

• 论 著 •

基于网络药理学和分子对接预测红花绿绒蒿活性成分抗肝纤维化的作用机制^{*}

娘格才让,索朗拉宗,卓玛措毛,格拉措,才让南加[△]
(西藏藏医药大学,西藏 拉萨 850000)

[摘 要] **目的** 运用网络药理学和分子对接技术,研究红花绿绒蒿抗肝纤维化的作用机制。**方法** 通过 TCMSP、SwissTarget 和 PubChem 数据库获取红花绿绒蒿的主要有效成分及作用靶点,从 GeneCards 和 OMIM 数据库获取肝纤维化相关疾病靶点,然后利用 Venny2.1 获取两者交集的共同靶点,将其导入 STRING 数据库构建共同靶点的蛋白互相作用网络,应用 Cytoscape3. 6. 1 软件构建“成分-靶点-疾病”通路网络。最后采用 AutoDocktools(v1. 5. 6)将核心成分与关键靶点进行分子对接验证。**结果** 获取 117 个有效成分的作用靶点与 6 423 个疾病靶点,两者取交集后共获得 251 个交集靶点;GO 与 KEGG 富集分析显示红花绿绒蒿有效成分可能参与 AGE-RAGE、化学致癌-受体激活、PI3K-AKT 等信号通路来逆转肝纤维化;分子对接显示,红花绿绒蒿核心成分与关键靶点 SRC、HSP9OAA1、MAPK1 和 MAPK3 具有较好的结合能。**结论** 红花绿绒蒿可能作用于 SRC、HSP9OAA1、MAPK1 和 MAPK3 等关键靶点,通过 AGE-RAGE、脂质与动脉粥样硬化、化学致癌-受体激活和 PI3K-AKT 等信号通路来发挥抗肝纤维化作用。

[关键词] 红花绿绒蒿; 肝纤维化; 作用机制; 网络药理学; 分子对接
DOI:10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2024. 06. 004 **中图分类号:**R575
文章编号:1009-5519(2024)06-0918-05 **文献标识码:**A

Prediction of the anti-hepatic fibrosis mechanism of the active components of Meconopsis punicea Maxim based on network pharmacology and molecular docking^{*}

NIANGE Cairang ,SUOLANG Lazong ,ZHUOMA Cuomao ,GELA Cuo ,CAIRANG Nanjia[△]
(University of Tibetan Medicine ,Lhasa ,Tibet 850000 ,China)

[Abstract] **Objective** To study the mechanism of Meconopsis punicea Maxim against hepatic fibrosis by using network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** The main active components and targets of Meconopsis punicea Maxim were obtained from TCMSP,SwissTarget and PubChem databases,the targets of hepatic fibrosis related diseases were obtained from GeneCards and OMIM databases,and then the intersection common targets were obtained by Venny2. 1. The protein interaction network of common target was constructed by importing it into STRING database. The “component-target-disease” pathway network was constructed by using Cytoscape3. 6. 1 software. Finally,AutoDocktools(v1. 5. 6) was used to verify the molecular docking between core components and key targets. **Results** A total of 117 active ingredient targets and 6 423 disease targets were obtained,and a total of 251 targets were obtained after intersecting the two. GO and KEGG pathway enrichment analysis showed that the active ingredients of Meconopsis punicea Maxim may be involved in AGE-RAGE,chemoattractant-receptor activation,PI3K-AKT and other signaling pathways to reverse hepatic fibrosis. The molecular docking showed that the core components of Meconopsis punicea Maxim had good binding capacity to the key targets such as SRC,HSP9OAA1,MAPK1 and MAPK3. **Conclusion** Meconopsis punicea Maxim may act on key targets such as SRC,HSP9OAA1,MAPK1 and MAPK3 to exert anti-hepatic fibrosis effects through AGE-RAGE,lipid and atherosclerosis,chemoattractant-receptor activation,PI3K-AKT and other signaling pathways.

[Key words] Meconopsis punicea Maxim; Hepatic fibrosis; Mechanism of action; Network pharmacology; Molecular docking

肝纤维化作为肝损伤转变成肝硬化或肝癌的中 间环节,是肝损伤后必经的病理阶段^[1]。有研究表

^{*} 基金项目:2022 年博士点培育建设项目(BSDJS-22-13);2023 年博士点建设研究生创新项目(BSDJS-YS-2023033);2023 年度藏医药管理局局级科研课题及标准化研究项目课题(2023JJKT0021)。

作者简介:娘格才让(1999—),硕士研究生,主要从事藏医药方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail: xzzyxycn@163. com。

明,肝纤维化的早期具有可逆性,处于肝脏疾病的早期预防与治疗过程中的关键时期^[2]。肝损伤是一个慢性、长期的过程,各种内外因素对肝脏造成损伤后,其自身进行修复时进入肝细胞损伤、慢性炎症、纤维组织增生三环节的重复循环,造成细胞外基质(ECM)过度增生与异常堆积后形成肝纤维化等肝脏疾病^[3]。而传统的藏医药作为具有独立理论系统和特色的治疗方法,能结合现代技术为肝纤维化的治疗提供思路。藏医药理论认为,肝脏疾病的外因多由感受湿热疫毒之邪所致,内因则与患者正气虚弱有关^[4]。长期的不良饮食、作息及染湿热毒之邪,导致“三因”失调,以热性“赤巴”盛行,造成肝损伤。肝脏作为血液和精华所藏之腑,藏医将其归为五源中的“火”,属于“赤巴”范畴,本性为“热”,在临床治疗时多以清热解毒为治疗方法。

红花绿绒蒿(*Meconopsis punicea* Maxim)为罂粟科绿绒蒿属植物,是藏药“欧贝”类药材之一。藏药中绿绒蒿属的“欧贝”类药材是治疗肝脏疾病的一种常用药材,《四部医典》《晶珠本草》将藏药“欧贝”归为花类药材,具有清肝热和肺热、治热邪引起的喉阻塞等功效^[5-6]。现代研究表明,红花绿绒蒿含有黄酮类化合物、生物碱、挥发油等多种化学成分,其 95%乙醇提取物能显著改善脂多糖诱导的肺损伤小鼠的病理形态^[7]。SHANG 等^[8]通过研究证明,红花绿绒蒿花的醇提取物具有良好的镇痛、镇静、镇咳和祛痰作用。目前,从“欧贝”类药材红花绿绒蒿中分离鉴定出 26 种化合物^[9-10],但其活性成分和作用机制尚不明确。因此,本研究基于网络药理学和分子对接技术初步探讨红花绿绒蒿抗肝纤维化的作用机制,为更深层次地研究红花绿绒蒿的肝保护药效物质基础和作用机制的筛选提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 化学成分筛选及靶点预测 借助 TCMSP 数据库检索预测红花绿绒蒿化学成分,设置参数为口服生物利用度(OB)≥30%和药性(DL)≥0.2 进行筛选。对于 TCMSP 数据库中未找到的化学成分,则使用 PubChem 数据库获取化合物的 3D 结构和 Smiles 格式后,导入 SwissTarget 数据库得到相应的预测靶点。

1.2 肝纤维化靶点筛选 使用关键词“liver fibrosis”,在 GeneCards 和 OMIM 数据库中进行搜索。从 GeneCards 检索结果中筛选 relevance score≥5 分的靶点,与 OMIM 数据库的结果合并,并去除重复,得到与肝纤维化相关的作用靶点。然后,与“1.1”项获得的靶点进行交集比对,最终筛选出红花绿绒蒿抗肝纤维化的潜在作用靶点。

1.3 蛋白互相作用(PPI)网络构建及关键靶点筛选 利用 STRING 数据库,设置连接评分(combined score)最小值为 0.900,选择“homo sapiens”物种,将红花绿绒蒿与肝纤维化的关键靶点导入,得到 PPI 关系,然后将相关数据导入 Cytoscape3.6.1 软件进行可视化分析,并得到 PPI 网络分析结果。

1.4 GO 和 KEGG 富集分析 使用 DAVID 数据库,对红花绿绒蒿抗肝纤维化的潜在作用靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。设定阈值 $P<0.05$,获得富集结果,然后使用 R 语言的 ggplot2 包来进行主要生物功能的可视化分析。

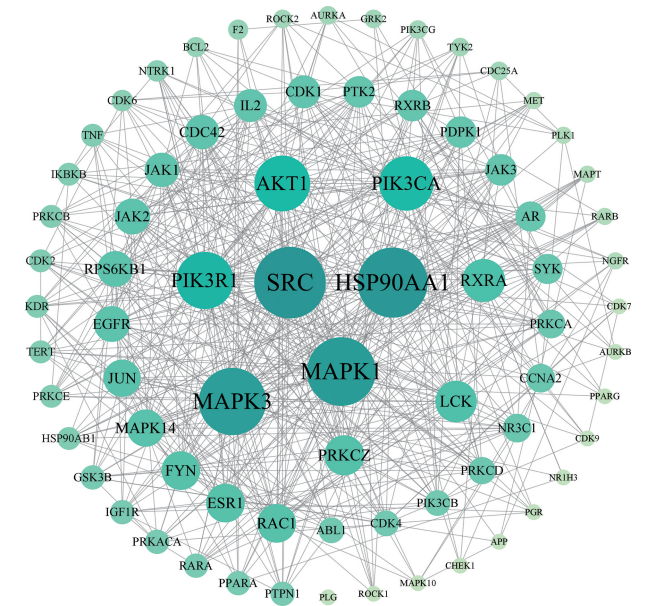
1.5 “成分-靶点-通路”网络图 利用红花绿绒蒿抗肝纤维化的潜在作用靶点的 GO 和 KEGG 富集数据信息,通过 Cytoscape3.7.2 软件绘制“成分-靶点-通路”图。

1.6 分子对接 利用网络拓扑分析筛选得到的核心靶点,通过分子对接验证它们与成分之间的相互作用关系。通过 PDB 数据库,找到目标蛋白的 PDB ID,并从 PubChem 数据库下载相应成分的三维结构。通过 AutoDocktools(v1.5.6)将受体和配体信息导入,进行分子对接,选择结合能较低的构象。使用 Pymol 2.3.0 软件进行可视化分析。

2 结果

2.1 红花绿绒蒿与肝纤维化的共同靶点 通过上述数据库共获得红花绿绒蒿相关靶点 117 个,肝纤维化相关靶点 6 423 个,用 Venny2.1 取得交集后,共获得 251 个红花绿绒蒿与肝纤维化的共同靶点。

2.2 红花绿绒蒿与肝纤维化的 PPI 网络 借助 STRING 数据库和导入 Cytoscape3.6.1 构建 PPI 网络图,见图 1。拓扑分析显示,核心靶点有 PRKCZ、LCK、RXRA、PIK3CA、AKT1、PIK3R1、MAPK3、MAPK1、HSP90AA1、SRC,度值分别为 24、25、26、34、35、36、43、44、45、46。



注:节点代表 PPI 关系,圆圈越大代表其节点产生的连接越紧密^[11]。

图 1 红花绿绒蒿抗肝纤维化靶点 PPI 网络图

2.3 GO 与 KEGG 富集分析 对核心靶点与成分进行 GO 和 KEGG 富集分析和可视化,规定校正 $P<0.05$ 为符合标准,将基因 GO 本体条目按 P 值进行排序,分别选取前 10 条绘制条形图,见图 2。图中显示,GO 富集分析结果包括生物过程(BP)、细胞组分

(CC)和分子功能(MF)。BP 主要涉及肽基-丝氨酸修饰(peptidy-serine modification)、肽基-丝氨酸磷酸化(peptidy-serine phosphorylation)、蛋白质运输的正向调节(positive regulation of protein transport)和细胞对化学应激的反应(cellular response to chemical stress)等;CC 主要包括细胞膜筏(membrane raft)、细胞膜微域(membrane microdomain)、膜区域(membrane region)、细胞突触前膜的完整组成部分(integral component of presynaptic membrane)等;MF 包括蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶的活性(protein serine/threonine kinase activity)、核受体活性(nuclear receptor activity)、配体激活的转录因子活性(ligand-activated transcription factor activity)及药物结合(drug binding)等。KEGG 富集分析主要涉及糖尿病并发症 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、脂质与动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis)、化学致癌-受体激活通路(chemical carcinogenesis-receptor activation)和 PI3K-AKT 信号通路(PI3K-AKT signaling pathway)等,见图 3。

2.4 “成分-靶点-通路”网络的构建 以 251 个共同靶点作为红花绿绒蒿抗肝纤维化的作用靶点,通过运用 Cytoscape3.6.1 软件构建“成分-靶点-通路”网络,见图 4。由此表明,红花绿绒蒿可能通过多成分、多靶点及多通路相互线图作用于肝纤维化疾病。此外,筛选度值前 5 的有效成分,包括木犀草素、小麦黄素、芹

菜素、小檗碱、3-甲基联苯,度值分别为 101、101、101、100、79。

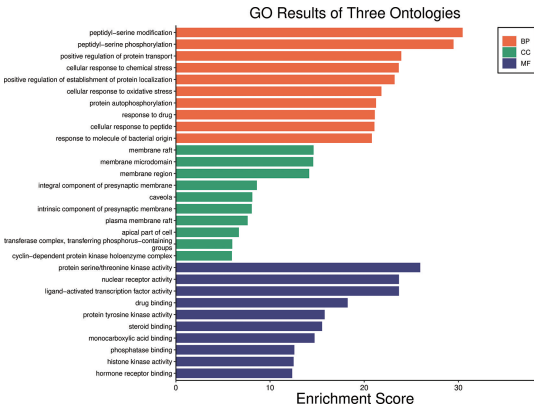


图 2 GO 富集分析

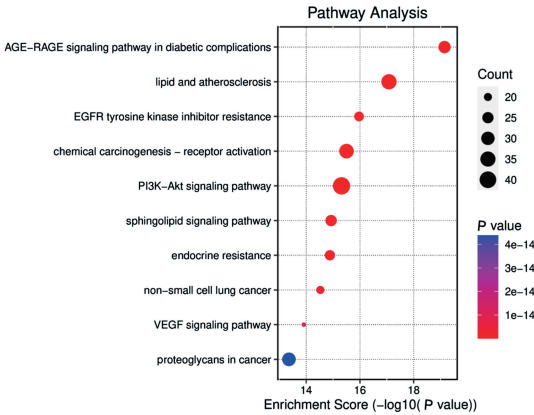
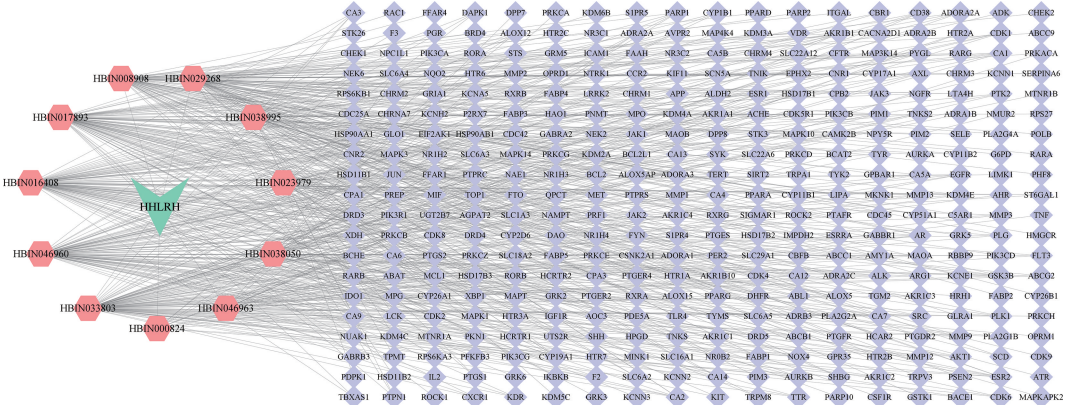


图 3 KEGG 通路富集分析



注:红色六边形节点代表红花绿绒蒿抗肝纤维化的有效成分,紫色节点代表肝纤维化疾病靶点。

图 4 “成分-靶点-疾病”通路网络

2.5 分子对接预测结果 选取度值前 4 的核心成分与靶点进行对接,结构可视化结果见图 5。其中有效成分小檗碱与 SRC 和 MAPK3 靶点的结合能分别为

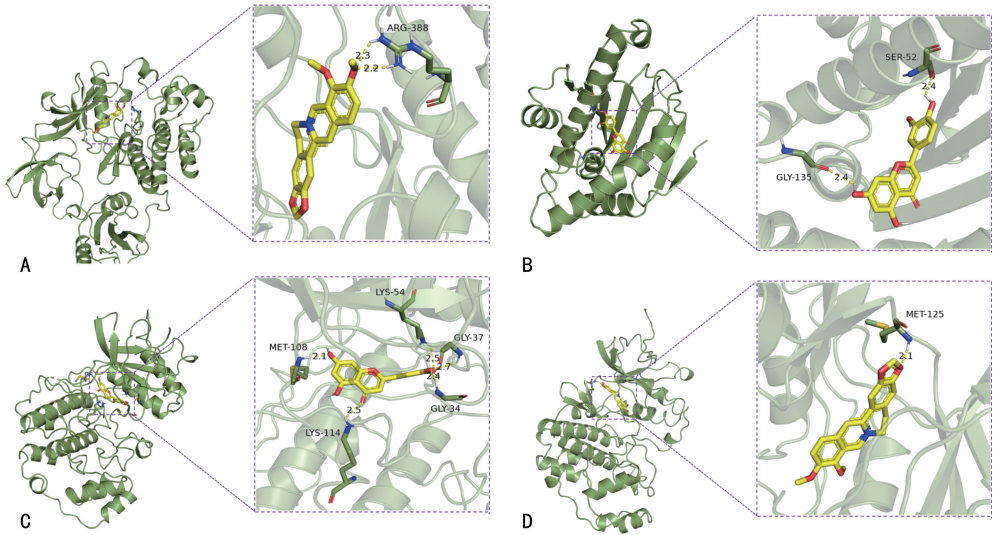
−9.0 kcal/mol(1 kcal=4.184 kJ)和 −9.7 kcal/mol,木犀草素与 HSP90AA1 和 MAPK1 的结合能分别为 −9.3 kcal/mol 和 −9.0 kcal/mol,见表 1。

表 1 红花绿绒蒿有效成分与关键靶点的分子对接结合能

靶点	PDB ID	化合物	结合能(kcal/mol)	靶点	PDB ID	化合物	结合能(kcal/mol)
SRC	2SRC	芹菜素	−8.7	MAPK1	2Y9Q	芹菜素	−8.8
		小檗碱	−9.0			小檗碱	−8.0
		木犀草素	−8.9			木犀草素	−9.0
		小麦黄素	−8.2			小麦黄素	−8.9

续表 1 红花绿绒蒿有效成分与关键靶点的分子对接结合能

靶点	PDB ID	化合物	结合能(kcal/mol)	靶点	PDB ID	化合物	结合能(kcal/mol)
HSP90AA1	6U98	芹菜素	−9.2	MAPK3	4QTB	芹菜素	−9.0
		小檗碱	−8.1			小檗碱	−9.7
		木犀草素	−9.3			木犀草素	−9.3
		小麦黄素	−9.0			小麦黄素	−9.0



注：A. SRC-小檗碱；B. HSP90AA1-木犀草素；C. MAPK1-木犀草素；D. MAPK3-小檗碱。

图 5 红花绿绒蒿抗肝纤维化关键靶点的分子对接模型

3 讨 论

本研究从 TCMSp 网站共获得红花绿绒蒿有效成分 11 个,包括木犀草素、小麦黄素、芹菜素、小檗碱等。其中木犀草素作为一种天然的黄酮类化合物,存在于多种天然植物中,具有抗炎、抑菌、抗氧化、抗肿瘤、抗癌、肝保护等作用^[12-13]。LI 等^[14]研究发现,木犀草素对转化生长因子-β₁ (TGF-β₁) 和血小板衍生生长因子 (PDGF) 刺激激活的造血干细胞 (HSC) 和 HSC-T6 细胞的增殖、迁移、胶原合成及纤维化相关基因表达均有抑制作用。而且木犀草素可诱导 HSC 细胞凋亡,并增加 Caspase-3 活性和 p53 表达,诱导细胞周期 G₁ 期阻滞,降低 Bcl-2、Cyclin E 和 P-CDK-2 表达。木犀草素能显著抑制 PDGF 和 TGF-β₁ 模拟的 AKT 和 Smad 通路的磷酸化。这表明木犀草素在体内外通过多种机制减轻肝纤维化潜力。小麦黄素属黄酮类化合物,普遍存在于禾本科、大戟科等植物中,具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等广泛的药理作用^[15]。SEKI 等^[16]研究发现,小麦黄素通过阻断人的 HSC 细胞系 LI90 和活化的 HSC 细胞周期进程和细胞迁移,抑制 PDGF-BB 诱导的细胞增殖,减少 PDGF 受体 B 和下游信号分子 ERK1/2 和 AKT 的磷酸化,显示小麦黄素可能在肝纤维化的 HSC 靶向治疗或化学预防应用中是有益的。芹菜素是一种主要存在于柑橘类水果、蔬菜、香料和草药中的黄酮类化合物^[17],具有抗炎、抗病毒、免疫调节、抗肿瘤和保护肝功能等多种药理作用^[18]。JI 等^[19]研究证实,芹菜素能降低丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶水平,

抑制 ECM 生成,抑制 HSC 活化,调节基质金属蛋白酶-2(MMP2) 和 TIMP1 平衡,降低自噬相关蛋白表达,抑制 TGF-β₁/Smad3 和 p38/PPARα 通路,从而减轻肝纤维化。小檗碱是许多中药的一种常见活性物质,小檗碱对脏器损伤和心血管疾病及代谢性疾病的相关并发症、炎症等具有保护作用^[20]。TAN 等^[21]研究发现,小檗碱显著诱导 HSC 凋亡,促凋亡标志物 p53、Bax 和 PARP 的表达上调,抗凋亡标志物 Bcl-2 的表达下调,ATG5 的过度表达逆转了这种作用。在体内,小檗碱通过减少胶原沉积、炎性细胞浸润、纤维化标志物羟脯氨酸、α-平滑肌肌动蛋白、IV 型胶原和自噬标志物 LC3 的表达来改善肝纤维化的新机制。

红花绿绒蒿有效成分的靶点与肝纤维化疾病靶点进行交集分析,得到共同靶点 251 个,度值较大的核心靶点有 SRC、HSP90AA1 和 MAPK1 等。SRC 激酶家族由非受体酪氨酸激酶组成,广泛存在于各种细胞中。SRC 最初被鉴定为癌基因,并在人类肿瘤中表达,然而,其也在所有细胞类型中普遍表达。SRC 磷酸化信号蛋白 STAT3、AKT 和表皮生长因子受体,从而调节各种生物活性,包括细胞存活、增殖和迁移^[22-23]。SRC 的激活引起肺、肝和肾纤维化,表明 SRC 激活是纤维化疾病的病理观察^[24]。采用 HSP90AA1 抑制剂可诱导 HSC 细胞的凋亡,表明 HSP90AA1 的下调可抑制 TGF-β 的增殖,从而发挥抗肝纤维化作用^[25]。MAPK1 即 ERK2,是 ERK 信号通路的关键节点,通过靶向调控 MAPK1 的表达可影响肿瘤等多种疾病的发展^[26-27]。调控通路中 MAPK1 的表达会对其下

游一些关键信号造成影响,磷酸化激活的 MAPK1 由胞质转位到核内,激活下游通路蛋白磷酸化,引起细胞多种生物学功能的变化^[28]。

通过红花绿绒蒿-肝纤维化交集基因进行 GO 富集分析表明,红花绿绒蒿有效成分具有蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶的活性、核受体活性、配体激活的转录因子活性、药物结合、蛋白酪氨酸激酶活性、类固醇结合、单羧酸结合、磷酸酶结合-组蛋白激酶活性、激素受体结合等多个生物学功能;同时红花绿绒蒿的有效成分能影响细胞膜筏、细胞膜微域、细胞膜区域、细胞突触前膜的完整组成部分和细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合体等多个 CC,从而参与肽基-丝氨酸修饰、肽基-丝氨酸磷酸化、蛋白质运输的正向调节、细胞对化学应激的反应等多个 BP。KEGG 富集分析显示,红花绿绒蒿有效成分可能参与 AGE-RAGE、脂质与动脉粥样硬化、化学致癌-受体激活、PI3K-AKT 等信号通路。

综上所述,本研究通过网络药理学和分子对接技术,探讨红花绿绒蒿抗肝纤维化的药效物质基础、作用靶点及相关药理机制,揭示了红花绿绒蒿多成分、多靶点及多种通路间协同起效的复杂网络关系。通过构建“成分-靶点-疾病”通路网络,结合分子对接技术,预测出红花绿绒蒿抗肝纤维化可能的作用机制,为后续红花绿绒蒿抗肝纤维化的实验研究提供了理论支持。

参考文献

[1] CHEN Q L,ZHANG J A,ZHENG T,et al. The role of microRNAs in the pathogenesis,grading and treatment of hepatic fibrosis in schistosomiasis[J]. Parasit Vectors,2019,12(1):611.

[2] PAROLA M,PINZANI M. Liver fibrosis: Pathophysiology,pathogenetic targets and clinical issues [J]. Mol Aspects Med,2019,65:37-55.

[3] 李青青,杨红胜,李金斗,等. 肝纤维化发病机制及中医药抗肝纤维化的研究进展[J]. 江汉大学学报(自然科学版),2023,51(3):75-81.

[4] 西珠嘉措. 略论藏医对肝和肝病的认识[J]. 中国藏学,2010(4):155-158.

[5] 帝玛尔·丹增彭措. 晶珠本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1986:115.

[6] 宇妥·元丹贡布. 四部医典[M]. 马世林,译. 上海:上海科学出版社,1987:269.

[7] 辜晓英,耿蓓蕊,陈红刚,等. 藏药红花绿绒蒿资源、化学及药理系统研究进展[J]. 中国野生植物资源,2022,41(11):50-55.

[8] SHANG X F,WANG D S,MIAO X L,et al. Antinociceptive and anti-tussive activities of the ethanol extract of the flowers of meconopsis punicea maxim[J]. BMC Complement Altern Med,2015,15:154.

[9] 黄银,刘雁勇,阿呷尔布,等. 红花绿绒蒿的化学成分研究[J]. 华西药学杂志,2023,38(3):246-250.

[10] 吴海峰,宋志军,朱华结,等. 藏药红花绿绒蒿的化学成分[J]. 天然产物研究与开发,2011,23(2):202-207.

[11] 贾钰莹,姚萍萍,蒋柱燕,等. 基于网络药理及分子对接预测青蒿素对银屑病的作用机制[J]. 免疫学杂志,2023,39(6):546-552.

[12] 胡泽香,佟雷,耿艳萌,等. 木犀草素的药理活性及其制剂研究进展[J]. 中医临床研究,2022,14(10):141-145.

[13] 郑瑞,扶雄,赵振刚,等. 木犀草素肝保护作用的研究[J]. 现代食品科技,2017,33(11):16-22.

[14] LI J, LI X X, XU W H, et al. Antifibrotic effects of luteolin on hepatic stellate cells and liver fibrosis by targeting AKT/mTOR/p70S6K and TGF-β/Smad signalling pathways [J]. Liver Int,2015,35(4):1222-1233.

[15] 殷玉婷,郭茜茜,陈芳,等. 苜蓿素的药理作用研究概况[J]. 光明中医,2020,35(13):2105-2108.

[16] SEKI N,TOH U,KAWAGUCHI K,et al. Tricin inhibits proliferation of human hepatic stellate cells in vitro by blocking tyrosine phosphorylation of PDGF receptor and its signaling pathways[J]. J Cell Biochem,2012,113(7):2346-2355.

[17] 高国际,龙玲,张海霞. 芹菜素对机体免疫功能调节作用的研究进展[J]. 农产品加工,2022(24):83-87.

[18] 付海洋,姜良勇,齐亚军,等. 芹菜素药理作用的研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2020,47(10):787-792.

[19] JI J,YU Q,DAI W Q,et al. Apigenin alleviates liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and autophagy via TGF-β₁/Smad3 and p38/PPARα pathways [J]. PPAR Res,2021,2021:6651839.

[20] 陈美琳,李芝奇,范琦琦,等. 小檗碱药理作用及其相关作用机制研究进展[J]. 中草药,2022,53(18):5861-5872.

[21] TAN Y H,LI C,ZHOU J L,et al. Berberine attenuates liver fibrosis by autophagy inhibition triggering apoptosis via the miR-30a-5p/ATG5 axis[J]. Exp Cell Res,2023,427(2):113600.

[22] SHAO W H,COHEN P L. The role of tyrosine kinases in systemic lupus erythematosus and their potential as therapeutic targets[J]. Expert Rev Clin Immunol,2014,10(5):573-582.

[23] TANIGUCHI K,XIA L,GOLDBERG H J,et al. Inhibition of Src kinase blocks(下转第 929 页)

IZETTI P, et al. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2020, 145: 102855.

[17] SUKUMAR J, GAST K, QUIROGA D, et al. Triple-negative breast cancer: Promising prognostic biomarkers currently in development [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2021, 21(2): 135-148.

[18] JESELSOHN R, BERGHOLZ J S, PUN M, et al. Allele-specific chromatin recruitment and therapeutic vulnerabilities of ESR1 activating mutations[J]. Cancer Cell, 2018, 33(2): 173-186.

[19] DUSTIN D, GU G W. ESR1 mutations in breast cancer[J]. Cancer, 2019, 125(21): 3714-3728.

[20] PU X, STORR S J, ZHANG Y M, et al. Caspase-3 and Caspase-8 expression in breast cancer: Caspase-3 is associated with survival[J]. Apoptosis, 2017, 22(3): 357-368.

[21] EBRIGHT R Y, ZACHARIAH M A, MICALIZZI D S, et al. HIF1A signaling selectively supports proliferation of breast cancer in the brain[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6311.

[22] WANG W X, ZENG C, FENG Y Q, et al. The size-dependent effects of silica nanoparticles on endothelial cell apoptosis through activating the p53-Caspase pathway[J]. Environ Pollut, 2018, 233: 218-225.

[23] 李绿竹, 王晓春, 张英, 等. miR-182 对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖和凋亡的影响研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36: 282-284.

[24] 欧阳漫多. 脂多糖诱导 MDA-MB-231 细胞增殖、迁移及侵袭的可能机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2020.

[25] CHANG S H. T helper 17(Th17) cells and interleukin-17(IL-17) in cancer[J]. Arch Pharm Res, 2019, 42(7): 549-559.

[26] 邓文炬, 路艳星, 江双凤, 等. 免疫相关基因 NF- κ B、IL-17、HSP90 在三阴性乳腺癌中的表达及其与淋巴结转移和预后的关系[J]. 中国医药科学, 2023, 13(14): 141-145.

[27] LEE G A, CHOI K C, HWANG K A. Kaempferol, a phytoestrogen, suppressed triclosan-induced epithelial-mesenchymal transition and metastatic-related behaviors of MCF-7 breast cancer cells [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 49: 48-57.

(收稿日期: 2023-06-23 修回日期: 2023-11-21)

(上接第 922 页)

high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice[J]. Diabetes, 2013, 62(11): 3874-3886.

[24] SEO H Y, LEE S H, LEE J H, et al. Src inhibition attenuates liver fibrosis by preventing hepatic stellate cell activation and decreasing connective tissue growth factor [J]. Cells, 2020, 9(3): 558.

[25] MYUNG S J, YOON J H, KIM B H, et al. Heat shock protein 90 inhibitor induces apoptosis and attenuates activation of hepatic stellate cells[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2009, 330(1): 276-282.

[26] XIONG H, YU H M, JIA G W, et al. CircZFR regulates thyroid cancer progression by the miR-16/MAPK1 axis [J]. Environ Toxicol, 2021, 36(11): 2236-2244.

[27] HAMADNEH L, BAHADER M, ABUARQOUB R, et al. PI3K/AKT and MAPK1 molecular changes preceding matrix metalloproteinases overexpression during tamoxifen-resistance development are correlated to poor prognosis in breast cancer patients [J]. Breast Cancer, 2021, 28(6): 1358-1366.

[28] PLOTNIKOV A, CHUDERLAND D, KARAMANSHA Y, et al. Nuclear ERK translocation is mediated by protein kinase CK2 and accelerated by autophosphorylation [J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 53(2): 366-387.

(收稿日期: 2023-12-05 修回日期: 2024-01-21)