

基于网络药理学探讨穿心莲抗癌的作用机制

钟悦¹, 蔡向军¹, 林曼迪¹, 林昭伶¹, 顾笑颜¹, 黄梅²

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院乳腺科, 广东广州 510405)

摘要:【目的】基于网络药理学探讨穿心莲抗癌的潜在作用机制。【方法】应用中药系统药理学技术平台(TCMSP)筛选穿心莲的潜在活性化学物质, 借助GeneCards数据库、OMIM数据库平台筛选治疗癌症的作用靶点, 利用Cytoscape 3.7.2软件构建“药物-活性化学物质-疾病-作用靶点”网络图, 借助String数据库平台构建蛋白质相互作用(PPI)网络。最后应用Bioconductor平台和R语言进行基因本体论(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。【结果】通过筛选得到穿心莲的潜在活性成分24个, 涉及71个疾病作用靶点, 其中与癌症相关作用靶点31个。主要活性成分为汉黄芩素、mono-O-methylwightin、quercetin tetramethyl(3',4',5,7) ether、千层纸素A等。主要通过调控AR、ERS1、IL-6等靶点基因及p53信号通路、甲状腺激素信号通路、催乳素信号通路等发挥抗肿瘤作用。主要抗癌病种为乳腺癌与前列腺癌。【结论】应用网络药理学的方法预测出穿心莲治疗癌症的可能作用机制, 为其进一步研究提供新的思路与线索。

关键词: 穿心莲; 抗癌; 网络药理学; 乳腺癌; 前列腺癌

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)03-0583-07

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbcm.2021.03.026

Study on Anti-Cancer Mechanisms of Herba Andrographis Based on Network Pharmacology

ZHONG Yue¹, QI Xiang-Jun¹, LIN Man-Di¹,
LIN Zhao-Ling¹, GU Xiao-Yan¹, HUANG Mei²

(1. The First Clinical Medical School, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the potential mechanisms of Herba Andrographis for anti-cancer effects based on network pharmacology. **Methods** Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Technology Platform (TCMSP) was used to screen out the potential active chemical ingredients from Herba Andrographis. With the help of GeneCards and OMIM database platform, the treatment targets for cancer were selected out. And then a “drug-active chemical ingredient-disease-action target” network diagram was established by Cytoscape 3.7.2 software, and a protein-protein interaction (PPI) network was constructed by String database platform. Finally, the Bioconductor platform and R language were used for gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis. **Results** A total of 24 potential active ingredients from Herba Andrographis were obtained after screening, involving 71 disease targets, of which 31 were related with cancer. The main active ingredients were wogoin, mono-O-methylwightin, quercetin tetramethyl(3',4',5,7) ether, oroxylin A, et al. It mainly exerted antitumor effects by regulating target genes such as AR, ERS1 and IL-6, as well as p53 signaling pathway, thyroid hormone signaling pathway and prolactin signaling pathway, and so on. The main cancer diseases were breast cancer and prostate cancer. **Conclusion** Network pharmacology is effective for predicting the potential mechanisms for Herba Andrographis against cancer, and the results provide

收稿日期: 2020-03-23

作者简介: 钟悦(1994-), 女, 硕士研究生; E-mail: 243409844@qq.com

通讯作者: 黄梅, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师; E-mail: huangmeigz@sina.com

new thoughts and clues for next study.

Keywords: Herba Andrographis; anti-cancer; network pharmacology; breast cancer; prostate cancer

穿心莲为爵床科植物穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees 的干燥地上部分, 主产于广东、福建。具有清热解毒、凉血、消肿的功效, 可治疗感冒发热、咽喉肿痛、口舌生疮、蛇虫咬伤等病症^[1]。现代药理学研究表明, 穿心莲还具有广泛抗肿瘤的潜力作用, 可抑制宫颈癌^[2]、肾癌^[3]、结肠癌^[4]、乳腺癌^[5]、前列腺癌^[5]、肝癌^[5-6]、膀胱癌^[7]、人骨肉瘤细胞^[8]等多种癌症的发生发展, 展现了良好的抗癌前景, 但其具体机制尚不完全清楚。由于中药存在多成分、多靶点、多通路的协同作用特点, 对其机制研究尚存在很大的困难, 而网络药理学的出现为中药复杂研究提供了新的方向^[9]。为丰富中药穿心莲的抗癌药理学机制, 本研究拟运用网络药理学的方法分析穿心莲抗癌的潜在靶点和机制, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 中药化学成分及作用靶点信息的获取、收集 中草药系统药理学平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) (<http://tcmsp.com/tcmssp.php>) 是能捕捉药物、靶标和疾病之间关系的数据库。该数据库包含了499味中草药以及每味中草药的化合物成分, 共计29 000余个。本研究应用TCMSP数据库, 选择“Herb name”检索穿心莲所有化学成分及靶点。通过查阅文献, 设定药物成分口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18, 筛选出穿心莲可能的活性成分。

1.2 疾病靶点的获取、收集 人类基因-疾病相关的数据库 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 可提供基因组、蛋白质组、转录、遗传和功能上所有已知和预测的人类基因。关于人类基因和遗传紊乱的数据库 OMIM (<https://www.omim.org>) 主要着重于遗传性的基因疾病, 包括文本信息和相关参考信息、序列纪录、图谱和其他相关数据库。本研究使用 GeneCards 数据库和 OMIM 数据库, 分别输入关键词“cancer”“tumor”“neoplasm”进行检索。综合2个数据库得出的结果数据, 并删除重复基因, 用R语言将药物活性成分相关的靶点和

疾病靶点进行匹配映射, 绘制韦恩图(Venn), 以获得穿心莲活性成分的潜在抗癌作用靶点。

1.3 药物-活性成分-靶点基因-疾病网络的构建 把穿心莲的活性成分所对应的靶点基因和癌症相关的靶点基因进行匹配, 获得二者的共同基因即为穿心莲抗癌的关键靶点。应用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“药物-活性成分-靶点基因-疾病”关系网络, 探析穿心莲抗癌的作用机制。

1.4 关键靶点蛋白相关作用网络(PPI)的构建 String 平台 ([https://string-db.org/Version 10.5](https://string-db.org/Version%2010.5)) 是蛋白质相互作用数据库, 可搜索已知蛋白之间和预测蛋白质之间相互作用。该数据库包含960万种蛋白和1 380万种蛋白质之间的相互作用。将穿心莲和癌症共同靶点输入到 String 数据库, 同时将研究物种选择为人类 (“Homo sapiens”), 选取最小交互值 (“minimum required interaction score”) >0.15 的 PPI, 同时设置隐藏游离点, 下载 PPI 图形并保存为 .tsv 格式的文件。

1.5 关键靶点的基因本体论(GO)富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析 应用 Bioconductor 平台 (<http://bioconductor.org/biocLite.R>) 和 R 语言对获得的基因进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。首先在 R 语言中进行以下安装包的安装, 安装包输入命令包括 #install.packages (“colorspace”)、#install.packages (“stringi”)、#source (“http://bioconductor.org/biocLite.R”)、#biocLite (“DOSE”)、biocLite (“clusterProfiler”)、#biocLite (“pathview”), 导出 GO 富集分析表格, 并绘制条形图。KEGG 通路富集分析的安装包语言同上, 可导出 KEGG 富集分析表格、KEGG 通路图, 并绘制条形图。

2 结果

2.1 药物-疾病靶点的获取结果 在 TCMSP 数据库中查询穿心莲治疗疾病的活性成分作用靶点, 共获得294个, 去除重复靶标后, 共获得71个潜在靶标(其中一个化合物没对应靶点)。根据 OB≥30%和 DL≥0.18, 共得到24个潜在活性成分, 具体结果见表1。

表1 穿心莲潜在活性成分

Table 1 Potential active ingredients in Herba Andrographis

MOL	成分	OB(%)	DL
MOL000173	wogonin	30.68	0.23
MOL002928	oroxylin a	41.37	0.23
MOL002932	panicolin	76.26	0.29
MOL008203	14-deoxy-11-oxo-andrographolide	57.06	0.34
MOL008204	mono-O-methylwightin	103.11	0.40
MOL008206	moslosooflavone	44.09	0.25
MOL008209	deoxycamptothecin	50.10	0.77
MOL008210	deoxyelephantopin	105.32	0.40
MOL008213	14-deoxy-12-methoxyandrographolide	70.29	0.36
MOL008215	paniculide B	52.27	0.21
MOL008216	paniculide C	79.73	0.21
MOL008217	paniculogenin	47.66	0.75
MOL008218	1-monoolein	34.13	0.30
MOL008219	3-[2-[(1R, 4aS, 5R, 8aS)-5, 8a-dimethyl-2-methylene-5-methylol-decalin-1-yl]ethyl]-5H-furan-2-one	51.78	0.28
MOL008222	andrographidine B _{qt}	72.72	0.33
MOL008223	andrographidine C	56.85	0.77
MOL008226	14-deoxyandrographolide	56.30	0.31
MOL008228	andrographin	37.57	0.33
MOL008229	andrographin F	33.34	0.85
MOL008230	andrographidine F _{qt}	77.13	0.45
MOL008232	(3Z, 4S)-3-[2-[(1R, 4aS, 5R, 6R, 8aS)-6-hydroxy-5, 8a-dimethyl-2-methylene-5-methylol-decalin-1-yl]ethylidene]-4-hydroxy-tetrahydrofuran-2-one	46.96	0.36
MOL008234	andrographolide-19-β-D-glucoside _{qt}	53.44	0.35
MOL008238	3-[2-[(1S, 4aR, 5S, 8aR)-5, 8a-dimethyl-2-methylene-5-methylol-decalin-1-yl]ethyl]-5H-furan-2-one	63.54	0.28
MOL008239	quercetin tetramethyl(3', 4', 5, 7) ether	31.57	0.41

2.2 穿心莲抗癌的潜在作用靶点预测 应用 GeneCards 数据库及 OMIM 数据库搜索癌症疾病靶点, 把2个数据库所得数据综合, 去除重复靶点后, 共有27 489个癌症疾病靶点。利用R语言再与穿心莲治疗疾病活性成分靶点进行匹配, 以此筛选出共同的靶点, 得到共同靶点31个。所绘制的韦恩图如图1所示。穿心莲抗癌作用靶点有 PTGS1、IL-6、ESR1、AR、NCOA2、NCOA1、PPARG 等。

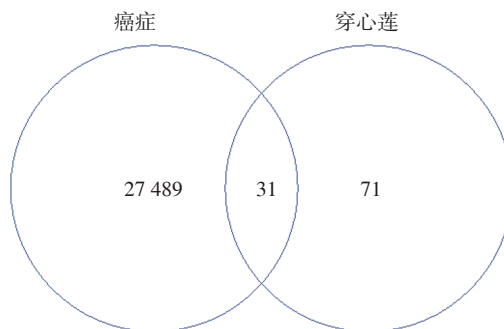


图1 穿心莲靶点与癌症疾病靶点的匹配韦恩图

Figure 1 Venn diagram for matching targets between Herba Andrographis and cancer

2.3 药物-活性成分-作用靶点-疾病网络构建与分析

将穿心莲及其24个潜在活性成分, 31个穿心莲-癌症靶点导入 Cytoscape 3.7.2 软件, 构建药物-活性成分-作用靶点-疾病网络图, 见图2。网络图中红色矩形代表药物穿心莲, 黄色椭圆形代表疾病癌症, 蓝色三角形代表穿心莲的活性成分, 绿色椭圆形表示活性成分对应的作用靶点。经 Cytoscape 3.7.2 软件分析发现, 汉黄芩素(wogoin)有最多靶点, 为20个, 其次是 mono-O-methylwightin 和 quercetin tetramethyl (3', 4', 5, 7) ether, 有11个靶点, 再者是千层纸素 A(oroxylin A), 有10个靶点。从作用靶点角度分析, 连接度前3位的分别是核受体共激活剂2(NCOA2)、核受体共激活剂1(NCOA1)、雄激素受体(AR)。表明

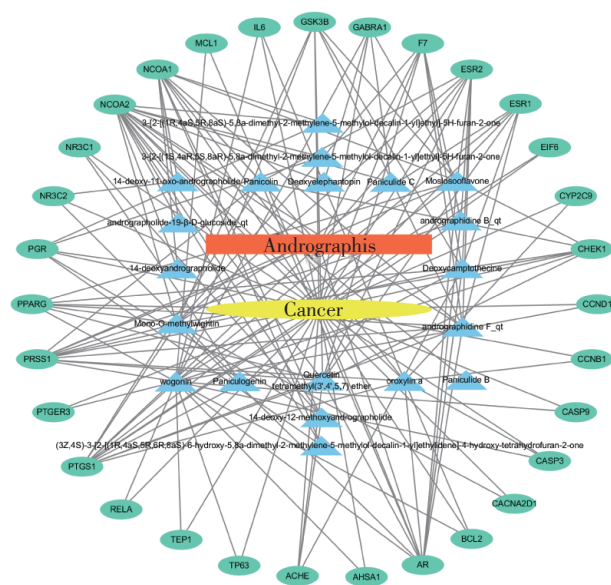


图2 穿心莲-活性成分-作用靶点-疾病网络

Figure 2 Herba Andrographis-active ingredient-target-disease network

穿心莲的同一活性成分可以作用于不同的靶点,同一靶点又可以受到不同的活性成分作用,体现了穿心莲抗癌的多成分、多靶点特性。

2.4 关键靶点的PPI构建 将31个穿心莲-癌症共同靶点的潜在靶点录入String数据库中进行分析得到PPI,见图3。该网络图共包含31个节点,230条边,平均节点度值为14.8, PPI富集 P 值小于 $1.0e-16$,其中节点表示蛋白,每条边则表示蛋白与蛋白之间的相互作用关系,线条越多表示关联度越大。将String中下载的.tsv文件用R语言进行处理,根据度值(degree)绘制条形图,得到PPI核心基因靶点:雄激素受体(AR)(degree=25)、雌激素受体alpha(ESR1)(degree=25)、白细胞介素6(IL-6)(degree=25)等,见图4。表明上述靶点在穿心莲抗癌作用中的重要性,可作为研究穿心莲抗肿瘤的关键靶点。

2.5 关键靶点的GO富集分析和KEGG通路分析 GO富集分析:经R语言运行后总共得到42个功能,前20个GO功能富集的条形图如图5所示。 P 值代表富集的显著性,相应的 P 值越小,其颜色越偏向红色,反之颜色偏向蓝色;横坐标表示富集数目。由结果可知富集最多的是8个基因,GO功能富集结果显示,穿心莲-癌症的31个关键靶点基因的GO富集排名靠前的生物学功能主要为类固醇激素受体活性(steroid hormone receptor activity)、核受体活性(nuclear receptor activity)、转录因子活性调节序列特异性DNA结合(transcription factor activity, direct ligand regulated sequence-specific DNA binding)。表明穿心莲抗癌可通过参与以上生物学调控过程发挥作用。

KEGG富集分析:将所得的31个共作靶点使用R语言程序进行KEGG通路富集分析,运行后得到52条通路。将通路排名前20位的结果绘制得到条形图(如图6所示)。横坐标表示靶点数,纵坐标表示通路名称,颜色表示 P 值, P 值越小颜色越偏向红色, P 值越大则越偏向蓝色。结果显示,穿心莲-癌症关键的基因靶点主要富集的是p53信号通路(p53 signaling pathway)、甲状腺素信号通路(thyroid hormone signaling pathway)、催乳素信号通路(prolactin signaling pathway)、PI3K-Akt通路、细胞凋亡等,涉及的主要疾病有麻疹、乙肝、人巨细胞感染、卡波息肉瘤、EB病毒感染等,且与

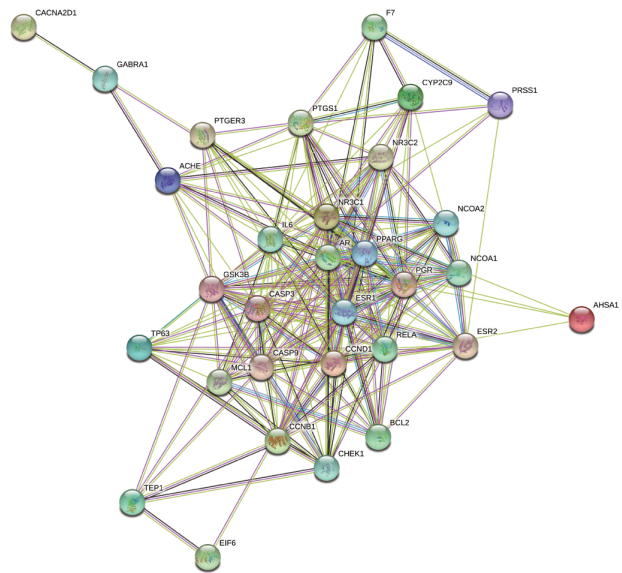


图3 String数据库分析蛋白的相互作用

Figure 3 Protein interaction analyzed by String database

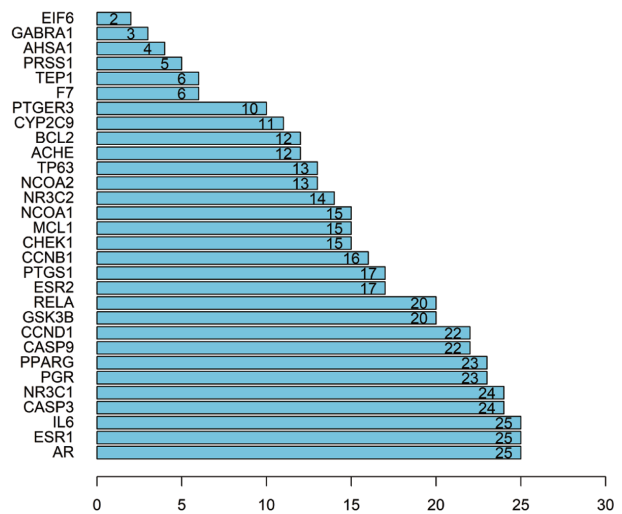


图4 PPI的核心基因靶点

Figure 4 Core gene targets in PPI

癌症中膀胱癌、乳腺癌、小细胞肺癌、结肠癌等密切相关。表明穿心莲的活性成分-癌症靶点分布于不同的通路,可通过各通路协调发挥抗癌作用,同时穿心莲-癌症的关键靶点基因富集于多种癌症通路上,可为深入研究穿心莲抗肿瘤作用提供理论基础。

3 讨论

本研究结果显示,通过TCMSP数据库共筛选出穿心莲活性成分主要有汉黄芩素、千层纸素A、mono-O-methylwightin和quercetin tetramethyl(3',

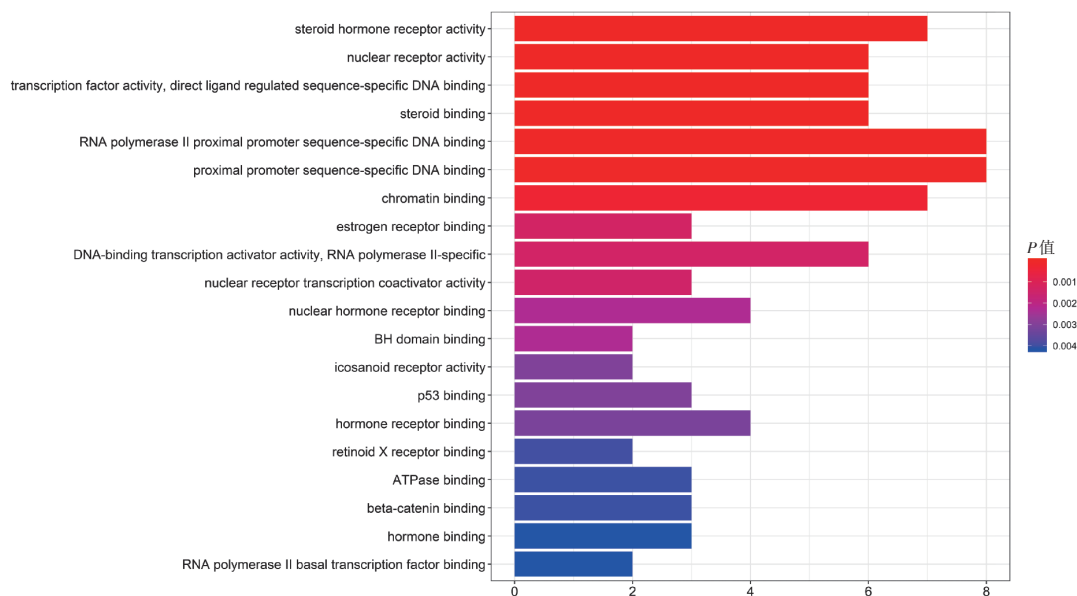


图5 穿心莲治疗癌症关键靶点的GO富集

Figure 5 Gene ontology terms of key targets for Herba Andrographis against cancer

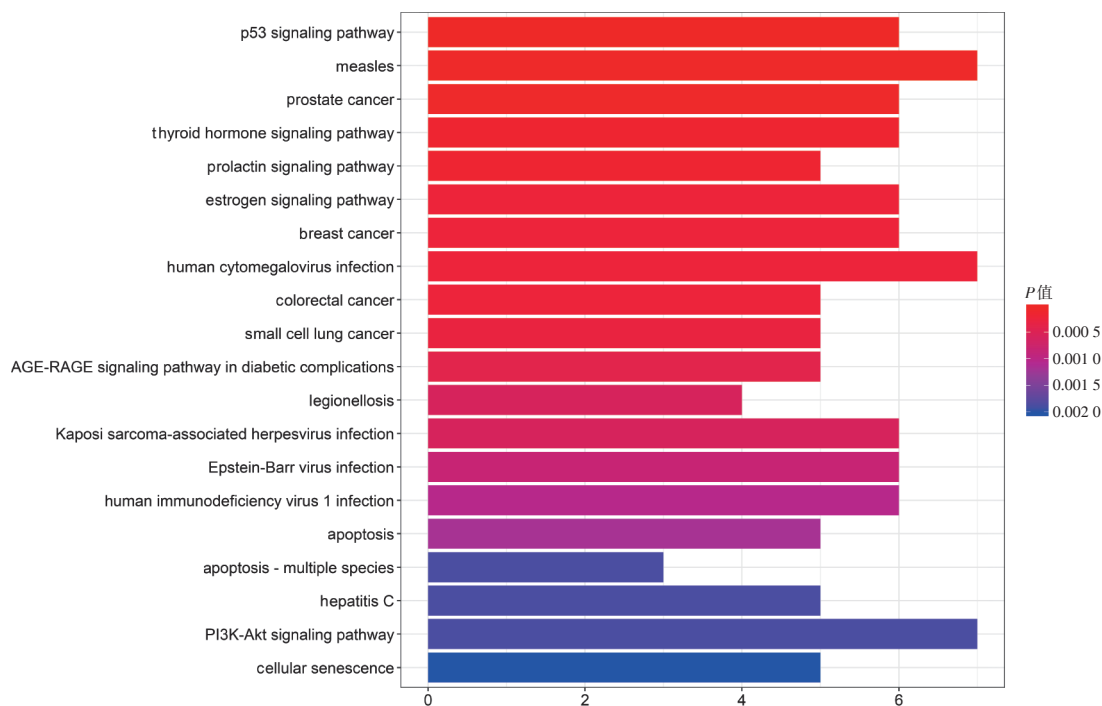


图6 穿心莲治疗癌症靶点的KEGG富集分析

Figure 6 KEGG pathway terms of key targets for Herba Andrographis against cancer

4',5,7) ether, 提示这些活性成分在穿心莲抗癌中发挥着重要作用。这与目前基础、临床研究的结果^[10-15]相同,证实了本研究预测结果的可靠性。汉黄芩素在体外和体内具有抗肿瘤作用^[10],汉黄芩素对乳腺癌、肝癌有抑制作用^[11]。千层纸素A可抑制乳腺癌细胞、肝癌细胞、非小细胞肺癌、结肠癌

细胞的增殖和侵袭^[12-14],可通过激活p53诱导肿瘤细胞凋亡、糖酵解作用、细胞自噬作用、阻滞肿瘤周期发挥抗肿瘤作用等^[15]。查阅文献,关于mono-O-methylwightin和quercetin tetramethyl(3',4',5,7) ether的研究较少。目前,穿心莲活性成分中关于抗肿瘤作用研究最多的是穿心莲内酯^[16]。本

研究根据 OB、DL 筛选,并未将穿心莲内酯纳入,这说明除穿心莲内酯外,穿心莲中许多活性成分抗肿瘤功效可深入研究。

基于 String 数据库构建靶点交互作用网络,分析得到排名前 3 位的靶点有 AR、ERS1、IL-6,表明这些可能是穿心莲抗肿瘤中关键的靶点。KEGG 富集分析结果显示,主要靶点与前列腺癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、结肠癌等关联密切。这与上述药物活性成分可作用的肿瘤类型具有一致性。AR 与前列腺癌关系最密切。AR 与雄激素结合^[17],调控信号通路,可抑制前列腺癌细胞、乳腺癌细胞的增殖^[18]。ESR1 研究主要集中在乳腺癌领域。ESR1 与雌激素结合可调控下游基因,促进癌细胞生长。ESR1 突变也是乳腺癌耐药的重要原因^[19]。IL-6 在多种癌细胞中过量表达。IL-6 主要来源于癌症相关的成纤维细胞,与耐药机制存在联系^[20]。血清 IL-6 可作为乳腺癌疾病分期及肝细胞癌、食管癌等术后预后指标^[21-23]。本研究结果显示,穿心莲抗癌关键靶点与上述靶点相关研究重合的肿瘤类型有前列腺癌与乳腺癌。另外,本研究的关键靶点还富集于非小细胞肺癌和结肠癌,但临床上相关研究较少,提示穿心莲抗肿瘤涉及的这些癌症类型可进一步深入研究。

GO 功能富集分析显示,关键靶点关联的生物学功能主要有类固醇激素受体活性、核受体活性、转录因子活性调节序列特异性 DNA 结合。这些生物学功能在上述活性成分及关键靶点涉及的通路都有体现。

KEGG 通路富集结果显示穿心莲可通过 p53 通路、甲状腺激素信号通路、催乳素通路发挥抗癌作用。除此之外,穿心莲还可治疗麻疹、人巨细胞病毒感染等疾病。提示穿心莲可治疗疾病的领域有待挖掘,可为未来穿心莲的研究提供新的思路。p53 信号通路与肿瘤的发生、发展关系密切。肿瘤抑制因子 p53 是一种转录因子,在 DNA 损伤后被激活,可以诱导肿瘤细胞生长停滞或细胞凋亡^[24]。目前发现与 p53 有关联的有乳腺癌、肝癌、膀胱癌等肿瘤。甲状腺激素 (TH) 及其受体 (TR) 是甲状腺激素通路的重要角色,在肿瘤进展中起关键作用。TH 包括 2 种活性激素——三碘甲状腺原氨酸 (T3)、甲状腺素 (T4)。T4 可通过癌细胞表达的整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 促进肿瘤等生长^[25]。TR 基因具有

2 个主要的亚型: TR β 和 TR α ^[26]。在众多国内外研究中 TR 突变,特别是 TR β ,已在多种癌症等表达。TR $\beta 1$ 可以抑制肿瘤发生、侵袭和转移^[27]。催乳素信号通路与乳腺癌和前列腺癌等癌症发生、转移密切相关^[28]。催乳素 (PRL) 由垂体前叶产生外,局部可以自分泌或旁分泌形式产生^[29]。大量研究表明,血清 PRL 高水平增加了发生乳腺癌的风险^[30]。PRL 及其受体 (PRLR) 是潜在的治疗靶标^[31]。靶向抑制 PRLR 可治疗前列腺癌及乳腺癌,如 PRLR 抑制剂、催乳素类似物 LFA102^[32]。

综上所述,穿心莲抗癌涉及的癌症病种主要为乳腺癌和前列腺癌,穿心莲中的活性成分汉黄芩素与千层纸素 A 值得关注,而 AR、ESR1、IL-6 等为关键靶点,通过调控催乳素信号通路、p53 通路、甲状腺激素信号通路等通路发挥抗癌作用,这为更深入探讨其作用机制提供了新方向,但仍需更多的实验及临床研究进行验证。

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: 268-269.
- [2] 王忠玲, 唐文哲, 林芳荣. 穿心莲内酯抑制宫颈癌 Hela 细胞生长和迁徙的研究[J]. 中国药师, 2019, 22(4): 614-618.
- [3] 毕然, 杜玉君, 魏伟, 等. 穿心莲内酯对人肾细胞癌 786-0 细胞增殖、迁移和凋亡的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(1): 18-23, 205.
- [4] 李静, 何亮, 杨俐萍, 等. 促凋亡蛋白 Bax 和自噬相关蛋白 LC3-II 参与穿心莲内酯对结肠癌细胞的抑制作用[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(12): 1085-1092.
- [5] 刘红英, 王协奇, 袁丽娜, 等. 穿心莲内酯对人肝癌细胞 MHCC97H 增殖的影响及其机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(3): 395-402.
- [6] 亓翠玲, 王丽京, 周鑫磊. 穿心莲内酯抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007(20): 2095-2097.
- [7] 玄磊. 穿心莲内酯对人膀胱癌细胞增殖和凋亡的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2019.
- [8] 张希劲, 陈涛, 周夔, 等. 穿心莲内酯对人骨肉瘤细胞的影响及其分子机制[J]. 精准医学杂志, 2020, 35(2): 100-105.
- [9] 吴嘉瑞, 金燕萍, 王凯欢, 等. 基于网络药理学的“金银花-连翘”药对作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 179-183.
- [10] HUYNH D L, SHARMA N, SINGH A, et al. Anti-tumor activity of wogonin, an extract from *Scutellaria baicalensis*, through regulating different signaling pathways [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(1): 15-40.
- [11] WU X, ZHANG H, SALMANI J M M, et al. Advances of

- wogonin, an extract from *Scutellaria baicalensis*, for the treatment of multiple tumors [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2935-2943.
- [12] 陈卫卫, 刘灵杰, 张自力, 等. 千层纸素 A 的药理作用及制剂开发的最新进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(2): 412-416.
- [13] QIAO C, LUN, ZHOU Y, et al. Oroxylin A modulates mitochondrial function and apoptosis in human colon cancer cells by inducing mitochondrial translocation of wild-type p53 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 17009-17020.
- [14] WEI L, YAO Y, ZHAO K, et al. Oroxylin A inhibits invasion and migration through suppressing ERK/GSK-3 β signaling in snail-expressing non-small-cell lung cancer cells [J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(12): 2121-2134.
- [15] 郭英, 瞿晶田, 赵鑫, 等. 天然产物千层纸素 A 的研究进展 [J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(12): 2512-2515.
- [16] 陈博艺, 屈丽丽, 刘建生. 穿心莲内酯抗肿瘤的作用及其机制研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2017, 10(7): 695-698.
- [17] 李美材, 王德林. 去势抵抗前列腺癌中雄激素受体信号通路的研究进展 [J]. *中国男科学杂志*, 2019, 33(5): 63-68.
- [18] 孙敏, 冯文. 雄激素在激素依赖性恶性肿瘤中作用的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(17): 1993-1996.
- [19] 徐迎春, 林玉梅, 张凤春. 乳腺癌内分泌治疗耐药机制研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006(3): 227-231.
- [20] QIAO Y, ZHANG C, LI A, et al. IL-6 derived from cancer-associated fibroblasts promotes chemoresistance via CXCR7 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Oncogene*, 2018, 37(7): 873-883.
- [21] CAI H, ZHANG Y, MENG F, et al. Preoperative serum IL-6, IL8, and TNF- α may predict the recurrence of hepatocellular cancer [J]. *Gastroent Res Pract*, 2019 (47): 1-10.
- [22] MA Y, REN Y, DAI Z J, et al. IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(3): 421-426.
- [23] MAEDA Y, TAKEUCHI H, MATSUDA S, et al. Clinical significance of preoperative serum concentrations of interleukin-6 as a prognostic marker in patients with esophageal cancer [J]. *Esophagus*, 2020, 17: 279-288.
- [24] PISTRITTO G, TRISCIUOGGIO D, CECI C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4): 603-619.
- [25] DAVIS P J, ASHUR-FABIAN O, INCERPI S, et al. Editorial: non genomic actions of thyroid hormones in cancer [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10. DOI: 10.3389/fendo.2019.00847.
- [26] BRENT G A. Mechanisms of thyroid hormone action [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(9): 3035-3043.
- [27] MARTÍNEZ-IGLESIAS O, GARCIA-SILVA S, TENBAUM S P, et al. Thyroid hormone receptor β 1 acts as a potent suppressor of tumor invasiveness and metastasis [J]. *Cancer Research*, 2009, 69(2): 501-509.
- [28] GOFFIN V. Prolactin receptor targeting in breast and prostate cancers: new insights into an old challenge [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 179: 111-126.
- [29] DICKSON R B, JOHNSON M D, BANO M, et al. Growth factors in breast cancer: mitogenesis to transformation [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992, 43(1-3): 69-78.
- [30] CLEVINGER C V, FURTH P A, HANKINSON S E, et al. The role of prolactin in mammary carcinoma [J]. *Endocr Rev*, 2003, 24(1): 1-27.
- [31] O'SULLIVAN C C, BATES S E. Targeting prolactin receptor (PRLR) signaling in PRLR-positive breast and prostate cancer [J]. *The Oncologist*, 2016, 21(5): 523-526.
- [32] GOFFIN V, TOURAINE P. The prolactin receptor as a therapeutic target in human diseases: browsing new potential indications [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(9): 1229-1244.

【责任编辑：侯丽颖】