



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.04

文章编号: 2095-1264(2023)02-0155-06

去甲斑蝥素在乳腺癌中的研究进展*

刘丝雨¹, 田赛男¹, 李东芳², 王云启², 李 阳^{2*}

(¹湖南中医药大学, 湖南长沙, 410208; ²湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院, 湖南长沙, 410013)

摘要: 乳腺癌是我国最常见的女性恶性肿瘤。传统中药及其提取物因具有单药多靶点、低毒的特点, 成为乳腺癌治疗的研究热点。去甲斑蝥素是一种新型人工合成抗肿瘤药物, 具有升白细胞、抗肿瘤的作用。其抗肿瘤作用机制包括抗血管生成, 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖、侵袭与转移等。以斑蝥为主要来源的中成药在乳腺癌的临床应用中贯穿全程。本文就近年来去甲斑蝥素在乳腺癌中的研究进展进行综述。

关键词: 去甲斑蝥素; 乳腺癌; 作用机制; 临床应用; 研究进展

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A

Research progress of norcantharidin in breast cancer*

LIU Siyu¹, TIAN Sainan¹, LI Dongfang², WANG Yunqi², LI Yang^{2*}

(¹Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410208, Hunan, China; ²Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

Abstract: Breast cancer is the most common female malignant tumor in China. In the treatment of breast cancer, traditional Chinese medicine (TCM) and its extracts have become a research hotspot because of their characteristics of single drug but multiple targets and low toxicity. Norcantharidin is a novel synthetic anti-cancer drug which can also raise the level of leukocytosis. Its mechanism includes anti-angiogenesis, fueling cancer cell apoptosis, inhibiting cancer cell proliferation, invasion and metastasis. Chinese patent medicines with cantharidin as the main source have been used throughout the whole clinical treatment of breast cancer. In this article, we mainly reviewed the research of norcantharidin in breast cancer in the last few years.

Keywords: Norcantharidin; Breast cancer; Mechanism; Clinical application; Progress

前言

乳腺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一。据 2015 年中国恶性肿瘤流行病学调查分析, 乳腺癌以发病例数约 30.4 万居女性发病首位, 其中城市发病例数大于农村。乳腺癌死亡率约为 10.5%, 居女性恶性肿瘤死亡率第五位。我国乳腺癌发病年龄分布存在差异, 从 30 岁开始递增, 但近年来有年轻化的趋势^[1-2]。随着我国人口老龄化加快、社会高速发

展带来的环境问题、心理压力等, 乳腺癌恐仍为危害居民健康、增加社会负担的不利因素。

乳腺癌的治疗方式以手术为主, 辅以化疗、内分泌治疗、靶向治疗、中医药治疗等多学科诊疗模式(multi-disciplinary team, MDT)。目前, 我国乳腺癌患者预后较好, 5 年生存率约 82.0%, 但与欧美国家(90.2%)相比仍有差距^[2]。对乳腺癌预后数据的乐观, 得益于治疗靶点的愈发精准。但大多数抗乳腺癌药物存在消化道反应、心脏毒性、肝肾功能

*基金项目: 湖南省中医药管理局青年课题(202104); 湖南省自然科学基金科卫联合基金(2020JJ8088)。

作者简介: 刘丝雨, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合肿瘤防治。

*通信作者: 李阳, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合肿瘤防治。

损伤等不良反应,使患者难以耐受甚至终(中)止治疗。中草药经炮制后具有低毒、对正常细胞损伤小的特点,其单药多靶点的作用方式为研究乳腺癌治疗药物的作用机制开辟了新的途径。

据马王堆汉墓出土帛书《五十二病方》记载,斑蝥可用于治疗疾病。杨士瀛在其著作《仁斋直指方论》中指出,斑蝥可以治疗恶性肿瘤。《神农本草经》载:斑蝥“主寒热、鬼疰虫毒、鼠瘻、恶疮疽,蚀死肌,破石癥”。斑蝥为芫青科昆虫南方大斑蝥或黄黑小斑蝥的干燥体,味辛、热,归肝、胃、肾经,有大毒,有破血逐瘀、散结消癥、攻毒蚀疮之用。现代药理学证实其主要化学成分为斑蝥素,主要用于抗肝癌、食管癌、胃癌、卵巢癌等消化道、生殖系统恶性肿瘤,但其安全范围窄,泌尿道毒性较大^[3]。我国首先合成的去甲斑蝥素(norcantharidin, NCTD)是除去斑蝥素第2、3位甲基所得的衍生物,泌尿道毒性较低,具有升白细胞与抗肿瘤的双重效应^[4]。目前,NCTD的抗肿瘤作用机制研究已取得一定的进展,本文将对其治疗乳腺癌的机制进行归纳。

1 NCTD的升白细胞效应

以环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)为代表的抗乳腺癌药物在杀伤肿瘤细胞的同时也会破坏正常细胞,尤其是增殖旺盛的骨髓造血系统。骨髓抑制导致的粒细胞减少可能会终(中)止化疗,延误治疗时机,甚至增加感染、死亡的风险。NCTD可能主要从以下三个方面发挥升白细胞作用。

1.1 影响骨髓细胞周期 细胞周期分为静止期(G_0 期)、DNA合成前期(G_1 期)、DNA合成期(S期)、DNA合成后期(G_2 期)、分裂期(M期)。(S期+ G_2 期)细胞数/M期细胞数称为增殖指数,代表增殖周期状态。郑丹等^[5]通过NCTD干预CTX诱导的白细胞减少症大鼠模型,发现干预组增殖指数明显高于模型组,并呈剂量、时间依赖性。

1.2 抑制骨髓细胞凋亡 BCL-2为抗凋亡基因,而BAX属于促凋亡基因,BAX蛋白与BCL-2蛋白可形成异二聚体,抑制BCL-2蛋白的抗凋亡作用,二者的比例是触发细胞凋亡的开关^[6]。抗肿瘤药物一般通过升高BAX/BCL-2比值抑制骨髓细胞成熟、减少白细胞生成。郑丹等^[5]通过NCTD干预CTX诱导白细胞减少症大鼠模型,发现干预组BAX/BCL-2比值明显低于模型组,并呈剂量、时间依赖性。

1.3 影响造血生长因子 粒细胞-巨噬细胞集落刺

激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)是重要的造血因子之一,可促进早期造血祖细胞的增殖,以调控骨髓造血功能。CSF可预防或治疗化疗导致的粒细胞减少症^[7],也可用于评价造血功能。王国川等^[8]应用NCTD干预CTX诱导的低白细胞大鼠模型,发现干预组GM-CSF在骨髓组织及外周血中的含量较模型组显著升高,并呈时间、剂量依赖性。

2 NCTD的抗血管生成作用

2.1 单途径抗血管生成 乳腺癌是血管生成依赖性恶性肿瘤,其中微血管密度(microvessel density, MVD)可反映肿瘤血管生成强度,与复发、转移、无病生存期、总生存期等密切相关。肿瘤细胞通过释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)扮演内皮细胞有丝分裂原和促血管生成因子的角色。MVD与VEGF是反映乳腺癌血管生成较具代表性的指标^[9]。MCF-7为雌激素受体阴性人乳腺癌细胞,具有较强的体内外侵袭、转移能力。林晓燕等^[10]采用NCTD干预鸡胚绒毛尿囊膜MCF-7转移瘤模型,发现干预组MVD明显低于模型组,并呈剂量依赖性,提示NCTD可明显抗MCF-7鸡胚移植瘤的血管生成。王景毅等^[11]采用NCTD干预人乳腺癌MDA-MB-231和MCF-7细胞,发现NCTD可降低VEGF的mRNA和蛋白表达水平,表明NCTD可能具有抗血管生成作用。

2.2 双途径抗血管生成 血管生成也可能通过新血管生成及血管生成拟态(vasculogenic mimicry, VM)双途径实现,共同为乳腺癌进展提供物质基础。VM可通过肿瘤细胞自身变形和基质重塑生成血管样通道,无内皮细胞参与,这些通道具有肿瘤干细胞特征,并与侵袭、转移、耐药性等密切相关^[12]。在乳腺癌组织中,VEGF可参与VM的形成,且二者呈正相关,但VM仅暂时参与血液供应。杜向青等^[13-14]应用NCTD干预乳腺癌MCF-7细胞,发现NCTD可降低VEGF及Delta样配体4(Delta-like ligand 4, DLL4)的mRNA表达水平,提示NCTD可能通过双途径抑制乳腺癌的血管生成。

3 NCTD的抑增殖及促凋亡效应

细胞生长、分化、增殖与凋亡共同维护机体的平衡。乳腺细胞增殖与凋亡失衡可能是导致乳腺癌发生的主要原因。细胞凋亡是级联式基因介导

的细胞主动自杀现象,并受到如 Bal-2 家族、Casepase 家族、p53 等代表性基因的调控。梁莉等^[15]通过 NCTD 干预耐阿霉素乳腺癌细胞系 MCF-7^{ADR},发现 NCTD 可降低细胞生存率,并呈剂量、时间依赖性,同时可降低凋亡相关蛋白 Bal-2、p53 表达水平及 Ki-67 指数,提高细胞凋亡率。

NCTD 属于细胞周期特异性药物,可介导人卵巢癌、肾癌细胞 G₂/M 期阻滞以及人黑色素瘤细胞 G₁/S 期阻滞^[16-18]。殷世亮等^[19]进一步应用 NCTD 干预乳腺癌 MCF-7 细胞,发现干预组 G₀/G₁ 期分布比例减少,G₂/M 期分布比例升高,并呈剂量依赖性,提示 NCTD 可能通过影响细胞周期实现促凋亡效应。该课题组还发现,NCTD 可显著升高细胞中磷酸化 β-catenin 和 β-catenin 的比例,降低 β-catenin 下游基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达水平,提示 NCTD 可能通过激活 Wnt/β-catenin 通路实现促凋亡效应。黄松音等^[20]应用 NCTD 干预乳腺癌 SKBR3 细胞,同样印证了 NCTD 可使细胞停滞于 M 期,从而导致细胞凋亡。

4 NCTD 的抗迁移与侵袭效应

肿瘤细胞可通过分泌各种因子、酶等降解周围组织实现自身的运动行为,这是肿瘤细胞发生侵袭和转移的基础。

4.1 蛋白激酶 C 蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)是由钙离子激活的磷脂依赖性丝氨酸/苏氨酸

蛋白激酶,是信号通路中重要的效应分子。PKC 在多种乳腺癌细胞中呈高表达,与淋巴结转移、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)过表达、组织学高分级等不良预后因素密切相关^[21]。邵文凤等^[22]证实,敲低乳腺癌细胞 PKC 可降低 ezrinT567 的磷酸化水平,导致乳腺癌的侵袭、转移能力降低,提示 PKC 水平与乳腺癌的侵袭能力密切相关。黄松音等^[23]用 NCTD 干预三种具有不同侵袭力的乳腺癌细胞 MCF-7、SKBR3 和 MDA-MB-231,结果显示三种细胞的侵袭和迁移能力均明显下降,且 MCF-7 的迁移能力显著低于另外两种细胞,并发现 NCTD 可同时抑制由胆甾醇硫酸盐(PKCζ 的特异性激活剂)引起的趋化运动,而 PSζ (PKCζ 的特异性抑制剂)可减弱过膜侵袭效应,提示 NCTD 可能通过抑制 PKCζ 信号通路抑制乳腺癌细胞的侵袭和迁移。

4.2 Wnt/β-catenin 信号通路 β-catenin 是重要的细胞黏附因子和细胞骨架蛋白,其在体内的累积可激活 Wnt 信号通路,诱导细胞癌变^[24]。研究表明,Wnt/β-catenin 信号通路是参与乳腺癌细胞无限增殖、自我更新、侵袭和迁移的重要代谢通路^[25-26]。贺强等^[27]应用 NCTD 干预乳腺癌肺转移小鼠模型,发现 NCTD 可能通过 Wnt/β-catenin 信号通路下调 miR-301a 表达、上调 ZBTB4 表达,从而抑制三阴性乳腺癌细胞的侵袭和迁移。图 1 总结了目前研究发现的 NCTD 治疗乳腺癌的作用机制。

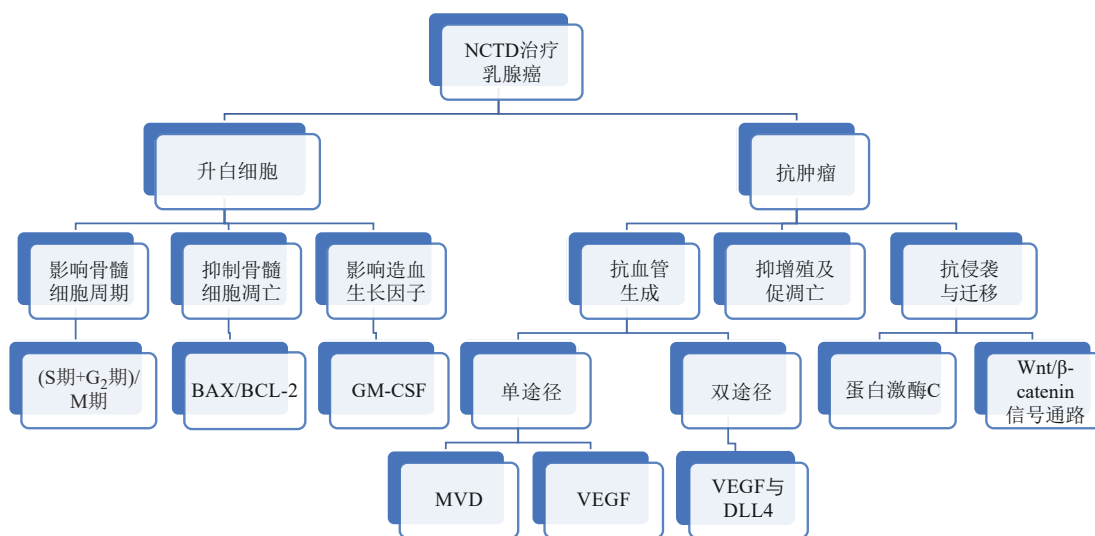


图 1 NCTD 治疗乳腺癌作用机制汇总

Fig. 1 Mechanism of breast cancer treatment with NCTD

5 NCTD 在乳腺癌中的临床应用

以斑蝥为主要原材料的中成药制剂在乳腺癌化疗、内分泌治疗中起到重要的治疗和辅助治疗作用^[28]。孔秋梅等^[29]用复方斑蝥胶囊联合化疗干预三阴性乳腺癌,治疗后联合组 CA125、CA153 水平较治疗前显著降低,并显著低于单纯化疗组,CD3⁺/CD4⁺、CD3⁺/CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值显著高于单纯化疗组,且联合治疗组总有效率显著高于单纯化疗组,主观生活质量改善更为明显。郭晓莺等^[30]采用斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液联合 CTF 方案干预乳腺癌术后患者,治疗后联合组血清 IL-6、IL-17、TNF- α 、MIF 水平显著低于单纯化疗组,免疫指标水平显著高于单纯化疗组。上述研究均提示,以斑蝥为主要来源的中成药制剂可改善乳腺癌患者的免疫功能和 生活质量,降低肿瘤相关生化指标水平,与化疗协同作用提高疗效,在抗乳腺癌中具有较大潜力。

斑蝥素经结构优化后生成的 NCTD 以片剂、注射剂等为主要剂型,其单独用于乳腺癌治疗的临床观察暂未见报道。艾迪注射液主要由 NCTD、黄芪、刺五加等组成,具有解毒散结之功效,在消化道肿瘤、肺癌、乳腺癌中具有明确的抗肿瘤、扶正作用,其增强免疫力、降低化疗药物毒副作用等作用可贯

穿于乳腺癌的全程管理中。

卢传辉等^[31]采用艾迪注射液联合 TAC 新辅助化疗治疗乳腺癌,与单纯化疗组比较,治疗后联合组 T 细胞水平更稳定,骨髓抑制发生率更低,提示艾迪注射液联合新辅助化疗可增强乳腺癌患者的免疫力,减少化疗相关不良反应,提高其生活质量。韩永红等^[32]应用艾迪注射液联合 CEF 化疗方案治疗乳腺癌根治术后患者,治疗后联合组自然杀伤(natural killer, NK)细胞水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值较治疗前显著升高,骨髓抑制、肝肾功 能损伤、胃肠道反应等不良事件亦少有发生,提示艾迪注射液可能通过激活 NK 细胞,诱导 CD4⁺ T 细胞亚群形成,增强患者的细胞免疫功能,并提高其对化疗的耐受性(表 1)。王国栋等^[33]发现,艾迪注射液在乳腺癌术后以蒽环类为基础的辅助化疗中具有保护心脏的功效。陈卓荣等^[34]应用艾迪注射液联合剂量密集型 AC \rightarrow T 方案治疗三阴性乳腺癌,联合组与对照组的疗效评价无明显差异,但对照组骨髓抑制程度较联合组明显升高,肝功能、心肌酶谱水平较联合组明显升高,卡氏评分显著降低,提示对于细胞增殖比例较高、侵略性更强的三阴性乳腺癌,艾迪注射液也可降低因高强度化疗导致的毒副作用,提高患者生活质量。

表 1 部分临床研究相关数据

Tab. 1 Part of related clinical research data

纳入病例 (文章发表时间)	诊断结果	治疗方案	用法用量	主要观察指标及结果 (对照组 vs. 研究组, $P < 0.05$)
2015.1—2016.11 住院治疗的乳腺癌患者 86 例 (2017.7)	三阴性乳腺癌	对照组:环磷酰胺(C)+紫杉醇(T);研究组:CT 方案联合复方斑蝥胶囊	对照组:C 600 mg·m ⁻² + T 165 mg·m ⁻² , qw, 连用 2 周后停药 1 周(3 周为 1 个疗程, 连用 3 个疗程); 研究组:化疗方案同对照组, 复方斑蝥胶囊 250 mg qd bid, 疗程同上	肿瘤标志物:CA125 [(25.73±10.56) vs. (21.69±7.41)], CA153 [(33.63±12.16) vs. (28.33±8.29)]; 免疫学指标:CD4 ⁺ /CD8 ⁺ [(1.10±0.13) vs. (1.32±0.25)]; 总有效率(32.56% vs. 62.79%)
2014.5—2018.6 住院治疗的乳腺癌患者 122 例 (2019.10)	乳腺癌 III—IV 期	对照组:环磷酰胺(C)+吡柔比星(T)+氟尿嘧啶(F);研究组:CTF 方案联合斑蝥酸钠维生素 B ₆ 注射液	对照组:C 500 mg·m ⁻² 、T 40 mg·m ⁻² 、F 500 mg·m ⁻² , d1(3 周为 1 个疗程, 连用 4 个疗程);研究组:化疗方案同对照组, 斑蝥酸钠注射液 40 mL, d1-d8, 疗程同上	细胞因子:IL-6 [(12.49±7.49) vs. (22.10±8.14)], IL-17 [(5.45±2.28) vs. (12.10±3.44)], TNF- γ [(12.76±2.55) vs. (21.64±5.66)], MIF [(1.98±0.92) vs. (3.22±0.5)]; 免疫学指标:CD4 ⁺ [(25.09±5.11) vs. (38.29±5.49)], CD3 ⁺ [(58.01±7.49) vs. (65.27±8.13)]; 总有效率(33.3% vs. 67.7%)

续表

纳入病例 (文章发表时间)	诊断结果	治疗方案	用法用量	主要观察指标及结果 (对照组 vs. 研究组, $P < 0.05$)
2009.1—2012.1 住院治疗的乳腺 癌患者 52 例 (2012.6)	乳腺癌 II B—III B 期	对照组:多西他赛 (T)+表柔比星(A)+ 环磷酰胺(C);研究 组:TAC方案联合艾 迪注射液。	对照组:T 75 mg·m ⁻² , A 100 mg·m ⁻² , C 600 mg·m ⁻² , d1(3周为 1 个疗程,连用 2 个疗程);研究组: 化疗方案同对照组,艾迪注射液 90 mL, d1-d15, 疗程同上。	免疫学指标:CD4 ⁺ /CD8 ⁺ [(1.02±0.46 vs. 1.38±0.76)];骨髓抑制例数(16 vs. 24)
2012.10—2013.9 住院治疗的乳腺 癌改良根治术后 患者 128 例 (2014.5)	乳腺癌 III—IV 期	对照组:环磷酰胺 (C)+表阿霉素(E)+ 氟尿嘧啶(F);研究 组:CEF方案联合艾 迪注射液。	对照组:C 600 mg·m ⁻² , d1, d8; E 100 mg·m ⁻² , d1; F 500 mg·m ⁻² , d1、 d8。(3周为 1 个疗程,连用 6 个疗 程);研究组:化疗方案同对照组, 艾迪注射液 100 mL, d1-d8, 疗程同上	免疫学指标:CD4 ⁺ /CD8 ⁺ [(0.72±0.93) vs. (1.23±0.39)]、NK 细胞 [(12.64±10.87) vs. (18.02 ±11.09)];毒副反应发生率 (39.06% vs. 76.56%)

6 小结与展望

NCTD 具有明确的抗肿瘤、升白细胞作用,可贯穿乳腺癌细胞生长、增殖、凋亡、侵袭与转移的整个生物学行为始末,但相关研究数量较少,缺乏更深层次的机制研究,其单独治疗对乳腺癌免疫相关因子的影响暂未见研究报道。以斑蝥为原材料的中成药如复方斑蝥胶囊、斑蝥酸钠维生素 B₆注射液、艾迪注射液等在乳腺癌管理中的作用显著,但 NCTD 单药制剂在乳腺癌中的临床观察尚为空白。传统中草药或其提取物具有单药多靶点的特点,在现代肿瘤治疗中的应用日益广泛,进一步探索 NCTD 的临床疗效及作用机制将大有可为。NCTD 目前仍存在以下问题:①尽管 NCTD 的泌尿系统毒性低于斑蝥素,但长期大量使用仍会造成肾毒性累积,因此严格量化 NCTD 的使用十分必要;②目前, NCTD 注射液多为钠盐制剂, pH 约为 9.0, 具有较大刺激性,使患者的依从性降低。据文献报道,对小鼠给予 NCTD 灌胃后, AUC₀₋₁ 值从高到低依次为:小肠、胃、子宫、肾、睾丸、肝、心、脑^[35]。因此,对 NCTD 的剂型进行改良,改善其靶向性,可提高生物利用度。目前, NCTD 脂质体、微球、纳米粒等新型制剂的研究正在展开^[36],期待更多的剂型在乳腺癌领域进行体内外实验研究。中草药是中华民族的瑰宝,是天然的宝库。相信随着 NCTD 作用机制和临床疗效研究的深入,将为中医药治疗乳腺癌提供坚实的科学依据,为更多乳腺癌患者带来福音。

参考文献

[1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer

incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. Int J Cancer, 2015, 136 (5): E359-E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.

[2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.

[3] 方莲花, 杜冠华. 中药斑蝥毒的历史认识与评价[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 150-152. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2018.05.037.

[4] 李轶群, 孙震晓. 去甲斑蝥素为前体的结构改造及联合用药抗癌研究进展[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(3): 179-184. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2019.03.012.

[5] 郑丹, 沙启明, 王剑青, 等. 去甲斑蝥素对环磷酰胺诱导的白细胞减少症模型大鼠骨髓造血功能的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2015, 23(3): 826-831. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.03.043.

[6] 吴雪艳, 赵依纳, 王小杰, 等. 半乳糖凝集素 3 表达抑制对人胃癌 MGC-803 细胞中 Bcl-2 和 Bax 表达的影响及其促凋亡作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2020, 46(2): 335-339. DOI: 10.13481/j.1671-587x.20200221.

[7] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019 年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(17): 876-882. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2019.17.913.

[8] 王国川, 沙启明, 王剑青, 等. 去甲斑蝥素对低白细胞模型大鼠骨髓 GM-CSF 表达的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2015, 37(1): 22-27. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1108.2015.01.006.

[9] 马天云. 乳腺浸润性导管癌血供评分与血管内皮生长因子及微血管密度的关系[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(11): 1922-1924. DOI: 10.11655/zgywylc.2018.11.020.

[10] 林晓燕, 宋和平, 胡赞宏. 去甲斑蝥素对人乳腺癌血管生成的抑制作用[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(11): 847-850. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2007.11.005.

[11] 王景毅, 梁金龙, 刘国津. 去甲斑蝥素对乳腺癌细胞血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(11): 2369-2371. DOI: 10.13193/j.archtm.2009.11.130.wangjy.044.

[12] LIZÁRRAGA-VERDUGO E, AVENDAÑO-FÉLIX M, BERMÚDEZ M, et al. Cancer stem cells and its role in angiogenesis and vasculogenic mimicry in gastrointestinal cancers [J]. Front Oncol, 2020, 10: 413. DOI: 10.3389/fonc.2020.00413.

- [13] 杜向青. 去甲斑蝥素抑制乳腺癌 MCF-7 细胞血管生成研究[J]. 中医学报, 2015, 30(1): 23-24. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2015.01.008.
- [14] 刘秋雨, 连增林. 中药干预乳腺癌血管生成双途径研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(2): 120-126. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2017.02.033.
- [15] 梁莉, 贾廷珍, 朱应葆, 等. 去甲斑蝥素对乳腺癌细胞系 MCF-7adr 生长与凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 12(7): 490-493. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2007.07.003.
- [16] 董秀, 冯晓丹, 王英, 等. 去甲斑蝥素诱导活性氧的产生介导 SKOV3 细胞凋亡和 G₂/M 期周期阻滞[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1995-1999. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.08.049.
- [17] 高杨, 刘岩, 丛力宁, 等. 去甲斑蝥素对人黑色素瘤 A375 细胞周期、活性氧自由基及细胞凋亡的影响[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40: 1433-1437.
- [18] 徐宏磊. 去甲斑蝥素阻滞肾癌细胞周期并促进其凋亡[D]. 宁波: 宁波大学, 2018.
- [19] 殷世亮, 张弘, 贾丽娜, 等. 去甲斑蝥素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导乳腺癌细胞 MCF-7 凋亡[J]. 沈阳医学院学报, 2019, 21(6): 500-504. DOI: 10.16753/j.cnki.1008-2344.2019.06.003.
- [20] 黄松音, 袁广卿, 姚燕丹, 等. 去甲斑蝥素抑制乳腺癌 SK-BR3 细胞增殖及侵袭转移的体外研究[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(6): 1062-1067. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-4718.2007.06.006.
- [21] 方晓露, 徐冬娟, 胥明远, 等. 蛋白激酶 C ϵ 过量表达与乳腺癌临床病理特征的关系[J]. 实用医学杂志, 2020, 36: 11-15.
- [22] 邵文凤, 李福喜, 唐芮, 等. Nanog 通过升高 PKC ϵ 的表达促进乳腺癌细胞的侵袭[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36: 639-644.
- [23] 黄松音, 姚燕丹, 陈丽莉, 等. 去甲斑蝥素抑制蛋白激酶 C 影响乳腺癌细胞侵袭转移的研究[J]. 热带医学杂志, 2010, 10(9): 1034-1038.
- [24] 张洁, 王磊, 刘春玲. 三阴乳腺癌组织 KIAA1522、 β -catenin 表达变化及其与患者临床病理特征和预后的关系[J]. 山东医药, 2019, 59(10): 22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2019.10.006.
- [25] 魏瑜, 马东慎, 向臣希, 等. RUNX3 通过 Wnt/ β -catenin 通路抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移与侵袭[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(5): 509-513. DOI: 10.13315/j.cnki.cj-cep.2019.05.002.
- [26] 屈佳肴, 刘香婷, 李佳, 等. 醛酮还原酶家族 1 成员 B10 (AKR1B10) 通过激活 Wnt/ β -catenin 通路促进乳腺癌细胞增殖[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(12): 1094-1100. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.008873.
- [27] 贺强. 去甲斑蝥素抑制三阴性乳腺癌细胞增殖及侵袭转移的功能和机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [28] 吴池华, 李一, 杨麟翰, 等. 斑蝥胶囊对乳腺癌内分泌治疗患者生命质量影响的临床研究[J]. 世界中医药, 2018, 13: 662-664.
- [29] 孔秋梅, 张文芳. 复方斑蝥胶囊联合化疗对三阴性乳腺癌患者肿瘤标志物、免疫指标、生命质量的影响及疗效评价[J]. 河北医药, 2017, 39(14): 2128-2131. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.14.012.
- [30] 郭晓莺, 中国宏, 赵滨. 斑蝥酸钠维生素 B₆ 注射液对乳腺癌辅助化疗患者血清 IL-6、IL-17、TNF- α 及 MIF 表达水平的影响[J]. 武警医学, 2019, 30(10): 885-889. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.2019.10.015.
- [31] 卢传辉, 洪明, 尤俊, 等. 艾迪注射液联合 TAC 方案在乳腺癌术前新辅助化疗的临床观察[J]. 中医药通报, 2012, 11(3): 50-52. DOI: 10.14046/j.cnki.zyytb2002.2012.03.019.
- [32] 韩永红, 江学庆, 杨桦, 等. 乳腺癌术后艾迪注射液联合 CEF 方案化疗的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(5): 7-8.
- [33] 王国栋, 雷铭德, 李嘉盈, 等. 艾迪注射液对乳腺癌术后蒽环类药物化疗所致心脏损伤的保护作用[J]. 中国药房, 2012, 23: 1100-1103.
- [34] 陈卓荣, 沈三弟, 黄湛, 等. 剂量密集型 AC \rightarrow T 方案联合艾迪注射液治疗三阴性乳腺癌的临床观察[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2012, 4(2): 85-87. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4136.2012.02.007.
- [35] 张蕊. 去甲斑蝥素钠体内处置过程及其脂质体制剂的研制[D]. 济南: 山东大学, 2009.
- [36] 牛砚涛, 武冬雪, 董文娜, 等. 去甲斑蝥素新型制剂研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48: 663-667.

校稿:李征 于静

本文引用格式: 刘丝雨, 田赛男, 李东芳, 等. 去甲斑蝥素在乳腺癌中的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2023, 13(2): 155-160. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.04.

Cite this article as: LIU Siyu, TIAN Sainan, LI Dongfang, et al. Research progress of norcantharidin in breast cancer [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2023, 13(2): 155-160. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.02.04.