基于网络药理学与实验验证探究阳和汤抑制乳腺癌的糖酵解机制

孙艾琳[1]，李济宇[1]，徐轶尔[2]，孙贵才[3]，范春香[1*]（[1]复旦大学附属浦东医院中医科，上海 201399；[2]哈药集团技术中心；[3]南昌大学第一附属医院骨科；[*]通讯作者，E-mail：fanxiang1258@163.com）

摘要： *目的* 探讨阳和汤（YHT）治疗三阴性乳腺癌的潜在机制。 *方法* ①基于TCMSP数据库筛选阳和汤活性成分，联合GeneCards获取疾病靶点，构建成分-靶点网络；采用分子对接验证核心成分与关键靶点的结合能力。②SD大鼠随机分为对照组及阳和汤低、中、高剂量组（阳和汤灌胃剂量分别为6，12，24 g/kg），每日早晚各一次，连续给药7 d，末次给药后1 h取血分离血清，将MDA-MB-231三阴性乳腺癌细胞分为对照组（10%空白血清）、YHT低剂量组（10%低剂量含药血清）、YHT中剂量组（10%中剂量含药血清）、YHT高剂量组（10%高剂量含药血清）。CCK-8法检测细胞增殖活力，Transwell实验检测细胞迁移及侵袭能力，Western blot检测E-Cadherin、N-Cadherin蛋白表达水平，并检测葡萄糖消耗及乳酸生成水平。③将MDA-MB-231细胞分为对照组、YHT高剂量组和YHT高剂量+740Y-P（PI3K激活剂）组，采用Western blot检测p-PI3K、p-AKT、HIF-1α、HK2及GLUT1蛋白表达水平。 *结果* ①槲皮素、乙酸橙花酯和羟布宗为阳和汤核心活性成分，分子对接证实上述成分与PI3K、AKT1及HIF-1α蛋白具备较好的结合潜能。②与对照组相比，YHT低剂量组、YHT中剂量组和YHT高剂量组MDA-MB-231细胞增殖、迁移和侵袭能力均显著降低（$P<0.05$），E-Cadherin表达显著上调、N-Cadherin表达显著下调（$P<0.05$），葡萄糖消耗及乳酸生成显著减少（$P<0.05$）；与YHT低剂量组、YHT中剂量组相比，YHT高剂量组上述指标变化更为显著（$P<0.05$）。③与对照组相比，YHT高剂量组MDA-MB-231三阴性乳腺癌细胞中p-PI3K、p-AKT、HIF-1α、HK2及GLUT1蛋白表达水平均显著降低（$P<0.001$）；与YHT高剂量组相比，YHT高剂量+740Y-P组p-PI3K、p-AKT及HIF-1α、HK2、GLUT1蛋白表达均显著升高（$P<0.05$）。 *结论* 阳和汤可抑制三阴性乳腺癌细胞的迁移、侵袭及上皮间质转化，并下调糖酵解相关蛋白的表达，其机制可能与抑制PI3K/AKT/HIF-1α信号轴的激活有关。

关键词： 阳和汤；三阴性乳腺癌；网络药理学；分子对接；上皮-间质转化；细胞生物学功能；PI3K/AKT信号通路；糖酵解

中图分类号： R285 **文献标识码：** A **文章编号：** 1007-6611（2026）08-0845-12 **DOI：**10.13753/j.issn.1007-6611.2026.08.001

Mechanism of Yanghe decoction in inhibiting breast cancer via glycolysis based on network pharmacology and experimental validation

SUN Ailin[1], LI Jiyu[1], XU Yier[2], SUN Guicai[3], FAN Chunxiang[1*]（[1]*Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Pudong Hospital, Fudan University Affiliated Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China*；[2]*Harbin Pharmaceutical Group Technology Center*；[3]*Department of Orthopedics, First Affiliated Hospital of Nanchang University*；[*]*Corresponding author, E-mail: fanxiang1258@163.com*）

Abstract: *Objective* To investigate the potential mechanism of Yanghe decoction (YHT) in the treatment of triple-negative breast cancer. *Methods* ①Active components of YHT were screened using the TCMSP database, and disease targets were obtained from the GeneCards database. A component-target network was subsequently constructed, followed by molecular docking to validate the binding affinity between core components and key targets. ②Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into a control group and low-, medium-, and high-dose Yanghe Tang groups, which received intragastric administration of YHT at doses of 6, 12, 24 g/kg, respectively, twice daily (morning and evening) for 7 consecutive days. Blood samples were collected 1 h after the final administration, and sera were separated to obtain the corresponding medicated sera. MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells were then assigned to a control group (receiving 10% blank serum), and YHT low-, medium-, and high-dose groups (receiving 10% low-, medium-, and high-dose medicated serum, respectively). Cell proliferation viability was assessed by CCK-8 assay; cell migration and invasion were evaluated by Transwell assay; protein expression levels of E-Cadherin and N-Cadherin were detected by western blot; and glucose consumption and lactate production levels were also measured. ③MDA-MB-231 cells were divided into a control group, a YHT high-dose group and a YHT high-dose+740Y-P (PI3K activator) group. Protein expression levels of p-PI3K, p-AKT, HIF-1α, HK2, and GLUT1 were examined by Western blot. *Results* ①Quercetin, neryl acetate, and oxyphenbutazone were identified as the core active components of YHT. Molecular docking demonstrated that these components exhibit favorable binding affinities for PI3K, AKT1, and

基金项目：上海市浦东新区名中医工作室建设项目（PDZY-2025-0720）；上海市浦东新区名中医继承人培养项目（PDZY-2025-0949）；复旦大学附属浦东医院引进人才项目（YJYJRC202305）；国家自然科学基金项目（82260870）

作者简介：孙艾琳，女，1992-11生，博士，主治医师，E-mail：627647701@qq.com

收稿日期：2026-05-28

HIF-1α proteins. ②Compared with control group, the proliferation, migration, and invasion abilities of MDA-MB-231 triple-negative breast cancer cells significantly reduced in YHT low-, medium-, and high-dose groups(P<0.05); E-Cadherin expression was significantly up-regulated while N-Cadherin expression was significantly down-regulated(P<0.05); and glucose consumption and lactate production were markedly decreased(P<0.05). Moreover, compared with YHT low- and medium-dose groups, the above indicators in YHT high-dose group exhibited more pronounced changes(P<0.05). ③Compared with control group, the protein expression levels of p-PI3K, p-AKT, HIF-1α, HK2, and GLUT1 in high-dose YHT group significantly decreased(all P<0.001). Compared with YHT high-dose group, protein levels of p-PI3K, p-AKT, HIF-1α, HK2, and GLUT1 significantly increased in YHT high-dose+740Y-P group(P<0.05). *Conclusion* YHT suppresses the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of triple-negative breast cancer cells and reduces the expression of glycolysis-related proteins, which may involve the inhibition of the PI3K/AKT/HIF-1α signaling axis.

Keywords: Yanghe decoction; triple-negative breast cancer; network pharmacology; molecular docking; epithelial-mesenchymal transition; cell biological function; PI3K/AKT signaling pathway; glycolysis

乳腺癌(breast cancer, BC)是全球女性第二大恶性肿瘤,死亡率仅次于心血管疾病[1,2]。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)因其缺乏雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2表达,具有组织学分级高、转移早、进展快及多药耐药等特点[3]。目前临床治疗仍以术后化疗和放疗为主,但存在毒性大、易耐药的问题。由于缺乏有效靶点,现有治疗效果有限[4,5]。因此,开发新型高效低毒的治疗策略已成为TNBC临床研究的迫切需求。

中医药在恶性肿瘤治疗中具有独特优势。BC属中医学“乳岩”范畴,病机为“本虚标实”,以阳虚为本、痰瘀为标,阳气亏虚致寒凝痰阻、气血不畅、痰瘀互结乳络。阳和汤出自《外科证治全生集》,由熟地黄、肉桂、鹿角胶、白芥子、麻黄、炮姜、甘草组成,功善温阳补血、散寒通滞。临床研究显示其可改善TNBC患者症状、稳定病灶、减轻放化疗毒副反应[6]。基础研究发现,阳和汤可抑制TNBC细胞增殖,但其核心生物活性成分及分子机制尚未完全阐明[7]。已有研究运用网络药理学方法预测阳和汤治疗TNBC可能涉及铁死亡通路,但仅停留于生信分析,未聚焦代谢重编程这一肿瘤核心特征[8]。与上述研究不同,本研究重点关注糖酵解通路,采用网络药理学联合分子对接技术系统筛选阳和汤调控糖酵解相关靶点,进一步通过体外实验验证阳和汤对糖酵解关键酶及代谢产物的调控作用,旨在阐明阳和汤通过抑制糖酵解抗TNBC的分子机制,为“温阳补虚”理论提供代谢生物学内涵,也为TNBC的临床治疗提供新思路。

1　材料与方法

1.1　细胞、试剂、试药与仪器

人乳腺癌细胞系MDA-MB-231购自上海ATCC细胞库;DMEM高糖培养基(货号:11995073)、胎牛血清(货号:10099141)购自美国Gibco公司;CCK-8试剂盒(货号:CK04)购自日本同仁化学研究所;24孔transwell细胞培养小室(货号:3422)购自美国corning公司;PI3K激活剂740Y-P(货号:M00988)购自北京百奥莱博科技有限公司;BCA蛋白定量试剂盒(货号:PC0020)、SDS-PAGE凝胶制备试剂盒(货号:P1200)购自北京索莱宝科技有限公司;山羊抗兔IgG-HRP(货号:ZB-2301)购自北京中杉金桥生物技术有限公司;山羊抗小鼠IgG-HRP(货号:BL001A)购自合肥博美生物科技有限责任公司;p-PI3K抗体(货号:YP0765)、PI3K抗体(货号:YM3503)、p-AKT抗体(货号:YM8304)、AKT抗体(货号:YM8003)、HIF-1α抗体(货号:YT2133)、GLUT-1抗体(货号:YM4463)、己糖激酶2抗体(货号:YM8118)、E-cadherin抗体(货号:YT1454)、N-cadherin抗体(货号:YM8097)、GAPDH抗体(货号:YM8394)均购自美国immunoway公司;葡萄糖测定试剂盒(货号:ADS-F-TDX002)购自北京艾迪生生物科技有限公司;乳酸测定试剂盒(货号:A019-2-1)购自南京建成生物工程研究所有限公司。

阳和汤由熟地黄30 g(批号:241201,产地:河南)、鹿角胶12 g(批号:231002,产地:湖北)、白芥子9 g(批号:240501,产地:内蒙古)、甘草6 g(批号:250301,产地:黑龙江)、肉桂5 g(批号:240601,产地:广西)、炮姜12 g(批号:240901,产地:云南)、麻黄6 g(批号:202403141,产地:内蒙古)组成,中药材均购自黑龙江中医药大学附属第一医院。

电泳仪(型号:powerPac universal power supply)及小型垂直电泳槽(型号:mini-protean® tetra cell)购自美国BIO-RAD公司;全自动凝胶成像系统(型号:Gel Doc XR+)购自美国BIO-RAD公司;Direct Detect®红外光谱仪(型号:Direct Detect® spectrometer)购自德国Merck公司;水平摇床(型号:WD-

9405B）购自中国六一生物公司；微量移液器（型号：Research plus）购自德国Eppendorf公司；超纯水系统（Milli-Q advantage A10）购自德国默克密理博公司。

1.2 基于网络药理学与分子对接的阳和汤治疗TNBC核心成分与关键靶点预测及验证

1.2.1 基于TCMSP数据库的阳和汤活性成分检索与潜在靶点预测 通过中药系统药理学数据库与分析平台（traditional chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform，TCMSP，https://www.tcmsp-e.com/），分别以熟地黄、肉桂、麻黄、鹿角胶、白芥子、炮姜、生甘草为关键词检索各味中药的化学成分。以口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%和类药性（drug likeness，DL）≥0.18为筛选条件，获取各味中药的有效活性成分及其对应靶点，剔除无靶点的活性成分。通过UniProt数据库（https://www.uniprot.org/）对所得靶基因进行标准化处理，限定物种为“Homo sapiens”，排除非人类物种及未注释靶点，最终获得阳和汤活性成分的潜在作用靶基因。

1.2.2 基于多数据库的TNBC疾病靶基因检索与交集靶点筛选 以“triple-negative breast cancer”为关键词，在GeneCards数据库（https://www.genecards.org/）、OMIM数据库（https://www.omim.org/）、PharmGkb数据库（https://www.pharmgkb.org/）、TTD数据库（https://db.idrblab.net/ttd/）及DrugBank数据库（https://go.drugbank.com/）中检索TNBC相关靶基因，仅保留GeneCards数据库中相关性得分≥中位数的基因作为关键基因。合并各数据库所得靶基因信息，利用Excel去除重复值，获得TNBC的疾病靶基因。通过jvenn在线作图平台（https://www.bioinformatics.com.cn/static/others/jvenn/example.html）绘制阳和汤活性成分靶基因与TNBC疾病靶基因的维恩图，取二者交集，获得阳和汤治疗TNBC的潜在作用靶基因。

1.2.3 基于Cytoscape的“活性成分-靶点”网络构建与核心成分拓扑筛选 将阳和汤活性成分及其对应的潜在作用靶基因导入Cytoscape 3.8.2软件，构建“中药活性成分-靶点”相互作用网络。利用Cytoscape内置的“Network Analyzer”插件进行拓扑分析，计算各成分节点的度值（degree centrality，DC），度值代表该成分节点与靶点节点直接相连的数量，反映该成分在网络中的重要性。选取度值排名前三的活性成分作为阳和汤的核心成分，用于后续分子对接验证。

1.2.4 基于STRING与Cytoscape的PPI网络构建及关键靶点多参数拓扑筛选 将阳和汤治疗TNBC的潜在作用靶基因导入STRING数据库（https://cn.string-db.org/），设置物种为“Homo sapiens”，最小相互作用阈值设为“high confidence”（≥0.7），获取靶基因编码蛋白的蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）信息，并剔除低于该阈值的基因。将所得PPI数据从STRING数据库导出，导入Cytoscape 3.8.2软件进行可视化分析。利用CytoNCA插件计算各靶点的度值（DC）、介数中心性（betweenness centrality，BC）及接近中心性（closeness centrality，CC）。综合各拓扑参数排名前10的靶点作为阳和汤治疗TNBC的关键靶点，用于后续富集分析及分子对接。

1.2.5 通路富集分析及可视化 将筛选所得的关键靶基因导入DAVID数据库（https://davidbioinformatics.nih.gov/），进行基因本体（gene ontology，GO）功能富集分析和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析，以$P<0.01$为显著性筛选标准，确定显著富集的生物学功能及信号通路。将富集结果导入Excel文档，利用微生信平台（https://www.bioinformatics.com.cn/）绘制富集条形图和气泡图进行可视化。

1.2.6 基于AutoDock Vina的核心成分与关键靶点分子对接验证及结合模式可视化 根据1.2.3和1.2.4的结果，选取前3种核心成分（槲皮素、乙酸橙花酯、羟布宗）与前3个关键靶点（PI3K、AKT1、HIF-1α）进行分子对接验证。从RCSB PDB数据库（https://www.rcsb.org/）下载靶点蛋白的三维晶体结构文件，从ZINC数据库（https://zinc.docking.org/）下载核心成分的mol2格式文件。使用AutoDock Tools软件将配体和受体文件转换为PDBQT格式，采用AutoDock Vina软件进行分子对接及构象能量评分。结合能≤-5.0 kcal/mol视为具有较好结合活性，≤-7.0 kcal/mol视为结合稳定性强。最后使用PyMOL软件对最优对接构象进行可视化，绘制核心成分与关键靶点氨基酸残基的相互作用模式图。

1.3 阳和汤含药血清体外干预实验

1.3.1 阳和汤含药血清制备及浓度梯度设定 阳和汤由熟地30 g、肉桂5 g、麻黄6 g、鹿角胶12 g、白芥子9 g、炮姜12 g、生甘草6 g组成，按照常规方法水煎两次，合并煎液，浓缩至含生药1 g/mL。根据《外科证治全生集》记载及现代临床常用剂量，成人（60 kg）临床日用量约为36 g生药/d，即0.6 g/（kg·d）。

根据人与大鼠体表面积换算系数(6.17),计算的大鼠等效剂量约为3.7 g/(kg·d),以此作为中剂量参考。本研究设低、中、高3个剂量组,分别为等效剂量的1.5倍、3倍和6倍(均为每日总剂量),即6,12,24 g/(kg·d)。

将购自于辽宁长生生物技术有限公司的28只雌性体质量(200±10)g的SD大鼠[动物许可证号:NO.SCXK(辽)2025-0001]饲养于SPF级别动物实验室,实验室环境参数设置为:12 h明暗交替光照周期(7:00-19:00光照期),温度恒定维持在(22±2)℃,相对湿度保持在(55±5)%。实验期间动物可自由摄取标准啮齿类动物饲料及灭菌饮用水,垫料每日更换并定期进行笼具消毒,确保符合SPF级动物饲养管理规范。将SD大鼠随机分为4组:对照组[生理盐水10 mL/(kg·d)]、阳和汤含药血清(Yanghe Tang medicated serum,YHT)低剂量组[阳和汤6 g/(kg·d)]、YHT中剂量组[阳和汤12 g/(kg·d)]、YHT高剂量组[阳和汤24 g/(kg·d)],每组7只。各组均按上述剂量灌胃给药,每日早晚各灌胃一次(每次给予日总剂量的1/2),连续7 d。末次给药后禁食不禁水12 h,无菌条件下经腹主动脉采血,0.22 μm微孔滤膜除菌过滤,56 ℃水浴灭活30 min,分装后-80 ℃保存备用。实验时对照组加入含10%正常大鼠血清的DMEM培养基,YHT低、中、高剂量组分别加入含10%相应剂量含药血清的DMEM培养基。本研究获得上海市浦东医院(复旦大学附属浦东医院)伦理委员会科研项目伦理审批(批号:2025-D-Y-002)。

1.3.2　CCK-8法检测细胞增殖活力　将人类乳腺癌细胞系MDA-MB-231细胞常规培养于含10%FBS和1%青霉素-链霉素双抗的DMEM完全培养基中,置于37 ℃、5% CO_2培养箱中培养。待细胞生长至90%汇合度时,使用0.25%胰蛋白酶-EDTA混合消化液进行消化处理,通过含血清的完全培养基终止消化后,采用血球计数板进行细胞计数,调整细胞密度至5×10^4个细胞/mL,接种于24孔培养板中,每孔接种1 mL细胞悬液。于干预24 h、48 h、72 h分别取各组细胞,将CCK-8试剂与无血清DMEM按1∶10比例配制成检测工作液,每孔加入100 μL,避光孵育1 h后,使用酶标仪于450 nm波长测定吸光度(OD值)。细胞增殖抑制率计算公式为:抑制率(%)=(1-OD均值$_{实验组}$/OD均值$_{对照组}$)×100%。

1.3.3　划痕实验检测细胞迁移能力　将MDA-MB-231细胞接种于24孔板中,分组及含药血清预干预同1.3.2。待细胞融合度达90%时,用200 μL移液枪头划痕,PBS洗去脱落细胞,随后更换为含10%正常大鼠血清(对照组)或10%相应剂量含药大鼠血清(YHT低、中、高剂量组)的DMEM培养基。于37 ℃、5% CO_2培养箱中继续培养48 h,在划痕与参考线交点处固定位点显微拍照。使用ImageJ软件测量0 h和48 h划痕面积,计算划痕愈合率:愈合率(%)=(0 h划痕面积-48 h划痕面积)/0 h划痕面积×100%。

1.3.4　Transwell实验检测细胞侵袭能力　采用Transwell小室,上室底部预先用50 μL Matrigel(无血清DMEM按1∶8稀释)包被,37 ℃凝固1 h。细胞分组及含药血清预干预同1.3.2。消化细胞后用无血清DMEM重悬,调整密度至1×10^5个/mL,取200 μL加入上室。下室加入600 μL含20%FBS的DMEM作为趋化因子。培养48 h后,取出小室,PBS洗涤,用棉签轻轻擦去上室未穿膜的细胞及Matrigel,甲醇固定,0.1%结晶紫染色,显微镜下拍照计数。

1.3.5　葡萄糖与乳酸检测试剂盒测定细胞糖酵解水平　按照1.3.2对细胞进行分组和48 h药物干预,收集细胞培养基,采用葡萄糖检测试剂盒进行测定。具体操作如下:将培养基样本用PBS缓冲液按1∶5比例稀释后,加入葡萄糖检测工作液,37 ℃孵育30 min。使用酶标仪在530 nm波长下测定吸光度值,通过标准曲线计算培养基中剩余葡萄糖浓度。乳酸生成量检测采用乳酸脱氢酶偶联法:取100 μL培养基样本,加入等体积乳酸检测工作液,37 ℃反应15 min后测定530 nm处吸光度。根据NADH生成量与乳酸浓度的线性关系,通过标准曲线定量乳酸生成量。

1.3.6　Western blot检测PI3K/AKT/HIF-1α通路蛋白及上皮-间质转化标志物表达　将MDA-MB-231细胞接种于24孔板中,将细胞分为对照组、YHT高剂量组和YHT高剂量+PI3K激活剂组(YHT+740Y-P)。其中对照组加入10%大鼠血清+90%DMEM培养基,阳和汤组加入含10%高剂量含药血清的DMEM培养基,YHT+740Y-P组在阳和汤组基础上加入20 μmol/L PI3K激活剂740Y-P,药物干预48 h,采用RIPA裂解液提取各组细胞总蛋白,经BCA法定量后,取30 μg蛋白样品进行SDS-PAGE电泳并转印至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜。膜经5 %BSA封闭2 h,依次与GAPDH(1∶20 000)、HK2(1∶2 000)、GLUT1(1∶1 000)、HIF-1α(1∶1 000)、p-AKT(1∶1 000)、p-PI3K(1∶1 000)、AKT(1∶1 000)、PI3K(1∶1 000)一抗4 ℃孵育过夜,以GAPDH为内参。洗涤后与二抗室温孵育1 h,ECL Plus显影,Bio-Rad Image Lab™软件

定量分析条带。

为评估上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）进程，再按照1.3.2对细胞分组，采用相同实验流程检测E-cadherin（抗体稀释比例1∶1 000）和N-cadherin（抗体稀释比例1∶2 000）蛋白表达水平，每组实验重复3次以保证数据可靠。

1.4 统计学分析

采用SPSS23.0和GraphPad10.5.0对数据进行处理，所有符合正态分布的数据以均值±标准差形式呈现。两组间比较采用独立样本t检验，多组间比较采用单因素方差分析（ANOVA），以$P<0.05$为统计学显著性阈值。

2 结果

2.1 网络药理学分析结果

本研究通过整合OMIM（510个基因）和GeneCards（5 000个基因）数据库，筛选出与BC相关的2 922个潜在疾病靶点。同时，基于OB≥30%和DL≥0.18标准，从TCMSP数据库筛选出阳和汤（含熟地、肉桂、麻黄、鹿角胶、白芥子、炮姜、生甘草7味中药）的1 312个活性成分靶点。通过取两者交集，最终鉴定出649个阳和汤作用于乳腺癌的潜在关键靶点（见图1）。

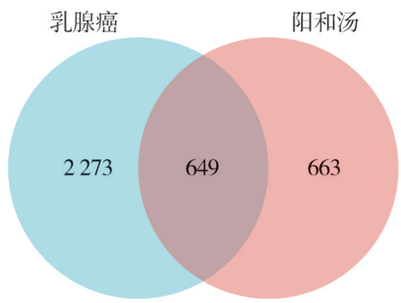


图1 阳和汤抗三阴性乳腺癌潜在靶点维恩图

Figure 1 Venn diagram of potential targets of Yanghe decoction against triple-negative breast cancer

通过Cytoscape进行“成分-靶点”网络构建，依据节点度值大小评估各活性成分在网络中的核心程度。结果显示，乙酸橙花酯（度值159）、槲皮素（度值111）、羟布宗（度值90）的度值排名前3位，提示上述化合物为阳和汤方剂中连接靶点数量最多的核心活性成分（见图2）。

网络拓扑分析显示，槲皮素、乙酸橙花酯、羟布宗等成分具有最高的网络活跃度，提示这些成分可

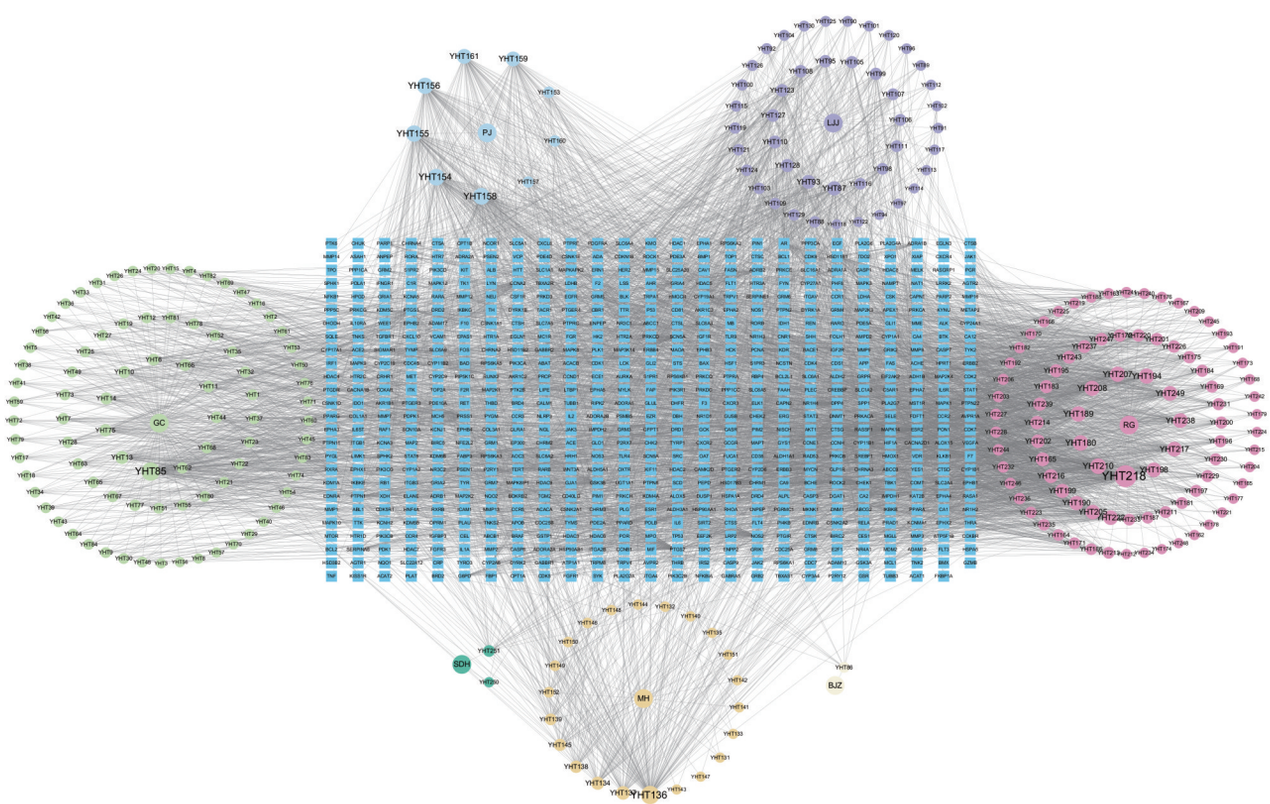


图2 阳和汤三阴性乳腺癌活性成分-作用靶点网络图

Figure 2 Active ingredient-target network of Yanghe decoction against triple-negative breast cancer

能是阳和汤发挥药理作用的核心活性物质。为进一步分析阳和汤在疾病靶点蛋白的相互作用，将获得的阳和汤-疾病-靶点进行PPI网络分析，结果显示度值排名前10的靶点分别为TP53、PIK3CA、HIF-1α、STAT3、AKT1、HSP90A、SRC、PIK3R1、MAPK1、EGFR(见图3)。

潜在靶点GO富集分析得到3 727个生物学过程(BP)，包括细胞增殖、药物耐药性、糖酵解等；200个细胞组分(CC)，包括质膜的组成、大分子复合物等；362个分子功能(MF)，包括蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性，蛋白酪氨酸激酶活性等(见图4)。KEGG通路富集分析得到198条信号通路，前15条通路涉及PI3K-AKT信号通路、HIF1α信号通路、胰岛素抵抗、AGE-RAGE信号通路、细胞凋亡等(见图5)。

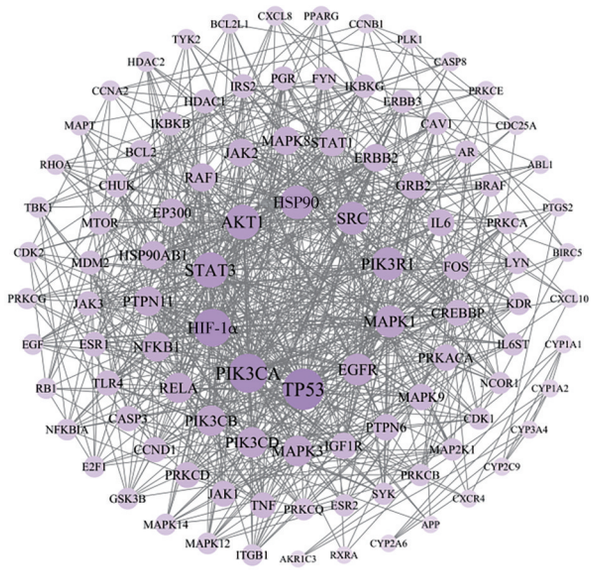


图3　阳和汤抗三阴性乳腺癌潜在靶基因的蛋白-蛋白互作网络图

Figure 3　Protein-protein interaction network of potential target genes of Yanghe decoction against triple-negative breast cancer

2.2　分子对接分析结果

前期KEGG通路富集分析结果表明，预测靶点显著富集于PI3K-AKT信号通路。因此，本研究选取该通路中的两个关键节点(PI3K和AKT1)，以及通路下游受其调控的重要转录因子(HIF-1α)，作为代表靶点进行分子对接验证，以初步探究活性成分通过该通路发挥作用的可能性。分子对接的结合能具体数据见表1。选取乙酸橙花酯-AKT1、槲皮素-HIF1α、羟布宗-PI3K三对代表性组合进行结合模式可视化(见图6)。

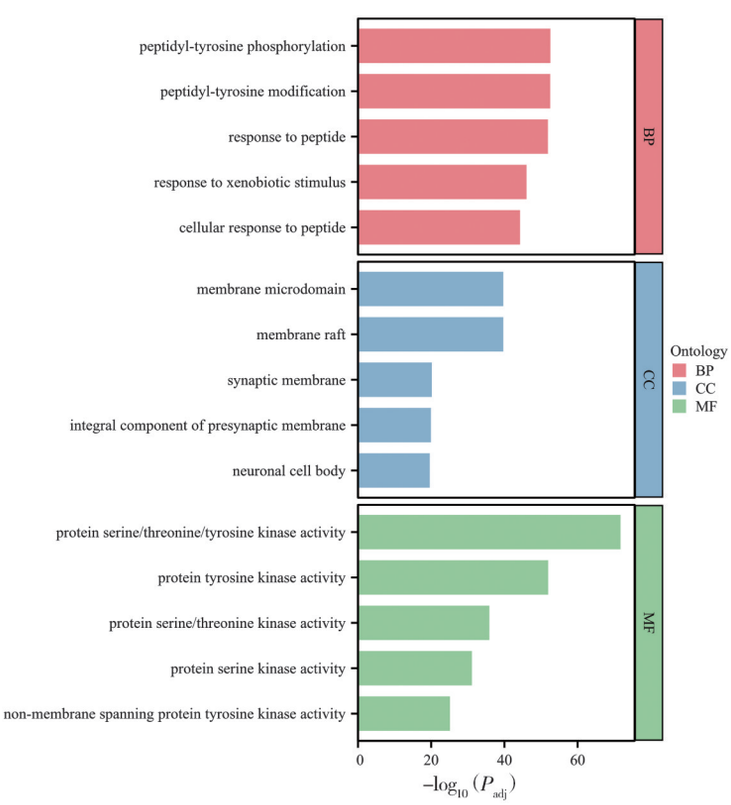


图4　阳和汤抗三阴性乳腺癌关键靶点GO功能富集分析

Figure 4　GO functional enrichment analysis of key targets of Yanghe decoction against triple-negative breast cancer

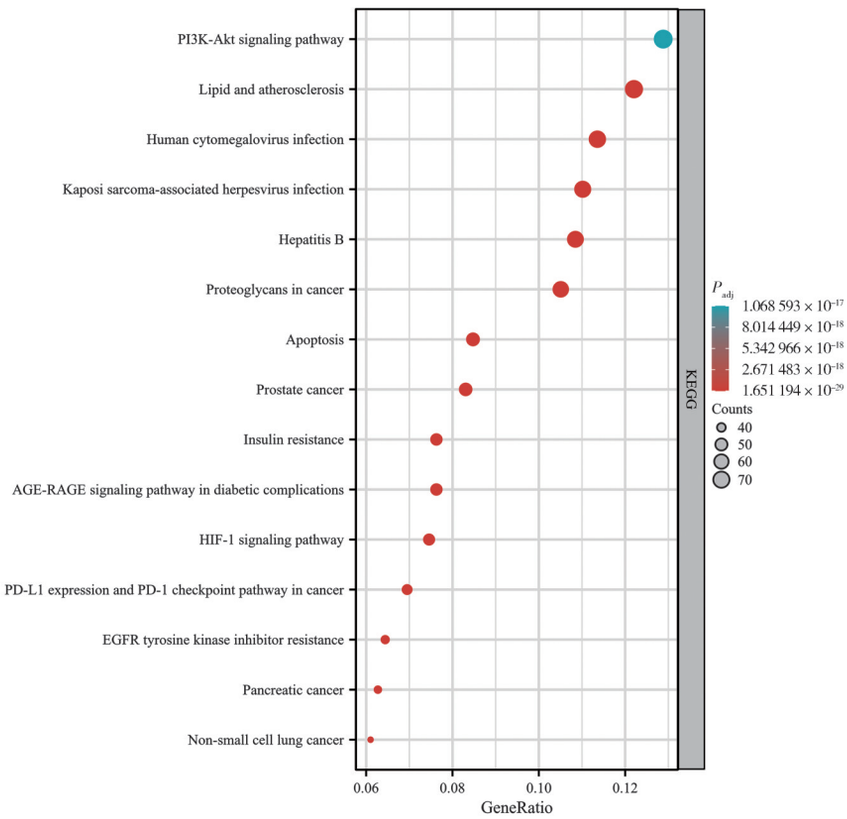


图5 阳和汤抗三阴性乳腺癌关键靶基因KEGG信号通路富集分析

Figure 5 KEGG signaling pathway enrichment analysis of key target genes of Yanghe decoction against triple-negative breast cancer

表1 阳和汤核心成分与三阴性乳腺癌关键靶点的分子对接结合能评价

Table 1 Evaluation of molecular docking binding energies between core components of Yanghe decoction and key targets in triple-negative breast cancer

靶点蛋白	分子对接结合能(kcal/mol)		
	乙酸橙花酯	槲皮素	羟布宗
PI3K	−8.246	−6.465	−7.949
HIF1α	−7.889	−7.337	−5.972
AKT1	−8.964	−6.912	−8.556

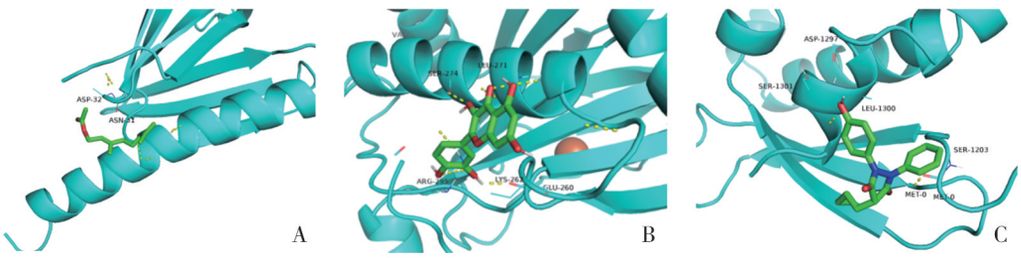
结合能达到−5.0 kcal/mol以下时，提示配体与靶蛋白间存在显著的相互作用，这类化合物通常具有作为药物先导物的潜力；若结合能低于−7.0 kcal/mol，则表明两者间形成了高度稳定的复合物，这类配体往往表现出优异的生物活性。实验数据显示，槲皮素与PI3K、AKT1以及羟布宗与HIF1α的结合能均≤−5.0 kcal/mol，提示它们之间存在良好的结合潜能；而其他测试组合的结合能均≤−7.0 kcal/mol，显示出更强的结合稳定性。阳和汤活性成分与乳腺癌关键靶点间均展现较强的结合稳定性，为后续机制研究提供了理论线索。

2.3 阳和汤含药血清对MDA-MB-231细胞增殖的影响

CCK-8法检测结果显示，在24 h时，YHT高剂量组的抑制率显著高于YHT低剂量组和中剂量组（$P<0.001$），但YHT低剂量组与中剂量组之间差异无统计学意义（$P>0.05$）；在48 h和72 h时，YHT中、高剂量组的抑制率均显著高于YHT低剂量组（$P<0.001$），YHT高剂量组的抑制率显著高于YHT中剂量组（$P<0.001$），表明阳和汤含药血清对MDA-MB-231细胞增殖的抑制作用呈现明确的剂量依赖性和时间依赖性。其中，48 h时各组抑制效应最为稳定，72 h时高剂量组抑制率虽仍维持较高水平，但细胞状态整体欠佳，OD值波动增大（见表2），因此，后续实验选用48 h作为最佳干预时间点，并继续沿用YHT低、中、高3个剂量组进行机制探索。

2.4 阳和汤含药血清对MDA-MB-231细胞迁移和侵袭的影响

划痕实验结果显示，YHT中、高剂量组的细胞迁移率均显著低于对照组（$P<0.01$），YHT低剂量组的迁移率与对照组相比差异无统计学意义（$P>0.05$）；YHT高剂量组的迁移率显著低于YHT中剂量组（$P<0.05$，见图7）。



注：A. AKT1与乙酸橙花酯；B. HIF1α与槲皮素；C. PI3K与羟布宗。

图6　阳和汤核心化合物与三阴性乳腺癌关键靶点的分子对接结合模式图

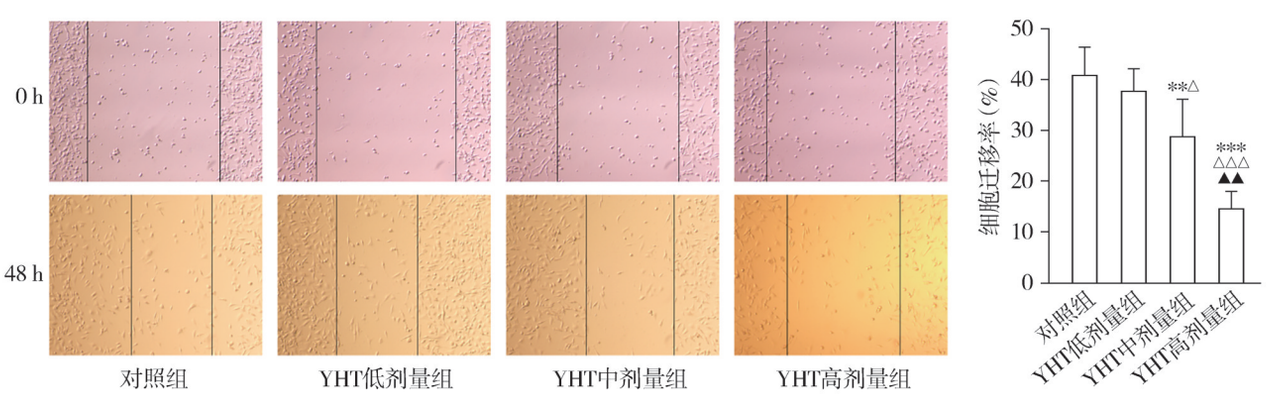
Figure 6　Molecular docking binding modes of core compounds of Yanghe decoction with key targets in triple-negative breast cancer

表2　阳和汤含药血清浓度梯度对细胞增殖的抑制作用　（%）

Table 2　Inhibitory effects of graded concentrations of Yanghe decoction medicated serum on cell proliferation　（%）

时间	对照组	YHT低剂量组	YHT中剂量组	YHT高剂量组
24 h	0	23.38±5.38	44.84±4.26$^{\triangle\triangle\triangle}$	26.20±2.65$^{***\triangle\triangle\triangle}$
48 h	0	35.36±3.77	49.07±2.87***	68.79±1.74$^{\triangle\triangle\triangle***}$
72 h	0	33.29±2.21	53.33±2.80***	60.44±2.25$^{\triangle\triangle\triangle***}$

注：与YHT低剂量组比较，$^{***}P$<0.001；与YHT中剂量组比较，$^{\triangle\triangle\triangle}P$<0.001；对照组增殖抑制率为0（即以对照组为基准计算抑制率）。



注：与对照组比较，$^{**}P$<0.01，$^{***}P$<0.001；与YHT低剂量组比较，$^{\triangle}P$<0.05，$^{\triangle\triangle\triangle}P$<0.001；与YHT中剂量组比较，$^{\blacktriangle\blacktriangle}P$<0.01。

图7　阳和汤含药血清浓度梯度对细胞迁移的影响

Figure 7　Effects of graded concentrations of Yanghe decoction medicated serum on cell migration

Transwell侵袭实验结果显示，YHT低、中、高剂量组的穿膜细胞数均显著低于对照组（P<0.001），且随着YHT剂量升高，穿膜细胞数逐级减少，组间两两比较差异均有统计学意义（P<0.05，见图8）。

2.5　阳和汤对细胞葡萄糖摄取及乳酸生成的剂量效应

在葡萄糖摄取方面，YHT中、高剂量组的细胞葡萄糖含量显著高于对照组（P<0.05），而YHT低剂量组差异无统计学意义（P>0.05）。在乳酸生成方面，与对照组比较，YHT中、高剂量组乳酸生成量显著降低（P<0.01），YHT低剂量组的变化差异无统计学意义（P>0.05，见图9）。

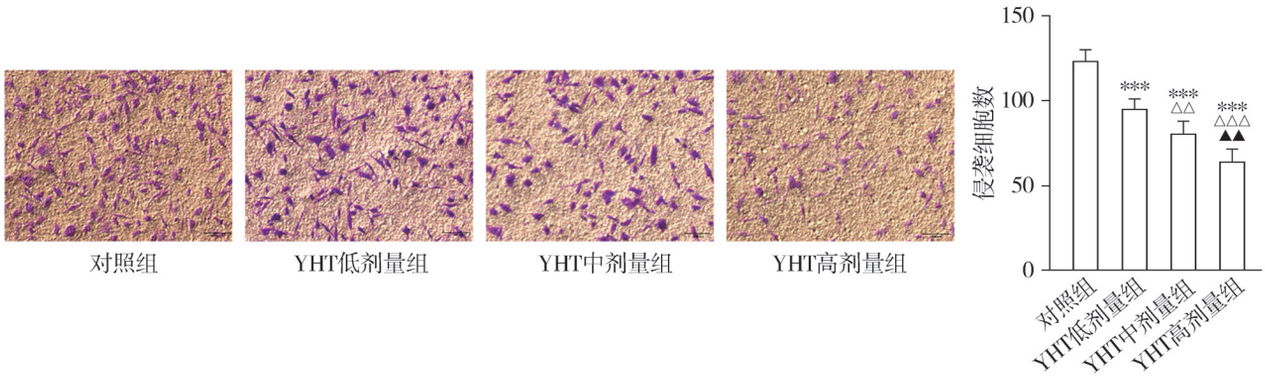
2.6　阳和汤含药血清对MDA-MB-231细胞EMT相关蛋白表达的影响

与对照组相比，YHT各剂量组E-Cadherin蛋白表达水平均显著上调（P<0.001），N-Cadherin蛋白表达水平均显著下调（P<0.01），且YHT高剂量组与中、低剂量组比较，P均<0.05；YHT中剂量组与低剂量组比较，P<0.001（见图10）。

2.7　阳和汤含药血清对MDA-MB-231细胞PI3K/AKT/HIF-1α信号通路及糖酵解相关蛋白表达的影响

与对照组相比，YHT高剂量组p-PI3K、p-AKT、HIF-1α、HK2及GLUT1蛋白表达水平均显著降低

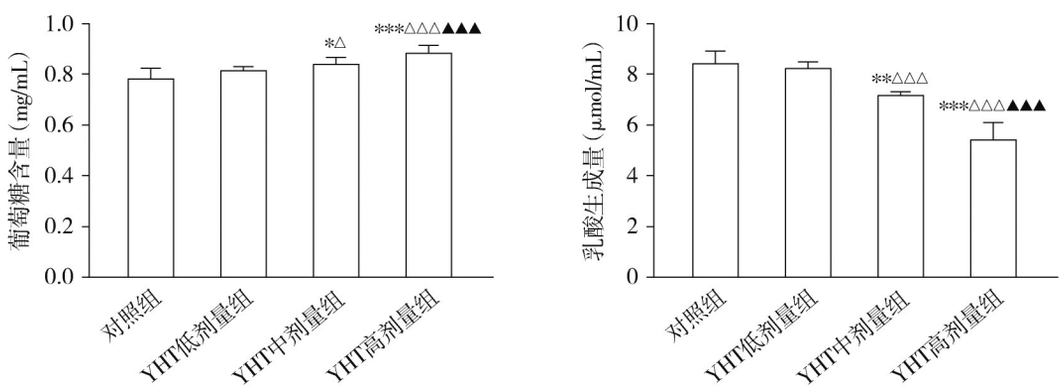
（P<0.001），而总PI3K和总AKT蛋白表达水平无明显变化（P>0.05）。与YHT高剂量组相比，YHT+740Y-P组的p-PI3K、p-AKT磷酸化水平及HIF-1α、HK2、GLUT1蛋白表达均显著升高（P<0.05，见图11）。



注：与对照组比较，$^{***}P$<0.001；与YHT低剂量组比较，$^{△△}P$<0.01，$^{△△△}P$<0.001；与YHT中剂量组比较，$^{▲▲}P$<0.01。

图8 阳和汤含药血清浓度梯度对细胞侵袭的影响

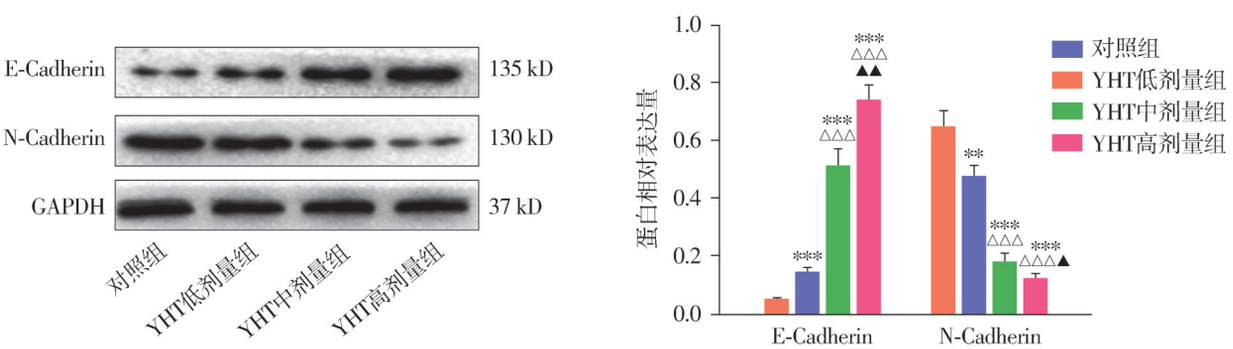
Figure 8 Effects of graded concentrations of Yanghe decoction medicated serum on cell invasion



注：与对照组比较，$^{*}P$<0.05，$^{**}P$<0.01，$^{***}P$<0.001，；与YHT低剂量组比较，$^{△}P$<0.05，$^{△△△}P$<0.001；与YHT中剂量组比较，$^{▲▲▲}P$<0.001。

图9 阳和汤含药血清浓度梯度对细胞葡萄糖含量和乳酸生成量的影响

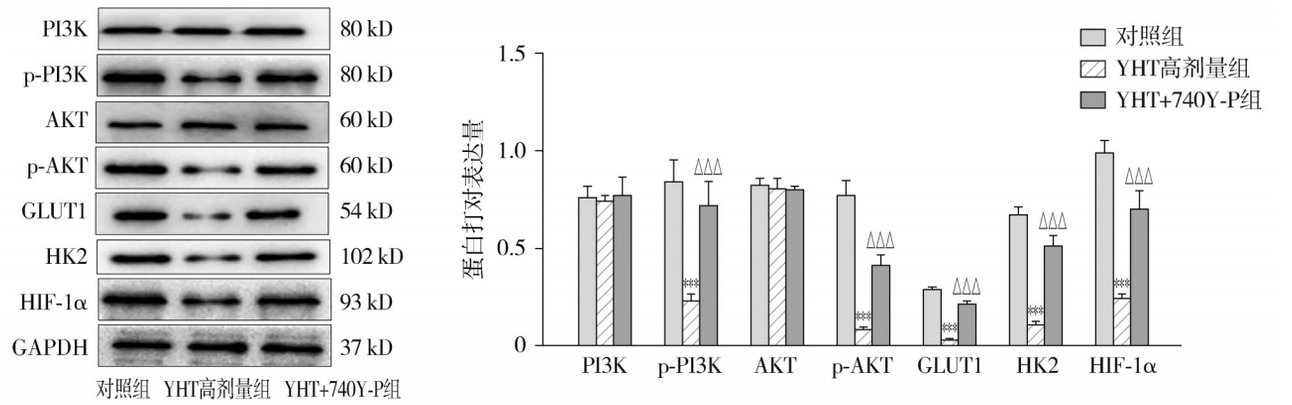
Figure 9 Effects of graded concentrations of Yanghe decoction medicated serum on glucose content and lactate production



注：与对照组比较，$^{**}P$<0.01，$^{***}P$<0.001；与YHT低剂量组比较，$^{△△△}P$<0.001；与YHT中剂量组比较，$^{▲}P$<0.05，$^{▲▲}P$<0.01。

图10 阳和汤含药血清浓度梯度对EMT相关蛋白表达的影响

Figure 10 Effects of graded concentrations of Yanghe decoction medicated serum on expressions of epithelial-mesenchymal transition（EMT）-related proteins



注：与对照组比较，$^{***}P<0.001$；与YHT高剂量组比较，$^{\triangle\triangle\triangle}P<0.001$。

图11　阳和汤对p-PI3K、p-AKT、HIF-1α、HK2、GLUT1蛋白表达的影响

Figure 11　Effects of Yanghe decoction on expressions of p-PI3K, p-AKT, HIF-1α, HK2, and GLUT1 proteins

3　讨论

TNBC因缺乏特异性受体表达，无法从内分泌治疗及抗HER2靶向治疗中获益，化疗仍是其主要的非手术治疗标准。尽管TNBC对含紫杉烷或蒽环类药物的化疗方案初期反应较积极，但仅不足30%患者达到病理完全缓解，且复发率与死亡率仍显著高于非TNBC亚型[9]。阳和汤作为传统中药复方，在慢性炎症、自身免疫疾病及肿瘤辅助治疗等领域已有临床应用基础[10-12]。尽管临床及基础研究提示阳和汤可能具有抗乳腺癌活性，但其具体作用靶点和分子机制尚未完全明确[13]。本研究结合网络药理学、分子对接与体外实验，旨在进一步揭示阳和汤抗三阴性乳腺癌的作用机制。

基于网络药理学分析构建的“中药活性成分-靶点”交互网络显示，阳和汤的核心活性成分包括槲皮素、乙酸橙花酯和羟布宗。其中，乙酸橙花酯作为萜烯酯类化合物虽具有抗菌、抗炎和抗氧化活性，其抗肿瘤作用可能通过诱导凋亡和细胞周期阻滞实现，但实验证据尚不充分[14,15]。羟布宗在抗炎镇痛领域研究较多，但肿瘤学相关研究较为匮乏；相比之下，槲皮素的抗肿瘤活性已得到明确验证，研究显示其通过下调细胞周期蛋白D1和P21表达显著抑制乳腺癌细胞增殖[16]。还有研究发现其可通过调控肿瘤微环境减少MDA-MB-231细胞的葡萄糖与乳酸生成以抑制侵袭转移[17]。此外，研究显示其能降低乳腺癌CAL-148和MCF-7细胞中抗凋亡蛋白Bcl-2的表达，并通过调节EMT相关蛋白抑制肿瘤迁移侵袭，提示阳和汤可能通过抑制糖酵解、诱导凋亡及抑制侵袭转移等多途径发挥抗TNBC作用[18,19]。

蛋白互作网络（PPI）分析显示，TP53、PIK3CA、HIF1α、STAT3、AKT1、HSP90A、SRC、PIK3R1、MAPK1和EGFR可能是TNBC进展的潜在治疗靶点。TP53作为经典的抑癌基因，其突变通过破坏细胞周期阻滞和DNA修复功能促进肿瘤发生[20]。

PIK3CA/PIK3R1作为调控PI3K/AKT信号通路的核心基因，其复合物突变可放大该信号通路的致癌效应，而AKT1作为PI3K/AKT通路的核心成员，其异常激活通过调控代谢重编程、细胞存活及迁移侵袭能力驱动乳腺癌恶化[21]。

SRC和EGFR作为酪氨酸蛋白激酶，通过调控细胞增殖、迁移及代谢重编程参与肿瘤侵袭转移过程，其中EGFR在约45%~70%的TNBC患者中过表达且与预后不良相关，而靶向SRC抑制剂可有效抑制TNBC细胞系生长[22,23]。MAPK1作为RAS-RAF-MEK-ERK级联的核心效应分子，介导EGFR等受体酪氨酸激酶的促增殖信号。

STAT3作为转录因子，在TNBC中通过STAT3/MAPKs/AKT信号通路驱动肿瘤侵袭和转移[24]。此外，HSP90A作为依赖ATP的分子伴侣，在TNBC中通过稳定关键信号蛋白与预后不良和耐药性显著相关[25]。

HIF-1α是一种转录因子，缺氧导致HIF-1α水平增加，据报道，与其他乳腺亚型相比，肿瘤内缺氧在TNBC中具有更负面的作用[26]。目前，一些研究发现HIF-1α参与了肿瘤血管生成和代谢重编程，以及乳腺癌侵袭和转移过程中的多个步骤[27]。这些

分子通过复杂的相互作用共同构成了TNBC恶性进展的关键调控网络。

基于GO和KEGG功能分析对阳和汤治疗TNBC潜在机制的预测研究表明，GO功能富集分析显示其显著影响细胞增殖、凋亡、转移及糖酵解等关键生物学过程。KEGG通路分析进一步揭示PI3K/AKT、HIF-1α、细胞凋亡等信号通路在阳和汤作用机制中起核心调控作用，PI3K-AKT和HIF-1α是富含目标基因的途径，使其成为影响TNBC的阳和汤的主要途径。PI3K/AKT信号通路在乳腺癌中的激活率高达70%，其通过调控细胞代谢、增殖及转移等过程促进肿瘤发展，尤其与TNBC的发生发展密切相关[28]。在TNBC中，PI3K/AKT通路的激活机制主要包括上游调控因子的过度表达以及PI3K催化亚基α（phosphatidylinositol-4，5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha，PIK3CA）的突变，PIK3CA激活后可催化磷脂酰肌醇（4，5）-二磷酸转化为磷脂酰肌醇（3，4，5）-三磷酸，进而激活AKT调控mTOR等下游效应分子驱动TNBC恶性表型。有研究显示，PIK3CA的异常激活会显著促进EMT进程，从而增强肿瘤细胞的转移能力[29]。HIF-1α是低氧条件下的重要转录因子，缺氧条件下与HIF-1β形成活性异源二聚体，直接诱导靶基因表达，驱动血管生成、糖酵解代谢重编程、EMT及免疫逃逸，共同促进肿瘤侵袭转移。研究发现PI3K/AKT激活可通过调控其细胞代谢的枢纽信号分子mTOR复合物诱导HIF-1α等促糖酵解转录因子的表达[30]，且多项研究发现PI3K/AKT/HIF-1α信号通路可通过调控细胞凋亡、迁移和能量代谢等关键生物学过程促进肿瘤进展[31,32]。在分子对接研究中，结合能是评估配体与靶蛋白相互作用强度的关键指标。该数值的负值越大，表明两者的结合越牢固且稳定。当结合能呈现负值时，说明配体与蛋白的结合是一个自发进行的热力学有利过程。本研究分子对接结果显示，槲皮素、乙酸橙花酯、羟布宗与AKT1、PI3K、HIF-1α的结合能均小于-5.0 kcal/mol，提示这些核心化合物与受体蛋白可能具有结合活性，但还需进一步验证。

本研究通过体外实验对网络药理学和分子对接的预测结果进行了初步验证。实验发现，阳和汤含药血清对MDA-MB-231细胞的增殖、迁移及EMT相关标志物具有抑制作用，同时可降低细胞葡萄糖消耗及乳酸生成水平，提示其可能干扰肿瘤细胞的有氧糖酵解。EMT与糖酵解重编程在肿瘤侵袭、转移及复发中具有协同作用，而本研究结果显示阳和汤可同时抑制这两个过程，提示其可能通过多环节干预TNBC恶性表型。在机制层面，阳和汤处理后，细胞中总PI3K及总AKT蛋白表达水平未见明显变化，但p-PI3K和p-AKT的蛋白条带强度显著降低，同时HIF-1α、HK2、GLUT1蛋白表达下调。该结果表明，阳和汤可抑制PI3K和AKT的磷酸化水平。使用PI3K激活剂740Y-P可部分逆转阳和汤对p-PI3K、p-AKT及下游糖酵解相关蛋白的抑制作用，进一步证实PI3K信号通路介导了阳和汤的部分效应。此外，HIF-1α作为PI3K/AKT下游的重要转录因子，其表达下调与HK2、GLUT1的降低趋势一致，提示阳和汤可能通过抑制PI3K/AKT/HIF-1α信号轴，进而减弱肿瘤细胞的糖酵解活性。

然而，本研究仍存在以下局限性：首先，目前的研究与实验研究仅停留在细胞层面，缺乏荷瘤动物模型验证阳和汤对体内肿瘤生长的抑制作用及其对PI3K/AKT/HIF-1α通路的调控效果；其次，尽管证实了该信号通路的参与，但阳和汤是否直接通过该通路调控糖代谢仍有疑问，尤其是HIF-1α下游关键靶基因的表达变化与糖酵解抑制之间的直接因果关系尚未完全阐明；此外，阳和汤成分复杂、作用多靶点，给明确其确切机制及主要活性成分带来挑战。因此，后续需补充荷瘤动物实验开展在体药效评价（如肿瘤体积、重量等指标），并联合更深入的体内外研究与成分分析，以进一步完善机制验证，增强研究结论的转化支撑。

综上所述，阳和汤中的槲皮素、乙酸橙花酯、羟布宗等核心成分可能通过抑制PI3K/AKT/HIF-1α信号轴，调控三阴性乳腺癌糖代谢及上皮间质转化，从而在体外实验中显示出对肿瘤细胞迁移的抑制作用。

参考文献：

[1] Sung H，Ferlay J，Siegel RL，*et al*. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(3)：209-249.

[2] You YH，Kim MK，Lee JY. Prognosis and adjusting factors in elderly patients with triple-negative breast cancer：comparing with young and middle age groups[J]. Clin Breast Cancer，2024，24(4)：e258-e265.

[3] Ahmed B，Al-Khames Aga Q，Cheung KL，*et al*. Treatment strategies for triple-negative primary breast cancer in older women：

a systematic review[J]. JNCI Cancer Spectr, 2025, 9(3): pkaf049.
[4] Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, *et al*. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021[J]. Ann Oncol, 2021, 32(10): 1216-1235.
[5] Hanker AB, Sudhan DR, Arteaga CL. Overcoming endocrine resistance in breast cancer[J]. Cancer Cell, 2020, 37(4): 496-513.
[6] 程培育,王皓,韩冬,等.温阳化痰法联合化疗治疗晚期三阴性乳腺癌临床研究[J].中华中医药杂志,2019,34(7):3128-3131.
[7] 李康乐,杨小蒨,张愉,等.阳和汤对三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-231凋亡Egr1/p21信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(8):62-67.
[8] 程阳子,任翠翠,于桂萍,等.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.
[9] Li Y, Zhang H, Merkher Y, *et al*. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 121.
[10] Xia H, Cao D, Yang F, *et al*. Jiawei Yanghe decoction ameliorates cartilage degradation in vitro and vivo via Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 122: 109708.
[11] Li C, Tian L, Jiang Y, *et al*. Yanghe decoction effectively alleviates lung injury and immune disorder in asthmatic mice induced by ovalbumin[J]. Comput Intell Neurosci, 2022, 2022: 6040575.
[12] Ma B, Chen D, Liu Y, *et al*. Yanghe decoction suppresses the experimental autoimmune thyroiditis in rats by improving NLRP3 inflammasome and immune dysregulation[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 645354.
[13] 胡旻昊,毛若瑜,张馨月,等.阳和汤对乳腺癌新辅助化疗患者的临床疗效及炎症因子的影响[J].上海中医药大学学报,2023, 37(4): 1-8.
[14] Kutyła M, Maciejczyk A, Trytek M, *et al*. Biocatalytic synthesis of terpene esters and their biological activity in human glioma cells[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2022, 23(6): 760-765.
[15] Mukarram M, Choudhary S, Khan MA, *et al*. Lemongrass essential oil components with antimicrobial and anticancer activities[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 11(1): 20.
[16] Ranganathan S, Halagowder D, Sivasithambaram ND. Quercetin suppresses twist to induce apoptosis in MCF-7 breast cancer cells [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0141370.
[17] Jia L, Huang S, Yin X, *et al*. Quercetin suppresses the mobility of breast cancer by suppressing glycolysis through Akt-mTOR pathway mediated autophagy induction[J]. Life Sci, 2018, 208: 123-130.
[18] Mohammed HA, Sulaiman GM, Anwar SS, *et al*. Quercetin against MCF7 and CAL51 breast cancer cell lines: apoptosis, gene expression and cytotoxicity of nano-quercetin[J]. Nanomedicine(Lond), 2021, 16(22): 1937-1961.
[19] Chen KC, Hsu WH, Ho JY, *et al*. Flavonoids luteolin and quercetin inhibit RPS19 and contributes to metastasis of cancer cells through c-Myc reduction[J]. J Food Drug Anal, 2018, 26(3): 1180-1191.
[20] Duffy MJ, Synnott NC, Crown J. Mutant p53 in breast cancer: potential as a therapeutic target and biomarker[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 170(2): 213-219.
[21] Noorolyai S, Shajari N, Baghbani E, *et al*. The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer[J]. Gene, 2019, 698: 120-128.
[22] Luo J, Zou H, Guo Y, *et al*. SRC kinase-mediated signaling pathways and targeted therapies in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2022, 24(1): 99.
[23] Hoadley KA, Weigman VJ, Fan C, *et al*. EGFR associated expression profiles vary with breast tumor subtype[J]. BMC Genomics, 2007, 8: 258.
[24] Wang SQ, Yao YN, Yao MY, *et al*. Interleukin-22 promotes triple negative breast cancer cells migration and paclitaxel resistance through JAK-STAT3/MAPKs/AKT signaling pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(3): 1605-1609.
[25] Wang HF, Chen Y, Cao B, *et al*. Potential value of HSP90α in prognosis of triple-negative breast cancer[J]. Med Sci Monit, 2024, 30: e943049.
[26] Chen M, Liu Z, Zheng K, *et al*. The potential mechanism of HIF-1α and CD147 in the development of triple-negative breast cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(23): e38434.
[27] Liu Q, Guan C, Liu C, *et al*. Targeting hypoxia-inducible factor-1 alpha: a new strategy for triple-negative breast cancer therapy[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113861.
[28] Lee JJ, Loh K, Yap YS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in breast cancer[J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(4): 342-354.
[29] Luo C, Wang Y, Wei C, *et al*. The anti-migration and anti-invasion effects of bruceine D in human triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 273-279.
[30] Wei J, Wu J, Xu W, *et al*. Salvianolic acid B inhibits glycolysis in oral squamous cell carcinoma via targeting PI3K/AKT/HIF-1α signaling pathway[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 599.
[31] Liu XL, Liu LD, Chen KY, *et al*. Huaier shows anti-cancer activities by inhibition of cell growth, migration and energy metabolism in lung cancer through PI3K/AKT/HIF-1α pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(4): 2228-2237.
[32] Gao L, Li J, He J, *et al*. CD90 affects the biological behavior and energy metabolism level of gastric cancer cells by targeting the PI3K/AKT/HIF-1α signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2021, 21(3): 191.

(责任编辑:马艳霞)