

# 基于网络药理学和动物实验验证消瘤颗粒对甲状腺乳头状癌裸鼠的作用机制

李昊澜<sup>1,2</sup>, 许斌<sup>1\*</sup>, 任桐萱<sup>1</sup>, 衣凯<sup>1</sup>, 曹辉<sup>1</sup>, 梁玉秋<sup>1</sup>

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学杏林学院, 辽宁沈阳 110016)

**摘要:** 目的 探讨消瘤颗粒对甲状腺乳头状癌(PTC)裸鼠的作用机制。方法 通过HERB等数据库获取消瘤颗粒的成分和靶点, GeneCards等数据库收集PTC的疾病靶点, 药物与疾病靶点取交集得到“药物-有效成分-疾病-靶点”图, 并进行关键靶点的GO功能和KEGG通路富集分析。建立PTC裸鼠荷瘤模型, 测定瘤体体积, HE染色法观察瘤体体积, RT-qPCR法和Western Blot法检测相关mRNA和蛋白表达。结果 消瘤颗粒治疗PTC的潜在靶点共484个, 关键靶点有Akt、PI3K等, 生物过程有蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性正调控等, 细胞组成包含膜筏等, 分子功能包含蛋白酪氨酸激酶活性等。治疗后, 消瘤颗粒各剂量组裸鼠荷瘤体积小于模型组。模型组比较, 消瘤颗粒各剂量组肿瘤恶性程度降低; 消瘤颗粒高、中剂量组PI3K、Akt、bcl-2 mRNA表达降低( $P<0.05$ ), p-PI3K、p-Akt、bcl-2蛋白表达降低( $P<0.05$ ), bax蛋白表达升高( $P<0.05$ )。结论 消瘤颗粒对PTC荷瘤裸鼠的瘤生长有抑制作用, 作用机制可能与抑制PI3K/Akt信号通路、促癌细胞凋亡有关。

**关键词:** 消瘤颗粒; 甲状腺乳头状癌; PI3K/Akt信号通路; 网络药理学

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)05-1729-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.05.050

甲状腺癌(thyroid carcinoma, TC)是临床常见肿瘤, 其中以甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)最常见<sup>[1]</sup>。PTC的主要治疗方案为手术, 但患者术后易出现声音嘶哑等并发症<sup>[2-3]</sup>。TC相当于中医的“石瘿”, 因情志失畅, 肝失疏泄, 将军失职, 气机运行不畅, 肝气犯脾, 脾失运化, 精微水谷无法布散, 聚于脏腑组织, 致痰、湿、瘀滋生, 日久不化, 形成癌毒, 结于颈部而成。石瘿治疗推荐用药有海藻玉壶汤、西黄丸、小金丹等<sup>[4]</sup>。

消瘤颗粒为许斌教授根据多年临床经验总结的瘿病治疗方剂, 对甲状腺4a级结节疗效显著, 由白芍、柴胡、陈皮、夏枯草等组成。药理研究显示, 陈皮所含木犀草素可诱导细胞凋亡, 对肿瘤生长有抑制作用<sup>[5]</sup>。夏枯草所含熊果酸对TC细胞凋亡有促进作用<sup>[6]</sup>。目前对于中药复方治疗PTC的机制研究较少。网络药理学可通过生物系统学来揭示药物的作用机制<sup>[7]</sup>, 尤适用于中药复方潜在作用靶点的筛查。因此, 本实验先应用网络药理学进行通路和靶点预测, 再构建PTC荷瘤裸鼠模型对相关通路及靶点进行动物实验验证, 以期为阐明消瘤颗粒治疗PTC的作用机制提供参考。

## 1 材料

### 1.1 动物与细胞 40只BALB/c-*nu* SPF级雌性裸鼠, 4~5周龄

周龄, 购自辽宁长生生物技术股份有限公司[实验动物生产许可证号SCXK(辽)2020-0001], 饲养于辽宁中医药大学实验动物中心[实验动物使用许可证号SYXK(辽)2019-0004]。人甲状腺乳头状癌细胞TPC-1购自武汉普诺赛生命科技有限公司。实验经辽宁中医药大学动物实验伦理委员会批准[伦理号21000042022109]。

**1.2 药物** 消瘤颗粒(白芍20g、半夏15g、柴胡25g、陈皮15g、甘草10g、夏枯草30g、山慈姑30g、茯苓15g、郁金15g、瓜蒌15g、香附15g、蒲公英15g、皂角刺15g、白花蛇舌草15g)购自辽宁中医药大学附属医院, 经辽宁中医药大学许斌教授鉴定为正品。

**1.3 试剂** PI3K抗体、Bax抗体、β-actin抗体、HPR羊抗兔二抗、SYBR Green qPCR预混液(货号GB11525、GB11690、GB15003、GB23303、G3320)、胎牛血清、1640培养基(批号164210、PM150110)(武汉塞维尔生物科技有限公司); Akt抗体(武汉三鹰生物技术有限公司, 批号10176-2-AP); p-PI3K、Bcl-2抗体(成都正能生物技术有限责任公司, 批号341468、381702); p-Akt抗体(沈阳万类生物科技有限公司, 批号WLP001a); RNA抽提试剂盒、qPCR MIX(南京诺唯赞生物科技股份有限公司, 批号RC112、R323)。引物由武汉塞维尔生物科技有限公司合

收稿日期: 2024-11-26

基金项目: 辽宁省科学技术厅项目(2020030357-JH13/103)

作者简介: 李昊澜(1993-), 女, 博士生, 研究方向为中西医结合临床。Tel: 18804080137, E-mail: Lihl93@163.com

\*通信作者: 许斌(1962-), 男, 博士, 博士生导师, 主任医师, 教授, 从事中西医结合临床与中医人工智能科学与技术研究。

Tel: 13909833377, E-mail: Xubin3377@163.com

成, 见表 1。

表 1 引物序列

基因	正向引物(5'→3')
GAPDH	正向 GGAAGCTTGTCAATGGAAATC 反向 TGATGACCCTTTGGCTCCC
PI3K	正向 TGCTGTTCGGTGCTTGGA 反向 ATACATCCCACATGCCAGACA
Akt	正向 TACTCTTCAGACCCACGACCA 反向 CCCGGTACACCACGTTCTTCT
Bcl-2	正向 GGAGGATTGTGCCCTTCTTGC 反向 GCATCCCAGCCTCCGGTTATC

1.4 仪器 化学发光成像仪 (上海天能科技有限公司, Tanon-5200); 7500 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司); DFC450 倒置生物显微镜 (德国 Leica 公司); Multiskan FC 酶标仪、HERA CELL 150i CO<sub>2</sub> 培养箱 (美国 Thermo 公司)。

## 2 方法

### 2.1 网络药理学

2.1.1 消瘤颗粒有效成分与靶点筛选 在中药系统药理学数据库 (TCMSP, <https://old.temspe.com/>)、本草组鉴数据库 (HERB, <https://ngdc.cncb.ac.cn>) 中查找消瘤颗粒中十四味药物的有效成分及对应靶点, 筛选条件为口服利用率 (OB) ≥30%、类药性 (DL) ≥0.18<sup>[8]</sup>, 采用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>)<sup>[9]</sup> 对相关靶点名称进行规范。

2.1.2 疾病靶点获取 在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、DisGeNET 数据库 (<http://www.disgenet.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 中以“papillary thyroid carcinoma”为关键词搜索 PTC 疾病靶点, 合并数据库靶点。

2.1.3 PPI 网络构建 筛选消瘤颗粒的有效成分及靶点, 结合“2.1.2”项下获得的疾病靶点, 应用 Venny 2.1 平台 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 得到消瘤颗粒治疗 PTC 的交集靶点及韦恩图, 按照网格图的度值 (degree) 大小进行靶点重要程度排序并进行可视化分析。

2.1.4 药物-有效成分-疾病-靶点网络构建 将药物、化学成分、交集靶点的信息整合, 去重除去未匹配到靶点的化学成分, 数据导入 Cytoscape 软件进行分析并构建网络图。

2.1.5 GO 功能与 KEGG 通路富集分析 将“2.1.3”项下的关键交集靶点导入微生信平台进行 GO 功能与 KEGG 通路富集分析。

### 2.2 实验验证

2.2.1 造模 培养 TPC-1 细胞至对数生长期, 调整细胞悬液密度为  $5 \times 10^7 / \text{mL}$ , 每只裸鼠于右上肢距腋下 0.5 cm 处注射 200  $\mu\text{L}$ 。观察裸鼠状态并检测肿瘤长短径, 计算瘤体体积, 公式为  $V=1/2 (ab^2)$ <sup>[10]</sup>, 式中  $V$  为体积,  $a$  为瘤体最长径,  $b$  为瘤体最短径。

2.2.2 分组及给药 造模成功后, 采用随机数字表法将裸鼠分为模型组、消瘤颗粒高、中、低剂量组 (70.200、

35. 100、15.260 g/kg), 给药剂量按人鼠等效剂量换算<sup>[11]</sup>, 分组当日开始给药组灌胃给予相应剂量药物, 模型组灌胃给予等体积蒸馏水, 每天 1 次, 连续 21 d。

2.2.3 取材 裸鼠经 2% 戊巴比妥钠麻醉, 处死后取出瘤体, 取部分用多聚甲醛固定, 其余置于 -80 ℃ 冰箱保存。

2.2.4 HE 染色法观察肿瘤组织病理形态 取各组裸鼠肿瘤组织, 4% 多聚甲醛固定后清洗、脱水、石蜡包埋并切片, 切片经脱蜡及水化后, 依次进行 HE 染色, 经梯度乙醇、二甲苯处理后以中性树胶封片, 于显微镜下观察并采集图像。

2.2.5 RT-qPCR 法检测基因 mRNA 表达 取裸鼠肿瘤组织适量, 过柱法提取 RNA, 使用分光光度测定 RNA 浓度, 逆转录成 cDNA, SYBR 法进行荧光定量。以 GAPDH 为内参, 采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算目的基因 mRNA 相对表达。

2.2.6 Western blot 法检测蛋白表达 取肿瘤组织适量, 剪碎并用超声搅拌器搅拌, 提取蛋白, BCA 法测定蛋白, 5×Loading Buffer 金属浴使蛋白变性。取适量蛋白进行凝胶电泳后转膜, 室温快速封闭液封闭 10 min, 一抗 4 ℃ 孵育过夜, 洗膜, 二抗室温孵育 1 h, 洗膜后将超敏发光液均匀滴在膜上, 上机显影。以 β-actin 为内参, 采用 Image J 软件分析灰度值。

2.2.7 统计学分析 通过 GraphPad Prism10.0 软件进行处理, 计量资料 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用双因素方差分析进行, 组间两两比较采用最小显著差异法 *t* 检验。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 网络药理学分析

3.1.1 药物、疾病基因及交集基因 由图 1 可知, 共筛选得到消瘤颗粒成分靶点 965 个, PTC 相关靶点 3 300 个, 二者取交集得到消瘤颗粒抗 PTC 的 484 个关键靶点。

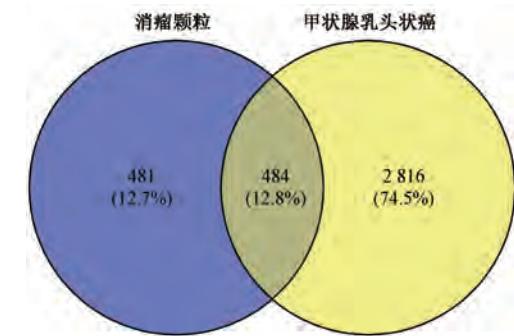


图 1 消瘤颗粒与甲状腺乳头状癌维恩图

3.1.2 靶点的 PPI 网络图构建与解析 由图 2 可知, Degree 值排名靠前的 *Akt1*、*SRC*、*HSP90AA1*、*PIK3CA*、*PIK3R1*、*STAT3*、*PIK3CB*、*PIK3CD*、*MAPK1*、*EGFR*、*GRB2*、*ESR1*、*MAPK3*、*HSP90AB1*、*JUN*、*Akt2*、*Akt3*、*PRKACA*、*EP300*、*Bcl2* 为核心靶点。

3.1.3 “药物-有效成分-疾病-靶点” 网络图 由图 3 可知, 筛选出靶点共 484 个, 药物成分共 141 个, 槲皮素、

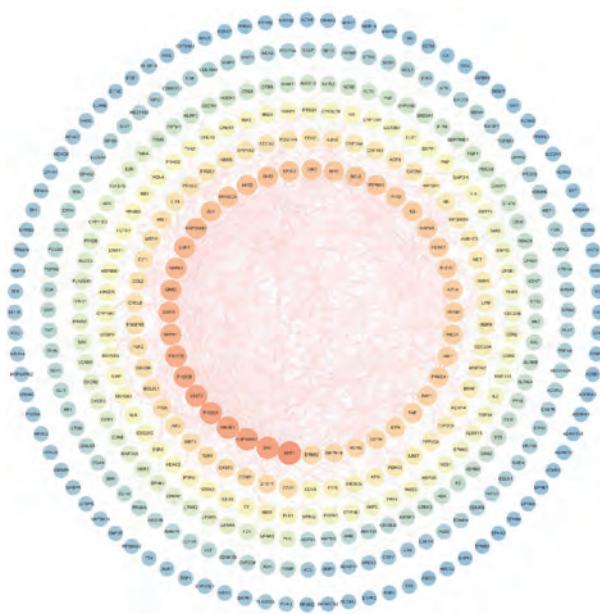


图2 消瘤颗粒与甲状腺乳头状癌 PPI 互作网络图

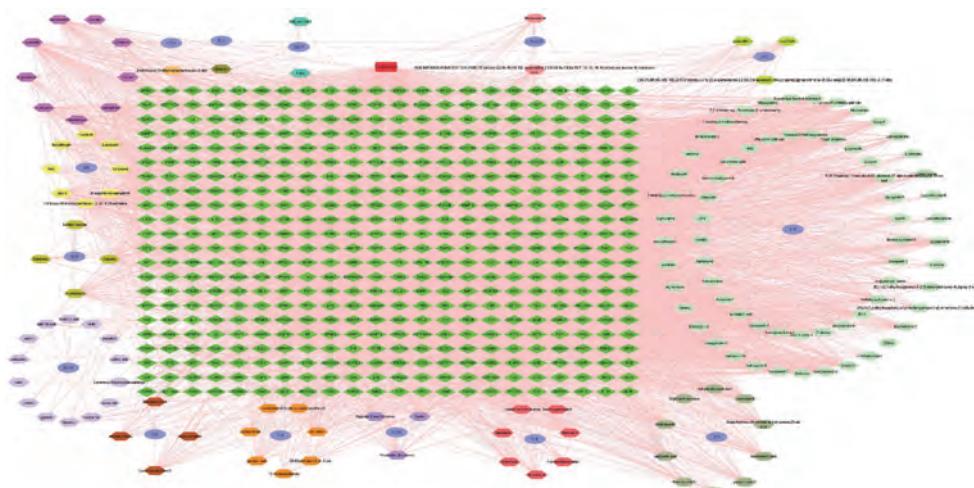


图3 药物-有效成分-疾病-靶点网络图

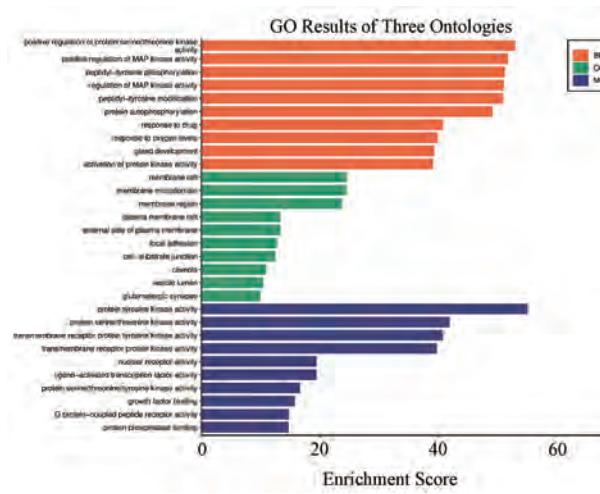


图4 GO 功能分析图

黄芩素、刺果甘草查耳酮、华良姜素、羟基芫花素等为关键成分。

3.1.4 GO 功能与 KEGG 通路富集分析 GO 分析表明，生物过程涉及蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性正调控、丝裂原活化蛋白激酶活性正调控和肽-酪氨酸磷酸化等，细胞组分为膜筏、膜微区等，分子功能为蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性等，见图 4。KEGG 分析显示，主要有胞内磷脂酰肌醇激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、前列腺癌、胰腺癌、肿瘤中央碳代谢、低氧诱导因子-1 信号通路、脂质和动脉粥样硬化等通路，见图 5。

3.2 消瘤颗粒对 PTC 裸鼠生长情况的影响 造模成功后，裸鼠注射部位无破溃、坏死。用药第 7 天，各组瘤体体积大小无明显差异 ( $P>0.05$ )；用药后的第 14 天及 21 天，与模型组比较，各给药组瘤体体积均减小 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )，见图 6。

3.3 消瘤颗粒对 PTC 裸鼠肿瘤组织病理形态的影响 模型组肿瘤细胞大小不一，排列不规则，细胞核大小不一，核染色质少，病理核分裂明显，细胞异型性高，分化程度

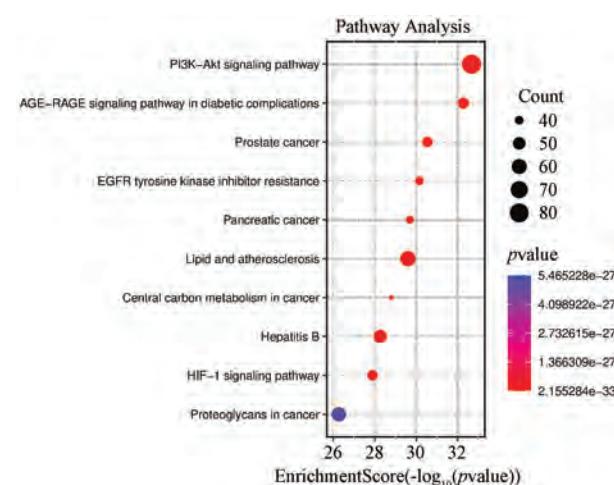
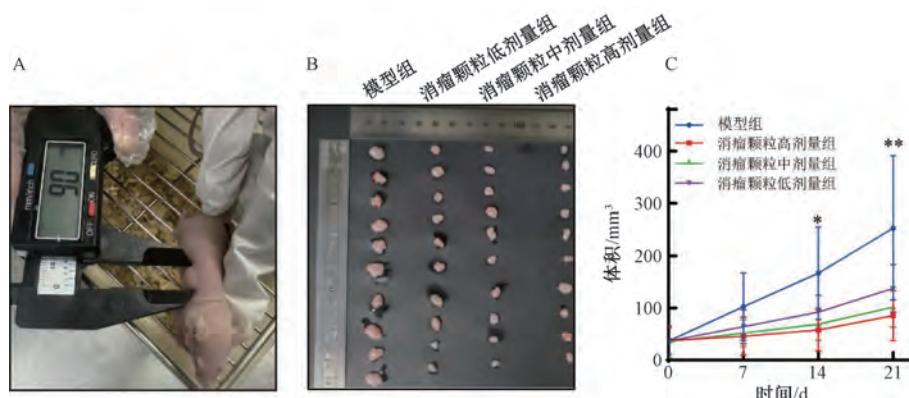


图5 KEGG 通路富集分析图



注：A为裸鼠荷瘤造模及测量，B为皮下瘤取材与测定，C为各组瘤体体积。与模型组比较，\* $P<0.05$ ，\*\* $P<0.01$ 。

图6 消瘤颗粒对PTC裸鼠生长情况的影响 ( $\bar{x}\pm s$ , n=10)

低。与模型组比较，消瘤颗粒低剂量组细胞排列较规则，细胞形态较一致，病理核分裂明显；消瘤颗粒中剂量组细胞排列明显一致，有明显异型性，有病理核分裂；消瘤颗

粒高剂量组细胞排列规则，异型性不明显，病理核分裂消失，细胞分化程度高，可见凋亡小体，见图7。

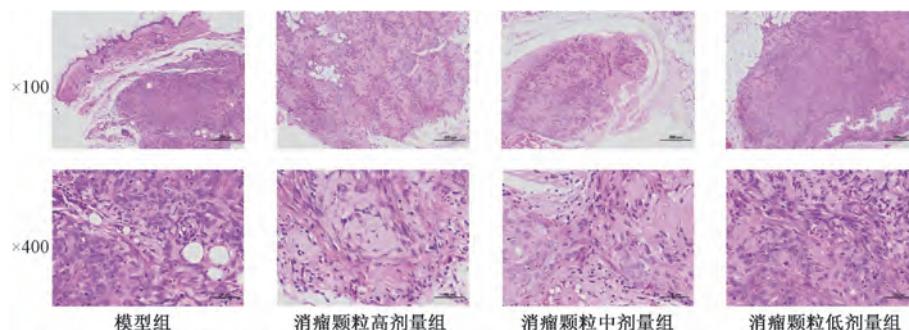
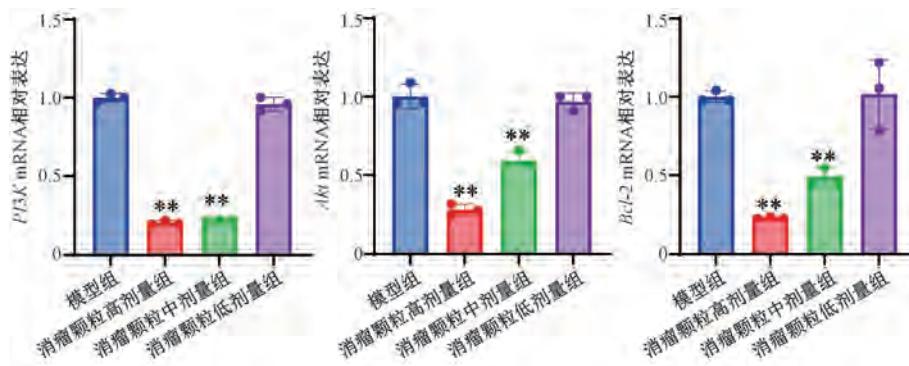


图7 消瘤颗粒对PTC裸鼠肿瘤组织病理形态的影响 (HE染色)

### 3.4 消瘤颗粒对PTC裸鼠肿瘤组织PI3K/Akt通路相关基因mRNA表达的影响

与模型组比较，消瘤颗粒高、中剂

量组 PI3K、Akt、Bcl-2 mRNA 表达降低 ( $P<0.01$ )，见图8。



注：与模型组比较，\*\* $P<0.01$ 。

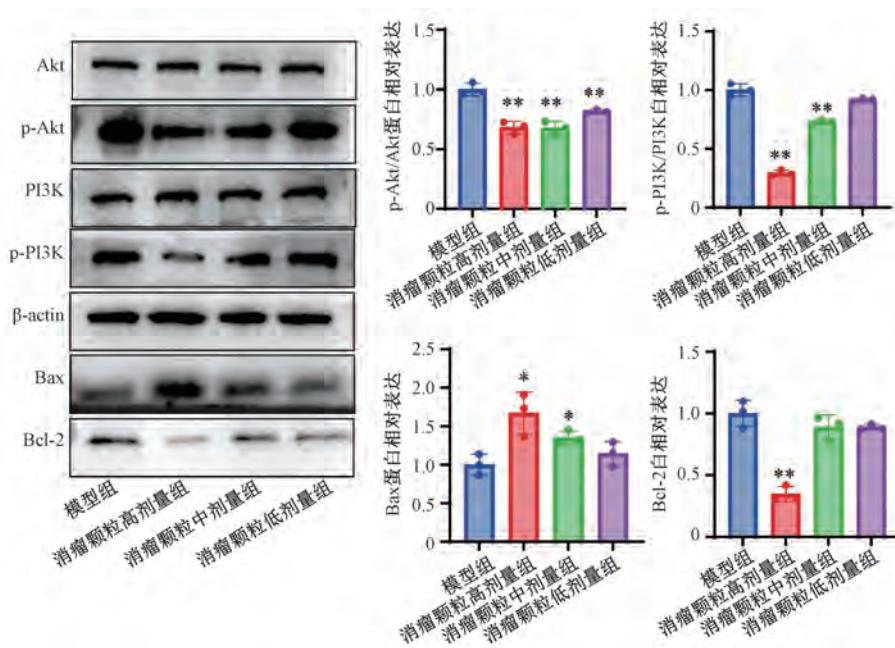
图8 消瘤颗粒对PTC裸鼠肿瘤组织PI3K/Akt通路相关基因mRNA表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ , n=10)

### 3.5 消瘤颗粒对PTC裸鼠肿瘤组织PI3K/Akt通路相关蛋白表达的影响

与模型组比较，消瘤颗粒高、中剂量组 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达降低 ( $P<0.01$ )，Bax 蛋白表达升高 ( $P<0.05$ )；消瘤颗粒高剂量组 Bcl-2 蛋白表达降低 ( $P<0.01$ )；消瘤颗粒低剂量组 p-Akt 蛋白表达降低 ( $P<0.01$ )，见图9。

## 4 讨论

PTC发病率高，且除手术外治疗方法有限，PTC的药物治疗是目前的研究热点。PTC在中医中属于“瘿病”，病位在肝，传之于脾，脾失运化至气滞、痰凝、血瘀汇于颈部而成瘿。消瘤颗粒中的柴胡、夏枯草等药物疏肝解郁，起消瘿之功，且方中多种成分对癌细胞具有抑制作用，故



注：与模型组比较，\*  $P<0.05$ ，\*\*  $P<0.01$ 。

图9 消瘤颗粒对PTC裸鼠肿瘤组织PI3K/Akt通路相关蛋白表达的影响 ( $\bar{x}\pm s$ , n=10)

研究消瘤颗粒治疗PTC的作用机制具有重要临床意义。

本研究借助网络药理学筛选出484个消瘤颗粒抗PTC的关键靶点和141种活性成分。GO功能和KEGG通路富集分析显示，消瘤颗粒可通过多种信号通路如PI3K/Akt、前列腺癌、胰腺癌、瘤中央碳代谢等对PTC起治疗作用，其中相关性最高的信号通路是PI3K/Akt信号通路，该通路涉及的关键靶点有Akt、PI3K、Bcl-2等，揭示了消瘤颗粒多成分、多通路、多靶点的特征，为其治疗PTC提供了理论依据。

PI3K/Akt信号通路是人类癌症中最常见的通路之一<sup>[12]</sup>，在甲状腺癌、白血病及泌尿系统等多种癌症中过表达<sup>[2]</sup>。PTC中PI3K/Akt信号通路被异常激活，与PTC进展、转移及侵袭相关<sup>[13]</sup>。PI3K/Akt通路与其他通路之间的信号互传在肿瘤细胞功能失调中发挥着重要作用，该通路的2个主要功能蛋白是PI3K和Akt<sup>[14]</sup>。PI3K为PI3K/Akt通路的关键节点，也是活化Akt的必要基因，参与人体细胞的增殖、凋亡、分化及血管生成<sup>[15]</sup>。PI3K家族突变可导致PI3K/Akt通路模式发生改变<sup>[16]</sup>。Akt是PI3K/Akt通路的核心靶点，与人类癌症的发展密切相关。活化的PI3K磷酸化激活Akt，被激活的Akt可调节多种细胞过程，在癌症中AKT过度激活可触发底物磷酸化<sup>[17]</sup>。研究表明，Bcl-2在多种恶性肿瘤中过表达，作为PI3K/Akt通路的重要效应分子，也是一种抗凋亡蛋白，可通过与促凋亡蛋白（如Bax）结合来调节细胞凋亡，Bcl-2/Bax比值降低对细胞凋亡有促进作用<sup>[18-19]</sup>。肿瘤发生阶段的关键因素之一是凋亡与增殖的不平衡，而凋亡对于恢复健康组织的稳定性至关重要。PI3K/Akt信号通路的失调对该家族的促凋亡蛋白如Bax等有抑制作用。本研究发现，消瘤颗粒对PI3K/Akt信号通路中

PI3K、Akt的磷酸化及Bcl-2蛋白表达有抑制作用，对Bax蛋白表达有促进作用，提示消瘤颗粒可通过调控PI3K/Akt信号通路中的重要靶点来抗PTC。

本研究通过网络药理学发现，消瘤颗粒的有效成分为槲皮素、黄芩素、羟基芫花素、木犀草素等。药理学研究表明，木犀草素可阻断癌细胞周期及诱导癌细胞凋亡来抗肿瘤<sup>[5]</sup>，可抑制TPC-1细胞的增殖活性及p-Akt的表达<sup>[20]</sup>。Kumar等<sup>[21]</sup>发现槲皮素对肿瘤有抑制作用。消瘤颗粒的主要化学成分黄芩素可通过调节肿瘤微环境来治疗癌症<sup>[22]</sup>，羟基芫花素对多重耐药癌细胞有抑制作用<sup>[23]</sup>。夏枯草所含熊果酸对PTC细胞株K1的凋亡有促进作用<sup>[6]</sup>，以上研究表明消瘤颗粒可能通过抑制细胞增殖、促进细胞凋亡来治疗PTC。

综上所述，本研究结果证实消瘤颗粒通过调节PI3K/Akt和Bax/Bcl-2信号通路治疗PTC，细胞凋亡可能是其抗PTC的机制之一，为消瘤颗粒治疗PTC的研究奠定基础。然而，网络药理学的重点在于药物所含成分与疾病之间的靶标匹配，中药方剂活性成分复杂，其主要成分与有效成分在治疗疾病的过程中同样发挥着重要作用，有许多相关因素对甲状腺癌细胞的行为有调节作用。肿瘤微环境，尤其是血管系统，可能会对肿瘤生长和治疗结果有影响，故消瘤颗粒治疗PTC的作用机制还有待进一步深入挖掘。

## 参考文献：

- [1] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会. 中国抗癌协会甲状腺癌整合诊治指南(2022精简版) [J]. 中国肿瘤临床, 2023, 50(7): 325-330.
- [2] Liang W, Zhang K, Sun Y, et al. Core target and key signal pathway of Xiaolu in the treatment of thyroid cancer [J]. Altern

- Ther Health Med, 2023, 29(5): 400-409.
- [ 3 ] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南(2022年版) [J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12): 1343-1357; 1363.
- [ 4 ] 吴勉华, 石岩. 中医内科学(新世纪第5版) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 263-267.
- [ 5 ] Laura F, Valentina C, Eleonora N, et al. Luteolin, inflammation and cancer: Special emphasis on gut microbiota[J]. *BioFactors*, 2021, 47(2): 181-189.
- [ 6 ] Cao M X, Xiao D, Ding X B. The anti-tumor effect of ursolic acid on papillary thyroid carcinoma via suppressing Fibronectin-1 [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(12): 2415-2424.
- [ 7 ] Noor F, Tahir UI, Qamar M, Ashfaq U A, et al. Network pharmacology approach for medicinal plants: Review and assessment[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(5): 572.
- [ 8 ] Miao R P, Meng Q G, Wang C N, et al. Bibliometric analysis of network pharmacology in traditional Chinese medicine[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1583773.
- [ 9 ] Wang Y Q, Wang Q H, Huang H Z, et al. A crowdsourcing open platform for literature curation in UniProt[J]. *PLoS Biol*, 2021, 19(12): e3001464.
- [ 10 ] 师长宏, 葛煦. 医学实验动物学[M]. 西安: 第四军医大学出版社, 2023: 192-196.
- [ 11 ] Nair A B, Jacob S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2016, 7(2): 27-31.
- [ 12 ] Yuan Y Q, Long H Z, Zhou Z W, et al. PI3K-AKT-targeting breast cancer treatments: natural products and synthetic compounds[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(1): 93.
- [ 13 ] 郭梦姚, 孙琳, 林旭, 等. 三叶因子3/磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B/核因子- $\kappa$ B在人甲状腺乳头状癌细胞系TPC-1增殖和凋亡中的作用[J]. 解剖学报, 2020, 51(4): 528-535.
- [ 14 ] Tewari D, Patni P, Bishayee A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strategy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 1-17.
- [ 15 ] 王营营, 党丽娟, 赵文楠, 等. 鞣向磷脂酰肌醇-3-激酶抗瘤转移的研究进展[J]. 食品与药品, 2024, 26(1): 88-95.
- [ 16 ] He Y, Sun M M, Zhang G G, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 425.
- [ 17 ] 樊玉祥, 曾凡业, 马丽丽, 等. 骆驼蓬提取物 $\beta$ -呋喃类生物碱对SGC-7901及裸鼠移植瘤组织PI3K和AKT表达影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(2): 99-105; 113.
- [ 18 ] Czabotar P E, Garcia-Saez A J. Mechanisms of Bcl-2 family proteins in mitochondrial apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(10): 732-748.
- [ 19 ] Kawiak A, Kostecka A. Regulation of bcl-2 family proteins in estrogen receptor-positive breast cancer and their implications in endocrine therapy[J]. *Cancers*, 2022, 14(2): 279.
- [ 20 ] 钟烨, 王超, 徐博, 等. 木犀草素对甲状腺乳头状癌TPC-1细胞侵袭迁移的影响及其机制[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(12): 32-37.
- [ 21 ] Kumar D, Sharma P. Quercetin: A comprehensive review[J]. *Curr Nutr Food Sci*, 2023, 20(2): 143-166.
- [ 22 ] Wang L, Feng T, Su Z L, et al. Latest research progress on anticancer effect of baicalin and its aglycone baicalein[J]. *Arch Pharm Res*, 2022, 45(8): 535-557.
- [ 23 ] Li Y Q, Murakami M, Huang Y H, et al. Hydroxygenkwanin improves the efficacy of cytotoxic drugs in ABCG2-overexpressing multidrug-resistant cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12763.