

引用: 欧阳志, 郑裴凡, 李松莲. 菊藻丸对MCF-7乳腺癌移植瘤的抑制与机制[J]. 中医导报, 2026, 32(2): 1-6.

实验

菊藻丸对MCF-7乳腺癌移植瘤的抑制与机制*

欧阳志¹, 郑裴凡², 李松莲¹

(1. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005;

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208)

[摘要] 目的: 探讨菊藻丸对乳腺癌MCF-7细胞皮下移植瘤生长的抑制作用及其分子机制。方法: 采用随机数字表法将30只5周龄SPF级裸小鼠分为模型组、菊藻丸低剂量组、菊藻丸高剂量组、阳性对照组、磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)抑制剂组, 每组6只。采用皮下接种MCF-7细胞建立移植瘤模型, 随后各组予相应药物进行灌胃或腹腔注射干预21 d。观察并记录裸鼠体质量和肿瘤生长情况。处死动物后称量肿瘤质量。采用免疫组化法检测移植瘤组织增殖指标增殖细胞核抗原(PCNA)、Ki-67, 凋亡指标半胱天冬酶-3(Caspase-3), 以及PTEN/PI3K/Akt/mTOR通路关键蛋白的表达变化。结果: 菊藻丸对MCF-7模型组比较, 菊藻丸低剂量组、菊藻丸高剂量组裸鼠移植瘤生长受到显著抑制, 生长速度减慢, 肿瘤质量降低($P<0.05$), 阳性对照组肿瘤生长抑制效果显著($P<0.05$), PTEN抑制剂组肿瘤生长加速, 肿瘤质量增加($P<0.05$)。免疫组化结果显示, 菊藻丸低剂量组、菊藻丸高剂量组及阳性对照组肿瘤组织中PCNA、Ki-67表达下调, Caspase-3表达上调, PTEN表达水平升高, p-PI3K、p-Akt、p-mTOR磷酸化水平降低($P<0.05$)。PTEN抑制剂组呈现相反趋势, PCNA、Ki-67表达上调, Caspase-3表达下调, PTEN表达降低, p-PI3K、p-Akt、p-mTOR磷酸化水平升高($P<0.05$)。结论: 菊藻丸能明显抑制乳腺癌MCF-7细胞皮下移植瘤的生长, 其作用机制可能为上调PTEN表达, 抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路, 进而抑制肿瘤细胞增殖, 诱导凋亡。

[关键词] 乳腺癌; 菊藻丸; MCF-7细胞; 裸鼠移植瘤; 细胞增殖; 细胞凋亡; PTEN/PI3K/Akt/mTOR通路

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)02-0001-06

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.02.001

Inhibitory Effect and Mechanism of Juzao Pill (菊藻丸) on MCF-7 Breast Cancer Xenografts

OUYANG Zhi¹, ZHENG Peifan², LI Songlian¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410005, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China)

[Abstract] Objective: To investigate the inhibitory effect of Juzao pill on the growth of subcutaneous MCF-7 breast cancer xenografts and its underlying molecular mechanism. Methods: Totally 30 5-week-old SPF nude mice were randomly divided into five groups, including model group, low-dose Juzao pill group, high-dose Juzao pill group, positive control group, and PTEN inhibitor group, with 6 mice in each group. A xenograft model was established by subcutaneous inoculation of MCF-7 cells. Subsequently, each group received the corresponding drug intervention via gavage or intraperitoneal injection for 21 days. Body weight and tumor growth were monitored and recorded. After euthanasia, tumor weight was measured. Immunohistochemistry was used to examine the expression of proliferation markers (PCNA, Ki-67), an apoptosis marker (Caspase-3), and key proteins of the PTEN/PI3K/Akt/mTOR pathway. Results: Compared with the model group, both low-dose Juzao pill and high-dose Juzao pill significantly inhibited xenograft growth, slowed tumor progression, and reduced tumor weight ($P<0.05$). The positive control group also showed significant tumor growth inhibition ($P<0.05$), whereas the PTEN inhibitor group exhibited accelerated tumor growth and increased tumor weight ($P<0.05$). Immunohistochemical results indicated that in the low-dose Juzao pill group, high-dose Juzao pill group and

*基金项目: 湖南省自然科学基金科药联合基金课题项目(2022JJ80022); 湖南省自然科学基金青年基金课题项目(2023JJ40494)

通信作者: 李松莲, 女, 主治医师, 研究方向为乳腺疾病的综合治疗

positive control group, the expression of PCNA and Ki-67 was down-regulated, while Caspase-3 expression was up-regulated ($P<0.05$). Moreover, PTEN expression was increased, and the levels of p-PI3K, p-Akt, and p-mTOR were reduced ($P<0.05$). In contrast, the PTEN inhibitor group displayed opposite trends, with up-regulation of PCNA and Ki-67, down-regulation of Caspase-3, decreased PTEN expression, and elevated of p-PI3K, p-Akt, and p-mTOR ($P<0.05$). Conclusion: Juzao pill significantly inhibits the growth of MCF-7 breast cancer xenografts, possibly by up-regulating PTEN expression, suppressing the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, and thereby inhibiting tumor cell proliferation and inducing apoptosis.

[Keywords] breast cancer; Juzao pill; MCF-7 cells; nude mouse xenograft; cell proliferation; apoptosis; PTEN/PI3K/Akt/mTOR pathway

乳腺癌是危害女性健康的主要恶性肿瘤之一^[1]。国际癌症研究机构(IARC)数据显示,2020年全球新发乳腺癌病例约226万,死亡病例超68万,其发病率和病死率均居女性恶性肿瘤首位^[2]。尽管现代医学在早期诊断和综合治疗方面取得了显著进展,但仍存在诸多难题。手术、放疗及化疗虽然延长了患者生存期,但副作用明显,患者生活质量受损^[3]。靶向药物如曲妥珠单抗等的应用虽丰富了治疗手段,但获益人群有限,而内分泌治疗也面临耐药问题^[4]。因此,寻找高效低毒的新型治疗策略,进一步提高乳腺癌患者生存期和生活质量,是目前临床亟待解决的关键问题。

中医学理论认为乳腺癌属于“乳岩”“乳痰”等范畴,其核心病机为痰瘀互结,正虚邪实贯穿疾病始终。基于此,中医多从健脾益气、活血化瘀、软坚散结、清热解毒等方面入手,为乳腺癌的防治提供了新思路^[5-6]。菊藻丸是肖梓荣教授创制的经典复方,由野菊花、海藻、莪术等中药组成,具有清热解毒、活血化瘀、健脾益气等功效^[7-8]。研究表明,菊藻丸可显著提高晚期乳腺癌患者的生活质量,延长中位生存期,且毒副作用较小^[9]。体外实验发现,菊藻丸可诱导乳腺癌细胞凋亡,抑制增殖,并阻滞细胞周期于G₀/G₁期^[9-10]。然而,其体内药效及分子机制仍不明确,有待进一步研究。

磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)是重要的抑癌基因^[11]。PTEN基因的突变、缺失或者异常沉默与多种肿瘤的发生密切相关^[12]。在乳腺癌中,PTEN表达普遍降低,且与预后不良密切相关^[13]。机制研究发现,PTEN主要通过对抗第二信使磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP3)的生成,拮抗磷脂酶肌醇3-肌醇(PI3K)的活性,进而抑制下游蛋白激酶B(Akt)/3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK1)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等激酶的磷酸化激活,阻断肿瘤信号转导,发挥抑癌作用^[12-14]。因此,激活PTEN-PI3K/Akt/mTOR通路,恢复和(或)增强PTEN表达及活性,可能是抑制乳腺癌恶性进展的重要策略。

基于前期研究,本研究拟采用人乳腺癌MCF-7细胞皮下移植瘤裸鼠模型,检测菊藻丸在体内的抗肿瘤作用及其对增殖和凋亡相关指标[增殖细胞核抗原(PCNA)、Ki-67、半胱天冬酶-3(Caspase-3)]表达的影响,同时探讨其对PTEN-PI3K/Akt/mTOR信号通路关键节点蛋白的调控作用。旨在为菊藻丸治疗乳腺癌的分子机制提供新的实验依据,并为新型中药复方的开发提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选用无特定病原体(SPF)级雌性BALB/c裸小鼠30只,体质量18~20 g,5周龄,购买自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2021-0002,实验动物质量合格证号:202309150012。动物饲养在湖南中医药大学SPF级动物实验中心[实验动物使用许可证号:SYXK(湘)2019-0004]屏障环境中,环境条件为12 h明/暗交替光照周期,温度(22±1)℃,相对湿度45%~55%。小鼠自由进食、饮水。本研究中动物实验操作和动物福利按照《实验动物管理条例》严格执行。本实验方案经湖南中医药大学实验动物伦理委员会审核批准(批准号:IACUC-20220112)。

1.2 细胞株 人乳腺癌MCF-7细胞购自中国科学院上海细胞库。MCF-7细胞采用添加10%胎牛血清(FBS)、青霉素(100 U/mL)和链霉素(100 μg/mL)的DMEM高糖培养基(Gibco公司),置于37℃、5% CO₂、饱和湿度的培养箱中常规培养、传代。取对数生长期细胞用于实验。

1.3 药物与试剂 菊藻丸(处方组成:野菊花8 g,海藻8 g,黄连8 g,黄柏8 g,莪术4 g,三棱8 g,蜈蚣4 g,山慈菇4 g,紫草8 g,紫重楼4 g,马蔺子12 g,漏芦12 g,党参8 g,黄芪12 g,制首乌16 g)由湖南中医药大学第二附属医院药剂中心提供,湘药制备字:Z20210437000,批号:20231119。取10 g菊藻丸加入50 mL蒸馏水混悬,配制成0.2 g/mL的储备液,放置于4℃冰箱保存备用。DMEM高糖培养基(批号:2230514,美国Gibco公司);胎牛血清(批号:212015,美国Gibco公司);青霉素和链霉素(批号:2240422,美国Gibco公司);Caspase-3抗体(批号:#9662,美国CST公司);Ki-67抗体(批号:ab92742,美国Abcam公司);PCNA抗体(批号:#2586,美国CST公司);PTEN抗体(批号:#9188,美国CST公司);p-PI3K p85(Tyr458)抗体(批号:#17366,美国CST公司);p-Akt(Ser473)抗体(批号:#4060,美国CST公司);p-mTOR(Ser2448)抗体(批号:#5536,美国CST公司);PBS缓冲液(上海碧云天生物技术有限公司);辣根过氧化物酶标记的二抗(批号:#7074,美国CST公司);多柔比星(Doxorubicin)(批号:#HY-15142A,上海复旦张江生物医药股份有限公司);PTEN抑制剂SF1670(批号:#HY-15842,美国MCE公司)。

1.4 主要仪器 二氧化碳培养箱(型号:CB 170,德国Binder公司);超净工作台(型号:SW-CJ-1FD,苏州安泰空气技术有

限公司);电子天平(型号:ME204E,瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);光学显微镜(型号:ECLIPSE Ti-S,日本Nikon公司);石蜡切片机(型号:RM2235,德国Leica公司);显微镜(型号:BX53,日本OLYMPUS公司)。

1.5 造模与分组 将实验用裸小鼠适应性饲养1周后,随机分为5组:模型组、菊藻丸低剂量组、菊藻丸高剂量组、阳性对照组和PTEN抑制剂组,每组各6只。两组小鼠均皮下接种人乳腺癌MCF-7细胞悬液建立移植瘤模型。具体操作如下:取对数生长期MCF-7细胞,用PBS重悬制备成 2×10^7 个/mL的细胞悬液,每只小鼠右侧腋窝皮下接种0.1 mL细胞悬液(约 2×10^6 个细胞)。接种后每日观察小鼠精神状态及肿瘤生长情况,待瘤体达到约100 mm³时开始实验干预。

1.6 实验给药 参考前期研究方法^[9],结合体表面积换算法进行适当改进。菊藻丸低剂量组、菊藻丸高剂量组小鼠每日通过灌胃给予菊藻丸水悬液,剂量分别为150 mg/kg和450 mg/kg,连续给药21 d;模型组小鼠每日灌胃等量蒸馏水作为对照。阳性对照组每周1次腹腔注射Doxorubicin,剂量为5 mg/kg,连续3周^[9];PTEN抑制剂组每日腹腔注射SF1670,剂量为3 mg/kg,连续给药21 d^[9]。给药时间固定于每日同一时段,同时记录小鼠体质量和肿瘤生长情况。实验期间确保小鼠自由进食饮水,并严格按照实验动物伦理要求操作。(见表1)

表1 各组裸鼠数量及给药剂量

组别	n	给药剂量/(mg/kg)
模型组	6	
菊藻丸低剂量	6	150
菊藻丸高剂量	6	450
阳性对照组	6	5
PTEN抑制剂组	6	3

1.7 观察指标

1.7.1 肿瘤生长观察 接种肿瘤细胞后,每3 d用游标卡尺测量并记录肿瘤的长(a)和宽(b),根据公式 $V=1/2 \times a \times b^2$ 计算肿瘤体积,以接种日为第0天,绘制肿瘤生长曲线。第21天使用CO₂过量吸入法安乐死处死小鼠,分离肿瘤组织称重。部分组织置于10%中性甲醛溶液固定后进行后续检测,其余组织液氮速冻后保存于-80℃冰箱备用。

1.7.2 免疫组化法检测肿瘤组织中PCNA、Ki-67和Caspase3的表达 将10%中性甲醛固定的肿瘤组织进行石蜡包埋,连续切片,切片厚度4 μm。采用免疫组化SP法分别检测肿瘤组织中PCNA、Ki-67和Caspase-3蛋白的表达。一抗分别为兔抗PCNA(1:500)、兔抗Ki-67(1:200)和兔抗Caspase-3(1:400),二抗为HRP标记的山羊抗兔IgG。采用DAB显色,苏木素复染,中性树胶封片。PBS代替一抗作为阴性对照。光学显微镜下观察切片,随机选取5个高倍视野,应用Image-Pro Plus软件计算各区域阳性细胞的平均积分光密度(IOD)值。

1.7.3 免疫组化法检测肿瘤组织中PTEN/PI3K/AKT/mTOR通路关键蛋白的表达 将肿瘤组织石蜡切片进行免疫组化染色。一抗分别为兔抗PTEN(1:100)、兔抗p-PI3K p85(1:200)、兔抗p-AKT(1:50)、兔抗p-mTOR(1:100)。二抗为HRP标记的山羊抗兔IgG。PBS代替一抗作为阴性对照。取5个高倍视野计

算平均IOD值。

1.8 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析。计量资料以“均数±标准差”(x \pm s)表示,组间比较采用单因素方差分析,方差齐时采用LSD法进行两两比较,方差不齐时采用Dunnett's T3法;计数资料采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 菊藻丸对MCF-7细胞荷瘤裸鼠移植瘤生长的影响 裸鼠接种MCF-7细胞后,各组小鼠均成功建立皮下移植瘤模型。结果显示,模型组肿瘤体积快速增长,而菊藻丸治疗组的肿瘤生长明显受到抑制。治疗第9天起,与模型组比较,菊藻丸组的肿瘤体积显著减小(P<0.05),且随着给药时间的延长,肿瘤抑制效果越发明显。治疗结束后处死动物,解剖前拍摄了两组裸鼠的代表性照片,如图1B所示,左侧3只裸鼠(模型组)背部肿瘤体积大,而菊藻丸低、高剂量组3只裸鼠背部肿瘤生长受到明显抑制。称量肿瘤质量,模型组为(0.545±0.126)g,而菊藻丸高剂量组降低为(0.189±0.024)g,差异有统计学意义(P<0.05)。这提示菊藻丸能有效抑制MCF-7乳腺癌皮下移植瘤的生长。(见图1)

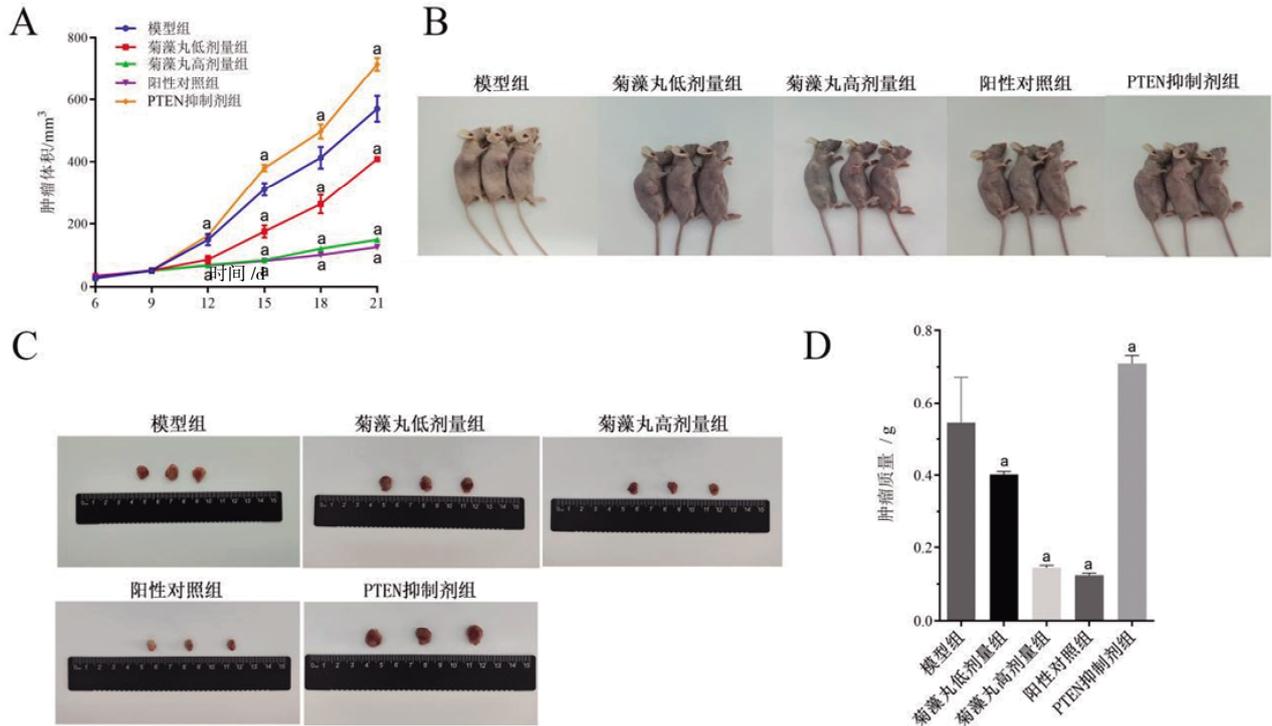
2.2 菊藻丸对MCF-7移植瘤组织中增殖和凋亡相关指标的影响 采用免疫组化SP法检测各组肿瘤组织中增殖和凋亡相关蛋白的表达。结果如图2所示,与模型组比较,菊藻丸低、高剂量组及阳性对照组肿瘤组织中PCNA和Ki-67蛋白表达显著降低(P<0.05),Caspase-3蛋白表达明显升高(P<0.05);PTEN抑制剂组肿瘤组织PCNA和Ki-67蛋白表达显著高于模型组,Caspase-3蛋白表达显著低于模型组。这表明菊藻丸的抗移植瘤效应可能与抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡有关。

2.3 菊藻丸对MCF-7移植瘤组织中PTEN/PI3K/AKT/mTOR通路蛋白表达的影响 免疫组化结果显示,与模型组比较,菊藻丸低、高剂量组及阳性对照组裸鼠肿瘤组织中PTEN表达水平显著升高(P<0.05),而p-PI3K p85、p-AKT和p-mTOR的表达均明显降低(P<0.05)(见图3)。PTEN抑制剂组肿瘤组织PTEN蛋白表达显著低于模型组,而p-PI3K p85、p-AKT和p-mTOR蛋白表达显著高于模型组。这提示菊藻丸可能通过上调PTEN,抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路活性,进而发挥抗乳腺癌的药效作用。

3 讨 论

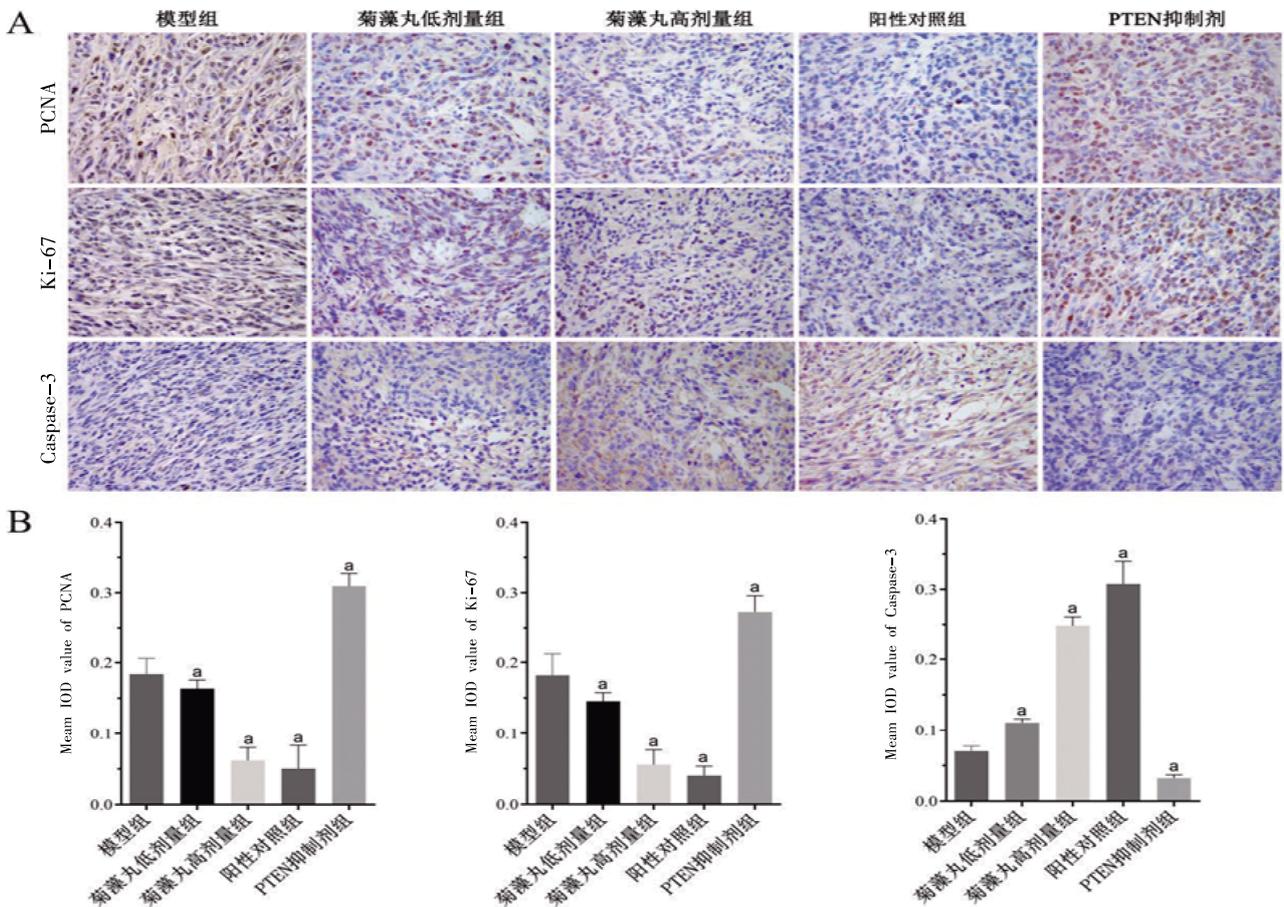
本研究采用MCF-7细胞皮下移植瘤模型,证实菊藻丸能显著抑制乳腺癌移植瘤生长,下调增殖标志物PCNA和Ki-67表达,上调凋亡蛋白Caspase-3水平。这与既往体外研究结果一致,证实菊藻丸通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡发挥抗肿瘤作用^[9]。菊藻丸主要成分野菊花、黄柏、黄连等均具有直接杀伤乳腺癌细胞的活性^[17-19],体现了中药复方多成分协同、多靶点调控的特点。

PTEN/PI3K/AKT信号通路失调是乳腺癌发生的核心机制之一。PTEN作为重要抑癌基因,在50%以上乳腺癌中表达缺失或突变^[13]。研究表明,PTEN可通过脱磷酸化PIP3,拮抗PI3K活性,进而抑制下游AKT/mTOR等通路,在调控细胞增殖、存活、侵袭转移等方面发挥关键作用^[12,14]。最新研究显示,仅



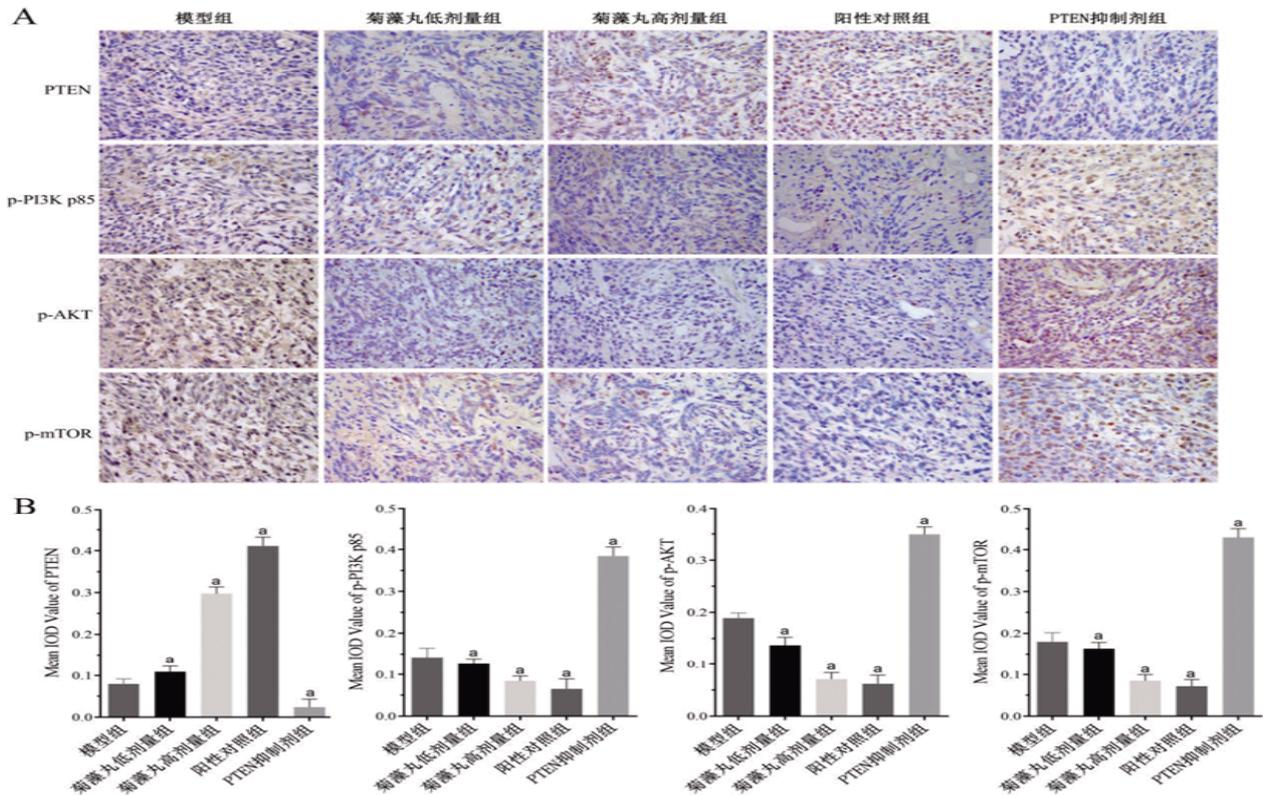
注:A.裸鼠皮下移植瘤模型中,各组的肿瘤体积随时间变化的曲线图;B.处死后各组裸鼠的代表性图片;C.各组裸鼠移植瘤组织的代表性图片;D.各组裸鼠移植瘤组织质量的统计图,与模型组相比,^aP<0.05。

图1 菊藻丸对 MCF-7 细胞荷瘤裸鼠移植瘤生长的影响



注:A.PCNA、Ki-67和Caspase-3免疫组化染色(×400);B.各组蛋白平均IOD值,与模型组比较,^aP<0.05。

图2 菊藻丸对 MCF-7 移植瘤组织中 PCNA、Ki-67 和 Caspase-3 表达的影响



注:A.PTEN、p-PI3K p85、p-AKT和p-mTOR免疫组化染色($\times 400$);B.各组蛋白平均IOD值,与模型组相比,^a $P < 0.05$ 。

图3 菊藻丸对MCF-7移植瘤组织中PTEN/PI3K/AKT/mTOR通路蛋白表达的影响

27.5%的乳腺癌肿瘤为PTEN阳性,PTEN表达与较小的肿瘤体积、较低的肿瘤分级、激素受体阳性状态显著相关^[20]。PTEN功能缺失主要通过杂合性缺失(30%~40%)、体细胞突变、启动子甲基化和转录后修饰等多种机制发生^[21]。本研究发现菊藻丸能显著上调PTEN表达,同时抑制p-PI3K、p-AKT、p-mTOR磷酸化,表明菊藻丸可能通过多个层面调控该通路。

PTEN表达的调控涉及复杂的表观遗传学机制。长链非编码RNA GAS5作为肿瘤抑制因子,通过调节PTEN等多种肿瘤抑制蛋白在乳腺癌中显著下调,且在三阴性乳腺癌中其表达受启动子甲基化抑制^[22]。菊藻丸对PTEN的上调作用可能与其成分表观遗传学调节有关,如黄连素能通过抑制DNA甲基化恢复PTEN表达^[23]。此外,野菊花中的黄酮类化合物也被证实能直接抑制PI3K活性^[17],提示菊藻丸可能通过多重机制协同调控PTEN/PI3K/AKT通路。

从临床转化角度来看,菊藻丸的抗乳腺癌作用具有重要意义。目前乳腺癌治疗主要依赖手术、化疗、放疗及靶向治疗,但化疗耐药和靶向药物获得性耐药仍是临床难题。PI3K/AKT通路抑制剂如阿培利司(Alpelisib)已获FDA批准用于PIK3CA突变的HR+/HER2-晚期乳腺癌,在SOLAR-1临床试验中显示显著延长无进展生存期(11.0个月vs 5.7个月)^[24],但其毒副作用(36.6%的患者出现3-4级高血糖)限制了临床应用^[25]。菊藻丸作为中药复方,具有多成分、多靶点的优势,既能有效抑制PI3K/AKT通路,又可能减少单一靶点药物的毒副作用。多项基于“台湾全民健康保险数据库”的大型队列研究显示,中医药辅助治疗能显著降低乳腺癌患者死亡风险,改善生存预

后^[26-27]。临床前期研究已显示菊藻丸能降低乳腺癌术后复发转移率^[8-9],结合本研究的分子机制发现,为其进一步临床应用提供了理论依据。

本研究在阐释菊藻丸抗乳腺癌移植瘤效应及其对PTEN/PI3K/AKT通路的调控作用方面取得了一定进展,但仍存在一些不足:其一,未对其有效成分进行系统分离鉴定;其二,缺乏对移植瘤组织形态学改变和远处转移情况的观察;其三,未深入探讨PTEN上游调控因子的影响。后续研究中,可进一步通过实验探究菊藻丸的关键活性成分及其作用靶点,进一步阐明其对PTEN-PI3K/AKT信号网络的整体调控机制,同时评估联合PI3K抑制剂对乳腺癌的协同增效作用,这将为后续开发治疗乳腺癌的新型中药复方奠定更加坚实的理论基础。

综上,菊藻丸通过上调PTEN表达、抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路活化,显著抑制乳腺癌移植瘤生长。本研究为菊藻丸抗乳腺癌机制提供了重要理论依据,结合当前中医药在肿瘤治疗中的循证医学证据,为临床开发治疗乳腺癌的中药复方制剂奠定了基础。未来应进一步开展多中心、大样本的临床试验,评估菊藻丸联合标准治疗的疗效和安全性,推动中西医结合治疗模式在乳腺癌精准医疗中的应用。

参考文献

- [1] WANG J, WU S G. Breast cancer: An overview of current therapeutic strategies, challenge, and perspectives [J]. Breast Cancer, 2023, 15: 721-730.
- [2] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al.

- Cancer statistics for the year 2020: An overview[J]. *Int J Cancer*, 2021(1): 1-10.
- [3] BARZHMANN K, KARAMI J, ZAREI Z, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84(1): 106535.
- [4] MUSHEYEV D, ALAYEV A. Endocrine therapy resistance: What we know and future directions[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2022, 3(4): 480-496.
- [5] 戴燕, 丘嫦, 郭倩倩, 等. 林毅教授从脾胃论治乳腺癌经验介绍[J]. *新中医*, 2016, 48(4): 215-216.
- [6] 周月玲, 翟怡然, 蒋士卿. 蒋士卿治疗乳腺癌用药规律[J]. *中医学报*, 2023, 38(5): 1032-1037.
- [7] 向丽萍, 欧阳恒, 肖毅良. 菊藻丸抗乳腺癌术后复发转移的临床观察[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2002, 7(1): 63-64.
- [8] 肖毅良, 杨邵波. 菊藻丸治疗乳腺癌术后转移的临床研究[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 1998, 4(5): 292-293.
- [9] 欧阳志, 王赫, 欧阳慧婷. 菊藻丸含药血清调控PTEN对乳腺癌MCF-7细胞生长和转移的作用研究[J]. *中国医药导报*, 2024, 21(9): 1-8.
- [10] 黄玉海, 刘海涛. 菊藻丸含药血清对人乳腺癌细胞影响的体外实验研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(2): 37-41.
- [11] KIM M, KIM J, SEO A N, et al. Comparison of immunohistochemistry and next-generation sequencing results in oncogenic PTEN missense mutations [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 251: 154879.
- [12] ERTAY A, EWING R M, WANG Y H. Synthetic lethal approaches to target cancers with loss of PTEN function [J]. *Genes Dis*, 2023, 10(6): 2511-2527.
- [13] CHAI C S, WU H H, ABUETABH Y, et al. Regulation of the tumor suppressor PTEN in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2022, 527: 41-48.
- [14] ÁLVAREZ-GARCIA V, TAWIL Y, WISE H M, et al. Mechanisms of PTEN loss in cancer: It's all about diversity[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2019, 59: 66-79.
- [15] BANDYOPADHYAY A, WANG L, AGYIN J, et al. Doxorubicin in combination with a small TGFβ inhibitor: A potential novel therapy for metastatic breast cancer in mouse models[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10365.
- [16] LI Y T, PRASAD A, JIA Y H, et al. Pretreatment with phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN) inhibitor SF1670 augments the efficacy of granulocyte transfusion in a clinically relevant mouse model[J]. *Blood*, 2011, 117(24): 6702-6713.
- [17] 张惠娟, 黄大元, 谭敦勇. 野菊花总黄酮对乳腺癌细胞增殖、凋亡、转移、侵袭及细胞周期的影响[J]. *中药材*, 2021, 44(12): 2908-2914.
- [18] 白洛宁, 李先娜, 孙晖, 等. 关黄柏抗肿瘤活性成分及其作用机制研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(24): 8664-8677.
- [19] 郭晓丹, 周建华, 褚延乐. 黄连素对人乳腺癌耐药细胞株MCF-7/ADR化疗的增敏作用及机制探讨[J]. *湖北中医杂志*, 2024, 46(11): 7-12.
- [20] DERKYI-KWARTENG L, GHARTEY F N, AIDOO E, et al. A retrospective analysis suggests PTEN expression is associated with favorable clinicopathological features of breast cancer[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 21645.
- [21] KAZIM Z, WAHABI K, PERWEZ A, et al. PTEN genetic and epigenetic alterations define distinct subgroups in north Indian breast cancer patients[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2019, 20(1): 269-276.
- [22] KIM A, MO K, KWON H, et al. Epigenetic regulation in breast cancer: Insights on epidrugs [J]. *Epigenomes*, 2023, 7(1): 6.
- [23] MANIRUZZAMAN M, BHUIYAN M R H, JAMAN M S, et al. MicroRNA dynamics, PTEN/PI3K/AKT signaling, and their relationship to breast cancer: Prospects for pharmaceuticals and natural product application[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2025, 209(3): 467-485.
- [24] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSKY G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2019, 380(20): 1929-1940.
- [25] DENT S, CORTÉS J, IM Y H, et al. Phase III randomized study of taselelisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: The SANDPIPER trial [J]. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 2021, 32 (2): 197-207.
- [26] HOU Y N, CHIMONAS S, PATEL P, et al. Traditional Chinese medicine herbs for breast cancer prevention and survival: A narrative review of epidemiological studies from Taiwan[J]. *Current Oncology Reports*, 2024, 26(11): 1321-1333.
- [27] LEE Y W, CHEN T L, SHIH Y R, et al. Adjunctive traditional Chinese medicine therapy improves survival in patients with advanced breast cancer: A population-based study[J]. *Cancer*, 2014, 120(9): 1338-1344.

(收稿日期: 2025-02-06 编辑: 李海洋)