基于转录组学和网络药理学探讨丹蒽醌抑制乳腺癌增殖的作用机制

林广炼，朱晨*（广州中医药大学第二附属医院药学部，广东 广州 510120）

摘要：目的 基于网络药理学筛选丹蒽醌（Danthron）抗乳腺癌的潜在靶点及通路，并结合转录组及体内外实验验证其机制。**方法** 整合多数据库筛选丹蒽醌与乳腺癌共同靶点，进行GO、KEGG分析；采用CCK-8、克隆形成实验检测细胞增殖；通过转录组及qPCR分析Cxcl10、Isg15、IL-6、Nlrp3、Bax等基因表达；建立小鼠4T1移植瘤模型观察抗肿瘤作用。**结果** 共得84个交集靶点，主要富集于Apoptosis、p53、PI3K-Akt、NOD-like receptor及Cytokine信号通路。丹蒽醌显著抑制乳腺癌细胞增殖（IC_{50}=30.05 μmol·L^{-1}），上调干扰素刺激基因（Irf7、Isg15、Ifit1）及趋化因子Cxcl10、IL-6，并促进Nlrp3、Bax表达。动物实验显示丹蒽醌明显抑制移植瘤生长并降低Ki-67表达。**结论** 丹蒽醌通过激活干扰素应答及炎症－凋亡相关通路抑制乳腺癌细胞生长，为其作为潜在天然抗肿瘤药物提供理论依据。

关键词：丹蒽醌；乳腺癌；趋化因子；干扰素刺激基因；凋亡

中图分类号：R966　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）03-0191-08

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.03.006

Exploring the Mechanism of Danthron in Suppressing Breast Cancer Proliferation Based on Transcriptomics and Network Pharmacology

LIN Guanglian, ZHU Chen*（*Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of the Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong* 510120, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE To screen and identify the potential targets and pathways of Danthron against breast cancer based on network pharmacology, and to verify its mechanisms through transcriptomic analysis and *in vitro* and *in vivo* experiments. **METHODS** Multiple databases were integrated to screen the common targets of Danthron and breast cancer for Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses. CCK-8 and colony formation assays were used to evaluate cell proliferation. Transcriptome sequencing and quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) were performed to analyze the expression of Cxcl10, Isg15, IL-6, Nlrp3, and Bax and other related genes. A mouse 4T1 xenograft model was established to observe and assess the antitumor effect of Danthron. **RESULTS** A total of 84 intersecting targets were obtained, mainly enriched in the Apoptosis, p53, PI3K-Akt, NOD-like receptor, and Cytokine signaling pathways. Danthron significantly inhibited breast cancer cell proliferation (IC_{50}=30.05 μmol·L^{-1}), upregulated interferon-stimulated genes (Irf7, Isg15, Ifit1) and chemokines (Cxcl10, IL-6), and upregulated the expression of Nlrp3 and Bax. *In vivo*, Danthron significantly suppressed 4T1 xenograft growth and reduced Ki-67 expression. **CONCLUSION** Danthron exerts antitumor activity against breast cancer by activating interferon responses and inflammation-apoptosis-related pathways, providing a theoretical basis for its development as a potential natural anticancer agent.

KEYWORDS: Danthron; breast cancer; chemokine; interferon-stimulated gene; apoptosis

乳腺癌（breast cancer，BC）是女性最常见的恶性肿瘤之一，已成为全球女性癌症相关死亡的主要原因之一[1]。据美国癌症协会2022年统计，乳腺癌新发病例约230万例，占同期所有新发癌症的11.6%[2]。尽管在早期筛查、手术、放化疗及靶向治疗等方面取得显著进展，但乳腺癌的复发与远处转移仍是导致患者死亡率居高不下的关键因素[3,4]。因此，深入揭示乳腺癌发生发展的分子机制并寻找安全、有效的抗肿瘤药物仍是当前研究的重点和难点。趋化因子及其受体网络在乳腺癌的发生与进展中发挥重要作用，可通过调节肿瘤细胞及其相关炎症因子的表达，影响肿瘤的增殖、侵袭及转移过

基金项目：广东省药学会科学研究基金（2024A02015）

作者简介：林广炼，初级中药师，研究方向：医院药学　*通信作者：朱晨，博士，研究方向：中药药理学、药事管理、中药质量控制与评价，E-mail：834927604@qq.com

程[5,6]。近年来，针对肿瘤免疫微环境和炎症反应的调控逐渐成为乳腺癌治疗研究的新方向。天然活性成分因其多靶点、低毒性等特点，在肿瘤防治领域具有广阔的应用前景。

丹蒽醌（Danthron）是从中药大黄（*Rheum palmatum* L.）中提取的一种蒽醌类化合物，具有抗炎、抗菌、抗氧化及解毒等多种药理活性[7-9]，但其在乳腺癌中的作用及机制尚不明确。

本研究基于网络药理学、转录组学及分子对接技术，系统筛选丹蒽醌抗乳腺癌的潜在作用靶点与关键信号通路，并通过体内外实验验证其对乳腺癌细胞增殖的抑制作用及相关分子机制，旨在为丹蒽醌在乳腺癌防治中的应用提供实验依据和理论支持。

1 材料

1.1 细胞株

小鼠乳腺癌细胞系4T1购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心，细胞经短串联重复序列（STR）鉴定并确认无支原体污染。

1.2 动物

选用C57BL/6J雄性小鼠（SPF级，5~6周龄，体质量18~22 g，共18只），购自广东省医学实验动物中心。动物饲养环境温度20 ℃~24 ℃，湿度40%~50%，12 h光暗交替，自由摄食饮水。实验经南方医科大学动物实验伦理委员会批准，所有操作均符合相关伦理规范。

1.3 药品与试剂

丹蒽醌（Danthron，纯度≥99%，货号：HY-B0923，CAS号：117-10-2）购自MCE公司；CCK-8试剂盒（货号：C6005，批次：20230313）购自苏州新赛美生物科技有限公司；DMEM basic（1X）培养基（批号：8123399）、PBS缓冲液（批号：6124397）及青霉素-链霉素（批号：242480）双抗购自赛默飞世尔科技（中国）有限公司；胎牛血清（FBS，货号：SH30406.05，批次：DH30699266）购自HyClone公司；结晶紫染色液（货号：DZ0055，批号：0227A25）购自北京索莱宝技术有限公司；RNA超快速提取试剂盒（货号：RZ320-04，批次：A062001）购自美格方舟公司；PrimeScript RT Master Mix（货号：RR420A，批次：AN70909A）和TB Green Premix Ex Taq Ⅱ（Tli RNaseH Plus，货号：RR820A，批次：AO10478A）试剂购自宝生物公司。

1.4 仪器

倒置荧光显微镜（Micro-shot Technology），恒温细胞培养箱（ESCO），生物安全柜（Haier），高速低温离心机（Eppendorf），荧光定量PCR仪（Roche），细胞计数仪（Countstar），多功能酶标仪（Thermo Fisher Scientific）。

2 方法

2.1 网络药理学与分子对接

2.1.1 丹蒽醌靶点预测 通过Swiss Target Prediction、PharmMapper、Similarity Ensemble Approach（SEA）及Comparative Toxicogenomics Database（CTD）等平台筛选丹蒽醌作用靶点，合并并去除重复基因后获得候选靶基因集。

2.1.2 乳腺癌靶点预测 利用GeneCards、DrugBank、OMIM、MalaCards和Therapeutic Target Database（TTD）检索乳腺癌相关靶点，整合去重后确定最终疾病靶基因。

2.1.3 药物-疾病-靶点蛋白互作（PPI）网络构建 通过Draw Venn Diagram在线工具获得丹蒽醌与乳腺癌共同靶点，利用STRING数据库分析其蛋白-蛋白互作（PPI）关系并构建作用网络。

2.1.4 GO功能与KEGG富集分析 采用R语言及“clusterProfiler”“ggplot2”等R包对共同靶点进行基因本体（GO）功能及京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析，以$P<0.05$为显著标准，筛选丹蒽醌治疗乳腺癌的潜在信号通路与关键靶点。

2.2 细胞实验验证

2.2.1 CCK-8实验检测细胞活力 细胞采用含10% FBS的RPMI-1640培养基，于37 ℃、5% CO_2条件下培养。取对数生长期细胞，以3×10^3个/孔接种于96孔板，每组设6个复孔，并设空白孔（无细胞）。贴壁24 h后分别加入不同浓度丹蒽醌（0、1.56、3.12、6.25、12.5、25、50、100 μmol·L^{-1}），对照组加等体积培养基。培养48 h后，每孔加入10 μL CCK-8溶液，孵育1 h，450 nm测吸光度（A值）。细胞存活率按公式计算：

$$细胞存活率=(A_{给药}-A_{空白})/(A_{对照}-A_{空白})$$

2.2.2 克隆形成实验 取对数生长期细胞，按5×10^4个/孔接种于6孔板，贴壁后分为对照组及丹蒽醌低、高剂量组（30、60 μmol·L^{-1}），每组3个复孔。培养5 d后弃上清，用4%多聚甲醛固定30 min，结晶紫染色20 min，洗净并晾干后计数克隆数。

2.2.3 转录组学测序　取样本提取总RNA，使用NanoDrop和Agilent生物分析仪检测其纯度与完整性，RIN值≥7的样本用于建库。采用Oligo（dT）磁珠富集mRNA，并在Fragmentation Buffer作用下将其随机打断为约200~300 bp的片段。随后进行反转录合成cDNA、末端修复、加A尾、连接接头，并经PCR扩增获得测序文库。合格文库经Qubit 4.0定量后上机测序，测序平台为NovaSeq X Plus，采用PE150模式进行高通量测序。获得的原始测序数据首先使用fastp进行质控，过滤接头污染序列及低质量reads，得到Clean Reads。然后使用HISAT2将Clean Reads比对至参考基因组，采用RSEM统计基因表达量并获得TPM和counts矩阵。差异表达分析利用DESeq2进行，筛选标准设定为 |log2FC|≥1且FDR<0.05，得到差异表达基因（DEGs）。随后基于GO和KEGG数据库对DEGs进行功能注释和富集分析，以明确其潜在的生物学功能及相关信号通路。

2.2.4 转录组与网络药理学合并分析　将差异表达基因与网络药理学候选靶点取交集，筛选关键基因与信号通路，探讨丹蒽醌干预乳腺癌的潜在分子机制。

2.2.5 qPCR检测细胞中趋化因子、炎症小体相关基因表达　采用RNA快速提取试剂盒提取总RNA，PrimeScript RT试剂盒反转录合成cDNA。使用SYBR Premix Ex Taq试剂进行实时荧光定量PCR（qPCR），β-actin为内参。目标基因相对表达量按$2^{-\Delta\Delta}$Ct法计算。实验所用引物序列见表1。

2.3 *动物实验验证*

2.3.1 小鼠模型构建、分组与给药　选用雄性C57BL/6裸鼠（体质量18~23 g），在SPF级动物房饲养，环境温度20 ℃~22 ℃、湿度55%~60%，光照周期为12 h明暗交替，自由摄食饮水。取对数生长期4T1细胞，PBS洗涤后经胰酶消化，重悬于生理盐水中，调整浓度为1×10^7 cells·mL^{-1}。小鼠适应性饲养1周后，于右侧腹部皮下接种0.1 mL细胞悬液建立乳腺癌移植瘤模型。当肿瘤体积约70 mm^{3}时，随机分为3组（每组6只）：对照组（灌胃等体积溶剂）、丹蒽醌低剂量组（50 mg·kg^{-1}）及高剂量组（100 mg·kg^{-1}），均每2 d给药1次。实验期间定期测量肿瘤长径（L）与短径（W），计算体积$V=\frac{1}{2}\times L\times W^2$，并绘制肿瘤生长曲线。给药周期结束后处死小鼠，剖取肿瘤称重、拍照并固定于4%多聚甲醛溶液中以备后续分析。

表1　基因引物序列表

基因	序列
β-actin	CCTCTATGCCAACACAGTGC
	CCTGCTTGCTGATCCACATC
Cxcl10	GCCGTCATTTTCTGCCTCAT
	GATAGGCTCGCAGGGATGAT
Cxcl19	CTGGGGTTAAAGGTGTGTGC
	CTCTGTGCGCTGAAGATGTC
Ccl2	AGGTGTCCCAAAGAAGCTGT
	ACAGAAGTGCTTGAGGTGGT
Irf7	TGCTGTTTGGAGACTGGCTA
	CAGGCCTTGAAGATCTGTGC
Ifit1	CTGGTCTTGCTGGGTACTGA
	ATTCAGCCCCAAACCGTTTC
Isg15	TGACGCAGACTGTAGACACG
	CTTGATCACTGTGCACTGGG
Il-6	CTGGGGATGTCTGTAGCTCA
	CTGTGAAGTCTCCTCTCCGG
Nlrp3	CTCGCATTGGTTCTGAGCTC
	AGTAAGGCCGGAATTCACCA
Bax	TCATGAAGACAGGGGCCTTT
	GTCCACGTCAGCAATCATCC

2.3.2 免疫组织化学与H&E染色　肿瘤组织经4%多聚甲醛固定、石蜡包埋后切片；切片依次进行脱蜡、水化、抗原修复及内源性过氧化物酶灭活处理。以5%牛血清封闭非特异性结合位点后，加入Ki-67一抗（4 ℃孵育过夜），PBS洗涤后加HRP标记二抗（室温孵育），DAB显色后经苏木素复染、脱水、透明、封片。显微镜下观察切片，于40×物镜下随机选取3个视野，在200×放大下记录Ki-67阳性细胞分布及染色强度。同期组织切片进行Hematoxylin-Eosin（H&E）染色。脱蜡水化后，苏木素染核、伊红染胞质，经分化、脱水、透明、封片后显微镜观察。H&E染色用于评估肿瘤细胞形态、排列结构及坏死情况，为免疫组化结果提供形态学依据。

2.4 *统计学处理方法*

采用GraphPad Prism 8软件进行数据统计与绘图。所有结果以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。多组间比较采用单因素方差分析（One-way ANOVA），组间两两比较采用LSD-t检验。以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

3　结果

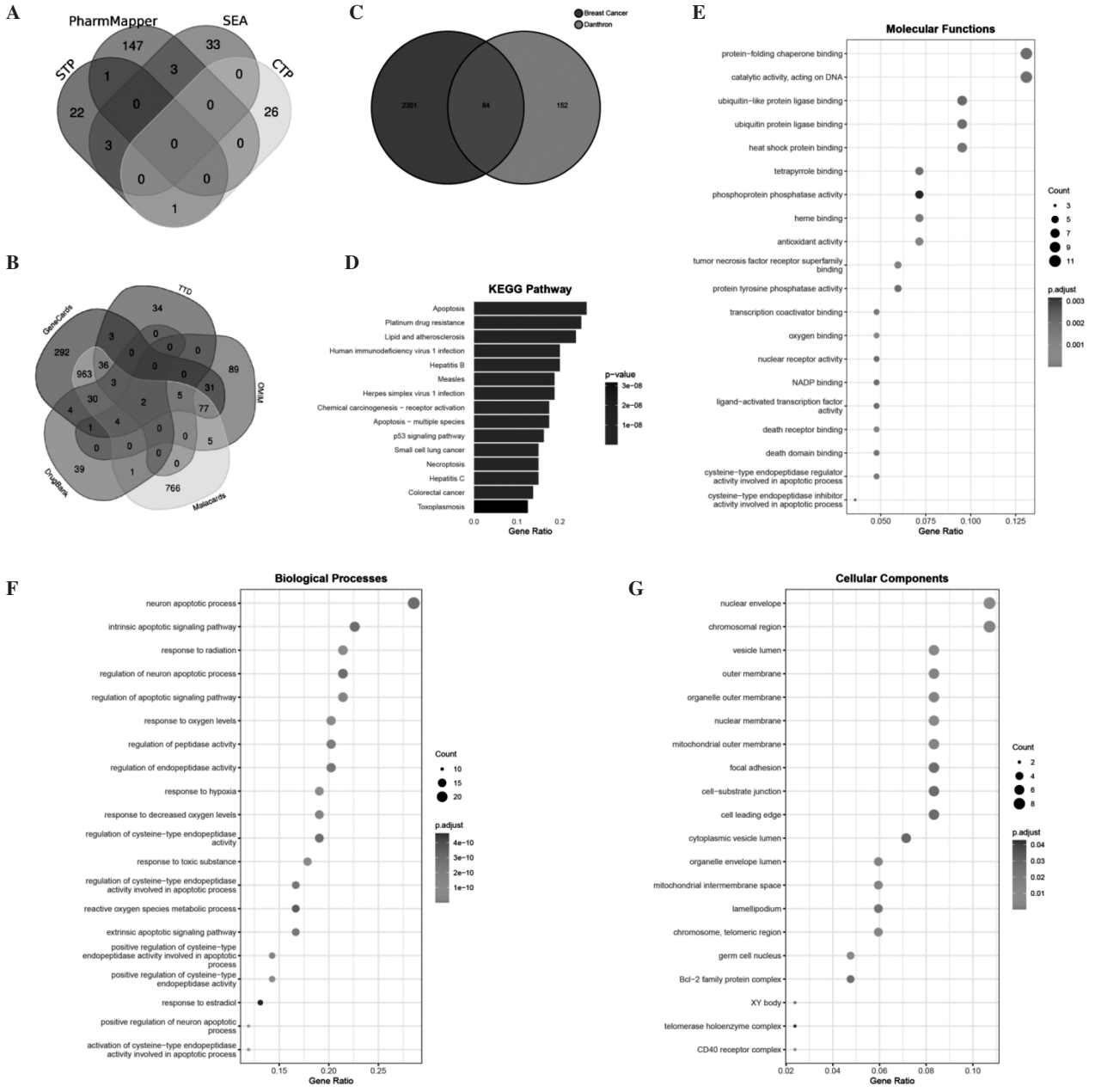
3.1 *网络药理学分析结果*

3.1.1 丹蒽醌靶点预测　在Swiss Target Predictions

数据库获得丹蒽醌靶点27个、PharmMapper数据库获得丹蒽醌靶点151个、Similarity ensemble approach数据库获得丹蒽醌靶点39个、Comparative Toxicogenomics Database数据库获得丹蒽醌靶点27个(图1A);将上述数据库收集的靶基因合并后删除重复项,共获得236个丹蒽醌可能的作用靶点。

3.1.2 乳腺癌靶点预测 在GeneCards数据库获得乳腺癌靶点1 451个、Drugbank数据库获得乳腺癌靶点85个、OMIM数据库获得乳腺癌靶点214个、MalaCards数据库获得乳腺癌靶点1 892个和Therapeutic Target Database数据库获得乳腺癌靶点84个(图1B)。合并去重后共得到2 385个乳腺癌相关基因,将其与236个药物靶基因取交集获得交集基因84个,即为丹蒽醌抗乳腺癌的潜在靶基因(图1C)。

3.1.3 GO和KEGG富集分析 对84个共同靶基因进行GO功能注释及KEGG通路富集分析。在GO生物过程(BP)方面(图2F),共同靶点主要富集于细胞凋亡调控(intrinsic/extrinsic apoptotic signaling



注:A.Swiss Target Prediction、PharmMapper、SEA及CTD数据库预测丹蒽醌潜在作用靶点;B.GeneCards、DrugBank、OMIM、MalaCards及TTD数据库预测乳腺癌相关靶点基因;C.丹蒽醌抗乳腺癌的潜在作用靶点;D.KEGG通路富集;E~G.GO功能分析。

图1 丹蒽醌抗乳腺癌作用的网络药理学分析

pathway)、反应性氧(ROS)代谢(reactive oxygen species metabolic process)、缺氧应答(response to hypoxia)及应激相关信号通路等。这提示丹蒽醌可能通过诱导细胞应激与程序性死亡抑制乳腺癌细胞的生长。在细胞组分(CC)分析中(图2G),靶点主要定位于线粒体外膜、细胞黏附连接(cell - substrate junction)及细胞外膜相关结构,提示丹蒽醌可能通过影响线粒体介导的凋亡执行环节及细胞黏附迁移过程发挥作用。在分子功能(MF)层面(图2E),靶点显著富集于蛋白折叠伴侣结合(protein-folding chaperone binding)、热休克蛋白结合(heat-shock protein binding)、泛素连接酶结合(ubiquitin-protein ligase binding)及作用于DNA的催化活性(catalytic activity, acting on DNA)等功能,表明丹蒽醌可能调控蛋白质稳态与转录应激过程。KEGG通路分析结果(图2D)显示,靶点显著富集于Apoptosis(细胞凋亡)、p53信号通路以及多种病毒感染相关通路(如Hepatitis B、Herpes simplex infection、Measles等)。这些通路均与肿瘤细胞生长调控、DNA损伤应答及免疫炎症反应密切相关。综合分析表明,丹蒽醌可能通过调控凋亡-应激-炎症轴的关键信号网络,实现对乳腺癌细胞的多靶点抑制作用,为其抗肿瘤机制提供了分子依据。

3.2 细胞实验结果

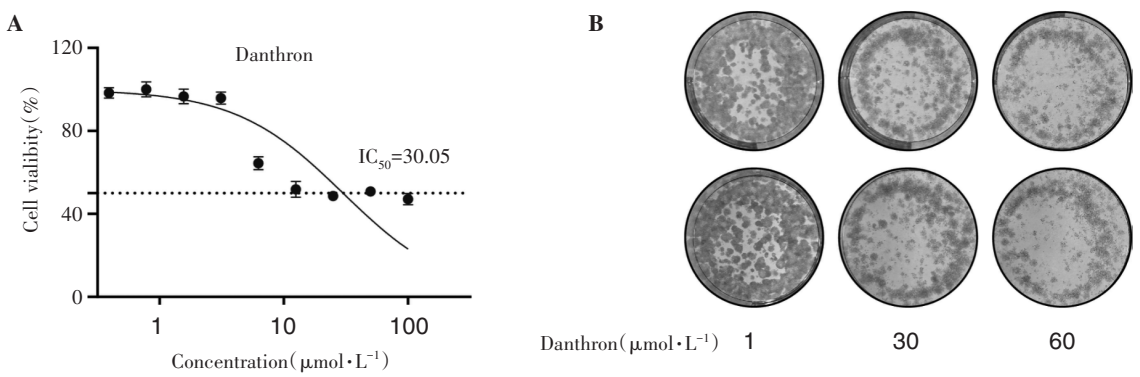
3.2.1 丹蒽醌对乳腺癌细胞增殖的抑制作用 为评估丹蒽醌对乳腺癌细胞增殖的影响,采用CCK-8法检测不同浓度处理后的细胞活力。结果显示,丹蒽醌对乳腺癌细胞增殖具有显著的浓度依赖性抑制作用(图2A),随药物浓度升高细胞活力逐渐下降,半数抑制浓度(IC_{50})约为30 μmol·L^{-1}。克隆形成实验进一步验证其抑制效应(图2B),30 μmol·L^{-1}及60 μmol·L^{-1}处理均显著减少克隆数,提示丹蒽醌可明显抑制乳腺癌细胞的增殖能力。

3.2.2 丹蒽醌对乳腺癌细胞转录组的影响 为探讨丹蒽醌对乳腺癌细胞基因表达的调控作用,对处理组与对照组细胞进行转录组测序分析。差异表达分析结果显示(图3A),共鉴定差异基因1 034个,其中上调基因293个,下调基因741个;差异基因火山图显示,部分与细胞凋亡、免疫应答及炎症反应相关的基因(如Stat1、Ifit1、Oas1、Irf7、Cxcl10等)显著上调。Reactome富集分析(图3B)表明,这些差异基因主要涉及细胞因子信号通路、干扰素刺激基因反应、ROS及RNS生成、HDACs去乙酰化调控等过程。KEGG富集分析结果(图3C)进一步揭示,丹蒽醌处理后差异基因主要富集于细胞因子-受体相互作用、IL-17信号通路、NOD样受体信号通路、细胞外基质相互作用及炎症相关通路。同时,通路网络分析(图3D)显示,丹蒽醌主要通过干扰素介导的免疫应答、细胞因子调控及病毒感染相关通路等多重信号轴,调控乳腺癌细胞的免疫炎症反应与增殖状态。

3.2.3 丹蒽醌调控乳腺癌免疫炎症相关信号通路的作用验证 转录组学和网络药理学合并PPI网络结果显示(图4A),交集基因形成多个功能互作簇,其中以干扰素应答、细胞因子信号及炎症反应相关蛋白为主要节点。qPCR验证结果显示(图4B~D),与对照组相比,丹蒽醌处理显著上调Cxcl10、Isg15、IL-6、Nlrp3、Bax等基因的表达($P<0.05$、$P<0.01$、$P<0.001$),提示其可激活免疫应答与细胞死亡相关通路。相反,Cxcl19、Ccl2、Ifit1等基因变化不显著($P>0.05$)。其中,Cxcl10、Isg15的上调最为显著,表明丹蒽醌可能通过增强干扰素信号及促炎反应途径抑制乳腺癌细胞生长。

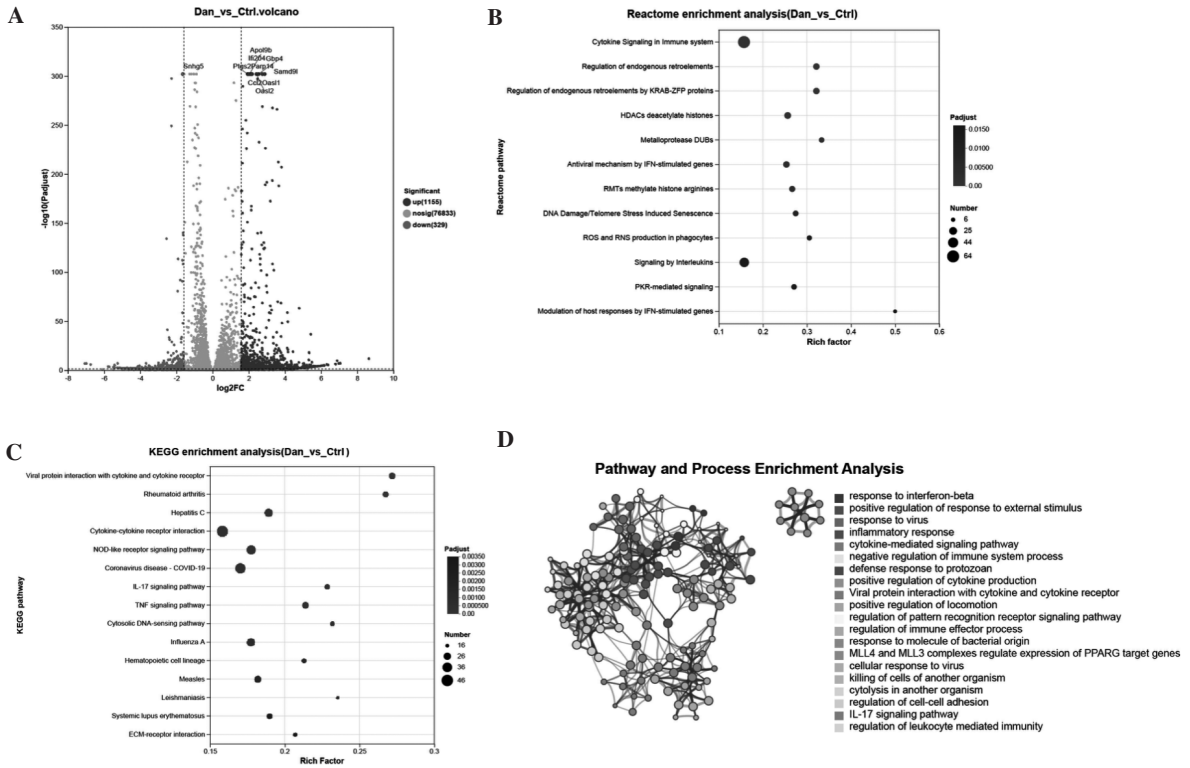
3.3 丹蒽醌在乳腺癌移植瘤模型中的抗肿瘤作用

为评价丹蒽醌对乳腺癌体内生长的抑制作用,



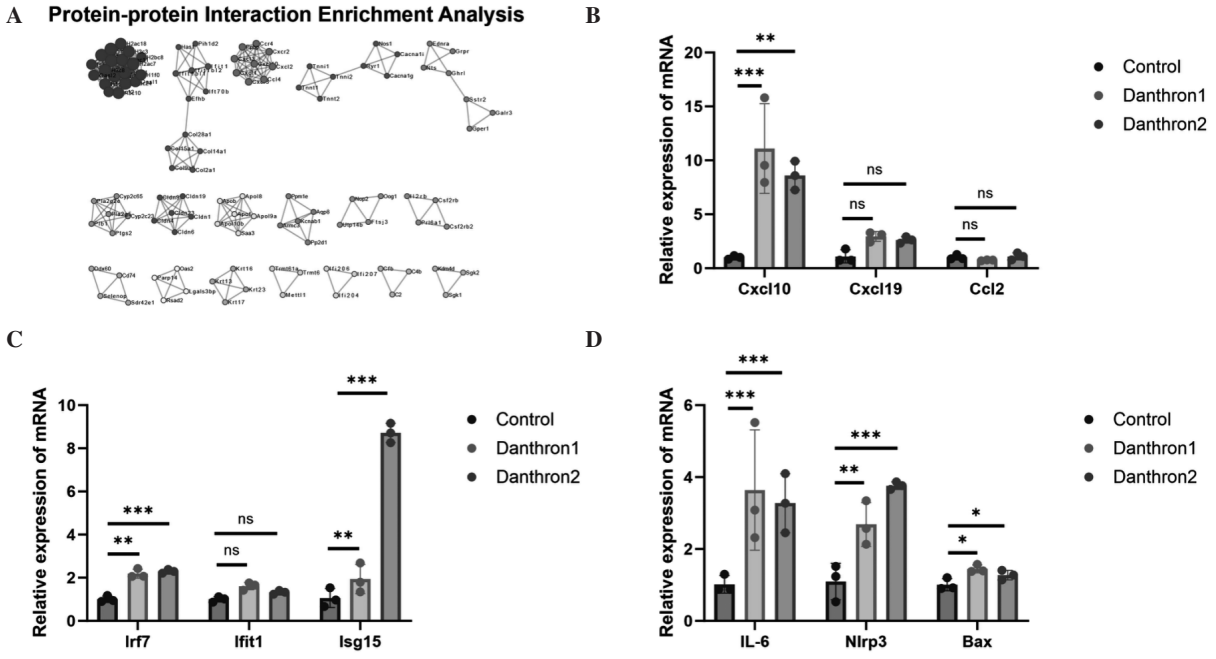
注:A.CCK-8法检测丹蒽醌对乳腺癌细胞活力的影响;B.克隆形成实验。

图2 丹蒽醌对乳腺癌细胞增殖的抑制作用



注：A.差异基因火山图；B.Reactome富集分析；C.KEGG通路富集分析；D.通路与生物过程富集网络图。

图3　丹蒽醌对乳腺癌细胞转录组的影响分析



注：A.PPI网络分析显示转录组和网络药理学交集基因主要富集于干扰素应答及细胞因子信号通路；B.趋化因子相关基因表达变化；C.干扰素刺激基因表达变化；D.炎症及细胞死亡相关基因表达变化。

图4　丹蒽醌对乳腺癌细胞免疫炎症通路相关基因的影响

建立小鼠乳腺癌皮下移植瘤模型进行药效观察。结果显示（图5A），与对照组相比，丹蒽醌显著抑制肿瘤生长，且呈剂量依赖性。肿瘤生长曲线分析表明（图5B），高剂量组（100 mg·kg^{-1}）抑瘤效果最显著（P<0.001）。体质量监测结果（图5C）显示，各组间差异无统计学意义，提示丹蒽醌在有效抑瘤的同时

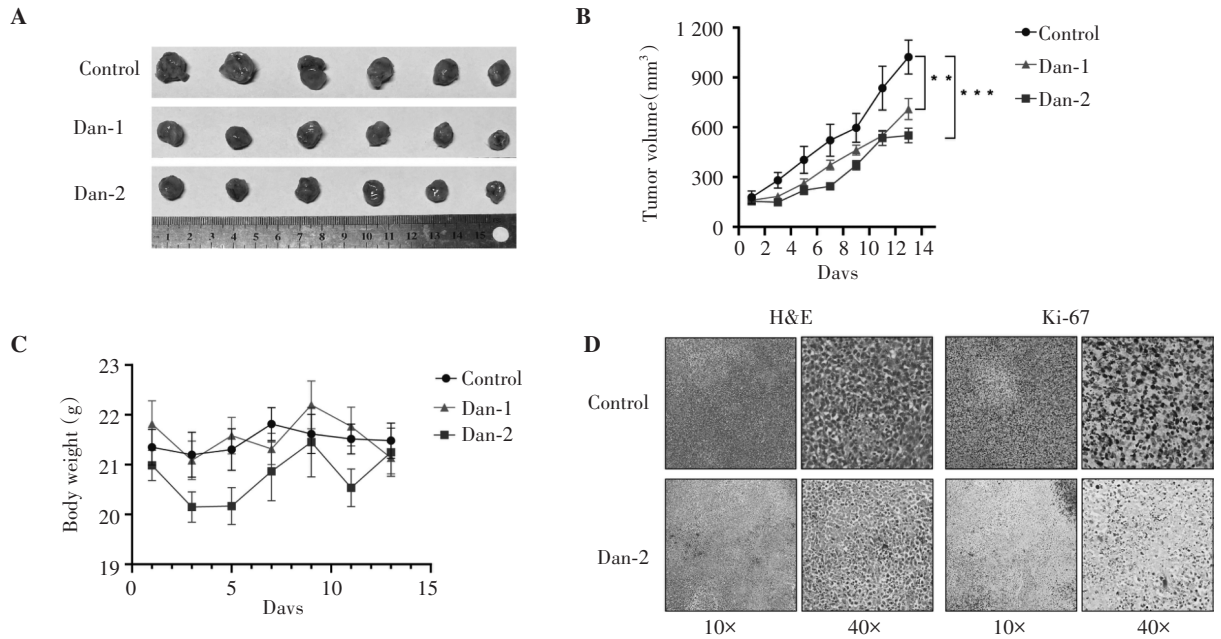
无明显系统毒性。H&E染色显示(图5D),对照组肿瘤细胞排列致密、核染色深;丹蒽醌高剂量组细胞排列疏松并伴坏死。Ki-67免疫组化结果显示,处理组阳性细胞比例明显下降,提示丹蒽醌可有效抑制肿瘤细胞增殖。综上,丹蒽醌在体内具有显著抗肿瘤活性且安全性较好。

4 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其发生与多种信号通路、免疫炎症反应及肿瘤微环境密切相关。尽管早期诊断及综合治疗取得进展,但复发与转移仍是导致死亡率持续升高的主要原因[10]。因此,阐明乳腺癌进展过程中关键的分子调控网络,寻找安全高效抗肿瘤药物,具有重要的理论意义和潜在临床价值。本研究通过网络药理学、转录组学及体内外实验相结合的策略,系统探讨了丹蒽醌在乳腺癌中的抗肿瘤作用及其潜在分子机制。

网络药理学分析提示,丹蒽醌的潜在靶点富集于细胞凋亡、p53信号通路和氧化应激,这些通路在肿瘤细胞增殖生存、代谢重编程及应激信号响应中发挥核心作用[11,12];细胞实验结果进一步证实丹蒽醌具有显著的抗增殖活性,CCK-8与克隆形成实验表明,丹蒽醌对乳腺癌细胞具有浓度依赖性抑制作用,IC_{50}约为30 μmol·L^{-1}。此外,转录组和实时荧光定量PCR显示丹蒽醌显著上调Stat1、Irf7、Ifit1和Isg15等干扰素应答相关基因,提示其可能通过激活STAT1/IRF7驱动的I型干扰素信号轴发挥抗肿瘤作用。已有研究证实,肿瘤细胞内ROS升高可促进IRF家族转录因子核转位,从而增强抗病毒样炎症信号和干扰素刺激基因表达[13-16];结合本研究观察到的Nlrp3和IL-6上调,提示丹蒽醌可能通过促进ROS-IRF7通路激活,联动NLRP3炎症小体组装,实现炎症-凋亡双重调控[17]。此外,p53与STAT1信号之间存在协同调控关系,p53可增强STAT1对ISG启动子的结合能力,因此丹蒽醌可能通过p53-STAT1共调控网络强化抗肿瘤免疫应答,从而抑制乳腺癌细胞生长和克隆形成能力[18-20]。体内实验结果显示,丹蒽醌显著抑制小鼠乳腺癌移植瘤生长,呈剂量依赖性,且未见明显毒副作用。H&E染色显示丹蒽醌组肿瘤细胞坏死明显,Ki-67免疫组化结果表明细胞增殖活性显著下降,提示其具有良好的体内抗肿瘤活性与安全性。结合体外实验结果推测,丹蒽醌可能通过协同调控炎症、凋亡相关通路,发挥综合抑瘤作用。

与现有乳腺癌抗肿瘤药物相比,丹蒽醌的作用机制具有一定差异性。例如,多柔比星及紫杉醇主要通过直接造成DNA损伤或抑制微管组装诱导凋亡[21-23],而丹蒽醌则表现出以免疫应答激活与程序性细胞死亡协同调控为核心的多通路抗肿瘤模式。与靶向PI3K-Akt或CDK4/6的抗肿瘤药物相比,丹



注:A.不同处理组小鼠移植瘤外观;B.肿瘤体积生长曲线,丹蒽醌呈剂量依赖性抑瘤作用(P<0.001);C.体质量变化曲线,未见明显毒性;D.肿瘤组织H&E及Ki-67染色,高剂量组细胞坏死增加、Ki-67阳性比例下降。

图5 丹蒽醌对乳腺癌移植瘤生长的抑制作用

蒽醌不仅抑制细胞增殖，还可促进细胞死亡信号转导，同时可能增强免疫细胞浸润能力，具有更广泛的调控维度和潜在协同治疗价值。

然而，需要指出的是，本研究仍存在一定局限性：体内实验样本量较小，尚不足以全面评估丹蒽醌的普适抗肿瘤效应；其直接作用靶蛋白及对肿瘤免疫微环境的具体调控机制尚未完全明确；同时，缺乏系统的体内药代动力学和毒理学评价，仍无法确定其潜在临床应用的安全剂量范围。未来研究将结合蛋白质组学及靶点捕获技术（如DARTS、TPP、CETSA）明确直接靶点，并进一步探讨丹蒽醌对免疫细胞浸润和肿瘤微环境的影响，且需开展更大规模与长期给药实验，以验证其疗效稳定性和安全性。

综上所述，本研究表明丹蒽醌可通过调控细胞因子信号通路，激活干扰素刺激基因和凋亡相关通路，从而抑制乳腺癌细胞生长。该化合物具有多靶点、低毒性特征，显示出较高的药物开发潜力。

参考文献

[1] Ranaee M, Torabi H, Azhganzad N, *et al*. The relationship between tumor budding and patient's survival in breast cancer[J]. Clin Med Insights Pathol, 2024, 17: 2632010X241235543.

[2] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[3] Ullah A, Singla R K, Cao D, *et al*. Age-related and postmenopausal breast cancer progression and treatment management: The significance of pro-inflammatory cytokines and CXC chemokines[J]. Genes Dis, 2025, 12(5): 101606.

[4] Zhang Y N, Tang X F, Wang Y, *et al*. Recent advances targeting chemokines for breast cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 146: 113865.

[5] Balkwill F. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4[J]. Semin Cancer Biol, 2004, 14(3): 171-179.

[6] Zlotnik A, Burkhardt A M, Homey B. Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(9): 597-606.

[7] Ma C R, Wang Z Y, Xia R L, *et al*. Danthron ameliorates obesity and MAFLD through activating the interplay between PPARα/RXRα heterodimer and adiponectin receptor 2[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111344.

[8] Chiou S M, Chiu C H, Yang S T, *et al*. Danthron triggers ROS and mitochondria-mediated apoptotic death in C6 rat glioma cells through caspase cascades, apoptosis-inducing factor and endonuclease G multiple signaling[J]. Neurochem Res, 2012, 37(8): 1790-1800.

[9] Chiang J H, Yang J S, Ma C Y, *et al*. Danthron, an anthraquinone derivative, induces DNA damage and caspase cascades-mediated apoptosis in SNU-1 human gastric cancer cells through mitochondrial permeability transition pores and Bax-triggered pathways[J]. Chem Res Toxicol, 2011, 24(1): 20-29.

[10] Veronesi U, Boyle P, Goldhirsch A, *et al*. Breast cancer[J]. Lancet, 2005, 365(9472): 1727-1741.

[11] Devaraji M, Thanikachalam P V. Phytoconstituents as emerging therapeutics for breast cancer: mechanistic insights and clinical implications[J]. Cancer Pathog Ther, 2025, 3(5): 364-382.

[12] Nigam M, Mishra A P, Deb V K, *et al*. Evaluation of the association of chronic inflammation and cancer: insights and implications[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 164: 115015.

[13] Haupt S, Berger M, Goldberg Z, *et al*. Apoptosis-the p53 network[J]. J Cell Sci, 2003, 116(20): 4077-4085.

[14] Hong W F, Zhang Y, Wang S W, *et al*. Deciphering the immune modulation through deep transcriptomic profiling and therapeutic implications of DNA damage repair pattern in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2024, 582: 216594.

[15] Zhou M J, Chen F Z, Chen H C, *et al*. ISG15 inhibits cancer cell growth and promotes apoptosis[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(2): 446-452.

[16] Lei X Y, Xiao R P, Chen Z, *et al*. Augmenting antitumor efficacy of Th17-derived Th1 cells through IFN-γ-induced type I interferon response network *via* IRF7[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(47): e2412120121.

[17] Cui R, Luo Z X, Zhang X L, *et al*. Targeting PI3K signaling to overcome tumor immunosuppression: synergistic strategies to enhance cancer vaccine efficacy[J]. Vaccines, 2025, 13(3): 292.

[18] Abuetabh Y, Wu H H, Chai C S, *et al*. DNA damage response revisited: the p53 family and its regulators provide endless cancer therapy opportunities[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(10): 1658-1669.

[19] Swanson K V, Deng M, Ting J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.

[20] Wang H, Wang T, Yan S X, *et al*. Crosstalk of pyroptosis and cytokine in the tumor microenvironment: from mechanisms to clinical implication[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 268.

[21] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, *et al*. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity[J]. Pharmacol Rev, 2004, 56(2): 185-229.

[22] Xiong X, Zheng L W, Ding Y, *et al*. Breast cancer: pathogenesis and treatments[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 49.

[23] Barzaman K, Karami J, Zarei Z, *et al*. Breast cancer: biology, biomarkers, and treatments[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106535.

（收稿日期：2025-10-20；在线出版日期：2026-01-28）