

综述

## 老药新用在乳腺癌治疗中的研究进展

谭 辰<sup>1</sup>, 徐张润<sup>2</sup>, 薛 阳<sup>3</sup>, 陈佳钰<sup>4</sup>, 姚力郡<sup>5</sup>

1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院骨科, 上海 200030; 2. 上海交通大学医学院分子生物学实验室, 上海 200025; 3. 上海交通大学医学院附属第六人民医院检验科, 上海 200030; 4. 上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科, 上海 200011; 5. 上海交通大学医学院附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海 200030

**[摘要]** 乳腺癌作为全球女性发病率最高的癌症, 给世界女性健康造成了巨大负担。现有的治疗方法成本高昂且伴有耐药的风险。老药新用作为一种效益高且省时的药物研究策略, 越来越受到研究者的关注。许多已经用于临床或正在进行临床试验的药物, 可用于新的临床适应证。基于对药物作用机制和乳腺癌病理生理过程的深入了解, 研究者们可以更好地聚焦具备抗乳腺癌潜力的药物并将其转化到临床实践中。该文综述了目前与乳腺癌治疗相关的老药新用的研究, 归纳总结这些药物的作用机制, 探讨老药新用策略面临的挑战。

**[关键词]** 老药新用; 乳腺癌; 化学治疗; 抗肿瘤

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.11.013 **[中图分类号]** R730.5 **[文献标志码]** A

## Research progress in drug repurposing in the treatment of breast cancer

TAN Chen<sup>1</sup>, XU Zhangrun<sup>2</sup>, XUE Yang<sup>3</sup>, CHEN Jiayu<sup>4</sup>, YAO Lijun<sup>5</sup>

1. Department of Orthopedics, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Laboratory of Molecular Biology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 4. Department of Cardiology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China; 5. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** Breast cancer has become one of the most prevalent cancers among women worldwide, posing a significant burden on their health. Current standard therapies are often expensive and associated with the risk of drug resistance. Drug repurposing has gained increasing attention as a cost-effective and time-saving strategy in pharmaceutical research. Many drugs already in clinical use or undergoing clinical trials can be repurposed for the treatment of new clinical indications. Based on a comprehensive understanding of the mechanisms of action of these drugs and the pathophysiological processes of breast cancer, researchers can better identify drugs with potential anti-breast cancer properties and translate them into clinical practice. This paper provides a review of the current research on repurposing existing drugs for breast cancer treatment, summarizes the mechanisms of action of these drugs, and discusses the challenges associated with the strategy of drug repurposing.

**[Key words]** drug repurposing; breast cancer; chemotherapy; anti-tumor

乳腺癌是目前全球女性发病率最高的癌症。2022年全球范围新增乳腺癌病例约230万例, 约占女性癌症病例的1/4; 此外, 有超过66万人死于乳腺癌, 约占女性因癌症死亡人数的15%<sup>[1]</sup>。虽然多种新型药物的临床应用使许多乳腺癌患者的预后得到了很大的

改善, 但如何克服耐药性, 避免耐药导致的乳腺癌复发和转移, 仍是临床上亟需解决的难题。为了延缓耐药, 临床中会联用多种具有不同作用机制的药物, 在增强对肿瘤细胞杀伤力的同时最大程度地减少重叠毒性<sup>[2]</sup>。这需要研究者们继续开发有效、耐受性好、

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82272645)。

**[作者简介]** 谭 辰 (2001—), 男, 硕士生; 电子信箱: tan\_chen@sjtu.edu.cn。

**[通信作者]** 姚力郡, 电子信箱: audreyyao@sjtu.edu.cn。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (82272645)。

**[Corresponding Author]** YAO Lijun, E-mail: audreyyao@sjtu.edu.cn.

价格合理、可广泛应用的抗乳腺癌药物。

新药研发是一个漫长且投入极大的过程。因此,研究者们对“老药新用”的兴趣逐渐提升。老药新用也被称为药物重定位,是将已经上市或正在进行临床试验的药物用于新的临床适应证的过程。这些药物已经通过了临床前和 I 期临床试验,拥有完整可用的药代动力学数据,可以直接从 II 期试验开始,评估其对新适应证或作用靶点的效果<sup>[3]</sup>。该方法能大大节省开发时间和成本,降低失败的风险。老药新用在临床中并不少见,如沙利度胺治疗麻风结节性红斑、西地那非治疗肺动脉高压、全反式视黄酸治疗急性早幼粒细胞白血病等<sup>[4]</sup>。本文回顾近年来报道的具有抗乳腺癌潜力的老药,着重介绍这些药物抗乳腺癌的作用机制并进行分类,以期为更多老药新用研究提供参考。

## 1 具有经典抗肿瘤机制的药物

### 1.1 抑制肿瘤增殖和侵袭转移的药物

乳腺癌,特别是三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC),具有较高的侵袭性,极易发生转移。目前,有许多老药被发现具备抗肿瘤转移的效应,可与抗肿瘤药联用,抑制癌症进展。

氯硝柳胺是一种抗蠕虫药,其通过解偶联氧化磷酸化抑制葡萄糖摄取和 ATP 生成,进而发挥驱虫作用。除此之外,氯硝柳胺能够下调包括 Wnt/ $\beta$ -catenin、雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1)、促炎症核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等在内的多种与肿瘤增殖和侵袭转移相关的信号通路,发挥抗癌活性<sup>[5]</sup>。已有研究<sup>[6-7]</sup>证实,氯硝柳胺能够抑制 TNBC 细胞内 NF- $\kappa$ B、类固醇受体辅助活化因子 (steroid receptor coactivator, Src)、mTOR 和 STAT3 等信号通路激活,逆转上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 并消除乳腺癌癌症干细胞 (cancer stem cell, CSC),抑制 TNBC 细胞的增殖、侵袭和转移。

白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是一种多功能细胞因子,具有促肿瘤和促炎作用。研究<sup>[8-9]</sup>表明,IL-6 会降低 TNBC 细胞中 E-钙黏蛋白的表达水平,增加雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性

乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力,诱导癌细胞迁移和 EMT 过程。此外,IL-6 还能选择性招募间充质干细胞与乳腺癌 CSC 相互作用,调控 CSC 自我更新<sup>[10]</sup>。因此,靶向 IL-6 可能有益于乳腺癌的治疗。托珠单抗是 IL-6 受体的单克隆抗体,用于治疗类风湿性关节炎等疾病。体内外实验的结果显示,托珠单抗能够抑制乳腺癌细胞内 IL-6 信号通路的转导,抑制 TNBC 干性和生长转移<sup>[11]</sup>。基于上述结果,目前有团队开展了卡铂联合托珠单抗治疗转移性 TNBC 和 ER 阴性乳腺癌的 II 期临床试验 (NCT05846789)。

### 1.2 靶向肿瘤的抗炎药物

炎症可通过释放各种炎症因子影响肿瘤微环境,加速肿瘤的进展。因此,抗炎是治疗肿瘤的一种潜在策略,许多抗炎药物也被开发用于抗肿瘤治疗。

作为经典的非甾体类抗炎药,阿司匹林对癌症的预防作用一直是研究的热点。有研究<sup>[12]</sup>表明,女性服用阿司匹林可以显著减少患乳腺癌,尤其是激素受体 (hormonal receptor, HR) 阳性乳腺癌的风险。其抗肿瘤的主要机制为抑制环氧合酶 (cyclooxygenase, COX)。COX 将花生四烯酸转化为前列腺素,前列腺素抑制细胞凋亡,促进细胞增殖、侵袭和迁移,并且升高雌激素水平。阿司匹林可以有效逆转上述作用<sup>[13]</sup>。

COX-2 是炎症时 COX 的诱导形式,在包括乳腺癌在内的多种癌症中发挥多方面的作用<sup>[14]</sup>。塞来昔布作为 COX-2 的选择性抑制剂,可通过抑制增殖、调节免疫功能、调节肿瘤微环境、抗血管生成等多种机制发挥抗乳腺癌作用<sup>[15]</sup>。有观察性研究<sup>[16]</sup>发现,塞来昔布可以降低肥胖 ER 阳性乳腺癌患者的复发风险。另一项 II 期临床研究结果则显示,联用塞来昔布并不会改善接受序贯新辅助化疗 (简称化疗) 的人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性乳腺癌患者的病理完全缓解率和预后<sup>[17]</sup>,提示塞来昔布的作用可能存在肿瘤亚型选择性。鉴于塞来昔布在临床前期研究中显示出的巨大抗癌潜力和乳腺癌的复杂分型,其对各种乳腺癌亚型的治疗作用仍需大量临床研究加以验证。

### 1.3 干扰 DNA 复制的药物

正常的细胞分裂是在严格的调控机制下进行的,细胞周期检查点作为 DNA 监视机制发挥作用。然而,

肿瘤细胞中的检查点受到损害,细胞周期控制被扰乱,表现出持续的DNA复制和细胞分裂<sup>[18]</sup>。所以,靶向DNA复制是干扰肿瘤形成的有效机制。

环磷酰胺是一种烷化剂,根据药物剂量具有不同的功能。浓度较低时,其可抑制免疫细胞功能,调节免疫系统;高浓度时,其通过烷化DNA的鸟嘌呤碱基抑制DNA合成,引起细胞凋亡。以环磷酰胺为基础的治疗方案广泛用于血液系统肿瘤、实体肿瘤、自身免疫系统疾病的治疗<sup>[19]</sup>。环磷酰胺在治疗乳腺癌时多与其他药物联用,如CAF方案(环磷酰胺/多柔比星/5-氟尿嘧啶)和TAC方案(多西他赛/多柔比星/环磷酰胺),并在其中起到不可或缺的辅助化疗作用<sup>[20]</sup>。然而,作为一种细胞毒性药物,环磷酰胺有较多不良反应,如恶心、呕吐、骨髓抑制、出血性膀胱炎、心脏毒性等。未来仍需对环磷酰胺进行深入研究,以减轻其不良反应带来的影响。

#### 1.4 抗血管生成的药物

血管生成是肿瘤增殖、转移和复发的重要驱动因素。肿瘤组织需要新生的血管为其自身提供必需的营养,创造良好的肿瘤微环境。大量证据都证实了抑制血管生成在治疗癌症过程中的有效性<sup>[21]</sup>。因此,某些具有抗血管生成活性的药物或许能对乳腺癌发挥治疗作用。

伊曲康唑是一种广谱抗真菌药物。在筛选抗肿瘤药物的过程中,研究者们发现伊曲康唑具有拮抗多种内皮生长因子、阻断Hedgehog信号通路、抑制胆固醇转运的能力,并最终产生抗血管生成的效应<sup>[22]</sup>。一项研究<sup>[23]</sup>表明,伊曲康唑能够诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达的沉默,以剂量依赖的方式抑制内皮细胞增殖和血管形成,从而抑制乳腺癌的生长。

西替考马是一种非甾体类口服避孕药,能够调节体内雌激素的作用。此外,西替考马还具有多种抗癌功效。就乳腺癌而言,该药物能够诱导癌细胞凋亡,沉默低氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )及其下游靶点血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,减弱血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)磷酸化,抑制VEGF诱

导的内皮细胞迁移、侵袭和新生血管形成,可以作为转移性乳腺癌的潜在治疗药物<sup>[24]</sup>。

## 2 作用于代谢途径的药物

### 2.1 导致癌细胞胆固醇消耗的药物

肿瘤细胞会通过代谢重编程满足其快速增殖的能量需求。其中,胆固醇合成增加和胆固醇积累在肿瘤的发生及发展中起到了重要作用,甲羟戊酸通路通量增加是肿瘤代谢的重要特征之一<sup>[25]</sup>。他汀类药物是胆固醇从头合成关键酶的竞争性抑制剂,可以抑制甲羟戊酸途径,减少胆固醇的合成,途径中间产物香叶基香叶基焦磷酸(geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP)和法尼基焦磷酸(farnesyl pyrophosphate, FPP)在细胞内的含量也会降低。GGPP和FPP是Ras、Rho A、Rho B等小G蛋白在细胞膜上的定位锚点,为这些蛋白提供修饰底物。两者产生减少会阻断小G蛋白下游Akt、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、mTOR、ERK等多种信号通路,抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移并促进其凋亡<sup>[26]</sup>。

辛伐他汀是一种亲脂性他汀类药物。辛伐他汀具有抑制TNBC细胞增殖和迁移,促进其自噬和凋亡的作用<sup>[27]</sup>。相关II期临床研究结果表明,常规新辅助化疗联用辛伐他汀可以改善HER2阳性局部晚期乳腺癌患者的客观缓解率和病理反应<sup>[28]</sup>。阿托伐他汀是另一种他汀类药物,一项纳入50例原发性浸润性乳腺癌患者的II期临床试验结果显示,手术前大剂量的阿托伐他汀治疗可以通过调节细胞周期蛋白D1和肿瘤抑制因子p27的表达,抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[29]</sup>。

### 2.2 改变癌细胞线粒体活性的药物

除了脂类代谢重编程外,癌细胞的线粒体代谢也与正常细胞不同。左氧氟沙星是第二代氟喹诺酮类药物,通过抑制拓扑异构酶活性,阻止细菌DNA的复制从而杀死细菌。研究<sup>[30]</sup>发现,在luminal A型、紧密连接蛋白低表达型、HER2高表达型及TNBC等多种乳腺癌细胞中,左氧氟沙星均可以通过降低线粒体呼吸、膜电位和ATP水平改变癌细胞的线粒体活性,降低癌细胞的代谢水平。

烟酰胺(nicotinamide, NAM)是烟酸的水溶性酰胺形式,很容易被细胞吸收,成为辅酶烟酰胺腺嘌呤



呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 的前体, 作为线粒体代谢和氧化还原反应的关键调节剂发挥作用<sup>[31]</sup>。有研究<sup>[32]</sup>报道了NAM对TNBC细胞线粒体氧化磷酸化过程的影响。NAM能以剂量依赖的方式下调线粒体复合物蛋白的表达水平, 通过降低线粒体膜电位阻断TNBC细胞的氧化磷酸化和能量代谢过程, 进而抑制TNBC细胞的增殖。

### 2.3 调节癌细胞糖代谢的药物

二甲双胍广泛应用于2型糖尿病的治疗中。2005年, 有研究者<sup>[33]</sup>发现服用二甲双胍的2型糖尿病患者似乎具有较低的癌症风险, 首次表明二甲双胍可能具有抗肿瘤特性。之后大量的流行病学研究和体内外实验的结果也提示, 二甲双胍可能具有抗癌作用。

癌细胞中葡萄糖代谢的改变以葡萄糖摄取增加、糖酵解过度活化、氧化磷酸化减少和乳酸积累为特征<sup>[34]</sup>。二甲双胍可以阻断葡萄糖转运蛋白和呼吸链复合物I, 并减少三羧酸循环中的柠檬酸盐, 从而抑制TNBC和ER阳性乳腺癌细胞的增殖<sup>[35-36]</sup>。此外, 二甲双胍减少了肿瘤细胞的耗氧量, 肿瘤内的缺氧环境得到改善, 使得葡萄糖浓度依赖性的辐射耐药性减轻, 从而提升乳腺癌的放射治疗/化疗效果<sup>[36-37]</sup>。值得注意的是, 众多有关二甲双胍治疗乳腺癌临床试验的结果喜忧参半, 且常常得出相互矛盾的结论。目前, 现有研究尚无法证明二甲双胍能够改善乳腺癌结局。未来的研究可针对特定的亚型进行分析, 以实现乳腺癌的个性化治疗。

### 2.4 影响嘧啶合成的药物

核苷酸的合成在癌症的细胞增殖中起重要作用。肿瘤细胞依赖嘧啶合成, 其提供细胞增殖和存活所需的脱氧核糖核苷三磷酸。为了防止肿瘤增殖, 可以利用抑制嘧啶从头合成的药物预防癌症进展。

来氟米特是一类选择性免疫抑制剂, 在经过肠道和肝脏代谢后水解成一种活性代谢物A771726。二氢乳清酸脱氢酶 (dihydroorotate dehydrogenase, DHODH) 是嘧啶从头合成的限速酶, A771726通过抑制DHODH抑制嘧啶合成<sup>[38]</sup>。化疗过程中对嘧啶从头合成的抑制, 能够加剧DNA损伤, 使TNBC细胞对化疗细胞毒性药物敏感。来氟米特通过靶向抑制DHODH限制嘧啶的从头合成, 加强阿霉素对乳腺癌的治疗效果, 使乳腺癌细胞对化疗药物敏感, 降低耐

药性<sup>[39]</sup>。

### 2.5 调节其他细胞代谢途径的药物

双硫仑最初是一种抗酒精依赖药物。对双硫仑抗癌作用的研究可追溯到1956年。一名乳腺癌患者因难以忍受骨转移导致的病痛而开始酗酒, 在使用双硫仑后发现骨转移等病变逐渐消退, 寿命延续长达10年<sup>[40]</sup>。其后, 双硫仑的抗癌作用逐渐引起了研究者的重视。

双硫仑的抗癌作用具有铜依赖性。其代谢产物二硫代氨基甲酸酯在肿瘤细胞中迅速累积并与铜形成络合物CuET, CuET可与核定位蛋白4 (nuclear protein localization 4, NPL-4) 结合并诱导其聚集, 抑制p97-NPL4-UFD1途径, 导致癌细胞内积累大量错误蛋白, 最终导致癌细胞的凋亡<sup>[41]</sup>。双硫仑还可以作为乙醛脱氢酶1A1抑制剂发挥抗癌作用。乙醛脱氢酶1A1是包括乳腺癌在内的许多癌症的肿瘤起始细胞标志物, 可诱导骨髓源性抑制细胞的增殖, 导致免疫抑制, 促进乳腺癌进展。因此, 双硫仑联合骨髓源性抑制细胞耗竭剂吉西他滨能有效抑制TNBC细胞的生长<sup>[42]</sup>。鉴于双硫仑表现出的抗癌作用, 其有望成为新的乳腺癌治疗药物。

## 3 作用于“合成致死”机制的药物

暴露于外源性物质或被内源性物质破坏, 都可以引起DNA的损伤。细胞依赖于DNA损伤应答 (DNA damage response, DDR) 机制, 从基因组中移除DNA损伤和异常结构以维持基因组的稳定。DDR通路的破坏会使基因复制中发生的差错不断累积, 促进癌症发生。然而, 值得注意的是, 肿瘤细胞中DDR通路的缺陷使其更容易受到DNA损伤的影响, 表现出相对特殊的脆弱性<sup>[43]</sup>。因此, 靶向癌细胞中特定的DDR蛋白, 或许能够改善患者的预后。

聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly-ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂正是基于该理念开发的抗肿瘤药物。乳腺癌易感基因1/2 (breast cancer susceptibility gene 1/2, BRCA1/2) 参与DNA双链断裂修复过程中的同源重组修复, 被认为是一种抑癌基因, 其突变会导致基因组不稳定从而引发卵巢癌、乳腺癌等肿瘤的发生<sup>[44]</sup>。PARP是另一种参与DNA修复的蛋白。对BRCA1/2基因突变的癌症患者使用

PARP抑制剂后,肿瘤细胞在失去正常同源重组修复机制的同时,另一条DNA修复途径也被破坏,其对DNA损伤的敏感性增强<sup>[45]</sup>。乳腺癌的发生与BRCA1/2致病性突变高度相关,PARP抑制剂能够很好地用于治疗具有该突变的乳腺癌。在一项奥拉帕利治疗BRCA阳性HER2阴性转移性乳腺癌的Ⅲ期临床试验中,奥拉帕利组的疗效和安全性明显优于标准单药化疗组<sup>[46]</sup>。对于携带BRCA1/2突变的晚期乳腺癌患者,他拉唑帕利治疗患者与标准单药化疗患者比较,无进展生存期更长<sup>[47]</sup>。在未来,可以将PARP抑制剂与其他乳腺癌治疗药物联合使用,探索最佳的药物组合,更有效地治疗乳腺癌。

## 4 总结和展望

目前,我国乳腺癌的发病率和病死率逐年升高,已经成为女性发病率最高的肿瘤<sup>[48]</sup>。尽管其有多种治疗方案备选,但是部分亚型无药可用,或存在耐药性的问题亟需解决。因此,开发新药是目前的迫切需求。寻找新的治疗策略、适当的作用靶点和相应的分子化合物,需要大量的时间和高端的技术,随之而来的是高昂的研发成本。因此,抗肿瘤药物的价格一直居高不下。人们期待能够开发出疗效好、不良反应少且成本低的药物。老药新用,即用已经上市或正在进行临床试验的药物治疗新的适应证,或许能够实现这一目标。相比从头研发新药,老药新用有着药物信息完备、安全性评估已完成等优势,大大提高了试验的成功率,减少了研发时间和成本。

老药新用也面临着一些挑战。首先,乳腺癌复杂的分子亚型和生物学特征给药物再利用制造了巨大障碍。其次,当应用于一项新的临床适应证时,药物的最佳剂量和使用方案都需要重新设计。最后,老药新用还面临着专利问题。如果一种药物的知识产权已经过期,发现一种新的适应证带来的回报是极小的,并且可能带来潜在的法律问题,开发者们难以从中获利<sup>[49]</sup>。

综上,老药新用是解决目前抗肿瘤药物高昂研发成本的有效办法,是为新药研发提供战略时间与空间的有效手段。扩展现有的药理信息、多组学数据和生物信息学工具,不仅能加深我们对老药新用的理解,更能推动新药开发的进程。

### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

### 作者贡献/Authors' Contributions

谭辰、徐张润参与了论文的写作;薛阳、陈佳钰参与了文献的收集和整理;谭辰、姚力郡负责确定选题及修订论文。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

TAN Chen and XU Zhangrun participated in the writing of the paper. XUE Yang and Chen Jiayu participated in the collection and collation of the literature. TAN Chen and YAO Lijun determined the topic selection and corrected the content of the review. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2024-02-21
- Accepted: 2024-06-14
- Published online: 2024-11-28

## 参·考·文·献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] FISUSI F A, AKALA E O. Drug combinations in breast cancer therapy[J]. Pharm Nanotechnol, 2019, 7(1): 3-23.
- [3] SCHIPPER L J, ZEVEIJN L J, GARNETT M J, et al. Can drug repurposing accelerate precision oncology?[J]. Cancer Discov, 2022, 12(7): 1634-1641.
- [4] XIA Y, SUN M, HUANG H, et al. Drug repurposing for cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9: 92.
- [5] REN J, WANG B, WU Q, et al. Combination of niclosamide and current therapies to overcome resistance for cancer: new frontiers for an old drug[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 155: 113789.
- [6] GYAMFI J, LEE Y H, MIN B S, et al. Niclosamide reverses adipocyte induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells via suppression of the interleukin-6/STAT3 signalling axis[J]. Sci Rep, 2019, 9: 11336.
- [7] KIM J H, PARK S, JUNG E, et al. A dual-action niclosamide-based prodrug that targets cancer stem cells and inhibits TNBC metastasis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(21): e2304081120.
- [8] SANSONE P, STORCI G, TAVOLARI S, et al. IL-6 triggers malignant features in mammospheres from human ductal breast carcinoma and normal mammary gland[J]. J Clin Invest, 2007, 117(12): 3988-4002.
- [9] ASGEIRSSON K S, OLAFSDÓTTIR K, JÓNASSON J G, et al. The effects of IL-6 on cell adhesion and e-cadherin expression in breast cancer[J]. Cytokine, 1998, 10(9): 720-728.
- [10] KORKAYA H, KIM G I, DAVIS A, et al. Activation of an IL6 inflammatory loop mediates trastuzumab resistance in HER2<sup>+</sup> breast cancer by expanding the cancer stem cell population[J]. Mol Cell, 2012, 47(4): 570-584.
- [11] LIU H, YAN R, XIAO Z, et al. Targeting DCLK1 attenuates tumor



- stemness and evokes antitumor immunity in triple-negative breast cancer by inhibiting IL-6/STAT3 signaling[J]. *Breast Cancer Res*, 2023, 25(1): 43.
- [12] TERRY M B, GAMMON M D, ZHANG F F, et al. Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk[J]. *JAMA*, 2004, 291(20): 2433-2440.
- [13] LØFLING L, STØER N C, NAFISI S, et al. Low-dose aspirin and risk of breast cancer: a Norwegian population-based cohort study of one million women[J]. *Eur J Epidemiol*, 2023, 38(4): 413-426.
- [14] LI W, ZHANG Z, WANG B, et al. MicroRNA and cyclooxygenase-2 in breast cancer[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 522: 36-44.
- [15] LI J, HAO Q, CAO W, et al. Celecoxib in breast cancer prevention and therapy[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4653-4667.
- [16] BOWERS L W, MAXIMO I X, BRENNER A J, et al. NSAID use reduces breast cancer recurrence in overweight and obese women: role of prostaglandin-aromatase interactions[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(16): 4446-4457.
- [17] HAMY A S, TURY S, WANG X, et al. Celecoxib with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer might worsen outcomes differentially by COX-2 expression and ER status: exploratory analysis of the REMAGUS02 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(8): 624-635.
- [18] MATTHEWS H K, BERTOLI C, DE BRUIN R A M. Cell cycle control in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23: 74-88.
- [19] HIGHLEY M S, LANDUYT B, PRENEN H, et al. The nitrogen mustards[J]. *Pharmacol Rev*, 2022, 74(3): 552-599.
- [20] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: a review[J]. *JAMA*, 2019, 321(3): 288-300.
- [21] SHI K, WANG G, PEI J, et al. Emerging strategies to overcome resistance to third-generation EGFR inhibitors[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 94.
- [22] LI C L, FANG Z X, WU Z, et al. Repurposed itraconazole for use in the treatment of malignancies as a promising therapeutic strategy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113616.
- [23] JIN M, ZENG B, LIU Y, et al. Co-delivery of repurposing itraconazole and VEGF siRNA by composite nanoparticulate system for collaborative anti-angiogenesis and anti-tumor efficacy against breast cancer[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(7): 1369.
- [24] KHAN S, SHUKLA S, FARHAN M, et al. Centchroman prevents metastatic colonization of breast cancer cells and disrupts angiogenesis via inhibition of RAC1/PAK1/ $\beta$ -catenin signaling axis[J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117976.
- [25] GÖBEL A, RAUNER M, HOFBAUER L C, et al. Cholesterol and beyond: the role of the mevalonate pathway in cancer biology[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2): 188351.
- [26] JIANG W, HU J W, HE X R, et al. Statins: a repurposed drug to fight cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 241.
- [27] BAI F, YU Z, GAO X, et al. Simvastatin induces breast cancer cell death through oxidative stress up-regulating miR-140-5p[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(10): 3198-3219.
- [28] YULIAN E D, SIREGAR N C, BAJUADJI. Combination of simvastatin and FAC improves response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer[J]. *Cancer Res Treat*, 2021, 53(4): 1072-1083.
- [29] FELD T M, BJARNADOTTIR O, KIMBUNG S, et al. Statin-induced anti-proliferative effects via cyclin D1 and p27 in a window-of-opportunity breast cancer trial[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 133.
- [30] YU M, LI R, ZHANG J. Repositioning of antibiotic levofloxacin as a mitochondrial biogenesis inhibitor to target breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(4): 639-645.
- [31] NIKAS I P, PASCHOU S A, RYU H S. The role of nicotinamide in cancer chemoprevention and therapy[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): E477.
- [32] JUNG M, LEE K M, IM Y, et al. Nicotinamide (niacin) supplement increases lipid metabolism and ROS-induced energy disruption in triple-negative breast cancer: potential for drug repositioning as an anti-tumor agent[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(9): 1795-1815.
- [33] EVANS J M, DONNELLY L A, EMSLIE-SMITH A M, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients[J]. *BMJ*, 2005, 330(7503): 1304-1305.
- [34] HUA Y, ZHENG Y, YAO Y, et al. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 403.
- [35] AMARAL I, SILVA C, CORREIA-BRANCO A, et al. Effect of metformin on estrogen and progesterone receptor-positive (MCF-7) and triple-negative (MDA-MB-231) breast cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 94-101.
- [36] MAHMOUDI G, EHTESHAMINIA Y, KOKHAEI P, et al. Enhancement of targeted therapy in combination with metformin on human breast cancer cell lines[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 10.
- [37] ZANNELLA V E, DAL PRA A, MUADDI H, et al. Reprogramming metabolism with metformin improves tumor oxygenation and radiotherapy response[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(24): 6741-6750.
- [38] MADAK J T, BANKHEAD A, CUTHBERTSON C R, et al. Revisiting the role of dihydroorotate dehydrogenase as a therapeutic target for cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 195: 111-131.
- [39] BROWN K K, SPINELLI J B, ASARA J M, et al. Adaptive reprogramming of *De novo* pyrimidine synthesis is a metabolic vulnerability in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(4): 391-399.
- [40] LU C, LI X Y, REN Y Y, et al. Disulfiram: a novel repurposed drug for cancer therapy[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(2): 159-172.
- [41] SKROTT Z, MISTRIK M, ANDERSEN K K, et al. Alcohol-abuse drug disulfiram targets cancer via p97 segregase adaptor NPL4[J]. *Nature*, 2017, 552: 194-199.
- [42] LIU C, QIANG J, DENG Q, et al. ALDH1A1 activity in tumor-initiating cells remodels myeloid-derived suppressor cells to promote breast cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(23): 5919-5934.
- [43] HOPKINS J L, LAN L, ZOU L. DNA repair defects in cancer and therapeutic opportunities[J]. *Genes Dev*, 2022, 36(5/6): 278-293.
- [44] KIM D, NAM H J. PARP inhibitors: clinical limitations and recent attempts to overcome them[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8412.
- [45] ZHU H, WEI M, XU J, et al. PARP inhibitors in pancreatic cancer: molecular mechanisms and clinical applications[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 49.
- [46] ROBSON M, IM S A, SENKUS E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 523-533.
- [47] LITTON J K, RUGO H S, ETTL J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(8): 753-763.
- [48] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [49] MORELLO L. More cuts loom for US science[J]. *Nature*, 2013, 501: 147-148.

[本文编辑] 吴洋

