

• 论 著 •

基于网络药理学和分子对接探讨八珍汤治疗乳腺癌的作用机制*

党文军¹, 聂宏¹, 刘爽², 孔祥颖², 姜雨微^{2△}

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江佳木斯 154007; 2. 佳木斯大学, 黑龙江佳木斯 154007)

[摘要] **目的** 基于网络药理学和分子对接探讨八珍汤防治乳腺癌的分子机制。**方法** 利用数据平台筛选八珍汤活性成分, 利用数据库筛选乳腺癌相关靶点。以软件构建“药物-化合物-靶点”网络, 并用分子对接验证有效成分与靶点亲和力。**结果** 筛选出八珍汤有效成分 2 336 个, 潜在靶点 211 个。分子对接结果显示活性成分槲皮素、柚皮素、山柰酚与关键靶点 ATK1、CASP3 具有良好亲和力。**结论** 初步明确八珍汤治疗乳腺癌的作用机制是通过山柰酚、槲皮素、柚皮素等活性成分作用于 AKT1、CASP3 等关键靶点。

[关键词] 八珍汤; 乳腺癌; 网络药理学; 机制预测; 分子对接

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.06.005

中图法分类号: R285; R737.9

文章编号: 1009-5519(2024)06-0923-07

文献标识码: A

**Mechanism of Bazhen Decoction in the treatment of breast cancer
based on network pharmacology and molecular docking***DANG Wenjun¹, NIE Hong¹, LIU Shuang², KONG Xiangying², JIANG Yurwei^{2△}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Jiamusi, Heilongjiang 154007, China;

2. Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang 154007, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the molecular mechanism of Bazhen Decoction against breast cancer based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** To screen the active ingredients of Bazhen Decoction using the data platform, and to screen the targets related to breast cancer using the database. The “drug-compound-target” network was constructed by software, and the affinity between active ingredients and targets was verified by molecular docking. **Results** A total of 2 336 active ingredients and 211 potential targets were identified in Bazhen Decoction. The molecular docking results showed that the active ingredients quercetin, naringenin and kaempferol had good affinity with the key targets ATK1 and CASP3. **Conclusion** This study preliminarily clarified the mechanism of action of Bazhen Decoction could be prepared by the active ingredient of kaempferol quercetin, naringenin, etc. acts on key targets such as AKT1 and CASP3.

[Key words] Bazhen Decoction; Breast cancer; Network pharmacology; Mechanism prediction; Molecular docking

乳腺癌是乳腺组织来源的癌症, 占全球所有恶性肿瘤的 7%~10%。根据 2020 年全球癌症负担数据表明, 乳腺癌成为女性新发病例数 1/4 和死亡病例数 1/6 的常见恶性肿瘤^[1]。在中医学理论中并无癌症的相关概念, 现代医学认为肿瘤相关疾病属于中医学概念中的“癥瘕积聚”。《灵枢》中记载“积之始生, 得寒乃生, 厥乃成积。”中医学上的“乳岩”“乳核”等病名与乳腺癌属于同一疾病范畴。

八珍汤来源于《瑞竹堂经验方》, 为气血双补功效的代表方剂, 适用于气血皆虚证, 为治疗正虚毒盛型乳腺癌的推荐方剂。而且八珍汤的中药组方均为国家卫生健康委员会公布的可用于保健食品的中药或药食同源中药材, 且方便易做, 在诸多的保健药膳方

中均被推荐。有研究表明, 八珍汤可以有效抑制乳腺癌细胞增长^[2], 促进乳腺癌患者创口愈合, 改善术后焦虑、抑郁、癌性疲乏等情况^[3-4]。查询文献, 未能发现从细胞及分子水平解释八珍汤治疗乳腺癌的作用机制。在网络药理学研究中, 同一疾病的不同阶段是由不同的基因调控, 同种基因可以调控不同疾病, 这与中医的“同病异治”“异病同治”理论相一致。本研究拟通过网络药理学方法和分子对接技术, 针对八珍汤的主要活性成分进行筛选、乳腺癌的相关靶点进行预测, 探索药物与机体的相互作用关系, 揭示潜在的作用机制, 为八珍汤的临床应用及深入研究提供科学依据。

1 资料与方法**1.1 八珍汤的活性成分及靶点** 八珍汤方剂有药材

* 基金项目: 2022 年度黑龙江省卫生健康委员会科技计划项目(20220404080704); 2022 年黑龙江省青年科技人才托举工程项目(2022QNTJ016)。

作者简介: 党文军(1983—), 硕士研究生, 讲师, 主要从事中医外科学方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 15704601990@163.com。

八味,即白芍、白术、川芎、当归、茯苓、甘草、人参、熟地黄。利用 TCMSP 检索八珍汤的药材主要成分及靶点。考虑中药中并非所有成分都可以被人体吸收,参考现有文献及平台推荐,在检索结果中设置限定条件,以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18 为筛选阈值,得到化学成分信息作为候选活性成分。通过蛋白质数据库 Uniprot 将筛选候选靶点转化为基因名称,并删除不符合研究要求的靶点。

1.2 乳腺癌相关疾病靶点的收集 以“breast cancer”或“breast carcinoma”为关键词检索与乳腺癌相关的靶标基因。通过在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)、GenCards 数据库、DisGeNET 数据库收集疾病相关靶点。

1.3 网络模型的构建与分析 使用 Cytoscape3.7.2 构建“中药-活性成分-靶点”网络。将药物与疾病取得交集的基因从药物的数据中选取对应的数据,将数据导入 Cytoscape 软件,得到“药物-有效成分-靶点”网络图。

1.4 蛋白相互作用(PPI)网络构建与分析 将共同靶点数据输入 STRING 数据库获取靶标 PPI 网络关系,以 minimum required interaction score>0.4 为进

行筛选标准,网络图中靶蛋白以节点呈现。利用 Cytoscape3.7.2 软件构建 PPI 网络。

1.5 GO 与 KEGG 富集分析 对药物靶点基因进行 GO 和 KEGG 富集分析,以 $P < 0.05$ 为筛选标准,筛选出显著富集的生物学注释,并将结果绘制成气泡图进行可视化分析。

1.6 关键靶点与活性成分的分子对接 从 TCMSP 数据库中下载有效成分的结构式,并通过 AutoDock-Tools 软件转化格式后作为配体。从 PDB 数据库下载蛋白受体,再通过 PyMOL 软件删除水分子和小分子配体,通过 Vina 软件进行分子对接,利用 PyMOL 软件对结果进行可视化分析。

2 结果

2.1 八珍汤活性成分及作用靶点 在 TCMSP 数据库中检索筛选八珍汤主要组成药物的有效成分及靶点,共获得相关有效成分 1 034 个,靶点 7 661 个,去除重复成分后,根据阈值 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$,筛选出有效成分 2 336 个,选取 $OB \geq 70\%$ 的活性成分列入表 1。活性成分相应靶点的名称通过 Uniprot 数据库转换为基因名称,剔除重复及非人类靶点后,共获得 211 个潜在靶点。

表 1 八珍汤活性成分

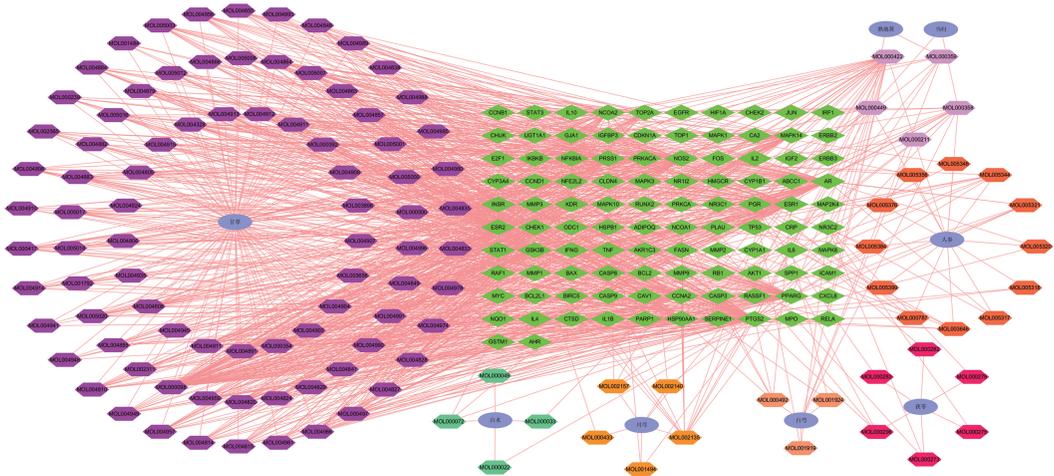
MOL DL	化合物名称	OB(%)	DL	药物
MOL005314	celabenzine	101.883	0.487 72	人参
MOL002311	glycyrol	90.776	0.668 19	甘草
MOL001918	paeoniflorgenone	87.593	0.366 78	白芍
MOL004990	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin	83.714	0.271 36	甘草
MOL004904	licopyranocoumarin	80.360	0.653 50	甘草
MOL004891	shinpterocarpin	80.295	0.727 46	甘草
MOL005017	phaseol	78.766	0.578 67	甘草
MOL004841	licochalcone B	76.757	0.193 50	甘草
MOL004810	glyasperin F	75.837	0.535 14	甘草
MOL001484	inermine	75.183	0.537 54	甘草
MOL000500	vestitol	74.655	0.209 35	甘草
MOL005007	glyasperins M	72.671	0.592 74	甘草
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.123	0.183 03	甘草

2.2 八珍汤治疗乳腺癌的潜在靶点 查询 GeneCards 数据库,设置数据标准为 relevance score≥15,得到与乳腺癌相关的靶点 1 229 个。检索 OMIM 数据库得到相关靶点 168 个。检索 DisGeNET 数据库,设置数据标准为 score gda≥0.3,得到相关靶点 30 个。将 3 个数据库数据合并并删除重复项,最终得到靶点 1 268 个。与“2.1 项”中靶点取交集后,最终获得乳腺癌相关靶点 1 166 个,八珍汤相关靶点 109 个,八珍汤治疗乳腺癌的潜在靶点共 102 个。

2.3 构建“药物-有效成分-靶点”网络图 “药物-有

效成分-靶点”网络图由 230 个节点和 1 208 条边组成,每个活性成分平均与 5.25 个靶点相互作用,度值大于 5 的活性成分有 71 个,其中槲皮素(quercetin)与 76 个靶点关联,山柰酚(kaempferol)与 30 个靶点关联,柚皮素(naringenin)与 16 个靶点关联,杨梅酮(myricanone)与 13 个靶点关联, β -谷甾醇(kaempferol)与 12 个靶点关联,人参皂苷 Rh2(ginsenoside Rh2)与 8 个靶点关联,豆甾醇(stigmasterol)与 7 个靶点关联,(+)-儿茶素[(+)-catechin]与 5 个靶点关联,马卡因(inermin)与 5 个靶点关联,灌木远志酮 A(fruti-

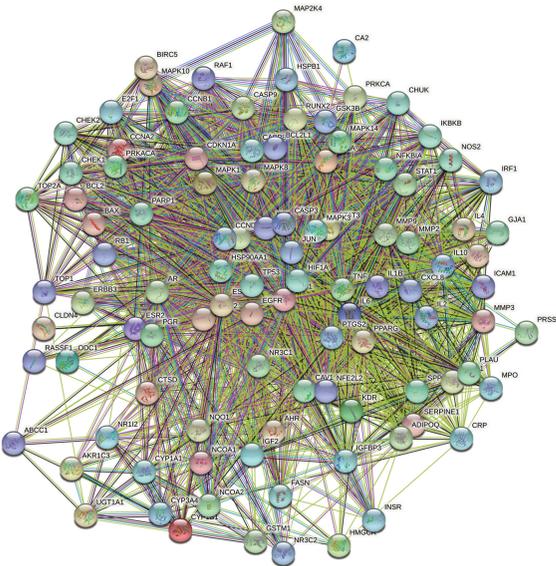
none A)与 5 个靶点关联,原阿片碱(fumarine)与 5 个靶点关联。见图 1。



注:绿色菱形代表的是乳腺癌潜在靶点,紫色椭圆形周围是八珍汤主要成分的化合物分子。边表示各节点之间相互作用关系,边的数量与化合物和靶点之间的作用关系成正比。

图 1 “药物-有效成分-靶点”网络图

2.4 PPI 网络图 将八珍汤作用靶点与乳腺癌作用靶点的交集基因(102 个)数据导入 STRING 数据库获取靶标 PPI 网络关系,此网络包含 102 个节点,2 047 条边,见图 2。度值前 30 的关键靶点为 TP53、AKT1、ESR1、JUN、MYC、CASP3、EGFR、HIF1A、CCND1、STAT3、TNF、HSP90AA1、IL-6、MAPK3、PTGS2、FOS、IL-1 β 、ERBB2、MMP9、PPARG、CASP8,度值分别为 92、86、83、83、80、79、77、77、75、74、74、73、73、69、68、67、67、66、66、64、60。



注:图形颜色越亮、图形越大代表度值越高,说明其对应的节点在网络中越重要。

图 2 PPI 网络图

2.5 GO 富集分析 对八珍汤的组方活性成分-潜在靶点网络中的 102 个靶点进行 GO 富集分析,共有 2 233 条 GO 数据条目($P < 0.05$)。生物学过程(BP)条目数最多,共有 2 083 条,根据通路上富集到靶点数

目而分析,主要集中于对类固醇激素的反应(response to steroid hormone)、对氧化应激的反应(response to oxidative stress)、对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)、细菌分子过程的反应(response to molecule of bacterial process)。细胞成分(CC)相关条目有 40 条,主要由细胞膜筏(membrane raft)、细胞膜微区(membrane microdomain)、膜区域(membrane region)。分子功能(MF)相关条目有 110 条,主要有泛素样蛋白连接酶结合(ubiquitin protein ligase binding)、DNA 结合转录激活因子的活性/RNA 聚合酶 II 特异性(DNA-binding transcription activator activity/RNA polymerase II-specific)、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性(protein serine/threonine kinase activity)。将每一类按照显著性进行排序,排在前 10 的富集条目的柱状图和气泡图展示,见图 3。

2.6 KEGG 富集分析 对八珍汤的组方活性成分-潜在靶点网络中的 102 个靶点进行 KEGG 富集分析,共得到 174 条代谢通路($P < 0.05$)。进行 KEGG 富集分析,按照显著性进行排序,排在前 20 的富集条目的气泡图见图 4。八珍汤治疗乳腺癌主要涉及脂质和动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis)、乙型肝炎(hepatitis B)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染(kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)等。显示共同靶点主要集中于肝癌、前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌等,主要信号通路涉及 IL-17、TNF 信号通路等。

2.7 分子对接结果 筛选出主要 3 个度值较大的活性成分槲皮素、柚皮素、山柰酚,其与 ATK1、CASP3 关键靶点相互结合。其结合能均小于 -5 kcal/mol (1 kcal=4.184 kJ),提示有效活性成分与关键靶点的结合活性较好,筛选的结果可靠。见表 2。八珍汤抗乳腺癌的关键性成分与关键靶点的分子对接模式见图 5。

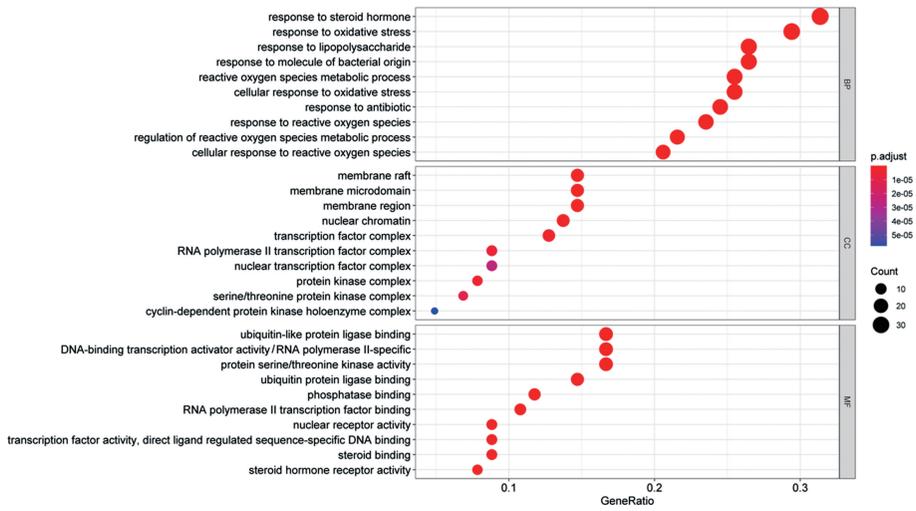


图 3 GO 富集分析

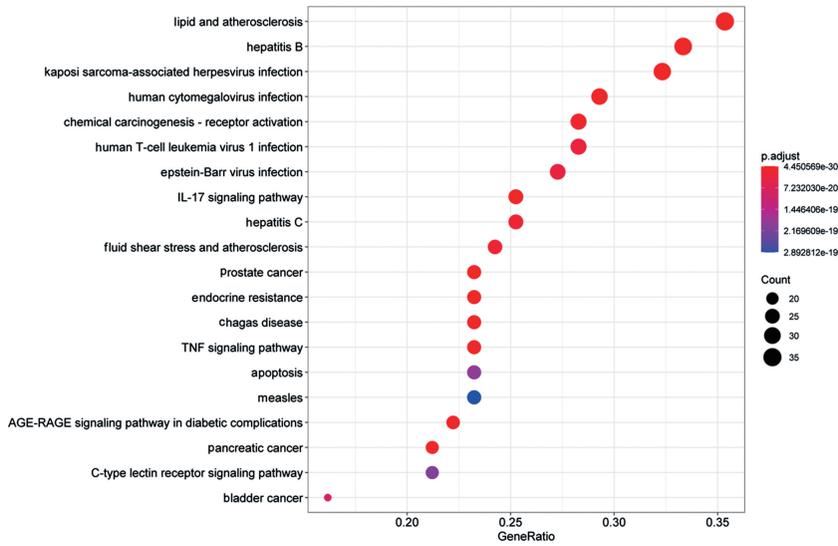


图 4 KEGG 富集分析

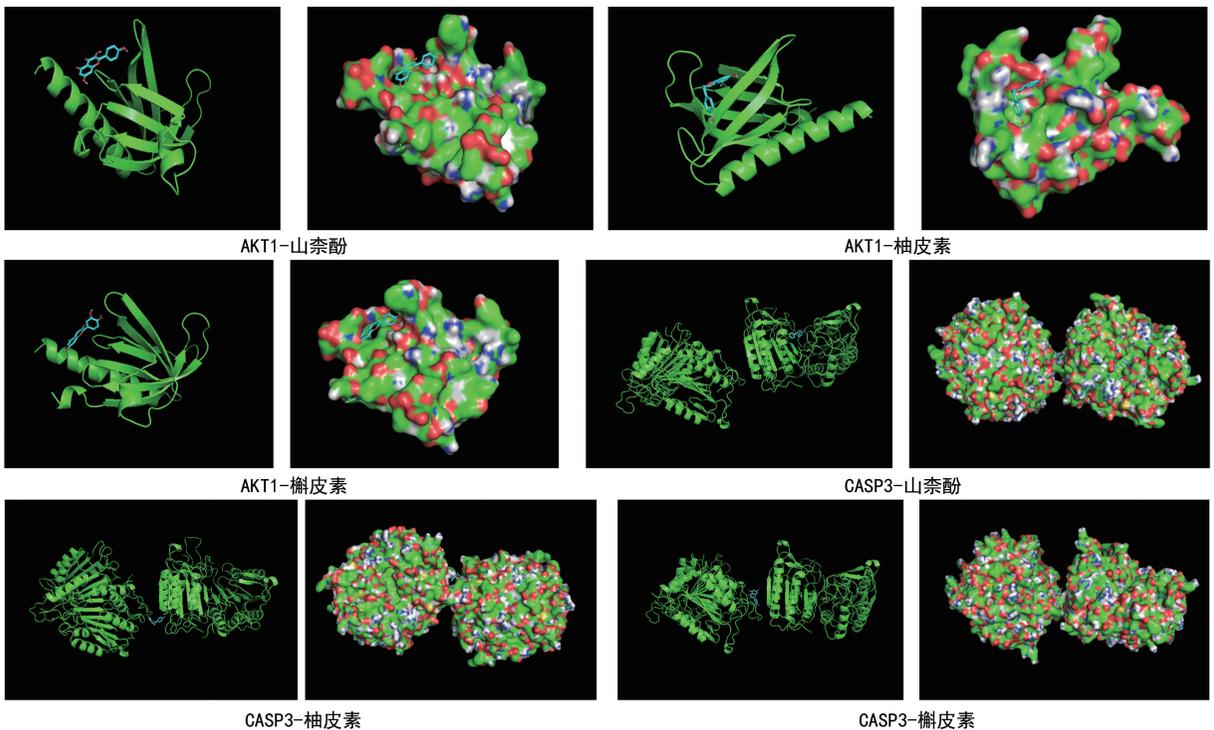


图 5 八珍汤抗乳腺癌的关键活性成分与关键靶点的分子对接模式

表 2 核心活性成分与关键靶点的分子对接

活性成分	结合能(kcal/mol)	
	AKT1	CASP3
山柰酚	-5.7	-7.4
柚皮素	-6.8	-7.2
槲皮素	-5.7	-7.3

3 讨 论

乳腺癌成因复杂,除了癌症细胞本身的病变之外,还与炎症因素、血管微环境、成纤维细胞等肿瘤微环境相关^[5],其产物与乳腺癌上皮细胞联系紧密。国内有研究表明,乳腺癌患者中气血亏虚证型居多,八珍汤是补气生血的代表方剂,主要治疗气血俱损时诸病。乳腺癌因为虚劳,脾肾亏虚,气血生化无源^[6]。现阶段对于乳腺癌的治疗方法多有诸多不良反应,相比之下中医药的多靶点、多途径抑制肿瘤生长的优势逐渐体现^[7]。

3.1 八珍汤活性成分分析 本研究结果显示,八珍汤有效成分 2 336 个、潜在靶点 211 个与乳腺癌相关,初步筛选出 11 种核心成分,槲皮素、山柰酚、柚皮素、杨梅酮、 β -谷甾醇、人参皂苷 Rh2、豆甾醇、(+)-儿茶素、马卡因、灌木远志酮 A、原阿片碱。槲皮素为甘草的主要成分,对乳腺癌细胞具有细胞增殖、凋亡诱导、细胞周期阻滞、转移减少、氧化应激发展、雌激素受体调节及耐药降低功能^[8],可以通过调节 VEGF、PI3K/AKT/mTOR 信号通路。而且伴随着槲皮素浓度升高,其抗肿瘤的作用增强^[9]。有研究表明,槲皮素可以阻滞宫颈癌 HeLa 细胞周期于 G₂/M 期,下调 Bcl/Bax 诱导细胞凋亡。山柰酚为白芍、人参、甘草的主要成分,有研究表明,山柰酚诱导三阴性乳腺癌(TNBC)细胞中乳腺癌耐药蛋白的表达并下调抗肿瘤药物对细胞的杀伤力^[10]。柚皮素为甘草的主要成分,其可以减少癌细胞的增殖,通过细胞周期阻滞在 G₂/M 期,下调了 MDA-MB-231 细胞的生长^[11]。此外,其还参与了调节线粒体介导的细胞凋亡信号转导,并在动物模型中显示了对二甲苯萘诱导的乳腺癌的抗炎潜力^[12]。 β -谷甾醇为白芍、人参、当归的主要成分,动物实验表明其可以上调 miR-10a 表达水平,诱导细胞凋亡和抑制细胞转移^[13]。人参皂苷 Rh2 为人参的主要成分,可能通过 mTOR、MAPK、TNF、泛素-蛋白酶体信号通路,对乳腺癌 SKBR3 细胞的活性进行抑制^[14-15]。豆甾醇为熟地黄、人参、当归的主要成分,可以抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖。

3.2 关键靶点分析 本研究结果显示,八珍汤各活性成分作用于多个靶点,通过 PPI 网络分析,经过筛选后关键靶点为 TP53、AKT1、ESR1、JUN、MYC、CASP3、EGFR、HIF1A 等。TP53 是位于 17 号染色体上的基因,编码为 P53 转录因子蛋白^[16-17],在应激

反应中,TP53 会直接介导细胞凋亡的 PUMA、NOXA、PERP 和 BAX 等基因。TP53 是乳腺癌中最常见的突变基因之一,TP53 在约 80% 的 TNBC 中发生突变。AKT1 靶点可以通过 PI3K 被胞外激活,激活 AKT1 可促进乳腺癌的增殖,抑制 AKT1 会促进肿瘤的迁移。雌激素受体(ER)是乳腺癌内分泌治疗的重要靶点之一,其中 ESR1 为编码 ER α ,约 5% 的原发肿瘤中存在 ESR1 突变,并且在转移性环境中显著富集(30%~40%)。ESR1 突变转移表型中可以促进癌症的标志通路上调,包括雌激素反应、TP53 通路、MTORC1 信号^[18]。ESR1 突变细胞通过 Notch 信号通路富集了干细胞特性,该通路可能靶向于 ESR1 突变表达的肿瘤患者^[19]。MYC 是一种雌激素应答基因,MYC 过度表达与 ER⁺ 乳腺癌细胞和肿瘤模型中的激素独立性有关。雌激素介导的 MYC 基因表达的诱导是通过内质网和 AP-1 转录因子激活的上游增强子。MYC 癌蛋白是许多细胞信号传导和代谢途径的主调节因子,通过允许癌细胞在特定药物诱导的应激下重新编程,与乳腺癌的耐药性有关。CASP3 是细胞凋亡的核心蛋白,Caspase-3 是 Caspase-9 的下游效应体;Caspase-3 可能与其他底物相互作用,并可能通过 HER2 信号通路调节细胞凋亡^[20]。EGFR 是一种受体酪氨酸激酶,参与血管生成、细胞增殖、转移和抑制细胞的凋亡。转录因子 HIF1A 是缺氧信号传导的典型主调控因子,在缺氧条件下易位到细胞核,并调节多种途径,包括血管生成和糖酵解。有研究表明,在小鼠和人类中,HIF1A 本身的核表达在乳腺癌脑转移中增加,HIF1A 信号通路可能在脑内乳腺癌细胞的增殖中发挥重要作用^[21]。与原发恶性肿瘤相比,乳腺癌脑转移面临更深刻、更广泛的缺氧,这可能导致它们对 HIF1A 信号增殖的依赖增加。

3.3 活性成分与关键靶点作用的分析 本研究 KEGG 富集分析结果显示,八珍汤治疗乳腺癌涉及多个 BP,主要集中在脂质与动脉粥样硬化、流体剪切力与动脉粥样硬化、PI3K-AKT 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路等。GO 富集结果显示,通路靶点包括对类固醇激素的反应、对氧化应激的反应、对脂多糖的反应等。在 PI3K-AKT 通路中,TP53 可以激活 Bax 并且促进其表达上调,进而引起下游 CASP 级联反应,而 AKT 激活的磷酸化可以抑制 BAD 表达,导致 Bcl-2 和 Bcl-xL 减少,这 2 种调节途径均可以导致细胞凋亡^[22]。EGF 与 EGFR 结合,可以导致 EGFR 二聚化,促使酪氨酸激酶催化结构域的磷酸化,磷酸化酪氨酸残基也可激活 PI3K-AKT 通路^[23]。类固醇激素是影响乳腺生长的重要激素,其中的 ER α 在乳腺癌中表达广泛。ER α 可以将 DNA 甲基转移酶的表达上调,干预基因组 DNA 的甲基化。脂多糖可以促进乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的生长和侵袭^[24]。IL-

17 信号通路与癌症发展历程也密切相关,相关研究表明,IL-17 可以通过免疫细胞,产生促炎性细胞因子,间接性促进肿瘤生长^[25]。IL-17 的阳性表达为 TNBC 患者术后的独立影响因素,与预后不良紧密相关^[26]。

山柰酚可以通过破坏细胞周期来抑制细胞生长,也能抑制 MCF-7 乳腺癌细胞对乳酸的吸收,导致癌细胞死亡。山柰酚能有效诱导 MCF-7 细胞中 PARP 的表达,导致下调 Bcl-2 蛋白表达。有研究发现,乳腺癌细胞的上皮-间充质转化会抵抗化疗,从而使化疗的效率降低,甚至导致化疗失败。LEE 等^[27]的研究结果表明,山柰酚能有效抑制内源性雌激素引起的乳腺癌转移,山柰酚的外源性异源化合物可有效抑制 E2 或三氯生诱导的上皮间质转化和转移蛋白的表达。同时山柰酚也可作为一种较强的 NRF2 诱导剂,调节 NRF-7 细胞中 NRF2 及其 NQO1 酶的表达,从而抑制癌基因的转化^[27]。值得一提的是,山柰酚与其他果皮多酚,如杨梅素、槲皮素、红素、儿茶素、表儿茶素、花青素或白藜芦醇联合使用,显示出良好的抗癌活性。槲皮素能够调节肿瘤相关的氧化应激反应、细胞周期停滞及肿瘤增殖、凋亡、转移,其抗癌特性主要是通过调节 VEGF、PI3K-AKT/mTOR、MAPK/ERK1/2 和 Wnt/ β -catenin 信号通路实现的。通过增加 RIPK1 和 RIPK3 的表达来诱导细胞坏死。文献报道与本研究结果一致,分子对接结果也验证了活性成分(山柰酚、槲皮素、柚皮素)与关键靶点具有较强的结合活性。表明八珍汤可以通过山柰酚、槲皮素、柚皮素等活性成分作用于 AKT1、CASP3 等相关靶点。

本研究针对八珍汤治疗乳腺癌的作用机制进行了分析,但是研究存在一定的局限性,如 KEGG 富集分析结果显示与乙型肝炎、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染通路具有相关性等,缺乏研究支撑,仍需要日后进一步深入研究。本研究探讨了八珍汤治疗乳腺癌的可能作用机制,并筛选出关键靶点及信号通路,为以后八珍汤、乳腺癌的分子生物学验证研究提供了前期基础。

参考文献

[1] World Health Organization. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020 [EB/OL]. 2020-12-15 [2023-02-08]. <https://www.iarc.fr/fr/news-events/latest-global-cancer-data-cancer-burden-rises-to-19-3-million-new-cases-and-10-0-million-cancer-deaths-in-2020/>.

[2] 曾美芳,周易,王晓敏,等. 逍遥散合八珍汤对自发乳腺癌小鼠肿瘤生长的影响及分子机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 3812-3815.

[3] 秦晨. 八珍汤加减治疗气血亏虚型乳腺癌术后癌

因性疲乏的临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.

[4] 周思春. 加味八珍汤治疗乳腺癌术后的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.

[5] 单丽芳, 康国娇, 张超, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨四物汤抗乳腺癌的作用机制[J]. 中草药, 2021, 52(13): 3943-3953.

[6] 姜云耀, 刘楠, 胡晓梅, 等. 基于网络药理学方法探讨八珍汤治疗 ITP 的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(9): 3142-3149.

[7] 波毛措·华尔桑多, 赵成周, 贡却坚赞. 基于网络药理学和分子对接技术探讨藏药七味草玉梅散治疗乳腺癌的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(7): 2216-2226.

[8] KASIRI N D, RAHMATI M, AHMADI L, et al. Therapeutic potential of quercetin on human breast cancer in different dimensions [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 39-62.

[9] 房立源, 李慧杰, 王志鹏, 等. 基于网络药理学研究二仙汤治疗乳腺癌的作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(8): 908-914.

[10] 张磊, 林晓萌, 曹哲丽, 等. 山柰酚诱导三阴性乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中乳腺癌耐药蛋白的表达并下调抗肿瘤药物对 MDA-MB-231 细胞的杀伤作用[J]. 科学技术与工程, 2019, 19(20): 91-96.

[11] WANG R, WANG J H, DONG T F, et al. Naringenin has a chemoprotective effect in MDA-MB-231 breast cancer cells via inhibition of Caspase-3 and Caspase-9 activities [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 1217-1222.

[12] ZHAO Z J, JIN G G, GE Y H, et al. Naringenin inhibits migration of breast cancer cells via inflammatory and apoptosis cell signaling pathways [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(5): 1021-1036.

[13] 李元凤. β -谷甾醇-D-葡萄糖苷对乳腺癌细胞增殖, 凋亡和侵袭转移的影响[D]. 重庆: 西南大学, 2019.

[14] 李秋华, 鞠伶伟, 刘兆喆, 等. 应用高通量测序研究人参皂苷 Rh1 对乳腺癌 SKBR3 细胞基因表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(10): 48-53.

[15] 李秋华, 鞠伶伟, 王宁, 等. 通过 KEGG 生物通路富集分析探析人参皂苷 Rh1 对乳腺癌 SKBR3 细胞基因表达的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(20): 36-41.

[16] DA SILVA J L, CARDOSO NUNES N C,

- 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] JESELSON 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)