

# 丹参及其有效成分治疗乳腺癌作用机制的研究进展

卢迪 赵丕文 赵笛 杨阳 石丹宁

【摘要】 丹参中含有多种抗乳腺癌的有效成分,其治疗乳腺癌的作用机理成为近年的研究热点。近年来研究表明,丹参有效成分可多靶点、多途径抑制乳腺癌细胞生长增殖,促进细胞凋亡,其作用机制与增殖、凋亡信号传导通路密切相关;丹参在抑制肿瘤迁移和耐药逆转方面也能发挥有效作用。在临床应用中,丹参在改善乳腺癌患者的临床症状和术后并发症、减轻化疗带来的不良反应等方面有显著疗效。

【关键词】 丹参; 细胞增殖; 细胞凋亡; 肿瘤转移; 耐药逆转; 临床应用

【中图分类号】 R285 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.09.036

**Research progress on the mechanism of salvia miltiorrhiza and its active ingredients in the treatment of breast cancer** LU Di, ZHAO Piwen, ZHAO Di, et al. School of Life Science, Beijing

University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: ZHAO Piwen, E-mail: pwzhao@263.net

【Abstract】 A variety of components in salvia miltiorrhiza are effective in treating breast cancer and its mechanism has become a hot research topic in recent years. Research in recent years showed that

---

基金项目: 国家自然科学基金(81673764)

作者单位: 100029 北京中医药大学生命科学院[卢迪(硕士研究生)、赵丕文、赵笛(硕士研究生)、杨阳(硕士研究生)、石丹宁(硕士研究生)]

作者简介: 卢迪(1992-),女,2015级在读硕士研究生。研究方向: 中药治疗妇科肿瘤的作用机制。E-mail: ludi324@163.com

通信作者: 赵丕文(1967-),女,博士,教授,硕士生导师。研究方向: 妇科常用中药的作用机制。E-mail: pwzhao@263.net

effective components in salvia miltiorrhiza could inhibit growth and proliferation of breast cancer cells and promote cell apoptosis by various ways. The mechanism of action is closely related to the signal pathways of cell proliferation and apoptosis. Salvia miltiorrhiza also played an effective role in inhibiting tumor metastasis and reversal of drug resistance. In clinical application, salvia miltiorrhiza has great advantages in improving clinical symptoms, postoperative complications and adverse reactions after chemotherapy of breast cancer patients.

**【Keywords】** Salvia miltiorrhiza; Cell proliferation; Cell apoptosis; Tumor metastasis; Reversal of drug resistance; Clinical application

国家癌症中心根据中国 2009 ~ 2011 年的肿瘤登记数据预估了 2015 年癌症发病情况,结果表明女性中乳腺癌发病率最高,占有女性癌症的 15%,死亡率也明显上升,是 45 岁以下女性最主要的死亡原因<sup>[1]</sup>。丹参(salvia miltiorrhiza)为唇形科植物,其干燥根和根茎可入药,味苦微寒,归心、肝经,功效:活血祛瘀,通经止痛,清心除烦等。丹参主要分为水溶性成分和脂溶性成分两大类,脂溶性成分包括丹参酮 I、丹参酮 II A(Tanshinone II A)、隐丹参酮等,水溶性成分包括丹参素、丹参酮 II A 磺酸钠等,丹参类有效成分尤其是丹参酮 II A 抗肿瘤活性已被多项基础和临床研究证实。本文对近年来丹参抗乳腺癌的研究成果进行综述。

## 1 丹参与乳腺癌细胞增殖的关系

在肿瘤的发生发展过程中,肿瘤细胞增殖信号转导通路的改变是多成分、多环节的,从信号的发放、接受、信号在细胞内的传递,直至作用靶蛋白出现效应的信号通讯中的任何一个环节失控,都会出现细胞增殖失控。丹参的多种有效成分可通过影响增殖信号转导通路,发挥抗乳腺癌的靶向作用。

### 1.1 对雌激素受体介导的细胞增殖相关信号通路的影响

雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌是临床常见的类型,雌激素在细胞核中与雌激素受体  $\alpha$  亚型 ER- $\alpha$  和雌激素受体  $\beta$  亚型 ER- $\beta$  结合,受体激活后形成同源或异源二聚体,一些共同调节因子与之形成复合物,复合物与 ER 反应元件结合启动转录,引起慢基因组效应,可引起细胞增殖和分化的异常。赵丕文等<sup>[2-3]</sup>研究发现丹参酮 I 和丹参酮 II A 这两种活性成分均具有植物雌激素样作用,并通过 ER 受体途径来实现对 ER 阳性受体 MCF-7 乳腺癌细胞的增殖抑制,其中丹参酮 II A 的抗雌激素作用是通过 ER- $\alpha$ /ER- $\beta$  比值的调节来发挥抑制癌细胞增殖的效应,对 ER- $\alpha$  阳性细胞作

用更明显。

近年来研究发现, G 蛋白偶联雌激素受体(G protein-coupled receptor, GPER)作为膜性受体,能介导雌激素快速非基因组效应或者间接参与基因转录的调控,影响下游效应分子在相应的靶组织中发挥其影响细胞周期进程或导致细胞增殖的作用,成为肿瘤治疗的新靶点。臧金凤<sup>[4]</sup>研究结果表明一定浓度的丹参酮 II A 可降低乳腺癌 T47D 细胞增殖指数,使 GPER、磷酸化-细胞外信号调节激酶(p-ERK)和 cyclinD 蛋白的表达水平显著降低,通过 GPER-ERK 途径抑制乳腺癌 T47D 细胞增殖。Binai 等<sup>[5]</sup>研究发现雌激素能激活信号转导及转录激活因子-3(STAT3), GPER/IL-6/STAT3 信号通路介导了雌激素对细胞增殖的调控作用<sup>[6]</sup>,并为肿瘤细胞的生长提供了炎性微环境。易长胜等<sup>[7]</sup>研究发现,丹参素对 STAT3 相对启动子活性的抑制表现为剂量依赖性, Western blot 检测发现丹参素可以抑制 STAT3 的磷酸化激活,降低 p-STAT3 蛋白表达,这可能是丹参素发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用机制之一。

从上述研究结果可以发现,乳腺癌等妇科肿瘤疾病的发生发展与雌激素密切相关,丹参及其有效成分有植物雌激素样作用,可以影响雌激素受体通道,发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用。

### 1.2 对 MDM2-p53 信号通路的影响

MDM2-p53 信号通路是 p53 基因网络中的重要通路, Vogelstein 等<sup>[8]</sup>发现,该信号通路中任何一个基因结构或功能的改变都能导致肿瘤的发生、发展。抑癌基因 p53 的失活或突变对肿瘤形成和增殖有重要作用,人类乳腺癌中 p53 的突变率为 50% ~ 70%<sup>[9]</sup>。另有研究表明,丹参酮 II 可能通过下调突变型 p53 蛋白的表达抑制乳腺癌细胞的增殖<sup>[10]</sup>。Cheng H 等<sup>[11]</sup>通过 Meta 分析发现亚洲人癌基因 MDM2 的多态性与乳腺癌的发生风险显著相关。MDM2 与 p53 之间存在自动调节的负反馈调节环,

以维持机体内环境的稳态,而 p53、MDM2 之间的失衡,如 MDM2 的上调和 p53 的失活、突变,将导致细胞增殖异常,诱发肿瘤<sup>[12]</sup>。中医认为气滞血瘀是乳腺癌主要的发病机制,刘永惠等<sup>[9]</sup>对血瘀证裸鼠进行乳腺癌细胞株 MDA-MB-231s 体内种植,经对照实验发现丹参酮能显著抑制裸鼠血清中突变型 p53 基因和 MDM2 基因的表达,这可能是丹参酮发挥抗肿瘤生长的机制之一。

## 2 丹参与乳腺癌细胞凋亡的关系

### 2.1 对乳腺癌细胞凋亡的影响

细胞凋亡是细胞在一定的生理或病理条件下,由多基因、多通路参与和调控的,引起细胞自身预设的自主性死亡程序启动而诱导细胞死亡的过程,将出现细胞体积缩小、细胞膜重构、细胞质膜出泡、核染色质缩合、DNA 碎裂等凋亡细胞的特征性改变。张欣等<sup>[10]</sup>研究发现,丹参酮 II A 作用后,乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞株裸鼠模型体内凋亡分数与对照组及他莫西芬组相比均显著升高,丹参酮 II A 可通过下调抗凋亡基因 bcl-2 蛋白表达诱导 MCF-7、MDA-MB-231 细胞凋亡。周瑞芳<sup>[13]</sup>研究也表明丹参可诱导 MDA-MB-231 和 MCF-7 细胞凋亡,在生理剂量  $E_2(1 \times 10^{-9} \text{ mol/L})$  环境下,一定剂量的丹参注射液可诱导 MCF-7 细胞凋亡,但不影响其细胞周期;MDA-MB-231 细胞在丹参注射液高、中、低实验剂量下均可出现典型的凋亡细胞群,凋亡率较高。

### 2.2 影响乳腺癌细胞凋亡的信号转导通道

MAPK 通路是蛋白激酶偶联受体介导的信号转导通路,其异常活化可引起细胞异常增殖和肿瘤发生。Yan MY 等<sup>[14]</sup>用丹参酮 II A 处理乳腺癌 BT-20 细胞后,发现细胞中的 p-JNK、磷酸化-p38、caspase-12、生长抑制与 DNA 损伤基因 153 (GADD153) 及促凋亡基因 Bax 的表达上调,而 Bcl-xl、p-ERK 表达下调,细胞发生凋亡,提示丹参酮 II A 促进细胞凋亡可能是通过 MAPK 信号转导通路而实现。近年来研究证明,乳腺癌中 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的活化达 70%<sup>[15]</sup>,其信号通路的异常在乳腺癌的发生、发展中有重要作用,Akt 通过磷酸化促凋亡基因 Bad 可抑制细胞凋亡。王丽<sup>[16]</sup>实验研究发现,不同浓度丹参酮 I 作用人乳腺癌 MCF-7 细胞和 MDA-MB-453 细胞 48 小时后,细胞内 p-Akt 蛋白和 p-PI3K 蛋白表达量随着丹参酮 I

浓度的增加将显著下降,而 Bad、Caspase-9 和 Caspase-3 等促凋亡蛋白表达量随药物浓度的增加而显著增加,提示丹参酮 I 促进细胞凋亡可能是通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路实现的。上述研究表明,丹参有效成分可通过影响凋亡信号通路中多种关键蛋白的表达水平发挥促乳腺癌细胞凋亡的作用。

### 2.3 联合用药对乳腺癌细胞凋亡的影响

刘静等<sup>[17]</sup>研究发现 5-氟尿嘧啶(5-FU)可抑制乳腺癌 MCF-7 细胞生长,阻滞细胞周期于 S 期,并可下调 bcl-2 蛋白表达,诱导细胞凋亡。翟凤钰等<sup>[18]</sup>将实验组分为 5-FU 组、丹参酮 II A 单药组和联合用药组,作用于 MCF-7 细胞 48 小时后,均可观察到细胞阻滞于  $G_0/G_1$  期,且出现凋亡峰,但联合用药组凋亡率增高更显著,表现为 bcl-2 随药物浓度增加表达显著降低,而 bax 促凋亡基因表达显著升高,表明联合用药促进乳腺癌细胞凋亡的效果更显著,其具体作用机制仍需进一步研究。

## 3 丹参对乳腺癌细胞侵袭转移的影响

### 3.1 对乳腺癌细胞血管生成的影响

肿瘤的增殖、浸润和转移与血管生成密切相关,肿瘤血管的生成为肿瘤生长提供必需的营养及侵袭路径。高丽等<sup>[19]</sup>研究表明,丹参酮 II A 能抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的体外血管生成拟态的形成,抑制肿瘤细胞血管内皮生长因子(VEGF) mRNA 表达。Xu CL 等<sup>[20]</sup>研究发现,丹参酮 II A 抑制肿瘤血管生成的作用主要体现在内皮细胞的分化阶段,对新生血管的生成有良好的抑制作用,如可抑制 VEGF、原癌基因 c-Myc 及乏氧诱导因子(HIF-1 $\alpha$ )等血管生成相关基因的表达,但对新生牛主动脉内皮细胞(NCAEC)增殖没有影响。

### 3.2 对乳腺癌细胞侵袭和转移的影响

肿瘤的侵袭和转移是引起癌症病情恶化和病人死亡的重要原因,近年研究表明,丹参有效成分在抑制乳腺癌细胞侵袭、迁移方面有一定疗效。朱智杰等<sup>[21]</sup>通过隐丹参酮体外实验和斑马鱼体内肿瘤转移模型考察发现,隐丹参酮对 MDA-MB-231 细胞在体内外均有抑制转移作用,在体内可减少乳腺癌细胞远端转移的数目,且呈现剂量依赖性。CD44 作为细胞跨膜糖蛋白,已有大量报道表明其可发挥异质性黏附,在肿瘤细胞侵袭转移中起促进作用,王跃华等<sup>[22]</sup>最新研究发现,丹参酮 II A 对 MDA-



MB-435s 人乳腺癌细胞株有毒杀能力,并呈剂量和时间依赖性,且 CD44 的分解随着丹参酮 II A 作用时间的延长而增加,从而降低了癌细胞迁移的能力。鸟嘌呤核苷酸交换蛋白 100 (ARFGEP100) 参与调控与细胞迁移相关的细胞-基质黏附以及细胞骨架重构,侵袭性乳腺癌细胞中 EGFR-ARFGEP100 过表达使乳腺癌细胞获得恶性表型,而一定浓度的丹参酮 II A 能够显著降低 GEP100 表达的活性,抑制乳腺癌转移<sup>[23]</sup>。此外,细胞自噬与肿瘤发生、转移关系密切<sup>[24]</sup>,是近些年研究的热点。Beclin1 是自噬起始的重要调节基因,自噬相关蛋白 LC3-I 经加工和修饰后形成 LC3-II,可作为自噬检测指标,全军利等<sup>[25]</sup>经过对照试验发现,隐丹参酮可通过诱导 Beclin1 表达增加和 LC3-I 向 LC3-II 转化增强,促进乳腺癌 DA-MB-231 细胞自噬,进而抑制细胞侵袭和转移的能力,这可能是隐丹参酮抑制肿瘤侵袭转移的机制之一。

#### 4 丹参的耐药逆转性

据报道,约 90% 的乳腺癌患者化疗失败归因于药物耐药,尤其是多药耐药一直是治疗乳腺癌的障碍。乳腺癌耐药蛋白 BCRP/ABCG2 表达上调后可以特异性识别和转运多种化疗药物,比如甲氨蝶呤、喜树碱等,在导致肿瘤细胞产生耐药性方面扮演重要角色<sup>[26]</sup>。敬静等<sup>[27]</sup>研究发现丹参酮 II 作用于 ER 阴性乳腺癌细胞 72 小时后,BCRP/ABCG2 mRNA 表达减少,表明丹参酮 II A 可能通过下调 BCRP/ABCG2 基因表达来发挥逆转 ER 阴性乳腺癌细胞耐药性的作用。有研究发现,缺氧环境下肿瘤细胞对放疗、化疗的耐受性增强,丹参酮 II A 可通过下调 HIF-1 $\alpha$  表达来逆转缺氧诱导的细胞耐药,但 HIF-1 $\alpha$  沉默可抑制丹参酮 II A 的耐药逆转作用<sup>[28]</sup>。肿瘤细胞中常见细胞周期素依赖性激酶 CDK 的过表达,当与同样过表达的特异性磷酸酶 CDC25A 相互作用并磷酸化后,会影响肿瘤细胞对化疗药物的敏感性<sup>[29]</sup>,潘登等<sup>[30]</sup>研究表明,丹参酮 II A 联合多柔比星 ADM 或者顺铂 DDP 用药可以抑制 CDC25A 和 CDKmRNA 表达的下降,有逆转恶性肿瘤多耐药性的作用。

#### 5 丹参在乳腺癌治疗中的临床应用

据统计,活血药丹参在 1362 个抗癌中药经方、验方应用频率前 60 位药物排序中位列第 4,应用频

率达到 8.7%<sup>[31]</sup>。复方丹参滴丸具有活血化瘀,理气止痛之功效,肖锋等<sup>[32]</sup>将 80 例左侧乳腺癌术后患者随机分为治疗组和对照组,治疗组从放疗开始至结束口服复方丹参滴丸,观察其预防左侧乳腺癌放射性心脏病的临床疗效,结果显示治疗组心电图异常率和血肌钙蛋白水平均显著低于对照组,说明复方丹参滴丸对放射性心脏病有一定的预防和保护作用。多西他赛是乳腺癌的化疗用药之一,宋玮等<sup>[33]</sup>对丹参联合多西他赛治疗 60 例确诊乳腺癌患者的临床疗效进行统计,发现联合治疗组患者关节肌肉疼痛、恶心呕吐症状显著减轻,白细胞减少数量、心率改变程度和脱发发生率均显著降低 ( $P < 0.05$ ),说明丹参联合化疗用药可减轻化疗不良反应。观察黄芪多糖联合丹参酮应用对 40 例中晚期乳腺癌化疗的影响,结果发现联合化疗能增强化疗的效果,提高患者的生存质量<sup>[34]</sup>。手术切除术是乳腺癌根治术之一,但老年患者皮瓣坏死是其术后常见并发症之一,吴祖培等<sup>[35]</sup>对临床 98 例 65 岁以上乳腺癌患者乳癌术后应用丹参注射剂预防皮瓣坏死的研究发现,术后使用丹参注射剂能显著降低老年乳腺癌患者皮瓣坏死的发生率及程度。丹参在减轻乳腺癌术后并发症、改善临床症状方面有显著优势,若要在临床普及应用,仍需要大量重复的临床药理实验结果提供支持。

#### 6 结语

综上所述,在临床应用中,丹参及其有效成分表现出了有效的抗肿瘤作用。作为妇科常用的活血调经药物,随着近年来国内外学者对其有效成分分子作用机理的深入研究,丹参通过多靶点、多途径抑制乳腺癌细胞增殖、促进乳腺癌细胞凋亡的机制已被揭示;丹参在抑制乳腺癌细胞迁移和耐药逆转方面的优势也非常突出,但在此方面的分子作用途径仍需要重复的、更加深入的基础和临床实验来证明。相信随着基础和临床研究的深入,丹参在临床上必将能开拓更广阔的应用前景。

#### 参 考 文 献

- [1] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer Statistics in China 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 赵丕文,牛建昭,王继峰,等. 6 种中药活性成分植物雌激素作用的比较研究[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(24): 1853-1855.
- [3] 赵丕文,牛建昭,王继峰,等. 丹参酮 II A 抗乳腺癌细胞增殖

- 作用研究[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(7): 903-906.
- [4] 臧金凤. ER 介导丹参酮 II A 抗妇科肿瘤作用机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [5] Binai NA, Damert A, Carra G, et al. Expression of estrogen receptor alpha increases leptin-induced STAT3 activity in breast cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(1): 55-66.
- [6] 王健, 徐杰, 安雪青, 等. 雌激素活化 GPER 介导的 IL-6/STAT3 通路促进乳腺癌细胞 SKBR-3 增殖作用[J]. 第三军医大学学报, 2015, 2(3): 340-345.
- [7] 易长胜, 廖坤, 余良忠, 等. 丹参素对乳腺癌 MCF-7 细胞株增殖影响及其分子机制[J]. 福建医药杂志, 2015, 37(5): 56-58.
- [8] Vogelstein B, Lane D, Levine AJ, et al. Surfing the p53 network [J]. *Nature*, 2000, (408): 307-310.
- [9] 刘永惠, 郭少贤, 常靖, 等. 丹参酮对血瘀证乳腺癌 p53 基因、mdm2 基因表达的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(12): 1666-1667.
- [10] 张欣, 张蒲蓉, 陈洁, 等. 丹参酮 II A 对乳腺癌抑制作用的体内实验研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(1): 62-67.
- [11] Cheng H, Ma B, Jiang R, et al. Individual and combined effects of MDM2 SNP309 and TP53 Arg72Pro on breast cancer risk: an updated meta-analysis [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(9): 9265.
- [12] 张梦怡, 陈鹰, 樊荣丹, 等. 抑癌基因 p53、癌基因 MDM2 与乳腺癌关系的研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(29): 2770.
- [13] 周端芳. PE 相关中药黄芪、丹参对人乳腺癌 MCF-7、MDA-MB-231 细胞增殖凋亡的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [14] Yan MY, Chien SY, Kuo SJ, et al. Tanshinone II A inhibits BT-20 human breast cancer cell proliferation through increasing caspase12, GADD153 and phosphor-p38 protein expression[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(5): 855-863.
- [15] Cmmoro A, Blanoc-Aparicio C, Renner O, et al. The PTEN/PI3K/Akt signaling pathway in cancer, therapeutic implications [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(3): 187-198.
- [16] 王丽. 丹参酮 I 对人乳腺癌细胞的抑制作用及对 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [17] 刘静, 赵浩亮. 1,25 二羟维生素 D3 与 5-氟尿嘧啶对乳腺癌细胞生长及凋亡的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(5): 535-537.
- [18] 翟凤钰, 李修伟, 漆起贵, 等. 丹参酮 II A 联合 5-Fu 诱导人乳腺癌细胞系 MCF-7 凋亡的影响[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(6): 653-655.
- [19] 高丽, 徐长亮, 何赞锦, 等. 丹参酮 II A 对乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 体外血管生成拟态的抑制作用[J]. 药学与临床研究, 2011, 19(4): 315-317.
- [20] Xu CL, Xi T. Anti-migration and anti-angiogenic effectsoftanshinone II A on breast cancer cell MDA-MB-435[J]. *J China Pharm Univ*, 2009, 40(6): 565-570.
- [21] 朱智杰, 刘兆国, 周梁, 等. 隐丹参酮对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 转移的影响及其分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11): 161-164.
- [22] 王跃华, 郭章雄, 朱志斌, 等. 丹参酮 II A 抑制乳腺癌细胞转移的机制[J]. 黑龙江医学, 2015, 39(11): 1209-1212.
- [23] 翁时秋, 王小云, 丁志云, 等. 丹参酮 II A 抑制乳腺癌转移相关基因 GEPI00 表达的实验研究[J]. 江苏中医药, 2011, 43(12): 80-81.
- [24] 李晓婷, 张晓鹏. 细胞自噬在肿瘤发生、转移与治疗中的作用[J]. 当代医学, 2011, 17(9): 13-14.
- [25] 全军利, 贺文兴, 吴斯敏, 等. 隐丹参酮对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞自噬和侵袭迁移的影响[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(1): 23-26.
- [26] Pan TL, Wang PW, Huang YC, et al. Proteomic analysis reveals tanshinone II A enhances apoptosis of advanced cervix carcinoma CaSki cells through mitochondria in trinsic and endoplasmic reticulum stress pathways[J]. *Proteomics*, 2013, (13): 3411-3423.
- [27] 敬静, 郑鸿, 王静, 等. 丹参酮 II A 对人 ER 阴性乳腺癌细胞的生长抑制和多耐药逆转作用[J]. 四川大学学报(医学版), 2007, 38(3): 391-395.
- [28] FuP, DuF, Chen W, et al. Tanshinone II A blocks epithelial mesenchymal transition through HIF-1 $\alpha$  downregulation, reversing hypoxia-induced chemotherapy resistance in breast cancer cell lines[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(6): 2561-2568.
- [29] Jiao JW, Wen F. Tanshinone II A acts via p38 MAPK to induce apoptosis and the down-regulation of ERCC1 and long-resistance protein in cisplatin-resistant ovarian cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(1): 781.
- [30] 潘登, 陈可和. 丹参酮 II A 逆转多药耐药的体外效应研究[J]. 中国药房, 2015, 26(25): 3488-3489.
- [31] 张伟伟. 丹参素对黑色素瘤细胞粘附和侵袭生物学行为的影响及其机理研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [32] 肖锋, 肖茂良, 唐友斌, 等. 复方丹参滴丸预防左侧乳腺癌患者放射性心脏病的临床观察[J]. 中外健康文摘, 2014, (20): 140.
- [33] 宋玮, 甄林林. 多西他赛联合中药丹参治疗乳腺癌临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(8): 1703-1704.
- [34] 张敬涛. 黄芪多糖合丹参酮对 40 例中晚期乳腺癌化疗的影响[J]. 中国药物经济学, 2013, (5): 293-298.
- [35] 吴祖培, 罗金珠, 陈宇宁, 等. 丹参注射剂预防老年乳腺癌术后皮瓣坏死的研究[J]. 今日医药, 2009, 19(10): 38-40.

(收稿日期: 2016-11-14)

(本文编辑: 王馨瑶)