doi:10.11659/jjssx.05E025091

·基础研究·

柴胡皂苷d逆转乳腺癌放疗抵抗的分子机制

饶小慧[1,2],郑浠雅[1],罗倩雯[1],王平汉[1],王 婷[3],龙方懿[1]（1.四川省妇幼保健院妇幼医学研究与科技创新中心,四川 成都 610032;2.成都中医药大学药学院,四川 成都 610075;3.四川省肿瘤医院临床研究部,四川 成都 610041）

［摘 要］ **目的** 探讨柴胡皂苷d逆转乳腺癌放疗抵抗的分子机制。**方法** 通过在线数据库预测柴胡皂苷d的潜在靶点,并从GEO数据库中获取乳腺癌放疗抵抗的差异性表达基因;筛选两者交集靶点,并进行网络拓扑分析、GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。通过在线数据库分析核心靶点在正常乳腺组织和乳腺癌组织中的表达差异及其预后价值。利用分子对接技术验证柴胡皂苷d与核心靶点的相互作用。**结果** 柴胡皂苷d逆转乳腺癌放疗抵抗的潜在靶点主要包括TP53、HSP90AA1、MYC、HSP90AB1、EGFR、H3-3B、JUN、HDAC1、CDK2、TGFB1、mTOR、RELA,这些靶点富集在PD-1/PD-L1、AGE-RAGE等多条信号通路上。HPA数据库分析发现,MYC、CDK2和HSP90AB1等在乳腺癌组织中表达相对较高;The Kaplan-Meier Plotter数据库分析发现,H3-3B、TGFB1、mTOR和RELA与乳腺癌的发生及预后显著相关。分子对接技术显示,柴胡皂苷d与核心靶点有着较好的结合能力。**结论** 柴胡皂苷d可能通过H3-3B、mTOR、RELA等多个靶点及PD-1/PD-L1、AGE-RAGE等多条信号通路逆转乳腺癌放疗抵抗,为其临床应用提供了新的理论依据。

［关键词］柴胡皂苷d;乳腺癌;网络药理学分析;分子对接技术;放疗抵抗

［中图分类号］R932 ［文献标志码］A ［收稿日期］2025-05-23

Molecular mechanism of saikosaponin-d in reversing radioresistance of breast cancer

RAO Xiao-hui[1,2], ZHENG Xi-ya[1], LUO Qian-wen[1], WANG Ping-han[1], WANG Ting[3], LONG Fang-yi[1] (1. Centre for Research and Technological Innovation in Maternal and Child Health, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu Sichuan 610032, China; 2. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610075, China; 3. Department of Clinical Research, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the molecular mechanisms of saikosaponin-d in reversing radioresistance of breast cancer. **Methods** The potential targets of saikosaponin-d were predicted using online databases, and differentially expressed genes associated with radioresistance of breast cancer were obtained from the GEO database. The intersecting targets were then screened, followed by network topology analysis, GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis. The online databases were employed to assess the expression differences of the core targets between normal breast tissue and breast cancer tissue, as well as their prognostic significance. Molecular docking technology was used to verify the interaction between saikosaponin-d and core targets. **Results** The potential targets of saikosaponin-d in reversing radioresistance of breast cancer mainly included TP53, HSP90AA1, MYC, HSP90AB1, EGFR, H3-3B, JUN, HDAC1, CDK2, TGFB1, mTOR, and RELA, and these targets were enriched in multiple pathways such as PD-1/PD-L1 and AGE-RAGE. The HPA database revealed that MYC, CDK2, and HSP90AB1 were highly expressed in breast cancer tissues, and the Kaplan-Meier Plotter database showed that H3-3B, TGFB1, mTOR and RELA were significantly related to the occurrence and prognosis of breast cancer. Molecular docking technology demonstrated that saikosaponin-d has good binding ability to the core targets. **Conclusion** Saikosaponin-d may reverse the radioresistance of breast cancer through multiple core targets, including H3-3B, mTOR, and RELA, as well as multiple pathways including PD-1/PD-L1 and AGE-RAGE, thereby providing a new theoretical basis for its clinical application.

Keywords: saikosaponin-d; breast cancer; network pharmacology; molecular docking technology; radioresistance

乳腺癌在全球女性恶性肿瘤中发病率居首位,已成为威胁女性健康的重大公共卫生问题[1]。在我国,该病发生率居女性新发恶性肿瘤之首,且持续在癌症相关死亡原因的前列[2]。目前,放疗作为乳腺癌综合治疗的核心手段,在降低局部复发率及提高生存率方面具有不可替代的作用[3]。尽管放疗技术不断进步,约30%的患者仍因肿瘤细胞放射抵抗导致局部复发

［基金项目］国家自然科学基金面上项目(82374088);四川省科技厅自然科学基金面上项目(2025ZNSFSC0626);四川省干部保健科研项目(川干研2023-2201);四川省中医药管理局面上项目(2024MS528);四川省卫健委青年苗圃项目(24QNMP080);成都市科技局技术创新研发项目(2024-YF05-00744-SN)

［通信作者］龙方懿,E-mail: Longfangyi1206@163.com

或转移[4]。这种抵抗源于多维度、多层次的复杂机制，涉及肿瘤干细胞的自我更新与耐药性、DNA损伤修复系统的异常激活、肿瘤微环境的动态调控，以及PI3K/Akt、NF-κB、Wnt/β-catenin信号通路的失调[5-6]。此外，表观遗传修饰与PD-1/PD-L1介导的免疫抑制协同加剧了放疗抵抗的复杂性[7-8]。因此，逆转放疗抵抗是乳腺癌治疗的重要策略。

柴胡是指伞科植物柴胡的干燥根，其主要含有皂苷类、黄酮类、多糖和香豆素类等多种成分[9]。其中，柴胡皂苷d是从柴胡根和茎中分离出的一种生物活性成分，其分子结构中的亲水糖基与疏水苷元赋予其独特两亲性，可通过跨膜转运有效作用于肿瘤细胞，具有抗氧化、解热和抗炎特性，在疾病防治方面显示出较好潜力[10]。近年研究发现，柴胡皂苷d在抗肿瘤中表现出显著效果，其作用机制包括抑制癌细胞的进展和分化、阻断癌细胞周期和促进细胞凋亡[11-15]。

以往研究发现，柴胡皂苷d可以显著诱导肝癌细胞凋亡，增强细胞的放疗敏感性[16]，但其对乳腺癌放疗抵抗的作用尚未见报道。本研究借助网络药理学分析与分子对接技术，探索柴胡皂苷d增强乳腺癌放疗敏感性的潜在靶点和作用机制，为柴胡皂苷d的临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 柴胡皂苷d单体靶点的预测和采集

从PubChem（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）及TCMSP数据库（https://www.tcmsp-e.com/）搜索柴胡皂苷d的生物活性数据，然后根据其SMILES号从SwissTargetPrediction（http://www.swisstargetprediction.ch/）、Pharmmapper（http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/index.html）、TargetNet（http://targetnet.scbdd.com/calcnet/index/）、Super-Pred（https://prediction.charite.de）、Herbal Ingredients′ Targets Platform（http://www.badd-cao.net:2345/）网站预测相应的靶点，将得到的所有靶点取并集，去除重复项。在UniProt数据库（https://www.uniprot.org/）中将获得的柴胡皂苷d靶点转换为相应的基因名称。

1.2 寻找乳腺癌放疗抵抗的差异性表达基因

使用关键字“breast cancer radiotherapy”在GEO存储库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/）中搜索与乳腺癌放疗抵抗相关的基因芯片。下载基因芯片数据集，利用R包分析差异性表达基因，条件设为$P<0.05$和$|LogFC|>1$。

1.3 柴胡皂苷d与乳腺癌放疗抵抗蛋白互作（protein-protein interaction, PPI）网络构建

利用Venny 2.1.0（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html）在线平台，将柴胡皂苷d的靶点与乳腺癌放疗抵抗的靶点进行交集运算，并绘制韦恩图。将交集靶点提交至STRING11.0数据库（https://string-db.org），构建PPI网络模型，设置生物种类为Homo sapiens，置信度阈值为0.4，并隐藏未连接的节点，以得到完整的PPI网络，使用Cytoscape 3.10.3软件可视化网络，并使用软件附带的cytoHubba插件筛选核心靶点；选择4种常用的算法（Degree、MCC、Betweenness、Closeness）进行分析，提取各算法得分排名前20的靶点，并将其映射到韦恩图上，确定交集为核心候选靶点。

1.4 GO功能富集分析及KEGG通路富集分析

将药物活性成分靶点与乳腺癌靶点的交集基因名称导入DAVID数据库（https://davidbioinformatics.nih.gov/），进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析，显著性标准为$P<0.01$。通过在线绘图网站（http://www.bioinformatics.com.cn/）可视化前10个生物过程、细胞成分、分子功能和前20个KEGG通路富集结果，直观展示相关的生物学过程和信号通路。使用Cytoscape 3.10.3软件构建柴胡皂苷d、关键靶点、前15个GO功能项（生物过程、细胞成分、分子功能）和前20个KEGG通路的交互网络。

1.5 在线数据库验证核心靶点

利用HPA数据库（https://www.proteinatlas.org/）提供的免疫组织化学信息，在蛋白水平比较乳腺癌组织及癌旁组织中核心靶点的表达差异。采用The Kaplan-Meier Plotter生存分析数据库（https://kmplot.com/analysis/）分析核心靶点与乳腺癌患者预后的关系，获取总生存期（overall survival，OS）的*Kaplan-Meier*生存曲线。

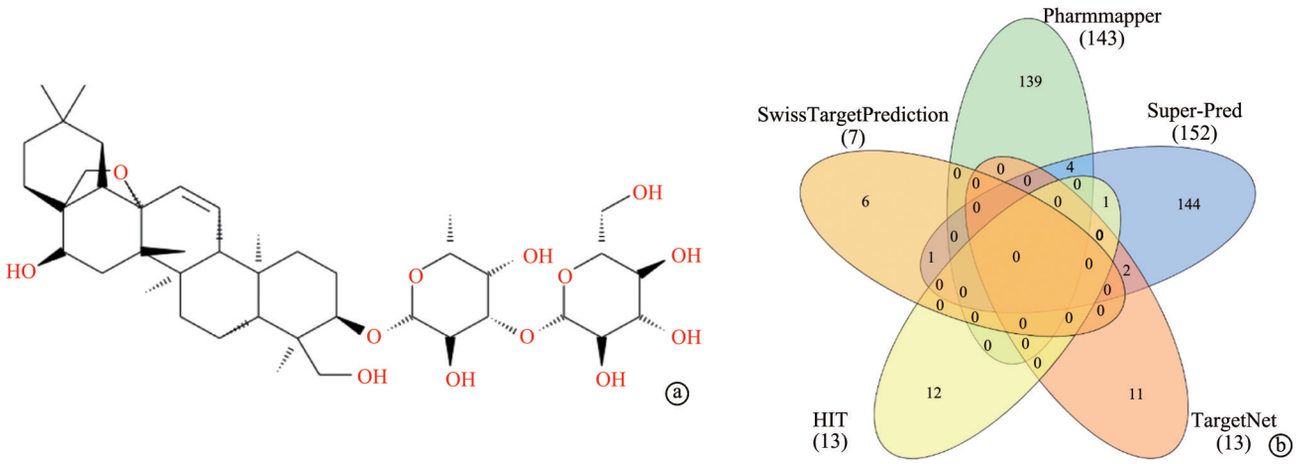
1.6 分子对接验证

选取柴胡皂苷d与筛选出的核心靶点进行分子对接。从PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）获得柴胡皂苷d的3D配体结构。在PDB数据库（https://www.rcsb.org/）获取核心靶点蛋白的三维结构，在CB-DOCK2（https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php）中进行分子对接，并根据结合能评价组分与目标物之间的结合活性。采用PyMOL软件对对接结合能较低的结果进行可视化。

2 结果

2.1 柴胡皂苷d的潜在靶点

从TCMSP数据库中获取柴胡皂苷d的ADME参数，OB=34.39%和DL=0.09。柴胡皂苷d的结构见图1a。从SwissTargetPrediction、Pharmmapper、Super-Pred、TargetNet、Herbal Ingredients′ Targets Platform(HIT)数据库中获得了柴胡皂苷d的候选靶点；通过UniProt数据库对采集的靶点进行标准化和命名，经过合并和去重，最终获得了320个柴胡皂苷d的候选靶点，见图1b。

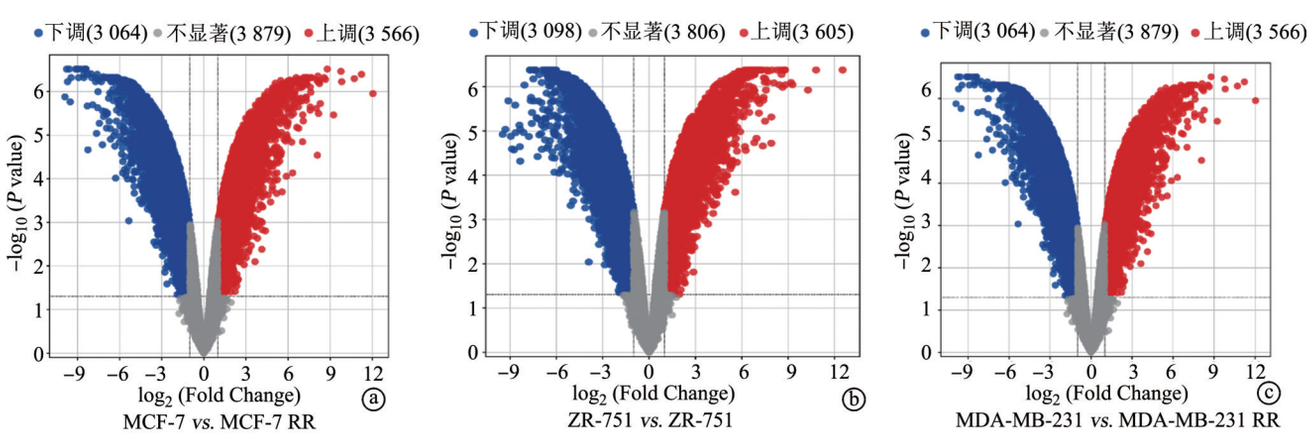


a:柴胡皂苷d的分子结构；b:从数据库中获得柴胡皂苷d的候选靶点

图1 柴胡皂苷d的潜在靶点

2.2 乳腺癌放疗抵抗的差异性表达基因分析

通过GEO数据库，找到数据集GSE120798，包括3种乳腺癌细胞系(MCF-7、ZR-751和MDA-MB-231)和源自这些细胞系的3种放射抗性模型(MCF-7 RR、ZR-751 RR、MDA-MB-231 RR)的全基因转录组分析。通过R语言的limma包筛选上述细胞系放疗抵抗的差异性表达基因，结果从MCF-7中得到6 630个差异性表达基因，差异基因的火山图见图2a；从ZR-751中得到6 703个差异性表达基因，差异基因的火山图见图2b；从MDA-MB-231中得到6 630个差异性表达基因，见图2c。将3种细胞系的差异性表达基因取交集，去除重复后最终得到8 075个差异性表达基因。

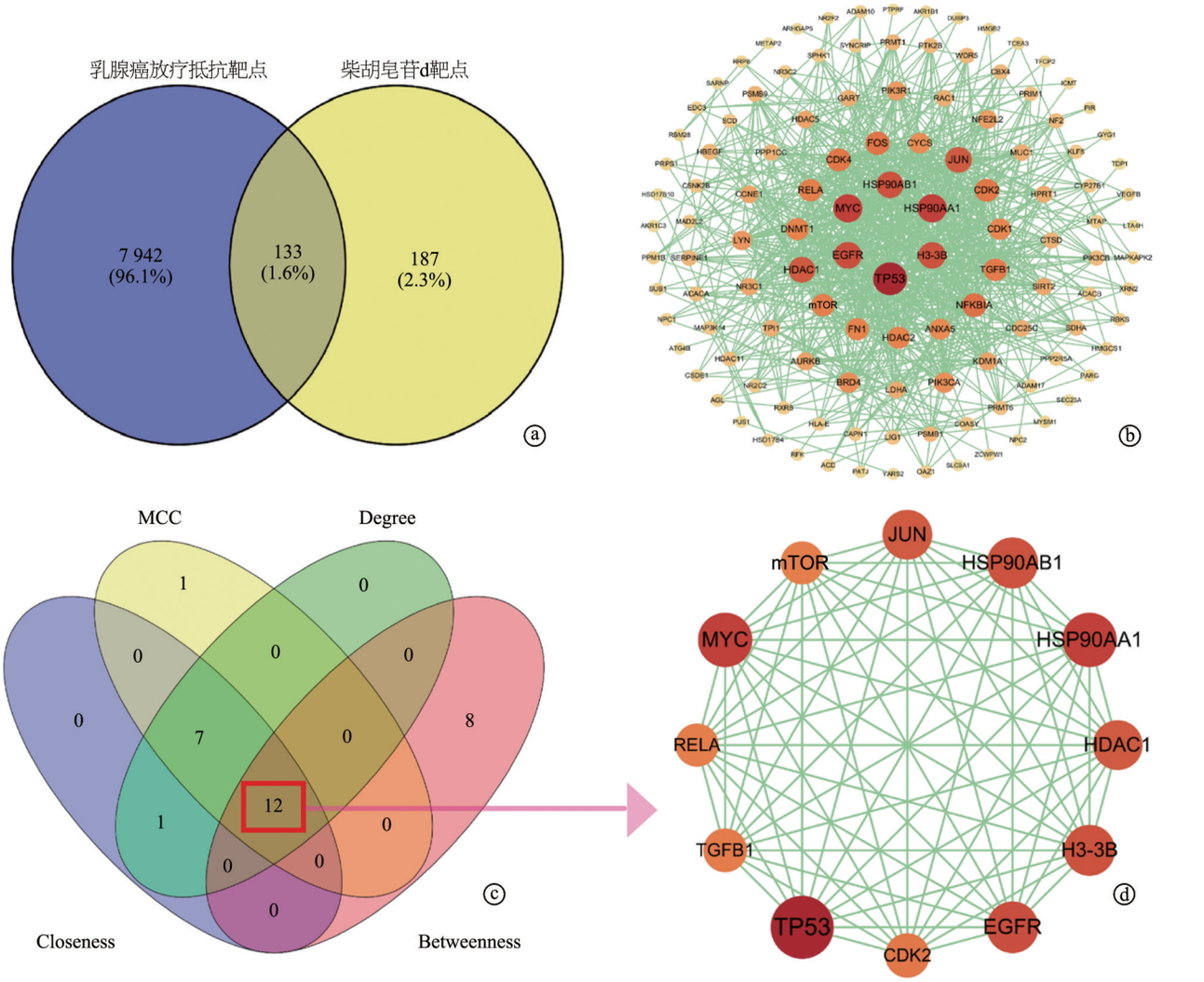


a:MCF-7细胞与MCF-7 RR细胞的差异性表达基因；b:ZR-751细胞与ZR-751 RR细胞的差异性表达基因；c:MDA-MB-231细胞与MDA-MB-231 RR细胞的差异性表达基因

图2 乳腺癌细胞系差异性表达基因的火山图

2.3 交叉目标PPI网络构建及核心候选靶点识别

将320个药物成分靶点与8 075个乳腺癌靶点分别导入Venny在线平台进行匹配，绘制韦恩图，得到共有靶点133个(图3a)，这些靶点即为柴胡皂苷d增强乳腺癌放疗敏感性的潜在作用靶点。将133个交集靶点上传至STRING11.0数据库，生成柴胡皂苷d增强乳腺癌放疗敏感性靶点的PPI网络图，经Cytoscape 3.10.3软件可视化显示，PPI网络图有121个节点和792条边，见图3b。使用cytoHubba软件插件的Degree、MCC、Betweenness和Closeness算法筛选核心候选靶点，提取4种算法得分排名前20的靶点，并将其映射到韦恩图，交集为核心候选靶点，见图3c、d。



a:柴胡皂苷d与放疗抵抗乳腺癌交集靶点;b:交集靶点的PPI网络图;c:Degree、MCC、Betweenness和Closeness算法筛选前20个靶点;d:12个核心靶点

图3 交叉目标PPI网络构建及核心候选靶点识别

2.4 GO功能富集分析和KEGG通路富集分析

将上述得到的133个核心靶点进行GO功能富集分析,共获得347个GO条目和107个KEGG通路。根据*P*值升序排列结果前10条显著富集的条目,生物过程主要涉及对外源性刺激的反应、RNA聚合酶Ⅱ对转录的负调控、miRNA转录的正向调控、细胞群体增殖的正向调控、细胞生长的正向调节;细胞组分表明基因编码的蛋白质主要定位在细胞核、胞质溶胶、核质、细胞质、细胞外外泌体等特定部位;分子功能涉及蛋白结合、激酶活性、酶结合、蛋白赖氨酸脱乙酰酶活性和核受体活性等方面,见图4a。

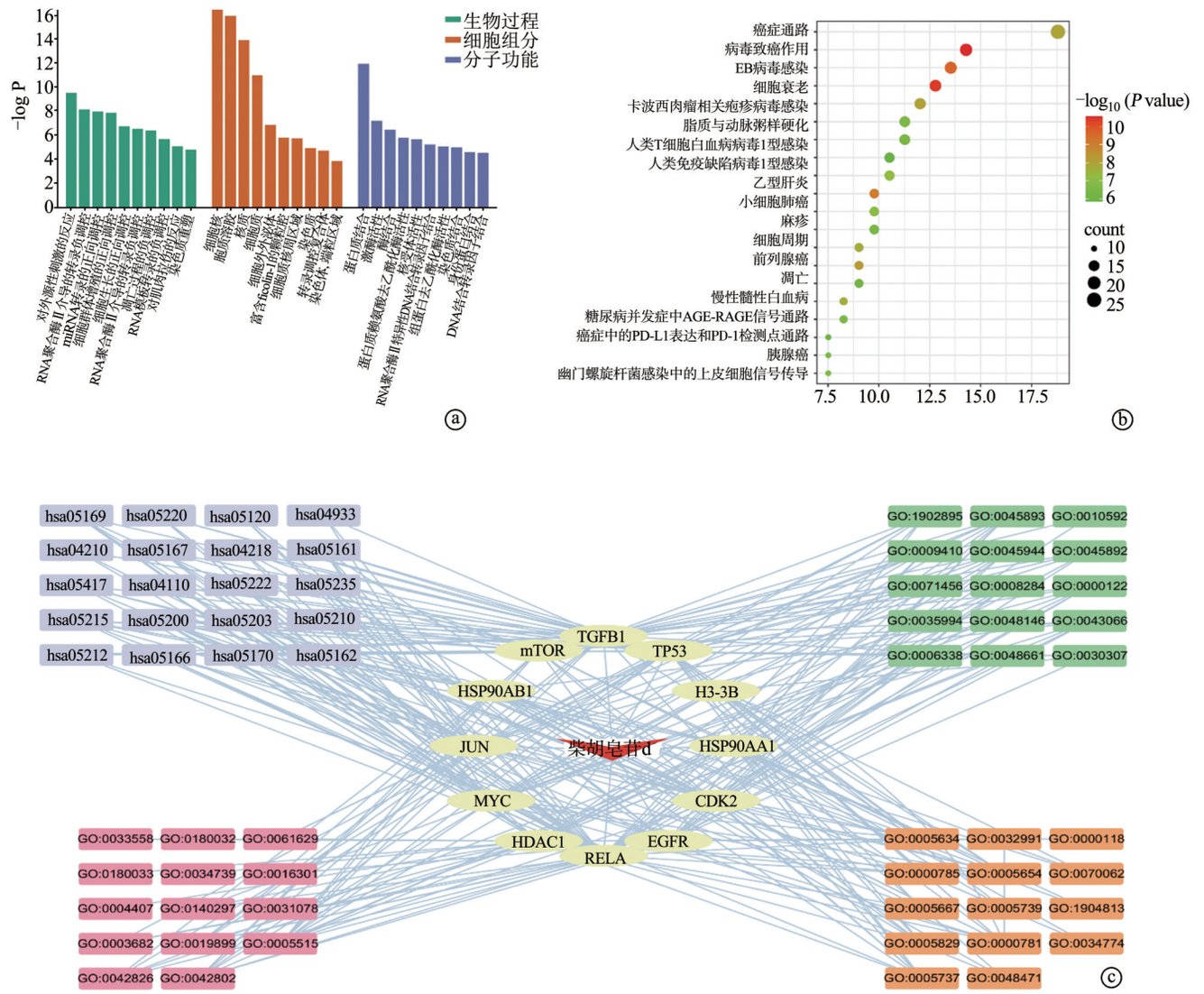
KEGG通路富集结果显示,在前20条KEGG通路中,与乳腺癌发展相关的信号通路包括PD-1/PD-L1、AGE-RAGE等通路,见图4b。使用Cytoscape 3.10.3软件构建柴胡皂苷d相关靶点-关键靶点-前15个GO条目-前20个KEGG通路的交互网络,见图4c。

2.5 核心靶点验证

通过HPA数据库检索核心靶点在乳腺癌组织与正常乳腺组织中的表达,发现MYC、CDK2和HSP90AB1在乳腺癌组织中表达较高(图5)。通过The Kaplan-Meier Plotter数据库分析发现,H3-3B高表达与不良预后显著相关,TGFB1、mTOR和RELA低表达也与不良预后相关(图6)。

2.6 分子对接验证

在CB-DOCK2网站验证了柴胡皂苷d与12个核心靶蛋白(TP53、HSP90AA1、MYC、HSP90AB1、EGFR、H3-3B、JUN、HDAC1、CDK2、TGFB1、mTOR、RELA)的分子对接。结果显示,所有配体-受体的结合能均低于-5.0 kcal/mol,显示出柴胡皂苷d与靶蛋白之间良好的结合稳定性与活性,见表1。使用PyMOL对结合能



a:GO功能富集分析;b:KEGG通路富集分析;c:柴胡皂苷d相关靶点-关键靶点-前15个GO条目-前20个KEGG通路的交互网络图

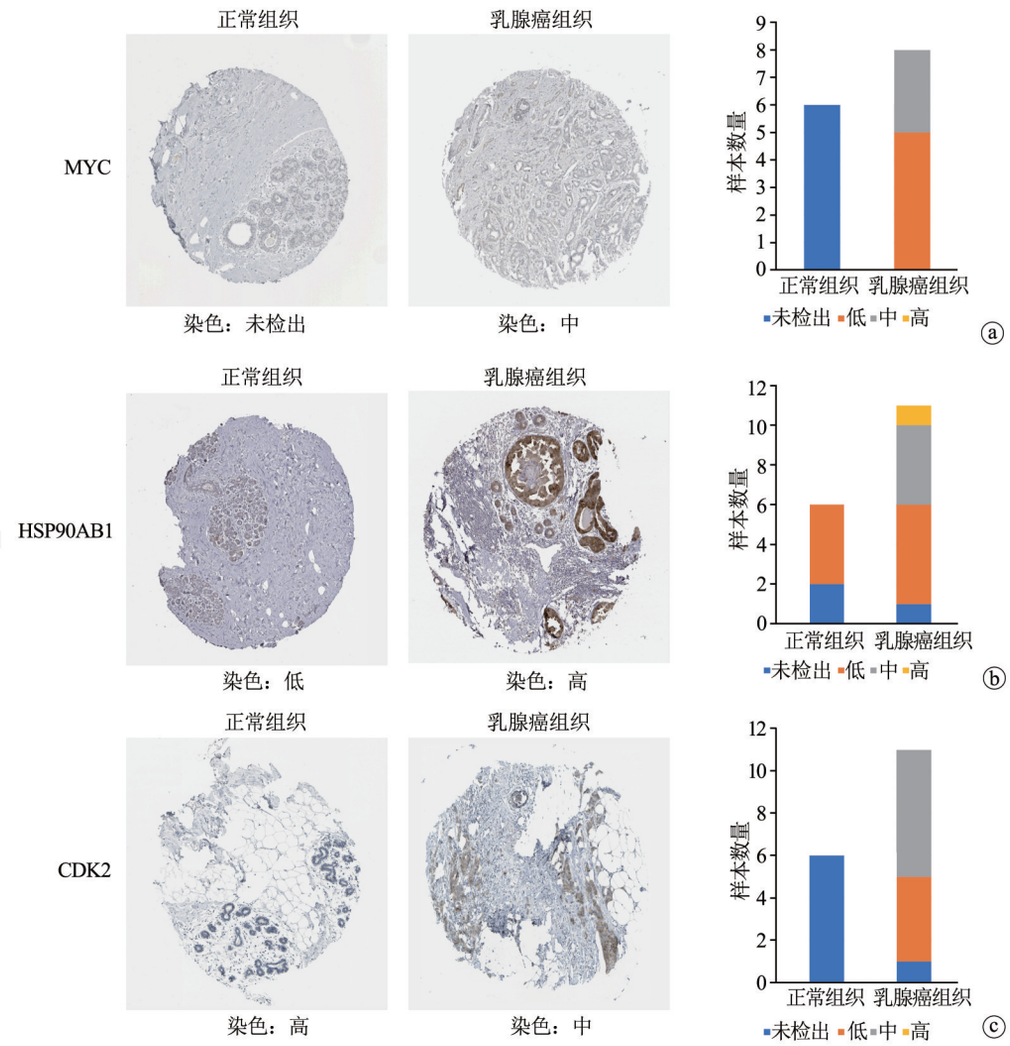
图4 GO功能富集分析和KEGG通路富集分析

最低的3个配体-受体复合物(mTOR、EGFR、RELA)进行可视化,见图7。

3 讨论

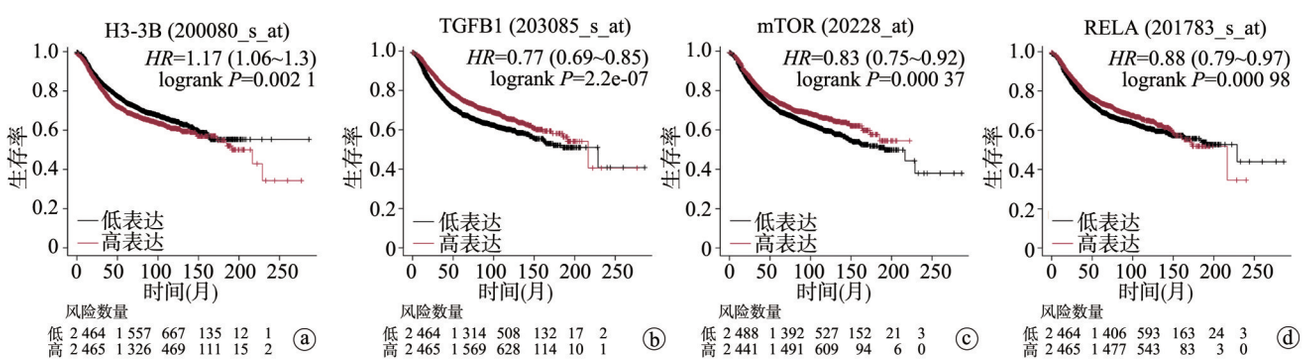
研究显示,柴胡皂苷d可通过激活p53信号轴、阻断EGFR/p38信号通路以及下调CDK2的G1期周期停滞,进而抑制骨肉瘤、甲状腺癌等肿瘤进展[17]。在肝癌中,柴胡皂苷d可通过抑制mTOR磷酸化促进自噬,增强辐射诱导的肿瘤细胞凋亡[18];此外,柴胡皂苷d还可通过调控TGFB1抑制腹膜纤维化[19],并抑制NF-κB信号通路延缓肝纤维化进程[20]。以上研究共同表明,柴胡皂苷d可通过调控细胞凋亡、增殖、信号转导等途径,为克服乳腺癌放疗抵抗提供多靶点的干预策略。本研究基于网络药理学分析与分子对接技术,旨在探讨柴胡皂苷d逆转乳腺癌放疗抵抗的分子机制。

本研究网络药理学分析显示,H3-3B高表达及TGFB1、mTOR、RELA低表达与不良预后显著相关,表明上述指标可作为乳腺癌预后的潜在标志物。H3-3B在染色质重塑和DNA损伤修复中发挥关键作用[21-22],其高表达可能通过增强放疗后DNA损伤修复能力或维持肿瘤干细胞特性,使乳腺癌细胞产生放疗抵抗,进而导致患者生存率降低。已有研究证实,mTOR作为PI3K/Akt/mTOR信号通路的核心组件,在放疗抵抗机制中扮演关键角色,该通路的失调可增强乳腺癌细胞对放疗的耐受性[23]。因此,mTOR的低表达可能通过干扰该通路的正常功能,间接参与放疗抵抗的形成。此外,TGFB1通过调控DNA损伤应答,影响辐射诱导的细胞周期阻滞与凋亡,以及介导旁效应信号传递重塑肿瘤微环境[24-25],其低表达可导致DNA修复异



a~c：正常乳腺组织和乳腺癌组织中MYC、HSP90AB1、CDK2的表达

图5　HPA中部分核心靶点的表达情况



a~d：H3-3B、TGFB1、mTOR和RELA表达与乳腺癌患者预后的相关性

图6　*Kaplan-Meier*分析核心靶点与乳腺癌患者预后的相关性

常及细胞生存率增加，从而加剧乳腺癌放疗抵抗及不良预后。而RELA可通过调控RELA/NF-κB增强乳腺癌干细胞特性，并促进抗凋亡蛋白表达及抗氧化防御，减少辐射诱导的细胞死亡，进而协同促进放疗抵抗[26-27]。综上，H3-3B、TGFB1、mTOR和RELA不仅与乳腺癌预后密切相关，还可能通过参与细胞信号调控、肿瘤微环境重塑等过程，在乳腺癌放疗抵抗的产生中发挥重要作用，为后续深入揭示放疗抵抗的分子机制及开发新的干预靶点提供依据。

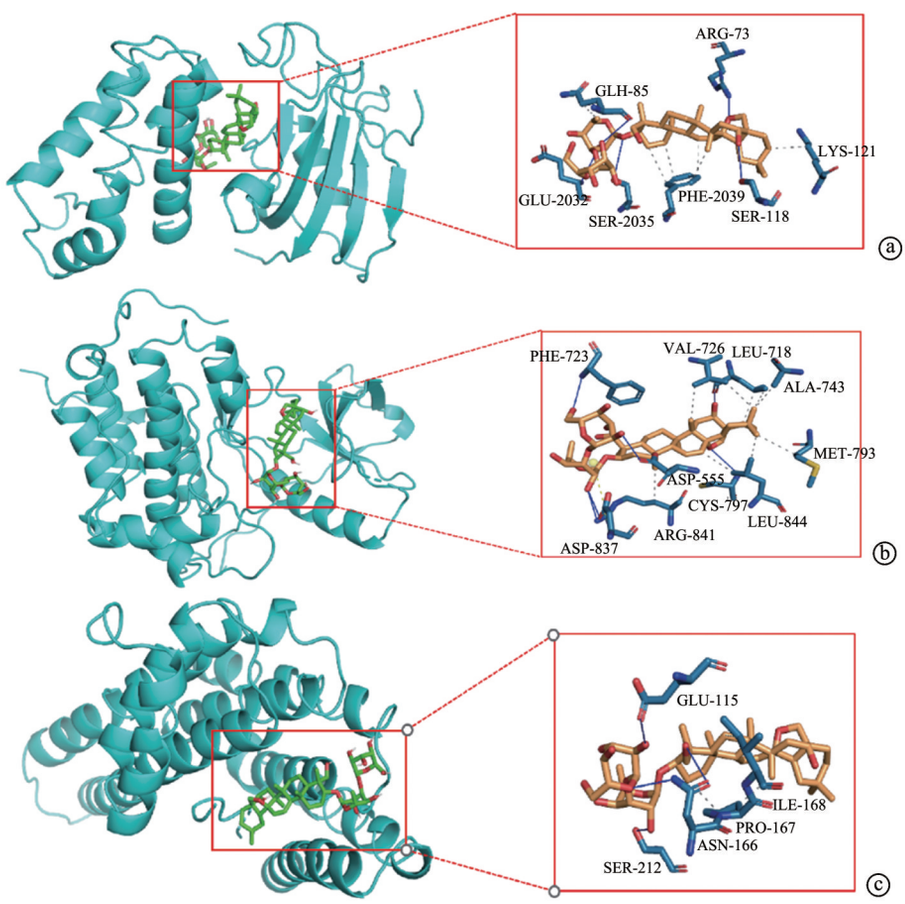
在分子对接过程中，结合能是衡量配体与靶蛋

表1 柴胡皂苷d的分子对接结果

基因	Uniprot_ID	PDB_ID	结合能(kcal/mol)
TP53	P04637	3d06	−7.9
HSP90AA1	P07900	3o0i	−7.3
MYC	P01106	6g6k	−7.7
HSP90AB1	P08238	6n8y	−7.9
EGFR	P00533	5ugb	−8.8
H3-3B	P84243	3mul	−7.8
JUN	P05412	5t01	−6.6
HDAC1	Q13547	4bkx	−8.0
CDK2	P24941	6q4g	−7.8
TGFB1	P01137	5vqp	−7.5
mTOR	P42345	4dri	−11.0
RELA	Q04206	6qhl	−8.1

白结合亲和力的重要指标;结合能阈值小于等于−5.0 kcal/mol时,表明配体−受体之间存在稳定的相互作用和强结合活性。本研究对柴胡皂苷d与12个关键靶点进行了分子对接,结果显示,柴胡皂苷d与这些关键靶点的结合能均小于−5.0 kcal/mol,展现出较好的分子−靶点结合作用。mTOR对柴胡皂苷d表现出最低的结合能,表明柴胡皂苷d与mTOR具有最强的亲和力和最稳定的结合关系。进一步通过KEGG通路富集分析发现,柴胡皂苷d逆转乳腺癌放疗抵抗的核心机制涉及对PD-1/PD-L1和AGE-RAGE信号通路的调控。PD-1/PD-L1激活可以促进细胞增殖,并且放疗可诱导肿瘤细胞PD-L1表达上调及介导获得性耐药,从而导致治疗失败;抑制该通路能够恢复肿瘤对放疗的敏感性,从而增强其抗肿瘤效应[28]。AGEs与RAGE结合后可激活PI3K/Akt、NF-κB、JAK/STAT等信号通路,从而减少放疗诱导的细胞死亡,并且RAGE的高表达与放疗后肿瘤细胞存活率升高、复发增加显著相关[29-30]。因此,柴胡皂苷d可能通过调控PD-1/PD-L1和AGE-RAGE信号通路,从而逆转乳腺癌的放疗抵抗。

综上,本研究通过网络药理学与分子对接技术揭示了柴胡皂苷d通过H3-3B、mTOR、RELA等多个靶点及PD-1/PD-L1、AGE-RAGE等多条信号通路逆转乳腺癌的放疗抵抗,这为系统解析中药活性成分逆转肿瘤放疗抵抗的复杂调控机制奠定了理论基础,也为后续开展体内外实验研究提供了重要切入点,从而为逆转乳腺癌放疗抵抗的治疗策略提供参考依据。



a:柴胡皂苷d与mTOR的分子对接图;b:柴胡皂苷d与EGFR的分子对接图;c:柴胡皂苷d与RELA的分子对接图

图7 部分分子对接结果

[参考文献]

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.

[2] Wang X, Wang C, Guan J, et al. Progress of breast cancer basic research in China[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(8): 2069-2079. doi: 10.7150/ijbs.60631.

[3] Haussmann J, Corradini S, Nestle-Kraemling C, et al. Recent advances in radiotherapy of breast cancer[J]. Radiat Oncol, 2020, 15(1): 71. doi:10.1186/s13014-020-01501-x.

[4] Kim TW, Ko SG. A novel PPARgamma modulator falcarindiol mediates ER stress-mediated apoptosis by regulating NOX4 and overcomes radioresistance in breast cancer[J]. Antioxidants(Basel), 2024,13(12):1533. doi:10.3390/antiox13121533.

[5] Kim BM, Hong Y, Lee S, et al. Therapeutic implications for overcoming radiation resistance in cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11):26880-26913. doi:10.3390/ijms161125991.

[6] Niture S, Ghosh S, Jaboin J, et al. Tumor microenvironment dynamics of triple-negative breast cancer under radiation therapy[J]. Int J Mol Sci,2025,26(6):2795. doi:10.3390/ijms26062795.

[7] Ren J, Chu Y, Ma H, et al. Epigenetic interventions increase the radiation sensitivity of cancer cells[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(11):1857-1865. doi:10.2174/13816128113199990529.

[8] Zhuang H, Yu B, Tao D, et al. The role of m6A methylation in therapy resistance in cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 91. doi: 10.1186/s12943-023-01782-2.

[9] 胡振宇,陈春羽,施林峰,等. 柴胡化学成分、药理、炮制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2026,44(1):187-194. doi:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.01.036.

[10] Gu S, Zheng Y, Chen C, et al. Research progress on the molecular mechanisms of Saikosaponin D in various diseases (review)[J]. Int J Mol Med,2025,55(3):37. doi:10.3892/ijmm.2024.5478.

[11] Manoharan S, Deivendran B, Perumal E. Chemotherapeutic potential of saikosaponin D: experimental evidence[J]. J Xenobiot, 2022, 12(4):378-405. doi:10.3390/jox12040027.

[12] Luo F, Yang J, Yang X, et al. Saikosaponin D potentiates the antineoplastic effects of doxorubicin in drug-resistant breast cancer through perturbing NQO1-mediated intracellular redox balance[J]. Phytomedicine, 2024, 133: 155945. doi: 10.1016/j.phymed.2024.155945.

[13] He H, Guo J, Hu Y, et al. Saikosaponin D reverses epinephrine- and norepinephrine-induced gemcitabine resistance in intrahepatic cholangiocarcinoma by downregulating ADRB2/glycolysis signaling[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2023, 55(9): 1404-1414. doi:10.3724/abbs.2023040.

[14] 关月宏,刘桂梅,刘雨思,等. 柴胡皂苷D通过Akt/mTOR通路调控胰腺癌Panc-1细胞凋亡及自噬[J]. 中国中药杂志,2023,48(19):5278-5284. doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20230713.401.

[15] Lee YS, Mun JG, Park SY, et al. Saikosaponin D inhibits lung metastasis of colorectal cancer cells by inducing autophagy and apoptosis[J]. Nutrients, 2024, 16(12): 1844. doi: 10.3390/nu16121844.

[16] Tian YD, Lin S, Yang PT, et al. Saikosaponin-d increases the radiosensitivity of hepatoma cells by adjusting cell autophagy[J]. J Cancer,2019,10(20):4947-4953. doi:10.7150/jca.30286.

[17] Zhao L, Li J, Sun ZB, et al. Saikosaponin D inhibits proliferation of human osteosarcoma cells via the p53 signaling pathway[J]. Exp Ther Med,2019,17(1):488-494. doi:10.3892/etm.2018.6969.

[18] Wang B, Min W, Lin S, et al. Saikosaponin-d increases radiation-induced apoptosis of hepatoma cells by promoting autophagy via inhibiting mTOR phosphorylation[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(6): 1465-1473. doi:10.7150/ijms.53024.

[19] Liu RQ, Pei M, Su QH, et al. Saikosaponin D inhibits peritoneal fibrosis in rats with renal failure by regulation of TGFbeta1/BMP7/Gremlin1/Smad pathway[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 628671. doi:10.3389/fphar.2021.628671.

[20] Dang SS, Wang BF, Cheng YA, et al. Inhibitory effects of saikosaponin-d on CCl4-induced hepatic fibrogenesis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(4): 557-563. doi: 10.3748/wjg.v13.i4.557.

[21] Li X, Zhao L, Chen C, et al. Can EGFR be a therapeutic target in breast cancer?[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2022, 1877(5): 188789. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188789.

[22] Okur V, Chen Z, Vossaert L, et al. De novo variants in H3-3A and H3-3B are associated with neurodevelopmental delay, dysmorphic features, and structural brain abnormalities[J]. NPJ Genom Med, 2021, 6(1): 104. doi: 10.1038/s41525-021-00268-8.

[23] Mageau E, Derbowka R, Dickinson N, et al. Molecular mechanisms of radiation resistance in breast cancer: a systematic review of radiosensitization strategies[J]. Curr Issues Mol Biol, 2025,47(8): 589. doi: 10.3390/cimb47080589.

[24] Baralić K, Božović P, Đukić-Ćosić D. Deciphering the molecular landscape of ionising radiation-induced eye damage with the help of genomic data mining[J]. Arh Hig Rada Toksikol, 2024, 75(2): 91-101. doi:10.2478/aiht-2024-75-3817.

[25] Kirshner J, Jobling MF, Pajares MJ, et al. Inhibition of transforming growth factor-beta1 signaling attenuates ataxia telangiectasia mutated activity in response to genotoxic stress[J]. Cancer Res, 2006, 66(22):10861-10869. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2565.

[26] Fazlollah S, Hossein M, Mir Davood O. Rel-A/PACER/miR 7 axis may play a role in radiotherapy treatment in breast cancer patients[J]. Iran Biomed J,2023,27(4):173-182. doi:10.61186/ibj.3901.

[27] Xu Y, Yang L, Li G, et al. The role of NF-κB/MIR155HG in regulating the stemness and radioresistance in breast cancer stem cells[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2025, 30(1):25810. doi: 10.31083/FBL25810.

[28] Wang J, Xu Y, Rao X, et al. BRD4-IRF1 axis regulates chemoradiotherapy-induced PD-L1 expression and immune evasion in non-small cell lung cancer[J]. Clin Transl Med,2022,12(1):e718. doi:10.1002/ctm2.718.

[29] Palanissami G, Paul S. RAGE and its ligands: molecular interplay between glycation, inflammation, and hallmarks of cancer: a review[J]. Horm Cancer, 2018, 9(5): 295-325. doi: 10.1007/s12672-018-0342-9.

[30] Applegate CC, Nelappana MB, Nielsen EA, et al. RAGE as a novel biomarker for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Cancers(Basel), 2023, 15(19): 4889. doi: 10.3390/cancers15194889.

(编辑:龙小芬)