

中药治疗乳腺癌的药理作用机制和临床应用研究进展

鲍敏*, 陈群, 赵森

安徽第二医学院, 安徽 合肥 230601

摘要: 乳腺癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤, 其发病率呈现上升趋势。尽管手术、放疗、化疗、靶向治疗等手段使患者生存率得到提高, 但往往伴随着一些不良反应, 影响患者的生活质量。中药作为我国传统医学的瑰宝, 在乳腺癌防治中发挥着独特的作用。其不仅显著抑制乳腺癌的发展, 还改善患者的免疫功能, 且不良反应相对较少。通过对中药在乳腺癌治疗领域的最新实验研究与临床研究成果进行系统梳理, 内容涵盖经典复方中药在治疗乳腺癌中的最新进展, 中药活性成分抑制乳腺癌细胞周期、促进细胞凋亡、诱导细胞自噬和铁死亡等抗癌作用机制, 以及抑制乳腺癌转移、调节宿主免疫力的机制, 为实现中医治疗与常规治疗的协同增效、改善乳腺癌患者的预后提供科学依据。

关键词: 中药; 乳腺癌; 生物活性成分; 逍遥散; 冬凌草甲素; 人参皂苷; 淫羊藿苷; 甘西鼠尾新酮 A

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)21-7983-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.027

Research progress on pharmacological mechanism and clinical application of traditional Chinese medicine in treatment of breast cancer

BAO Min, CHEN Qun, ZHAO Sen

Anhui Institute of Medicine, Hefei 230601, China

Abstract: Breast cancer is the most common malignant tumor among women worldwide, and its incidence is on the rise. Although surgery, radiotherapy, chemotherapy and targeted therapy have improved the survival rate of patients, they often come with some adverse reactions, which affect the quality of life of patients. Traditional Chinese medicine (TCM) plays a unique role in prevention and treatment of breast cancer. It not only significantly inhibits the development of breast cancer but also improves the immune function of patients, and has relatively fewer adverse reactions. Through a systematic review of the latest experimental research and clinical research results of TCM in the field of breast cancer treatment, the content covers the latest progress of classic TCM compound prescriptions in treatment of breast cancer, the anti-cancer mechanisms of TCM active ingredients such as inhibiting the cell cycle of breast cancer cells, promoting cell apoptosis, inducing autophagy and ferroptosis, as well as inhibiting the metastasis of breast cancer and regulating the host immunity, providing scientific basis for achieving the synergistic effect of TCM treatment and conventional treatment and improving the prognosis of breast cancer patients.

Key words: traditional Chinese medicine; breast cancer; bioactive components; Xiaoyao San; oridonin; ginsenoside; icariin; neoprzewaquinone A

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤。根据世界卫生组织统计数据, 2022 年全球新增女性乳腺癌病例达 230 万例, 死亡病例为 67 万例, 占癌症相关死亡总数的 6.9%^[1]。乳腺癌包含多种亚型, 根据癌细胞侵袭周围组织的程度及远处转移的可能性, 乳腺癌可分为浸润性小叶癌、浸润性导管癌和非浸润性导管原位癌 3 大主要类型。基于雌激素受体 (estrogen

receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 和核抗原 Ki-67 的表达情况, 临床上将乳腺癌分为 luminal A 型、luminal B 型、HER2 阳性型和三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 型 4 种^[2]。目前, 乳腺癌的治疗方案包括手术、放疗、化疗、靶向治疗

收稿日期: 2025-06-10

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重大项目 (KJ2019ZD73); 安徽省高校优秀青年骨干人才项目 (gxgwx2019068)

*通信作者: 鲍敏, 博士, 副教授, 从事药理学、肿瘤分子生物学研究。E-mail: baomin7156@163.com

和内分泌治疗等。这些方法主要通过消除肿瘤并阻断特定过程中的转移来发挥作用,但由于肿瘤生物学的复杂性、治疗不良反应、患者个体差异、耐药等因素,治疗仍存在局限性。因此,探寻更为有效且毒性更低的乳腺癌治疗方案,已成为当前亟待攻克的重要课题。

近年来,中医药凭借其显著的低毒性和治疗潜能,在抗肿瘤领域受到广泛关注。中国对乳腺疾病记载最早始于公元前 1400—1100 年的甲骨文;乳腺疾病治疗方法首见于西汉初期的《五十二病方》;作为中医理论奠基之作的《黄帝内经》记载类似乳腺癌症状,通过“乳岩”“石瘕”等病证描述,部分经典名方在中医“乳岩”(对应现代乳腺癌)治疗中沿用已久,系统阐述了其病因病机与防治思想^[3-4]。随着中医药发展,乳腺癌治疗策略逐步规范并完善。唐宋时期,医家开始运用方剂治疗乳腺疾病,如《千金要方》《外台秘要》等医籍中记载了众多治疗乳癖、乳痛的方剂^[5]。梳理古籍发现,乳腺癌患者常表现出气滞血瘀等复杂证候,中医治疗融合“扶正”与“祛邪”原则,“祛邪”诱导癌细胞死亡、抑制增殖转移,“扶正”增强人体正气提升免疫,与现代肿瘤学组合疗法异曲同工。治疗时强调分阶段、因证施治。预防阶段,中药方剂调理,改善机体内环境,降低乳腺癌发生风险。早期急性期,中医协同手术等治疗巩固疗效;中期巩固期,调理体质降低复发转移风险;晚期姑息期,控制进展、缓解症状、延长生存期和提高生活质量^[6]。中医分期治疗精髓是“证候辨证与病机辨证结合”,各阶段采用个性化组合疗法。随着实验研究与临床研究不断深入,中医药的治疗机制逐渐得以揭示。这不仅为中医药治疗乳腺癌提供了科学依据,也为新型抗癌药物的研发提供了全新思路,更为中医药的国际化发展奠定了基础。

1 中药复方治疗乳腺癌的相关研究

中药复方具有多靶点、多途径的综合治疗优势。通过君臣佐使的配伍原则,将多种具有抗肿瘤活性的中药成分有机结合,形成协同增效的治疗体系。临床上常用于乳腺癌的防治,常用复方包括疏肝解郁类、扶正固本类、益气补血类、解毒散结类、以毒攻毒类等。

1.1 疏肝解郁类

逍遥散作为经典的疏肝解郁类复方,源自宋代《太平惠民和剂局方》,由柴胡、当归、白芍、白术、

茯苓、甘草、薄荷、生姜组成,具有疏肝解郁、养血健脾之功效^[7]。现代药理学研究表明,逍遥散在乳腺癌治疗中展现出多方面的作用。乳腺癌的发生发展与雌激素水平异常密切相关,逍遥散可通过调节 ER 信号通路,抑制乳腺癌细胞增殖。同时,逍遥散还具有抗抑郁作用。乳腺癌患者在患病过程中,往往承受着巨大的心理压力,容易出现抑郁、焦虑等不良情绪,而这些不良情绪又会进一步影响患者的免疫功能和病情进展。逍遥散的疏肝解郁功效可有效改善患者的心理状态,缓解抑郁情绪,间接提高患者的生活质量和对治疗的耐受性。多项临床研究表明,逍遥散联合化疗可有效缓解化疗引起的不良反应,显著降低恶心呕吐发生率,减轻乳腺癌患者的癌相关疲劳,并增强机体免疫功能。一项纳入 1 207 例患者的 17 项随机对照试验的 Meta 分析显示,与单独化疗相比,改良逍遥散联合化疗可以提高治疗实体瘤的短期疗效比值,并大幅度提高患者的生活质量,减轻临床症状,缓解抑郁中位数差值^[8]。

1.2 扶正固本类

扶正消瘤汤最早见于清代医家所著的医籍之中,后经不断传承与发展,形成了具有特色的抗癌复方。此汤剂以扶正培本为主要原则,含西洋参、冬虫夏草、藏红花、灵芝、法半夏、莪术、半枝莲、仙鹤草、壁虎、斑蝥、鳖甲等药材,主要功效为补气养阴、健脾益胃、活血消肿^[9]。研究发现扶正消瘤汤能够通过多途径、多靶点发挥抗乳腺癌作用。一方面,该方可调节机体免疫功能,增强 T 淋巴细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞的活性,提高机体对肿瘤细胞的杀伤能力;另一方面,其可通过抑制肿瘤血管生成,阻断肿瘤营养供应,从而抑制肿瘤的生长和转移。在乳腺癌患者化疗后的辅助治疗中,该方剂展现出显著且广泛的临床价值^[10]。一项纳入 1 258 例参与者,包含 15 项研究的系统研究显示,与接受标准化全麻黄汤联合治疗的患者相比,使用扶正消瘤汤的患者临床缓解率显著提高。该方剂能降低肿瘤标志物糖类抗原 15-3(carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)的水平。此外,扶正消瘤汤在预防乳腺癌术后复发和转移方面也表现出一定的优势,为乳腺癌的长期管理提供了新的治疗策略^[11]。

艾迪注射液是一种由斑蝥、人参、黄芪、刺五

加等中药提取制成的复方制剂,具有扶正固本、增强免疫功能等功效。在乳腺癌治疗中,艾迪注射液通过多途径、多靶点发挥抗肿瘤作用。现代研究表明,艾迪注射液中的活性成分能够诱导乳腺癌细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖,同时调节机体免疫功能,增强 T 淋巴细胞、NK 细胞的活性,提高机体对肿瘤细胞的杀伤能力^[12]。艾迪注射液联合化疗治疗乳腺癌,能够显著减轻化疗引起的骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应,提高患者的耐受性和生活质量^[13]。一项纳入 1 449 例乳腺癌患者、涉及 20 项随机对照试验的 Meta 分析表明,将艾迪注射液与化疗联合使用,缓解率和卡诺夫斯基功能状态 (Karnofsky performance status, KPS) 评分改善率显著优于单独化疗组,提高患者的生活质量^[14]。此外,艾迪注射液在改善乳腺癌患者精神倦怠、身体乏力、少气懒言等气虚症状方面也具有显著效果,有助于提高患者的整体健康状况,还能调节患者体内激素水平,改善内分泌环境,对激素受体阳性的乳腺癌患者具有较好的辅助治疗作用^[15]。

1.3 益气补血类

八珍汤作为经典的补益气血类复方,出自元代《瑞竹堂经验方》,由人参、白术、茯苓、甘草、当归、川芎、白芍、熟地黄 8 味药组成,具有补气活血的功效^[16]。现代药理研究证实,八珍汤可通过升高机体红细胞、白细胞及血小板数量,增强骨髓造血功能,改善乳腺癌患者化疗后气血亏虚状态。其含有的多糖类成分能激活巨噬细胞和树突状细胞,调节辅助性 T 细胞 1 型 (T helper cell type 1, Th1) /Th2 平衡,增强机体抗肿瘤免疫应答^[17-18]。一项纳入 922 例乳腺癌患者的 Meta 分析结果表明,与单用化疗放疗相比,联合使用八珍汤的方案能显著提升治疗效果,同时降低骨髓抑制的发生率,患者的白细胞、中性粒细胞和血小板计数均显著高于仅接受放疗的患者^[19-20]。

1.4 解毒散结类

解毒散结汤最早见于明代医籍记载,是解毒散结类复方的典型代表。此汤剂以清热解毒、散结消痈为主要治疗原则,常包含蒲公英、紫花地丁、夏枯草、猫爪草、半枝莲、白花蛇舌草等具有清热解毒、散结消肿功效的中药材^[21]。现代药理学研究表明,解毒散结汤中的活性成分能够直接抑制乳腺癌细胞的增殖,诱导其凋亡,并可通过调节肿瘤微环境,抑制肿瘤血管生成,从而阻断肿瘤的营养供应

和转移途径。在临床上,解毒散结汤常被用于乳腺癌的辅助治疗,与手术、化疗或放疗等常规治疗方法联合使用,可显著增强治疗效果,减轻治疗引起的不良反应,提高患者的生活质量。多项临床研究显示,解毒散结汤能够降低乳腺癌患者的肿瘤标志物水平,如 CEA 和 CA15-3 等,显示出其在抑制肿瘤生长和转移方面的潜力。此外,该方剂还能调节患者的免疫功能,增强机体对肿瘤细胞的杀伤能力,为乳腺癌的综合治疗提供了新的选择^[22]。

西黄丸源自清代医家王洪绪所著的《外科全生集》,由牛黄、麝香、乳香、没药 4 味药组成,具有解毒散结、消肿止痛之功效^[23]。西黄丸在乳腺癌治疗中展现出独特的优势,现代药理研究揭示其可通过多机制发挥抗癌作用。一方面,西黄丸中的活性成分能直接抑制乳腺癌细胞的增殖,诱导细胞周期阻滞,促使癌细胞发生凋亡;另一方面,它还能调节机体免疫功能,增强免疫细胞对肿瘤细胞的识别和杀伤能力^[24]。临床实践表明,西黄丸联合常规治疗可显著提高乳腺癌患者的临床疗效,减轻化疗和放疗带来的不良反应,如恶心、呕吐、骨髓抑制等,提高患者的生活质量。一项纳入 26 项随机对照试验、涉及 2 272 例患者的 Meta 分析评估了西黄丸作为乳腺癌辅助治疗的疗效与安全性。结果显示,西黄丸联合化疗或内分泌治疗均可有效抑制肿瘤进展,同时显著改善患者生活质量,还可调节 T 细胞中 CD3⁺亚群与 CD4⁺亚群的比值,增强机体免疫能力。此外,西黄丸与化疗联用能够降低患者肿瘤标志物水平,如 CA125、CA15-3、CEA 等,降低患者肿瘤复发及转移率,提升 5 年生存率^[25]。

复方苦参注射液由苦参、白土苓等中药提取而成,具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛等功效。以苦参为主要成分的复方制剂,在乳腺癌的治疗中,复方苦参注射液通过多途径发挥抗肿瘤作用^[26]。一方面,其含有的苦参碱等活性成分能够直接抑制乳腺癌细胞的增殖,诱导细胞凋亡,阻断细胞周期进程;另一方面,该注射液还能调节机体免疫功能,增强免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用,提高机体的抗肿瘤免疫应答^[27]。一项纳入 2 556 例乳腺癌患者、30 项随机对照试验的 Meta 分析显示复方苦参注射液联合化疗在提高客观缓解率、疾病控制率和 KPS 评分方面效果显著。结果表明与单独使用化疗药相比,复方苦参注射液联合化疗能降低药物不良反应风险^[28]。

1.5 以毒攻毒类

复方斑蝥胶囊是我国传统医学中以毒攻毒类抗癌药物的典型代表,其源于古代经验方并经现代工艺改良制成。该胶囊以斑蝥为主要成分,配伍人参、黄芪、刺五加等扶正药材,形成攻补兼施的配伍特色^[29]。现代药理学研究证实,斑蝥中的斑蝥素可通过诱导乳腺癌细胞线粒体膜电位崩解,激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cystein-aspartate protease, Caspase)级联反应,触发内源性凋亡通路;同时能抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,阻断肿瘤新生血管形成^[30]。临床研究显示,复方斑蝥胶囊用于乳腺癌术后化疗患者,能够有效缓解化疗后免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 与 IgM 水平,提高血小板计数,缓解白细胞计数的下降态势,改善患者生活质量^[31]。

2 中药活性成分抑制乳腺癌细胞的潜在机制

中药复方在乳腺癌治疗领域取得了令人瞩目的显著成效。此外,众多具有抗肿瘤活性的单味药材也在抑制乳腺癌细胞方面展现出独特的潜力。如莪术以其独特的抑制肿瘤细胞增殖能力,白花蛇舌草凭借其显著的诱导肿瘤细胞凋亡作用,半枝莲在阻断肿瘤血管生成方面的卓越表现,均被广泛用于乳腺癌的治疗实践中,并取得了良好的临床效果。同时,具备强大免疫调节功能的单味药材如黄芪、灵芝孢子粉,能够有效提升患者机体的免疫防御能力,增强抗病力,从而在乳腺癌的综合治疗中扮演着不可或缺的角色。此外,薏苡仁和山慈菇等单味药材,因其具有辅助抗肿瘤、改善患者的体质和减轻治疗不良反应等多重功效,同样在乳腺癌的辅助治疗过程中发挥着不可忽视的重要作用。这些药材的综合运用,为乳腺癌患者提供了更为全面和个性化的治疗方案,显著提升了治疗效果和生活质量^[32-35]。其活性成分种类丰富,在抑制乳腺癌细胞生长、增殖及诱导其凋亡等方面效果显著。这一研究方向的深入探索,不仅有助于更加精准地把握中药在治疗乳腺癌过程中的具体作用靶点和作用路径,同时也为后续进一步优化和提升中药治疗方案的疗效、安全性和针对性提供了重要的科学依据。中药活性成分可通过调控多种信号通路,影响乳腺癌细胞的凋亡、自噬、铁死亡、细胞周期、增殖、迁移、侵袭、上皮间质化、血管生成等。同时,宿主免疫功能也会受到中药生物活性成分的调节,进而增强机体的抗肿瘤

瘤免疫应答。

2.1 抑制乳腺癌细胞周期

细胞周期的有序进程主要由周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)与周期蛋白形成的复合体依次激活所主导。细胞周期调控的异常是乳腺癌细胞呈现不受控制增殖、增强转移潜能及频繁复发特征的关键原因。多种中药活性成分已被证实可通过靶向关键调控节点特异性诱导肿瘤细胞周期停滞,包括干扰 DNA 复制、调节周期蛋白稳定性、抑制 CDK 活性及破坏通路等,从而阻止恶性进展并提供潜在的治疗途径。

G₁ 期的调控由 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D (cyclin D) 形成的复合体主导,大量证据表明 CDK4/6 是乳腺癌增殖的关键驱动因子。从鸦胆子中提取的布鲁沙替醇为 CDK4/6 抑制剂,可通过蛋白酶体途径促进 CDK4/6 降解来抑制乳腺癌细胞生长,并通过激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)信号通路发挥细胞毒性作用^[36]。S 期是 DNA 复制从启动到完成的关键阶段。由 CDK2 和 cyclin E 组成的 S 期复合体,已成为乳腺癌治疗的潜在靶点,并介导 G₁/S 期转换的调控。灵芝醇 F 则通过抑制 CDK2-cyclin E 复合体,导致 4T1 细胞周期停滞在 G₁/S 期,进而引发细胞死亡^[37]。在 G₂ 期阻滞阶段, cyclin 依赖性激酶 1-cyclin A 复合体是主要靶点,该复合体负责调控细胞从 S 期向 G₂/M 期的转换。来自山药等植物的薯蓣皂苷元通过抑制 S 期激酶相关蛋白 2 (S-phase kinase-associated protein 2, Skp2) 的表达,该蛋白通过泛素化 p21 和 p27 在肿瘤发生发展过程中起关键作用,导致 G₂/M 期周期阻滞^[38]。

M 期阻滞剂的核心靶点是 CDK1 和 cyclin B 复合物。从丹参中提取的活性成分甘西鼠尾新酮 A 毒性和不良反应较小,可通过抑制 cyclin B 表达并提升 cyclin D 水平,促使细胞在 G₀/G₁ 期停滞并阻止其进入 M 期^[39]。

2.2 促进乳腺癌细胞凋亡

细胞凋亡通过有序高效的机制清除受损细胞,主要存在 2 条通路:外源性(死亡受体途径)可由配体肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)超家族成员死亡因子配体(factor associated suicide ligand, Fas-L)结合激活;内源性(线粒体途径)则通过细胞内信号介导。这 2 条通路相互关联、交叉调控,并最终汇聚激活 Caspase,从而导致癌细胞凋亡^[40]。

2.2.1 外源性 Fas-L 可激活 Fas (CD95), 冬凌草甲素可显著提升跨膜受体 Fas 水平及活化 Caspase-3 的浓度, 同时作用于细胞凋亡的内源性和外源性通路^[41]。p53 具有促凋亡功能, 在正常细胞中会被小鼠双微体 2 同源基因 (mouse double minute 2 homolog, MDM2) 降解, 而 β -葡聚糖可诱导 MDM2 降解, 引发 p53 过度活化, 最终导致癌细胞凋亡^[42]。活性氧生成可降低线粒体膜电位, 还可显著促进聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 表达、增强凋亡诱导因子的核转位, 从而诱导细胞凋亡。枸橼苷通过特异性靶向该酶抑制活性氧活性, 最终诱导 TNBC 发生氧化应激介导的细胞凋亡^[43]。

2.2.2 内源性 大量研究表明, 中药活性成分可通过对磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 等信号通路的调控, 诱导细胞发生凋亡。斑蝥科昆虫中的活性成分斑蝥素可通过下调微小 RNA-607 (microRNA-607, miR-607) 介导的表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 表达, 阻断其下游信号通路 [包括 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和 ERK] 的磷酸化, 从而降低促凋亡蛋白水平并上调抗凋亡蛋白表达^[44]。大黄根中的蒽醌类成分大黄酸可抑制 PI3K/Akt/叉头框 O3A (forkhead box O3A, FoxO3A) 的磷酸化, 维持促凋亡蛋白 Bim 的高表达, 最终引发细胞凋亡^[45]。黄酮苷元作为黄酮类苷类化合物之一, 可诱导与铁依赖性活性氧相关的细胞凋亡, 其机制包括激活 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)、Caspase-3 通路及抑制 NF- κ B 信号通路^[46]。大鼠肉瘤 (rat sarcoma, RAS)/Raf 蛋白激酶 (Raf protein kinase, RAF)/ERK 信号通路可通过促进抗凋亡蛋白表达并抑制促凋亡蛋白活性来阻断细胞凋亡。重楼皂苷 VII 与土木香根茎的艾兰内酯可通过阻断 MAPK/ERK 通路, 经线粒体途径诱导细胞凋亡^[47]。此外, 柴胡根部活性物柴胡皂苷 D 与没食子酸可通过激活 MAPK 信号通路, 直接参与细胞凋亡过程^[48]。

2.3 诱导乳腺癌细胞自噬

自噬作为 II 型程序性细胞死亡, 其过程受自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 调控, 微

管相关蛋白是神经元中关键的微管结合蛋白, 参与微管稳定、细胞骨架动态调控及神经发育过程。其轻链亚基如轻链 3 (light chain 3, LC3) 在自噬和细胞器周转中发挥重要作用。甘西鼠尾新酮 A 可通过上调自噬相关蛋白 1 (Beclin1)、LC3B 表达来诱导细胞凋亡和自噬性死亡^[49]。鸦胆子素 A 是一种从鸦胆子中提取的化合物, 通过靶向 PI3K/Akt 通路启动自噬。柴胡皂苷 D 可通过激活 MAPK 通路诱导细胞凋亡, 阻断自噬体与溶酶体的融合, 从而抑制自噬溶酶体形成和自噬^[50]。淫羊藿中的主要黄酮类化合物淫羊藿苷可显著抑制乳腺癌生长, 使用淫羊藿苷处理 TNBC 细胞后, 可通过 AMPK/mTOR/ULK1 通路促进自噬^[51]。苦参碱则通过激活 Akt/mTOR 通路诱导保护性自噬, 从而发挥抗乳腺癌活性^[52]。

2.4 诱导乳腺癌细胞铁死亡

铁死亡是一种程序性细胞死亡形式, 与凋亡和自噬不同, 铁死亡通常伴随活性氧的积累和线粒体外脂质过氧化。苏木中的主要活性成分苏木素已被证实具有激活铁死亡作用, 可使 Fe^{2+} 、活性氧和丙二醛水平升高, 谷胱甘肽表达降低, 表明铁死亡的发生^[53]。红参多糖可下调谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 表达, 同时促进 Fe^{2+} 和丙二醛积累, 从而诱导乳腺癌细胞发生铁死亡^[54]。 β -丁香酚通过靶向溶质载体家族 40 成员 1 (solute carrier family 40 member 1, SLC40A1) 和转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TFR) 提升铁水平。此外, SLC7A11 和 GPX4 是铁死亡的主要防御蛋白, β -丁香酚还可通过抑制二者表达而促进乳腺癌细胞发生铁死亡^[55]。冬凌草甲素可通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 来降低核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 水平, 从而诱导癌细胞的铁死亡^[56]。

中药活性成分抑制乳腺癌的潜在作用机制见图 1。

3 中药活性成分抑制乳腺癌转移的机制

癌细胞向远处转移, 是乳腺癌临床治疗面临的主要挑战。在缺氧和酸中毒条件下, 癌细胞会启动上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 获得迁移和侵袭能力。这些细胞突破基底膜后降解细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 继而渗入邻近的血管或淋巴管, 形成循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) ^[57]。部分 CTCs 抵

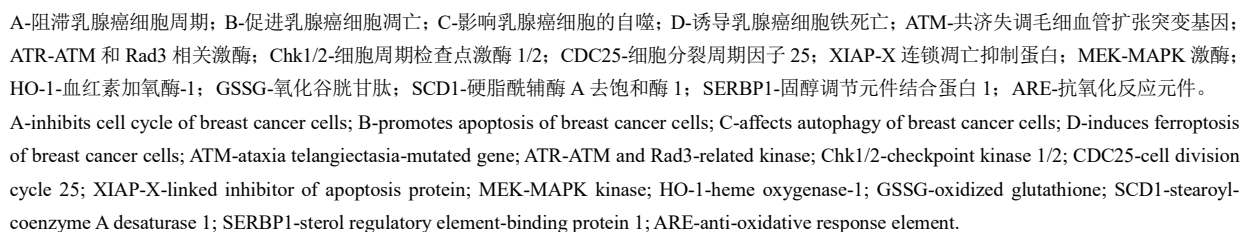


Fig. 1 Potential mechanisms of inhibitory effect of active components in traditional Chinese medicine on breast cancer

积雪草苷可通过转化生长因子- β (transforming

growth factor- β , TGF- β) /Smad 信号传导途径, 抑制 TNBC 细胞的迁移、侵袭及 EMT^[58]。白术内酯 III、蛇床子素和蟛蜞菊内酯可通过调控 TGF- β /Smad 信号通路抑制 EMT^[59]。淫羊藿苷可通过抑制 TGF- β /Smad 信号传导, 进而增强 EMT 抑制效果^[60]。白术内酯 I 可通过抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /NF- κ B 信号通路, 抑制癌细胞迁移和侵袭^[61]。当归多糖通过抑制 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路的激活, 有效阻断癌细胞的迁移和增殖^[62]。黄芩素可通过调控 Wnt3 α / β -catenin 信号通路对人乳腺癌 MCF-7 细胞发挥抗肿瘤作用, 并促进细胞凋亡, 抑制细胞迁移和侵袭^[63]。淫羊藿次苷 I 通过抑制信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription3, STAT3) 磷酸化, 有效下调与转移相关的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和波形蛋白基因表达^[64]。

紫花牡荆素可通过抑制 PI3K/Akt 通路介导的

EMT 来发挥作用^[65]。泽泻醇 A 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 和 NF- κ B 通路活性, 从而阻断细胞转移^[66]。没食子酸乙酯能抑制 PI3K/Akt/NF- κ B 通路介导的细胞黏附、迁移和侵袭^[67]。甘草酸能特异性抑制 MMP2 和 MMP9 的表达, 有效阻止肿瘤侵袭^[68]。

3.2 抑制肿瘤血管生成

人参皂苷 Rd 可呈剂量相关性降低人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞裸鼠移植瘤模型中实体瘤的体积和质量, 并降低了肿瘤血管生成^[69]。异甘草素能通过促进缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的蛋白酶体降解来阻断 VEGF 表达^[70]。芒柄花素能同时抑制成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 与成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 的相互作用, 并阻断 STAT3 和 PI3K/Akt 通路, 发挥抗血管生成作用^[71]。

中药活性成分抑制乳腺癌转移的作用机制见图 2。

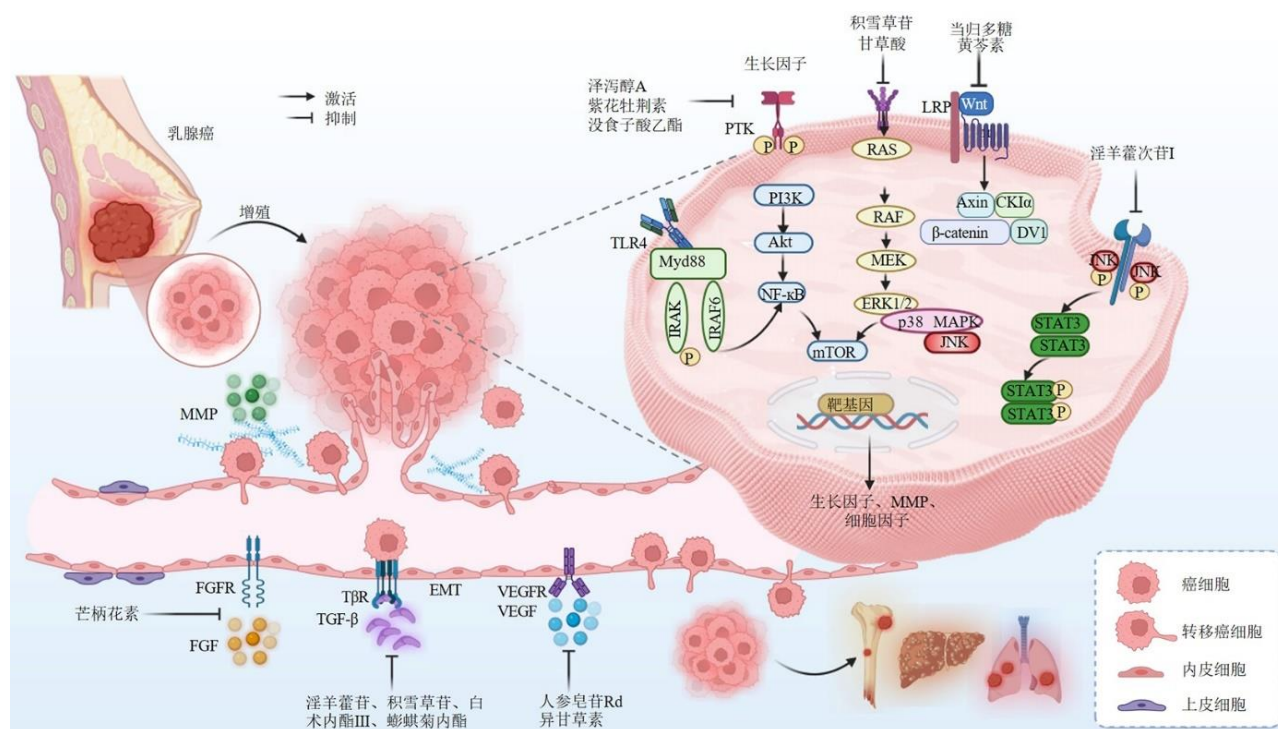


图 2 中药活性成分抑制乳腺癌转移的作用机制

Fig. 2 Mechanisms of inhibitory effect of active ingredients in traditional Chinese medicine on breast cancer metastasis

4 中药活性成分提高宿主免疫力的机制

肿瘤免疫逃逸是癌症治疗面临的一个重大挑战, 其特征表现为免疫抑制分子的上调和免疫细胞功能障碍并阻碍机体对肿瘤细胞的清除。中药凭借其固有的多组分、多靶点、多通路特性, 不仅能直

接诱导肿瘤细胞死亡, 还能有效调控多种免疫细胞群, 从而增强抗肿瘤免疫反应和治疗效果。

4.1 调控肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)

黄芪皂苷 IV 可通过抑制 TGF- β 使 Akt/FoxO1

信号通路失活,进而抑制 TAMs 向 M2 表型极化^[72]。宝霍昔 I 通过抑制 TAMs 的 M2 极化,减少 C-X-C 基序趋化因子配体 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1) 的表达和分泌,从而抑制乳腺癌细胞转移^[73]。黄芪多糖能促进 TAMs 的 M1 极化,激活 NF- κ B 通路,促进白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 TNF- α 的生成,以调节免疫系统并发挥抗肿瘤作用^[74]。

4.2 调节NK细胞

丹参酮作为丹参的水溶性活性成分,能够抑制 TGF- β 1 触发的 Smad2/3 通路激活,从而促进 NKG2D-DNAX 相关蛋白 10 (DNAX-associated protein 10, DAP10) 复合物形成,该成分可激活参与 NK 细胞脱颗粒的 PI3K-ERK1/2-PLC γ 2 信号通路,进而增强 NK 细胞活性^[75]。人参皂苷 Rh₂ 可通过激活 NKG2D/主要组织相容性复合体 I 类相关链 A (major histocompatibility complex class I associated chain A, MICA) 信号轴,提升 NK 细胞的细胞毒性效应^[76]。柴胡皂苷 D 能增加肿瘤微环境中 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞的浸润量,从而增强机体的抗肿瘤免疫功能^[77]。此外,柴胡皂苷 A 可通过激活 IL-12/STAT4 通路,使 Th1/Th2 平衡向 Th1 方向转移^[78]。

β-葡聚糖可通过树突状细胞相关 C 型凝集素-1 (Dectin-1) 信号通路抑制髓系来源抑制性细胞

(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 直接阻断其增殖, β -葡聚糖还可下调 MDSCs 表面吡啶胺 2,3-双加氧酶-1 (indoleamine 2,3-dioxygenase-1, IDO-1) 表达, 同时促进主要组织相容性复合体 II 类 (major histocompatibility complex class II, MHC-II)、TNF- α 和 IL-6 等分子的表达^[79]。淫羊藿苷通过上调沉默信息调节蛋白 6 表达并抑制 NF- κ B 信号通路, 产生与 β -葡聚糖相似的效应^[80]。冬凌草甲素能调控调节性 T 细胞分化, 从而抑制 TNBC 的生长^[81]。橙皮苷通过下调 Akt 和 NF- κ B 信号通路抑制程序性死亡配体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达, 在 TNBC 中发挥抗肿瘤作用^[82]。STAT1 是 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /STAT 信号通路的核心成员, 参与调控细胞对干扰素和细胞因子的响应, 影响免疫、炎症、代谢及肿瘤发生等过程。人参皂苷 Rh₄ 通过抑制组蛋白去乙酰化酶 2/JAK2/STAT1 通路降低 PD-L1 表达^[83]。异甘草素可阻断 ERK 等信号通路, 促使乳腺癌细胞中的 PD-L1 减少^[84]。

中药活性成分提高宿主免疫力机制见图3。

5 结语与展望

乳腺癌在世界范围内的发病率呈上升趋势，中医药在乳腺癌治疗领域展现出了独特优势与巨大潜力。从多种类型复方中药治疗乳腺癌，如扶正固本类、解毒散结类等，到中医外治法如针灸、中医推拿、太极拳与八段锦，及中医五行音乐疗法都为

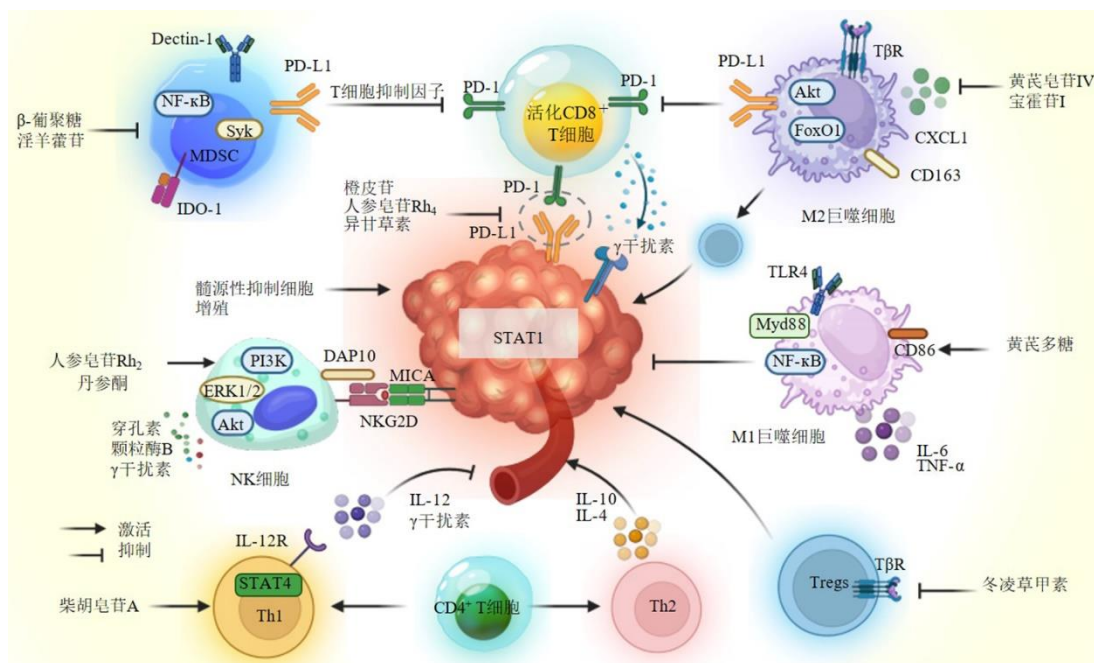


图3 中药活性成分提高宿主免疫力机制

Fig. 3 Mechanisms of enhancing host immunity by active components of traditional Chinese medicine

乳腺癌患者提供了多样化的治疗选择。中药的活性成分通过抑制细胞周期、促进细胞凋亡、诱导细胞自噬和铁死亡等潜在机制发挥着重要作用。此外，中药可通过抑制上皮间质化和肿瘤血管生成等途径，有效阻断癌细胞的迁移和侵袭。凭借其多组分、多靶点、多通路的特性，在提高宿主免疫力方面也表现突出，能够调控肿瘤相关巨噬细胞和 NK 细胞等免疫细胞群，增强抗肿瘤免疫反应。未来的研究可以聚焦于中医药与免疫检查点抑制剂联合治疗的临床试验，加强中医药治疗乳腺癌的标准化和规范化研究，开展多中心、大样本的临床研究，探索中医药在乳腺癌预防中的作用等。中医药有望在乳腺癌治疗中发挥更为关键的作用，为患者带来更好的治疗效果。

同时，中医药在乳腺癌治疗领域全球化进程中仍面临着诸多挑战。(1) 中医秉持辨证施治与随证调方的原则，其治疗方案会依据个体的证候表现、病情所处阶段及体质差异进行灵活调整，具有个体化诊疗的特性，这与西医的标准化分子分型和靶向治疗体系存在显著差异。基于此，可在保留中医辨证施治核心要义的基础上，强化与西医标准化治疗体系的交流与融合，探索构建中西医结合的规范化诊疗路径。(2) 中药成分复杂，作用机制多样，部分有效成分的药动力学和药效学特性尚不完全明确，需借助现代科学技术手段，深入开展中药活性成分的分离、鉴定及作用机制研究，为中药的国际化提供科学依据。(3) 中医以四诊（望、闻、问、切）作为中医诊断的核心方法，很大程度上依赖医师的临床经验，难以形成量化标准，其主观性易引发关于中医科学性的质疑。加强四诊的客观化研究，开发四诊信息的数字化采集与分析系统，成为推动中医药在乳腺癌治疗领域全球化进程的关键。(4) 中西医结合疗法在乳腺癌治疗领域已取得一定成效，但现阶段仍欠缺统一规范的治疗指南与评价标准。在临床实践过程中，中西医结合治疗方案的制定、实施以及疗效评估存在显著差异，安全性数据也有待进一步积累与完善。为了深入挖掘和验证中医药在现代肿瘤治疗中的综合应用价值，需要系统且持续地探索中医药与化疗、免疫治疗、靶向治疗等治疗手段相结合的潜在疗效及其协同作用机制。采用国际公认的研究设计和方法，进行严谨的科研设计，积累大量的临床实践数据，力求全面揭示中医药在提升治疗效果、减轻不良反应、改善患者生存

质量等方面的独特优势和实际贡献。中医与西医领域的专家学者需共同参与、协同合作，制定出具有权威性和可操作性的指南，从而为临床治疗策略的优化和创新提供有力的实践指导。

中医药在国际上的认知度和接受度有待提高，未来需加强中医药文化的国际传播与交流，通过举办国际学术会议、开展国际合作研究、出版多语种的中医药学术著作等，提升中医药在国际医学领域的地位和影响力。随着对中医药治疗乳腺癌研究的不断深入、现代科学技术的不断进步及国际交流与合作的日益加强，中医药在乳腺癌治疗领域必将迎来更加广阔的发展前景，为全球乳腺癌患者的健康做出更大贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xiong X, Zheng L W, Ding Y, *et al.* Breast cancer: Pathogenesis and treatments [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 49.
- [2] Arrey E N, GoPaul D, Anderson D, *et al.* Addressing breast cancer disparities: A comprehensive approach to health equity [J]. *J Surg Oncol*, 2024, 130(7): 1483-1489.
- [3] 王桂彬, 司徒红林, 郭莉, 等. 中医乳腺癌辨治思维与道术结合实践策略述要 [J]. *中华中医药杂志*, 2025, 40(6): 2902-2908.
- [4] 邓宁钟, 狄俪蓉, 陈瑞福, 等. 扶正培本法在早期乳腺癌不同阶段的应用特点 [J]. *中医药通报*, 2024, 23(12): 58-62.
- [5] 陈赛里, 齐涓, 李家庚, 等. 李家庚六经辨治乳腺癌经验 [J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(2): 471-473.
- [6] 李萍萍. 中医药治疗乳腺癌述评 [J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(11): 1616-1622.
- [7] 吴迎朝, 朱仕奇, 梁嘉谊, 等. 逍遥散通过减轻海马神经炎症缓解乳腺癌性抑郁 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 3910-3919.
- [8] Pan J H, Fu S L, Zhou Q, *et al.* Modified Xiaoyao San combined with chemotherapy for breast cancer: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1050337.
- [9] 蔡俊媛, 甘洁文, 岳双冰, 等. 扶正消瘤汤对绝经后乳腺癌内分泌治疗患者生活质量及炎症因子、性激素的影响 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31(5): 71-74.
- [10] 杨微微, 吕继维. 扶正消瘤汤对乳腺癌术后患者免疫功能和远期疗效的影响 [J]. *中国现代药物应用*, 2024, 18(23): 134-137.
- [11] 李艳, 王攀攀, 李玲玉, 等. 扶正消瘤汤辅助治疗乳腺癌患者的疗效 Meta 分析 [J]. *亚太传统医药*, 2021,

- 17(12): 176-181.
- [12] 王艳丽, 涂玉洁, 朱建华, 等. 基于多组学整合策略探究艾迪注射液降低阿霉素诱导心脏毒性的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(8): 2245-2259.
- [13] 陶娟. 补益类中药注射液防治乳腺癌蒽环类药物化疗致心脏毒性的网状 Meta 分析 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
- [14] Wu C H, Qi Y J, Zhou J, *et al.* Aidi Injection as adjuvant drug combined with chemotherapy in treatment of breast cancer: A systematic Meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8832913.
- [15] 黄云胜. 艾迪联合参麦注射液治疗晚期癌症患者肿瘤相关性贫血的临床研究 [J]. 江西中医药, 2013, 44(1): 35-37.
- [16] 段胜红, 龙再慧, 向秋月, 等. 八珍汤联合体外高频治疗对恶性肿瘤增效减毒作用分析 [J]. 吉林中医药, 2023, 43(12): 1424-1428.
- [17] 倪冲, 顾卫卫, 郭雪美, 等. 八珍汤联合 AC-T 化疗方案对气血亏虚型乳腺癌患者癌因性疲乏、造血与免疫功能的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2025, 25(1): 61-63.
- [18] 曾美芳, 周易, 王晓敏, 等. 逍遥散合八珍汤对自发乳腺癌小鼠肿瘤生长的影响及分子机制 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3812-3815.
- [19] 张华豪, 许银坤, 王一凡, 等. 八珍汤防治肿瘤放化疗所致骨髓抑制疗效的 Meta 分析 [J]. 中国处方药, 2023, 21(8): 95-100.
- [20] 刘凤斌, 彭陈文, 何沛聪, 等. 八珍汤抗癌机制的网络药理学探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 30-36.
- [21] Li Y M, Luo H S, Lin X L, *et al.* Triterpenes of *Prunella vulgaris* inhibit triple-negative breast cancer by regulating PTP1B/PI3K/Akt/mTOR and IL-24/CXCL12/CXCR4 pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1959.
- [22] 杨茂楠, 唐凌, 杨露瀚, 等. 解毒散结法联合化疗对晚期乳腺癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2025, 34(13): 1817-1820.
- [23] 项蓉蓉, 江一鸣, 任瑶, 等. 西黄丸醇提液激活法尼酯受体的抗乳腺癌作用研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1087-1091.
- [24] 千维娜, 李治, 李仁廷, 等. 西黄丸联合 TP 方案治疗中晚期乳腺癌效果分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 115-117.
- [25] Ge A Q, Yang K L, Deng X G, *et al.* The efficacy and safety of Xihuang Pill/Capsule in adjuvant treatment of breast cancer: A systematic review and Meta-analysis of 26 randomized controlled trials [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 295: 115357.
- [26] 杨玉晴, 李春晓, 郭静. 中药注射剂联合化疗治疗中晚期食管癌有效性与安全性的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3608-3621.
- [27] 李彦楠, 谢雁鸣, 张寅, 等. 基于 3 297 例复方苦参注射液治疗乳腺恶性肿瘤患者真实世界临床应用特征研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4176-4180.
- [28] Lai B Y, Chu A J, Yu B W, *et al.* Clinical effectiveness and safety of Chinese herbal medicine compound Kushen injection as an add-on treatment for breast cancer: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8118408.
- [29] 郭会娟, 李彦丽, 王建伟. 复方斑蝥胶囊联合化疗治疗三阴性乳腺癌患者的疗效及对免疫功能的影响 [J]. 癌症进展, 2024, 22(2): 146-149.
- [30] 安然, 万涛, 李茜, 等. 复方斑蝥胶囊联合戈舍瑞林对绝经前乳腺癌患者 PI3K/Akt 信号通路、凋亡因子及短期预后的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(24): 4788-4790.
- [31] 刘海舟, 卢海跃, 张卫峰. 复方斑蝥胶囊对乳腺癌术后化疗患者免疫功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 125-128.
- [32] 黄礼闯, 赵梦亭, 桑夏楠, 等. 三棱-莪术药对化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6612-6616.
- [33] 王冬, 谈谣, 于海洋, 等. 中药多靶点抗乳腺癌的研究进展 [J]. 中南药学, 2019, 17(10): 1600-1607.
- [34] 李小凤, 李喜香, 蒯慧荣, 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.
- [35] 李闪闪, 魏丹丹, 康涵钰, 等. 常用中成药治疗乳腺癌的临床应用及作用机制研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(7): 977-983.
- [36] Sun L, Wang Y M, Li J, *et al.* Bruceantinol works as a CDK2/4/6 inhibitor to inhibit the growth of breast cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 395: 110999.
- [37] Li X M, Xie Y Z, Peng J J, *et al.* Ganoderiol F purified from *Ganoderma leucocontextum* retards cell cycle progression by inhibiting CDK4/CDK6 [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(21): 3030-3043.
- [38] Liu Y L, Zhou Z J, Yan J Z, *et al.* Diosgenin exerts antitumor activity via downregulation of Skp2 in breast cancer cells [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8072639.
- [39] Zhao G Y, Ren Y L, Yan J, *et al.* Neoprzewaquinone A inhibits breast cancer cell migration and promotes smooth muscle relaxation by targeting PIM1 to block ROCK2/STAT3 pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5464.
- [40] Moyer A, Tanaka K, Cheng E H. Apoptosis in cancer biology and therapy [J]. *Annu Rev Pathol*, 2025, 20(1): 303-328.
- [41] 刘晖, 赵春英, 郑洁, 等. 冬凌草甲素通过上调 p53 抑

- 制三阴性乳腺癌细胞增殖并诱导凋亡的机制 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(6): 891-894.
- [42] Xu H, Zou S W, Xu X J. The β -glucan from *Lentinus edodes* suppresses cell proliferation and promotes apoptosis in estrogen receptor positive breast cancers [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 86693-86709.
- [43] Yun H, Jing L, Zhou J W, *et al.* Poncirin impact on human HER2 breast cancer cells: Inhibiting proliferation, metastasis, and tumor growth in mice potentially through the PI3K/Akt pathway [J]. *Cell J*, 2024, 26(8): 496-504.
- [44] Yang T F, Yu R Z, Cheng C, *et al.* Cantharidin induces apoptosis of human triple negative breast cancer cells through miR-607-mediated downregulation of EGFR [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 597.
- [45] Wang J, Liu S, Yin Y C, *et al.* FOXO₃⁻ mediated up-regulation of Bim contributes to Rhein-induced cancer cell apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(3): 399-409.
- [46] Qiu J X, Zhang T, Zhu X Y, *et al.* Hyperoside induces breast cancer cells apoptosis via ROS-mediated NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 131.
- [47] Du S G, Zhang H M, Ji Y X, *et al.* Polyphyllin VII promotes apoptosis in breast cancer by inhibiting MAPK/ERK signaling pathway through downregulation of SOS1 [J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(3): 885-904.
- [48] Fu R Q, Zhang L, Li Y Y, *et al.* Saikosaponin D inhibits autophagosome-lysosome fusion and induces autophagy-independent apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 1026-1034.
- [49] Wang H X, Yang J, Sun Z L, *et al.* Neoprzewaquinone A alters the migration, phagocytosis and energy metabolism of IL-15-induced HMC3 cells [J]. *Mol Immunol*, 2024, 174: 11-17.
- [50] Zhou P, Shi W, He X Y, *et al.* Saikosaponin D: Review on the antitumour effects, toxicity and pharmacokinetics [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1480-1489.
- [51] 王梦欣, 万言, 梁至洁, 等. 淫羊藿苷对表皮生长因子诱导的乳腺癌细胞 MCF-7 上皮间质化调控过程的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2545-2549.
- [52] 刘丰熙, 李刚, 李秀娟, 等. 苦参碱通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导食管癌 Ec109 细胞自噬 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2020, 41(3): 468-472.
- [53] He D, Tan X N, Li L P, *et al.* Brazilin actuates ferroptosis in breast cancer cells via p53/SLC7A11/GPX4 signaling pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(11): 1001-1006.
- [54] Zhai F G, Liang Q C, Wu Y Y, *et al.* Red ginseng polysaccharide exhibits anticancer activity through GPX4 downregulation-induced ferroptosis [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 909-914.
- [55] Li Z Y, Li J W, Liu X F, *et al.* β -eudesmol inhibits cell proliferation and induces ferroptosis via regulating MAPK signaling pathway in breast cancer [J]. *Toxicon*, 2024, 237: 107529.
- [56] Ye S Y, Hu X Y, Sun S W, *et al.* Oridonin promotes RSL3-induced ferroptosis in breast cancer cells by regulating the oxidative stress signaling pathway JNK/Nrf2/HO-1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 974: 176620.
- [57] Ma C H, Li Y, Zhu H, *et al.* Clinical applications of circulating tumor cell detection: Challenges and strategies [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2024, 63(6): 1060-1068.
- [58] Huang X M, Jia Z Q, Li X Y, *et al.* Asiaticoside hampers epithelial-mesenchymal transition by promoting PPARG expression and suppressing P2RX7-mediated TGF- β /Smad signaling in triple-negative breast cancer [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(5): 1771-1786.
- [59] Li H, Hou M T, Zhang P, *et al.* Wedelolactone suppresses breast cancer growth and metastasis via regulating TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(8): 1038-1050.
- [60] Song B, Wei F X, Peng J H, *et al.* Icariin regulates EMT and stem cell-like character in breast cancer through modulating lncRNA NEAT1/TGF β /Smad2 signaling pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2024, 47(2): 399-410.
- [61] Long F Y, Lin H, Zhang X Q, *et al.* Atractylenolide-I suppresses tumorigenesis of breast cancer by inhibiting Toll-like receptor 4-mediated nuclear factor- κ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 598939.
- [62] Cai Y, Wang Y, Su W J, *et al.* *Angelica sinensis* polysaccharide suppresses the Wnt/ β -catenin-mediated malignant biological behaviors of breast cancer cells via the miR-3187-3p/PCDH10 axis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 225: 116295.
- [63] He G J, Huang X M, Dong Y, *et al.* Preliminary investigation on the mechanism of baicalein regulating the effects of Nischarin on invasion and apoptosis of human breast cancer cells MCF-7 through Wnt3 α / β -catenin pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 1): 113262.
- [64] Cao L C, Wang X M, Ma X Y, *et al.* Potential of natural products and gut microbiome in tumor immunotherapy [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 161.
- [65] Sharma N, Kabra A. Formononetin: Pharmacological properties and therapeutic potential [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025.
- [66] Han W W, Xing W J, Wang K C, *et al.* Alisol A attenuates malignant phenotypes of colorectal cancer cells by

- inactivating PI3K/Akt signaling [J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(2): 249.
- [67] Sang X N, Ying J L, Wan X D, *et al.* Screening of bioactive fraction of *Radix Paeoniae Alba* and enhancing anti-allergic asthma by stir-frying through regulating PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 863403.
- [68] Cai H K, Chen X, Zhang J B, *et al.* 18 β -Glycyrrhetic acid inhibits migration and invasion of human gastric cancer cells via the ROS/PKC- α /ERK pathway [J]. *J Nat Med*, 2018, 72(1): 252-259.
- [69] Zhang E Y, Shi H L, Yang L, *et al.* Ginsenoside Rd regulates the Akt/mTOR/p70S6K signaling cascade and suppresses angiogenesis and breast tumor growth [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(1): 359-367.
- [70] 景云荣, 马秋菊, 陈阳, 等. 异甘草素及其衍生物逆转多药耐药的机制 [J]. 山东大学学报: 理学版, 2023, 58(7): 32-36.
- [71] 赵玉民, 冯叶雯, 张黎, 等. 芒柄花素抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10): 193-203.
- [72] 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.
- [73] Mu J J, Li Y, Chen Q X, *et al.* Revealing the molecular mechanism of baohuoside I for the treatment of breast cancer based on network pharmacology and molecular docking [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 3): 118918.
- [74] 李楠. 基于植物来源的天然多糖“药辅合一”纳米递送系统在肿瘤免疫中的应用 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [75] 游崇登, 陈聪杰, 陈爱珍, 等. 丹参酮 II_A 联合 NK 细胞杀伤急性髓系白血病细胞的机制研究 [J]. 免疫学杂志, 2022, 38(7): 568-573.
- [76] 刘国莹, 胡斌, 黄可欣, 等. 顺铂联合人参皂苷 Rh₂ 对 4T1 乳腺癌荷瘤小鼠的抑瘤及免疫调控机制 [J]. 中国实验诊断学, 2024, 28(12): 1452-1456.
- [77] 潘静, 孙园园. 柴胡皂苷 D 抑制 PPA1 诱导弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞凋亡的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(4): 591-601.
- [78] Sun X H, Chai Y H, Bai X T, *et al.* Pharmacology, medical uses, and clinical translational challenges of Saikosaponin A: A review [J]. *Heliyon*, 2024, 10(22): e40427.
- [79] 毛瀚海, 李承瑶, 吕庆博, 等. 燕麦来源 β -葡聚糖通过 Dectin-1 增强粗抗原对旋毛虫感染 C57BL/6J 小鼠的免疫保护作用 [J]. 中国兽医学报, 2024, 44(4): 706-711.
- [80] Goyal K, Afzal M, Babu M A, *et al.* Icaritin as a therapeutic agent in breast cancer: Modulating apoptosis and suppressing proliferation [J]. *J Complement Integr Med*, 2025, 22(3): 417-426.
- [81] Arefnezhad R, Rahimi-Shatranlo S, Rabiei B, *et al.* A potential role for oridonin in cancer control: Mechanisms of autophagy and apoptosis [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2024.
- [82] Oh H J, Jin H, Lee B Y. Hesperidin ameliorates sarcopenia through the regulation of inflammation and the Akt/mTOR/FoxO3a signaling pathway in 22-26-month-old mice [J]. *Cells*, 2023, 12(15): 2015.
- [83] Dong F M, Qu L L, Duan Z G, *et al.* Ginsenoside Rh₄ inhibits breast cancer growth through targeting histone deacetylase 2 to regulate immune microenvironment and apoptosis [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 135: 106537.
- [84] Sharma D, Dhobi M, Lather V, *et al.* An insight into the therapeutic effects of isoliquiritigenin in breast cancer [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2024, 397(12): 9503-9519.

[责任编辑 赵慧亮]