

中药基于组蛋白乙酰化修饰抗乳腺癌的研究进展

吴厚燮^{1,2}, 司富春^{1,2*}

1. 河南中医药大学中医学院, 河南 郑州 450046

2. 河南省中医方证信号传导国际联合实验室, 河南 郑州 450046

摘要: 乳腺癌已成为女性发病率最高的肿瘤, 近年来发病人数呈逐年上升的趋势。组蛋白乙酰化是重要的表观遗传修饰之一, 研究发现在乳腺癌病理进程中常伴随组蛋白乙酰化酶 (histone acetyltransferases, HATs) 与组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 的表达失衡, 通过动态调控染色质结构和基因转录活性参与乳腺癌的发生发展。中医药在乳腺癌治疗中具有多成分、多靶点的特点, 显示出独特的治疗优势。研究表明萜类、酚类、黄酮类、多糖类等中药单体、中药及复方能够通过调控 HATs 和 HDACs 的表达水平, 逆转组蛋白乙酰化异常, 进而诱导肿瘤细胞凋亡或焦亡, 抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭和转移。基于目前国内外研究现状, 对中药活性成分、中药及复方调节组蛋白乙酰化水平从不同途径发挥抗乳腺癌作用的机制进行综述, 以期对乳腺癌药物的研发和应用提供理论依据。

关键词: 乳腺癌; 组蛋白乙酰化; 中药; 组蛋白乙酰化酶; 组蛋白去乙酰化酶

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)13-4890-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.031

Research progress on traditional Chinese medicine against breast cancer through histone acetylation modifications

WU Houman^{1,2}, SI Fuchun^{1,2}

1. School of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan International Joint Laboratory of Signal Transduction of Traditional Chinese Medicine Formula-Syndrome, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Breast cancer has emerged as the most prevalent malignancy among women, with its incidence showing an annual upward trend in recent years. Histone acetylation, a crucial epigenetic modification, has been found to participate in the pathogenesis and progression of breast cancer through dynamic regulation of chromatin structure and gene transcription activity, primarily mediated by the expression imbalance between histone acetyltransferases (HATs) and histone deacetylases (HDACs) during pathological processes. Traditional Chinese medicine (TCM) demonstrates unique therapeutic advantages in breast cancer treatment through its characteristics of multiple components and multiple targets. Studies have revealed that various TCM monomers, TCMs, and compound formulations containing terpenoids, phenols, flavonoids, and polysaccharides can regulate HAT and HDAC expression levels, thereby reversing aberrant histone acetylation patterns. These mechanisms ultimately induce tumor cell apoptosis or pyroptosis while inhibiting proliferation, invasion, and metastasis of breast cancer cells. This review systematically summarizes current research progress regarding the mechanisms by which TCM active components, TCMs and compound formulations exert anti-breast cancer effects through histone acetylation regulation across multiple pathways. The findings aim to provide theoretical foundations for the research and development and application of breast cancer drugs.

Key words: breast cancer; histone acetylation; traditional Chinese medicine; histone acetyltransferase; histone deacetylase

乳腺癌 (breast cancer) 是威胁全球女性健康的主要癌症之一, 具有显著的异质性和高度侵袭性。据统计, 2022 年乳腺癌在全球女性癌症的发病率中位列第 2, 占有所有癌症新发病例的 11.6%^[1]。我国每年乳

收稿日期: 2025-02-21

基金项目: 河南省科技研发计划联合基金 (优势学科培育类) 重点项目 (222301420024); 河南省科技攻关项目 (242102310582); 河南省博士后科研项目 (202103092)

作者简介: 吴厚燮, 硕士研究生, 从事肿瘤中医方证研究。E-mail: whmzyy2022@163.com

*通信作者: 司富春, 教授, 博士生导师, 从事肿瘤中医方证研究。E-mail: sifc2000@hotmail.com

腺癌新发患者约为 34 万例，且发病率呈逐年上升趋势^[2]。目前，乳腺癌的常见治疗方法包括手术、放疗、靶向药物治疗和免疫疗法，但治疗过程中往往会出现各种不良反应，故探索新的治疗策略以改善乳腺癌患者的预后成为当前研究的重点^[3]。

表观遗传学是指在不改变 DNA 序列的情况下，通过调控基因表达产生可遗传且可逆的表型变化。组蛋白乙酰化是一种重要的表观遗传调控机制，主要由组蛋白乙酰化酶（histone acetyltransferases, HATs）和组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases, HDACs）催化完成，继而影响多种生物学功能^[4]。研究表明，HATs 和 HDACs 在乳腺癌组织中常表达上调，这与乳腺癌的增殖、转移^[5]和不良预后^[6]等密切相关。组蛋白乙酰化的失调还可通过引起促癌基因的激活或抑癌基因的失活、多种信号通路传导障碍、介导化疗药物耐药性等途径影响乳腺癌的进展^[7]。

乳腺癌属于中医“乳岩”“乳粟”或“乳石痛”等范畴^[8]，其病机是正虚邪入，邪盛而正衰，脏腑功能失常，造成乳房的气血运行不畅、津液代谢失常^[9]。乳腺癌的组蛋白乙酰化修饰涉及 HATs 与 HDACs 的复杂交互网络，单一靶点抑制易引发代偿性耐药。中药多成分、多靶点的治疗优势能够帮助患者恢复脏腑功能间的制约与平衡，整体机能改善的同时不易引起耐药性，全面提高乳腺癌患者的生存质量^[10]。中药活性成分如萜类、黄酮类、生物碱类可同步调控多个关键靶点，如抑制 HDAC1/3、激活沉默调节蛋白 3（sirtuin 3, SIRT3）、平衡 E1A 结合蛋白 p300/CREB 结合蛋白（E1A binding protein p300/CREB binding protein, p300/CBP）活性，通过表观遗传重编程逆转肿瘤恶性表型，这种多靶点协同机制不仅规避了合成药物的耐药风险，也更符合乳腺癌异质性治疗的临床需求。表观遗传学表现出的动态性、可逆性、个体差异化、重视环境因素等特征，也与中医“阴阳”“三因制宜”的理念不谋而合，中药复方可基于“辨证论治”动态调节组蛋白乙酰化修饰，实现“因证施药”的精准干预。

目前，关于中药通过调控组蛋白乙酰化修饰参与乳腺癌发展的研究已取得一定进展，但相关机制仍需进一步梳理和总结，基于此，本文对中药靶向组蛋白乙酰化修饰抗乳腺癌研究进展进行综述，以期对乳腺癌的临床防治提供思路和方法。

1 组蛋白乙酰化在乳腺癌病理中的作用

组蛋白乙酰化修饰是由 HATs 和 HDACs 之间的活性平衡控制的。HATs 是催化乙酰辅酶A的乙酰基向组蛋白赖氨酸残基转移的一组酶，乙酰基转移后的组蛋白与 DNA 中带负电荷的磷酸基之间发生静电相互作用，从而维持开放的染色质结构，转录因子更容易与 DNA 结合，促进基因的转录，参与 DNA 损伤修复，调节细胞周期。相反，HDACs 从组蛋白的赖氨酸残基中去除乙酰基，使带正电的组蛋白与带负电的 DNA 紧密结合，形成一个紧密排列的染色质结构，降低转录因子的可及性，抑制基因的转录，从而影响细胞周期、分化、增殖和凋亡^[11]。HATs 根据催化中心的结构、功能和特性分为 5 大类，其中哺乳动物主要有 3 个 HATs 家族：p300/CBP、MYST（MOZ、Ybf2/Sas3、Sas2、Tip60）和 GCN5 相关的 N-乙酰转移酶（GCN5-related N-acetyltransferase, GNAT）家族。HDACs 根据与酵母去乙酰化酶相似性分为 4 类，其中 II 类酶根据结构域组成进一步分为 IIa 类和 IIb 类，Sirtuins 蛋白被归类为 III 类 HDAC^[12]。具体分类见表 1。

表 1 组蛋白乙酰化酶及去乙酰化酶的分类
Table 1 Classification of HAT and HDAC

组蛋白酶	分类
HAT	GCN5/PCAF、p300/CBP、MYST（TIP60、MOZ、MOF、HBO1）
HDAC	I类：HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC8 IIa类：HDAC4、HDAC5、HDAC7、HDAC9 IIb类：HDAC6、HDAC10 III类：Sirtuins 家族（SIRT1~SIRT7） IV类：HDAC11

GCN5/PCAF-通用控制非去阻遏蛋白 5/p300/CBP 关联因子；TIP60-Tat 互作蛋白；MOZ-雄性缺失蛋白；MOF-单核细胞白血病锌指蛋白；HBO1-ORC1 结合组蛋白乙酰转移酶。

GCN5/PCAF-general control non-derepressible 5/p300/CBP-associated factor; TIP60-Tat-interactive protein; MOZ-males absent on the first; MOF-monocytic leukemia zinc finger protein; HBO1-histone acetyltransferase binding to ORC1.

1.1 影响乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭

在乳腺癌发展过程中，HATs、HDACs 往往表现出过表达，这种组蛋白水平的失调会对乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭起到刺激作用。

目前，与乳腺癌增殖迁移相关的 HATs 研究主要集中在 GCN5/PCAF 和 p300/CBP，GCN5 是乳腺癌细胞中转化生长因子-β（transforming growth

factor- β , TGF- β)/Smad 通路的组成部分, 研究发现 TGF- β 通路激活可以引起乳腺癌细胞中 GCN5 表达增多, 组蛋白乙酰化水平提高, 从而上调上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 标志物的表达, 提高乳腺癌细胞的迁移活力^[13]; GCN5 过表达还会增加乳腺癌细胞中 α -微管蛋白乙酰化, 为迁移细胞建立稳定的微管亚群, 促进乳腺癌细胞的转移^[14]。研究显示, 乳腺癌 MCF-7 细胞中 p300 的过表达可提高肿瘤迁移相关基因, 如富含半胱氨酸的血管生成诱导因子 61 (cysteine-rich angiogenic inducer 61, *CYR61*)、肌球蛋白重链 9 (myosin heavy chain 9, *MYH9*) 等 EMT 相关基因的转录水平, 促进细胞迁移^[15]。

HDACs 家族中涉及乳腺癌增殖、迁移中相关的主要是 I 类 HDAC。研究显示, 乳腺癌细胞中 HDAC1 的 mRNA 和蛋白水平高于正常乳腺上皮细胞, 能够通过增强白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 的转录活性, 激活蜗牛家族转录抑制因子蜗牛家族转录抑制因子 (snail family transcriptional repressor, Snail) / IL-8 信号通路, 进而促进乳腺癌细胞的增殖和迁移^[16]。Darvishi 等^[17]研究表明, 乳腺癌组织中的 HDAC2 表达较正常组织上调, miR-646 能够通过靶向降低 HDAC2 的表达, 达到抑制乳腺癌细胞增殖的效果。肿瘤组织中的 HDAC3 同样表达上调, HDAC3 可以通过上调其转录因子 CREB1 来增加促癌因子 KDEL 内质网蛋白滞留受体 2 (KDEL endoplasmic reticulum protein retention receptor 2, KDELR2) 的表达, HDAC3-KDELR2 轴能够保护中心体蛋白中心体蛋白 POC5 (POC5 centriolar protein, POC5) 免受蛋白酶体降解而加速癌细胞的细胞周期进程, 促进乳腺癌细胞的生长^[18]。

1.2 诱导乳腺癌细胞凋亡

乳腺癌的恶性表型不仅依赖于增殖能力的增强, 其逃避凋亡的特性也是肿瘤发展的关键因素, 针对这一机制, 现有研究表明, I 类 HDAC 的表达降低能够促进乳腺癌细胞的凋亡。I 类 HDAC 抑制剂恩替诺特 (Entinostat) 通过表观遗传重编程, 激活 *Bim* 等促凋亡基因, 抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K) / 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 使半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteine aspartate protease, Caspase) 凋亡蛋白激活, 促进细胞凋亡^[19]。N-羟基-4-[(2-(甲基(2-(吗啉甲基)肉桂酰)氨基)苯基)甲基]肉

桂酰胺 (N-hydroxy-4-[(2-(methyl(2-(morpholinomethyl) cinnamoyl)amino)phenyl)methyl]cinnamamide, HMCHMC) 作为 HDAC8 抑制剂, 能够抑制 Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号传导, 激活 Caspase 蛋白, 调控 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白, 促进细胞凋亡, 并通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 激活和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导 DNA 损伤^[20]。类似的研究^[21]显示, HDAC8 抑制剂 10b 选择性地下调 HDAC8 的 mRNA 和蛋白表达, 且不影响其他 I 类 HDAC 的表达, 显著升高组蛋白 H3K9 的乙酰化水平, p21 表达上调, 抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1), 阻滞细胞周期, 同样激活 Caspase 凋亡蛋白, 导致 DNA 修复酶聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose) polymerase, PARP] 剪切, 诱导细胞通过线粒体途径凋亡。

1.3 影响乳腺癌耐药

然而, 凋亡通路的激活常因化疗耐药而受限, 这提示 HDACs 对肿瘤耐药性的调控不容忽视。进一步研究发现, 在乳腺癌耐药机制研究中 IIa 类 HDACs 是目前研究最为深入的亚型。研究显示, *HDAC4* 是 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 化疗耐药的关键基因, *HDAC4* 过表达能下调包括 *SMAD4*、*SMAD6* 在内的 TGF- β 信号通路相关基因, 增强 HDAC4 介导的 *SMAD4* 启动子去乙酰化, 导致组蛋白 H3 乙酰化水平降低, 导致乳腺癌 MCF-7 细胞对 5-FU 产生耐药性^[22]。转录因子 Y 染色体性别决定区-盒转录因子 9 (SRY-box transcription factor 9, *SOX9*) 是影响乳腺癌对他莫昔芬 (Tamoxifen) 产生耐药作用的转录因子, HDAC5 通过介导 *SOX9* 去乙酰化, 促进 *SOX9* 核定位, 增强其转录活性, 从而维持乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药性, 临床数据也显示患者的生存率与 *SOX9* 和 HDAC5 的表达呈负相关^[23]。相关研究表明 HDAC1 和 HDAC7 在原发性乳腺癌细胞系中表达升高, 肿瘤抑制因子 miR-34a 能够通过抑制 HDAC1/HDAC7-HSP70 赖氨酸 246 乙酰化功能 (HSP70 Lysine 246 acetylation, HSP70 K246) 轴, 促进肿瘤细胞死亡并改善了乳腺癌的化疗耐药^[24]。

1.4 影响乳腺癌预后

HATs 和 HDACs 在调控耐药性的同时, 其异常

表达还可作为预测乳腺癌患者生存结局的生物标志物。在人乳腺癌样本中，p300在肿瘤组织中的表达显著高于非恶性乳腺组织及正常周围组织，而p300在肿瘤细胞质中的高表达与患者生存率呈正相关^[25]。HDAC8在三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer, TNBC）中显著过表达，增加了肿瘤迁移相关基因DNA结合抑制因子3（inhibitor of DNA binding 3, ID3）、IVA型蛋白酪氨酸磷酸酶成员2（protein tyrosine phosphatase type IVA, member 2, PTP4A2）的表达，导致肿瘤细胞增殖、侵袭能力增强，被证实是乳腺癌晚期尤其是TNBC预后差、治疗反应差的原因之一^[26]。临床数据分析显示HDAC9过表达与患者淋巴结转移呈正相关，与患者的生存期呈负相关，且HDAC9在乳腺癌组织中表达明显上调，因此推测HDAC9可作为乳腺癌预后生物标志物来预测疾病的发展^[27]。可见组蛋白乙酰化修饰的动态变化与乳腺癌进展密切相关，其中特定HAT和HDAC的水平可能具有评估预后价值。

1.5 影响乳腺癌肿瘤微环境

组蛋白乙酰化修饰不仅通过调控肿瘤细胞内在表型驱动乳腺癌进展，还能够重塑肿瘤微环境

（tumor microenvironment, TME）的免疫抑制状态，影响免疫治疗应答效率，其中HDAC抑制剂影响乳腺癌肿瘤微环境的相关研究较多。肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophages, TAMs）在乳腺癌中主要表现为M2型巨噬细胞，通过抑制免疫反应、促进血管生成和转移驱动病情发展，IIa类HDAC抑制剂TMP195能选择性地将M2型TAMs转化为抗癌M1表型，使CD40、主要组织相容性复合体II类（major histocompatibility complex class II, MHCII）表达上调及IL-12分泌增加，重编程后的TAMs增强抗原呈递能力，激活CD8⁺T细胞，抑制肿瘤生长^[28]。伏立诺他（Vorinostat, SAHA）能够抑制HDAC的表达，激活Caspase-3/消皮素E（gasdermin E, GSDME）通路诱导TNBC细胞焦亡，释放免疫原性物质，增加CD8⁺T细胞浸润，增强抗肿瘤免疫^[29]。对癌症基因组图谱（the cancer genome atlas, TCGA）乳腺癌样本分析结果显示，高表达HDAC6的肿瘤会伴随着更低的免疫细胞浸润水平，而抑制HDAC6可增强免疫检查点阻断（immune checkpoint blockade, ICB）的疗效^[30]。

组蛋白乙酰化影响乳腺癌病理发展的机制见图1。

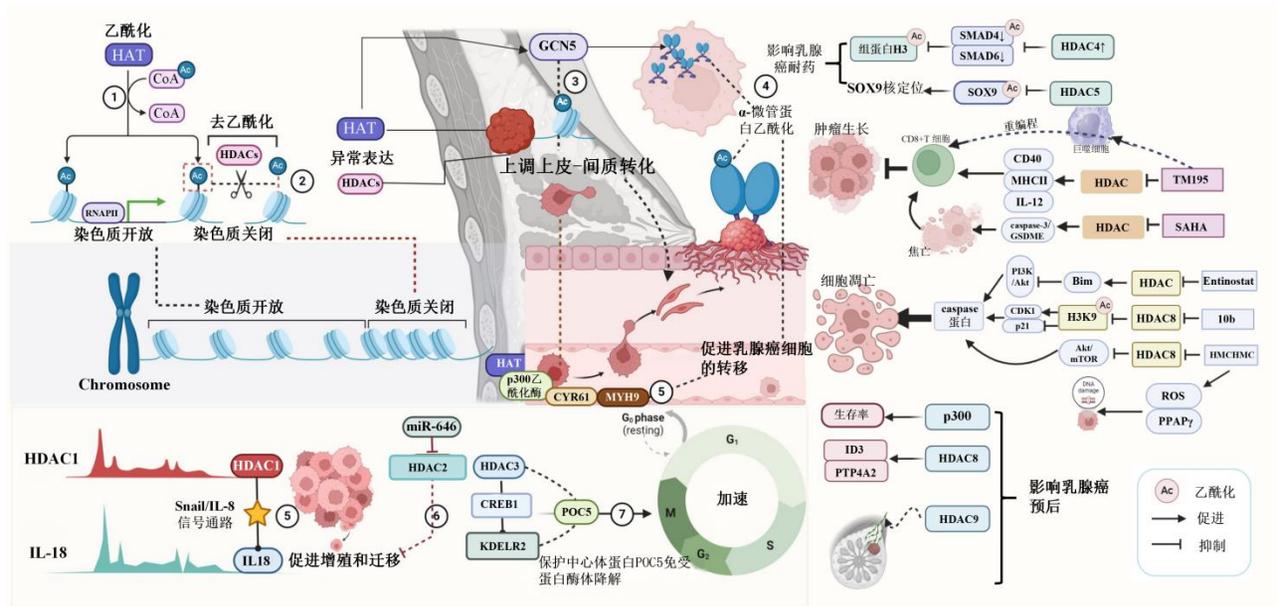


图1 组蛋白乙酰化对乳腺癌病理发展的影响

Fig. 1 Influence of histone acetylation on pathological development of breast cancer

2 中药活性成分调控组蛋白乙酰化对乳腺癌发展的影响

上述研究揭示了组蛋白乙酰化在乳腺癌发生、

转移及免疫逃逸中的核心作用，为靶向干预提供了理论依据。近年来天然产物研究成为抗乳腺癌药物开发的热点，越来越多的中药活性成分被报道具有

抗乳腺癌作用, 研究发现萜类、黄酮类及多糖等活性成分可通过调控组蛋白乙酰化动态平衡, 靶向干预乳腺癌细胞的表观遗传重编程进程, 进而影响乳腺癌增殖、侵袭、凋亡、耐药等。

2.1 抑制肿瘤细胞增殖

在乳腺癌的发展过程中, 中药活性成分主要通过影响 HDACs 干预细胞生长或抑制促癌因子的表达, 调控参与细胞分裂周期的细胞数量, 拮抗雌激素, 使雌激素受体失活, 抑制乳腺癌细胞增殖, 从而减缓肿瘤生长。

黄芪多糖 (*Astragalus polysacharin*, APS) 是从黄芪中提取的活性多糖, 具有免疫调节和抗肿瘤作用^[3], 王慧静等^[31]研究表明, APS 通过降低 HDAC7 的表达水平, 增加组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化, 导致细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期, 抑制乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖。 γ -倒捻子素是来源于山竹果壳中的戊酰化山酮类化合物^[32], 研究表明, γ -倒捻子素能够降低 MCF-7 细胞中 SIRT2 的表达, 显著抑制了乳腺癌细胞增殖^[33]。二硫化二砷 (As₂S₂) 是中药雄黄的主要成分, 在 TNBC 的治疗中有抗肿瘤功效^[34], 孙杰杰等^[35]研究发现 As₂S₂降低 HDAC1 及促癌因子酸性核磷蛋白家族成员 32A (acidic nuclear phosphoprotein family member 32A, ANP32A) 的表达, 提高组蛋白 H3 的乙酰化水平, 抑制 TNBC 细胞增殖。刺蒺藜苷是主要来源于刺蒺藜的活性成分, 能够抑制 HDAC 的活性, 与雌激素竞争性地结合雌激素受体, 降低雌激素受体 α (estrogen receptor α , Er α) 表达, 使雌激素受体失活, 对乳腺癌细胞产生明显的抗增殖作用^[36]。除直接限制细胞分裂外, 诱导细胞程序性死亡是中药活性成分抑制肿瘤的另一重要途径。

2.2 诱导肿瘤细胞不同形式的死亡

2.2.1 细胞凋亡 细胞凋亡包括内源性凋亡和外源性凋亡, 内源性凋亡主要涉及 Bcl-2 家族蛋白的相互作用, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达降低, 促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax) 的表达上升, 诱导细胞内在死亡, 激活 Caspase 蛋白酶家族。中药活性成分能够调控 HATs、HDACs 的活性, 通过内源性途径直接引发细胞凋亡。

丁香酚是从丁香中提取的主要活性成分, 具有抗炎、抗肿瘤等多种生物活性^[37], 作用于乳腺癌 MCF-7 细胞后, 组蛋白 H4K16 乙酰化提高, Bax/Bcl-

2 值显著增大, 激活 Caspase-3 凋亡蛋白, 从而抑制乳腺癌细胞的增殖并促进其凋亡^[38]。穿心莲内酯是来源于穿心莲的二萜类内酯化合物, 具有祛热解毒、消炎止痛的功效^[39]。研究发现, 穿心莲内酯能够有效抑制乳腺癌细胞中 p300 的活性, 减弱其介导的核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) p50 的乙酰化, 阻止 p300 与 COX-2 启动子区域的结合, 激活 caspase 依赖性的信号通路, 促使细胞凋亡^[40]。小檗碱是中药黄连的主要成分, 能够促进肿瘤细胞凋亡^[41], 经小檗碱处理后, 三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 SIRT2 蛋白表达水平降低, NF- κ B p65 亚基的乙酰化水平以及促凋亡蛋白 Bax 的表达提高, 抗凋亡 Bcl-2 基因的表达降低, 达到乳腺癌细胞凋亡的效果^[42]。葡萄籽原花青素具有抗炎、抗病毒和扩张血管作用^[43], 与白藜芦醇联合应用后 HDAC 活性降低, 刺激乳腺癌细胞中凋亡蛋白的产生, 上调 Bax 表达, 下调 Bcl-2 表达, 促进乳腺癌细胞凋亡^[44]。赖氨藤黄酸 (gambogic acid lysinate, GAL) 是从藤黄中提取的主要活性成分, 魏洁等^[45]研究表明, 经 GAL 处理后, 乳腺癌 MCF-7 细胞中 SIRT1 的表达显著降低, 组蛋白去乙酰化水平下降, 激活 Caspase-3 蛋白, 诱导细胞凋亡。醉茄素 A (withaferin A) 是从南非醉茄中提取的甾体内酯类化合物, 具有抗肿瘤活性^[46], 醉茄素 A 与萝卜硫素联合使用, 可明显降低乳腺癌细胞中 HDAC2 和 HDAC3 的蛋白表达水平, 显著增加 HAT 的活性, 增加 p21 的表达, 导致乳腺癌细胞周期阻滞和细胞凋亡^[47]。

除内源性凋亡以外, HDACs 能够调控肿瘤抑制基因表达, 通过修饰关键分子调节致癌细胞信号通路, 促进细胞凋亡。目前主要研究包括腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) /SIRT1/NF- κ B 通路, SIRT3/缺氧反应因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 信号通路。

山茱萸多糖是主要从山茱萸果肉中提取的有效成分, 具有抗肿瘤作用^[48], 郭檬檬等^[49]研究表明, 山茱萸多糖能够靶向 AMPK/SIRT1 信号通路, 降低 SIRT1 的表达, AMPK/SIRT1 通路的抑制限制了肿瘤细胞的侵袭并促进细胞凋亡, 减缓了裸鼠乳腺癌移植瘤的生长。隐丹参酮是从丹参中分离的脂溶性二萜醌类化合物, 是一种有效的抗癌剂^[50], 宋晓璐等^[51]研究证明隐丹参酮可通过调节 SIRT3/HIF-1 α 信号通

路, 增加线粒体自噬, 降低血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 显著促进 MDA-MB-231 细胞的凋亡并抑制其迁移。

2.2.2 焦亡 焦亡是一种不同于凋亡的促炎性细胞程序性死亡, 表现为 Gasdermin 蛋白介导细胞膜穿孔并释放维持在细胞质内的乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)。栀子苷是来源于栀子的环烯醚萜苷类化合物, 时延龙等^[52]通过实验证明, 乳腺癌 MCF-7 细胞在经栀子苷处理后, AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路被激活, 导致线粒体功能障碍, LDH 释放量增加, 促进细胞焦亡。值得注意的是, 肿瘤的侵袭转移能力与其恶性程度密切相关, 而中药成分对此同样具有抑制作用。

2.3 抑制肿瘤细胞的侵袭与转移

肿瘤细胞的侵袭和转移是乳腺癌恶性进展的核心环节, 其分子机制与上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 密切相关。EMT 是上皮细胞失去极性及其细胞间黏附能力, 转化为具有迁移和侵袭特性的间充质细胞的过程, 其分子特征改变包括 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 水平下降, N-钙黏蛋白 (N-cadherin) 表达上升。这一表型转换由多条信号通路协同调控, 主要包括 TGF- β 信号通路, Wnt 信号通路以及 Notch 信号通路。HDACs 在多种癌症背景下的 EMT 调控中起到关键作用, 中药活性成分能够影响乳腺癌细胞中 HDACs 的表达, 调控 EMT 相关因子, 抑制其侵袭和转移能力。

白藜芦醇是从虎杖中提取出的非类黄酮多酚类有机化合物, Wang 等^[53]研究表明, 白藜芦醇能够通过增加 SIRT3 和磷酸化 AMPK 的表达, 激活 SIRT3/AMPK 轴, 诱导乳腺癌 4T1 细胞自噬, 同时抑制 TGF- β 1 介导的乳腺癌细胞 EMT 过程, 减少乳腺癌的肺转移。莱菔硫烷 (sulforaphane, SFN) 是主要来自西兰花、芥蓝等十字花科植物的异硫氰酸酯, 谢金芳等^[54]研究发现, SFN 能够抑制 HDAC5 的活性, 导致 4T1 细胞中 E-cadherin 表达上调, N-cadherin 表达下调, 抑制乳腺癌细胞的 EMT; 同时 SFN 显著抑制 4T1 细胞在小鼠体内的成瘤性和肺转移, 下调小鼠原位肿瘤和肺转移瘤组织中的 Ki-67 阳性率。辣椒碱是辣椒中的活性成分, 在肝癌、宫颈癌、黑色素瘤多种肿瘤中显示出了抗肿瘤作用^[55], 毛岸云等^[56]发现, 辣椒碱能够抑制乳腺癌 MCF-7 细胞中 SIRT1 的表达, 降低编码基因 DNA 聚合酶 δ 催化亚基 (DNA polymerase delta catalytic subunit,

POLD1) mRNA 水平, 而 *POLD1* 基因与肿瘤的侵袭呈正相关, 达到抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭的效果。

2.4 增强化疗药物疗效

在乳腺癌的治疗中, 化疗药物长期治疗易引起耐药, 中药活性成分能够与化疗药物产生协同作用, 在减轻耐药的同时增强抗肿瘤效果, 抑制乳腺癌生长并改善预后。

山柰酚是一种广泛存在于多种中药中的黄酮类化合物, 具有抗肿瘤等作用^[57], 研究显示山柰酚与阿霉素 (doxorubicin) 联合应用, 显著抑制乳腺癌 MCF-7 细胞中的 HDAC 的活性, 降低雌激素受体 α (estrogen receptor alpha, ER α) 的表达水平, 诱导肿瘤细胞凋亡, 显著减少了阿霉素诱导的丙二醛生成并降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 炎性细胞因子水平, 在取得更好疗效的同时降低药物单独使用引起的心脏毒性^[58]。李翀瑶等^[59]研究表明, 小檗碱能够显著增加 MDA-MB-231 细胞中组蛋白 H3K56 的乙酰化水平, 提高 p300 表达, 与阿霉素联合用药后 hSIRT-2 蛋白表达下降, H3K56ac 去乙酰化, 核小体进出门户关闭, 降低基因表达, DNA 复制终止, 抑制细胞增殖, 这表明小檗碱能与较小剂量的阿霉素达到良好治疗效果, 减轻大剂量用药的不良反应。Jin 等^[60]研究发现白藜芦醇和阿霉素联合使用, 可以调节 EMT 表型和 SIRT1/ β -连环蛋白 (β -catenin) 途径降低耐药, 抑制乳腺癌阿霉素耐药细胞生长和迁移, 促进细胞凋亡。李絮等^[61]研究表明, 姜黄素能够通过增加组蛋白 H3 和 H4 的乙酰化水平, 显著上调乳腺癌 MCF-7 细胞及其多药耐药株 MCF-7/DOX 细胞中多药耐药蛋白 1 (multidrug resistance protein 1, *MDR1*) 基因的表达, 提高乳腺癌细胞对阿霉素的敏感性。

姜黄素是从姜黄中提取的多酚类化合物, 可通过多种分子机制起到抗肿瘤的作用^[62], 姜黄素与环磷酰胺或紫杉醇联合使用, 降低 HDAC1、HDAC2 的表达, 同时靶向抑制转录因子蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和 NF- κ B, 增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 克服耐药^[63]。

紫檀芪是主要来自紫檀的类白藜芦醇化合物, 具有抗肿瘤等多种功效^[64], 在 ER α 阴性的乳腺癌细胞中, 紫檀芪与白藜芦醇联合应用能够恢复 ER α 的表达, 组蛋白 H3K9 乙酰化增加, 使 ER α 依赖的他莫昔芬的细胞增殖抑制反应变得敏感, 改善 ER α 阴

性乳腺癌的化疗药物治疗效果^[65]。

Cao 等^[66]研究发现, SFN 能抑制 HDAC5 的表达, 导致赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1) 的降解, 减缓乳腺癌

的进程; 与 LSD1 抑制剂联合应用可提高 SFN 的治疗效果, 减少 SFN 在乳腺癌中非特异性副作用。

中药活性成分调控组蛋白乙酰化抗乳腺癌的作用机制见图 2 和表 2。

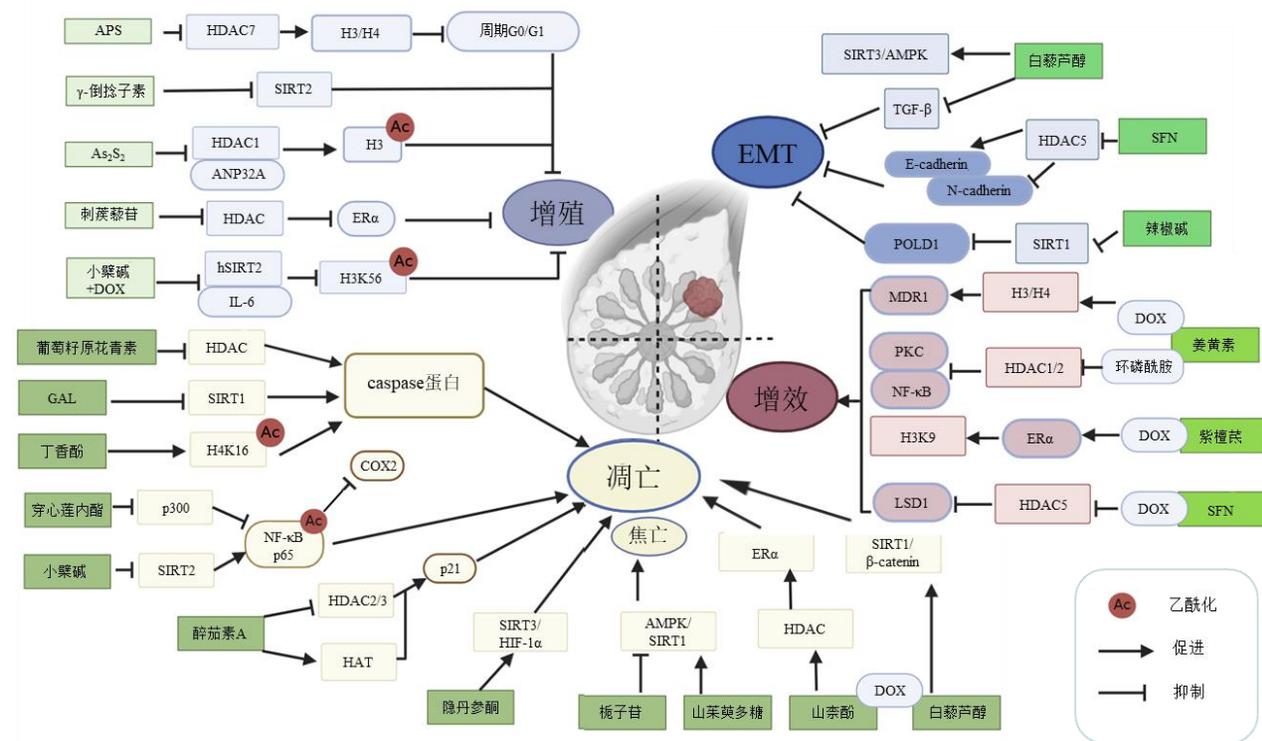


图 2 中药活性成分通过组蛋白乙酰化的抗乳腺癌作用机制

Fig. 2 Mechanism of anti-breast cancer of active components in traditional Chinese medicine through histone acetylation

3 中药及中药复方调控组蛋白乙酰化对乳腺癌发展的影响

除单一成分外, 中药及复方拥有多成分、多靶点、多途径的优势, 中药复方由多种中药配伍组成, 可以达到增效减毒的目的, 在调控组蛋白乙酰化及相关信号通路方面也展现出显著的抗乳腺癌潜力。

鼠尾草具有清热利湿、活血通经的功效, 其丙二醇提取物主要含有酚类衍生物和三萜类化合物。实验表明鼠尾草丙二醇提取物用药后大鼠肿瘤中组蛋白 H4K16 的乙酰化水平提高, H3K4 的甲基化水平降低, Bax/Bcl-2 水平升高, Caspase-3/7 激活, 诱导细胞凋亡; MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞在 G₂/M 期停滞, 小鼠 4T1 肿瘤的有丝分裂活性指数也显著降低, 说明鼠尾草丙二醇提取物在诱导细胞凋亡的同时抑制肿瘤增殖^[67]。此外, 鼠尾草酚能够促进 p300 和 PCAF 的 ROS 依赖性蛋白酶体降解, 显著降低组蛋白 H3K9/14/56 和 H4K5/16 的乙酰化水平, 在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中促进细胞自噬和凋亡^[68]; 鼠

尾草酚还能够明显抑制雌激素受体 ER-β 介导的细胞增殖, 使 MCF-7 细胞周期阻滞于 S 期, 并降低细胞周期蛋白 B1 (Cyclin B1) 的表达^[69]。

漆树富含抗氧化成分, 包括可水解鞣质、酚酸、花青素和类黄酮等, 研究表明, 漆树甲醇提取物作用于 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞后, H4K16 的乙酰化水平显著提高, 诱导了 Caspase-3/7 的表达, 促进细胞凋亡, 2 种细胞周期分别阻滞于 G₁ 期和 S 期, 抑制细胞增殖; 体外实验也表明用药后大鼠乳腺癌模型中 Caspase-3 表达增加, Bax/Bcl-2 水平提高, 线粒体膜电位以及 Ki67、CD24 的表达显著下降, 表明线粒体凋亡途径被激活, 肿瘤生长受到抑制^[70]。漆树的乙醇提取物能够显著降低 MDA-MB-231 细胞中信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、NF-κB p65 的磷酸化, 抑制下游通路促炎因子 IL-6、IL-8、TNF-α 以及转移因子基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的表达, 协同

表 2 中药活性成分调控组蛋白乙酰化治疗乳腺癌的细胞模型及作用机制

Table 2 Cell models and mechanisms of active components in traditional Chinese medicine for treating breast cancer through regulation of histone acetylation

分类	活性成分	来源	模型	作用途径	文献
单萜类	梔子苷	梔子	MCF-7 细胞	SIRT1↑, p-AMPK↑	56
二萜类	穿心莲内酯	穿心莲	MDA-MB-231 细胞、MCF-7 细胞、T47D 细胞、MDA-MB-361 细胞、BT549 细胞	p300↓, p50↓, COX-2↓, VEGF↓, Caspase-3/9↑	44
	隐丹参酮	丹参	MDA-MB-231 细胞	SIRT3↑, Parkin↑, PINK1↑, HIF-1α↓, VEGF↓	55
黄酮类	赖氨藤黄酸	藤黄	MCF-7 细胞	SIRT1↓, Caspase-3↑	49
	刺蒺藜苷	刺蒺藜	MDA-MB-231 细胞、MCF-7 细胞	HDAC↓, ERα↓	38
酚类	丁香酚	丁香	MCF-7 细胞	H4K16↑, Caspase-7↓, Caspase-3↑, Bax/Bcl-2↑	42
	姜黄素	姜黄	MCF-7 细胞、MCF-7/DOX 细胞	H3↑, H4↑, MDR1↑	65
			MDA-MB-231 细胞、MCF-7 细胞	PKC-e↓, PKCs↓, NF-κB↓	66
	山柰酚	樟树木	MCF-7 细胞	HDAC↓, Caspase-3↑, ERα↓, TNF-α↓, IL-6↓	62
生物碱	白藜芦醇	虎杖	4T1 细胞、BALB/c 移植瘤裸鼠	SIRT3↑, p-AMPK↑, TGF-β1↓	57
			MCF-7 细胞、MCF-7/ADR 细胞 MDA-MB-231 细胞	SIRT1↑, β-catenin↓	64
	葡萄籽原花青素	葡萄籽	MDA-MB-231 细胞、MCF-7 细胞	HDAC↓, Bcl-2↓, Bax↑, Bax/Bcl-2↑, DNMT↓	48
	紫檀芪	紫檀	MDA-MB-157 细胞、MCF-7 细胞	H3↑, H3K9↑, ERα↑	40
	小檗碱	黄连	MDA-MB-231 细胞	SIRT2↓, Bcl-2↓, Bax↑, p65↑, Bax/Bcl-2↑	45
多糖类			MDA-MB-231 细胞	H3K56↑, p300↑, hSIRT2↓	63
	辣椒碱	辣椒	MCF-7 细胞	SIRT1↓, POLD1↓, p125↓	60
	黄芪多糖	黄芪	MCF-7 细胞	HDAC7↓, ANP32A↓	32
异硫氰酸酯类	山茱萸多糖	山茱萸	MCF-7 细胞、BALB/c 移植瘤裸鼠	SIRT1↓, p-AMPK↓	52
	莱菔硫烷	十字花科植物	4T1 细胞、BALB/c 移植瘤裸鼠	HDAC5↓, E-cadherin↑, N-cadherin↓, Ki-67↓	58
甾体内酯类	醉茄素 A	南非醉茄	MDA-MB-231 细胞、MCF-7 细胞	HDAC2↓, HDAC3↓, HAT↑, H3K4me↑, p21↑	51
咕吨酮类	γ-倒捻子素	山竹果壳	MDA-MB-231 细胞、MCF-7 细胞	SIRT2↓, α-tubulin↑	34
无机化合物	二硫化二砷	雄黄	MCF-10A 细胞、MDA-MB-231 细胞、BT-549 细胞	ANP32A↓, SET↓, HDAC1↓	36

抑制三阴性乳腺癌的生长、侵袭和转移^[71]。

西黄丸由牛黄、麝香、乳香、没药组成，目前临床用于治疗乳腺癌、结肠癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤，吴海滨等^[72]研究发现，西黄丸呈剂量相关性地抑制 MDA-MB-231 细胞及裸鼠移植瘤中 SIRT1、SOX2 蛋白表达，抑制 SIRT1/SOX2 信号通路的活性，从而降低 MMP-2、MMP-9 等表达，抑制细胞增殖、迁移、侵袭及裸鼠体内移植瘤的生长。同时，西黄丸含药血清可以减少炎症因子 COX-2、TNF-α 的转录，有效地抑制 MDA-MB-231 细胞增殖^[73]。

西黄丸还能通过上调促凋亡基因 Bax 及 Caspase-3 表达，激活线粒体凋亡途径^[74]，并依赖含药血清增强 TP53 介导的凋亡信号，促进 Bax 向线粒体转移^[75]，诱导乳腺癌 MDA-MB-435 细胞程序性死亡。西黄丸中的活性成分如乳酸酸类、槲皮素等协同靶向调控 TNBC 细胞中 PI3K/Akt/mTOR、HIF-1、Wnt 等关键信号通路，显著下调 Notch1、β-catenin 和 c-myc 基因的表达，破坏肿瘤细胞增殖与存活的核心调控网络，抑制 TNBC 细胞增殖、迁移并诱导凋亡^[76]。此外，西黄丸能够靶向 Wnt/β-catenin 通路

逆转 EMT 进程，上调 E-cadherin 并抑制 β -catenin 核转位，从而削弱肿瘤迁移能力^[77]；与阿霉素联用后^[78]，西黄丸进一步抑制 Wnt/ β -catenin 通路蛋白水平，显著提升 IL-6、IL-2 及 γ 干扰素（interferon- γ ，IFN- γ ）等免疫因子表达，抑制乳腺癌移植瘤增长。

五子衍宗丸是由枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、车前子组成的复方制剂，具有补肾益精的功效。付婷婷等^[79]研究发现，在乳腺癌相关性疲劳模型中，五子衍宗丸与紫杉醇联合用药后，SIRT1 蛋白表达水平降低，PI3K 和 p53 蛋白表达明显上调，PI3K 表达增加促使磷酸肌醇依赖性激酶（phosphoinositide-dependent kinase，PDK）酶活化，并通过 Akt 信号通路促进细胞糖脂代谢过程的发生，p53 蛋白表达的上调能促进糖酵解过程的发生，提高小鼠肝脏及骨骼肌中糖原含量，延长力竭时间，影响乳腺癌的能量代谢，达到抑制肿瘤细胞增殖并缓解乳腺癌相关性疲劳的效果，改善预后。五

子衍宗丸与紫杉醇合用能够提高乳腺癌荷瘤小鼠肌肉超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性并降低其丙二醛（malondialdehyde，MDA）浓度，增强抗氧化防御的同时抑制脂质过氧化，避免氧化应激损伤，提高乳腺癌的化疗敏感性、减轻化疗相关性疲劳^[80]。

中药及复方调控组蛋白乙酰化抗乳腺癌的作用机制见图 3 和表 3。

4 讨论

乳腺癌是一种在组织学、遗传学和预后上具有显著异质性的疾病，随着对表观遗传机制的深入研究，乳腺癌发生的不同分子机制被揭示。现阶段的研究表明 HAT 和 HDAC 在乳腺癌中常过表达，与乳腺癌的增殖、转移、耐药、预后等密切相关；其中 GCN5、HDAC1、HDAC3 和 SIRT3 等组蛋白乙酰化调控因子通过影响癌细胞增殖相关基因的表达参与乳腺癌进程，SIRT1 能够刺激乳腺癌细胞凋

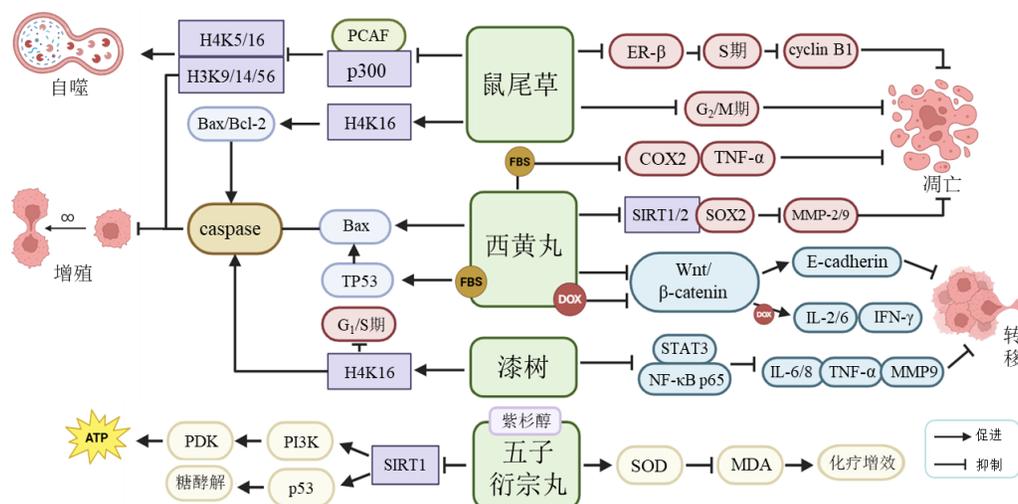


图 3 中药及复方通过组蛋白乙酰化抗乳腺癌的作用机制

Fig. 3 Mechanism of traditional Chinese medicine and compound formulations against breast cancer through histone acetylation

表 3 中药及复方通过调控组蛋白乙酰化治疗乳腺癌的细胞模型及其作用机制

Table 3 Cell models and mechanisms of traditional Chinese medicine and compound formulations for treating breast cancer through regulation of histone acetylation

中药及复方	组成	模型	作用途径	文献
鼠尾草		MDA-MB-231 细胞、MCF-7 细胞、SD 大鼠	H4K16 \uparrow , Bax/Bcl-2 \uparrow , Caspase-3 \uparrow , TNF- α \downarrow , IL-6 \downarrow , ER- β \downarrow , Cyclin B1 \downarrow	68-70
漆树		MDA-MB-231 细胞、SD 大鼠	H4K16 \uparrow , cleaved Caspase-3 \uparrow , Bax/Bcl-2 \uparrow , Ki67 \downarrow , CD24 \downarrow , STAT3 \downarrow p65 \downarrow	71
五子衍宗丸	枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、车前子	MCF-7 细胞、BALB/c 移植瘤裸鼠	SIRT1 \downarrow , PIK3 \uparrow , p53 \uparrow	76-77
西黄丸	牛黄、麝香、乳香、没药	MDA-MB-231 细胞	SIRT2 \downarrow , SOX2 \downarrow , MMP-2 \downarrow , MMP-9 \downarrow , PCNA \downarrow , E-cadherin \uparrow	72-75

亡, IIa 类 HDACs 的异常表达可介导化疗耐药, HATs、I类和IV类的 HDACs 表达变化能够影响乳腺癌预后, 为靶向治疗提供了分子依据。目前大多数研究聚焦于 HDACs 调控, 尤其是I类、IIa 类和 SIRT6 家族, 这从侧面说明了 HDACs 可能对乳腺癌发展的影响更为显著。

在对中药抗肿瘤作用机制的研究中发现, 中药活性成分及复方能够调控 HAT 和 HDAC, 影响组蛋白乙酰化水平, 进而影响增殖、侵袭、凋亡、耐药等相关基因的转录, 发挥抗乳腺癌的作用。无论是单独应用还是联合化疗药物使用, 中药通过调控组蛋白乙酰化途径防治乳腺癌, 都展现出了良好的应用前景和研究价值。

然而, 现有的研究多是中药活性成分对组蛋白乙酰化修饰的调控, 相关的中药复方研究较少; 且多集中在对单一 HAT 或 HDAC 的影响, 忽视了 HATs 和 HDACs 相互之间存在动态变化, 以及组蛋白乙酰化修饰与其他表观遗传修饰方式间可能存在相互作用的因素; 在研究手段上也较为单一, 对 HAT 或 HDAC 下游调控基因及机制研究不够深入, 导致证据不充分; 并且偏重实验研究, 而对组蛋白乙酰化修饰具有的中医理论内涵研究较少。乳腺癌的表观遗传异质性为中西医结合提供了独特切入点, 中药复方具有整体调节的优势, 在整体观念和辨证论治的基本原则下, 通过多途径、多靶点协同作用, 能够对每位患者进行个体化治疗, 在乳腺癌的防治中发挥更为显著的效果。

未来的研究应致力于: (1) 融合中医药理论与现代医学, 中医“辨证论治”强调个体化诊疗, 而乳腺癌的分子分型如 luminal A/B、HER2 阳性、三阴性乳腺癌等也正逐步向表观遗传亚型细化, 可以采用单细胞表观组学、空间代谢组学技术, 解析“气滞血瘀”“阴虚火旺”等证型患者乳腺癌组织及外周血的 H3K27ac、H4K16ac 等表观特征, 建立证候特异性的表观标记物。(2) 利用药理学和人工智能技术, 构建“复方多成分-多靶点-表观通路”的动态网络模型。例如, 整合西黄丸中牛黄、麝香等成分的表观调控研究, 模拟其对乳腺癌细胞增殖、转移的协同抑制效应, 并通过体外类器官模型验证预测结果, 为复方优化提供理论依据。(3) 建立复方成分-表观靶点-药效活性的定量关系, 制定基于表观调控效价的质控标准, 开展多中心临床试验, 以表观标志物为分层因素评估复方在特定亚群

中的疗效优势。通过上述策略, 中药复方有望在表观遗传调控层面实现多靶点协同、动态平衡以及个体化的治疗模式, 为乳腺癌的中西医结合精准治疗提供新路径。

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] 徐兵河. 乳腺癌靶向治疗的临床进展和未来[J]. *中国肿瘤临床*, 2017,44(13):625-629.
- [3] 李小凤, 李喜香, 慧慧荣, 等. 黄芪及活性成分治疗乳腺癌的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(24): 8622-8631.
- [4] Farsetti A, Illi B, Gaetano C. How epigenetics impacts on human diseases [J]. *Eur J Intern Med*, 2023, 114: 15-22.
- [5] Idrissou M, Boisnier T, Sanchez A, et al. TIP60/P400/H4K12ac plays a role as a heterochromatin back-up skeleton in breast cancer [J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2020, 17(6): 687-694.
- [6] Shetty M G, Pai P, Deaver R E, et al. Histone deacetylase 2 selective inhibitors: A versatile therapeutic strategy as next generation drug target in cancer therapy [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105695.
- [7] 刘谦, 瞿菲, 李薇. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在乳腺癌的治疗进展 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2024, 44(2): 281-286.
- [8] 陈成, 王昶鸿, 姚德蛟. 基于“以通为用”理论探讨乳腺癌治疗思路 [J]. *中医肿瘤学杂志*, 2019, 1(5): 6-8.
- [9] 温晓梨, 蔡芳燕, 程碧婷, 等. 中医药防治乳腺癌的药理作用机制研究进展 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*. [2025-01-29]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250129>.
- [10] 朱世杰, 陈武进. 中西医整合乳腺癌长期用药专家共识 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2024, 31(13): 785-799.
- [11] Shvedunova M, Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(5): 329-349.
- [12] Guo P P, Chen W Q, Li H Y, et al. The histone acetylation modifications of breast cancer and their therapeutic implications [J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(4): 807-813.
- [13] Zhao L M, Pang A X, Li Y C. Function of GCN5 in the TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3955-3963.
- [14] Li L L, Liu B W, Zhang X D, et al. The oncoprotein HBXIP promotes migration of breast cancer cells via GCN5-mediated microtubule acetylation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(3): 720-725.
- [15] He H P, Wang D D, Yao H L, et al. Transcriptional factors p300 and MRTF—A synergistically enhance the expression of migration-related genes in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 813-820.
- [16] Tang Z H, Ding S J, Huang H L, et al. HDAC1 triggers the

- proliferation and migration of breast cancer cells via upregulation of interleukin-8 [J]. *Biol Chem*, 2017, 398(12): 1347-1356.
- [17] Darvishi N, Rahimi K, Mansouri K, et al. miR-646 prevents proliferation and progression of human breast cancer cell lines by suppressing HDAC2 expression [J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 53: 101649.
- [18] Wei H R, Ma W H, Lu X F, et al. KDELR2 promotes breast cancer proliferation via HDAC3-mediated cell cycle progression [J]. *Cancer Commun*, 2021, 41(9): 904-920.
- [19] Trapani D, Esposito A, Criscitiello C, et al. Entinostat for the treatment of breast cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, 26(8): 965-971.
- [20] Chiu C F, Chin H K, Huang W J, et al. Induction of apoptosis and autophagy in breast cancer cells by a novel HDAC8 inhibitor [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 824.
- [21] Pidugu V R, Yarla N S, Bishayee A, et al. Novel histone deacetylase 8-selective inhibitor 1,3,4-oxadiazole-alanine hybrid induces apoptosis in breast cancer cells [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(11): 1394-1403.
- [22] Yu S L, Lee D C, Son J W, et al. Histone deacetylase 4 mediates SMAD family member 4 deacetylation and induces 5-fluorouracil resistance in breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3): 1293-1300.
- [23] Xue Y, Lian W W, Zhi J Q, et al. HDAC5-mediated deacetylation and nuclear localisation of SOX9 is critical for tamoxifen resistance in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(12): 1039-1049.
- [24] Wu M Y, Fu J J, Xiao X L, et al. miR-34a regulates therapy resistance by targeting HDAC1 and HDAC7 in breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(2): 311-319.
- [25] Fermento M E, Gandini N A, Salomón D G, et al. Inhibition of p300 suppresses growth of breast cancer. Role of p300 subcellular localization [J]. *Exp Mol Pathol*, 2014, 97(3): 411-424.
- [26] Hsieh C L, Ma H P, Su C M, et al. Alterations in histone deacetylase 8 lead to cell migration and poor prognosis in breast cancer [J]. *Life Sci*, 2016, 151: 7-14.
- [27] Huang Y X, Jian W, Zhao J Y, et al. Overexpression of HDAC9 is associated with poor prognosis and tumor progression of breast cancer in Chinese females [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 2177-2184.
- [28] Cassetta L, Pollard J W. Repolarizing macrophages improves breast cancer therapy [J]. *Cell Res*, 2017, 27(8): 963-964.
- [29] Yang X, Cui X Q, Wang G, et al. HDAC inhibitor regulates the tumor immune microenvironment via pyroptosis in triple negative breast cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(9): 1800-1813.
- [30] Zeleke T Z, Pan Q F, Chiuzan C, et al. Network-based assessment of HDAC6 activity predicts preclinical and clinical responses to the HDAC6 inhibitor ricoinostat in breast cancer [J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(2): 257-275.
- [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] 李玲, 韦忠琼, 周梅, 等. 基于网络药理学预测 γ -倒捻子素治疗肝癌的分子机制 [J]. *广西中医药大学学报*, 2023, 26(5): 94-99.
- [33] Yeong K Y, Khaw K Y, Takahashi Y, et al. Discovery of gamma-mangostin from *Garcinia mangostana* as a potent and selective natural SIRT2 inhibitor [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 94: 103403.
- [34] 王春晖, 楚爱景, 朱振宇, 等. 雄黄外用对三阴性乳腺癌上皮间质转化的调控作用研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(11): 1027-1034.
- [35] 孙杰杰, 张素峰, 王曼曼, 等. 雄黄主要成分 As₂S₂ 通过“ANP32A-INHAT-H3 乙酰化”轴抑制三阴性乳腺癌细胞增殖、迁移的表观遗传调控机制 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2024, 43(3): 86-92.
- [36] 王荣华. 中药刺蒺藜及刺蒺藜苷抗乳腺癌作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [37] 朱丽云, 张春苗, 高永生, 等. 抗癌活性植物精油的主要功效成分及作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(6): 1229-1239.
- [38] Kubatka P, Uramova S, Kello M, et al. Antineoplastic effects of clove buds (*Syzygium aromaticum* L.) in the model of breast carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11): 2837-2851.
- [39] 江楠, 马欣. 近 20 年穿心莲内酯的药理作用研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(12): 203-208.
- [40] Peng Y L, Wang Y, Tang N, et al. Andrographolide inhibits breast cancer through suppressing COX-2 expression and angiogenesis via inactivation of p300 signaling and VEGF pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 248.
- [41] 孙强, 何曼, 张梦, 等. 小檗碱抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(2): 603-612.
- [42] 秦田, 杨宇石, 尹明英. 小檗碱通过 SIRT2 介导 NF- κ B 乙酰化对三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡的影响 [J]. *贵州医科大学学报*, 2024, 49(5): 658-664.
- [43] 张丹丹, 胡书群, 杨荣礼, 等. 葡萄籽原花青素对小鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中成药*, 2023, 45(3): 955-960.
- [44] Gao Y F, Tollefsbol T O. Combinational proanthocyanidins and resveratrol synergistically inhibit human breast cancer cells and impact epigenetic-mediating machinery [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2204.
- [45] 魏洁, 李开济, 魏静波, 等. 赖氨酸黄酸对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和凋亡的影响及其作用机制 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2015, 41(3): 476-480.
- [46] 王番, 宋颖, 贾艳艳, 等. 醉茄素 A 药理活性研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(14): 1714-1718.
- [47] Royston K J, Paul B, Nozell S, et al. Withaferin A and sulforaphane regulate breast cancer cell cycle progression through epigenetic mechanisms [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 368(1): 67-74.
- [48] 张月明, 罗雅琴, 张玉梅, 等. 山茱萸提取物抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(6): 3010-3013.
- [49] 郭檬檬, 应语, 陈海东, 等. 山茱萸多糖对乳腺癌 MCF-7 细胞的影响及其通过调控 AMPK/SIRT1 通路的

- 作用机制研究 [J]. 江苏中医药, 2024, 56(7): 68-72.
- [50] 廖江龙, 范子祥, 孟秋月, 等. 丹参活性成分抗肿瘤分子机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(18): 6402-6415.
- [51] 宋晓璐, 乐翊飞, 卢德赵. 隐丹参酮通过调节 SIRT3/HIF-1 α 信号轴和线粒体自噬抑制 MDA-MB-231 细胞增殖迁移的研究 [J]. 中药材, 2020, 43(1): 193-196.
- [52] 时延龙, 周鹏, 王雪凯, 等. 槲子昔通过 AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路调节乳腺癌细胞增殖、凋亡和侵袭 [J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(11): 1700-1705.
- [53] Wang J, Huang P, Pan X F, et al. Resveratrol reverses TGF- β 1-mediated invasion and metastasis of breast cancer cells via the SIRT3/AMPK/autophagy signal axis [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(1): 211-230.
- [54] 谢金芳, 曹春雨, 任雪, 等. 萝卜硫素对小鼠乳腺癌 4T1 细胞上皮-间质转化、增殖和迁移的影响研究 [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(7): 605-615.
- [55] 陈茂剑, 蒋玮, 覃庆洪, 等. 辣椒碱抗肿瘤作用分子机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 100-108.
- [56] 毛岸云, 陈茂剑, 覃庆洪, 等. 辣椒碱通过下调 SIRT1 表达乳腺癌 MCF-7 细胞的迁移和侵袭 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 94-99.
- [57] 李鹰飞, 曾世彬, 邱华平, 等. 山奈酚对乳腺癌细胞增殖及诱导凋亡的作用研究及机制 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3679-3682.
- [58] 杜新峰, 高洁, 张浩. 山奈酚增强阿霉素在乳腺癌模型中的抗癌作用 [J]. 解剖学杂志, 2022, 45(2): 135-141.
- [59] 李翀瑶, 杨宇石, 孙紫君, 等. 小檗碱增加乳腺癌细胞对阿霉素药物敏感作用的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(20): 3557-3561.
- [60] Jin X X, Wei Y Z, Liu Y S, et al. Resveratrol promotes sensitization to Doxorubicin by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and modulating SIRT1/ β -catenin signaling pathway in breast cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(3): 1246-1257.
- [61] 李絮, 代谊, 黄家凤, 等. 姜黄素通过调控组蛋白乙酰化修饰上调乳腺癌 MCF-7 和 MCF-7/DOX 细胞中 MDR1 表达 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(5): 512-517.
- [62] 管红婷, 余成浩. 姜黄素抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4): 143-151.
- [63] Royt M, Mukherjee S, Sarkar R, et al. Curcumin sensitizes chemotherapeutic drugs via modulation of PKC, telomerase, NF- κ B and HDAC in breast cancer [J]. *Ther Deliv*, 2011, 2(10): 1275-1293.
- [64] 张晓雁, 张娇, 徐丽群, 等. 紫檀芪抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(12): 931-936.
- [65] Kala R, Tollefsbol T O. A novel combinatorial epigenetic therapy using resveratrol and pterostilbene for restoring estrogen receptor- α (ER α) expression in ER α -negative breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155057.
- [66] Cao C Y, Wu H, Vasilatos S N, et al. HDAC5-LSD1 axis regulates antineoplastic effect of natural HDAC inhibitor sulforaphane in human breast cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(6): 1388-1401.
- [67] Kubatka P, Mazurakova A, Koklesova L, et al. *Salvia officinalis* L. exerts oncostatic effects in rodent and *in vitro* models of breast carcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1216199.
- [68] Alsamri H, Hasasna H E, Baby B, et al. Carnosol is a novel inhibitor of p300 acetyltransferase in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 664403.
- [69] [69] 周慧灵, 蒋萍, 梁婉娴, 等. ER 介导鼠尾草酚抑制乳腺癌细胞 MCF-7 增殖效应的分子机制研究 [J]. 环球中医药, 2018, 11(7): 995-999.
- [70] Kubatka P, Kello M, Kajo K, et al. *Rhus coriaria* L. (Sumac) demonstrates oncostatic activity in the therapeutic and preventive model of breast carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 183.
- [71] El Hasasna H, Saleh A, Al Samri H, et al. *Rhus coriaria* suppresses angiogenesis, metastasis and tumor growth of breast cancer through inhibition of STAT3, NF κ B and nitric oxide pathways [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21144.
- [72] 吴海滨, 马志强, 李帅, 等. 基于 SIRT1/SOX2 信号通路探究西黄丸抗乳腺癌作用及机制 [J]. 天津中医药, 2023, 40(6): 775-781.
- [73] 何丽娟, 王煜炜, 张京彦, 等. 西黄丸含药血清对三阴性乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 细胞增殖、凋亡、迁移的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 463-466.
- [74] 张晓笛, 何丽娟, 陈会丛, 等. 西黄丸对乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤组织凋亡及相关因子表达的影响 [J]. 中医药导报, 2021, 27(6): 1-4.
- [75] 何丽娟, 李晋生, 陈霞, 等. 西黄丸含药血清对人乳腺癌细胞株 MDA-MB-435 和 MCF-7 细胞增殖的影响 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2784-2788.
- [76] Yang K L, Zeng L T, Ge A Q, et al. Exploring the regulation mechanism of Xihuang pill, *Olibanum* and β -boswellic acid on the biomolecular network of triple-negative breast cancer based on transcriptomics and chemical informatics methodology [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 825.
- [77] 翁洁琼, 卢雯平, 崔莎莎, 等. 基于 Wnt/ β -catenin 通路探讨西黄丸对三阴乳腺癌细胞 4T1 增殖及干性成球能力的影响 [J]. 北京中医药, 2021, 40(9): 968-972.
- [78] 张佳琦, 陈宏月, 顾媛媛, 等. 西黄丸对乳腺癌小鼠 Wnt/ β -catenin 通路的调节及化疗增敏作用 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(13): 3240-3245.
- [79] 付婷婷, 李嘉, 王昌俊, 等. 五子衍宗丸干预 SIRT1 信号通路调节肿瘤相关性疲劳的机制研究 [J]. 中药材, 2017, 40(11): 2657-2662.
- [80] 欧阳明子, 谭为, 刘艳艳, 等. 五子衍宗丸对小鼠乳腺癌化疗敏感性及相关性疲劳的干预作用 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(11): 1744-1747.

[责任编辑 潘明佳]