doi:10.11659/jjssx.12E025041

·乳腺甲状腺精准诊疗新径·

基于网络药理学与分子对接技术探讨复方丹参片对乳腺癌放疗增敏作用的分子机制

郑浠雅[1,2],陈 竹[1],饶小慧[1,3],罗倩雯[1,2],林 红[1],涂 钰[1],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.成都医学院药学院,四川 成都 610500;3.成都中医药大学药学院,四川 成都 610075）

［摘 要］ **目的** 运用网络药理学和分子对接技术探讨复方丹参片对乳腺癌放疗增敏的潜在作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库分析平台(TCMSP)和Swiss Target Prediction平台筛选复方丹参片中的活性成分及其靶点;在GeneCards和在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库中检索乳腺癌放疗抵抗的相关靶点;采用Venn图筛选药物与疾病的交集靶点,利用Cytoscape软件将核心靶点可视化,并进行网络拓扑分析。采用GO功能富集分析及KEGG通路分析预测其作用机制。通过GEPIA在线工具和HPA数据库验证核心靶点的表达水平,并进行核心靶点生存分析。利用分子对接技术验证核心活性成分与核心靶点之间的结合能力,并使用PyMOL将结果可视化。**结果** 复方丹参片共有76个活性成分、530个相关靶点;乳腺癌放疗抵抗有1 047个疾病靶点;复方丹参片与乳腺癌放疗抵抗交集靶点共163个,前5个核心靶点为JUN、MMP9、BCL2、IL-6、AKT1;槲皮素、积雪草酸、乙酸冰片酯等是复方丹参片主要活性成分;GO和KEGG分析结果显示,复方丹参片可能通过PI3K/AKT信号通路、细胞衰老等通路发挥作用。核心靶点生存分析显示,BCL2、EGFR、IL-1β、IL-6、TNF和TP53高表达以及HIF1A、MMP9和STAT3低表达与患者预后较好相关;分子对接结果显示,复方丹参片主要成分与核心靶点具有良好的结合活性。**结论** 复方丹参片可能通过作用于JUN、MMP9、BCL2等核心靶点,调控PI3K/AKT信号通路、细胞衰老等相关生物学过程,从而发挥放疗增敏作用。

［关键词］复方丹参片;网络药理学;分子对接;乳腺癌;放疗增敏
［中图分类号］R932/R285 ［文献标志码］A ［收稿日期］2025-12-08

Exploration of the molecular mechanism of Compound Danshen Tablets in radiosensitivity of breast cancer based on network pharmacology and molecular docking techniques

ZHENG Xi-ya[1,2], CHEN Zhu[1], RAO Xiao-hui[1,3], LUO Qian-wen[1,2], LIN Hong[1], TU Yu[1], LONG Fang-yi[1] (1. Center for Maternal and Child Medical Research and Technological Innovation, Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, Chengdu Sichuan 610032, China; 2. School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 3. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan 610075, China)

Abstract: Objective To explore the potential mechanism of Compound Danshen Tablets in radiosensitivity of breast cancer using network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods** The active ingredients and their targets of Compound Danshen Tablets were screened by the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and the Swiss Target Prediction platform. Breast cancer radiotherapy resistance-related targets were retrieved from the GeneCards and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) databases. The intersection targets between Compound Danshen Tablets and radiotherapy resistance in breast cancer were identified by Venn diagram. Cytoscape software was applied to visualize the core targets and perform network topology analysis. GO functional enrichment analysis and KEGG pathway analysis were conducted to predict the potential mechanisms of action. The expression levels of the core targets were validated by the GEPIA online tool and the HPA database. Molecular docking technique was performed to verify the binding affinity between the core active ingredients and core targets, and the docking results were visualized by PyMOL. **Results** Compound Danshen Tablets contained 76 active ingredients and 530 related targets. A total of 1 047 disease targets associated with radiotherapy resistance in breast cancer. There were 163 intersecting targets between Compound Danshen Tablets and radiotherapy resistance in breast cancer, among which the top five core targets were JUN, MMP9, BCL2, IL-6, and AKT1. Quercetin, asiatic acid, and bronyl acetate were the main active ingredients of Compound Danshen Tablets. GO and KEGG analysis indicated that Compound Danshen Tablets may exert its effects through the PI3K/AKT signaling pathway and cellular senescence. Survival analysis of the core targets revealed that higher expression of BCL2, EGFR, IL-1β, IL-6, TNF, and TP53, as well as lower expression of HIF1A, MMP9, and STAT3, were associated with better prognosis. Molecular docking results demonstrated that the main ingredients of Compound Danshen Tablets had good binding affinity

［基金项目］国家自然科学基金面上项目(82374088);中央引导地方科技发展项目(2024ZYD0068);四川省卫健委青年苗圃项目(24QNMP080);四川省中医药管理局面上项目(2024MS528);四川省医学会医学科研青年创新项目(Q23071)

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

with the core targets. **Conclusion** Compound Danshen Tablets may exert radiosensitizing effects by acting on core targets, including JUN, MMP9, and BCL2, and regulating related biological processes such as the PI3K/AKT signaling pathway and cellular senescence.

Keywords: Compound Danshen Tablets; network pharmacology; molecular docking; breast cancer; radiosensitization

乳腺癌是女性中常见的恶性肿瘤，具有多基因驱动、分子异质性显著等生物学特征。近年来我国乳腺癌的发病率与病死率呈显著上升趋势，相关数据显示，2022年中国乳腺癌病例数约35.72万例，估计有7.5万名女性死于乳腺癌，占当年所有女性癌症相关死亡人数的7.94%[1-2]。目前临床治疗乳腺癌以手术、放疗、化疗、内分泌治疗及靶向治疗等为主，其中药物治疗为核心手段之一，放疗也是局部控制肿瘤的重要手段，在乳腺癌治疗中的应用愈加广泛。然而，临床实践中发现，乳腺癌对放疗的敏感性存在个体差异，部分患者会出现不同程度的放疗抵抗，导致局部复发率升高、远处转移风险增加，严重影响预后与生存率[3]，亟须探索有效的放疗增敏策略以提高疗效。

放疗抵抗的发生机制复杂，涉及细胞周期调控、DNA修复通路、细胞凋亡程序、肿瘤微环境及多种信号通路，如PI3K/AKT、STAT3、NF-κB等调控异常[3-4]。传统小分子药物在长期应用过程中常伴随明显的毒副作用，同时易诱导肿瘤细胞发生多药耐药性，严重影响疗效与患者预后。近年来中药及其复方制剂因其多组分、多靶点、多通路的综合调控优势在抗肿瘤治疗领域备受关注。相关研究表明，中药的活性成分不仅具有抑制乳腺癌细胞增殖、诱导细胞凋亡、干扰肿瘤代谢及信号传导的能力，还可增强肿瘤细胞对化疗、放疗等手段的敏感性，已成为当前肿瘤治疗增敏研究的重要方向[5]。

复方丹参片由丹参、三七、冰片三味药组成，主要用于活血化瘀、理气止痛。丹参的主要成分丹参酮ⅡA、隐丹参酮、原儿茶酸等具有显著的抗炎、抗氧化、抗肿瘤活性[6-7]；三七的主要成分三七皂苷R1、R2等已被证实可抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡、干预血管生成[8]；冰片能够增强药物穿透性与靶向性[9]。研究发现丹参酮类化合物联合化疗药物具有化疗增敏的作用，并可降低化疗药物的毒副作用[10]。丹参酮ⅡA是丹参有效提取物之一，可通过抑制癌细胞增殖，以及促进细胞周期阻滞、DNA损伤和凋亡等效应来发挥放疗增敏作用[11]。三七总皂苷可通过负向调控HSP70信号通路，显著降低宫颈癌髓过氧化物酶（myeloperoxidase，MPO）活性，促进宫颈癌细胞凋亡，抑制其增殖与侵袭，进而发挥放疗增敏作用[12]。

近年来，网络药理学与分子对接技术已成为解析中药复方复杂机制的重要手段。本研究基于网络药理学与分子对接等方法，探索复方丹参片在乳腺癌放疗增敏中的作用机制，发掘其可能的靶点与通路，以期为其在乳腺癌辅助治疗中的应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 复方丹参片活性成分及其靶点的筛选

通过中药系统药理学数据库分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform，TCMSP）检索复方丹参片中丹参、三七、冰片的化学活性成分，根据药代动力学性质评价原则（Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion，ADME），以口服生物利用度（≥30%）和类药性（≥18%）筛选活性成分，并在TCMSP、Swiss Target Prediction平台搜索成分的相关靶点。汇总筛选得到有效活性成分及其作用靶点，将靶点输入到Uniprot数据库中检索，对所有靶点进行统一命名和去重，规范靶点信息。

1.2 乳腺癌放疗抵抗相关靶点的收集

以“breast cancer radiotherapy”为关键词，在GeneCards、在线人类孟德尔遗传（Online Mendelian Inheritance in Man，OMIM）数据库中检索获取乳腺癌放疗抵抗的相关靶点，并进行整合去重。

1.3 绘制Venn图

将获得的复方丹参片有效成分靶点与整合去重的疾病靶点取交集，并绘制Venn图。

1.4 构建“药物-成分-靶点”网络图

将1.1中获取的复方丹参片中三味中药的活性成分及靶点导入Cytoscape3.10.3软件中，构建“药物-成分-靶点”网络图。在网络构建中，节点包括中药、有效成分和靶点三类，边代表成分之间的相互作用关系。

1.5 构建蛋白-蛋白互作（protein-protein interaction，PPI）网络图

将药物与疾病的交集靶点导入String数据库，设定物种为“Homo sapiens”，设定最小互作评分值为0.7，得到PPI网络，将下载的stv文件导入Cytoscape3.10.3软件中进行可视化，并利用插件cytoHubba获取自由度（Degree）、中心性（Closeness）、介数（Betweenness）和最大团中心性（Maximal Clique Centrality，MCC）4个关键拓扑参数的前20个靶点，通过Venn在线平台图取交集，并根据交集中的靶点综合筛选前5个靶点作为核心靶点。

1.6 交集靶点的GO功能富集分析和KEGG通路分析

将交集靶点导入DAVID数据库进行GO功能富集分析和KEGG通路分析，其中GO功能富集分析包括生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cellular component，CC）及分子功能（molecular function，MF）3个维度。将得到的数据选择前20个结果通过气泡图和柱状图进行可视化。

1.7 核心靶点表达水平验证

将1.5中获得的交集核心靶点输入GEPIA在线工具，验证核心靶点在乳腺癌和正常乳腺组织中的mRNA表达。在HPA数据库检索核心靶点在乳腺癌和正常乳腺组织中的蛋白表达和分布。

1.8 核心靶点生存分析

利用GEPIA在线平台，基于获得的交集核心靶点的风险比（hazard ratio，HR）及其95%置信区间，将乳腺癌患者样本按基因表达水平划分为高表达组和低表达组，2组各占50%。绘制核心靶点的生存曲线。$P<0.05$为该核心靶点与患者生存结局之间的关联具有统计学意义。

1.9 分子对接

将PPI网络筛选的前5个靶点和药物活性前5个成分进行分子对接，通过蛋白基因库和PubChem数据库分别下载蛋白的三维结构文件（PDB格式）和配体的三维结构文件（SDF格式），利用AutoDock工具1.5.6软件对蛋白和配体进行加氢、脱水等处理，再利用分子对接CB-Dock2在线工具进行蛋白和配体结合的模拟，通过计算结合能评估其亲和力。最后使用PyMOL软件进行可视化。

2 结果

2.1 复方丹参片活性成分及其靶点的筛选

通过TCMSP数据库筛选出有效化学活性成分共76个，其中丹参65个、三七8个、冰片3个。在TCSMP数据库中未找到相应靶点的有效成分通过SMILES号在Swiss Target Prediction平台预测相关靶点，每味药整合去重后共获得756个靶点，其中丹参有效成分靶点340个、三七208个、冰片208个，三味药整合去重后共得到530个靶点。

2.2 乳腺癌放疗抵抗相关靶点的筛选

通过GeneCards数据库检索到相关疾病靶点3 135个，对所有靶点的Relevance score取中位数，筛选出高于中位数的靶点；对第1次筛选得到的靶点再次计算Relevance score中位数，筛选出高于中位数的靶点，并筛选“Category”为“Protein Coding”，得到624个疾病靶点；通过OMIM数据库检索到相关疾病靶点501个。两个数据库共得到1 125个相关靶点，整合去重后共得到1 047个疾病靶点。将筛选得到的复方丹参片有效成分相关靶点与乳腺癌相关靶点取交集，共得到163个交集靶点，绘制Venn图，如图1。

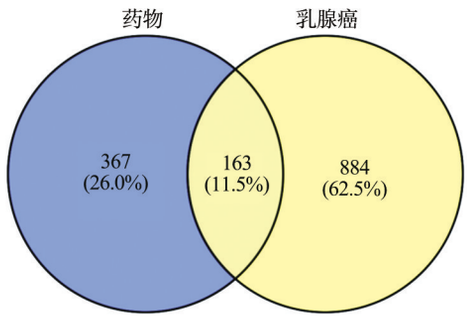


图1 复方丹参片乳腺癌放疗增敏作用的潜在靶点Venn图

2.3 构建“药物-成分-靶点”网络图

根据1.1的结果，构建出网络图（图2），共得到609个节点，1 860条边，根据网络连接度筛选核心活性成分，得到前5个核心成分为槲皮素、乙酸冰片酯、积雪草酸、丹参酮Ⅱ、二萜醇。

2.4 交集靶点PPI网络构建及核心靶点筛选

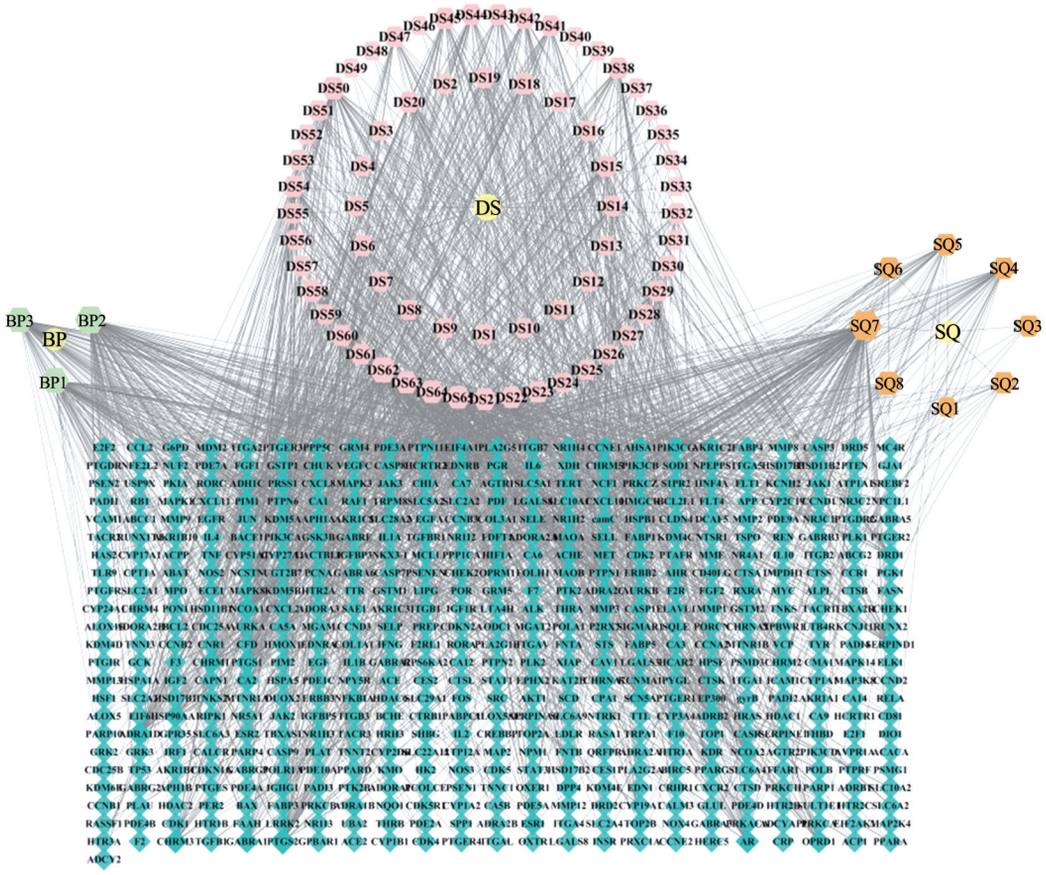
将163个交集靶点导入到String数据库中，得到PPI网络图共有163个节点和2 043条边（图3a）。通过cytoHubba插件将Degree、Closeness、Betweenness、MCC 4个值得到的靶点再取交集，得到的核心靶点有AKT1、MYC、BCL2、JUN、IL-6、MMP9、EGFR、TNF、STAT3、TP53、IL-1β、HIF1A共12个（图3b、c）。进一步根据Degree值进行拓扑分析，筛选排名前5的核心靶点，分别为JUN、MMP9、BCL2、IL-6、AKT1。并利用NetworkAnalyzer对网络进行优化，进行网络拓扑分析，导出Degree值排名前15的核心靶点（表1）。

2.5 GO功能富集分析和KEGG通路分析

对163个交集基因进行GO功能富集分析，BP、CC及MF结果分别为162、163、163个，根据P值取前10个结果绘制柱状图（图4）。BP包括DNA修复、基因表达的正调控、凋亡过程等；CC包括核质、细胞核、细胞质、细胞器复合物等；MF包括酶、ATP结合和DNA损伤感应活性等。KEGG通路分析显示有157条通路，取结果中前20条通路绘制气泡图（图5），目标基因与肿瘤密切相关的通路有PI3K/AKT信号通路、细胞衰老等。

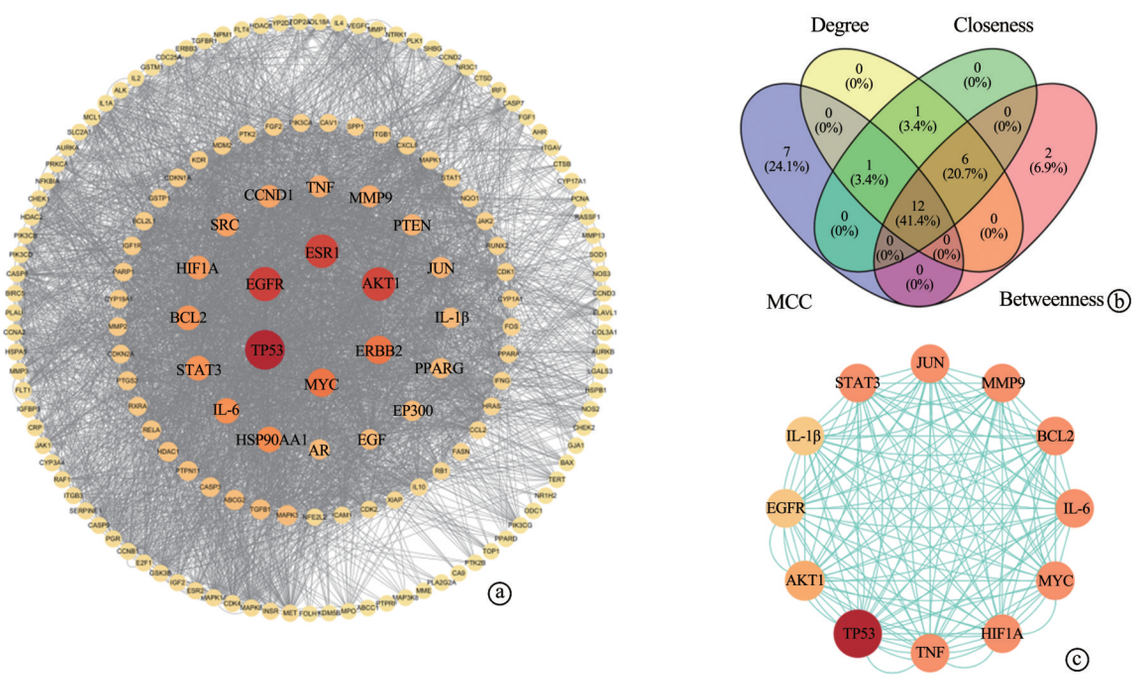
2.6 核心靶点表达水平验证

与正常乳腺组织比较，乳腺癌组织中IL-1β、MMP9的mRNA水平升高（$P<0.05$），EGFR、IL-6、JUN、MYC的mRNA水平降低（$P<0.05$），见图6。进一步分析核心靶点的蛋白表达显示，JUN、TNF、TP53在乳腺



粉色六边形:丹参活性成分;橙色六边形:三七活性成分;绿色六边形:冰片活性成分;蓝绿色菱形:疾病靶点

图2 “药物-成分-靶点”网络图



a:交集靶点PPI网络图;b:Degree、Closeness、Betweenness、MCC 4种算法取交集的Venn图;c:12个核心靶点图

图3 交集靶点PPI网络图构建

癌组织中的蛋白表达水平高于正常乳腺组织;IL-6在正常乳腺组织中低表达,在乳腺癌组织中未检测到表达;其余蛋白在正常乳腺组织和乳腺癌组织中的表达水平未见明显差异,见图7。

表1　排名前15的核心靶点拓扑参数分析

序号	靶点	Degree值	介数中心性	紧密中心性
1	TP53	94	0.081 8	0.694 0
2	AKT1	84	0.060 5	0.665 3
3	EGFR	83	0.062 8	0.668 0
4	STAT3	76	0.030 0	0.644 0
5	MYC	71	0.042 3	0.628 9
6	IL-6	67	0.032 0	0.621 6
7	HSP90AA1	62	0.033 0	0.607 5
8	JUN	61	0.017 1	0.609 8
9	SRC	61	0.024 4	0.607 5
10	BCL2	60	0.029 5	0.598 5
11	HIF1A	59	0.025 9	0.598 5
12	ESR1	58	0.060 9	0.605 3
13	TNF	58	0.020 1	0.589 7
14	PTEN	55	0.017 2	0.594 1
15	CASP3	55	0.022 8	0.594 1

2.7　核心靶点生存分析

通过The Kaplan-Meier Plotter数据库进行生存分析，结果表明，BCL2、EGFR、IL-1β、IL-6、TNF、TP53高表达患者生存率显著提高，提示其高表达可能与乳腺癌患者较好的预后相关；HIF1A、MMP9、STAT3低表达患者总体生存率较高，提示其低表达有利于乳腺癌患者获得更佳预后，见图8。

2.8　分子对接

根据PPI网络图筛选的前5个靶点与前5个药物活性成分进行分子对接验证，结果显示，MMP9对槲皮素表现出的结合能最低，表明槲皮素与MMP9之间可能具有较强的亲和力和较稳定的结合关系（表2）。进一步分析发现，化合物与靶点之间主要通过氢键相互

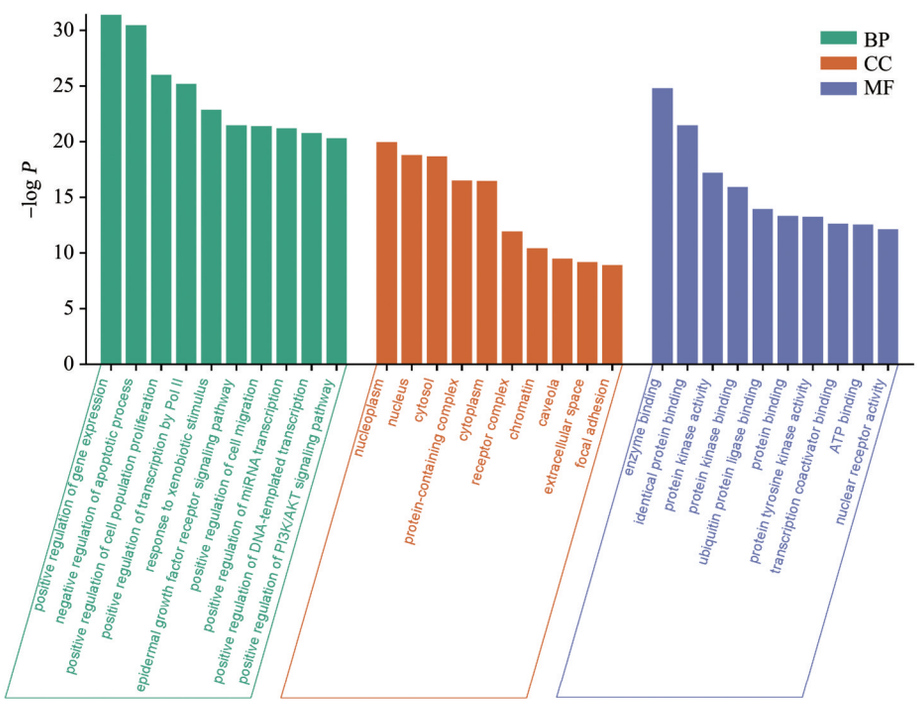


图4　GO功能富集分析

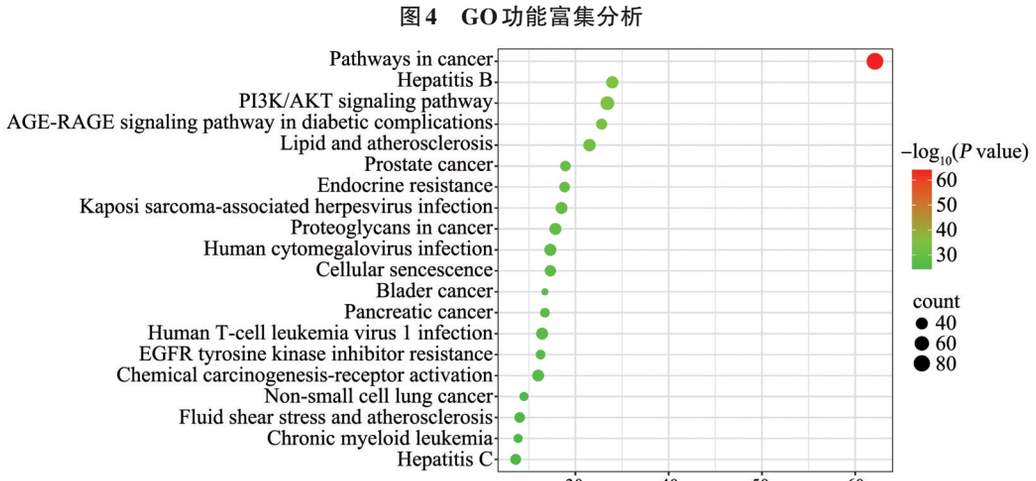
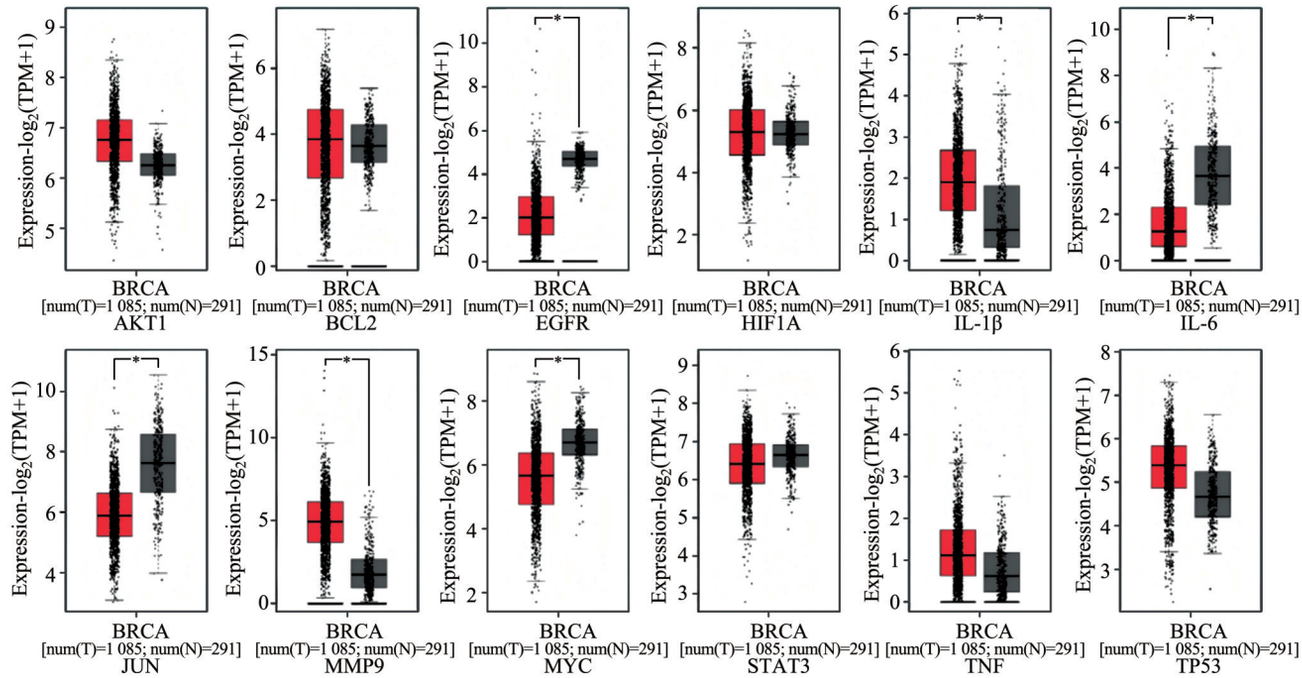


图5　KEGG通路分析



*:P<0.05

图6 乳腺癌组织中核心靶点mRNA表达水平

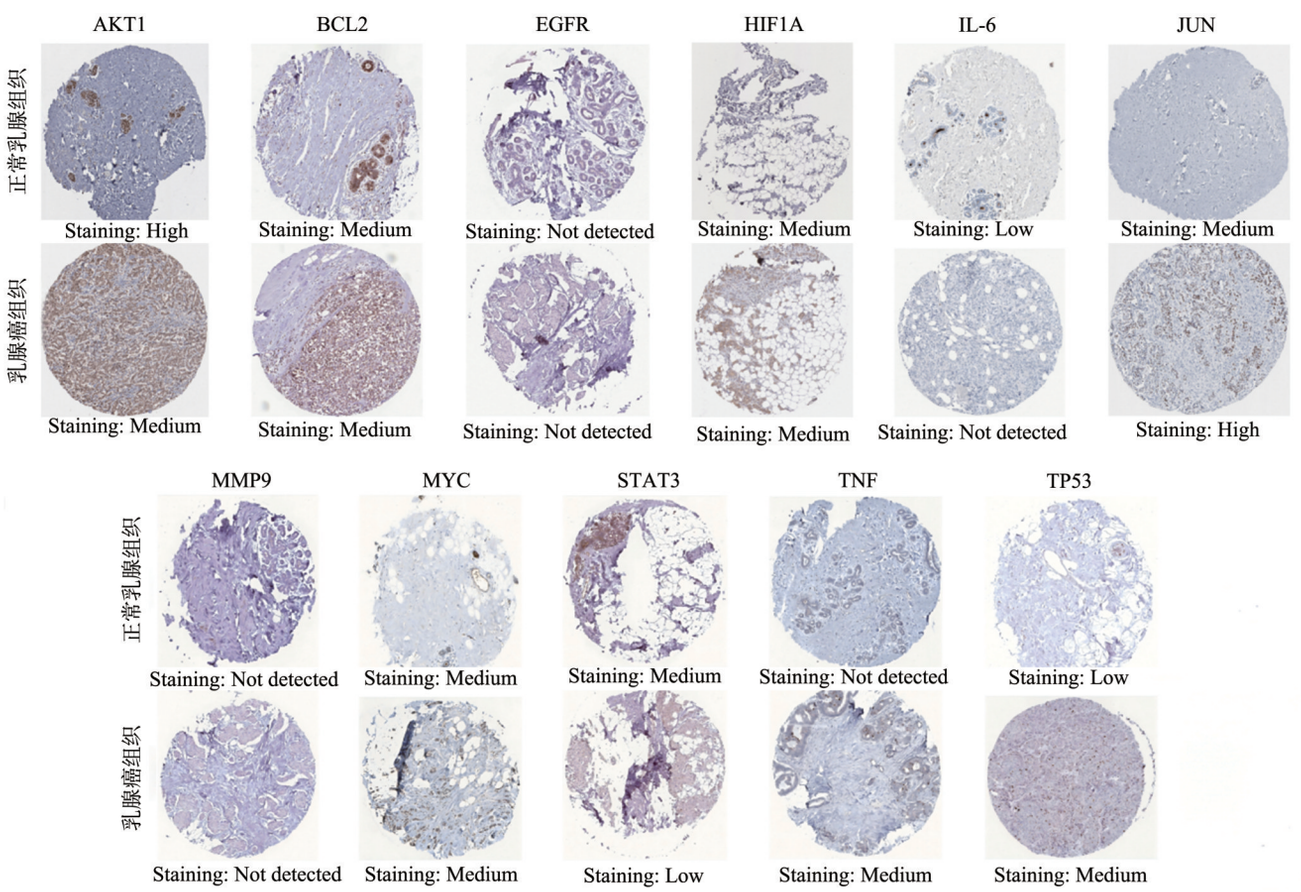


图7 乳腺癌组织中核心靶点蛋白表达水平

作用实现稳定结合。为直观展示核心靶点与活性成分之间的结合模式,选取结合能最低的4组化合物-核心靶点复合物,利用PyMOL软件将分子对接结果进行可视化,结果见图9。

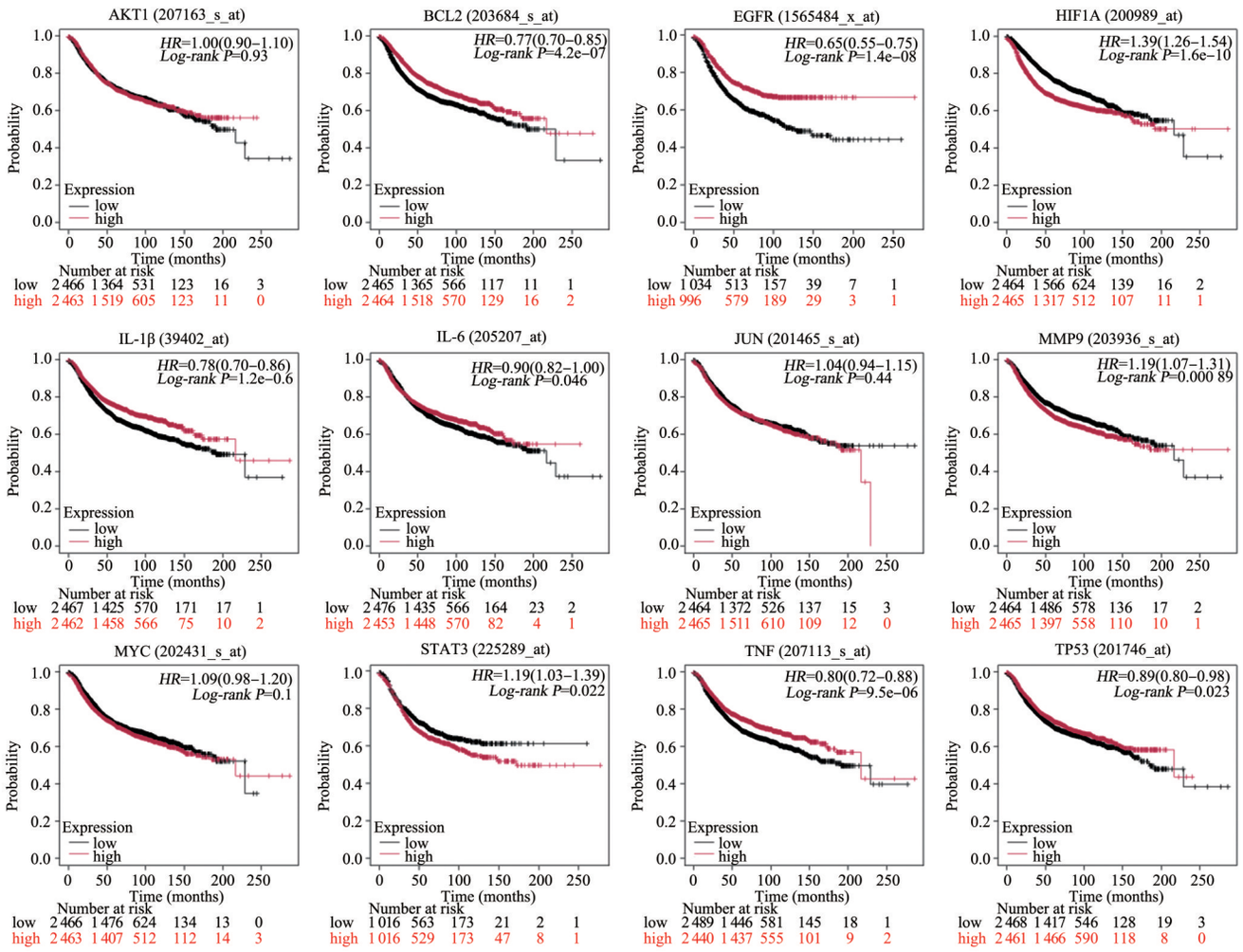


图8　核心靶点生存分析曲线图

表2　分子对接结果(Kcal/mol)

化合物	核心靶点结合能				
	JUN	MMP9	BCL2	IL-6	AKT1
槲皮素	−5.5	−10.2	−7.0	−6.9	−6.1
丹参酮Ⅱ	−6.0	−7.1	−8.0	−6.8	−7.1
积雪草酸	−6.6	−6.8	−7.5	−6.6	−7.4
乙酸冰片酯	−4.4	−6.4	−6.1	−5.3	−5.3
二萜醇	−6.5	−8.8	−8.3	−7.1	−7.1

3　讨论

乳腺癌是目前危害全球女性健康的恶性肿瘤之一,其显著的分子异质性和肿瘤微环境多样性决定了不同患者对放疗的敏感性存在巨大差异。中药复方具有广谱治疗潜力,能够在整体调节机体功能的同时干预疾病网络,其多维作用模式更契合复杂疾病的防治需求,但也进一步增加了作用机制研究的难度。研究表明,复方丹参片具有一定的抗肿瘤转移作用,与化疗联合治疗中晚期胰腺癌的临床获益率比单纯化疗效果更好[13],说明复方丹参片有协同增强癌症化疗效果的作用。另有研究显示,丹参中的丹参素对乳腺癌MCF细胞株具有抑制作用[14]。网络药理学作为解析药物作用机制的新兴研究模式,通过构建“疾病–作用节点–药物”网络,可系统揭示药物对疾病相关生物网络的整体调控效应。

本研究基于网络药理学和分子对接方法,通过筛选复方丹参片的成分共检索出76个活性成分和530个靶点,最终与乳腺癌放疗抵抗相关靶点产生163个交集靶点,表明复方丹参片具有较为广泛的抗肿瘤潜力。“药物–成分–靶点”网络图显示,药物的主要活性成分有槲皮素、乙酸冰片酯、积雪草酸等。有研究表明,槲皮素具有良好的抗肿瘤活性,其可通过促凋亡、抗糖酵解和促自噬,抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[15-17]。此外,槲皮素还可通过调控SOCS1/STAT3信号通路,降低MDA-MB-231细胞的增殖和侵袭能力,抑制肿瘤转移[18]。乙酸冰片酯通过调控PI3K/AKT信号通路,在体内外发挥抗肿瘤作用,可抑制结直肠癌细胞G1期细胞周期进程,诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖、克隆形成及侵袭转移能力[19]。积雪草酸同样具有抗乳腺癌活性,其可通过抑制WAVE3表达及调控PI3K/AKT信号通路,抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭并促

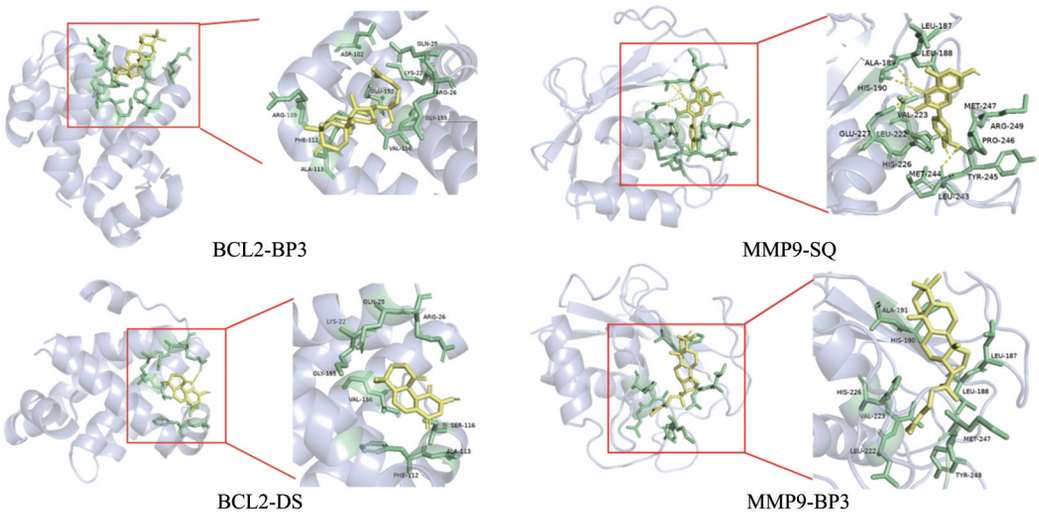


图9 核心靶点与活性成分分子对接图

进细胞凋亡[20-21]。

复方丹参片对乳腺癌放疗增敏作用的靶点结果分析显示，核心靶点有JUN、MMP9、BCL2、IL-6、AKT1等，核心靶点可通过调控细胞存活、凋亡、DNA损伤修复及肿瘤微环境等过程影响乳腺癌的放疗敏感性。其中，AKT1作为PI3K/AKT信号通路的重要组成部分，是维持肿瘤细胞存活与增殖的关键调控因子。有研究发现，特异性敲除AKT1可使三阴性乳腺癌细胞克隆形成能力增强、放疗敏感性降低，且泛AKT抑制剂Ipatasertib可通过抑制AKT信号、阻断DNA损伤修复及细胞存活等过程，提高三阴性乳腺癌脑转移细胞对放疗的敏感性[22-23]。此外，抑制抗凋亡蛋白BCL2的表达能够促进乳腺癌细胞凋亡，从而增强放疗效果[24]。另一方面，IL-6可激活STAT3信号通路诱导放疗抵抗，采用中和抗体阻断IL-6信号后可显著提高乳腺癌细胞的放疗敏感性[25]。MMP9高表达与乳腺癌较高的肿瘤分期及淋巴结转移密切相关，放疗后MMP9表达进一步升高，而抑制MMP9活性可与放疗产生协同作用，提高放疗效果[26]。此外，c-JUN异常高表达可通过调控PI3K/AKT/mTOR相关信号及自噬过程参与肿瘤放疗抵抗，其抑制可降低肿瘤细胞增殖并增强放疗敏感性[27]。

GO功能富集分析结果显示，复方丹参片对乳腺癌放疗增敏作用的生物功能涉及DNA修复、基因表达的正调控、凋亡过程等，同时也可能参与酶、ATP结合和DNA损伤感应活性等分子功能。KEGG通路分析显示，复方丹参片对乳腺癌放疗增敏的作用涉及多条通路，包括PI3K/AKT信号通路、细胞衰老等。研究显示，PI3K/AKT/mTOR信号通路在约70%的乳腺癌中可被检测到异常改变，该通路的持续激活可促进细胞增殖并抑制细胞凋亡[28]。此外，PI3K/AKT/mTOR通路的异常激活与乳腺癌放疗抵抗密切相关，而抑制该通路能够逆转放疗抵抗，导致细胞活力降低、凋亡增加及DNA损伤修复能力受损，从而提高乳腺癌细胞对放疗的敏感性[29]。细胞衰老会激活p16、p21等细胞周期依赖性激酶抑制剂，可阻断细胞周期，使肿瘤细胞无法修复损伤而死亡，并且衰老相关的DNA损伤应答通路、线粒体功能障碍等也会降低肿瘤细胞对放疗诱导DNA损伤的修复效率，从而增加细胞对放疗的敏感性。

分子对接结果以结合能表示，结合能低于-5.0 Kcal/mol时，表明化合物与靶点之间具有较好的结合潜力，对接结合能越低，表明蛋白与配体之间结合越稳定，亲和力越强[30]。本研究结果显示，复方丹参片主要活性成分与核心靶点之间均表现出较好的结合能力，其中槲皮素与MMP9的结合能最低，提示二者之间可能具有较强的结合稳定性和较高的相互作用潜力，进一步支持了复方丹参片活性成分与核心靶点之间潜在的作用关系。结合网络药理学分析结果推断，复方丹参片可能通过调控JUN、MMP9、BCL2、IL-6、AKT1等核心靶点，并影响PI3K/AKT信号通路、细胞衰老等生物学过程，进而发挥乳腺癌放疗增敏作用。

综上，复方丹参片可通过多靶点、多通路来发挥乳腺癌的放疗增敏作用。然而本研究主要依赖于公共数据库和计算模型进行靶点筛选及通路富集分析，缺乏系统的体外细胞实验及体内动物实验验证；同时，未通过药代动力学方法考察药物活性成分在体内的吸收、分布、代谢及排泄等过程，后续研究将结合体内外实验与多组学技术对上述分析结果进行系统验证和深入机制探讨。

[参考文献]

[1] Sun K, Zhang B, Lei S, et al. Incidence, mortality, and disability-adjusted life years of female breast cancer in China, 2022[J]. Chin

Med J (Engl), 2024, 137 (20): 2429-2436. doi: 10.1097/CM9.0000000000003278.

[2] Hu X, Lv J, Qin C, et al. Global and China burden of hormone-related cancers and risk factors, 1990-2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021[J]. BMC Public Health, 2025, 25(1): 1566. doi: 10.1186/s12889-025-22768-3.

[3] Wu Y, Song Y, Wang R, et al. Molecular mechanisms of tumor resistance to radiotherapy[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 96. doi: 10.1186/s12943-023-01801-2.

[4] Canha-borges A, Nunes B, Quintas ST, et al. Emerging mechanisms of triple-negative breast cancer radioresistance: interplay between cancer cell mechanisms and the tumor immune microenvironment[J]. Cancer Treat Rev, 2025, 140: 103026. doi: 10.1016/j.ctrv.2025.103026.

[5] Zhao X, Luo T, Qiu Y, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine overcoming of radiotherapy resistance in breast cancer[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1388750. doi: 10.3389/fonc.2024.1388750.

[6] Jin Z, Chenghao Y, Cheng P. Anticancer effect of tanshinones on female breast cancer and gynecological cancer[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 824531. doi: 10.3389/fphar.2021.824531.

[7] Song Q, Yang L, Han Z, et al. Tanshinone IIA inhibits epithelial-to-mesenchymal transition through hindering beta-arrestin1 mediated beta-catenin signaling pathway in colorectal cancer[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 586616. doi: 10.3389/fphar.2020.586616.

[8] Qin H, Wang X, Yang B, et al. Notoginsenoside R1 attenuates breast cancer progression by targeting CCND2 and YBX3[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(5): 546-554. doi: 10.1097/CM9.0000000000001328.

[9] 夏 晶,陈 行,陈建明,等. 冰片辅助胶质瘤治疗的临床前研究进展[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(4): 202-206. doi: 10.12206/j.issn.2097-2024.202203126.

[10] Qin H, Yuan Y, Yuan M, et al. Tanshinone IIA ameliorates cisplatin-induced toxicology and cisplatin resistance via regulating SLC7A11 expression[J]. Environ Toxicol, 2024, 39(3): 1429-1441. doi: 10.1002/tox.24049.

[11] 成植温,王 滨,宫凯凯,等. 丹参酮ⅡA通过干预PSMD14表达影响结直肠癌细胞放疗敏感性的机制研究[J]. 中药材, 2024, 47(5): 1253-1259. doi: 10.13863/j.issn1001-4454.2024.05.031.

[12] 周涛琪,陈 俊,周 欣,等. 基于HSP70信号通路探究三七总皂苷对宫颈癌MPO活性及放疗敏感性的作用机制[J]. 中华全科医学, 2022, 20(4): 565-569. doi: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002401.

[13] 梁启廉,陈小东,李小英,等. PPF方案辅加复方丹参滴丸对中晚期食管癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2005, 20(1): 78-80. doi: 10.3969/j.issn.1001-5930.2005.01.024.

[14] 方 杰. 丹参素对乳腺癌MCF细胞株的作用[J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(3): 168-169. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2003.03.028.

[15] Zhang X, Huang Y, Song H, et al. Inhibition of growth and lung metastasis of breast cancer by tumor-homing triple-bioresponsive nanotherapeutics[J]. J Control Release, 2020, 328: 454-469. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.08.066.

[16] Chen WJ, Tsai JH, Hsu L, et al. Quercetin blocks the aggressive phenotype of triple-negative breast cancer by inhibiting IGF1/IGF1R-mediated EMT program[J]. J Food Drug Anal, 2021, 29(1): 98-112. doi: 10.38212/2224-6614.3090.

[17] Wu Z, Qiu K, Gai Y, et al. Quercetin: a natural ally in combating breast cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 9155-9177. doi: 10.2147/IJN.S518174.

[18] 胥柏宇,宋立强,刘 娜,等. 槲皮素对乳腺癌细胞的影响及作用机制实验研究[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(8): 1031-1034. doi: 10.3969/j.issn.1000-7377.2024.08.005.

[19] Li XH, Duan ZH, Yue JJ, et al. Bornyl acetate extracted from Sharen inhibits proliferation, invasion and induces apoptosis by suppressing phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B signaling in colorectal cancer[J]. J Tradit Chin Med, 2023, 43(6): 1081-1091. doi: 10.19852/j.cnki.jtcm.20231018.002.

[20] Gou X, Bai H, Liu L, et al. Asiatic acid interferes with invasion and proliferation of breast cancer cells by inhibiting WAVE3 activation through PI3K/AKT signaling pathway[J]. Biomed Res Int, 2020: 1874387. doi: 10.1155/2020/1874387.

[21] Chen R, Zhang W, Zhang M, et al. Asiatic acid in anticancer effects: emerging roles and mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1545654. doi: 10.3389/fphar.2025.1545654.

[22] George B, Gui B, Raguraman R, et al. AKT1 transcriptomic landscape in breast cancer cells[J]. Cells, 2022, 11(15): 2290. doi: 10.3390/cells11152290.

[23] Kempska J, Oliveira-ferrer L, Grottke A, et al. Impact of AKT1 on cell invasion and radiosensitivity in a triple negative breast cancer cell line developing brain metastasis[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1129682. doi: 10.3389/fonc.2023.1129682.

[24] Zhu J, Ye Q, Chang L, et al. Upregulation of miR-195 enhances the radiosensitivity of breast cancer cells through the inhibition of BCL-2[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(6): 9142-9148.

[25] Guo Z, Zhang H, Fu Y, et al. Cancer-associated fibroblasts induce growth and radioresistance of breast cancer cells through paracrine IL-6[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 6. doi: 10.1038/s41420-023-01306-3.

[26] Jiang H, Li H. Prognostic values of tumoral MMP2 and MMP9 overexpression in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 149. doi: 10.1186/s12885-021-07860-2.

[27] Sun Y, Chen K, Lin G, et al. Silencing c-Jun inhibits autophagy and abrogates radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(13): 1085. doi: 10.21037/atm-21-2563.

[28] Zhang H, Jiang R, Zhu J, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway: an important driver and therapeutic target in triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer, 2024, 31(4): 539-551. doi: 10.1007/s12282-024-01567-5.

[29] Lei C, Li S, Fan Y, et al. LncRNA DUXAP8 induces breast cancer radioresistance by modulating the PI3K/AKT/mTOR pathway and the EZH2-E-cadherin/RHOB pathway[J]. Cancer Biol Ther, 2022, 23(1): 1-13. doi: 10.1080/15384047.2022.2132008.

[30] Shi H, Dong C, Wang M, et al. Exploring the mechanism of Yizhi Tongmai decoction in the treatment of vascular dementia through network pharmacology and molecular docking[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(2): 164. doi: 10.21037/atm-20-8165.

(编辑:魏 源)