

STAT家族与乳腺癌的关联特点及中药的干预作用

郭琳, 王笑冉, 刘思哲, 张媛鑫, 田硕, 苗明三*
(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 随着社会节奏增快及生活方式的改变,乳腺癌的发病率和死亡率持续上升。目前靶向疗法在乳腺癌的治疗中前景良好,已发现多种蛋白靶点在乳腺癌的发生发展中扮演重要角色,其中信号转导和转录激活蛋白(STAT)是一组信号转导和转录激活蛋白,是传导细胞转录信息的重要靶点,该靶点可通过对下游细胞增殖、凋亡、细胞迁移、侵袭及血管生成因子等进行调节,进而影响乳腺癌的进展。STAT家族与肿瘤炎症反应密切相关,在肿瘤的发生发展及诊断、预后中发挥标志性作用。“炎-癌”转化指非可控性炎症导致的炎性微环境促进正常细胞癌变的过程,中医理论认为“癌毒”中的“热毒”与肿瘤发展密切的炎症相对应,因而炎症是导致肿瘤发生的重要因素。作为与炎症反应相关的主要环节,STAT家族对多种肿瘤的发生发展及治疗有一定的作用且前景良好,但其对乳腺癌的相关研究虽有但并未深入。中医药在乳腺癌的防治中已有较好疗效,当前有研究表明,中药有效成分、复方对乳腺癌相关的STAT蛋白有一定的干预作用,但尚未有系统综述。为更好梳理总结中药基于STAT家族干预乳腺癌的作用研究,该文对近年来作用于STAT家族的中药研究进行综述,旨在为乳腺癌的临床应用提供新的思路,也为基于STAT蛋白的药物研发提供思考。

[关键词] 信号转导和转录激活蛋白; 乳腺癌; 中药; 炎-癌转化; Janus激酶/信号转导和转录激活蛋白(JAK/STAT)通路

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)07-0225-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231825 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230728.1245.004>

[网络出版日期] 2023-07-28 13:59:33

Characteristics of STAT Family Association with Breast Cancer and Intervention Effect of Traditional Chinese Medicine

GUO Lin, WANG Xiaoran, LIU Sizhe, ZHANG Yuanxin, TIAN Shuo, MIAO Mingsan*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] As the pace of society increases and lifestyles change, the incidence and mortality rates of breast cancer continue to rise. Targeted therapies are now promising in the treatment of breast cancer, and a variety of protein targets have been identified to play an important role in the development of breast cancer. Among them, signal transducer and activator of transcription (STAT) proteins constitute a crucial group that serves as important targets for transducing cellular transcriptional information, which can regulate downstream cell proliferation, apoptosis, cell migration, invasion, angiogenic factors, etc. and then affect the progression of breast cancer. The STAT family is closely associated with the inflammatory response to tumors and plays a landmark role in tumor development as well as in diagnosis and prognosis. The "inflammation-cancer" transformation refers to the process in which the inflammatory microenvironment caused by uncontrolled inflammation promotes normal cells to become cancerous. According to the theory of Chinese medicine, "heat toxicity" in "cancer toxicity" corresponds to inflammation, which is closely related to tumor development. As a

[收稿日期] 2023-02-28

[基金项目] 岐黄学者(国中医药人教函2022-6);河南省重大公益专项(201300310100);国家中医药管理局联合开放课题(GZY-KJS-2022-040-1)

[第一作者] 郭琳,在读博士,从事中药学研究,E-mail:guolin555guolin@126.com

[通信作者] *苗明三,博士,教授,从事中药学研究,E-mail:miaomingsan@163.com

major link associated with the inflammatory response, the STAT family has a promising role in the development and treatment of a variety of tumors, but its relevance to breast cancer remains inadequately explored. Chinese medicine has been shown to have good efficacy in the prevention and treatment of breast cancer, and some current studies have shown that the active ingredients and compounds of Chinese medicine have certain intervention effects on breast cancer-related STAT proteins, but there has not been a systematic review. In order to better sort out and summarize the studies on the effects of Chinese herbal medicines based on the STAT family interventions in breast cancer, this paper reviewed the studies on Chinese herbal medicines acting on the STAT family in recent years, aiming to provide new ideas for clinical applications in breast cancer and to provide thoughts for the development of STAT protein-based drugs.

[Keywords] signal transducer and activator of transcription (STAT); breast cancer; traditional Chinese medicine; inflammation-cancer transformation; Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) pathway

乳腺癌(BC)是一种常见的恶性肿瘤,列居女性癌症发病谱第1位,女性癌症死亡谱前4位^[1],随着社会人口老龄化及生活方式的改变,BC的发病率和死亡率持续上升,预测在2030年,中国BC中60岁以上患者约占41.37%^[2],严重威胁了女性的身心健康。对于BC的治疗而言,手术及化、放疗是常见的治疗方法,但都会激发机体的炎症反应,甚至影响疾病进程。1863年德国病理学家RUDOLF VIRCHOW提出“肿瘤源于慢性炎症”的猜想,目前医学界也明确了炎症在癌症的发生发展中起到的促进或抑制的作用^[3]。Janus激酶/信号转导和转录激活蛋白(JAK/STAT)信号通路是连接炎症和癌症的重要纽带,是肿瘤发生和进展的主要贡献者^[4]。STAT在信号转导和转录激活中起到重要作用,其中STAT3的过度激活被视为炎症驱动修复反应的肿瘤模拟物,促进肿瘤进展^[5]。中医药具有多成分、多靶点的特点,在肿瘤炎症反应,术后胃肠道反应、免疫抑制等方面疗效显著,已普遍应用于肿瘤的治疗中。本文阐述了STAT家族与BC的关系及中药基于该蛋白家族对BC的干预作用,以期为BC的防治及药物研发提供思路。

1 STAT家族组成及相关通路的激活

STAT是一组含有SH2功能域,具有信号转导和转录因子作用的DNA结合蛋白。STAT从N末端到C末端,结构域依次是氮末端,卷曲螺旋结构域,DNA结合结构域,连接结构域,SH2结构域和转录激活结构。STAT家族由7个成员组成:STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b和STAT6。STAT家族可被细胞因子、生长因子、趋化因子及酪氨酸受体及其同源配体等激活,激活后,磷酸化和二聚化的STAT进入细胞核,并促进靶基因的转录

表达,从而调节各种细胞代谢过程。

2 STAT家族对BC的干预作用

STAT家族被不同因子激活后,通过调节其下游因子如生存素(Survivin)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)等影响细胞增殖、凋亡及血管生成等干预BC的发生发展。同时,STAT家族与BC的耐药、预后也关系密切。

2.1 STAT家族对BC发生发展的实验研究

2.1.1 STAT家族与BC细胞的发生 多种上游因子可通过调控STAT蛋白的表达,在肿瘤的发生过程中发挥作用。微小RNA(miRNA)通过调控靶向基因干预STAT的表达影响癌症的发生。miR-518a-3p可靶向调控跨膜蛋白2,抑制JAK1及STAT1、STAT2磷酸化水平,进而影响三阴性乳腺癌(TNBC)发生^[6]。miR-495可抑制BC组织和细胞系中的STAT3表达,影响肿瘤进程^[7]。miR-767-5p可上调细胞因子信号抑制物2(SOCS2)使JAK2/STAT5信号失活,通过调节miR-767-5p/SOCS2/JAK/STAT轴,干预BC进展^[8]。白细胞介素(IL)可影响BC微环境及发生,IL-17a可诱导BC细胞系MDA-MB-231细胞增殖、迁移和侵袭,而miR-146b-5p通过抑制STAT3信号通路进而降低IL-17a水平,影响癌症发展^[9]。miR-9和miR-181a分别通过靶向细胞因子信号抑制物3和活化型STAT3的抑制蛋白激活JAK/STAT信号通路,促进了BC早期髓源性抑制细胞扩增,为具有高IL-6表达的BC提供潜在的治疗靶点^[10]。竞争性内源性RNA是可隔离miRNA的一种长非编码RNA(lncRNA),ADAMTS9-AS1是其中一种。ADAMTS9-AS1可隔离miR-301b-3p,靶向转化生长因子 β 受体2蛋白,从而影响JAK/STAT

信号传导,抑制肿瘤进展^[11]。

2.1.2 STAT家族与BC细胞增殖与凋亡 细胞异常增殖和凋亡,是肿瘤迅速发展的原因之一。STAT磷酸化程度与BC细胞的增殖、凋亡相关。趋化因子作为趋化剂可调节免疫环境,影响细胞增殖。当STAT1磷酸化被激活可上调趋化因子17(CXCL17)表达,抑制MCF-10A细胞增殖^[12]。减弱STAT3的磷酸化时MDA-MB-231细胞系细胞凋亡增加,影响肿瘤进程^[13],同时STAT3磷酸化表达减少也可使膜联蛋白A2沉默的BC细胞中Cyclin D₁水平降低,影响细胞增殖^[14]。STAT3和核因子E₂相关因子2(Nrf2)持续激活可刺激基底样BC的侵袭行为,Nrf2和磷酸化(p-)STAT3(Y705)的结合物可上调IL-23A表达,加速基底样BC的发展^[15]。

STAT可调节下游相关基因影响BC的增殖与凋亡。Survivin是凋亡抑制蛋白,具有肿瘤特异性,与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关。STAT3直接结合并调节Survivin启动子,阻断Survivin蛋白的表达并诱导BC细胞凋亡^[16]。Bcl-2相关X蛋白(Bax),Bcl是细胞凋亡的标志蛋白,通过抑制STAT3磷酸化可促进Bax/Bcl-9相关胱天蛋白酶(Caspase)依赖性细胞凋亡^[17]。

2.1.3 STAT家族与BC细胞的迁移、侵袭及血管生成 细胞的迁徙、侵袭水平及血管生成与癌症细胞的微环境相关,其中STAT干预细胞上皮-间质转化(EMT),与细胞中炎性因子及血管内皮生长因子等相互作用,调节细胞微环境,影响癌症细胞的恶化。EMT与E-钙黏蛋白(E-cadherin)下调和波形蛋白(Vimentin)、N-钙黏蛋白(N-cadherin)上调相关。MMP则可通过调节细胞外基质影响肿瘤的侵袭和转移^[18]。STAT可增强EMT,提高癌细胞的迁移,侵袭能力^[19]。组蛋白脱乙酰酶抑制剂SB939逆转了EMT过程,上调E-cadherin表达和下调N-cadherin和Vimentin的表达,抑制STAT3的磷酸化,阻断其DNA结合活性,并降低MMP-2和MMP-9表达抑制BC转移和体内肿瘤生长^[20]。铁过载上调炎性细胞因子IL-6表达,以激活MDA-MB-231细胞系JAK3/STAT2信号传导,导致EMT和癌细胞迁移^[21],因此,抗炎和铁耗竭疗法是抑制BC进展的有效治疗/预防策略。核因子C1可调节乳房发育,其过表达增强JAK/STAT通路的激活,激活该通路的靶基因MX动态蛋白样GTPase1和MX动态蛋白样GTPase2介导了MCF-7细胞迁移和侵袭^[22]。WANG等^[23]将一种STAT3的调节肽命名为ASRPS,在人内皮细胞、小

鼠异种移植BC模型和小鼠自发性BC模型中,ASRPS通过与STAT3结合,下调STAT3磷酸化,导致VEGF表达降低,降低血管生成。

2.2 STAT家族对BC发生发展的临床研究

2.2.1 STAT家族在BC诊断中的作用 STAT家族在不同分型的BC中表达不同,STAT1在TNBC中高表达,在非TNBC中却不明显^[24]。对维吾尔族不同分型BC患者(80例BC患者,30例正常患者)中的STAT3表达差异及其与临床病理特征的关系分析,发现STAT3蛋白表达与BC肿瘤大小、组织学分级、淋巴结转移、TNM分期均明显相关,STAT3高表达患者的预后较差^[25]。通过荟萃分析对中国2818例BC患者分析发现STAT3/磷酸化STAT3(p-STAT3)在BC组织中的高表达,且与BC的发生呈正相关,同时STAT3高表达使BC保持增殖快、分化少和淋巴转移的特点,有利于BC患者的诊断和治疗^[26]。

核定位和酪氨酸磷酸化的STAT5(Nuc-pYSTAT5)在浸润性癌中频繁丢失,淋巴结转移中Nuc-pYSTAT5普遍丢失,Nuc-pYSTAT5可能成为辅助激素治疗反应的有用预测标志物^[27]。STAT1在孕激素受体阳性的BC组织中表达率高,STAT1强阳性患者的总生存期长于弱阳性表达患者,STAT1的表达情况对患者的预后具有积极的影响^[28]。高表达STAT4基因的BC患者无病生存期及预后明显好于低表达者^[29]。

2.2.2 STAT家族对BC治疗中药物不敏感及耐药的作用 BC的临床治疗仍以手术及化疗为主,对化疗药物的不敏感性及耐药性给临床治疗带来了不可抗力的影响。STAT家族上游因子进行靶向作用,影响其下游因子表达,可影响药物化疗产生的耐药性,提高药物敏感性。miR-210通过靶向抑制活化STAT4的蛋白抑制剂,影响BC化疗的敏感性^[30]。IL-6可激活STAT3进而诱导缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)上调,从而有助于其对抗化疗药物诱导的细胞增殖抑制作用和细胞凋亡^[31]。二甲双胍可通过抑制STAT3磷酸化,调节STAT3下游通路基因Cyclin D₁、Bcl-2等表达,降低对BC耐药细胞核DNA的转录核翻译,减少BC耐药细胞株活性^[32]。通过沉默STAT5,下调其下游通路细胞周期蛋白B₁(Cyclin B₁)、细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)和c-核蛋白类基因(c-Myc)蛋白表达及mRNA转录水平进而介导BC细胞紫杉醇耐药^[33]。

3 STAT抑制剂的研发

当前,对于STAT抑制剂的研发有2个方面。第

一方面,针对STAT相关通路进行抑制,如对IL-6/STAT3信号通路作用的怡莱霉素^[34]、巴多昔芬^[35],作用于STAT3/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的二甲双胍^[36]等,这些抑制剂通过对STAT相关信号通路中的靶点干预,影响STAT表达,进而干预癌症的发生发展。第二方面是对STAT蛋白直接抑制,如抑制STAT3磷酸化/活化的氟苯达唑^[37]、氯硝柳胺^[38],与SH2结构域结合的萘普生^[39]等,这类抑制剂直接作用于STAT蛋白结构,改变STAT蛋白表达,干预癌症发展。但这些药物或化合物对乳腺癌的研究尚处于实验研究阶段。对于临床观察而言,作用于STAT靶点的抑制剂较少,研究处于前期阶段。药物来源方面,STAT抑制剂化合物成分较多,其中水飞蓟宾作为天然药物来源的STAT抑制剂一枝独秀,同时也说明了天然药物治疗乳腺癌的可行性。STAT抑制剂临床试验详见增强出版附加材料。

4 中药通过STAT家族对BC的干预作用

STAT家族通过抑制BC细胞的增殖、迁移、血管生成等发挥抗癌作用,在临床治疗中,STAT家族也起到了提高诊断,促进预后及辅助耐药的作用。中药具有多成分,多靶点的作用特点。通过对STAT家族的干预,影响其相关因子表达,中药对BC的干预作用也日渐突出。

4.1 中药有效成分

4.1.1 黄酮类化合物及其衍生物 黄酮类化合物通过影响STAT磷酸化抑制细胞发展。二氢杨梅素是藤茶等植物的有效成分,具有抗菌、抗炎、抗突变、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性,通过降低c-Jun氨基末端激酶(JNK)及STAT3蛋白相对表达量,抑制JNK/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的信号转导,二氢杨梅素可抑制TM40D细胞增殖^[40]。柳穿鱼黄素,是一种天然的类黄酮化合物,通过下调p-STAT3和MMP-2、MMP-9的表达,上调组织金属蛋白酶抑制因子2的表达,显著抑制癌细胞的迁移和侵袭^[41]。在耐药方面,黄酮类药物如芹菜素通过降低MCF-7和MCF-7R细胞中多药耐药蛋白(MDR)的表达,阻止JAK2和STAT3的磷酸化来逆转IL-6对JAK2/STAT3的作用^[42],该结果为改善BC的DOX耐药性提供了新的方法。

4.1.2 多酚类化合物 多酚类化合物通过抑制STAT磷酸化,主要抑制细胞增殖、凋亡及代谢过程。姜黄素作为多酚类化合物中研究较多的天然抗肿瘤物质,其单体及纳米制剂主要通过调节细胞周期蛋白及凋亡蛋白的表达,抑制肿瘤发展,降低耐药

性,增强敏感性。姜黄素(CUR)能降低p-STAT3、磷酸化JAK2(p-JAK2)、MMP-9、MMP-2 mRNA表达水平^[43],CUR及其纳米制剂(CUR-NPs)可通过抑制p-STAT3和p-JAK2蛋白表达抑制MDA-MB-231细胞的侵袭、迁移和增殖能力,并诱导其凋亡^[44]。姜黄素-紫杉醇(CP)和金纳米颗粒-姜黄素-紫杉醇(Au-CP)可通过下调VEGF、Cyclin D₁和STAT3基因表达,上调Caspase-9基因表达,抑制细胞增殖^[45]。原花青素具有抗氧化、清除自由基、抑制癌细胞增殖等作用^[46],其主要通过影响STAT磷酸化后,降低细胞内的代谢能量,影响细胞增殖。原花青素能下调人BC细胞系MDA-MB-231细胞中腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)及乳酸含量,降低丙酮酸激酶活性和己糖激酶活性,降低蛋白激酶B(Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和STAT3蛋白磷酸化水平,进而影响细胞的增殖和能量代谢过程^[47]。白藜芦醇可通过对MMP的影响,延长动物生命时间,具有抗肿瘤活力。白藜芦醇三聚体衍生物通过抑制BC细胞系MDA-MB-231细胞中STAT3酪氨酸磷酸化,抑制MMP-9的表达和活性,延长小鼠模型的存活,而具有抗癌活性^[48]。

4.1.3 萜类化合物 萜类化合物主要通过抑制STAT磷酸化及mRNA表达,阻碍STAT蛋白入核,干预Caspase、Bax表达,从细胞的不同时期影响细胞凋亡,发挥抗肿瘤的作用。冬凌草甲素能够抑制IL-6/STAT3通路的激活,且呈剂量相关性的抑制STAT3磷酸化,进而诱导乳腺癌细胞自噬,抑制乳腺癌细胞增殖^[49]。款冬花的倍半萜提取物可降低STAT3上游因子JAK1、JAK2和酪氨酸激酶(Src)的磷酸化,显著抑制了STAT3酪氨酸705的磷酸化,抑制STAT3向细胞核的易位,同时还可降低STAT3下游蛋白Bcl-2、环氧合酶-2和Cyclin D₁的蛋白水平,显著抑制细胞活力,进而影响BC细胞的凋亡^[50]。葫芦素属于四环三萜类化合物,是一种源自葫芦科等其他科属植物的苦味苷元成分,根据葫芦素结构中的侧链差异,将葫芦素分为A~T^[51]。研究发现葫芦素D和多柔比星(DOX)联合给药诱导细胞凋亡和G₂/M细胞周期阻滞。葫芦素D抑制STAT3的上调,增加细胞质中NF- κ B抑制蛋白(I κ B α)水平,降低细胞核中磷酸化NF- κ B水平,抑制DOX抗性BC细胞中的STAT3和NF- κ B信号传导来降低细胞增殖并诱导细胞凋亡^[52]。人参皂苷Rg₃可呈浓度依赖性抑制MDA-MB-453细胞增殖,能促进细胞凋亡,阻滞G₂/M期,原因与人参皂苷Rg₃能降低

Cyclin D₁和p-STAT3蛋白表达,抑制STAT3蛋白的入核有关^[53]。柴胡皂苷D可通过降低MCF-7细胞中JAK2和STAT3表达,抑制BC细胞增殖,能促进其凋亡^[54]。莪术醇可在体外抑制JAK2、STAT3磷酸化的表达,及JAK2、STAT3 mRNA表达,进而作用于BC细胞系MCF-7细胞G₀/G₁期,抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡^[55]。

4.1.4 木脂素类化合物 木脂素类化合物主要通过抑制STAT磷酸化,降低细胞耐药性,通过干预STAT下游因子MMP、c-Myc的表达影响细胞发展。在TNBC细胞MDA-MB-231和MDA-MB-468细胞中,牛蒡苷元(Atn)通过抑制STAT3(Y705)组成性激活而抑制STAT3的DNA结合活性,通过破坏DNA和STAT3之间的氢键连接来抑制STAT3与基因组DNA的结合^[56],因而Ant可作为新型STAT抑制剂作用于TNBC的临床研究中。五味子乙素联合DOX后能够下调p-STAT3和STAT3信号通路下游c-Myc的蛋白水平,说明五味子乙素能够通过有效抑制STAT3通路起到逆转耐药的作用^[57]。水飞蓟素是从菊科药用植物水飞蓟的种皮中提取出来的一种黄酮木脂素类化合物,主要成分是水飞蓟宾、异水飞蓟宾、水飞蓟宁和水飞蓟亭等黄酮类物质,水飞蓟素可通过降低STAT3的表达逆转BC耐药性^[58],而水飞蓟宾通过下调MMP-2基因表达,抑制细胞中JAK2/STAT3信号通路,从而抑制MDA-MB-231细胞增殖,侵袭和迁移能力^[59]。

4.1.5 多糖 多糖主要可抑制STAT mRNA的表达,抑制癌细胞生长。香菇多糖对鼠BC细胞系4T1细胞和人BC细胞系MDA-MB-231细胞存活率均有显著抑制作用且作用呈浓度相关性,香菇多糖可抑制STAT3和血管内皮生长因子A的mRNA表达抑制TNBC的生长^[60]。茯苓多糖可使JAK1和STAT3 mRNA, p-JAK1、p-STAT3蛋白表达显著降低且呈现一定的剂量依赖效应,进而抑制人BC细胞系MCF-7细胞增殖促进其凋亡率,其中240 mg·L⁻¹的茯苓多糖作用效果较好^[61]。

4.1.6 醌类化合物 丹参酮及隐丹参酮是丹参中重要的醌类提取物,其主要通过对STAT4蛋白。丹参酮及隐丹参酮主要作用于STAT4蛋白,通过对STAT4的上调,干预细胞免疫,影响肿瘤发展。丹参酮Ⅱ上调细胞中STAT4表达抑制人BC细胞MCF-7细胞的增殖^[29]。隐丹参酮是一种从丹参根中分离出来的二萜醌类化合物。隐丹参酮能强烈抑制MCF-7细胞在体内的生长,增加γ干扰素(IFN-γ)的

分泌,通过上调JAK2和STAT4磷酸化来增强CD4⁺T细胞的穿孔素分泌,从而抑制肿瘤的生长^[62]。

4.1.7 其他 石见穿总甾醇是石见穿的主要活性成份之一。石见穿总甾醇能够呈浓度依赖型的抑制BC细胞MDA-MB-231增殖,通过降低p-STAT3水平诱导BC细胞分化^[63]。黄连素可下调p-JAK2、p-STAT3和Bcl-2表达抑制MCF-7细胞增殖,促进凋亡^[64]。灵芝提取物可以使TNBC细胞的存活率下调,降低Survivin表达,下调总STAT3和p-STAT3表达,可使八聚体结合转录因子4(OCT4)、同源盒转录因子(Nanog)和SOX 2表达的降低,进而靶向干预BC干细胞,影响BC发生发展^[65]。莱菔素可使TNBC细胞中磷酸化STAT3蛋白、B细胞淋巴瘤-x1(Bcl-x1)和Cyclin D₁表达均降低,使细胞内自噬标志蛋白LC3B表达上升,同时出现高密度、多层的团状自噬小体,细胞周期阻滞于S期,并且凋亡率显著升高,最终使细胞凋亡^[66]。丹参素具有抗炎、抗氧化、增强免疫等作用。丹参素体外对MCF-7细胞增殖抑制作用,研究表明丹参素能够抑制STAT3的转录活性及STAT3的磷酸化激活^[67]。中药重楼(PP)活性单体PP-11处理BC细胞系MDA-MB-231细胞后,可降低Bcl-2和Bcl-x1的表达,升高p-p38、磷酸化p53蛋白(p-p53)、活化的聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(cleaved PARP)、活化的Caspase-3(cleaved Caspase-3)和cleaved Caspase-9蛋白水平,降低磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK)、p-STAT3、c-Myc、Cyclin D蛋白水平,降低细胞线粒体膜电位,进而促进细胞凋亡^[68]。

4.2 中药复方对BC的干预作用 中药复方可影响STAT家族上游激动因子如IL-4、IFN、表皮生长因子(EGF)表达,干预STAT磷酸化水平,调节STAT下游细胞凋亡基因Bax、Bcl、Cyclin D₁、Survivin、Caspase、c-Myc的表达,抑制细胞的增殖,促进细胞凋亡。西黄丸水提液可以降低BC细胞系MDA-MB-231细胞纤维连接蛋白的表达水平,抑制因EGF诱导而升高的STAT3磷酸化水平,抑制细胞迁移,抑制EMT过程进而影响BC的进展^[69]。四君子汤提取物能够显著降低细胞中STAT3蛋白表达水平,从而通过调控STAT3,抑制MDA-MB-468细胞的增殖和克隆形成,促进其凋亡,使G₂期细胞减少^[70]。柴胡桂枝汤加减方联合卡培他滨可降低MDA-MB-231细胞的IL-6水平,降低IL-6、STAT3 mRNA及IL-6、STAT3、p-STAT3蛋白表达,可使Bax mRNA和蛋白表达升高,降低Bcl-2和Cyclin D₁

mRNA和蛋白表达,进而抑制细胞的增殖和分化,诱导细胞凋亡,发挥抗肿瘤作用^[71]。阳和汤出自《外科证治全生集》,是治疗阳虚寒凝痰结证BC的首选方^[72]。10%阳和汤含药血清组可呈剂量依赖性抑制MCF-7细胞中Bcl-xl、Survivin mRNA表达,可通过显著降低STAT3蛋白表达量影响BC细胞增殖^[73]。对于BC细胞系BT-549细胞,10%阳和汤含药血清可呈时间与剂量依赖性抑制细胞生长,可使细胞内磷酸化p38蛋白(p-p38)、p-STAT1(s727)、细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子(p21)表达升高,而细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)表达降低,通过激活p38/p-STAT1(s727)信号通路显著抑制BC细胞增殖^[74]。金肝胶囊(JGC)对人BC细胞系MCF-7、MDA-MB-231和MDA-MB-468细胞均有干预作用,JGC可阻滞S期细胞周期,可促进MDA-MB-231和MDA-MB-46细胞Caspase-8、Caspase-9、Caspase-3、多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)的特异性裂解,升高Bax/Bcl-2蛋白,下调c-Myc、CDK2、Cyclin B₁、细胞分裂周期蛋白25同源蛋白C(CDC25C)和磷酸化CDC25C(p-CDC25C)的水平,上调p21的水平,呈剂量依赖性方式显著降低p-JAK2、p-STAT3和STAT3的表达^[75]。NOORI等^[76]研究了隐丹参酮、柚皮素及其组合在调节针对Th1细胞免疫反应的潜力,结果表明小鼠迟发型超敏反应水平升高,淋巴细胞增殖增加,肿瘤生长减少,IL-4明显下降,IFN- γ 明显上升,JAK2/STAT3磷酸化水平降低,柚皮素-隐丹参酮组合可以发挥免疫调节作用,是BC的新型补充治疗方案。

5 讨论

STAT家族是一组信号转导和转录激活蛋白,是传导细胞转录信息的重要靶点,该靶点可通过对下游细胞凋亡、细胞增殖、血管生成因子等进行调节,进而影响癌症的进展。STAT家族是以JAK/STAT信号通路为主,但与其他通路如mTOR通路,JNK/MAPK通路等也存在交叉。多个通路的交叉互作使STAT在肿瘤细胞的发展中发挥更加多元化的作用。通过对文献总结,目前STAT3对BC的干预作用研究较多,其作用机制清晰,研究深入,对其他STAT家族蛋白的研究较少。基于STAT1在BC临床诊断中的作用,STAT5对乳房发育的生理作用,其他STAT家族蛋白,也应是今后BC研究的重点。

炎症的细胞和介质是肿瘤微环境的主要部分。在部分癌症中,炎症可使体内微环境失衡,诱导正常细胞癌变。同时肿瘤细胞常会过度表达一些炎

症介质和细胞因子。当前研究表明肠癌与炎症性肠病,肝癌与慢性病毒性肝炎,食管癌与反流性食管炎等的发生发展都与“炎-癌”转化相关。炎症反应可抑制肿瘤细胞凋亡,促进其增殖、侵袭和转移,促进肿瘤细胞的免疫逃逸及放化疗抵抗,在肿瘤的诊断、治疗及预后中发挥标志性的作用。中医理论认为的“火”与西医理论的“炎症”关联密切,而炎症中常见症状:红、肿、热、痛也与中医中的“湿热”“热毒”症状相呼应。有现代中医学者认为“癌毒”中的“热毒”与肿瘤发展密切的炎症相对应。因此“炎-癌转化”是中、西医理论均统一认可的癌症发展因素。“炎”可诱发“癌”,“癌”也可改变“炎”的环境。通过文章分析发现,中药有效成分及复方也是通过对肿瘤相关炎症因子及炎症免疫环境的改变,进而影响BC的发展。因此研究中药分子或复方对STAT的影响,是中医药治疗BC发展的方向之一。目前中药通过STAT家族干预BC的研究数量有限,鲜有单味中药通过该蛋白对BC的干预作用研究。同时,中药的相关研究多以基础研究为主,临床研究较少,缺乏与中医理论结合,临床指导意义不足。

目前,STAT的抑制剂因细胞通透性差,体内稳定性不佳等因素,临床应用受到限制,且尚未有BC相关制剂上市,如何基于中药的有效分子对STAT相关分子功能进行修饰优化为临床新药研发提供了方法。同时通过分析发现,中药在BC耐药中的作用显著,该领域中中药可发挥作用的前景广阔。

从1994年STAT家族被发现以来,STAT家族已有近30年的历史,作为与炎症反应相关的重要通路,对STAT家族及其相关通路的研多聚焦于免疫系统疾病,对BC的相关研究虽有但并未深入。炎-癌转化是中西医均认可的癌症发展因素,中医药在抗炎、抗肿瘤、提升免疫中发挥着不可忽视的作用。中药基于STAT家族干预BC的作用研究也尚未有系统梳理总结。本文通过对STAT家族对BC的作用梳理,通过对中药基于STAT家族对BC的作用分析,旨在为BC的临床应用提供新的思路,也为基于STAT蛋白的药物研发提供思考。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 何思怡,李贺,曹毛毛,等. 全球及我国女性乳腺癌疾病负担年龄分布及变化趋势[J]. 中国肿瘤,2023,32(1):1-7.
- [2] LEI S, ZHENG R, ZHANG S, et al. Breast cancer

- incidence and mortality in women in China: Temporal trends and projections to 2030[J]. *Cancer Biol Med*, 2021,18(3):900-909.
- [3] ZHAO H, WU L, YAN G, et al. Inflammation and tumor progression: Signaling pathways and targeted intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021,6(1):263-308.
- [4] SABAAWY H E, RYAN B M, KHIABANIAN H, et al. JAK/STAT of all trades: Linking inflammation with cancer development, tumor progression and therapy resistance[J]. *Carcinogenesis*, 2021,42(12):1411-1419.
- [5] HUYNH J, CHAND A, GOUGH D, et al. Therapeutically exploiting STAT3 activity in cancer - using tissue repair as a road map[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019,19(2):82-96.
- [6] GAN L, YANG H, XIONG Z, et al. miR-518a-3p Suppresses triple-negative breast cancer invasion and migration through regulation of TMEM2 [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020,19:1-9.
- [7] CHEN Y, LUO D, TIAN W, et al. Demethylation of miR-495 inhibits cell proliferation, migration and promotes apoptosis by targeting STAT-3 in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017,37(6):3581-3589.
- [8] WANG F, WANG X, LI J, et al. CircNOL10 suppresses breast cancer progression by sponging miR-767-5p to regulate SOCS2/JAK/STAT signaling[J]. *J Biomed Sci*, 2021,28(1):4-20.
- [9] 王娜,龚莉莉,叶春梅. miR-146b-5p靶向ZNRF2影响IL-17a诱导乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. *中国免疫学杂志*, 2021,37(14):1738-1743.
- [10] JIANG M, ZHANG W, ZHANG R, et al. Cancer exosome-derived miR-9 and miR-181a promote the development of early-stage MDSCs via interfering with SOCS3 and PIAS3 respectively in breast cancer [J]. *Oncogene*, 2020,39(24):4681-4694.
- [11] CHEN J, CHENG L, ZOU W, et al. ADAMTS9-AS1 constrains breast cancer cell invasion and proliferation via sequestering miR-301b-3p [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:1-13.
- [12] 郭雅洁,欧周罗. IFN- γ 通过JAK-STAT1通路诱导乳腺上皮细胞表达趋化因子CXCL1[J]. *中国癌症杂志*, 2015,25(5):321-325.
- [13] PATRA I, NASER R H, HUSSAM F, et al. Ketoprofen suppresses triple negative breast cancer cell growth by inducing apoptosis and inhibiting autophagy[J]. *Mol Biol Rep*, 2023,50(1):85-95.
- [14] ZHANG F, WANG Z, YUAN J, et al. RNAi-mediated silencing of Anxa2 inhibits breast cancer cell proliferation by downregulating cyclin D1 in STAT3-dependent pathway [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015,153(2):263-275.
- [15] KIM S J, SAEIDI S, CHO N C, et al. Interaction of Nrf2 with dimeric STAT3 induces IL-23 expression: Implications for breast cancer progression[J]. *Cancer Lett*, 2021,500:147-160.
- [16] GRITSKO T, WILLIAMS A, TURKSON J, et al. Persistent activation of STAT3 signaling induces survivin gene expression and confers resistance to apoptosis in human breast cancer cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2006,12(1):11-19.
- [17] XIE Q, YANG Z, HUANG X, et al. Ilamycin C induces apoptosis and inhibits migration and invasion in triple-negative breast cancer by suppressing IL-6/STAT3 pathway[J]. *J Hematol Oncol*, 2019,12(1):60-74.
- [18] 彭孟凡,苗晋鑫,田硕,等. 内质网应激对肿瘤发生发展的影响及中医药的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021,27(22):215-221.
- [19] JIN W. Role of JAK/STAT3 Signaling in the regulation of metastasis, the transition of cancer stem cells, and chemoresistance of cancer by epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cells*, 2020,9(1):217-250.
- [20] CHEN J, LI N, LIU B, et al. Pracinostat (SB939), a histone deacetylase inhibitor, suppresses breast cancer metastasis and growth by inactivating the IL-6/STAT3 signalling pathways[J]. *Life Sci*, 2020,248:1-9.
- [21] CHENG M, LIU P, XU L X. Iron promotes breast cancer cell migration via IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathways in a paracrine or autocrine IL-6-rich inflammatory environment [J]. *J Inorg Biochem*, 2020,210:1-11.
- [22] ZHANG J, FAN M, JIN C, et al. NFIC1 suppresses migration and invasion of breast cancer cells through interferon-mediated JAK-STAT pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022,727:1-10.
- [23] WANG Y, WU S, ZHU X, et al. LncRNA-encoded polypeptide ASRPS inhibits triple-negative breast cancer angiogenesis[J]. *J Exp Med*, 2020,217(3):1-17.
- [24] 王军武,夏天,伍晓汀. STAT信号通路蛋白STAT1在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. *西南国防医药*, 2016,26(10):1141-1143.
- [25] 周梅,阿迪拉·斯依提,叶明,等. 维吾尔族乳腺癌中STAT3的表达及临床病理意义[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022,38(3):272-277.
- [26] LI Y, WANG Y, SHI Z, et al. Clinicopathological

- and prognostic role of STAT3/p-STAT3 in breast cancer patients in China: A Meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):11243-11252.
- [27] PECK A R, WITKIEWICZ A K, LIU C, et al. Loss of nuclear localized and tyrosine phosphorylated Stat5 in breast cancer predicts poor clinical outcome and increased risk of antiestrogen therapy failure[J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(18):2448-2458.
- [28] 刘雨欣,吴迪,付彤,等. 乳腺癌组织中信号传导和转录激活因子1的表达及其与预后的关系[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2015,41(5):1012-1017,1106.
- [29] 余涛. STAT4基因在乳腺癌中的表达意义及丹参酮Ⅱ_A的干预[J]. *中国医院药学杂志*, 2022,42(8):786-791.
- [30] XING Z, WANG X, LIU J, et al. Effect of MiR-210 on the chemosensitivity of breast cancer by regulating JAK-STAT signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2021,2021:7703159.
- [31] WANG K, ZHU X, ZHANG K, et al. Interleukin-6 contributes to chemoresistance in MDA-MB-231 cells via targeting HIF-1 α [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018,32(3):e22039.
- [32] 赵亮,吕宏程,王海龙. 二甲双胍拮抗STAT3信号通路在人乳腺癌顺铂耐药细胞凋亡中的作用[J]. *中国妇幼保健*, 2022,37(8):1490-1495.
- [33] 汪洋,柳明杰. STAT5基因沉默及过表达对人乳腺癌细胞株紫杉醇耐药性的影响及其机制[J]. *中国生物制品学杂志*, 2020,33(7):754-761.
- [34] XIE Q, YANG Z, HUANG X, et al. Ilamycin C induces apoptosis and inhibits migration and invasion in triple-negative breast cancer by suppressing IL-6/STAT3 pathway[J]. *J Hematol Oncol*, 2019,12(1):60-74.
- [35] TIAN J, CHEN X, FU S, et al. Bazedoxifene is a novel IL-6/GP130 inhibitor for treating triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019,175(3):553-566.
- [36] ESPARZA-LÓPEZ J, ALVARADO-MUÑOZ J F, ESCOBAR-ARRIAGA E, et al. Metformin reverses mesenchymal phenotype of primary breast cancer cells through STAT3/NF- κ B pathways [J]. *BMC Cancer*, 2019,19(1):728-741.
- [37] OH E, KIM Y J, AN H, et al. Flubendazole elicits anti-metastatic effects in triple-negative breast cancer via STAT3 inhibition[J]. *Int J Cancer*, 2018,143(8):1978-1993.
- [38] LU L, DONG J, WANG L, et al. Activation of STAT3 and Bcl-2 and reduction of reactive oxygen species (ROS) promote radioresistance in breast cancer and overcome of radioresistance with niclosamide[J]. *Oncogene*, 2018,37(39):5292-5304.
- [39] LÖCKEN H, CLAMOR C, MÜLLER K. Napabucasin and related heterocycle-fused naphthoquinones as STAT3 inhibitors with antiproliferative activity against cancer cells[J]. *J Nat Prod*, 2018,81(7):1636-1644.
- [40] 符传刚,刘沙,邓堂. 二氢杨梅素联合放疗对乳腺癌荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020,36(16):2455-2458.
- [41] LI Y L, GAN C L, ZHANG Y, et al. Inhibition of STAT3 signaling pathway by natural product pectolarigenin attenuates breast cancer metastasis [J]. *Front Pharmacol*, 2019,10:1195-1208.
- [42] MAASHI M S, AL-MUALM M, AL-AWSI G R L, et al. Apigenin alleviates resistance to doxorubicin in breast cancer cells by acting on the JAK/STAT signaling pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2022,49(9):8777-8784.
- [43] 严其高,金耀,刘金林,等. 姜黄素对乳腺癌细胞增殖、侵袭的影响及相关机制研究[J]. *牡丹江医学院学报*, 2022,43(5):23-26.
- [44] DENG Z, CHEN G, SHI Y, et al. Curcumin and its nano-formulations: Defining triple-negative breast cancer targets through network pharmacology, molecular docking, and experimental verification [J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:920514-920530.
- [45] VEMURI S K, HALDER S, BANALA R R, et al. Modulatory effects of biosynthesized gold nanoparticles conjugated with curcumin and paclitaxel on tumorigenesis and metaSTatic pathways-*in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(4):2150-2169.
- [46] 邱兰丽,颜梓一,贺延苓,等. 原花青素抗癌的生物学机制研究进展[J]. *药物生物技术*, 2020,27(2):173-176.
- [47] 王攀,陈文举,朱杰,等. 原花青素对三阴性乳腺癌增殖和糖酵解的影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2022,32(1):68-71.
- [48] KIM J E, KIM H S, SHIN Y J, et al. LYR71, a derivative of trimeric resveratrol, inhibits tumorigenesis by blocking STAT3-mediated matrix metalloproteinase 9 expression [J]. *Exp Mol Med*, 2008,40:514-522.
- [49] 黎乃维,王飞,尧子钊,等. 基于IL-6/STAT3信号通路研究冬凌草甲素对乳腺癌细胞的作用及机制[J]. *中草药*, 2022,53(13):4046-4052.
- [50] JANG H, KO H, SONG K, et al. A sesquiterpenoid from *farfarae flos* induces apoptosis of MDA-MB-231 human

- breast cancer cells through inhibition of JAK-STAT3 signaling [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(7): 278-295.
- [51] 宫辰,杨冰,周钰通,等. 葫芦素抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. *药物评价研究*, 2023, 46(2): 452-461.
- [52] KU J M, KIM S R, HONG S H, et al. Cucurbitacin D induces cell cycle arrest and apoptosis by inhibiting STAT3 and NF- κ B signaling in doxorubicin-resistant human breast carcinoma (MCF7/ADR) cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 409(1/2): 33-43.
- [53] 戴依懿,汪佳兵. 人参皂苷 Rg₃对乳腺癌细胞 MDA-MB-453 增殖、迁移及凋亡的影响[J]. *江苏医药*, 2020, 46(12): 1189-1193.
- [54] 冯杰鑫,吴雄,陈建辉,等. 柴胡皂苷 D 通过下调 JAK2/STAT3 通路抑制乳腺癌细胞的增殖并促进其凋亡[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(9): 852-857.
- [55] 马春兰,张宝亮,张常虹. 莪术醇对乳腺癌细胞增殖凋亡及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(7): 616-620.
- [56] 许佳欣,余家军,杨锐,等. 天然药物牛蒡苷元直接靶向 STAT3 抑制三阴性乳腺癌的分子对接及分子动力学研究[J]. *湖北医药学院学报*, 2019, 38(1): 1-9.
- [57] 朱文芳,林金辉. 五味子乙素逆转乳腺癌细胞多柔比星耐药的机制研究[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(11): 1007-1011.
- [58] 袁修翠,刘曙光. 水飞蓟素调控信号传导及转录活化子 3 逆转乳腺癌耐药性的研究[J]. *海军医学杂志*, 2020, 41(5): 596-599.
- [59] KANG D Y, SP N, KIM D H, et al. Salidroside inhibits migration, invasion and angiogenesis of MDA-MB 231 TNBC cells by regulating EGFR/JAK2/STAT3 signaling via MMP2 [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2): 877-885.
- [60] 代晓阳,张燕,王红磊,等. 基于网络药理学和实验验证探讨香菇多糖抑制三阴乳腺癌的作用机制[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(10): 2031-2038.
- [61] 刘林夕,杜雨蒙,褚雨. 茯苓多糖对高糖诱导乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、凋亡及 JAK1/STAT3 通路影响[J]. *中国药师*, 2021, 24(6): 1085-1090.
- [62] ZHOU J, XU X Z, HU Y R, et al. Cryptotanshinone induces inhibition of breast tumor growth by cytotoxic CD4⁺ T cells through the JAK2/STAT4/ perforin pathway [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014; 15(6): 2439-2445.
- [63] 戴少华,丁云,曾凡宁,等. 石见穿总甾醇调控乳腺癌细胞增殖分化凋亡的研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(12): 1268-1271.
- [64] 张亚军,钱立庭,陈昌杰. 黄连素对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(9): 1276-1280.
- [65] RIOS-FULLER T J, ORTIZ-SOTO G, LACOURT-VENTURA M, et al. Ganoderma lucidum extract (GLE) impairs breast cancer stem cells by targeting the STAT3 pathway [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(89): 35907-35921.
- [66] 高久蕉,张琦,杨永亮. 莱菔素通过阻断 STAT3 信号通路杀伤三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-468 和 MDA-MB-231 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(8): 837-844.
- [67] 易长胜,廖坤,余良忠,等. 丹参素对乳腺癌 MCF-7 细胞株增殖影响及其分子机制[J]. *福建医药杂志*, 2015, 37(5): 56-58.
- [68] 朱金艳,叶静怡,刘志龙,等. 重楼单体 PP-11 对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖的抑制作用及其机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(2): 246-254.
- [69] 杨付卿,郑利华,程序,等. 西黄丸抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移的分子机制研究[J]. *中国医药*, 2021, 16(2): 254-258.
- [70] 李朵璐,张待娣,杨盟,等. 四君子汤提取物对人乳腺癌 MDA-MB-468 细胞生长的抑制作用[J]. *中草药*, 2020, 51(4): 1037-1043.
- [71] 方雨潇,王淑美,杨倩,等. 柴胡桂枝汤加减方联合卡培他滨抑制三阴性乳腺癌裸鼠皮下移植瘤的生长: 基于抑制 IL-6/STAT3 信号通路[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(6): 905-912.
- [72] 陈晶,刘欣欣,李瑒,等. 阳和汤的临床应用和基础研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8): 10-13.
- [73] 杨硕,李康乐,朱中博,等. 阳和汤含药血清通过 p38/STAT3 信号通路对乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(5): 6-10.
- [74] 任翠翠,叶凯,余骁,等. 基于 p38/p-STAT1(s727) 信号通路探讨阳和汤对人乳腺癌细胞的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9): 112-115, 272.
- [75] QIU J, ZHANG Z, HU A, et al. Integrating UPLC-HR-MS/MS, network pharmacology, and experimental validation to uncover the mechanisms of Jin'gan capsules against breast cancer [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(32): 28003-28015.
- [76] NOORI S, NOURBAKHS 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): 145-156.

[责任编辑 张丰丰]