

本文引用: 杨争, 胡玉蝶, 袁博, 葛安琪, 朱雨彤, 张伶玉, 范洪桥, 刘慧, 胡金辉. 补肾活血汤及其拆方对MDA-MB-231乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭能力及其CXCR4表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(10): 1781-1786.

补肾活血汤及其拆方对MDA-MB-231乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭能力及其CXCR4表达的影响

杨争, 胡玉蝶, 袁博, 葛安琪, 朱雨彤, 张伶玉, 范洪桥, 刘慧, 胡金辉*

湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007

[摘要] **目的** 探讨补肾活血汤及其拆方组(补肾组、活血组)对人乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖、迁移、侵袭能力及CXCR4蛋白表达的影响。**方法** 分别以补肾活血汤(1.23 g/mL、1.845 g/mL、2.46 g/mL)、补肾中药(0.873 g/mL、1.31 g/mL、1.746 g/mL)、活血中药(0.36 g/mL、0.54 g/mL、0.72 g/mL)汤剂灌胃SD雄性大鼠, 制备含药血清。以乳腺癌细胞MDA-MB-231为研究对象, 分为对照组, 补肾活血汤高、中、低浓度组, 补肾中药高、中、低浓度组, 活血中药高、中、低浓度组, 紫杉醇组。采用MTT法探究上述各组MDA-MB-231细胞增殖活力; 细胞划痕试验、Transwell小室侵袭实验检测对照组、补肾活血汤高浓度组、补肾中药高浓度组、活血中药高浓度组、紫杉醇组MDA-MB-231细胞迁移、侵袭能力; Western blot法检测各组高浓度药物对MDA-MB-231细胞中CXCR4蛋白表达的影响。**结果** 与对照组比较, 补肾活血汤低、中、高浓度, 补肾中药中、高浓度, 活血中药中、高浓度以及紫杉醇可显著抑制MDA-MB-231细胞增殖活力; 补肾活血汤高浓度、活血中药高浓度、补肾中药高浓度和紫杉醇均显著抑制MDA-MB-231细胞迁移、侵袭能力($P<0.05$ 或 $P<0.01$)和CXCR4蛋白表达水平($P<0.05$), 其中, 补肾活血汤高浓度组和紫杉醇组效果更佳($P<0.05$)。**结论** 补肾活血汤可抑制人乳腺癌MDA-MB-231细胞的增殖、侵袭、迁移能力, 可能与下调MDA-MB-231细胞表面CXCR4蛋白表达水平相关。

[关键词] 补肾活血汤; 三阴性乳腺癌; MDA-MB-231; CXCR4; 增殖; 迁移; 侵袭

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.10.009

Effects of Bushen Huoxue Decoction and its disassembled formulas on proliferation, migration, invasion, and CXCR4 expression of MDA-MB-231 breast cancer cells

YANG Zheng, HU Yudie, YUAN Bo, GE Anqi, ZHU Yutong, ZHANG Linyu, FAN Hongqiao,
LIU Hui, HU Jinhui*

The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Bushen Huoxue Decoction (BSHXD) and its disassembled groups (Bushen group and Huoxue group) on the proliferation, migration, invasion, and CXCR4 protein expression of human breast cancer MDA-MB-231 cells. **Methods** BSHXD (1.23 g/mL, 1.845 g/mL, 2.46 g/mL), kidney-tonifying Chinese medicines decoction (0.873 g/mL, 1.31 g/mL, 1.746 g/mL), and blood-circulating Chinese medicines decoction (0.36 g/mL, 0.54 g/mL, 0.72 g/mL) were given by gavage to prepare drug-containing serum. The breast cancer cell MDA-MB-231 was used as the research object and divided into control group, high-, medium-, and low-concentration BSHXD groups, high-, medium-, and low-concentration kidney-tonifying Chinese medicines groups, and high-, medium-, and low-concentration blood-circulating Chinese medicines groups, and paclitaxel group.

[收稿日期] 2023-12-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82474518); 国家自然科学基金青年项目(82405414); 湖南省自然科学基金面上项目(2023JJ30470); 湖南省自然科学基金联合项目(2023JJ60346); 湖南省中药管理局重点项目(C2022020); 第五批全国中医临床优秀人才湘中医药科教便函[2022]2号; 湖南省卫计委一般课题(D202304139639); 湖南省教育厅重点课题(23A0295)。

[通信作者] * 胡金辉, 女, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, E-mail: hujinhui173@163.com。

The MTT assay was used to investigate the proliferation activity of MDA-MB-231 cells in the aforementioned groups. Cell scratch test and Transwell chamber invasion test were conducted to determine the migration and invasion abilities of MDA-MB-231 cells in the control group, high-concentration BSHXD group, high-concentration kidney-tonifying Chinese medicines group, high-concentration blood-circulating Chinese medicines group, and paclitaxel group. Western blot was used to examine the effects of high concentration drugs in each group on CXCR4 protein expression in MDA-MB-231 cells. **Results** Compared with the Control group, Low, Medium, and High concentrations of Bushen Huoxue Tang, Medium and High concentrations of Bushen Chinese herbal medicine, Medium and High concentrations of Huoxue Chinese herbal medicine, and Paclitaxel can significantly inhibit the proliferation activity of MDA-MB-231 cells; The high concentration of Bushen Huoxue Tang, High concentration of Huoxue traditional Chinese medicine, High concentration of Bushen traditional Chinese medicine, and Paclitaxel all significantly inhibited the migration and invasion ability of MDA-MB-231 cells ($P<0.05$ or $P<0.01$) and the expression level of CXCR4 protein ($P<0.05$). Among them, the high concentration group of Bushen Huoxue decoction and the paclitaxel group had better effects ($P<0.05$). **Conclusion** BSHXD can inhibit the proliferation, invasion, and migration abilities of human breast cancer MDA-MB-231 cells, which may be related to the down-regulation of CXCR4 gene expression on the surface of MDA-MB-231 cells.

[**Keywords**] Bushen Huoxue Decoction; triple negative breast cancer; MDA-MB-231; CXCR4; proliferation; migration; invasion

乳腺癌是女性最常见的癌症,在世界卫生组织最新发布的2020年全球癌症统计中,乳腺癌已经取代了肺癌成为全球发病率排名第一的癌症,患者预后不良且发病呈年轻化趋势^[1]。目前,乳腺癌的主要治疗方式有手术、化学治疗、靶向治疗、放射治疗等。但药物治疗不良反应较大,后期常伴随耐药现象。其中三阴性乳腺癌较为特殊,具有侵袭性强、转移率高、生存率低、预后较差等特点^[2]。现代医学暂无治疗该亚型乳腺癌的靶向药物,严重影响患者预后及生命。因此,寻找新的靶向防治三阴性乳腺癌且毒副作用较小的有效手段具有重大临床意义。

CXCR4是一种趋化因子受体,与基质细胞衍生因子1(SDF-1)结合而发挥作用,CXCR4常通过降解细胞与细胞之间的连接、维持肿瘤细胞的极性、招募免疫抑制细胞等功能,参与肿瘤细胞趋化、侵袭、增殖、免疫抑制微环境形成等多个环节^[3]。研究表明,肺是乳腺癌最常见的转移部位,CXCR4的基因敲除或表达抑制可显著防止乳腺癌肺转移的发生^[4];CXCR4高的表达水平的乳腺癌患者远处转移的风险更大^[5],因此,CXCR4表达被认为与器官特异性转移有关^[6];与非三阴性乳腺癌相比,三阴性乳腺癌组织中的CXCR4表达更多,预后也更差^[7]。因此,CXCR4有望成为治疗三阴性乳腺癌的潜在靶基因。

补肾活血汤来自《伤科大成》,具有补益肝肾、活血化瘀之效,方由熟地黄12g、补骨脂15g、菟丝子10g、杜仲15g、枸杞子15g、山茱萸15g、肉苁蓉15g、归尾12g、没药6g、独活16g、红花6g组成。此方临床运用多年,在治疗乳腺癌病症中疗效显

著^[8-9]。本研究旨在探索补肾活血汤对三阴性乳腺癌细胞的影响及其潜在调控机制,以期治疗乳腺癌、预防复发转移提供新的治疗手段。

1 材料

1.1 细胞与动物

MDA-MB-231细胞株购自长沙远泰公司(批号:CL-0151A);SD雌性大鼠购自湖南斯莱克景达公司,饲养于湖南中医药大学动物中心实验室[许可证号:SYCK(湘)2020-0038,伦理批号:LL2021041404],饲养条件:温度24~26℃,湿度为50%~70%。

1.2 主要药品与试剂

CXCR4抗体(批号:ab181021,Abcam);HRP goat anti-mouse IgG抗体(批号:SA00001-1,Proteintech);结晶紫染色剂(批号:#MKCK3154,Sigma);MTT溶剂(批号:299-93-1,Sigma-Aldrich)。

中药饮片:熟地黄12g(批号:2106031)、补骨脂15g(批号:HY21051901)、菟丝子10g(批号:CK21042906)、杜仲15g(批号:21050406)、枸杞子15g(批号:HH21050701)、山茱萸15g(批号: SX21052806)、肉苁蓉15g(批号:2105245)、当归尾12g(批号:TH2105702)、没药6g(批号:21051901)、独活16g(批号:TH21052606)、红花6g(批号: SX21052806),上述药物均购自湖南中医药大学第一附属医院,经张裕民主任药师鉴定均为正品;药品质量均符合《中华人民共和国药典》(2020年版)规定^[10]。

1.3 主要仪器

Bio-Tek酶标仪购自赛默飞公司(型号:Multi-

skan FC);煎药壶购自一壶百饮有限公司(型号:FTS-10A);摇床购自其林贝尔公司(型号:TS-1);旋转蒸发仪购自中天仪器科技有限公司(型号:RE-2000A);化学发光成像系统购自勤翔公司(型号:ChemiScoupe6100)。

2 方法

2.1 制备药物

补肾活血汤组(以下简称 BSHXT):熟地黄 12 g、补骨脂 15 g、菟丝子 10 g、杜仲 15 g、枸杞子 15 g、山茱萸 15 g、肉苁蓉 15 g、当归尾 12 g、没药 6 g、独活 16 g、红花 6 g,共 137 g/剂;补肾组(BS):熟地黄 12 g、补骨脂 15 g、菟丝子 10 g、杜仲 15 g、枸杞子 15 g、山茱萸 15 g、肉苁蓉 15 g,共 97 g/剂;活血组(HX):当归尾 12 g、没药 6 g、独活 16 g、红花 6 g,共 40 g/剂。

各组药物根据《医疗机构中药煎药室管理规范[2009]》^[1]规范分开煎煮,第一次加 8 倍水量(1 096、776、320 mL)煎煮 30 min,第二次加 6 倍水量煎煮 20 min,最后分别于旋转蒸发仪中浓缩至药物浓度约 1.23 g/mL(BSHXT 低浓度,BSHXT-L)、1.845 g/mL(BSHXT 中浓度,BSHXT-M)、2.46 g/mL(BSHXT 高浓度,BSHXT-H);0.873 g/mL(BS 低浓度,BS-L)、1.31 g/mL(BS 中浓度,BS-M)、1.746 g/mL(BS 高浓度,BS-H);0.36 g/mL(HX 低浓度,HX-L)、0.54 g/mL(HX 中浓度,HX-M)、0.72 g/mL(HX 高浓度,HX-H),其中低浓度为人-大鼠临床等效剂量,中浓度为 1.5 倍人-大鼠临床等效剂量,高浓度为 2 倍人-大鼠临床等效剂量,上述药液分装保存于 4 °C 冰箱,备用。

紫杉醇组(以下简称 PTX):将紫杉醇粉针剂溶于 DMSO 溶液中配成母液,再将母液加入完全培养基中配置成终浓度为 10 nmol/L 紫杉醇培养基溶液。

2.2 制备含药血清

54 只 SD 雌性大鼠适应性喂养 3 d 后以随机数字表法随机分为 9 组,分别为 BSHXT 低、中、高浓度组,BS 低、中、高浓度组,HX 低、中、高浓度组,每组 6 只。第 4 天开始灌胃,按大鼠体质量给药,每 100 g 灌胃 1 mL,1 次/d,各组灌以对应药液,连续灌胃 7 d。最后一次灌胃后 1 h,腹腔注射 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉大鼠,腹主动脉取血,室温静置

3 h,3 000 r/min(离心半径为 10 cm)离心 10 min,取上清液,过滤后冻存于-80 °C 冰箱,备用。

2.3 细胞培养与传代

人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞用含有 10%胎牛血清的 DMEM 完全培养基培养,培养箱条件为 37 °C、5% CO₂,每 48 h 换液一次,待细胞长至约占 80%~90%时进行传代,大约每 4 天传代 1 次。

2.4 MTT 试验

取对数生长期人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞,5 000 个/孔接种于 96 孔板内,培养 24 h 细胞贴壁后,对照组更换完全培养基,BSHXT 低、中、高浓度组,BS 低、中、高浓度组,HX 低、中、高浓度组对应更换为 15%含药血清培养基,紫杉醇组更换为紫杉醇培养基溶液,另设一空白组(仅为完全培养基),每组设 5 个复孔,干预 24 h 后每孔加入 0.5%MTT 溶液 20 μL,4 h 后吸弃孔内培养上清,每孔加 150 μL DMSO 溶解结晶,酶标仪分析 490 nm 处吸光度(OD)值。

2.5 细胞划痕试验

取对数生长期 MDA-MB-231 细胞,以 5 000 个/孔的数量接种于 6 孔板内,培养 72 h 待细胞长满后,分为对照组、BSHXT-H 组、BS-H 组、HX-H 组、PTX 组,200 μL 无菌枪头划痕并拍照记录(0 h),对照组更换完全培养基,其余各组更换对应含药培养基,干预 24 h 后拍照。运用 Image J 软件对划痕面积进行分析,计算愈合率,绘制相关统计图。

2.6 Transwell 侵袭试验

将对应处理过的对照组、BSHXT-H 组、BS-H 组、HX-H 组、PTX 组 MDA-MB-231 细胞用 0.25%胰酶消化 3~5 min,离心,去上清液,PBS 洗 2 遍,无血清培养基重悬细胞,调整细胞浓度至 1×10⁵ 个/mL,接种于内铺 Matrigel 胶的上室(500 μL)。下室加入 DMEM 培养基(含 10%胎牛血清),培养 24 h 后取出小室,4%多聚甲醛固定 15 min,0.1%结晶紫染色 20 min,PBS 洗 3 次,无菌棉签拭去上室面残余细胞,揭膜,移至载玻片上中性树脂封片,镜下观察,随机选 5 个视野(上、中、下、左、右)拍照并计数呈紫色的阳性细胞,统计分析结果。

2.7 Western blot 检测各组高浓度药物对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 CXCR4 蛋白的表达

提取各组细胞总蛋白,BCA 定量配平后取蛋白样本,电泳,转膜,封闭,依次一抗(CXCR4 抗体,1:1 000 稀释、β-actin,1:5 000 稀释)、二抗(HRP goat

anti-mouse IgG, 1:5 000 稀释)与膜一起各孵育 90 min。ECL 化学发光液显色曝光。Image Lab Software 测定光密度,以目标蛋白与内参条带比值表示相对表达量。

2.8 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。不满足正态分布时,采用 *Kruskal-Wallis* 秩和检验。满足正态分布,方差齐性时用单因素方差分析,组间比较采用 *LSD* 法;不满足方差齐性时采用多个独立样本比较的秩和检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 补肾活血汤对 MDA-MB-231 细胞增殖能力的影响

与对照组相比,BS-L 组和 HX-L 组细胞活力无显著变化($P>0.05$);BSHXT-L 和 BSHXT-H 组、BS-H 组、HX-H 组细胞活力出现不同程度下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与同方低浓度剂量组相比,BSHXT-H 组、BS-H 组、HX-H 组细胞活力下降($P<0.05$)。详见表 1。

3.2 补肾活血汤对 MDA-MB-231 细胞迁移能力的影响

0 h 时各组划痕面积差异无统计学意义($P>0.05$);干预 24 h 后,对照组划痕面积显著缩小。与

表 1 各组干预 24 h 后细胞存活率($\bar{x}\pm s, n=3, \%$)

Table.1 Cell survival rate in each group after 24 hours ($\bar{x}\pm s, n=3, \%$)

组别	细胞存活率
对照组	100
BSHXT-L	76.33±2.05*
BSHXT-M	61.33±3.09*
BSHXT-H	48.67±4.50**#
BS-L	94.00±2.94
BS-M	85.67±3.30*
BS-H	75.00±4.55*#
HX-L	95.33±3.09
HX-M	88.67±2.87*
HX-H	74.33±4.11*#
PTX	37.25±3.11**

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与相应组方低剂量比较,# $P<0.05$ 。

对照组相比,BSHXT-H 组、BS-H 组、HX-H 组、PTX 组 MDA-MB-231 细胞的迁移能力降低($P<0.05$),其中 BSHXT-H 组和 PTX 组迁移能力降低更明显($P<0.05$)。详见图 1。

3.3 补肾活血汤对 MDA-MB-231 细胞侵袭能力的影响

与对照组相比,其余各干预组穿越小室的 MDA-MB-231 细胞数量不同程度减少($P<0.05$),BSHXT-H 组、PTX 组减少最明显($P<0.05$)。详见图 2。

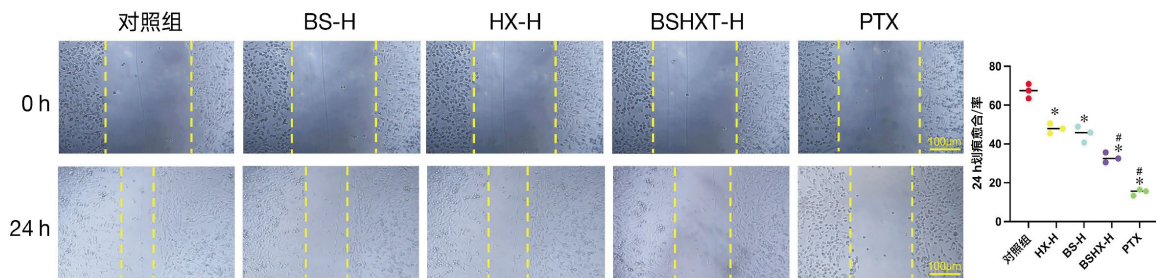


图 1 各组细胞迁移能力

Fig.1 Cell migration ability in each group

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 BS-H 组相比,# $P<0.05$ 。

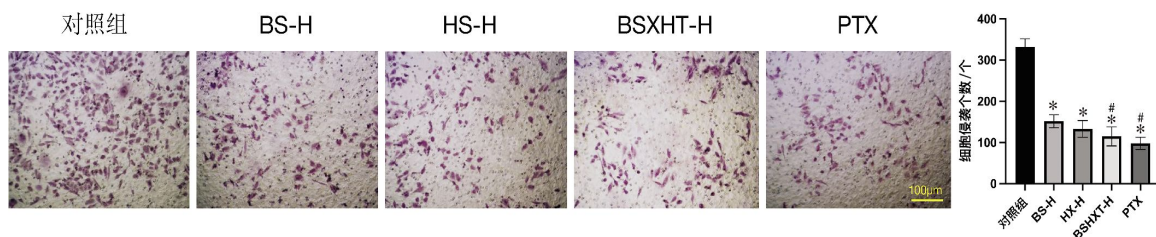


图 2 各组细胞侵袭水平

Fig.2 Cell invasive ability in each group

注:与对照组比较,* $P<0.01$;与 BS-H 组相比,# $P<0.05$ 。

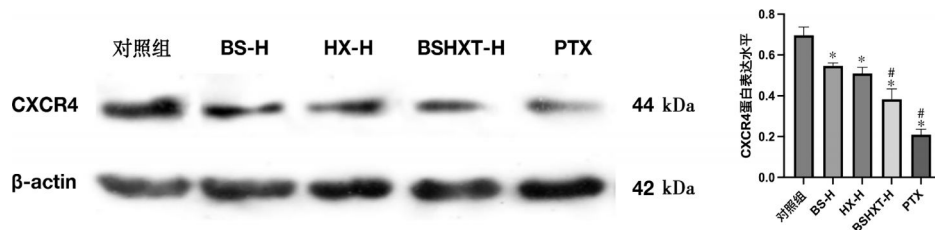


图3 CXCR4 表达水平

Fig.3 CXCR4 expression level in each group

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与BS-H组比较,# $P<0.05$ 。

3.4 补肾活血汤对MDA-MB-231细胞CXCR4蛋白表达水平的影响

与对照组相比,BSHXT-H组、HX-H组、BS-H组含药血清组、PTX组中细胞CXCR4蛋白表达水平显著降低($P<0.05$),其中BSHXT-H组、PTX组抑制效果较HX-H组、BS-H组更显著($P<0.05$)。详见图3。

4 讨论

随着乳腺癌发病率的不断升高,现已成为全世界密切关注的公共卫生话题,三阴性乳腺癌的主要治疗手段为手术与化学治疗,内分泌治疗及靶向治疗的效果对其均不太理想,缺乏术后辅助治疗手段。更重要的是该类型的乳腺癌细胞相比其余类型具有更强的侵袭、转移能力,故三阴性乳腺癌患者具有更高的转移复发风险^[12]。基于以上问题,寻找治疗该亚型的新手段是临床亟待解决的重要问题之一。中医药作为古人智慧的结晶,其具有疗效佳、毒副作用小、个体辨证论治、患者接受度高和依从性好等优势,广泛应用于肿瘤治疗的全过程^[13]。可通过发挥治未病的中医药主流思想,探索预防肿瘤复发转移的中药方剂,以期有效提高三阴性乳腺癌患者无病生存期,造福更多患者。

CXCR4在乳腺癌进展中扮演着重要角色,其在许多细胞类型中表达,包括免疫细胞、干细胞和癌细胞^[14]。CXCR4的激活触发了肿瘤微环境中与侵袭性肿瘤行为相关的细胞内信号通路,最经典的为CXCL12/CXCR4通路^[15]。研究表明,核因子 κ B信号通路位于CXCL12/CXCR4的下游,调节乳腺癌进展以及炎症、细胞增殖、迁移和入侵^[16]。癌症干细胞具有自我更新、分化并重建肿瘤的能力,CSC的特征表明它们是转移进展和复发的关键驱动因素,其表面高水平表达CXCR4,引导着血液循环中CSC向特定部位的归巢运动^[17]。CXCR4拮抗剂-多西紫杉醇共靶

物通过纳米药物递送系统能有效降低三阴性乳腺癌BALB/c小鼠模型肺转移和骨转移的发生风险^[18]。以上表明,CXCR4是调控癌症复发转移的关键基因之一,目前缺乏针对其的靶向药物,因此CXCR4有望成为防治乳腺癌的关键靶标。

中医学认为“虚、瘀”病机是癌症复发转移的关键,邪之所凑、其气必虚,故发生复发转移之部位必伴随“虚”的病理变化,诸虚责之于肾,肾乃一身阴阳之根本,主先天之元气,肾虚则易累及它脏,反之亦然。乳腺癌患者多伴有肝气郁结,肝失疏泄,气血运行不畅,加之气虚无力行血、生血,最终导致致毒内生、胶着难解,酿成乳腺癌的复发转移。因此,益肾填精、化瘀通滞、标本兼治是预防转移发生的重要治则治法^[19]。补肾活血汤方中熟地黄、补骨脂、菟丝子、杜仲、枸杞子、山茱萸、肉苁蓉益肾壮骨、填补精血,为君药;当归尾、没药、独活、红花活血祛瘀、通络行滞,且可以防方中补益之品,以免滋腻之弊,故而既为臣药,亦为佐药。现代药理研究表明,方中多种成分如枸杞子^[20]、菟丝子^[21]、红花^[22]、没药^[23]等多种中药成分均具有抗肿瘤活性,前期研究发现补肾活血汤可以通过抑制PI3K/AKT通路介导上皮间质转化有效预防乳腺癌骨转移的发生发展^[24]。以上表明,补肾活血汤具有防治肿瘤发生发展的巨大潜力。

本研究通过体外试验发现补肾药、活血药、补肾活血汤、紫杉醇均能有效抑制三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞的增殖活力,高浓度的补肾药、活血药、补肾活血汤抑制作用强于相应组方的低、中浓度。补肾药、活血药、补肾活血汤的高浓度以及阳性药物PTX干预均可有效抑制MDA-MB-231细胞的迁移、侵袭能力,同时下调CXCR4的蛋白表达水平,其中BSHXT-H组和PTX组的干预效果优于其余两组,而BS-H与HX-H两组之间无明显差异。以上表明BSHXT与PTX抗肿瘤疗效优于单用补肾类中

药或活血类中药,机制可能与下调 CXCR4 表达相关。由于补肾活血汤药味众多,本试验通过拆方干预的方式探究单用方中补肾类和活血类中药是否等同或优于补肾活血汤疗效,以明确药味是否可以精减应用。结果表明,补肾药与活血药同用方能发挥最优疗效,因此后续研究应着重于阐明 BSHXT 抑制乳腺癌生长转移的具体机制、解析 BSHXT 众多化学成分、垂钓 BSHXT 靶向 CXCR4 的小分子先导化合物、开发针对 CXCR4 天然靶向抑制剂。

综上,补肾药、活血药、补肾活血汤均能抑制三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移、侵袭能力,其中高浓度补肾活血汤效果最佳,为补肾活血汤在三阴性乳腺癌靶向治疗药物的开发中奠定了基础。

参考文献

- [1] TANG W Z, MANGANTIG E, ISKANDAR Y H P, et al. Prevalence and associated factors of psychological distress among patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(9): e077067.
- [2] 蒋成英, 李佳珍, 郭晓静. 铁死亡在乳腺癌肿瘤耐药中的研究进展[J]. *中国肿瘤*, 2024, 33(4): 326-333.
- [3] KAMALABADI-FARAHANI M, KIA V, DOODI S, et al. Up-regulation of C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) in the breast cancer stem like cells[J]. *American Journal of Stem Cells*, 2023, 12(3): 60-64.
- [4] 丁思奇, 吴雪卿, 邵士珺. 乳腺癌术后方通过 SDF-1/CXCR4 信号通路对 4T1 小鼠乳腺癌肺转移的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3574-3577.
- [5] 董晓霞, 木妮热·木沙江, 高玲, 等. 新疆地区维汉女性乳腺癌组织中 CXCR4 的表达及其与 Ki-67 相关性研究[J]. *中国病案*, 2018, 19(4): 85-88.
- [6] 陈雨甜, 徐红, 陈红玲, 等. 白介素-17 及其相关信号通路支持幽门螺杆菌诱导胃癌发生的机制研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2023, 29(10): 840-846.
- [7] 陈宏武. CXCR4 表达与三阴性乳腺癌临床病理学特征及预后的关系[D]. 汕头: 汕头大学, 2011.
- [8] 袁博, 胡金辉, 杨争, 等. 补肾活血汤对内分泌治疗乳腺癌术后患者生活质量的影响[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(6): 16-18.
- [9] 袁博, 胡金辉, 周亮, 等. 补肾活血汤对乳腺癌患者芳香化酶抑制剂治疗后骨量减少的影响[J]. *中医药导报*, 2016, 22(21): 42-44.
- [10] 屠鹏飞, 黄璐琦, 陈万生, 等. 《中华人民共和国药典》(2020 年版)中药材和中药饮片质量标准增修订工作思路[J]. *中国现代中药*, 2018, 20(12): 1459-1464.
- [11] 国家中医药管理局、卫生部关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知(国中医药发[2009]3号)[J]. *中华人民共和国卫生部公报*, 2009(6): 29-31.
- [12] MORO J, GRINPELC A, FARRÉ P L, et al. MiR-877-5p as a potential link between triple-negative breast cancer development and metabolic syndrome[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(23): 16758.
- [13] 孙阳, 周钱梅, 苏式兵. 中药配伍对癌症治疗的研究进展[J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(10): 1476-1480.
- [14] SUN X Q, CHENG G C, HAO M G, et al. Erratum to: CX-CL12/CXCR4/CXCR7 chemokine axis and cancer progression[J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2011, 30(2): 269-270.
- [15] SANTAGATA S, IERANÒ C, TROTTA A M, et al. CXCR4 and CXCR7 signaling pathways: A focus on the cross-talk between cancer cells and tumor microenvironment[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 591386.
- [16] LU D Y, TANG C H, YEH W L, et al. SDF-1 α up-regulates interleukin-6 through CXCR4, PI3K/Akt, ERK, and NF- κ B-dependent pathway in microglia[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2009, 613(1/2/3): 146-154.
- [17] KAMALABADI-FARAHANI M, KIA V, DOODI S, et al. Upregulation of C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) in the breast cancer stem like cells[J]. *American Journal of Stem Cells*, 2023, 12(3): 60-64.
- [18] LI C, LANG J Y, WANG Y Z, et al. Self-assembly of CXCR4 antagonist peptide-docetaxel conjugates for breast tumor multi-organ metastasis inhibition[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2023, 13(9): 3849-3861.
- [19] 文戴华, 易丹, 田凌嘉, 等. 刘丽芳教授基于“虚、瘀、毒”论治乳腺癌巩固期临证经验[J]. *云南中医中药杂志*, 2023, 44(11): 11-13.
- [20] 王诗雪, 王庆仙, 程肖蕊. 枸杞化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(S1): 75-77.
- [21] 王莹, 张婧如, 田伟, 等. 菟丝子及其提取物药理机制研究进展[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(11): 1961-1962, 后插 1-后插 2.
- [22] 杨宇, 黄兴琳, 江忠敏, 等. 中药红花化学成分与药理作用研究新进展[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(10): 119-126.
- [23] 郭倩倩, 柳敏娜, 刘天龙. 没药甾酮药理作用研究进展[J]. *中医药学报*, 2022, 50(4): 115-119.
- [24] 杨满英, 胡金辉, 朱蓉, 等. 基于 PI3K/AKT 通路介导 EMT 程序启动探讨补肾活血汤对乳腺癌的骨转移影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(11): 77-82.

(本文编辑 苏维)