [22] 王莉新, 吴文斌, 胥孜杭, 等. 黄芪甲苷通过诱导 M1 型巨噬细胞极化发挥抗肿瘤作用的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 19-24.
- [23] 孟丹丹, 李宗新, 贾瑞雪, 等. 黄芪甲苷抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 1002-1009.
- [24] 岳贵娟, 王成祥, 于梦琦, 等. 黄芪甲苷逆转人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 对阿霉素多药耐药的体外研究 [J]. 中草药, 2020, 51(20): 5237-5242.
- [25] 陈广明. 黄芪多糖的分离纯化、结构表征及其生物活性研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [26] Zheng Y J, Ren W Y, Zhang L N, *et al.* A review of the pharmacological action of *Astragalus* polysaccharide [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 349.
- [27] 徐世一, 刘秀波, 陆佳欣, 等. 黄芪活性成分抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7613-7623.
- [28] 庞夏云, 周瑞, 宋若彤, 等. 珠子参总皂苷对人宫颈癌细胞系 HeLa 增殖、凋亡及自噬的影响 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(14): 3848-3856.
- [29] 谭艳芳, 张艳冰, 万红霞, 等. 黄芪总皂苷调控 LKB1/AMPK 信号通路对人乳腺癌细胞增殖、凋亡、周期的影响及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 388-391.
- [30] 丁娇丽, 张志鹏, 刘婧, 等. 基于组蛋白去乙酰化酶设计的多靶点抗肿瘤药物研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(3): 236-245.
- [31] 王慧静, 罗德红, 瞿锐, 等. 黄芪多糖通过破坏组蛋白去乙酰化酶 7 稳定性抑制乳腺癌细胞生长 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 6098-6102.
- [32] Lee H S, Oh D S. Assessing the anti-cancer therapeutic mechanism of a herbal combination for breast cancer on system-level by a network pharmacological approach [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(9): 5097-5106.
- [33] Li W F, Hu X Y, Li Y J, *et al.* Cytotoxicity and growth-inhibiting activity of *Astragalus* polysaccharides against breast cancer via the regulation of EGFR and ANXA1 [J]. *J Nat Med*, 2021, 75(4): 854-870.
- [34] 谢荣丹, 孙少伯, 何建新, 等. 黄芪多糖对人乳腺癌 MDA-MB-231 裸鼠移植瘤生长及肿瘤相关凋亡蛋白的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 37-43.
- [35] 裴岩岩, 李雅, 闫春生, 等. 黄芪甲苷通过 Bax/Bcl-2/Caspase-3 信号通路诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 1077-1082.
- [36] 宋凯. 黄芪提取物对乳腺癌细胞增殖的抑制作用机制 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(8): 3792-3796.
- [37] 郭超, 丁涛, 党文呈, 等. 黄芪注射液对小鼠 4T1 乳腺癌细胞移植瘤 cyclin D1、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 104-108.
- [38] Lu T, Zheng C J, Fan Z M. Cardamonin suppressed the migration, invasion, epithelial mesenchymal transition (EMT) and lung metastasis of colorectal cancer cells by down-regulating ADRB2 expression [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1011-1021.
- [39] 孙腾飞, 李俊峰, 陶方方, 等. 毛蕊异黄酮干预 Hippo 通路抑制三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖与迁移的机制 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(10): 1517-1523.
- [40] 李岩, 王兴河. 黄芪多糖对三阴性乳腺癌细胞增殖和侵袭作用的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(20): 2919-2922.
- [41] Liu C, Wang K J, Zhuang J, *et al.* The modulatory properties of *Astragalus membranaceus* treatment on triple-negative breast cancer: An integrated pharmacological method [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1171.
- [42] Liu C, Li H Y, Wang K J, *et al.* Identifying the antiproliferative effect of *Astragalus* polysaccharides on breast cancer: Coupling network pharmacology with

- targetable screening from the cancer genome atlas [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 368.
- [43] 孙怡, 顾君. 槲皮素抑制乳腺癌细胞迁移侵袭及分子机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 1144-1150.
- [44] 赵娅菽, 邓丽聪, 曹玥, 等. 人参皂苷 Rg₃ 与 5-氟尿嘧啶联用对结肠癌小鼠肿瘤的血管生成与肿瘤生长抑制效果的实验研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2024, 55(1): 111-117.
- [45] Oh S J, Kim O, Lee J S, *et al.* Inhibition of angiogenesis by quercetin in tamoxifen-resistant breast cancer cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(11): 3227-3234.
- [46] Lee C H, Wu Y T, Hsieh H C, *et al.* Epidermal growth factor/heat shock protein 27 pathway regulates vasculogenic mimicry activity of breast cancer stem/progenitor cells [J]. *Biochimie*, 2014, 104: 117-126.
- [47] Ravishankar D, Watson K A, Boateng S Y, *et al.* Exploring quercetin and luteolin derivatives as antiangiogenic agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 97: 259-274.
- [48] Kurebayashi Y, Baba Y, Minowa A, *et al.* TGF- β -induced phosphorylation of Akt and FoxO transcription factors negatively regulates induced regulatory T cell differentiation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(1): 114-119.
- [49] Ngambenjawong C, Gustafson H H, Pun S H. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 114: 206-221.
- [50] Yu Y Q, Hao J Q, Wang L, *et al.* Astragaloside IV antagonizes the malignant progression of breast cancer induced by macrophage M2 polarization through the TGF- β -regulated Akt/FoxO1 pathway [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 249: 154766.
- [51] Guo L, Bai S P, Zhao L, *et al.* Astragalus polysaccharide injection integrated with vinorelbine and cisplatin for patients with advanced non-small cell lung cancer: Effects on quality of life and survival [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1656-1662.
- [52] Li W F, Song K D, Wang S P, *et al.* Anti-tumor potential of astragalus polysaccharides on breast cancer cell line mediated by macrophage activation [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 98: 685-695.
- [53] 王萍, 李锦超, 任美玲, 等. 乌梅丸对乳腺癌小鼠原位瘤微环境基因表达谱及免疫相关基因表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 913-920.
- [54] Szliszka E, Skaba D, Czuba Z P, *et al.* Inhibition of inflammatory mediators by neobavaisoflavone in activated RAW264.7 macrophages [J]. *Molecules*, 2011, 16(5): 3701-3712.
- [55] 周丽菁, 汪志学, 龙婷婷, 等. 黄芪多糖在体外巨噬细胞-乳腺癌细胞共培养体系中的作用 [J]. 免疫学杂志, 2017, 33(6): 469-476.
- [56] 谭文超, 张艳. 黄芪多糖对乳腺癌细胞抑制作用机制研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(3): 8-12.
- [57] Horie K, Takagi K, Takeiwa T, *et al.* Estrogen-inducible LncRNA *BNAT1* functions as a modulator for estrogen receptor signaling in endocrine-resistant breast cancer cells [J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3610.
- [58] Slighoua M, Amrati F E, Chebaibi M, *et al.* Quercetin and ferulic acid elicit estrogenic activities *in vivo* and *in silico* [J]. *Molecules*, 2023, 28(13): 5112.
- [59] 赵梓亦, 熊小明, 谢雨鹏, 等. 槲皮素通过雌激素受体下调长非编码 RNA MALAT-1 并发挥抗乳腺癌的作用机制 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(3): 499-505.
- [60] Resende F A, de Oliveira A P, de Camargo M S, *et al.* Evaluation of estrogenic potential of flavonoids using a recombinant yeast strain and MCF7/BUS cell proliferation assay [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e74881.
- [61] 陶靖, 孙瑞倩, 顾茹辛, 等. 黄芪-莪术药对通过调控缺氧诱导因子及肿瘤干细胞化抑制结肠癌进展并增强 5-FU 疗效的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(4): 1044-1051.
- [62] 李珊, 柳熠鑫, 任菲菲, 等. 天然植物活性成分通过下调 P-糖蛋白逆转肿瘤多药耐药的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(3): 331-340.
- [63] 刘明东, 朱锦红. 自噬与肿瘤化疗耐药关系的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(17): 3314-3318.
- [64] 岳贵娟, 王成祥, 秦楠坤, 等. 基于转录组学探讨黄芪甲苷逆转乳腺癌阿霉素耐药的作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3545-3548.
- [65] Li T, Zhang S Y, Chen F S, *et al.* Formononetin ameliorates the drug resistance of taxol resistant triple negative breast cancer by inhibiting autophagy [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(2): 497-514.
- [66] 李甜, 唐润薇, 袁帅, 等. 芒柄花素抑制自噬逆转激素受体阳性人乳腺癌细胞多药耐药的机制研究 [J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(S1): 147-152.
- [67] Zheng Y F, Dai Y, Liu W P, *et al.* Astragaloside IV enhances taxol chemosensitivity of breast cancer via caveolin-1-targeting oxidant damage [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4277-4290.
- [68] 刘铁钢, 闻春艳, 申铨三. 顺铂联合黄芪甲苷对乳腺癌

- 大鼠炎症因子及免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4): 863-865.
- [69] 贾绍华, 刘丽娜, 颜廷华. 芒柄花素诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡及其氧化应激的机制 [J]. 华西药学杂志, 2020, 35(4): 385-391.
- [70] 张鹏, 徐洪燕, 张启文. 黄芪总皂苷通过 LKB1/AMPK 信号通路诱导乳腺癌 MCF-7 细胞自噬的分子机制研究 [J]. 现代医学, 2020, 48(9): 1158-1163.
- [71] 仲广生, 郝凯峰, 张明芳. TE 化疗联合黄芪多糖注射液治疗中晚期乳腺癌临床疗效及对患者血清 HER2-ECD TAP 水平的影响 [J]. 临床心身疾病杂志, 2021, 27(2): 15-20.
- [72] 朱海峰. 黄芪注射液联合紫杉醇脂质体对中晚期乳腺癌患者 TFF1、免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(18): 2007-2009.
- [73] 张征, 袁永熙, 汪瑾. 保乳术与黄芪注射液联合治疗对乳腺癌患者肿瘤标记物、免疫功能及炎症因子的影响研究 [J]. 贵州医药, 2017, 41(4): 358-360.
- [74] 徐卓, 陈颖翀, 林龙飞, 等. 异甘草素抗肿瘤新型给药系统的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5806-5815.
- [75] 罗开沛, 江英杰, 徐梦涵, 等. 黄芪甲苷新型给药系统的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6118-6127.

[责任编辑 赵慧亮]