

基于网络药理学和分子对接探讨澳洲茄边碱治疗三阴性乳腺癌的作用机制

彭中钰¹, 谭军涛², 陈露², 闵亮亮², 黄达², 游爱华¹, 李志华^{2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 南昌市人民医院 江西省乳腺疾病重点实验室, 江西 南昌 330009

摘要: **目的** 通过网络药理学、分子对接技术探讨澳洲茄边碱治疗三阴性乳腺癌的潜在靶点和作用机制。**方法** 通过 PharmMapper、Stitch、TCMSP、Herb、SEA 数据库收集澳洲茄边碱的药物靶点, 在 GeneCards、OMIM、TTD 数据库筛选三阴性乳腺癌相关疾病靶点, 利用 Venny 2.1.0 平台提取二者交集靶点, 运用 STRING 平台构建交集靶点的蛋白相互作用 (PPI) 网络, 预测核心靶点, 通过 Metascape 数据库对交集靶点进行基因本体 (GO) 功能富集分析及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 经微生信在线工具绘制条形图和气泡图。由 Auto Dock Vina 和 PyMOL 进行分子对接。结合 GEO、GEPIA2 等数据库进行单基因差异表达和生存分析。**结果** 澳洲茄边碱 337 个潜在靶点, 三阴性乳腺癌相关靶点 4 882 个, 交集靶点 162 个, 核心靶点包括表皮生长因子受体 (EGFR)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、肉瘤病毒癌基因同源物 (SRC) 等 46 个核心靶点。GO 和 KEGG 分析显示, 澳洲茄边碱可能通过癌症通路、PI3K/Akt、MAPK 等信号通路治疗三阴性乳腺癌。分子对接结果显示澳洲茄边碱与前 4 个核心靶点结合能均小于 -10 kcal/mol。**结论** 澳洲茄边碱可通过多靶点、多通路发挥治疗三阴性乳腺癌作用。

关键词: 澳洲茄边碱; 三阴性乳腺癌; 网络药理学; 分子对接; 表皮生长因子受体; 热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1

中图分类号: R287.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2025)12 - 3018 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.007

Mechanism of solamargine in treatment of triple-negative breast cancer based on network pharmacology and molecular docking

PENG Zhongyu¹, TAN Juntao², CHEN Lu², MIN Liangliang², HUANG Da², YOU Aihua¹, LI Zhihua²

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Jiangxi Provincial Key Laboratory of Breast Diseases, Nanchang People's Hospital, Nanchang 330009, China

Abstract: **Objective** To explore the potential targets and mechanisms action of solamargine in treatment of triple-negative breast cancer through network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** The drug targets of solamargine were collected through the PharmMapper, Stitch, TCMSP, Herb, and SEA databases. The disease targets related to triple-negative breast cancer were screened in the GeneCards, OMIM and TTD databases. The intersection targets of the two were extracted using the Venny 2.1.0 platform. The STRING platform was used to construct the PPI network of the intersection targets, predict the core targets, and conduct GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis of the intersection targets through the Metascape database. Bar charts and bubble charts were drawn using the wechat online tool. Molecular docking was performed by Auto Dock Vina and PyMOL. Single-gene differential expression and survival analysis were conducted in combination with databases such as GEO and GEPIA2. **Results** A total of 337 potential targets of solamargine and 4 882 triple-negative breast cancer -related targets were identified, with 162 overlapping targets. The core targets included 46 key molecules such as EGFR, HSP90AA1, Akt1, SRC. GO and KEGG enrichment analyses revealed that solanidine may exert therapeutic effects on triple-negative breast cancer through signaling pathways including cancer-related pathways, PI3K/Akt, and MAPK. Molecular docking results showed that the binding energies of solanidine with the top 4 core targets were all less than -10 kcal/mol. **Conclusion** Solamargine may exert therapeutic effects on triple-negative breast cancer through a multi-target and multi-pathway mechanism.

Key words: solamargine; triple-negative breast cancer; network pharmacology; molecular docking; EGFR; HSP90AA1

收稿日期: 2025-09-28

基金项目: 江西省中医药管理局科技计划课题 (2021B605)

作者简介: 彭中钰, 女, 研究方向为中医药治疗乳腺病的临床与实验研究。E-mail: 2316874691@qq.com

*通信简介: 李志华 E-mail: huazhili0802@163.com

三阴性乳腺癌是乳腺癌的一种亚型,其特点是雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类生长表皮因子受体 2(HER2)均为阴性,约占所有乳腺癌的 15%^[1]。三阴性乳腺癌恶性程度高,转移性强,预后差,由于缺乏 ER、PR 和 HER2 这些明确的药物靶点,三阴性乳腺癌对内分泌治疗及抗 HER2 靶向治疗均不敏感^[2]。目前,以蒽环类和紫杉醇类药物为基础的化疗仍是其系统治疗的基石^[3]。然而,肿瘤异质性高、原发性或继发性耐药问题突出,且化疗后短期内复发转移风险显著高于其他亚型,转移性三阴性乳腺癌患者的中位生存期往往不足 18 个月^[4]。因此,探寻针对三阴性乳腺癌的新型高效、低毒的治疗策略,已成为当前乳腺癌研究领域亟待突破的关键科学问题。三阴性乳腺癌可归属于中医“乳岩”“乳石痈”等范畴,其病机多责于情志内伤、肝脾气逆、痰瘀互结、热毒蕴滞^[5]。龙葵有清热解毒、活血散瘀、利尿消肿等功效,在中医临床中常被用于治疗痈肿疔疮、癌症水肿等症。现代药理学研究证实,龙葵的活性成分澳洲茄边碱被认为是发挥肿瘤作用的关键成分^[6]。近年来,大量体外及体内研究揭示了澳洲茄边碱在肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中均表现出显著的抗增殖、诱导凋亡、抑制迁移和侵袭等活性^[7-8]。实验研究表明,澳洲茄边碱能通过调控关键基因的表达,增强乳腺癌细胞对曲妥珠单抗、表柔比星、顺铂等化疗药的敏感性,是 HER2 高表达乳腺癌联合治疗的潜在药物^[9-10]。网络药理学作为一种整合系统生物学、多向药理学、计算生物学和网络分析的新兴学科,其“疾病-基因-靶点-药物”网络的研究策略,与中医药整体观和辨证论治的思想高度契合^[11-12]。分子对接技术则能在原子水平上模拟小分子化合物与靶点蛋白之间的相互作用,预测其结合模式和亲和力,为网络药理学预测的核心靶点提供重要的计算依据和验证^[13]。因此,本研究旨在运用网络药理学和分子对接相结合,预测分析澳洲茄边碱治疗三阴性的可能靶点作用机制,为后续的临床治疗提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 澳洲茄边碱作用靶点筛选

在 PubChem 网站(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索得到澳洲茄边碱的结构式,导入 PharmMapper 数据库(<https://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper>)获取澳洲茄边碱的潜在作用靶点,利

用 UniPort 数据库(<https://www.uniprot.org>)转换成基因名称。以“solamargine”为关键词,在 SEA results(<https://sea.bkslab.org/>)、STITCH(<http://stitch.embl.de/>)、HERB(<http://herb.ac.cn/>)、PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)检索获取药物靶点并去重。以“triple-negative breast cancer”为关键词,在数据库 GeneCards(<https://www.genecards.org>)、OMIM(<https://www.omim.org>)、TTD(<https://ttd.idrblab.cn/>)收集相关疾病靶点,均未设置阈值,检索所有结果并去重。使用在线工具 Venny 2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)处理澳洲茄边碱靶点和三阴性乳腺癌相关靶点取交集得到共同靶点。

1.2 蛋白互作作用(PPI)网络构建及核心靶点的筛选

将药物和疾病交集靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org>),物种设置为“homo sapiens”,选择置信水平“>0.7”,得出的数据以 TSV 格式导入 Cytoscape 3.9.1 软件,利用 CytoNCA 插件中中间度(betweenness)、接近度(closeness)、度(degree)、特征向量(eigenvector)、信息(information)、局部平均连通度(LAC)、网络(network)中位数筛选核心靶点并进行可视化。

1.3 基因本体(GO)富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

首先将交集靶点导入 Metascape(<https://metascape.org/gp/>)数据库进行富集分析,GO 功能分别选择生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞成分(CC)和 KEGG 通路分析,设置($P < 0.01$)筛选出 GO 条目和 KEGG 信号通路。

1.4 “成分-疾病-通路-靶点”网络构建

将澳洲茄边碱、三阴性乳腺癌、通路以及筛选出的核心靶点进行处理后导入 Cytoscape 3.9.1 软件,构建“澳洲茄边碱-三阴性乳腺癌-通路-靶点”网络图。

1.5 分子对接

将筛选出的核心靶点根据 degree 值从大到小排列,选取排名前 4 位的核心靶点与澳洲茄边碱进行分子对接。通过 PubChem 数据库下载澳洲茄边碱的 SDF 文件,用 Chem 3D 软件对其进行优化,输出为 PDB 格式。从 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org>)获得核心基因对应的蛋白质 3D 结构,输出为 PDB 格式。利用 PyMOL 软件去除配体以及水分子。

使用 AutoDock Vina1.5.7 软件进行分子对接, 运用 PyMOL 软件对结果进行可视化处理。

1.6 单基因分析

在 GEO 数据库以“triple-negative breast cancer”, 筛选出包含三阴性乳腺癌样本和癌周样本基因数据。GEO2R 用于基因数据集的分析, $P < 0.05$ 和 $|\log_2$ 倍数变化 (FC) > 1 , 获得差异基因分析表达模式, 绘制火山图。获取网络药理学分析获得的核心基因在基因芯片的表达模式, 绘制聚类热图。采用 GEPIA2 数据库 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/>) 分析核心基因在三阴性乳腺癌中的差异表达情况, 采用 Kaplan Meier Plotter 在线数据库 (<https://kmplot.com/analysis/>) 绘制 K-M 生存曲线, 分析在三阴性乳腺癌中的临床预后表达。

2 结果

2.1 澳洲茄边碱及三阴性乳腺癌靶点筛选结果

通过 PharmMapper、SEA results、STITCH、HERB、PubChem 数据库检索, 筛选及去除重复项后得到 337 个潜在药物作用靶点。通过 GeneCards、OMIM、TTD 数据库检索, 筛选及去除重复项后得到 4 882 个三阴性乳腺癌疾病靶点。将澳洲茄边碱药物靶点和三阴性乳腺癌疾病靶点导入微生信在线平台制作韦恩图, 并得到澳洲茄边碱治疗三阴性乳腺癌的 162 个潜在作用靶点, 见图 1。

2.2 澳洲茄边碱治疗三阴性乳腺癌作用靶点的 PPI 网络

将 162 个交集基因上传至 STRING 数据库获得澳洲茄边碱治疗三阴性乳腺癌的互作关联图, 该网络有 159 个节点, 704 条边组成, 平均节点数 8.86, 见图 2A, 将数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件绘制澳洲

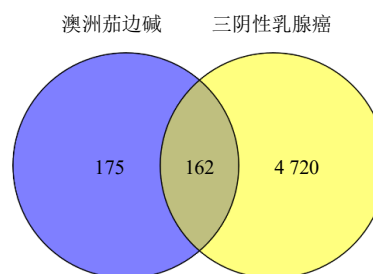


图 1 澳洲茄边碱和三阴性乳腺癌交集靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of targets between solamargine and triple-negative breast cancer

茄边碱治疗三阴性乳腺癌 PPI 网络图, 见图 2B。利用 Cyto NCA 插件以“betweenness $> 39.233\ 083\ 78$, closeness $> 0.210\ 370\ 37$, degree > 5 , eigenvector $> 0.027\ 905\ 758$, information $> 2.781\ 694\ 65$, LAC > 2 , network > 3 ”为筛选条件, 得到 46 个核心靶点, 将核心靶点按 degree 值进行排序绘制 PPI 网络图, 见图 2C, 核心靶点 degree 值见表 1。

2.3 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

根据 GO 富集分析 ($P < 0.01$) 得到 BP 相关条目 1 739 个, 主要涉及细胞凋亡、增殖、炎症和免疫等; CC 相关条目 80 个, 主要涉及细胞核、膜筏、外基质等; MF 相关条目 176 个, 主要涉及蛋白激酶、酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶等。根据 P 值从小到大排序, 选取前 10 个条目进行可视化处理绘制条形图, 见图 3。

KEGG 信号通路富集分析, 得到 196 条信号通路, 主要涉及癌症通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路等, 按照 P 值从小到大排序, 选取前 20 条通路绘制气泡图, 见图 4。

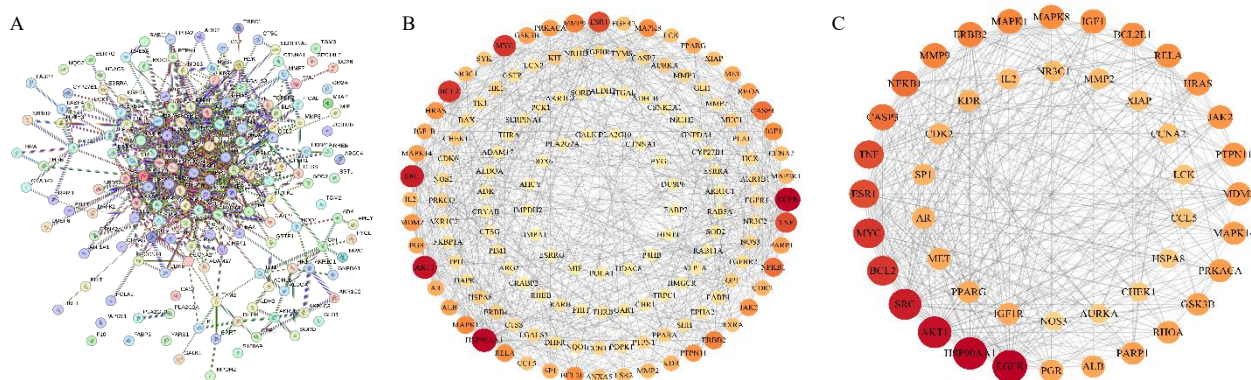


图 2 澳洲茄边碱治疗三阴性乳腺癌互作关联图 (A)、PPI 网络图 (B)、核心靶点 PPI 网络图 (C)

Fig. 2 Interaction association diagram of solamargine in treatment of triple-negative breast cancer (A), PPI network (B), core target PPI network diagram (C)

表 1 澳洲茄边碱治疗三阴性乳腺癌核心靶点

Table 1 Core targets of solamargine in treatment of triple-negative breast cancer

靶点名称	degree	靶点名称	degree
EGFR	48	GSK3B	19
HSP90AA1	47	PARP1	19
Akt1	45	RHOA	19
SRC	43	ALB	18
Bcl-2	39	PGR	18
MYC	39	PPARG	17
TNF	35	IGF1R	17
ESR1	35	MET	17
NFκB1	29	AR	16
CASP3	29	KDR	15
MMP9	26	SP1	15
ERBB2	26	CDK2	15
MAPK1	25	MMP2	13
IGF1	24	NR3C1	13
MAPK8	24	IL-2	13
BCL2L1	23	XIAP	12
RELA	23	CCNA2	12
JAK2	22	LCK	11
HRAS	22	CCL5	10
PTPN11	22	HSPA8	9
MDM2	21	AURKA	9
MAPK14	20	CHEK1	9
PRKACA	20	NOS3	7

2.4 “药物 - 疾病 - 通路 - 靶点”网络构建

通过 Cytoscape 3.9.1 软件将药物、疾病、筛选出的 46 个靶点和得到的 KEGG 前 20 条通路构建网络图, 其中左侧代表疾病和通路, 右侧是药物以及靶点, 见图 5。

2.5 分子对接

将澳洲茄边碱分别与筛选出来的前 4 个核心靶点进行分子对接, 利用 AutoDock Vina1.5.7 软件计算澳洲茄边碱与 4 个核心靶点之间的结合能, 最低结合能数值均小于 -10 kcal/mol ($1 \text{ cal}=4.2 \text{ J}$), 见表 2。选择最优结合能进行分子对接可视化处理, 见图 6。

2.5 单基因分析

在 GEO 数据库获得三阴性乳腺癌相关基因芯片 GSE113865, 包括 3 例三阴性乳腺癌组织和 3 例癌旁正常组织。进行差异分析后, 标准为 $P<0.05$ 且 $|\log_2\text{FC}|>1$ 进行筛选, 绘制火山图, 发现 454 个基因上调, 584 个基因下调, 见图 7。绘制核心靶点基因在 GSE113865 的表达模式的相关热图, 见图 8。通过 GEPIA2 数据库对 46 个基因进行差异分析的验证, 然后运用 Kaplan Meier Plotter 网站绘制在

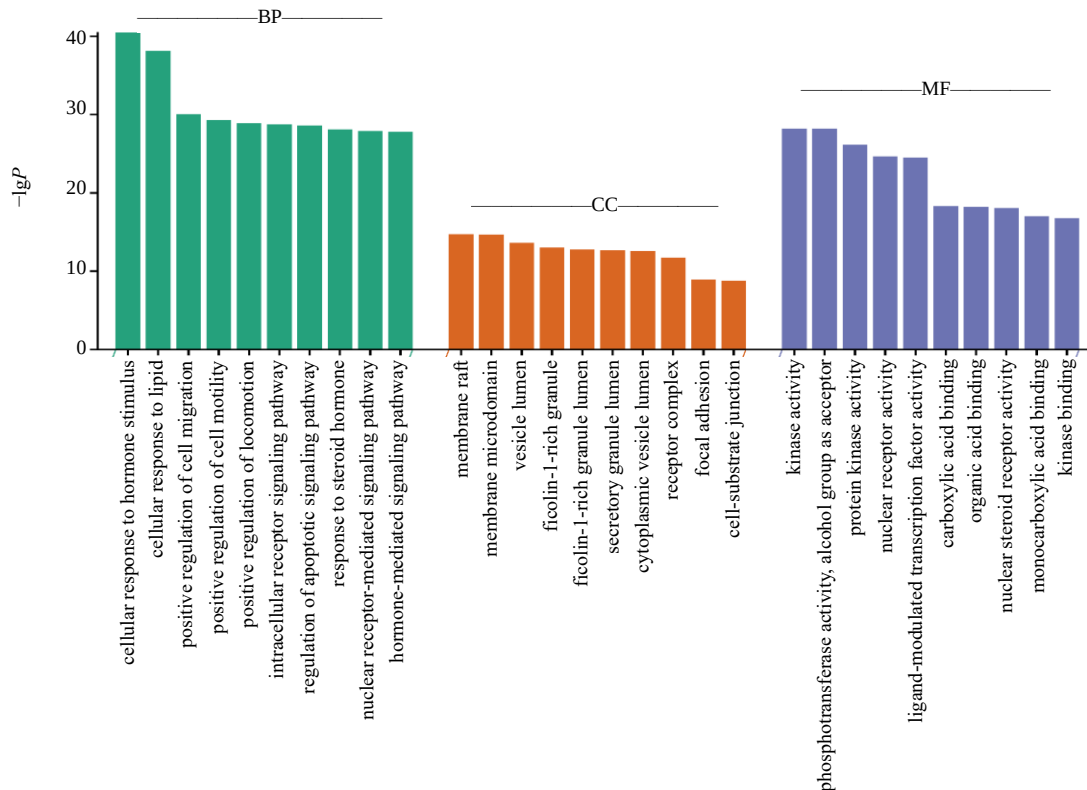


图 3 GO 富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis

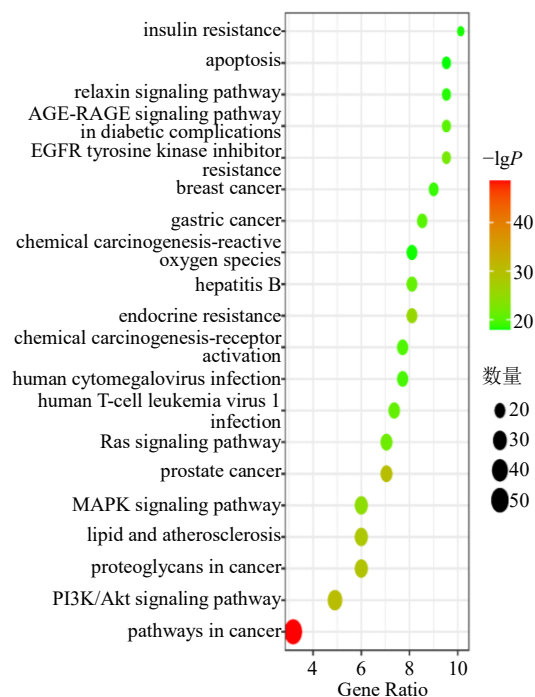


图 4 KEGG 富集分析
Fig. 4 KEGG enrichment analysis

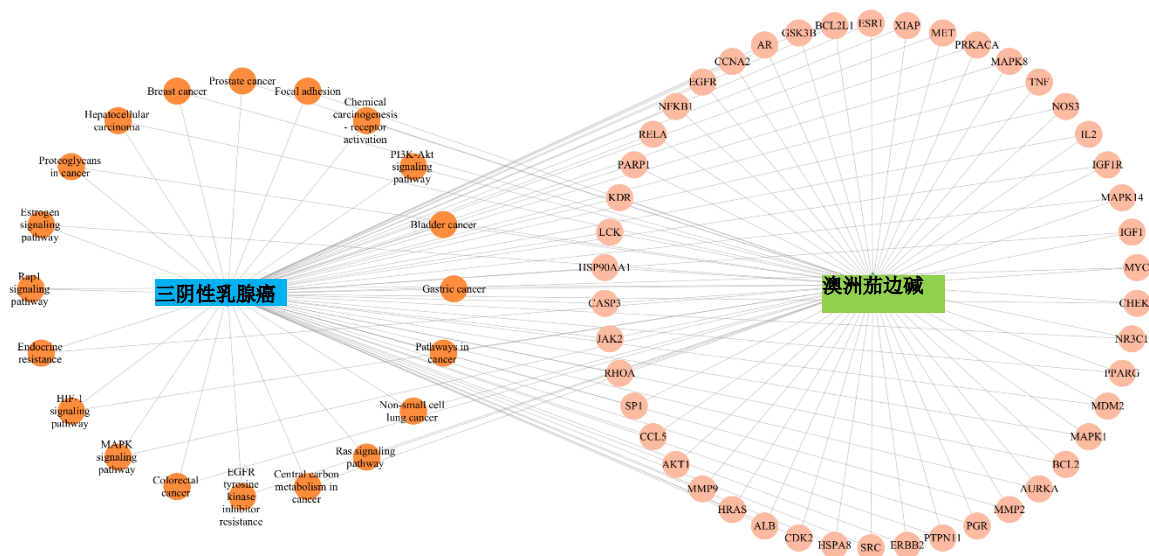


图 5 “澳洲茄边碱 - 三阴性乳腺癌 - 靶点 - 通路”网络图
Fig. 5 “Solamargine - triple-negative breast cancer - target - pathway” network diagram

表 2 澳洲茄边碱与核心靶点对接结果

Table 2 Molecular docking results of solanidine with core targets

靶点 PBD ID	靶点	结合能/($\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$)
5ugc	EGFR	-12.4
8ki4	HSP90AA1	-10.3
7nh5	Akt1	-12.0
9byj	SRC	-12.5

三阴性乳腺癌中的生存曲线，最终发现热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1) 在三阴性乳腺癌中表达存在显著差异并且与三阴性乳腺癌的生存预后显著相关，见图 9、10。

3 讨论

本研究基于网络药理学和分子对接方法，系统探讨了澳洲茄边碱治疗三阴性乳腺癌的潜在作用机制。结果显示，澳洲茄边碱通过多靶点、多通路的方式协同发挥抗三阴性乳腺癌作用，体现了中药天然产物“多靶点 - 多通路”的整体调节特点。

本研究发现 162 共同靶点，通过 Cytoscape 的插件筛选得到表皮生长因子受体 (EGFR)、HSP90AA1、蛋白激酶 B1 (Akt1)、肉瘤病毒癌基因同源物 (SRC) 等 46 个核心靶点，EGFR 是细胞信号传导网络的关键节点，参与调控细胞增殖、存活、迁移与侵袭、血管生成、细胞分化、代谢调控等多种生理过程并与癌症的发展密切相关^[14]。研究发现 30%~50%三阴性乳腺癌存在 EGFR 蛋白过表达的情况^[15]，EGFR 能通过激活 PI3K/Akt/mTOR，RAS/

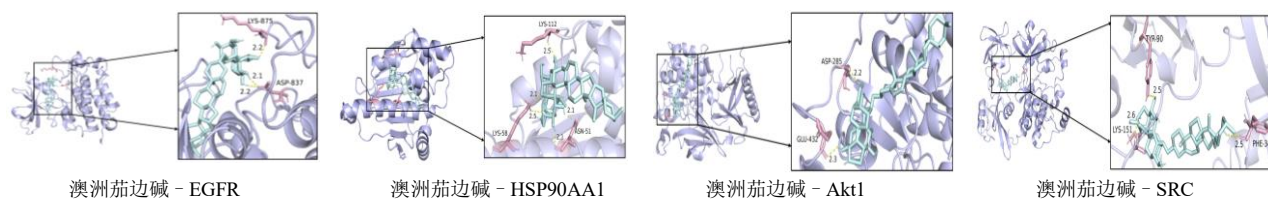


图 6 分子对接结果

Fig. 6 Molecular docking results

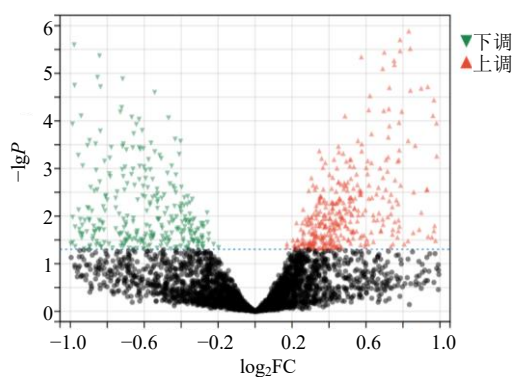


图 7 三阴性乳腺癌差异表达基因火山图

Fig. 7 Volcano plot of differentially expressed genes in triple-negative breast cancer

RAF/MAPK 通路,促进三阴性乳腺癌细胞增殖与抗凋亡^[16]。HSP90AA1 是应激诱导型热休克蛋白,其表达调控具有细胞特异性和环境响应性。HSP90AA1 作为热休克蛋白 90 α 的编码基因,其表达异常与三阴性乳腺癌的诊断、分期及预后密切相关,研究表明三阴性乳腺癌患者血浆 HSP90AA1 水平显著高于乳腺良性疾病患者及健康人群,且与肿瘤远处转移风险正相关^[17]。另一方面, HSP90AA1 作为分子伴侣,可稳定 EGFR、Akt、MET 等三阴性乳腺癌关键癌蛋白,维持 PI3K/Akt、MAPK 等通路激活,增强细胞增殖与抗凋亡能力^[18]。SRC 在三阴性乳腺癌患者组织中高表达,其表达水平与肿瘤恶性程度密切相关,是调节三阴性乳腺癌转移的关键^[19]。Akt1 是 PI3K/Akt 信号通路的核心分子,在三阴性乳腺癌中常与磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 α 肽 (PIKCA) 突变或磷脂酰肌醇-3-激酶抑制蛋白 (PTEN) 缺失共同导致通路异常激活^[20]。

KEGG 富集分析结果显示,靶点显著富集于癌症相关通路,尤其聚焦 PI3K/Akt 信号通路、MAPK 信号通路等肿瘤核心信号通路及多种肿瘤专属通路,提示澳洲茄边碱可能通过多个关键信号通路发挥治疗作用。PI3K/Akt 信号通路在调控细胞存活、生长、代谢和增殖中起着核心作用。该通路在肿瘤

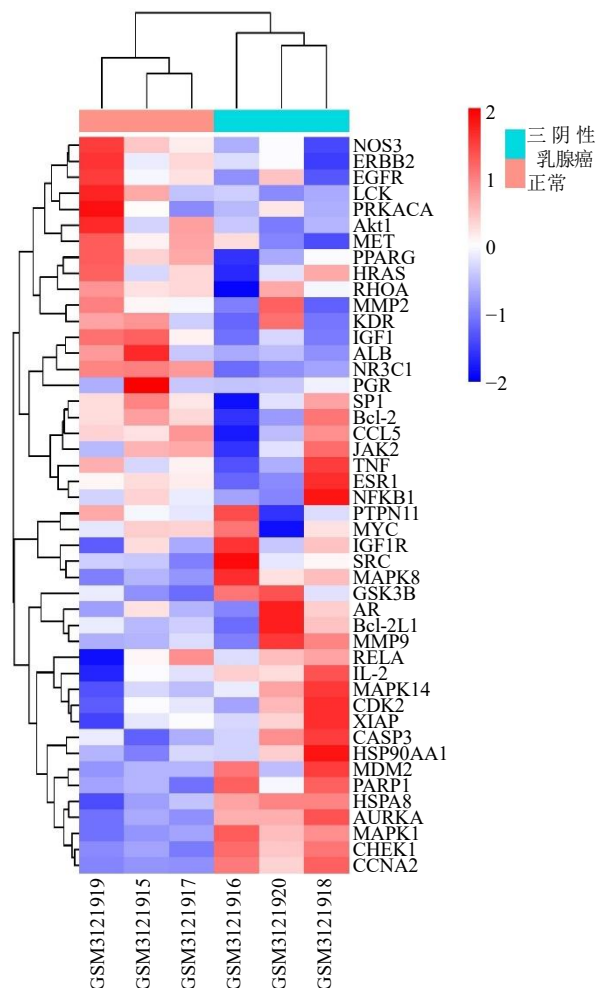
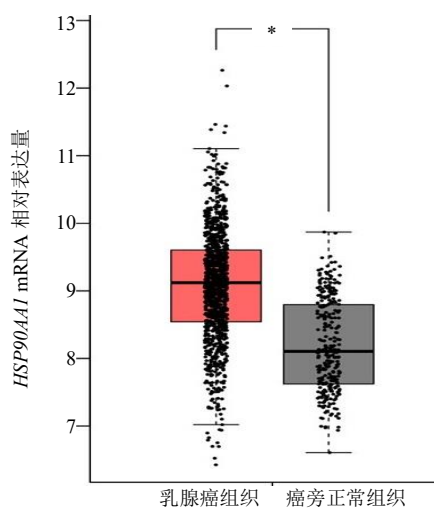


图 8 核心靶点基因在 GSE113865 中的表达热图

Fig. 8 Expression heatmap of core target genes in GSE113865

中被异常激活,表现为 PTK 过表达、PTEN 缺失或失活、PIK3CA、Akt 基因突变等^[21-24]。持续激活的 PI3K/Akt 信号通路通过其下游效应分子,驱动肿瘤的恶性进展,激活的 Akt 可通过磷酸化并抑制 Bad、Caspase-9、FoxO 等促凋亡蛋白,使癌细胞凋亡逃逸^[25];调节上皮-间质转化 (EMT) 相关蛋白,增强癌细胞的运动能力^[26],并且上调缺氧诱导因子-1 α (HIF- α) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达,促成肿瘤血管生成^[27]。MAPK 信号通路与肿瘤进展密切相关,常因基因和表观遗传改变异常激活,且



与癌旁正常组织比较: * $P < 0.05$.
* $P < 0.05$ vs adjacent normal tissues group.

图 9 HSP90AA1 在三阴性乳腺癌中的表达

Fig. 9 Expression of HSP90AA1 in triple-negative breast cancer

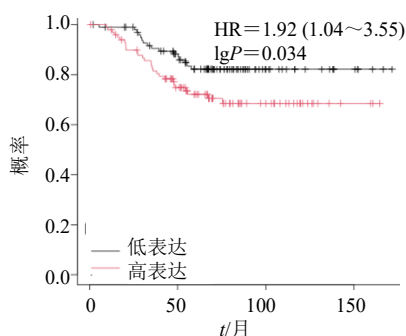


图 10 HSP90AA1 在三阴性乳腺癌中的 K-M 生存曲线

Fig. 10 Kaplan-Meier survival curve of HSP90AA1 in triple-negative breast cancer

与 PI3K/Akt 信号通路存在复杂交叉对话^[28]。研究表明,有 4 条平行的 MAPK 信号通路,介导不同的生物学功能,分别是促进细胞增殖、存活、分化的 ERK 通路,调控细胞凋亡、应激反应的 JNK 通路,介导炎症反应、凋亡、分化的 p38 通路以及参与细胞存活、增殖、迁移的 ERK5 通路^[29]。

差异表达分析和生存分析结果显示, HSP90AA1 在三阴性乳腺癌患者中呈现出显著的表达差异并且和生存预后密切相关。其表达异常与多种癌症的临床预后密切相关,在乳腺癌、肺癌、结直肠癌等 27 种癌症中高表达,且多作为独立因素与不良预后相关联,是潜在的预后评估标志物^[29]。分子对接结果显示,澳洲茄边碱与 HSP90AA1 有良

好且较强的结合活性。

综上所述,澳洲茄边碱可通过多靶点、多通路发挥对三阴性乳腺癌的治疗作用。本研究为澳洲茄边碱治疗三阴性乳腺癌的作用机制提供了新线索,但需通过体内体外实验对其进行进一步验证,探究澳洲茄边碱在体内的安全性,为其在三阴性乳腺癌的临床治疗提供可靠的实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Derakhshan F, Reis-Filho J S. Pathogenesis of triple-negative breast cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 181-204.
- [2] Li Y, Zhang H J, Merkhery Y, *et al*. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 121.
- [3] Garrido-Castro A C, Lin N U, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: Improving patient selection for treatment [J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 176-198.
- [4] Dent R, Trudeau M, Pritchard K I, *et al*. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15): 4429-4434.
- [5] 王桂彬,司徒红林,郭莉,等.从“机态辨识”立论的乳腺癌中医平衡调治理念与策略 [J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(3): 440-444.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [7] 吴晶晶,张文娟,张骏鸿,等.澳洲茄边碱对人肝癌 HepG2 细胞生长和凋亡的影响及机制初探 [J]. *中国药房*, 2021, 32(24): 2963-2969.
- [8] Sani I K, Marashi S H, Kalalinia F. Solamargine inhibits migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells through down-regulation of matrix metalloproteinases 2 and 9 expression and activity [J]. *Toxicol In Vitro*, 2015, 29(5): 893-900.
- [9] Shiu L Y, Liang C H, Chang L C, *et al*. Solamargine induces apoptosis and enhances susceptibility to trastuzumab and epirubicin in breast cancer cells with low or high expression levels of HER2/neu [J]. *Biosci Rep*, 2009, 29(1): 35-45.
- [10] Shiu L Y, Liang C H, Huang Y S, *et al*. Downregulation of HER2/neu receptor by solamargine enhances anticancer drug-mediated cytotoxicity in breast cancer cells with high-expressing HER2/neu [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2008, 24(1): 1-10.
- [11] Xiang L, Liu Z Q, Liao J, *et al*. Network pharmacology approaches for research of traditional Chinese medicines

- [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(5): 323-332.
- [12] 衡元元, 谭梅娥, 舒合拉·朱马别克, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨香青兰改善慢性肾脏疾病的作用机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(11): 3947-3958.
- [13] Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4331.
- [14] Sabbah D A, Hajjo R, Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 815-834.
- [15] Lev S. Targeted therapy and drug resistance in triple-negative breast cancer: The EGFR axis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2020, 48(2): 657-665.
- [16] Costa R, Shah A N, Santa-Maria C A, *et al.* Targeting epidermal growth factor receptor in triple negative breast cancer: New discoveries and practical insights for drug development [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 53: 111-119.
- [17] Liu H Z, Zhang Z H, Huang Y, *et al.* Plasma HSP90AA1 predicts the risk of breast cancer onset and distant metastasis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 639596.
- [18] Eisa N H, Crowley V M, Elahi A, *et al.* Enniatin A inhibits the chaperone Hsp90 and unleashes the immune system against triple-negative breast cancer [J]. *iScience*, 2023, 26(12): 108308.
- [19] Zou H L, Luo J, Guo Y B, *et al.* Tyrosine kinase SRC-induced YAP1-KLF5 module regulates cancer stemness and metastasis in triple-negative breast cancer [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(2): 41.
- [20] Mir P A, Kumar N, Gupta S K, *et al.* Therapeutic innovations in triple negative breast cancer: Integrating molecular targeting and monoclonal antibody strategies [J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1645438.
- [21] Fruman D A, Chiu H, Hopkins B D, *et al.* The PI3K pathway in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [22] Song M S, Salmena L, Pandolfi P P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(5): 283-296.
- [23] André F, Ciruelos E, Rubovszky G, *et al.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1929-1940.
- [24] Hyman D M, Smyth L M, Donoghue M T A, *et al.* AKT inhibition in solid tumors with AKT1 mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(20): 2251-2259.
- [25] Zhang X B, Tang N M, Hadden T J, *et al.* Akt, FoxO and regulation of apoptosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(11): 1978-1986.
- [26] Ahmadi A, Hosseini F, Iranshahy M, *et al.* Urolithin A suppressed osteosarcoma cell migration and invasion via targeting MMPs and AKT1 [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 25941.
- [27] Simayi N, Li J Y, Hu J K, *et al.* Bevacizumab and anlotinib combination therapy acts via HIF-1 α suppression to exert synergistic anti-angiogenic and anti-tumor effects in non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1613368.
- [28] Braicu C, Buse M, Busuioc C, *et al.* A comprehensive review on MAPK: A promising therapeutic target in cancer [J]. *Cancers*, 2019, 11(10): 1618.
- [29] Cargnello M, Roux P P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50-83.
- [30] Yuan Z M, Wang L H, Chen C. Analysis of the prognostic, diagnostic and immunological role of HSP90 α in malignant tumors [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 963719.

[责任编辑 高源]