

夏枯草对乳腺疾病作用机制概述

刘盛旺^{1,2}, 陈映冰^{1,2}, 林静怡^{1,2}, 何峰^{3*}

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193; 2. 国家中医针灸医学临床研究中心, 天津 300193;
3. 黄冈师范学院/李时珍中医药学院, 湖北 黄冈 438000)

[摘要] 夏枯草是唇形科植物夏枯草的干燥果穗,是一种具有多种功能的传统药食两用植物。夏枯草具清肝泻火、明目、散结消肿等功效,其味辛、苦,性寒,归肝、胆经,为常用的清热药,自古便在乳腺疾病的治疗中多有应用。随着社会生活的发展,乳腺疾病逐渐成为女性最主要的健康问题。中医所述乳痈、乳癖、乳岩等病皆属于现代乳腺疾病范畴,且认为肝经与之最为密切。现代药理研究表明夏枯草含有萜类、酚酸类、黄酮类等多种生物活性成分,具有抗炎、抑菌、调节激素、抗肿瘤等作用。夏枯草通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)/核转录因子- κ B(NF- κ B)通路以起到抗乳腺炎的作用,干预雌激素受体的作用效果或调节血脂水平以治疗乳腺增生,通过促进乳腺癌细胞凋亡、抑制乳腺癌细胞的迁移、调控乳腺癌细胞的分裂等多种方式协同作用发挥治疗乳腺癌的效果。在查阅夏枯草相关文献时,发现夏枯草往往通过多途径、多靶点调控发挥药理作用,但大部分的研究并未明确其发挥药效的具体靶点,有待后续深入研究。该综述对夏枯草治疗各类乳腺疾病的作用及其机制进行总结,为夏枯草在临床上发挥更加广泛的治疗作用及其治疗乳腺疾病作用的深入研究提供参考。

[关键词] 夏枯草; 乳腺炎; 乳腺增生; 乳腺癌; 药理作用

[中图分类号] R2-0;R285;R33;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)05-0250-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220540

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220106.1334.003.html>

[网络出版日期] 2022-01-06 18:28

Mechanism of *Prunellae Spica* Against Breast Diseases: A Review

LIU Sheng-wang^{1,2}, CHEN Yi-bing^{1,2}, LIN Jing-yi^{1,2}, HE Feng^{3*}

(1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300193, China;
2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture Moxibustion, Tianjin 300193, China;
3. Li Shizhen College of TCM/Huanggang Normal University, Huanggang 438000, China)

[Abstract] *Prunellae Spica* is the dry ear of the labiaceae plant *Prunella vulgaris*, which is a traditional medicine and food plant with many functions. *Prunellae Spica* can clear liver-fire, improve eyesight, disperse knot detumescence. It owns hot and bitter flavors and cold property. It goes to the liver, gallbladder meridian, and is a kind of commonly-used antifebric. *Prunellae Spica* has been used in the treatment of mammary gland diseases since ancient times. The mammary abscess, mammary nodules, mammary carcinoma of traditional Chinese medicine all belong to breast disease, and the liver meridian is most closely related to these diseases. With the development of social life, breast disease has gradually become the most primary health problem for women. Modern pharmacological studies show that *Prunellae Spica* contains terpenoids, phenolic acids, flavonoids and other biological active components, which have anti-inflammatory, antibacterial, hormone regulation, anti-tumor and other effects. *Prunellae Spica* inhibits the p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK)/nuclear factor kappa-B (NF- κ B) pathway to play an anti-mastitis role, interferes with the effects

[收稿日期] 20211120(002)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(82104399)

[第一作者] 刘盛旺,在读博士,从事中医内科心血管方向研究,E-mail:linghuiliu97@163.com

[通信作者] *何峰,博士,教授,从事天然产物化学研究,E-mail:h Feng@hust.edu.cn

of estrogen receptors or regulates lipid levels to treat breast hyperplasia, and treats breast cancer through promoting the apoptosis of breast cancer cells, inhibiting the migration of breast cancer cells, regulating the division of breast cancer cells and other ways. While referring to the relevant literature, it was found that *Prunellae Spica* often exerted pharmacological effects through multi-channels and multi-target regulation, but most of the studies did not specify the specific target of its effect, which needs further study. In this review, the effects and mechanisms of *Prunellae Spica* in the treatment of various breast diseases were summarized, so as to provide a reference for further research on the wider clinical therapeutic effects of *Prunella subtilis* and its therapeutic effects on breast diseases.

[Keywords] *Prunellae Spica*; mammitis; hyperplasia of mammary glands; mammary cancer; pharmacological action

夏枯草(*Prunellae Spica*)为唇形科植物夏枯草的干燥果穗,其最早在《神农本草经》中有所记载,位列下品:“味苦辛、寒。热瘰癧,鼠瘻,头创,破症,散瘕,结气,脚肿,湿痹,轻身。”徐灵胎在《神农本草经百种录》中论夏枯草:“故凡盛阳留结之病,用此为治,亦即枯灭,此天地感应之妙理也。”后人总结,夏枯草其味辛、苦,性寒,归肝、胆经;具清肝泻火、明目、散结消肿等功效。现代药理研究表明,夏枯草中活性成分众多,主要含有萜类、酚酸类、黄酮类、甾醇类、香豆素类、有机酸类、挥发油类及糖类等成分,具有降压、降糖、抗菌消炎、免疫抑制、清除自由基及抗氧化、抗肿瘤、抑制病毒生长等多种药理作用^[1]。在中医应用中,夏枯草的配伍广泛,在目疾、瘰癧、瘰癧、失眠不寐等方面疗效显著,而夏枯草的颗粒、片剂、膏剂、口服液、胶囊等剂型在各种疾病的治疗中也取得了不错的成效^[2]。

乳腺疾病是影响女性健康的最主要因素,临床上的乳腺疾病以乳腺炎、乳腺良性病变、乳腺恶性肿瘤等为主。中医对于乳腺疾病的认识源远流长,早在汉代的《中藏经》即载有“乳癖”病名,此后历代文献均有所记述。中医认为,女子以肝为先天,且足厥阴肝经的循行也经过外阴及乳房,故与男性不同的是,女性生殖相关的问题首先考虑的就是肝,而非肾。夏枯草归肝、胆经,又有清肝泻火、散结消肿的功效,故而对于治疗乳腺疾病有着独特的优势。临床用于乳腺疾病治疗的乳癖散结胶囊、消乳散结胶囊、乳康软胶囊、乳核内消胶囊等中成药中均含有夏枯草^[3]。本文依据夏枯草对乳腺疾病的临床应用及相关作用机制研究展开综述,为其进一步的开发应用提供思路。

1 清肝泻火——乳腺炎症

现代药理对于夏枯草治疗炎症已多有研究。夏枯草果实的不同溶剂提取物(正己烷、石油醚、丁

醇、氯仿及水),尤其是正己烷组分,可抑制内毒素刺激下一氧化氮(NO)和前列腺素E₂(PGE₂)的产生,以及诱导型一氧化氮合酶(iNOS),环氧合酶2(COX2)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等基因的表达,体现了较高的抗炎活性,这一发现可能与其抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的激活及NF- κ B中p50, p65亚基核转位的功能有关^[4]。有研究证明,金丝桃苷能够明显抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及NF- κ B p65的磷酸化,进而下调TNF- α ,白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-6(IL-6), iNOS的mRNA水平以起到抗炎的作用^[5]。目前夏枯草在临床上主要用于治疗急性慢性乳腺炎。

1.1 急性乳腺炎 急性乳腺炎是乳腺的急性化脓性感染,表现为乳腺管内和周围结缔组织炎症,多发生于产后哺乳期的妇女,尤其是初产妇更为多见。美国疾病控制与预防中心的一项调查显示,有9.5%~33%的哺乳期女性发生过急性乳腺炎。而一项在中国四川的调查则显示,有6.3%的初产妇在分娩后的前6个月内至少发生过1次乳腺炎^[6]。临床上常用静脉滴注抗生素的方法进行治疗,然而由于其存在着加快细菌耐药、影响哺乳等问题^[7],促进了临床对于夏枯草等相关中药的联合应用的深入探究。

韦富中等^[8]对单用阿莫西林分散片与加用夏枯草口服液分别治疗急性乳腺炎进行对照研究发现,夏枯草组退热所需时间,乳房疼痛、压痛消失所需时间,乳房红肿消失所需时间,治疗7 d时血常规[白细胞计数(WBC)]的数值及C反应蛋白(CRP)恢复正常的比例,均优于阿莫西林组。邓玉红^[9]研究了含夏枯草复方治疗急性早期乳腺炎,治疗2 d后结果显示,与使用青霉素等抗生素治疗相比,使用含夏枯草复方的中医药治疗效果更好,乳房肿痛好转率(88.7%),退热率(90.0%)更高,复发率

(15.0%)更低。此外,现代药理研究表明,夏枯草对金黄色葡萄球菌有一定的抑制作用,而临床上急性乳腺炎多由金黄色葡萄球菌感染导致,侧面佐证了夏枯草对于急性乳腺炎的疗效^[10]。

1.2 慢性乳腺炎 慢性乳腺炎一般由急性乳腺炎治疗不理想迁延而导致的,少数可由慢性炎症缓慢发展而来,其病理上可具备肉芽肿性、浆细胞性等特征,其重要的发病原因是局部炎症的长期刺激,但具体机制尚未阐明。目前临床常用的治疗手段以手术引流为主,辅以针管穿刺抽脓,外敷乳腺治愈膏(贴)或金黄散等治疗,但疗效有限,且外科治疗方式常会影响乳房美观程度,即便治愈也会在一定程度上影响患病女性未来的正常生活。故而探索更加有效的保守治疗手段具有一定的必要性,夏枯草的临床研究为研究人员提供了一个不错的突破口。

李新等^[11]发现抗生素联合夏枯草口服液对于慢性乳腺炎治疗的观察组总有效率94.59%,显著高于常规单用抗生素治疗的对照组总有效率75.68%,观察组的视觉模拟评分法(VAS)和肿块最大直径低于对照组,且观察组CRP和TNF- α 的下降幅度大于对照组的下降水平。张轶等^[12]以常规措施联合夏枯草口服液治疗作为实验组,仅实施常规措施的为参照组,结果显示,实验组患者的乳房红肿消退时间、乳房压痛消失时间、退热时间均比参照组短,且实验组患者的TNF- α ,CRP,WBC正常比例、肿块最大直径及VAS评分的改善程度也明显优于参照组。

综上所述,夏枯草通过抑制p38 MAPK磷酸化,进一步抑制转录因子NF- κ B的激活及其中p50,p65亚基核转位的功能,以减少其下游炎症介质合成与释放、调节氧化应激,或是通过对金黄色葡萄球菌的抑制效果,从而起到抗炎的作用。相较于传统的抗生素,应用夏枯草对急性乳腺炎治疗有着更好的疗效,更小的不良反应,价格上更低廉,且细菌对于中药的抑菌作用不容易产生耐药,是未来抗生素治疗的可能替代方案。而在慢性乳腺炎的治疗过程中一定程度上也可以作为外科治疗手段的备用选项,值得推广。但夏枯草作用的机制仍旧需要深入的科学研究进行推敲证实,同时也需要对乳腺炎的具体机制进行探索,对疾病的认识可以指导临床更好地用药治疗。

2 消肿散结——乳腺肿物

临床常见的乳腺肿物包括乳腺增生症、乳腺囊肿和乳腺肿瘤。从中医角度看,乳腺肿物的病机主

要为肝气郁结,或胃热壅滞,或痰瘀凝结,治以疏风解表、疏肝清热、解郁化痰。夏枯草之清肝泻火、散结消肿的功效正符合乳腺肿物的病机治法,临床常用于乳腺增生与乳腺肿瘤的治疗。

2.1 乳腺增生症 乳腺增生症是由内分泌功能障碍引起的雌激素水平增高,导致乳腺组织出现过度增生和不全复旧,经过一段时间以后,增生的乳腺组织不能完全消退而形成的。临床主要表现为乳腺非周期性疼痛、肿块形成或结节状态的出现,不到20%的患者可伴有无色或淡黄色的乳头溢液^[13]。乳腺增生在70%~80%的女性中有不同程度发生,而乳腺增生症在育龄期妇女检出率是15%~22.41%,在乳腺疾病普查中占93.72%,在乳腺专科门诊占50%~70%^[14]。乳腺增生症的临床治疗手段众多,但由于其机制复杂,目前尚难以根治,拓展治疗思路以减轻患者痛苦仍旧是一个值得努力的方向。

目前,大多数研究表明,患者雌、孕激素的分泌紊乱是引发乳腺增生的最直接原因,而雌激素的增殖效应取决于雌激素受体(ER)的比例。雌激素中最具生物活性的成分为雌二醇,与乳腺组织细胞中雌激素受体 α (ER α)的配体结合域结合,激活下游通路,可诱导转录的发生^[15]。孕激素则具有双向作用,既可与雌激素协同激活骨形态发生蛋白(BMPs)信号通路,促进乳腺导管数量及分支的增加^[16],又可通过降低ER浓度,抑制乳腺组织的增殖,使得增生的乳腺组织向复旧转化^[17]。乳腺组织中分布有另一种ER,雌激素受体 β (ER β),其与雌激素结合后产生抑制效应,故ER α 和ER β 在乳腺组织中的比例可决定雌激素的增殖效应。

郭娜^[18]研究了夏枯草颗粒对气滞血瘀证乳腺增生模型大鼠的作用及机制。采用肌骨注射苯甲酸雌二醇、黄体酮,联合慢性不可预见性刺激建立气滞血瘀证乳腺增生大鼠模型,造模成功后连续灌胃夏枯草颗粒4周。与模型组比较,夏枯草颗粒组乳腺直径显著减小;乳腺病理切片显示腺泡增生减轻,分泌物减少;检测到大鼠模型血清中大鼠雌二醇含量显著降低,而孕酮含量和5-羟色胺(5-HT)有所升高。但其实验数据显示,夏枯草对脑神经递质分泌作用的影响较弱,即其治疗效果并非通过调节下丘脑-垂体-卵巢轴功能以调节雌孕激素的分泌表现出来,而可能是通过作用于乳腺组织的相关受体(ER α 和ER β),调节雌孕激素相应的作用效果,从而对乳腺增生起到治疗效果。值得进一步研究以明

确作用机制。

李杰茹等^[19]利用夏枯草口服液治疗青年女性的乳腺增生2个月后,患者的临床症状明显改善,患乳的超声声像图显示的肿块最大直径、腺体厚度及导管直径等数值均有明显地减少,同样地发现了夏枯草对于患者激素水平的影响,血清雌二醇、催乳素水平均较治疗前明显降低而孕酮水平则明显升高;此外,夏枯草的治疗还不同程度地改善了患者异常的血脂水平^[20],作者应用单因素 Logistic 回归分析示甘油三酯(TG)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)高于正常为乳腺增生的危险性因素,故而考虑夏枯草对血脂水平的调节可能是改善乳腺增生相关临床症状的一种方式。但关于血脂水平与乳腺增生的关系尚未明确,需要有研究证实两者间的联系。

结合众多文献来看,虽然乳腺增生的机制复杂,但夏枯草可以调节雌孕激素的水平、干预雌孕激素对ER α 和ER β 的作用效果或是调节血脂水平,以抑制乳腺组织的增殖,或是使增生的乳腺组织向复旧转化,从而发挥治疗乳腺增生的作用,值得进一步研究。

2.2 乳腺肿瘤 乳腺肿瘤多为良性,乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤。良性的乳腺肿瘤大部分通过手术治疗即可被根治,而乳腺癌的临床治疗尚不乐观。早在2010年,中国人口协会发布的《中国乳腺疾病调查报告》显示,我国城市中乳腺癌的死亡率增长到了38.91%,且其发病率位居大城市女性肿瘤的第一位,故对于乳腺癌的临床治疗亟待拓展。早在《医宗金鉴》中就已有夏枯草用以治疗乳岩的记载,现代药理研究证实夏枯草提取物对乳腺癌具有一定的治疗效果,但未明确具体作用机制^[21]。目前对于在绝经前中高危乳腺癌的患者,进行的辅助内分泌治疗主要途径之一是卵巢功能抑制(OFS),可以显著降低年轻患者的复发风险,提高生存率^[22]。

早有研究表明,乳腺癌细胞中15%~20%的膜上有蛋白酪氨酸激酶家族(PTKs)中二聚体(ErbB-2)的过度表达,ErbB与配体结合后,形成同源ErbB-2或异源二聚体(ErbB-3),激活下游信号级联的MAPK和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)通路,并传导ErbB^[23]。且有研究证明,在乳腺癌中,雌激素与ER结合,后者将直接与膜受体,如胰岛素样生长因子受体胰岛素生长因子受体(IGFR),表皮生长因子受体表皮生长因子受体(EGFR)和人表皮生长因子受体2(HER2)和关键信号分子(Shc)相互作

用,激活主要的第二信使和MAPK,PI3K/Akt通路^[24]。这两条通路激活后,MAPK通路导致基因转录,促进细胞增殖、迁移和血管生成;PI3K/Akt通路则将导致下游细胞存活并抑制凋亡。这些信号通路之间的串扰加速了乳腺癌的生长和转移。而分子对接实验表明^[25],夏枯草所含熊果酸可与Akt1/血管内皮生长因子A(VEGFA)结合,通过雌激素或ErbB途径抑制乳腺癌生长;而其 β -谷甾醇与EGFR/核蛋白类癌基因(MYC)结合,通过雌激素或ErbB途径抑制乳腺癌生长。也有研究证明夏枯草提取物通过上调miR-195抑制VEGF/PI3K/Akt信号通路抑制乳腺癌细胞增殖,促进细胞凋亡^[26]。

吴元肇等^[27]将ER阳性型人乳腺癌细胞系MCF-7及ER阴性型人乳腺癌细胞系MDA-MB-231,SK-BR-3分别与不同浓度的夏枯草口服液提取物共孵育。结果显示夏枯草口服液提取物对MDA-MB-231,SK-BR-3细胞无显著作用,但可以在mRNA水平降低MCF-7细胞内雌激素应答基因的表达,降低了ER α 蛋白表达,从而诱导MCF-7细胞产生凋亡,达到对ER阳性乳腺癌的治疗。

林艳等^[28]采用4T1荷瘤小鼠乳腺癌模型,评价夏枯草多糖(P),三萜(T),挥发油(V)组分及不同配伍(PT,PV,TV,PTV)在小鼠体内抗乳腺癌的活性及作用机制。结果显示其机制可能为T和PTV可降低雌激素的含量,下调增殖细胞核抗原(PCNA)的表达,抑制荷瘤小鼠肿瘤细胞增殖;下调血小板内皮细胞黏附分子(CD31)的表达,减少肿瘤组织内血管生成;上调E-钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,抑制肿瘤细胞转移。有研究表明夏枯草多糖通过抑制碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达从而抑制乳腺癌相关成纤维细胞的生长和迁移以抑制乳腺癌的生长转移^[29]。

此外,夏枯草含有众多抗肿瘤的活性成分,如熊果酸、木犀草素、迷迭香酸甲酯等,其抗肿瘤作用是通过多种机制协同作用实现的。有实验结果证明,夏枯草抗肿瘤作用主要是通过促进肿瘤细胞凋亡达到的^[30],同时通过抑制含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)和Caspase-9的活性以调控肿瘤细胞的分裂也能起到部分作用^[31]。此外,有研究人员认为,抑制肿瘤细胞的迁移也可能是夏枯草的抗肿瘤作用途径之一^[32]。

综上所述,夏枯草可以通过抑制EGFR/MYC和VEGF/PI3K/Akt信号通路、下调CD31蛋白的表达、下调PCNA蛋白的表达、抑制bFGF表达等方式抑

制乳腺癌的生长;通过抑制MCF-7细胞内雌激素应答基因的表达式,降低ER α 蛋白水平,促进乳腺癌细胞凋亡;可以上调E-cadherin蛋白的表达式或者抑制bFGF表达式,以抑制乳腺癌细胞的转移;通过抑制Caspase-3和Caspase-9的活性以调控乳腺癌细胞的分裂。可见夏枯草可能是通过多种机制协同作用实现治疗乳腺癌的作用。

3 结语

在逐步发展的现代社会中,女性乳腺异常的检出率在2016年达到了85%,且4年间的增长率达到25%,长期影响女性健康。本文总结了目前夏枯草对乳腺疾病广泛的药理作用和分子机制,进一步支持夏枯草在乳腺疾病方面具有广阔应用前景的观点。关于夏枯草治疗乳腺炎、乳腺增生及乳腺肿瘤等常见乳腺疾病的研究都有了较大进展。然而其中对夏枯草对乳腺炎和乳腺增生的作用机制及通路的认识仍相对模糊,多以临床疗效试验为主。而对于夏枯草治疗乳腺肿瘤的机制研究虽相对较多,但绝大多数仍停留在基础研究,未见可靠的临床研究的佐证。此外,对于夏枯草的研究基本未涉及其毒副作用结果,且其体内药物代谢动力学以及药物相互作用情况等尚不明确,使得即便夏枯草对于乳腺疾病的作用效果已被证实,但在临床的应用过程中仍是以辅助治疗的作用为主,不能代替传统的治疗方案。所以在此基础上,需通过更深入的科学研究对夏枯草的作用机制进行探索,明确其对于各种乳腺疾病的作用机制,研制出低毒、经济、高效的创新药品,将对饱受乳腺疾病困扰的广大女性患者具有重大意义。

[参考文献]

- [1] 张金华,邱俊娜,王路,等. 夏枯草化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2018,49(14):3432-3440.
- [2] 汪晓河,马明华,张婧婷,等. 中药夏枯草药用概况[J]. 中国现代应用药学,2019,36(5):625-632.
- [3] 梁娟. 中成药在乳腺增生中的应用[J]. 北方药学,2021,18(3):177-178.
- [4] HWANG Y J, LEE E J, KIM H R, et al. NF- κ B-targeted anti-inflammatory activity of *Prunella vulgaris* var. *lilacina* in macrophages RAW 264. 7[J]. Int J Mol Sci,2013,14(11):21489-21503.
- [5] 杨莺,姚新月,李海波. 山楂叶金丝桃苷对LPS诱导的RAW264. 7巨噬细胞炎症反应的抑制作用[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(6):944-949,1040.
- [6] TANG L, LEE A H, QIU L, et al. Mastitis in Chinese

breastfeeding mothers: a prospective cohort study[J]. Breastfeed Med,2014,9(1):35-38.

- [7] FERNÁNDEZ L, CÁRDENAS N, ARROYO R, et al. Prevention of infectious mastitis by oral administration of *Lactobacillus salivarius* PS2 during late pregnancy[J]. Clin Infect Dis,2015,62(5):568-573.
- [8] 韦富中,陈少勇,杨路加. 夏枯草口服液联合阿莫西林分散片治疗急性乳腺炎临床观察[J]. 新中医,2017,49(8):79-81.
- [9] 邓玉红. 中医药治疗急性早期乳腺炎临床疗效[J]. 内蒙古中医药,2021,40(1):57-58.
- [10] 张召兴,李佩国,张海龙,等. 24种中药对雏鸡致病性金黄色葡萄球菌地方流行株体外抑菌试验[J]. 中国家禽,2020,42(2):105-108.
- [11] 李新,刘薇,牛冰,等. 夏枯草口服液联合头孢地尼分散片治疗慢性乳腺炎的临床效果观察[J]. 中药药理与临床,2017,33(2):190-192.
- [12] 张轶,马祥君,高海凤. 夏枯草口服液对慢性乳腺炎患者炎症水平、VAS评分和肿块大小的影响[J]. 现代医学,2018,46(8):911-915.
- [13] 李凡凡,于孝辉,郑越超. 乳康片联合达那唑治疗乳腺增生症的临床研究[J]. 现代药物与临床,2021,36(6):1181-1185.
- [14] 徐春红. 乳腺增生病的流行病学综述[J]. 北方药学,2013,10(12):92-93.
- [15] HEWITT S C, KORACH K S. Estrogen receptors: new directions in the new millennium[J]. Endocr Rev,2018,39(5):664-675.
- [16] 孙丽,郭东辉,刘飞,等. 小鼠乳腺增生组织中BMP信号通路的改变[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(3):544-548.
- [17] MALET C, SPRITZER P, GUILLAUMIN D, et al. Progesterone effect on cell growth, ultrastructural aspect and estradiol receptors of normal human breast epithelial (HBE) cells in culture[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2000,73(3/4):171-181.
- [18] 郭娜. 夏枯草颗粒对气滞血瘀证乳腺增生模型大鼠下丘脑-垂体-性腺相关激素分泌和单胺类神经递质含量的影响[J]. 中医临床研究,2017,9(36):97-100.
- [19] 李杰茹,韩聚强,赵爱敏,等. 夏枯草口服液对乳腺增生患者T细胞亚群及性激素的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(29):3202-3204.
- [20] 李杰茹,韩聚强,赵爱敏,等. 夏枯草口服液对青年女性乳腺增生患者临床疗效及血脂的影响[J]. 河北中医药学报,2017,32(2):44-47.
- [21] ZHAO J, JI D, ZHAI X, et al. Oral administration of *Prunella vulgaris* L. improves the effect of taxane on preventing the progression of breast cancer and reduces

- its side effects[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:806.
- [22] TRAUB L, THILL M, NITSCHMANN S. The 20-year results of 5-year hormone therapy in breast cancer: early breast cancer trialists' collaborative group (EBCTCG) [J]. *Internist (Berl)*, 2018, 59 (4): 410-412.
- [23] SLAMON D J. Studies of the HER-2/neu Proto-oncogene in human breast cancer [J]. *Cancer Invest*, 1990, 8(2):253-254.
- [24] COSTA R, HAN H S, GRADISHAR W J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(3):397-406.
- [25] ZHANG X, SHEN T, ZHOU X, et al. Network pharmacology based virtual screening of active constituents of *Prunella vulgaris* L. and the molecular mechanism against breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1):15730.
- [26] 王锐,白皓天,杨婧,等. 夏枯草提取物调控乳腺癌细胞增殖及凋亡机制研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(10):1922-1925.
- [27] 吴元肇,曾勇,郑克思,等. 夏枯草口服液对雌激素受体阳性乳腺癌细胞凋亡的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(2):78-81.
- [28] 林艳,闫庆梓,李亚梅,等. 夏枯草抗乳腺癌最佳组分筛选及其作用机制研究[J]. *中草药*, 2019, 50(21): 5298-5306.
- [29] HAO J, DING X L, YANG X, et al. *Prunella vulgaris* polysaccharide inhibits growth and migration of breast carcinoma-associated fibroblasts by suppressing expression of basic fibroblast growth factor [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(4):270-276.
- [30] YIN D T, LEI M, XU J, et al. The Chinese herb *Prunella vulgaris* promotes apoptosis in human well-differentiated thyroid carcinoma cells via the B-cell lymphoma-2/Bcl-2-associated X protein/Caspase-3 signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2):1309-1314.
- [31] LI C, HUANG Q, XIAO J, et al. Preparation of *Prunella vulgaris* polysaccharide-zinc complex and its antiproliferative activity in HepG2 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91:671-679.
- [32] 徐华影,金妍. 夏枯草抗肿瘤转移活性成分及其作用机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(3): 351-355.
- [责任编辑 孙丛丛]