



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.02

文章编号: 2095-1264(2022)02-0148-06

## 水杨酸衍生物抗乳腺癌的研究进展<sup>\*</sup>

陈 恒, 刘梓昕, 柳昀熠<sup>\*</sup>, 徐金华

(江汉大学医学院 生化教研室, 湖北 武汉, 430056)

**摘要:** 目前的研究表明,阿司匹林、水杨酸钠、水杨酸铜等水杨酸衍生物具有抑制乳腺癌生长的作用。其中,阿司匹林作为水杨酸衍生物的代表,其抗肿瘤分子机制研究颇多,主要包括阿司匹林可降低 COX 酶活性以及影响 NF- $\kappa$ B 等多种重要蛋白的表达。为进一步研究水杨酸衍生物在乳腺癌治疗中的作用,本文对水杨酸衍生物抑制乳腺癌细胞增殖及其作用机制的进展进行综述。

**关键词:** 水杨酸衍生物; 乳腺癌; 增殖

**中图分类号:** R730.53; R737.9 **文献标识码:** A

## Advances of studies in salicylic acid derivatives against breast cancer<sup>\*</sup>

CHEN Heng, LIU Zixin, LIU Yunyi<sup>\*</sup>, XU Jinhua

(School of Medicine, Jiangnan University, Wuhan, Hubei, 430056, China)

**Abstract:** So far, studies have demonstrated that salicylic acid derivatives including aspirin, sodium salicylate and copper salicylate are effective in inhibiting the growth of breast cancer. Among them, aspirin is the mostly studied salicylic acid derivatives, and its molecular mechanism of anticancer mainly include suppressing COX enzyme activity and regulating expressions of many important proteins such as NF- $\kappa$ B. To further develop those derivatives as therapeutic drugs for breast cancer, here we mainly reviewed the researches of salicylic acid derivatives in inhibiting breast cancer proliferation and its mechanism of action.

**Keywords:** Salicylic acid derivatives; Breast cancer; Proliferation

### 前言

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,全世界每年因乳腺癌死亡的人数在女性肿瘤相关死亡中居第二位<sup>[1]</sup>。现代医学认为,诱发乳腺癌的原因包括遗传、雌激素摄入、饮食习惯和年龄等<sup>[2]</sup>。20 世纪 90 年代以来,随着医疗环境的提升和人们生活习惯的改变,乳腺癌的致死率已有较大程度的降低,但其发病率仍保持上升趋势,而中国乳腺癌发病率的增长速度是全球平均水平的两倍多,居我国女性恶性肿瘤发病率第一位<sup>[1-3]</sup>。

乳腺癌的治疗可分为三个部分:先根据患者年龄、病史、查体等特点,选择适当的检测方法;再通过外科手术进行切除;最后辅助系统治疗,包括化疗、内分泌治疗、靶向治疗和放疗等<sup>[4]</sup>。由于乳腺癌的高度异质性,不同患者的治疗方式也有较大差异:人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)过表达乳腺癌常采用单抗治疗;腺腔 A、B 型乳腺癌常采用内分泌治疗,雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)以及 HER-2 阴性的三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)则以 慈 环

<sup>\*</sup>基金项目:国家自然科学基金青年基金(81602642);武汉市第四批“黄鹤英才计划”人才项目(010-068500021);江汉大学学科特色方向协同创新团队(03100070);江汉大学高层次项目培育计划(3015/06210046)。

作者简介:陈恒,男,硕士研究生,研究方向:三阴性乳腺癌的药物研究。

<sup>\*</sup>通信作者:柳昀熠,女,博士,讲师,研究方向:单体化药抗癌效果及机制研究。

类、紫杉类、铂类药物系统性化疗为主,但其本身缺少生物靶标,且易产生耐药,因此很难被治愈<sup>[5]</sup>。

近年来,许多学者发现,长期服用阿司匹林可以降低多种恶性肿瘤的发病风险,基础研究显示其可抑制乳腺癌等多种肿瘤细胞的生长,其作用机制主要依赖于环氧合酶(cyclooxygenase, COX)途径和非 COX 途径抑制肿瘤的生长和发展<sup>[6-7]</sup>,可能与水杨酸基团有关。另外,关于水杨酸钠和水杨酸铜的研究也发现了同样的现象。因此,本文将对水杨酸衍生物在抗乳腺癌治疗中的研究进行综述。

## 1 水杨酸衍生物基础研究

阿司匹林(乙酰水杨酸)是全世界应用最为广泛的药物之一,由水杨酸制备而成,通常作为抗炎药物使用,对心血管相关疾病具有良好的治疗效果。早在 1988 年就有报道显示,阿司匹林能降低结肠癌的发病风险<sup>[8]</sup>。通过进一步研究,科学家发现,阿司匹林的作用并不仅仅局限于抗结肠癌,对乳腺癌、前列腺癌、肝癌等也有预防效果<sup>[6]</sup>。在乳腺癌的药物实验中,张桢等<sup>[9]</sup>通过建立荷瘤小鼠模型并采用阿司匹林进行干预,发现阿司匹林可有效抑制肿瘤增殖。刘单霞等<sup>[10]</sup>将阿司匹林和环磷酸胺联合使用,发现随着阿司匹林的剂量增加,其对 MCF-7 细胞的生长抑制作用越显著。

目前,临床上使用的水杨酸衍生物包括二氟尼柳、双水杨酸酯、贝诺酯和对氨基水杨酸等。二氟尼柳可用于治疗风湿性关节炎,其抗炎作用、解热效果和作用时效比阿司匹林更强,其部分衍生物甚至具有更强的抗炎、镇痛、退热效果,其中酰胺类衍生物还具有抗肿瘤活性,尤其是对人子宫内膜癌细胞具有显著抑制作用<sup>[11]</sup>。双水杨酸酯的副作用较阿司匹林更小,由于其能在胃内缓慢分解,可以防止类似于服用阿司匹林产生的恶心、呕吐及胃出血症状<sup>[12]</sup>,并具有降血糖作用<sup>[13]</sup>,其与阿托伐他汀联合使用可显著促进前列腺癌细胞系 PC-3 的凋亡<sup>[14]</sup>。贝诺酯是由乙酰水杨酸和对乙酰氨基酚结合形成的中性化合物,常用于治疗风湿性关节炎。对氨基水杨酸对结核分枝杆菌具有抑制作用,其衍生物的副作用更小,具有优良的抗结核活性<sup>[15]</sup>。目前尚未见贝诺酯和对氨基水杨酸在抗肿瘤方面的研究。

将常见化合物进行改性或添加新的结构是新药研发的方法之一,水杨酸衍生物在这方面也有相

关研究报道。黄酮类化合物因其抗肿瘤、抗氧化、抗炎等作用而备受关注。颜小飞等<sup>[16]</sup>将水杨酸及其衍生物引入黄酮骨架,发现这类黄酮水杨酸衍生物对乳腺癌细胞 MCF-7 具有较好的抗肿瘤活性。根据褪黑素下调缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor 1, HIF-1)表达而表现出的抗肿瘤活性,刘柳成等<sup>[17]</sup>将褪黑素上的乙酰基连接水杨酸基团,合成了具有抑制肿瘤糖酵解作用的色胺水杨酸类衍生物,这类衍生物同样能抑制包括乳腺癌细胞 MCF-7 在内的多种肿瘤细胞的增殖。目前应用于临床的金属络合物类广谱化疗药物较为有限,其中的代表主要为铂类药物。限制金属络合物类化疗药物在临床上应用的主要原因是其毒副作用较大,因此,对其进行修饰可能解决其疗效低、毒性大、交叉耐药等问题。有研究表明,将阿司匹林键合到顺铂上可克服抗肿瘤治疗中的顺铂耐药问题<sup>[18]</sup>。与此类似,张锋等<sup>[19]</sup>研究了乙酰水杨酸铜对人结肠癌细胞 HCT-116 的作用,采用 MTT 法检测到其对细胞的生长和增殖均具有抑制作用,经药物处理后,荧光显微镜下可观察到细胞出现核分裂并产生凋亡小体,细胞凋亡率呈剂量和时间依赖性。对于上述新型水杨酸衍生物,无论是非金属化合物还是金属化合物,体外实验均证实其具有抗肿瘤活性。

## 2 阿司匹林与乳腺癌

有报道称,每周服用至少 3 次阿司匹林可使女性罹患乳腺癌的风险降低 20%<sup>[20]</sup>。目前,阿司匹林应用于乳腺癌治疗的研究已较为透彻<sup>[7]</sup>。研究发现,阿司匹林的抗肿瘤机制可分为以下几个方面<sup>[21]</sup>:(1)通过降低 COX 的活性来抑制肿瘤生长;(2)通过抑制核因子  $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)相关信号通路、改变 Bax/Bcl-2 比值、激活死亡受体等诱导肿瘤细胞凋亡;(3)通过抑制 mTOR 信号通路来诱导自噬并抑制肿瘤血管生成;(4)减少肿瘤组织中遗传异常的积累。阿司匹林在乳腺癌中的研究可分为以下几个方面。

**2.1 抑制乳腺癌细胞增殖** 目前,阿司匹林抗肿瘤被认可的机制之一是抑制 COX 的活性。COX 包括两种同工酶:COX-1 和 COX-2。COX-1 在大多数正常组织中表达,与胃肠道黏膜的保护、血小板聚集的调节、外周血管阻力的调节和肾血流的分布有关。COX-2 在正常乳腺上皮组织中不表达或低表达,而在乳腺癌组织中过表达<sup>[22]</sup>。阿司匹林处理可

使 COX-2 的活性降低,肿瘤细胞中花生四烯酸向前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)的转化减少,而 PGE2 可通过 MAPK、PI3K、ERK、cAMP/PK 等多种信号通路促进肿瘤细胞增殖<sup>[23-24]</sup>。进一步研究发现,阿司匹林还可影响一些相关蛋白的表达。朱星枚等<sup>[25]</sup>通过生物信息学分析大量公共数据库数据,筛选阿司匹林抑制人乳腺癌的潜在靶点,并通过实验验证了最有可能的 4 个相关基因。阿司匹林处理 24 h 后,乳腺癌细胞 MCF-7 中 CDC25C、TPX2、CDC20、PLK1 表达下调,其中 PLK1 与细胞质分裂有关,CDC25C、TPX2 和 CDC20 均与细胞周期有关。阿司匹林还可以通过其他方式抑制乳腺癌细胞增殖。在乳腺癌干性实验中,涂梨等<sup>[26]</sup>采用阿司匹林处理体外培养的 4T1 细胞,用流式细胞术和免疫印迹法检测干性基因的表达,并观察 4T1 的成球能力,建立动物模型。结果显示,阿司匹林可下调 ALDH1 阳性 4T1 细胞比例及 4T1 细胞中干性基因 SOX2、OCT4、NANOG 的表达,细胞体外成球能力受到抑制;在动物模型中,阿司匹林对 4T1 干细胞微球体的生长具有抑制作用,并呈剂量依赖性,表明阿司匹林可通过诱导肿瘤干细胞凋亡、降低乳腺癌干性,发挥抑制乳腺癌生长的作用。阿司匹林可调控周期相关蛋白或干性相关基因的表达,从分子水平解释了其影响肿瘤增殖的原因,也说明其抑制乳腺癌增殖的过程非常复杂,是多因素共同调控的结果。

**2.2 抑制肿瘤血管生成** 在肿瘤生长过程中,血管可以为肿瘤细胞提供必要的营养,因此,血管生成在肿瘤生长中起着非常重要的作用。肿瘤的形成过程取决于促血管生成因子和血管生成抑制因子的平衡。在正常生理条件下,血小板会释放 30 多种促血管生成因子,从而促进伤口愈合。其中,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最重要的促血管生成因子之一,全循环中 80% 以上的 VEGF 由血小板释放。体外实验结果表明,阿司匹林可通过抗血小板活化,抑制血小板诱导的乳腺癌 MCF-7 细胞侵袭、迁移和上皮间质转化;经阿司匹林处理的 MCF-7 细胞中 E-Cadherin 表达水平显著升高,Vimentin 表达水平显著降低<sup>[27]</sup>。另有研究发现,阿司匹林处理后,MCF-7 细胞中 COX-2 和 VEGF 的表达均下调<sup>[28]</sup>。抑制 VEGF 表达可使肿瘤通过新生血管将营养物质输送至肿瘤细胞的能力降低,从而抑制肿瘤生长。

**2.3 减少雌激素合成** 雌激素的高水平合成是乳

腺癌的高危因素之一<sup>[29]</sup>。前列腺素可通过上调芳香酶基因 CYP19 的表达来促进雌激素的生物合成,CYP19 抑制剂福美司坦就是一种有效的乳腺癌治疗药物。阿司匹林也可通过 COX 途径抑制前列腺素合成、下调芳香酶基因表达,从而抑制雌激素生物合成,最终达到治疗乳腺癌的目的<sup>[30]</sup>。

**2.4 抑制乳腺癌侵袭、转移和凋亡** 阿司匹林可通过抗血小板活化作用抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的侵袭、迁移和上皮间质转化<sup>[27]</sup>。经阿司匹林处理后,MDA-MB-231 细胞凋亡率明显上升,促凋亡相关蛋白 c-Caspase-3、c-PARP 表达上调,凋亡抑制蛋白 Bcl-2 表达下调,细胞自噬相关蛋白 ATG3、LC3A、LC3B 表达显著上调<sup>[31]</sup>。阿司匹林的非 COX 途径抗肿瘤机制是通过抑制一些与肿瘤相关的转录因子的激活,如激活蛋白-1(activating protein-1, AP-1)和 NF- $\kappa$ B 等,从而发挥抗肿瘤作用<sup>[32]</sup>。NF- $\kappa$ B 主要通过改变细胞激酶如 I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)和细胞周期依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)等的活性来促进肿瘤细胞生长<sup>[33]</sup>。由 AP-1 调控的基因可发挥多种生物学功能,包括细胞增殖、分化和凋亡,以及肿瘤细胞的转化、侵袭和迁移等<sup>[32]</sup>。

**2.5 增强机体免疫** 肿瘤之所以能够在人体内肆无忌惮地生长,是因为其可逃脱免疫系统的监视。阿司匹林可通过 COX 途径限制 PGE2 的合成,而 PGE2 可抑制 T 细胞和 B 细胞增殖,因此,阿司匹林可对免疫系统起到一定的修复作用。与单一的免疫治疗相比,阿司匹林联合免疫治疗的效果更加显著<sup>[34]</sup>。肿瘤部位往往会产生大量炎症因子,导致局部癌变恶化,而阿司匹林可通过抑制炎症因子表达,在消除局部慢性炎症的同时抑制肿瘤进展<sup>[30-33]</sup>。

**2.6 关于阿司匹林的争议** 在降低乳腺癌的发病率方面,多项观察性研究称,定期服用阿司匹林可起到预防作用<sup>[20]</sup>,但部分文献却持相反意见。在一项来自欧洲的调查中,研究者观察了 1980 年—2008 年间 84 602 例绝经后无恶性肿瘤的妇女,收集阿司匹林的使用、生育史和生活方式等数据,最后纳入 4 734 例侵袭性乳腺癌病例,并使用比例风险模型评估多变量相对风险。与未使用阿司匹林的妇女相比,定期服用阿司匹林(每周 $\geq 2$ 片)超过 20 年的妇女乳腺癌相对风险率(relative risk ratio, RR)为 0.91

(95% *CI*: 0.81~1.01, *P*=0.16), ER、PR 阳性乳腺癌的 *RR* 为 0.90(95% *CI*: 0.77~1.06, *P*=0.17), ER、PR 阴性乳腺癌的 *RR* 为 0.91(95% *CI*: 0.68~1.22, *P*=0.97), 表明口服阿司匹林并未降低乳腺癌的发病率<sup>[35]</sup>。该研究总体规模较大, 但针对几种特定分子亚型的样本量有限, 且研究对象主要集中于相对更加富裕的家庭, 而自报止痛药的使用也可能导致部分分类错误。另外, 阿司匹林在降低乳腺癌患者的死亡率方面也同样备受争议, 观点不一在一定程度上是由肿瘤的异质性造成的, 同时也与阿司匹林的使用剂量、频率、疗程等因素相关。Chen 等<sup>[36]</sup>对多组数据进行分析发现, 包括临床前、流行病学和临床试验数据在内的多种证据表明, 阿司匹林可能改善乳腺癌患者的生存率。阿司匹林应用历史悠久, 毒性相对较低, 且价格低廉, 这使得其作为一种潜在治疗方法, 在世界范围内特别具有吸引力。

### 3 水杨酸钠与乳腺癌

水杨酸钠是阿司匹林的衍生物, 常作为阿司匹林的替代物。二者的功能相似, 可能是因为水杨酸钠水解产生的水杨酸是阿司匹林的主要代谢产物, 也可能是乙酰水杨酸基团发挥作用<sup>[37]</sup>。水杨酸钠可通过抑制不同的蛋白激酶影响 COX 的转录水平, 并与炎症相关通路相互作用<sup>[38]</sup>。Madunić 等<sup>[39]</sup>报道, 水杨酸钠可影响乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的生长, 经 20 mmol·L<sup>-1</sup> 水杨酸钠处理 24 h 后, 细胞增殖抑制率达到 55%, G<sub>1</sub> 期细胞比例提高; 15 mmol·L<sup>-1</sup> 水杨酸钠孵育 12 h 后可见明显的细胞形态变化, 且细胞在 24 h 内的划痕愈合率降低了 15%。

除乳腺癌外, 水杨酸钠也可影响其他肿瘤。Chung 等<sup>[40]</sup>证实, 水杨酸钠可通过 Rac1-NADPH 氧化酶依赖性途径介导 ROS 的产生, 从而导致线粒体膜电位降低、细胞色素 C 释放以及 Caspase-9 和 Caspase-3 激活。水杨酸钠可通过 Akt/PKB 的活化来激活 p38MAPK, 介导大肠癌细胞的凋亡<sup>[41]</sup>, 并通过激活的 Akt/PKB、ERK1/2 和 p38MAPK 信号级联诱导人肺腺癌细胞凋亡<sup>[42]</sup>。此外, 在乳腺癌细胞中, 水杨酸钠可减少阿霉素和依托泊苷等诱导的 DNA 损伤, 这也是一个值得研究的方向<sup>[43]</sup>。单独用药时, 低剂量水杨酸钠可诱导细胞自噬, 高剂量则可杀伤细胞; 联合用药时, 低剂量水杨酸钠联合拉帕替尼可更有效地抑制乳腺癌细胞系 BT474 和 AU565 的增殖, 并诱导其凋亡<sup>[37]</sup>, 与阿司匹林有异曲同工之妙。

### 4 水杨酸铜与乳腺癌

目前, 水杨酸铜在恶性肿瘤中的研究较少。水杨酸铜具有超氧化物歧化酶的作用, 能够清除超氧阴离子自由基<sup>[44]</sup>, 而正常细胞内的自由基可能诱发癌变, 因此, 超氧化物歧化酶通常被认为具有抑癌作用。Sorenson 等<sup>[45]</sup>研究发现, 水杨酸铜及其衍生物在动物实验中能抑制恶性腹水的增加及肺转移, 诱导肿瘤细胞分化, 从而延长生存期, 并且水杨酸铜联合顺铂可显著提高抗肿瘤作用, 同时降低顺铂的细胞毒性。O'Connor 等研究发现, 水杨酸铜对乳腺癌细胞 MCF-7、前列腺癌细胞 DU145、结肠癌细胞 HT29 及卵巢癌细胞 SKOV3 的增殖有不同程度的抑制作用, 而低剂量水杨酸铜菲咯啉络合物对以上细胞均具有很强的抑制作用<sup>[46-47]</sup>。

Jinhua Xu 团队利用自主合成的水杨酸铜络合物进行了一系列研究, 首次报道了水杨酸铜菲咯啉络合物抑制 TNBC 的作用及其机制<sup>[47]</sup>。水杨酸铜菲咯啉络合物可抑制乳腺癌细胞系 MCF-7、T47D、MDA-MB-231、BT-20 的生长, 并以浓度依赖性方式诱导细胞凋亡, 且对 TNBC 细胞 MDA-MB-231 及 BT-20 尤为有效。水杨酸铜菲咯啉络合物处理后, MDA-MB-231 细胞中抗凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bcl-xL 和 Survivin 的表达水平明显降低。在动物实验中, 水杨酸铜菲咯啉络合物可抑制 MDA-MB-231 异种移植瘤生长, 免疫组织化学染色结果显示, Bcl-2、Bcl-xL 和 Survivin 的表达水平均降低<sup>[47]</sup>。据此推测, 水杨酸铜菲咯啉络合物可显著下调 Bcl-2、Bcl-xL、Survivin 等凋亡相关蛋白的表达, 从而诱导并促进 TNBC 细胞凋亡。其他大部分水杨酸金属衍生物目前未见具体的抗肿瘤相关报道, 如稀有金属结合的水杨酸铷和水杨酸铯, 其研究还仅限于分子合成和表征, 由于其良好的化学性质, 在材料学领域表现出较高的应用价值。

### 5 总结与展望

大部分水杨酸衍生物目前仍处于探索阶段。而被人们所熟知的阿司匹林, 自其被发现能降低结肠癌发病率以来, 其抗肿瘤机制一直是研究的重点。相对于水杨酸钠和水杨酸铜, 阿司匹林相关临床试验更多。在人群试验中, 阿司匹林在降低乳腺癌发病率和死亡率方面仍存在争议。部分学者认为这是由于肿瘤的差异性引起的, 不同患者的乳腺

癌类型不同或个体肿瘤微环境的差别造成了调查结果的差异性。在细胞水平上,阿司匹林能有效抑制多种乳腺癌细胞系,其作用与 COX 信号通路具有强关联性,可通过调节相关蛋白的表达影响乳腺癌细胞的凋亡或增殖,并抑制肿瘤血管生成,降低肿瘤局部炎症反应等,从而达到抗肿瘤效果。水杨酸钠和水杨酸铜与阿司匹林具有共同的水杨酸基团,在作用机制上可能有一定的相似性。

阿司匹林在临床上的使用已经超过百年,由于其能抑制 COX-1 和 COX-2 的表达,在抗肿瘤方面可提供许多新的靶点。深入挖掘其抗肿瘤机制及参与的信号通路,可能是解释其体内外差异的唯一途径。目前,水杨酸金属衍生物的抗肿瘤应用研究较少,水杨酸铜及其衍生物在体内外均有抗乳腺癌作用,具有被开发为抗肿瘤药物的潜力,但其作用机制尚不清楚,需要继续深入研究其在细胞信号传导途径中的作用,进一步利用动物模型来检验其体内抗肿瘤效果并评估其毒副作用,为 TNBC 治疗药物的开发奠定基础。

## 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34. DOI: 10.3322/caac.21551.
- [2] 张卫华, 彭树灵. 乳腺癌与中医体质相关性的 Logistic 回归分析[J]. 中国现代医生, 2013, 51(23): 124-125.
- [3] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7): e279-e289. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70567-9.
- [4] 李凡, 任国胜. 乳腺癌诊治现状与展望[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2019, 26(12): 1393-1397.
- [5] 赵全铭, 杨洋. 晚期三阴性乳腺癌的药物治疗进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(4): 475-480. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2020.04.019.
- [6] VAUGHAN L E, PRIZMENT A, BLAIR C K, et al. Aspirin use and the incidence of breast, colon, ovarian, and pancreatic cancers in elderly women in the Iowa Women's Health Study [J]. Cancer Causes Control, 2016, 27(11): 1395-1402. DOI: 10.1007/s10552-016-0804-8.
- [7] 李姣锋, 吕会茹, 申绯翡. 水杨酸类药物抗炎作用的生物化学与分子生物学机制[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(7): 1375. DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2017.07.155.
- [8] KUNE G A, KUNE S, WATSON L F. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: case control results from the Melbourne Colorectal Cancer Study [J]. Cancer Res, 1988, 48(15): 4399-4404.
- [9] 张植. 阿司匹林对抗血小板促进肿瘤增殖作用的初步研究[D]. 西安: 西北大学, 2019.
- [10] 刘单霞. 阿司匹林联合环磷酰胺对乳腺癌 MCF-7 细胞的杀伤作用[D]. 海口: 海南医学院, 2018.
- [11] 胡红丹, 茅松青, 钟光祥. 二氟尼柳衍生物的研究进展[J]. 浙江化工, 2010, 41(3): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4184.2010.03.001.
- [12] 王德徽, 蒋焕葆. 消炎解热止痛药—双水杨酸酯的合成[J]. 医药工业, 1980, 11(4): 15-16. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.1980.04.008.
- [13] 袁心露, 聂丽, 盖领, 等. 双水杨酸酯通过抑制内质网应激缓解高脂饮食小鼠的高血糖状态[J]. 第二军医大学学报, 2018, 39(2): 220-225. DOI: 10.16781/j.0258-879x.2018.02.0220.
- [14] 苏博云. 联合用药对前列腺癌细胞的作用及其机制研究[D]. 广州: 广东工业大学, 2014.
- [15] 刘文, 张金坤, 范莉, 等. 对氨基水杨酸衍生物的合成及其抗结核活性的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2016, 31(6): 663-667. DOI: 10.13375/j.cnki.wejps.2016.06.035.
- [16] 颜小飞, 李君健, 俞晨泽, 等. 黄酮水杨酸衍生物的合成及抗肿瘤活性测定[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(3): 267-270. DOI: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2018.03.009.
- [17] 刘柳成. 色胺水杨酸类衍生物的合成及抗肿瘤活性研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [18] 贺靓. 阿司匹林促进克服顺铂耐药性[J]. 前沿科学, 2014, 8(1): 96.
- [19] 张峰, 雷秀玲, 翟爱峰, 等. 乙酰水杨酸铜对 HCT-116 细胞生长的抑制及诱导凋亡作用[J]. 泰山医学院学报, 2006, 27(3): 189-192. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7115.2006.03.002.
- [20] CLARKE C A, CANCHOLA A J, MOY L M, et al. Regular and low-dose aspirin, other non-steroidal anti-inflammatory medications and prospective risk of HER2-defined breast cancer: the California Teachers Study [J]. Breast Cancer Res, 2017, 19(1): 52. DOI: 10.1186/s13058-017-0840-7.
- [21] MA J, CAI Z L, WEI H L, et al. The anti-tumor effect of aspirin: what we know and what we expect [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 95: 656-661. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.085.
- [22] JANA D, SARKAR D K, GANGULY S, et al. Role of cyclooxygenase 2 (COX-2) in prognosis of breast cancer [J]. Indian J Surg Oncol, 2014, 5(1): 59-65. DOI: 10.1007/s13193-014-0290-y.
- [23] MUTHUSWAMY R, OKADA N J, JENKINS F J, et al. Epinephrine promotes COX-2-dependent immune suppression in myeloid cells and cancer tissues [J]. Brain Behav Immun, 2017, 62: 78-86. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.02.008.
- [24] LIN H R, WU Y H, YEN W C, et al. Diminished COX-2/PGE2-mediated antiviral response due to impaired NOX/MAPK signaling in G6PD-knockdown lung epithelial cells [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153462. DOI: 10.1371/journal.pone.0153462.
- [25] 朱星枚, 杨嘉妮, 张恩户, 等. 阿司匹林抗人乳腺癌增殖的直接作用蛋白靶点的生物信息学分析[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(10): 1141-1148. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.10.02.
- [26] 涂梨, 曾珍, 王力, 等. 阿司匹林对乳腺癌干细胞及乳腺癌干性的影响[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(44): 3598-3602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.44.010.
- [27] 钮红岑, 黄晓萍, 刘晓琬, 等. 阿司匹林对血小板诱导的乳腺癌 MCF-7 细胞上皮间质转化和迁移侵袭能力的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2017, 35(2): 183-187. DOI: 10.13418/j.issn.1001-165x.2017.02.013.
- [28] 王杨, 张岩, 孙竹平, 等. 阿司匹林和塞来昔布对乳腺癌细胞 MCF-7 中 COX-2 及 VEGF 表达的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2009, 35(3): 456-461. DOI: 10.13481/j.1671-

- 587x.2009.03.045.
- [29] 王雨阳. 托瑞米芬联合他莫昔芬应用于晚期乳腺癌的效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(12): 184-185. DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2019.12.088.
  - [30] 陈观玲, 刘民锋, 叶长生. 阿司匹林在乳腺癌防治中应用研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(22): 1522-1526. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2016.22.013.
  - [31] 吴颖, 王哲, 孔静, 等. 阿司匹林通过诱导乳腺癌细胞凋亡及自噬从而抑制细胞增殖[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(10): 1348-1353. DOI: 10.13423/j.cnki.cjemi.008452.
  - [32] YANG C M, CHEN Y W, CHI P L, et al. Resveratrol inhibits BK-induced COX-2 transcription by suppressing acetylation of AP-1 and NF- $\kappa$ B in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 132: 77-91. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.03.003.
  - [33] SEO S, LEE K G, SHIN J S, et al. 6'-O-Caffeoyldihydrosyringin isolated from *Aster glehni* suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 expression via NF- $\kappa$ B and AP-1 inactivation in RAW 264.7 macrophages [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(19): 4592-4598. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.08.074.
  - [34] ZELENAY S, VAN DER VEEN A G, BÖTTCHER J P, et al. Cyclooxygenase-dependent tumor growth through evasion of immunity [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1257-1270. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.015.
  - [35] ZHANG X H, SMITH-WARNER S A, COLLINS L C, et al. Use of aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and acetaminophen and postmenopausal breast cancer incidence [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28): 3468-3477. DOI: 10.1200/jco.2012.42.2006.
  - [36] CHEN W Y, HOLMES M D. Role of aspirin in breast cancer survival [J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(7): 48. DOI: 10.1007/s11912-017-0605-6.
  - [37] 朱星枚. 细胞自噬促进拉帕替尼抗HER2阳性乳腺癌的机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
  - [38] TEGEDER I, PFEILSCHIFTER J, GEISLINGER G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors [J]. *FASEB J*, 2001, 15(12): 2057-2072. DOI: 10.1096/fj.01-0390rev.
  - [39] MADUNIĆ J, HORVAT L, MAJSTOROVIĆ I, et al. Sodium salicylate inhibits urokinase activity in MDA MB-231 breast cancer cells [J]. *Clin Breast Cancer*, 2017, 17(8): 629-637. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.03.015.
  - [40] CHUNG Y M, BAE Y S, LEE S Y. Molecular ordering of ROS production, mitochondrial changes, and caspase activation during sodium salicylate-induced apoptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 34(4): 434-442. DOI: 10.1016/S0891-5849(02)01301-1.
  - [41] LEE E J, PARK H G, KANG H S. Sodium salicylate induces apoptosis in HCT116 colorectal cancer cells through activation of p38MAPK [J]. *Int J Oncol*, 2003, 23(2): 503-508.
  - [42] KIM C H, KIM M Y, MOON J Y, et al. Implication of NAG-1 in synergistic induction of apoptosis by combined treatment of sodium salicylate and PI3K/MEK1/2 inhibitors in A549 human lung adenocarcinoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(9): 1751-1760. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.02.002.
  - [43] BAU J T, KURZ E U. Sodium salicylate is a novel catalytic inhibitor of human DNA topoisomerase II  $\alpha$  [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(3): 345-354. DOI: 10.1016/j.bcp.2010.10.009.
  - [44] 刘艳, 张学东, 鲁纯素. Tween类胶束体系中水杨酸铜络合物的SOD样活性[J]. 生物化学与生物物理学报, 1996, 28(1): 38-42.
  - [45] SORENSON J R, WANGILA G W. Co-treatment with copper compounds dramatically decreases toxicities observed with cisplatin cancer therapy and the anticancer efficacy of some copper chelates supports the conclusion that copper chelate therapy may be markedly more effective and less toxic than cisplatin therapy [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(14): 1499-1503. DOI: 10.2174/092986707780831041.
  - [46] O'CONNOR M, KELLETT A, MCCANN M, et al. Copper(II) complexes of salicylic acid combining superoxide dismutase mimetic properties with DNA binding and cleaving capabilities display promising chemotherapeutic potential with fast acting *in vitro* cytotoxicity against cisplatin sensitive and resistant cancer cell lines [J]. *J Med Chem*, 2012, 55(5): 1957-1968. DOI: 10.1021/jm201041d.
  - [47] FAN L M, TIAN M Y, LIU Y Y, et al. Salicylate •Phenanthroline copper (II) complex induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(18): 29823-29832. DOI: 10.18632/oncotarget.16161.
- 收稿日期: 2020-06-12 校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 陈恒, 刘梓昕, 柳昀熠, 等. 水杨酸衍生物抗乳腺癌的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(2): 148-153. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.02.

Cite this article as: CHEN Heng, LIU Zixin, LIU Yunyi, et al. Advances of studies in salicylic acid derivatives against breast cancer [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(2): 148-153. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.02.02.