

基于网络药理学和分子对接探讨丹参治疗乳腺癌的作用机制

陈梦¹, 陈瑶², 杨向竹¹, 赵丕文^{2*}

1. 北京中医药大学 中医学院, 北京 102488

2. 北京中医药大学 生命科学学院, 北京 102488

摘要: **目的** 应用网络药理学和分子对接的方法探索丹参治疗乳腺癌的作用靶点及分子机制。**方法** 由 TCMSP 数据库检索丹参的活性成分, 由 GeneCards、OMIM、TTD 数据库筛选乳腺癌的作用靶点, 使用 Cytoscape 软件构建“成分-疾病-靶点”网络图。由 STRING 平台构建蛋白相互作用 (PPI) 网络。通过 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 再由 AutoDock Vina 软件完成活性成分与核心靶点的分子对接验证, 计算结合能, 最终通过 PyMol 软件将对接结果可视化。**结果** 筛选出丹参成分的对靶点 114 个, 疾病靶点 2 488 个, 得到共同靶点 67 个。富集分析表明共同靶点主要参与 RNA 转录、基因表达、细胞增殖与凋亡等生物过程, 包括大分子复合物、细胞核、细胞质等细胞组分, 具有酶结合、蛋白质结合、蛋白磷酸酶结合等分子功能, 参与癌症通路、前列腺癌、脂质和动脉粥样硬化、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 信号通路等。分子对接结果表明, 木犀草素、隐丹参酮、二氢丹参酮 I、丹参酮 II_A 与关键靶点 Akt1、肿瘤抑制基因 (TP53)、表皮生长因子受体 (EGFR)、肿瘤坏死因子 (TNF)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、血管内皮生长因子 A (VEGFA) 的分子对接结合能均小于 -5 kJ/mol。**结论** 木犀草素、隐丹参酮、二氢丹参酮 I、丹参酮 II_A 是中药丹参的主要成分, 通过 AKT1、TP53、EGFR、TNF、CASP3、VEGFA 等关键靶点, 调节癌症通路、PI3K/Akt 信号通路等发挥抗乳腺癌的作用。

关键词: 丹参; 乳腺癌; 网络药理学; 分子对接; 木犀草素; 隐丹参酮; 二氢丹参酮 I; 丹参酮 II_A

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)03-0578-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.03.006

Mechanism of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in treatment of breast cancer based on network pharmacology and molecular docking

CHEN Meng¹, CHEN Yao², YANG Xiangzhu¹, ZHAO Piwen²

1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Objective To explore mechanism of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* in treatment of breast cancer based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active ingredients of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* were searched by TCMSP database, the targets of breast cancer were collected from GeneCards, OMIM, and TTD databases, and Cytoscape software was employed to establish the “composition - disease - targets” network. The PPI network was constructed by STRING platform and the map was visualized. DAVID database was used for GO function and KEGG pathway enrichment, then AutoDock Vina software was used for molecular docking to predict the binding performance of active ingredients and core targets, the results were visualized by PyMol software ultimately. **Results** 114 Corresponding targets for *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and 2 488 disease targets were screened out, 67 common targets were obtained. The results of GO enrichment analysis showed that common targets were mainly involved in biological process such as RNA transcription, gene expression and apoptosis, cellular component such as macromolecular complex, nucleus and cytoplasm, molecular function such as enzyme binding, protein binding and protein phosphatase binding. KEGG enrichment analysis mainly point to pathways in cancer, prostate cancer, lipid and atherosclerosis, PI3K/ Akt signaling pathway, etc. Molecular docking results revealed that luteolin, tanshinone II_A, cryptotanshinone, and dihydrotanshinone

收稿日期: 2023-11-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673764); 教育部产学研合作协同育人项目 (220906291010203)

作者简介: 陈梦, 女, 实验师, 研究方向为植物雌激素的作用机制。E-mail: chenmeng1031@163.com

*通信作者: 赵丕文, 教授, 博士生导师, 研究方向为植物雌激素的作用机制。E-mail: pwzhao@263.com

I can be tightly bonded with core targets Akt1, TP53, EGFR, TNF, CASP3, and VEGFA, the binding energy was less than -5 kJ/mol.

Conclusion Luteolin, tanshinone II_A, cryptotanshinone, and dihydrotanshinone I are the core active compounds of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*. These ingredients play a role in treatment of breast cancer through key targets, by regulating cancer pathways, PI3K/Akt signaling pathways, etc.

Key word: *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*; breast cancer; network pharmacology; molecular docking; luteolin; cryptotanshinone; dihydrotanshinone I; tanshinone II_A

乳腺癌已成为全球发病率最高的癌症类型, 2020 年乳腺癌已跃升成为全球女性癌症发病率和死亡率首位, 严重威胁着女性的健康和生命^[1-2]。手术和化疗是目前临床治疗乳腺癌的常用手段, 但是不良反应较大, 治疗效果也有待提高。中药的药理作用广泛, 对乳腺癌的治疗具有积极的意义, 在术后干预过程中也体现出较大的优势, 具有良好的应用前景。

丹参为唇形科草本植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根及根茎, 味苦, 性微寒, 具有活血祛瘀、通经止痛等功效, 在临床具有广泛的应用^[3-4]。丹参及其有效成分抗乳腺癌的作用已经被多项研究证实^[5-7]。本研究利用网络药理学方法^[8]筛选丹参的成分、乳腺癌靶点及丹参治疗乳腺癌的核心靶点, 并通过分子对接技术验证活性成分与靶点的亲和力, 探讨丹参治疗乳腺癌的作用机制, 为临床治疗提供进一步的理论参考。

1 资料与方法

1.1 药物活性成分及靶点的获取

利用中药系统药理学平台 TCMSP 数据库 (<http://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>) 检索丹参的有效成分及对应的靶点。在 UniProt 数据库 (<http://www.uniprot.org/>) 中将靶点蛋白转换为统一的基因名称。

1.2 疾病靶点预测与药物-疾病交集靶点的筛选

在 GeneCards (<https://www.genecards.org>)、OMIM (<http://www.omim.org>)、TTD (<https://db.idrblab.net>) 中以“breast cancer”为检索词获取乳腺癌相关的靶点信息。将药物与疾病的靶点基因导入 Excel, 映射得到药物与疾病的共同靶点, 通过在线作图网站 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 绘制韦恩图。

1.3 网络构建与分析

建立相关疾病、药物、药物成分与交集靶点相关的 network 和 type 文件, 导入到 Cytoscape 3.8.0 软件中, 构建完整的“药物-成分-疾病-靶点”网络图, 探究丹参及活性成分治疗乳腺癌的多个靶点的作用机制。将疾病-药物交集靶点导入

STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org>), 研究物种选择“homo sapiens”进行搜索, 导出 TSV 格式的蛋白质相互作用数据集, 用 Cytoscape 3.8.0 软件可可视化, 得到蛋白相互作用 (PPI) 网络图。在网络中, 节点的 degree 表示节点之间的连接数, degree 越大, 成为核心化合物、核心靶蛋白的可能性越高。

1.4 基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

使用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov>) 对药物-疾病交集靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。通过微生信在线绘图网站 (www.bioinformatics.com.cn) 绘制 GO 和 KEGG 富集图。

1.5 药物活性成分与核心靶点的分子对接

选取 PPI 网络图谱中 degree 值较大的靶点蛋白, 通过 RCSB PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org>) 获取蛋白的三维结构, 作为对接受体。通过 Pub Chem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载丹参主要活性化合物的 3D 结构, 通过 Open babel 3.1.1 软件转化为 pdb 格式, 作为对接配体。通过 AutoDock Tools 1.5.7 软件对分子进行去水、加氢等前处理, 设置活性口袋, 导出 gpf 格式的数据。通过 AutoDock Vina 1.1.2 软件进行分子对接验证, 以 pdbqt 格式导出, 在 PyMol 2.6.0 中进行可视化。

2 结果

2.1 丹参化学成分与靶点的筛选

利用 TCMSP 筛选丹参的活性成分和靶蛋白, 设置口服利用率 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 , 收集到 65 种关键化学成分, 见表 1。剔除无对应信息的成分后, 共得到 59 个活性成分, 将筛选出的靶基因输入到 UniProt 数据库进行名称校正, 得到 114 个对应靶点。

2.2 乳腺癌相关靶点与交集靶点的筛选

在 GeneCards 中获得乳腺癌相关靶点 2 023 个, 在 OMIM 中获得 499 个, 在 TTD 中获得 184 个, 删除重复靶点, 共获得 2 488 个疾病靶点。通过在线作图网站进行韦恩图绘制, 获得药物-疾病共有靶点 67 个, 见图 1。

表 1 丹参的活性成分

Table 1 Active ingredients of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

Mol ID	有效成分	OB/%	DL
MOL001601	1,2,5,6-tetrahydrotanshinone	38.75	0.36
MOL001659	poriferasterol	43.83	0.76
MOL001771	poriferast-5-en-3beta-ol	36.91	0.75
MOL001942	isoimperatorin	45.46	0.23
MOL002222	sugiol	36.11	0.28
MOL002651	dehydrotanshinone II _A	43.76	0.40
MOL002776	baicalin	40.12	0.75
MOL000569	digallate	61.85	0.26
MOL000006	luteolin	36.16	0.25
MOL006824	α -amyrin	39.51	0.76
MOL007036	5,6-dihydroxy-7-isopropyl-1,1-dimethyl-2,3-dihydrophenanthren-4-one	33.77	0.29
MOL007041	2-isopropyl-8-methylphenanthrene-3,4-dione	40.86	0.23
MOL007045	3 α -hydroxytanshinone II a	44.93	0.44
MOL007048	(E)-3-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy-benzofuran-4-yl]acrylic acid	48.24	0.31
MOL007049	4-methylenemiltirone	34.35	0.23
MOL007050	2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-(3-hydroxypropyl)-7-methoxy-3-benzofurancarboxaldehyde	62.78	0.40
MOL007051	6-O-syringyl-8-O-acetyl shanzhiside methyl ester	46.69	0.71
MOL007058	formyltanshinone	73.44	0.42
MOL007059	3-beta-hydroxymethylenetanshiquinone	32.16	0.41
MOL007061	methylenetanshinquinone	37.07	0.36
MOL007063	przewalskin A	37.11	0.65
MOL007064	przewalskin B	110.32	0.44
MOL007068	przewaquinone B	62.24	0.41
MOL007069	przewaquinone C	55.74	0.40
MOL007070	(6S,7R)-6,7-dihydroxy-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	41.31	0.45
MOL007071	przewaquinone F	40.31	0.46
MOL007077	sclareol	43.67	0.21
MOL007079	tanshinaldehyde	52.47	0.45
MOL007081	danshenol B	57.95	0.56
MOL007082	danshenol A	56.97	0.52
MOL007085	salvilenone	30.38	0.38
MOL007088	cryptotanshinone	52.34	0.40
MOL007093	dan-shexinkum D	38.88	0.55
MOL007094	danshenspiroketallactone	50.43	0.31
MOL007098	deoxyneocryptotanshinone	49.40	0.29
MOL007100	dihydrotanshinlactone	38.68	0.32
MOL007101	dihydrotanshinone I	45.04	0.36
MOL007105	epidanshenspiroketallactone	68.27	0.31
MOL007107	C09092	36.07	0.25
MOL007108	isocryptotanshi-none	54.98	0.39

表 1 (续)

Mol ID	有效成分	OB/%	DL
MOL007111	isotanshinone II	49.92	0.40
MOL007115	manool	45.04	0.20
MOL007118	microstegiol	39.61	0.28
MOL007119	miltionone I	49.68	0.32
MOL007120	miltionone II	71.03	0.44
MOL007121	miltipolone	36.56	0.37
MOL007122	miltirone	38.76	0.25
MOL007123	miltirone II	44.95	0.24
MOL007124	neocryptotanshinone II	39.46	0.23
MOL007125	neocryptotanshinone	52.49	0.32
MOL007127	1-methyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[5,6-g]benzofuran-6,10,11-trione	34.72	0.37
MOL007130	prolithospermic acid	64.37	0.31
MOL007132	(2R)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-[(Z)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acryloyl]oxy-propionic acid	109.38	0.35
MOL007140	(Z)-3-[2-[(E)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)vinyl]-3,4-dihydroxy-phenyl]acrylic acid	88.54	0.26
MOL007141	salvianolic acid G	45.56	0.61
MOL007142	salvianolic acid J	43.38	0.72
MOL007143	salvilenone I	32.43	0.23
MOL007145	salviolone	31.72	0.24
MOL007149	NSC 122421	34.49	0.28
MOL007150	(6S)-6-hydroxy-1-methyl-6-methylol-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-quinone	75.39	0.46
MOL007151	tanshindiol B	42.67	0.45
MOL007152	przewaquinone E	42.85	0.45
MOL007154	tanshinone II A	49.89	0.40
MOL007155	(6S)-6-(hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-8,9-dihydro-7H-naphtho[8,7-g]benzofuran-10,11-dione	65.26	0.45
MOL007156	tanshinone VI	45.64	0.30

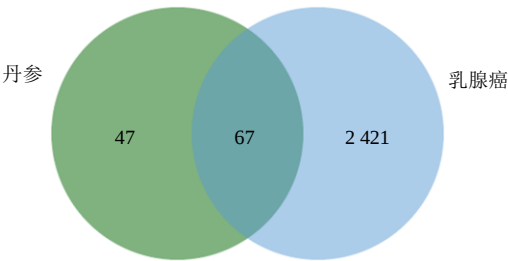


图 1 丹参与乳腺癌靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* and breast cancer targets

2.3 “药物 - 成分 - 疾病 - 靶点”网络构建

将药物与疾病的交集靶点及丹参活性成分通过 Cytoscape 软件制作可视化的网络图谱, 见图 2。结合图谱紧密度选取木犀草素、丹参酮 II_A、隐丹参酮、二氢丹参酮 I 作为拮抗乳腺癌的主要活性成分。

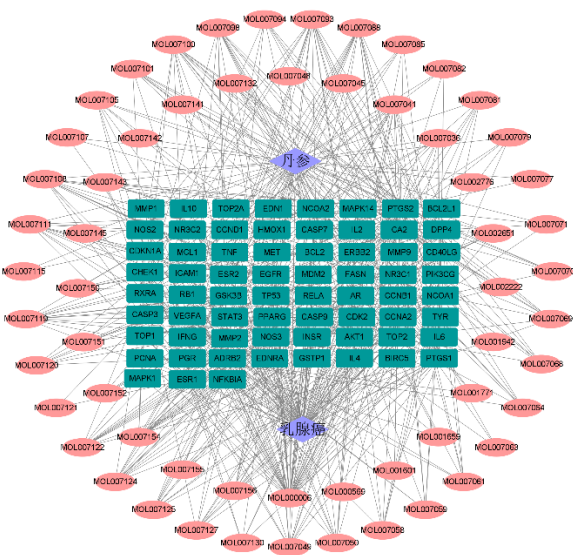


图 2 “药物 - 成分 - 疾病 - 靶点”网络

Fig. 2 “Drug - ingredient - disease - target” network

2.4 PPI 网络构建

将药物与疾病交集靶点导入 STRING 数据库，绘制 PPI 网络，再通过 Cytoscape 网络可视化，节点的颜色、大小均与 degree 值呈正相关，见图 3。degree 值排名前 20 位的蛋白靶点分别为蛋白激酶 B1 (Akt1)、肿瘤抑制基因 (TP53)、表皮生长因子受体 (EGFR)、肿瘤坏死因子 (TNF)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、信号传导与转录激活因子 3 (STAT3)、雌激素受体 1 (ESR1)、酪氨酸激酶受体 2 (ERBB2)、白细胞介素 6 (IL-6)、细胞周期蛋白 D1 (CCND1)、B 细胞淋巴瘤 2 样 1 (BCL2L1)、前列腺素 G/H 合酶 2 (PTGS2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARG)、核因子 κ B 抑制因子 A (NFKBIA)、鼠双微染色体 (MDM2)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9 (CASP9)、髓样细胞白血病蛋白 (MCL1)，见表 2。

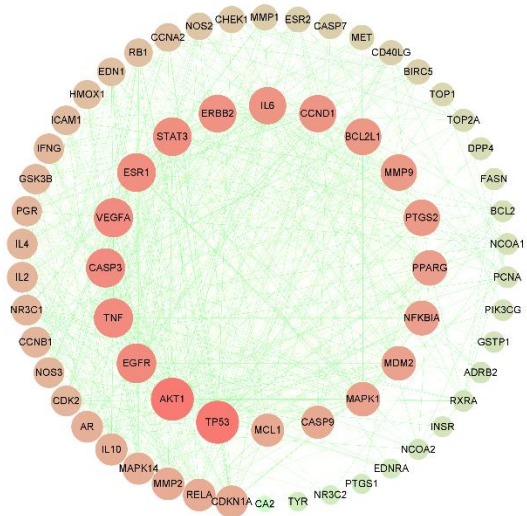


图 3 丹参 - 乳腺癌相关靶点的 PPI 网络
Fig. 3 PPI network of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* - breast cancer related targets

2.5 GO 与 KEGG 富集分析

通过 DAVID 数据库对交集靶点进行 GO 功能分析，根据 $P \leq 0.01$ ， $FDR \leq 0.05$ 筛选 GO 分析条目，其中生物过程 (BP) 229 条，细胞组成 (CC) 17 条，分子功能 (MF) 49 条。根据 P 值排序选取前 10 位的结果作图，见图 4。BP 主要是对转录的正向调节、对细胞凋亡过程的双向调节、对基因表达的正负向调控、对细胞增殖的正向调节等。CC 主要是大分子复合物、核质、胞浆、细胞质、染色质、

表 2 Degree 值前 20 位的作用靶点

靶点基因	中介中心性	接近中心性	degree 值
Akt1	0.051 107 200	0.902 777 778	58
TP53	0.050 400 914	0.902 777 778	58
EGFR	0.031 924 379	0.822 784 810	51
TNF	0.027 891 214	0.812 500 000	50
CASP3	0.017 681 843	0.812 500 000	50
VEGFA	0.023 847 068	0.812 500 000	50
STAT3	0.017 731 334	0.802 469 136	49
ESR1	0.031 739 261	0.802 469 136	49
ERBB2	0.026 375 545	0.783 132 530	47
IL-6	0.019 873 993	0.773 809 524	46
CCND1	0.017 623 278	0.773 809 524	46
BCL2L1	0.011 196 066	0.764 705 882	45
PTGS2	0.010 577 957	0.755 813 953	44
MMP9	0.038 644 956	0.755 813 953	44
PPARG	0.020 832 193	0.738 636 364	42
NFKBIA	0.009 120 342	0.730 337 079	41
MDM2	0.011 316 951	0.722 222 222	40
MAPK1	0.014 036 650	0.722 222 222	40
CASP9	0.005 910 333	0.698 924 731	37
MCL1	0.010 069 496	0.698 924 731	37

转录因子复合物等。MF 主要是酶结合、配体激活序列特异性 DNA 结合、蛋白质结合、蛋白激酶结合、蛋白磷酸酶结合、类固醇结合、细胞因子活性和类固醇激素受体活性等。

通过 DAVID 数据库对交集靶点进行 KEGG 通路分析，根据 $P \leq 0.01$ ， $FDR \leq 0.05$ 筛选出 121 条通路信息，根据 P 值排序选取前 20 位的结果作图，见图 5。富集通路包括癌症信号通路、前列腺癌、脂质和动脉粥样硬化、乙型肝炎、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、小细胞肺癌、膀胱癌、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末化产物 (AGE) /晚期糖基化终末产物受体 (RAGE) 信号通路等。

2.6 分子对接

根据 PPI 分析结果，选取 degree 值较高的靶点 Akt1、TP53、EGFR、TNF、CASP3、VEGFA 与丹参的主要活性成分木犀草素、隐丹参酮、二氢丹参酮 I、丹参酮 II_A 进行分子对接模拟。分子对接的结果以结合能的大小表示受体与配体之间的结合活性，结合能 < 0 kJ/mol 即可判定配体与受体具有自发结合的能力。结合能越小，表明受体和配体亲和

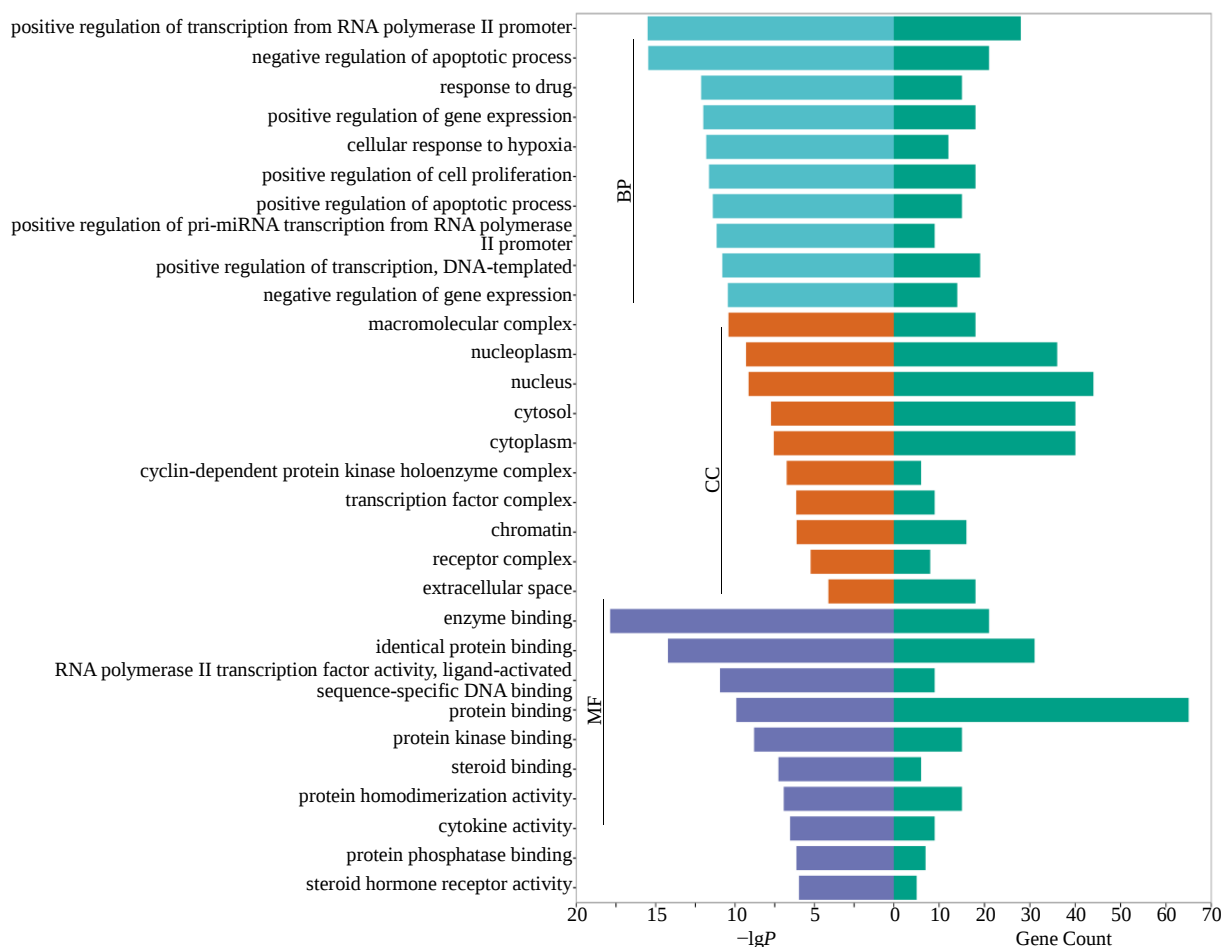


图 4 GO 功能富集分析

Fig. 4 GO function enrichment analysis

力越高, 发生作用的可能性越大。结合能 <-5.0 kJ/mol 表明结合活性较高, 结合能 <-7.0 kJ/mol 表明结合活性很强^[9]。结果显示, 丹参中活性成分与疾病靶蛋白结合能均 <-5.0 kJ/mol, 说明结合能力均比较高, 见图 6。通过 Pymol 软件可视化, 结果见图 7。

3 讨论

乳腺癌是目前全球女性癌症发病和死亡的首要原因, 是 2020 年确诊数量最多的癌症类型, 乳腺癌首次成为全球发病率第 1 位的肿瘤疾病^[10], 发病原因与细胞焦亡基因密切相关^[11]。乳腺癌术后辅助中药治疗可明显减轻不良反应, 降低复发率^[12-13]。丹参最早记载于《神农本草经》“丹参……破癥, 除瘕, 止烦满, 益气”^[14], 《中国药典》2020 年版记载其具有活血祛瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痛的功效^[15]。现代药理学研究表明, 丹参包括丹酚酸类化合物、醌类化合物等多种活性成分, 其中丹参酮

II_A、隐丹参酮、二氢丹参酮 I 等均具有拮抗乳腺癌的作用^[16-18]。

本研究运用网络药理学方法收集到丹参的有效活性成分 59 个, 对应靶点 114 个, 预测到乳腺癌靶点 2 488 个, 获取疾病和活性成分的共同靶点 67 个。通过 STRING 数据库构建 PPI 网络, 筛选出 Akt1、TP53、EGFR、TNF、CASP3、VEGFA 作为核心靶点。根据分子对接验证, 上述核心靶点与木犀草素、隐丹参酮、二氢丹参酮、丹参酮 II_A 均具有良好的结合能力, 构象稳定, 因此推断以上核心靶点即为丹参干预乳腺癌的关键作用靶点。Akt 通路的过度表达或过度激活是乳腺癌常见的发病机制之一^[19], Akt1 是 Akt 的异构体之一, 在人体组织中广泛表达, 可通过阻断细胞周期、调控下游蛋白抑制乳腺肿瘤生长^[20-21]。TP53 基因编码肿瘤抑制蛋白, 在癌症中是较为常见的突变基因^[22-23], 30%~35% 的浸润性原发性乳腺癌中会发生该基因的突变, 突变型

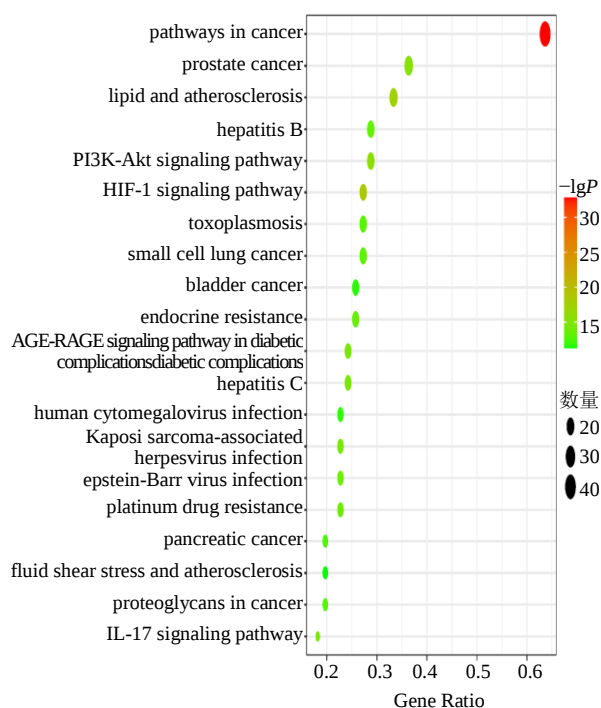


图 5 KEGG 通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

木犀草素	-8.0	-8.0	-8.4	-7.2	-7.7	-6.8
丹参酮 II _A	-8.4	-7.8	-8.5	-9.9	-8.8	-7.2
隐丹参酮	-7.3	-7.1	-8.6	-9.9	-8.4	-7.5
二氢丹参酮 I	-7.1	-9.1	-7.7	-11.3	-8.5	-8.4
	Akt	TP53	EGFR	TNF	CASP3	VEGFA

图 6 活性成分与核心靶点的分子对接结果

Fig. 6 Molecular docking results of active ingredient and key targets

TP53 蛋白容易在癌细胞中积累,可以作为肿瘤恶性程度的重要参考指标^[24-25]。EGFR 是广泛分布于人体组织细胞膜上的多功能糖蛋白,也是激素受体阳性乳腺癌、三阴性乳腺癌等的治疗靶点^[26-27],当 EGFR 的信号传导通路被改变时,容易引起上皮组织转化,引发肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[28]。TNF 是由巨噬细胞或 T 淋巴细胞分泌的小分子蛋白,包括 TNF- α 和 TNF- β 2 种亚型,可直接抑制肿瘤细胞或通过调节机体免疫功能来抑制肿瘤细胞,但细胞因子 TNF 在乳腺癌以往的研究中出现较少。CASP3 是细胞凋亡过程中最关键的酶之一,与乳腺癌的发生关系密切。VEGFA 不仅可以促进肿瘤血管内皮细胞的增殖和新生血管的形成,还能够间接地参与肿

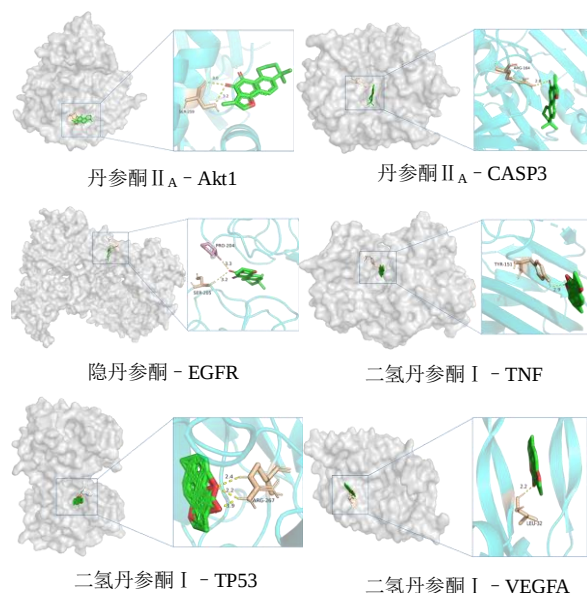


图 7 活性成分与核心靶点分子对接图

Fig. 7 Macromolecular docking diagram of active ingredient and key target

瘤免疫反应,因此对肿瘤的生长和转移也有重要作用^[29-30]。基于上述讨论发现核心靶点涉及细胞凋亡、炎症反应等多方面,表明丹参通过多靶点协同作用治疗乳腺癌。

通过 GO 功能分析,发现丹参活性成分在转录调节、细胞凋亡的调节、基因表达调控、细胞增殖的调节、大分子复合物、核质、细胞质、染色质、酶结合、蛋白质结合、蛋白激酶结合、蛋白磷酸酶结合细胞因子活性等方面具有特异性作用。通过 KEGG 通路分析,丹参活性成分显著富集在癌症通路、前列腺癌、脂质和动脉粥样硬化、乙型肝炎、PI3K/Akt 信号通路等,表明丹参具有较强的抗癌作用,同时对于血管疾病或炎症等也具有一定的作用。

综上所述,本研究通过网络药理学和分子对接的方法探讨了丹参治疗乳腺癌的主要成分和作用靶点,分析了多条通路协同作用的机制,为后续丹参治疗乳腺癌的深入研究提供了指导方向,使其更好的应用于临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kashyap D, Pal D, Sharma R, et al. Global Increase in breast cancer incidence: Risk factors and preventive measures [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 9605439.
- [2] Grabinski V F, Brawley O W. Disparities in breast cancer [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2022, 49(1): 149-165.

- [3] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 609-618.
- [4] 姚宇晴, 陈璐, 李德坤, 等. 丹参活性成分及制剂改善脑侧支循环及促进血管生成的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 216-224.
- [5] He Y S, Yang K, Liu J, *et al.* Tanshinone II_A inhibits triple-negative breast cancer cells MDA-MB-231 via G protein-coupled estrogen receptor- (GPER-) dependent signaling pathway [J]. *Dis Markers*, 2023, 2023: 8371623.
- [6] Shi D N, Li H B, Zhang Z Y, *et al.* Cryptotanshinone inhibits proliferation and induces apoptosis of breast cancer MCF-7 cells via GPER mediated PI3K/AKT signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1): e0262389.
- [7] Lin Y S, Shen Y C, Wu C Y, *et al.* Danshen improves survival of patients with breast cancer and dihydroisotanshinone I induces ferroptosis and apoptosis of breast cancer cells [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1226.
- [8] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [9] 吴成宪, 王益, 刘赋斌. 基于网络药理学和分子对接探讨白藜芦醇治疗乙型病毒性肝炎相关性肝癌的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(2): 317-324.
- [10] Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern [J]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1130): 20211033.
- [11] 刘毅, 谢雁鸣, 黎元元, 等. 基于生物信息学的乳腺癌细胞焦亡相关基因多组学分析及相关中药筛选预测 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5768-5785.
- [12] Yang Z M, Zhang Q H, Yu L H, *et al.* The signaling pathways and targets of traditional Chinese medicine and natural medicine in triple-negative breast cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113249.
- [13] Yang L N, Wu Z L, Yang Z J, *et al.* Exploring mechanism of key Chinese herbal medicine on breast cancer by data mining and network pharmacology methods [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(12): 919-926.
- [14] 马继兴. 神农本草经辑注 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 91.
- [15] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 77.
- [16] Shi D N, Li H B, Zhang Z Y, *et al.* Cryptotanshinone inhibits proliferation and induces apoptosis of breast cancer MCF-7 cells via GPER mediated PI3K/AKT signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2022, 17(1): e0262389.
- [17] Li X M, Jia Q, Zhou Y Y, *et al.* Tanshinone II_A attenuates the stemness of breast cancer cells via targeting the miR-125b/STARD13axis [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 2.
- [18] 程慧凯, 赵丕文, 胡周. 基于 GPER 介导途径的二氢丹参酮 I 抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的分子机制研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(2): 54-59.
- [19] George B, Gui B, Raguraman R, *et al.* AKT1 transcriptomic landscape in breast cancer cells [J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2290.
- [20] Hinz N, Jücker M. Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: A comprehensive review [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 154.
- [21] Riggio M, Perrone M C, Polo M L, *et al.* AKT1 and AKT2 isoforms play distinct roles during breast cancer progression through the regulation of specific downstream proteins [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44244.
- [22] Kandath C, McLellan M D, Vandin F, *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types [J]. *Nature*, 2013, 502(7471): 333-339.
- [23] Yaeger R, Chatila W K, Lipsyc M D, *et al.* Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1): 125-136.
- [24] Duffy M J, Synnott N C, Crown J. Mutant p53 in breast cancer: Potential as a therapeutic target and biomarker [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 170(2): 213-219.
- [25] 易宗毕, 马飞, 荣国华, 等. 中国乳腺癌患者循环肿瘤 DNA 中 TP53 突变的临床特征及预后价值 [J]. 癌症, 2021, 40(5): 193-203.
- [26] Jeong Y, Bae S Y, You D, *et al.* EGFR is a therapeutic target in hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(5): 805-819.
- [27] Zhou D D, Bai W Q, Zhai X T, *et al.* Excellent effects and possible mechanisms of action of a new antibody-drug conjugate against EGFR-positive triple-negative breast cancer [J]. *Mil Med Res*, 2021, 8(1): 63.
- [28] Levantini E, Maroni G, Del Re M, *et al.* EGFR signaling pathway as therapeutic target in human cancers [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 253-275.
- [29] Eskandari E, Eaves C J. Paradoxical roles of caspase-3 in regulating cell survival, proliferation, and tumorigenesis [J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(6): e202201159.
- [30] 甘新天, 李哲宏, 金字. VEGFA、Ang-2 在肿瘤生长及转移中作用的研究进展 [J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(2): 194-201.

[责任编辑 高源]