

基于网络药理学研究人参抗三阴性乳腺癌的潜在作用



陈姿颖¹, 石永辉², 赖宋贵¹, 吕立², 周越菡¹

1. 桂林医科大学药学院 (广西桂林 541199)

2. 中山大学孙逸仙纪念医院药学部 (广州 510120)

【摘要】目的 通过网络药理学方法探究人参活性成分抗三阴性乳腺癌的调控机制。**方法** 通过 TCMSP 及 Swiss Target Prediction 数据库检索收集人参的有效成分及作用靶点。采用 GeneCard、OMIM 数据库获取三阴性乳腺癌靶点。通过 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建蛋白互作网络。利用 Cytoscape 中拓扑学分析筛选出前 10 个核心靶点。利用 DAVID 对交集靶点进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析。采用 AutoDock Vina 软件对核心成分与关键靶点进行分子对接验证。最后, 利用 Gromacs 软件对分子对接的复合物体系实施 50 ns 分子动力学模拟。**结果** 本研究共获得人参有效成分 56 个, 靶点 753 个。人参与三阴性乳腺癌交集靶点 277 个。富集分析涉及 1 377 个 GO 条目, 166 个 KEGG 通路, 主要与癌症通路、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (AKT) 信号通路、表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂耐药性等通路相关。**结论** 人参抗三阴性乳腺癌的作用具有多成分、多靶点、多通路协同调控特性。

【关键词】 人参; 三阴性乳腺癌; 网络药理学; 分子对接; 分子动力学模拟

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Potential role of Panax ginseng against triple-negative breast cancer based on network pharmacology

CHEN Ziyang¹, SHI Yonghui², LAI Songgui¹, LYU Li², ZHOU Yuehan¹

1. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199, Guangxi Province, China

2. Department of Pharmacy, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding authors: ZHOU Yuehan, Email: yuehanzhou2012@163.com; LYU Li, Email: lvli@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the regulatory mechanism of active components from Panax ginseng against triple-negative breast cancer (TNBC) using network pharmacology. **Methods** Active components of Panax ginseng and their corresponding targets were retrieved and collected from TCMSP and Swiss Target Prediction databases. TNBC-related targets were obtained from GeneCards and OMIM databases. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202505004

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174225); 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2023A1515220191、2024A1515012011)

通信作者: 周越菡, 博士, 教授, 硕士研究生导师, Email: yuehanzhou2012@163.com

吕立, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: lvli@mail.sysu.edu.cn

database and visualized with Cytoscape software. Topological analysis within Cytoscape identified the top 10 core targets. DAVID was utilized for Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses of the intersecting targets. Molecular docking validation between core components and key targets was performed using AutoDock Vina. Finally, 50 ns molecular dynamics (MD) simulations of the docked complex systems were conducted using Gromacs software. **Results** This study identified 56 active components of Panax ginseng and 753 associated targets. The intersection between Panax ginseng and TNBC yielded 277 common targets. Enrichment analysis revealed 1,377 significant GO terms and 166 KEGG pathways, primarily associated with pathways in cancer, the PI3K-Akt signaling pathway, and EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance. **Conclusion** The anti-TNBC effect of Panax ginseng exhibits multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic regulatory characteristics.

【Keywords】 Panax ginseng; Triple negative breast cancer; Network pharmacology; Molecular docking; Molecular dynamics simulation

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 是一种缺乏雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 表达的乳腺癌亚型, 具有高侵袭性、易复发转移及预后差的特点^[1]。随着技术的进步, TNBC 的临床干预策略不断革新, 主要包括外科手术、化疗、靶向治疗及联合治疗等治疗手段加上各种免疫及靶向药物, 都取得了显著成效。但在目前临床治疗周期中可能诱发具有个体差异性的药物相关不良事件及继发病症^[2]。近年来, 中药因其显著的治疗效果和微小的不良反应, 已成为癌症领域备受关注的研究热点。因此, 基于中药筛选有效安全的抗肿瘤药物值得深入探索。

人参 (Panax ginseng) 作为五加科人参属的代表性药材, 以大补元气、固本培元为核心功效, 临床常用于脉象不固、元气虚脱等证候, 并兼具补益脾肺、调节津液代谢及宁心安神的综合治疗价值^[3]。现代研究表明, 其化学成分主要包括人参皂苷、挥发油、人参多糖及黄酮类等^[4]。其中人参皂苷被确认为核心活性成分, 具有调节中枢神经、改善心血管功能、抗肿瘤及抗氧化等广泛的药理作用^[5]。在抗肿瘤方面, 人参整体上可抑制癌症干细胞的干性并增强适应性免疫反应。以人参为基础开发的抗癌药物已在临床中单独或联合其他疗法, 广泛应用于肝癌、乳腺癌、胃肠肿瘤等多种肿瘤, 展现出显著的免疫调节和重塑功能^[6-7]。多项研究揭示了人参皂苷 Rg₃ 可通过上调促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax)、下调 Bcl-2 抗凋亡蛋白以及激活胱天蛋白酶 3

(Caspase-3) 来显著促进 TNBC 细胞凋亡^[8], 并能降低化疗耐药性诱导的程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 表达, 恢复 T 细胞对癌细胞的杀伤能力^[9]。人参皂苷 Rh₂ 则能抑制多种癌细胞生长活力, 诱导细胞周期阻滞、凋亡、坏死和自噬^[10]; 此外, 人参多糖可通过激活炎症反应抑制 TNBC 细胞增殖^[11], 人参炔醇也能通过调控凋亡相关蛋白表达诱导或加速肿瘤细胞凋亡^[12]。然而, 这些研究多聚焦于单体成分的作用机制, 对于全人参整体干预 TNBC 的复杂机制仍不清楚。因此, 本研究运用全人参网络药理学整合分析方法, 旨在系统解析其抗 TNBC 的“多成分-多靶点-多通路”调控框架。

网络药理学作为生物学与计算药理学的交叉学科, 其研究手段主要通过融合生物信息学技术与传统草本医学体系, 构建“成分-靶标-疾病”多维互作网络, 为创新药物研发提供理论框架^[13]。本研究基于网络药理学预测人参干预 TNBC 的关键靶点与通路, 解析其药效组分及多组分协同调控机制, 进一步为 TNBC 的研发和应用提供全新思路, 推动其更广泛的科学应用与临床推广。

1 材料与方法

1.1 人参成分的筛选及靶点预测

中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP, <https://tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 检索人参的化学成分, 再通过药物相似性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 对化合物进行筛查得到有效成分, 利用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.>

nlm.nih.gov/) 获取成分 SMILES, 将 SMILES 输入 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), 选择种属 “Homo sapiens” 预测其作用靶点, 并将所有得到的预测靶点合并去重。

1.2 人参和TNBC共有靶点获取

利用 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man, <https://omim.org/>) 数据库, 以 “triple-negative breast cancer” 为关键词, 收集 TNBC 的相关靶点, 删除重复靶点, 再与人参有效成分作用靶点相映射, 筛选出两者的共有靶点。

1.3 蛋白互作网络构建与分析

根据以上结果, 将人参和 TNBC 共有靶点输入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 构建蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 将物种设定为 “Homo sapiens”, 得到 TSV 文件, 再将文件导入 Cytoscape 3.10.3 中, 通过 CytoHubba 插件工具进行拓扑分析, 以度 (degree) 值为参考标准进行排序, 最后通过这个参数筛选出前 10 个关键靶点。

1.4 GO富集分析和KEGG通路富集分析

将共有靶点导入 DAVID (The Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery) 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>), 以生物学过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 以及分子功能 (molecular function, MF) 3 个层面进行 GO 富集分析及 KEGG 信号通路富集分析, 以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义的阈值, 通过可视化分析探究人参抗 TNBC 作用的生物过程及信号通路。

1.5 成分-共有靶点网络构建

将 “1.1” 项获得的有效成分和靶点导入 Cytoscape 3.10.3 软件建立 “成分-靶点” 网络, 采用 Network Analyzer 工具进行拓扑参数分析, 以中介中心性、紧密中心性、degree 值为参考标准进行

排序, 选取得分值大于中位数的成分作为核心成分。

1.6 分子对接

将 “1.5” 项获得的核心成分的 SDF 文件格式在 Chem3D 软件进行能量最小化处理, 并导出 MOL2 文件格式, 关键靶点通过 RCSB PDB 数据库检索和下载, 选择有结构相似的配体 PDB 文件格式, 然后将 MOL2 和 PDB 导入 AutodockTools 软件, 统一转换成 PDBQT 文件格式, 最后采用 Vina 进行分子对接验证, 结果用 PLIP (<https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>) 在线网站进行可视化。

1.7 分子动力学模拟

基于 CHARMM36 力场, 利用 Gromacs 软件对分子对接结合能最低的复合物体系进行 50 ns 的分子动力学模拟。通过最速下降算法对系统进行 50 000 步能量最小化, 直至体系最大作用力收敛至稳定阈值, 完成结构弛豫。将系统置于恒定的体积和温度 (310 K) 条件下进行预平衡, 采用 2 fs 积分步长运行 50 000 步动力学以稳定温度分布; 继而切换至恒定的压力 (1 atm) 与温度 (300 K) 环境, 通过同等步数的等温等压平衡调节体系密度。完成两阶段平衡后, 撤除所有约束条件, 在持续维持 300 K 温度和 1 atm 压力的状态下执行 50 ns 自由分子动力学模拟, 期间每 10 ps 记录 1 次构象坐标用于后续分析。通过对轨迹数据的解析, 重点计算了表征复合物整体构象稳定性的均方根偏差 (root mean square deviation, RMSD) 以及反映残基局部动态特征的均方根波动 (root mean square fluctuation, RMSF), 系统评估复合物的动力学行为。

2 结果

2.1 人参有效成分的筛选和靶点预测

TCMSP 数据库检索得到人参成分 190 个, 将重复、无靶点的成分去除, 最终得到 56 个有效成分 (表 1), 筛选出 753 个有效成分靶点。

表1 人参有效成分信息表

Table 1. Information table of Panax ginseng active ingredients

MOLID	化合物名称	DL
MOL001965	蝙蝠葛碱 (dauricine)	0.37
MOL002669	campesterol ferulate	0.63
MOL002879	邻苯二甲酸二异辛酯 (diop)	0.59
MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	0.39
MOL000358	β -谷甾醇 (beta-sitosterol)	0.76
MOL003648	马卡因 (inermine)	0.75

续表1

MOLID	化合物名称	DL
MOL003845	亚叶酸 (folinic acid)	0.54
MOL003902	methyl (Z)-icos-11-enoate	0.74
MOL000422	山柰酚 (kaempferol)	0.23
MOL004492	菊黄素 (chrysanthemaxanthin)	0.24
MOL005279	人参皂苷Rh ₁ (ginsenoside-Rh ₁)	0.58
MOL005281	20(S)-人参皂苷Rh ₁ [20(S)-ginsenoside-Rh ₁]	0.57
MOL005283	20(S)-人参皂苷Rg ₂ [20(S)-ginsenoside-Rg ₂]	0.57
MOL005284	(3S,5R,6S,8R,9R,10R,12R,13R,14R,17S)-17-[(2S)-2-hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl]-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,6,12-triol	0.26
MOL005285	20(S)-原人参二醇 [20(S)-protopanaxadiol]	0.78
MOL005286	20(R)-人参皂苷Rg ₂ [20(R)-ginsenoside Rg ₂]	0.77
MOL005287	20(S)-人参皂苷Rg ₃ [20(S)-ginsenoside-Rg ₃]	0.26
MOL005305	泽兰黄酮; 6-甲氧基藤黄菌素 (nepetin)	0.22
MOL005307	5'-三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate)	0.31
MOL005310	(4aS,6aR,6aS,6bR,8aR,10S,12aR,14bR)-10-hydroxy-2,2,6a,6b,9,9,12a-heptamethyl-1,3,4,5,6,6a,7,8,8a,10,11,12,13,14b-tetradecahydronicene-4a-carboxylic acid	0.58
MOL005314	南蛇藤苯酰胺 (celabenzine)	0.76
MOL005317	脱氧三尖杉酯碱 (deoxyharringtonine)	0.49
MOL005318	石竹胺 (dianthramine)	0.81
MOL005320	花生四烯酸 (arachidonate)	0.20
MOL005321	灌木远志酮 A (frutinone A)	0.20
MOL005324	人参皂苷La (ginsenoside La _{qt})	0.34
MOL005332	(3R,5R,8R,9R,10R,12R,13R,14R,17S)-17-[(2S)-2-hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl]-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,12-diol	0.78
MOL011400	人参皂苷Rf (ginsenoside rf)	0.77
MOL005340	(3S,5R,6S,8R,9R,10R,12R,13R,14R,17S)-17-[(2R)-2-hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl]-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9,11,12,13,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,6,12-triol	0.24
MOL005341	人参皂苷Rg ₁ (sanchinoside Rg ₁)	0.78
MOL005342	人参皂苷Rg ₃ (ginsenoside-Rg ₃)	0.28
MOL005344	人参皂苷Rh ₂ (ginsenoside Rh ₂)	0.22
MOL005346	人参皂苷Rh ₃ (ginsenoside-Rh _{3-qt})	0.56
MOL005347	人参皂苷Rh ₄ (ginsenoside-Rh ₄)	0.76
MOL005356	吉九里香碱 (girinimbin)	0.60
MOL005357	五味子酯乙 (gomisin B)	0.31
MOL005372	三七皂苷R ₂ (notoginsenoside R ₂)	0.33
MOL005375	乙酸十八酯 (stearyl acetate)	0.28
MOL005376	人参二醇 (panaxadiol)	0.19
MOL007500	人参三醇 (panaxatriol)	0.79
MOL005379	pancratistatin	0.79
MOL005380	pandamine	0.46
MOL005382	拉马利酸 (ramalic acid)	0.79
MOL005384	苏齐内酯 (suchilactone)	0.30
MOL005385	suffruticoside A _{qt1}	0.56
MOL005386	vulgarin	0.20
MOL006651	红车轴草根甙; 三叶豆紫檀苷 (trifolirhizin)	0.79
MOL005389	洋加酸 (pangamic acid)	0.32
MOL005392	α-古蒂费林 (alpha-guttiiferin)	0.65
MOL005397	达玛烷 (dammarane)	0.70
MOL005398	胡萝卜苷 (alexandrin)	0.63
MOL005400	人参皂苷Rg ₅ (ginsenoside Rg ₅)	0.23
MOL005403	奥兰烷 (oleanane)	0.76
MOL005404	对葡萄糖基氧扁桃腈 (p-glucosyloxymandelonitrile)	0.18
MOL000628	獐豕苷 (darutoside)	0.63
MOL000787	原阿片碱 (fumarine)	0.83

2.2 人参靶点与TNBC靶点的韦恩图构建

通过 GeneCards 和 OMIM 数据库搜集到 TNBC 的相关靶点, 去重后得到 2 263 个靶点; 与“2.1”项结果进行交集, 得到 277 个共有靶点 (图 1)。

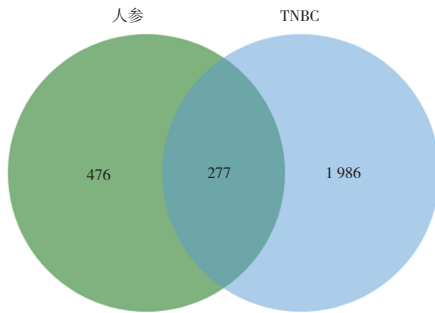


图1 人参与TNBC交集靶点韦恩图

Figure 1. Venn diagram of overlapping targets between Panax ginseng and TNBC

2.3 PPI网络构建与分析

为研究交集靶点间的作用关系, 对 277 个共有靶点构建 PPI 网络 (图 2A), 并对其进行拓扑分析, 共筛选得到 TP53、蛋白激酶 B (AKT1)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、CTNNB1、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、肉瘤原癌基因 (sarcoma proto-oncogene, SRC)、热休克蛋白 90- α (heat shock protein 90- α , HSP90AA1)、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1) 和热休克蛋白 90- α B1 (heat shock protein 90- α B1, HSP90AB1) 10 个关键靶点 (图 2B)。网络拓扑分析中, 节点大小与颜色深度与其拓扑连接度呈正相关, 同时反映该蛋白在网络拓扑中的核心地位越显著。

2.4 GO富集分析和KEGG通路富集分析

共有靶点在 DAVID 数据库进行 GO 及 KEGG 富集分析。GO 富集分析涉及 1 377 个 GO 条目, 共获得 969 个 BP、133 个 CC、275 个 MF。分别选取前 10 进行可视化 (图 3), 靶点涉及对蛋白质磷酸化、凋亡过程的调控、EGFR 信号通路的调节等 BP; 参与核质、细胞质、受体复合物等 CC; 主要具有蛋白激酶活性、ATP 结合、蛋白酪氨酸激酶活性等 MF。KEGG 通路分析得到 166 条富集通路, 前 30 条主要通路见图 4。颜色越深表明富集程度越高, 结果显示癌症通路、癌症中

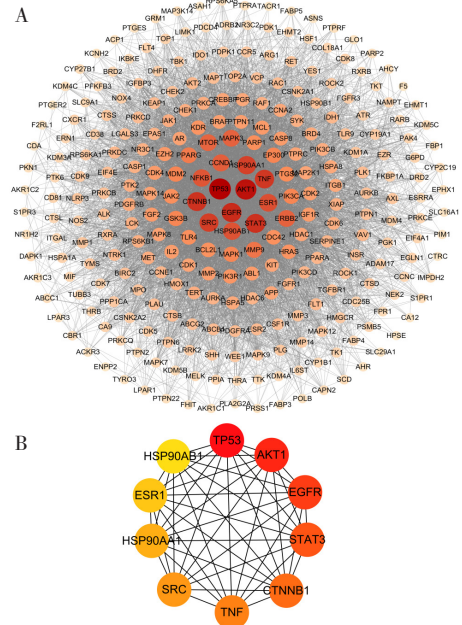


图2 人参抗TNBC作用的 PPI和关键靶点网络图

Figure 2. Network of PPI and key targets for Panax ginseng anti-TNBC action

注: A. 人参有效成分与TNBC靶点关系网络图; B. 人参抗TNBC前10关键靶点网络图。

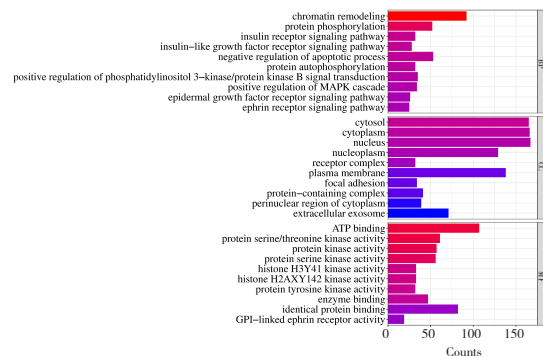


图3 GO富集分析条形图

Figure 3. Bar graph of GO enrichment analysis

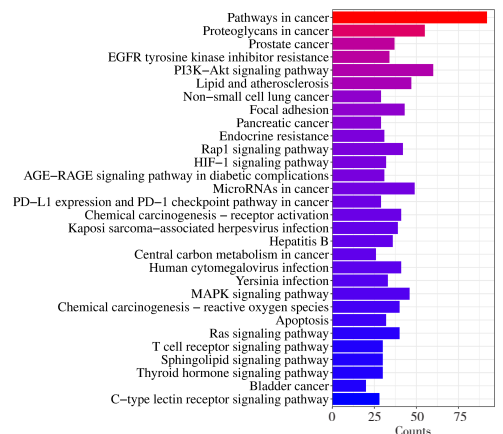


图4 KEGG通路富集分析条形图 (前 30)

Figure 4. Bar graph of KEGG pathway enrichment analysis (Top 30)

的蛋白聚糖、前列腺癌、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) -AKT 信号通路等通路与人参发挥 TNBC 作用相关。

2.5 人参成分-共有靶点网络图

用 Cytoscape 3.10.3 软件处理得到成分-共有靶点相互作用关系网络 (图 5)。网络中圆形表示共有靶点, 四边形表示药物成分, 形状越大表示 degree 越大。根据 BC、CC、degree 值进行拓扑分析, 得到核心成分是人参三醇、山柰酚、泽兰黄酮、vulgarin、五味子酯乙、苏齐内酯、ramalic acid、花生四烯酸、蝙蝠葛碱、人参皂苷 Rh₄ 10 个有效成分, 这些成分被认定为人参抗 TNBC 的核心成分。

2.6 分子对接

利用 Autodock Tools 软件将 10 个核心成分与 10 个关键靶点进行对接, 小分子与蛋白质相互作用的强度可以通过结合能进行评估。若二者的值小于零, 则表明其可以自发结合在一起; 而结合能越低, 则意味着二者更容易结合。

得到的数据进行热图分析 (图 6)。选择结合能 ≤ -10 kJ/mol 的结果进行可视化 (图 7), 结果显示, 配体与受体间通过氢键、疏水相互作用等交互作用, 这些结果一定程度上支持了前述预测关键靶点和核心成分互作的可靠性。

2.7 分子动力学模拟

基于“2.6”项结果, 本研究筛选人参对接结合能最低的 1 个靶点, 人参皂苷 Rh₄-AKT1 复合物体系进行的分子动力学模拟分析, 通过分析分子动力学模拟轨迹中的 RMSD 与 RMSF, 探究分子对接复合物的动态特性 (图 8)。AKT1-Rh₄ 复合物与空白 AKT1 蛋白的分子动力学模拟对比显示: 复合物体系 RMSD 值于 20 ns 后稳定收敛至 0.25 nm 附近, 而空白蛋白持续波动于 0.30~0.42 nm 宽幅范围, 表明 Rh₄ 结合后可增强 AKT1 的整体结构稳定性; 残基 RMSF 分析进一步揭示, 复合物中 AKT1 的波动强度全面减弱, 较游离蛋白相同区域波动幅度缩减 40%。综合 RMSD 收敛性提升与 RMSF 波动缩减, 证实 Rh₄ 结合显著增强 AKT1 结构稳定性。

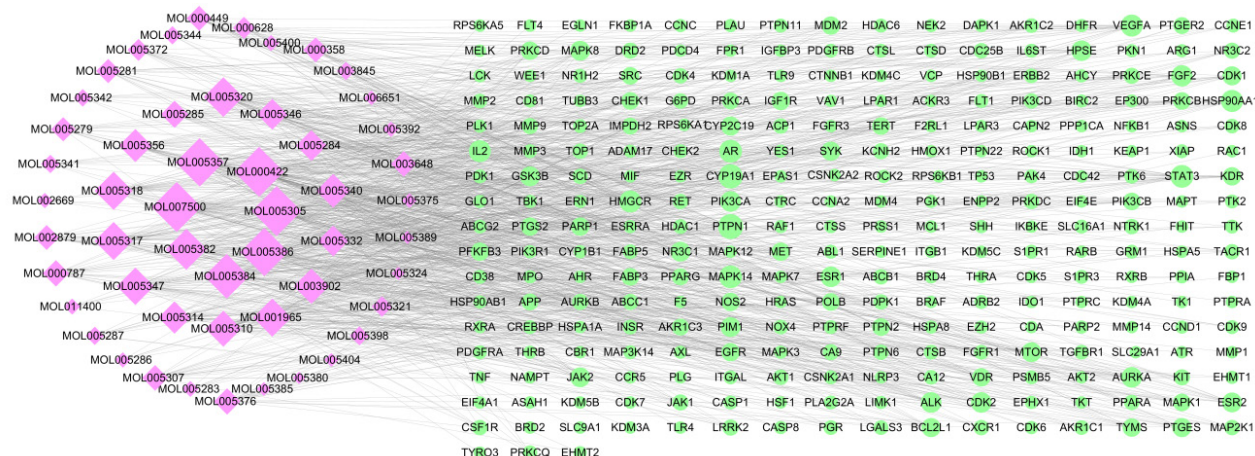


图5 “人参成分-共有靶点”网络图

Figure 5. Network diagram of "ginseng components-shared targets"

	TP53	AKT1	EGFR	STAT3	CTNNB1	TNF	SRC	HSP90AA	ESR1	HSP90AB1	
arachidonate	-5.2	-7.3	-7.1	-6.1	-3.8	-8.6	-5.6	-7.4	-7.6	-7.2	-12
dauricine(8CI)	-6.4	-5.9	-8.2	-8.8	-6.4	-10	-6.8	-10.6	-4.5	-9.7	
ginsenoside-Rh ₄	-4.3	-10.8	-7.7	-6.5	-5.5	-8	-6.4	-7.9	-5.2	-6.9	
gomisin B	-5.7	-7.5	-4.4	-5.3	-5.4	-5.9	-5	-7.8	-5.9	-7.9	
kaempferol	-7.0	-9.7	-8.4	-8.2	-6	-9.9	-5.8	-9	-7.9	-8.9	
nepetin	-6.8	-9.6	-8.3	-7.7	-5.9	-10.4	-6	-8.9	-7.5	-8.8	
panaxatriol	-5.3	-9.1	-7.2	-8.3	-5.8	-4.2	-5.5	-6.9	-6	-5	
ramalic acid	-7.3	-9.3	-8.6	-7.4	-6.5	-4.2	-6.1	-9.5	-7.9	-9.4	
suchilactone	-6.7	-10.3	-9.9	-8.4	-5.3	-10.3	-6.8	-9.4	-8.4	-9.2	
vulgarin	-6.8	-9.2	-8.3	-7.8	-5.9	-9.9	-5.3	-8.3	-8.7	-9	-3

图6 分子对接热图数据

Figure 6. Molecular docking heat map data

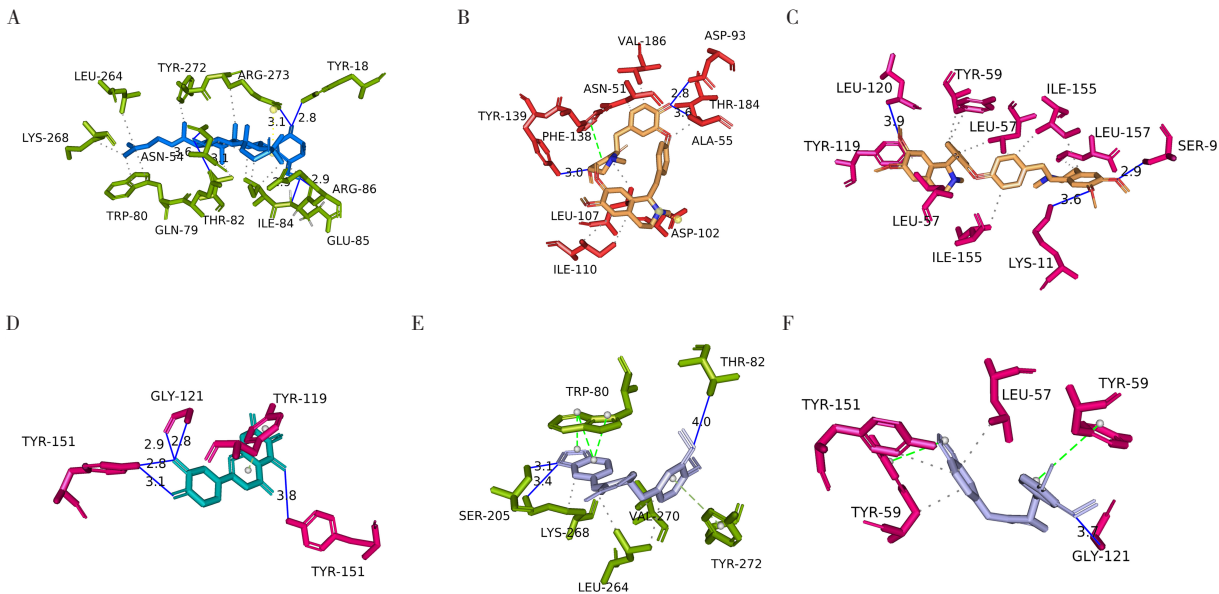


图7 分子对接可视化(结合能 ≤ -10 kJ/mol)

Figure 7. Molecular docking visualization (binding energy ≤ -10 kJ/mol)

注：A. 人参皂苷Rh4与AKT1的分子对接图；B和C. 蝙蝠葛碱与HSP90AA1、TNF的分子对接图；D. 泽兰黄酮与TNF的分子对接图；E和F. 苏齐内酯与AKT1、TNF的分子对接图。

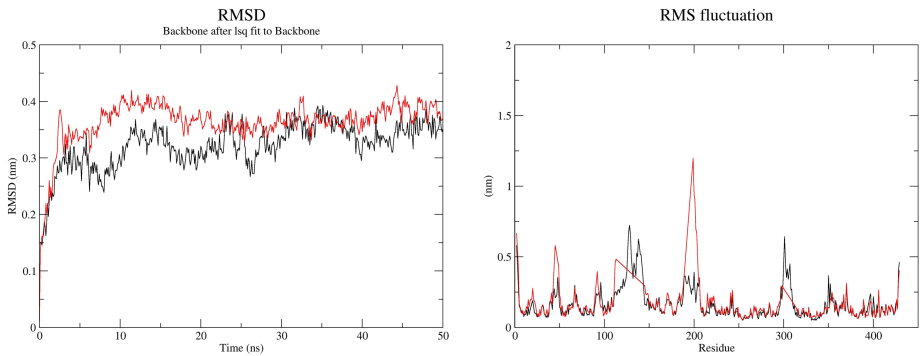


图8 RMSD、RMSF变化曲线

Figure 8. RMSD, RMSF variation curves

注：红色线为AKT1；黑色线为复合物人参皂苷Rh₄-AKT1。

3 讨论

TNBC 的病理发生机制具有多因素协同作用特征，现有研究提示其可能与遗传、免疫功能缺陷、关键信号通路基因的异常活化以及神经-内分泌-免疫调控网络失衡等存在显著关联^[14]。现代研究表明，人参主要包括皂苷类、多糖类、挥发油类化合物，其中人参皂苷作为人参的主要有效成分之一，具有调节免疫、抗肿瘤、抗衰老等药理作用^[15]。李丹等^[16]基于网络药理学揭示了人参抗乳腺癌的潜在机制，本研究在此基础上聚焦临床难治性 TNBC 亚型，并采用分子对接与动力学模拟技术，验证关键靶点结合构象与稳定性。目前尚未有相关文献报道人参在抗 TNBC 方面的有效成分、作用靶点和信号通路方面的机制。为

此，本文在网络药理学平台支持下构建人参化合物靶点网络及 PPI 网络，利用 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集，探究人参在抗 TNBC 方面的潜在靶点，进一步探究人参抗 TNBC 的可能作用机理。

本研究筛选的 10 个核心成分：人参三醇、山柰酚、人参皂苷 Rh₄ 等，通过多途径协同抑制 TNBC 进展。人参三醇靶向白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (interleukin-1 receptor-associated kinase-1, IRAK1) /核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 与细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路逆转紫杉醇耐药性，并显著降低肿瘤干性^[17]。山柰酚是一种天然类黄酮，具有抗氧化、抗炎、神经保护和抗癌作用^[18]，可通过诱导细胞周期阻滞抑制 TNBC 增

殖^[19]。其与苏齐内酯配伍可协同增强抗肿瘤活性^[20]。人参皂苷 Rh₄ 则通过双重机制发挥作用：激活组蛋白去乙酰化酶 2/Caspase 级联反应诱导凋亡，并抑制 JAK-STAT 信号重塑免疫微环境^[21]。此外，蝙蝠葛碱及其代谢物能有效抑制 TNBC 细胞增殖^[22]，花生四烯酸则通过 BLT1 受体调控白三烯 B₄ 合成，影响肿瘤迁移活力^[23]。值得注意的是，vulgarin、ramalic acid 等未被充分研究的成分可能成为未来干预 TNBC 的新方向。

PPI 网络筛选的 10 个核心靶点：TP53、AKT1、EGFR、STAT3 等，构成人参抗 TNBC 的作用枢纽。其中，TP53 在 84% TNBC 中高频失活^[24]。AKT1 通过阻滞细胞周期与促进凋亡抑制肿瘤生长^[25-26]。EGFR 的 70%~78% TNBC 过表达^[27]与 STAT3 高表达提示不良预后^[28]，两者共同驱动增殖、迁移及耐药进程^[29]。CTNNB1 和 SRC 分别介导肿瘤转移与化疗敏感性^[30-32]。TNF- α 在乳腺癌的进展和转移过程中具有促肿瘤发生作用^[33]。而 HSP90AA1/AB1 通过稳定致癌蛋白网络促进恶性进展^[34-35]。ESR1 则与内分泌治疗耐药密切相关^[36]。课题组最新研究证实，人参皂苷 Rg₃ 可显著抑制 EGFR、STAT3 蛋白及 mRNA 表达，并诱导乳腺癌干细胞凋亡，与本预测高度吻合^[37]。

KEGG 通路富集分析结果显示，人参抗 TNBC 的靶标基因主要富集的通路涉及癌症通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、PI3K-AKT 信号通路等，这些通路都与癌症的形成和发展密切相关。PI3K 在 TNBC 中异常活化，通过双向调控凋亡因子 Bcl-2、Bax 形成促生存网络^[38]。其下游效应分子 AKT 经丙酮酸脱氢酶激酶 1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 2 介导双位点磷酸化（Thr308/Ser473）激活^[39-40]，成为关键治疗靶点^[41]。EGFR 在 TNBC 过表达率（13%~76%）显著高于其他亚型^[42]。其基因扩增通过促进血管生成、转移及凋亡抑制驱动进展^[43-44]。上述通路互作提示：人参成分可能通过协同抑制 PI3K-AKT 生存信号与 EGFR 耐药通路，突破 TNBC 治疗瓶颈。

通过分子对接对核心活性成分和关键靶点作用关系进行验证，结果显示配体与受体间具有较好的结合稳定性。对得分较高的复合体人参皂苷 Rh₄-AKT1 进行分子动力学模拟，与对接结果一致，RMSD 和 RMSF 分析揭示了复合体的结构动力学和稳定性。

本研究表明，人参抗 TNBC 的核心成分通过特异性靶点调控关键通路形成协同网络：人参皂苷 Rh₄ 凭借与 AKT1 的高亲和力结合，可能通过抑制 AKT 磷酸化干扰 PI3K/AKT 通路活化，进而阻断其促生存信号；同时，人参三醇靶向 IRAK1/NF- κ B 逆转紫杉醇耐药，山柰酚协同苏齐内酯诱导细胞周期阻滞，三者分别从诱导凋亡、克服耐药及抑制增殖三向协同。上述“多成分-多靶点”作用最终汇聚于 EGFR/PI3K-AKT 核心通路，共同构成 TNBC 治疗瓶颈，而人参成分通过双重通路抑制实现协同破局。

本研究采用药物相似性（DL $\geq$ 0.18）作为人参活性成分的初筛标准，旨在最大限度保留全人参的潜在活性成分，以系统性解析其“多成分-多靶点-多通路”协同抗 TNBC 机制。尽管该标准未纳入含量、吸收、分布、代谢和排泄（ADME）及毒性权重，但符合领域内整体机制探索的通用做法^[45-46]，其核心价值在于避免因过早叠加严格筛选条件如含量、ADME、毒性导致低含量或低生物利用度成分的协同作用信息丢失，从而更贴近中药整体用药理念。人参自古被奉为珍品，兼具滋补强壮与安神益智之效，其药食同源特性赋予其较高安全性^[47]。《中国药典》明确将人参列入既是食品又是药品目录，通过规范使用范围及剂量标准，为现代应用提供了法定依据。具体成分层面：人参多糖含量占人参成分的 4%~6%^[48]，但不仅可以通过免疫调节发挥抗肿瘤作用，还可以与 PD-1 单抗结合，提高晚期非小细胞肺癌患者对 PD-1/PD-L1 免疫治疗的敏感性，从而增强抗肿瘤效果^[49]。人参皂苷的肠通透性和口服生物利用度相对较低，其中人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rg₁、Rg₃、CK 等的口服生物利用度均低于 15%^[50-51]，只有人参皂苷原人参二醇型的口服生物利用度高于 40%^[52]。但能表现出较强的药理活性，例如人参皂苷 Rg₁ 可以通过与肠道微生物相互作用发挥药理活性^[53]，人参皂苷 Rg₃ 则通过抑制增殖转移、调节免疫及协同放化疗发挥抗肿瘤作用^[54]。稀有人参皂苷 CK 在抗癌、抗炎等领域展现高安全性及多靶点活性^[55]。当然，单一依赖 DL 标准存在一定局限：成分丰度未纳入考量，稀有人参皂苷等低含量物质可能因实际暴露量不足而贡献有限；ADME 特性未充分评估，部分高 DL 成分可能因口服生物利用度低或代谢失活难

以发挥药效；活性-毒性平衡缺失，高 DL 成分不一定安全，如某些生物碱类虽具抗肿瘤活性，但可能存在肝毒性，违背效-毒平衡原则。这些局限性反映了网络药理学预测与真实药理场景的固有差距。

本研究采用全人参网络药理学整合分析，系统解析了人参多成分-多靶点-多通路协同抗 TNBC 的调控框架，突破了现有单体成分机制研究的局限。方法学创新体现在引入分子对接与动力学模拟验证关键靶点结合稳定性，弥补了传统网络预测可靠性不足的缺陷；临床应用创新在于聚焦 TNBC 这一难治亚型。然而，网络药理学存在一定的局限性，包括依赖公共数据库可能导致成分靶点信息缺失、错误或滞后，假阳性率较高需通过后续严谨的体内外实验，如基因敲除或过表达、通路活性检测、成分-靶点互作验证进行功能确证，以及难以通过简单拓扑网络表征中药多成分的量效关系及相加或拮抗效应。后期仍需进一步开发新型纳米药物递送系统提升人参皂苷如 Rh₄、Rg₃ 的生物利用度及肿瘤靶向性；深入探索人参多糖与免疫检查点抑制剂联用增效潜力及稀有皂苷独特抗 TNBC 活性，以阐明中药整体协同机制；实验验证核心作用途径如人参皂苷 Rh₄ 通过抑制 AKT1 调控 PI3K/AKT 通路。这些研究将为基于人参活性成分的 TNBC 创新药物研发及联合治疗策略提供更坚实的科学支撑。

参考文献

- 1 Yin L, Duan JJ, Bian XW, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 61. DOI: 10.1186/s13058-020-01296-5.
- 2 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. DOI: 10.1186/s13045-022-01341-0.
- 3 杨珊, 赵暖暖, 杨鑫, 等. 人参活性成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2023, 29(1): 105-107. [Yang S, Zhao NN, Yang X, et al. Research progress on active ingredients and pharmacological effects of Renshen (ginseng)[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, 2023, 29(1): 105-107.] DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.01.019.
- 4 王树明, 陈曦, 孙琦, 等. 人参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 感染、炎症、修复, 2024, 25(3): 250-254. [Wang SM, Chen X, Sun Q, et al. Progress in the study of chemical composition and pharmacological effects of ginseng[J]. Infection Inflammation Repair, 2024, 25(3): 250-254.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2024.03.017.
- 5 姜丽, 张文彤, 肖彤, 等. 参苓白术散抗溃疡性结肠炎的物质基础、作用机制及安全性评价[J]. 武汉大学学报(理学版), 2024, 70(2): 236-252. [Jiang L, Zhang WT, Xiao T, et al. Progress on the material basis, mechanism of action and safety evaluation of Shenling Baizhu powder against ulcerative colitis[J]. Journal of Wuhan University (Natural Science Edition), 2024, 70(2): 236-252.] DOI: 10.14188/j.1671-8836.2023.0132.
- 6 Li M, Wang X, Wang Y, et al. Strategies for remodeling the tumor microenvironment using active ingredients of ginseng—a promising approach for cancer therapy[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 797634. DOI: 10.3389/fphar.2021.797634.
- 7 Peng H, Chen L, Deng Y, et al. Ginsenoside Rh₂ mitigates myocardial damage in acute myocardial infarction by regulating pyroptosis of cardiomyocytes[J]. Clin Exp Hypertens, 2023, 45(1): 2229536. DOI: 10.1080/10641963.2023.2229536.
- 8 Yao ZW, Zhu H. Pharmacological mechanisms and drug delivery systems of ginsenoside Rg₃: a comprehensive review[J]. Pharmacol Res, 2025, 216: 107799. DOI: 10.1016/j.phrs.2025.107799.
- 9 Jiang Z, Yang Y, Yang Y, et al. Ginsenoside Rg₃ attenuates cisplatin resistance in lung cancer by downregulating PD-L1 and resuming immune[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96: 378-383. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.09.129.
- 10 Valdés-González JA, Sánchez M, Moratilla-Rivera I, et al. Immunomodulatory, anti-inflammatory, and anti-cancer properties of ginseng: a pharmacological update[J]. Molecules, 2023, 28(9): 3863. DOI: 10.3390/molecules28093863.
- 11 Zhou H, Yan Y, Zhang X, et al. Ginseng polysaccharide inhibits MDA-MB-231 cell proliferation by activating the inflammatory response[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 229. DOI: 10.3892/etm.2020.9359.
- 12 邵琦, 李佳丽, 周李宁, 等. 人参炔醇重塑巨噬细胞表型调控乳腺癌细胞生物学行为[J]. 江苏大学学报(医学版), 2019, 29(4): 287-292. [Shao Q, Li JL, Zhou LN, et al. Effect of panaxynol on the biological behavior of breast cancer cells by remodeling macrophage phenotype[J]. Journal of Jiangsu University (Medicine Edition), 2019, 29(4): 287-292.] DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y190051.
- 13 韩利文, 陈善军, 董榕, 等. 网络药理学在中药复杂作用模式研究中的应用进展[J]. 山东科学, 2021, 34(6): 22-31. [Han LW, Chen SJ, Dong R, et al. Progress in the application of network pharmacology in the study of complex mode of action of traditional Chinese medicine[J]. Shandong Science, 2021, 34(6): 22-31.] DOI: 10.3976/j.issn.1002-4026.2021.06.004.
- 14 Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of triple-negative breast cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17: 181-204. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042420-093238.
- 15 Zhou G, Wang CZ, Mohammadi S, et al. Pharmacological effects of ginseng: multiple constituents and multiple actions on humans[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(5): 1085-1104. DOI: 10.1142/S0192415X23500507.
- 16 李丹, 鲍淑红. 基于网络药理学探讨人参对乳腺癌的作用机制[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(6): 411-417. [Li D, Bao SH.

- Mechanism of ginseng against breast cancer based on network pharmacology[J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2020, 26(6): 411–417.] DOI: [10.13210/j.cnki.jhmu.20200220.001](https://doi.org/10.13210/j.cnki.jhmu.20200220.001).
- 17 Wang P, Song D, Wan D, et al. Ginsenoside panaxatriol reverses TNBC paclitaxel resistance by inhibiting the IRAK1/NF- κ B and ERK pathways[J]. *Peer J*, 2020, 8: e9281. DOI: [10.7717/peerj.9281](https://doi.org/10.7717/peerj.9281).
 - 18 Kaur S, Mendonca P, Soliman K. The anticancer effects and therapeutic potential of kaempferol in triple-negative breast cancer[J]. *Nutrients*, 2024, 16(15): 2392. DOI: [10.3390/nu16152392](https://doi.org/10.3390/nu16152392).
 - 19 Li S, Yan T, Deng R, et al. Low dose of kaempferol suppresses the migration and invasion of triple-negative breast cancer cells by downregulating the activities of RhoA and Rac1[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10: 4809–4819. DOI: [10.2147/OTT.S140886](https://doi.org/10.2147/OTT.S140886).
 - 20 Liu HX, Lian L, Hou LL, et al. Herb pair of Huangqi–Danggui exerts anti-tumor immunity to breast cancer by upregulating PIK3R1[J]. *Animal Model Exp Med*, 2024, 7(3): 234–258. DOI: [10.1002/ame2.12434](https://doi.org/10.1002/ame2.12434).
 - 21 Dong F, Qu L, Duan Z, et al. Ginsenoside Rh₄ inhibits breast cancer growth through targeting histone deacetylase 2 to regulate immune microenvironment and apoptosis[J]. *Bioorg Chem*, 2023, 135: 106537. DOI: [10.1016/j.bioorg.2023.106537](https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106537).
 - 22 Liu W, Yu Y, Hou T, et al. N-desmethyldauricine from menispermum dauricum DC suppresses triple-negative breast cancer growth in 2D and 3D models by downregulating the NF- κ B signaling pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 398: 111113. DOI: [10.1016/j.cbi.2024.111113](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.111113).
 - 23 Chatterjee A, Roy D, Guevara P, et al. Arachidonic acid induces the migration of MDA-MB-231 cells by activating raft-associated leukotriene B₄ receptors[J]. *Clin Cancer Drugs*, 2018, 5(1): 28–41. DOI: [10.2174/2212697X05666180418145601](https://doi.org/10.2174/2212697X05666180418145601).
 - 24 Dibra D, Moyer SM, El-Naggar AK, et al. Triple-negative breast tumors are dependent on mutant p53 for growth and survival[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(34): e1986160176. DOI: [10.1073/pnas.2308807120](https://doi.org/10.1073/pnas.2308807120).
 - 25 史圆圆, 吴建农, 路名芝, 等. Akt1 和 ARK5 在乳腺癌中的表达及临床病理意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(3): 189–193. [Shi YY, Wu JN, Lu MZ, et al. Expression of Akt1 and ARK5 in breast cancer and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Diagnostic Pathology*, 2021, 28(3): 189–193.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-8096.2021.03.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-8096.2021.03.006).
 - 26 Kempaska J, Oliveira-Ferrer L, Grottke A, et al. Impact of AKT1 on cell invasion and radiosensitivity in a triple negative breast cancer cell line developing brain metastasis[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1129682. DOI: [10.3389/fonc.2023.1129682](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1129682).
 - 27 Livasy CA, Karaca G, Nanda R, et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(2): 264–271. DOI: [10.1038/modpathol.3800528](https://doi.org/10.1038/modpathol.3800528).
 - 28 朱清, 张光辉, 赵艳. STAT3 蛋白在三阴性乳腺癌中的作用和临床病理意义[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(8): 994–998. [Zhu Q, Zhang GH, Zhao Y. Role and clinicopathological significance of STAT3 protein in triple-negative breast cancer[J]. *Journal of Bengbu Medical University*, 2022, 47(8): 994–998.] DOI: [10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.08.002](https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.08.002).
 - 29 Weinberg F, Peckys DB, de Jonge N. EGFR Expression in HER2-driven breast cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9008. DOI: [10.3390/ijms21239008](https://doi.org/10.3390/ijms21239008).
 - 30 Roberts MR, Sucheston-Campbell LE, Zirpoli GR, et al. Single nucleotide variants in metastasis-related genes are associated with breast cancer risk, by lymph node involvement and estrogen receptor status, in women with European and African ancestry[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(3): 1000–1009. DOI: [10.1002/mc.22565](https://doi.org/10.1002/mc.22565).
 - 31 Sriroopreddy R, Sudandiradoss C. Integrative network-based approach identifies central genetic and transcriptomic elements in triple-negative breast cancer[J]. *Funct Integr Genomics*, 2018, 18(2): 113–124. DOI: [10.1007/s10142-017-0579-3](https://doi.org/10.1007/s10142-017-0579-3).
 - 32 蒋国君, 刘亚明, 姚言雪, 等. SRC 激酶在人乳腺癌细胞对阿霉素耐药及侵袭转移中的作用[J]. *四川大学学报 (医学版)*, 2018, 49(5): 700–705. [Jiang GJ, Liu YM, Yao YX, et al. Effect of SRC kinase on adriamycin resistance and invasion and metastasis in human breast cancer cells[J]. *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*, 2018, 49(5): 700–705.] DOI: [10.13464/j.scuxbyxb.2018.05.003](https://doi.org/10.13464/j.scuxbyxb.2018.05.003).
 - 33 Cruceriu D, Baldasici O, Balacescu O, et al. The dual role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(1): 1–18. DOI: [10.1007/s13402-019-00489-1](https://doi.org/10.1007/s13402-019-00489-1).
 - 34 Chen B, Piel WH, Gui L, et al. The HSP90 family of genes in the human genome: insights into their divergence and evolution[J]. *Genomics*, 2005, 86(6): 627–637. DOI: [10.1016/j.ygeno.2005.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2005.08.012).
 - 35 Cheng Q, Chang JT, Geradts J, et al. Amplification and high-level expression of heat shock protein 90 marks aggressive phenotypes of human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(2): R62. DOI: [10.1186/ber3168](https://doi.org/10.1186/ber3168).
 - 36 Mitobe Y, Iino K, Takayama KI, et al. PSF Promotes ER-positive breast cancer progression via posttranscriptional regulation of ESR1 and SCFD2[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(11): 2230–2242. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-19-3095](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3095).
 - 37 Deng Z, Ou M, Shi Y, et al. Ginsenoside Rg₃ attenuates the stemness of breast cancer stem cells by activating the hippo signaling pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2025, 494: 117158. DOI: [10.1016/j.taap.2024.117158](https://doi.org/10.1016/j.taap.2024.117158).
 - 38 James N, Owusu E, Rivera G, et al. Small molecule therapeutics in the pipeline targeting for triple-negative breast cancer: origin, challenges, opportunities, and mechanisms of action[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6285. DOI: [10.3390/ijms25116285](https://doi.org/10.3390/ijms25116285).
 - 39 Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 173. DOI: [10.3390/ijms22010173](https://doi.org/10.3390/ijms22010173).
 - 40 Revathidevi S, Munirajan AK. Akt in cancer: mediator and more[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 80–91. DOI: [10.1016/j.semcancer.2019.06.002](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.002).
 - 41 Zhang HP, Jiang RY, Zhu JY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling

- pathway: an important driver and therapeutic target in triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2024, 31(4): 539–551. DOI: [10.1007/s12282-024-01567-5](#).
- 42 Prat A, Adamo B, Cheang MC, et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer[J]. *Oncologist*, 2013, 18(2): 123–133. DOI: [10.1634/theoncologist.2012-0397](#).
- 43 Park HS, Jang MH, Kim EJ, et al. High EGFR gene copy number predicts poor outcome in triple-negative breast cancer[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(9): 1212–1222. DOI: [10.1038/modpathol.2013.251](#).
- 44 Zhang GN, Zhang YK, Wang YJ, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor PD153035 reverses ABCG2-mediated multidrug resistance in non-small cell lung cancer: *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cancer Lett*, 2018, 424: 19–29. DOI: [10.1016/j.canlet.2018.02.040](#).
- 45 李石飞, 李欣萍, 刘文倩, 等. 基于网络药理学研究参芪扶正注射液调节免疫的作用机制[J]. *山西大学学报(自然科学版)*, 2025, 48(2): 238–251. [Li SF, Li XP, Liu WQ, et al. The mechanism of Shenqi Fuzheng injection in regulating immunity based on network pharmacology[J]. *Journal of Shanxi University (Natural Science Edition)*, 2025, 48(2): 238–251.] DOI: [10.13451/j.sxu.ns.2024174](#).
- 46 王乐, 冯亚宏, 杜小利, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨复方紫术栓治疗人乳头瘤病毒感染的的作用机制[J/OL]. *医学信息*, 2025–05–29. [Wang L, Feng YH, Du XL, et al. Mechanism of compound Zizhu suppository in treating HPV infection based on network pharmacology and molecular docking[J/OL]. *Medical Information*, 2025–05–29.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.008](#).
- 47 Zhang Z, Yu C, Wang H, et al. The history, beneficial ingredients, mechanism, processing, and products of Panax ginseng for medicinal and edible value[J]. *Food Med Homol*, 2025, 2: 9420059. DOI: [10.26599/FMH.2025.9420059](#).
- 48 李万丛, 艾芷伊, 游颖, 等. 人参多糖提取分析方法及生物活性研究进展[J]. *农产品加工*, 2019, (10): 72–76. [Li WC, Ai ZY, You Y, et al. Research progress of extraction, analysis and bioactivities of ginseng polysaccharide[J]. *Agricultural Products Processing*, 2019, (10): 72–76.] DOI: [10.16693/j.cnki.1671-9646\(X\).2019.10.056](#).
- 49 Huang J, Liu D, Wang Y, et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio, potentiating the antitumour effect of antiprogrammed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti-PD-1/PD-L1) immunotherapy[J]. *Gut*, 2022, 71(4): 734–745. DOI: [10.1136/gutjnl-2020-321031](#).
- 50 Zhao J, Su C, Yang C, et al. Determination of ginsenosides Rb₁, Rb₂, and Rb₃ in rat plasma by a rapid and sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry method: application in a pharmacokinetic study[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 64–65: 94–97. DOI: [10.1016/j.jpba.2012.02.017](#).
- 51 谭珍媛, 熊万娜, 黄兴振, 等. 人参皂苷 R_{g1} 大鼠体内药代动力学及生物利用度研究[J]. *中药材*, 2013, 36(7): 1121–1123. [Tan ZY, Xiong WN, Huang XZ, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside R_{g1} in rats[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2013, 36(7): 1121–1123.] DOI: [10.13863/j.issn1001-4454.2013.07.031](#).
- 52 Hu QR, Hong H, Zhang ZH, et al. Methods on improvements of the poor oral bioavailability of ginsenosides: pre-processing, structural modification, drug combination, and micro- or nano-delivery system[J]. *J Ginseng Res*, 2023, 47(6): 694–705. DOI: [10.1016/j.jgr.2023.07.005](#).
- 53 张淑红, 吴夏青, 王红娟, 等. 天然产物修复肠道屏障缓解溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(5): 1014–1023. [Zhang SH, Wu XQ, Wang HJ, et al. Progress in repair of intestinal barriers through treatments with natural products in ulcerative colitis[J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2025, 41(5): 1014–1023.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-4718.2025.00.011](#).
- 54 陈若冰, 袁慎俊, 刘丹, 等. 人参皂苷 R_{g3} 抗肿瘤作用机制的研究新进展[J]. *生命的化学*, 2017, 37(4): 561–565. [Chen RB, Yuan SJ, Liu D, et al. The new advance of reaserch on mechanism of antitumor action of ginsenoside R_{g3}[J]. *Chemistry of Life*, 2017, 37(4): 561–565.] DOI: [10.13488/j.smhx.20170415](#).
- 55 杨森, 张晓娟, 张辰露. 人参皂苷 CK 活性及生物转化合成研究进展[J]. *广东化工*, 2024, 51(15): 95–97. [Yang S, Zhang XJ, Zhang CL. Research progress of ginsenoside CK activity and biotransformation synthesis[J]. *Guangdong Chemical Industry*, 2024, 51(15): 95–97.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-1865.2024.015.033](#).

收稿日期: 2025 年 05 月 06 日 修回日期: 2025 年 07 月 12 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮