

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211169

· 综述 ·

蟾蜍类制剂抗乳腺癌的作用及其机制研究进展

华辞怡¹, 刘 胜^{1,2*}

1. 上海中医药大学中医外科研究所, 上海 200032
2. 上海中医药大学附属龙华医院中西医结合乳腺科, 上海 200032

[摘要] 蟾蜍类中药传统以内服经全身抗乳腺癌, 或外敷以局部治疗晚期乳腺癌, 但应用较少。近年研究显示, 蟾蜍类中药制剂及单体具有多途径、多靶点抗肿瘤特性, 其有效成分能诱导乳腺癌细胞凋亡、抑制细胞增殖及增敏化疗药物实现耐药逆转, 有良好的抗乳腺癌效果。本文对蟾蜍类中药制剂和有效单体的抗乳腺癌效果和机制进行综述, 认为蟾蜍类中药制剂和有效单体能通过 2 种途径诱导乳腺癌细胞凋亡, 有效单体蟾毒灵联合化疗能起到减毒增效及耐药逆转作用。

[关键词] 蟾酥; 蟾皮; 华蟾素; 蟾毒灵; 乳腺肿瘤; 抗肿瘤药

[中图分类号] R 737.9; R 282.74 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)07-0816-05

Anti-breast cancer effect and mechanism of toad preparations: research progress

HUA Ci-yi¹, LIU Sheng^{1,2*}

1. Institute of Traditional Chinese Medicine Surgery, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
2. Department of Breast with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

[Abstract] As a kind of traditional Chinese medicine, toad is used to treat breast cancer systemically by oral administration or treat advanced breast cancer locally by external application, yet it is rarely used. Recent studies have shown that toad preparations and monomers have multi-pathway and multi-target anti-tumor properties. Their effective components can induce apoptosis of breast cancer cells, inhibit cell proliferation, and sensitize chemotherapy drugs to achieve drug resistance reversal, showing good anti-breast cancer effects. This paper reviews the anti-breast cancer effect and mechanism of toad preparations and effective monomers. Toad preparations and its effective monomers can induce apoptosis of breast cancer cells through 2 ways, and effective monomer bufalin can reduce toxicity, enhance efficacy, and reverse drug resistance in combination with chemotherapeutic drugs.

[Key words] toad venom; toad skin; cinobufacini; bufalin; breast neoplasms; anti-tumor agents

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(7): 816-820]

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤。根据 WHO 国际癌症研究中心最新数据 (<https://www.iarc.fr/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa/>), 在癌症分布类型上, 2020 年乳腺癌全球新增人数达 226 万例, 首次超过肺癌 (221 万例)。国家癌症中心 2022 年发布的中国癌症数据显示, 乳腺癌的发病率位于我国女性恶性肿瘤的首位, 且呈持续上升态势^[1]。

近年研究证明, 蟾蜍类中药制剂及有效单体对肝癌、肺癌、结直肠癌等恶性肿瘤有抑制作用, 亦

有蟾蜍类中药制剂用于乳腺癌治疗的研究, 且其抗肿瘤作用涉及多种分子靶点及信号通路^[2]。本文对蟾蜍类中药制剂和有效单体治疗乳腺癌的基础和临床研究进展进行综述, 为进一步应用蟾蜍类中药制剂治疗乳腺癌提供理论依据。

1 蟾蜍类中药的概述

蟾蜍是治疗肿瘤的天然特色动物药材。我国蟾蜍类中药主要来源于蟾蜍科动物中华大蟾蜍 (*Bufo bufo gargarizans* Cantor) 或黑眶蟾蜍 (*Bufo*

[收稿日期] 2021-11-17 [接受日期] 2022-03-07

[作者简介] 华辞怡, 硕士生. E-mail: yuzuzuhey@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-51322222, E-mail: lshtcm@163.com

melanostictus Schneider), 蟾酥为其皮肤腺和耳后腺干燥分泌物, 蟾皮为其除去内脏的干燥表皮, 两者均是抗肿瘤的有效药用成分。蟾酥入药始载于《药性论》, 原名为“蟾蜍眉脂”, 《本草衍义》始有蟾酥之名。《本草纲目》言其“甘辛, 温, 有毒。疗发背疔疮, 一切恶肿”。《本草汇言》记载“蟾酥能化解一切瘀郁壅滞诸疾, 如积毒、积块、积胀、内疔痈肿之证, 有攻毒拔毒之功也”。蟾皮最早见于《本经逢原》, 其“辛、凉, 微毒”; 《简明中医辞典》载有“蟾皮有清热解毒, 利水消胀之功”; 《本草经典补遗》云其“可疔疔积, 能发疮疹”。近代医家认为蟾酥辛温有毒, 有破坚消积之功, 多入丸剂, 临床可偏重于寒证; 蟾皮苦凉有毒, 取其清热解毒之用, 多入汤剂, 更适于热毒证, 两者均可直攻癌毒。

蟾蜍类中药制剂应用广泛, 历代医家基于“以毒攻毒”理论应用蟾蜍类中药及制剂治疗恶性肿瘤, 主要分为外用制剂、口服制剂和注射制剂。《中药大辞典》记载有用蟾皮贴敷癌肿或蟾酥香油注射液、鲜蟾皮肌肉注射针等局部治疗乳腺癌, 另有将蟾皮或蟾蜍制成丸剂口服以整体治疗乳腺癌。临床常将蟾蜍类中药加工为丹剂、丸剂及注射液加以运用, 已上市的制剂有华蟾素注射液、蟾酥注射液、六神丸、麝香保心丸等。外用制剂止痛作用显著, 已上市的蟾蜍类外用制剂有蟾酥锭、蟾酥镇痛膏等, 多涂抹于局部皮肤以消肿止痛, 对于癌性疼痛也有缓解作用。

对乳腺癌有治疗作用的是蟾蜍类中药制剂和有效单体。(1) 蟾蜍类中药制剂。华蟾素注射液与蟾酥注射液都是注射制剂, 通过肌内注射或静脉滴注方式进行治疗, 具有生物利用度高、起效迅速等特点。华蟾素胶囊、华蟾素口服液及华蟾素片是口服制剂。华蟾素为蟾皮水溶性制剂, 主要活性成分为蟾毒内酯类(主要为蟾毒灵)、吲哚生物碱类、多肽类^[3]。蟾酥注射液是从蟾酥中提取的水溶性药物, 主要含吲哚碱衍生物, 包括蟾毒灵、华蟾毒配基等。以上均是辅助抗肿瘤的蟾蜍类单方制剂, 有良好的广谱抗癌作用, 在临床常配合化疗药物对中晚期乳腺癌起到减毒增效作用。(2) 有效单体。蟾毒灵和华蟾毒基是蟾蜍类中药抗肿瘤的主要活性单体, 是基础研究的主要对象。蟾毒灵属于蟾毒甙烯类化合物, 分子式为 $C_{24}H_{34}O_4$, 分子量为386, 疏水性较强, 能通过抑制肿瘤细胞和肿瘤干细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、逆转肿瘤细胞多

药耐药^[4]及增强免疫等多方面、多靶点干预肿瘤的发生和发展。

2 蟾蜍类中药在乳腺癌临床治疗中的应用

蟾蜍类中药自古多用于中医外科, 以外敷患处取其拔毒、止痛之用。《外科证治全书》中记载乳岩之法“服至自溃而痛者, 外用大蟾六只, 每日早晚取蟾破腹连杂, 以蟾身刺孔, 贴于患处”。鲜蟾皮或蟾酥等制剂外敷治疗皮肤癌、宫颈癌等体表肿瘤疗效显著且历史悠久, 对癌性疼痛也有较好的止痛效果, 且可局部用于无法进行手术或有乳房癌肿表面皮肤溃破的晚期患者^[5], 但现今临床应用较少。内服复方以汤剂、膏剂、丸剂等形式入药, 调理全身以提高免疫功能从而起到抗肿瘤作用, 复方组成需根据辨证加减, 多用于乳腺癌胸壁转移患者, 常用中药为干蟾皮。

临床应用华蟾素注射液或胶囊联合化疗药物治疗中晚期乳腺癌能取得一定短期疗效, 减少不良反应的同时提高患者免疫功能与生活质量。柯红等^[6]采用华蟾素联合CAF化疗方案(环磷酰胺+氟尿嘧啶+吡柔比星)治疗中晚期乳腺癌, 联合治疗组治疗有效率(75.00%)高于单用CAF化疗组(52.38%)。郭宁等^[7]观察了华蟾素胶囊联合吡柔比星治疗晚期乳腺癌的效果, 联合治疗组疾病控制率(78.33%)高于单用吡柔比星组(68.33%), 且能改善患者的肿瘤标志物水平。陈浩^[8]采用华蟾素胶囊联合NX化疗方案(卡培他滨+长春瑞滨)治疗晚期乳腺癌患者并随访2年, 发现患者血清糖类抗原153、癌胚抗原、血管内皮细胞生长因子、基质金属蛋白酶-9水平降低。于晓强和柳杨^[9]观察华蟾素胶囊联合内分泌药物辅助化疗治疗乳腺癌, 临床治疗总有效率(69.6%)显著高于单用内分泌药物组(50.7%), 且明显改善血脂水平和免疫功能。研究显示, 直接用华蟾素注射液对体表局限性乳腺肿瘤行瘤体内注射治疗也有利于瘤体缩小^[10]。

3 蟾蜍类中药治疗乳腺癌的机制

华蟾素和有效单体蟾毒灵在体内外都表现出多靶点、多途径抗乳腺癌细胞增殖的特点, 能通过内外2种途径诱导乳腺癌细胞凋亡、阻滞乳腺癌细胞周期、调节机体细胞免疫能力及抑制上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 并可在保护正常淋巴细胞下发挥细胞基因毒性作用,

从而抑制乳腺癌细胞的生长。蟾毒灵还可抑制乳腺癌干细胞的增殖,与化疗药物协同作用达到化疗增敏及逆转耐药的效果。

3.1 诱导乳腺癌细胞凋亡 细胞凋亡是清除恶性细胞的一种防御机制,对阻止肿瘤发展起重要作用。蟾毒灵作用于乳腺癌细胞后,通过线粒体途径和死亡受体通路途径诱导乳腺癌细胞凋亡并抑制其增殖。

线粒体途径为细胞凋亡的主要途径。华蟾素作用于人乳腺癌细胞MDA-MB-231和MCF-7后,改变促凋亡蛋白B淋巴细胞瘤2相关X蛋白(B-cell lymphoma-related X protein, Bax)、抑凋亡蛋白Bcl-2的表达,上调Bax/Bcl-2比值,靶向调节线粒体依赖通路诱导乳腺癌细胞凋亡^[11]。有效单体蟾毒灵和华蟾毒精也通过不同途径调控Bax和Bcl-2表达,如下调Akt活性、抑制PI3K/Akt通路激活^[12],从线粒体途径诱导乳腺癌细胞凋亡。

蟾毒灵还依赖受体相互作用蛋白(receptor interacting protein, RIP)11/RIP3/聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(poly adenosine diphosphate-ribose polymerase-1, PARP-1)介导的程序性坏死诱导乳腺癌细胞死亡,其机制为破坏乳腺癌细胞线粒体功能、产生大量活性氧直接导致细胞死亡^[13]。Ye等^[14]研究表明,蟾毒灵通过激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/p53通路信号诱导乳腺癌细胞凋亡,其机制与上调磷酸化JNK/JNK、p53、磷酸化ERK/ERK、p53上调凋亡调节因子蛋白表达和下调Bcl-2蛋白表达有关。

3.2 阻滞乳腺癌细胞周期 殷文瑾等^[15]研究发现,华蟾素通过调控细胞周期蛋白A1、D1、E1和p21的表达影响乳腺癌细胞周期,从而抑制乳腺癌细胞增殖与侵袭。Ma等^[16]在纳米水平检测到,华蟾素阻滞细胞周期后使细胞膜结构和细胞骨架网络受到破坏,导致细胞“尾巴”变窄而凋亡。华蟾素与顺铂联合使用可协同诱导乳腺癌细胞周期阻滞于G₁期,抑制乳腺癌细胞活力^[17]。单体蟾毒灵能通过人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)相关通路降低雌激素受体共激活因子类固醇受体辅活化因子(steroid receptor coactivator, SRC)-1与SRC-3的蛋白表达水平,抑制Akt与ERK磷酸化,阻滞乳腺癌细胞于G₂M期,从而抑制HER-2阳性乳腺癌细胞的增殖^[18]。

3.3 免疫调节作用 增强机体免疫能力、调节细胞免疫功能是抗肿瘤药物不可或缺的作用。华蟾素能剂量依赖性地促进T细胞增殖,通过调节T细胞亚

群改善细胞免疫功能^[19]。华蟾素也可增强巨噬细胞的吞噬作用,促使其有效吞噬肿瘤细胞、增强机体免疫能力,从而抑制乳腺癌细胞的侵袭和增殖^[20]。

3.4 抑制EMT EMT是肿瘤恶性表型转化的启动过程,是乳腺癌发生和转移的重要机制。细胞形态的改变增加其迁移和侵袭能力,主要分子标志特征如上皮细胞标志物上皮型钙黏着蛋白(epithelial-cadherin, E-cad)表达下调,间充质细胞标志物神经型钙黏着蛋白(neuronal-cadherin, N-cad)表达上调。华蟾素能通过上调E-cad和下调N-cad的表达,抑制EMT转变,降低乳腺癌细胞转移能力,但未证明其是否与TGF- β 、Wnt、Notch等信号通路有关^[21]。

3.5 细胞基因毒性作用 抗癌药物一般具有显著的基因毒性,但其被认为会在非癌细胞中产生毒性,因此,对癌细胞有毒性作用而对正常细胞无毒性是保证中药安全性的重要因素。Lee等^[22]研究发现,蟾酥有效成分能不损伤人正常淋巴细胞,以剂量依赖方式诱导单链DNA断裂、染色体损伤,从而抑制MCF-7细胞增殖并促进其凋亡。

3.6 抑制乳腺癌干细胞增殖 乳腺癌干细胞作为乳腺癌微环境的重要组成部分,在乳腺癌复发和转移中有重要的作用。肿瘤干细胞有正常干细胞标志物,对化疗药物和辐射的敏感性较低、耐受性较高,且化疗可导致肿瘤干细胞富集、转移能力增强。蟾毒灵可以抑制乳腺癌干细胞增殖并诱导其凋亡^[23]。Chen等^[24]研究表明,蟾毒灵可通过抑制MDA-MB-231和HCC-1937细胞中性别决定区Y框蛋白2(sex-determining region Y-box 2, SOX2)和八聚体结合转录因子4(octamer-binding transcription factor 4, OCT4)的蛋白表达,降低三阴性乳腺癌干细胞的干性、抑制其增殖。OCT4和SOX2能激活肿瘤细胞中的干细胞相关因子的表达。

3.7 化疗增敏及逆转耐药 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)因能优先选择性诱导多种癌细胞的凋亡,被广泛用于抗肿瘤治疗。乳腺癌细胞对TRAIL存在抵抗,以致其难以发挥药效。蟾毒灵通过上调死亡受体4/5的表达或在脂质筏内部分重新分布死亡受体(主要是死亡受体4和5),使乳腺癌细胞对TRAIL诱导的凋亡通路增敏,其机制可能通过调节ERK、JNK和p38 MAPK的活性,使Casitas B细胞淋巴瘤谱系B表达下调、死亡受体4/5表达上调、细胞型Fas相关死亡区域蛋白样白

细胞介素-1 β 转化酶抑制蛋白 (cellular Fas-associated death domain-like interleukin-1 β -converting enzyme inhibitory protein, c-FLIP) 和 X 连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 表达下调,从而增强 TRAIL 诱导的乳腺癌细胞凋亡^[25-27]。Dong 等^[28]研究表明,通过抑制信号转导及信号转录因子 3/髓样细胞白血病蛋白 1 (signal transducer and activator of transcription 3/ myeloid cell leukemia 1, STAT3/Mcl-1) 信号通路增敏 TRAIL 诱导的乳腺癌细胞凋亡并不会增强对正常乳腺细胞的毒性。蟾毒灵通过降低三阴性乳腺癌耐药细胞的多药耐药蛋白表达,实现逆转耐药^[29]。在与化疗药物联合使用的研究中发现,蟾毒灵与紫杉醇联合使用后,蟾毒灵可增强紫杉醇诱导的 p38 活化,且协同抑制乳腺癌细胞增殖并诱导其凋亡^[30]。蟾毒灵可能通过下调间质表皮转化因子 (mesenchymal to epithelial transition factor, Met) 和非受体酪氨酸激酶 Src (non-receptor tyrosine kinase Src, Src) 活化 (Met 与 Src 活化可能与顺铂耐药有关) 增强雌激素受体阳性乳腺癌细胞对顺铂的敏感性^[31]。

4 小结和展望

已上市的蟾蜍类中药制剂分为外用和口服制剂,外用制剂可直接作用于局部起到解毒止痛作用,口服制剂常配合化疗药物对中晚期乳腺癌起到减毒增效作用。蟾蜍类中药制剂及有效单体,尤其是单体蟾毒灵,通过多途径、多靶点发挥抗乳腺癌作用:(1)通过抑制 PI3K/Akt 通路上调 Bax/Bcl-2 比值,靶向线粒体通路,诱导乳腺癌细胞凋亡;(2)依赖 RIP11/RIP3/PARP-1 信号通路介导产生程序性坏死直接导致细胞的死亡;(3)影响乳腺癌细胞周期和 EMT 转变以抑制细胞增殖与侵袭。这是传统医学的“以毒攻毒”,即以有毒之药或药性强烈之品攻癌毒理念在细胞和分子生物学层面的科学表达。

目前乳腺癌的临床治疗主要以手术、放射治疗、化疗及新辅助化疗为主,常规化疗可导致肿瘤干细胞富集,降低了对药物和辐射的敏感性,且乳腺癌细胞对 TRAIL 存在抵抗。而蟾蜍类中药制剂及有效单体可通过调控死亡受体 4/5、c-FLIP、XIAP、STAT3 等的表达增强乳腺癌细胞对化疗药物的敏感性,还能通过调控耐药相关分子实现耐药逆转,同时不会增强化疗药物对正常乳腺细胞的毒性作用,特别针对中晚期乳腺癌术前结合放化疗、

术后防止复发和转移体现出中西医结合治疗的减毒增效优势,为中西医结合治疗乳腺癌提供了新方向。

蟾蜍类中药外治或内服虽能起到一定的泛治疗作用,但是难以达到精准、靶向治疗。与介入治疗结合的外用内治方式因不经过肝肠循环,可提高化疗药物或蟾毒灵的生物利用度,或许能使治疗更为精准、高效、微创、安全,可提高抗乳腺癌细胞的药物治疗效果。有研究报道通过动脉灌注化疗治疗乳腺癌及其肝转移有显著疗效^[32],提示将中医药与动脉灌注化疗结合可以为蟾蜍类中药治疗提供新途径。蟾毒灵单体结合介入治疗有以下特点:(1)乳腺癌有明确供血动脉且血供丰富,蟾毒灵被证实可以抑制肿瘤血管生成^[13];(2)蟾毒灵联合化疗药物直接作用于局部肿瘤区域,提高疗效的同时减少全身不良反应;(3)对术后乳腺癌患者,蟾毒灵可联合化疗药物杀死残留的肿瘤干细胞以防复发、转移;(4)对无法手术治疗的中晚期乳腺癌患者,蟾毒灵可联合化疗药物抑制乳腺癌细胞增殖,缩小实体瘤,以求后期手术干预;(5)对转移性乳腺癌患者,可经血管多处、多点局部针对性治疗。

蟾酥、蟾皮含有多种活性成分,具有多途径、多靶点抗肿瘤特性,目前在基础和临床研究中已取得一定成果,但仍有不足:(1)蟾毒灵作为主要活性单体被广泛研究,其他有效单体可否被提取以供研究,以及是否有单体可直接作用于乳腺癌有待挖掘。(2)乳腺癌种类与分型多样,蟾毒灵或其他活性成分针对何种类型乳腺癌的疗效更为显著仍未明确。(3)结合中医对乳腺癌的辨证分型,有效单体被应用于何证型更为适宜有待研究。(4)蟾蜍类中药制剂及单体如何更好地与西医治疗相结合,尤其介入治疗选择的单体如何被有效提取并开发为有效制剂以提高其介入治疗效果有待探究。后续研究中可针对蟾蜍类中药与乳腺癌进行全面的生物信息学分析以寻找有效的作用靶点,并选取特定的分子进行基础实验研究佐证,同时需要构建符合相应中医证型与分子分型的乳腺癌模型,尝试运用介入治疗开展相关的实验研究。

[参考文献]

- [1] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, WANG S M, SUN K X, CHEN R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2: 1-9.
- [2] 于秀荣,陈钧泽,李慧杰,齐元富. 华蟾素抗肿瘤研究[J].

- 中医学报,2019,34:1174-1178.
- [3] 韩玲玉,司南,刘俊秋,赵海誉,杨健,边宝林,等.华蟾素注射液中蟾毒配基类化学成分研究[J].药学学报,2014,49:1574-1577.
- [4] YUAN Z T, SHI X J, YUAN Y X, QIU Y Y, ZOU Y, LIU C, et al. Bufalin reverses ABCB1-mediated drug resistance in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 48012-48026.
- [5] 刘嘉湘.蟾酥膏用于恶性肿瘤止痛的临床观察:附332例随机双盲治疗对照观察[J].中医杂志,1988,29:30-31.
- [6] 柯红,崔洁,金锦莲,王磊.华蟾素胶囊联合CAF方案治疗中晚期乳腺癌的临床效果分析[J].世界中医药,2017,12:2358-2361.
- [7] 郭宁,李彩霞,朱德森,吴连东.华蟾素胶囊联合吡柔比星治疗晚期乳腺癌的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34:200-204.
- [8] 陈浩.华蟾素胶囊联合NX化疗方案对晚期乳腺癌患者血清肿瘤标志物及中位生存期的影响[J].河北医学,2019,25:533-537.
- [9] 于晓强,柳杨.华蟾素胶囊联合内分泌药物辅助化疗治疗乳腺癌疗效及对血脂和免疫功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28:3388-3390.
- [10] 郑文利,李慧杰,裴可,齐元富.基于癌毒理论探讨攻毒类中药在恶性肿瘤治疗中的应用[J].中医药信息,2019,36:98-102.
- [11] ZHU L, CHEN Y X, WEI C, YANG X, CHENG J, YANG Z M, et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of cinobufagin on human breast cancer MCF-7 cells and its molecular mechanism[J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32: 493-497.
- [12] 闫顺朝,刘云鹏,曲秀娟,焦昕,李凯,李午生,等.蟾毒灵通过下调AKT的活性诱导乳腺癌MCF-7细胞凋亡[J].中国医科大学学报,2014,43:598-601,611.
- [13] LI Y L, TIAN X, LIU X D, GONG P C. Bufalin inhibits human breast cancer tumorigenesis by inducing cell death through the ROS-mediated RIP1/RIP3/PARP-1 pathways[J]. *Carcinogenesis*, 2018, 39: 700-707.
- [14] YE W C, HU J Y, CHEN M F, LEI X P. Bufalin induces apoptosis of MDA-MB-231 cell through activation of JNK/p53 pathway[J]. *J Can Res Updates*, 2015, 4: 47-53.
- [15] 殷文瑾,柳光宇,狄根红,吴灵,陆劲松,韩企夏,等.华蟾素对人乳腺癌细胞株MDA-MB-231生物学特性的影响[J].肿瘤,2009,29:641-644.
- [16] MA L N, SONG B, JIN H, PI J, LIU L, JIANG J H, et al. Cinobufacini induced MDA-MB-231 cell apoptosis-associated cell cycle arrest and cytoskeleton function[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22: 1459-1463.
- [17] 肖聪,张懿敏,孙圣荣.华蟾素联用顺铂对乳腺癌MDA-MB-231细胞活力、凋亡及周期分布的影响[J].中国医药导报,2019,16:12-16.
- [18] 王天娇.蟾蜍二烯羟酸内酯类物质对HER2过表达乳腺癌细胞的作用[D].大连:大连医科大学,2016.
- [19] 薛瑞,张青松,张玉洁,曹军华.华蟾素对乳腺癌MCF-7移植瘤裸鼠的抗肿瘤作用及机制研究[J].实用药物与临床,2014,17:815-817.
- [20] 孙成,刘艳翠,赵微.华蟾素注射液联合全身化疗治疗中晚期乳腺癌的临床效果[J].中国当代医药,2019,26:43-45.
- [21] 许雷来,郎雅丽,谢璐帆,谢小红.华蟾素注射液对乳腺癌MDA-MB-231细胞E-cad、N-cad表达的影响[J].浙江中西医结合杂志,2017,27:107-109,112.
- [22] LEE S, LEE Y, CHOI Y J, HAN K S, CHUNG H W. Cyto-/genotoxic effects of the ethanol extract of *Chan Su*, a traditional Chinese medicine, in human cancer cell lines[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152: 372-376.
- [23] 王继晨.蟾蜍灵对乳腺癌干细胞增殖和凋亡的影响[J].现代肿瘤医学,2016,24:706-709.
- [24] CHEN F, ZHU L, HU J Y, JIANG S J, LIU H, ZHENG J, et al. Bufalin attenuates triple-negative breast cancer cell stemness by inhibiting the expression of SOX2/OCT4[J/OL]. *Oncol Lett*, 2020, 20: 171. DOI: 10.3892/ol.2020.12028.
- [25] YAN S C, QU X J, XU C A, ZHU Z T, ZHANG L Y, XU L, et al. Down-regulation of Cbl-b by bufalin results in up-regulation of DR4/DR5 and sensitization of TRAIL-induced apoptosis in breast cancer cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138: 1279-1289.
- [26] YAN S C, QU X J, XU L, CHE X F, MA Y J, ZHANG L Y, et al. Bufalin enhances TRAIL-induced apoptosis by redistributing death receptors in lipid rafts in breast cancer cells[J]. *Anti Cancer Drugs*, 2014, 25: 683-689.
- [27] 闫顺朝,曲秀娟,邹华伟,焦昕,滕月娥,刘云鹏.蟾毒灵通过下调c-Flip和XIAP增强TRAIL诱导的乳腺癌MDA-MB-231细胞凋亡[J].现代肿瘤医学,2014,22:1748-1752.
- [28] DONG Y H, YIN S T, LI J H, JIANG C, YE M, HU H B. Bufadienolide compounds sensitize human breast cancer cells to TRAIL-induced apoptosis via inhibition of STAT3/Mcl-1 pathway[J]. *Apoptosis*, 2011, 16: 394-403.
- [29] 刘晓丹.蟾蜍灵诱导三阴性乳腺癌耐药细胞程序性坏死和逆转耐药的机制研究[D].沈阳:中国医科大学,2019.
- [30] 闫顺朝,焦昕,李凯,邹华伟.蟾毒灵与紫杉醇协同抑制乳腺癌细胞增殖的机制[J].现代肿瘤医学,2016,24:3173-3176.
- [31] 闫顺朝,焦昕,李凯,邹华伟.蟾毒灵与顺铂协同抑制乳腺癌MCF-7细胞增殖的机制探讨[J].临床肿瘤学杂志,2016,21:1057-1062.
- [32] 曾志文,刘秋明,王红,刘庆.晚期乳腺癌介入治疗与全身化疗的疗效比较[J].当代医学,2017,23:136-137.