

## · 综 述 ·

## 阳和汤治疗乳腺癌研究进展

栾鑫源<sup>1</sup> 杨 雪<sup>2</sup>

在世界范围内,乳腺癌居女性肿瘤相关死亡的第 2 位<sup>[1]</sup>。我国乳腺癌约占女性所有新发肿瘤的 15%<sup>[2]</sup>。由此可见,乳腺癌严重威胁女性健康。中医药治疗对乳腺癌患者的生存有益,能改善患者的生活质量,并能减轻西药治疗的毒副作用<sup>[3]</sup>。

南宋陈自明在其所著《妇人大全良方》中首次提出“乳岩”之名。书中云:“若初起,内结小核,或如鳖、棋子,不赤不痛。积之岁月渐大,巉岩崩破如熟石榴,或内溃深洞,此属肝脾郁怒,气血亏损,名曰乳岩。”<sup>[4]</sup>据书中描述的内容,此病相当于现代医学的乳腺癌。

关于乳腺癌的病机,部分古代医家重视阴阳在此病中的重要作用。宋代窦汉卿在《疮疡经验全书》“乳岩”篇指出“此毒阴极阳衰”<sup>[5]</sup>,首次提出乳腺癌病机的“阴毒论”。此外,清代王维德认为乳岩“症与瘰、恶核相若,是阴寒结痰”<sup>[6]</sup>,并且创立了阳和汤加土贝母治疗乳腺癌。

阳和汤原方由熟地一两、肉桂一钱、麻黄五分、鹿角胶三钱、白芥子二钱、姜炭五分、生甘草一钱组成<sup>[6]</sup>。阳和汤加减是治疗阳虚型乳腺癌的主方。本文总结了阳和汤治疗乳腺癌的现代实验及临床研究,以期对阳和汤的临床应用提供依据。

### 1 阳和汤治疗乳腺癌的基础研究

基础实验证实阳和汤通过抑制乳腺癌细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移与侵袭、抑制乳腺癌干细胞等机制发挥抗乳腺癌的作用。

**1.1 阳和汤抑制乳腺癌细胞增殖** 阳和汤水煎剂能抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖,将细胞阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期,并能诱导肿瘤细胞凋亡,其机制可能是阳和汤抑制组蛋白-赖氨酸 N-甲基转移酶(enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit, EZH2)/核因子 κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)

信号通路的活化,进而抑制肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)和白介素-8(interleukin 8, IL-8)的表达<sup>[7]</sup>。体内实验证实阳和汤抑制 MDA-MB-231 乳腺癌细胞原位移植瘤的生长,其机制可能是通过提高裸鼠原位瘤组织中脯氨酰羟化酶-2(prolyl hydroxylase 2, PHD2)表达、降低缺氧诱导因子 1α(hypoxia inducible factor 1α, HIF-1α)表达,干预低氧微环境实现的<sup>[8]</sup>。

阳和汤含药血清对乳腺癌 MCF-7 细胞<sup>[9,10]</sup>和 MDA-MB-231 细胞<sup>[9,11]</sup>均有增殖抑制作用。阳和汤含药血清可将 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,并诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[9,11]</sup>。此外,阳和汤对雌激素受体(estrogen receptor, ER)阴性的 MDA-MB-231 细胞的抑制和杀伤作用比 ER(+)的 MCF-7 细胞要强<sup>[9]</sup>。提示阳和汤对 ER 阴性的乳腺癌效果可能更好,不同类型的乳腺癌其作用的靶点可能不同,但这需要进一步实验验证。

阳和汤含药血清能下调 MDA-MB-231 细胞中 NF-κB、IL-8 的表达与分泌<sup>[11]</sup>,抑制磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine kinase, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路的活化<sup>[12,13]</sup>。此外,阳和汤含药血清通过调节 HIF-1α/胰岛素样生长因子-2(insulin like growth factor-2, IGF-Ⅱ)信号通路及 L-选择素(L-Selectin)的表达,抑制缺氧 MDA-MB-231 细胞的增殖<sup>[14]</sup>。阳和汤含药血清除了能抑制乳腺癌 MCF-7 细胞中 PI3K/Akt 信号通路的活化<sup>[10]</sup>,还能降低 NF-κB 蛋白及环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) mRNA 表达水平<sup>[15]</sup>。

此外,阳和汤含药血清对鼠源 4T1 乳腺癌细胞及阳虚证小鼠皮下移植瘤都表现出良好的抑制作用。阳和汤含药血清抑制骨髓起源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)的生成和激活,上调干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)的表达,激活信号传导与转录激活因子 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1),增强机体免疫应答

基金项目:天津医科大学总医院青年孵育基金项目(No. ZYYFY2018015)

作者单位:1. 天津市南开医院肝胆胰外科三(天津 300100); 2. 天津医科大学总医院肿瘤内科(天津 300052)

通讯作者:杨 雪, Tel: 022-60364993, E-mail: yang.xue.cool@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200830. 024

能力,也能通过上调 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的表达,重塑免疫功能发挥抗肿瘤的作用<sup>[16]</sup>。此外,阳和汤水提物可能通过下调 iNOS 和精氨酸酶 1 (arginase-1, ARG-1) 的表达,负性调节 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路,从而抑制 4T1 乳腺癌移植瘤模型的生长。同时阳和汤水提物通过增加自然杀伤细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、IFN- $\gamma$ 、磷酸化的信号传导与转录激活因子 1 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 1, p-STAT1) 提高移植瘤小鼠的免疫力<sup>[17]</sup>。

**1.2 阳和汤抑制乳腺癌细胞迁移、侵袭** 阳和汤含药血清可抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的迁移与侵袭,其机制可能为抑制细胞间质上皮转化因子 (cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-Met)/NF- $\kappa$ B/趋化因子 1 (CXC chemokine ligand 1, CXCL1) 通路的活性<sup>[18]</sup>。阳和汤抑制乳腺癌肺转移瘤浸润,是通过降低裸鼠肺组织转化生长因子  $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ <sub>1</sub>, TGF- $\beta$ <sub>1</sub>)、 $\alpha$ -平滑肌蛋白 (alpha-smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA), 干预炎症微环境来实现的<sup>[8]</sup>。

**1.3 阳和汤抑制乳腺癌干细胞** 阳和汤含药血清可抑制乳腺癌干细胞 HMLER90hi 的增殖,其作用机制可能与抑制单核巨噬细胞近分泌通路的传导有关<sup>[19]</sup>。

## 2 阳和汤治疗乳腺癌的临床研究

**2.1 阳和汤改善乳腺癌患者生活质量及减轻化疗反应** 阳和汤联合化疗可改善乳腺癌患者生活质量,同时可降低化疗引起的骨髓抑制及消化道反应。王明军<sup>[20]</sup>发现阳和汤联合 CAF 方案化疗 (环磷酰胺+阿霉素+氟尿嘧啶) 与单纯化疗比较,两组治疗晚期乳腺癌的临床疗效相近,但阳和汤治疗组可提高晚期乳腺癌患者的生活质量,同时减少骨髓抑制及恶心呕吐等不良反应。此外,程培育等<sup>[21]</sup>探讨了阳和汤加减联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌患者的临床疗效,结果发现治疗组有效率和稳定率分别为 30.3%、75.8%,对照组分别为 28.1%、71.9%;同时治疗组可降低患者畏寒肢冷、食欲不振的症状,改善患者 KPS (Karnofsky Performance Status) 评分,降低肿瘤标志物癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖链抗原 153 (carbohydrate antigen 153, CA153) 表达,减轻化疗药引起的消化道反应。黄芊等<sup>[22]</sup>探讨了阳和汤减轻乳腺癌患者化疗反应的机制,发现阳和

汤联合多柔比星、环磷酰胺、多西他赛 (AC-T) 方案化疗 4 个周期后,治疗组患者血清中 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 水平高于对照组,CD8<sup>+</sup> 水平较对照组低,提示阳和汤能改善乳腺癌患者化疗期间的免疫功能。

**2.2 阳和汤对乳腺癌骨转移的作用** 乳腺癌骨转移患者在西药治疗的基础上应用加味阳和汤进行治疗,有助于增强疗效,使患者维持良好的生活质量,控制疼痛<sup>[23-25]</sup>。此外,阳和汤加减也被用于治疗乳腺癌术后上肢肿胀<sup>[26]</sup>。

应用股骨移植性人乳腺癌模型证实阳和汤有抗乳腺癌骨转移的作用。阳和汤能下调甲状旁腺激素相关蛋白 (parathyroid hormone-related protein, PTHrP)、核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL) 的含量,增加骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的含量。阳和汤抑制 RANKL/OPG 比率可能是其抑制乳腺癌骨转移的作用机制之一<sup>[27]</sup>。应用阳虚证乳腺癌骨转移裸鼠模型证实阳和汤水煎剂能在一定程度上改善裸鼠模型的生活质量,抑制骨转移,治疗骨转移引起的溶骨性骨质破坏,并能明显增加裸鼠 OPG 的表达、抑制 RANKL 的表达<sup>[28]</sup>。

## 3 单味中药抗乳腺癌的研究

目前已证实阳和汤中的部分中药及土贝母具有抗乳腺癌的作用。

**3.1 麻黄** 《神农本草经》记载麻黄能“破癥坚积聚”<sup>[29]</sup>。麻黄碱为麻黄中的主要活性成分之一。体外实验发现麻黄碱对乳腺癌 SKBR3 细胞有抑制增殖的作用,同时麻黄碱能将 SKBR3 细胞阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期。此外,麻黄碱尚具有较弱的诱导乳腺癌细胞凋亡的作用<sup>[30]</sup>。

**3.2 土贝母** 土贝母提取物能够诱导人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡<sup>[31,32]</sup>,抑制其增殖、迁移<sup>[33]</sup>。土贝母提取物对 MDA-MB-231 细胞裸鼠模型有明显的抑制作用<sup>[34]</sup>。土贝母鲜品的脂溶性成分主要为甾醇类化合物,且对多种乳腺癌细胞均有细胞毒作用<sup>[35]</sup>。鲜土贝母二氯甲烷提取物对 MDA-MB-231 裸鼠模型中肿瘤生长及肺转移的发生有一定抑制作用<sup>[36]</sup>。

土贝母皂甙是土贝母中的主要活性成分之一,土贝母皂甙对 MDA-MB-231、MCF-7 乳腺癌细胞均有生长抑制及诱导凋亡的作用<sup>[37]</sup>。此外,土贝母皂甙甲能够抑制乳腺癌细胞增殖与迁移,且附子与土贝母合用后可增加土贝母抑制增殖、迁移的作用<sup>[38]</sup>。

**3.3 鹿角胶** 鹿角胶为鹿角经水煎熬、浓缩制成的固体胶。鹿角胶的化学成分主要含有动物蛋白质,多种多样的氨基酸、多肽、激素、糖以及少量的微量元素。鹿角胶具有补血活血、壮阳、抗炎镇痛、胃黏膜保护、抗乳腺增生、防骨质疏松等作用<sup>[38]</sup>。鹿角胶有激素样的作用,能提高人体巨噬细胞的吞噬功能,提高机体非特异性免疫功能。此外,鹿角胶能够明显调节血清中孕酮、黄体生成激素、促滤泡生成激素及雌二醇的含量,改善血液流变学指标,降低乳腺增生大鼠乳房直径及乳头高度,具治疗乳腺增生的作用<sup>[39]</sup>。

**3.4 白芥子** 白芥子别名辣菜子,为十字花科植物白芥的种子。白芥子味辛,气温,无毒。入肝、脾、肺、胃、心与胞络之经。能去冷气,安五脏,逐膜膈之痰<sup>[40]</sup>。白芥子的提取物——芥子碱通过抑制成纤维细胞生长因子受体 4 (fibroblast growth factor receptor 4, FGFR4)/成纤维细胞生长因子受体底物 2 $\alpha$  (fibroblast growth factor receptor substrate 2 $\alpha$ , FRS2 $\alpha$ )-细胞外调节激酶 1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2) 通路介导的 NF- $\kappa$ B 的活性从而下调乳腺癌耐药细胞株中多药耐药蛋白 1 的表达,进而逆转乳腺癌细胞对阿霉素的耐药<sup>[41]</sup>。

#### 4 小结及展望

有关肿瘤的发生病机,多数医家重视热毒、血瘀、痰湿而忽略阳虚寒凝。《素问·阴阳应象大论》提出“阳化气,阴成形”,故阳主分化而阴主生长<sup>[42]</sup>。现代医学认为肿瘤是机体在各种致癌因素作用下,局部组织的某一个细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控,导致其克隆性异常增生而形成的新生物。恶性肿瘤的一大特点就是分化程度低,细胞增殖失去调控。因此,“阴”在肿瘤的发生发展中起到了关键作用。

宋代窦汉卿首次提出了乳腺癌病机的“阴毒论”。乳腺癌“阴毒论”认为乳腺癌的发生与人体阳虚阴盛有关。对乳腺癌的中医辨证分型发现早期乳腺癌以气滞型和血瘀型为多见,说明早期患者存在一定程度的气血功能失运,但尚未影响正气;晚期患者则以阴血虚型和阳气虚型多见,此时患者全身症状明显,表现为本虚标实、阴阳及气血的平衡失调<sup>[43]</sup>。古代中医学对乳腺癌的认识也多责之肝郁脾虚,这与现代对早期乳腺癌的辨证分型基本一致。但是,部分乳腺癌患者会表现为畏寒乏力、舌淡苔白、脉沉迟无力等阳虚寒凝的临床表现<sup>[44]</sup>。对女性乳腺癌阳虚患者的分型研究发现,脾阳虚患者所占比例较大,其次为脾肾阳虚,再者为肾阳虚<sup>[45]</sup>。

越来越多的温阳散寒方药被证实治疗恶性肿瘤效

果确切。滕文静等<sup>[46]</sup>分析了温阳法治恶性肿瘤的方剂的组方规律发现使用频次前 3 位的分别为附子、黄芪、甘草,最常用的临床有效药对为附子与干姜。附子是温阳散寒的代表中药。附子多糖能诱导白血病 HL-60 细胞向粒细胞方向分化<sup>[42]</sup>,且附子多糖对 S180 和 H22 荷瘤小鼠有明显抑瘤作用,提高荷瘤小鼠的淋巴细胞转化能力和 NK 细胞活性,诱导肿瘤细胞凋亡率<sup>[47]</sup>。张晓迪等<sup>[48]</sup>总结了温阳中药及其提取成分治疗恶性肿瘤的分子机制,发现温阳中药可以直接抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭及转移。

清代王维德认为乳岩“症与瘰、恶核相若,是阴寒结痰”,治疗上王维德主张扶阳散结,并创立阳和汤加土贝母治疗乳腺癌<sup>[6]</sup>。阳和汤可以说是乳腺癌“扶阳”思想应用于治疗乳腺癌的代表方剂。本文总结了阳和汤治疗乳腺癌的现代临床,发现阳和汤能改善乳腺癌患者生活质量及减轻化疗引起的骨髓抑制及消化道反应,并对乳腺癌骨转移患者有一定疗效。机制研究发现阳和汤能抑制乳腺癌细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移与侵袭、抑制乳腺癌干细胞等机制发挥抗乳腺癌的作用。现代研究发现阳和汤中的麻黄、鹿角胶、白芥子及土贝母均具有抗乳腺癌的作用。

后世医家也在阳和汤的基础上加减化裁治疗乳腺癌。天津医科大学的吴雄志教授创立的验方“阳和散结汤”就是由阳和汤化裁而来。“阳和散结汤”主治乳腺癌、乳腺增生等各种乳腺占位,效果确切<sup>[49]</sup>。阳和化岩汤也是在阳和汤的基础上化裁而来,由阳和汤去麻黄、姜炭,加浙贝母、莪术、山慈菇组成。阳和化岩汤主治乳腺癌前病变、乳腺癌<sup>[50]</sup>。阳和化岩汤可通过抑制 Akt 的磷酸化抑制人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER-2) 阳性乳腺癌的血管生成和转移<sup>[51]</sup>。

清末马培之注解阳和汤时曰:“乳岩乃心、肝二经,气火郁结,七情内伤之病,非阴寒结痰,阳和汤断不可服,服之是速其溃也,溃则百无一生。惟逍遥散最为稳妥,且犀黄丸内有乳香、没药、麝香,辛苦温燥,更当忌投。”<sup>[52]</sup>需要注意的是治疗乳腺癌,王维德并非单纯使用阳和汤,而是阳和汤加土贝母,这体现了温阳药物与化痰药物配伍治疗恶性肿瘤的思想。现代研究也发现温阳药物与化痰药物能协同发挥抗乳腺癌的作用。附子水提物对乳腺癌 MDA-MB-231 和 SKBR3 细胞无增殖抑制作用,但是其可增强土贝母水提物对乳腺癌细胞的增殖抑制作用。此外,附子水提物可促进乳腺癌细胞的迁移,而附子与土贝母合用时却可以增强

土贝母的迁移抑制作用<sup>[53]</sup>。笔者团队既往研究发现附子的主要成分去甲乌药碱能够增强葫芦素 B ( 栝蒌主要成分) 对乳腺癌的细胞毒作用, 机制研究发现二者能协同抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (serine/threonine kinase, AKT) 和周期蛋白依赖激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 的相互作用从而发挥抗乳腺癌的作用<sup>[54]</sup>。现代医学已经证实了乳香、没药的抗乳腺癌作用<sup>[55]</sup>, 因此单纯从药物性味判断其不能用于乳腺癌的治疗是片面的。

现代基础及临床研究虽然证实了阳和汤治疗乳腺癌的部分作用机制及疗效, 但是对于阳和汤我们仍知之甚少, 仍缺乏深入、系统的研究, 还有很多问题需要解答。阳和汤背后的组方配伍规律是什么? 到底是哪些成分在起作用? 虽然实验结果显示阳和汤可能对 ER 阴性的乳腺癌更有效, 但是阳和汤是否有选择性? 只有真正回答了这些问题, 才能精准使用阳和汤, 更好的造福患者。

#### 参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(suppl 12): 277-300.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 邱瑞瑾. 中医辨证治疗 HER-2 阳性乳腺癌的前瞻性队列研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [4] 胡蓉, 罗浪, 赵蕾, 等. 盱江名医陈自明论“乳岩”辨证思想分析[J]. 光明中医, 2015, 30(2): 250-251.
- [5] 元·窦汉卿. 疮疡经验全书 (中华医书集成·外科类 1)[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1999: 48.
- [6] 清·王维德. 外科证治全生集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 24.
- [7] 彭湃. 基于 EZH2/NF-κB 信号通路探讨阳和汤对人三阴性乳腺癌细胞增殖的影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
- [8] 郑川. 基于 PHD2/TGF-β/CAF 路径的阳和汤干预乳腺癌肺转移研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [9] 刘亚娟, 田君. 阳和汤含药血清对 MCF-7 细胞和 MDA-MB-231 细胞增殖抑制作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(2): 243-246.
- [10] 黄芊, 张扶莉, 李雪莲, 等. 阳和汤对人乳腺癌 MCF-7 细胞及其 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 四川中医, 2019, 37(2): 51-54.
- [11] 窦建卫, 黄芊, 赵天一, 等. 阳和汤对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 NF-κB、IL-8 表达的影响[J]. 四川中医, 2017, 36(2): 48-51.
- [12] 李康乐, 彭湃, 张欣萌, 等. 阳和汤对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡的影响[J]. 四川中医, 2018, 36(12): 44-46.
- [13] 黄芊, 张扶莉, 李雪莲, 等. 阳和汤对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞增殖、凋亡及其 Akt/mTOR 信号通路的影响[J]. 陕西中医, 2018, 39(11): 11-14.
- [14] 肖玉洁, 王婷, 陈州华, 等. 阳和汤含药血清对缺氧乳腺癌干细胞 MDA-MB-231 增殖的抑制作用及其机制[J]. 中南药学, 2019, 17(8): 1219-1223.
- [15] 刘颖颖, 窦建卫, 李高彪, 等. 阳和汤含药血清对乳腺癌 MCF-7 细胞 iNOS、COX-2 及 NF-κB 表达的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(2): 173-176.
- [16] 冯磊. 阳和汤对阳虚证乳腺癌的抑制作用及相关机制的实验研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [17] Mao D, Feng L, Gong H. The Antitumor and Immunomodulatory Effect of Yanghe Decoction in Breast Cancer Is Related to the Modulation of the JAK/STAT Signaling Pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 1-9.
- [18] 张欣萌. 基于 c-Met/NF-κB/CXCL1 信号通路研究阳和汤抑制人乳腺癌细胞迁移与侵袭的机制[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2018.
- [19] 叶凯, 何芬莉, 杨小娟, 等. 阳和汤含药血清对乳腺癌干细胞增殖的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(1): 49-52.
- [20] 王明军. 阳和汤联合化疗治疗晚期乳腺癌 30 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(9): 110-111.
- [21] 程培育, 王皓, 韩冬, 等. 温阳化痰法联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3128-3131.
- [22] 黄芊, 杨小娟, 叶凯, 等. 阳和汤对乳腺癌化疗患者免疫功能指标水平的影响[J]. 中医临床研究, 2019, 11(6): 100-102.
- [23] 张理卓. 加味阳和汤治疗乳腺癌骨转移的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(27): 164-165.
- [24] 李阳, 黄立中, 龚辉, 等. 加味阳和汤治疗乳腺癌骨转移的临床观察[J]. 中南药学, 2015, 13(10): 1105-1108.
- [25] 孟祥悦. 加味阳和汤治疗乳腺癌骨转移的临床疗效[J]. 中外医疗, 2017, 36(26): 159-161.
- [26] 陈英, 张松卿, 吴仲玖, 等. 阳和汤加味治疗乳房疾病验案 2 则[J]. 浙江中医杂志, 2005, 40(2): 38.
- [27] 田莎, 王云丹, 黄立中, 等. 阳和汤对裸鼠移植性乳腺癌骨转移模型作用机制的探讨[J]. 湖南中医药大学学报, 2012, 32(7): 27-30.
- [28] 冯磊, 毛丹, 陈州华, 等. 基于 RANK/RANKL/OPG 系统探讨阳和汤对阳虚证乳腺癌骨转移裸鼠模型的影响[J]. 北京中医药, 2017, 36(1): 28-33.

- [29] 顾观光辑, 杨鹏举校注. 神农本草经[M]. 北京: 学苑出版社, 2007: 148.
- [30] 吴雄志, 曹蕊, 陈丹, 等. 温阳解表与温中散寒中药麻黄和天仙子抗肿瘤作用机理研究[A]. 中华中医药学会. 发挥中医优势, 注重转化医学——2013 年全国中医肿瘤学术年会论文汇编[C]. 北京: 中华中医药学会, 2013: 11.
- [31] Hu M, Zhao M, An C, et al. Real-time imaging of apoptosis induction of human breast cancer cells by the traditional Chinese medicinal herb Tubeimu [J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(7): 2509–2514.
- [32] 胡明昕, 安超, 李泉旺, 等. 中药土贝母诱导人乳腺癌细胞凋亡的实时成像[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(7): 1810–1814.
- [33] Liang J, Chen D. Research progress on synergetic effects of Fuzi (*Radix Aconiti Lateralis Preparata*) and Tubeimu (*Rhizoma Bolbostemmatidis*)/Gualou (*Trichosanthes kirilowii Maxim*) [J]. *Drug Combin Ther*, 2019, 1(1): 9–18.
- [34] 安超, 杨萌, 胡明昕, 等. 土贝母提取物对人乳腺癌 MDA-MB-231-GFP 裸鼠模型的抗肿瘤作用评价[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(2): 390–393, 287.
- [35] 刘永刚. 土贝母鲜品脂溶性提取物体外抗乳腺癌细胞活性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(4): 768–769.
- [36] 鲍伟倩, 王婧筱, 安超, 等. 鲜土贝母二氯甲烷提取物对人乳腺癌 MDA—MB-231-GFP 裸鼠肿瘤生长及肺转移的抑制作用[J]. *中医药导报*, 2017, 23(23): 18–21.
- [37] 安超, 胡明昕, 傅延龄, 等. 土贝母皂苷对转染绿色荧光蛋白基因人乳腺癌细胞 MDA-MB-231(GFP)、MCF-7(GFP) 的作用[J]. *中医杂志*, 2014, 55(13): 1136–1138.
- [38] 鲍悦, 高久堂, 孙佳明, 等. 中药鹿角胶的研究进展[J]. *吉林中医药*, 2016, 36(2): 173–175.
- [39] 林贺, 律广富, 田文婷, 等. 鹿角胶抗乳腺增生的作用研究[J]. *吉林中医药*, 2013, 33(2): 169–171.
- [40] 明·陈士铎. 本草新编[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 231.
- [41] Guo Y, Ding Y, Zhang T, et al. Sinapine reverses multi-drug resistance in MCF-7/dox cancer cells by downregulating FGFR4/FRS2 alpha-ERK1/2 pathway-mediated NF-kappa B activation [J]. *Phyto-medicine*, 2016, 23(3): 267–273.
- [42] 吴雄志. 温阳散寒法治疗恶性肿瘤的机理研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2001.
- [43] 张瑾, 吴咸中, 李特. 乳腺癌中西医结合辨证分型研究[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2001, 7(1): 14–16.
- [44] 吴雄志, 陈丹. 温阳散寒药治疗恶性肿瘤机理研究进展[J]. *中医研究*, 2004, 17(6): 53–54.
- [45] 刘学武. 女性乳腺癌的阳虚证候特点研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [46] 滕文静, 李洪林, 李雁. 基于扶正抗癌理论的温阳散寒中药抗肺癌作用初探[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 347–352.
- [47] 董兰凤, 刘京生, 苗智慧, 等. 附子多糖对 H22 和 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2003, 9(9): 14–17.
- [48] 张晓迪, 李湧健. 温阳法治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(6): 55–57.
- [49] 成艳丽. 吴门验方“阳和散结汤”治疗乳腺癌理论浅析[J]. *经典中医研究杂志*, 2018, 1(1): 9–12.
- [50] 李静蔚, 刘晓菲, 陈宏志, 等. 阳和化岩汤对大鼠乳腺癌癌前病变的抑制及 ki67 表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(8): 970–975.
- [51] Jian H, Ziqi J, Hongxu Z, et al. Antiestrogenic activity of the Xi-Huang Formula for breast cancer by targeting the estrogen receptor  $\alpha$  [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(6): 2199–2215.
- [52] 清·王德维著. 清·马培之注. 外科全生集[OL]. <http://www.zysj.com.cn/lilunshuji/waikequanshengji/794-12-7.html#hi-151239> [2019-11-23].
- [53] Dan C, Rui C, Jinghua H, et al. Synergetic effects of aqueous extracts of Fuzi (*Radix Aconiti Lateralis Preparata*) and Tubeimu (*Rhizoma Bolbostemmatidis*) on MDA-MB-231 and SKBR3 cells [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(1): 113–124.
- [54] Jin ZQ, Hao J, Yang X, et al. Higenamine enhances the antitumor effects of cucurbitacin B in breast cancer by inhibiting the interaction of AKT and CDK2[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(4): 2127–2136.
- [55] Liu XF, Li JW, Chen HZ, et al. Yanghe Huayan Decoction inhibit the capability of trans-endothelium and angiogenesis of HER2<sup>+</sup> breast cancer via pAkt signaling[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(2): 1–9.

(收稿: 2019-11-23 在线: 2020-09-28)

责任编辑: 赵芳芳