

基于网络药理学和分子对接技术探讨“半枝莲-山慈菇”抗乳腺癌的作用机制

胡宴彬, 魏瑞波, 代甜甜, 韦雅芝, 王 欣*

西北民族大学 化工学院, 甘肃 兰州 730000

摘要: **目的** 通过网络药理学和分子对接方法探讨“半枝莲-山慈菇”抗乳腺癌的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)筛选半枝莲、山慈菇的有效化学成分及相应靶蛋白。通过 DrugBank、Uniprot 数据库筛选乳腺癌潜在靶点, 运用 Cytoscape 3.8.0 软件构建“化合物-靶点-疾病”网络图。使用 STRING 数据库绘制蛋白互作(PPI)网络, 利用 DAVID 数据库对有效作用靶点进行 GO 功能、KEGG 通路富集分析。**结果** 共筛选出半枝莲中有效化学成分 29 个, 山慈菇中有效化学成分 3 个; 对应潜在作用靶点 517 个, 乳腺癌靶点 118 个; 将“半枝莲-山慈菇”与乳腺癌的靶点对比, 获得 8 个药物-疾病共同靶点, 包括雄激素受体(AR)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(CASP3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(CASP9)、雌激素受体 α (ESR1)、雌激素受体 β (ESR2)、钾电压门控通道亚家族 H 成员 2 (KCNH2)、前列腺素 G/H 合酶 2 (PTGS2) 和钠依赖性血清素转运体 (SLC6A4)。GO 功能分析得到 197 个条目, 涉及药物代谢等方面。KEGG 通路分析得到 116 个条目, 涉及膀胱癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、非洲锥虫病、前列腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌等通路。**结论** 研究揭示了“半枝莲-山慈菇”抗乳腺癌的关键靶点和涉及的生物学过程及信号通路, 并结合分子对接技术, 发现其作用是多靶点、多通路的, 为今后的分子生物学实验奠定了基础。

关键词: 半枝莲; 山慈菇; 乳腺癌; 网络药理学; 分子对接技术; 雄激素受体

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)09-1774-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.09.002

Anti-breast cancer mechanism of *Scutellaria barbata* and *Iphigenia indica* based on network pharmacology and molecular docking technology

HU Yan-bin, WEI Rui-bo, DAI Tian-tian, WEI Ya-zhi, WANG Xin

School of Chemical Engineering, Northwestern National University, Lanzhou 730000, China

Abstract: **Objective** To investigate the mechanism of "*Scutellaria barbata* and *Iphigenia indica*" against breast cancer by network pharmacology and molecular docking methods. **Methods** The effective chemical constituents and corresponding target proteins of *Scutellaria barbata* and *Iphigenia indica* were screened by TCMSP. The potential targets of breast cancer were screened by DrugBank and Uniprot databases, and the network diagram of "compound-target-disease" was constructed using Cytoscape 3.8.0 software. The protein interaction (PPI) network was mapped using the STRING database, and GO function and KEGG pathway enrichment analysis of effective targets were performed using the DAVID database. **Results** A total of 29 effective chemical components in *Scutellaria barbata*, 3 effective chemical components in *Iphigenia indica*, 517 potential targets corresponding to the above chemical components, and 118 breast cancer targets were selected. Eight drug-disease common targets were obtained by comparing "*Scutellaria barbata* and *Iphigenia indica*" with the targets of breast cancer, including AR, CASP3, CASP9, ESR1, ESR2, KCNH2, PTGS2, and SLC6A4. GO functional analysis resulted in 197 entries, involving aspects such as drug metabolism. KEGG pathway analysis yielded 116 items, involving bladder cancer, non-small cell lung cancer, pancreatic cancer, African trypanosomiasis, prostate cancer, colorectal cancer, endometrial cancer and other pathways. **Conclusions** Study preliminarily revealed the key targets and biological processes and signaling pathways involved in anti-breast cancer effect of "*Scutellaria barbata* and *Iphigenia indica*", and combined with molecular docking technology, found that its role is multi-target and multi-pathway, laying foundation for future molecular biology experiments. **Key words:** *Scutellaria barbata*; *Iphigenia indica*; breast cancer; network pharmacology; molecular docking technology; androgen receptor

收稿日期: 2021-04-05

基金项目: 西北民族大学 2021 年中央高校本科科研能力训练项目 (XBMU21029)

作者简介: 胡宴彬 (2000—), 本科, 制药工程专业。E-mail: 1317336631@qq.com

*通信作者: 王 欣 (1988—), 硕士, 讲师, 研究方向为活性小分子合成。E-mail: 2941257082@qq.com

乳腺癌是威胁女性生命和健康的常见疾病之一,据全球癌症统计报告显示,乳腺癌在全球新发病例中位居第 2,是最常见的女性恶性肿瘤,且发病率仍在上升^[1]。目前乳腺癌的预防和治疗是以西医为主的综合治疗,手术、放疗、化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗等为主要治疗手段。随着中西医结合不断深入,在中医整体观念指导下辨证施治可减少乳腺癌术后复发或转移,减轻放疗化疗副作用,减轻乳腺癌内分泌治疗的激素副作用,在三阴乳腺癌、晚期乳腺癌支持减症治疗等方面,充分发挥传统中医药的优势^[2]。已有研究证实了半枝莲、山慈菇在单独治疗乳腺癌方面的效果^[3-5]。半枝莲联合山慈菇治疗乳腺癌是否有效有待研究证实。

网络药理学通过化学信息学、生物信息学以及高通量数据分析构建“药物-靶标-疾病”关系网,已成为系统揭示药物与疾病之间复杂网络关系的综合工具^[6-7]。近年来,网络药理学广泛应用于中医药领域,为研究中药潜在药理作用和阐明其复杂分子机制提供了指导。本研究通过使用网络药理学,靶向中药、疾病数据库并通过生物学分析方法以及分子对接技术探索“半枝莲-山慈菇”对乳腺癌的潜在作用机制,为进一步探究治疗乳腺癌提供理论依据和研究思路。

1 资料与方法

1.1 活性成分的获取与筛选

在中药系统药理学数据库(TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcm-spsearch.php>)^[8]中,以“半枝莲”“山慈菇”为关键词在数据库中进行检索,获得半枝莲、山慈菇的化学成分,根据吸收、分布、代谢、排泄(ADME)参数,以类药性(DL)≥0.18、生物口服利用度(OB)≥30%为标准,并结合相关文献报道,获取半枝莲、山慈菇的活性成分。

1.2 主要作用靶点和乳腺癌疾病靶点的收集

通过 TCMSP 平台查询半枝莲、山慈菇活性成分的靶点信息,将靶点分别输入 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>),限定物种来源为人类,查询靶点蛋白的基因名。以“breast cancer”为检索词检索 Drugbank 数据库(<https://www.drugbank.ca/>),获得乳腺癌相关靶点。

1.3 “成分-靶点”网络构建

“半枝莲-山慈菇”的“成分-靶点”网络通过 Cytoscape 3.8.0 进行构建和分析。将上述获得活性成分及靶点关系进行导入以完成相关网络构

建,图中以节点(node)表示药物分子和相应基因,用边(edge)表示两者之间关系。

1.4 蛋白质相互作用网络(PPI)与核心靶点

将“半枝莲-山慈菇”的主要活性成份、靶点通过 STRING 数据库(Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins, <https://string-db.org/>)构建靶标 PPI 网络。

1.5 基因富集分析

为探寻核心靶点所涉及的基因功能和信号通路,采用 DAVID(<https://david.ncifcrf.gov/>)平台对核心靶点靶点进行分析。设置物种为人,进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。

1.6 分子对接

活性化合物利用 TCMSP 寻找 3D 结构并使其能量最小,保存其 mol2 格式。通过 PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)下载药物疾病的共同靶点的 PDB 格式。利用 Pymol 软件对受体进行去溶剂、去水等操作。利用 Auto dock 运行分子对接,并使用 LIGPLOT 查看或分析对接数据时会自动生成一个蛋白质-配体二维图,附有负责受体配体间相互作用的原子距离以及相应作用类型。

2 结果

2.1 活性成分与作用靶点

通过 TCMSP 检索得到“半枝莲-山慈菇”中有效活性成分共 112 种,其中半枝莲中有效化学成分 94 种,山慈菇中有效化学成分 18 种。以 OB≥30%、DL≥0.18 筛选出化学成分总计 32 种,其中半枝莲化学成分 29 种,山慈菇化学成分 3 种,删除重复成分等靶点,最终总计有效化学成分 23 种,见表 1。

检索到的 23 种有效活性成分共对应 518 个作用靶点,删除重复靶点后剩余 211 个作用靶点,主要作用靶点包括前列腺素内过氧化物合酶 1 (PTGS1)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、核受体辅激活蛋白 2 (NCOA2)、胰蛋白酶 1 (PRSS1)、二肽基肽酶-4 (DPP4)、热休克蛋白 hsp90β (HSP90AB1)。

2.2 活性成分与靶点的网络构建

利用 Cytoscape 3.8.0 软件,导入半枝莲、山慈菇活性成分及靶点,进行网络绘制,见图 1,该网络图直观地反映了这些成分与靶标的相互作用。如图 1 所示,共有 233 个节点,538 条边,代表“半枝莲-山慈菇”有效成分与靶点、药物之间的对应

关系。其中八边形代表山慈菇和半枝莲中有效成分和靶点蛋白，边代表三者之间的对应关系，图形大小与对应关系呈正比。

表 1 “半枝莲 - 山慈菇”化学成分

Table 1 Chemical composition of *Scutellaria barbata* and *Iphigenia indica*

序号	化学成分	OB/%	DL	来源
MOL007991	2-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-4,5-diol	44.97	0.18	山慈菇
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	山慈菇、半枝莲
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	山慈菇
MOL001040	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	42.36	0.21	半枝莲
MOL012245	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	36.63	0.27	半枝莲
MOL012246	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	74.24	0.26	半枝莲
MOL012248	5-hydroxy-7,8-dimethoxy-2-(4-methoxyphenyl)chromone	65.82	0.33	半枝莲
MOL012250	7-hydroxy-5,8-dimethoxy-2-phenyl-chromone	43.72	0.25	半枝莲
MOL012251	chrysin-5-methylether	37.27	0.20	半枝莲
MOL012252	9,19-cyclolanost-24-en-3-ol	38.69	0.78	半枝莲
MOL002776	baicalin	40.72	0.75	半枝莲
MOL012254	campesterol	37.58	0.71	半枝莲
MOL000953	CLR	37.87	0.68	半枝莲
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	半枝莲
MOL002714	baicalein	33.52	0.21	半枝莲
MOL002915	salvigenin	49.07	0.33	半枝莲
MOL000351	rhamnazin	47.14	0.34	半枝莲
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	半枝莲
MOL005190	eriodictyol	71.79	0.24	半枝莲
MOL005869	daucosterol_qt	36.91	0.75	半枝莲
MOL000006	luteolin	36.16	0.25	半枝莲
MOL008206	moslosooflavone	44.06	0.25	半枝莲
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	半枝莲

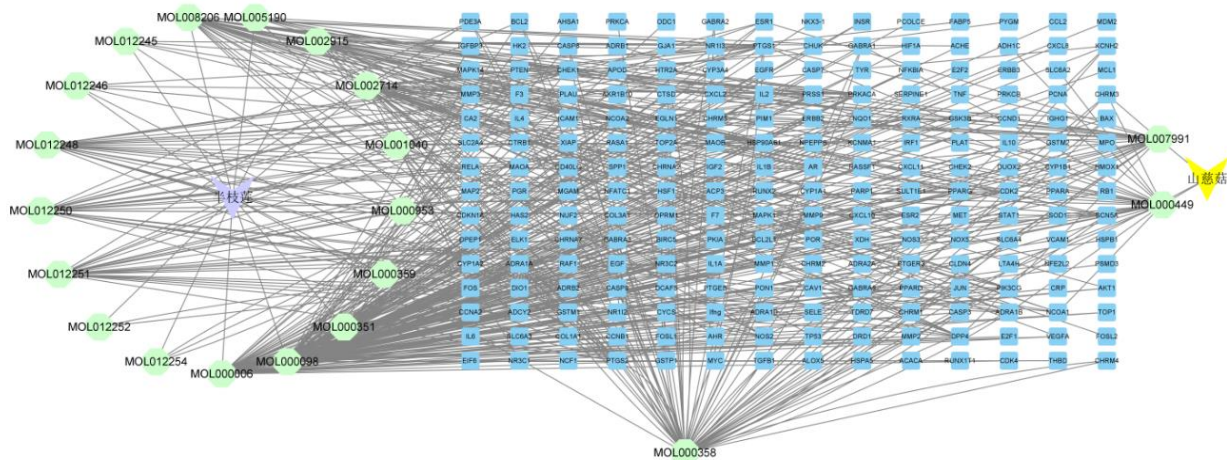


图 1 “半枝莲 - 山慈菇”有效成分靶点

Fig. 1 Active chemical composition target of *Scutellaria barbata* and *Iphigenia indica*

2.3 治疗乳腺癌的潜在作用靶点

将“半枝莲-山慈菇”的潜在靶点和通过 Drugbank 数据库检索的乳腺癌潜在靶点通过 Venny 平台进行映射取交集得到 8 个交叉靶点, 见图 2(包含 2 个游离靶点 KCNH2 和 SLC6A4)。将获得的 8 个药物-疾病共同靶点上传至 STRING 在线数据库平台得到 PPI 网络即“半枝莲-山慈菇”在治疗乳腺癌的潜在作用靶点, 见图 3。“半枝莲-山慈菇”治疗乳腺癌的药理作用或许是通过这些靶点相互作用而得以发挥。

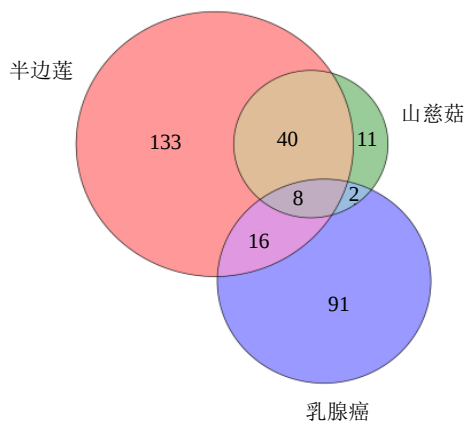


图 2 “半枝莲-山慈菇”和乳腺癌相关靶点

Fig. 2 Related target of *Scutellaria barbata*, *Iphigenia indica*, and breast cancer

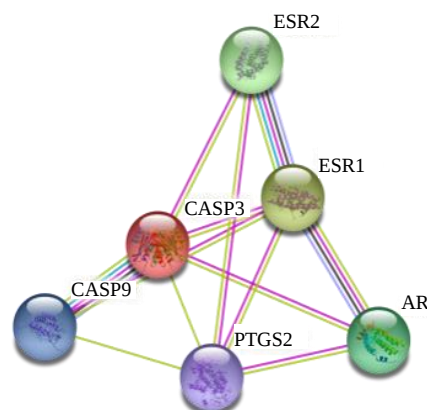


图 3 药物-疾病关键靶点 PPI

Fig. 3 PPI of drug-disease key target

2.4 靶点 GO 富集和 KEGG 通路分析

通过将“半枝莲-山慈菇”中潜在的 8 个潜在靶点上传至在 DAVID 数据库进行富集分析, 共富集得到“半枝莲-山慈菇”中获得 GO 生物学过程 197 条, 其中生物过程 (BP) 30 条、细胞组成 (CC) 35 条、分子功能 (MF) 132 条, 各自取前 20 列表。图 4~6 列出了潜在靶点的 GO 富集部分结果。

其中在 BP 层面, 预测靶点主要参与正调控发热 (positive regulation of fever generation)、腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路 (adenylate cyclase-inhibiting G-protein couple dactylcholine receptor signaling pathway)、磷脂酶 C 活化 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路 (phospho-

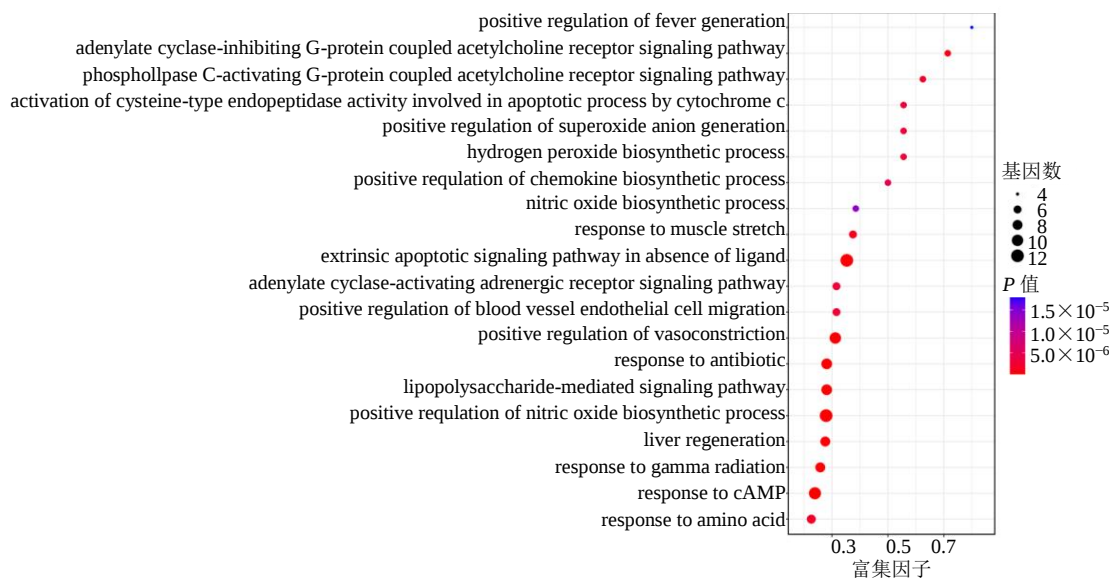


图 4 GO 富集分析(BP)

Fig. 4 GOBP enrichment analysis (BP)

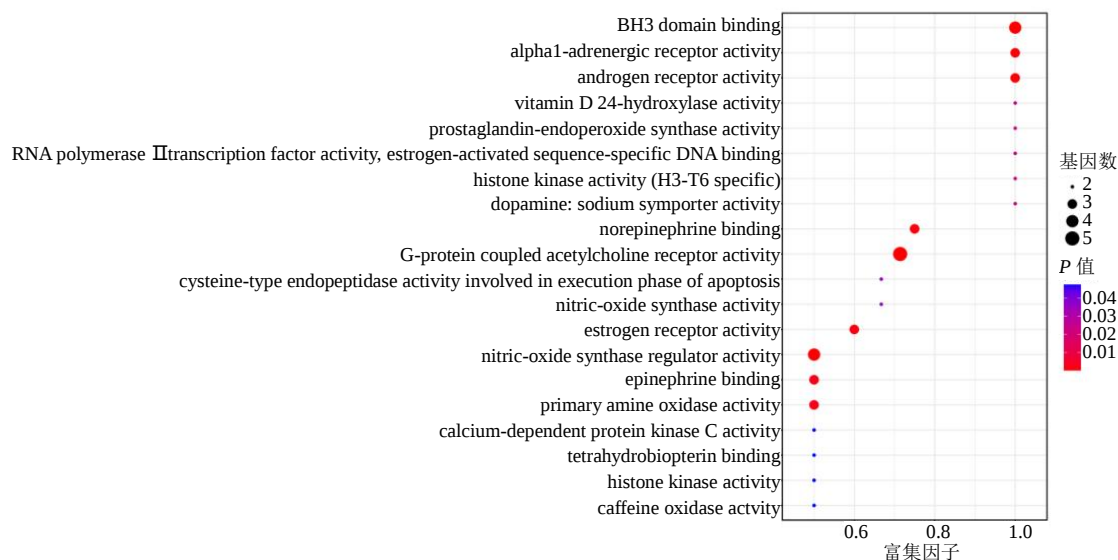


图 5 GO 富集分析 (MF)

Fig. 5 GO enrichment analysis (MF)

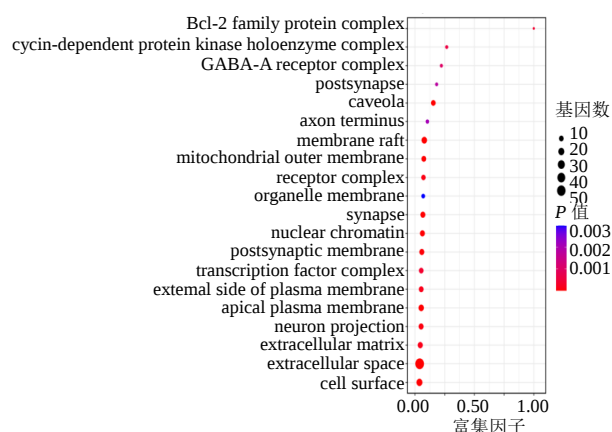


图 6 GO 富集分析 (CC)

Fig. 6 GO enrichment analysis (CC)

lipase C-activating G-protein coupled acetylcholine receptor signaling pathway) 等生物过程具有显著意义; 在 CC 层面, Bcl-2 家族蛋白复合物 (Bcl-2 family protein complex)、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物 (cyclin-dependent protein kinase holoenzyme complex) 其所占比例较大; 在 MF 层面, 与 BH3 结构域结合 (BH3 domain binding)、 α 1-肾上腺素能受体活性 (alpha1-adrenergic receptor activity)、雄激素受体活性 (androgen receptor activity)、前列腺素内过氧化物合酶活性 (prostaglandin-endoperoxide synthase activity) 等关系密切。

共富集得到“半枝莲-山慈菇”中获得 KEGG

生物学过程 116 条, 取前 20 列表。图 7 列出了潜在靶点的 KEGG 富集部分结果。KEGG 信号通路筛选得到前 20 条信号通路, 涉及膀胱癌、非小细胞肺癌、胰腺癌、非洲锥虫病、前列腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌等通路。

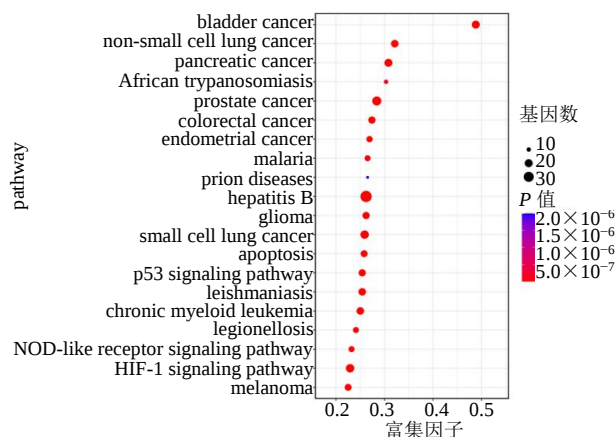


图 7 KEGG 富集分析

Fig. 7 KEGG enrichment analysis

2.5 活性成分与蛋白分子对接结果分析

选取“半枝莲-山慈菇”通过网络药理学筛选出来的化学成分与蛋白分子对接, “半枝莲-山慈菇”的有效成分包括柚皮素、粗毛豚草素、4'-羟基汉黄芩素、 β -谷甾醇、黄芩素、维生素 B12、雷诺嗪、圣草酚、木犀草素、麝香草黄酮、槲皮素、豆甾醇等; 蛋白分子为关键靶点 PPI 中筛选的蛋白

分子, 包括雄激素受体 (AR)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (CASP3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (CASP9)、雌激素受体 α (ESR1)、雌激素受体 β (ESR2)、钾电压门控通道亚家族 H 成员 2 (KCNH2)、前列腺素 G/H 合酶 2 (PTGS2) 和钠依赖性血清素转运体 (SLC6A4), 其部分对接结果见表 2。

表 2 分子对接结果

Table 2 Molecular docking results

活性成分	蛋白分子	结合能/(kJ·mol ⁻¹)
豆甾醇	PTGS2	-39.66
黄芩素	CASP9	-34.81
圣草酚	AR	-33.89
圣草酚	CASP9	-33.05
槲皮素	CASP9	-32.64

对接结果三维图及 LIGPLOT 分析见图 8。从对接结果来看, 排名前 5 的活性成分中有槲皮素、圣草酚、黄芩素、豆甾醇具有抗炎、抗氧化、抗癌以及抑制血小板凝集作用, 可见“半枝莲-山慈菇”是通过多途径、多靶点作用于机体。

3 讨论

本研究通过网络药理学方法, 筛选得到“半枝莲-山慈菇”有效成分 23 个, 对应的有效成分作用靶点 211 个, 与乳腺癌靶点取交集, 得到 8 个共同作用靶点。“半枝莲-山慈菇”的有效成分包括柚皮素、粗毛豚草素、 β -谷甾醇、黄芩素、维生素 B12、雷诺嗪、圣草酚、木犀草素、麝香草黄酮、槲皮素、豆甾醇等, 这些筛选出来的候选化合物与现有的药理学研究结果基本相符, 说明该研究结果具有参考价值。

槲皮素通过多种途径发挥抗癌作用。魏玮等^[9]发现槲皮素可抑制宫颈癌细胞生长, 导致宫颈癌肿瘤体内血管内皮细胞超微结构的改变, 这可能与降低乙酰肝素酶蛋白表达有关。邓守恒等^[10]发现槲皮素可通过阻滞宫颈癌 HeLa 细胞周期于 G₂/M 期, 下调 Bcl-2/Bax 来诱导细胞发生凋亡并增强其对放射线的敏感性。在人乳腺癌细胞系 MCF-7 细胞中, 槲皮素治疗后的细胞凋亡显著增加^[11]。

圣草酚可通过清除自由基减少生物大分子损伤, 有良好的抗氧化活性。圣草酚还可以通过 ROS 介导的线粒体途径诱导细胞凋亡^[12]。Lee 等^[13]发现转录激活因子 1 (ATF1) 是 RSK2 的一种新底物,

RSK2-ATF1 信号通路在 EGF 诱导的肿瘤细胞转化中起重要作用。圣草酚可抑制 RSK2 介导的 ATF1 反式激活和 EGF 诱导的小鼠上皮细胞 JB6Cl41 向癌细胞的转化。结果表明, 圣草酚是一种能抑制 RSK2 激酶活性的天然化合物, 可能通过 RSK2-ATF1 信号通路发挥抗肿瘤的作用^[10]。

黄芩素通过下调 p38MAPK 依赖性 NF- κ B 通路信号抑制 MMP-2 的表达, 降低肿瘤侵袭能力, 还可通过下调 caveolin-1/AKT/mTOR 信号通路抑制雄激素非依赖性前列腺癌细胞转移。近来血小板活化和肿瘤转移的相关性得到普遍认识, 黄芩素能够抑制激动剂和肿瘤细胞诱导的血小板聚集, 并抑制肺肿瘤转移, 其机制与黄芩素增强 cAMP 介导的血管扩张剂刺激磷酸化以及干扰 MAPKs 和 PI3K-AKT 信号活性相关^[14]。

豆甾醇对于 SMMC-7721 的抑制作用呈现剂量、时间相关性, 且可显著下调 Fos、Myc、Ras 等多种癌基因, 上调 NF-2 为代表的抑癌基因及磷酸激酶 Map2k6 的表达; 豆甾醇在体外、体内对肝癌细胞均具有一定抑制效果, 通过增加 G₀/G₁ 期细胞比例、降低 G₂/M 期细胞比例、上调 Map2k6 的表达、下调肝癌细胞内的 Bcl-2 基因的表达, 促进肝癌 H22 细胞凋亡^[15]。

关键靶点 PPI 中筛选出核心蛋白成分为 AR、CASP3、CASP9、ESR1、ESR2、KCNH2、PTGS2 和 SLC6A4, 通过分子对接发现核心蛋白成分与“半枝莲-山慈菇”的活性成分有较好的对接活性, 其中前列腺素 G/H 合酶 2 (PTGS2) 与豆甾醇对接活性最好, PTGS2 在乳腺癌及多种恶性肿瘤中呈现高表达, 其可促进肿瘤细胞生长、诱发肿瘤耐药。PTGS2 的表达与乳腺癌临床病理相关, 如腋窝淋巴结转移、肿瘤病理级别高、激素受体状态、原癌基因人类表皮生长因子受体-2 (HER-2) 水平高表达等, 且与增加致瘤性、血管生成等存在显著关系。研究发现, PGs 的代谢产物对炎症和致癌因子有一定作用, 通过 PTGS2 衍生 PGs 来调节芳香化酶表达和活性, 减少 PTGS2 的表达与活性可抑制肿瘤的诱导和进展^[16]。豆甾醇与 PTGS2 对接活性好, 有效抑制了 PTGS2 的表达, 可以预测为“半枝莲-山慈菇”治疗乳腺癌的可能作用靶点。多个活性成分与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 (CASP9) 都体现了良好的对接活性, 研究表明该蛋白可通过凋亡体、细胞色素 c 蛋白复合物和凋亡肽酶激活因子 1

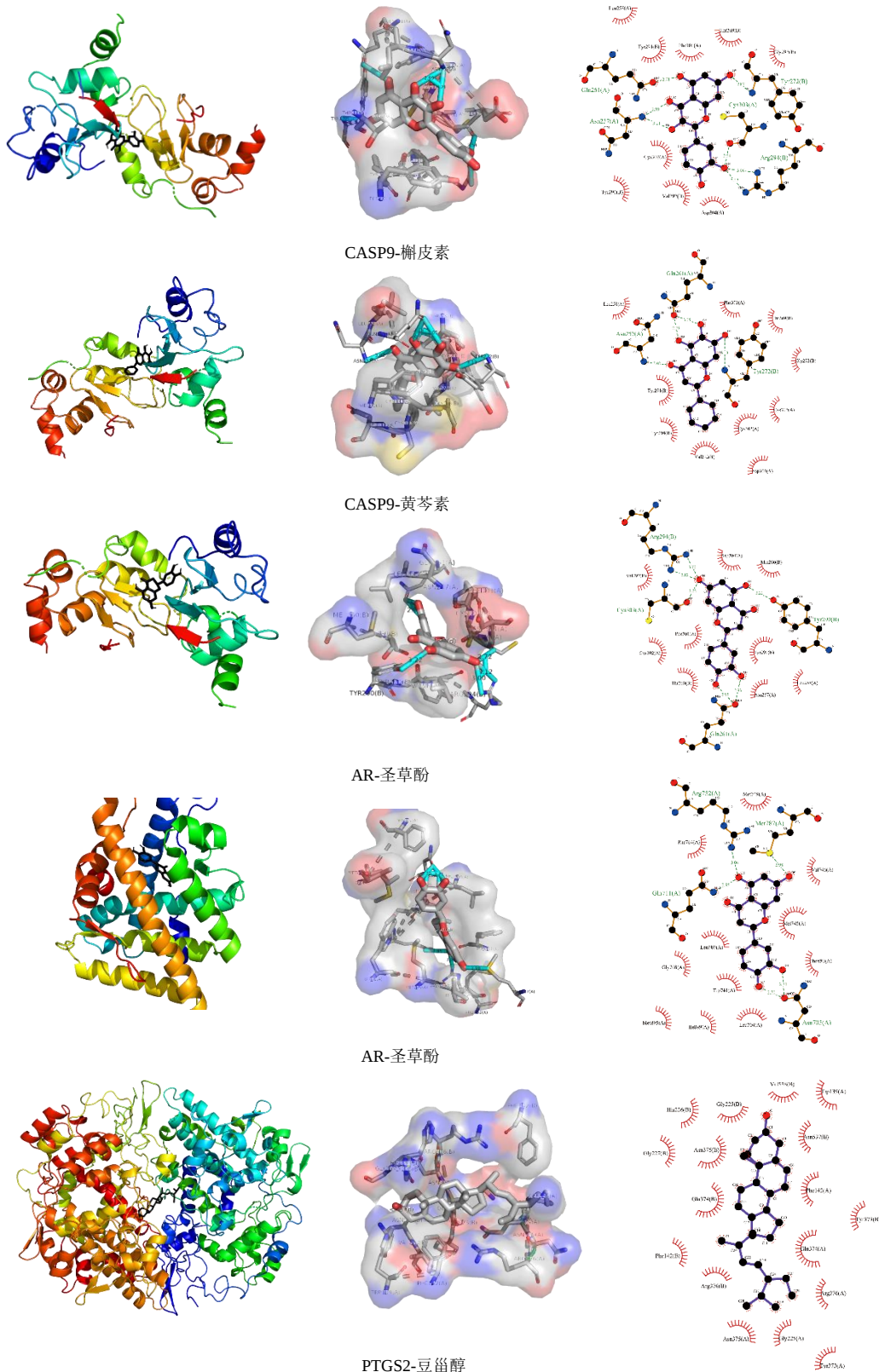


图8 分子对接结果

Fig. 8 Molecular docking results

进行自蛋白分解和激活；在细胞凋亡中起核心作用，是肿瘤抑制因子^[17-19]。“半枝莲-山慈菇”与

该蛋白对接活性良好。综上所述，“半枝莲-山慈菇”可能通过影响肿瘤的血管生成、促进肿瘤细胞

生长、抑制肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞黏附与迁移、影响机体免疫反应等过程抑制乳腺癌的表达。

通过网络药理学的GO富集分析和KEGG富集分析发现,“半枝莲-山慈菇”可能通过G蛋白偶联受体对免疫系统的调节,使多种趋化因子通过G蛋白偶联受体发挥作用,其它属于此类的G蛋白偶联受体包括白介素受体(interleukin receptor)和参与炎症与过敏反应的组胺受体(histamine receptor)等^[20]。Bcl-2家族蛋白复合物影响细胞凋亡,Bcl-2家族的2种促凋亡蛋白Bax和Bak使线粒体外膜通透化,线粒体膜间隙蛋白如细胞色素C、SMAC和Omi等释放到细胞质中,细胞色素C促进Apaf-1的寡聚化,并由Apaf-1寡聚体募集并活化Caspase-9、SMAC和Omi,导致下游的Caspase-3以及核酸酶等被活化,随之维持细胞生存的蛋白质和核酸被降解,细胞凋亡发生,通过细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物CDK控制细胞周期^[21]。

本研究运用网络药理学的方法,对“半枝莲-山慈菇”对治疗乳腺癌的作用机制进行探究,同时采用分子对接方法对核心靶点与关键成分进行对接验证,间接证实了本研究的预测的准确性和可靠性。由此看出“半枝莲-山慈菇”治疗乳腺癌是多靶点、多途径的,为后续研究提供了理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 曾召琼, 易帆, 李萍, 等. 中医药防治乳腺癌的研究进展 [J]. *中医药导报*, 2019, 25(23): 109-111.
- [3] 梁聪, 李媛媛, 莫凡露, 等. 复方山慈菇醇提物对人乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(4): 690-694.
- [4] 杨沙, 段灿灿, 晏仁义, 等. 基于网络药理学的半枝莲抗肿瘤活性成分及整合作用机制研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(15): 3471-3482.
- [5] 石扬, 周志愉, 程流剑, 等. 半枝莲中野黄芩苷对乳腺癌MCF-7细胞增殖及侵袭能力的影响 [J]. *江西医学院学报*, 2009, 49(10): 12-14.
- [6] Kibble M, Saarinen N, Tang J, et al. Network pharmacology applications to map the unexplored target space and therapeutic potential of natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 32(8): 1249-1266.
- [7] 任艳, 邓燕君, 马烱彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战 [J]. *中草药*, 2020, 51(18): 4789-4797.
- [8] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [9] 魏玮, 刘婷, 丁波, 等. 槲皮素对宫颈癌裸鼠模型肿瘤生长及其对乙酰肝素酶表达的关系研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(11): 26-29, 32.
- [10] 邓守恒, 佐志刚, 汤继英, 等. 槲皮素单独及联合放射线对Hela细胞生物学行为的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(11): 2620-2622.
- [11] 马纳, 李亚静, 范吉平. 槲皮素药理作用研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(8): 221-224.
- [12] 吕凤, 杜倩, 奚鑫, 等. 圣草酚药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(23): 5907-5912.
- [13] Lee S E, Yang H N, Son G W, et al. Eriodictyol protects endothelial cells against oxidative stress-induced cell death through modulating ERK/Nrf2/ARE-dependent heme oxygenase-1 expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 14526-14539.
- [14] 马兴聪, 高晓燕, 闫婉君, 等. 黄芩素抗肿瘤机制的研究现状及最新进展 [J]. *西部医学*, 2016, 28(3): 430-436.
- [15] 周志远, 卢群, 刘洋, 等. 豆甾醇的研究及开发进展 [J]. *中国当代医药*, 2015, 22(24): 15-17.
- [16] 袁建梅, 石学军. 环氧合酶2抑制剂在乳腺癌预防与治疗中的作用 [J]. *中国药房*, 2016, 27(5): 713-717.
- [17] 何娟, 冯震博. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂与恶性肿瘤的研究进展 [J]. *医学综述*, 2010, 16(3): 374-376.
- [18] 李壮, 田寅, 苏俊强, 等. GRP94、Caspase-9在乳腺癌中的表达及意义 [J]. *黑龙江医药科学*, 2015, 38(4): 89-91.
- [19] 王进京, 孙保存. 乳腺癌中caspase-3和caspase-9的表达及其意义 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2012, 28(4): 378-381, 389.
- [20] 周庆同, 戴之卓, 赵素文. G蛋白偶联受体的共同激活机制 [J]. *自然杂志*, 2021, 43(1): 45-52.
- [21] 李舒雯, 徐俊裕, 王信人, 等. 细胞周期蛋白依赖性激酶8及其抑制剂在抗肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2020, 47(5): 323-330.

[责任编辑 高源]