

中药有效成分对乳腺癌细胞 G₂/M 期调控的研究进展

于蕾^{1,2}, 韩爽^{1,2}, 郎朗^{1,2}, 许颖^{1,2}, 刘颖杰^{1,2}, 贾绍华^{1,2}, 张彩云^{3*}

(1. 哈尔滨商业大学药学院, 药物工程技术研究中心, 哈尔滨 150076;

2. 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 哈尔滨 150076;

3. 海南医学院海南省药物安全性评价中心, 海口 571199)

[摘要] 全球乳腺癌发病率逐年增加,在女性患恶性肿瘤的患者中,乳腺癌的病死率高居第1位。中医药在治疗乳腺癌的方面有着非常显著的作用,能够提高综合疗效,减轻患者的病痛,并能提高患者的生活质量,同时缓解不良反应,为人类健康做出巨大的贡献。中药及其有效成分可以通过诱导乳腺癌细胞周期阻滞、抑制乳腺癌细胞的侵袭、转移及逆转多药耐药等达到抗乳腺癌作用。中药有效成分阻滞乳腺癌细胞的周期效果极其明显,通过影响乳腺癌细胞周期的进程,诱导乳腺癌细胞周期阻滞,已经成为抗乳腺癌药物的一个新方法。经 Gap-phase 期,即 DNA 合成后期(G₂期)过渡到 Mitotic 期,即有丝分裂期(M期)的检查点,G₂/M 检查点是乳腺癌细胞存活或死亡的关键决定点。多数中药的有效成分可以通过多种调节途径,影响乳腺癌细胞发生 G₂/M 期阻滞,抑制乳腺癌细胞的增殖,达到抗乳腺癌作用。因此文章对近年来的国内外文献归纳,较系统地阐述 G₂/M 期相关调控分子的研究进展,同时梳理了生物碱、多糖、萜类、黄酮类、皂苷类及其他中药有效成分诱导人乳腺癌细胞 G₂/M 期阻滞的方式及途径等的研究。通过对不同中药的有效成分诱导乳腺癌细胞 G₂/M 期阻滞研究成果的总结,综述中药有效成分抗乳腺癌细胞增殖机制的研究进展,探讨中药有效成分通过诱导乳腺癌细胞 G₂/M 期阻滞抑制乳腺癌增殖的机制,为深入研究中药有效成分的抗乳腺癌机制提供科学依据。

[关键词] 中药;有效成分;乳腺癌;细胞周期;DNA 合成后期(G₂期)/有丝分裂期(M期)

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)04-0205-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202227

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200902.1623.006.html>

[网络出版日期] 2020-9-3 10:04

Research Progress on G₂/M Arrest in Breast Cancer Cells by Active Compounds of Traditional Chinese Medicine

YU Lei^{1,2}, HAN Shuang^{1,2}, LANG Lang^{1,2}, XU Ying^{1,2}, LIU Ying-jie^{1,2}, JIA Shao-hua^{1,2},
ZHANG Cai-yun^{3*}

(1. College of Pharmacy, Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 2. Engineering Research Center of Natural Anti-cancer Drugs, Ministry of Education, Harbin 150076, China; 3. School of Traditional Chinese Medicine, Hainan Medical University, Haikou 571199, China)

[Abstract] The global incidence of breast cancer has increased year by year. Breast cancer has the highest mortality rate in female patients with malignant tumors. Traditional Chinese medicine (TCM) has made great contribution to health of human being, improving the overall curative effect, reducing the patients' pain, improving the quality of life and alleviating adverse reactions in patients. TCM and its active compounds can

[收稿日期] 20200614(005)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81560696,81760628);黑龙江省自然科学基金项目(ZD2018016,LH2020H070,LH2020H068,YQ2019B004);哈尔滨商业大学青年学术骨干支持计划项目(2019CX10)

[第一作者] 于蕾,博士,副研究员,从事抗肿瘤药物研究,E-mail:yulei912@163.com

[通信作者] *张彩云,硕士,助理研究员,从事药物分析研究,E-mail:zhangcai-yun-tracy@163.com

inhibit the proliferation of breast cancer cells by inducing cell cycle arrest, invasion, metastasis and reversing multidrug resistance. The effect of the compounds in TCM is obvious on inducing the arrest of the breast cancer cells cycle. It's a novel method to fight against breast cancer by influencing the progress of the breast cancer cell cycle and inducing the cell cycle arrest in breast cancer cells. Lots of studies have shown that the G₂/M phase checkpoint which transition from gap-phase (G₂ phase) to mitotic phase (M phase) in the cell cycle is the key point for cell survival or death. Many antitumor drugs can inhibit the proliferation of tumor cells through the cell cycle arrest. We summarized the domestic and foreign literatures in recent years, and comprehensively explained the research progress on the related regulatory molecules in G₂/M arrest. In addition, we summarized and sorted out the researches on the methods and ways of alkaloids, polysaccharides, terpenes, flavonoids, saponins and other active compounds of TCM in inducing the G₂/M arrest of human breast cancer cells. By summarizing the active compounds of various Chinese medicines in inducing G₂/M arrest of breast cancer cells, and reviewing the research progress on mechanism of active TCM compounds for inhibiting the proliferation of breast cancer cells, we will, in this paper, investigate the mechanism of active TCM compounds for inhibiting the proliferation of breast cancer cells through inducing G₂/M arrest of human breast cancer cells, so as to provide a scientific basis for in-depth research on the anti-breast cancer mechanism of the active compounds in TCM.

[Key words] traditional Chinese medicine; active compound; breast cancer; cell cycle; gap-phase (G₂ phase)/ mitotic phase (M phase)

有研究发现,2017年全球有2 450万例癌症事件,女性因癌症死亡的第一原因就是乳腺癌,可见乳腺癌是女性癌症死亡的最大威胁^[1]。乳腺癌具有转移、复发早、预后较差等特点^[2]。因此有效的药物与治疗手段,对治疗乳腺癌具有重要的意义。随着中医药研究的进步,各种含有中药及其有效成分的新型抗乳腺癌药物的研发,为乳腺癌患者带来巨大福音^[3]。如药物参一胶囊,康莱特注射液^[4],复方斑蝥胶囊等^[5]。根据2015年版《中华人民共和国药典》记载,有69种中药被收录为能够用以治疗乳腺癌疾病,这些中药的抗乳腺癌有效成分及抗乳腺癌作用机制不尽相同^[3],如通过抑制乳腺癌细胞增殖、诱导乳腺癌细胞周期阻滞、诱导乳腺癌细胞的凋亡、自噬、抑制乳腺癌细胞的侵袭、转移及逆转多药耐药等达到抗乳腺癌作用。中药有效成分阻滞乳腺癌细胞的周期效果极其明显,通过阻滞乳腺癌细胞周期的进程,诱导乳腺癌细胞周期阻滞,已经成为抗乳腺癌药物的一个新方法^[6-7]。

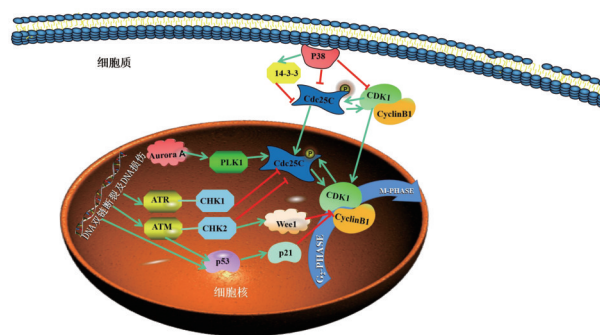
细胞周期经一系列检查点监管,同时由周期蛋白相互协调下共同进行。通过调控细胞周期的进程,调节细胞周期已成为肿瘤治疗的一个新途径^[8]。许多癌细胞具有缺陷的脱氧核糖核酸(DNA)合成前期(G₁期)检查点机制,因此对DNA合成后期(G₂期)检查点的依赖远远超过正常细胞,这使得G₂/M检查点成为有吸引力的抗癌靶点^[9]。乳腺癌大多数是因为乳腺细胞的周期紊乱及异常,例如控制周期

进程的蛋白质的缺失,过表达或突变,其异常表达与癌症的发生、发展、转移、发生和预后不良有关^[10]。经G₂期过渡到有丝分裂期(M期)的检查点即G₂/M检查点是细胞存活或死亡的关键决定点。细胞周期中G₂/M期相关调控分子如抑癌因子(p53),细胞周期蛋白B₁(cyclinB₁),细胞周期依赖性蛋白激酶1(CDK1)等是调控G₂/M期的相关分子^[11],例如姜黄素可以通过靶向p53信号通路,通过p53启动磷酸化级联反应,进而抑制进入M期所必须的cyclinB₁/CDK1的活性^[12],引导G₂/M期阻滞发挥其抗肿瘤活性^[13]。中药有效成分将乳腺癌细胞阻滞在G₂/M期的研究已经成为当代研究的焦点。中药中含有的不同有效成分,例如生物碱、多糖及萜类等有效成分,都能诱导乳腺癌细胞G₂/M期阻滞(图1),有重要的研究意义。但目前的研究对于中药中含有的不同有效成分诱导乳腺癌细胞G₂/M期阻滞的具体机制尚不清晰,且尚没有系统并较全面的关于中药的活性成分诱导乳腺癌细胞G₂/M期阻滞的研究报道。鉴于近年来,对G₂/M期的调控分子及中药有效成分诱导乳腺癌G₂/M期阻滞的作用方面取得了相当的进展。基于此,本文对G₂/M期相关调控分子及中药中含有的有效成分对乳腺癌细胞G₂/M期阻滞的研究进行了归纳,对中药有效成分诱导乳腺癌细胞的G₂/M期阻滞,抑制乳腺癌细胞增殖的机制差异展开讨论,以期对中药有效成分抑制乳腺肿瘤的合理性提供科学依据,加速中药及其有效

CDK1。新形成的CDK1/cyclin复合物分别通过激酶Wee1和Myt1在Y15和T14处的磷酸化而失活,这需要CDK1激活环中苏氨酸残基T160的磷酸化以释放进入活性位点的入口^[44]。在G₂后期,CDK1介导的开关样有丝分裂进入是通过双特异性磷酸酶Cdc25去除T14和Y15处的磷酸化而激活的^[45]。CDK1通过募集蛋白磷酸酶1(PP1)和polo样激酶1(PLK1)活性来进一步激活Cdc25,以维持Cdc25的主动构象,从而启动正反馈回路。在有丝分裂出口开始时,CDK1失活触发姐妹染色单体的分离,随后胞质分裂网络的活化最终导致2个相等的子细胞。一部分抗肿瘤的药物的目的是通过抑制其去磷酸化,达到抑制CDK1活性的目的^[46]。

1.5 cyclinB₁ cyclins是一种具有细胞周期特异性的蛋白质。目前的研究发现有cyclinA, B, C, D等^[47]。cyclinB₁可以在S期与G₂期进行合成,并与CDK1结合,再进一步形成进入M期所必须的,有丝分裂促进因子(MPF)^[48]。在G₁期,cyclinB₁蛋白的表达水平极低,而在S期和G₂期的蛋白表达水平则逐步升高,同时可以和CDK1形成MPF酶复合物,在M期后期转换时消失^[49]。G₂晚期的时候,cyclinB₁蛋白表达水平则能够达到峰值,并促使MPF快速的转移入核^[50]。cyclinB₁是M期的标志蛋白之一^[51],有丝分裂的推进需要cyclinB₁/CDK1复合物完全活化,这个过程则需要CDK activated kinase(CAK)对CDK1的Thr16位进行磷酸化及Cdc25磷酸酶对CDK1的Tyr15, Thr14位的去磷酸化而实现。被活化后,cyclinB₁/CDK1复合物则会通过2个正反馈环路使自身完全而快速活化^[52]。CDK1/cyclin B检查点与G₂/M检查点相关,可以阻止DNA发生受损的肿瘤细胞进入M期(图2)^[53]。在许多晚期肿瘤如乳腺癌,结肠癌及前列腺癌等癌症中经常观察到CDK1,特别是cyclinB₁的表达增加^[54]。

1.6 PLK1 哺乳动物细胞具有至少5个PLK: PLK1, PLK2, PLK3, PLK4和PLK5^[55]。这些蛋白质是有丝分裂过程中多种功能的重要调节剂,包括G₂/M的DNA损伤检查点, M期进入, 中心体生物发生和胞质分裂的协调。在有丝分裂期间所有这些功能使PLK1成为细胞生命必不可少的基因^[56-57]。转录控制是PLK1调控的关键特征,在细胞周期的G₂/M期PLK1表达达到峰值^[58]。PLK1基因的表达也受其他转录因子如p53的控制,PLK1与转录因子p53之间有直接相关性^[59]。PLK1包含典型的细胞



绿色箭头表示刺激效果,红色指示线表示抑制效果

图2 G₂/M检查点

Fig. 2 G₂/M checkpoint

周期调控结合位点,可以直接通过p53, p21进行调控^[60]。PLK1具有多种功能,是有丝分裂进入的主要调节剂^[61]。PLK1在G₂阶段定位于细胞核,可以调节DNA损伤检查点。在此过程中,需要PLK1募集DNA损伤反应的初始成分,ATM或ATR。然后,PLK1以共济失调毛细血管扩张征突变基因(ATM)-Chk1依赖性方式被去磷酸化,从而有效地使激酶失活。PLK1被下调直到DNA损伤反应完成^[62]。在乳腺癌,卵巢癌,结直肠癌,甲状腺癌和许多其他类型的癌症中观察到PLK1的表达升高^[63]。PLK1抑制是阻止癌细胞增殖的有效方法,因此PLK1被看做是极具希望的癌症靶点^[64]。

2 中药有效成分阻滞乳腺癌细胞G₂/M期作用研究

2.1 生物碱类 富含生物碱的植物在防治癌症中起着至关重要的作用^[65]。生物碱是一类含N的多环结构的化合物,在天然植物中通常以结合盐的形式存在,不同的生物碱具有不同的抗肿瘤作用机制^[66]。

粉防己碱主要来源于粉防己根块,是一类双苄基异喹啉生物碱的衍生物。研究发现粉防己碱对人乳腺癌MCF-7细胞的生长有明显的抑制作用,抑制MCF-7细胞DNA的合成,将MCF-7细胞阻滞在G₂/M期,并诱导细胞凋亡^[67]。石蒜碱是一类异喹啉生物碱,可以由石蒜科植物得到。研究显示石蒜碱能通过p53非依赖性途径,诱导乳腺癌MCF-7细胞发生G₂/M期阻滞^[68]。

木兰花碱是从中草药木兰或马兜铃属植物中分离出来的一种季生物碱,具有多种生物活性。木兰花碱与多柔比星联合使用可通过线粒体依赖性途径显著抑制乳腺癌细胞的增殖,迁移和侵袭,并诱导G₂/M期细胞阻滞和凋亡,同时通过自噬相关蛋白(LC3)-II导致自噬激活由磷脂酰肌醇3激酶

(PI3K)/Akt和丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路调节。当多柔比星与木兰花碱共同给药时, G₂/M期细胞明显升高。此外,与单独使用多柔比星组相比,联合给药可通过诱导半胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)裂解可显著诱导乳腺癌细胞凋亡。木兰花碱通过提高LC3-II的表达促进了多柔比星在自噬诱导中的作用。联合给药显著抑制了PI3K/Akt/丝氨酸/苏氨酸激酶(mTOR)信号的激活,并促进了p38 MAPK通路。研究表明,木兰花碱促进了多柔比星的抗癌作用,从而诱导乳腺癌细胞的细胞凋亡和自噬^[69]。

波尔定碱是一种天然生物碱。研究发现波尔定碱能有效抑制人侵袭性乳腺癌细胞系MDA-MB-231。波尔定碱对乳腺癌细胞具有细胞毒性作用。波尔定碱可以破坏MDA-MB-231中线粒体膜电位和细胞色素c的释放诱导凋亡。波尔定碱选择性地诱导Caspase-9和Caspase-3/7的活化,抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的活化,并将乳腺癌MDA-MB-231细胞周期停滞在G₂/M期。研究表明,波尔定碱是治疗乳腺癌的潜在有用药物^[70]。

钩吻素子是一种由传统中草药钩吻中分离而得的生物碱。研究通过噻唑蓝(MTT)比色法及流式等检测发现,钩吻素子可以诱导人乳腺癌MCF-7细胞发生G₂/M期阻滞并产生细胞凋亡。使抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)的蛋白表达下调,同时增加促凋亡基因Bcl-2相关X蛋白(Bax)和Caspase-3蛋白的表达,成为有潜力的乳腺癌化疗药物^[71]。

2.2 多糖类 多糖是一类在各种天然产物中广泛存在的天然高分子聚合物。多种研究显示如石斛多糖、百合多糖等的植物多糖具有显著地抗肿瘤活性^[72]。

石斛中含有的主要化学成分包括多糖、生物碱及黄酮类等,不同种类石斛的化学成分含量及结构有所不同。铁皮石斛多糖则为铁皮石斛最主要的活性成分^[73]。SUN等^[74]通过铁皮石斛多糖干预人乳腺癌细胞系MCF-7及正常乳腺上皮细胞MCF10A,观察到铁皮石斛多糖可以将MCF-7细胞阻滞在G₂/M期,降低雌激素受体 α ,IGFBP2,胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP4)和GATA结合蛋白3的mRNA水平,同时上调p53, p21等的mRNA和蛋白质水平。凋亡生物标志物Bcl-2明显减少, Bax明显增加。同时其对MCF10A细胞即正常的乳腺上皮细胞并没有显示出毒性作用。

百合多糖是一种植物多糖,可以由植物百合分

离、提取获得的。研究发现百合多糖联合使用金雀异黄素对人乳腺癌MCF-7细胞具有抑制增殖的作用。通过百合多糖和高浓度的金雀异黄素的联合使用,可以诱导MCF-7细胞阻滞于G₂/M期。且百合多糖和金雀异黄素联合使用可以通过不同的途径,协同发挥抑制人乳腺癌MCF-7细胞增殖,诱导凋亡的作用^[75]。

海藻是一类广泛存在于各海域中的海洋植物,种类丰富,富含大量多糖、萜类、蛋白及多酚素等活性物质。岩藻多糖是存在于褐藻表面的一种黏滑成分,为多糖硫酸酯。研究发现,岩藻多糖的存在会导致MCF-7细胞周期停滞在G₁期,并伴随着Caspases-3, Caspases-7和Caspases-9的活化。而岩藻多糖与顺铂,阿霉素及紫杉醇的联合使用则显著增强了这些药物的细胞毒性以及G₂/M期细胞的阻滞,并诱导细胞凋亡^[76]。

2.3 萜类 萜类化合物是广泛分布于自然界的一类天然活性物质,可以按结构分为单萜、倍半萜及二萜等化合物,近年来萜类化合物因其具有的抗肿瘤特性,使之成为研究的焦点^[77]。

蜘蛛香是一种败酱科缬草属草本植物^[78-79]。沈伟锋等^[80]对蜘蛛香的提取物环烯醚萜类化合物Jatamanvaltrate P抑制乳腺癌T47D细胞的机制进行研究,发现Jatamanvaltrate P能够通过使乳腺癌T47D细胞内的CDK1及cyclinB₁蛋白表达水平下降,同时升高磷酸化(p)-CDK1蛋白表达水平,将T47D细胞阻滞于G₂/M期,最终引起细胞凋亡,从而抑制乳腺癌细胞T47D的生长增殖^[80]。

蓝萼甲素是蓝萼香菜二萜类化合物中一种主要的活性成分,具有抗肿瘤、抑菌及抗凝血的活性。鲍刚等^[81]通过MTT比色法、流式细胞仪等方法,以MDA-MB-231细胞为研究对象,考察了蓝萼甲素对MDA-MB-231细胞的存活率及周期抑制的机制。研究发现蓝萼甲素能显著抑制MDA-MB-231细胞的增殖,通过增加p53, p21及组蛋白H3K4me2与H3K9me2蛋白的表达水平,降低cyclinB₁与CDK2等蛋白表达水平,经p53途径和调控组蛋白甲基化作用,将MDA-MB-231细胞阻滞在G₂/M期,通过多途径及多靶点发挥抗乳腺癌作用,具有独特的优势。

青蒿素是由菊科艾属植物黄花蒿于开花时的花蕾、茎及叶中提取出的有效抗疟疾成分,为一种倍半萜烯内酯化合物。青蒿琥酯为青蒿素的衍生物,可抑制多种类型的肿瘤细胞生长,如乳腺癌、肺

癌、及白血病等细胞具有抑制作用^[82]。研究发现青蒿琥酯可以抑制乳腺癌 MCF-7 及三阴乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖、迁移及侵袭抑制作用。并能够通过引起 DNA 损伤反应的发生,诱导激活 phospho-ATM (S1981), phospho-CDC25C (S216) 及 phospho-CHK2 (T68) 及等蛋白,进而将人乳腺癌 MCF-7 及 MDA-MB-231 细胞阻滞在 G₂/M 期^[83]。

2.4 黄酮类 黄酮化合物存在于多种植物及天然产物中,其抗肿瘤作用一直是一个研究热点。黄酮类化合物可以通过多种途径影响肿瘤细胞的增殖,可以为肿瘤的防治提供新靶点、新手段。

扁蓄苷是多酚羟基黄酮类化合物,为中药扁蓄的主要活性成分之一。研究发现扁蓄苷能抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 增殖,将 MDA-MB-231 细胞周期阻滞于 G₂/M 及 S 期,并诱导凋亡^[84]。

大豆苷元是一种备受瞩目的大豆异黄酮。研究发现大豆苷元可以抑制乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-453 增殖,并阻滞在 G₂/M 及 G₁ 期。诱导 cyclinD, CDK2 和 CDK4 蛋白表达水平降低。与 G₂/M 期有关的 CDK1 蛋白表达显著下降,而 cyclinA 和 cyclinB 则出现少量表达,增加 CDK 抑制剂 p21 和 p57 的表达^[85]。

香叶木素是一类天然黄酮类的化合物,广泛分布在自然界中。香叶木素对 PC3, MCF-7, HepG2 及 MGC-803 肿瘤细胞均具有较强抑制肿瘤细胞的增殖作用,同时观察到香叶木素能够降低 MCF-7 细胞的线粒体膜电位,影响凋亡信号的传递诱导 MCF-7 细胞凋亡,并诱导 MCF-7 细胞阻滞于 G₂/M 期^[86]。

槲皮素是一种天然存在的多酚类黄酮,广泛存在于自然界的植物次生代谢物中,化学式为 C₁₅H₁₀O₇^[87]。研究发现,槲皮素可以通过 p53 介导的 p21 蛋白的表达水平增加, cyclinB₁ 表达降低,诱导雌激素受体 (ER α) 阴性的乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 G₂/M 期阻滞^[88]。

花青素是黄酮类化合物,共 6 种单体,飞燕草素是花青素中一种单体,属于黄酮类化合物^[89]。吴蔼林等^[90]通过研究发现飞燕草素对 HER-2 阳性乳腺癌细胞 MDA-MB-453 及 BT-474 具有抑制增殖作用,阻断核转录因子 (NF)- κ B 信号通路,诱导乳腺癌 MDA-MB-453 及 BT-474 细胞阻滞在 G₂/M 期,同时增加其细胞凋亡率,发挥抗增殖作用。

2.5 皂苷类 皂苷是一类在植物界分布很广的化合物,如柴胡、人参及重楼等中药中均含有皂苷,且均具有抗肿瘤的生物活性^[91]。

柴胡皂苷是从柴胡根茎中提取分离出的一类三萜皂苷,根据化学结构将其分为柴胡皂苷 A, B, C, D 等,柴胡皂苷 D 是这几种柴胡皂苷中药理活性最强的,可以通过多种方式抑制多种肿瘤细胞的增殖^[92]。罗燕等^[93]通过实验发现柴胡皂苷 D 能抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖,同时降低 G₂/M 期相关调控因子 cyclin B₁, cyclinA₁ 等基因及蛋白的表达,将人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞阻滞在 G₂/M 期,达到治疗乳腺癌的目的。柴胡皂苷 D 同样抑制人乳腺癌 SK-BR-3 细胞的增殖。并将 SK-BR-3 细胞阻滞在 G₂/M 期,同时促进其凋亡^[94]。

大量研究表明,人参具有非常明显的抗肿瘤作用,其有效成分如人参皂苷、人参炔醇及人参多糖等,均具有抗肿瘤活性^[95]。研究显示,人参皂苷 Rg₃ 能够抑制 PI3K/Akt 通路,诱导 MCF-7 细胞发生细胞凋亡、自噬,并将 MCF-7 细胞阻滞在 G₂/M 期,抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖。为人参皂苷 Rg₃ 在研究和临床防治乳腺癌疾病提供了扎实的理论依据和研究基础^[96]。

重楼,又被称为七叶一枝花或蚤休,主要的化学成分为甾体皂苷,具有丰富的药理活性,包括抗肿瘤、抑菌消炎、止血止痛等作用。研究发现重楼皂苷 II 可以抑制人乳腺癌细胞 MCF-7, Bcap37, MDA-MB-453, MDA-MB-231 增殖。流式结果显示重楼皂苷 II 可以将 MDA-MB-231 细胞阻滞在 S 期和 G₂/M 期,将 Bcap37 细胞阻滞在 G₂/M 期,同时上调凋亡相关蛋白,促进细胞凋亡^[97]。

薯蓣皂苷是一类甾体皂苷化合物,从薯蓣科植物的根茎中提取分离而得,研究发现其具有抗肿瘤、护肝、调节机体免疫能力等多种作用^[98]。侯丽等^[99]研究发现薯蓣皂苷可以抑制 MCF-7 细胞增殖,并将其阻滞于 G₂/M 期,促进人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡。

2.6 其他有效成分 毛蚶属软体动物门瓣鳃纲,列齿目蚶科毛蚶属生物,壳为中药瓦楞子来源之一^[100]。研究发现,毛蚶蛋白对多种的人肿瘤细胞系具有抑制增殖的作用^[101]。付莹等^[102]通过对新鲜的毛蚶软体进行分离,得到毛蚶抗癌蛋白,对毛蚶抗癌蛋白影响 MCF-7 细胞的作用进行研究。结果显示,毛蚶抗癌蛋白给药 MCF-7 细胞后有丝分裂相增加,并伴有多核及核碎裂的现象,伴随着 p53 蛋白表达水平的上调,使 MCF-7 细胞阻滞于 G₂/M 期,并且诱导 MCF-7 细胞凋亡。

叶绿素是叶绿素衍生物的钠铜盐,来源于僵蚕

排泄物。研究表明僵蚕分泌物中分离得到的叶绿酸降低 cyclinD₁ 和 cyclinE 的表达,增加 cyclinB₁ 的表达,诱导乳腺癌 MCF-7 细胞阻滞在 G₂/M 期,并导致凋亡^[103]。SUNDARRAJ 等^[104]研究发现,蒲公英中的 β -谷甾醇能够通过抑制 MCF-7 细胞内肿瘤分子标记物(c-myc)基因的过表达,使 MCF-7 细胞分裂停止,阻滞在 DNA 合成后期 G₂/M 期,并促进 MCF-7 细胞凋亡,发挥抗乳腺癌的作用。

姜黄素是姜黄属植物中主要的天然多酚,从姜黄、莪术及郁金等中药材中提取出的一种化学成分^[105]。四氢姜黄素为姜黄素的主要代谢产物之一。KANG 等^[106]对四氢姜黄素抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖作用及其机制进行研究。研究显示四氢姜黄素通过诱导 MCF-7 细胞线粒体凋亡和 G₂/M 阻滞进而抑制 MCF-7 细胞增殖。此外,四氢姜黄素和 p38 MAPK 抑制剂 SB203580 共同给药 MCF-7 细胞时,可有效逆转线粒体膜电位的耗散,并阻止四氢姜黄素介导的 Bax 上调, Bcl-2 下调, Caspase-3 激活以及 p21 上调,提示 p38 MAPK 可能四氢姜黄素诱导的 MCF-7 细胞凋亡和 G₂/M 阻滞的途径。

3 结语与展望

乳腺癌属于中医学所讲的“乳石痈”等范畴,其病因病机则为肝脾肾三脏的功能失调,外感六淫之邪气,且邪毒蕴结、情志不疏而肝气郁结,导致脾失健运同时痰湿内生,气滞痰凝,继而经络痞涩,致成此病。中医药治疗可以通过调补冲任、疏肝解郁及益气养血等方法来进行治疗^[107]。

乳腺癌发生及发展的过程与 G₂/M 期的相关调控因子如 p53, Wee1, Cdc25C, CDK1/Cdc2, cyclinB₁ 及 PLK1 等密切相关,共同参与 G₂/M 期调控,调控期间仅仅需要影响其中的一个调控因子,就可以引起一系列的变化,导致某一个环节发生异常,引起乳腺癌细胞的周期发生变化。中药的有效成分可以通过影响调控因子,在不同的靶点或直接或间接的影响 G₂/M 期进程,通过调节生长因子信号传导如 p53, ATR-Chk1-Wee1-CDK1, 诱发乳腺癌细胞的 DNA 损伤及 PLK1-CycB-CDK1 等途径^[108],诱导有丝分裂发生异常,使肿瘤细胞在 G₂/M 期阻滞,进而抑制乳腺癌细胞的增殖,诱导乳腺癌细胞发生凋亡、自噬或有丝分裂异常等,最终引起乳腺癌细胞的死亡。中药含有的有效成分如萜类、生物碱、黄酮类等,因其具有抗肿瘤作用而备受关注。随着中药有效成分的研究逐渐深入,具有抑制乳腺癌细胞增殖作用的中药有效成分被逐渐发现,拓宽了中药

防治乳腺癌的应用前景。所以,研究 G₂/M 期阻滞机制来寻找乳腺癌防治的靶点^[109],并将其应用到乳腺癌的防治中变得尤为重要。

乳腺癌细胞周期的变化与乳腺癌的发生及发展密不可分,同时乳腺癌细胞 G₂/M 期检查点相关调控因子的异常可以引起 G₂/M 期的异常变化已经吸引了越来越多的研究人员对其的关注。现代研究中,对中药及其有效成分的诱导乳腺癌细胞 G₂/M 期阻滞的研究大都处于基础药理学研究,尚未彻底阐释其作用机制。关于中药及其有效成分诱导乳腺癌细胞周期阻滞的机制仍有许多的未解之谜,比如不同类型的有效成分如何针对不同类型的乳腺癌细胞诱导的周期阻滞,以及更加具有针对性的针对 G₂/M 期的哪一个关键分子作为靶点,同时验证体内外是否可以将乳腺癌细胞均阻滞在 G₂/M 期,尚有待于研究人员的进一步研究。充分利用同一类型有效成分的结构相似的优势,深入对该类型的有效成分抗乳腺癌细胞增殖及诱导其 G₂/M 期阻滞进行研究,明确其作用机制,筛选出阻滞敏感的靶点及通路,应成为接下来的研究重点。尽管目前的这些研究仍然不能够全面的揭示中药有效成分诱导乳腺癌 G₂/M 期阻滞的机制,各个调控因子间相互影响的机制及各个调控因子之间在 G₂/M 期更精细的分工,但随着对中药有效成分及乳腺癌的发生、发展机制的进一步深入研究, G₂/M 期调控因子间相互作用及中药有效成分诱导乳腺癌 G₂/M 期阻滞的机制会被更加全面及清晰的阐释,为乳腺癌在临床的防治提供更加扎实的理论依据,为乳腺癌的防治提供新的切入点。中药有效成分对乳腺癌周期阻滞机制的研究及开发,将为人类抗乳腺癌事业的发展作出贡献,具有重要的意义。

【参考文献】

- [1] GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, FITZMAURICE C, ABATE D, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. JAMA Oncol, 2019, 5 (12):1749-1768.
- [2] FU W F, LI J J, KANG S H, et al. The expression, clinicopathologic characteristics, and prognostic value of androgen receptor in breast cancer: a bioinformatics analysis using public databases [J]. DNA Cell Biol, 2019, 38 (12):1749-1768.

- 2020,39(5):864-874.
- [3] 李云祥,梁引库,高飞雄,等. 中药治疗乳腺癌疾病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 211-219.
- [4] 毕四丽,曹建雄. 靶向药物及中药抗血管治疗乳腺癌研究进展[J]. 中国医药指南, 2012, 10(6):9-12.
- [5] 刘静,陆德铭. 中医药治疗三阴性乳腺癌的临床研究进展[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(11):1015-1017.
- [6] 史梦瑶,马方芳,黄真,等. 清热类中药抗乳腺癌的作用机制研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(7):56-62.
- [7] REN L, LI Z, DAI C, et al. Chrysophanol inhibits proliferation and induces apoptosis through NF- κ B/cyclin D₁ and NF- κ B/Bcl-2 signaling cascade in breast cancer cell lines[J]. Mol Med Report, 2018, 17(3): 4376-4382.
- [8] VOGEL C, HAGER C, BASTIANS H. Mechanisms of mitotic cell death induced by chemotherapy-mediated G2checkpoint abrogation[J]. Cancer Res, 2007, 67(1):339-345.
- [9] NICHOLAS D A, GABRIELLI B. Topoisomerase II inhibitors and poisons, and the influence of cell cycle checkpoints[J]. Curr Med Chem, 2017, 24(15): 1504-1519.
- [10] SONG G Q, ZHAO Y. MicroRNA-211, a direct negative regulator of CDC25B expression, inhibits triple-negative breast cancer cells' growth and migration[J]. Tumour Biol, 2015, 36(7):5001-5009.
- [11] ABREU V A M, HOWARD M S. Tumor-suppressor genes, cell cycle regulatory checkpoints, and the skin[J]. N Am J Med Sci, 2015, 7(5):176-188.
- [12] TSAI T C, HUANG H P, CHANG K T, et al. Anthocyanins from roselle extract arrest cell cycle G₂/M phase transition via ATM/Chk pathway in p53-deficient leukemia HL-60 cells[J]. Environ Toxicol, 2017, 32(4):1290-1304.
- [13] HU A, HUANG J J, ZHANG J F, et al. Curcumin induces G₂/M cell cycle arrest and apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma *in vitro* and *in vivo* through ATM/Chk2/p53-dependent pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(31):50747-50760.
- [14] ENGELAND K. Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a DREAM[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1):114-132.
- [15] LIU J, ZHANG C, HU W, et al. Tumor suppressor p53 and its mutants in cancer metabolism[J]. Cancer Lett, 2015, 356(2 Pt A):197-203.
- [16] LIU L, ZHANG P, BAI M, et al. p53 upregulated by HIF-1 α promotes hypoxia-induced G₂/M arrest and renal fibrosis *in vitro* and *in vivo*[J]. J Mol Cell Biol, 2019, 11(5):371-382.
- [17] 张瑞涛,史惠蓉. G₂-M期DNA损伤检验点与卵巢癌的关系[J]. 国际妇产科学杂志, 2008, 35(6): 453-455.
- [18] TAYLOR W R, SRARK G R. Regulation of the G₂/M transition by p53[J]. Oncogene, 2001, 20(15): 1803-1815.
- [19] NIIDA H, NAKNISHI M. DNA damage checkpoints in mammals[J]. Mutagenesis, 2006, 21(1):3-9.
- [20] LUO Y, CHEN X, LUO L, et al. Gingerol enhances the radiosensitivity of gastric cancer via G₂/M phase arrest and apoptosis induction[J]. Oncol Rep, 2018, 39(5): 2252-2260.
- [21] IYER R, LEHNERT B E. Effects of ionizing radiation in targeted and nontargeted cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2000, 376(1):14-25.
- [22] WANG H, HUANG M, ZHANG D Y, et al. Global profiling of signaling networks: study of breast cancer stem cells and potential regulation[J]. Oncologist, 2011, 16(7):966-979.
- [23] MIR S E, DE W H P C, KRAWCZYK M P, et al. In silico analysis of kinase expression identifies WEE1 as a gatekeeper against mitotic catastrophe in glioblastoma[J]. Cancer Cell, 2010, 18(3):244-257.
- [24] LIU J C, GRANIERI L, SHRESTHA M, et al. Identification of CDC25 as a common therapeutic target for triple-negative breast cancer[J]. Cell Rep, 2018, 23(1):112-126.
- [25] SASAKI M, TERABAYASHI T, WEISS S M, et al. The tumor suppressor MIG6 controls mitotic progression and the G₂/M DNA damage checkpoint by stabilizing the WEE1 kinase[J]. Cell Rep, 2018, 24(5):1278-1289.
- [26] MOSELEY J B. Wee1 and Cdc25: tools, pathways, mechanisms, questions[J]. Cell Cycle, 2017, 16(7): 599-600.
- [27] LUCENA R, ALCAIDE G M, ANASTASIA S D, et al. Wee1 and Cdc25 are controlled by conserved PP2A-dependent mechanisms in fission yeast[J]. Cell Cycle, 2017, 16(5):428-435.
- [28] 胡争波,李文虎,何轩. 人类WEE1与肿瘤关系研究进展[J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(2):9-14.
- [29] RUSSELL P, NURSE P. Negative regulation of mitosis by wee1+, a gene encoding a protein kinase homolog[J]. Cell, 1987, 49(4):559-567.
- [30] MATHESON C J, BACKOS D S, REIGAN P.

- Targeting Wee1 Kinase in cancer [J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(10): 872-881.
- [31] FU S, WANG Y, KEYOMARSI K, et al. Strategic development of AZD1775, a Wee1 kinase inhibitor, for cancer therapy[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(9): 741-751.
- [32] KATAYAMA K, FUJITA N, TSURUO T. Akt/protein kinase B-dependent phosphorylation and inactivation of Wee1Hu promote cell cycle progression at G₂/M transition [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25 (13) : 5725-5737.
- [33] VASSILOPOU A, TOMINAGA Y, KIM H S, et al. Wee1 murine deficiency induces hyper-activation of APC/C and results in genomic instability and carcinogenesis [J]. Oncogene, 2015, 34 (23) : 3023-3035.
- [34] SUR S, AGRAWAL D K. Phosphatases and kinases regulating CDC25 activity in the cell cycle: clinical implications of CDC25 overexpression and potential treatment strategies[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 416 (1/2): 33-46.
- [35] CAO X C, YU Y, HOU L K, et al. miR-142-3p inhibits cancer cell proliferation by targeting CDC25C[J]. Cell Prolif, 2016, 49(1): 58-68.
- [36] LANGERAK P, RUSSELL P. Regulatory networks integrating cell cycle control with DNA damage checkpoints and double-strand break repair[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2011, 366(1584): 3562-3571.
- [37] DONZELLI M, DRAETTA G F. Regulating mammalian checkpoints through Cdc25 inactivation [J]. EMBO Rep, 2003, 4(7): 671-677.
- [38] LAVECCHIA A, DI G C, NOVELLINO E. Inhibitors of Cdc25 phosphatases as anticancer agents: a patent review [J]. Expert Opin Ther Pat, 2010, 20 (3) : 405-425.
- [39] LEWIS C W, GOLSTEYN R M. Cancer cells that survive checkpoint adaptation contain micronuclei that harbor damaged DNA [J]. Cell Cycle, 2016, 15(22) : 3131-3145.
- [40] 文川, 万伍卿. Cyclin/CDK——复制前复合物途径对细胞周期的调控[J]. 医学综述, 2007, 13(18): 1373-1375.
- [41] SHAPIRO G I. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment[J]. J Lin Oncol, 2006, 24 (11): 1770-1783.
- [42] COUDREUSE D, NURSE P. Driving the cell cycle with a minimal CDK control network [J]. Nature, 2010, 468(7327): 1074-1079.
- [43] BECK H, NAHSE V, LARSEN M S, et al. Regulators of cyclin-dependent kinases are crucial for maintaining genome integrity in S phase[J]. J Cell Biol, 2010, 188 (5): 629-638.
- [44] HEGA N, RATA S, HOCHEGGER H. Bistability of mitotic entry and exit switches during open mitosis in mammalian cells [J]. Bioessays, 2016, 38 (7) : 627-643.
- [45] POTAPOVA T A, DAUM J R, BYRD K S, et al. Fine tuning the cell cycle: activation of the CDK1 inhibitory phosphorylation pathway during mitotic exit [J]. Mol Biol Cell, 2009, 20(6): 1737-1748.
- [46] 袁静萍, 凌晖, 张孟贤, 等. 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞 G₂/M 期的阻滞作用[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(10): 1147-1151.
- [47] GAVET O, PINES J. Progressive activation of cyclinB₁-CDK1 coordinates entry to mitosis [J]. Dev Cell, 2010, 18(4): 533-543.
- [48] SCHNITTGER A, DE V L. The dual face of cyclin B₁ [J]. Trends Plant Sci, 2018, 23(6): 475-478.
- [49] MORGAN D O. Principles of CDK regulation [J]. Nature, 1995, 374(6518): 131-134.
- [50] BOUTROS R, DOZIER C, DUCOMMUN B. Thewhen and wheres of CDC25 phosphatases[J]. Curr Opin Cell Biol, 2006, 18(2): 185-191.
- [51] BASSERMANN F, PESCHEL C, DUYSER J. Mitotic entry: a matter of oscillating destruction [J]. Cell Cycle, 2005, 4(11): 1515-1517.
- [52] KISHIMOTO T. Entry into mitosis: a solution to the decades-long enigma of MPF [J]. Chromosoma, 2015, 124(4): 417-428.
- [53] THORENOOR N, FALTEJSKOVA V P, HOMBACH S, et al. Long non-coding RNA ZFAS1 interacts with CDK1 and is involved in p53-dependent cell cycle control and apoptosis in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(1): 622-637.
- [54] PAN X W, CHEN L, HONG Y, et al. EIF3D silencing suppresses renal cell carcinoma tumorigenesis via inducing G2/M arrest through downregulation of cyclin B₁/CDK1 signaling [J]. Int J Oncol, 2016, 48 (6): 2580-2590.
- [55] DE C G, MANNING G, MALUMBRES M. From Plk1 to Plk5: functional evolution of polo-like kinases [J]. Cell Cycle, 2011, 10(14): 2255-2262.
- [56] COLICINO E G, HEHNLY H. Regulating a key mitotic regulator, polo-like kinase 1 (PLK1) [J]. Cytoskeleton (Hoboken), 2018, 75(11): 481-494.

- [57] ARCHAMBAULT V, LEPINE G, KACHANER D. Understanding the polo kinase machine[J]. *Oncogene*, 2015, 34(37):4799-4807.
- [58] LAPUKILI J, KOOISTRA M R, BRAS A, et al. FoxM1 is required for execution of the mitotic programme and chromosome stability [J]. *Nat Cell Biol*, 2005, 7(2):126-136.
- [59] VOUSDEN K H, PRIVES C. Blinded by the light: the growing complexity of p53 [J]. *Cell*, 2009, 137(3):413-431.
- [60] LIU Z, SUN Q, WANG X. PLK1, a potential target for cancer therapy [J]. *Transl Oncol*, 2017, 10(1):22-32.
- [61] COMBES G, ALHARBI I, BRAGA L G, et al. Playing polo during mitosis: PLK1 takes the lead [J]. *Oncogene*, 2017, 36(34):4819-4827.
- [62] GUTTERIDGE R E, NDIAYE M A, LIU X, et al. Plk1 inhibitors in cancer therapy: from laboratory to clinics [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(7):1427-1435.
- [63] TAKAI N, HAMANAKA R, YOSHIMATSU J, et al. Polo-like kinases (Plks) and cancer [J]. *Oncogene*, 2005, 24(2):287-291.
- [64] VAN D B J, LARDON F, DESCHOOLMEESTER V, et al. Spotlight on volasertib: preclinical and clinical evaluation of a promising Plk1 inhibitor[J]. *Med Res Rev*, 2016, 36(4):749-786.
- [65] BULLON P, NEWMAN H N, BATTINO M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? [J]. *Periodontology*, 2014, 64(1):139-153.
- [66] 陈宁, 张成志, 赵丹, 等. 生物碱类化合物的抗肿瘤研究概况[J]. *食品与药品*, 2018, 20(4):317-321.
- [67] 裴晓华, 樊英怡. 粉防己碱对人乳腺癌细胞 MCF-7 细胞株的作用[J]. *河南中医学院学报*, 2007, 22(5):12-15.
- [68] 于森, 付叶珊, 王冰, 等. 中药有效成分对肿瘤细胞 G₂/M 期调控的研究进展[J]. *中草药*, 2019, 50(15):3707-3713.
- [69] TIAN W, XIE X J. Magnoflorine improves sensitivity to doxorubicin (DOX) of breast cancer cells via inducing apoptosis and autophagy through Akt/mTOR and p38 signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121(1):109139-109149.
- [70] PAYDAR M, KAMALIDEHGHAN B, WONG Y L, et al. Evaluation of cytotoxic and chemotherapeutic properties of boldine in breast cancer using *in vitro* and *in vivo* models[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8(6):719-733.
- [71] ZHANG X H, CHEN Y, GAO B, et al. Apoptotic effect of koumine on human breast cancer cells and the mechanism involved[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(2):411-416.
- [72] 裴淑艳, 赵晋, 郭忠. 百合多糖的药理作用研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 24(35):3345-3347.
- [73] 张雪琴, 赵庭梅, 刘静, 等. 石斛化学成分及药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2018, 49(13):3174-3182.
- [74] SUN J, GUO Y D, FU X Q, et al. *Dendrobium candidum* inhibits MCF-7 cells proliferation by inducing cell cycle arrest at G₂/M phase and regulating key biomarkers[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 9(12):21-30.
- [75] 侯进, 李汾, 李新华, 等. 百合多糖联合金雀异黄素对人类乳腺癌细胞增殖的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(1):12-14.
- [76] ABUDABBUS A, BADMUS J A, SHALAWEH S, et al. Effects of fucoidan and chemotherapeutic agent combinations on malignant and non-malignant breast cell lines [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 18(9):748-757.
- [77] 赵媛, 王旭斌, 郑宁. 天然萜类化合物抗肿瘤作用的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(98):48-49.
- [78] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京:科学出版社, 1986:27.
- [79] YANG B, ZHANG J F, SONG H Z, et al. Two new iridoid esters from the Root and Rhizome of *Valeriana jatamansi* Jones [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2015, 98(9):1225-1230.
- [80] 沈伟锋, 朱智慧, 朱瑞, 等. Jatamanvaltrate P 对乳腺癌细胞 T47D 增殖的影响及机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(1):10-14.
- [81] 鲍刚, 吴沁航, 高芙蓉, 等. 蓝萼甲素对三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖及细胞周期的影响[J]. *中草药*, 2019, 50(6):1419-1423.
- [82] EFFERTH T, SAUERBREY A, OLBRICH A, et al. Molecular modes of action of artesunate in tumor cell lines [J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 64(2):382-394.
- [83] 温丽娟. 青蒿琥酯对人乳腺癌细胞 MCF7 和 MDA-MB-231 的抑制作用及其机制研究[D]. 遵义:遵义医学院, 2018.
- [84] 于茜, 王巍嵩, 朱赍赍. 扁蓄苷对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡、周期及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *中南药学*, 2020, 18(1):48-52.
- [85] CHOI E J, KIM G H. Daidzein causes cell cycle arrest at the G₁ and G₂/M phases in human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-453 cells [J]. *Phytomedicine*,

- 2008, 15(9):683-690.
- [86] 杨蕾磊. 基于MAPK信号通路的香叶木素抗肿瘤活性及机制研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2017.
- [87] ANAND D A V, ARULMOLI R, PARASURAMAN S. Overviews of biological importance of querceti: a bioactive flavonoid [J]. *Pharmacogn Rev*, 2016, 10(20):84-89.
- [88] SEO H S, JU J H, JANG K, et al. Induction of apoptotic cell death by phytoestrogens by up-regulating the levels of phospho-p53 and p21 in normal and malignant estrogen receptor α -negative breast cells [J]. *Nutr Res*, 2011, 31(2):139-146.
- [89] LIM W C, KIM H, KIM Y J, et al. Delphinidin inhibits BDNF-induced migration and invasion in SKOV3 ovarian cancer cells[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27(23):5337-5343.
- [90] 吴蔼林, 韩彬, 彭佳媛, 等. 飞燕草素对HER-2阳性乳腺癌的抑制效应及分子机制研究[J]. *天津医药*, 2018, 46(9):910-915, 1033.
- [91] 顾琳慧. 皂苷类成分抗肿瘤机制的研究进展[J]. *中华危重症医学杂志:电子版*, 2012, 5(5):344-350.
- [92] 刘丹, 王佳贺. 柴胡皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(1):203-208.
- [93] 罗燕, 蒋益兰, 李勇敏, 等. 柴胡皂苷D对乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖、周期及周期相关调控因子表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(5):572-576.
- [94] 王冰, 孙涛. 柴胡皂苷D对人乳腺癌SK-BR-3细胞株增殖与凋亡的影响[J]. *河南中医*, 2020, 40(5):735-737.
- [95] 罗林明, 石雅宁, 姜懿纳, 等. 人参抗肿瘤作用的有效成分及其机制研究进展[J]. *中草药*, 2017, 48(3):582-596.
- [96] 刘彦楠. 人参皂苷R_g的制备及其抗胃癌和乳腺癌活性研究[D]. 西安:西北大学, 2019.
- [97] 刘卫国, 盛雅娟, 蓝天, 等. 重楼皂苷II对乳腺癌细胞的生长抑制作用[J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(4):908-910, 970-971.
- [98] 曾涌, 罗建军, 何文生, 等. 薯蓣属植物化学成分及药理活性的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(31):4454-4459.
- [99] 侯丽, 高志捷, 陈信义, 等. 薯蓣皂苷对乳腺癌细胞周期影响研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2005, 11(11):36-37.
- [100] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:65.
- [101] 付莹, 冯婷, 赵晨, 等. 毛蚶蛋白抗肿瘤活性研究[J]. *癌变·畸变·突变*, 2014, 26(6):412-418.
- [102] 付莹, 赵晨, 常振战, 等. 毛蚶抗癌蛋白对人乳腺癌细胞MCF-7的生长抑制作用[J]. *癌变·畸变·突变*, 2015, 27(6):415-420.
- [103] CHIU L C, KONG C K, OOI V E. Antiproliferative effect of chlorophyllin derived from a traditional Chinese medicine *Bombyx mori* excreta on human breast cancer MCF-7 cells [J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(3):729-735.
- [104] SUNDARRAJ S, THANGAM R, SREEVANI V, et al. γ -sitosterol from *Acacia nilotica* L. induces G₂/M cell cycle arrest and apoptosis through c-Myc suppression in MCF-7 and A549 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(3):803-809.
- [105] 陈小雨, 高飞, 钱永常. 姜黄素在肿瘤治疗中的应用机制[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12(9):175-176.
- [106] KANG N, WANG M M, WANG Y H, et al. Tetrahydrocurcumin induces G₂/M cell cycle arrest and apoptosis involving p38 MAPK activation in human breast cancer cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 67(5):193-200.
- [107] 黄建生, 黄宏. 乳腺癌中医病因病机浅析[J]. *中医杂志*, 2011, 52(24):2154-2156.
- [108] STARK G R, TAYLOR W R. Control of the G₂/M transition [J]. *Mol Biotechnol*, 2006, 32(3):227-248.
- [109] WU X J, KASSIE F, MERSCH S V. The role of reactive oxygen species (ROS) production on diallyl disulfide (DADS) induced apoptosis and cell cycle arrest in human A549 lung carcinoma cells [J]. *Mutat Res*, 2005, 579(1/2):115-124.

[责任编辑 张丰丰]