

# 蒲公英治疗乳腺癌的活性成分及作用机制研究概况<sup>△</sup>

田苗苗\*,刘 扬,刘树民\*(黑龙江中医药大学药物安全性评价中心,哈尔滨 150040)

中图分类号 R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)13-1864-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.13.27

**摘要** 目的:为蒲公英治疗乳腺癌的研究提供参考。方法:以“蒲公英”“乳腺癌”“凋亡”“化学成分”“Taraxacum”“Breast Cancer”“Apoptosis”“Chemical constituent”等为关键词,组合查询1997年10月—2018年11月在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献,对乳腺癌分型、乳腺癌的治疗方法、蒲公英治疗乳腺癌的活性成分及其作用机制进行总结。结果与结论:共检索到相关文献719篇,其中有效文献48篇。乳腺癌分为微管A型、微管B型、HER2因子过表达型和基底样型4种细胞亚型;微管A、B型乳腺癌主要采用内分泌疗法,HER2因子过表达型乳腺癌采用靶向疗法,基底样型乳腺癌则以化学治疗为主,其他疗法为辅的方式。蒲公英药材中蒲公英多糖、蒲公英萜醇、木犀草素、羽扇豆醇、 $\beta$ -谷甾醇、 $\alpha$ -亚麻酸、硬脂酸、不饱和脂肪酸亚麻酸、脂肪酸棕榈酸等活性成分具有抗乳腺癌的作用,其作用机制包括阻滞乳腺癌细胞分裂周期、促进乳腺癌细胞凋亡及氧化应激反应、抑制乳腺癌细胞能量代谢等。目前,蒲公英活性成分抗乳腺癌的研究大部分还处于基础试验阶段,其作用机制还需进一步深入研究。

**关键词** 蒲公英;乳腺癌;活性成分;凋亡;作用机制

目前,乳腺癌呈现出高发病率及高病死率的特点,是世界上严重危害女性生命健康的癌症之一<sup>[1]</sup>。近年来,在中草药中寻求治疗各类肿瘤活性物质的研究已成为科学热点。许多中草药及其提取物已被证实具有良好的治疗乳腺癌的作用<sup>[2]</sup>。蒲公英为菊科植物蒲公英(*Taraxacum mongolicum* Hand.-Maz.)、碱地蒲公英(*Taraxacum borealisinense* Kitam.)或同属数种植物的干燥全草;其味苦、甘,性寒,归肝、胃经,具有清热解毒、消肿散结、利尿通淋的功效,可用于乳痈、肺痈、肠痈、热淋涩痛、湿热黄疸、清肝明目<sup>[3]</sup>。相关研究发现,蒲公英提取物及其单体成分有良好的抗炎、抑菌、抗肿瘤、降血脂血糖、利胆保肝等作用<sup>[4-6]</sup>。为了解蒲公英治疗乳腺癌的活性成分及作用机制的研究概况,笔者以“蒲公英”“乳腺癌”“凋亡”“化学成分”“Taraxacum”“Breast Cancer”“Apoptosis”“Chemical constituent”等为关键词,组合查询1997年10月—2018年11月在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献719篇,其中有效文献48篇。现对蒲公英治疗乳腺癌的活性成分及作用机制的研究概况进行总结,以期对开发安全有效的抗乳腺癌药物提供参考。

## 1 乳腺癌分型及其临床治疗方法

乳腺癌是一种生长于乳腺腺泡上皮或者乳腺导管内上皮的恶性肿瘤,根据乳腺癌细胞内孕激素受体(PR)、雌激素受体(ER)、人类表皮生长因子(HER2)的表达状态,可将乳腺癌分为微管(Lumina)A型、Lumina

B型、HER2因子过表达型和基底样型4种细胞亚型<sup>[7]</sup>。临床治疗中针对不同细胞亚型乳腺癌的特有受体因子(PR、ER、HER2)所采用的治疗方案也有所不同。

### 1.1 Lumina A型和Lumina B型

Lumina A型乳腺癌中ER和PR这2种受体均呈阳性或其中一种受体呈阳性,HER2因子呈阴性,Lumina B型乳腺癌中ER和PR两种受体均呈阳性或其中一种呈阳性,HER2因子呈阳性,因ER为雌激素依赖性受体,所以ER受体阳性的乳腺癌多采用改变肿瘤生长的内分泌环境进行治疗<sup>[8-9]</sup>。Lumina A型乳腺癌的早期有时只进行内分泌治疗,就能得到良好的治疗效果,其预后恢复优于ER受体阴性的乳腺癌<sup>[10]</sup>。

### 1.2 HER2因子过表达型

HER2因子过表达型乳腺癌中ER和PR两种受体均呈阴性,HER2因子呈阳性。由于此种类型乳腺癌中只有HER2因子呈高表达状态,所以可针对HER2因子进行靶向治疗。曲妥珠单抗(赫赛汀)是HER2的单克隆抗体,可以抑制HER2因子的表达,临床上静脉注射2 mg/kg的赫赛汀,可以有效降低HER2因子的表达,进而抑制乳腺癌细胞的增殖,降低病灶部位复发及转移的风险<sup>[11-12]</sup>。

### 1.3 基底样型

基底样型乳腺癌中ER、PR两种受体及HER2因子均呈阴性,即三阴性乳腺癌,由于这种乳腺癌肿瘤恶化程度较高,采用内分泌治疗基本无效,同时缺乏有效的治疗靶点,预后恢复最差,临床多采用化疗以及其他疗法结合治疗<sup>[13-14]</sup>。

Lumina A和Lumina B型乳腺癌肿瘤体积较其他亚型小,HER2因子过表达型和基底样型型肿瘤体积较大,浸润率高,复发转移风险高<sup>[15-16]</sup>。虽然有关乳腺癌的临床试验研究已经取得了一定的进展,但寻求更有效的天

<sup>△</sup> 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(No. 2013CB531804)

\* 硕士研究生。研究方向:中药药性理论及药效物质基础。电话:0451-82193278。E-mail:992044242@qq.com

# 通信作者:博士生导师,教授,博士。研究方向:中药药性理论及药效物质基础。电话:0451-82193278。E-mail:keji-liu@163.com

然药物以及深入探索其治疗乳腺癌的机制是目前现代医学研究的热点<sup>[17-18]</sup>。

## 2 蒲公英治疗乳腺癌的活性成分

现研究发现,蒲公英活性成分在乳腺癌的治疗方面体现出了良好的前景,蒲公英不同极性溶剂的提取物均对乳腺癌增殖有一定的抑制作用<sup>[19]</sup>。蒲公英治疗乳腺癌的活性成分主要为蒲公英多糖、蒲公英萜醇、木犀草素、羽扇豆醇、 $\beta$ -谷甾醇、 $\alpha$ -亚麻酸、硬脂酸、不饱和脂肪酸亚麻酸、脂肪酸棕榈酸等。

### 2.1 蒲公英萜醇、木犀草素及羽扇豆醇

章雪等<sup>[20]</sup>发现大鼠灌胃给予蒲公英水提取物后,大鼠尿液对人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖具有显著抑制作用,同时采用超高效液相色谱-质谱技术对蒲公英水提取物的活性成分进行分析,结果发现,蒲公英萜醇、木犀草素和羽扇豆醇为有效活性物质,且羽扇豆醇和木犀草素对乳腺癌细胞增殖的抑制作用明显强于蒲公英萜醇,在一定范围内具有时间和浓度依赖性。

### 2.2 硬脂酸、不饱和脂肪酸亚麻酸及饱和脂肪酸棕榈酸

Zhang X 等<sup>[21]</sup>研究发现,蒲公英不同极性溶剂的提取液对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的抑制作用有明显的差异性,蒲公英水提取物和醇提取物的作用浓度为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,其抑制率分别为 30.71%、43.75%;氯仿部位提取液的抑制作用最为明显,当氯仿部位作用浓度为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,其抑制率可达 62.59%,采用 GC-MS 法对氯仿部位活性成分进行分析,发现含有硬脂酸(1.64%)、不饱和脂肪酸亚麻酸(6.93%)、饱和脂肪酸棕榈酸(10.30%)等;但乙酸乙酯和石油醚部位的提取液对人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖有促进作用。

### 2.3 $\beta$ -谷甾醇

凌云等<sup>[22]</sup>从蒲公英中首次分离得到 $\beta$ -谷甾醇。陶仕英等<sup>[23]</sup>使用 $10^{-5}\sim 10^{-8}$  mol/L 浓度梯度的 $\beta$ -谷甾醇作用于雌激素敏感型人乳腺癌 T47D 细胞。结果显示, $\beta$ -谷甾醇在低浓度( $10^{-7}\sim 10^{-8}$  mol/L)时对 T47D 细胞的增殖有促进作用,在高浓度( $10^{-5}\sim 10^{-6}$  mol/L)时对 T47D 细胞增殖呈抑制作用。

### 2.4 $\alpha$ -亚麻酸

蒲公英中的 $\alpha$ -亚麻酸能够杀伤乳腺癌 BT-474、MCF-7、MDA-MB-231 细胞<sup>[24]</sup>。 $\alpha$ -亚麻酸能够通过抑制人类表皮生长因子的过量表达,从而抑制乳腺癌 BT-474 细胞的异常增殖<sup>[25]</sup>。Mason-Ennis JK 等<sup>[26]</sup>研究表明, $\alpha$ -亚麻酸作用于乳腺癌 BT-474 细胞后,其凋亡率增加,同时给予雌激素受体靶向药物,发现 $\alpha$ -亚麻酸能够增强雌激素受体靶向药物对乳腺癌 BT-474 的促凋亡作用,由此推测 $\alpha$ -亚麻酸可能通过调节雌激素受体相关信号传导来抑制乳腺癌细胞的生长。

### 2.5 其他成分

蒲公英叶提取物中含有的绿原酸(Chlorogenic ac-

id, CHA)、没食子酸(Gallic acid, GA)、咖啡酸(Caffeic acid, CA)、蒲公英多糖<sup>[27]</sup>均具有诱导乳腺癌细胞凋亡,抑制其增殖的作用,同时还可抑制肿瘤引起的炎症反应<sup>[28-29]</sup>。

## 3 蒲公英抑制乳腺癌增殖的作用机制

### 3.1 阻滞乳腺癌细胞分裂周期

相关研究发现,蒲公英中的单体成分木犀草素可将乳腺癌细胞分裂周期阻滞在 DNA 合成期(S 期)<sup>[30]</sup>。S 期可合成 DNA、DNA 复制时所需要的各种酶以及组蛋白,主要进行蛋白以及核酸类的合成与代谢活动<sup>[31]</sup>,由此推测木犀草素通过抑制乳腺癌细胞 S 期的 DNA 复制,将细胞分裂阻滞在 S 期,进而抑制乳腺癌细胞的异常增殖分裂。蒲公英中的羽扇豆醇可将大部分乳腺癌 MCF-7 细胞分裂阻滞在 DNA 合成前期( $G_1$ )期<sup>[32]</sup>。 $G_1$  期可合成 11 种核蛋白体和 RNA,这些物质的合成促进了酶蛋白和结构蛋白的合成,为 S 期的 DNA 复制准备充分的物质及能量<sup>[33]</sup>。由此推测羽扇豆醇可使乳腺癌 MCF-7 细胞分裂停滞于  $G_1$  期,从而使 S 期无法进行 DNA 复制。 $\beta$ -谷甾醇对乳腺癌细胞的作用可能是使细胞分裂停滞于  $G_1$  期,从而抑制细胞增殖<sup>[34]</sup>;Sundarraaj S 等<sup>[35]</sup>研究发现, $\beta$ -谷甾醇还可以通过抑制细胞内肿瘤分子标记物(c-myc)基因的过表达使乳腺癌 MCF-7 细胞分裂停留在 DNA 合成后期( $G_2$ )期,从而促进乳腺癌细胞凋亡,发挥抗乳腺癌的作用。上述 3 种蒲公英活性成分对乳腺癌细胞周期的作用点见图 1。

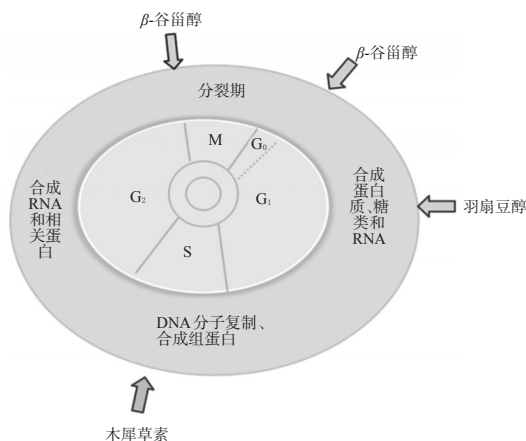


图 1 蒲公英 3 种活性成分对乳腺癌细胞周期的作用点

### 3.2 促进乳腺癌细胞凋亡

肿瘤抑制基因(P53)可维持机体正常生理状态,调控细胞生命活动,能够维持 DNA 受损基因组的完整性<sup>[36]</sup>,从而抑制肿瘤细胞过度增生,其在外源性凋亡的途径中,通过调控有关死亡受体,进而调控细胞的凋亡<sup>[37-39]</sup>。依赖于 P53 的凋亡,一般也依赖于凋亡促进蛋白(Bax)和凋亡抑制蛋白(Bcl-2),Bax、P53 的表达对乳腺癌细胞的凋亡有促进作用,Bcl-2 蛋白的表达对细胞的凋亡有抑制作用,凋亡促进蛋白与凋亡抑制蛋白是否平衡是细胞凋亡的关键<sup>[40]</sup>。牛虎等<sup>[41]</sup>研究发现增加蒲公英多糖的



浓度,可升高乳腺癌细胞中P53、Bax的表达水平,降低Bcl-2蛋白的表达水平。

### 3.3 促进乳腺癌细胞氧化应激反应

当细胞受到一定的有害刺激时,体内的活性氧自由基(ROS)以及活性氮自由基(RNS)等一些高活性的生物分子迅速大量形成,可以诱导组织损伤以及细胞凋亡,细胞凋亡可以通过死亡受体通路、线粒体通路、内质网通路3条途径,这些途径均与ROS的大量生成紧密相关<sup>[42-43]</sup>。存在于动、植物体内的超氧化物歧化酶(SOD),具有消除ROS的功能<sup>[44]</sup>。朱坤等<sup>[45]</sup>以不同浓度蒲公英萜醇作用于乳腺癌细胞,发现其可抑制乳腺癌细胞中SOD表达,从而降低细胞内ROS清除率,促进细胞氧化应激反应,导致细胞损伤严重,诱导乳腺癌细胞的凋亡。

### 3.4 抑制乳腺癌细胞代谢

琥珀酸为细胞三羧酸循环的中间代谢产物,其含量下降可能由于三羧酸循环被抑制所导致,三羧酸循环是能量代谢途径中机体合成ATP或将糖氧化进而获得ATP最有效的方式,若三羧酸循环被抑制则细胞无法正常进行能量代谢,细胞增殖被抑制<sup>[46]</sup>。三羧酸循环还与核糖代谢、磷酸戊糖代谢途径密切相关。磷酸戊糖代谢途径中,若5-磷酸核糖含量下降,则合成核苷酸和核酸的原料减少,从而导致核酸酶的促降解过程受到抑制,磷酸含量下降,进而抑制乳腺癌细胞增殖<sup>[47]</sup>。

史栋栋等<sup>[48]</sup>研究发现,蒲公英中的羽扇豆醇可以抑制三羧酸循环中ATP和琥珀酰辅酶A的合成,使得琥珀酸含量下降,抑制乳腺癌细胞的能量代谢,从而发挥抑制乳腺癌细胞增殖的作用。另有研究发现<sup>[30]</sup>,木犀草素可通过抑制乳腺癌细胞核酸和核苷合成,从而抑制了核酸酶的促降解过程,导致磷酸异构酶含量有所下降,提示木犀草素可能通过抑制乳腺癌细胞磷酸戊糖代谢途径,进而抑制乳腺癌细胞增殖。

## 4 结语

目前,对于乳腺癌细胞系的研究多以经典Lumina A分子亚型的MCF-7细胞为主,但其他的分子亚型,如经典的Lumina B型T47D乳腺癌细胞、HER2阳性型SK-BR-3乳腺癌细胞、三阴性MDA-MB-231乳腺癌细胞等,还有待进一步的试验研究,蒲公英对这些典型细胞系的代表细胞以及其他细胞能否同样具有相同的治疗效果或治疗机制是否相同,尚有待深入研究。

后续研究可进一步明确蒲公英的不同药用部位,如根、茎、叶的提取物对乳腺癌的作用差异,或不同单体成分对同种类型的乳腺癌治疗作用的平行差异性,以及同一成分对不同类型细胞系,不同成分对同一类型细胞系影响的平行性差异,可为今后将蒲公英开发为有效的治疗乳腺癌的药物奠定基础。目前国内外多以体外试验的方式研究其对乳腺癌细胞的作用,在动物体内进行的实验研究较少,建议在以后的研究中,应多开展在动物

体内的研究,为进一步明确蒲公英活性成分对乳腺癌细胞增殖、侵袭迁移、细胞周期调控、细胞凋亡蛋白及其凋亡通路等不同环节的作用机制提供参考。

中药发挥抗肿瘤作用是多环节多靶点的,且其作用机制十分复杂,药物诱导乳腺癌细胞凋亡的途径很多,可以逐渐构建成熟的细胞凋亡信号通路网,以便阐明蒲公英治疗乳腺癌的作用机制及信号通路,为开发安全有效的抗乳腺癌药物提供参考。

## 参考文献

- [1] 方琼英,吴琼,张秀玲,等.乳腺癌的流行现状分析[J].中国社会医学杂志,2012,29(5):333-335.
- [2] 王春统,李建文.中药防治乳腺癌的研究进展[J].中国处方药,2018,16(2):18-20.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:301-302.
- [4] 王秋亚.蒲公英有效成分的提取及应用研究进展[J].江苏农业科学,2016,44(8):21-24.
- [5] 彭美荣,吴东方.中药预防乳腺癌实验研究进展[J].湖北中医药大学学报,2017,19(1):114-117.
- [6] 谢沈阳,杨晓源,丁章贵,等.蒲公英的化学成分及其药理作用[J].天然产物研究与开发,2012,24(1):141-151.
- [7] 马涛,吴建中,季明华,等. miR-342-3p在不同乳腺癌分子亚型及乳腺癌细胞株中的表达[J].医学研究生学报,2014,27(7):718-721.
- [8] 张勤勇,张红银,李晓燕.某肿瘤医院门诊乳腺癌患者内分泌治疗药物的利用评价[J].中国药房,2014,25(34):3200-3202.
- [9] 刘恒戈.内分泌药物治疗乳腺癌的临床应用进展[J].中国药房,2005,16(10):791-793.
- [10] 杜文英.乳腺癌分子亚型的临床与病理特点[D].郑州:郑州大学,2011.
- [11] 唐静,祖旭宇.乳腺癌靶向治疗药物的研究进展[J].中国药房,2011,22(41):3909-3911.
- [12] 应雪珍,黄春军.曲妥珠单抗联合术前辅助化疗用于Her-2阳性乳腺癌的临床观察[J].中国药房,2015,26(29):4104-4107.
- [13] 姚娟,李白艳,马华,等.乳腺X线钼靶表现与ER、PR和HER2表达的乳腺癌亚型的病理对照研究[J].新疆医科大学学报,2017,40(9):1181-1186.
- [14] 张婧,邹立群.晚期转移性三阴乳腺癌治疗进展[J].中国药房,2015,26(32):4598-4601.
- [15] FOULKES WD, STEFANSSON IM, CHAPPIS PO, et al. Gennline BRCA1, moutstions and a basal epithelial phenotype in breast cancer[J]. *J Natl cancer Inst*, 2003.DOI: 10.1093/jnci/djq050.
- [16] 杨黎,朱霞,常建英,等.乳腺癌组织中HER-2、PCNA、Bcl-2、Bax表达的临床意义[J].中国药房,2011,22(30):2853-2855.
- [17] WANG H, ZHANG RY, ZHANG Y, et al. An analysis of cancer incidence from 2002 to 2011 in Jing' an temple

- community, Shanghai city China[J]. *Mod Oncol*, 2014, 22(5):1184-1187.
- [18] 许红,毛德强,王燕.重庆市女性肿瘤发病率及年龄特征分析[J].*重庆医学*,2010,39(11):1422-1423.
- [19] 石国慧,陈远才,王旭德,等.药食同源品蒲公英抗肿瘤活性及其作用机制的研究进展[J].*沈阳药科大学学报*,2017,34(9):858-862.
- [20] 章雪.蒲公英和甘草代谢物的抗肿瘤活性物质基础研究[D].上海:上海交通大学,2013.
- [21] ZHANG X, WEN YY, PENG ZX, et al. Analysis on anti-cancer active part of dandelion by GC-MS[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2013, 13(33):6451-6455.
- [22] 凌云,郑俊华.蒲公英化学成分的研究[J].*中国药理学杂志*,1997,32(10):584-586.
- [23] 陶仕英,牛建昭,王继峰,等. $\beta$ -谷甾醇对T47D细胞增殖和细胞周期的影响及作用机制探讨[J].*世界科学技术-中医药现代化*,2015,17(2):362-366.
- [24] WIGGINS AK, MASON JK, THOMPSON LU. Growth and gene expression differ over time in alpha-linolenic acid treated breast cancer cells[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 333(1):147-154.
- [25] MASON JK, KLAIRE S, KHAROTIA S, et al. A-linolenic acid and docosahexaenoic acid, alone and combined with trastuzumab, reduce HER2-overexpressing breast cancer cell growth but differentially regulate HER2 signaling pathways[J]. *Lipids Health Dis*, 2015.DOI: 10.1186/s12944-015-0090-6.
- [26] MASON-ENNIS JK, LEMAY-NEDJELSKI LP, WIGGINS AKA, et al. Exploration of mechanisms of a-linolenic acid in reducing the growth of oestrogen receptor positive breast cancer cells (MCF-7) [J]. *J Funct Foods*, 2016. DOI:10.1016/j.jff.2016.04.037.
- [27] 谢普军,黄立新,张彩虹,等.蒲公英茶与叶的化学成分测定分析[J].*食品工业科技*,2014,35(15):346-351.
- [28] PARK CM, YOUN HJ, CHANG HK, et al. TOP1 and 2, polysaccharides from taraxacum officinale, attenuate CCl<sub>4</sub>-induced hepatic damage through the modulation of NF- $\kappa$ B and its regulatory mediators[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(5):1255-1261.
- [29] JEON HJ, KANG HJ, JUNG HJ, et al. Anti-inflammatory activity of taraxacum officinale[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115(1):82-88.
- [30] 谭婉燕,肖蒙.蒲公英抗肿瘤作用研究进展[J].*医药导报*,2017,36(9):1021-1023.
- [31] 高世勇,曲笑莹.细胞周期同步化研究进展[J].*中国药理学通报*,2014,30(1):17-21.
- [32] 李海源,范红艳.蒲公英的药理作用研究进展[J].*中国高新区*,2018(7):189-191.
- [33] SHERR CJ, ROBERTS JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression[J]. *Genes Dev*, 1999, 13(12):1501-1512.
- [34] 齐绪林,高鹏飞,乔田奎,等.中药蒲公英抗肿瘤作用研究进展[J].*中国肿瘤*,2015,24(1):53-56.
- [35] SUNDARRAJ S, THANGAM R, SREEVANI V, et al.  $\gamma$ -sitosterol from *Acacia nilotica* L. induces G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest and apoptosis through c-Myc suppression in MCF-7 and A549 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(3):803-809.
- [36] 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):2769-2771.
- [37] LOUGHERY J, COX M, SMITH LM, et al. Critical role for p53-serine 15 phosphorylation in stimulating transactivation at p53-responsive promoters[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(12):7666-7680.
- [38] GUO XX, LI Y, SUN C, et al. p53-dependent Fas expression is critical for ginsenoside Rh2 triggered caspase-8 activation in HeLa cells[J]. *Protein Cell*, 2014, 5(3):224-234.
- [39] GUPTA SC, FRANCIS SK, NAIR MS, et al. Azadirone, a limonoid tetranortriterpene, induces death receptors and sensitizes human cancer cells to tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) through a p53-independent mechanism: evidence for the role of the ROS-ERK-CHOP-death receptor pathway[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(45):32343-32356.
- [40] BRUNELLE JK, LETAI A. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(4):437-441.
- [41] 牛虎.蒲公英多糖对乳腺癌细胞增殖和凋亡的影响[D].济南:山东大学,2017.
- [42] DING Y, WANG H, NIU J, et al. Induction of ROS over load by alantolactone prompts oxidative DNA damage and apoptosis in colorectal cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4):558-572.
- [43] ZHU B, LI Y, LIN Z, et al. Silver nanoparticles induce HePG-2 cells apoptosis through ROS-mediated signaling pathways[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2016, 11(1):198-205.
- [44] 皇甫冰,高继萍,杨霞,等.氧化应激与肾脏细胞凋亡[J].*中国比较医学杂志*,2015,25(2):54-60.
- [45] 朱坤,丁米娜,李月,等.蒲公英萜醇对乳腺癌细胞增殖及发生氧化应激反应的影响[J].*当代医药论丛*,2017,15(19):10-12.
- [46] HE H, SHI X, CHEN J, et al. Metabonomics study of oral cancer using gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Se Pu*, 2012, 30(3):245-251.
- [47] 贾伟.医学代谢组学[M].上海:上海科学技术出版社,2011:78-83.
- [48] 史栋栋.蒲公英代谢物的抗乳腺癌细胞MCF-7活性成分及其作用机理研究[D].上海:上海交通大学,2014.

(收稿日期:2018-12-04 修回日期:2019-03-07)

(编辑:唐晓莲)