

引用:程阳子,任翠翠,于桂萍,王珏. 基于网络药理学探讨阳和汤治疗三阴性乳腺癌的作用机制[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(5):165-173.

基于网络药理学探讨阳和汤治疗三阴性乳腺癌的作用机制

程阳子^{1,2},任翠翠³,于桂萍¹,王珏²

(1. 西安市第九医院,陕西 西安,710054;

2. 西安交通大学,陕西 西安,710049;

3. 西安市第一医院,陕西 西安,710002)

[摘要] 目的:运用网络药理学方法探讨阳和汤治疗三阴性乳腺癌的潜在作用机制。方法:通过 TCM-SP 数据库和 HERB 数据库筛选得到阳和汤的有效成分并预测其相关作用靶点,构建有效成分-靶点相互作用网络图,通过 DisGeNET 和 GeneCards 数据库获取三阴性乳腺癌的相关靶点,运用仙桃学术工具在线 venny 分析获取阳和汤与三阴性乳腺癌的交集靶点,STRING 数据库及 Cytoscape 软件构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络图,并进行基因本体 (GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。进一步通过 FerrDb 数据库获取铁死亡相关靶点,并与阳和汤、三阴性乳腺癌靶点取交集,进行 PPI 网络图构建及 GO 功能、KEGG 通路富集分析。结果:筛选得到阳和汤的有效成分 86 个,其中核心成分为槲皮素、山柰酚等,对应作用靶点 207 个,三阴性乳腺癌的相关靶点 1748 个,两者共同靶点 89 个,其中核心靶点为蛋白激酶 B (Akt1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、磷脂酰肌醇-3 激酶调节亚基 1 (PIK3R1) 等,通过 KEGG 分析发现,阳和汤治疗三阴性乳腺癌涉及 PI3K-Akt 信号通路、黏附连接等主要信号通路。进一步获取铁死亡的调控靶点 487 个,其中 MAPK1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 为铁死亡参与阳和汤治疗三阴性乳腺癌的核心靶点。结论:阳和汤治疗三阴性乳腺癌主要涉及多个关键靶点和信号通路,推测铁死亡通路可能是其重要的作用机制。

[关键词] 三阴性乳腺癌;阳和汤;铁死亡;网络药理学;脂代谢通路

[中图分类号] R273.79 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.05.038

Mechanism of action of Yanghe decoction in treatment of triple-negative

breast cancer: A study based on network pharmacology

CHENG Yangzi^{1,2}, REN Cuicui³, YU Guiping¹, WANG Jue²

(1. Xi'an No. 9 Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi, China;

2. Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi, China;

3. Xi'an No. 1 Hospital, Xi'an 710002, Shaanxi, China)

[Abstract] Objective: To investigate the potential mechanism of action of Yanghe decoction in the treatment of triple-negative breast cancer based on network pharmacology. Methods: TCMSP and HERB databases were used to obtain the effective constituents of Yanghe decoction and predict their action targets, and an effective constituent-target interaction network was constructed. DisGeNET and GeneCards databases were used to obtain the targets associated with triple-negative breast cancer, and Xiantao Venny tool was used to obtain the intersecting tar-

基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2023-JC-QN-0994, 2022JQ-766)

第一作者:程阳子,女,医学硕士,主治医师,研究方向:恶性肿瘤的发病机制与防治、康复医学

通信作者:王珏,女,医学博士,教授,研究方向:康复医学, E-mail: juewang_xjtu@126.com

gets of Yanghe decoction and triple-negative breast cancer. STRING database and Cytoscape software were used to construct a protein-protein interaction (PPI) network, and gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed. FerrDb database was used to obtain the targets associated with ferroptosis, which were intersected with the targets of Yanghe decoction and triple-negative breast cancer to construct a PPI network and perform GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis. Results: A total of 86 effective constituents were obtained for Yanghe decoction, among which core components included quercetin and kaempferol, and there were 207 corresponding action targets. A total of 1748 targets were obtained for triple-negative breast cancer, and there were 89 common targets between the two groups of targets, with the core targets including protein kinase B, mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), and phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit 1. KEGG analysis showed that the PI3K-Akt signaling pathway and adherens junction were the main signaling pathways involved in the treatment of triple-negative breast cancer by Yanghe decoction. A total of 487 regulatory targets were obtained for ferroptosis, among which MAPK1 and peroxisome proliferator-activated receptor gamma were the core targets of ferroptosis involved in the treatment of triple-negative breast cancer by Yanghe decoction. Conclusion: The treatment of triple-negative breast cancer by Yanghe decoction involves multiple key targets and signaling pathways, and the ferroptosis pathway might be an important mechanism of action.

[Keywords] triple-negative breast cancer; Yanghe decoction; ferroptosis; network pharmacology; lipid metabolic pathway

乳腺癌是目前全球发病率最高的恶性肿瘤^[1],其发病率位居我国恶性肿瘤新发病例之首,严重影响人们的健康和生活。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是一种特殊类型的乳腺癌,约占所有乳腺癌类型的24%^[2],具有异质性强、侵袭力强、转移率高、复发风险高、预后差等特点。由于缺乏雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子2(HER2)的表达,三阴性乳腺癌患者无法从内分泌及靶向HER2治疗中获益,化疗成为三阴性乳腺癌最常见的治疗方法,具有一定的临床疗效,但毒副作用大^[3]。

中医药疗法是我国肿瘤治疗领域的特色疗法,清代医家王洪绪所创制的阳和汤是抗乳腺癌的经典方剂之一^[4]。阳和汤由鹿角胶、熟地黄、肉桂、白芥子、麻黄、姜炭、甘草及土贝母组成,具有温阳补血、散寒通滞之功效,在延缓肿瘤进展、抑制远处转移、增敏放化疗并减轻放化疗治疗的毒副作用、提高免疫功能、改善临床症状等多个方面发挥重要作用^[5],但具体机制尚需进一步探究。本研究采用网络药理学的方法对阳和汤治疗三阴性乳腺癌及铁死亡在其中发挥作用的关键靶点及信号通路进行探究,以期揭示其可能的分子机制,为临床应用拓展新的思路。

1 资料与方法

1.1 阳和汤有效成分筛选和靶点预测 在中药系统药理学数据库与分析平台TCMSP(<https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php>)及高通量的中药实验和参考指南数据库HERB(<http://herb.ac.cn/>)中分别以阳和汤中8种中药的关键词“甘草(GanC)、姜炭(JiangT)、麻黄(MaH)、肉桂(RouG)、熟地黄(ShuD)、白芥子(BaiJZ)、土贝母(TuBM)、鹿角胶(LuJJ)”进行检索,获取各中药成分。进一步采用有机小分子生物活性数据库PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取各成分的Canonical SMILES号后导入成分靶点数据库Swiss ADME(<http://www.swissadme.ch/>)中进行分析,满足设定的条件:药物(代谢)动力学(GI absorption)为“High”以及类药性中两个及以上原则为“Yes”,筛选出符合条件的有效药物成分。然后运用小分子药物靶点在线预测数据库平台SwissTargetPrediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>),筛选出各药物有效成分所对应的靶点(possible>0.3)。最后将上述活性成分及作用靶点代入Cytoscape(Version 3.9.1)软件中构建药物成分-靶点网络图。

1.2 三阴性乳腺癌靶点预测 在DisGeNET(<https://www.disgenet.org/>)和GeneCards(<https://www.genecards.org/>)

www. genecards. org/) 两个疾病靶点预测数据库中,以“triple negative breast carcinoma”为关键词,设定种属为“Homo sapiens”进行检索,并按设定条件进行筛选,合并去重后获得三阴性乳腺癌的相关靶点。

1.3 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析及基因本体(GO)功能及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将阳和汤、三阴性乳腺癌的靶点通过仙桃学术工具(<https://www.xiantao.love/>)在线 venny 分析获取交集靶点,即阳和汤治疗三阴性乳腺癌的相关靶点,进一步采用 STRING 数据库,蛋白质种类选择“Homosapiens”,设定置信度>0.7,隐藏游离节点,构建阳和汤治疗三阴性乳腺癌的 PPI 网络。然后将 TSV 格式结果文件导入 Cytoscape(Version3.9.1)软件形成 PPI 网络图,再运用 cytoHubba 内置插件计算各节点之间的 MCC 值,获得排名前 10 位的中枢靶点,并绘制核心靶点子网络。将上述核心靶点导入仙桃学术工具,物种选择为“H. sapiens”,基于 ggplot2 包(3.3.3 版本)和 clusterProfiler 包(3.14.3 版本)进行 GO/KEGG 富集分析。

1.4 铁死亡靶点预测 从 FerrDb 数据库(<http://www.zhounan.org/ferrdb/current/>)中下载参与铁死亡过程的驱动靶点、抑制靶点和标记靶点,汇总去重后获得铁死亡过程的关键靶点。

1.5 阳和汤作用三阴性乳腺癌铁死亡的 PPI 网络分析及 GO/KEGG 富集分析 通过 Venny 分析获取铁死亡、阳和汤和三阴性乳腺癌的共同靶点,再利用 STRING 数据库(置信度>0.7)及 Cytoscape(Version 3.9.1)软件分析核心靶点,最后进行 GO/KEGG 富集分析。

2 结 果

2.1 阳和汤药物有效成分及靶点 根据有效成分的筛选标准及对应的靶点预测,分别得到白芥子有效成分 2 种,作用靶点 3 个;甘草有效成分 35 种,作用靶点 159 个;姜炭有效成分 11 种,作用靶点 113 个;麻黄有效成分 24 种,作用靶点 155 个;肉桂有效成分 18 种,作用靶点 57 个;熟地黄有效成分 6 种,作用靶点 16 个;土贝母有效成分 3 种,作用靶点 22 个,但本研究并未筛选出鹿角胶的有效成分(见表 1)。对上述数据进行合并、删去重复值,得到阳和汤的有效成分共 86 个,靶点 207 个。

表 1 阳和汤的主要成分及靶点

中药名称	成分数目/种	主要成分名称	靶点数目/个	主要靶点名称
白芥子	2	mustard oil,2',3',4',5',6'-pentahydroxychalcone	3	MIF,TRPA1,AKR1B1
甘草	35	2,4,5'-Trihydroxychalcone,Nortangeretin,7,8'-Dihydroxyflavone,7,10'-Dihydroxyflavone,7,27'-Dihydroxyflavone,7,34'-Dihydroxyflavone	159	CHRNA7,PFKFB3,TERT,ESR1,PARP1,PTGS2,CFTR,SHBG,CBR1,MAOB,SLC6A3,PTPN1,PDE5A,PPARG,GPBAR1
姜炭	11	4-(1,5-Dimethylhex-4-enyl)cyclohex-2-enone,(-)-Borneol,carvacrol,sagittariol,2-heptanol,hexadecanoic acid	113	SRD5A1,TRPM8,PTGS1,SHBG,AR,HTR1A,FABP2,NOX4,AVPR2,AKR1B1,XDH,MAOA,IGF1R,FLT3,CYP19A1
麻黄	24	Luteolin,p-coumaric acid,Herbacetin,cinnamaldehyde,phenethylamine,phenethyl caffeate	155	APP,PARP1,TTR,MMP12,CD38,AKR1B10,TNKS2,TNKS,TP1,ESR1,PTGS2,CFTR,AMY1A,GRK6
肉桂	18	Cinnamaldehyde,phenol,Coumarin,Isohomogenol,[(4S)-endo]-(-)-Borneol,hederagenin	57	TRPA1,CA3,CA13,CA5B,CA5A,NQO2,TRPM8,CD81,PTPN1,POLB,HSD11B1,AKR1B10,RORC,PTPRF
熟地黄	6	succinic acid,Rehmaglutin A,methyl-2,6,10-trimethyltridecanoate,PEN-TADECYLIC ACID	16	EGLN1,HSP90AA1,CA2,CA1,FABP2,FFAR1,PPARG,PPARA,PPARD,FABP4,FABP3,FABP5,FAAH,TERT
土贝母	3	Emodin,d-corydaline,palmitic acid	22	ESR1,PIM1,ESR2,CSNK2A1,PTP4A3,DRD1,SIGMAR1,F3,DRD2,DRD4,DRD3,HTR1A,ADRA1D,ADRA1A

2.2 阳和汤成分-靶点网络的构建 对阳和汤中 7 种中药的有效成分进行编号,利用 Cytoscape(Version3.9.1)软件制作可视化的药物成分-靶点网络图(见图 1),如图所示共有 302 个节点和 409 条相互作用关系连线。其中蓝色节点的矩形阵列代表有效成分预测的作用靶点,外围的 7 种彩色节点构成的圆圈对应的是阳和汤 7 种中药的有效成分,圈内为中药名

称简写,分别是白芥子(BaiJZ)、甘草(GanC)、姜炭(JiangT)、麻黄(MaH)、肉桂(RouG)、熟地黄(ShuDH)、土贝母(TuBM),独立的节点 A-D 代表的是上述药物的共同有效成分(见表 2);节点之间的连线代表相互作用。计算每个节点的 Degree 值后进行排序,节点大小代表在网络中的重要性,由此可见有效成分 A1(quercetin,槲皮素)在网络中最为重要。

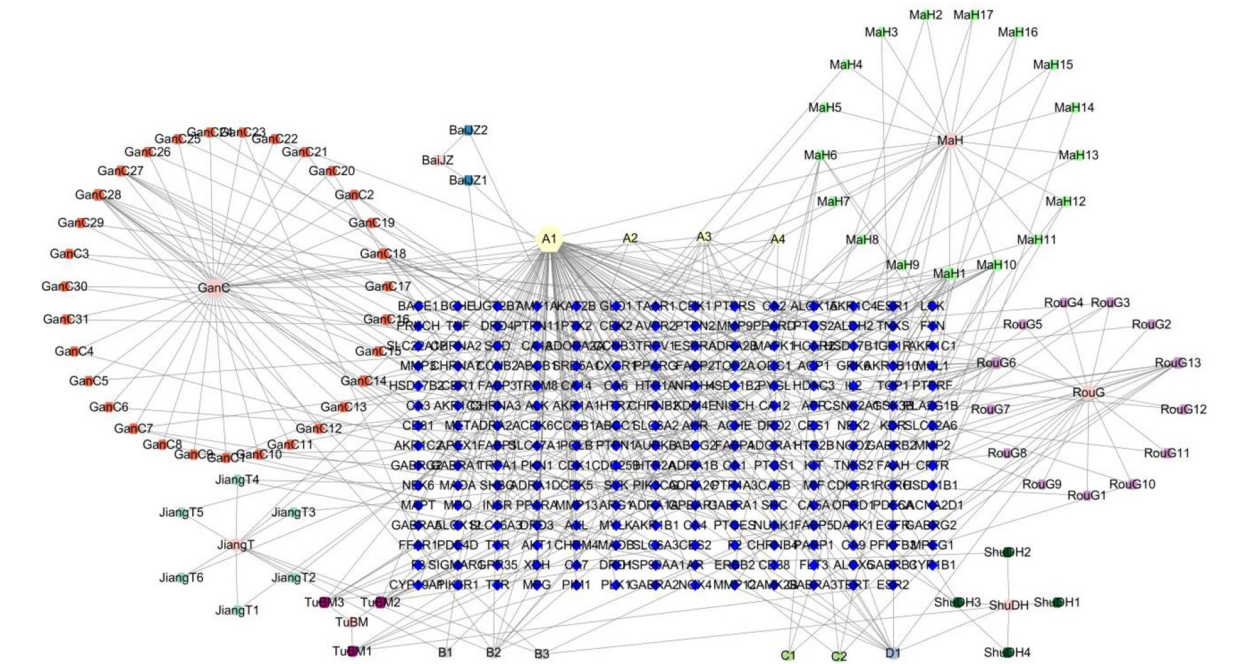


图1 阳和汤成分-靶点网络图

表2 阳和汤的共同有效成分

简写名称	有效成分名称	药物名称
A1	quercetin	GanC, JiangT, MaH
A2	kaempferol	GanC, JiangT
A3	protocatechuic acid	GanC, MaH, RouG
A4	naringenin	GanC, MaH
B1	β-eudesmol	JiangT, MaH
B2	linolenic acid	JiangT, MaH, RouG
B3	lauric acid	JiangT, ShuDH
C1	cinnamic acid	MaH, RouG
C2	Pyruvophenone	MaH, RouG
D1	zoomaric acid	RouG, ShuDH

2.3 阳和汤治疗三阴性乳腺癌的潜在靶点 通过在 DisGeNET 和 GeneCards 检索人三阴性乳腺癌的靶点,整合筛选得到 1748 个相关靶点,并通过仙桃学术在线获取交集靶点的 venny 分析图,获得阳和

汤治疗三阴性乳腺癌的作用靶点 89 个(见图 2)。

2.4 构建阳和汤-三阴性乳腺癌的 PPI 网络 通过 STRING 数据库平台分析阳和汤和三阴性乳腺癌的 89 个交集靶点,构建阳和汤治疗三阴性乳腺癌相关靶点的 PPI 网络图(见图 3),分析得到其中可能发挥重要作用的热休克蛋白 90AA1 (HSP90AA1)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶(SRC)、表皮生长因子受体(EGFR)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、磷酸肌醇-3-激酶调节亚基 1 (PIK3R1)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 11 型(PTPN11)、雌激素受体 1 (ESR1)、细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (CDK1)、雄激素受体 (AR) 等 13 个核心靶点(见表 3),并构建核心子网络图(见图 4)。

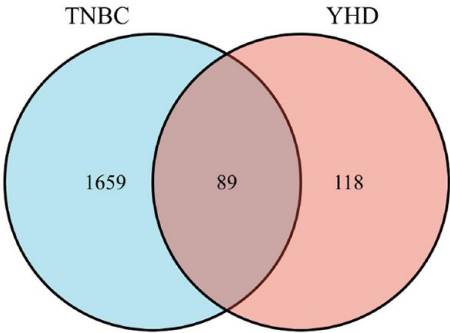


图2 交集靶点的 venny 分析图

2.5 GO 功能与 KEGG 通路富集分析 通过仙桃学术工具,物种选择为“H. sapiens”,基于 R 包进行 GO/KEGG 可视化分析得到气泡图。GO 富集分析结果显示,生物过程(BP)主要涉及细胞对活性氧的反应(cellular response to reactive oxygen species)、蛋白激酶 B 信号通路的正调控(positive regulation of protein kinase B signaling)、细胞对氧化应激的反应(cellular response to oxidative stress),蛋白激酶 B 信号传导(protein kinase B signaling)。分子功能(MF)主要体现在对蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性(protein serine/threonine kinase activity)、蛋白酪氨酸激酶活

性(protein tyrosine kinase activity)和磷酸酶结合(phosphatase binding)等影响较大。细胞组分(CC)显示出主要对转移酶复合物和转移含磷基团(transferase complex, transferring phosphorus - containing groups)、蛋白激酶复合体(protein kinase complex)、纺锤体(spindle)等影响较大(见图 5)。KEGG 通路富集分析结果显示 PI3K-Akt 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、内分泌抵抗(Endocrine resistance)、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性(EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance)、黏附连接(Adherens junction)等信号通路较为重要(见图 6)。

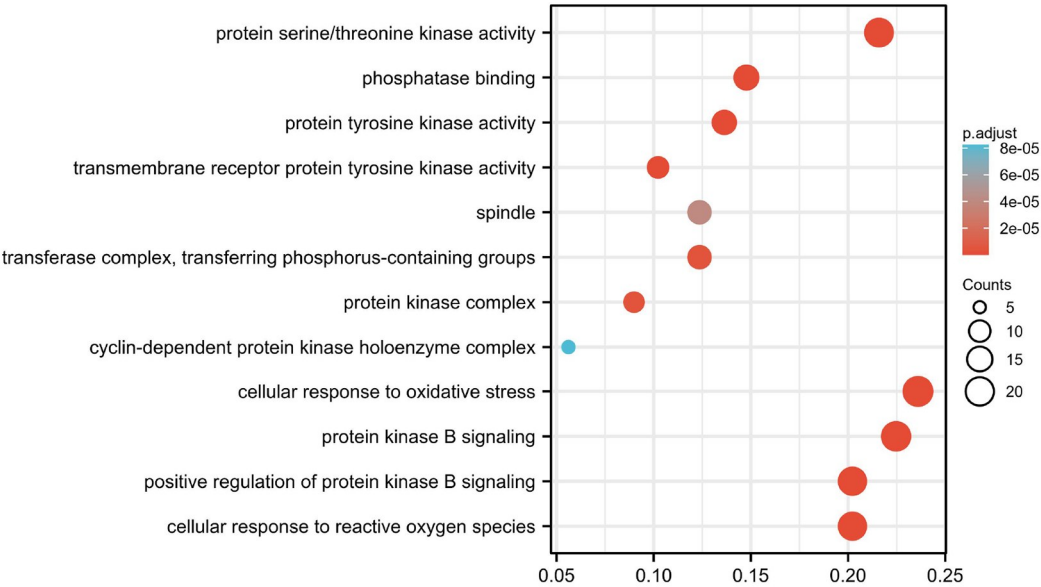


图 5 阳和汤治疗三阴性乳腺癌的 GO 功能富集分析气泡图

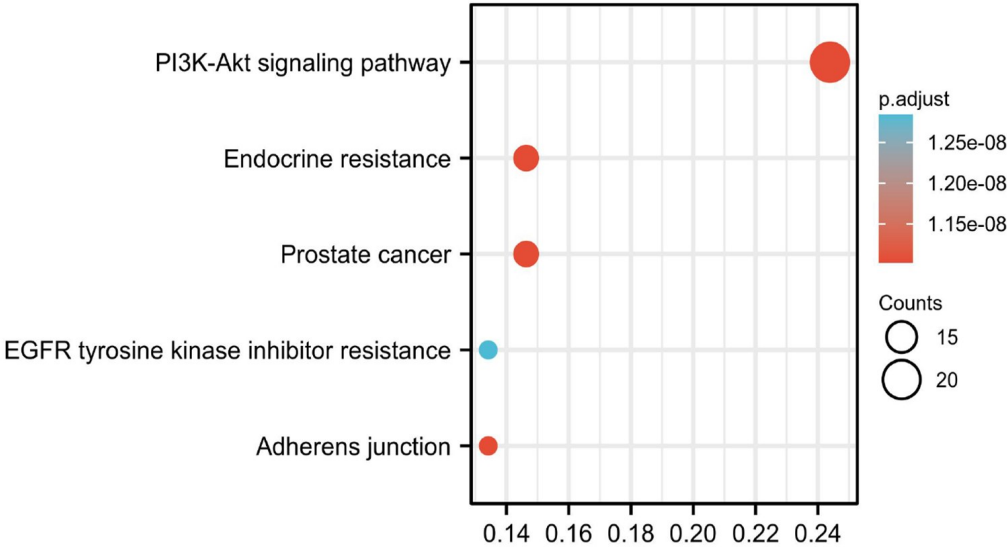


图 6 阳和汤治疗三阴性乳腺癌的 KEGG 通路富集分析气泡图

2.6 铁死亡调控基因的获取及其与阳和汤、三阴性乳腺癌共同靶点的综合分析 在 FerrDb 数据库中获得铁死亡过程的驱动性靶点 369 个,抑制性靶点 348 个,标记性靶点 11 个,汇总并去除重复值后得到 487 个与铁死亡过程相关的靶点,并与阳和汤治疗三阴性乳腺癌的 89 个交集靶点进行 Venny 分析,共得到 MAPK1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、AR、EGFR、SRC、醛固酮类还原酶家族 1 成员 C3 (AKR1C3)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPARA)、醛酮还原酶家族 1 成员 C1 (AKR1C1)、醛酮还原酶家族 1 成员 C2 (AKR1C2) 等 17 个交集靶点,进一步根据 Degree 值大小绘制核心靶点网络图 (见图 7~8)。铁死亡参与阳和汤治疗三阴性乳腺癌的核心靶点 GO 功能富集分析结果显示,BP 主要体现在对酮反应 (response to ketone)、脂肪酸的反应 (response to fatty acid)、细胞对酮的反应 (cellular response to ketone)、酸性物质的反应 (response to acid chemical) 等;MF 主要涉及单羧酸结合 (monocarboxylic acid binding)、单羧酸醛糖醇:NADP+1-氧化还原酶活性 (alditol:NADP+1-oxidoreductase activity)、与分子氧结合或还原的氧化还原酶活性作用于配对供

体 (oxidoreductase activity, acting on paired donors, with incorporation or reduction of molecular oxygen)、与羧酸结合 (carboxylic acid binding);CC 则表现在对小窝 (caveola)、质膜筏 (plasma membrane raft)、膜筏 (membrane raft)、膜微结构域 (membrane microdomain) 等影响较大 (见图 9)。KEGG 信号通路分析结果显示,与 PPAR 信号通路 (PPAR signaling pathway)、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药 (EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance)、ErbB 信号通路 (ErbB signaling pathway) 和人类巨细胞病毒感染 (Human cytomegalovirus infection) 等信号通路有关 (见图 10)。

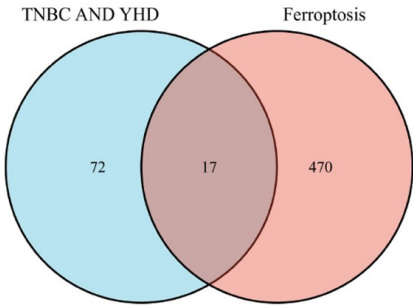


图 7 阳和汤-铁死亡-三阴性乳腺癌交集靶点的 venny 分析图

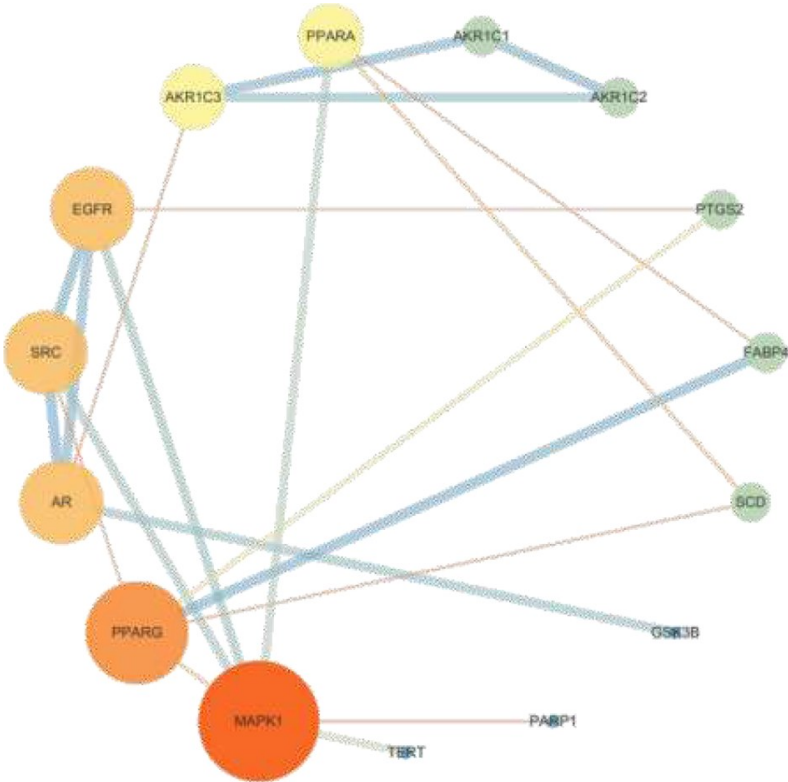


图 8 铁死亡参与阳和汤治疗三阴性乳腺癌的核心靶点网络图

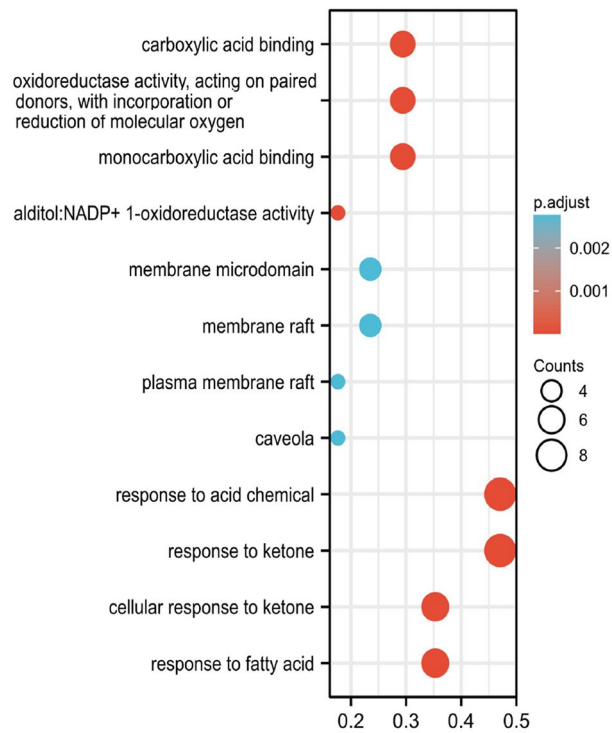


图 9 GO 功能富集分析气泡图

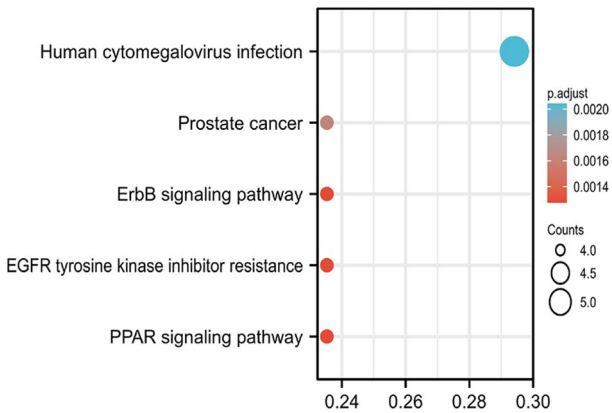


图 10 KEGG 通路富集分析气泡图

3 讨 论

由世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)公布的最新全球癌症负担数据显示,新发乳腺癌病例数呈现出快速增长的趋势,首次超过肺癌位居第一位^[6]。三阴性乳腺癌是乳腺癌的常见类型之一,由于其独特的细胞生物学特征及病理学特征,治疗方法有限且具有挑战性,患者整体预后差^[7]。阳和汤在临床上应用广泛,其作为治疗乳腺癌的中药经典方剂,具有安全有效的抗肿瘤作用。方中熟地黄、鹿角胶、姜炭、肉桂温阳补血,麻黄辛温达表、开通腠理,白芥子温中散寒、通络止痛,土贝母散结毒、

消痈肿,甘草解毒而调和诸药。黄芊等^[8]发现阳和汤可有效降低三阴性乳腺癌患者化疗期间的不良反应,提高生活质量。

本研究通过网络药理学分析方法证实阳和汤各味中药共有的有效活性成分槲皮素(A1, quercetin)在治疗三阴性乳腺癌中发挥重要作用。槲皮素是一种具有抗氧化、抗炎、抗血管生成和抗肿瘤作用的膳食类黄酮类化合物,可以通过 p38 MAPK 通路诱导乳腺癌细胞凋亡^[9]。进一步采用相应数据库分析可知阳和汤有效成分对应 207 个靶点,三阴性乳腺癌对应 1748 个靶点,运用仙桃学术工具在线对药物靶点及疾病靶点做 Venny 分析得到 89 个核心治疗靶点,其中前 10 位分别为 HSP90AA1、SRC、EGFR、AKT1、MAPK1、PIK3R1、PTPN11、ESR1、CDK1、AR,这些靶点可能在阳和汤抗三阴性乳腺癌中发挥着主要作用。在上述靶点中,MAPK1(p38)作为丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族中重要的成员之一,参与调控细胞增殖、凋亡、分化、自噬、侵袭和迁移、铁死亡等多种生物学过程^[10]。研究显示 p38 MAPK 信号通路与乳腺癌的发生发展关系密切,多种物质可通过该信号通路发挥治疗三阴性乳腺癌的作用^[11],因此, p38 MAPK 信号通路有望成为三阴性乳腺癌潜在的治疗靶点。另外,KEGG 信号通路分析结果显示阳和汤治疗三阴性乳腺癌的机制主要涉及了 PI3K-Akt、内分泌抵抗、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性及黏附连接等多条信号通路。实验发现阳和汤可以通过 PI3K/Akt 信号通路抑制三阴性乳腺癌细胞增殖并诱发凋亡^[12]。综上所述,阳和汤治疗三阴性乳腺癌是多成分-多靶点-多途径的复杂作用过程。本研究分析获得其关键的靶点和分子信号通路机制,为临床治疗三阴性乳腺癌提供理论依据。

铁死亡是一种不同于凋亡、坏死的新型可调节性细胞死亡方式,其主要机制是铁依赖性脂质氧化代谢失调^[13]。三阴性乳腺癌细胞复杂的代谢特征和细胞信号通路更容易发生铁死亡^[14],这使其成为有希望的治疗靶点。一项大型队列的多组学数据显示三阴性乳腺癌在铁死亡相关代谢通路及代谢产物具有异质性,尤其是三阴性乳腺癌 luminal 雄激素受体(LAR)亚型,其细胞中氧化磷脂酰乙醇胺和谷胱甘肽代谢相关蛋白(GPX4)的上调,采用 GPX4

抑制剂可诱导铁死亡进而发挥抗肿瘤作用^[15]。在本研究中结合 FerrDb 数据库获取铁死亡相关靶点,并推测出铁死亡参与阳和汤治疗三阴性乳腺癌的17个关键靶点,我们分析得出 MAPK1 和 PPARG (PPAR γ) 两个靶点处于网络图的核心位置。PPAR 是核激素受体超家族的配体激活转录因子,其中 PPAR γ 亚型被认为是脂代谢“交叉对话”肿瘤细胞的关键途径^[16],具有调节机体脂代谢、炎症、铁死亡等生物学过程的作用^[17-18]。在乳腺癌中游离脂肪酸通过 PPAR γ 轴激活介导的脂肪细胞中转录调节蛋白 TAZ 的表达增加,促进肿瘤细胞增殖和干性维持^[19]。KEGG 富集结果也表明 PPAR 信号通路很有可能是铁死亡参与阳和汤调控三阴性乳腺癌的重要途径,而 PPAR γ 的活化与 p38 MAPK 密切相关^[20]。最新研究指出多重耐药性是抗肿瘤治疗失败的常见原因,其内在机制多与药物耐受持久性 (DTP) 细胞存在有关^[21],相关研究证实 DTP 细胞具有倾向于积累高度多不饱和的脂质和磷脂的特点,对铁死亡敏感^[22],针对铁死亡通路将成为肿瘤治疗的关键靶点。

综上所述,本研究基于网络药理学研究方法,系统分析发现阳和汤可以通过多个关键靶点和多种信号通路治疗三阴性乳腺癌,该作用与铁死亡机制关系密切,该研究结果对阳和汤治疗三阴性乳腺癌作用机制的实验研究具有一定的指导作用。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] BORRI F, GRANAGLIA A. Pathology of triple negative breast cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 72: 136-145.
- [3] SHARMA M, TURAGA R C, YUAN Y, et al. Simultaneously targeting cancer-associated fibroblasts and angiogenic vessel as a treatment for TNBC[J]. J Exp Med, 2021, 218(4): e20200712.
- [4] 雷长国. 阳和汤临床应用研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(12): 2143-2146.
- [5] 韩懿存, 武颖烁, 尚艺婉, 等. 阳和汤治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 109-117.
- [6] 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.
- [7] SO J Y, OHM J, LIPKOWITZ S, et al. Triple negative breast cancer

(TNBC): Non-genetic tumor heterogeneity and immune micro-environment; Emerging treatment options[J]. Pharmacol Ther, 2022, 237: 108253.

- [8] 黄芊, 杨小娟, 叶凯, 等. 阳和汤对三阴性乳腺癌化疗患者生活质量的影响[J]. 中医临床研究, 2019, 11(15): 80-81.
- [9] EZZATI M, YOUSEFI B, VELAEI K, et al. A review on anti-cancer properties of quercetin in breast cancer[J]. Life Sci, 2020, 248: 117463.
- [10] KUDARAVALLI S, HOLLANDER P, MANI S A. Role of p38 MAP kinase in cancer stem cells and metastasis[J]. Oncogene, 2022, 41(23): 3177-3185.
- [11] 钱莹莹, 张一帆, 杨慧欣, 等. P38MAPK 信号通路在乳腺癌治疗中研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(3): 751-755.
- [12] 赵天一. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨阳和汤含药血清对人乳腺癌细胞增殖、凋亡的影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2017.
- [13] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDEN B T. Targeting ferroptosis to iron out cancer[J]. Cancer Cell, 2019, 35(6): 830-849.
- [14] LI Z, CHEN L, CHEN C, et al. Targeting ferroptosis in breast cancer[J]. Biomark Res, 2020, 8(1): 58.
- [15] YANG F, XIAO Y, DING J H, et al. Ferroptosis heterogeneity in triple-negative breast cancer reveals an innovative immunotherapy combination strategy[J]. Cell Metab, 2022, 30(2): 54-62.
- [16] La PAGLIA L, LISTI A, CARUSO S, et al. Potential role of ANGPTL4 in the cross talk between metabolism and cancer through PPAR signaling pathway[J]. PPAR Res, 2017, 2017: 8187235.
- [17] 宿晨, 程凯, 周洁, 等. PARP 抑制剂在三阴性乳腺癌治疗中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(11): 1223-1227.
- [18] BLUCHER C, IBERL S, SCHWAGARUS N, et al. Secreted factors from adipose tissue reprogram tumor lipid metabolism and induce motility by modulating PPAR alpha/ANGPTL4 and FAK[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(12): 1849-1862.
- [19] GAO Y, CHEN X, HE Q, et al. Adipocytes promote breast tumorigenesis through TAZ-dependent secretion of resistin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(52): 33295-33304.
- [20] WANG S, DOUGHERTY E J, DANNER R L. PPAR γ signaling and emerging opportunities for improved therapeutics[J]. Pharmacol Res, 2016, 111: 76-85.
- [21] CABANOS H F, HATA A N. Emerging insights into targeted therapy-tolerant persister cells in cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11): 2666.
- [22] SHEN S, VAGNER S, ROBERT C. Persistent cancer cells: The deadly survivors[J]. Cell, 2020, 183(4): 860-874.

(收稿日期: 2023-11-29)

[编辑: 徐琦]