

· 综 述 ·

乳腺癌雌激素受体信号通路及治疗的研究

南楠 王笑民

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,根据 2008 年 GLOBOCAN 统计,全球乳腺癌的发病率约 38.9/10 万,1989—2008 年,乳腺癌的发病率更是位居中国城市女性恶性肿瘤发病率第一位并持续升高,目前认为乳腺癌的发生与遗传因素、体重、饮食、运动、重金属污染等危险因素相关,特别是与过多的雌激素暴露有密切关系^[1,2]。

1 雌激素受体

雌激素受体(estrogen receptor, ER)属于甾体激素超家族受体成员之一,包括 ER α 和 ER β 两种亚型。前者最早是人乳腺癌细胞 MCF-7 的 cDNA 库中筛选出来的,之后在大鼠前列腺 cDNA 文库中克隆发现了 ER β 。两者的结构相似,均由 A~F 六个结构域组成。N 端 A/B 区具有一个配体非依赖的转录激活区 AF-1(activation function-1),其参与配体与雌激素受体结合,调节雌激素应答基因的转换。C 区即 DNA 结合区(DNA binding domain, DBD),含有 2 个锌原子与半胱氨酸残基结合形成的锌指结构,参与并调节 DNA 的结合,第一个锌指结构中近端阅读框中的 3 个特殊氨基酸特异性的结合到雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)上,第二个锌指结构则参与 ER 二聚化和识别与 ERE 半位点的间距。D/E/F 区是配体结合区(ligand binding domain, LBD),该区域主要参与雌激素受体与其特异性配体的结合、受体的二聚化和应答基因表达的激活,其中含有一个依赖配体的转录激活区(ligand dependent activation function 2, AF-2)。ER β 对 ER α 介导的细胞转录活性有一定的抑制作用,而且降低了细胞对雌激素的敏感性^[3]。

2 ER 信号通路

2.1 经典的配基依赖型 ER 信号通路

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No. 7122083);国家自然科学基金资助项目(No. 81173239)

作者单位:首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科(北京 100010)

通讯作者:王笑民, Tel: 010-52176508, E-mail: ntxm100@sinacomm

DOI: 10. 7661/CJIM. 2017. 01. 0123

ER 主要位于细胞核内,当与配体结合后,受体发生二聚化,并通过 DBD 与靶基因上 ERE 结合,募集相关协同活化因子,这些活化因子具有组蛋白乙酰转移酶活性,使组蛋白乙酰化,活化染色质结构,增加 RNA 聚合酶在启动子附近的募集,调节下游基因的转录^[4,5]。雌激素可以通过经典的配基依赖型 ER 信号通路下调 miR-140 的表达,影响胚胎干细胞关键蛋白的表达,调控乳腺癌干细胞启动,诱发组织癌变^[6]。

2.2 非配基依赖型 ER 信号通路

生长因子(growth factor, GF)与其相应的受体结合后,激活有丝分裂蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,磷酸化活化 ER 及协同因子^[7],与 ERE 结合后启动基因转录,促进乳腺癌细胞增殖。若胰岛素样生长因子相关细胞通路中复合物降解后,ER 磷酸化活化则受到抑制^[8],这也解释了肥胖可以诱发乳腺癌发病原因^[9]。但是当抑制 118 位和 167 位丝氨酸磷酸化后,反而促进肿瘤细胞的增殖^[10],这可能与该位点磷酸化后影响了 ER 蛋白构象,失去相应的功能有关。因此笔者认为在缺乏雌激素等配基的情况下,相关的类固醇激素受体信号通路间接激活雌激素受体,通过 ERE 启动下游基因转录,促进细胞增殖。

2.3 非 ERE 依赖的基因组信号通路

ER 还可以直接以蛋白质-蛋白质相互作用的方式间接调控下游基因的表达。ER α 通过 Jun/Fos 蛋白与基因上的 AP-1 结合位点相互作用,同时增强 Jun/Fos 固有的转录活性,促进下游基因的转录。而 ER β 需要在选择性 ER 调节剂存在的条件下,才能有效的激活 AP-1^[11]。另外,ER α 与转录因子 Sp1 形成复合物结合到 TNF- α 基因启动子上,促进细胞自噬^[12]。

2.4 非基因组信号通路

早在 1977 年就发现 E2 作用于细胞膜特殊结合位点后,可以快速上调 cAMP 水平,发挥生物学效应^[13],后证实是通过细胞膜上的 ER,结合乳腺癌细胞中高表达的协同调控因子 Pelp 1^[14],作用于 c-Src 的 SH2 结构域并使之活化,从而使细胞外信号调节激酶 ERK1/2 磷酸化^[15],引起细胞增殖、分化、凋亡等细胞

生物学反应,而且还可以通过 G 偶联蛋白促进乳腺癌相关成纤维细胞增殖^[16],这也为联合应用信号通路阻断剂治疗激素依赖性乳腺癌提供了有效的证据^[17]。

2.5 其他

ER 信号通路多依赖于 ER 发挥作用,蛋白激酶 S6K1 可以激活 ER α ^[18],E2 也可以通过细胞内源性氧化应激反应促进了 ER 的表达,同时激活 Trx/TrxR 抗氧化系统后,ER α 的表达则受到了抑制,从而抑制了雌激素依赖性乳腺癌细胞的增殖^[19]。

3 乳腺癌内分泌治疗的研究

由于乳腺癌的发生发展与雌激素的作用有密切的关系,对于激素依赖性的乳腺癌,治疗上可以通过降低体内雌激素水平或抑制雌激素的作用,达到抑制乳腺癌细胞的生长。目前临床上常见的内分泌治疗药物主要有 5 类:包括药物性卵巢去势药物、选择性 ER 调节剂、完全性 ER 拮抗剂、芳香化酶抑制剂、孕激素类。

3.1 药物性卵巢去势药物

药物性卵巢去势主要是促性腺激素释放激素类似物,一方面通过负反馈作用下丘脑,抑制下丘脑产生促性腺激素释放激素,另一方面竞争性地与垂体上促性腺激素释放激素受体结合,阻止垂体产生黄体生成素和卵泡刺激素,从而抑制卵巢分泌雌二醇。

3.2 选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)

SERMs 是一类非甾体类化合物,其作用靶点为 ER,在不同的靶组织中与不同亚型的 ER 选择性结合或者是与 ER 结合后产生结构的改变有关,从而影响基因转录和蛋白表达。

SERMs 的代表药物是他莫西芬(Tamoxifen, TAM),早在上世纪 70 年代就首次应用于治疗转移性乳腺癌^[20],TAM 的结构与雌激素类似,在乳腺组织内与 E2 竞争性结合 ER α ,阻断下游信号通路,同时激活沉默的 MiR-515-5p,抑制 Sphingosine kinase 1 (SK1)表达,控制肿瘤发展^[21],并且 TAM 与 ER β 结合还可以逆转耐药性^[22],但是对于子宫细胞则表现为 ER 激动作用,长期使用可以导致子宫内膜癌的发病率明显增高^[23]。循证医学研究证实,miR-126 和 miR-10a 高表达的乳腺癌患者,术后运用 TAM 治疗 5 年,无进展生存期明显延长,这为判断 TAM 治疗乳腺癌患者的预后提供了新的预测指标^[24]。

3.3 ER 完全性拮抗剂(Pure Antiestrogens)

不同于 SERMs,ER 完全性拮抗剂没有雌激素活性,而且还具有降解 ER α 和影响肿瘤转移的作用^[25]。氟维司琼(Fulvestrant, ICI 182780, Fulv)主要用于

治疗 TAM 耐药的乳腺癌患者,其作用机制可能与 ER 的降解有关,然而实验研究发现 MCF-7 肿瘤模型 ER α Knockdown 后,引起 PR 表达减少、BRCA1 和 ErbB2 的过度表达^[26],肿瘤恶性程度增强,因此,该类药物的使用是否会导致病情进展仍需要进一步深入的研究和临床观察。而且应用 Fulv 也可能导致耐药的出现,目前认为主要和激活 EGFR、ERK 信号通路^[17, 27],上调多重耐药相关蛋白^[28]有关,MED1 基因沉默则能增加乳腺癌对 Fulv 的敏感性^[29]。抗肿瘤转移是肿瘤治疗的关键,而 Fulv 对肿瘤转移的作用机制尚存在争议,一方面通过 GPR30-ERK1/2-calpain 信号通路促进细胞黏附^[30, 31],另一方面则抑制了细胞桥粒表达,造成细胞黏附性下降^[32],促进肿瘤转移。所以目前,对 Fulv 的应用尚处于临床试验阶段,需要继续观察和评价。

3.4 芳香化酶抑制剂(Aromatase Inhibitors, AIs)

芳香化酶可以催化雄烯二酮、睾酮形成 E2 和 E1,是雌激素生物合成的关键酶,AIs 可以抑制芳香化酶的作用,抑制体内雌激素的生成,特别是绝经后女性,第三代 AIs 对 ER(+)乳腺癌的治疗效果等同于或优于 TAM,但不良反应明显轻于 TAM^[33-36]。临床实验也发现 AI 联合 HER2 单抗的疗效优于单独给药,但是由于价格昂贵,作用效果有限,该方案在临床上并不常用^[37, 38]。

3.5 孕激素

孕激素主要通过负反馈作用抑制垂体产生黄体生成素和促肾上腺皮质激素,从而抑制雌激素的分泌。对于复发转移的乳腺癌,甲孕酮作为二线治疗用药,具有一定的有效率,且对软组织和骨转移效果较好。但是,孕激素能降低钙黏附蛋白 E 的表达,促进激素依赖性乳腺癌细胞的浸润和转移^[39]。所以对于孕激素的使用争议较大,目前主要用于晚期乳腺癌患者伴有恶液质的情况,有一定的改善食欲的作用。

4 含植物雌激素中药及复方干预治疗乳腺癌的研究

植物雌激素(Phytoestrogen)是一类具有类似于哺乳动物雌激素活性的植物成分,其分子结构与 17- β 雌二醇结构相似,在体内可以通过与 ER 结合而发挥弱雌激素样或抗雌激素样作用,它的双向调节作用可能与剂量、体内激素水平、给药时间等因素相关。

近年来对中草药研究发现,鸡血藤、葛根、补骨脂、细辛、连翘、五味子、蛇床子、白芷、秦皮、前胡、独活、旱莲草、女贞子、红花、川牛膝、丹参、甘草、淫羊藿

等^[40, 41]中药中有植物雌激素样成分或作用。补骨脂种子中提取的单体成分补骨脂定(Psoralidin)可以通过经典的 ER 信号通路诱导雌激素应答基因 pS2 的表达,具有雌激素样生物活性,被定性为 ER 的激动剂^[42]。研究人员将红花等 6 种中药含药血清单独和联合雌激素作用于 MCF-7 细胞时^[43],表现为雌激素样和抗雌激素样作用,其双向调节机制可能与机体雌激素水平相关。黄芪中植物雌激素样成分作用于 MCF-7 细胞后,可以诱导其凋亡,阻滞细胞有丝分裂^[44]。但是,同样被认为属于植物雌激素的人参皂苷 Rb1 可以激活 ERE 报告基因的转录,促进 c-fos 的表达,并能被 Fulv 所拮抗^[45]。对于 TAM 耐药的乳腺癌患者来说,重新开启 ER 相关通路是治疗的关键,中药 β 榄香烯能增加 ER α 的表达,提高乳腺癌细胞对雌激素受体拮抗剂的敏感性^[46]。

四物汤是女性常用的经典补血调经的基础方,其能促进 ER(+) 乳腺癌细胞增殖并能被 TAM 阻断^[47];二仙汤及其中的活性成分仙茅苷和 β -谷甾醇可以促进小鼠子宫内膜的增生,作用于 T47D 细胞后,细胞分裂指数升高,pS2、cyclin D 表达增加^[48],其作用类似于雌激素,但对中药复方抗雌激素作用研究较少,由于成分的复杂多样,再加上给药剂量、使用时间和内源性激素水平等多重因素影响,相关研究较为复杂、困难,因此,中药治疗的效果也缺乏有效的数据支持^[49]。

5 小结

自从 1893 年英国 Beatson 博士应用卵巢切除去势治疗晚期乳腺癌成功后,学者们也越来越了解激素依赖性乳腺癌,并对其生理、病理机制、治疗方法等进行了一系列的研究。雌激素通过与细胞核内的 ER 结合,直接或间接与细胞基因组上的 DNA 序列结合,促进下游基因表达,或者作用于其他细胞信号通路,促进细胞增殖。在对 ER 信号通路研究不断深入的基础上,乳腺癌内分泌治疗也得到了不断的发展,对于激素依赖性乳腺癌的治疗主要通过降低雌激素含量和抑制雌激素和 ER 的结合两个方面而实现,但是,内分泌治疗目前存在的最大问题是耐药性和不良反应,仍需要通过不断的改良药物结构,获得高效低毒的新一代治疗药物。

中医药治疗乳腺癌历史悠久,在中医学整体观念和辨证论治思想的指导下,遣方用药,对减少耐药性和不良反应的发生有一定效果,但其作用机制尚有待研究。现代药理研究发现,许多中药中含有植物雌激素样成分。植物雌激素是天然存在于植物中,具有雌激

素和抗雌激素活性的化学成分,可广泛运用在肿瘤、围绝经期综合症、骨质疏松、心血管疾病等方面,在乳腺癌治疗领域,植物雌激素可以拮抗雌激素的作用,减少细胞恶性增殖的发生,但是,也有实验发现植物雌激素能促进细胞增殖和蛋白的表达。目前流行病学研究、体内、体外实验尚有许多矛盾之处,研究结果不尽相同。鉴于此,将含有植物雌激素的中药应用于临床的路途仍然很遥远,但笔者相信随着科研技术的发展和中药研究的不断深入,其作用成分和机制将更加明确和完善,含有植物雌激素的中药会在抗乳腺癌治疗的过程中发挥应有的作用。

参 考 文 献

- [1] 韩聚强,焦园园,叶棋浓,等. 体内激素与乳腺癌[J]. 国外医学(肿瘤学分册), 2005, 32(7): 530-533..
- [2] Aquino NB, Seigny MB, Sabangan J, et al. The role of cadmium and nickel in estrogen receptor signaling and breast cancer: metalloestrogens or not? [J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2012, 30(3): 189-224.
- [3] Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens[J]. Endocrinology, 1999, 140(12): 5566-5578.
- [4] Rosenfeld MG, Glass CK. Co-regulator codes of transcriptional regulation by nuclear receptors[J]. J Biol Chem, 2001, 276(40): 36865-36868.
- [5] Klinge CM. Estrogen receptor interaction with co-activators and co-repressors[J]. Steroid, 2000, 65(5): 227-251.
- [6] Zhang Y, Eades G, Yao Y, et al. Estrogen receptoralpha signaling regulates breast tumor-initiating cells by down-regulating miR-140 which targets the transcription factor SOX2[J]. J Biol Chem, 2012, 287(49): 41514-41522.
- [7] Antoon JW, Bratton MR, Guillot LM, et al. Inhibition of p38-MAPK alters SRC coactivation and estrogen receptor phosphorylation[J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(11): 1026-1033.
- [8] Marconett CN, Singhal AK, Sundar SN, et al. Indole-3-carbinol disrupts estrogen receptor-alpha dependent expression of insulin-like growth factor-1 receptor and insulin receptor substrate-1 and proliferation of human breast cancer cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 363(1-2):

74-84.

- [9] Minatoya M, Kutomi G, Asakura S, et al. Equol, adiponectin, insulin levels and risk of breast cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(4): 2191-2199.
- [10] Huderson BP, Duplessis TT, Williams CC, et al. Stable inhibition of specific estrogen receptor alpha (ERalpha) phosphorylation confers increased growth, migration/invasion, and disruption of estradiol signaling in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(9): 4144-4159.
- [11] Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, et al. Estrogen receptor pathways to AP-1[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 74(5): 311-317.
- [12] Tu CC, Kumar VB, Day CH, et al. Estrogen receptor alpha (ESR1) over-expression mediated apoptosis in Hep3B cells by binding with SP1 proteins [J]. *J Mol Endocrinol*, 2013, 51(1): 203-212.
- [13] Pietras RJ, Szego CM. Specific binding sites for estrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cells [J]. *Nature*, 1977, 265(5589): 69-72.
- [14] Vadlamudi RK, Wang RA, Mazumdar A, et al. Molecular cloning and characterization of PELP1, a novel human coregulator of estrogen receptor alpha [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(41): 38272-38279.
- [15] Wong CW, McNally C, Nickbarg E, et al. Estrogen receptor-interacting protein that modulates its nongenomic activity-crosstalk with Src/Erk phosphorylation cascade[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(23): 14783-14788.
- [16] Luo H, Yang G, Yu T, et al. GPER-mediated proliferation and estradiol production in breast cancer associated fibroblasts[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(2): 355-369.
- [17] Martin LA, Farmer I, Johnston SR, et al. Elevated ERK1/ERK2/estrogen receptor cross-talk enhances estrogen-mediated signaling during long-term estrogen deprivation [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(Suppl 1): S75-S84.
- [18] Holz MK. The role of S6K1 in ER-positive breast cancer [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(17): 3159-3165.
- [19] Okuno T, Miura K, Sakazaki F, et al. Methylseleninic acid (MSA) inhibits 17beta-estradiol-induced cell growth in breast cancer T47D cells via enhancement of the antioxidative thioredoxin/thioredoxin reductase system [J]. *Biomed Res*, 2012, 33(4): 201-210.
- [20] Lerner HJ, Band PR, Israel L, et al. Phase II study of tamoxifen: report of 74 patients with stage IV breast cancer [J]. *Cancer Treat Reports*, 1976, 60(10): 1431-1435.
- [21] Pinho FG, Frampton AE, Nunes J, et al. Down-regulation of microRNA-515-5p by the estrogen receptor modulates sphingosine kinase 1 and breast cancer cell proliferation[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(19): 5936-5948.
- [22] Li W, Jia M, Qin X, et al. Harmful effect of ERbeta on BCRP-mediated drug resistance and cell proliferation in ERalpha/PR-negative breast cancer[J]. *FEBS J*, 2013, 280(23): 6128-6140.
- [23] Kalampokas T, Sofoudis C, Anastasopoulos C, et al. Effect of tamoxifen on postmenopausal endometrium[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2013, 34(4): 325-328.
- [24] Hoppe R, Achinger-Kawecka J, Winter S, et al. Increased expression of miR-126 and miR-10a predict prolonged relapse-free time of primary estrogen receptor-positive breast cancer following tamoxifen treatment[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(17): 3598-3608.
- [25] Yeh WL, Shioda K, Coser KR, et al. Fulvestrant-induced cell death and proteasomal degradation of estrogen receptor alpha protein in MCF-7 cells require the CSK c-Src tyrosine kinase[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60889.
- [26] Paquette M, Tremblay S, Bénard F, et al. Quantitative hormone therapy follow-up in an ER+/ERalphaKD mouse tumor model using FDG and [11C]-methionine PET imaging[J]. *EJNMMI Res*, 2012, 2(1): 61.
- [27] Zhang X, Diaz MR, Yee D. Fulvestrant regulates epidermal growth factor (EGF) family ligands to activate EGF receptor (EGFR) signaling in breast cancer cells[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(2): 351-360.
- [28] Edavana VK, Penney RB, Yao-Borengasser A, et al. Fulvestrant up-regulates UGT1A4 and MRPs through ERalpha and c-Myb pathways: a possible primary drug disposition mechanism[J]. *Springerplus*, 2013, 2(1): 620.
- [29] Zhang L, Cui J, Leonard M, et al. Silencing MED1

- sensitizes breast cancer cells to pure anti-estrogen fulvestrant *in vitro* and *in vivo* [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e70641.
- [30] Chen Y, Li Z, He Y, et al. Estrogen and pure anti-estrogen fulvestrant (ICI 182 780) augment cell-matrix adhesion of MCF-7 breast cancer cells through a novel G protein coupled estrogen receptor (GPR30)-to-calpain signaling axis [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 275(2): 176–181.
- [31] Lymperatou D, Giannopoulou E, Koutras AK, et al. The exposure of breast cancer cells to fulvestrant and tamoxifen modulates cell migration differently [J]. Biomed Res Int, 2013; 147514.
- [32] Maynadier M, Chambon M, Basile I, et al. Estrogens promote cell-cell adhesion of normal and malignant mammary cells through increased desmosome formation [J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 364(1–2): 126–133.
- [33] Grassadonia A, Di Nicola M, Grossi S, et al. Long-term outcome of neoadjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors in elderly women with hormone receptor-positive breast cancer [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(5): 1575–1582.
- [34] Lake DE, Hudis C. Aromatase inhibitors in breast cancer: an update [J]. Cancer Control, 2002, 9(6): 490–498.
- [35] Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(22): 3748–3757.
- [36] Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(22): 3758–3767.
- [37] Fleeman N, Bagust A, Boland A, et al. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis [J]. Health Technol Assess, 2011, 15(42): 81–93.
- [38] Delea TE, Hawkes C, Amonkar MM, et al. Cost-effectiveness of Lapatinib plus Letrozole in postmenopausal women with hormone receptor- and HER2-positive metastatic breast cancer [J]. Breast Care (Basel), 2013, 8(6): 429–437.
- [39] Kariagina A, Xie J, Langohr IM, et al. Progesterone decreases levels of the adhesion protein E-cadherin and promotes invasiveness of steroid receptor positive breast cancers [J]. Horm Cancer, 2013, 4(6): 371–380.
- [40] 杨澍, 朱国旗, 李庆林. 植物雌激素类化合物药理学功效及作用机制研究概况 [J]. 安徽中医学院学报, 2010, 29(2): 76–78.
- [41] 王宏, 刘艺娜, 曾祖平, 等. 鸡血藤抗肿瘤活性部位 SSCE 指纹图谱的研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(18): 2525–2529.
- [42] Liu X, Nam JW, Song YS, et al. Psoralidin, a coumestan analogue, as a novel potent estrogen receptor signaling molecule isolated from *Psoralea corylifolia* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24(5): 1403–1406.
- [43] 赵丕文, 王大伟, 牛建昭, 等. 红花等 10 种中药的植物雌激素活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(5): 436–439.
- [44] 周瑞芳, 刘鹏熙, 谭敏. 黄芪注射液在生理量雌二醇环境下对人乳腺癌 MCF-7 细胞的影响 [J]. 中药材, 2009, 32(5): 744–747.
- [45] Lee YJ, Jin YR, Lim WC, et al. Ginsenoside-Rb1 acts as a weak phytoestrogen in MCF-7 human breast cancer cells [J]. Arch Pharm Res, 2003, 26(1): 58–63.
- [46] 张斌. β -榄香烯与吉非替尼逆转乳腺癌 MCF-7 细胞他莫西芬耐药的实验研究 [D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
- [47] Liu M, Fan J, Wang S, et al. Transcriptional profiling of Chinese medicinal formula Si-Wu-Tang on breast cancer cells reveals phytoestrogenic activity [J]. BMC Complement Alternat Med, 2013, 13:11.
- [48] 陶仕英. 二仙汤及活性成分植物雌激素样作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [49] Saghatchian M, Bihan C, Chenailler C, et al. Exploring frontiers: Use of complementary and alternative medicine among patients with early-stage breast cancer [J]. Breast, 2014, 23(3): 279–285.