



中药治疗人与犬乳腺癌的临床和实验研究概况

林珈好,何敬荣,范开,林德贵

(中国农业大学动物医学院,北京 100193)

【摘要】 综合近年来文献可知,中药治疗乳腺癌取得了一定进展,本文对中药治疗人乳腺癌、犬乳腺癌的临床应用和实验研究进展进行对比和总结,从中药成方加减、中药提取物、中药有效成分等几个方面总结中药治疗乳腺癌的途径和方法,揭示中药治疗乳腺癌的作用机制。通过人、犬乳腺癌的中药临床和实验研究对比,使二者互为借鉴,为犬乳腺癌的中药临床治疗提供思路,为人乳腺癌的中药研发提供研究基础和重要模型。

【关键词】 中药;人;犬;乳腺癌

【中图分类号】 R332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2015) 03-0080-06

doi: 10. 3969. j. issn. 1671. 7856. 2015. 003. 15

Clinical and experimental research survey of human and canine mammary tumors which are treated by traditional Chinese medicine

LIN Jia-hao, HE Jing-rong, Fan Kai, Lin De-gui

(College of Veterinary Medicine, China Agricultural University, Beijing 100193, China)

【Abstract】 In recent years many reports on the progress of mammary tumors treated by traditional Chinese medicine (TCM) have appeared in the literature. In this article, progress of clinical and experimental study between human and canine mammary tumors was compared. Ways and methods of how TCM treat mammary tumors were exhibited such as Chinese medicinal formulae, herbal extracts and active ingredients. Meanwhile, mechanisms of TCM treating mammary tumors were pointed out. The purpose of this article is to provide idea about TCM clinical therapy methods for canine mammary tumors, and to provide research foundation and important models for study of human mammary tumors.

【Key words】 Traditional Chinese medicine; Human; canine; Mammary tumors

乳腺癌是人类和犬高发的重要恶性肿瘤疾病,且发病率呈逐年上升的趋势。2014年美国国立癌症研究所(National Cancer Institute)的最新癌症统计数据显示,乳腺癌居于美国女性恶性肿瘤发病率第一位,死亡率占16%^[1]。在我国,特别是京、津、沪等大城市乳腺癌发病率已上升为女性恶性肿瘤的第一位,成为妇女健康的最大威胁。犬作为人类的伴侣动物,所处生活环境和接触的致癌诱因与人

类极其相近,故犬乳腺肿瘤在兽医临床中也属常发病,母犬乳腺肿瘤发病率约占全部肿瘤性疾病的25%~42%,其中恶性乳腺肿瘤发病率为50%,是人类乳腺肿瘤恶性率的3倍^[2]。同样的诱因也导致人与犬乳腺癌的发病机制具有相似之处。从分子层面看,犬乳腺癌具有和人家遗传性乳腺癌相同的易感基因BRCA1和BRCA2。犬的基因序列图和单核苷酸阵列相关研究表明,控制犬乳腺肿瘤的

[作者简介] 林珈好,女,讲师,从事中兽药新剂型与新技术研究。E-mail: jiahao_lin@cau.edu.cn。

[通讯作者] 林德贵,男,教授,研究方向:小动物皮肤病、真菌病和肿瘤疾病。E-mail: csama@sina.com。

形态、生物学行为、临床发展进程的基因序列和与之相对应人的基因序列具有高度的同源性^[3]。另外,与肿瘤细胞侵袭和转移相关的 *CD44* 和 *VEGF* 是人、犬乳腺癌研究的重要生物标志物^[4]。而 *P53*、*Bcl-2* 等基因及产物在人、犬乳腺肿瘤中的表达,是评价患者/畜预后的重要标志物^[5]。从激素调节相关研究来看,人、犬的乳腺肿瘤均具有雌激素依赖性。临床研究发现早年母犬子宫卵巢摘除术后可使发病率降低,该病诱发因素可能与孕激素、雌激素联合应用前列腺素和生长激素有关^[6]。另有研究发现 50%~80% 的犬恶性上皮瘤表达雌激素受体感受器,表明犬的乳腺肿瘤与女性乳腺肿瘤相似,具有激素相关性^[7]。

虽然对犬乳腺癌发病机制有一定的研究基础和认识,但其临床治疗手段仍较单一,多以手术为主,包括简单的肿块摘除、区域性乳房切除术和乳房彻底切除术。而人乳腺癌已由单纯手术治疗开始转向加强全身治疗,即包括外科手术、放射线疗法、化学疗法、免疫疗法、激素疗法以及靶向疗法在内的综合治疗。由于人对于肿瘤临床实践的开展比动物早十年,期间积累了大量经验,近年国内外也有将人乳腺癌治疗方案探索性应用于犬乳腺癌临床辅助治疗的案例,但其效果未进行系统评价。例如:跟踪调查显示,犬在乳腺肿瘤切除的同时进行卵巢子宫切除术后,存活时间要比单纯肿瘤切除治疗的犬显著延长,提示激素疗法可能对犬乳腺肿瘤同样有效^[7]。5-氟尿嘧啶、环磷酰胺、多柔比星等人乳腺癌临床常用的辅助化疗药物也有作为辅助性治疗手段用于犬乳腺癌转移的临床和基础研究案例^[8-10],提示在手术切除为主的同时,化疗不失为一种有效的辅助手段。

现代医学对乳腺癌的临床效果值得肯定,但其不良反应也不容忽视。例如犬乳腺癌在手术过程中,浸润性癌症易发微转移^[11]。并且研究表明,区域性肿瘤切除后,77% 的犬复发^[12]。常规化疗药物顺铂、阿霉素等易引发恶心呕吐、骨髓抑制、体质量下降等严重不良反应,且长时间用药易引发多药耐药。中药以其辨证施治、多靶点、绿色低毒的优势综合作用于乳腺癌,日益受到国内外肿瘤临床界的重视。有些学者转而从中药成方、提取物以及活性单体中寻找高效、低毒的乳腺癌治疗药物。

1 中医对乳腺癌的认识

乳腺癌中医文献中称为“乳核”、“石痈”、“乳岩”、“苟抄乳”等,其发病是由多因素诱发的,但多归于积聚范畴。正气不足,气血两虚是发病的前提及决定因素;肝肾不足,冲任失调是发病的内因和根本;情志内伤,肝脾郁结是发生发展的重要因素;癖血凝滞,痰凝湿聚,热蕴毒结是发病的重要条件;六淫外侵,邪毒留滞是发病的外因。正如《医宗必读》所言“积之成者,正气不足,而后邪气踞之”。

2 中药治疗人乳腺癌

乳腺癌治疗分为围手术期、放化疗期、术后巩固期 3 个阶段,不同阶段的病机特点各不相同,经中医辨证施治后都可获得较好的临床疗效。中药治疗乳腺癌的临床应用和科学研究主要体现在以下几个方面:抑制乳腺癌进展、缓解病情;增强机体免疫和抗病力;治疗乳腺癌术后患侧上肢水肿、皮瓣坏死、皮下积水等并发症,促进术后体质恢复;减少乳腺癌放化疗后的放射性肺炎、血液毒性、消化道不良反应等毒副反应;抗乳腺癌复发及其晚期肺、肾、肝复发转移。

2.1 成方加减

乳腺癌的病情复杂,证型各异,虚实夹杂,错综复杂,大致可以分为脾胃虚弱证、阴虚津伤证、气血两虚证、肝肾亏虚证、肝气郁结证、痰湿蕴结证、癖血内阻证和热毒壅盛证八个证型^[13]。然而临床之复杂远非八个证型能概括的,临床证候常可相互交叉,变生出更多的证型。例如,整体是气血两虚证,局部是热毒壅盛证,可以是肝肾亏虚证与肝气郁结或肝郁脾虚痰湿蕴结证并见。中药成方在治疗乳腺癌时发挥辨证施治的特点,其优势在于不同的治疗阶段针对不同病证可灵活变换组方(表 1)。一般情况乳腺癌早期应以祛邪为主,中期攻补兼施,晚期重在扶正。研究表明乳腺癌的中药处方中大量用药体现在白术、薏苡仁、茯苓等 10 种益气补血,活血化瘀类中药^[14]。例如在化疗期间,随着化疗药物的密集使用,癌细胞在被杀灭的同时,人身之气血和脾胃也随之受到损伤,而脾失健运,生化无源,更致气血亏损使血象下降。因此可选用黄芪、太子参、当归等益气补血,炒白术、生薏仁、茯苓等健脾和胃中药以保护骨髓造血功能,减轻化疗药物毒副反应^[15]。临床研究表明大多数肿瘤患者存在以血

小板与血粘度增高为病理基础的血瘀现象,与肿瘤转移密切相关,研究表明,此时采用芎龙汤等活血化瘀类方剂,可明显改善患者的高粘血液状态,进

一步与补气类中药配合,有效率达 91.8%,恶化率仅为 6.2%^[16]。

表 1 中药方剂治疗乳腺癌的临床研究例证

Tab.1 Clinical research examples of Chinese medicinal formulae for mammary cancer

治疗阶段	病证	方剂组成	功效	临床症状
围手术期	血瘀湿聚	双柏散(侧柏叶、大黄、黄柏等) ^[17] ;内服兼外用 ^[18]	消炎止痛 活血化瘀 软坚散结	术后上肢淋巴水肿
	正气不足 脾气亏虚	六君子汤加味	扶正培本	免疫功能低下 ^[19]
	脾虚湿滞	自拟方(生黄芪、太子参、茯苓等)	健脾利湿	术后上肢水肿 ^[20]
	脾肾阴虚	八珍汤加减	益气养阴 疏肝解郁	化疗白细胞减少症 ^[21]
放化疗期	脾胃虚弱 湿浊内蕴	四君子汤加减	益气养阴 和胃降逆	化疗恶心呕吐证 ^[22]
	气血两虚	金衡灵方	气血双补 心肝肾三脏同调 安神固脾	化疗恶心呕吐,腹泻, 口腔炎,感染,过敏, 粒缺性发热症 ^[23]
	痰淤毒热	立体疗法(郁金、赤芍、当归等中药配合针灸)	活血化瘀	生活质量下降 ^[24]
术后巩固期	肝郁气滞	逍遥散加减	疏肝解郁 养血健脾	转移性乳腺癌 ^[25]
	肝郁血热	自拟方(柴胡、牡丹皮、白薇等)	疏肝解郁 凉血清热	内分泌治疗后潮热 ^[26]

2.2 中药提取物

根据乳腺肿瘤临床治疗经验,选择有潜在抗乳腺癌作用的中药,用其提取物进行体外实验,已发现一些作用较强的乳腺癌抑制剂。如莪术提取物^[27]、土贝母提取物^[28]、蛇六谷提取物^[29]等。莪术的挥发油类成分和姜黄素类成分都具有抗肿瘤活性^[30-31],其石油醚萃取物和乙酸乙酯萃取物通过将细胞阻滞在 G₁ 期,使得细胞无法进入有丝分裂期,发挥对人三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的抑制作用。土贝母的二氯甲烷提取物作用于绿色荧光蛋白基因转染的 MDAMB-231 乳腺癌裸鼠模型,其中高剂量组和阳性对照组肿瘤较阴性对照组明显缩小。蛇六谷石油醚萃取物、高浓度乙酸乙酯萃取物对人三阴性乳腺癌生长同样有明显的抑制作用,其中石油醚萃取部位抑制作用最强,可将乳腺癌细胞阻滞于 S 期。另外,中药提取物能够通过逆转乳腺肿瘤化疗药物的多药耐药而产生协同增效的癌症治疗效果。研究表明中药功劳木提取物可提高阿霉素对耐药细胞 562/ADM、CF7/ADM 细胞的抑制率,增加耐药细胞内药物浓度,且呈剂量依赖性^[32]。在非细胞毒性范围内,冬凌草乙酸乙酯和氯仿部位能够通过增加 MCF-7/ADM 细胞内罗丹明

123 的蓄积,下调 MCF-7/ADM 细胞内多药耐药基因 *MDR1* 及 *P-gp* 表达,增加耐药乳腺癌细胞对化疗药物的敏感性,达到逆转多药耐药的作用^[33]。

2.3 中药有效成分

从中药有效成分中发掘抗乳腺癌活性药物并对其作用机理进行深入研究是中药抗乳腺癌研究的热点。中药有效成分干预乳腺癌的作用机制包括诱导乳腺癌细胞凋亡、抑制乳腺癌细胞增殖、干预乳腺癌细胞转移、改善乳腺癌细胞多药耐药等方面^[34]。研究^[35]显示,白黎芦醇可通过下调 MCF-7 细胞抗凋亡蛋白 Bcl-2 过表达而诱导凋亡,同时能降低线粒体膜电位、增加活性氧簇和氧化亚氮的产生,抑制 Bcl-2 调节器及其钙蛋白酶活性,从而发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用。Wang^[36]等对大黄素体外抗乳腺癌作用与雌激素受体 ER α 信号通路之间的关系进行了系统的研究,结果表明大黄素能够抑制 MCF-7 细胞中 ER α 靶基因蛋白 Cyclin D1 和 Bcl-2 表达,同时能抑制雌激素诱导的 Akt 和 MAPK 蛋白磷酸化,且对 ER α 阳性 MCF-7 细胞增殖抑制呈明显的剂量和时间依赖关系。天然产物紫杉醇不仅具有诱导微管蛋白聚集的强细胞毒作用,也具有较弱的抑制肿瘤细胞黏附、侵袭和转移的功能^[37-38],

其前体化合物多西紫杉醇具有高度的抗癌活性和可以耐受的毒性反应,多西紫杉醇联合化疗药物治疗转移性乳腺癌有高效低毒的治疗效果^[39]。另外,冬凌草甲素^[40-41]、粉防己碱^[42]、姜黄素^[43]、苦参碱^[44]等中药活性单体均表现出较强的抗乳腺癌活性,从中药中发掘强效低毒的抗乳腺癌活性单体有着良好的应用前景。

3 中药治疗犬乳腺癌

目前中药应用于肿瘤疾病的相关研究多集中于人用,动物肿瘤疾病的相关研究则很少,尤其在犬乳腺肿瘤的研究方面报道不多。但随着犬与人类亲密程度的增强以及犬乳腺癌模型作为人乳腺癌临床前研究的价值体现,越来越多的科研工作者开始探索中药在犬乳腺肿瘤方面的应用。目前关注较多的是萜类抗癌天然药物紫杉醇和生物碱类抗癌天然药物长春新碱。紫杉醇是从红豆杉树皮中提取出的一种四环二萜类化合物,于 1992 年被 FDA 批准用于治疗人卵巢癌和转移性乳腺癌^[45]。国外兽医界有应用 Paclitaxel(他克唑:紫杉醇制剂的商品名)来治疗猫转移性乳腺癌的报道,发现 Paclitaxel 在猫和部分犬转移性乳腺癌的治疗方面疗效显著^[46]。研究表明,紫杉醇能够诱导犬乳腺肿瘤原发病灶和转移病灶细胞产生凋亡^[47-48]。进一步发现紫杉醇能够促使细胞 G₂/M 期阻滞和抑制细胞有丝分裂,并能降低犬乳腺肿瘤细胞 CHMm 中 Bcl-2 表达,促进 p53、p27 表达^[49-50]。在另一个调节细胞凋亡的重要因素—细胞氧化还原方面,紫杉醇也发挥着重要作用。徐永伟^[51]等研究发现在紫杉醇作用下,犬乳腺肿瘤 CHMm 细胞内活性氧(ROS)和丙二醛(MDA)含量增加,超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)酶活性降低,细胞内出现氧化还原失衡。表明紫杉醇能够抑制 CHMm 细胞生长,打破氧化还原平衡,诱导细胞凋亡并呈浓度和时间依赖性。长春新碱是从夹竹桃科植物长春花中分离出的生物碱,长春新碱具有诱导犬乳腺癌细胞凋亡的作用,且此作用与药物的浓度和作用时间有关^[52]。研究表明长春新碱主要是通过抑制细胞微管蛋白聚集和干扰细胞蛋白质、脂类、氨基酸及核酸代谢而起抗癌作用,一定剂量的长春新碱可能通过阻滞肿瘤细胞于 G₂/M 期而抑制其增殖^[53]。

从文献和临床应用情况看,中药治疗犬乳腺癌

的特点主要体现在:1、用药单一,临床应用主要集中于活性单体,且研究多着眼于单一层面,如细胞毒性、基因研究等。2、剂型单一,局限于注射剂,适用范围较窄。与之相比,在人乳腺癌治疗领域,中医中药以其独特的优势和悠久的历史,积累了许多有效的治疗方法,特别是针对乳腺癌术后辅助治疗和乳腺癌晚期治疗方面,中医药具有无可比拟的优势和重要作用。人用中药在抗乳腺癌验方基础上,展开成方加减、提取物和活性成分多层次研究,结合抗乳腺癌药效物质基础和机制的深入发掘,对犬乳腺癌的中药治疗具有宝贵的借鉴意义。另外,近年来中药制剂新技术和新剂型领域的快速发展也有效提高了中药的生物利用度和体内药效,为中药治疗乳腺癌开辟了新的发展空间。提示犬乳腺癌的中药治疗可从方剂配伍、提取物优化、有效部位筛选等多个层面的研究和应用入手,充分发挥中药多途径多靶点的整体优势和潜力,还可根据临床需要结合中药现代制剂技术设计开发口服制剂、外用制剂、长效缓释制剂等新剂型和给药系统,以增加中药治疗犬乳腺癌的功效。

4 前景

随着现代肿瘤诊疗技术的不断提升,乳腺癌的发现越来越早。现代医学对乳腺癌认识的不断深入以及人们对于乳房审美的提高,均可能使乳腺癌保乳治疗得到广泛推广,这就必须以全身辅助治疗为支撑。而乳腺癌的形成和发展机制非常复杂,同一肿瘤细胞可能由多机制介导,单纯化药往往靶点单一,杀灭肿瘤细胞的同时存在不可避免的全身毒性。中药可以针对乳腺癌多种机制进行治疗,并且在本身具有抗癌作用的同时,可有效逆转多药耐药,显著提高化疗药物对肿瘤细胞的细胞毒性,充分体现了中药的多靶点优势。大量临床研究也证实,乳腺癌患者配合中药辨证论治,可调整机体阴阳、气血、脏腑和经络功能,改善机体物质代谢,增强机体免疫功能和抗病力,减轻放化疗毒副反应,提高手术切除率及放化疗成功率。随着更多高效、低毒、多靶点的中药抗乳腺癌药物的发现和现代药剂学技术的应用,中药将大有用武之地。

人与犬乳腺癌发病机制的相似性,一方面提示人用中药可以尝试应用于犬乳腺肿瘤的治疗,填补犬乳腺肿瘤治疗方式单一的空白,辅助提高患畜术后存活率。另一方面,犬乳腺癌肿瘤病例可以成为

研究人乳腺肿瘤疾病的最好模型,为人乳腺肿瘤疾病治疗用中药的筛选、药代动力学、药效学等临床前研究提供良好载体,对抗肿瘤中药作用机制的研究也有着重要意义。另外,中药作为我国传统宝贵资源,以其多靶点、绿色低毒的特色,已成为人用抗肿瘤药物的天然宝库,而中药针对犬乳腺肿瘤的研究相对较少,提示中药在犬乳腺肿瘤的基础研究与临床治疗方面有十分广阔的发展前景和重要意义。

参考文献:

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, *et al.* Cancer statistics, 2014[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2014,64(1):9-29.
- [2] Brunelle M, Sartin E A, Wolfe L G, *et al.* Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines [J]. Vet Pathol, 2006,43(5):656-666.
- [3] Rivera P, von Euler H. Molecular Biological Aspects on Canine and Human Mammary Tumors [J]. VETERINARY PATHOLOGY, 2011,48(1):132-146.
- [4] 崔文,肖建华,范宏刚,等. CD44、VEGF、p53 在犬乳腺肿瘤细胞系中的表达[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2014(11):39-41.
- [5] Haga S, Nakayama M, Tatsumi K, *et al.* Overexpression of the p53 gene product in canine mammary tumors[J]. Oncol Rep, 2001,8(6):1215-1219.
- [6] 闫妮娜,冯士彬,杨雪艳,等. 犬乳腺肿瘤的病理分析和标志物测定[J]. 畜牧与兽医, 2013(10):82-85.
- [7] 郑家三,王玉珠,刘云. 犬乳腺肿瘤治疗的研究进展[J]. 畜牧兽医杂志, 2005(06):23-25.
- [8] Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis T C, *et al.* Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer[J]. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med, 2001,48(2):85-96.
- [9] Sobral R A, Honda S T, Katayama M L, *et al.* Tumor slices as a model to evaluate doxorubicin in vitro treatment and expression of trios of genes PRSS11, MTSS1, CLPTM1 and PRSS11, MTSS1, SMYD2 in canine mammary gland cancer[J]. Acta Vet Scand, 2008,50:27.
- [10] Ustun A F, Bakirel T, Ustuner O, *et al.* In vitro effects of doxorubicin and deracoxib on oxidative-stress-related parameters in canine mammary carcinoma cells[J]. Acta Vet Hung, 2014, 62(3):372-385.
- [11] Pawlowski K M, Mucha J, Majchrzak K, *et al.* Expression and role of PGP, BCRP, MRP1 and MRP3 in multidrug resistance of canine mammary cancer cells [J]. BMC VETERINARY RESEARCH, 2013,9(119).
- [12] Stratmann N, Failing K, Richter A, *et al.* Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy[J]. Vet Surg, 2008,37(1):82-86.
- [13] 谢丹. 乳腺癌中医证候分类与预后因素的相关性研究[D]. 广州中医药大学, 2006.
- [14] 吴学瑾. 乳腺癌 50 例中药处方的临床研究[J]. 中国药业, 2010(04):55-57.
- [15] 陈长怀. 中西医结合治疗乳腺癌 42 例临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2001(02):18-19.
- [16] 陈健民. 癌症患者血液高粘状态与活血化瘀治疗[J]. 中西医结合杂志, 1985(02):89-91.
- [17] 李珍,刘永存,钟小玲. 双柏散外敷治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009(01):86-87.
- [18] 崔芳园,贾立群. 中医治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿 1 例 [J]. 吉林中医药, 2011(08):790-791.
- [19] 杨丽萍,孙士玲. 中药配合术前化疗治疗乳腺癌临床研究 [J]. 河南中医学院学报, 2004(04):40-41.
- [20] 梅洪萍. 健脾利湿中药治疗乳腺癌术后上肢水肿的疗效观察 [D]. 浙江中医药大学, 2013.
- [21] 王国霞,崔志民. 八珍汤加减治疗 I ~ III 期乳腺癌术后化疗白细胞减少症疗效观察[J]. 河北中医, 2003(01):10-12.
- [22] 罗雪冰. 补气降逆法治疗乳腺癌化疗后恶心呕吐证临床观察 [J]. 中国中医急症, 2007(09):1073-1116.
- [23] 王一荃,王祝鸣,李芸茜,等. 中药复方金衡灵减轻乳腺癌术后化疗毒副反应的临床观察 [J]. 世界中医药, 2012(05):387-389.
- [24] 周利生. 探讨中医立体疗法对术后乳腺癌患者生存质量的影响[J]. 中医临床研究, 2013(01):76-77.
- [25] 夏慧敏. 用中药汤剂治疗术后转移性乳腺癌的临床疗效观察 [J]. 求医问药(下半月), 2012(11):814.
- [26] 孙红,薛冬,高非,等. 中药舒肝凉血方改善乳腺癌患者潮热的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009(01):30-33.
- [27] 李海龙,刘培,高秀飞. 中药莪术提取物对人三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014(10):2416-2418.
- [28] 安超,杨萌,胡明昕,等. 土贝母提取物对人乳腺癌 MDA-MB-231-GFP 裸鼠模型的抗肿瘤作用评价[J]. 中华中医药杂志, 2013(02):390-393.
- [29] 高秀飞,李海龙,刘培,等. 中药蛇六谷提取物对人三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014(04):801-804.
- [30] 唐德才,臧文华,冯海红. 莪术不同品种含药血清对人胃癌细胞 BGC823 增殖、凋亡及核质比的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2013(04):254-257.
- [31] 汤欣,韩凤娟,李威,等. 莪术醇对人卵巢癌 SKOV3 细胞株 JAK2/STAT3 信号通路影响的研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013(01):43-46.
- [32] 田春艳,张凤春,林玉梅,等. 中药功劳木逆转 K562/ADM, MCF7/ADM 细胞的作用 [J]. 第四军医大学学报, 2004(03):236-239.
- [33] Li F, Fan J, Wu Z, *et al.* Reversal effects of Rabdosia rubescens extract on multidrug resistance of MCF-7/Adr cells in vitro[J]. Pharm Biol, 2013,51(9):1196-1203.
- [34] 张士勇. 中药活性成分对乳腺癌细胞干预的研究进展 [J]. 安徽医药, 2009(12):1456-1458.
- [35] Pozo-Guisado E, Merino J M, Mulero-Navarro S, *et al.*

- Resveratrol-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells involves a caspase-independent mechanism with downregulation of Bcl-2 and NF-kappaB [J]. *Int J Cancer*, 2005, 115(1):74-84.
- [36] Wang L M, Xie K P, Huo H N, *et al.* Luteolin inhibits proliferation induced by IGF-1 pathway dependent ERalpha in human breast cancer MCF-7 cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4):1431-1437.
- [37] 周龙恩, 刘红岩, 徐少锋, 等. 紫杉醇对 MDA-MB-435 人乳腺癌高转移细胞粘附, 侵袭及迁移能力的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2001(01):51-55.
- [38] Yao H J, Ju R J, Wang X X, *et al.* The antitumor efficacy of functional paclitaxel nanomicelles in treating resistant breast cancers by oral delivery[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(12):3285-3302.
- [39] 陈占红, 王晓稼. 多西紫杉醇为主的联合方案治疗 62 例晚期乳腺癌[J]. *肿瘤学杂志*, 2008(03):223-225.
- [40] Hsieh T C, Wijeratne E K, Liang J Y, *et al.* Differential control of growth, cell cycle progression, and expression of NF-kappaB in human breast cancer cells MCF-7, MCF-10A, and MDA-MB-231 by ponocidin and oridonin, diterpenoids from the chinese herb *Rabdosia rubescens*[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337(1):224-231.
- [41] Cui Q, Tashiro S, Onodera S, *et al.* Autophagy preceded apoptosis in oridonin-treated human breast cancer MCF-7 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(5):859-864.
- [42] Jin J, Wang F P, Wei H, *et al.* Reversal of multidrug resistance of cancer through inhibition of P-glycoprotein by 5-bromotetrandrine[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 55(2):179-188.
- [43] 磨娜, 曹友德, 蒋金, 等. 姜黄素对转化生长因子- β 1 诱导的乳腺癌 MDA-MB-231 细胞基质金属蛋白酶-9 表达及其侵袭能力的影响[J]. *中国生物制品学杂志*, 2012(10):1329-1335.
- [44] 任莉莉, 蓝天, 王晓稼. 苦参碱诱导人乳腺癌 Beap-37 细胞自噬及凋亡作用研究[J]. *中华中医药学刊*, 2014(11):2756-2759.
- [45] 何颖, 谈锋, 谢建平. 红豆杉内生真菌产紫杉醇研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2006(03):519-523.
- [46] 李大磊, 霍清秀. 犬猫乳腺癌的诊断与治疗[J]. *黑龙江动物繁殖*, 2009(05):27-30.
- [47] 陈萌, 李华涛, 李响, 等. AO/EB 双重染色法检测紫杉醇体外诱导犬乳腺肿瘤细胞凋亡[J]. *广东畜牧兽医科技*, 2011(01):39-42.
- [48] 李华涛, 张蓉蓉, 任晓丽, 等. 不同浓度紫杉醇诱导犬乳腺肿瘤细胞凋亡的形态学观察[J]. *中国兽医科学*, 2011(04):413-417.
- [49] 张力国, 李情, 陈萌, 等. 紫杉醇对犬乳腺肿瘤细胞 bcl-2 和 p53 的 mRNA 表达的影响[J]. *中国预防兽医学报*, 2014(07):538-541.
- [50] 李情, 姚微, 杨超, 等. 紫杉醇对 CHMm 细胞 G₂/M 期的阻滞及对周期相关因子的影响[J]. *中国兽医科学*, 2013(12):1306-1312.
- [51] 徐永伟, 李华涛, 李响, 等. 紫杉醇诱导犬乳腺肿瘤细胞凋亡和细胞 ROS 及 SOD 失衡的研究[J]. *中国预防兽医学报*, 2011(08):606-610.
- [52] 李成叶, 邱昌伟, 王金秋, 等. 长春新碱对犬乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国兽医杂志*, 2010(04):54-55.
- [53] 唐旭东, 周克元, 丁航. 长春新碱对鼻咽癌细胞增殖和周期的影响[J]. *中国肿瘤*, 2003(02):55-56.

[修回日期]2015-02-26