

·数字中医药·

本文引用:李亚梅,彭 壮,徐 佳,张智敏,林丽美,夏伯候,廖端芳.夏枯草抗乳腺癌成分-靶点-通路的网络药理学研究[J].湖南中医药大学学报, 2019,39(8):1021-1027.

## 夏枯草抗乳腺癌成分-靶点-通路的网络药理学研究

李亚梅<sup>1,2</sup>, 彭 壮<sup>1</sup>, 徐 佳<sup>1</sup>, 张智敏<sup>1,2</sup>, 林丽美<sup>1,2</sup>, 夏伯候<sup>1,2</sup>, 廖端芳<sup>1,2\*</sup>

(1. 湖南中医药大学, 湘产大宗药材品质评价湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学, 湖湘中药资源保护与利用协同创新中心, 湖南 长沙 410208)

**[摘要]** **目的** 应用网络药理学方法预测夏枯草抗乳腺癌的作用靶点及相关信号通路, 挖掘其抗乳腺癌的作用机制。**方法** 在 TCMSp 和 TCMID 数据库中检索并筛选出夏枯草的潜在活性成分, 在 TCMSp 数据库中查询活性成分作用靶点并采用 Cytoscape 3.7.1 软件构建活性成分-靶点网络图; 在 HPO 和 DisGeNET 数据库中检索乳腺癌相关基因; 将活性成分作用靶点和乳腺癌相关基因进行比对, 得到重复项(即活性抗乳腺癌的可能靶点); 利用 String 平台构建潜蛋白互作网络(PPI); 使用 Cytoscape 3.7.1 软件构建夏枯草潜在活性成分-靶点-乳腺癌网络, 并根据度值、介数和紧密度筛选出关键靶点; 应用 Metascape 数据库分析关键靶点的 KEGG 信号通路并进行 GO 生物过程富集。**结果** 夏枯草中有 19 种活性成分, 作用于 253 个靶点; 夏枯草有 17 种成分可作用于乳腺癌相关的 29 个靶点, 其中有 7 个关键靶点, 7 种主要活性成分, 9 条相关信号通路。**结论** 夏枯草可通过雌激素受体、细胞特异性周期蛋白、表皮生长因子受体等靶点及相关通路, 发挥抗乳腺癌作用。

**[关键词]** 夏枯草; 乳腺癌; 网络药理学; 活性成分

**[中图分类号]** R285.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.08.021

### Network Pharmacology Study on Anti-Breast Cancer of Ingredients-Targets-Pathways of *Prunella Vulgaris* L.

LI Yamei<sup>1,2</sup>, PENG Zhuang<sup>1</sup>, XU Jia<sup>1</sup>, ZHANG Zhimin<sup>1,2</sup>, LIN Limei<sup>1,2</sup>, XIA Bohou<sup>1,2</sup>, LIAO Duanfang<sup>1,2\*</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Key Laboratory for Quality Evaluation of Bulk Herbs of Hunan Province, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Collaborative Innovation Center of Resource for Protection and Utilization of Chinese Materia Medica of Hunan Province, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To predict the anti-breast cancer target and related signaling pathways, and explore the anti-breast cancer mechanism of *Prunella Vulgaris* L. by network pharmacology. **Methods** The potential active ingredients of *Prunella vulgaris* L. were searched and screened in the TCMSp and TCMID databases. The targets of potential active ingredients were searched in the TCMSp database, and Cytoscape 3.7.1 software was used to construct active ingredients-target network map. The breast cancer related genes were searched in the HPO and DisGe NET databases. Comparing the target of active ingredients of breast cancer-related genes to get duplicates (i.e. possible targets of active anti-breast cancer). The potential protein interaction network (PPI) was constructed by using the String platform. The cytoscape 3.7.1 software was used to construct a potential active component-target-breast cancer network of *Prunella vulgaris* L., and screen out the key targets based on the median of degree, betweenness and closeness. Metascape database was applied to analyze KEGG signaling pathways of key targets and perform GO biological processes enrichment. **Results** There were 19 active components in *Prunella vulgaris* L., which acted on 253 targets, and it had 17 components that acted on 29 targets associated with breast cancer, 7 key targets, 7 main active ingredients,

**[收稿日期]** 2019-04-19

**[基金项目]** 湖南省自然科学基金(2017JJ4045, 2019JJ50443, 2019JJ50449); 长沙市科技计划项目(KQ1602023, KQ1701073, KQ1801041, KQ1801045); 湖南中医药大学中药学一流学科。

**[作者简介]** 李亚梅, 女, 在读博士研究生, 实验师, 研究方向: 中药抗炎免疫药理。

**[通讯作者]** \* 廖端芳, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: dfliao@hnu.cm.edu.cn。

and 9 related signaling pathways. **Conclusion** *Prunella vulgaris* L. can play the anti-breast effect through estrogen receptor, G1/S-specific cyclin-D1, epidermal growth factor receptor and some correlation signaling pathway.

[**Keywords**] *Prunella vulgaris* L; breast cancer; network pharmacology; active ingredients

夏枯草,唇形科夏枯草属植物夏枯草 *Prunella vulgaris* L.的干燥成熟果穗<sup>[1]</sup>,始载于《神农本草经》,味苦、辛,性寒,具有清肝泻火、明目、散结消肿之功,用于目赤肿痛、目珠夜痛、头痛眩晕、瘰疬、癭瘤、乳痛、乳癖和乳房胀痛等;《本草从新》有夏枯草“治瘰疬、鼠瘻、癭瘤、癥坚、乳痛、乳岩”的记载;《本草经疏》载“治乳痛,乳岩。”可见古人已对夏枯草用于治疗乳腺疾病有较深的研究。

近年来,夏枯草化学成分、药理机制及临床应用的研究很多<sup>[2-3]</sup>,目前已从夏枯草植物中分离得到约200个化合物,其中大部分为三萜、甾醇和黄酮类化合物,其次为香豆素、苯丙醇、多糖和挥发油<sup>[4]</sup>;夏枯草具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗癌、抗病毒、抗甲状腺肿、护肝等广泛的药理作用<sup>[5-9]</sup>;在临床上,夏枯草用于乳腺增生、高血压等<sup>[10]</sup>。但整体系统地分析其成分、靶点、通路和疾病的相互关系未见报道。网络药理学<sup>[11]</sup>、整合药理学<sup>[12]</sup>等概念的相继提出,以及生物信息学、分子生物学、计算机技术的不断发展和联合应用,为中医药现代化提供了新的研究思路与方法<sup>[13-14]</sup>,采用整合生物信息学、分子生物学及各大相关数据库信息,系统地研究“药物-靶点-通路-疾病”之间相互作用,探究中医药“多成分、多靶点、多途径”药理机制,与中医药的整体观、辨证论治、组方配伍、协同增效等原则不谋而合<sup>[15]</sup>。本研究利用网络药理学方法,探索夏枯草的主要物质基础、核心靶点及与疾病之间的相互关系,为进一步阐明夏枯草抗乳腺癌作用机制提供思路和理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 所需数据库和软件

TCMSP 数据库 (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmssp.php>); TCMID 数据库 (<http://119.341.228/tcmid/search/>); STITCH 数据库 (<http://stitch.embl.de/>); STRING 数据库 (<https://string-db.org/>); Cytoscape 3.7.1 软件; Pubchem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); HPO 数据库 (<https://hpo.jax.org/app/>); DisGeNET 数据库 (<http://www.disgenet.org/>); Drugbank 数据库 (<https://www.drugbank.ca/>); TTD 数据库 (<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>); UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>); Metascape 数据库 (<http://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>); KEGG 数据库 (<https://www.genome.jp/kegg/>)。

### 1.2 方法

1.2.1 夏枯草活性成分检索与筛选 在 TCMSP 数据库(中药系统药理学分析平台, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmssp.php>)查询夏枯草成分,依据药物 ADME(吸收、分布、代谢及排泄)特性,且参照多篇文献标准,将数据库中的口服利用度(OBioavail, OB)和类药性(drug-likeness, DL)作为筛选的关键参数<sup>[16]</sup>,夏枯草化学成分中满足 OB>30%且 DL>0.18 的化合物作为活性成分。此外,药物口服利用度低的可做成其他剂型,因此,通过 TCMID 数据库和文献检索,补充夏枯草中的其他有效成分。将筛选出的夏枯草有效成分在 Pubchem 数据库中查询其结构式,并采用 SMILES 表达式。

1.2.2 夏枯草活性成分靶点挖掘 通过 TCMSP 靶点查询夏枯草活性成分的作用靶点,并通过 Uniprot 数据库将查询到的靶点蛋白名转换为基因名。采用 Cytoscape 3.7.1 对夏枯草活性成分和作用靶点进行相关网络构建。

1.2.3 疾病相关基因检索 在 HPO 数据库和 DisGeNET 数据库中检索乳腺癌(breast cancer)的靶基因,去除重复项,并查阅乳腺癌靶基因的相关文献<sup>[17]</sup>,汇总乳腺癌靶基因。并在 UniProt 数据库中进行基因和蛋白的转换。

1.2.4 蛋白互作网络构建 将“1.2.2”和“1.2.3”项得到的靶点进行比对,找出重复的靶点,将这些重复靶点导入到 STRING 数据库,选择物种为“Homo sapiens”(智人)进行操作,最低相互作用阈值设为中等“medium confidence=0.4”,构建靶点群蛋白互作网络(protein protein interaction network, PPI network)<sup>[18]</sup>,即“夏枯草-靶点-乳腺癌”网络。

1.2.5 关键靶点的筛选 应用 Cytoscape 软件的对 PPI 网络进行拓扑属性分析,计算网络整体的“节点度值分布(Node Degree Distribution)、介数中心性(Betweenness Centrality)”,以 Degree、Betweenness 和 Closeness 的均数为“阈值”,选取 Degree、Betweenness 和 Closeness 同时在阈值之上的靶点为“关键靶点”,

研究关键靶点可能的药理作用。

Degree 反映了网络节点与其他节点的连接数目;Betweenness 是网络中所有最短路径中经过该节点的路径数目与最短路径总数之比;Closeness 是通过节点间的传递距离来对节点的重要度进行衡量。Degree、Betweenness 和 Closeness 是衡量一个节点在网络中重要性的主要拓扑参数,也是判断一个靶蛋白是否为“关键靶点”的重要依据<sup>[19]</sup>。

1.2.6 关键靶点的代谢通路与生物过程分析 为进一步研究夏枯草抗乳腺癌的作用情况,采用 Metascape 平台对夏枯草的抗乳腺癌靶点群进行 KEGG 代谢通路富集分析,研究夏枯草靶点的主要抗乳腺癌代谢通路;再进行 GO 生物过程富集分析,诠释夏枯草靶点的抗乳腺癌生物过程,Metascape 平台列表与背景均设置“Homo Sapiens”(人类)进行操作。

## 2 结果

### 2.1 夏枯草活性成分

如表 1 所示,在 TCMSP 数据库中共挖掘到夏枯

草活性成分 11 个,通过 TCMID 数据库和文献检索得到 8 个活性成分。

### 2.2 夏枯草活性成分靶点

通过 TCMSP 数据库查询夏枯草活性成分靶点得到,19 种夏枯草活性成分的靶点数分别为:M1,37 个;M2,63 个;M3,3 个;M4,31 个;M5,8 个;M6,57 个;M7,2 个;M8,2 个;M9,2 个;M10,17 个;M11,149 个;M12,1 个;M13,55 个;M14,33 个;M15,9 个;M16,6 个;M17,21 个;M18,6 个;M19,45 个。

去除重复项和非人种属靶点,19 种活性成分共作用于 253 个靶点。

如图 1 所示,通过 Cytoscape 3.7.1 软件得到夏枯草活性成分-作用靶点的网络图,19 个菱形表示夏枯草的活性成分(M1-M19 代表的化合物见表 1),253 个不规则四边形为活性成分作用靶点,共有 540 条边代表靶点和化学成分之间的相互作用,体现了夏枯草多成分、多靶点的特点。

### 2.3 乳腺癌相关基因

在 HPO 数据库和 DisGeNET 数据库中检索乳

表 1 夏枯草活性成分

Mol ID	编号	化学名称	标准结构简式	OB/%	DL
MOL000358	M1	Beta-sitosterol	CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C	36.91	0.75
MOL000422	M2	Kaempferol	C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O	41.88	0.24
MOL004355	M3	Spinasterol	CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C	42.98	0.76
MOL000449	M4	Stigmasterol	CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C	43.83	0.76
MOL004798	M5	Delphinidin	C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C2=C(C=C3C=CC(=CC3=[O+])O)O)O	40.63	0.28
MOL000006	M6	Luteolin	C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O	36.16	0.25
MOL006767	M7	Vulgaxanthin-I	C1C(NC(=CC1=CC=NC(CCC(=O)N)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O	56.14	0.26
MOL006772	M8	Poriferasterol monoglucoside_qt	CCC(C=CC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)C)C(C)C	43.83	0.76
MOL006774	M9	Stigmast-7-enol	CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2=CCC4C3(CCC(C4)O)C)C(C)C	37.42	0.75
MOL000737	M10	Morin	C1=CC(=C(C=C1O)O)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O	46.23	0.27
MOL000098	M11	Quercetin	C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O	46.43	0.28
MOL000211	M12	Betulinic acid <sup>[20]</sup>	CC(=C)C1CCC2(C1C3CCC4C5(CCC(C(C5CCC4(C3(CC2)C)C)C)O)C)C(=O)O	55.38	0.78
MOL000511	M13	Ursolic acid	CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C2C1C)C)C(=O)O	16.77	0.75
MOL011865	M14	Rosmarinic acid <sup>[21-22]</sup>	C1=CC(=C(C=C1CC(C(=O)O)OC(=O)C=CC2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O	1.38	0.35
MOL004368	M15	Hyperoside	C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O	6.94	0.77
MOL000263	M16	Oleanolic acid	CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C2C1)C)C(=O)O)C	29.02	0.76
MOL000415	M17	Rutin <sup>[23]</sup>	CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O	3.20	0.68
MOL007930	M18	Hesperidin <sup>[24]</sup>	CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=CC(=C4C(=O)CC(OC4=C3)C5=CC(=C(C=C5)OC)O)O)O)O)O)O)O)O	13.33	0.67
MOL000173	M19	Wogonin <sup>[25]</sup>	COC1=C(C=C(C2=C1OC(=CC2=O)C3=CC=CC=C3)O)O	30.68	0.23



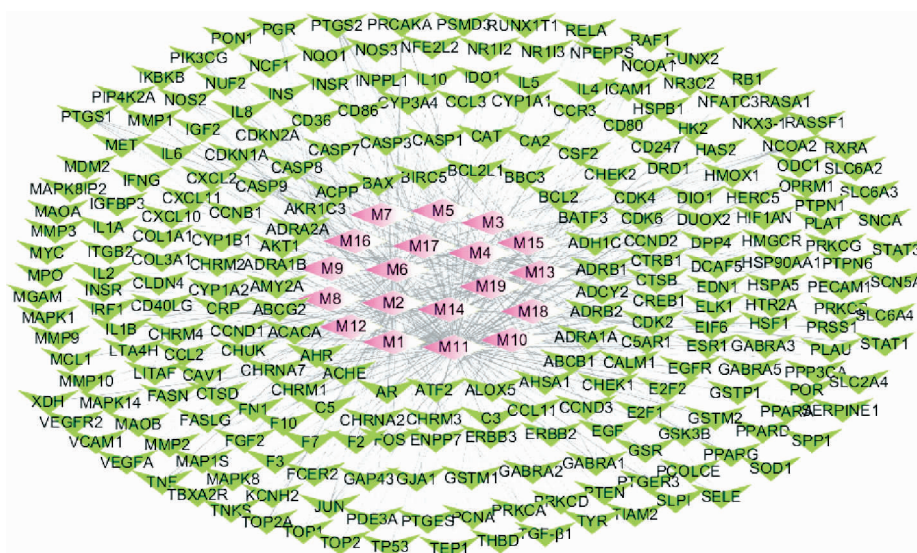


图 1 活性成分-靶点网络图

腺癌(breast cancer)的靶基因,共得到 256 个基因,其中 HPO 中检索到 23 个基因,DisGeNET 中检索到 253 个,有 20 个重复。

### 2.4 蛋白互作网络构建图

在 HPO 数据库和 DisGeNET 数据库中检索乳腺癌(breast cancer)的靶基因与夏枯草作用的靶基因有 29 个重复,这 29 个靶基因可能为夏枯草抗乳腺癌的靶点。为研究各靶点在体内的相互作用关系,寻找核靶点,将潜在靶点蛋白群进行 PPI 网络分析(见图 2),结果共发现 29 个靶蛋白发生相互作用,产生 220 条代表蛋白之间相互作用的边。

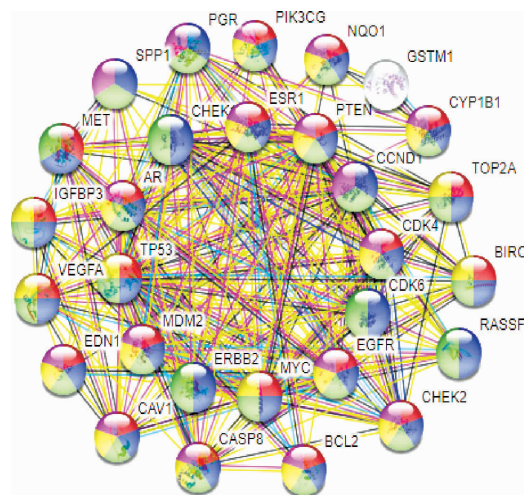


图 2 靶蛋白 PPI 网络图

### 2.5 核心靶点分析结果

Cytoscape 计算得到,PPI 网络平均度值为13.11,平均介数为  $2.18 \times 10^{-2}$ ,平均紧密度为 0.56,度值、介数和紧密度均超过平均值的靶蛋白共 7 个,说明以上 7 个靶点在 PPI 网络中处于关键位置,很可能是夏枯草抗乳腺癌的关键靶点(图 3)。此外,发现夏枯草的 19 种活性成分中的 17 种活性成分可能有抗乳腺癌的作用,且其中 M1、M2、M6、M10、M11、M13、M19 这 7 种活性成分可能是抗乳腺癌的关键化合物。见图 4 和表 2。

### 2.6 Metascape 分析的 KEGG 和 GO 结果

按照  $P$  值(校正) $<0.01$  的标准,运用 Metascape 数据库对 7 个关键靶点计算分析,得到关键靶点的相关通路信息。包括乳腺癌通路、子宫内膜癌通路、膀胱癌通路、内分泌抵抗通路、转录因子家族中 AP-2 (TFAP2)的转录调控、上皮细胞增殖通路、PIP3 激活 AKT 信号通路、雌二醇应激通路等。见图 4。

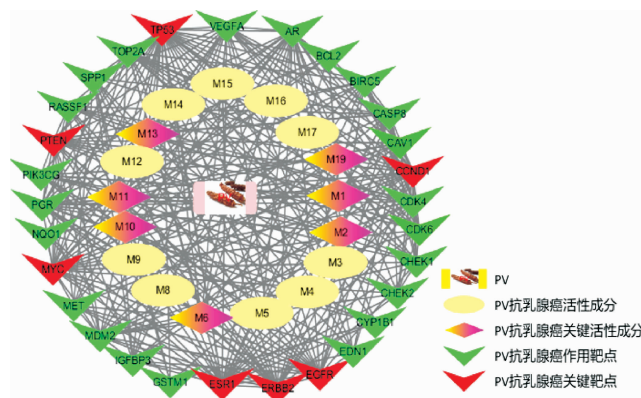


图 3 夏枯草(PV)有效成分靶标关联网络图

## 3 讨论

本研究采用网络药理学的方法对夏枯草的主要活性成分、作用靶点、相关生物信号通路和乳腺癌等几方面的关联性进行了探讨。通过 TCMS 数据

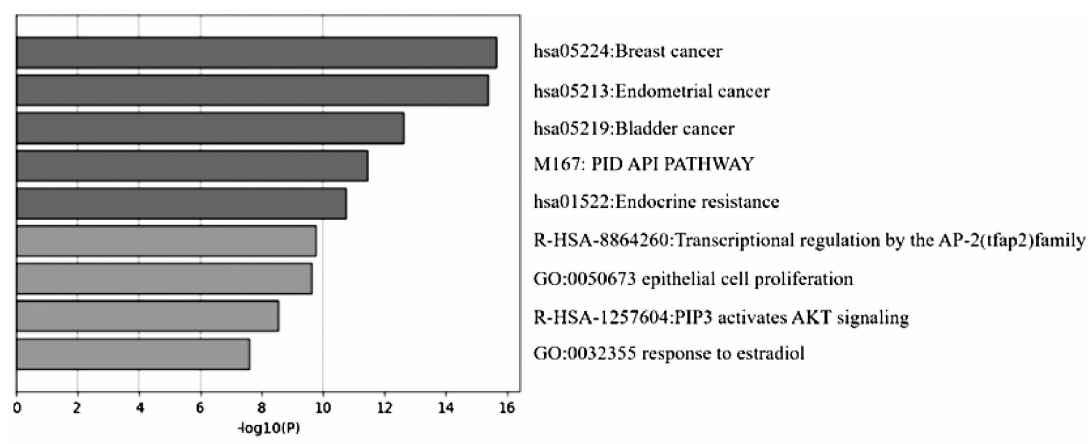


图 4 关键靶点的 GO 富集热图

表 2 前 9 个集群及其具有代表性的通路

GO	通路类别	通路描述	靶点数	Log10(P)	Log10(q)
hsa05224	KEGG Pathway	Breast cancer	7	-15.64	-11.38
hsa05213	KEGG Pathway	Endometrial cancer	6	-15.39	-11.38
hsa05219	KEGG Pathway	Bladder cancer	5	-12.64	-8.80
M167	Canonical Pathways	PID API PATHWAY	5	-11.43	-7.89
hsa01522	KEGG Pathway	Endocrine resistance	5	-10.73	-7.32
R-HSA-8864260	Reactome Gene Sets	Transcriptional regulation by the AP-2 (TFAP2) family of transcription factors	4	-9.74	-6.47
GO:0050673	GO Biological Processes	Epithelial cell proliferation	6	-9.63	-6.39
R-HSA-1257604	Reactome Gene Sets	PIP3 activates AKT signaling	5	-8.52	-5.46
GO:0032355	GO Biological Processes	Response to estradiol	4	-7.58	-4.80

库和文献检索共发现夏枯草的主要活性成分 19 个。其中 Beta-sitosterol, Kaempferol, Spinasterol, Stigmasterol, Delphinidin, Luteolin, Morin, Vulgaxanthin-I, Poriferasterol monoglucoside-qt, Stigmast-7-enol, Quercetin, Betulinic acid, Ursolic acid, Rosmarinic acid, Hyperoside, Oleanolic acid, Rutin, Hesperidin, Wogonin 可能是夏枯草发挥药效的主要活性物质。检索乳腺癌相关基因,并与夏枯草活性成分作用靶点进行比对,得到 29 个重复的基因,17 种活性较好的化合物,采用 Cytoscape 软件计算得到抗乳腺癌的主要成分为 Beta-sitosterol, Kaempferol, Luteolin, Morin, Quercetin, Ursolic acid, Wogonin 等 7 种;得到 7 个关键靶点,即 CCND1, EGFR, ERBB2, ESR1, MYC, PTEN 和 TP53。对关键靶点进行富集,得到夏枯草抗乳腺癌的关键信号通路为乳腺癌通路、内分泌抵抗通路、转录因子家族中 AP-2 (TFAP2) 的转录调控、上皮细胞增殖通路、PIP3 激活 AKT 信号通路、雌二醇应激通路等,推测夏枯草可能通过作用于相关的靶点从而影响相关的信号通路

而发挥药效。从网络药理学角度探讨并揭示了夏枯草的主要活性成分、作用靶点、相关生物信号通路和乳腺癌的关系,为进一步研究夏枯草的作用机制提供理论依据。

乳腺癌是女性高发的恶性肿瘤,女性乳腺癌死亡比例占癌症死亡总数的 11.6%,是仅次于肺癌的第二大癌症。仅 2018 年,全球女性乳腺癌新增病例就达 210 万,且乳腺癌的发病率依旧在不断攀升<sup>[26]</sup>。在我国,乳腺癌是 45 岁以下女性肿瘤死亡的最主要原因,且发病率以每年 2%~3% 的速度增长<sup>[27]</sup>。因乳腺癌的病因和发病机制都很复杂,临床上针对乳腺癌的治疗主要以放化疗和手术切除等为主。而中医药治疗或辅助治疗疾病有其独特的优势。因此,探索古医术中有记载的中药治疗疾病的作用及机制对医学的发展有着非常重要的作用。

课题组前期研究表明,夏枯草的化学成分能抑制乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 的增殖<sup>[28-30]</sup>;吴元肇等<sup>[31]</sup>研究表明夏枯草口服液能诱导雌激素受体阳性的乳腺癌细胞的凋亡;徐华影等<sup>[32]</sup>研究表明

夏枯草活性成分能抑制乳腺癌细胞的迁移。此外,夏枯草制剂或以夏枯草为主的复方制剂在临床上使用很广泛且有明显的疗效,如夏枯草片剂和口服液用于治疗女性乳腺炎<sup>[33]</sup>,夏枯草片加逍遥丸可治疗乳腺增生和乳腺纤维瘤<sup>[34]</sup>,但夏枯草抗乳腺癌的作用及机制均无系统的研究报道。

此外,已有文献报道从茴香中提取的 beta-sitosterol 能有效抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的转移<sup>[35]</sup>,且有研究表明 beta-sitosterol 可作为乳腺癌的雌激素受体  $\alpha$  的潜在抑制剂<sup>[36]</sup>;kaempferol 能促进乳腺癌细胞的凋亡<sup>[37]</sup>;luteolin 能有效抑制乳腺癌细胞的增殖<sup>[38]</sup>;Quercetin 纳米脂质载体能在乳腺癌化学预防中有很好的应用前景<sup>[39]</sup>;Ursolic acid 为潜在的抗乳腺癌化合物<sup>[40]</sup>;Wogonin 可通过抑制 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路而抑制 LPS 诱导的肿瘤血管新生<sup>[41]</sup>。

本研究的结论仍存在一定的局限性,因为本研究仅依托数据库,通过数据检索来对药物的功效进行预测,因此,还需要进行实验研究来验证;仅以 OB 和 DL 作为活性化合物筛选的指标有一定的局限性,所以在化合物筛选时,也考虑多个中药数据库和文献检索。本研究仅为中药科研提供一个思路,仍需通过系统的实验研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:280.
- [2] HAN E H, CHOI J H, HWANG Y P, et al. Immunostimulatory activity of aqueous extract isolated from *Prunella vulgaris* [J]. Food and Chemical Toxicology, 2009, 47(1): 62-69.
- [3] MENG G, WANG M, ZHANG K J, et al. Research Progress on the Chemistry and Pharmacology of *Prunella vulgaris* Species[J]. Open Access Library Journal, 2014,1(3):1-19.
- [4] S J, WANG X H, DAI Y Y, et al. *Prunella vulgaris*: A comprehensive review of chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications[J]. Current Pharmaceutical Design, 2019,25(3):359-369.
- [5] KOMAL S, KAZMI S A J, KHAN J A, et al. Antimicrobial activity of *Prunella Vulgaris* extracts against multi-drug resistant *Escherichia Coli* from patients of urinary tract infection[J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2018,34(3):616.
- [6] HWANG Y J, LEE E J, KIM H R, et al. In vitro antioxidant and anticancer effects of solvent fractions from *Prunella vulgaris* var. *lilacina*[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2013, 13(1): 310.
- [7] OH C S, PRICE J, BRINDLEY M A, et al. Inhibition of HIV-1 infection by aqueous extracts of *Prunella vulgaris* L[J]. Virology journal, 2011,8(1):188.
- [8] YIN D T, LEI M, XU J, et al. The Chinese herb *Prunella vulgaris* promotes apoptosis in human well-differentiated thyroid carcinoma cells via the B-cell lymphoma-2/Bcl-2-associated X protein/caspase-3 signaling pathway[J]. Oncology Letters, 2017, 14 (2):1309-1314.
- [9] HU Y X, YU C H, WU F, et al. Antihepatofibrotic effects of aqueous extract of *Prunella vulgaris* on carbon tetrachloride-induced hepatic fibrosis in rats[J]. Planta Medica, 2016, 82(1/2): 97-105.
- [10] 谢军芳.夏枯草汤对老年高血压的临床治疗效果分析[J].临床医学研究与实践,2018,3(2):116-117.
- [11] HOPKINS A L. Network pharmacology[J]. Nature Biotechnology, 2007,25:1110-1111.
- [12] 许海玉,杨洪军.整合药理学:中药现代研究新模式[J].中国中药杂志,2014,39(3):357-362.
- [13] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chinese Journal of Natural Medicine, 2013,11(2):110-120.
- [14] 赵静,方海洋,张卫东.中药网络药理学研究中的生物信息学方法[J].药学进展,2014,38(2):97-103.
- [15] 张彦琼,李梢.网络药理学与中医药现代研究的若干进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):883-891.
- [16] SHI X Q, YUE S J, TANG Y P, et al. A network pharmacology approach to investigate the blood enriching mechanism of Danggui buxue Decoction[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 235: 227-242.
- [17] MICHAÏLIDOU K, LINDSTRÖM S, DENNIS J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci[J]. Nature, 2017, 551(7678): 92.
- [18] FRANCESCHINI A, SZKLARCZYK D, FRANKILD S, et al. STRING v9. 1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration[J]. Nucleic Acids Research, 2012, 41(D1): D808-D815.
- [19] MISSIURO P V, LIU K, ZOU L, et al. Information flow analysis of interactome networks[J]. PLoS Computational Biology, 2009, 5(4): e1000350.
- [20] RYU S Y, OAK M H, YOON S K, et al. Anti-allergic and anti-inflammatory triterpenes from the herb of *Prunella vulgaris* [J]. Planta Medica, 2000,66(4):358-360.
- [21] XU Y C, X G L, LIU L, et al. Anti-invasion effect of rosmarinic acid via the extracellular signal-regulated kinase and oxidation-reduction pathway in Ls174-T cells[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2010, 111(2): 370-379.
- [22] XU Y C, JIANG Z J, JI G, et al. Inhibition of bone metastasis



- from breast carcinoma by rosmarinic acid[J]. *Planta Medica*, 2010, 76(10): 956-962.
- [23] KIM H I, QUAN F S, KIM J E, et al. Inhibition of estrogen signaling through depletion of estrogen receptor alpha by ursolic acid and betulinic acid from *Prunella vulgaris* var. *lilacina*[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 451(2): 282-287.
- [24] KHAMIS A A A, ALI E M M, EL-MONEIM M A A, et al. Hesperidin, piperine and bee venom synergistically potentiate the anticancer effect of tamoxifen against breast cancer cells[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 105: 1335-1343.
- [25] SABRA S A, ELZOGHBY A O, SHEWEITA S A, et al. Self-assembled amphiphilic zein-lactoferrin micelles for tumor targeted co-delivery of rapamycin and wogonin to breast cancer[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2018, 128: 156-169.
- [26] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2018, 68(6): 394-424.
- [27] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- [28] 周亚敏,唐洁,熊苏慧,等.夏枯草极性部位的化学成分及其抗乳腺癌活性研究[J].*中国药学杂志*,2017,52(5):362-366.
- [29] 严东,谢文剑,李春,等.夏枯草化学成分及其体外抗肿瘤活性研究[J].*中国实验方剂学杂志*,2016,22(11):49-54.
- [30] 柏玉冰,李春,周亚敏,等.夏枯草的化学成分及其三萜成分的抗肿瘤活性研究[J].*中草药*,2015,46(24):3623-3629.
- [31] 吴元肇,曾勇,郑克思,等.夏枯草口服液对雌激素受体阳性乳腺癌细胞凋亡的影响[J].*上海中医药大学学报*,2016,30(2):78-81.
- [32] 徐华影,金妍.夏枯草抗肿瘤转移活性成分及其作用机制研究[J].*中药新药与临床药理*,2015,26(3):351-355.
- [33] 李新,刘薇,牛冰,等.夏枯草口服液联合头孢地尼分散片治疗慢性乳腺炎的临床效果观察[J].*中药药理与临床*,2017,33(2): 190-192.
- [34] 张志强.夏枯草片加逍遥丸治疗乳腺增生症临床分析[J].*中医临床研究*,2017,9(32):104-105.
- [35] LIAO Y F, RAO Y K, TZENG Y M. Aqueous extract of *Anisomeles indica* and its purified compound exerts anti-metastatic activity through inhibition of NF- $\kappa$ B/AP-1-dependent MMP-9 activation in human breast cancer MCF-7 cells[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, 50(8): 2930-2936.
- [36] MUSTARICHIEI R, LEVITAS J, ARPINA J. In silico study of curcumol, curcumenol, isocurcumenol, and  $\beta$ -sitosterol as potential inhibitors of estrogen receptor alpha of breast cancer[J]. *Medical Journal of Indonesia*, 2014, 23(1): 15-24.
- [37] NOOLU B, GOGULOTHU R, BHAT M, et al. In vivo inhibition of proteasome activity and tumour growth by *Murraya koenigii* leaf extract in breast cancer xenografts and by its active flavonoids in breast cancer cells[J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Anti-Cancer Agents)*, 2016, 16(12): 1605-1614.
- [38] LE BAIL J C, VARNAT F, NICOLAS J C, et al. Estrogenic and antiproliferative activities on MCF-7 human breast cancer cells by flavonoids[J]. *Cancer Letters*, 1998, 130(1-2): 209-216.
- [39] SUN M, NIE S F, PAN X, et al. Quercetin-nanostructured lipid carriers: Characteristics and anti-breast cancer activities in vitro[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, 133: 15-24.
- [40] YIN R, LI T, TIAN J X, et al. Ursolic acid, a potential anti-cancer compound for breast cancer therapy[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2018, 58(4): 568-574.
- [41] ZHAO K, SONG X, HUANG Y, et al. Wogonin inhibits LPS-induced tumor angiogenesis via suppressing PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2014, 737: 57-69.

(本文编辑 苏维)