







前病变,减轻甚至逆转病理状态<sup>[7]</sup>。初步药效学实验也证明消痰解郁方对 S180 荷瘤小鼠具有一定的抑瘤作用<sup>[8]</sup>。本研究用消痰解郁方干预人乳腺癌前病变细胞 MCF-10AT,结果发现消痰解郁方能够抑制 MCF-10AT 细胞增殖,将细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期而不能进入 S 期,诱导细胞凋亡,从诱导细胞凋亡和抑制细胞增殖的角度佐证了消痰解郁方在乳腺癌前病变中的治疗作用。

研究发现 PI3K-Akt 信号通路在乳腺癌中活化高达 70%<sup>[9]</sup>。PI3K-Akt 信号通路是调节乳腺癌细胞存活、生长、增殖的主要通路,通过对肿瘤细胞的高度激活,进一步对乳腺癌细胞的生长、增殖起促进作用。在乳腺癌中,这条通路最主要的基因变异体现在 PI3K 的突变、Akt 的磷酸化以及 PTEN 活性缺失<sup>[10-11]</sup>。LY294002 是应用最早、最广泛的 PI3K-Akt 信号通路抑制剂,通过竞争性抑制 PI3K 的 ATP 结合位点,对 Akt 磷酸化的过程进行抑制并诱导细胞凋亡<sup>[12-13]</sup>。

本研究结果显示,消痰解郁方组 PI3K、p-Akt 蛋白表达均较对照组下降,PTEN 蛋白表达上升,说明消痰解郁方对 PI3K-Akt 信号通路有影响,其作用与 PI3K-Akt 通路抑制剂 LY294002 类似。表明消痰解郁方抑制乳腺癌前细胞 MCF-10AT 的作用机制与 PI3K-Akt 信号通路密切相关,可能是一种 PI3K-Akt 信号通路的天然抑制剂。组间比较结果提示:消痰解郁方+抑制剂组对 MCF-10AT 细胞及细胞内 PI3K-Akt 通路的抑制作用较消痰解郁方组和抑制剂组强,印证消痰解郁方在与抑制剂联合用药时能更有效地抑制细胞增殖和蛋白表达,提示消痰解郁方可能通过多靶点多通道发挥对癌前病变的治疗作用。我们下一步将通过检测消痰解郁方对 PI3K-Akt 信号通路下游靶点的影响,进一步探讨消痰解郁方治疗乳腺癌前病变的机制。

## [参考文献]

[1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, FERLAY J, WARD E, FORMAN D. Global cancer statistics[J].

CA Cancer J Clin, 2011, 61: 69-90.

- [2] 北京协和医院. 北京协和医院医疗诊疗常规: 乳腺疾病诊疗常规[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 18.
- [3] 李静蔚, 刘晓菲, 陈宏志. 温阳散结法干预乳腺癌前病变 MCF-10AT 细胞的生长抑制及诱导凋亡研究[J]. 中医学报, 2013, 41: 41-45.
- [4] 黄秀兰, 崔国辉, 周克元. PI3K-Akt 信号通路和肿瘤细胞凋亡关系的研究进展[J]. 癌症, 2008, 27: 331-336.
- [5] 龚晓萌, 王黎明. 乳腺癌组织中 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2011, 20: 76-79.
- [6] 廖明娟, 陈红凤. PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制剂在乳腺癌中的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19: 230-233.
- [7] 赵婧, 魏品康. 魏品康运用消痰解郁方治疗乳腺癌前病变经验[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49: 15-17.
- [8] 修丽娟, 魏品康. 消痰解郁方对小鼠强迫游泳不动时间及 S180 肉瘤生长的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31: 343-345.
- [9] LÓPEZ-KNOWLES E, O'TOOLE S A, MCNEIL C M, MILLAR E K, QIU M R, CREA P, et al. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer-specific mortality[J]. Int J Cancer, 2010, 126: 1121-1131.
- [10] WANG L L, HAO S, ZHANG S, GUO L J, HU C Y, ZHANG G, et al. PTEN/PI3K/AKT protein expression is related to clinicopathological features and prognosis in breast cancer with axillary lymph node metastases[J]. Hum Pathol, 2017, 61: 49-57.
- [11] PATEL L, PASS I, COXON P, DOWNES C P, SMITH S A, MACPHEE C H. Tumor suppressor and anti-inflammatory actions of PPARγ agonists are mediated via upregulation of PTEN[J]. Curr Biol, 2001, 11: 764-768.
- [12] 陈培, 张钦宪. PTEN-PI3K/AKT 细胞信号转导通路与肿瘤[J]. 癌变·畸变·突变, 2010, 22: 484-487.
- [13] 种树彬, 杨柳. 乳腺癌癌前病变的癌变机制研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16: 3758-3759.

[本文编辑] 孙岩