

· 综述 ·

# 中药和天然药物治疗三阴性乳腺癌的实验研究进展<sup>△</sup>

刘静<sup>1\*</sup>, 陆德铭<sup>2</sup>

(1. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200041;

2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

**[摘要]** 三阴性乳腺癌是一个较为难治的特殊类型的乳腺癌亚型, 患者往往临床预后很差。近年来, 国内外积极开展针对三阴性乳腺癌的中医药和天然药物的研究。本综述了回顾中医药和天然药物治疗三阴性乳腺癌实验方面的进展, 结果提示, 一些中药和天然药物的成分可以通过多种途径抑制三阴性乳腺癌细胞的生长和增殖, 同时也提示对抑制肿瘤转移的影响、对耐药的作用、对激素受体的影响等方面的研究比较缺乏, 药效学的研究也有待加强, 复方治疗的研究也亟待关注。

**[关键词]** 中药; 天然药物; 三阴性乳腺癌; 实验研究

## Update of Experimental Research of Traditional Chinese Medicine and Nature Medicine used for Treatment of Triple Negative Breast Cancer

LIU Jing<sup>1\*</sup>, LU Deming<sup>2</sup>

(1. Shanghai Municipal Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,

Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200041;

2. Long Hua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 200032)

**[Abstract]** Triple-negative breast cancer(TNBC) is a special, difficult to treat subtype in breast cancer, the clinical outcome of patients is always poor. In recent years, active researches were initiated in China and abroad. Experimental researches of traditional Chinese medicine and nature medicine on treating triple-negative breast cancer were review in this article. Results indicated some ingredients in traditional Chinese Medicine and nature medicine could inhibit tumor growth and proliferation of TNBC by multiple channels. It also indicated that researches on effect of tumor metastasis inhibition, drug resistance, and hormone receptors were still lack, pharmacodynamics study need to be enhanced, research of complex prescription should be paid attention to.

**[Keywords]** traditional Chinese medicine; nature medicine; triple-negative breast cancer; experimental research

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.2016.4.032

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)均为阴性的乳腺癌, 分为基底细胞样1型、基底细胞样2型、免疫调节型等7个亚型<sup>[1]</sup>。TNBC约占整个乳腺癌患者的15%左右<sup>[2]</sup>, 与其他类型乳腺癌比较, TNBC患病年龄较轻, 肿瘤侵袭性强, 恶性程度高<sup>[3-5]</sup>。TNBC前3年复发转移达到高峰, 5

年内转移高出其他类型的乳腺癌约4倍<sup>[6]</sup>。对非三阴性乳腺癌患者而言, 内分泌治疗及靶向治疗均较有效, 但TNBC患者PR、ER和HER-2均为阴性, 因此对上述治疗应答率不高。目前主要的治疗方法是以细胞毒性药物为主的传统化疗<sup>[7]</sup>, 当TNBC患者出现转移后, 无疾病进展期往往只有2~6个月, 总体生存率也在10~18个月<sup>[8]</sup>, 预后很差, 所以三阴性乳腺癌是乳腺癌中较为难治的一个特殊类型。近年来, 中医药积极开展针对激素受体阴性, 包括

<sup>△</sup>[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会中医药继承专项(2014S25)

\*[通信作者] 刘静, 主任医师, 副教授, 研究方向: 中西医结合防治肿瘤的临床与实验研究; E-mail: wildroselj@hotmail.com

三阴性乳腺癌的研究, 本文对中药和天然药物治疗三阴性乳腺癌的实验研究作一综述。

## 1 单味药提取物

### 1.1 抑制三阴性乳腺癌细胞的生长和增殖

证实中药和天然药物对三阴性乳腺癌细胞生长和增殖的抑制作用是当前研究的热点。实验提示, 多种中药和天然药物能够通过阻滞细胞周期、诱导内源性或外源性细胞凋亡、细胞毒性等作用抑制肿瘤细胞生长和增殖。

1.1.1 丹参酮 Gong 等<sup>[9]</sup>发现, 丹参酮在体外实验中可有效抑制 TNBC 细胞 MDA-MB-231 生长, 并呈剂量依赖性, 其主要作用成分是丹参酮 I。丹参酮 I 阻滞 MDA-MB-231 细胞的 S 期和 G2/M 期, 并可上调 c-聚腺苷二磷酸酯核糖聚合酶 [c-poly (ADP-ribose) polymerase, c-PARP], 下调 Survivin 和 Aurora A, 起到诱导细胞凋亡的作用, 其中下调 Aurora A 是其最主要的作用。

1.1.2 柚皮苷 Li 等<sup>[10]</sup>通过体外实验显示, 柚皮苷有抑制 MDA-MB-231 增殖的作用, 其作用是通过阻滞细胞 G1 期、上调 p21 和下调 Survivin, 促进细胞凋亡, 抑制 p21 和 Survivin 上游因子  $\beta$ -catenin 的活化而实现。在体内研究中<sup>[10]</sup>, 经过 5 周柚皮苷治疗组较 0.9% 氯化钠溶液安慰剂组, 可显著减小肿瘤体积、降低瘤重、降低细胞增殖核抗原 (Ki67) 表达, 同时也观察到其显著促进细胞凋亡的作用, 柚皮苷对 p21、Survivin 和  $\beta$ -catenin 的作用与体外实验观察到的结果一致, 在治疗过程中也未发现毒性反应。

1.1.3 蓝莓提取物 有研究<sup>[11-13]</sup>发现, 蓝莓提取物下调 Ki-67 表达, 抑制 TNBC 细胞增殖, 抑制  $\beta$ -catenin 的表达和上调 caspase-3 表达, 促进细胞凋亡, 能下调丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (protein-serine-threonine kinase, AKT) 和核因子  $\kappa$ b (nuclear factor  $\kappa$ b, NF- $\kappa$ b) 表达, 但对细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 无影响。在体内实验中<sup>[11-13]</sup>还显示, 食用蓝莓提取物的裸小鼠肿瘤体积更小, 溃疡更少。

1.1.4 飞燕草素 Ozbay 等<sup>[14]</sup>在体外研究中将飞燕草素与赋形剂对比, 提示飞燕草素能抑制 TNBC 细胞的生长和增殖, 诱导细胞凋亡, 并能部分降低促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号途径的表达。

1.1.5 没药属植物的油状树脂 Jiang 等<sup>[15]</sup>观察没药属植物的油状树脂 (Gugulipid, GL) 对 MDA-MB-231 细胞和雌激素受体阳性的 MCF-7 细胞的作用, 结果显示, GL 在两种细胞中均能抑制肿瘤细胞增殖, 这种抑制作用与诱导细胞凋亡相关。研究显示, GL 能上调 caspase-3 活性, 下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号途径, 并下调其目标基因 cyclin D1、C-myc 和 survivin 的表达。此外还发现, GL 能作用于转录因子 T 细胞因子 4 (T-cell factor 4, TCF-4), 显著降低  $\beta$ -catenin/TCF-4 复合物, 而在正常的人乳腺上皮细胞中没有发现细胞生长抑制和促进凋亡的作用。

1.1.6 咖啡酸苯乙酯 Wu 等<sup>[16]</sup>研究蜂胶的主要成分咖啡酸苯乙酯 (caffeic acid phenethyl ester, CAPE) 对 MDA-MB-231 细胞和 MCF-7 细胞的作用。体外实验显示, CAPE 可诱导 G0/G1 期阻滞、促进凋亡、抑制血管增生和下调包括 NF- $\kappa$ b 在内的生长和转录因子的表达。在肿瘤皮下移植瘤模型中<sup>[16]</sup>可观察到, 食用 CAPE 的小鼠 22 d 后肿瘤体积下降约 40%, 并呈时间和剂量依赖性。实验过程中也未观察到明显的毒性反应。

1.1.7 银杏提取物 Zhao 等<sup>[17]</sup>观察不同银杏提取物对乳腺癌细胞 MCF-7、MDA-MB-231 生长和增殖的影响, 结果显示, 银杏叶提取物和银杏果提取物可抑制细胞增殖, 在 MDA-MB-231 细胞中同时看到细胞色素 P450 (CYP) 1B1 表达增强, 并且银杏果提取物作用强于银杏叶提取物。

1.1.8 大枣提取物 Plastina 等<sup>[18]</sup>观察大枣提取物对乳腺癌的作用, 采用 MCF-7 细胞和雌激素受体  $\alpha$  阴性的 SKBR3 细胞观察大枣提取物对乳腺癌的作用。结果显示, 大枣提取物对两种细胞均有抗增殖作用, 但对正常人成纤维细胞 BJ1-hTERT 和非增殖的乳腺上皮细胞 MCF-10A 的活性没有影响。同时也观察到大枣提取物可诱导细胞凋亡, 大枣提取物的作用主要来自于其所含的三萜酸。

1.1.9 脱镁叶绿甲酯酸 半枝莲是常用的清热解毒抗癌药物, 脱镁叶绿甲酯酸是半枝莲的主要成分之一。Bui-Xuan 等<sup>[19]</sup>将脱镁叶绿甲酯酸光动力治疗 (Pheophorbide-a based photodynamic therapy, Pa-PDT) 应用于 MDA-MB-231 细胞。结果显示, Pa-PDT 通过激活细胞分裂素活化蛋白激酶 (MAPK) 途径抑制细胞生长, 其作用机制是活化 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和抑制细胞外信号调节激酶 (ERK), 提示 Pa-PDT 激活了线粒体介导的细

胞凋亡和 ERK 介导的自噬作用。

1.1.10 红景天苷 Hu 等<sup>[20]</sup>研究红景天的主要成分之一红景天苷的抗乳腺癌作用,结果发现,红景天苷可阻滞细胞周期和促进凋亡,对 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞的增殖均有抑制作用。

1.1.11 益母草水酒精浸膏 Tao 等<sup>[21]</sup>检测益母草水酒精浸膏(motherwort aqueous ethanol extract, MAEE)对 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞的细胞毒性作用,结果显示,MAEE 对两种细胞均有细胞毒作用,并呈剂量和时间依赖性。形态学、Hoechst33342 染色和流式细胞检测证据显示,这一细胞死亡与自然的细胞凋亡有所不同。此外,低浓度 MAEE 可阻滞细胞周期的 G2/M 期,提示 MAEE 可通过细胞毒作用和阻滞细胞周期来抑制肿瘤细胞增殖,并且不依赖雌激素受体。

1.1.12 和厚朴酚 和厚朴酚是木兰科植物厚朴的主要活性成分。Liu 等<sup>[22]</sup>的研究证实,和厚朴酚在雌激素受体阳性、雌激素受体阴性细胞系中均有抑制肿瘤生长作用,并呈时间和剂量依赖性。和厚朴酚主要阻滞细胞周期的 G1 期和促进 caspase 依赖的细胞凋亡。此外,和厚朴酚可下调蛋白激酶 B(AKT)磷酸化和上调抑癌基因人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(phosphatase and Tensin homolog deleted on chromosome Ten, PTEN)表达。和厚朴酚与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂雷帕霉素合用可协同诱导细胞凋亡,因此和厚朴酚可减弱 PI3K/Akt/mTOR 信号途径的作用。

1.1.13 豨莶草 Jun 等<sup>[23]</sup>发现,豨莶草在 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞中均可促进凋亡,但作用途径有所不同。在 MCF-7 细胞中作用于 caspase-9、caspase-3 和 PARP,并能下调 Bcl-2 和上调 Bax 的表达,但在 MDA-MB-231 细胞中主要作用于 caspase-8、caspase-3 和 PARP,对 Bcl-2 和 Bax 未见显著影响。因此豨莶草可能通过内源性信号途径作用于 MCF-7 细胞,而通过外源性信号途径作用于 MDA-MB-231 细胞。

1.1.14 木蝴蝶提取物 Naveen Kumar 等<sup>[24]</sup>观察紫薇科植物木蝴蝶不同的提取物对 MDA-MB-231 细胞和非肿瘤的 WRL-68 细胞的作用,结果显示,其石油醚提取物作用最强,对 MDA-MB-231 细胞细胞毒性显著高于 WRL-68 细胞。进一步对石油醚提取物在 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞中进行凋亡的研究,显

示其在 MDA-MB-231 细胞中促进细胞凋亡作用强于在 MCF-7 中的作用。

1.1.15 鼠尾草酸 迷迭香提取物鼠尾草酸阻滞细胞周期 G1 期,可活化参与谷胱甘肽生物合成的 CYP4F3、GCLC 以及参与转运的 SLC7A11 3 种基因的表达。在高剂量时,鼠尾草酸可激活抗氧化基因 AKR1C2、TNXR1、HMOX1 和凋亡基因 GDF15、PHLDA1、DDIT3 的表达,抑制转录抑制基因 ID3 和细胞周期基因 CDKN2C 的表达<sup>[25]</sup>。

1.1.16 雷公藤甲素 此外,潘国凤等<sup>[26]</sup>发现,雷公藤甲素可显著抑制 4T1 乳腺癌细胞的增殖,诱导细胞凋亡。孙二虎等<sup>[27]</sup>的研究提示,三氧化二砷对人 TNBC 细胞 HCC1937 有显著的抑制作用,且呈时间剂量依赖性。

有些研究也显示,中药和天然药物在 TNBC 细胞中未见明显抗肿瘤效应。如郝庆秀等<sup>[28]</sup>观察阿魏酸对 MDA-MB-231 细胞和 ER 阳性人乳腺癌细胞系 T47D 的影响,结果显示,阿魏酸有植物雌激素样作用,对 MDA-MB-231 细胞的增殖作用无论在时效或者量效方面差异无统计学意义。Seelinger 等<sup>[29]</sup>观察菝葜根的甲醇提取物对乳腺癌细胞的作用,结果证实,在 HL60 细胞中,菝葜甲醇提取物可激活细胞色素氧化酶(CYP1A1),提高 p21 基因的水平,并能抑制 Stat3 磷酸化,诱导 caspase-9、caspase-8 和 caspase-3,从而通过内源性途径促进细胞凋亡。但在 MDA-MB-231 细胞中未观察到抗肿瘤效应和活化 CYP1A1 的效应。

## 1.2 抑制三阴性乳腺癌的转移

关于中药和天然药物抑制三阴性乳腺癌转移的研究报道较少。Adams 等<sup>[11-13]</sup>在体外实验和体内实验中发现,蓝莓提取物有抑制 MDA-MB-231 细胞增殖和转移的潜能。体外实验显示,蓝莓提取物可抑制细胞能动性和迁移,降低基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)活性,减少 uPA 分泌,提高组织中 MMP-1 抑制剂和纤溶酶原激活物抑制因子-1 分泌,降低肝转移、淋巴结转移,并能调节凝血酶敏感蛋白、白介素-13 和干扰素  $\gamma$  在内的多种炎症因子的分泌。体内实验<sup>[13]</sup>显示,食用蓝莓提取物的小鼠减少了 75% 的肝转移和 25% 的腹股沟淋巴结转移,其作用主要是通过调控 Wnt 信号转导途径实现。而且蓝莓提取物对炎症因子的作用与体外实验中观察到的结果一致。Wu 等<sup>[16]</sup>研究发现,

CAPE(蜂胶的主要成分之一)能抑制MDA-MB-231细胞血管上皮生长因子和内皮细胞毛细血管样管的形成,并呈剂量相关性,提示CAPE有抑制血管生成的作用。木蝴蝶提取物在MDA-MB-231细胞中抗转移作用强于在MCF-7中<sup>[24]</sup>。

### 1.3 对三阴性乳腺癌细胞激素受体的作用

潘国凤等<sup>[26]</sup>研究发现,雷公藤甲素抗乳腺癌细胞4T1增殖作用与降低雌激素受体 $\alpha$ 、雌激素受体 $\beta$ 的磷酸化密切相关。杨建华等<sup>[30]</sup>通过三氧化二砷对MDA-MB-231细胞进行药物诱导,以MCF-7细胞为对照。结果提示,适当浓度三氧化二砷能诱导ER $\alpha$ 蛋白表达,可以使雌激素受体阴性的乳腺癌细胞重新表达雌激素受体。Liu等<sup>[22]</sup>也发现,和厚朴酚的效应可能与HER-2的表达水平呈负相关,即在HER-2阴性的乳腺癌细胞中和厚朴酚抗肿瘤的效应更强。

### 1.4 对耐药细胞株和基因的作用

实验显示,CAPE能下调与化疗耐药相关的基因mdr-1的表达<sup>[16]</sup>。和厚朴酚在阿霉素耐药、他莫昔芬耐药的细胞系中也具有抑制肿瘤生长作用,并呈时间和剂量依赖性<sup>[22]</sup>。

## 2 复方研究

李晶哲等<sup>[31]</sup>研究加味归脾汤对人乳腺癌细胞的抑制机制,以不同浓度的加味归脾汤作用于MCF-7细胞株和MDA-MB-435细胞株,阳性对照药为多西紫杉醇。结果显示,加味归脾汤高浓度药液对ER阳性、ER阴性乳腺癌细胞抑制效果均达到或超过阳性对照药,初步确定caspase途径为其机制之一。Jiang等<sup>[32-33]</sup>将黄芪、灵芝、半枝莲、姜黄等的提取物组成的复方制剂进行体外实验,结果显示,该复方制剂能抑制MDA-MB-231细胞增殖,其作用是通过上调CCNG1、CHEK1、CDKN1C、GADD45A、E2F2基因,以及下调CCNA1和CDK6基因表达实现,其中对GADD45A的上调和CCNA1的下调已在蛋白质水平上得到证实。而且该复方制剂能抑制尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂(urokinase plasminogen activator, uPA)的分泌和下调趋化因子CXCR4,起到抑制细胞粘附、迁移和侵袭的作用。在原位移植瘤模型中证实,该复方制剂能减少肿瘤体积和抑制三阴性乳腺癌肺转移。研究也显示,鼠尾草酸与姜黄素可协同作用,促进MDA-MB-231细胞凋亡,抑

制细胞增殖,这种协同作用通过抑制钠-钾三磷酸腺苷(ATP)酶(Na-K-ATPase)活性而实现<sup>[25]</sup>。

此外,潘国凤<sup>[34]</sup>检测西黄丸含药血清对MCF-7细胞与MDA-MB-231细胞的抑制率,结果提示,西黄丸含药血清对MCF-7细胞有一定抑制作用,对MDA-MB-231细胞株基本无抑制作用,相反有不同程度的促进作用。

## 3 展望

目前,抗肿瘤药物超过60%来自于植物等天然产物<sup>[35]</sup>,在中国大部分乳腺癌患者会接受中医药的治疗<sup>[36]</sup>。三阴性乳腺癌一方面侵袭性强,肿瘤恶性程度更高,另一方面西医治疗缺乏有效的治疗靶点,这也是目前临床治疗的难点。许多学者对中药和天然药物治疗乳腺癌进行研究,结果显示,一些中药和天然药物的成分可以抑制三阴性乳腺癌细胞生长和增殖。部分实验显示,中药和天然药物对正常细胞的生长和增殖没有显著影响,提示了中药和天然药物治疗的安全性;有些药物可能同时通过几种不同的作用途径起到抗肿瘤效应;部分药物对TNBC细胞和雌激素受体阳性细胞均有抑制作用,提示这些药物的作用可能不依赖雌激素受体和芳香化酶受体。这些线索对于将来进一步深入研究,开发新型的治疗TNBC的药物均有重要的提示作用。通过这些研究,也可以看到对于一些重要的临床问题,如对肿瘤转移的影响、对耐药的作用、对激素受体的影响等方面的研究比较缺乏。体内实验往往更有价值,已有的体内实验较多集中在肿瘤形态学的观察,如瘤重、肿瘤体积、转移数量等,较少进行药效学的研究,将来这方面的研究有待加强。此外,在临床实践中无论是汤药还是中成药治疗,均以复方治疗为主,这方面的研究也亟待关注和加强。

## 参考文献

- [1] Schmadeka R, Harmon B E, Singh M. Triple-negative breast carcinoma[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 141(4):462-277.
- [2] Lund M J, Trivers K F, Porter P L, et al. Race and triple negative threats to breast cancer survivals: a population-based study in Atlanta[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 113(2):257-370.
- [3] Anders C, Carey L A. Understanding and treating triple-negative breast cancer [J]. Oncology (Williston Park),

- 2008,22(11):1233-1239.
- [4] Carey L A, Perou C M, Livasy C A, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study[J]. *JAMA*,2006,295(21):2492-2502.
- [5] 韩晓蓉, 郜红艺, 王昕, 等. 三阴性乳腺癌的临床病理特点(附35例报告)[J]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2009,3(1):16-21.
- [6] Lin N U, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases[J]. *Cancer*,2008,113(10):2638-2645.
- [7] Schmadeka R, Harmon B E, Singh M. Triple-negative breast carcinoma: current and emerging concepts[J]. *AJCP*,2014,141(4):462-477
- [8] Clark O, Botrel T E, Paladini L, et al. Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Core Evid.*,2014,9:1-11.
- [9] Gong Y, Li Y, Abdolmaleky H M, et al. Tanshinones inhibit the growth of breast cancer cells through epigenetic modification of Aurora A expression and function[J]. *PLoS One*, 2012,7(4):e33656.
- [10] Li H, Yang B, Huang J, et al. Naringin inhibits growth potential of human triple-negative breast cancer cells by targeting  $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2013,220(3):219-228.
- [11] Kanaya N, Adams L, Takasaki A, et al. Whole blueberry powder inhibits metastasis of triple negative breast cancer in a xenograft mouse model through modulation of inflammatory cytokines[J]. *Nutr Cancer*, 2014,66(2):242-248.
- [12] Adams L S, Phung S, Yee N, et al. Blueberry phytochemicals inhibit growth and metastatic potential of MDA-MB-231 breast cancer cells through modulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. *Cancer Res*, 2010,70(9):3594-3605.
- [13] Adams L S, Kanaya N, Phung S, et al. Whole blueberry powder modulates the growth and metastasis of MDA-MB-231 triple negative breast tumors in nude mice[J]. *J Nutr*, 2011,141(10):1805-1812.
- [14] Ozbay T, Nahta R. Delphinidin Inhibits HER2 and Erk1/2 Signaling and Suppresses Growth of HER2-Overexpressing and Triple Negative Breast Cancer Cell Lines [J]. *Breast Cancer(Auckl)*, 2011,5:143-154.
- [15] Jiang G, Xiao X, Zeng Y, et al. Targeting beta-catenin signaling to induce apoptosis in human breast cancer cells by z-guggulsterone and Gugulipid extract of Ayurvedic medicine plant *Commiphora mukul* [J]. *BMC Complement Altern Med*,2013,13:203-215.
- [16] Wu J, Omene C, Karkoszka J, et al. Caffeic acid phenethyl ester(CAPE), derived from a honeybee product propolis, exhibits a diversity of anti-tumor effects in pre-clinical models of human breast cancer[J]. *Cancer Lett*, 2011,308(1):43-53.
- [17] Zhao X D, Dong N, Man H T, et al. Antiproliferative effect of the Ginkgo biloba extract is associated with the enhancement of cytochrome P450 1B1 expression in estrogen receptor-negative breast cancer cells [J]. *Biomed Rep*,2013,1(5):797-801.
- [18] Plastina P, Bonofiglio D, Vizza D, et al. Identification of bioactive constituents of Ziziphus jujube fruit extracts exerting antiproliferative and apoptotic effects in human breast cancer cells [J]. *J Ethnopharmacol*,2012,140(2):325-332.
- [19] Bui-Xuan N H, Tang P M, Wong C K, et al. Photo-activated pheophorbide-a, an active component of *Scutellaria barbata*, enhances apoptosis via the suppression of ERK-mediated autophagy in the estrogen receptor-negative human breast adenocarcinoma cells MDA-MB-231 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010,131(1):95-103.
- [20] Hu X, Zhang X, Qiu S, et al. Salidroside induces cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun.*,2010,398(1):62-67.
- [21] Tao J, Zhang P, Liu G, et al. Cytotoxicity of Chinese motherwort (*Yimucao*) aqueous ethanol extract is non-apoptotic and estrogen receptor independent on human breast cancer cells [J]. *J Ethnopharmacol*,2009,122(2):23423-23429.
- [22] Liu H, Zang C, Emde A, et al. Anti-tumor effect of honokiol alone and in combination with other anti-cancer agents in breast cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008,591(1/3):43-51.
- [23] Jun S Y, Choi Y H, Shin H M. *Siegesbeckia glabrescens* induces apoptosis with different pathways in human MCF-7 and MDA-MB-231 breast carcinoma cells [J]. *Oncol Rep*, 2006,15(6):1461-1467.
- [24] Naveen Kumar D R, Cijo George V, Suresh P K, et al. Cytotoxicity, apoptosis induction and anti-metastatic potential of *Oroxylum indicum* in human breast cancer cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2012,13(6):2729-2734.
- [25] Einbond L S, Wu H A, Kashiwazaki R, et al. Carnosic acid inhibits the growth of ER-negative human breast cancer cells and synergizes with curcumin [J]. *Fitoterapia*,2012,83(7):1160-1168.
- [26] 潘国凤, 高建莉, 张奇, 等. 雷公藤甲素通过抗ER磷酸化抑制小鼠4T1乳腺癌增殖作用研究 [J]. *中国中药杂志*,

- 2013,38(23):4129-4133.
- [27] 孙二虎,陆澄,黄艳,等. 三氧化二砷对三阴性乳腺癌细胞增殖及凋亡的抑制作用[J]. 江苏医药,2012,38(8):894-896.
- [28] 郝庆秀,赵丕文,牛建昭,等. 阿魏酸对人类乳腺癌细胞增殖作用机制的实验研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(20):2752-2755.
- [29] Seelinger M,Popescu R,Giessrigl B,et al. Methanol extract of the ethnopharmaceutical remedy *Smilax spinosa* exhibits anti-neoplastic activity [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41 (3): 1164-1172.
- [30] 杨建华,饶石磊,王冰,等. 三氧化二砷对人乳腺癌雌激素受体蛋白表达的影响[J]. 第三军医大学学报,2011,33(4):428-430.
- [31] 李晶哲,夏芸,汪楠玥,等. 加味归脾汤对乳腺癌细胞抑制作用的研究[J]. 中华中医药杂志,2012,27(2):471-474.
- [32] Jiang J, Wojnowski R, Jedinak A, et al. Suppression of proliferation and invasive behavior of human metastatic breast cancer cells by dietary supplement BreastDefend[J]. *Integr Cancer Ther*, 2011, 10(2):192-200.
- [33] Jiang J, Thyagarajan-Sahu A, Loganathan J, et al. BreastDefend™ prevents breast-to-lung cancer metastases in an orthotopic animal model of triple-negative human breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(4):1139-1145.
- [34] 潘国凤. 基于雌激素受体西黄丸治疗乳腺癌的临床与实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 330-333.
- [35] Cragg G M, Newman D J. Plants as a source of anti-cancer agents[J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 100(1/2):72-79.
- [36] Chen Z, Gu K, Zheng Y, et al. The use of complementary and alternative medicine among Chinese women with breast cancer [J]. *J Altern Complement Med*, 2008, 14(8):1049-1055.

(收稿日期 2015-05-01)

(上接第518页)

- [16] 程慧,李泽萍,沈敏. 体感振动音乐疗法改善脑损伤儿童行为问题的效果. 中国康复理论与实践. 2012,18(7):673-675.
- [17] 刘振寰,张丽红,赵勇. 五行体感音乐对痉挛型脑性瘫痪患儿肌张力的影响. 中国康复理论与实践;2013,19(08):771-774.
- [18] 刘振寰;张丽红;尹鲜桃;李志林;冯淑琴;音乐疗法对自闭症儿童行为康复的干预研究 国际中华应用心理学研究会第九届学术年会 2012-07-23 中国辽宁大连.
- [19] 王威. 接受式音乐治疗对大学生情绪智力的影响研究. 浙江师范大学. 硕士论文. 2012.
- [20] 宋保安. 音乐调节法对缓解普通高校网球队员训练中运动性疲劳的实验研究. 山东体育学院. 硕士论文. 2011.
- [21] 冯士刚. 认知与情绪相互作用的神经与免疫学研究. 大连理工大学. 博士论文. 2009.
- [22] 耿元卿. 八段锦和五行音乐对心理亚健康状态干预作用的研究. 南京中医药大学. 博士论文. 2013.
- [23] 阎茹. 音乐爱好对生活质量和人格影响的研究. 广州中医药大学. 硕士论文. 2006.
- [24] 李红菊,宋蓓. 重音乐偏好与青少年问题行为的关系. 第十二届全国心理学学术大会. 山东济南. 2009.
- [25] 周晓娜. 指定与自选音乐对大学生运动员主观松弛感和脑电功率谱的影响. 首都体育学院. 硕士论文. 2008.
- [26] 余靖. 欧洲舒缓古典乐提高大学生注意水平的实验研究. 长江大学. 硕士论文. 2012.
- [27] 李冬冬,程真波,戴瑞娜,汪芬,黄宇霞. 情绪音乐库的初步编制与评定. 中国心理卫生杂志. 2012(7):79-83.
- [28] 赖寒,徐苗,宋宜颖,刘嘉. 音乐和语言神经基础的重合与分离——基于脑成像研究元分析的比较. 心理学报 2014(3):5-17.
- [29] 杜醒,董奇. 音乐与语言的认知神经科学研究进展. 第十一届全国心理学学术会议. 河南开封. 2007.
- [30] 侯建成,刘昌. 调式和速度组成的不同音乐类型诱发情绪活动的脑电研究——兼顾音乐训练和性别因素的表现特征. 第三届全国音乐心理学学术研讨会. 中国上海. 2008.

(收稿日期 2016-03-04)