

甘草中部分主要成分抗乳腺癌机制的研究进展

王 猛¹, 王宽宇^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院外科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月6日; 发布日期: 2023年5月15日

摘 要

甘草, 因其可解百毒、调和诸药, 而被称为“国老”, 陶弘景说: “此草最为众药之主, 经方少不用者, 犹如香中有沉香也”, 历代医学典籍中对甘草均有记载, 现代研究表明, 甘草中的部分主要成分如甘草酸、甘草次酸、甘草素等对乳腺癌细胞具有抑制作用, 本文梳理了近年来甘草中部分主要成分的抗乳腺癌机制的研究文献, 并在此基础上进行概述。

关键词

甘草, 乳腺癌, 黄酮类化合物, 三萜类化合物

Research Progress on Anti-Breast Cancer Mechanism of Main Components in *Glycyrrhiza uralensis*

Meng Wang¹, Kuanyu Wang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Surgical Department, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 11th, 2023; accepted: May 6th, 2023; published: May 15th, 2023

Abstract

Licorice is called “Guolao” because it can dispel hundreds of poisons and conciliate various medicines. Tao Hongjing said: “This herbal medicine is the master of all medicines, there are few classical prescriptions that don’t use it, just as the production of incense always uses aloes.”, which is

*通讯作者。

recorded in many medical classics. Modern research has shown that some of the main components of *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*, such as glycyrrhizic acid, glycyrrhetic acid, and liquiritigenin, have inhibitory effects on breast cancer cells. This paper reviews the research literature on the anti-breast cancer mechanism of the main components of *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae* in recent years, and summarizes them on this basis.

Keywords

Licorice, Breast Cancer, Flavonoids, Triterpenoids

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

甘草作为常用药材之一, 是豆科植物甘草、胀果甘草或光果甘草的干燥根, 《神农本草经》记载其有“主五脏六腑寒热邪气, 坚筋骨, 长肌肉, 倍力, 金创, 解毒”的功效, 现代药理学研究表明, 甘草的主要活性成分有甘草苷、甘草次酸、甘草查尔酮 A、甘草素、异甘草素、甘草黄酮等, 具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤和调节免疫等作用[1]。

近期研究表明, 甘草中部分主要成分对乳腺癌细胞具有抑制作用, 本文在现有研究基础上, 对甘草中抗乳腺癌成分的研究现状进行总结概括, 为甘草抗乳腺癌成分的进一步开发和应用提供依据。

2. 抗乳腺癌成分

甘草水提物具有较强的抗氧化活性, 由于其酚类化合物含量较高, 对乳腺癌细胞有一定的促凋亡作用[2]。黄酮类化合物是酚类化合物中的一种, 通过文献检索, 甘草中抗乳腺癌的黄酮类成分有甘草素、异甘草素、光甘草定、甘草查尔酮(A 和 B)、槲皮素, 而其他研究表明甘草中的三萜类化合物如甘草酸、甘草次酸也有抗乳腺癌的作用, 故本文概述这八个成分的抗乳腺癌机制。

3. 抗乳腺癌作用机制

(一) 甘草酸

Lin 等[3]研究发现, 甘草酸通过活性氧(ROS)-线粒体途径诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡和自噬。ROS 参与调节肿瘤细胞的增殖、分化, 高水平的 ROS 可诱导自噬的发生, 既往研究表明, ROS 可通过调控内源性途径(即诱导线粒体介导的 caspase 级联凋亡途径)或外源性凋亡途径(跨膜死亡受体介导)诱导肿瘤细胞的凋亡[4]。陈新美等[5]研究发现, 甘草酸通过下调细胞内 Ca^{2+} 水平, 诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡。 Ca^{2+} 是多条传递凋亡信号系统的第二信使, 既往研究表明, Ca^{2+} 浓度越高, 且高浓度状态保持时间越长, 越容易促进细胞凋亡的发生[6], 以其激活胞内钙浓度依赖型的钙蛋白酶, 使细胞骨架发生裂解, 从而诱发凋亡[7] [8]。

(二) 甘草次酸

Wang 等[9]研究发现, 甘草次酸通过特异性抑制 p38 MAPK 活性及其下游 AP1 的活化, 下调乳腺癌细胞基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)的表达, 抑制乳腺癌的侵袭和转移。基质金属蛋白酶(MMPs)与多种恶性肿瘤的转移或侵袭相关, MAPK 通路能使乳腺癌细胞蛋白水解反应

的关键蛋白酶 MMP-2、MMP-9 保持高水平状态, 既往研究表明, p38 MAPK 亚通路在侵袭性乳腺癌细胞中经常升高[10], 对乳腺癌等多种恶性肿瘤的侵袭和转移起重要作用[11]。AP1 与乳腺癌细胞中 MMPs 表达上调有关, p38 MAPK 亚通路可直接与靶基因启动子区域的 AP1 组分相互作用或磷酸化 c-Fos 等调节 AP1 活性[12], 影响 MMPs 的表达。彭江华等[13]研究发现, 甘草次酸通过抑制 ERK1/2 通路使 MMP-9 生成减少, 抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖和迁移。ERK1/2 通路是 MAPK 通路的亚通路, 既往研究表明, 在复发转移的乳腺癌中 ERK1/2 信号通路被明显激活[14], 而 ERK1/2 通路的激活可下调 MMPs 抑制因子 RECK 的表达, 使 MMP-9 表达的失衡, 从而引起侵袭和转移。黄炜等[15]研究发现, 甘草次酸通过使胞内 Ca^{2+} 水平升高, 诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡。胞内 Ca^{2+} 水平升高与诱发细胞凋亡密切相关, 既往研究表明, 甘草次酸与 TPA 受体结合可抑制 PKC 活性, 失活的 PKC 不能催化肌浆网和内质网等细胞内钙池膜上的 Ca^{2+} -ATP 酶磷酸化, 使胞浆中的 Ca^{2+} 回流受阻, 从而使胞内 Ca^{2+} 水平升高[16]。白文静等[17]研究发现, 甘草次酸既对肿瘤增殖有一定抑制作用, 又可有效缓解乳腺癌光热疗法产生的炎症反应。光热治疗能升高 TNF- α 和 IL-6 等因子水平, 既往研究表明, TNF- α 和 IL-6 等因子可激活残存癌细胞中的促存活基因, 诱发对后续治疗的抵抗[18], 还可使中性粒细胞向肿瘤部位迁移, 进一步产生炎症反应, 促进肿瘤细胞的增殖与转移[19], 而甘草次酸能抑制这些炎症因子的产生[20]。

(三) 甘草查尔酮 A

张云云等[21]研究发现, 甘草查尔酮 A 能抑制乳腺癌 MCF-7 细胞活性, 并通过激活 JNK-CHOP 信号通路, 上调 TRAIL-R2 (DR5) 受体的表达, 促进肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)诱导乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡。TRAIL 是肿瘤坏死因子家族成员之一, DR5 是细胞凋亡信号通路中死亡途径的受体, 既往研究表明, TRAIL 通过结合肿瘤细胞 DR5 受体, 激活半胱天冬酶-8 (Caspase-8) 和半胱天冬酶-3 (Caspase-3) 诱导细胞发生凋亡[22]。JNK-CHOP 通路与 DR5 上调关系密切, 可增强 TRAIL 诱导的肿瘤细胞凋亡作用[23]。袁永贵等[24]研究发现, 甘草查尔酮 A 通过增加胞内 ROS 水平降低 MMPs, 使线粒体功能障碍和内质网应激, 诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡。ROS 是内质网应激的关键调节因子, 既往研究表明, 胞内 ROS 的积累能使线粒体膜电位下降, 导致线粒体功能障碍, 诱发胞内质网应激[25], 从而诱导细胞凋亡。

(四) 甘草查尔酮 B

刘瑛等[26]研究发现, 甘草查尔酮 B 通过下调 Bcl-XL, 上调 Bax、Caspase-3 和半胱天冬酶-9 (Caspase-9) 的表达, 激活线粒体凋亡信号通路, 抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖。Bcl-XL 和 Bax 分别是 Bcl-2 家族蛋白中的抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白, 既往研究表明, 促凋亡蛋白(如 Bax)可破坏线粒体膜的完整性, 使 Cyto C 从线粒体释放到胞质中, 激活 Apaf-1, 与 Cyto C、Apaf-1 和 pro-Caspase-9 一起形成凋亡小体, 激活 Caspase-3, 触发细胞凋亡[27]。

(五) 甘草素

高砚春等[28]研究发现, 甘草素通过下调 Fas、survivin、Bax、caspase-3 和上调 Bcl-2 的表达, 抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增殖。survivin 是细胞凋亡抑制因子, 具有抑制细胞凋亡和促进细胞增殖的作用, 既往研究表明, survivin 与肿瘤的不良预后、侵袭转移行为、耐药和肿瘤复发密切相关[29]; 约 75% 的原发性乳腺癌细胞高表达抗凋亡蛋白 Bcl-2 [30]; Caspase-3 在乳腺癌样本中的表达率高于非乳腺癌样本。陈键等[31]研究发现, 甘草素通过促凋亡及诱导自噬, 抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖。自噬是一种溶酶体依赖的胞内降解途径, 既往研究表明, 自噬增强导致胞浆成分大量发生降解, 使肿瘤细胞蛋白合成处于负氮状态, 还能活化促凋亡因子, 自噬增强后自噬体会隔离受损的细胞器, 可阻断肿瘤细胞死亡信号传导[32]。国外研究发现[33], 甘草素及其衍生物还是选择性雌激素 β 受体激动剂, 可预防例如乳

腺癌等多种雌激素依赖性癌症。

(六) 异甘草素

王原来等[34]研究发现, 异甘草素通过调控 miR155 和 STAT3/6 信号通路, 影响 Arg-1 等巨噬细胞 M2 型特征物的表达而抑制 M2 表型极化后提高的乳腺癌细胞体外迁移能力。miR-155 和 STAT3/6 参与肿瘤细胞的增殖、凋亡和转移, 既往研究表明, STAT3 在乳腺癌组织中的表达高于正常乳腺组织, 且其高表达可促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭和转移[35], STAT6 高活化时, 对肿瘤细胞的存活、生长和转移有利[36], 乳腺癌组织中 miR-155 的表达与 TNM 分期、组织分级、淋巴结转移有关[37]。Wang 等[38]研究发现, 异甘草素通过对 WIF1 的去甲基化, 下调 β -连环蛋白(β -catenin)的表达, 减少乳腺癌干细胞, 从而抑制乳腺癌的发生发展。Wnt 通路的异常激活与肿瘤的发生发展密切相关, 而 WIF1 可抑制 Wnt 通路的激活, 既往研究表明, Wnt 通路的异常是导致乳腺癌的主要原因, 致癌的关键是 β -catenin 降解障碍, 其诱导的肿瘤基因的靶基因是干细胞群[39]。

(七) 光甘草定

李璐佳等[40]研究发现, 光甘草定能抑制乳腺癌细胞的糖酵解过程, 从而调控乳腺癌细胞能量代谢, 抑制癌细胞的转移和复发。肿瘤细胞主要通过糖酵解产生能量和乳酸, 癌基因和(或)抑癌基因的突变, 可引起糖酵解关键酶的表达上调[41], 既往研究表明, 糖酵解的产物能促进肿瘤细胞的增殖和侵袭, 核苷酸、脂类、氨基酸等为细胞的合成代谢提供丰富的底物, 乳酸的胞外堆积可形成酸性微环境, 有利于肿瘤细胞的侵袭和浸润[42]。

(八) 槲皮素

李璐佳等[40]研究发现, 槲皮素能通过下调葡萄糖转运蛋白-1 (GLUT-1)的表达, 减弱乳腺癌细胞对葡萄糖的摄取, 从而调控乳腺癌细胞能量代谢, 抑制癌细胞的转移和复发, 由于槲皮素使乳腺癌 MDA-MB-231 细胞 ATP 水平显著增高, 认为槲皮素一定程度上恢复了线粒体功能, 是有氧氧化增加所致。槲皮素能参与线粒体功能调控, 可对线粒体电子传递链和 ATP 生成产生影响[43], 既往研究表明, 槲皮素能抑制脂多糖诱导的细胞活性氧和线粒体活性氧的产生和 ATP 的下降, 同时电镜下观察到线粒体结构损伤减轻[44]。

4. 讨论

世界卫生组织《2020 年全球最新癌症负担数据》显示, 2020 年全球乳腺癌新增人数达 226 万, 占有新增癌症病例数的 11.7%, 一跃成为全球第一大癌症, 其已成为威胁世界女性生命的头号杀手[45]。尽管一些疗法如靶向治疗的应用, 使乳腺癌患者的生存率逐渐提高, 但现有的乳腺癌治疗药物仍有如耐药性、缺乏选择性等问题存在。现代研究表明包括甘草在内的一些中药具有良好的抗乳腺癌作用, 其具体作用机制虽然有待深入研究, 但不妨碍其成为新一代的抗肿瘤药。

通过对甘草中部分主要成分抗乳腺癌作用机制进行综述, 发现甘草的成分复杂, 且从不同品种的甘草中分离得到的各类成分有超 400 个之多[46], 而当前的研究仅集中在几个成分, 主要以甘草次酸和甘草素相对较多, 其他如甘草查尔酮 B、光甘草定等较少, 而有的成分如光甘草定在光果甘草的总黄酮中所占比例较大[47], 但缺少研究; 对抗乳腺癌机制的研究仅涉及 MAPK 通路、MMPs、Caspase、凋亡抑制因子等中的一部分, 如凋亡抑制因子中的 livin, 有研究表明其在 68.6% (48/70)的乳腺癌组织中存在过表达[48], 但未见深入研究; 尽管基础研究已显示甘草中部分主要成分能抑制乳腺癌细胞如 MDA-MB-231、MCF-7 等的侵袭、增殖和迁移能力, 但还缺少一定量临床研究作为佐证。

总之, 甘草中部分主要成分在抗乳腺癌方面效果明显, 随着进一步研究和应用投入, 有望成为疗效好且质量优的抗乳腺癌药物之一。

参考文献

- [1] 李想, 李冀. 甘草提取物活性成分药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2019, 51(5): 81-86.
- [2] Gamal, M.H., Adel, I.A.E., Sabria, A.H., *et al.* (2020) Chemical Composition, Antioxidant, Antimicrobial and Anti-cancer Activities of Licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) Root and Its Application in Functional Yoghurt. *Journal of Food and Nutrition Research*, **8**, 707-715. <https://doi.org/10.12691/jfnr-8-12-3>
- [3] Lin, S.C., Chu, P.Y., Liao, W.T., *et al.* (2017) Glycyrrhizic Acid Induces Human MDA-MB-231 Breast Cancer Cell Death and Autophagy via the ROS-Mitochondrial Pathway. *Oncology Reports*, **39**, 703-710. <https://doi.org/10.3892/or.2017.6123>
- [4] Zhou, B., Xia, M., Wang, B., *et al.* (2019) Clarithromycin Synergizes with Cisplatin to Inhibit Ovarian Cancer Growth *in Vitro* and *in Vivo*. *Journal of Ovarian Research*, **12**, Article No. 107. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0570-9>
- [5] 陈新美, 黄炜, 张志凌, 等. 甘草酸诱导人乳腺癌细胞凋亡和细胞内 Ca^{2+} 的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2007(1): 70-71.
- [6] 陈倩, 黄小双, 杨永晖, 等. 针刀调节 Ca^{2+} 抑制膝关节炎大鼠软骨细胞凋亡的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(10): 1616-1623.
- [7] 范丽萍, 杨明. 钙蛋白酶相关疾病研究进展[J]. 四川生理科学杂志, 2011, 33(3): 124-126.
- [8] 喻哲昊, 王鹏飞, 曹霞. 钙通道抑制介导轴突稳定对视神经损伤修复作用的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(11): 1892-1895.
- [9] Wang, X., Zhou, Q., Lu, Y., *et al.* (2015) Glycyrrhetic Acid Potently Suppresses Breast Cancer Invasion and Metastasis by Impairing the p38 MAPK-AP1 Signaling Axis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **19**, 577-587. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1012156>
- [10] Esteva, F.J., Sahin, A.A., Smith, T.L., *et al.* (2004) Prognostic Significance of Phosphorylated P38 Mitogen-Activated Protein Kinase and HER-2 Expression in Lymph Node-Positive Breast Carcinoma. *Cancer*, **100**, 499-506. <https://doi.org/10.1002/cncr.11940>
- [11] Del, B.B.I. and Nebreda, A.R. (2012) Roles of p38 MAPKs in Invasion and Metastasis. *Biochemical Society Transactions*, **40**, 79-84. <https://doi.org/10.1042/BST20110676>
- [12] Ferreira, I., Barragan, M., Gubern, A., *et al.* (2010) The p38 SAPK Is Recruited to Chromatin via Its Interaction with Transcription Factors. *The Journal of Biological Chemistry*, **285**, 31819-31828. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.155846>
- [13] 彭江华, 马建永. 甘草次酸对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2616-2619.
- [14] 李文龙, 许宁, 石爱平, 等. 乳腺癌干细胞标记物及其靶向治疗的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(36): 6170-6173.
- [15] 黄炜, 陈新美, 张志凌, 等. 18β -甘草次酸诱导人乳腺癌细胞凋亡及其细胞内 Ca^{2+} 水平的变化[J]. 中国癌症杂志, 2006(2): 102-106.
- [16] O, X., Brian, C.A., Ward, N.E., *et al.* (1990) Inhibition of Protein Kinase C by the 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate Antagonist Glycyrrhetic Acid. *Cancer Letters*, **49**, 9-12. [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(90\)90132-H](https://doi.org/10.1016/0304-3835(90)90132-H)
- [17] 白文静, 夏春玉, 李曼, 等. 共递送 IR-780 及 18β -甘草次酸的还原敏感胶束型纳米粒的构建及其抗肿瘤效果评价[J]. 药学报, 2022, 57(1): 211-221.
- [18] Giovanni, G., Paola, A. and Alberto, M. (2008) Cytokines as a Key Component of Cancer-Related Inflammation. *Cytokine*, **43**, 374-379. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.07.014>
- [19] Qu, X.L., *et al.* (2018) Immunological Approaches towards Cancer and Inflammation: A Cross Talk. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 563. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00563>
- [20] 董方圆, 王杰军. 甘草次酸及其衍生物的抗炎机制[J]. 大连医科大学学报, 2014, 36(2): 195-197.
- [21] 张云云, 吴开祥, 孙雯雯, 等. 甘草查尔酮 A 促进 MCF-7 乳腺癌细胞 TRAIL 敏感性的机制研究[J]. 中药材, 2022, 45(4): 974-977.
- [22] Snajdauf, M., Havlova, K., Vachtenheim, J., *et al.* (2021) The TRAIL in the Treatment of Human Cancer: An Update on Clinical Trials. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 628332. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.628332>
- [23] Li, Z., Hou, Y., Hao, G., *et al.* (2020) CUDC-907 Enhances TRAIL-Induced Apoptosis through Upregulation of DR5 in Breast Cancer Cells. *Journal of Cell Communication and Signaling*, **14**, 377-387. <https://doi.org/10.1007/s12079-020-00558-3>

- [24] 袁永贵, 张夏炎, 朱晓俊, 等. 甘草查尔酮 A 对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(20): 95-100.
- [25] Peter, W. and David, R. (2011) The Unfolded Protein Response: From Stress Pathway to Homeostatic Regulation. *Science*, **334**, 1081-1086. <https://doi.org/10.1126/science.1209038>
- [26] 刘璞, 王艳明, 阎新燕, 等. 甘草查尔酮 B 对人乳腺癌细胞 MCF-7 细胞的增殖抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 106-111.
- [27] 张继红, 石孟琼, 陈茂华, 等. 基于 PTEN/PI3K/AKT 和线粒体凋亡信号通路探讨乳癖散结汤治疗乳腺增生大鼠作用机制[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(5): 46-53.
- [28] 高砚春, 陈竞, 蔡燕. 甘草甜素对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 生长的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(13): 1210-1213.
- [29] 林晋, 黄宇, 唐风华, 等. 褪黑素通过调节 survivin 和 Caspase-3 表达诱导人骨肉瘤细胞凋亡[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2020, 29(1): 28-33.
- [30] Merino, D., Lok, S.W., Visvader, J.E., et al. (2016) Targeting BCL-2 to Enhance Vulnerability to Therapy in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Oncogene*, **35**, 1877-1887. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.287>
- [31] 陈键, 刘田雨, 俞伟, 等. 甘草素对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、凋亡及自噬的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11): 1466-1470.
- [32] 齐鑫鑫, 刘涛. 细胞自噬与细胞凋亡及其交互作用在肝癌治疗中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(20): 4038-4042.
- [33] 任杰, 潘莎莎, 胡昆. 甘草素缩胺硫脲类衍生物的合成及抗癌活性[J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(3): 192-197.
- [34] 王原来, 谭希, 杨晓露, 等. 甘草总黄酮及其成分异甘草素调控 M2 型巨噬细胞极化的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4475-4481.
- [35] 朱清, 张光辉, 赵艳. STAT3 蛋白在三阴性乳腺癌中的作用和临床病理意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(8): 994-998.
- [36] 石蓉, 高琨, 杨承纲. 信号传导与转录活化因子 6 和程序性死亡配体-1 在乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(3): 263-267.
- [37] 罗思佳, 张建新, 张智勇, 等. 乳腺癌 miR-155 表达与临床病理特征的关系及与 HER-3 蛋白的相关性[J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(5): 312-315.
- [38] Wang, N., Wang, Z., Wang, Y., et al. (2015) Dietary Compound Isoliquiritigenin Prevents Mammary Carcinogenesis by Inhibiting Breast Cancer Stem Cells through WIF1 Demethylation. *Oncotarget*, **6**, 9854-9876. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3396>
- [39] 袁昱宁, 姜浩. 乳腺癌中 Wnt 信号通路及 WIF1 基因的研究进展[J]. 中国处方药, 2014, 12(12): 151-152.
- [40] 李璐佳, 李国文, 谢燕. 光甘草定和槲皮素对乳腺癌细胞能量代谢的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3786-3791.
- [41] 吴洁, 吴群, 高春, 等. ZBTB12 对肝细胞癌细胞有氧糖酵解、增殖和迁移的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(12): 1078-1084.
- [42] 张斯琦, 刘丹丹, 孙美琪, 等. 肿瘤细胞能量代谢特点的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2023, 44(1): 49-52.
- [43] Michael, J.H., Asimina, K., Sarka, T., et al. (2018) Quercetin Preserves Redox Status and Stimulates Mitochondrial Function in Metabolically-Stressed HepG2 Cells. *Free Radical Biology and Medicine*, **129**, 296-309. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.037>
- [44] 王惠丽, 邓文喻, 刘艳, 等. 槲皮素对脂多糖诱导的 NRK-52E 细胞凋亡和线粒体功能的作用研究[J]. 中医药导报, 2021, 27(6): 59-62.
- [45] 石英香, 王婧, 石玉荣, 等. 乳腺癌紫杉醇耐药机制的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(6): 557-561.
- [46] 郑云枫, 魏娟花, 冷康, 等. 甘草属 *Glycyrrhiza* L. 植物资源化学及利用研究进展[J]. 中国现代中药, 2015, 17(10): 1096-1108.
- [47] 李霞, 李巍, 张化, 等. HPLC 测定 3 种甘草废渣中光甘草定的含量[J]. 中国现代中药, 2011, 13(6): 24-26.
- [48] 吴国武, 曾娟紫. Livin 蛋白在乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 实用癌症杂志, 2011, 26(4): 372-373.