

中药治疗三阴性乳腺癌的相关信号通路研究进展*

王 博¹综述, 韩竖霞^{2△}审校

1. 湖北中医药大学检验学院, 湖北武汉 430065; 2. 湖北中医药大学附属医院检验科, 湖北武汉 430061

摘要:三阴性乳腺癌(TNBC)是一种高异质性且侵袭性强的乳腺癌亚型,患者预后较差。近年来,中药在 TNBC 防治过程中展现出独特的优势,其多靶点、多通路的调控特点与 TNBC 的复杂发病机制高度契合。中药可通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Wnt/ β -连环蛋白(β -Catenin)、核转录因子 κ B(NF- κ B)、Hedgehog 等关键信号通路发挥抑制 TNBC 肿瘤细胞的生长增殖、侵袭和转移,逆转 TNBC 化疗耐药性等作用。因此,该文以相关信号通路为基础,综述近年来中药治疗 TNBC 的调控机制,以期为 TNBC 病理机制的研究和防治提供参考。

关键词:三阴性乳腺癌; 中药; 信号通路; 耐药性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.017 **中图法分类号:**R273

文章编号:1673-4130(2026)05-0624-07 **文献标志码:**A

Research progress on signal pathways related to traditional chinese medicine treatment of triple-negative breast cancer*

WANG Bo¹, HAN Shuxia^{2△}

1. School of Laboratory Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430061, China

Abstract: Triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly heterogeneous and aggressive subtype of breast cancer, with poor prognosis for patients. In recent years, Traditional Chinese Medicine has demonstrated unique advantages in the prevention and treatment of TNBC. Its multi-target and multi-pathway regulatory characteristics are highly consistent with the complex pathogenesis of TNBC. Traditional Chinese Medicine can exert inhibitory effects on the growth, proliferation, invasion and metastasis of TNBC tumor cells, as well as reverse the chemotherapy resistance of TNBC, by regulating key signaling pathways such as phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT)/rapamycin target (mTOR), Wnt/ β -catenin, nuclear transcription factor κ B (NF- κ B) and Hedgehog, etc. Therefore, based on the relevant signaling pathways of Traditional Chinese Medicine, this article reviews the regulatory mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of TNBC in recent years, with the aim of providing references for the research on the pathological mechanism of TNBC and its prevention and treatment.

Key words: triple-negative breast cancer; Traditional Chinese Medicine; signaling pathway; drug resistance

乳腺癌是威胁女性健康的主要癌症之一,其高发病率与死亡率对全球女性公共卫生安全构成了严峻挑战。据统计,截至 2022 年乳腺癌在全球女性癌症中的发病率位列第二^[1]。临床上,乳腺癌可分为 Luminal A 型、Luminal B 型、人表皮生长因子受体-2 (HER-2)阳性型和三阴性乳腺癌(TNBC)型 4 种^[2]。TNBC 指在免疫组化层面上雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因素受体 2 表达均为阴性,是乳腺癌中

恶性程度最高的分子亚型,具有侵袭性强、早期易复发转移、高异质性的特点^[3]。因此,非 TNBC 患者有效的常规治疗方法对 TNBC 患者治疗应答率不高。

近年来,中药在治疗 TNBC 方面取得了一定进展。中药往往通过调控细胞周期、促进细胞凋亡及改善肿瘤微环境(TME)等多方面作用,既能直接抑制肿瘤细胞的生长,又可以增强化疗效果。然而,无论是中药单体还是中药复方,其治疗 TNBC 的机制尚未完

* 基金项目:湖北省自然科学基金联合基金项目(2024AFD340)。

△ 通信作者, E-mail: hanhan621@126.com。

全阐明。目前多数中药治疗 TNBC 的机制均与磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)、核转录因子 κ B(NF- κ B)等关键信号通路相关。本文将对近年来中药治疗 TNBC 的相关信号通路进行概述。

1 PI3K/AKT/mTOR 通路

1.1 PI3K/AKT/mTOR 通路的激活 PI3K/AKT/mTOR 通路是人类癌症中最常见的过度激活通路之一。PI3K 受活化的受体酪氨酸激酶(RTK)刺激,在质膜处将磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂)磷酸化为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(PIP₃),启动 PI3K 通路^[4]。PI3K 激活后,AKT 与底物相结合,促进底物磷酸化,从而促进细胞的生长和增殖^[5]。mTOR 受到 AKT 的影响,被过度激活之后,导致癌细胞存活、生长、增殖和代谢增加,同时发出关键信号,增强肿瘤细胞转移并侵入新的健康组织^[6]。该通路将 RTK 信号与细胞的生长和存活调控联系起来,而其过度激活会促进细胞增殖增加,抑制细胞凋亡,并导致细胞异常分化和自噬,形成肿瘤,促进转移^[7]。有研究显示,30%~40% 的乳腺癌患者存在该通路中磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)基因的突变^[8],并且对于 TNBC 来说,最常见的异常机制是抑癌基因失活或下调,占整体乳腺癌的 67%^[9]。

1.2 中药通过 PI3K/AKT/mTOR 通路发挥抗 TNBC 作用 上皮-间充质转化(EMT)是上皮细胞失去极性 & 细胞间连接,获得迁移和侵袭能力的过程,也是 TNBC 扩散转移的重要途径之一^[10]。有研究发现,木犀草素能够通过靶向降低基质金属蛋白酶(MMP)9 启动子区域的组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸乙酰化(H3K27Ac)水平,进而抑制 MMP9 的表达,使 AKT/mTOR 信号通路失活,并最终逆转 EMT 进程^[11]。木犀草素是一种天然黄酮类化合物,广泛存在于木犀草、芹菜、洋甘菊等植物中,能够诱导细胞凋亡,调控细胞周期,与紫杉醇(PHX)联用,可逆转耐药性,增强疗效^[12]。陈泽等^[13]通过体外实验发现,姜黄素能显著抑制 Hs578T 和 MDA-MB-231 细胞的增殖和迁移,将细胞周期阻滞在 G₂/M 期,并且能够通过降低纤连蛋白、mTOR、p-AKT、AKT、神经钙黏蛋白(N-cadherin)和磷酸化核糖体蛋白(p-S6)等关键蛋白表达水平,进而抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的活化来逆转 EMT 进程。这些发现为考虑将姜黄素作为 TNBC 的潜在治疗策略提供了实验证据。

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)是乳腺癌治疗的潜在靶点,通过使胰岛素受体上的酪氨酸残基去磷酸化,使其不能与胰岛素结合,从而阻断下游 PI3K/AKT 信号通路的激活并触发胰岛素抵抗^[14]。有研究发现,从夏枯草中提取的 9 种三萜类化合物均靶向作

用于 PTP1B,并且可以提高 MDA-MB-231 细胞中 IL-24、降低趋化因子配体(CXCL)10 的 mRNA 水平,从而抑制 CXCL12/趋化因子受体 4(CXCR4)信号轴,进而抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,发挥抗肿瘤作用^[15]。

TANG 等^[16]发现,丹参酮 I 不仅可以直接发挥抗 TNBC 作用,还可以通过非经典 AKT/p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径抑制 TNBC 细胞的自噬,增强 TNBC 的化疗敏感性;故丹参酮 I 和化疗药的联合治疗可能是 TNBC 的潜在治疗方法。除此之外,杨梅素也可以通过 PI3K/AKT/mTOR 通路调节 TNBC 的细胞周期,发挥促血管生成和抗侵袭作用^[17]。但杨梅素水溶性较差、肠道吸收率较低。SHARMA 等^[18]研制出杨梅素纳米乳剂(Myr-NE),与单独使用杨梅素相比,Myr-NE 中杨梅素的体外药物释放率和细胞内药物摄取率显著增加,并且 Myr-NE 增强杨梅素的抗癌功效,很可能是通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路促进 TNBC 细胞死亡。

PIK3CA 是人类肿瘤中最常见的两种致癌基因之一,PIK3CA 的激活突变可以上调 PI3K/AKT 信号轴从而促进肿瘤发展^[19]。苦参碱可通过 PIK3CA 靶向结合降低其活性,抑制 PI3K/AKT 通路的活化;另有研究显示,经苦参碱处理过的细胞,自噬体结构蛋白 LC3-II 的表达显著增加^[20]。这些研究提示苦参碱不仅可以抑制 TNBC 细胞的生长,将 TNBC 细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期,还能促进细胞凋亡,诱导细胞自噬。

柴胡疏肝散有疏肝解郁、行气止痛的功效。朱思询等^[21]发现,柴胡疏肝散加减方的含药血清可以抑制 MDA-MB-231 细胞增殖、迁移与侵袭,通过转录组测序发现对照血清组和含药血清组细胞中差异表达基因主要富集于 PI3K/AKT、MAPK 等信号通路。有研究表明,乳积方能将 MD-MBA-231 细胞的细胞周期停滞在 S 期,通过降低 G₂ 期的细胞比例,进而抑制细胞增殖,并且导致 PI3K/AKT 通路的各项指标均被抑制^[22]。

2 Wnt/ β -catenin 通路

2.1 Wnt/ β -catenin 通路的激活 Wnt/ β -catenin 通路是 Wnt 的经典通路,涉及 β -catenin 的核转位和 T 细胞因子(TCF)/淋巴增强因子(LEF)转录因子激活靶基因。经典 Wnt 通路一旦被激活,就会诱导 β -catenin 的稳定性并将其转移到细胞核,一方面与 TCF/LEF 结合激活 EMT 基因表达,另一方面破坏 E-钙黏蛋白(E-cadherin)/ β -catenin 复合体,双重作用协同诱导上皮细胞获得迁移侵袭能力,促进肿瘤转移^[23]。在 TNBC 中,Wnt/ β -catenin 通路常呈活化状态。 β -catenin 在细胞核中的积累,促进了 TNBC 细胞

的体外迁移、克隆形成、干细胞样特性和化疗耐药性^[24]。

2.2 中药通过 Wnt/ β -catenin 通路发挥抗 TNBC 作用 TME 是一种由多种细胞类型组成的异质环境,在 TNBC 中具有高度浸润性^[25]。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是一类普遍存在于 TME 的免疫细胞,能在相关肿瘤细胞因子的诱导下,极化为 M2 型巨噬细胞^[26]。李琳等^[27]发现,从穿心莲中提取的二萜类化合物穿心莲内酯(ADE)可以通过靶向作用 TAM 显著抑制多种乳腺癌模型的肿瘤生长;ADE 可促进巨噬细胞的 M1 样极化并抑制 M2 样极化和人脐静脉内皮细胞(HUVEC)血管生成。该研究通过 RNA 测序分析发现,ADE 对 M2 型巨噬细胞的调控作用与 Wnt5a/ β -catenin 信号通路及 MMPs 密切相关,并且 Wnt/ β -catenin 通路相关蛋白的表达随着 ADE 剂量的升高而降低。

吕仙梅等^[28]研究发现,经雷公藤内酯酮处理过的 MDA-MB-231 和 MDA-MB-453 细胞中 Wnt3a、 β -catenin 等蛋白表达水平显著降低,而裂解的半胱氨酸蛋白酶(Cle-Caspase-3)、多聚 ADP 核糖聚合酶切割产物(Cle-PARP)、苜蓿素 1(Beclin-1)等蛋白表达水平及 LC3-II / I 显著上升。这表明雷公藤内酯酮可能是通过 Wnt/ β -catenin 通路抑制 TNBC 细胞的克隆和侵袭,诱导其凋亡和自噬。有研究发现,山莴苣苦素可以将 MDA-MB-468 细胞的细胞周期阻滞在 G₂/M 期,并且经山莴苣苦素处理过的细胞,糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)、Wnt3a、 β -catenin 的 mRNA 和蛋白表达水平均呈下降趋势,抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的表达也被抑制^[29]。

经鸡胆子油^[30]、藏红花素^[31]处理过的 TNBC 细胞,Wnt/ β -catenin 通路被抑制,其中 E-cadherin 表达显著增加,N-cadherin 表达降低,迁移、侵袭能力随之减弱,部分细胞 EMT 的形态学特征发生改变。

除了单味中药能单独发挥抗 TNBC 的作用以外,一些经典中药和化疗药的结合也能发挥协同抑制作用。例如,朱久龙等^[32]通过研究发现鳖甲-莪术药对能通过下调 Wnt/ β -catenin 通路相关基因表达,从而逆转 TNBC 细胞的 EMT 进程,减弱其侵袭转移能力。有研究发现,在顺铂耐药的 MDA-MB-231 细胞模型中,土贝母苷甲可抑制 β -catenin 的核转位,并下调 Wnt3a 及 Bcl-2 的表达,通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路的激活,从而恢复肿瘤细胞对顺铂的敏感性,这为土贝母苷甲和顺铂联合用药治疗 TNBC 提供了一定的理论依据^[33]。

3 NF- κ B 通路

3.1 NF- κ B 通路的激活 NF- κ B 是一种将炎症与癌症联系起来的关键转录因子。在未被激活状态下,

NF- κ B 位于细胞质中,与抑制蛋白 I κ B 绑定,从而被保持在非活化状态,当细胞受到特定信号的刺激时,I κ B 被磷酸化并随后降解,从而释放 NF- κ B,NF- κ B 随后转移到细胞核中,与细胞核内 DNA 上的特异序列相结合,促进相关基因的转录,比如 G₁/S 特异性细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)、c-Myc、MMP-9、血管内皮生长因子(VEGF)等^[34]。有研究表明,NF- κ B 在肿瘤细胞和肿瘤微环境中具有组成型活性,包括乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌等^[35]。

3.2 中药通过 NF- κ B 通路发挥抗 TNBC 作用 巨噬细胞中 M1 表型由脂多糖(LPS)/干扰素 γ (IFN- γ) 诱导,起到促炎抗肿瘤的作用。M2 表型由白细胞介素(IL)-4 诱导,促血管生成和免疫抑制,促进肿瘤发展。有研究显示,冬虫夏草提取物可以通过激活肿瘤微环境中的 NF- κ B 信号通路促进巨噬细胞的 M1 表型极化,从而有效抑制 TNBC 的发生发展^[36]。LI 等^[37]发现,蒲公英提取物同样可以抑制 TNBC 诱导的 TAMs 募集和 M2 样极化,并且通过干扰 Ras 相关 C3 肉毒菌毒物底物 2(RAC2)/NF- κ B p65/p38 MAPK 介导的 TNBC 炎症通路,抑制 TNBC 细胞中的炎症发生。因此,促进巨噬细胞从 M2 表型到 M1 表型的转变,可能成为一种新型癌症治疗策略。

黄连素又称小檗碱,是黄连抗菌的主要有效成分。秦田^[38]通过实验发现,小檗碱具有潜在的赖氨酸去乙酰转移酶(KDAC)抑制剂作用,能够有效抑制沉默信息调节因子 2(SIRT2)的表达,从而改变 NF- κ B 的 p65 亚基乙酰化水平,影响 p65 蛋白与 DNA 结合及 p65 蛋白细胞定位,诱导细胞线粒体途径相关凋亡的发生。同时,宋林江等^[39]发现,用淫羊藿苷处理过的 TNBC 细胞中,磷酸化的 NF- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α) 和 NF- κ B 的 p65 亚基表达水平均被抑制,并且在使用沉默调节蛋白 6(SIRT6)抑制剂 oss-128167 预处理后,MDA-MB-231 细胞的抗迁移和抗侵袭作用显著减弱,这表明淫羊藿苷可以通过上调 SIRT6 的表达来抑制乳腺癌细胞的迁移和侵袭,随后抑制 NF- κ B/EMT 通路的激活。该研究提示淫羊藿苷可能成为治疗乳腺癌的潜在候选药物。有研究发现,姜黄醇和紫杉醇联合用药表现出更强的抗增殖和促凋亡作用。这一过程中,促凋亡蛋白所占比例显著降低,且 NF- κ B 和 p65 亚基的表达也有一定程度的下调,这说明姜黄醇能够促进 TNBC 细胞凋亡可能与抑制 NF- κ B 信号通路有关,但进一步证明,仍需通过添加通路抑制剂来验证^[40]。另有研究发现,丁香酚能明显抑制 MDA-MB-231 细胞的生长和增殖,并在沉默 NF- κ B 表达后,其抗肿瘤作用显著降低,提示丁香酚在 TNBC 中的潜在靶点是 NF- κ B^[41],这为丁香酚靶向治疗 TNBC 提供了理论依据。

4 其他通路

WU 等^[42]研究发现,姜黄素能够下调 Hedgehog 信号通路关键组分跨膜胆固醇转运蛋白(PTCH1)以及转录因子 Gli 家族锌指蛋白 1(Gli1)和 Gli 家族锌指蛋白 2(Gli2)的表达,并且通过阻断 Gli1 的核转位过程,影响其转录调控功能。这提示姜黄素可能通过干预 Hedgehog 信号通路的关键效应分子 Gli1,进而抑制 TNBC 细胞的转移潜能。另外,虫草素也可通过 Hedgehog 信号通路上调 Cyclin D1、增殖细胞核抗原(PCNA)、细胞凋亡调控因子(Bax)和 Caspase 3 的表达水平,同时抑制细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2 的表达^[43]。于凭洋等^[44]发现,甘草酸(GA)可以通过抑制 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶(OGT)-苹果酸脱氢酶(MDH1)信号通路显著增强 PTX 耐药细胞对紫杉醇的敏感性。吴海滨等^[45]发现,西黄丸可以通过下调沉默信息调节因子(SIRT1)和 SRY-盒转录因子 2(SOX2)蛋白表达阻断 SIRT1/SOX2 信号通路传导,同时抑制 PVNA 及 MMP 9 的表达。此外,YANG 等^[46]发现,西黄丸也可以通过调节受体酪氨酸激酶(AXL)/转化生长因子-β(TGF-β1)/Ras 同源基因家族成员 A(RhoA)/Rho 激酶(ROCK)通路,抑制 Bcl2、Bax 和半胱天冬酶 9(Caspase 9)的表达水平,促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞的 EMT 进程。魏昌然等^[47]发现,乳康饮含药血清可调控 HIPPO 信号通路,通过促进 Yes 相关蛋白(YAP)/具有 PDZ 结合基序的转录共激活因子(TAZ)磷酸化、抑制其核转位,显著降低 MDA-MB-231 细胞中 YAP/TAZ 蛋白的表

达水平。YANG 等^[48]发现仙苓莲夏方可以通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPARγ)/单磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路,降低 Cyclin D1、c-Myc、Bcl-2 的表达水平,同时上调促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase 3 在 MDA-MB-231、4T1 细胞和小鼠肿瘤和肺转移组织中的表达,有效抑制 TNBC 肿瘤的生长和转移。DING 等^[49]发现,人参皂苷 Rh2 在体内可以抑制 TNBC 肿瘤的生长,同时下调 TNBC 组织中 IL-6、IL-6 受体(IL-6R)、信号传导及转录激活蛋白(STAT3)、Bcl-2 和 B 细胞超大淋巴瘤(Bcl-xL)蛋白的表达,IL-6/Janus 激酶 2(JAK2)/STAT3 通路下游的 JAK2、P-JAK2、STAT3 和 P-STAT3 等因子也受到抑制。从中药重楼中提取的重楼皂苷Ⅶ可有效抑制 TNBC 细胞的增殖,其在丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)/胞浆磷蛋白(STMN1)信号通路中,通过降低 MEK 的磷酸化程度,抑制 ERK 和 STMN1 的活化,从而发挥促细胞凋亡、抑制体外迁移和侵袭等作用,表明了重楼皂苷Ⅶ作为抗 TNBC 药物的潜在价值^[50]。有学者研究表明,咖啡酸可以通过调节叉头框蛋白 O1(FOXO1)信号通路及降低活性氧(ROS)水平来影响 TNBC 细胞的干性;同时,FOXO1 蛋白水平的降低导致细胞线粒体代谢减少,从而抑制线粒体活性,上调线粒体分裂蛋白 1(FIS1)和动力相关蛋白(DDRP1)的表达,促进线粒体自噬,发挥抗 TNBC 作用^[51]。中药治疗 TNBC 的相关信号通路可总结如下(表 1)。

表 1 中药治疗 TNBC 相关信号通路的调控

信号通路	中药活性成分	来源	机制
PI3K/AKT/mTOR	木犀草素 ^[11-12] (黄酮类)	木犀草、芹菜、洋甘菊	AKT/mTOR↓、MMP9↓、逆转 EMT
	姜黄素 ^[13] (酚类)	姜黄、莪术	阻滞细胞周期、mTOR↓、AKT↓、P-AKT↓、S6↓、P-S6↓、抑制 EMT
	夏枯草三萜 ^[15] (三萜类)	夏枯草	
	丹参酮 I ^[16] (黄酮类)	丹参	IL-24↓、CXCL10↓ 抑制 TNBC 自噬、增强化疗敏感性
	杨梅素 ^[17-18] (黄酮醇类)	杨梅的树皮	促血管生成、抗侵袭
	苦参碱 ^[20] (碱类)	苦参、苦豆子、槐花根	靶向结合 PIK3CA、LC3-II 阻滞细胞周期
Wnt/β-catenin	柴胡疏肝散加减方 ^[21]	北柴胡、醋香附、川穹、枳壳、芍药、橘络、甘草、黄芪、浙贝母、半边莲、鬼针草、夏枯草	负调控 APLN 的表达拮抗 PI3K/AKT 信号通路的激活
	乳积方 ^[22]	党参、柴胡、白芍、预知子、山慈菇、瓜蒌、海藻、浙贝母、蜂房	阻滞细胞周期、AKT↓、PI3K↓
Wnt/β-catenin	鸦胆子油 ^[30]	鸦胆子、苦参子	E-cadherin↑、N-cadherin↓、逆转 EMT
	藏红花素 ^[31] (酯类)	藏红花、栀子花	Snail↓、ZEB-1↓、vimentin↓、E-cadherin↑、逆转 EMT

续表 1 中药治疗 TNBC 相关信号通路的调控

信号通路	中药活性成分	来源	机制
NF-κB	穿心莲内酯 ^[27] (二萜类)	穿心莲	抑制巨噬细胞 M2 极化
	雷公藤内酯酮 ^[28] (二萜类)	雷公藤	Wnt3a ↓、β-catenin ↓、Cle-Caspase-3 ↑、Cle-PARP ↑、Be-clin-1 ↑、LC3-II / I ↑
	山莴苣苦素 ^[29] (倍半萜类)	山莴苣、莴苣	阻滞细胞周期 G ₂ /M 节点、GSK3B ↓、Wnt3a ↓、β-catenin ↓、Bcl-2 ↓
	土贝母苷甲 ^[33] (三萜皂苷类)	土贝母	抑制 β-catenin 核转位、Wnt3a ↓、Bcl-2 ↓
	鳖甲-莪术药对 ^[32]	鳖甲、莪术	Wnt3a ↓、β-catenin ↓
	冬虫夏草提取物 ^[36]	冬虫夏草	促进巨噬细胞 M1 极化
	蒲公英提取物 ^[37] (三萜类)	蒲公英	TAMs 募集 ↓、M2 样极化 ↓、抑制 TNBC 炎症
	黄连素 ^[38] (碱类)	黄连、黄柏、三颗针	赖氨酸去乙酰转移酶(KDAC)抑制剂作用、SIRT2 ↓、改变 p65 乙酰化水平
	姜黄醇 ^[40] (倍半萜类)	莪术、芥末、姜黄	MMP9 ↓、Bcl/Bax ↓、p65 ↓
	淫羊藿苷 ^[39] (黄酮类)	淫羊藿	IκBα ↓、NF-κB 的 p65 亚基 ↓ 靶向 NF-κB 位点
Hedgehog/Gli1 Hedgehog OGT-MDH1	丁香酚 ^[41] (酚类)	丁香、肉桂、月桂	
	姜黄素 ^[42] (酚类)	姜黄、莪术、芥末、咖喱	PTCH1 ↓、Gli1 ↓、Gli2 ↓、阻断 Gli1 核转位
	虫草素 ^[43]	冬虫夏草	Cyclin D1 ↑、PCNA ↑、Ki-67 ↑、Bax ↑ 和 Caspase 3 ↑、Bcl-2 ↓
SIRT1/SOX2	甘草酸 ^[44] (三萜皂苷类)	甘草	逆转紫杉醇耐药
	西黄丸 ^[45-46]	牛黄、麝香、乳香、没药	PVNA ↓、MMP-2 ↓、MMP-9 ↓、SIRT1 ↓、SOX2 ↓
Hippo	乳康饮 ^[47]	黄芪、青皮、柴胡、莪术、薏苡仁	YAP ↓、TAZ ↓、促进 YAP、TAZ 磷酸化、抑制 YAP 在细胞核内的聚集
	仙苓莲夏方 ^[48]	党参、茯苓、姜黄、淫羊藿、黄芩、夏枯草	
PPARγ/AMPK	人参皂苷 Rh ^[49] (皂苷类)	人参	Cyclin D1 ↓、c-Myc ↓、Bcl-2 ↓、Bax ↑、Caspase 3 ↑
IL-6/JAK2/STAT3	重楼皂苷Ⅶ ^[50] (皂苷类)	重楼	IL-6 ↓、IL-6R ↓、STAT 3 ↓、Bcl-2 ↓、Bcl-xL ↓
MEK/ERK/STMN1			MEK 的磷酸化程度 ↓、ERK ↓、STMN1 ↓
FOXO1/FIS	咖啡酸 ^[51] (酸类)	金银花、菜蓟	ROS ↓、线粒体代谢 ↓、FIS ↑、DRP1 ↑

注：↓表示抑制或降低；↑表示激活或升高。

5 小结与展望

中药治疗 TNBC 的抑癌机制与 Wnt/β-catenin、NF-κB 和 PI3K/AKT/m-TOR 等信号通路的活化及相关基因的表达相关,并且能够发挥抑制 TNBC 细胞的增殖、迁移、EMT 进程,促进细胞凋亡,阻滞细胞周期的作用,同时通过和紫杉醇、顺铂等化疗药联用可以提升细胞耐药性,达到逆转耐药的效果。TNBC 的发生发展通常涉及多通路网络异常,而中药具有多靶点、多成分协同调控的特点,这种特性与疾病复杂的病理机制高度契合。通过对近年文献的系统分析发现,中药虽然在调控 Wnt/β-catenin、NF-κB、PI3K/AKT/mTOR 等经典信号通路发挥抗 TNBC 作用方

面展现出一定的优势,但其治疗作用仍存在局限性:(1)中药难以实现 TNBC 的根治,大多只能起到抑制作用,因此,患者需做好长期用药准备;(2)现有研究过度集中于单味中药,忽视了中药复方整体调节的优势;(3)体外实验细胞系的选择过于单一,不同的细胞系对于中药活性成分的灵敏度不同,因此,多个 TNBC 细胞系的选择,可以更好地阐明其机制;(4)虽然中药相对于其他治疗手段来说不良反应较少,但其对于人体代谢器官的伤害也不可忽略,因此,在研究过程中有必要进行药物毒性检测和安全性评估。

综上所述,中药对于 TNBC 的治疗目前仍处于探索阶段,临床多用中药作为 TNBC 术后防止复发或者

增强机体免疫力的辅助手段,较少直接针对 TNBC 进行靶向治疗。但基于中药独特的理论体系和作用特点,其在 TNBC 的靶向治疗方面仍具有广阔前景。平衡各靶点、各通路之间的相互作用,以及探究中药治疗 TNBC 的具体机制,进一步开展临床试验,是今后研究者需要重视的方向。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会儿肿学分会乳腺肿瘤学组, 邵志敏. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(12): 1092-1186.
- [3] 邵笛, 余天剑, 邵志敏. 三阴性乳腺癌精准治疗研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(11): 1629-1638.
- [4] PENG Y, WANG Y, ZHOU C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics; are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128.
- [5] GUO Q, XIONG Y, SONG Y, et al. ARHGAP17 suppresses tumor progression and up-regulates P21 and P27 expression via inhibiting PI3K/AKT signaling pathway in cervical cancer[J]. *Gene*, 2019, 692: 9-16.
- [6] BROWNE I M, ANDRÉ F, CHANDARLAPATY S, et al. Optimal targeting of PI3K-AKT and mTOR in advanced oestrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(4): e139-e151.
- [7] LI H, PREVER L, HIRSCH E, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3517.
- [8] MIRICESCU D, TOTAN A, STANESCU-SPINU I I, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 173.
- [9] ERTAY A, LIU H, LIU D, et al. Correction; WDHD1 is essential for the survival of PTEN-inactive triple-negative breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(3): 269.
- [10] ZOLOTA V, TZELEPI V, PIPERIGKOU Z, et al. Epigenetic alterations in triple-negative breast cancer-the critical role of extracellular matrix[J]. *Cancers*, 2021, 13(4): 713.
- [11] WU H T, LIN J, LIU Y E, et al. Luteolin suppresses androgen receptor-positive triple-negative breast cancer cell proliferation and metastasis by epigenetic regulation of MMP9 expression via the AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2021, 81: 153437.
- [12] ZHU M, SUN Y, SU Y, et al. Luteolin; a promising multifunctional natural flavonoid for human diseases[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7): 3417-3443.
- [13] CHEN Z, LU P, LI M, et al. Curcumin suppresses metastasis of triple-negative breast cancer cells by modulating EMT signaling pathways; an integrated study of bioinformatics analysis[J]. *Medicine*, 2024, 103(8): e37264.
- [14] HU C, LI G, MU Y, et al. Discovery of anti-TNBC agents targeting PTP1B: total synthesis, structure-activity relationship, in vitro and in vivo investigations of jamunones [J]. *J Med Chem*, 2021, 64(9): 6008-6020.
- [15] LI Y, LUO H, LIN X, et al. Triterpenes of *Prunella vulgaris* inhibit triple-negative breast cancer by regulating PTP1B/PI3K/AKT/mTOR and IL-24/CXCL12/CXCR4 pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1959.
- [16] TANG X, GONG J, REN L, et al. Tanshinone I improves TNBC chemosensitivity by suppressing late-phase autophagy through AKT/p38 MAPK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117037.
- [17] SHARMA P, KHAN M A, NAJMI A K, et al. Myricetin-induced apoptosis in triple-negative breast cancer cells through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Med Oncol*, 2022, 39(12): 248.
- [18] SHARMA P, CHATURVEDI S, KHAN M A, et al. Nanoemulsion potentiates the anti-cancer activity of Myricetin by effective inhibition of PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer cells [J]. *Med Oncol*, 2024, 41(2): 56.
- [19] REINHARDT K, STÜCKRATH K, HARTUNG C, et al. PIK3CA-mutations in breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 196(3): 483-493.
- [20] WEI S, ZHANG Y, MA X, et al. MAT as a promising therapeutic strategy against triple-negative breast cancer via inhibiting PI3K/AKT pathway [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12351.
- [21] 朱思洵, 姚昶, 杨静, 等. 基于 APLN/PI3K/Akt 信号通路探讨柴胡疏肝散加减对三阴性乳腺癌细胞增殖、迁移与侵袭的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2025, 45(2): 228-238.
- [22] JIA W, LIN X, CHEN X, et al. Rujifang inhibits triple-negative breast cancer growth via the PI3K/AKT pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118011.
- [23] LIU J, XIAO Q, XIAO J, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 3.
- [24] ARZI L, MOLLAEI H, HOSHYAR R. Countering triple negative breast cancer via impeding Wnt/ β -catenin signaling, a phytotherapeutic approach [J]. *Plants*, 2022, 11(17): 2191.
- [25] CHEN X, YANG M, YIN J, et al. Tumor-associated macrophages promote epithelial-mesenchymal transition and the cancer stem cell properties in triple-negative breast cancer through CCL2/AKT/ β -catenin signaling [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 92.
- [26] CAO J, LIU C. Mechanistic studies of tumor-associated

- macrophage immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1476565.
- [27] LI L, YANG L L, YANG S L, et al. Andrographolide suppresses breast cancer progression by modulating tumor-associated macrophage polarization through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(12):4587-4603.
- [28] 吕仙梅, 郭秋生, 雷公藤内酯酮通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡与自噬[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2024, 34(12):1106-1111.
- [29] 努尔曼古丽·买买提明, 王梦姣, 弯东磊, 等. 山莴苣苦素通过 Wnt/ β -catenin 信号通路诱导三阴性乳腺癌发生 G₂/M 周期阻滞和凋亡[J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(12):1356-1362.
- [30] 黄炎, 穆海风, 张倩影, 等. 鸦胆子油对三阴性乳腺癌细胞 Wnt/ β -catenin 通路及上皮间质转化的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(11):1563-1568.
- [31] GHORBANZADEH V, HASSAN ALJAF K A, WASMAN H M, et al. Crocin inhibit the metastasis of MDA-MB-231 cell line by suppressing epithelial to mesenchymal transition through WNT/ β -catenin signalling pathway[J]. *Ann Med Surg*, 2024, 86(3):1401-1407.
- [32] 朱久龙, 谢青, 黄雅珍, 等. 鳖甲-莪术药对对 TGF- β 1 诱导的 MDA-MB-231 细胞侵袭转移能力及其上皮间质转化的作用及机制[J]. *贵州医科大学学报*, 2022, 47(11):1264-1273.
- [33] 江浩鹏, 唐东豪, 蔡家洛, 等. 土贝母苷甲逆转人三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞顺铂耐药及其机制探讨[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(17):3172-3180.
- [34] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1):209.
- [35] KARIN M, GRETEN F R. NF- κ B: linking inflammation and immunity to cancer development and progression [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(10):749-759.
- [35] LI J, CAI H, SUN H, et al. Extracts of Cordyceps sinensis inhibit breast cancer growth through promoting M1 macrophage polarization via NF- κ B pathway activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260:112969.
- [36] LI X, GUO Y, DENG X, et al. Taraxacum mongolicum Hand. -Mazz. extract disrupts the interaction between triple-negative breast cancer cells and tumor-associated macrophages by inhibiting RAC2/NF- κ B p65/p38 MAPK pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 347:119757.
- [37] 秦田, 杨宇石, 尹明英, 等. 小檗碱通过 SIRT2 介导 NF- κ B 乙酰化对三阴性乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2024, 49(5):658-664.
- [38] SONG L, CHEN X, MI L, et al. Icariin-induced inhibition of SIRT6/NF- κ B triggers redox mediated apoptosis and enhances anti-tumor immunity in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11):4242-4256.
- [39] MAO A, QIN Q, YANG W, et al. Synergistic anticancer mechanisms of curcumol and paclitaxel in triple-negative breast cancer treatment may involve down-regulating ZBTB7A expression via the NF- κ B signaling pathway[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(5):652-658.
- [40] SHI X, ZHANG W, BAO X, et al. Eugenol modulates the NOD1-NF- κ B signaling pathway via targeting NF- κ B protein in triple-negative breast cancer cells[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14:1136067.
- [41] LI M, GUO T, LIN J, et al. Curcumin inhibits the invasion and metastasis of triple negative breast cancer via Hedgehog/Gli1 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283:114689.
- [42] WU W, LI X, QI M, et al. Cordycepin inhibits growth and metastasis formation of MDA-MB-231 xenografts in nude mice by modulating the hedgehog pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18):10362.
- [43] 于凭洋, 李金阳, 窦赫, 等. 甘草酸通过抑制 OGT-MDH1 信号通路减轻三阴性乳腺癌对紫杉醇的耐药性[J]. *癌变·畸变·突变*, 2025, 37(1):33-38.
- [44] 吴海滨, 马志强, 李帅, 等. 基于 SIRT1/SOX2 信号通路探究西黄丸抗乳腺癌作用及机制[J]. *天津中医药*, 2023, 40(6):775-781.
- [45] YANG H, BI Y, WANG M, et al. Xihuang pill suppresses triple-negative breast cancer via regulating AXL/TGF- β 1/RhoA/ROCK and ERK pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 344:119556.
- [46] 李湘奇, 魏昌然, 张萌, 等. 乳康饮含药血清对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞侵袭能力的作用[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(2):59-63.
- [47] YANG X, YANG R, ZHANG Y, et al. Xianlinglianxianfang Inhibited the growth and metastasis of triple-negative breast cancer via activating PPAR γ /AMPK signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165:115164.
- [48] DING R, KAN Q, WANG T, et al. Ginsenoside Rh2 regulates triple-negative breast cancer proliferation and apoptosis via the IL-6/JAK2/STAT3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15:1483896.
- [49] ZHANG Y, WEI S, ZHANG Q, et al. Paris saponin VII inhibits triple-negative breast cancer by targeting the MEK/ERK/STMN1 signaling axis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 130:155746.
- [50] XIE C, CHAN L, PANG Y, et al. Caffeic acid inhibits the tumorigenicity of triple-negative breast cancer cells through the FOXO1/FIS pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178:117158.