

人参炔醇在治疗癌症方面的研究进展

朱元虎¹, 陈俊杰¹, 姚安彤², 李 玉³, 高 洋², 来路皓^{4*}

¹济宁医学院第二临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院中西医结合学院, 山东 济宁

³潍坊医学院护理学院, 山东 潍坊

⁴济宁医学院协同创新中心, 山东 济宁

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月14日

摘 要

已有研究表明, 人参炔醇有诸多药理作用, 如抗癌、降压、抗炎、抗抑郁、神经细胞保护、预防动脉粥样硬化等作用, 且在抗癌方面发挥着极其重要的作用。本文旨在阐述人参炔醇在胰腺癌、肺癌及乳腺癌中的作用机制和研究进展。

关键词

人参炔醇, 胰腺癌, 肺癌, 乳腺癌

Research Progress of Panaxynol in the Treatment of Cancer

Yuanhu Zhu¹, Junjie Chen¹, Antong Yao², Yu Li³, Yang Gao², Luhao Lai^{4*}

¹Second Clinical Medical School, Jining Medical University, Jining Shandong

²College of Integrative Chinese and Western Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

³School of Nursing, Weifang Medical University, Weifang Shandong

⁴Collaborative Innovation Center, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Aug. 12th, 2023; accepted: Sep. 6th, 2023; published: Sep. 14th, 2023

Abstract

Studies have shown that panaxynol has many pharmacological effects, such as anti-cancer, anti-hypertensive, anti-inflammatory, anti-depression, nerve cell protection, prevention of atheros-

*通讯作者。

文章引用: 朱元虎, 陈俊杰, 姚安彤, 李玉, 高洋, 来路皓. 人参炔醇在治疗癌症方面的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14445-14450. DOI: 10.12677/acm.2023.1392022

clerosis and other effects, and plays an extremely important role in anti-cancer. This article aims to review the mechanism and research progress of panaxynol in pancreatic cancer, lung cancer and breast cancer.

Keywords

Panaxynol, Pancreatic Cancer, Lung Cancer, Breast Cancer

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人参炔醇(Panaxynol, PAL)又名镰叶芹醇[1] [2] [3] [4], 属于聚乙炔醇类化合物, 主要分布于伞形科、五加科、木犀科、桔梗科、菊科、海桐花科等[5]。现如今用于研究的人参炔醇大多数是从五加科植物, 如三七和人参等中提取。据历史记载, 人参炔醇含量高的植物用于临床疾病治疗已有很长一段时间。

研究发现, 人参炔醇具有抗癌、抑菌、镇痛、抗凝血、降血压、神经细胞营养保护和预防动脉粥样硬化等多种药理作用[6]。王泽剑[7]等研究证实三七中的主要抗肿瘤成分人参炔醇能通过活化细胞内 cAMP、PKC 通路、蛋白激酶系统实现对 HL-60 细胞的诱导分化。Park [8]等给小鼠注射人参炔醇后显著延长小鼠的凝血时间和出血时间, 提示人参炔醇具有抗凝血作用。Tanaka [9]等给醋酸致扭体的小鼠注射人参炔醇, 发现可降低小鼠扭体反应的次数。又采用温热镇痛法和热板法对人参炔醇做镇痛试验, 结果表明其作用保持的时间比镇痛定长, 说明提高了温热痛阈, 从而认为人参炔醇具有较强的止痛、镇静作用。Wang [10]等研究表明人参炔醇可以促进 PC12 细胞突触生长, 对神经细胞具有营养和保护作用。

2. 人参炔醇对胰腺癌的作用

胰腺癌是全球排名第 12 的常见恶性肿瘤, 也是癌症死亡的 7 大原因之一。研究发现其 5 年生存率仅为 10% [11]。在过去 25 年里, 胰腺癌的全球趋势增长了 1 倍, 现阶段胰腺癌已在 130 多个国家中排在各种癌症死亡的前 10 位[12]。在中国, 胰腺癌的 5 年的生存率为 9.9%。随着人口增长、老龄化进程加速及西方化生活方式的普及, 胰腺癌的发病率预计在未来几年将持续攀升[13]。如此严重的情况与胰腺癌具有高度侵袭性和转移性密不可分[11]。致使大多数胰腺癌患者确诊时已处于晚期, 同时因对放疗化疗表现出广泛耐受性, 对免疫治疗表现出不敏感性, 所以治疗效果不佳, 预后极差。对此寻求新的治疗措施, 以期在扼杀肿瘤细胞的同时保护正常活性的胰腺细胞, 使胰腺的功能在消灭肿瘤后能恢复正常。目前疗效强、伤害小的治疗方法及相对应的药物仍在寻求中, 而人参炔醇已被证实有治疗胰腺癌的作用。

2.1. 人参炔醇单用治疗胰腺癌的研究

2.1.1. 人参炔醇对胰腺癌迁移及侵袭的影响

人参炔醇通过抑制胰腺癌干细胞的上皮间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程抑制其迁移和侵袭能力。胰腺癌具有高度侵袭性和转移性, 因此抑制侵袭及转移是治疗胰腺癌的一种重要的治疗手段。王颖[14]等通过 Transwell 迁移实验发现 32 $\mu\text{g/ml}$ 浓度的人参炔醇作用 24 h 后, 迁移到下室的细胞数显著减少, 并得出结论, 人参炔醇可以抑制 EMT 抑制乳腺癌的迁移及侵袭。

2.1.2. 人参炆醇对胰腺癌增殖和自我更新的影响

人参炆醇通过抑制胰腺癌干细胞的干性抑制胰腺癌的增殖和自我更新。因为 CD133 阳性细胞具有高成瘤性、多向分化性及自我更新的干细胞特性,故 CD133 阳性细胞提示为胰腺癌干细胞[15]。用 Ki67 作为肿瘤增殖状态的良好指标,通过 Ki67 分析肿瘤的生物行为及对机体的危害性[16] [17]。黄文斯[18]将 CD133 阳性细胞视为胰腺癌干细胞,用蛋白免疫印迹实验(Western blot, WB)检测增殖细胞核抗原(Proliferating Cell Nuclear Antigen, PCNA),发现人参炆醇作用于胰腺癌干细胞后,肿瘤干细胞的 CD133 表达量减低,表明人参炆醇通过抑制肿瘤干细胞的干性,降低了胰腺癌干细胞的致瘤能力。药物浓度越高, Ki67 和 PCNA 的表达水平越低,说明人参炆醇在细胞生长的某一阶段抑制了 Ki67 和 PCNA 蛋白的表达,抑制了胰腺癌干细胞增殖,继而产生抑瘤的作用。同时,王颖[19]通过 WB 检测了 PCNA,发现用人参炆醇处理胰腺癌肿瘤干细胞后 PCNA 的表达量明显降低,再次证明人参炆醇通过抑制胰腺癌干细胞的增殖活性进而发挥其抗肿瘤的作用。黄文斯[18]在 6 孔板中做细胞培养,对集落进行计数,与对照组比较发现人参炆醇对胰腺癌干细胞自我更新能力有抑制作用。用不同浓度的人参炆醇作用于胰腺癌干细胞, WB 检测表明人参炆醇可降低胰腺癌干细胞的干性从而对胰腺癌干细胞自我更新产生影响。王颖[19]通过以 CD133 阳性的胰腺癌细胞作为胰腺癌干细胞,通过流式细胞检测 CD133 的表达情况及 WB 检测 CD133 及 Oct4 的表达情况,结果显示人参炆醇促进了胰腺癌干细胞的体外分化并降低了其干性。

2.2. 人参炆醇与其他药物联合治疗胰腺癌的研究

人参炆醇和吉西他滨联合使用可以明显抑制胰腺癌。张思楠[20]等通过实验得出吉西他滨借助核苷转运蛋白(NTs)发挥其抗肿瘤活性;上皮-间质转化(EMT)在包括胰腺癌在内的多种人类恶性肿瘤的癌症侵袭、转移和化疗耐药性起重要作用,其被认为是激活控制癌症化学抗性信号通路的一个促成因素[21]。因此,抑制胰腺癌细胞中的 EMT 可能有助于开发、预防和治疗胰腺癌。同时,通过抑制 EMT 可以提高吉西他滨治疗疗效。Buchsbaum D J [22]等发现添加表皮生长因子受体抑制剂可以增加吉西他滨在胰腺癌细胞系和肿瘤中的使用活性。因此在胰腺癌的非手术治疗中,首选方法是通过吉西他滨化疗。其不但能改善患者的种种不良症状,而且还能通过延长中位生存期使患者获益。但最近有研究表明,多数胰腺癌患者会渐渐对吉西他滨产生耐药性,导致其单独治疗胰腺癌的效果不佳[23] [24]。因此,人参炆醇联合吉西他滨应运而生。因为胰腺癌组织中表达 CD133 的肿瘤干细胞群具有更强的致瘤性、自我更新及分化能力,且对放化疗不敏感[15] [25]。杨佩儒[26]等将 CD133 阳性细胞视为胰腺癌干细胞,设立吉西他滨组、人参炆醇组和两者联合组,实验结果相互比较,发现各单组处理后的 PANC-1 干细胞表达的 CD133 都降低,但联合组表达的 CD133 降低更显著,即各单组都能抑制胰腺癌 PANC-1 干细胞的增殖,但联合组的抑制更为显著;同时,干细胞成球实验结果显示,联合组细胞分散,干细胞球体体积减小比单独用药更加明显。所以两药联合作用,对干细胞增殖活力的抑制及促进凋亡有增强作用。

3. 人参炆醇对肺癌的作用

肺癌是北美和其他发达国家癌症相关死亡的最主要原因,是美国男性和女性的第二大确诊癌症[27] [28]。肺癌分为小细胞癌、非小细胞癌(腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌)。其中非小细胞肺癌占肺癌的 85%,是全世界癌症相关死亡的主要原因之一,目前其预后仍然不够理想[29] [30]。据资料显示,在全球范围内,预计到 2050 年癌症负担将翻倍,其中肺癌位居榜首[31]。全球性的肺癌发展趋势,急需一种新的治疗药物应对严峻的局面,而人参炆醇已被证实治疗肺癌能发挥一定作用,并具有较好的前景。

人参炆醇通过抑制热休克蛋白 90 (Heat shock protein 90, HSP90)抑制肺癌。HSP90 是机体在应激反应中产生的一种蛋白质类物质[32]。HSP90 通过控制许多致癌蛋白的构象成熟和稳定性来促进癌细胞存活

和获得抗癌药物抗性[33] [34]。在多种癌症中观察到HSP90的过度表达并与癌症不良预后有关[35]。HSP90作为癌症靶点,各种HSP90抑制剂在体外和体内均显示出临床前有效性,目前正在进行临床评估[36] [37]。同时,癌症干细胞样细胞(Cancer Stem Cell, CSC)有助于肿瘤复发和化疗耐药。Huong Thuy Le [38]等发现在Kras G12D/+转基因小鼠和携带NSCLC异种移植物的老鼠中,口服人参炔醇显著降低了肺肿瘤的发生率。人参炔醇通过结合HSP90的N端和C端ATP结合区从而破坏HSP90。这表明人参炔醇在体内和体外具有抑制非小细胞肺癌非CSC和CSC群体HSP90功能和活力的能力。其作为一种天然的HSP90抑制剂,能够有效地靶向肺癌干细胞和非干细胞。

4. 人参炔醇对乳腺癌的作用

在世界范围内,乳腺癌是妇女癌症死亡的主要原因之一,也是最常见的癌症[39] [40] [41]。GLOBOCAN 2020数据库显示,当代女性乳腺癌首次超过肺癌,成为最常见的癌症,2020年新发乳腺癌病例2,261,419,占总癌症发病数的11.7% [42]。自20世纪90年代以来,我国乳腺癌患者逐渐呈年轻化趋势,且年轻女性乳腺癌的疾病侵袭性更强,存活率更低[43] [44] [45] [46] [47]。据我国各地区肿瘤登记的数据结果[48]-[53]显示,中国每年确诊乳腺癌病例约占欧洲的一半,已接近美国的发病例数,并且其发病率呈逐年上升和年轻化趋势。其不但影响了女性的日常,而且对家庭和社会造成了比较严重的精神和经济负担,已成为公共卫生面临的重大问题[43]。随着乳腺癌持续上升的趋势,寻找一种新的治疗方法迫在眉睫。而已有研究表明人参炔醇具有抑制乳腺癌的作用。

人参炔醇通过重塑巨噬细胞凋亡、迁移、侵袭和增殖功能抑制乳腺癌。邵琦[54]在研究中通过使用CCK-8检测人参炔醇对小鼠乳腺癌细胞(mouse breast cancer cells, 4T1)的影响,发现人参炔醇使凋亡蛋白Bax、Cleaved-caspase3明显上调,抗凋亡蛋白Bcl-2显著降低,减少了4T1细胞的数量,说明其抑制了4T1细胞增殖并触发内调亡程序。通过4T1细胞迁移和侵袭实验发现4T1的迁移及侵袭行为受限,说明人参炔醇可经由某种机制参与4T1细胞远处转移及侵袭的负向调节。通过将人参炔醇预处理的RAW264.7细胞与4T1细胞共培养,发现经人参炔醇预处理的巨噬细胞明显干扰肿瘤细胞的正常生长,同时肿瘤细胞的迁移、侵袭行为也受到明显抑制。

5. 小结

综上,人参炔醇在抗癌方面具有极其重要的作用。对于胰腺癌,人参炔醇通过抑制其迁移、侵袭、增殖和自我更新发挥作用。对于肺癌,人参炔醇通过靶向抑制HSP90发挥作用。对于乳腺癌,人参炔醇通过重塑巨噬细胞功能发挥作用。目前虽然已有诸多研究,但尚且不够,还需继续深入研究人参炔醇治疗癌症的具体机制,同时是否会影响其他疾病的治愈等。随着这些问题的解决,人参炔醇在疾病治疗方面的研究将更加透彻,并进一步造福人类。

基金项目

天然来源的靛红聚炔类抗肿瘤药物设计(2017WS143)。

参考文献

- [1] Kobaek-Larsen, M., El-Houri, R.B., Christensen, L.P., *et al.* (2017) Dietary Polyacetylenes, Falcarinol and Falcarindiol, Isolated from Carrots Prevents the Formation of Neoplastic Lesions in the Colon of Azoxymethane-Induced Rats. *Food & Function*, **8**, 964-974. <https://doi.org/10.1039/C7FO00110J>
- [2] Heydenreuter, W., Kunold, E. and Sieber, S.A. (2015) Alkynol Natural Products Target ALDH2 in Cancer Cells by Irreversible Binding to the Active Site. *Chemical Communications (Camb)*, **51**, 15784-15787. <https://doi.org/10.1039/C5CC06424D>

- [3] Tan, K.W., Killeen, D.P., Li, Y., *et al.* (2014) Dietary Polyacetylenes of the Falcarinol Type Are Inhibitors of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2). *European Journal of Pharmacology*, **723**, 346-352. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.11.005>
- [4] Cheung, S.S.C., Hasman, D., Khelifi, D., *et al.* (2019) Devil's Club Falcarinol-Type Polyacetylenes Inhibit Pancreatic Cancer Cell Proliferation. *Nutrition and Cancer*, **71**, 301-311. <https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1559931>
- [5] Yang, Z.H., Sun, K., Yan, Z.H., *et al.* (2010) Panaxynol Protects Cortical Neurons from Ischemia-Like Injury by Up-Regulation of HIF-1 α Expression and Inhibition of Apoptotic Cascade. *Chemico-Biological Interactions*, **183**, 165-171. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.09.020>
- [6] 段贤春, 汪永忠, 居靖, 等. 人参炔醇研究进展[J]. 安徽医药, 2008, 12(1): 1-3.
- [7] 王泽剑, 吴英理, 林琦, 等. 人参炔醇对 HL-60 细胞体外诱导分化作用的研究[J]. 中草药, 2003, 34(8): 67-69.
- [8] Park, H.J., Rhee, M.H., Park, K.M., *et al.* (1995) Effect of Monsapomn Fraction from *Panax ginseng* on cGMP and Thromboxane A₂ in Human Plate-Let Aggregation. *Journal of Ethnopharmacology*, **49**, 157-162. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)01317-2](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)01317-2)
- [9] Tanaka, S. (1977) The Analgesic Effect of Panaxynol. *Phytochemistry*, **27**, 486-489. [https://doi.org/10.1016/S0021-5198\(19\)66496-6](https://doi.org/10.1016/S0021-5198(19)66496-6)
- [10] Wang, Z.J., Nie, B.M., Chen, H.Z., *et al.* (2006) Panaxynol Induces Neurite Outgrowth in PC12D Cells via cAMP- and MAP Kinase-Dependent Mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*, **159**, 58-64. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.09.003>
- [11] Miller, K.D., *et al.* (2021) Cancer statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- [12] Cabasag, C.J., Ferlay, J., *et al.* (2021) Pancreatic Cancer: An Increasing Global Public Health Concern. *Gut*, **71**, 1686-1687. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326311>
- [13] Sun, D., Cao, M., Li, H., *et al.* (2020) Cancer Burden and Trends in China: A Review and Comparison with Japan and South Korea. *Chinese Journal of Cancer Research*, **32**, 129-139. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.01>
- [14] 王颖. 人参炔醇体外抑制人胰腺癌 SW1990 细胞迁移作用研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(21): 1662-1666. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2015.21.005>
- [15] Hermann, P.C., Huber, S.L., Herrler, T., *et al.* (2007) Distinct Populations of Cancer Stem Cells Determine Tumor Growth and Metastatic Activity in Human Pancreatic Cancer. *Cell Stem Cell*, **1**, 313-323. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.06.002>
- [16] Tzanakis, N.E., Peros, G., Karakitsos, P., *et al.* (2009) Prognostic Significance of p53 and Ki67 Proteins Expression in Greek Gastric Cancer Patients. *Acta Chirurgica Belgica*, **109**, 606-611. <https://doi.org/10.1080/00015458.2009.11680496>
- [17] Czyzewska, J., Guzińska-Ustymowicz, K., Lebelt, A., *et al.* (2004) Evaluation of Proliferating Markers Ki-67, PCNA in Gastric Cancers. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku*, **49**, 64-66.
- [18] 黄文斯. 人参炔醇抑制胰腺癌干细胞的增殖及自我更新[D]: [硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2016.
- [19] 王颖. 人参炔醇对胰腺癌干细胞分化及侵袭转移作用的基础研究[D]: [硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2017.
- [20] 张思楠, 张丽娜. 吉西他滨在胰腺癌治疗中的研究进展[J]. 广东化工, 2022, 49(16): 86-87, 92.
- [21] Dongre, A. and Weinberg, R.A. (2018) New Insights into the Mechanisms of Epithelial-Mesenchymal Transition and Implications for Cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 69-84. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0080-4>
- [22] Buchsbaum, D.J., Bonner, J.A., Grizzle, W.E., *et al.* (2002) Treatment of Pancreatic Cancer Xenografts with Erbitux (IMC-C225) Anti-EGFR Antibody, Gemcitabine, and Radiation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **54**, 1180-1193. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)03788-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)03788-4)
- [23] Arends, J.J., Sleeboom, H.P., Leys, M.B., *et al.* (2005) A Phase II Study of Raltitrexed and Gemcitabine in Patients with Advanced Pancreatic Carcinoma. *British Journal of Cancer*, **92**, 445-448. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602368>
- [24] Abrams, R.A. (2003) Adjuvant Therapy for Pancreatic Adenocarcinoma: What Have We Learned since 1985? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, **56**, 3-9. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(03\)00451-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(03)00451-6)
- [25] Reya, T., Morrison, S.J., Clarke, M.F., *et al.* (2001) Stem Cells, Cancer and Cancer Stem Cells. *Nature*, **414**, 105-111. <https://doi.org/10.1038/35102167>
- [26] 杨佩儒. 人参炔醇联合吉西他滨对胰腺癌干细胞分化及活性的影响[J]. 江苏大学学报(医学版), 2019, 29(3): 221-225. <https://doi.org/10.13312/j.issn.1671-7783.y180260>
- [27] Centers for Disease Control and Prevention (2018) Basic Information about Lung Cancer. https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info

- [28] American Lung Association (2018) Lung Cancer Fact Sheet. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/en/booklets-flyers/lung-cancer-fact-sheet.pdf>
- [29] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J. and Jemal, A. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [30] Jung, K.W., Won, Y.J., Oh, C.M., Kong, H.J., Lee, D.H. and Lee, K.H. (2017) Prediction of Cancer Incidence and Mortality in Korea, 2017. *Cancer Research and Treatment*, **49**, 306-312. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.130>
- [31] Mercer, R. (2020) Canadian Cancer Statistics: A 2020 Special Report on Lung Cancer. Canadian Centre for Applied Research in Cancer Control, Vancouver.
- [32] Carper, S.W., Duffy, J.J. and Gerner, E.W. (1987) Heat Shock Proteins in Thermo Tolerance and Other Cellular Physiological Processes. *Cancer Research*, **47**, 5249-5255.
- [33] Jegu, G., Hazoume, A., Seigneuric, R. and Garrido, C. (2013) Targeting Heat Shock Proteins in Cancer. *Cancer Letters*, **332**, 275-285. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.10.014>
- [34] Taipale, M., Jarosz, D.F. and Lindquist, S. (2010) HSP90 at the Hub of Protein Homeostasis: Emerging Mechanistic Insights. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 515-528. <https://doi.org/10.1038/nrm2918>
- [35] Neckers, L. and Workman, P. (2012) Hsp90 Molecular Chaperone Inhibitors: Are We There Yet? *Clinical Cancer Research*, **18**, 64-76. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1000>
- [36] Isaacs, J.S., Xu, W. and Neckers, L. (2003) Heat Shock Protein 90 as a Molecular Target for Cancer Therapeutics. *Cancer Cell*, **3**, 213-217. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00029-1](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00029-1)
- [37] Modi, S., Stopeck, A., Linden, H., et al. (2011) HSP90 Inhibition Is Effective in Breast Cancer: A Phase II Trial of T Anespimycin (17-AAG) plus Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Progressing on Trastuzumab. *Clinical Cancer Research*, **17**, 5132-5139. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0072>
- [38] Le, T.H., Nguyen, T.H., Min, H., et al. (2018) Panaxynol, a Natural Hsp90 Inhibitor, Effectively Targets both Lung Cancer Stem and Non-Stem Cells. *Cancer Letters*, **412**, 297-307. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.10.013>
- [39] Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., et al. (2015) Global Cancer Statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- [40] 林波, 李惠萍, 杨娅娟, 等. 高校女生乳腺癌知识-信念-行为问卷的编制与评价[J]. 安徽医学, 2013, 34(2): 203-206.
- [41] Huang, Z., Wen, W., Zheng, Y., et al. (2016) Breast Cancer Incidence and Mortality: Trends over 40 Years among Women in Shanghai, China. *Annals of Oncology*, **27**, 1129-1134. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw069>
- [42] 曹毛毛, 陈万青. GLOBOCAN 2020 全球癌症统计数据解读[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(3): 63-69.
- [43] 张柏林, 张倩, Priya G. Sivasubramaniam, 等. 中国年轻乳腺癌发病危险因素——多中心十年回顾性研究[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(12): 1042-1047.
- [44] 杜建妹. 中国乳腺癌现状[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(46): 371-372.
- [45] Anders, C.K., Hsu, D.S., Broadwater, G., et al. (2008) Young Age at Diagnosis Correlates with Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers with Shared Patterns of Gene Expression. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 3324-3330. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.2471>
- [46] Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., et al. (2007) Cancer Statistics, 2007. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **57**, 43-66. <https://doi.org/10.3322/canjclin.57.1.43>
- [47] Anastasiadi, Z., Lianos, G.D., Ignatiadou, E., et al. (2017) Breast Cancer in Young Women: An Overview. *Updates in Surgery*, **69**, 313-317. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0424-1>
- [48] 师金, 梁迪, 李道娟, 等. 全球女性乳腺癌流行情况研究[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(9): 683-690.
- [49] 章颖, 柳光宇. 年轻女性早期乳腺癌诊治进展[J]. 天津医药, 2016, 44(4): 408-412.
- [50] 林波, 王玲, 李惠萍, 等. 高校女生乳腺癌知信行及其影响因素的调查分析[J]. 护理学杂志, 2015, 30(7): 85-87.
- [51] 殷文瑾, 陆劲松, 柳光宇, 等. 年轻乳腺癌(≤35岁)患者死亡风险规律的分析[J]. 中国癌症杂志, 2007(2): 118-120.
- [52] 罗悦琼, 廖大忠. 参白扶正颗粒联合阿帕替尼治疗多线治疗失败的转移性乳腺癌的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(25): 3107-3112.
- [53] Liu, N., Li, P., Wang, J., et al. (2020) Factors Influencing Breast Cancer Awareness: A Cross-Sectional Study in China. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, **9**, 679-689. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0037>
- [54] 邵琦. 人参炔醇重塑巨噬细胞表型和功能抑制乳腺癌发生发展的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2020.