

引用:伍仙,蒋晶,王明,李玲,冯传平.木犀草素抗乳腺癌的中西医融合机制:从清热解毒到靶向miR-21[J].中医药导报,2026,32(5):124-130.

木犀草素抗乳腺癌的中西医融合机制*

——从清热解毒到靶向miR-21

伍仙^{1,2},蒋晶¹,王明¹,李玲²,冯传平^{1,3}

(1.湖南中医药高等专科学校附属第一医院/湖南省直中医医院,湖南 株洲 412000;

2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;

3.湖南中医药高等专科学校,湖南 株洲 412012)

[摘要] 从木犀草素的来源与基本特性、抗肿瘤机制两方面总结了木犀草素的抗肿瘤药理特性。研究表明,木犀草素可通过下调microRNA-21(miR-21),调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)等关键信号通路,从而抑制乳腺癌细胞增殖并诱导其凋亡。从中医学理论角度看,木犀草素作为金银花、野菊花等清热解毒类中药的重要活性成分,其药理作用与中医病机治则高度契合。但目前关于木犀草素的临床转化研究仍相对薄弱,亟需系统深入探讨其作用机制与治疗潜力,以拓展乳腺癌中西医结合防治的新路径。

[关键词] 木犀草素;乳腺癌;微小RNA-21;清热解毒;中西医结合;综述

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)05-0124-07

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.05.020

Luteolin as a Novel Anti-Breast Cancer Agent Bridging Traditional Chinese Medicine and Modern Pharmacology: From "Qingre Jiedu" (清热解毒) to miRNA Targeting

WU Xian^{1,2}, JIANG Jing¹, WANG Ming¹, LI Ling², FENG Chuanping^{1,3}

(1.The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College/Hunan Provincial Directly Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou Hunan 412000, China; 2.Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China; 3.Hunan Traditional Chinese Medical College, Zhuzhou Hunan 412012, China)

[Abstract] This article summarizes the anti-tumor pharmacological properties of luteolin from two aspects: its source and basic characteristics, and its anti-tumor mechanisms. Studies have shown that luteolin can inhibit breast cancer cell proliferation and induce apoptosis by downregulating microRNA-21 (miR-21) and regulating key signaling pathways such as PI3K/Akt and Wnt/ β -catenin. From the perspective of traditional Chinese medicine (TCM) theory, luteolin, as an important active component of heat-clearing and detoxifying herbs such as 金银花 (*Lonicera japonica*) and 野菊花 (*Chrysanthemum indicum*), has pharmacological effects that are highly consistent with TCM pathogenesis and therapeutic principles. However, clinical translational research on luteolin remains relatively weak, and there is an urgent need for systematic and in-depth exploration of its mechanisms and therapeutic potential to expand new approaches for integrated traditional Chinese and western medicine in the prevention and treatment of breast cancer.

[Keywords] luteolin; breast cancer; microRNA-21; Qingre Jiedu; integrated traditional Chinese and western medicine; review

*基金项目:湖南省中医药科研计划项目重点课题(2021050);株洲市双创精英人才项目(2025);湖南中医药大学校院联合科研项目重点课题(2022XYLH199);国家自然科学基金面上项目(81973670);2024年湖南省中医药管理局十四五第二批中医药学科带头人(中药药剂学)项目(11);株洲市社会化出资项目(2021004,2022053)

通信作者:冯传平,男,教授,研究方向为中药药剂学

乳腺癌作为全球女性发病率最高的恶性肿瘤,其发病率和死亡率持续上升,已成为女性健康的严重威胁。尽管现有的治疗手段如手术、化疗和靶向治疗在一定程度上提高了乳腺癌患者的生存率,但药物耐药性及其带来的副作用依然是临床治疗中亟需解决的难题。中医药在乳腺癌综合治疗中有独特优势,但作用机制需进一步阐明,尤其是天然活性成分的调控机制。名老中医运用相关中药治疗乳腺癌的临床经验和学术思想体系,尚待进一步总结与科学阐释。木犀草素作为一种天然黄酮类化合物,广泛存在于金银花、野菊花、紫苏叶、荆芥、薄荷等常用中药中。在中医学理论指导下,其具有清热解毒、疏风散邪等功效,现代药理学研究也证实其具有显著的抗炎、抗氧化及抗癌活性^[1-2]。致癌microRNA-21(miR-21)在乳腺癌中普遍高表达,通过抑制PTEN等抑癌基因,激活磷酸酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等信号通路,促进肿瘤增殖、抑制凋亡、增强侵袭转移能力,是乳腺癌发生发展的关键驱动因子和重要治疗靶点^[3-4]。MAGURA J等^[5]阐明了橙皮苷和木犀草素通过精准靶向并抑制关键的促癌因子miR-21,进而削弱其下游的抗凋亡屏障[Bcl-2],最终有效触发乳腺癌细胞凋亡。木犀草素调控miR-21的具体分子机制,尤其在体内微环境中的相互作用及下游效应网络,仍需深入阐明。其生物利用度低和临床转化进展缓慢也是制约应用的主要因素。因此,进一步阐明木犀草素经由miR-21调控乳腺癌发展的作用路径,结合名老中医临床经验,并系统评估其应用潜力与现存挑战,对推动中医药在乳腺癌防治领域的现代化与精准化发展具有重要战略意义。

1 木犀草素的抗肿瘤药理特性

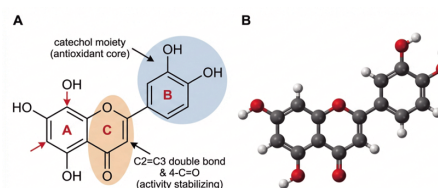
1.1 木犀草素的来源与基本特性

木犀草素是一种重要的黄酮类化合物,其分子结构具有典型的C6-C3-C6的碳骨架和苯并(γ)-吡喃酮母核。环A、B上的多个酚羟基(尤其是3'、4'邻二羟基及5-OH、7-OH等)是发挥抗氧化活性的核心,可通过清除自由基、螯合金属离子实现抗氧化,其中3'、4'邻二羟基还能增强抗炎效果^[6-8]。其A环中C-5和C-7位存在羟基,属于间二酚结构,而B环则含有两个邻近的酚羟基(3',4'-二羟基),构成了邻苯二酚基团。C环中C-4位为羰基,且C2-C3间为双键,形成具有反应活性的α,β-不饱和酮单元(见图1)。这一独特的结构特征赋予木犀草素较强的氧化还原活性,并使其可通过结构修饰产生多样化的生物效应^[9]。这些结构特征共同作用,使其具备抗氧化、抗炎、抗肿瘤等活性,例如通过清除活性氧(ROS)、抑制炎症酶及调控PI3K/Akt等通路,实现抑制肿瘤增殖、促进凋亡及侵袭转移的效应。

在药理作用方面,木犀草素表现出广泛的活性,木犀草素不仅具有良好的抗氧化能力,还展现出显著的抗炎、抗糖尿病和抗癌活性。其抗氧化性主要源于B环的邻二羟基结构和C2-C3双键的结合,能够有效稳定自由基,从而清除体内产生的氧化物^[9]。

此外,木犀草素可通过调控多条细胞信号通路^[10],抑制肿瘤细胞的增殖。研究证实,木犀草素及其衍生物在体外和体内实验中均对多种癌症细胞(如乳腺癌、黑色素瘤和结肠癌

等)表现出抑制效果^[11-12]。



注:A.化学结构;B.关键活性位点。

图1 木犀草素的化学结构与关键活性位点

1.2 木犀草素的广谱抗肿瘤机制

共统计了10种富含木犀草素的中药材,这些药材之所以能够发挥抗乳腺癌作用与木犀草素的多靶点抗肿瘤机制密切相关(见表1)。木犀草素通过多种调控作用促进乳腺癌细胞的凋亡,主要包括抑制肿瘤细胞增殖和激活线粒体途径^[13]。木犀草素能够抑制人乳腺癌MDA-MB-231细胞的增殖,并通过激活线粒体途径诱导细胞凋亡^[14]。通过诱导细胞周期的阻滞和激活凋亡胱天蛋白酶3(Caspase-3)和Caspase-9相关蛋白,增强了细胞凋亡的信号^[15-16](见图2)。木犀草素对细胞凋亡的调控还与其氧化还原特性密切相关。其含有的羟基和羰基结构不仅增强了其抗氧化能力,还能通过清除自由基和螯合金属离子来减少氧化应激,进而促进细胞的健康和存活^[9]。由上所述,木犀草素通过抑制增殖、诱导细胞周期阻滞、激活线粒体凋亡通路及调控氧化应激等多重调控功能,在抗乳腺癌过程中发挥重要作用,这为其在天然药物开发和乳腺癌防治中的应用提供了药理学依据。

同时木犀草素通过降低氧化应激水平、上调促凋亡因子[Caspase-3/Bcl-2相关蛋白(Bax)]及抑制促炎因子[白介素-1β(IL-1β)/肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]等途径发挥广谱抗肿瘤作用。如在肺癌A549细胞中诱导生长抑制^[17],抑制肝癌S180荷瘤小鼠肿瘤增殖^[18],激活PPARγ诱导乳腺癌细胞G₂期阻滞^[19]。值得注意的是,近年来研究发现木犀草素发挥抗乳腺癌作用的关键与其靶向调控致癌性miR-21密切相关。说明木犀草素在多种肿瘤模型中均表现出多途径的抗肿瘤活性,其作用不仅涵盖经典的凋亡诱导与炎症抑制,还涉及对细胞周期及表观遗传因子(如miR-21)的精准调控,尤其在乳腺癌中显示出潜在的靶向治疗价值。

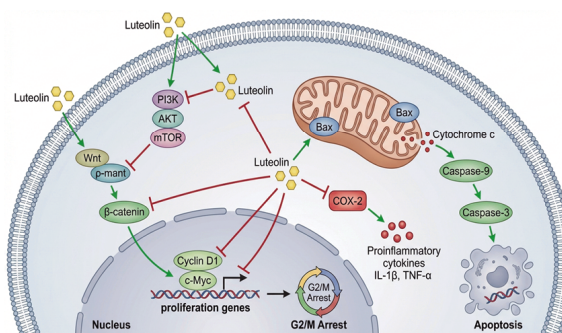


图2 木犀草素发挥抗肿瘤作用的广谱信号通路网络

2 miR-21在乳腺癌中的生物学功能

2.1 miR-21的基本特征

miR-21是一种在多种肿瘤中普遍上调的微小RNA,其在乳腺癌的发生、发展和转移中发挥着重要的生物学功能。研究表明,miR-21的表达模式在乳腺癌细

表1 10种富含木犀草素的中药材与乳腺癌的关联情况

序号	中药名	药用部位	木犀草素含量	中医学功效	乳腺癌治疗关联性	数据来源
1	金银花	花蕾	0.8%~1.2%	清热解毒,疏散风热	抑制miR-21表达,下调PI3K/Akt通路,临床用于热毒蕴结型乳腺癌	《中华人民共和国药典》2020版(以木犀草苷计)
2	野菊花	头状花序	0.5%~0.9%	清热解毒,平肝明目	协同金银花增强抗肿瘤作用,抑制乳腺癌细胞迁移	中国食品药品检定研究院(NIFDC) CRM 130637
3	紫苏叶	叶	0.4%~0.7%	解表散寒,行气和胃	通过抗氧化及抑制环氧合酶-2(COX-2),减轻乳腺癌炎性微环境	国家资源中心数据库
4	荆芥	地上部分	0.3%~0.5%	祛风解表,透疹消疮	配伍清热解毒药,抑制肿瘤血管生成	《中国实验方剂学杂志》(荆芥穗木犀草素0.38%)
5	夏枯草	果穗	0.2%~0.4%	清肝泻火,散结消肿	直接抑制乳腺癌增殖(尤其三阴性),临床用于肝郁化火型乳腺肿瘤	四川中药标准(2018)夏枯草苷A
6	薄荷	地上部分	0.1%~0.3%	疏散风热,清利头目	辅助改善化疗后恶心呕吐,其挥发油协同木犀草素抑制肿瘤生长	《中华人民共和国药典》2020年版薄荷项下未控,但《山东药学》发表的研究检测鲜薄荷叶为0.28%
7	迷迭香	叶	0.6%~1.0%	活血通络,醒神开窍	高含量木犀草素诱导乳腺癌凋亡,欧洲常用于辅助化疗	ISO 国际标准(ISO 13120:2019)+ 欧洲药典 EP 11.0
8	蒲公英	全草	0.1%~0.2%	清热解毒,消肿散结	传统乳痈要药,抑制乳腺癌细胞克隆形成	吉林地方标准(DB22/T 328-2019)
9	半枝莲	全草	0.3%~0.4%	清热解毒,化痰利尿	下调血管内皮生长因子(VEGF)抑制转移,临床用于瘀毒互结型乳腺癌	国家中成药标准汇编[WS-11280(ZD-1280)-2002]
10	白花蛇舌草	全草	0.1%~0.3%	清热解毒,消痈散结	与半枝莲组成药对,增强免疫调节,抑制肿瘤干细胞	福建药材标准(2014)

胞中显著增加,这与其促进细胞增殖、抑制凋亡及促进转移等肿瘤特征密切相关^[20]。其作为一种重要的致癌性微小RNA,其过表达是驱动乳腺癌恶性进展的关键分子事件之一,这使其成为极具潜力的乳腺癌诊断标志物和治疗干预靶点。

在细胞信号传导方面,miR-21通过调节多个信号通路来影响乳腺癌的生物学行为。miR-21能够下调肿瘤抑制基因的表达,如PTEN和TGF-βR II,从而激活PI3K/Akt和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等关键信号通路,这些通路的激活又会进一步促进细胞增殖和抑制细胞凋亡^[21]。QUAN D L等^[22]的研究发现,在乳腺癌中异常高表达的长链非编码RNA(lncRNA) AFAP1-AS1,其核心致癌机制是通过充当“分子海绵”吸附miR-21。这一行为巧妙地解除了miR-21对其关键靶基因PTEN的抑制,导致PTEN这一抑癌因子表达下调,从而驱动肿瘤的增殖与迁移。不仅证实了AFAP1-AS1-miR-21-PTEN轴在乳腺癌进展中的重要作用,更突出了miR-21作为承上启下的关键节点,既是AFAP1-AS1功能的主要效应器,又受到下游PTEN的反向调控。这一调控作用直接影响了miR-21的核心致癌功能:当MEG3过表达时,miR-21的下调导致其下游PI3K/Akt信号通路的活性被抑制,进而阻断了乳腺癌细胞的增殖和糖酵解代谢,并诱导了细胞凋亡,miR-21作为lncRNA母体表达基因3(MEG3)发挥抑癌功能的关键下游效应器,其介导的PI3K/Akt通路是MEG3抑制乳腺癌肿瘤发生的最终执行通路^[23]。以上结果表明,miR-21通过负向调控关键抑癌基因,在乳腺癌的信号网络中扮演着“中枢调控器”的角色,其介导的多通路交叉对话是驱动肿瘤恶性进展的重要机制。

在乳腺癌细胞的转移过程中,miR-21通过调控上皮-间质转化(EMT)相关基因的表达,显著增强肿瘤细胞的侵袭能力。研究表明,miR-21的过表达与乳腺癌的转移潜能呈正相关,

反之,抑制miR-21的表达则可显著降低肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[24]。鉴于miR-21在乳腺癌中普遍上调及其在细胞信号传导中的核心作用,它已成为一个极具潜力的治疗靶点。

2.2 miR-21与乳腺癌的相关性 多项研究表明,miR-21在乳腺癌组织和细胞中普遍存在显著上调现象。其高表达水平与肿瘤的侵袭转移能力增强以及患者的不良预后密切相关^[25]。这使得miR-21被视为乳腺癌中具有重要临床意义的潜在生物标志物。

在功能机制方面,miR-21对肿瘤发生发展的影响也备受关注。研究发现,miR-21通过调控多条信号通路参与肿瘤细胞的增殖、凋亡和侵袭等过程。一方面,miR-21能够通过抑制肿瘤抑制基因的表达,进而促进肿瘤细胞的增殖和存活^[26]。另一方面,miR-21还可以通过调节PI3K/Akt/mTOR等重要信号通路,影响细胞代谢与生长过程,从而进一步推动肿瘤的恶性进展^[26]。综上,miR-21在乳腺癌中不仅呈现出显著的表达上调,更通过多靶点、多通路的方式广泛参与肿瘤的发生与发展进程,其作为关键致癌因子与临床生物标志物的双重角色,为乳腺癌的分子分型与靶向治疗提供了重要的理论依据。

3 木犀草素靶向miR-21抗乳腺癌的研究

3.1 木犀草素调控miR-21表达的作用机制 木犀草素通过多层次机制调控miR-21表达(见图3)。转录层面:木犀草素通过抑制特定转录因子(通常促进miR-21转录)的活性或表达,从而下调miR-21的转录水平。随后,miR-21通过靶向抑制3条通路的关键蛋白,分别激活不同信号通路并产生生物学效应。在成熟层面:木犀草素可通过激活如PI3K/Akt等信号通路,促进pri/pre-miR-21向成熟miR-21的加工过程,增强其在细胞内的生物学功能(包括潜在的抑癌作用)^[27]。在加工层面:木犀草素还可能通过影响Dicer、Ago2等microRNA加工关键蛋白

的表达,进一步调控miR-21的成熟进程及其在细胞内的功能状态^[28]。以上说明,木犀草素在转录、成熟与加工等多个层面对miR-21的表达与功能进行精密调控,这一多靶点作用模式不仅揭示了木犀草素抗乳腺癌的深层分子机制,也为其作为天然miRNA调控剂在肿瘤干预中的应用提供了理论支持。

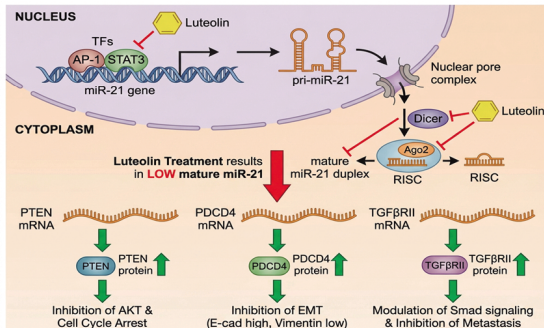


图3 木犀草素调控miR-21的核心分子机制

3.2 木犀草素调控miR-21诱导乳腺癌细胞凋亡、增殖 在乳腺癌细胞的凋亡信号调节中,miR-21被确认为一个关键的肿瘤促进因子,其在多种癌症中均呈现显著高表达。研究显示,miR-21通过抑制凋亡相关基因的表达,如PTEN和Bcl-2,从而阻碍细胞正常凋亡过程,促进肿瘤细胞的存活与增殖。这些发现进一步提示了木犀草素通过调控特定的miRNA来增强抗癌疗法的可能性^[29]。说明木犀草素通过干扰关键凋亡基因的表达破坏细胞程序性死亡,是乳腺癌进展中的重要过程;而木犀草素对其表达的调控作用,为开发基于miRNA干预的联合治疗策略提供了新的研究方向。

3.3 木犀草素调控miR-21抑制乳腺癌细胞的转移 miR-21作为一种重要的调控因子,在多种肿瘤的转移和进展过程中呈高表达状态。其通过抑制基因功能,促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力^[30]。研究表明,木犀草素通过下调miR-21的表达,可能有效抑制乳腺癌细胞的转移,增强其抗肿瘤效果^[31]。在上述研究中miR-21的高表达是驱动肿瘤恶性进展的关键因素之一,而木犀草素通过靶向抑制miR-21,展现出干预乳腺癌转移过程的潜在价值,为基于microRNA的肿瘤治疗策略提供了实验依据。

4 木犀草素调控miR-21在乳腺癌诊疗中的应用前景

4.1 木犀草素的中西医协同应用 木犀草素在乳腺癌治疗中展现出“病-证-药”逻辑的深度贯通,其内在联系可从病机、药理和药性3个层面系统阐释。临床研究表明,木犀草素与多种西药联合使用可显著增强抗肿瘤疗效。在与多西他赛(Docetaxel)联合应用于三阴性乳腺癌(TNBC)时,木犀草素可显著增强其对TNBC细胞的细胞毒性。该协同效应主要通过抑制肿瘤细胞增殖与诱导细胞凋亡实现^[32]。在雌激素受体阴性(ER⁻)乳腺癌中,木犀草素能够增强他莫昔芬(Tamoxifen)的抗癌效果,主要是通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,进而促进肿瘤细胞的凋亡^[33]。此外,木犀草素与CDK4/6抑制剂联合使用可有效提高治疗效果,改善患者的总体预后^[34]。木犀草素与紫杉醇联合使用也显示出协同抑制肿瘤增殖与转移的作用^[35-36]。以上木犀草素与多西他赛、他莫昔芬、CDK4/6抑制剂及紫杉醇等不同作用机制的药物联合使用,在TNBC和

ER⁻乳腺癌中均显示出协同增效作用,提示其在联合用药策略中具有重要的转化潜力和临床应用前景。

尽管木犀草素展现出好的治疗效果,但其水溶性差、半衰期短、生物利用度低及潜在脱靶毒性等固有缺陷,严重限制了其临床转化与应用前景。为突破此瓶颈,近年来研究聚焦于纳米载体的开发,将其视为提升木犀草素递送效率与治疗潜力的关键策略。当前,多种纳米级药物递送系统,包括胶束、纳米载体、乳剂与囊泡系统等,已被成功构建,并在材料选择、制备工艺、性质表征及效能评估方面取得系列重要进展^[37-39]。为研究者优化木犀草素的递送策略、拓展其临床应用提供有价值的参考与方向。

从中医学理论来看,木犀草素具有“清热解毒、散结消肿”的作用,与乳腺癌“热毒蕴结”的核心病机相契合,因而能够有效改善患者的临床症状(表现为局部红肿、硬结、疼痛,甚至破溃渗液,映射至全身则可见发热、口苦、舌红、苔黄、脉数等一派热象),提高生存质量^[40-41]。在本草典籍中,富含木犀草素的药用植物(如金银花、野菊花)长期被用于清热解毒、治疗头眩肿痛等症。在乳腺癌的中医病理理论中,“热毒蕴结”是核心环节,现代肿瘤免疫学发现,肿瘤并非孤立存在,其发生发展依赖于一个复杂的“肿瘤微环境”^[42],而其中持续的慢性炎症状态,正是“热毒蕴结”这一抽象病机的精准物质基础与生物学体现。《本草纲目》中对木犀草素的记载为现代研究提供了重要的理论基础。中药和天然产物是著名的多靶点药物,它们的活性成分众多且复杂。网络药理学作为中医和现代研究关联的重要桥梁,其概念与中医哲学有许多相似之处。YANG X J等^[43]综合网络药理学与实验验证,探索了三英汤治疗三阴性乳腺癌的潜在机制。这项研究通过分子对接分析,发现中药中的活性成分鞣皮素和木犀草素与关键靶点KDR1、PPARG、SOD1和VCAM1结合良好。并且通过体外实验证实了这味中药可以延缓肿瘤生长,有效抑制体内乳腺癌肺转移的发生。且现代实验研究进一步证明,金银花提取物对三阴性乳腺癌细胞的增殖与迁移具有显著的抑制作用^[44]。野菊花在体外能够抑制MCF-7、MDA-MB-231等乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,并诱导细胞凋亡及周期阻滞^[45]。综上,从病机层面看,乳腺癌在中医学理论中发生发展与“热毒蕴结、气滞血瘀”密切相关。现代医学中肿瘤的异常增殖、浸润转移等生物学行为,正与“热毒胶结、瘀阻经络”的病机高度对应。木犀草素所具有的“清热解毒、散结消肿”功效,恰好针对清除病理性热毒、化解郁结的核心治则,实现了从病机层面与乳腺癌本质的精准对应。木犀草素及其来源药材在中医学理论指导下的传统功效与现代抗乳腺癌机制相呼应,体现了“药性-病机-药理”之间的内在一致性,为从中药资源中开发抗乳腺癌药物提供了理论与实验支撑。

4.2 miR-21作为生物标记物的潜力 在乳腺癌患者中,miR-21的表达水平显著高于健康对照人群。研究显示,miR-21在区分乳腺癌患者与健康个体时表现出较高的诊断效能,其敏感性达95.7%,特异性为85.0%^[46]。进一步研究表明,将miR-21与其他微小RNA进行联合检测可进一步提高诊断的准确性,表明miR-21具有作为早期诊断和预后标志物的潜

力^[47]。这些结果为开发基于miR-21的乳腺癌早期筛查指标奠定了临床基础。

在HER2阳性和基底样乳腺癌亚型中,miR-21的表达显著上调,而在Luminal A和B型中则表现为下调,这种亚型特异性的表达差异可能与不同乳腺癌亚型的生物学行为及临床预后密切相关^[48]。此外,miR-21的高表达水平与肿瘤的侵袭性、淋巴结转移状态及临床分期呈正相关,这提示miR-21不仅可以作为诊断标志物,还可能为个体化治疗策略的制定提供参考^[49]。因此,深入研究miR-21在不同乳腺癌亚型中的表达,能够为乳腺癌的精准医学提供新的思路和依据。

5 挑战与展望

5.1 中医药治疗乳腺癌的异质性 当前乳腺癌中医诊治研究存在显著异质性,如:刘松江教授在用药上偏重于温平、甘苦之品,主归肝、脾、肺经^[50];李杰教授则多用寒平、甘苦之品,以肝、胃、肺经为主^[51];国医大师刘尚义擅长养阴清热、滋补肝肾、疏肝解郁^[52];王晞星教授喜从肝论治,多用和法治疗乳腺癌^[53];林丽珠教授治疗乳腺癌思路则是理气补气、祛痰通络^[54];王昌俊教授治疗乳腺癌思路^[55]与名中医秦厚生临证思路^[56]较接近,顺应病势,急治其标。然而,上述研究多聚焦处方挖掘,尚缺乏四诊信息与西医治疗数据的多模态整合,这一局限制约了对“病-证-药”内在关联的深入揭示与科学阐释。

5.2 木犀草素的开发不足 现有研究虽已证实木犀草素具备一定的抗癌活性,但其对正常细胞的潜在影响、可能的副作用以及与其他药物的相互作用尚未得到系统评估^[9]。此外,木犀草素的水溶性较差、生物利用度低等问题也限制了其在乳腺癌治疗中的实际应用效果^[9,11]。因此,通过结构修饰设计并合成新型木犀草素衍生物以改善其药学性质势在必行。另有研究发现,不同结构类型的木犀草素衍生物在抗肿瘤活性方面存在显著差异。例如:含脂肪链的5-O酰基衍生物表现出更强的抗肿瘤效果,而含苯基的衍生物则显著降低了其抗增殖活性^[11]。这些研究结果提示,木犀草素作为一种天然抗肿瘤药物,其结构-活性关系及选择性调控机制仍有待深入解析。

5.3 研究展望 未来,本课题组将立足于中医精准治疗理念,推进多中心乳腺癌临床数据库建设,系统整合四诊参数、分子分型及治疗数据,构建“证候-靶标-疗效”一体化预测模型。在此基础上,着力开展木犀草素的结构优化与剂型创新设计并开发兼具高活性、高溶解性与高生物利用度的新型衍生物,着力开展木犀草素的结构优化并结合纳米载体技术提升其靶向递送效率。同时,深入探索木犀草素复方与内分泌治疗或靶向药物联用的协同机制,最终形成以“辨证分型-分子标志物”为核心的乳腺癌个体化精准用药策略。

6 小 结

木犀草素广泛存在于常见中药材中,且易于提取。在中医理论指导下的应用体现了精准用药的核心理念。研究表明,木犀草素能够通过靶向调控miR-21的表达,以多靶点、多通路的方式抑制乳腺癌细胞增殖、诱导凋亡并抑制其转移能力。其一,miR-21靶向抑制PTEN的表达,激活的PTEN抑制PI3K/Akt/mTOR通路,一方面促进促凋亡蛋白Bax/Caspase-3激活引发促凋亡效应,另一方面导致细胞周期阻滞,最终实现抑制

增殖/促进凋亡的生物学效应;其二,miR-21靶向抑制PDCD4的表达,激活的PDCD4抑制EMT通路,进而产生转移抑制效应;其三,miR-21靶向抑制TGF-βR II的表达,激活的TGF-βR II激活Smad通路,同样产生转移抑制效应。以上可知,木犀草素通过下调miR-21,从抑制肿瘤细胞增殖/促进其凋亡和抑制肿瘤侵袭转移两个维度发挥抗癌作用。

这种结合不仅是对传统中医理论的传承,也是对现代医学的有益补充,显示了中西医结合在肿瘤治疗中的潜力。基于现有证据,木犀草素在乳腺癌治疗中有望成为一种重要的辅助治疗选择。miR-21也有望作为一种乳腺癌早期筛查的生物标志物。从当前的研究来看,木犀草素调控miR-21的机制为乳腺癌研究提供了有力证据。虽然不同研究的结果在具体机制上可能存在差异,但总体趋势表明木犀草素具有调控乳腺癌相关信号通路的能力。

基于木犀草素通过调控miR-21表达、多通路抑制乳腺癌增殖与转移的明确证据,着力于推动其从基础机制向临床应用的系统转化是非常必要的。具体而言,需开展多中心、大样本的前瞻性研究,深入阐释木犀草素在肿瘤微环境中的免疫调节功能及其与常规化疗、靶向治疗的协同机制;结合精准医学理念,探索基于患者分子分型与miR-21表达水平的个体化用药方案;同时,应积极推进木犀草素的结构优化与新型递药系统(如纳米靶向制剂、生物响应载体)的研发,以解决其生物利用度低、组织分布广等技术瓶颈。通过多维度、跨学科的综合研究,进一步从乳腺癌微环境、联合用药策略、个体化医疗以及结构修饰与递送系统优化等多个维度,系统探究木犀草素的作用机制,为其临床应用提供更加坚实的理论依据。最终构建从药理学机制到临床实践的全链条证据体系,为木犀草素成为乳腺癌治疗中的有效辅助药物提供坚实支撑。

参考文献

- [1] AKANKAHA, KUMAR N, AQIL M, et al. The Novel approaches to extraction techniques, drug delivery technologies, pharmacological applications, patents of the potent flavonoid 'luteolin': An appraisal[J]. Chem Biodivers,2025, 22(10):e00193.
- [2] LIN Y, SHI R X, WANG X, et al. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2008, 8(7):634-646.
- [3] HUANG G L, ZHANG X H, GUO G L, et al. Clinical significance of miR -21 expression in breast cancer: SYBR-Green I-based real-time RT-PCR study of invasive ductal carcinoma[J]. Oncol Rep,2009,21(3):673-679.
- [4] WANG Z X, LU B B, WANG H, et al. MicroRNA-21 modulates chemosensitivity of breast cancer cells to doxorubicin by targeting PTEN[J]. Arch Med Res,2011,42 (4):281-290.
- [5] MAGURA J, MOODLEY R, MACKRAJ I. The effect of hesperidin and luteolin isolated from Eriocephalus africanus on apoptosis, cell cycle and miRNA expression

- in MCF-7[J]. *J Biomol Struct Dyn*,2022,40(4):1791-1800.
- [6] ZHU M T, SUN Y P, SU Y, et al. Luteolin: A promising multifunctional natural flavonoid for human diseases[J]. *Phytother Res*,2024,38(7):3417-3443.
- [7] AJIBADE T, AKINRINDE A, ADETONA M, et al. Luteolin normalizes blood pressure via its antioxidant activity and down-regulation of renal Angiotensin II receptor and Mineralocorticoid receptor expressions in rats co-exposed to Diclofenac and sodium fluoride[J]. *Niger J Physiol Sci*,2022,37(1):35-42.
- [8] SLIKA H, MANSOUR H, WEHBE N, et al. Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms[J]. *Biomed Pharmacother*,2022,146:112442.
- [9] 姜亚玲,李文渊,冯爽,等.木犀草素的结构修饰及其生物活性研究进展[J].*中草药*,2023,54(20):6889-6902
- [10] IMRAN M, RAUF A, ABU-IZNEID T, et al. Corrigendum to "Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review" [*Biomed. Pharmacother*. 112 (2019) 108612][J]. *Biomed Pharmacother*,2019,116:109084.
- [11] 冯爽,姜亚玲,刘金海,等.木犀草素衍生物研究进展[J].*化学通报*,2024,87(3):300-309.
- [12] PANDURANGAN A K, ESA N M. Luteolin, a bioflavonoid inhibits colorectal cancer through modulation of multiple signaling pathways: A review[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014,15(14):5501-5508.
- [13] WANG R, LI X, XU Y H, et al. Progress, pharmacokinetics and future perspectives of luteolin modulating signaling pathways to exert anticancer effects: A review [J]. *Medicine (Baltimore)*,2024,103(34):e39398.
- [14] SHIH Y L, LIU H C, CHEN C S, et al. Combination treatment with luteolin and quercetin enhances antiproliferative effects in nicotine-treated MDA-MB-231 cells by down-regulating nicotinic acetylcholine receptors[J]. *J Agric Food Chem*,2010,58(1):235-241.
- [15] 刘卫国,盛雅娟,蓝天,等.重楼皂苷 II 对乳腺癌细胞的生长抑制作用[J].*中华中医药学刊*,2013,31(4):908-910, 970-971.
- [16] 胡炜彦,李菊,贺智勇,等.重楼皂苷 I 对人乳腺癌细胞 MCF-7 体内外生长的抑制作用[J].*中成药*,2015,37(7):1582-1585.
- [17] 陈康.基于分子对接等新技术新方法研究鸡血藤单体化合物抗肺癌作用机制[D].南昌:江西中医药大学,2021.
- [18] 苏华,马雪莹,罗茜怡,等.鸡血藤醇提物的提取及抗肝癌 S180 活性研究[J].*中华中医药学刊*,2023,41(9):94-97, 277-280.
- [19] PRASHER P, SHARMA M, SINGH S K, et al. Luteolin: A flavonoid with a multifaceted anticancer potential[J]. *Cancer Cell Int*,2022,22(1):386.
- [20] 杨泽娟,张宏,黄水才,等.三七总皂苷对大鼠乳腺癌变进程及 miRNA-21 表达影响的研究[J].*中医临床研究*,2018,10(13):1-3.
- [21] 李斐斐,史有阳,张洋,等.基于 HER-2 阳性乳腺癌治疗难点探讨中医药治疗特色及研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2023,29(7):237-243.
- [22] QUAN D L, WU H X, YANG Y Q, et al. LncRNA AFAP1-AS1 mediates breast cancer cell proliferation and migration through the miR-21/PTEN axis[J]. *J Cell Physiol*,2024, 239(9):e31333.
- [23] ZHU M Z, WANG X C, GU Y T, et al. MEG3 overexpression inhibits the tumorigenesis of breast cancer by downregulating miR-21 through the PI3K/Akt pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*,2019,661:22-30.
- [24] 赵承启,邹伟.中医药调控细胞焦亡干预缺血性脑卒中的研究进展[J].*湖南中医药大学学报*,2023,43(9):1742-1748.
- [25] 祝明涛,孙延平,王艺萌,等.中药皂苷类成分的抗癌作用及机制研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2024,30(10):236-245.
- [26] 姜晓雪,金智生,金彩云,等.miRNA 相关信号通路对糖尿病肾病的作用机制及中医药干预研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2023,29(4):228-235.
- [27] SHIH Y L, LIU H C, CHEN C S, et al. Combination treatment with luteolin and quercetin enhances antiproliferative effects in nicotine-treated MDA-MB-231 cells by down-regulating nicotinic acetylcholine receptors[J]. *J Agric Food Chem*,2010,58(1):235-241.
- [28] ISLAS M S, NASO L G, LEZAMA L, et al. Insights into the mechanisms underlying the antitumor activity of an oxidovanadium (IV) compound with the antioxidant naringenin. Albumin binding studies[J]. *Inorg Biochem*, 2015,149:12-24.
- [29] SYED R U, BANU H, ALSHAMMRANI A, et al. Micro RNA-21 (miR-21) in breast cancer: From apoptosis dysregulation to therapeutic opportunities[J]. *Pathol Res Pract*,2024,262:155572.
- [30] 王馨楠,胡文秀,孙硕,等.缺氧微环境对乳腺癌的影响及中药的干预作用[J].*中国实验方剂学杂志*,2024,30(12):232-241.
- [31] 刘改廷,勾文峰,许飞飞,等.补骨脂抗肿瘤作用机制研究进展[J].*中草药*,2024,55(10):3529-3538.
- [32] ZHANG F, GANESAN K, LI Y, et al. In-silico drug toxicity and interaction prediction for plant complexes based on virtual screening and text mining[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(17):10056.
- [33] ANDRIKOPOULOU A, SHALIT A, ZOGRAFOS E, et al. MicroRNAs as potential predictors of response to CDK4/6 inhibitor treatment[J]. *Cancers (Basel)*,2021,13(16):4114.

- [34] ASBERGER J, BERNER K, BICKER A, et al. In vitro microRNA expression profile alterations under CDK4/6 therapy in breast cancer[J]. *Biomedicines*,2023, 11(10):2705.
- [35] TAMANNA S, PERUMAL E, RAJANATHADURAI J. Enhanced apoptotic effects in MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells through a synergistic action of luteolin and paclitaxel[J]. *Cureus*,2024,16(7):e65159.
- [36] WANG R, LI X, XU Y H, et al. Progress, pharmacokinetics and future perspectives of luteolin modulating signaling pathways to exert anticancer effects: A review[J]. *Medicine (Baltimore)*,2024,103(34):e39398.
- [37] SHANG J L, YANG J, DENG Q M, et al. Nano-scale drug delivery systems for luteolin: Advancements and applications[J]. *J Mater Chem B*,2023,11(47):11198-11216.
- [38] GU J K, ZHANG P Y, LI H J, et al. Cerium-luteolin nano complexes in managing inflammation-related diseases by antioxidant and immunoregulation[J]. *ACS Nano*,2024, 18(8):6229-6242.
- [39] MIAO J M, LIN F, HUANG N, et al. Improving anti-inflammatory effect of luteolin with nano-micelles in the bacteria-induced lung infection[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021,17(6):1229-1241.
- [40] KABAKOV A V, KAZAKOV O V, POVESHCHENKO A F, et al. Correlation between structural transformations in mesenteric lymph nodes and the levels microRNA during polychemotherapy of breast cancer[J]. *Bull Exp Biol Med*,2022,172(4):467-471.
- [41] MORAL R, ESCRICH E. Influence of olive oil and its components on breast cancer: Molecular mechanisms[J]. *molecules*,2022,27(2):477.
- [42] HABANJAR O, BINGULA R, DECOMBAT C, et al. Crosstalk of inflammatory cytokines within the breast tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(4): 4002.
- [43] YANG X J, LI F F, SHI Y Y, et al. Integrated network pharmacology and experimental verification to explore the potential mechanism of San Ying decoction for treating triple-negative breast cancer[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*,2024,56(5):763-775.
- [44] 祁冰洁,刘金林,刘慧娟,等.金银花多糖对三阴性乳腺癌细胞生物学行为的影响[J].*华北理工大学学报(医学版)*, 2024,26(2):123-128,137.
- [45] 张惠娟,黄大元,谭敦勇.野菊花总黄酮对乳腺癌细胞增殖、凋亡、转移、侵袭及细胞周期的影响[J].*中药材*,2021, 44(12):2908-2914.
- [46] MAI A L, EL GAYAR D, HANY N, et al. MicroRNA 21 and microRNA 10b: Early diagnostic biomarkers of breast cancer in Egyptian females[J]. *J Egypt Natl Canc Inst*,2022,34(1):16.
- [47] OGHABI BAKHSHAIESH T, ESMAEILI R. Effects of noncoding RNAs in radiotherapy response in breast cancer: A systematic review[J]. *Cell Cycle*,2022,21(9): 883-893.
- [48] CHEN Y W, WU N, LIU L, et al. Correlation between microRNA-21, microRNA-206 and estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 in breast cancer[J]. *Clin Biochem*,2019,71: 52-57.
- [49] SHAHID M, SYED R, ANSARI M A, et al. Blood-based microRNA profiling unveils complex molecular dynamics in breast cancer[J]. *J Appl Genet*,2024,65(3): 549-557.
- [50] 闫珺,丰雪,隋博文,等.基于数据挖掘分析刘松江教授治疗乳腺癌的用药规律[J].*现代肿瘤医学*,2021,29(6): 1036-1040.
- [51] 吴静远,许博文,李杰.基于数据挖掘和网络药理学探讨李杰教授中医药巩固治疗乳腺癌经验[J].*世界中医药*, 2021,16(15):2346-2352.
- [52] 冷福玉,杨柱,龙奉玺,等.国医大师刘尚义治疗乳腺癌的用药特点分析[J].*中医药导报*,2020,26(3):114-118.
- [53] 廉蕊.基于数据挖掘的王晞星教授从肝论治乳腺癌的辨治规律[D].太原:山西中医药大学,2019.
- [54] 黄楚栓,卢茵茵,庄逸洋,等.基于数据挖掘林丽珠治疗乳腺癌用药规律研究[J].*中国中医基础医学杂志*,2017,23 (6):872-874.
- [55] 钟嘉慧.基于数据挖掘的王昌俊教授诊治乳腺癌病例系列研究[D].广州:广州中医药大学,2023.
- [56] 张佳慧,念家云,王笑民,等.基于数据挖掘探讨燕京中医肿瘤医家秦厚生治疗乳腺癌用药规律[J].*环球中医药*, 2020,13(6):980-985.

(收稿日期:2025-08-03 编辑:李海洋)