doi:10.11659/jjssx.04E026040

·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索柴胡疏肝散对乳腺癌的化学预防作用及机制

罗倩雯[1,2],陈 竹[1],林 红[1],涂 钰[1],王平汉[1],颜晓燕[2],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）

[摘 要] **目的** 基于网络药理学与分子对接技术探讨柴胡疏肝散在乳腺癌中的化学预防作用及分子机制。**方法** 通过TCMSP数据库获取柴胡疏肝散的活性成分及其潜在靶点,并从GeneCards数据库收集乳腺癌化学预防相关靶点;利用Venn图取交集后,进行网络拓扑分析以及GO功能富集分析与KEGG通路富集分析,以筛选核心靶点与通路。运用分子对接验证柴胡疏肝散中关键活性成分与核心靶点的相互作用关系。通过UALCAN及HPA数据库探究核心靶点在人正常乳腺组织与浸润性乳腺癌组织中的表达差异,评估其临床价值。**结果** 柴胡疏肝散在乳腺癌化学预防作用中的潜在靶点主要包括TP53、AKT1、IL6、STAT3、EGFR、JUN、IL1B、BCL2、TNF、CASP3和MYC。富集分析显示,这些靶点显著富集于有丝分裂细胞周期调控、肿瘤坏死因子产生的正调控,以及Wnt、Rap1、磷脂酶D等关键通路。分子对接表明,柴胡疏肝散中关键活性成分(槲皮素、山柰酚、柚皮素、异鼠李素和木犀草素)与核心靶点(PTGS2、ESR1、HSP90AA1、AR和PPARG)之间的结合能均低于-5 kcal/mol,具有较强的结合能力。通过UALCAN平台和HPA数据库进一步分析发现,ESR1和HSP90AA1在浸润性乳腺癌组织中表达显著上调($P<0.05$)。**结论** 柴胡疏肝散可能通过调控ESR1、HSP90AA1等多靶点,协同作用于Wnt、Rap1及磷脂酶D等多条信号通路,进而对乳腺癌发挥化学预防作用。

[关键词] 柴胡疏肝散;乳腺癌;网络药理学;分子对接;化学预防
[中图分类号] R932 [文献标志码] A [收稿日期] 2026-04-08

Exploring the chemopreventive effect and mechanism of Chaihu Shugan San on breast cancer based on network pharmacology and molecular docking technology

LUO Qian-wen[1,2], CHEN Zhu[1], LIN Hong[1], TU Yu[1], WANG Ping-han[1], YAN Xiao-yan[2], LONG Fang-yi[1] (1. Center of Maternal and Child Medicine 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)

Abstract: Objective To explore the chemopreventive effect and molecular mechanism of Chaihu Shugan San on breast cancer based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The active components of Chaihu Shugan San and their potential targets were retrieved from the TCMSP database, while breast cancer chemoprevention-related targets were collected from the GeneCards database. After obtaining the intersection using a Venn diagram, network topology analysis, GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed to screen the core targets and pathways. Molecular docking was employed to validate the interactions between key active ingredients of Chaihu Shugan San and the core targets. The UALCAN and HPA databases were utilized to investigate the differential expression of the core targets between normal human breast tissues and invasive breast cancer tissues, thereby evaluating their clinical value. **Result** The potential targets of Chaihu Shugan San in the chemoprevention of breast cancer mainly included TP53, AKT1, IL6, STAT3, EGFR, JUN, IL1B, BCL2, TNF, CASP3, and MYC. Enrichment analysis showed that these targets were significantly enriched in the regulation of mitotic cell cycle, positive regulation of tumor necrosis factor production, and key pathways such as Wnt, Rap1, and phospholipase D. Molecular docking demonstrated that the binding energies between key active ingredients of Chaihu Shugan San (quercetin, kaempferol, naringenin, isorhamnetin, and luteolin) and the core targets (PTGS2, ESR1, HSP90AA1, AR, and PPARG) were all below -5 kcal/mol, indicating strong binding affinity. Further analysis using UALCAN platform and HPA database revealed that the expression of ESR1 and HSP90AA1 was significantly upregulated in invasive breast cancer tissues ($P<0.05$). **Conclusion** Chaihu Shugan San may exert its chemopreventive effects against breast cancer by regulating multiple targets such as ESR1 and HSP90AA1, and by synergistically acting on multiple signaling pathways including Wnt, Rap1, and phospholipase D.

Keywords: Chaihu Shugan San; breast cancer; network pharmacology; molecular docking; chemoprevention

[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);四川省卫健委青年苗圃项目(24QNMP080);四川省中医药管理局面上项目(2024MS528)

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

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤,其病死率居所有癌症的第4位。据统计,2022年全球新确诊乳腺癌约230万例,占女性新发癌症总数的23.8%;同年因乳腺癌死亡的病例约66万,占女性癌症死亡总数的15.4%[1]。近年来,乳腺癌的药物治疗、放疗及新辅助免疫治疗等取得了显著进展,患者生存率明显提高,但伴随而来的安全性风险也日益凸显:靶向药物可能引发多种副作用,放疗存在心脏毒性风险,免疫治疗则可能诱发免疫相关不良事件[2-4]。这些问题共同制约着患者的生存质量与长期治疗依从性。化学预防作为降低乳腺癌发生风险的重要策略,日益受到重视。该概念最早于1976年由Sporn[5]提出,其利用天然或合成的化学物质来预防、抑制或逆转癌症的发生与发展,从而降低癌症发生率和病死率,为乳腺癌的治疗提供了新的思路与方向。

中医学将乳腺癌称为“乳岩”,认为情志内伤所致肝气郁结是核心病机,可引发气滞、痰凝、血瘀互结于乳络。经典方剂柴胡疏肝散具有疏肝解郁、行气止痛的功效,恰是针对上述病机的核心治疗思路[6-7]。在乳腺癌的中医治疗中,若患者证属肝郁气滞、痰瘀互结,可将柴胡疏肝散作为治疗主方[8]。此外,在化疗方案中,该方也常作为辅助手段与化疗药物联合应用,以期达到协同增效的目的[9],但其具体作用机制尚未完全阐明。因此,本研究整合网络药理学、分子对接与生物信息学方法,旨在系统筛选柴胡疏肝散在乳腺癌化学预防中的核心靶点与通路,并深入探讨其潜在的作用机制。

1 材料与方法

1.1 柴胡疏肝散相关靶点筛选

通过TCMSP数据库(https://tcmsp-e.com/tcmsp.php)检索柴胡疏肝散全方七味药材(柴胡、陈皮、甘草、白芍、川芎、香附、枳壳)的化学成分,并依据口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%和药物相似性(drug-likeness, DL)≥0.18的标准筛选潜在活性成分。借助UniProt数据库(https://www.uniprot.org/)对活性成分对应的靶点进行标准化处理,合并去重后得到柴胡疏肝散的活性成分作用靶点。

1.2 乳腺癌化学预防相关靶点筛选

通过GeneCards数据库(https://www.genecards.org/),以“Breast cancer chemoprevention”为关键词系统检索疾病相关靶点。为筛选出高关联度的靶点,以所有靶点相关性评分(relevance score, RS)的中位数作为阈值,仅保留评分高于该阈值的靶点用于后续分析。

1.3 柴胡疏肝散-乳腺癌化学预防蛋白互作(protein-protein interactions, PPI)网络构建

利用微生信在线平台(https://www.bioinformatics.com.cn/),将柴胡疏肝散的靶点与乳腺癌化学预防相关靶点进行交集分析,并绘制Venn图。将交集靶点导入STRING12.0数据库(https://cn.string-db.org/)构建PPI网络模型,设置物种为Homo sapiens,置信度阈值为0.7,并隐藏未连接的节点。使用Cytoscape 3.10.0软件对PPI网络进行可视化,并借助cytoHubba插件,综合Degree、Betweenness、Closeness及MCC四种算法分别提取前20的靶点,将其映射至Venn图中,交集为核心候选靶点。

1.4 GO功能富集分析与KEGG通路富集分析

将药物与疾病的交集靶点导入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,以$P<0.05$为筛选条件。随后利用微生信在线平台对富集结果进行可视化,绘制GO条目和KEGG通路富集图。

1.5 “药物-成分-靶点-疾病”网络图的构建

运用Cytoscape构建柴胡疏肝散与乳腺癌化学预防的“药物-成分-靶点-疾病”网络图。利用软件内置的网络分析工具计算节点拓扑参数,识别出网络中的核心靶点及发挥药效的关键活性成分。

1.6 分子对接验证

基于“药物-成分-靶点-疾病”网络图,选取Degree排名前5的靶点及化合物进行分子对接验证。从PubChem数据库(https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)下载化合物3D结构,从PDB数据库(https://www.rcsb.org/)获取靶点蛋白结构,使用Chem3D软件对活性成分进行能量最小化处理,利用PyMOL软件去除靶蛋白的水分子和配体,通过CB-DOCK2(https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/php/index.php)进行分子对接。最后,采用PyMOL软件对对接结果进行可视化呈现与分析。

1.7 临床意义评价

利用UALCAN在线平台(https://ualcan.path.uab.edu/index.html),检测核心靶点在人正常乳腺组织与浸润性乳腺癌组织中的mRNA表达水平。然后,基于HPA数据库(http://www.proteinatlas.org)提供的免疫组织化学数据,系统分析相应靶点蛋白在人正常乳腺组织与浸润性乳腺癌组织中的表达特征与空间分布规律。

2 结果

2.1 柴胡疏肝散活性成分靶点

通过TCMSP数据库检索柴胡疏肝散全方七味药

材,结果显示:柴胡17个活性成分,190个靶点;陈皮5个活性成分,67个靶点;甘草93个活性成分,229个靶点;白芍13个活性成分,90个靶点;川芎7个活性成分,30个靶点;香附19个活性成分,222个靶点;枳壳5个活性成分,88个靶点。合并去重后,得到141个独特化合物,根据OB值排序,前10的活性成分见表1。整合靶点去重后,获得263个药物靶点。

2.2 乳腺癌化学预防相关靶点的获取

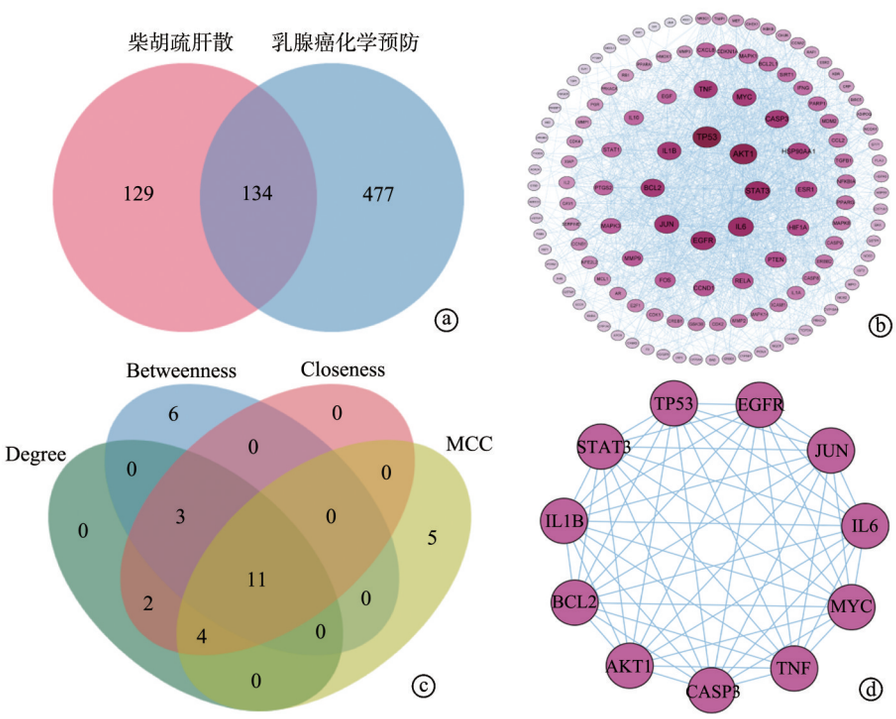
从GeneCards数据库中获取与疾病相关的靶点,以所有靶点RS值的中位数(21.00)作为临界值进行筛选,最终得到611个高相关性靶点。

2.3 PPI网络的构建

将263个药物靶点与611个疾病靶点取交集,得到134个交集靶点(图1a),作为柴胡疏肝散预防乳腺癌的潜在作用靶点。基于STRING数据库构建PPI网络,经Cytoscape可视化后获得包含131个节点和1 493条边的网络图(图1b)。进一步提取Degree、Betweenness、Closeness和MCC四种算法排名前20的靶点,并将其映射到Venn图(图1c);取交集后确定核心靶点(图1d),见表2。

表1 柴胡疏肝散的主要成分

MOL ID	活性成分	OB(%)	DL	中药来源
MOL002311	Glycyrol	90.78	0.67	甘草
MOL001918	Paeoniflorgenone	87.59	0.37	白芍
MOL005815	Citromitin	86.90	0.51	陈皮
MOL004990	7,2′,4′-trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin	83.71	0.27	甘草
MOL004904	Licopyranocoumarin	80.36	0.65	甘草
MOL004891	Shinpterocarpin	80.30	0.73	甘草
MOL004644	Sainfuran	79.91	0.23	柴胡
MOL004068	Rosenonolactone	79.84	0.37	香附
MOL005017	Phaseol	78.77	0.58	甘草
MOL004841	Licochalcone B	76.76	0.19	甘草



a:柴胡疏肝散与乳腺癌化学预防交集靶点的Venn图;b:交集靶点的PPI网络图;c:四种算法筛选前20名靶点的Venn图;d:11个核心靶点图

图1 交集靶点PPI网络构建及核心候选靶点识别

表2 核心靶点拓扑参数分析

序号	靶点	Degree	Betweenness	Closeness
1	TP53	77	0.085 9	0.680 6
2	AKT1	72	0.080 1	0.670 1
3	IL6	64	0.055 8	0.640 4
4	STAT3	64	0.031 2	0.631 1
5	EGFR	62	0.043 7	0.637 3
6	JUN	60	0.031 1	0.634 1
7	IL1B	57	0.030 1	0.607 5
8	BCL2	57	0.029 7	0.607 5
9	TNF	56	0.028 3	0.607 5
10	CASP3	56	0.019 5	0.588 2
11	MYC	56	0.030 3	0.601 9

2.4 GO功能富集分析和KEGG通路富集分析

对上述交集靶点进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。以$P<0.05$为显著性标准,分别选取生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cell component, CC)和分子功能(molecular function, MF)中P值排名前10的条目绘制GO功能富集图(图2),其中BP主要涉及有丝分裂细胞周期的调控、肿瘤坏死因子产生的正调节和细胞对地塞米松刺激的反应等;CC主要集中在内质网腔、顶端细胞膜和内质网膜等部

位;MF主要与无序域特异性结合、双链DNA结合和蛋白磷酸酶2A结合等有关。KEGG通路富集分析显示,上述交集靶点共富集信号通路41条(P<0.05),包括Wnt、Rap1、磷脂酶D等,选取前20条绘制气泡图(图3)。

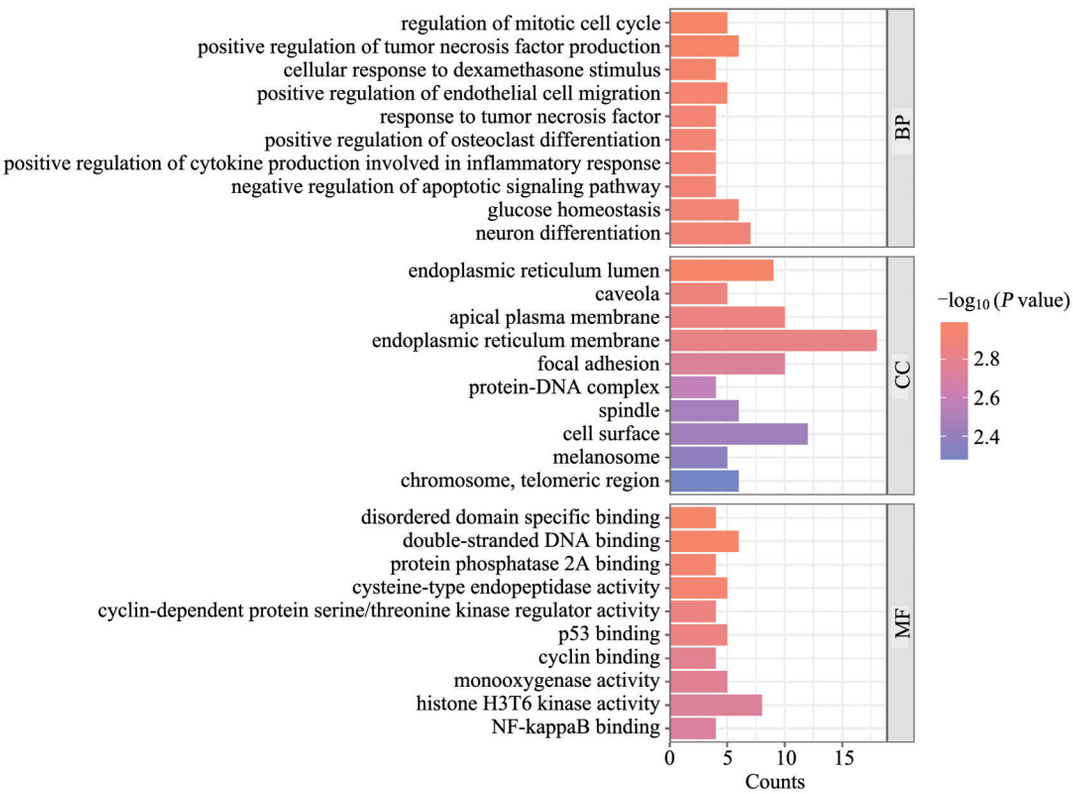


图2 GO功能富集分析图

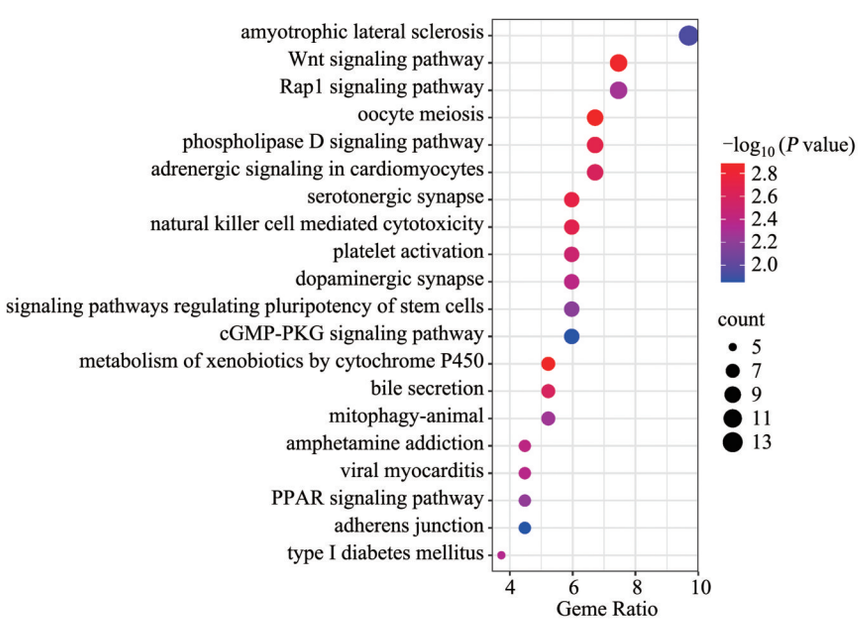
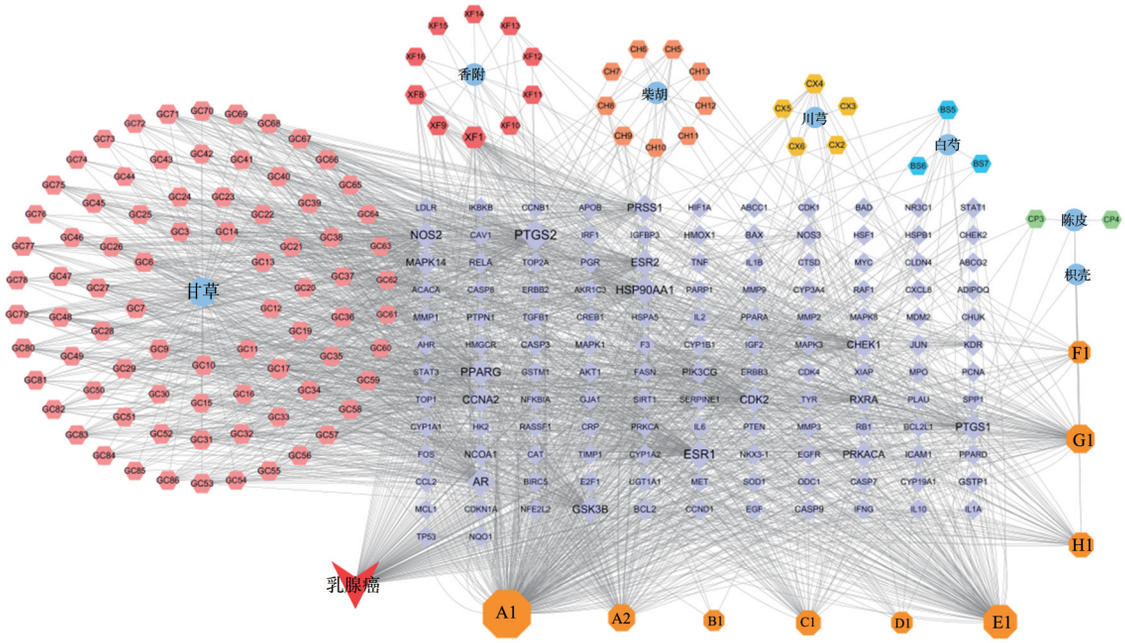


图3 KEGG通路富集分析气泡图

2.5 “药物-成分-靶点-疾病”网络图的构建

将药物潜在活性成分及其对应靶点基因导入Cytoscape软件,构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图(图4)。多种中药共有的活性成分见表3,根据Degree排名前5的活性成分和核心靶点见表4。



圆形:柴胡疏肝散的组成药物;六边形:各药物筛选出的有效成分;八边形:多种中药共有的活性成分;菱形:柴胡疏肝散在乳腺癌化学预防中的靶点基因;“V”形:疾病

图4　“药物-成分-靶点-疾病”网络图

表3　多种中药共有的活性成分

MOL ID	成分	中药来源	备注
MOL000098	槲皮素	柴胡、甘草、香附	A1
MOL000211	白桦脂酸	甘草、白芍	B1
MOL000354	异鼠李素	柴胡、甘草、香附	A2
MOL000358	β-谷甾醇	白芍、香附、枳壳	C1
MOL000359	谷甾醇	陈皮、甘草、白芍、川芎、香附	D1
MOL000422	山柰酚	柴胡、甘草、白芍、香附	E1
MOL000449	豆甾醇	柴胡、香附	F1
MOL004328	柚皮素	甘草、陈皮、枳壳	G1
MOL005828	川陈皮素	陈皮、枳壳	H1

表4　Degree排名前5的活性成分和核心靶点

序号	活性成分		核心靶点	
	名称	Degree	名称	Degree
1	槲皮素	288	PTGS2	114
2	山柰酚	136	ESR1	89
3	柚皮素	81	HSP90AA1	85
4	异鼠李素	66	AR	80
5	木犀草素	46	PPARG	76

2.6　分子对接验证

根据“药物-成分-靶点-疾病”网络分析,选取Degree排名前5的活性成分(槲皮素、山柰酚、柚皮素、异鼠李素和木犀草素)与核心靶点(PTGS2、ESR1、HSP90AA1、AR和PPARG)开展分子对接验证,所有配体-受体复合物的结合能均低于-5.0 kcal/mol,其中山柰酚与PTGS2的结合能最低,提示柴胡疏肝散中的活性成分与靶蛋白之间具有良好的结合稳定性与活性,见表5、图5。以上结果表明,柴胡疏肝散的关键活性成分与乳腺癌化学预防相关的核心靶点之间具有较强的结合潜力。

表5　化合物与靶点分子对接的结合能(kcal/mol)

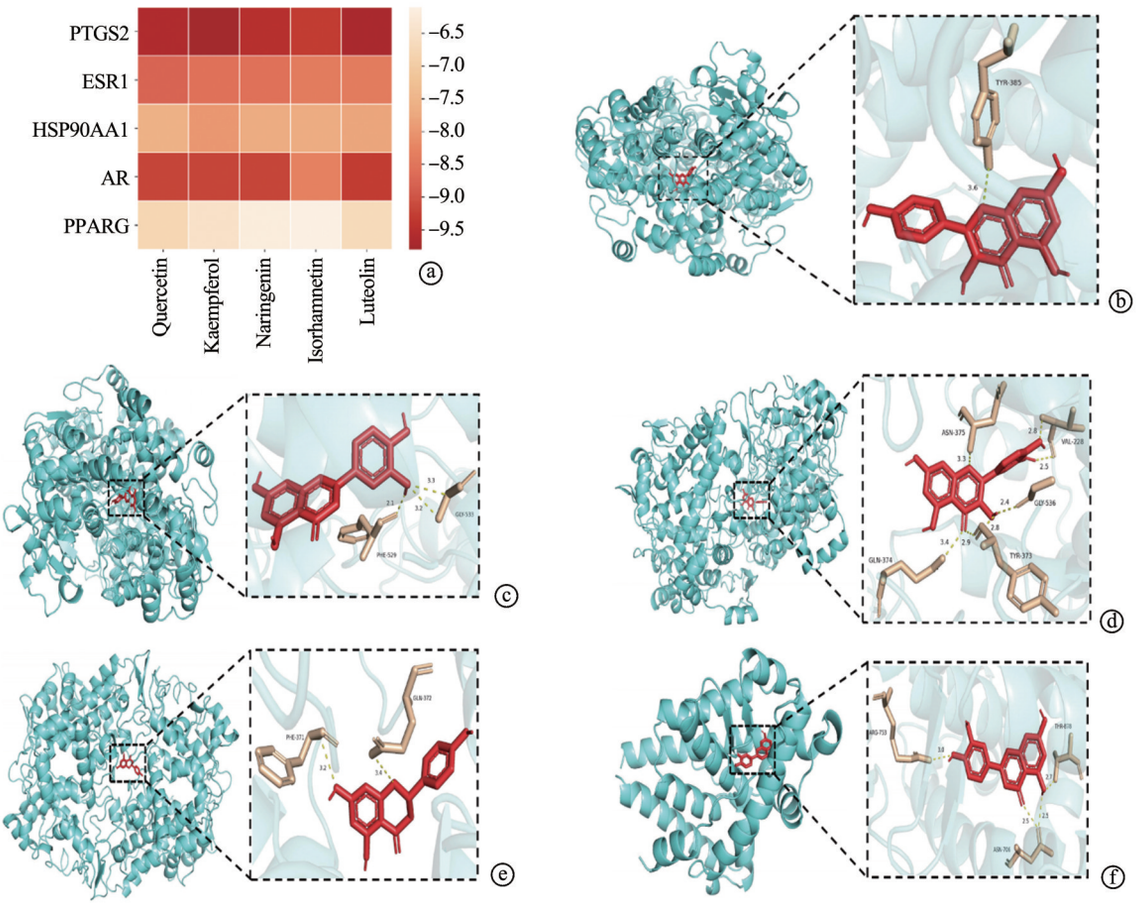
化合物	PTGS2	ESR1	HSP90AA1	AR	PPARG
槲皮素	-9.6	-8.8	-7.6	-9.2	-6.8
山柰酚	-9.8	-8.6	-8.0	-9.2	-6.5
柚皮素	-9.5	-8.6	-7.7	-9.2	-6.2
异鼠李素	-9.3	-8.4	-7.7	-8.3	-6.1
木犀草素	-9.7	-8.4	-7.8	-9.3	-6.7

2.7　核心靶点验证

为解析核心靶点在乳腺癌中的功能与临床意义,通过UALCAN在线平台进行分析显示,与人正常乳腺组织比较,浸润性乳腺癌组织中ESR1与HSP90AA1的mRNA表达水平显著上升,而PTGS2、AR和PPARG的mRNA表达水平则明显下降($P<0.05$),见图6a。进一步通过HPA数据库的免疫组化结果评估蛋白表达,发现ESR1和HSP90AA1蛋白在浸润性乳腺癌组织中的表达水平显著高于人正常乳腺组织(图6b),提示二者可能在乳腺癌发生发展中起关键作用。

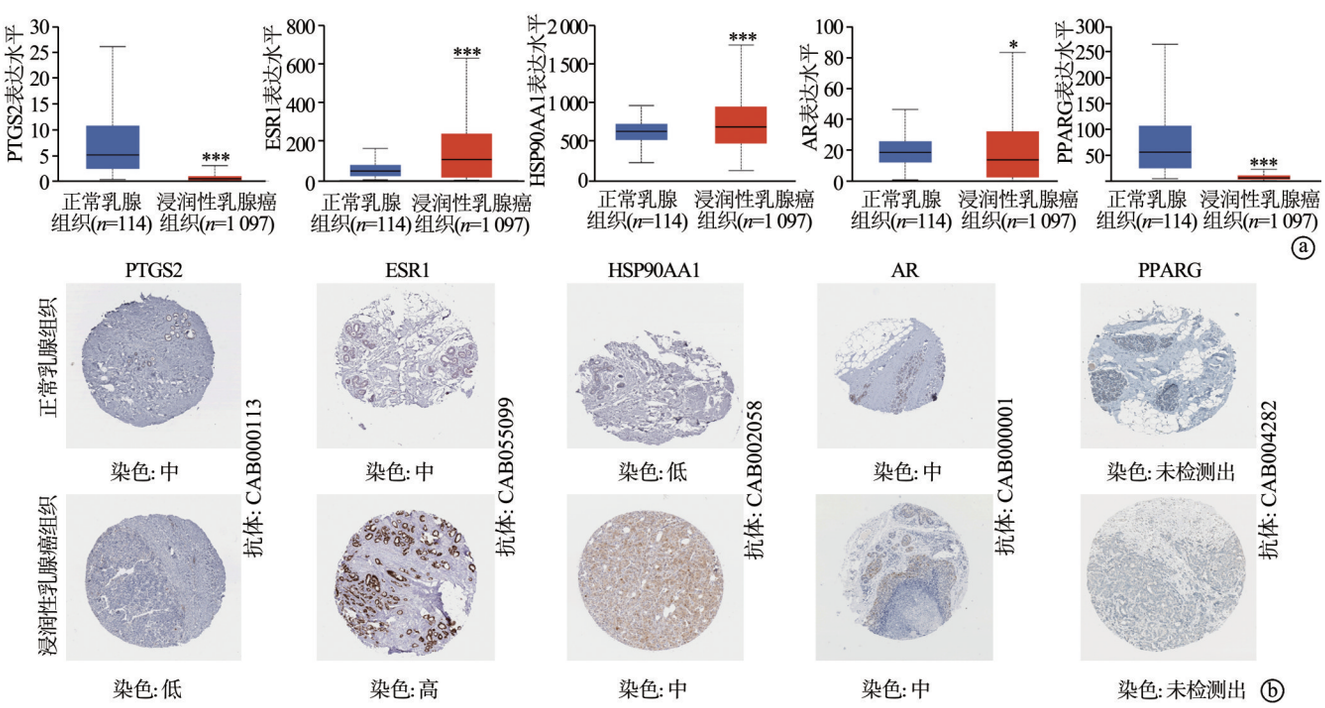
3　讨论

基于“疏肝解郁”理论,柴胡疏肝散可通过调控鞘脂与甘油磷脂代谢,进而抑制肿瘤生长并改善抑郁样行为[10]。另有研究显示,柴胡疏肝散还可降低宫颈癌细胞系中血小板衍生生长因子基因的表达水平,削弱肿瘤细胞的增殖能力与耐药性,发挥抗宫颈癌作用[11]。既往研究表明,柴胡疏肝散可通过抑制白细胞介



a:分子对接结合能热图;b:PTGS2-Kaempferol;c:PTGS2-Luteolin;d:PTGS2-Quercetin;e: PTGS2-Naringenin;f:AR-Luteolin

图5 部分分子对接结果图



a:UALCAN在线平台中人正常乳腺组织和浸润性乳腺癌组织核心靶点mRNA水平;b:HPA数据库中人正常乳腺组织和浸润性乳腺癌组织中各蛋白表达的IHC染色图 *:与正常乳腺组织比较,$P<0.05$;***:与正常乳腺组织比较,$P<0.001$

图6 UALCAN、HPA数据库中5个核心靶点的mRNA和蛋白表达

素-17/核因子-κB信号通路、调节小胶质细胞极化表型,并减轻神经炎症反应,从而改善乳腺癌相关抑郁,并展现出抗肿瘤潜力[12]。因此,柴胡疏肝散可能通过调控炎症信号通路、脂质代谢及细胞增殖与凋亡等途径,为乳腺癌的化学预防提供多靶点的干预策略。

本研究探讨了柴胡疏肝散在乳腺癌化学预防中的作用机制。首先,基于TCMSP数据库收集到263个柴胡疏肝散相关靶点;同时,通过GeneCards数据库获取了611个与乳腺癌化学预防相关的疾病靶点;二者取交集后,共得到134个交集靶点;随后,对这些交集基因进行了PPI网络构建以及GO功能、KEGG通路富集分析,系统揭示了柴胡疏肝散预防乳腺癌的潜在分子机制。基于"药物-成分-靶点-疾病"网络分析显示,柴胡疏肝散在化学预防乳腺癌中的核心靶点包括PTGS2、ESR1、HSP90AA1、AR和PPARG,这些靶点在乳腺癌的发生发展中具有关键调控作用。PTGS2基因所编码的环氧合酶-2过表达可促进前列腺素水平上升,进而诱发乳腺癌相关表型,故抑制PTGS2已成为当前乳腺癌综合治疗的研究热点之一[13]。ESR1的突变不仅与转移性乳腺癌密切相关,也与内分泌治疗耐药性的产生显著相关[14]。HSP90AA1在乳腺癌患者血浆中呈高表达,且其表达水平与肿瘤分期及患者预后相关,是乳腺癌潜在的诊断与预后生物标志物[15]。AR在乳腺癌中兼具预后标志物与治疗靶点的双重价值,其表达水平与患者总生存期及无病生存期的改善相关[16]。PPARG可通过调控脂肪细胞基因表达及肿瘤免疫微环境,发挥抗炎及抗肿瘤作用[17]。因此,上述靶点可以作为肿瘤发展预测和预后评估的生物标志物以及药物治疗的关键靶点,为阐释柴胡疏肝散化学预防乳腺癌的分子机制提供了基础。

本研究通过KEGG通路富集分析显示,柴胡疏肝散在乳腺癌化学预防中的核心机制涉及对Wnt、Rap1、PLD、cGMP-PKG及PPAR等信号通路的调控。其中,Wnt信号通路在乳腺癌增殖与转移过程中发挥关键作用,目前已开发出多种Wnt抑制剂,显示出良好的抗癌潜力[18]。Rap1信号通路同样参与调控乳腺癌细胞的侵袭与转移[19]。PLD在乳腺癌中过表达可增强细胞侵袭能力[20]。cGMP-PKG信号通路则与转移性乳腺癌细胞的代谢密切相关[21]。值得注意的是,PPAR信号通路活性升高可能有助于抗肿瘤免疫微环境及微生物微环境的形成,但其活性增强亦与三阴性乳腺癌细胞对常用化疗药物的耐药性相关[22]。

综上,本研究基于网络药理学方法,探究了柴胡疏肝散预防乳腺癌的关键成分、靶点及通路,并借助分子对接技术进行了验证。柴胡疏肝散可通过协同调控多条信号通路,对乳腺癌实现多维度干预,这为逆转肿瘤耐药、提升治疗效果及改善患者预后提供了潜在策略。本研究不仅为阐明中药逆转肿瘤发生奠定了理论基础,也为后续实验研究提供了关键切入点,从而为乳腺癌的化学预防策略提供了新的科学依据。

[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] Bianchini G, Fabi A, Guarneri V, et al. Management of trastuzumab deruxtecan-related adverse events in breast cancer: Italian expert panel recommendations[J]. Future Oncol, 2025, 21(20): 2565-2573. doi: 10.1080/14796694.2025.2535171.

[3] Mezzanotte-Sharpe J, Hsu CY, Choi D, et al. Adverse events in patients treated with neoadjuvant chemo/immunotherapy for triple negative breast cancer: results from seven academic medical centers[J]. Breast Cancer Res Treat, 2025, 213(1): 71-80. doi: 10.1007/s10549-025-07758-8.

[4] 徐晓飞,张丽霞,代贺阳,等. 整体纵向应变评估乳腺癌放疗所致心脏毒性的价值:系统综述和meta分析[J]. 中国癌症杂志,2022,32(10):971-978. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.10.005.

[5] Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period[J]. Cancer Res, 1976, 36(7 PT 2): 2699-2702.

[6] 胡文静,王建涛,马 惠,等. 柴胡疏肝散治疗失眠的研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(15): 5690-5698. doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.15.033.

[7] 王利勤,唐晓玲,郭 健,等. 探析柴胡疏肝散加减治疗乳腺癌的理论渊源[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(7): 111-112. doi: 10.13638/j.issn.1671-4040.2020.07.057.

[8] 李 艺,李 俊. 柴胡疏肝散在乳腺癌治疗中的应用体会[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(26): 5561. doi: 10.16281/j.cnki.jocml.2015.26.153.

[9] 赵 玲,高伟艳,顾爱丽,等. 柴胡疏肝散加减联合AC方案和紫杉醇治疗晚期乳腺癌患者的效果[J]. 中国民康医学,2023,35(12): 82-84. doi: 10.3969/j.issn.1672-0369.2023.12.025.

[10] Li W, Zhou R, Zheng J, et al. Chaihu-Shugan-San ameliorates tumor growth in prostate cancer promoted by depression via modulating sphingolipid and glycerinphospholipid metabolism [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1011450. doi: 10.3389/fphar.2022.1011450.

[11] Xu JF, Zhu L, Jiao YN, et al. The effect of Chaihu-shugan-san on cytotoxicity induction and PDGF gene expression in cervical cancer cell line HeLa in the presence of paclitaxel+cisplatin[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2021, 67(3): 143-147. doi: 10.14715/cmb/2021.67.3.21.

[12] Qu Z, Li H, Qiang F, et al. Regulation of inflammation by Chaihu-Shugan-San: targeting the IL-17/ NF-κB pathway to combat breast cancer-related depression[J]. Phytomedicine, 2025, 143: 156836. doi: 10.1016/j.phymed.2025.156836.

[13] Sahu A, Raza K, Pradhan D, et al. Cyclooxygenase-2 as a therapeutic target against human breast cancer: a comprehensive review[J]. WIREs Mech Dis, 2023, 15(3): e1596. doi: 10.1002/wsbm.1596.