

论 著

(药学研究)

基于生物信息技术分析人参皂苷防治乳腺癌的作用机制

吴勤研, 蓝晓红, 吴 波, 魏 玮, 李薛梅, 初晓玲, 高 茗

【摘要】 目的 运用生物信息学技术探讨人参皂苷调控乳腺癌潜在的作用机制。**方法** 从基因表达数据库(GEO)获取与乳腺癌相关的基因芯片 GSE85871, 并用 GEO2R 在线分析软件分析该芯片数据集, 得到差异表达基因(DEGs)。分别运用 SangerBox 和 GraphPad Prism 8 图像处理软件对差异表达基因进行可视化处理。在 SRING 平台上构建蛋白互作(PPI)网络, 利用 Cytoscape 3.7 软件分析该网络, 获得核心基因。运用 DAVID 6.8 数据库对核心基因进行基因本体(GO)功能注释和京都基因百科全书(KEGG)通路富集。**结果** 从芯片数据集中筛选出 182 个差异基因, 其中上调基因有 110 个, 下调基因有 72 个。核心基因涉及 *VEGFA*, *BMP4*, *SPARC*, *PLG*, *ITGB2*, *TEK*, *SERP*, *INA1*, *SERPINB5* 和 *IGFBP7*。GO 生物过程包括细胞黏附、蛋白质磷酸化的正调控、细胞间信号转导、胶质细胞迁移和血管生成的负调控等; KEGG 信号通路包括细胞因子-细胞因子受体相互作用、阿米巴病、弓形体病和癌症中的微小 RNA 通路等。**结论** 人参皂苷通过多靶点、多条信号通路的共同作用, 发挥抗乳腺癌的药理作用。

【关键词】 生物信息技术; 人参皂苷; 乳腺癌; 作用机制

【中图分类号】 R285.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2022)03-0282-07

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.03.013

Analysis of the mechanism of action of ginsenosides in preventing and treating breast cancer based on bioinformatics technology

WU Qin-yan, LAN Xiao-hong, WU Bo, WEI Wei, LI Xue-mei, CHU Xiao-ling, GAO Ming

(Department of Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective Bioinformatics technology were used to explore the potential mechanism of ginsenosides in the treatment of breast cancer. **Methods** Gene chips of GSE85871 related to breast cancer was obtained from the Gene Expression Database (GEO), and the dataset of chips were analyzed by GEO2R online analysis software to obtain differentially expressed genes (DEGs). DEGs were visualized by image processing software of SangerBox and GraphPad Prism8. Network of protein-protein interaction (PPI) was constructed on the SRING platform, and the network was analyzed by Cytoscape 3.7 software to obtain the core genes. Database of DAVID 6.8 was used to obtain Gene Ontology (GO) functional annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes (KEGG) pathway enrichment of core genes. **Results** A total of 182 differential genes were screened from the microarray dataset, of which 110 were up-regulated and 72 were down-regulated. Core genes involved *VEGFA*, *BMP4*, *SPARC*, *PLG*, *ITGB2*, *TEK*, *SERP*, *INA1*, *SERPINB5* and *IGFBP7*. GO biological processes included cell adhesion, positive regulation of protein phosphorylation, intercellular signal transduction, glial cell migration and negative regulation of angiogenesis. KEGG signaling pathway included cytokine-cytokine receptor interactions, amoeba disease, toxoplasmosis, and microRNA pathways in cancer. **Conclusion** Ginsenoside plays an important role in anti-breast cancer through multi-target and multi-signal pathway.

【Key words】 bioinformatics technology; ginsenoside; breast cancer; mechanism

基金项目:江苏省药学会药学服务专项科研项目(H202003)

作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)药剂科(吴勤研、蓝晓红、吴 波、魏 玮、李薛梅、初晓玲、高 茗)

通信作者:高 茗, E-mail: njzygaoming@163.com

0 引言

乳腺癌是女性患者最常见的一种恶性肿瘤,国际的发病率在 11% 左右,而我国的乳腺癌发病率占女性患者的 16% 左右,在女性患者恶性肿瘤发病率占第一位,其发病率、致死率高,严重威胁女性健康^[1-2]。乳腺癌的发病风险是随着年龄增大而升高,但随着生活环境、作息习惯的改变,生活压力聚增,乳腺癌的发病年龄逐渐呈年轻化的趋势。现阶段治疗乳腺癌的方法有手术、化疗、放疗、内分泌治疗、靶向药物治疗和抗体药物偶联剂治疗等,但伴随恶心、呕吐、骨髓抑制、心血管系统障碍和耐药性增加等诸多不良反应^[3]。中药属于天然药物,相比合成药物而言,刺激性和毒副作用小,不少研究学者提出中医药充当辅助用药^[4]。人参是我国古老的中药材之一,具有补气生津、扶正祛邪、补脾益肺和安神益智等功效^[5-6]。现代药理研究表明人参可以增强记忆力^[7],提高免疫力^[8],抗衰老^[9]和抗肿瘤^[10-11]等药理作用。人参皂苷是人参的主要药效成分,由糖和苷元连接而成,常见的单体皂苷有 Rg1、Rb1、Rc、Re、Rd、Rf 和 Rg1 等等。现有文献报道了单一皂苷抗肿瘤效果,尚不能反映整体效果和毒副作用。笔者依托生物信息技术,比较人参皂苷组与空白对照组,获取差异表达基因,分析基因功能与代谢通路的作用机制,阐释人参皂苷防治乳腺癌的作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料 所用平台:基因表达数据库 GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>),蛋白质相互作用数据库 STRING (<https://string-db.org/>),用于注释、可视化和集成发现的数据库 DAVID 6.8 (<http://david-d.ncifcrf.gov/tools.jsp>);软件:生物医学数据分析盒子 SangerBox (<http://vip.sangerbox.com/home.html>),可视化分析软件 Cytoscape 3.7 (<https://cytoscape.org/>),图像处理软件 GraphPad Prism 8 (<https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>)。

1.2 方法

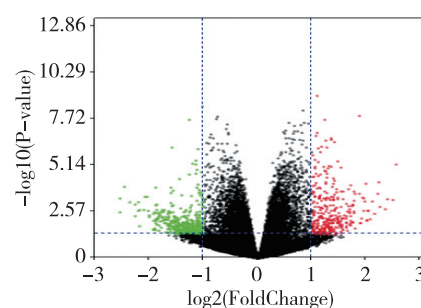
1.2.1 基因芯片获取与差异基因的筛选 在 GEO 数据库输入 GS85871,得到关于人乳腺癌细胞 MCF7 的芯片信息(分析平台为 GPL571)。先将样本进行分组:“Treatment”为人参皂苷(Rg1、Rb1、Rb3、Rc、Rb2、Re 和 Rd)干预组,“Control”为空白对照组。然后运用在线分析工具 GEO2R 对 20 个样本进行分析(其中人参皂苷干预组有 14 个样本,空白对照组有 6 个样本),并设置筛选条件($P < 0.05$, $|\log_2FC| \geq 1$)^[12-14]。

1.2.2 蛋白互作 PPI 网络分析 将筛选后的差异基因导入到 STRING 平台,设置种族为“Homo sapiens”,最低工作阈值为 0.4,其他参数默认^[15],提交。将所得结果导入 Cytoscape 3.7 软件,用“Network analyzer”工具对结果进行分析,按度值(Degree)进行排序,得到核心基因(筛选条件 Degree ≥ 5)。

1.2.3 基因本体(GO)和京都基因百科全书 KEGG 通路富集 将差异基因导入 DAVID 6.8 平台,种族设置为“Homo sapiens”,选择标识符设置为“Official gene symbol”,得到基因本体(GO)功能富集和 KEGG 信号通路富集分析数据。

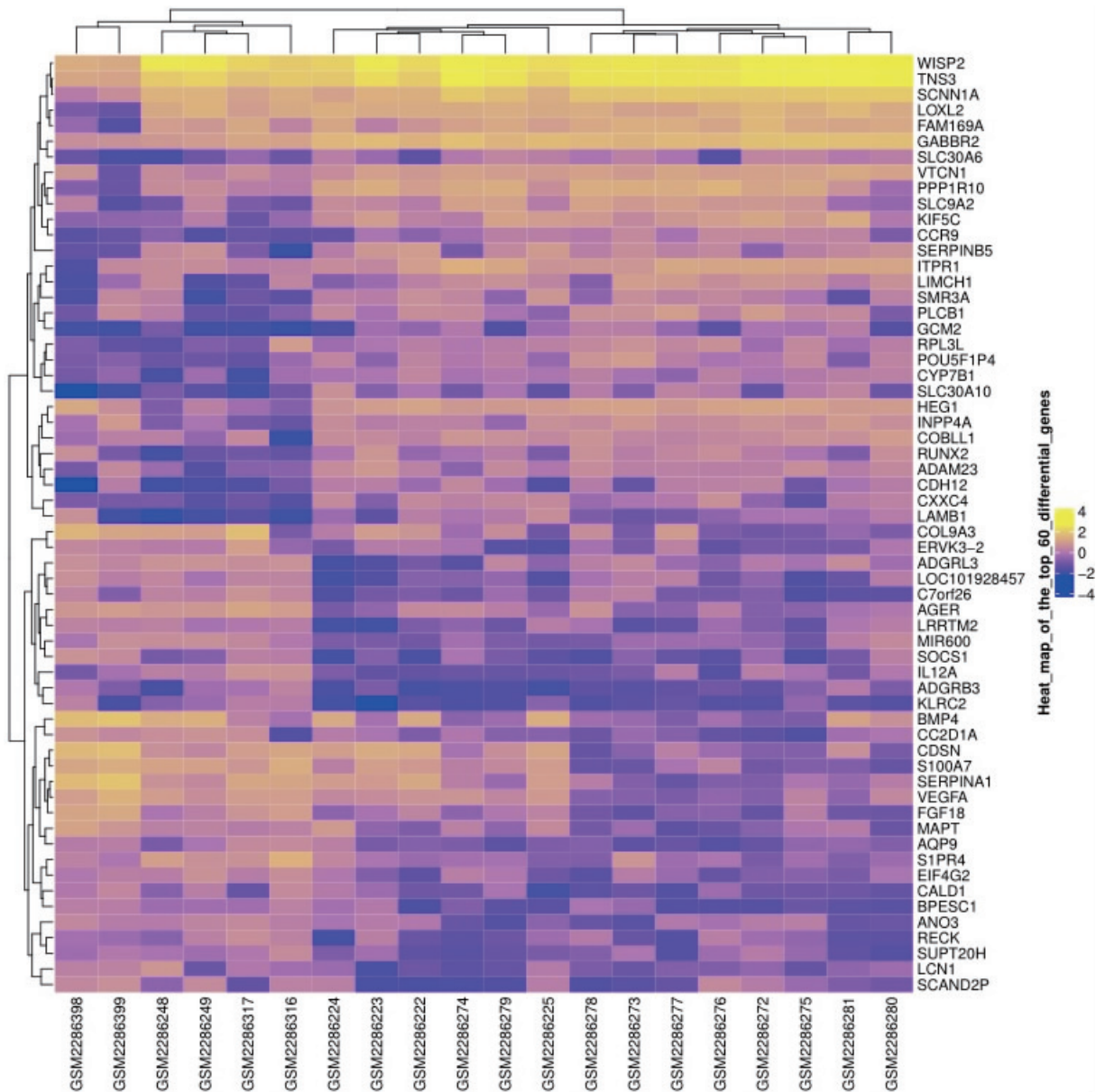
2 结果

2.1 差异基因的筛选与分析 将人参皂苷干预组与空白对照组进行比较,得到 182 个差异基因,其中上调有 110 个,下调有 72 个。运用 SangerBox 绘制火山图,见图 1;利用 GraphPad Prism 8 软件绘制前 30 个上调基因或下调基因的热图,见图 2。



绿色点表示下调基因,红色点表示上调基因,点距离中线越远,差异倍数越大

图 1 人参皂苷干预后差异表达基因的火山图



蓝色方块表示下调,黄色方块表示上调

图 2 前 60 个差异表达基因的热图分析

2.2 基因本体 (GO) 功能富集分析 分别将上调和下调差异表达基因导入到 DAVID 6.8 平台,进行 GO 富集分析。上调基因富集在细胞外间隙、轴突、突触后膜和质膜外侧,主要参与细胞黏附、蛋白质磷酸化的正调控、轴突导向、对缺氧的反应和胶质细胞迁移等生物过程,见表 1。下调基因显著富集在胞外区、蛋白质细胞外基质、细胞外间隙、内质网腔和质膜,主要参与对 cAMP 的反应、内皮细胞迁移的正调控、血小板脱粒、细胞间信号转导、细胞黏附、细胞表面受体信号通路和血管生成的负调控等生物过程,见表 2。

2.3 京都基因百科全书 KEGG 通路富集 上调基因富集主要在甲状腺激素合成、分泌和作用 (hsa04928)、GnRH 分泌 (hsa04929)、阿米巴病 (hsa05146) 和多巴胺能突触 (hsa04728)。下调基因富集主要在细胞因子-细胞因子受体相互作用 (hsa04060)、PI3K-Akt 信号通路 (hsa04151) 和 ECM-受体相互作用 (hsa04512) 等。差异表达基因富集主要在细胞因子-细胞因子受体相互作用 (hsa04060)、阿米巴病 (hsa05146)、弓形体病 (hsa05145)、癌症中的微小 RNA (hsa05206)、ECM-受体相互作用 (hsa04512)、2 型糖尿病 (hsa04930) 和疟疾 (hsa05144)。见图 3。

表 1 上调基因的 GO 功能注释(涉及生物学过程、分子功能和细胞组成)

编号	基因本体注释	基因数	P 值
GO:0030424	Axon(轴突)	7	0.001 042
GO:0007155	cell adhesion(细胞黏附)	8	0.001 855
GO:0008045	motor neuron axon guidance(运动神经元轴突引导)	3	0.003 125
GO:0001540	beta-amyloid binding(β-淀粉样蛋白结合)	4	0.003 229
GO:0098978	glutamatergic synapse(谷氨酸能突触)	6	0.007 38
GO:0005887	integral component of plasma membrane(质膜的组成部分)	12	0.007 775
GO:0016477	cell migration(细胞迁移)	5	0.009 409
GO:0005886	plasma membrane(质膜)	26	0.013 855
GO:0009897	external side of plasma membrane(质膜外侧)	6	0.016 429
GO:0001666	response to hypoxia(对缺氧的反应)	4	0.020 639
GO:0005615	extracellular space(细胞外空间)	13	0.022 472
GO:0005004	GPI-linked ephrin receptor activity(GPI 连接的肝配蛋白受体活性)	2	0.024 359
GO:0006897	endocytosis(内吞作用)	4	0.028 067
GO:0008347	glial cell migration(胶质细胞迁移)	2	0.028 478
GO:0000902	cell morphogenesis(细胞形态发生)	3	0.031 082
GO:0043235	receptor complex(受体复合物)	4	0.035 197
GO:0006829	zinc II ion transport(锌 II 离子传输)	2	0.037 792
GO:0007411	axon guidance(轴突引导)	4	0.039 621
GO:0003222	ventricular trabecula myocardium morphogenesis(心室小梁心肌形态发生)	2	0.043 952
GO:0043025	neuronal cell body(神经元细胞体)	5	0.044 035
GO:0005576	extracellular region(细胞外区)	13	0.044 753
GO:0005509	calcium ion binding(钙离子结合)	7	0.046 34
GO:0002523	leukocyte migration involved in inflammatory response(白细胞迁移参与炎症反应)	2	0.047 018
GO:0008324	cation transmembrane transporter activity(阳离子跨膜转运蛋白活性)	2	0.048 134
GO:0030335	positive regulation of cell migration(细胞迁移的正向调节)	4	0.049 877

表 2 下调基因的 GO 功能注释(涉及生物学过程、分子功能和细胞组成)

编号	基因本体注释	基因数	P 值
GO:0005576	extracellular region(细胞外区)	32	1.30×10 ⁻⁸
GO:0005615	extracellular space(细胞外空间)	29	8.26×10 ⁻⁸
GO:0005887	integral component of plasma membrane(质膜的组成部分)	21	2.06×10 ⁻⁵
GO:0051591	response to cAMP(对 cAMP 的反应)	5	7.94×10 ⁻⁵
GO:0005886	plasma membrane(质膜)	42	1.66×10 ⁻⁴
GO:0031093	platelet alpha granule lumen(血小板 α 颗粒管腔)	5	3.31×10 ⁻⁴
GO:0005125	cytokine activity(细胞因子活性)	7	4.84×10 ⁻⁴
GO:0002040	sprouting angiogenesis(发芽血管生成)	4	4.97×10 ⁻⁴
GO:1900745	positive regulation of p38MAPK cascade(p38MAPK 级联的正调节)	4	4.97×10 ⁻⁴
GO:1990405	protein antigen binding(蛋白抗原结合)	3	7.40×10 ⁻⁴
GO:0005788	endoplasmic reticulum lumen(内质网腔)	8	7.98×10 ⁻⁴
GO:0070374	positive regulation of ERK1 and ERK2 cascade(ERK1 和 ERK2 级联的正调节)	7	8.42×10 ⁻⁴
GO:0007267	cell-cell signaling(细胞间信号)	7	8.81×10 ⁻⁴
GO:0005102	receptor binding(受体结合)	9	0.001 194
GO:0031012	extracellular matrix(细胞外基质)	7	0.001 653
GO:0030199	collagen fibril organization(胶原纤维组织)	5	0.001 717
GO:0005044	scavenger receptor activity(清道夫受体活性)	4	0.002 137
GO:0009615	response to virus(对病毒的反应)	5	0.002 319
GO:0002576	platelet degranulation(血小板脱粒)	5	0.003 234
GO:0001934	positive regulation of protein phosphorylation(蛋白质磷酸化的正调节)	6	0.003 256
GO:0007166	cell surface receptor signaling pathway(细胞表面受体信号通路)	7	0.003 91
GO:0051384	response to glucocorticoid(对糖皮质激素的反应)	4	0.004 073
GO:0010595	positive regulation of endothelial cell migration(内皮细胞迁移的正向调节)	4	0.004 073
GO:0009887	animal organ morphogenesis(动物器官形态发生)	5	0.004 721
GO:0007155	cell adhesion(细胞黏附)	9	0.005 369
GO:0005201	extracellular matrix structural constituent(细胞外基质结构成分)	5	0.005 928
GO:0045954	positive regulation of natural killer cell mediated cytotoxicity(自然杀伤细胞介导的细胞毒性的正调控)	3	0.007 035
GO:0030198	extracellular matrix organization(细胞外基质组织)	6	0.008 773
GO:0001958	endochondral ossification(软骨内骨化)	3	0.009 298
GO:0002228	natural killer cell mediated immunity(自然杀伤细胞介导的免疫)	2	0.009 693

2.4 差异表达基因蛋白互作 PPI 分析 将差异表达基因导入 STRING 平台,设置相应参数,得到蛋白互作 PPI 网络,见图 4,图中有 169 个节点(无效基因有 13 个),184 条边,平均节点度值为 2.18, PPI 富集校正值为 2.56×10^{-8} ;然后将数据导入 Cytoscape 3.7 软件,计算拓扑网路的度值,并按度值进行排序,设置筛选条件,得到 9 个核心基因,分别是 *VEGFA*, *BMP4*, *SPARC*, *PLG*, *ITGB2*, *TEK*, *SERP*, *INA1*, *SERPINB5* 和 *IGFBP7*,对核心基因进行蛋白互作 PPI 网络,见图 5,图中有 9 个节点,19 条边,平均度值 4.22, PPI 富集校正值为 2.59×10^{-11} 。

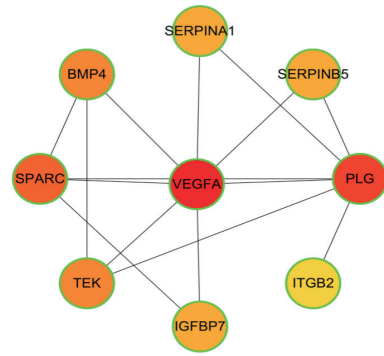
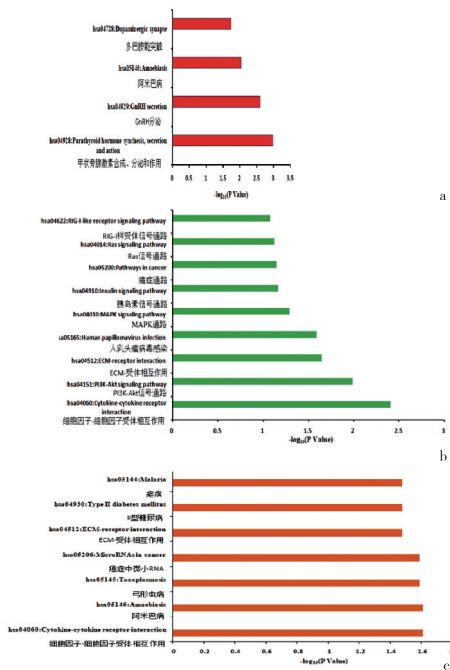


图 5 核心基因 PPI 网络图

3 讨 论

中医理论认为“正气存内,邪不可干”、“邪不能独伤人”,正气虚弱是肿瘤发病的主要因素,体内正气不足时出现外邪侵体,损伤人体脏腑气血,长年累月则发病,因此扶正祛邪是中医药治疗乳腺癌的关键所在^[16]。现代中医运用人参、熟地、白术、茯苓以益气健脾,可通过增强淋巴细胞增殖、增强机体免疫功能,同时诱导细胞凋亡来抑制肿瘤发展。大量研究报道人参皂苷抑制乳腺癌细胞增殖并诱导其凋亡,被广泛运用于抗乳腺癌的辅助用药中,但其生物学作用机制尚不清楚^[17-19]。生物信息技术作为现代科学技术发展的产物,融合了基因组学、蛋白质组学、免疫组学、代谢组学等多组学的数据集,利用微阵列、高通量测序工具,从基因、蛋白质序列出发,分析相关的生物信息,并通过大数据筛选出与肿瘤发生、发展和预后密切相关的基因,通过对目标基因的分析,可以预测药物的作用机制及可能引起的不良反应^[20-21]。笔者采用生物信息学的技术方法从 GEO 数据库中挖掘人参皂苷作用于乳腺癌的基因芯片(GSE85871)。通过比较人参皂苷干预组与乳腺癌细胞组(MCF3/Adr),得到人参皂苷调控乳腺癌的差异表达基因有 182 个(其中上调有 110 个,下调有 72 个)。在此基础上,运用 STRING 平台构建差异表达基因蛋白互作 PPI 网络,并运用 David6.8 平台进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。

PPI 网络分析得到核心基因 *VEGFA*, *PLG*, *SPARC*, *BMP4*, *TEK*, *SERPINA1*, *SERPINB5*, *ITGB2* 和 *IGFBP7*,其中 *VEGFA*, *PLG* 和 *SPARC* 在网络中的分值较高,在疾病的发生、发展过程中起着关键作用。血管内皮生长因子 A(vascularendothelial growth



a:上调基因通路富集;b:下调基因通路富集;c:差异表达基因通路富集

图 3 差异表达基因 KEGG 通路富集分析

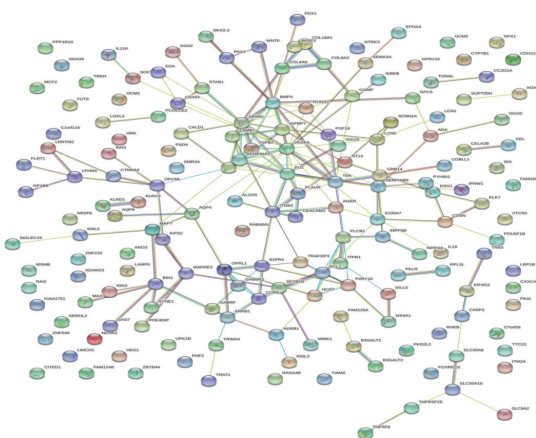


图 4 差异基因 PPI 网络图

factor A, VEGFA) 属于 VEGF 家族成员中的一员, 在调控血管生成网络中起重要作用^[22]。正常组织受到外界创伤以及女性生理月经周期, 血管生成通路将会被激活, 进而形成新血管^[23]。肿瘤组织中 VEGFA 过度表达, 形成新生血管量高于正常组织, 影响周围正常组织细胞生理代谢^[24]。纤溶酶原 (plasminogen, PLG) 是血浆纤维蛋白水解酶的无活性前体, 属于丝氨酸蛋白酶, 被组织激活物 t-PA、尿激酶或凝血接触阶段多种酶激活, 转变成纤溶酶溶解纤维蛋白。进一步研究发现纤溶酶能促进细胞迁移, 参与了乳腺癌细胞的侵袭和转移^[25-26]。富含半胱氨酸的分泌型酸性蛋白 (cysteine-rich acidic secreted protein, SPARC) 是一种小分子酸性糖蛋白, 广泛分布在生物体内, 参与组织重建、形态生成、细胞迁移和增殖, 与肿瘤的发生、发展、侵袭和转移密切相关^[27-28]。与对照组比较, 人参皂苷干预后乳腺癌细胞的 VEGFA、PLG 和 SPARC 表达降低, 推测人参皂苷作用于上述靶点基因抑制乳腺癌细胞增殖、黏附、侵袭和转移。

GO 生物过程涉及细胞黏附、发芽血管生成、细胞迁移与癌细胞的生长繁殖密切相关。KEGG 结果发现 12 条信号通路, 主要包括细胞因子-细胞因子受体相互作用信号通路、阿米巴病信号通路、弓形虫病信号通路、癌症中的微小 RNA 信号通路和 ECM-受体相互作用信号通路等, 其中细胞因子-细胞因子受体相互作用、癌症中的微小 RNA 和 ECM-受体相互作用信号通路与癌细胞的增殖、分化、转移有着密切联系。细胞因子是由免疫原或其他因子刺激细胞产生, 具有调节细胞的生长和分化、调节免疫、参与炎症发生和创伤愈合等功能的小分子多肽的总称。细胞因子通过结合细胞表面相应的细胞因子受体而发挥生物学作用。细胞因子和其受体的结合是细胞因子介导的细胞信号转导的启动刺激。大多数细胞因子对乳腺癌细胞具有抑制生长、促进凋亡的负面作用, 同时具有促进生长繁殖、为侵袭转移提供条件的作用。微小 RNA (又称 miRNA) 是一类小分子非编码 RNA, 在乳腺癌中可扮演癌基因或抑癌基因, 在肿瘤侵袭转移级联反应各个阶段起到促进或抑制作用, 与肿瘤的上皮-间质转化及肿瘤干细胞的生存高度相关^[29], miRNA 作为乳腺癌早期诊断的标识物在临床上被广泛运用。细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是肿瘤微

环境的重要组成部分, 由支持细胞和组织架构的蛋白质、糖蛋白和多糖组成的复杂混合物, 与特定细胞表面受体结合, 激活信号转导级联反应等途径促进多种恶性肿瘤细胞的生长、增殖、转移和耐药性的形成。此外, ECM 蛋白降解过程中释放调节多种细胞活性的肽类分子 (统称细胞外基质活性素 matrine), 调节肿瘤细胞活性和血管生成, 并参与肿瘤分化、浸润和侵袭过程。以上研究表明人参皂苷主要通过抑制肿瘤细胞增殖、转移、生长及血管形成途径来防治乳腺癌。

综上所述, 人参皂苷通过对多个基因、多个靶点和多条信号通路来抑制乳腺癌细胞增殖、分化和侵袭。本文选取的人参皂苷单体成分较为局限, 不能完全反映人参抗癌物质成分。此外, 现有文献报道人参多糖对癌细胞的增殖有显著的抑制作用。因而, 抗癌活性成分筛选及相关机制仍需深入研究。

【参考文献】

- [1] Siegel, Miller, Fuchs, *et al.* Cancer Statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] 刘 彧, 童清平, 连 娟, 等. 乳腺癌弹性超声特征与分子生物学指标的相关性研究 [J]. *东南国防医药*, 2015 (2): 116-118.
- [3] Paplomata E, O Regan R. The PI3K/AKT/Mtor path-way in breast cancer: targets, trials and biomarkers [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2014, 6(4): 154-166.
- [4] Kim JH, Bae SC. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action and clinical trials as anti-cancer drugs [J]. *Am J Transl Res*, 2011, 3(2): 166-179.
- [5] 权 恺, 刘 群, 李 萍, 等. 人参皂苷抗癌活性的最新研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(4): 427-431.
- [6] 黄社霄. 人参、西洋参、三七药用探讨 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(15): 73-74.
- [7] Zhang G, Liu A, Zhou Y, *et al.* Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115 (3): 441-448.
- [8] Yu XT, Wang SP. Clinical observation on treatment for postoperative gastric cancer by ginsenoside Rg3 combined with chemotherapy [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2010, 17(10): 779-781.
- [9] William CS, Chung WS, Sally KW, *et al.* Ginsenoside Re of Panax ginseng possesses significant antioxidant and antihyperlipidemic efficacies in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 550(1-3): 173-179.
- [10] Kim SE, Lee YH, Park HJ, *et al.* Ginsenoside-Rs4, a new type of ginseng saponin concurrently induces apoptosis and selectively el-

- evates protein levels of p53 and p21 WAF1 in human hepatoma SK-HEP-1 cells *European [J]. Eur J Cancer*, 1999, 35(3): 507-511.
- [11] 唐立,徐惠亮,郝双影. 人参皂苷 Rg3 调控 lncRNA-LINP1 抑制胃癌细胞生长的作用机制[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(11):1157-1160.
- [12] 董叶萍,周心怡,费思力,等.肝细胞癌细胞中差异表达环状 RNA 与 microRNA-1 相关的生物信息学分析[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(3):246-250.
- [13] 童也,王宇翔,徐海栋. 基于生物信息学方法的椎间盘退变 miRNA 芯片数据[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(9): 904-909.
- [14] 陈娟,刘传丽,陈艳思,等. IL-17A 在卵巢癌中的表达水平及潜在机制的生物信息学分析[J]. 东南国防医药, 2020, 22(1):25-29.
- [15] 吴波,黄盛璟,邢婧,等.基于网络药理学的复方当归注射液治疗缺血性脑损伤作用机制分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(23):2384-2389.
- [16] 宋雪,司徒红林,林毅. 林毅运用扶正祛邪法辩证治复发转移性乳腺癌经验介绍[J]. 新中医, 2017, 49(6):177-178.
- [17] 朴丽花,蔡英兰,张默函,等.人参皂苷经 PI3K/AKT 通路诱导乳腺癌细胞凋亡[J]. 临床与实验病理学杂志, 2013, 29(9): 946-948.
- [18] 王楠,廖莎,陈璐,等.人参皂苷 Rb1 对人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞上皮-间质转化及 ROR1 表达的影响[J]. 中国药业, 2020, 29(21):25-28.
- [19] 陈军.人参皂苷对小鼠晚期乳腺癌模型的抑瘤作用[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(12):1091-1094.
- [20] 董周威,王启威,张丽萍,等.利用生物信息技术分析喉癌的关键基因[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(1):97-103.
- [21] 刘怀全,周芳芳,张玉佩,等.生物信息学在中西医结合基础研究汇总的应用前景[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2020, 37(2):49-52.
- [22] Rahman MA, Toi M. Anti-angiogenic therapy in breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2003, 57(10):463-470.
- [23] Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. [J]. *Cell*, 1996, 86(3):353-364.
- [24] Gabriela LM, NM Pfa, Tatiana PL, *et al.* Autoantibodies against Muscarinic Receptors in Breast Cancer: Their Role in Tumor Angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e57572.
- [25] 赵伟博. 基于非标记蛋白质组学不同淋巴结状态乳腺癌预后的候选血浆生物标志物筛选[D]. 无锡:江南大学, 2019.
- [26] 胡雷,孙硕,毛露,等.尿激酶型纤溶酶原激活物系统作为乳腺癌预后生物标志物的展望[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(1):30-32.
- [27] 毕薇薇,车轶群,李振家. 富含半胱氨酸的分泌型酸性蛋白与肿瘤的关系[J]. 国外医学, 2005, 26(8):551-552.
- [28] 朱璐. 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白与恶性肿瘤[J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 37(7):504-507.
- [29] 张婷婷,刘勇军,梁爱玲. 微小 RNA 与乳腺癌[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 41(1):37-40.

(收稿日期:2021-11-27; 修回日期:2022-03-26)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)