

◆网络药理学◆

基于网络药理学和分子对接技术分析
芡实-莲子抗乳腺癌的作用机制郑欣妍¹, 苟文静¹, 林泳彦¹, 林宇姿¹, 李华琴^{1,2}

1. 广州新华学院健康学院, 广东 广州 510520

2. 广州新华学院生物反馈综合实验室, 广东 广州 510520

[摘要] 目的: 应用网络药理学与分子对接技术分析芡实-莲子抗乳腺癌的潜在作用机制。方法: 从TCMSP、UniProt等数据库获取芡实、莲子的活性成分及靶点, 从GeneCards和OMIM数据库获取乳腺癌相关靶点, 利用Venny 2.1.0获取共同靶点。通过DAVID数据库进行基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 利用STRING和Cytoscape构建蛋白互作(PPI)网络及“药物-活性成分-疾病靶点”网络, 使用Autodock和PyMOL进行分子对接验证。利用TIMER2.0分析核心靶点基因表达与免疫细胞浸润的相关性及其预后。结果: 筛选出芡实、莲子中5个活性成分为 β -胡萝卜素、维生素E、N-去甲荷叶碱、阿诺新碱、(+)-阿美帕维碱, 疾病靶点2 510个, 芡实-莲子抗乳腺癌的潜在作用靶点101个。筛选出核心靶点为雌激素受体1(ESR1)、雌激素受体2(ESR2)、雄激素受体(AR)、Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶2(ROCK2)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 γ 型(PIK3CG)、细胞色素P450 1A2(CYP1A2)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)。GO和KEGG分析表明潜在治疗靶点显著富集于细胞增殖、凋亡、血管生成及免疫反应等通路。分子对接证实主要活性成分与核心靶点结合良好。免疫浸润分析表明, 芡实-莲子共同靶点的ESR2、PIK3CG和PTGS2低表达以及ESR1高表达均可减少CD8⁺T细胞浸润, 缩短生存期; AR和ROCK2低表达以及CYP1A2高表达均可增加CD8⁺T细胞浸润, 延长生存期。AR高表达减少静息肥大细胞浸润, 延长生存期。且CYP1A2和MAPK8高表达均增加CD4⁺T细胞浸润; CYP1A2和PTGS2高表达均减少调节性T细胞(Tregs)浸润。结论: 芡实-莲子可能通过多靶点调控肿瘤细胞生物学行为, 重塑肿瘤免疫微环境发挥抗乳腺癌作用。

[关键词] 乳腺癌; 芡实-莲子; 肿瘤免疫微环境; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 11-0132-13

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.11.019

Analysis of the Anti-breast Cancer Mechanism of Euryales Semen-Nelumbinis Semen
Based on Network Pharmacology and Molecular Docking TechnologyZHENG Xinyan¹, GOU Wenjing¹, LIN Yongyan¹, LIN Yuzi¹, LI Huaqin^{1,2}

1. School of Health Sciences, Guangzhou Xinhua University, Guangzhou Guangdong 510520, China; 2. Biofeedback Comprehensive Laboratory, Guangzhou Xinhua University, Guangzhou Guangdong 510520, China

Abstract: **Objective:** To analyze the potential anti-breast cancer mechanism of Euryales Semen-Nelumbinis

[收稿日期] 2025-08-16

[修回日期] 2026-03-17

[基金项目] 2023年广东省高校科研项目(2023KTSCX205); 广州新华学院大学生创新创业训练计划项目(S202413902028)

[作者简介] 郑欣妍(2003-), 女, 在读本科生。

[通信作者] 李华琴(1991-), 女, 讲师。

Semen using network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods:** Active ingredients and corresponding targets of Euryales Semen and Nelumbinis Semen were obtained from databases such as Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and Universal Protein Resource (UniProt). Breast cancer-related targets were retrieved from the Human Gene Database (GeneCards) and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) databases. Common targets were identified using Venny 2.1.0. Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed using the Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery (DAVID). A protein-protein interaction (PPI) network and a "drug-active ingredient-disease target" network were constructed using STRING and Cytoscape. Molecular docking validation was conducted using AutoDock and PyMOL. TIMER2.0 was employed to analyze correlations between the expression of core targets, immune cell infiltration, and prognosis. **Results:** Five active ingredients from Euryales Semen and Nelumbinis Semen were identified: β -carotene, vitamin E, N-Nornuciferine, anonaine, and (+)-ampepavine. Among 2 510 breast cancer-related targets, 101 potential targets for the anti-breast cancer effect of Euryales Semen-Nelumbinis Semen were obtained. Key targets were identified as estrogen receptor 1 (ESR1), estrogen receptor 2 (ESR2), androgen receptor (AR), Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2 (ROCK2), phosphoinositide-3-kinase catalytic subunit gamma (PIK3CG), cytochrome P450 1A2 (CYP1A2), prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), and mitogen-activated protein kinase 8 (MAPK8). GO and KEGG analyses indicated that the targets were significantly enriched in pathways related to cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, and immune responses. Molecular docking confirmed strong binding affinity between the main active ingredients and core targets. Immune infiltration analysis revealed that low expression of ESR2, PIK3CG, and PTGS2, as well as high expression of ESR1, all commonly targeted by Euryales Semen and Nelumbinis Semen, were associated with reduced CD8⁺ T cell infiltration and shorter survival. In contrast, low expression of AR and ROCK2, along with high expression of CYP1A2, were associated with increased CD8⁺ T cell infiltration and prolonged survival. Moreover, high expression of AR was associated with reduced resting mast cell infiltration, which was linked to longer survival. Furthermore, high expression of CYP1A2 and MAPK8 both correlated with increased CD4⁺ T cell infiltration; whereas high expression of CYP1A2 and PTGS2 both correlated with reduced regulatory T cell (Tregs) infiltration. **Conclusion:** Euryales Semen and Nelumbinis Semen may exert anti-breast cancer effects by regulating tumor cell biological behaviors through multiple targets and remodeling the tumor immune microenvironment.

Keywords: Breast cancer; Euryales Semen-Nelumbinis Semen; Tumor immune microenvironment; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一, 2020年全球新发病例达226万例^[1]。中医学认为乳腺癌与正气不足、脾胃失调和毒热蕴结有关^[2], 治疗多以补益正气、清热解毒和活血散结为主^[3]。芡实具有祛湿止带、健脾益气之效^[4], 莲子则能补脾益肾、安神止带^[5], 二者配伍常用于慢性病调理^[6-7]。研究表明, 莲子和

芡实中的部分活性成分具有一定的抗乳腺癌活性, 如莲子中的莲心碱可通过调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)-蛋白激酶B(AKT)信号通路抑制乳腺癌细胞增殖, 芡实中富含的 β -胡萝卜素亦对乳腺癌细胞具有一定的抑制作用^[8-10]。此外, 芡实与莲子在中药配伍中常具健脾祛湿之效, 临床上常用于改善肿瘤患者(包括乳腺

癌患者)在内分泌治疗及化疗过程中出现的不良反应,从而在肿瘤综合治疗中发挥辅助作用^[11-13]。然而,其发挥功效的具体分子靶点和通路机制仍未明晰。本研究基于网络药理学和分子对接方法分析芡实-莲子配伍抗乳腺癌的潜在作用机制。

1 资料与方法

1.1 芡实-莲子活性成分筛选及靶点预测 通过TCMSP和HERB数据库检索芡实、莲子的活性成分,筛选口服生物利用度(OB)≥20%和类药性(DL)≥0.18的活性成分。结合PubChem、Swiss Target Prediction和UniProt数据库,确定芡实、莲子的潜在作用靶点。

1.2 乳腺癌疾病靶点筛选 在GeneCards和OMIM数据库检索“breast cancer”相关靶点,取并集并以“Relevance score分值中位数≥12.3”为标准,筛选乳腺癌相关基因。

1.3 药物-疾病交集靶点筛选 利用Venny 2.1.0绘制芡实、莲子和乳腺癌靶点的韦恩图,取交集筛选药物-疾病的潜在治疗靶点。

1.4 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将上述关键基因列表导入DAVID数据库,进行GO和KEGG富集分析(FDR<0.01),并在微生信平台绘制气泡图。

1.5 蛋白互作(PPI)网络构建与核心靶点筛选 利用STRING数据库对芡实-莲子潜在调控乳腺癌靶点基因进行PPI分析,设置物种为“Homo sapiens”,互作置信度评分>0.7,在Cytoscape 3.10.1中可视化,用CytoNCA插件的中间中心性(BC)和度中心性(DC)算法分别筛选前10个并去重得到关键靶点。

1.6 “药物-成分-疾病靶点”网络构建 利用Cytoscape 3.10.1软件构建“药物-成分-疾病靶点”网络,使用CytoNCA插件计算网络中节点的BC和紧密中心性(CC),以“BC≥100和CC≥

0.3”为筛选标准,筛选主要活性成分并挖掘可能介导芡实-莲子协同抗乳腺癌的核心基因。

1.7 分子对接验证 从Pubchem数据库下载核心成分的3D结构,用Open Babel 3.1.1转换为pdb文件;从Protein Data Bank下载核心靶点蛋白晶体结构,经AutoDockTools去除水分子、加氢和计算电荷。使用Autodock Vina软件进行分子对接,结合能<-5 kcal/mol则成分与靶点结合活性较高,构象较稳定,且结合能越小结合构象越稳定。对接结果由PyMOL软件进行可视化。

1.8 关键候选基因对乳腺癌中免疫细胞浸润及预后的影响分析 在TIMER2.0数据库的Immune Outcome板块中,采用TIMER、CIBERSORT和CIBERSORT-ABS算法分析候选基因与乳腺癌免疫微环境中免疫细胞浸润水平的相关性,并评估关键靶点表达与患者总生存期(OS)的关系,利用Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验进行生存分析。

2 结果

2.1 芡实-莲子活性成分及对应靶点 见表1。获得芡实2个、莲子3个活性成分,对应靶点芡实119个、莲子149个。

表1 芡实、莲子活性成分信息表

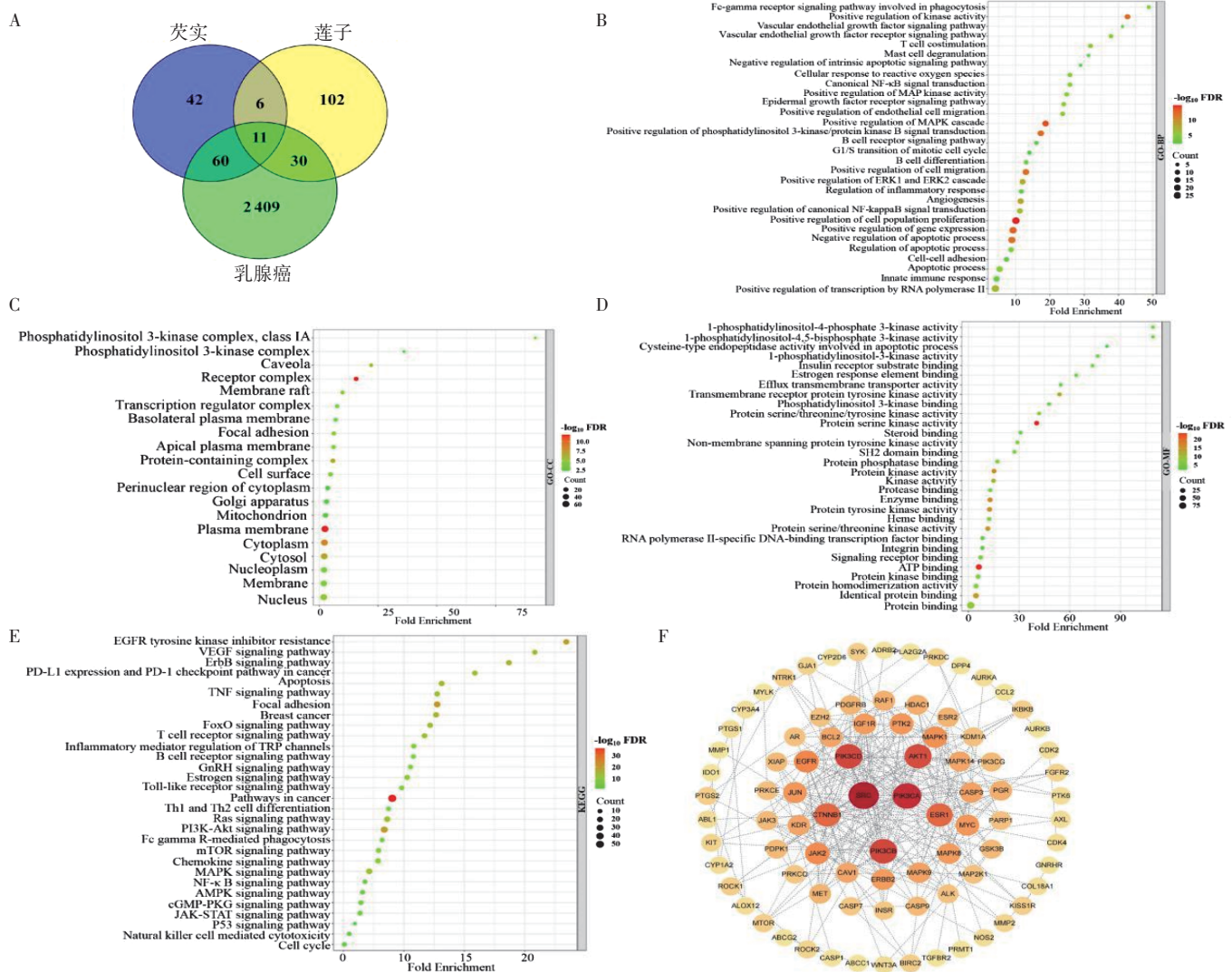
中药	MOLDL	成分名称	中文名称	OB(%)	DL
芡实	MOL002773	β-carotene	β-胡萝卜素	37.18	0.58
	MOL007180	Vitamin E	维生素E	32.29	0.70
	MOL007216	N-Nornuciferine	N-去甲荷叶碱	22.53	0.36
莲子	MOL009166	Anonaine	阿诺新碱	25.14	0.47
	MOL007206	(+)-Artemepavine	(+)-阿美帕维碱	69.31	0.29

2.2 乳腺癌疾病靶点及交集靶点 见图1A。获得乳腺癌相关靶点2 510个,与药物成分靶点取交集,得到101个芡实-莲子潜在调控乳腺癌的靶点基因,其中11个为交集靶点。

2.3 芡实-莲子靶向乳腺癌相关基因的功能富集及PPI分析结果 对101个芡实-莲子的潜

在靶点基因进行GO和KEGG富集分析,获得170个生物学过程(BP)、22个细胞组分(CC)、37个分子功能(MF)条目和141个信号通路。BP主要涉及细胞增殖、凋亡、迁移、血管生成和免疫反应等,见图1B;CC主要富集于细胞膜和PI3K复合物,见图1C;MF包括蛋白相互作用、PI3K相关活性,见图1D。KEGG富集于癌症、免疫调控、细胞凋亡及激素代谢调控通路,见图1E。PPI网络分析包括86个节点和296条连线,揭示13个关键靶点基因为:蛋

白激酶B1(AKT1)、 β -连环蛋白1(CTNNB1)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、SRC、MYC、一氧化氮合酶2(NOS2)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、雌激素受体1(ESR1)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 δ (PIK3CD)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 β (PIK3CB)、表皮生长因子受体(EGFR)、JAK2酪氨酸激酶(JAK2)和丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1),均与肿瘤发生和免疫调控密切相关,见图1F。



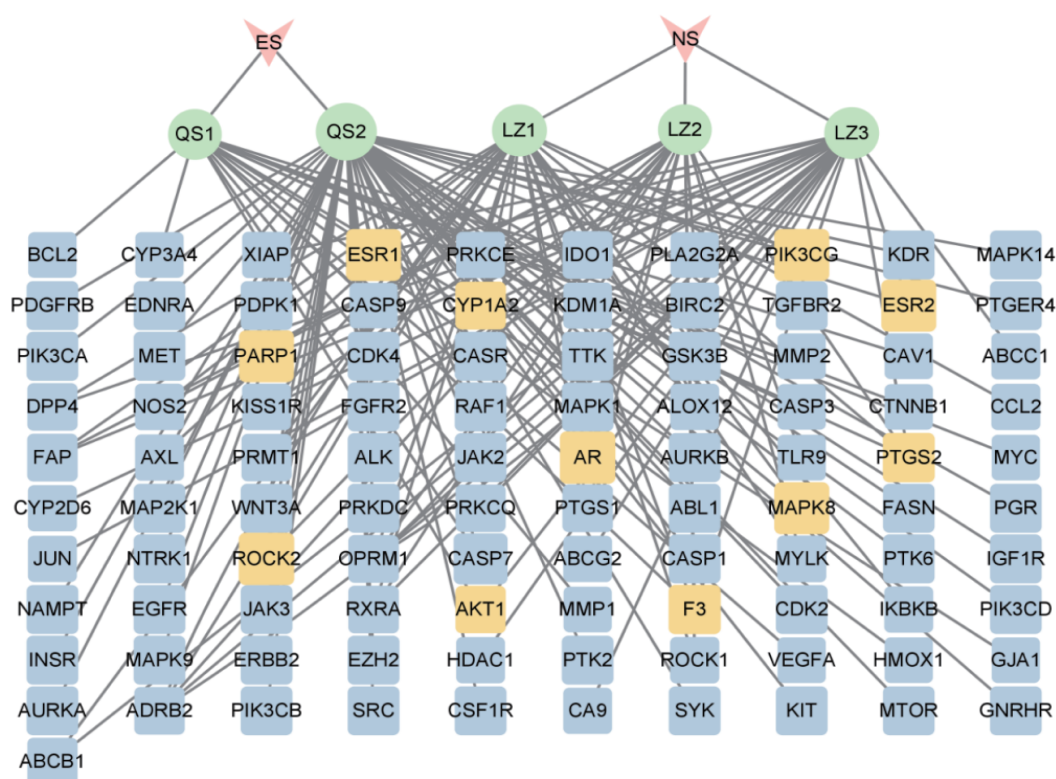
注: A. 艾实-莲子抗乳腺癌的潜在靶点韦恩图; B~D. 艾实-莲子抗乳腺癌潜在靶点的GO富集分析气泡图 (BP、CC和MF, 分别取前30、20和30个条目); E. 艾实-莲子抗乳腺癌潜在靶点的KEGG通路富集分析气泡图 (前30个条目); F. 艾实-莲子抗乳腺癌潜在靶点的蛋白互作网络图 (节点大小和颜色深浅根据各蛋白互作次数变化)。

图1 艾实-莲子靶向乳腺癌的相关基因及其功能富集、蛋白互作分析结果

2.4 “药物-成分-靶点”网络 见图2。维生素E和(+)-阿美帕维碱为主要抗乳腺癌的活性成分。CytoNCA分析初步筛选出12个关键靶点,其中11个为芡实、莲子的潜在共同靶点,即雄激素受体(AR)、Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶2(ROCK2)、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1(PARP1)、ESR1、雌激素受体2(ESR2)、PTGS2、凝血因子III或组织因子(F3)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 γ 型(PIK3CG)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)、细胞色素P450 1A2(CYP1A2)和AKT1。结合前期“成分靶点-乳腺癌靶点”交集分析得到的11个共同潜在靶点(图1A),并综合GO/KEGG富集分析结果($FDR < 0.01$)、PPI网络拓扑特征(基于DC及BC算法筛选前10个靶点并去重)以及“中药-成分-靶点”网络拓扑

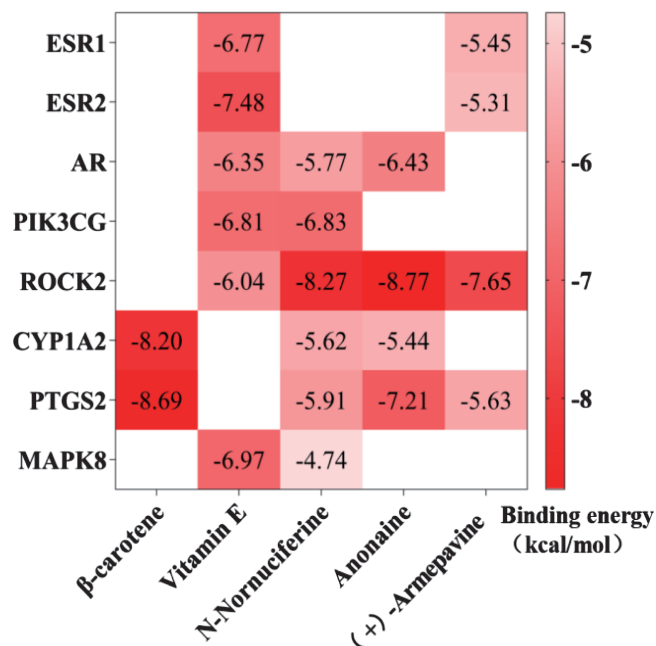
特征($BC \geq 100$ 和 $CC \geq 0.3$),对潜在靶点进行基于多维证据的综合筛选,最终确定ESR1、ESR2、AR、PIK3CG、ROCK2、CYP1A2、PTGS2和MAPK8为芡实-莲子抗乳腺癌的核心靶点。

2.5 分子对接结果 见图3。分子对接结果显示,5个活性成分与2.4中8个核心靶点具有一定的结合能力,其结合能范围为 $-8.77 \sim -4.74$ kcal/mol。对所有成分-靶点复合物进行分子对接可视化分析,并选取结合能绝对值较大的代表性复合物进行展示,其中,维生素E与ESR1、ESR2、AR、PIK3CG、ROCK2和MAPK8;(+)-阿美帕维碱与ESR1、ESR2;阿诺新碱与AR、ROCK2和PTGS2;N-去甲荷叶碱与PIK3CG、CYP1A2和MAPK8均形成稳定氢键,结合活性较高且构象较稳定,见图4。



注:箭头表示芡实(ES)和莲子(NS);圆形表示芡实和莲子的活性成分,正方形代表与乳腺癌相关的靶基因,其中黄色正方形代表芡实-莲子共同靶向的基因;QS1. β -胡萝卜素;QS2. 维生素E;LZ1. N-去甲荷叶碱;LZ2. 阿诺新碱;LZ3. (+)-阿美帕维碱。

图2 芡实-莲子抗乳腺癌的“药物-成分-靶点”网络图



注：空白表示该成分与蛋白非靶向关系；单元格数值表示成分与靶点的结合能。

图3 芡实-莲子抗乳腺癌主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能热图

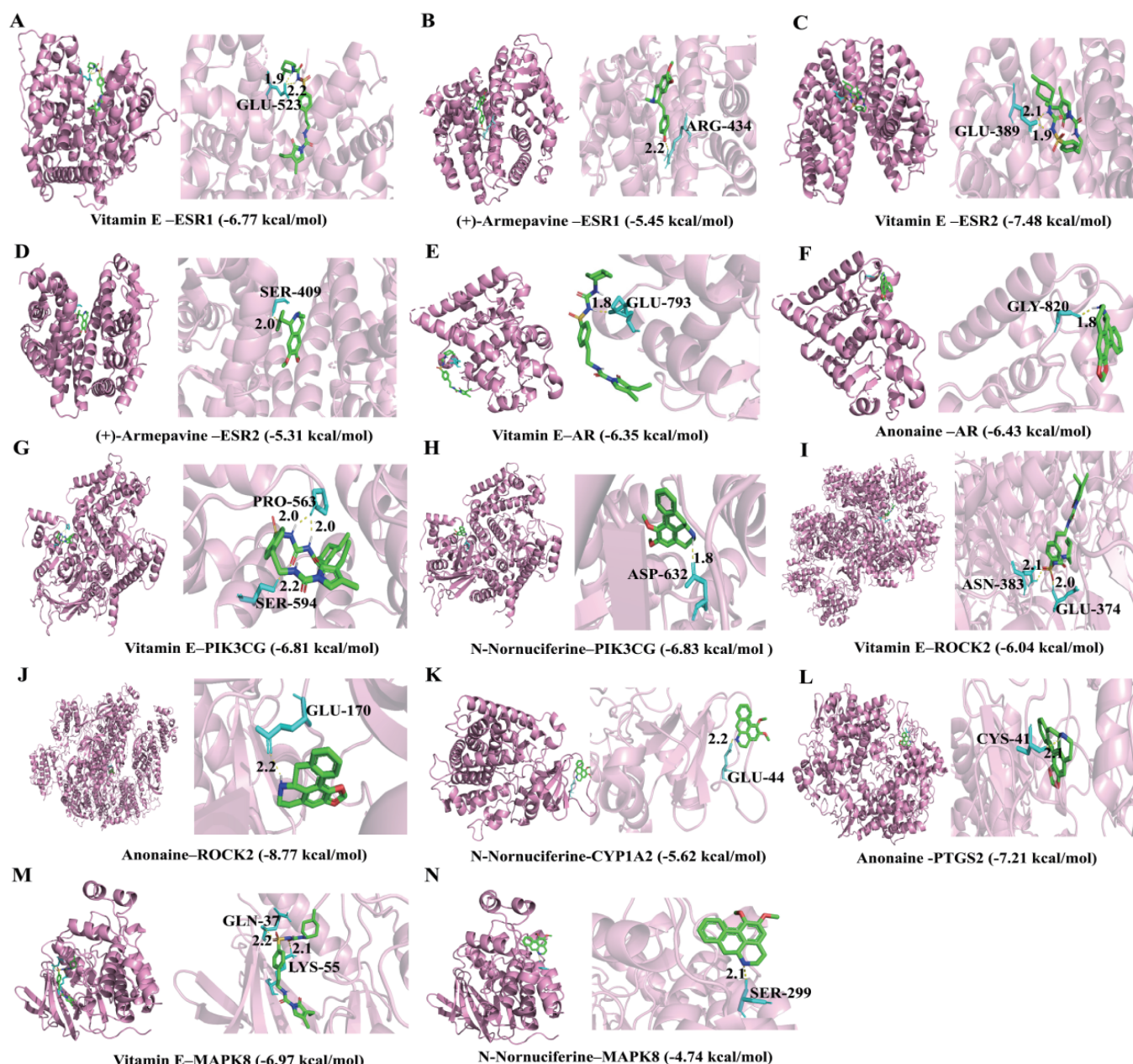
2.6 核心靶点对乳腺癌免疫微环境的影响 见图5、图6。结果显示，核心靶点与乳腺癌免疫细胞浸润密切相关。在CD8⁺ T细胞方面，ESR1、AR和ROCK2高表达均与细胞浸润水平下降相关，而ESR2、PIK3CG、CYP1A2及PTGS2高表达则促进浸润。相应地，ESR1高表达、ESR2低表达、PIK3CG低表达和PTGS2低表达均与较差预后相关，而AR和ROCK2低表达以及CYP1A2高表达均与较好OS相关。此外，CYP1A2和MAPK8高表达增加CD4⁺ T细胞浸润；CYP1A2和PTGS2的高表达则减少调节性T细胞(Tregs)浸润。在肥大细胞(MCs)方面，AR高表达既与静息MCs浸润下降相关，也提示较好生存预后。综上，芡实-莲子可能通过调控上述关键基因表达，影响CD8⁺ T、CD4⁺ T、Tregs及MCs等免疫细胞浸润，从而影响乳腺癌的免疫反应和患者预后。

3 讨论

3.1 芡实-莲子协同抗乳腺癌的活性成分 芡实和莲子的代表性活性成分具有抗乳腺癌潜力，其中 β -胡萝卜素、维生素E和阿诺新碱均有抗乳腺癌作用^[14-16]；N-去甲荷叶碱的抗炎特性与阿诺新碱、(+)-阿美帕维碱的抗氧化和细胞毒性作用形成抗炎-抗氧化-细胞毒性的三重协同机制^[17-19]。这些成分可能协同构成芡实-莲子药对抗乳腺癌的药效物质基础。

3.2 芡实-莲子潜在协同作用的信号通路机制 富集分析显示，芡实-莲子成分通过协同调控PI3K/AKT和MAPK/ERK两大核心信号通路调控乳腺癌增殖、迁移和凋亡。PI3K/AKT通路促进乳腺肿瘤细胞增殖并抑制凋亡^[20]；MAPK/ERK通路诱导上皮-间质转化增强乳腺癌的侵袭性^[21]。莲子中的双苄基异喹啉类生物碱亦可激活MAPK通路，诱导自噬和凋亡，发挥抗癌与免疫调节作用^[22]。PI3K/AKT/mTOR和MAPK/ERK信号异常均与乳腺癌的过度增殖和耐药性相关。芡实-莲子的活性成分可能协同靶向上述信号轴的核心蛋白(如AKT1、MAPK8和PIK3CG)，干扰信号级联，进而多维度抑制乳腺癌细胞的增殖与迁移。

3.3 芡实-莲子基于核心靶点的协同作用机制 基于富集分析、PPI网络、“中药-成分-靶点”网络及分子对接的分析结果，芡实-莲子潜在协同作用于ESR1、ESR2、AR、PIK3CG、ROCK2、CYP1A2、PTGS2和MAPK8等核心靶点，涉及雌激素信号、细胞增殖与迁移、炎症与肿瘤微环境调控，提示两药可能通过多靶点协同调控抑制乳腺癌进展。激素调控上，ESR1、ESR2及AR参与激素受体信号调控。研究表明，ESR1具有促乳腺癌作用，而ESR2(ER β)作用具有异质性，不同亚型或异构体与预后的关系尚不一致^[23-24]，芡实-莲子

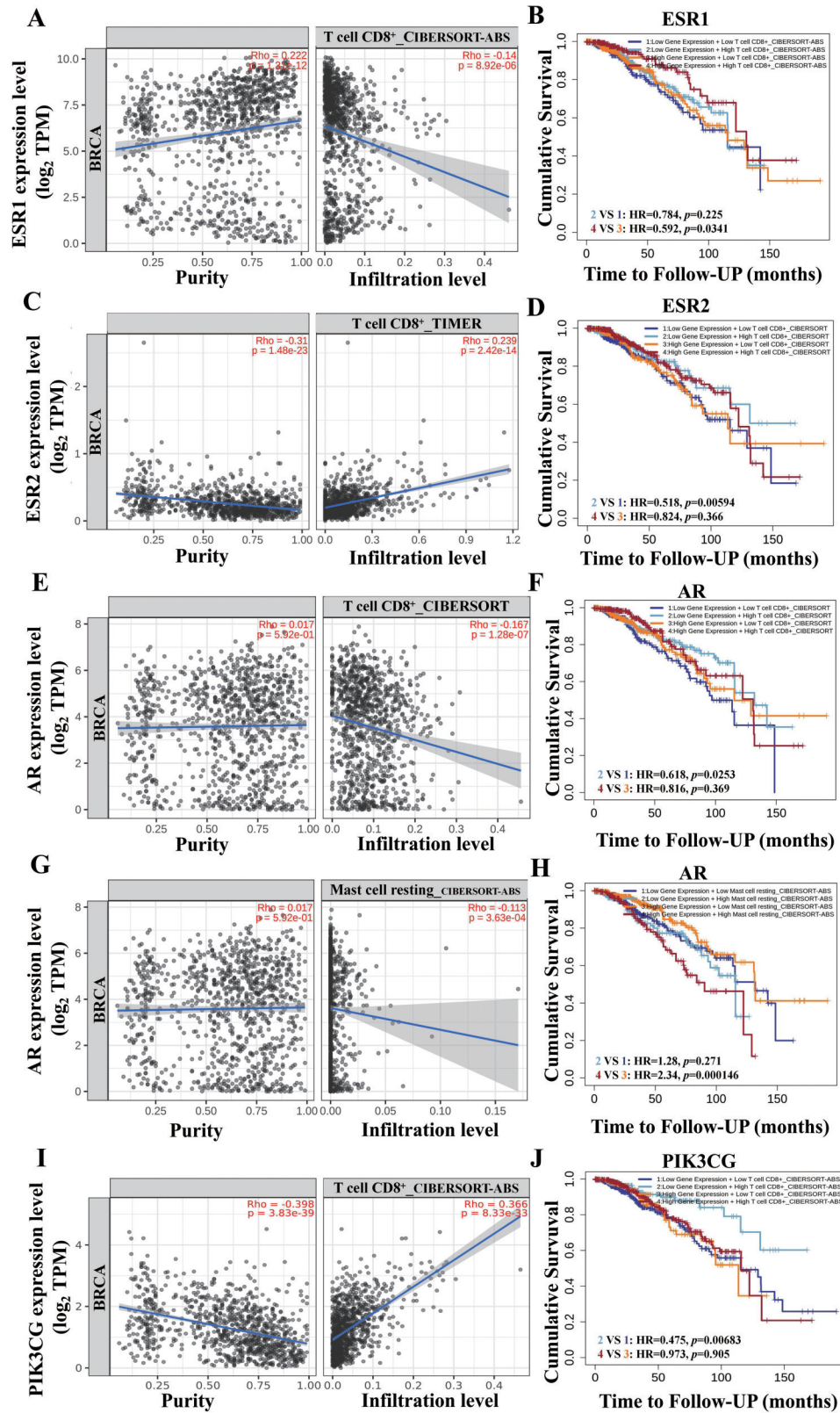


注：A、C、E、G、I和M为ESR1、ESR2、AR、PIK3CG、ROCK2、MAPK8分别与Vitamin E的分子对接构象；B、D为ESR1、ESR2分别与(+) -Artemepavine的分子对接构象；F、J和L为AR、ROCK2、PTGS2分别与Anonaine的分子对接构象；H、K和N为PIK3CG、CYP1A2、MAPK8分别与N-Nornuciferine的分子对接构象。

图4 芡实-莲子抗乳腺癌主要活性成分与核心靶点的部分分子对接构象

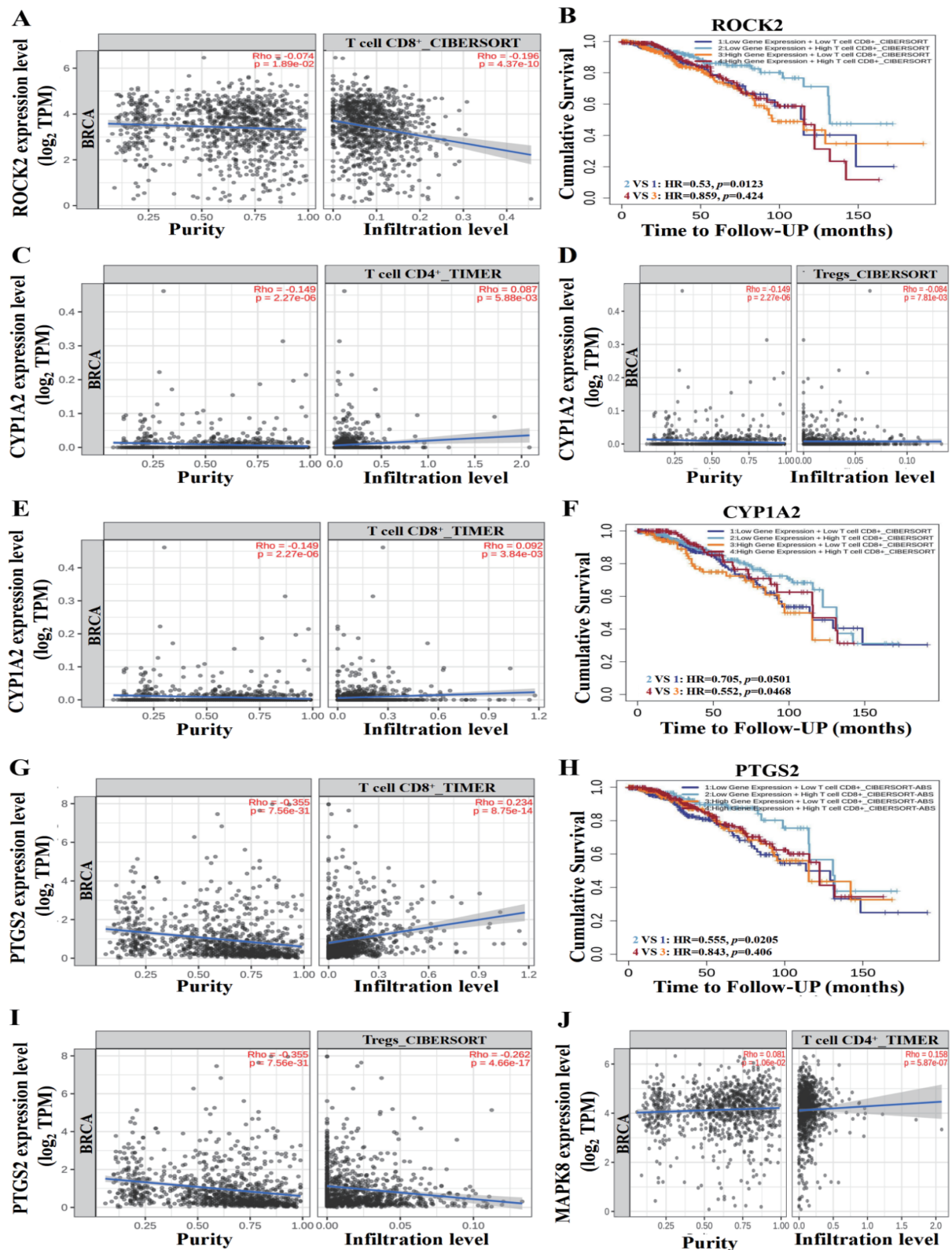
可能通过调控雌激素受体信号参与乳腺癌干预。AR在乳腺癌细胞增殖、迁移及内分泌调控中发挥重要作用^[25]，且为芡实-莲子潜在共同靶点，提示其可能参与该药对的抗乳腺癌作用。肿瘤增殖与迁移调控上，MAPK8(JNK1)

潜在抑制HER2⁺乳腺癌细胞生长^[26]，ROCK2作为转化生长因子- β (TGF- β)信号通路的调控因子，在乳腺癌中不仅介导SNORA71A的促癌效应，还通过调控细胞骨架重塑及肿瘤微环境，影响疾病进展及患者预后^[27-28]。PTGS2高



注：A和B. ESR1表达与CD8⁺T细胞浸润及预后；C和D. ESR2表达与CD8⁺T细胞浸润及预后；E和F. AR表达与CD8⁺T细胞浸润及预后；G和H. AR表达与肥大细胞浸润及预后；I和J. PIK3CG表达与CD8⁺T细胞浸润及预后。

图5 莼苈-莲子核心靶点ESR1、ESR2、AR、PIK3CG对乳腺癌免疫微环境的影响



注：A和B. ROCK2表达与CD8⁺T细胞浸润及预后；C.CYP1A2表达与CD4⁺T细胞浸润的相关性；D. CYP1A2表达Tregs浸润的相关性；E和F. CYP1A2表达与CD8⁺T细胞浸润及预后；G和H. PTGS2表达与CD8⁺T细胞浸润及预后；I. PTGS2表达与Tregs浸润的相关性；J. MAPK8表达与CD4⁺T细胞浸润的相关性。

图6 芡实-莲子关键靶基因ROCK2、CYP1A2、PTGS2、MAPK8对乳腺癌免疫微环境的影响

表达促进乳腺癌进展^[29]。此外, CYP1A2通过生成2-羟基雌酮(2-OHE1)和环氧二十碳三烯酸(EETs)等保护性代谢物降低乳腺癌风险^[30], 提示其可能协同增强其他靶点的治疗效果。综上, 芡实-莲子可能通过共同靶向上述关键基因, 发挥协同抗肿瘤作用。

3.4 芡实-莲子对乳腺癌免疫微环境的潜在调控作用 肿瘤免疫微环境中的免疫细胞可分为“免疫抑制型”(如Tregs和静息MCs)与“免疫攻击型”(如CD8⁺细胞毒性T细胞和CD4⁺辅助T细胞), 分别参与营造免疫逃逸环境和抗肿瘤免疫^[31-32]。本研究提示芡实-莲子或通过协同调控激素受体轴(ESR1/ESR2/AR)、炎症与代谢轴(PTGS2/CYP1A2)以及生长与应激轴(PIK3CG、ROCK2和MAPK8), 实现对肿瘤免疫微环境的优化并改善预后。具体体现在以下两个方面:

3.4.1 通过调控CD4⁺T、CD8⁺T和Tregs细胞浸润, 增强抗乳腺癌免疫反应 免疫浸润分析显示, ESR1高表达以及ESR2、PIK3CG和PTGS2低表达均与CD8⁺T细胞浸润减少和不良预后相关, 而AR和ROCK2低表达以及CYP1A2高表达则与CD8⁺T细胞浸润增加和生存期延长相关。研究表明, ESR2增强CD8⁺T细胞介导的抗肿瘤免疫反应, 而ESR1激活性突变则削弱该效应^[33-34]; AR下调可解除其对CD8⁺T细胞的抑制^[35-36]; PIK3CG(PI3K γ)激活CD8⁺T细胞并抑制肿瘤进展^[37]; ROCK1/2与ERK1/2信号通路共同参与CD8⁺T细胞抗肿瘤功能调控, 二者激活均有助于增强免疫效应^[38-39]。这些结果提示, 芡实-莲子可能通过共调控ESR1/ESR2/AR及PIK3CG/ROCK2的表达, 恢复雌激素与PI3K信号通路平衡, 从而增强T细胞介导的抗肿瘤免疫。此外, CYP1A2和PTGS2的表达上调均伴随Tregs浸润减少。

CYP1A2上调通过脂肪酸与氨基酸代谢维持Th17/Treg细胞平衡^[40], 而PTGS2高表达促进肿瘤免疫逃逸并与ER-乳腺癌不良预后相关^[41]。芡实-莲子可能通过激活肿瘤坏死因子(TNF)和核因子- κ B(NF- κ B)信号通路介导炎症因子释放, 进而抑制Tregs免疫抑制功能, 改善肿瘤免疫微环境的免疫抑制状态^[42]。综上, 芡实-莲子或通过调节上述靶点表达, 提高CD8⁺/CD4⁺T水平并抑制Tregs浸润, 改善肿瘤免疫微环境, 发挥潜在抗乳腺癌免疫效应, 见图7。

3.4.2 通过调控MCs浸润, 优化肿瘤免疫微环境中的免疫平衡 MCs在乳腺癌中兼具双重作用, 既可分泌白细胞介素-1、TNF- α 等细胞因子促进抗肿瘤免疫, 又可通过分泌血管内皮生长因子(VEGF)和趋化因子, 促进血管生成和肿瘤生长, 故调控其数量与功能对维持肿瘤免疫微环境稳态至关重要^[43]。本研究发现, AR高表达与静息MCs浸润减少相关, 并与乳腺癌患者较长OS相关。既往研究亦证实, AR上调可抑制MCs分泌VEGF、TNF- α 及基质重塑因子, 从而削弱肿瘤血管生成和支持性基质形成^[44-45]。因此, 芡实-莲子可能通过上调AR, 抑制MCs的促肿瘤作用, 在改善T细胞免疫浸润的同时, 维持肿瘤免疫微环境的免疫平衡与抗肿瘤效应, 见图7。

综上, 芡实-莲子活性成分通过多靶点协同作用发挥抗肿瘤效应。这些成分与促癌靶点ROCK2等形成抑制型相互作用, 下调MAPK/ERK和PI3K/AKT/mTOR信号通路; 与抗癌靶点如ESR2等形成促进型相互作用, 调节雌激素与雄激素平衡, 促进2-OHE1和EETs等生成, 降低雌激素驱动的致癌风险。同时, 潜在增强CD4⁺/CD8⁺T细胞浸润, 改善肿瘤免疫微环境, 抑制乳腺癌进展并改善预后。

- [3] 郑晓骏, 张雷, 张晓君, 等. 中医药治疗乳腺癌的机制和临床研究进展[J]. 中医药信息, 2024, 41(6): 76-81.
- [4] 林红强, 王涵, 谭静, 等. 药食两用中药-芡实的研究进展[J]. 特产研究, 2019, 41(2): 118-124.
- [5] 李文慧, 曹知勇, 张钰, 等. 清心莲子饮治疗女性常见疾病的研究进展[J]. 基层中医药, 2022, 1(7): 80-88.
- [6] 姜雨微, 王思瑾, 程伟. 基于数据挖掘的芡实方剂配伍规律研

- 究[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(9): 1132-1135.
- [7] 王婷娜. 基于数据挖掘技术探析张喜奎教授从湿论治慢性肾炎的用药规律[D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [8] LIN X, LIN T, LIU M, et al. Liensinine diperchlorate and artemisitene synergistically attenuate breast cancer progression through suppressing PI3K-AKT signaling and their efficiency in breast cancer patient-derived organoids[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 176: 116871.
- [9] DUTTA R S, ELHASSAN G O, DEVI T B, et al. Enhanced efficacy of β -carotene loaded solid lipid nanoparticles optimized and developed via central composite design on breast cancer cell lines[J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28457.
- [10] ZHANG X, WANG X, WU T, et al. Isolensinine induces apoptosis in triple-negative human breast cancer cells through ROS generation and p38 MAPK/JNK activation[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5(1): 12579.
- [11] 热比亚·依敏, 张洪亮. 张洪亮主任医师治疗乳腺癌的经验[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(11): 63-64.
- [12] 王译. 乳腺癌合并高脂血症中医证型分布规律及相关因素和用药分析[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [13] 孔维红, 胡作为. 胡作为教授阶段论治三阴性乳腺癌经验撷萃[J]. 亚太传统医药, 2025, 21(10): 99-103.
- [14] SOWMYA SHREE G, YOGENDRA PRASAD K, ARPITHA H S, et al. β -carotene at physiologically attainable concentration induces apoptosis and down-regulates cell survival and antioxidant markers in human breast cancer (MCF-7) cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 436(1-2): 1-12.
- [15] DE SOUSA COELHO M D P S, PEREIRA I C, DE OLIVEIRA K G F, et al. Chemopreventive and anti-tumor potential of vitamin E in preclinical breast cancer studies: A systematic review[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2023, 53: 60-73.
- [16] ATA F K, ERCAN F, AZARKAN S Y. In vivo, in vitro and Molecular Modelling Analysis of Isoquercetin, Roseoside, Coreximine, Anonaine, and Arianacin Molecules[J]. *Curr Comput Aided Drug Des*, 2022, 18(3): 168-184.
- [17] 褚洪标, 武继斌, 赵丽娟, 等. 基于有效组分检测的厚朴生物碱有效部位的制备及抗炎活性研究[J]. 江西中医药, 2022, 53(7): 63-68.
- [18] GALARCE-BUSTOS O, OBREGÓN C, VALLEJOS-ALMIRALL A, et al. Application of effect-directed analysis using TLC-bioautography for rapid isolation and identification of antidiabetic compounds from the leaves of *Annona cherimola* Mill[J]. *Phytochem Anal*, 2023, 34(8): 970-983.
- [19] COSTA E V, SOARES L D N, CHAAR J D S, et al. Benzylated Dihydroflavones and Isoquinoline-Derived Alkaloids from the Bark of *Diclinanona calycina* (Annonaceae) and Their Cytotoxicities[J]. *Molecules*, 2021, 26(12): 3714.
- [20] LI G, XU D, SUN J, et al. Paclitaxel inhibits proliferation and invasion and promotes apoptosis of breast cancer cells by blocking activation of the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(11): 1337-1345.
- [21] LI F, WANG J, YAN Y Q, et al. CD147 promotes breast cancer migration and invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition via the MAPK/ERK signaling pathway[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1214.
- [22] MANOGARAN P, BEERAKA N M, PADMA V V. The Cytoprotective and Anti-cancer Potential of Bisbenzylisoquinoline Alkaloids from *Nelumbo Nucifera*[J]. *Curr Top Med Chem*, 2019, 19(32): 2940-2957.
- [23] SONG D, HE H, INDUKURI R, et al. ER α and ER β Homodimers in the Same Cellular Context Regulate Distinct Transcriptomes and Functions[J]. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2022, 13: 930227.
- [24] MAL R, MAGNER A, DAVID J, et al. Estrogen Receptor Beta (ER β): A Ligand Activated Tumor Suppressor[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 587386.
- [25] DUTTA P, SEN P, KANDASAMY T, et al. Targeting AR-positive breast cancer cells via drug repurposing approach[J]. *Comput Biol Chem*, 2024, 108: 108007.
- [26] ITAH Z, CHAUDHRY S, RAJU PONNY S, et al. HER2-driven breast cancer suppression by the JNK signaling pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(4): e2218373120.
- [27] BAI Y, ALI M M, VAN DINTHER M, et al. Opposing effects of Rho-associated coiled-coil kinase 1 (ROCK1) and ROCK2 in TGF- β -SMAD signaling[J]. *Cell Commun Signal*, 2026, 24(1): 137.
- [28] HU T, LU C, XIA Y, et al. Small nucleolar RNA SNORA71A promotes epithelial-mesenchymal transition by maintaining ROCK2 mRNA stability in breast cancer[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(9): 1947-1965.
- [29] XIONG X, ZHENG L W, DING Y, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 49.
- [30] AYARI I, FEDELI U, SAGUEM S, et al. Role of CYP1A2 polymorphisms in breast cancer risk in women[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 7(1): 280-286.
- [31] WANG W Q, ZHANG L, YANG F, et al. Patterns of immune infiltration and survival in endocrine therapy-treated ER-positive breast cancer: A computational study of 1900 patients[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113787.
- [32] DU W Q, ZHU Z M, JIANG X, et al. COPS6 promotes tumor progression and reduces CD8 $^{+}$ T cell infiltration by repressing IL-6 production to facilitate tumor immune evasion in breast cancer[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(9): 1890-1905.
- [33] YUAN B, CLARK C A, WU B, et al. Estrogen receptor beta signaling in CD8 $^{+}$ T cells boosts T cell receptor activation and antitumor immunity through a phosphotyrosine switch[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001932.

- [34] ZINGER L, MERENBAKH-LAMIN K, KLEIN A, et al. Ligand-binding Domain-activating Mutations of ESR1 Rewire Cellular Metabolism of Breast Cancer Cells[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(9): 2900-2914.
- [35] PAN Q, MA D, XIAO Y, et al. Transcriptional regulation of DLGAP5 by AR suppresses p53 signaling and inhibits CD8⁺ T cell infiltration in triple-negative breast cancer[J]. Transl Oncol, 2024, 49: 102081.
- [36] KWON H, SCHAFER J M, SONG N J, et al. Androgen conspires with the CD8⁺ T cell exhaustion program and contributes to sex bias in cancer[J]. Sci Immunol, 2022, 7(73): eabq2630.
- [37] KANEDA M M, MESSER K S, RALAINIRINA N, et al. PI3K γ is a molecular switch that controls immune suppression[J]. Nature, 2016, 539(7629): 437-442.
- [38] ZHOU X, ZHU Y, NICOLAS G M, et al. High-throughput engineered tumor organoids reveal ROCK signaling as an immunotherapeutic target in triple-negative breast cancer[J]. Cell Rep, 2026, 45(2): 116987.
- [39] MA S, WU Q, WU W, et al. Urolithin A Hijacks ERK1/2-ULK1 Cascade to Improve CD8⁺ T Cell Fitness for Antitumor Immunity[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(18): e2310065.
- [40] MA Z, AKHTAR M, PAN H, et al. Fecal microbiota transplantation improves chicken growth performance by balancing jejunal Th17/Treg cells[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 137.
- [41] LI W, ZHANG Z, WANG B, et al. MicroRNA and cyclooxygenase-2 in breast cancer[J]. Clin Chim Acta, 2021, 522: 36-44.
- [42] 轩娟娟. Tregs亚群及CD40LG和COX2在黄疽疾病中的作用初步研究[D]. 郑州: 河南大学, 2022.
- [43] BERRAONDO P, CUESTA R, ARANDA F, et al. Immunocytokines and cytokine neutralization for cancer immunotherapy[J]. Trends Cancer, 2025, 11(8): 790-805.
- [44] ZHOU D, LI M, YASIN M H, et al. The prognostic value and immune microenvironment association of AR in HER2+ nonmetastatic breast cancer[J]. NPJ Breast Cancer, 2023, 9(1): 30.
- [45] QIAN N, LI X, WANG X, et al. Trypsin promotes breast cancer angiogenesis through PAR-2 mediated endothelial progenitor cell activation[J]. Oncol Lett, 2018, 16(2): 1513-1520.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]