

基于网络药理学探讨黄芩治疗三阴性乳腺癌的作用机制

孔朝阳¹, 张家晨¹, 陈旭¹, 吴梦瑶¹, 肖玉洁^{1*}

(1.湖南中医药大学, 湖南省长沙市, 410208; *通讯作者, 414737440@qq.com)

摘要: 目的: 本研究旨在运用网络药理学的方法探讨黄芩在治疗三阴性乳腺癌中的作用机制。方法: 通过TCMSP数据库获取黄芩的核心活性成分及作用靶点; 通过GeneCards数据库检索并筛选获取与三阴性乳腺癌相关的靶点; 利用Cytoscape 3.7.2软件构建“药物—活性成分—靶点—疾病”网络图; 将整合后的黄芩治疗三阴性乳腺癌的靶点导入STRING数据库构建蛋白质—蛋白质相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) 网络图, 并通过R语言软件对关键靶点进行GO和KEGG富集分析。结果: 获取到黄芩主要活性成分31种, 其对应靶点53个, 三阴性乳腺癌的相关靶点5010个。两者共同靶点有42个。PPI网络显示黄芩治疗三阴性乳腺癌的主要靶点有B细胞淋巴瘤2蛋白 (B-Cell Lymphoma 2 Protein, BCL2)、半胱氨酸蛋白酶3 (Caspase-3, CASP3)、细胞周期蛋白D1 (Cyclin D1, CCND1)、检查点激酶1 (Checkpoint Kinase 1, CHEK1) 等。GO功能富集分析得到GO条目1280个, KEGG通路富集分析得到信号通路114条, 其中PI3K-Akt信号通路与p53信号通路为重要通路。结论: 黄芩在治疗三阴性乳腺癌中展现出多成分、多通路、多靶点的特征, 其主要治疗成分可能为汉黄芩素、黄芩素、金合欢素, 作用机制可能与调节细胞增殖、血管生成、免疫炎症反应、肿瘤代谢有关。

关键词: 黄芩; 三阴性乳腺癌; 网络药理学; PI3K-Akt信号通路; p53信号通路

引言

三阴性乳腺癌 (Triple Negative Breast Cancer, TNBC) 是一种高度异质性、高度侵袭性及具有较高复发风险的乳腺癌亚型, 约占乳腺癌病例的20%, 其特征在人表皮生长因子受体2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)、雌激素受体 (Estrogen Receptor, ER) 和孕激素受体 (Progesterone Receptor, PR) 的表达缺失 [1]。在中医学中, TNBC被归入“乳岩”“乳石痈”等类别 [2]。《温病正宗》中记载: “热为温之渐, 火为热之极”, 痰毒之邪常内藏火热之性, 这种火热之邪与肿瘤的发生及进展密切相关。因此, 清热解毒成为中医治疗乳腺癌的重要方法之一 [3]。

黄芩性寒, 味苦, 广泛应用于治疗乳腺癌, 主要功效包括清热泻火、燥湿解毒等。现代药理学研究表明, 黄芩的主要成分为黄酮类化合物, 如黄芩素、黄芩苷及汉黄芩素等。其中, 黄芩素展现出抗炎、抗过敏、抗肿瘤及免疫调节等多重生物活性 [4]。在乳腺癌的治疗过程中, 黄芩素的作用机制主要涉及抑制肿瘤细胞的增殖、减少其侵袭与转移能力, 以及促进细胞凋亡等过程 [5]。

单一成分的研究往往难以全面解释中药在多组分、多靶点及多途径下的作用机制, 是中药现代化研究所面临的主要困难。网络药理学基于药理学和系统生物学, 构建出“药物—成分—靶点—疾病”互作网络, 从宏观层面探讨药物和疾病之间的联系, 特别适用于中药药效机制分析 [6,7]。本研究基于网络药理学研究黄芩治疗三阴性乳腺癌的作用机制, 为后续的实验研究奠定了基础。

1. 方法

1.1. 数据库平台及分析软件介绍

TCMSP数据库 (<https://www.tcmsp-e.com/tcmsp.php>); GeneCards数据库 (<https://www.genecards.org>); 生物信息学与进化基因组学 (Bioinformatics&Evolutionary Genomics) 网站 (<https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn>); Uniprot数据库 (<https://www.uniprot.org>); STRING数据库 (<https://cn.string-db.org/cgi/input.pl>); R4.4.1, R Studio, Cytoscape3.7.2。

1.2. 黄芩活性成分靶点及三阴性乳腺癌相关靶点获取

以“黄芩”为关键词，通过TCMSP数据库获取中药含有的相关化合物以及靶点信息。依据药代动力学参数（Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion, ADME），设置口服利用度（Oral Bioavailability, OB）>30%以及类药性（Drug-Likeness, DL）>0.18为过滤标准，从而筛选出黄芩的相关活性成分及其对应的靶点。利用GeneCards数据库，以Triple Negative Breast Cancer（TNBC）为关键词进行搜索，获取与TNBC相关的靶点基因，并通过Uniprot数据库和Perl语言脚本将靶点的蛋白名称转化为基因名称。

1.3. 药物活性成分靶点与疾病相关靶点交集获取

通过生物信息学与进化基因组学（Bioinformatics&Evolutionary Genomics）网站中的VENN图工具，对经过筛选的黄芩靶点以及TNBC的疾病靶点进行分析，从而取得其共同靶点，即黄芩治疗TNBC的靶基因。并制作药物活性成分靶点与疾病相关靶点VENN图。

1.4. 构建药物成分—靶点—疾病网络图

依据筛选后的靶基因建立药物成分—靶基因—疾病网络，利用Cytoscape3.7.2软件进行可视化。在网络图中，“node”代表药物成分和靶点，“edge”代表药物成分—靶点—疾病之间的相互联系。

1.5. 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建

将黄芩治疗TNBC的靶点导入STRING数据库，物种选择为人（Homo Hapiens），制作相关的蛋白质相互作用（PPI）网络图。并从STRING数据库中下载黄芩治疗TNBC的“string_interactions”文件，将其导入Cytoscape3.7.2中进行可视化。根据网络中的节点与节点间的连线个数通过R语言脚本对得到的PPI网络分析，得到黄芩治疗TNBC的核心基因柱状图。

1.6. 功能信号通路富集分析

通过R语言的“Bioconductor”包对黄芩和TNBC的共有靶蛋白进行GO分析和KEGG分析。GO分析的主要目的在于对基因产物的功能进行描述，包括生物过程（Biological Process, BP）、细胞组分（Cellular Component, CC）和分子功能（Molecular Function, MF）三大类。KEGG分析则通过富集因子值分析该核心通路富集程度，以P<0.05作为标准来确定功能及重要通路，并对通路进行注释和分析。

2. 结果

2.1. 药物活性成分靶点和疾病相关靶点的获取结果

通过TCMSP数据库筛选出黄芩主要活性成分31种，其对应靶点53种，并利用Uniprot数据库和Perl语言脚本将靶点的蛋白名转化为基因名（见表1）。通过Genecards数据库获取到5010种与TNBC相关的靶点，如BCL-2、低氧诱导因子-1 α（Hypoxia-Inducible Factor-1 α, HIF-1 α）、白细胞介素-6（Interleukin-6, IL-6）等。

表1 黄芩主要活性成分及靶点

Drug	MolID	MolName	OB%	DL	Symbol		
黄芩	MOL001689	Acacetin（金合欢素）	34.97	0.24	PTGS1	AR	PRSS1
黄芩	MOL000173	Wogonin（汉黄芩素）	30.68	0.23	PTGS1	ESR1	AR
黄芩	MOL002714	Baicalein（黄芩素）	33.52	0.21	PTGS1	AR	PRSS1
黄芩	MOL002915	Salvigenin（鼠尾草素）	49.07	0.33	PTGS1	ACHE	PRSS1
黄芩	MOL002927	Skullcapflavone II （黄芩黄酮II）	69.51	0.44	PTGS1	AR	F7
黄芩	MOL002928	Oroxylin（千层纸素）	41.37	0.23	PTGS1	AR	PRSS1
黄芩	MOL002932	Panicolin（潘尼科林）	76.26	0.29	PTGS1	AR	ESR2
黄芩	MOL000358	beta-sitosterol （β-谷甾醇）	36.91	0.75	PGR	NCOA2	PTGS1
黄芩	MOL000359	Sitosterol（谷甾醇）	43.83	0.76	PGR	NCOA2	NR3C2
黄芩	MOL000449	Stigmasterol（豆甾醇）	41.37	0.23	PGR	NR3C2	NCOA2
黄芩	MOL012266	Rivularin（溪黄草素）	37.94	0.37	PTGS1	AR	PRSS1

2.2. 药物活性成分靶点和疾病相关靶点交集的获取结果

通过VENN图对药物和疾病取交集，筛选出黄芩与TNBC共同靶点42个（见图1），包括BCL-2、CASP3、CCND1、CHEK1等（见表2）。

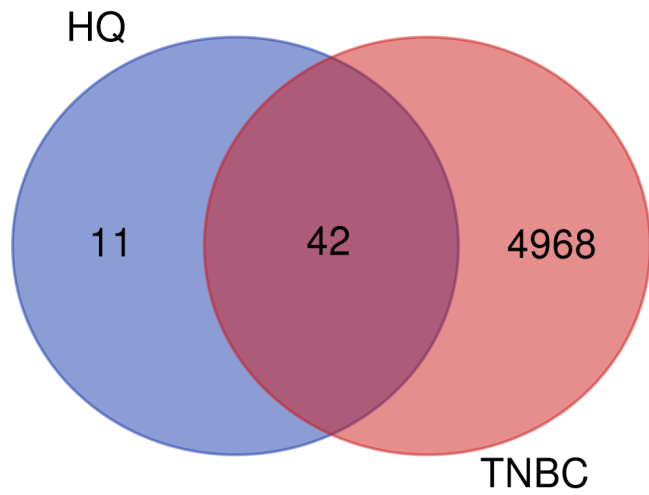


图1 黄芩活性成分靶点和疾病相关靶点VENN

图注：HQ代表黄芩、TNBC代表三阴性乳腺癌

表2 药物活性成分靶点和疾病相关靶点交集

黄芩治疗TNBC部分关键靶点					
PTGS1	BCL2	GSK3B	CHRM1	AHR	PGR
AR	CASP3	CCND1	ADRA1A	IGF2	PRKCA
PRSS1	TP63	CASP9	VEGFA	CYCS	PON1
NCOA2	CASP8	IL6	FOS	ACHE	NR3C2
NCOA1	FASN	AHSA1	HIF1A	F7	AKR1B1
CHEK1	ESR1	PTGER3	FOSL1	ESR2	PLAU
RELA	PPARG	MCL1	CCNB1	CYP2C9	PDE10A

2.3. 药物成分—靶点—疾病网络图的构建结果和分析

利用Cytoscape3.7.2软件以构建黄芩与TNBC之间的“药物成分—靶点—疾病网络图”。该网络图包括节点75个（药物节点1个、疾病节点1个、黄芩成分节点31个、疾病基因节点42个）和247条边。如图2所示，黄色节点代表药物成分，绿色节点代表疾病基因，节点大小和颜色深浅表示该节点的自由度（Degree值），节点面积越大、颜色越深则表明其Degree值越高。每一条边代表黄芩的活性成分及其靶点与TNBC相关靶点的相互作用关系。Degree值最高的包括汉黄芩素（Wogonin）、黄芩素（Baicalein）、金合欢素（Acacetin）等，推测这些活性成分是治疗TNBC过程中的重要成分。BCL2、CASP3在治疗TNBC中起到了重要的作用。该网络图体现了黄芩治疗TNBC过程中多成分、多靶点、多途径的特性。

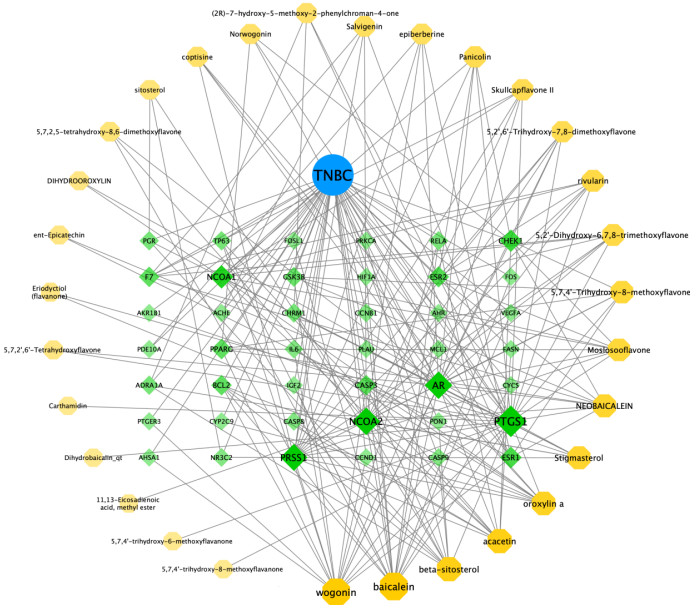


图2 药物成分—靶点—疾病网络图

2.4. 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建结果分析

将黄芩活性成分治疗TNBC的相关靶点数据导入STRING数据库，物种选择为人（Homo Hapiens），interaction score设置为“Medium confidence<0.400>”进行分析得到黄芩治疗TNBC的蛋白互作网络图，并下载黄芩治疗TNBC的“string interactions”文件，将其导入Cytoscape3.7.2中进行可视化（见图3）。节点面积大小、颜色深浅以及线条粗细表示其Degree值，面积越大、颜色越深则越表明该节点的重要性越高，线条越粗则说明两节点间关系越紧密，蓝色线条表示直接关系，橙色线条表示间接关系。同时通过R语言“count.R”包统计了该图中的节点与节点间的连线个数（自由度，Degree值）并将前30个基因通过制作柱状图进行可视化分析，自由度越高则证明该节点与其他节点之间的相互作用越强。结果显示，白细胞介素6（Interleukin 6，IL6）的自由度最高（图4），其次为HIF1A、细胞周期蛋白D1（Cyclin D1，CCND1）、雌激素受体1（Estrogen Receptor 1，ESR1）、血管内皮生长因子A（Vascular Endothelial Growth Factor A，VEGFA）、CASP3、CHEK1、BCL2等，提示这些节点是黄芩有效成分治疗TNBC的重要靶点。

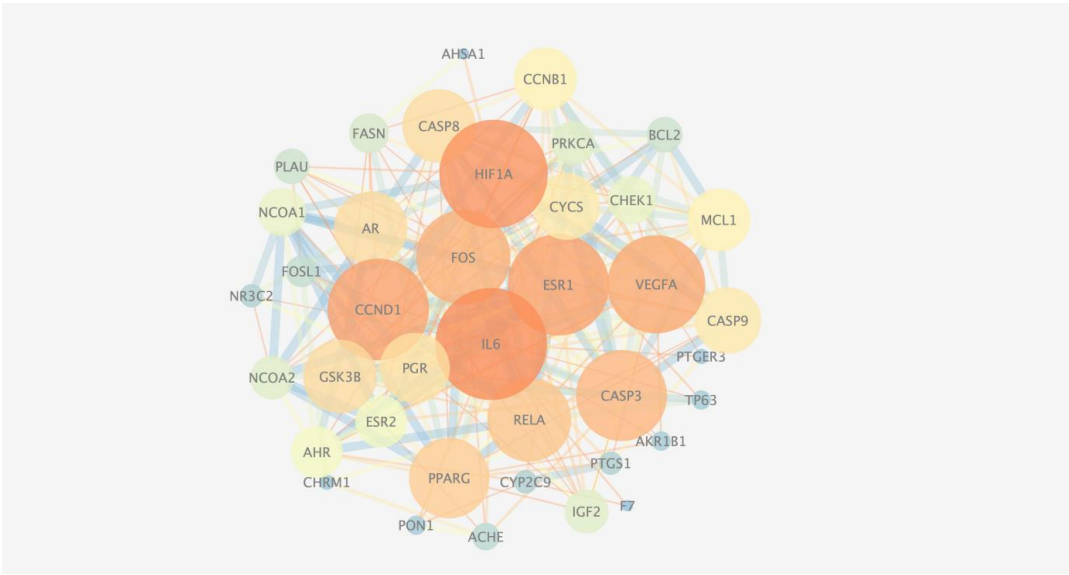


图3 蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络图

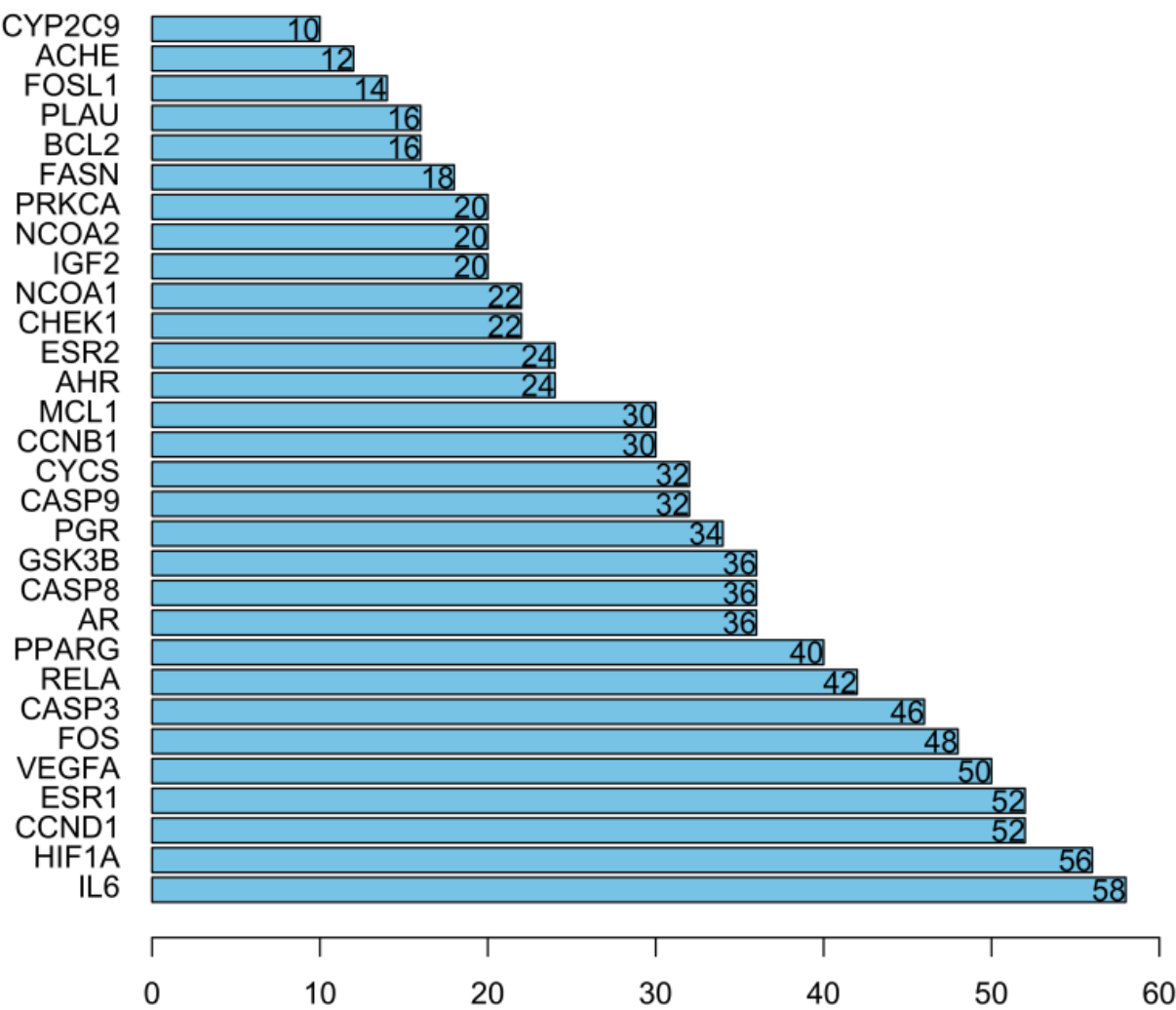


图4 共同靶点出现频次（Degree值）柱状图

2.5. 功能信号通路富集分析结果

通过R软件“Bioconductor”基因组数据分析工具中的“clusterprofiler”包对筛选出的黄芩治疗TNBC的42个靶点进行GO富集分析和KEGG通路分析。GO分析得到条目共1280个，其中生物过程（BP）条目1135个，占比88.6%，涉及生殖结构与发育过程（Reproductive Structure Development）、生殖系统发育过程（Reproductive System Development）、对类固醇激素的反应过程（Response to Steroid Hormone）等；细胞组分（CC）条目34个，占比2.6%，涉及转录调节复合物（Transcription Regulator Complex）、丝氨酸型肽酶复合物（Serine-type Peptidase Complex）、RNA聚合酶II转录调节复合物（RNA Polymerase II Transcription Regulator Complex）等；分子功能（MF）条目111个，占比8.8%，涉及配体-活化转录因子活性（Ligand-Activated Transcription Factor Activity）、转录协同调节子结合（Transcription Coregulator Binding）、核受体活性（Nuclear Receptor Activity）等。并通过“pathview”包进行可视化处理（图5）。KEGG通路富集分析共得到114条通路，涉及脂质和动脉粥样硬化通路、PI3K-Akt、p53、HIF-1等信号通路。表3为KEGG通路富集分析排名前20的通路。通过“pathview”包对其前20个重要通路进行可视化处理（图6）。其中p53信号通路排名第4，包含8个靶点，包括CHEK1、CASP3、CASP8、CCNB1等基因；PI3K-Akt信号通路排名第18，包含11个靶点，包括BCL2、GSK3B、CCND1、CASP9、IL6等基因。p53信号通路和PI3K-Akt信号通路均是黄芩治疗TNBC的重要信号通路。图7为PI3K-Akt信号通路的潜在靶点图，图8为p53信号通路的潜在靶点图。

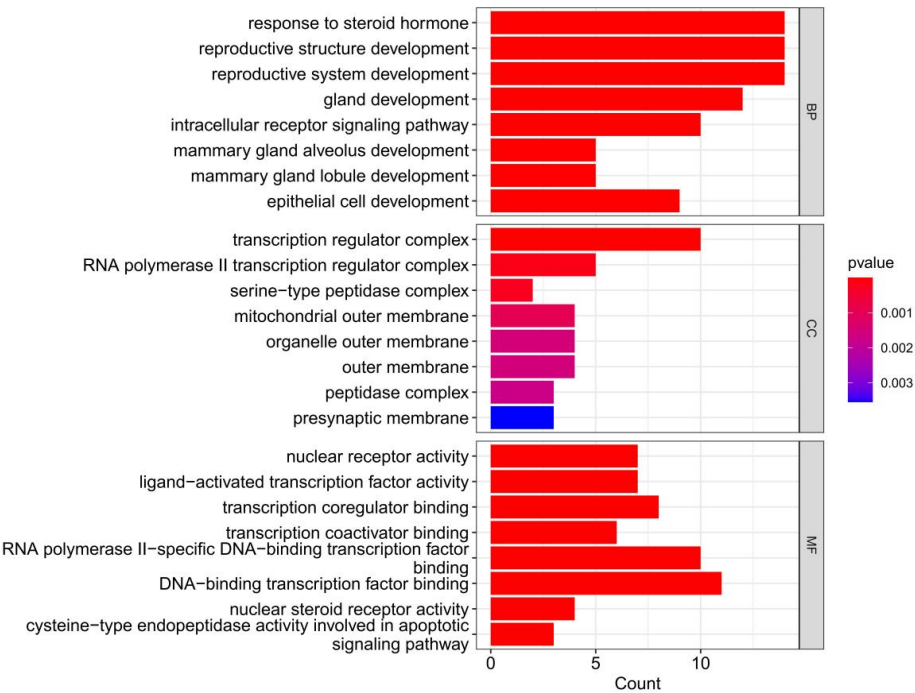


图5 GO富集分析柱状图

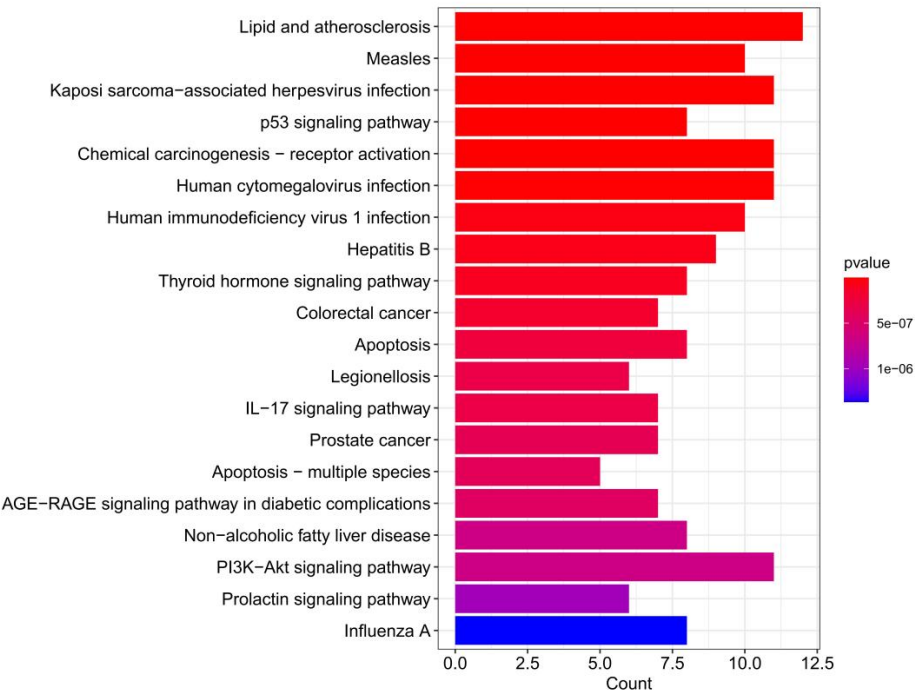


图6 KEGG通路富集分析柱状图

表3 KEGG通路富集分析排名前20的通路

ID	Description	pvalue	Count	geneID
hsa05417	Lipid and atherosclerosis	2.39E-10	12	RELA/BCL2/CASP3/CASP8/PPARG/GSK3B/CASP9/IL6/FOS/CYCS/CYP2C9/PRKCA
hsa05162	Measles	8.12E-10	10	RELA/BCL2/CASP3/CASP8/GSK3B/CCND1/CASP9/IL6/FOS/CYCS
hsa05167	Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	1.30E-09	11	RELA/CASP3/CASP8/GSK3B/CCND1/CASP9/IL6/VEGFA/FOS/HIF1A/CYCS
hsa04115	p53 signaling pathway	1.69E-09	8	CHEK1/BCL2/CASP3/CASP8/CCND1/CASP9/CCNB1/CYCS
hsa05207	Chemical carcinogenesis-receptor activation	3.34E-09	11	AR/RELA/BCL2/ESR1/CCND1/VEGFA/FOS/AHR/ESR2/PGR/PRKCA
hsa05163	Human cytomegalovirus infection	6.25E-09	11	RELA/CASP3/CASP8/GSK3B/CCND1/CASP9/IL6/PTGER3/VEGFA/CYCS/PRKCA
hsa05170	Human immunodeficiency virus 1 infection	4.85E-08	10	CHEK1/RELA/BCL2/CASP3/CASP8/CASP9/FOS/CCNB1/CYCS/PRKCA
hsa05161	Hepatitis B	6.17E-08	9	RELA/BCL2/CASP3/CASP8/CASP9/IL6/FOS/CYCS/PRKCA
hsa04919	Thyroid hormone signaling pathway	9.55E-08	8	NCOA2/NCOA1/ESR1/GSK3B/CCND1/CASP9/HIF1A/PRKCA
hsa05210	Colorectal cancer	1.58E-07	7	BCL2/CASP3/GSK3B/CCND1/CASP9/FOS/CYCS
hsa04210	Apoptosis	2.37E-07	8	RELA/BCL2/CASP3/CASP8/CASP9/MCL1/FOS/CYCS
hsa05134	Legionellosis	2.83E-07	6	RELA/CASP3/CASP8/CASP9/IL6/CYCS
hsa04657	IL-17 signaling pathway	2.93E-07	7	RELA/CASP3/CASP8/GSK3B/IL6/FOS/FOSL1
hsa05215	Prostate cancer	3.64E-07	7	AR/RELA/BCL2/GSK3B/CCND1/CASP9/PLAU
hsa04215	Apoptosis-multiple species	3.99E-07	5	BCL2/CASP3/CASP8/CASP9/CYCS
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	4.49E-07	7	RELA/BCL2/CASP3/CCND1/IL6/VEGFA/PRKCA
hsa04932	Non-alcoholic fatty liver disease	6.48E-07	8	RELA/CASP3/CASP8/PPARG/GSK3B/IL6/FOS/CYCS
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	6.51E-07	11	RELA/BCL2/GSK3B/CCND1/CASP9/IL6/MCL1/CHRM1/VEGFA/IGF2/PRKCA
hsa04917	Prolactin signaling pathway	9.76E-07	6	RELA/ESR1/GSK3B/CCND1/FOS/ESR2
hsa05164	Influenza A	1.37E-06	8	PRSS1/RELA/CASP3/CASP8/CASP9/IL6/CYCS/PRKCA

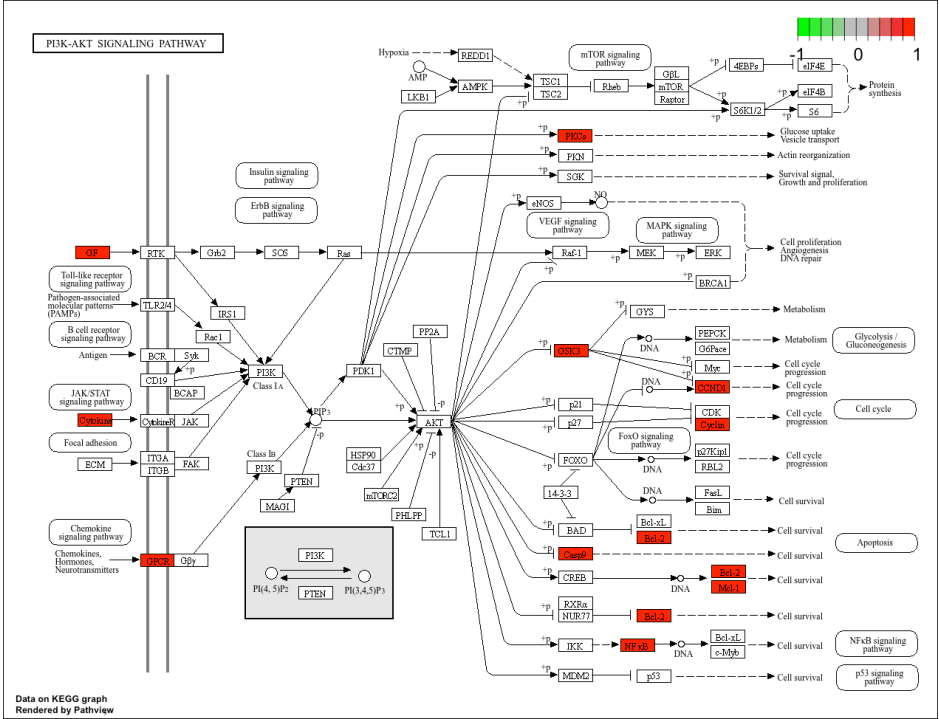


图7 黄芩作用于PI3K-Akt信号通路的潜在靶点图

注：红色节点代表黄芩治疗TNBC的潜在靶点或与潜在靶点相关的酶及化合物

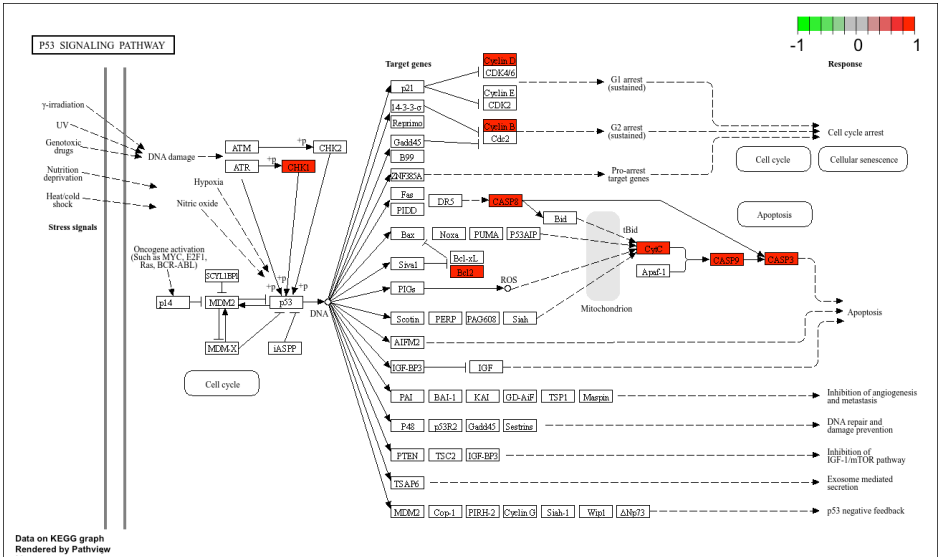


图8 黄芩作用于p53信号通路的潜在靶点图

3. 讨论

基于全球疾病负担数据库（GBD）2021数据库中的癌症统计分析数据，1990年以来，中国女性乳腺癌的标化发病率呈整体上升趋势，全球及中国均面临严峻的乳腺癌疾病负担 [8]。TNBC作为乳腺癌最具侵袭性和转移潜力的乳腺癌亚型，恶性程度高，化疗不敏感，预后差，随着肿瘤分子生物学的进展，靶向治疗显示出了独特的优势 [9]。

TNBC属于中医“乳岩”“乳核”等范畴，病位在乳房，与肝和肾关系密切。TNBC的发生往往是在机体功能失调的前提下，受外界邪气的侵扰、情绪波动的刺激以及饮食不节等多种内外因素诱导，最终导致气血

津液耗伤，脏腑功能的失调，从而产生痰浊、瘀血等病理产物，进而酿生“癌毒”，痰、毒、瘀三者相互影响转化，共同促进了乳腺癌的发生、发展。中医理论认为，TNBC的病机多表现为本虚标实，虚实夹杂，虚证主要与脾和肾功能不足相关，而实证则多表现为痰毒和血瘀的积聚 [10]。国医大师周仲瑛 [11]指出，TNBC是一种痰、瘀、湿、热结合形成的“癌毒”，而痰瘀之毒久郁生热，复又情志不畅，气郁化火，火毒走窜生风，随经流注。因此，火毒是TNBC转移的重要病性，“清热解毒”则是TNBC的重要治法 [12]。黄芩在清热解毒方面具有显著效果，并被认为对多种肿瘤有潜在的抗癌作用。黄芩能够通过抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡以及影响DNA损伤反应通路等机制治疗TNBC [13,14]。

网络药理学分析结果表明，黄芩治疗TNBC的重要活性成分包括汉黄芩素、黄芩素、金合欢素等；关键靶点包括BCL2、CASP3、CCND1、CHEK1、HIF-1 α 、ESR1、VEGFA等42个；重要作用通路包括PI3K-Akt、p53等信号通路。黄芩中的黄酮类化合物在抗肿瘤方面具有明显的药理活性，其在抗氧化、抗炎等方面也有调节作用。汉黄芩素具有广泛的生物活性，包括抗肿瘤、抗炎、抗氧化以及抗病毒等。汉黄芩素可以通过调节PTEN/PI3K/Akt信号通路抑制乳腺癌细胞的增殖并且诱导凋亡，PTEN作为PI3K/Akt信号通路的关键调节蛋白，对该通路具有负调节作用，汉黄芩素可以促进PTEN的表达，从而抑制p-PI3K和p-AKT蛋白的表达。因此，汉黄芩素通过调节PTEN/PI3K/Akt信号通路来抑制乳腺癌肿瘤细胞增殖诱导凋亡 [15]。黄芩素具有抗炎、抗肿瘤以及免疫调节的作用，其通过抑制PI3K的活性，从而减少Akt的磷酸化，进而影响下游mTOR等蛋白的活性，最终诱导乳腺癌细胞发生凋亡和自噬 [16]。黄芩素能够抑制HIF-1 α 的表达，并降低其下游靶基因如VEGF等的水平，从而减缓肿瘤细胞的增殖和迁移 [17,18]。黄芩素还可能通过影响糖酵解途径来改变TNBC细胞在缺氧条件下的代谢状态，从而提高其对化疗药物的敏感性 [19,20]。上述研究结果表明，黄芩的关键活性成分能够通过协同或分别作用于相关靶点及通路，进而抑制TNBC的发生发展。

PPI研究结果显示，BCL2、CASP3、CCND1、CHEK1等可能是黄芩治疗TNBC过程中的重要靶点。BCL2是一种重要的抗凋亡蛋白，其在多种肿瘤细胞中高表达，参与细胞存活的调控。BCL2能够通过抑制细胞凋亡途径来促进肿瘤细胞存活，从而对肿瘤的发生发展产生显著影响。在TNBC中，BCL2的高表达与肿瘤细胞对化疗药物的耐药性密切相关，这使得针对BCL2的抑制剂成为潜在的治疗策略 [21]。CASP3是细胞凋亡过程中关键的执行酶，不仅参与调控细胞程序性死亡，还与肿瘤细胞的增殖、迁移及耐药性息息相关。在TNBC中，CASP3的表达水平与患者预后存在显著关联，其活性的变化可能影响肿瘤的发展和对治疗的反应 [22,23]。CCND1是重要的细胞周期调节因子，通过影响细胞周期促进细胞从G1期进入S期，从而加速乳腺癌细胞的增殖。在乳腺癌的小鼠模型实验中，PI3K/Akt信号通路活化，通过一系列分子机制（如磷酸化相关蛋白等）抑制细胞周期蛋白D1（CCND1）的降解，进而促进乳腺癌细胞的增殖 [24]。CHEK1通过调控G2/M期细胞周期检查点来影响肿瘤细胞的生存。TNBC细胞在DNA损伤后表现出较低水平的双链断裂（DSB），这与CHEK1活性的抑制有关。这一现象提示了CHEK1可能通过抑制DNA损伤诱导的凋亡来促进肿瘤细胞存活 [25,26]。综上，黄芩可能是通过干预BCL2、CASP3、CCND1、CHEK1等关键靶点治疗TNBC。

KEGG通路分析研究发现，黄芩治疗TNBC的作用可能与肿瘤代谢、细胞增殖、细胞凋亡、缺氧微环境等多个方面相关。黄芩的作用靶点主要富集于PI3K/Akt、p53等信号通路。已有研究指出，在多种恶性肿瘤细胞中PI3K-Akt信号通路的失活能够有效抑制细胞增殖、诱导凋亡并促进细胞的迁移与侵袭 [27]。黄芩可能通过下调PI3K的表达或抑制Akt的磷酸化，进而阻断下游信号的传导，增强癌细胞的凋亡。p53信号通路直接参与调节DNA修复、细胞增殖、自噬、凋亡和衰老等过程 [28]。黄芩可能通过激活p53信号通路的上调及其下游靶基因，从而增强细胞对抗肿瘤的能力。这些机制涉及PI3K/Akt和p53信号通路，二者相互关联，共同构成了一个复杂的调控网络，该网络的协同作用为三阴性乳腺癌治疗提供了新的联合靶向策略。

本研究基于网络药理学的方法，以探究中药黄芩有效成分在治疗TNBC中的作用机制。结果表明，中药黄芩治疗TNBC具有多成分、多通路、多靶点的特点，主要的活性成分包括汉黄芩素、黄芩素、金合欢素。其核心靶点包括BCL2、CASP3、CCND1、CHEK1等，主要通过PI3K-Akt信号通路、p53信号通路等发挥抑制TNBC细胞侵袭转移的作用。本研究为黄芩治疗TNBC的后续研究和临床应用提供了理论依据。

基金项目

湖南省大学生创新训练项目（S202410541051）；湖南中医药大学本科生科研创新基金项目（2024BKS137）

参考文献

- [1] ADRADA BEATRIZ E et al. Triple-Negative Breast Cancer: Histopathologic Features, Genomics, and Treatment. [J]. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, 2023, 43(10) : e230034-e230034.

- [2] 杨硕, 黄芊, 朱中博, 等. 基于“四气五味”阐述阳和汤与乳腺癌方证对应关系 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(8): 1626-1627.
- [3] 陶瑞萍, 李钧烈. 李钧烈基于“景岳痰病学说”论治乳腺癌经验探析 [J]. 浙江中医杂志, 2024, 59(9): 765-766.
- [4] GAOJIAN HE et al. Preliminary investigation on the mechanism of baicalein regulating the effects of Nischarin on invasion and apoptosis of human breast cancer cells MCF-7 through Wnt3 α / β -catenin pathway [J]. International Immunopharmacology, 2024, 143(P1): 113262-113262.
- [5] YAN WAN-JUN et al. Latest research progress in the correlation between baicalein and breast cancer invasion and metastasis. [J]. Molecular and clinical oncology, 2016, 4(4): 472-476.
- [6] LI XIANG et al. Network pharmacology approaches for research of Traditional Chinese Medicines. [J]. Chinese journal of natural medicines, 2023, 21(5): 323-332.
- [7] YIYAN ZHAI et al. Network pharmacology: a crucial approach in traditional Chinese medicine research [J]. Chinese Medicine, 2025, 20(1): 8-8.
- [8] 2020年全球癌症最新数据解读 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2021, 28(3): 301.
- [9] LI C-J, TZENG Y-D T, CHIU Y-H, et al. Pathogenesis and Potential Therapeutic Targets for Triple-Negative Breast Cancer [J]. Cancers, 2021, 13(12).
- [10] YANG X, LI F, SHI 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 Biochimica et Biophysica Sinica, 2024, 56(5): 763-75.
- [11] 叶丽红, 顾勤. 周仲瑛教授的肿瘤观 [J]. 中国中医药信息杂志, 2002(3): 63-64.
- [12] 姚颖, 吴承玉. 中医藏象辨证法辨治三阴性乳腺癌 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2): 277-280.
- [13] MI SHICHAO et al. Chinese medicine formula 'Baipuhuang Keli' inhibits triple-negative breast cancer by hindering DNA damage repair via MAPK/ERK pathway. [J]. Journal of ethnopharmacology, 2022, 304: 116077-116077.
- [14] HUANG TING et al. Changes of EGFR and SMC4 expressions in triple-negative breast cancer and their early diagnostic value. [J]. Gland surgery, 2021, 10(3): 1118-1124.
- [15] XIAO JIAN et al. PTEN expression is a prognostic marker for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. [J]. Oncotarget, 2016, 7(36): 57832-57840.
- [16] YAN WANJUN et al. Baicalein induces apoptosis and autophagy of breast cancer cells via inhibiting PI3K/AKT pathway in vivo and vitro. [J]. Drug design, development and therapy, 2018, 12: 3961-3972.
- [17] LI WEIWEI et al. Fucoidan inhibits epithelial-to-mesenchymal transition via regulation of the HIF-1 α pathway in mammary cancer cells under hypoxia. [J]. Oncology letters, 2019, 18(1): 330-338.
- [18] SRIVASTAVA NITYANAND et al. Hypoxia: syndicating triple negative breast cancer against various therapeutic regimens [J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1199105-1199105.
- [19] WANG Y et al. Overexpression of miR-181a regulates the Warburg effect in triple-negative breast cancer. [J]. Climacteric : the journal of the International Menopause Society, 2022, 26(1): 1-8.
- [20] BAI J, CHEN W-B, ZHANG X-Y, et al. HIF-2 α regulates CD44 to promote cancer stem cell activation in triple-negative breast cancer via PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. World Journal of Stem Cells, 2020, 12(1): 87-99.
- [21] MEGHANA MANJUNATH et al. Disarib, a Specific BCL2 Inhibitor, Induces Apoptosis in Triple-Negative Breast Cancer Cells and Impedes Tumour Progression in Xenografts by Altering Mitochondria-Associated Processes. [J]. International journal of molecular sciences, 2024, 25(12): 6485-6485.
- [22] LIU S, HUANG J, GAO F, YIN Z, ZHANG R. Ginsenoside RG1 augments doxorubicin-induced apoptotic cell death in MDA-MB-231 breast cancer cell lines. J Biochem Mol Toxicol. 2022; 36(1): e22945.
- [23] ADINEW GETINET M et al. The Role of Apoptotic Genes and Protein-Protein Interactions in Triple-negative Breast Cancer. [J]. Cancer genomics & proteomics, 2023, 20(3): 247-272.
- [24] LI SHUQIN et al. Sinigrin Impedes the Breast Cancer Cell Growth through the Inhibition of PI3K/AKT/mTOR Phosphorylation-Mediated Cell Cycle Arrest [J]. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology, 2022, 41(3): 33-43.
- [25] MANI CHINNADURAI et al. Prexasertib treatment induces homologous recombination deficiency and synergizes with olaparib in triple-negative breast cancer cells. [J]. Breast cancer research : BCR, 2019, 21(1): 104.
- [26] KIM JINYONG et al. Mutations of TP53 and genes related to homologous recombination repair in breast cancer with germline BRCA1/2 mutations. [J]. Human genomics, 2023, 17(1): 2-2.
- [27] WU TIANQI et al. Silencing of ASPP2 promotes the proliferation, migration and invasion of triple-negative breast cancer cells via the PI3K/AKT pathway. [J]. International journal of oncology, 2018, 52(6): 2001-2010.
- [28] ISMAIL NOOR ZAFIRAH et al. Network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics simulation of chalcone scaffold-based compounds targeting breast cancer receptors. [J]. Journal of biomolecular structure & dynamics, 2023, 43(7): 11-16.