

# 基于网络药理学探讨辣椒抗乳腺癌的潜在机制

董小蓉<sup>1,2</sup>, 张甜甜<sup>1,2</sup>, 周刚<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>三峡大学健康医学院, 湖北 宜昌

<sup>2</sup>三峡大学中医医院/宜昌市中医医院, 湖北 宜昌

收稿日期: 2023年2月22日; 录用日期: 2023年3月21日; 发布日期: 2023年3月31日

## 摘要

目的: 基于网络药理学探讨辣椒抗乳腺癌的潜在作用机制。方法: 在TCMSP数据库中筛选辣椒的活性化合物; 利用PubChem和SwissTargetPrediction预测辣椒活性化合物的靶点基因; 利用Genecards和OMIM数据库筛选疾病的靶点; 利用Cytoscape 3.9.1软件构建药物-成分-靶点的可视化网络; 通过STRING数据库对关键靶点构建蛋白质相互作用(PPI)网络; 利用David数据库进行GO功能以及KEGG通路富集分析。结果: 辣椒活性化合物共14个, 药物靶点基因为270个; 乳腺癌疾病靶点基因1280个; 辣椒-乳腺癌共同靶点基因76个; KEGG通路富集分析显示辣椒可参与调控与乳腺癌相关的多条通路, 包括P13K-AKT信号通路、HIF-1信号通路、FoxO信号通路以及Prolactin信号通路等肿瘤经典通路。结论: 辣椒可能通过多个靶点、多个通路发挥抗乳腺癌的作用。

## 关键词

网络药理学, 辣椒, 乳腺癌, 潜在机制

# Exploring the Potential Mechanism of Capsicum against Breast Cancer Based on Network Pharmacology

Xiaorong Dong<sup>1,2</sup>, Tiantian Zhang<sup>1,2</sup>, Gang Zhou<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>School of Health Medicine, China Three Gorges University, Yichang Hubei

<sup>2</sup>Hospital of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University/Yichang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yichang Hubei

Received: Feb. 22<sup>nd</sup>, 2023; accepted: Mar. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Mar. 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To investigate the potential mechanism of capsicum against breast cancer based on network pharmacology. **Methods:** The active compounds of capsicum were screened in the TCMSP database; PubChem and SwissTargetPrediction were used to predict target genes of active compounds in capsicum; Screening targets for disease using the Genecards and OMIM databases; Cytoscape 3.9.1 software was used to build a drug-component-target visualization network; Protein interaction (PPI) networks were constructed for key targets through the STRING database; The David database was used for GO functionality and KEGG pathway enrichment analysis. **Results:** There were 14 active compounds in capsicum pepper, and 270 drug target genes. 1280 breast cancer disease target genes; 76 capsicum-breast cancer co-target genes; KEGG pathway enrichment analysis showed that pepper can participate in the regulation of multiple pathways related to breast cancer, including P13K-AKT signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, FoxO signaling pathway, and Prolactin signaling pathway and other tumor classical pathways. **Conclusion:** Capsicum may exert anti-breast cancer effects through multiple targets and multiple pathways.

## Keywords

Network Pharmacology, Capsicum, Breast Cancer, Mechanism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

乳腺癌(Breast Cancer)发病率居所有女性恶性肿瘤首位[1]。世界卫生组织国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布了2020年全球最新癌症负担数据,乳腺癌已经正式取代肺癌,成为“全球第一大癌症”[2][3]。乳腺癌的发病机制复杂,涉及BRCA/TP53/PEN等基因突变、电离辐射、致癌通路活化以及妊娠等多个因素[4][5][6][7][8]。越来越多的研究表明,包括饮食在内的不良膳食模式和饮食习惯,可以增加乳腺癌的患病风险[9][10],而合理的饮食模式有利于减少乳腺癌的发生[11]。

目前,辣椒(Capsicum Annuum, Hot Pepper, Chili Pepper)制品广泛见于全球不同文化的各种食品中[12],被当作食用蔬菜、调味品、天然着色剂和传统药物使用。近年来,在辛辣饮食文化快速传播、地域不断扩大的推动下,国内辣椒消费始终保持快速增长[13]。辣椒是最常规食用且肿瘤患者关注度最高的忌食物类别[14],因此,关于辣椒的研究也日益增多。

现代研究表明,辣椒中富含有利于健康的多种化合物,如维生素、矿物质、类黄酮、类胡萝卜素、辣椒素、辣椒二氢碱以及色素(包括叶绿素、花青素和叶黄素)[15]。辣椒作用广泛,现代药理研究表明其中的胡萝卜素由辣椒红素和辣椒素组成,具有抗氧化特性[16]。辣椒素是辣椒中的主要活性化合物,可以产生刺激性味道,具有抗氧化、抗炎、抗肥胖[17]、心脏保护和代谢调节作用。同时,辣椒素也是一种潜在的抗肿瘤化合物[18],在乳腺癌[19]、肝癌[20]、胃肠道癌症[21]、非小细胞肺癌[22]等恶性肿瘤中发挥作用。毛岸云等[23]研究证明辣椒碱可以显著抑制人乳腺癌细胞MCF-7细胞的迁移和侵袭能力,其机制可能与下调细胞中沉默信息调节因子2同源蛋白1(SIRT1)mRNA和蛋白的表达水平DNA聚合酶 $\delta$ 催化

亚基 p125 的编码基因(POLD1) mRNA 和 DNA 聚合酶  $\delta$  催化亚基(p125)的蛋白表达水平有关。陈茂剑等人[24]研究发现辣椒碱对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞裸鼠移植瘤生长具有明显的移植作用,其机制可能与下调高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)和 Toll 样受体 4 (TLR4)蛋白表达有关。Eliana 等[25]研究发现辣椒中的果胶多糖在乳腺肿瘤谱系中的埃利希肿瘤(Enrich tumor)中发挥抗肿瘤作用,其抗肿瘤作用可能与炎症以及血管生成的调节相关。

但是,辣椒中的有效成分众多,相互作用机制复杂,其在对抗乳腺癌中的分子机制尚未被完全阐明。因此本研究试图通过运用网络药理学技术[26]以及辣椒治疗乳腺癌的临床经验,预测辣椒作用于乳腺癌的核心成分以及核心靶点,为进一步的辣椒治疗乳腺癌机制研究和临床研究提供依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 数据库与软件

中药系统药理学数据库和分析平台(Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、Genecards (<https://www.genecards.org/>)、有机小分子生物活性数据库 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、小分子药物靶点预测在线平台 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、人类在线孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) (<https://omim.org/>)、人类基因综合数据库 Genecards (<https://www.genecards.org/>)、蛋白质相互作用数据库(Search Tool for the Retrieval of Interaction Gene/Proteins, STRING) (<https://cn.string-db.org/>)、生物信息数据库(The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID) (<https://david.ncifcrf.gov/>)、文氏图(Venn diagram, Venn) (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)、微生信(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)、Cytoscape 3.9.1。

### 2.2. 辣椒活性化合物及靶点的获取

在 TCMSP 数据库中,输入“辣椒”获得辣椒的成分,良好的口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB)以及类药性(Drug-Likeness, DL)是化合物发展成为药物的前提[27],以  $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$  为标准对化合物进行筛选,得到辣椒的活性成分。在 PubChem 数据库中输入辣椒活性成分名称,获得 Canonical SMILES 号。在 SwissTargetPrediction 输入活性成分的 Canonical SMILES 号,限定物种为“Homo sapiens”,进行靶点预测,下载保存为 CSV 格式。

### 2.3. 乳腺癌疾病靶点及辣椒 - 乳腺癌共同靶点的获取

查阅相关文献后,以“breast cancer”、“mammary cancer”为关键词从 Genecards、OMIM 数据库提取乳腺癌相关基因,将上述数据库的靶点合并后删除重复值,按照相关性分数进行筛选。将辣椒活性化合物的作用靶点与乳腺癌相关作用靶点导入在线网站 Venny 2.1,绘制 Venn 图,筛选出辣椒 - 乳腺癌共同靶点。

### 2.4. “药物 - 成分 - 靶点”网络的构建

将筛选得到的药物活性成分,药物与疾病交集靶点等信息输入 Cytoscape 3.9.1 软件,构建“药物 - 成分 - 靶点”网络,运用 Cytoscape 软件中的“CytoNCA”功能分析其拓扑学属性,导出度中心性(Degree Centrality, DC)等参数。

## 2.5. 关键靶点蛋白相互作用网络(PPI)的构建

将筛选出的共同靶点导入 STRING 数据库, 选择置信度  $> 0.4$ , 构建 PPI 网络图, 并导出 tsv 文件。使用 Cytoscape 3.9.1 软件分析 PPI 结果, 运用“CytoNCA”功能分析其拓扑学属性, 依据 Degree 值筛选出核心靶点。

## 2.6. 基因本体(GO)富集分析和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

使用 DAVID 数据库对交集基因进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析。选取 GO 分析结果中富集程度最高的前 10 条以及 KEGG 分析结果中富集程度最高的前 10 条通路, 绘制富集气泡图。

## 3. 结果

### 3.1. 辣椒活性化合物及靶点的获取

在 TCMSP 数据库中获得辣椒化学成分 222 个, 按照  $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$  的条件进行筛选, 获取辣椒的活性化合物为 14 个(见表 1), 获得各活性化合物的靶点基因共有 270 个。

**Table 1.** Active ingredients of Capsicum

**表 1.** 辣椒活性化合物信息

Mol ID	化合物英文名称	中文名	OB (%)	DL
MOL002773	beta-carotene	$\beta$ -胡萝卜素	37.18	0.58
MOL002879	Diop	邻苯二甲酸二异辛酯	43.59	0.39
MOL000359	sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75
MOL000433	FA	脂肪酸	68.96	0.71
MOL012362	Capsanthin	辣椒红素	47.52	0.51
MOL008688	capsicastrine_qt	辣椒素	31.22	0.83
MOL008690	(2E,4Z,6Z,8E,10E,12E,14Z,16Z,18E)-1,20-bis[(1R,4S)-4-hydroxy-1,2,2-trimethylcyclopentyl]-4,8,13,17-tetraamethylcosa-2,4,6,8,10,12,14,16,18-nonaene-1,20-dione	辣椒玉红素	33	0.49
MOL008691	alpha-Carotene/beta,epsilon-Carotene	$\alpha$ -胡萝卜素	34.51	0.58
MOL008693	cryptocapsin	隐黄素	42.47	0.54
MOL010234	delta-Carotene	$\delta$ -胡萝卜素	31.8	0.55
MOL008698	Dihydrocapsaicin	辣椒二氢碱	47.07	0.19
MOL008723	mutatoxanthin	玉米黄质	60.65	0.56
MOL008745	3-methoxy-4-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxybenzoic acid	香兰素酸葡萄糖苷	33.2	0.25
MOL000953	CLR	胆甾醇	37.87	0.68

### 3.2. 乳腺癌疾病靶点及辣椒 - 乳腺癌共同靶点的获取

在 Genecards、OMIM 数据库以“breast cancer”、“mammary cancer”为关键词进行搜索, 分别获得乳腺癌相关靶点基因 39,467、248, 将上述数据库的靶点合并后删除重复值, 按照相关性分数进行筛选, 获得乳腺癌疾病相关靶点基因共有 1280 个。将辣椒活性化合物的作用靶点与乳腺癌相关作用靶点导入在线网站 Venny 2.1, 筛选出辣椒 - 乳腺癌共同靶点共 76 个, 并绘制 Venn 图(见图 1)。

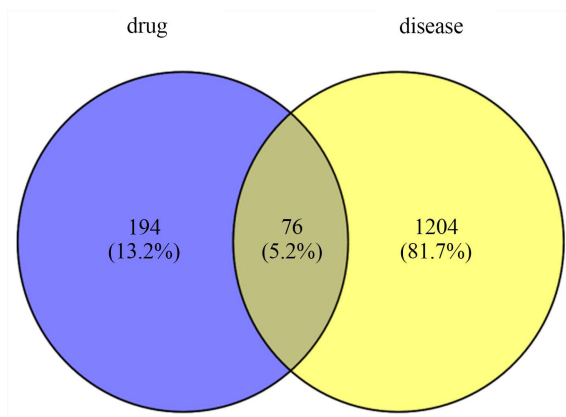


Figure 1. Capsicum-breast cancer common targets (Venn)

图 1. 辣椒 - 乳腺癌共同靶点 Venn 图

### 3.3. “药物 - 成分 - 靶点”网络的构建

将获取的辣椒的 14 个活性化合物与 76 个药物 - 疾病共同靶点输入到 Cytoscape 3.9.1 软件中, 绘制“药物 - 成分 - 靶点”网络图(见图 2)。

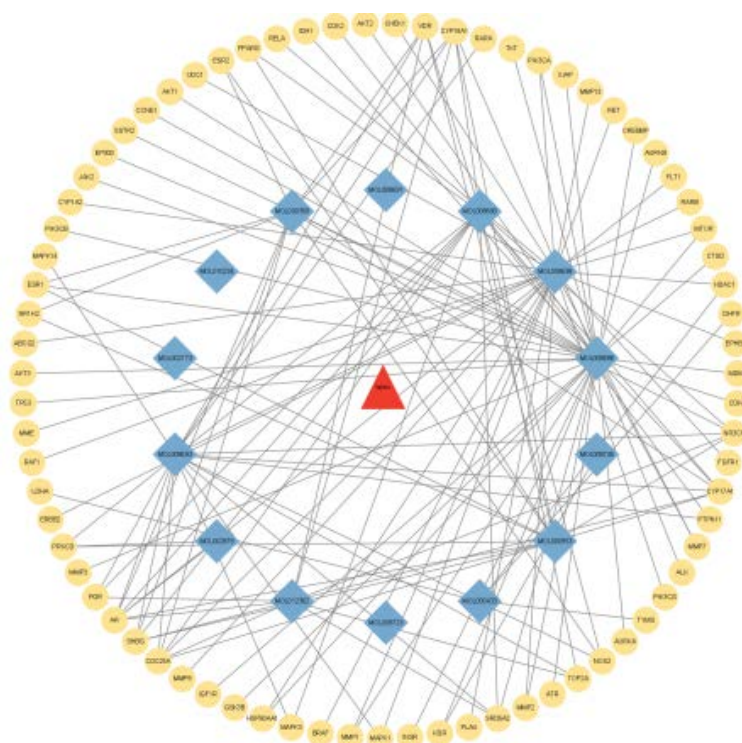


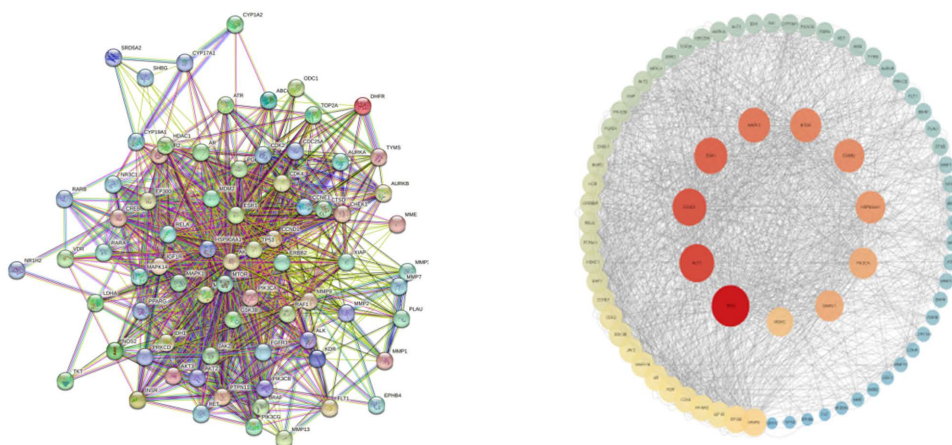
Figure 2. Network diagram of “drug-components-targets” interactions

图 2. “药物 - 成分 - 靶点”相互作用的网络图

### 3.4. PPI 网络的构建以及筛选核心靶点

将辣椒 - 乳腺癌的 76 个交集基因导入 STRING 数据库, 选择置信度 > 0.4, 构建 PPI 网络图, 并导出 tsv 文件。使用 Cytoscape 3.9.1 软件分析 PPI 结果, 依据 Degree 值筛选出前 10 位的核心靶点(见图 3)。

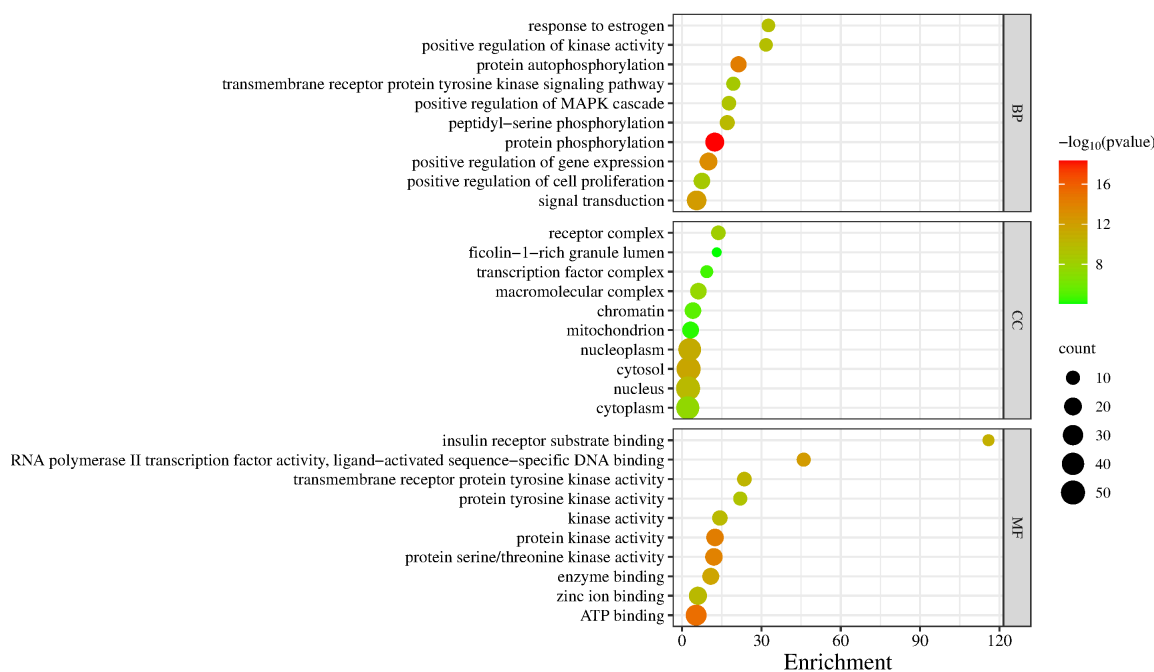




**Figure 3.** Core target and PPI network of Capsicum in treating breast cancer  
**图 3.** PPI 网络构建及核心靶点的筛选过程图

### 3.5. 基因本体(GO)富集分析和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将 76 个辣椒 - 乳腺癌交集靶点基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 功能富集分析包括生物学过程(Biological Process, BP)、细胞组成(Cellular Component, CC)以及分子功能(Molecular Function, MF), 设定  $p < 0.05$ , 一共富集到 528 个条目, 其中生物学过程 381 条, 细胞组成 50 条, 分子功能 97 条, 按照  $p$  值大小排序取前 10 位进行富集分析, 绘制富集气泡图(见图 4)。图中, 横坐标是富集倍数(Fold Enrichment), 纵坐标是 GO 名称, 圆圈大小代表着富集在 GO 上基因的数目, 圆圈颜色则代表富集的显著性, 颜色越红, 则代表基因在 GO 上富集的越显著。同时进行 KEGG 通路富集分析, 设定  $p < 0.05$ , 一共富集到 144 条通路, 按照  $p$  值大小排序取前 20 位进行富集分析, 绘制富集气泡图(见图 5)。



**Figure 4.** GO function enrichment analysis of targets of Capsicum in treating breast cancer  
**图 4.** 辣椒治疗乳腺癌的 GO 富集分析

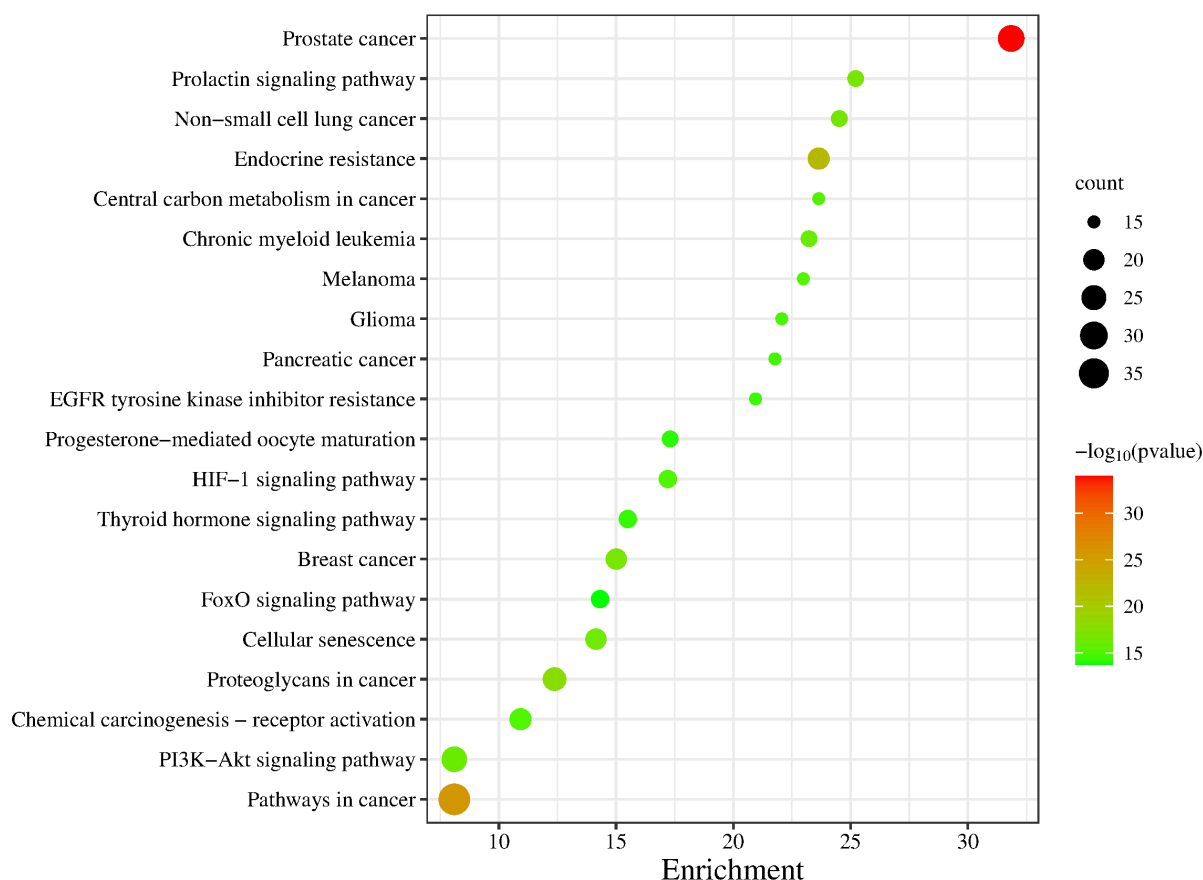


Figure 5. KEGG pathway enrichment analysis of targets of capsicum in treating breast cancer

图 5. 辣椒治疗乳腺癌的 KEGG 通路富集分析

#### 4. 讨论

乳腺癌是一种常见的女性恶性肿瘤，起病隐秘，大多数情况下是在体检或者偶然触摸时发现。目前，对于乳腺癌的认识日益加深，主要治疗手段包括外科手术、放射疗法、化疗、内分泌治疗以及免疫治疗[28]。但是，外科手术治疗后出现的术后并发症以及放化疗治疗后出现的不良反应[29][30]是乳腺癌治疗中亟待解决的问题。祖国传统医学中并没有“乳腺癌”病名的记载，在古籍里称为“乳岩”、“乳石痈”、“妒乳”等[31][32]。《青囊秘诀》中说到：乳岩乃忿怒所酿，忧郁所积，多疑多忌，失于调理，则厥阴不畅，阳明亢进[33]，可知乳腺癌的发病与情志不畅密切相关。而辣椒具有温中下气、散寒除湿、开郁祛痰的功效。既往研究证实膳食模式和饮食习惯与乳腺癌的发生存在相关性[34][35][36]。部分研究已经证实辣椒对于乳腺癌的发生发展存在一定的影响[23][24][37]，但目前机制尚不完全清楚。因此，本研究试图基于网络药理学方法，探究辣椒作用于乳腺癌的有效活性成分、靶点以及信号通路，为辣椒治疗乳腺癌进一步的机制研究和临床应用提供参考。

网络药理学研究结果提示，辣椒的活性化合物 14 个、辣椒-乳腺癌共同靶点基因 76 个，筛选后得到排名前 5 的活性化合物为辣椒素、辣椒二氢碱、隐黄素、辣椒玉红素以及胆甾醇。陈茂建等人[38]实验表明，免疫缺陷病毒短转录诱导物连接因子-1 (FBI-1)作为一种原癌基因，负调节许多肿瘤抑制基因的转录，在肿瘤的发生发展中起到重要作用，结果提示 FBI-1 与辣椒素诱导的乳腺癌的抗增殖和促凋亡有关，潜在机制可能是与 FBI-1 介导的 NF- $\kappa$ B 通路下调有关。李伯和等[39]研究发现，低浓度的辣椒二氢碱可以

剂量依赖性地抑制人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移和侵袭,潜在机制可能涉及辣椒碱对 c-Src/FAK/Paxillin 信号通路的抑制。

PPI 网络分析后发现辣椒的核心靶点基因有肿瘤蛋白 P53 (TP53)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、细胞周期素 D1 重组蛋白(CCND1)、人雌激素受体  $\alpha$  (ESR1)以及丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)。KEGG 富集分析结果提示辣椒可参与调控与乳腺癌相关的多条通路,包括 P13K-AKT 信号通路、HIF-1 信号通路、FoxO 信号通路以及 Prolactin 信号通路等经典通路。其中, AKT1 是 P13K-AKT 信号通路的关键下游靶点,与 KEGG 通路富集分析结果一致。Li 等[40]研究报道了抑制 P13K/AKT/mTOR 通路诱导氧化应激介导的人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡和自噬。Wu 等人[5]研究发现,磷酸酶和张力素同系物(PTEN)在乳腺癌细胞中经常发生突变或者缺失,而这与 P13K/AKT 信号通路有关,而 PTEN 的过表达可以诱导细胞凋亡并且防止乳腺癌细胞增殖。

综上,本文借助网络药理学研究方法,探究得出辣椒具有多活性成分、多核心靶点以及多信号通路的特征。结合 PPI 网络分析以及 KEGG 通路富集分析结果,辣椒可能通过 P13K/AKT 信号通路发挥抗乳腺癌的作用。本研究预测了辣椒抗乳腺癌的活性化合物、靶点基因和通路,为后续进一步研究辣椒抗乳腺癌提供依据。但是,本研究还存在研究局限性:第一,限制了筛选条件,仅仅筛选辣椒的有效活性化合物以及对主要作用靶点进行预测;第二,虽然借助网络药理学研究方法,对辣椒作用于乳腺癌的活性成分、核心靶点以及信号通路进行了预测,但是仍需要进一步的体内体外实验验证。

## 参考文献

- [1] Katsura, C., Ogunmwonyi, I., Kankam, H.K., *et al.* (2022) Breast Cancer: Presentation, Investigation and Management. *British Journal of Hospital Medicine (London)*, **83**, 1-7. <https://doi.org/10.12968/hmed.2021.0459>
- [2] 2020 年全球癌症最新数据解读[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2021, 28(3): 301.
- [3] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [4] Shahbandi, A., Nguyen, H.D. and Jackson, J.G. (2020) TP53 Mutations and Outcomes in Breast Cancer: Reading beyond the Headlines. *Trends Cancer*, **6**, 98-110. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2020.01.007>
- [5] Wu, J., Gao, H., Ge, W., *et al.* (2020) Over Expression of PTEN Induces Apoptosis and Prevents Cell Proliferation in Breast Cancer Cells. *Acta Biochimica Polonica*, **67**, 515-519. [https://doi.org/10.18388/abp.2020\\_5371](https://doi.org/10.18388/abp.2020_5371)
- [6] Lima, Z.S., Ghadamzadeh, M., Arashloo, F.T., *et al.* (2019) Recent Advances of Therapeutic Targets Based on the Molecular Signature in Breast Cancer: Genetic Mutations and Implications for Current Treatment Paradigms. *Journal of Hematology Oncology*, **12**, 38. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0725-6>
- [7] Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., *et al.* (2018) Breast Cancer Development and Progression: Risk Factors, Cancer Stem Cells, Signaling Pathways, Genomics, and Molecular Pathogenesis. *Genes & Diseases*, **5**, 77-106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- [8] Lolas, H.S., Renbaum, P., Kamal, L., *et al.* (2017) Genomic Analysis of Inherited Breast Cancer among Palestinian Women: Genetic Heterogeneity and a Founder Mutation in TP53. *International Journal of Cancer*, **141**, 750-756. <https://doi.org/10.1002/ijc.30771>
- [9] De Cicco, P., Catani, M.V., Gasperi, V., *et al.* (2019) Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. *Nutrients*, **11**, 1514. <https://doi.org/10.3390/nu11071514>
- [10] Youn, H.J. and Han, W. (2020) A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on Risk Factors. *The Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **21**, 867-880. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.4.867>
- [11] Chlebowski, R.T., Aragaki, A.K., Anderson, G.L., *et al.* (2020) Dietary Modification and Breast Cancer Mortality: Long-Term Follow-Up of the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1419-1428. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00435>
- [12] Mohd, H.N., Yusof, N.A., Yahaya, A.F., *et al.* (2019) Carotenoids of Capsicum Fruits: Pigment Profile and Health-Promoting Functional Attributes. *Antioxidants (Basel)*, **8**, 469. <https://doi.org/10.3390/antiox8100469>
- [13] 吴璐瑶, 乔立娟. 我国城乡居民辣椒消费现状及趋势分析[J]. *中国瓜菜*, 2022, 35(8): 109-113.



- [14] 畅立圣, 陈红宇, 张莹瑄, 等. 基于网络药理学探讨辣椒抗大肠癌的潜在作用机制[J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(S1): 204-209.
- [15] Hernandez-Perez, T., Gomez-Garcia, M., Valverde, M.E., *et al.* (2020) *Capsicum annuum* (Hot Pepper): An Ancient Latin-American Crop with Outstanding Bioactive Compounds and Nutraceutical Potential. A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, **19**, 2972-2993. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12634>
- [16] Yang, L., Sun, J., Zhao, M., *et al.* (2022) Chili Pepper Intake and All-Cause and Disease-Specific Mortality. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000746>
- [17] Baskaran, P., Covington, K., Bennis, J., *et al.* (2018) Binding Efficacy and Thermogenic Efficiency of Pungent and Nonpungent Analogs of Capsaicin. *Molecules*, **23**, 3199. <https://doi.org/10.3390/molecules23123198>
- [18] Hu, X., Saravanakumar, K., Jin, T., *et al.* (2021) Effects of Yellow and Red Bell Pepper (Paprika) Extracts on Pathogenic Microorganisms, Cancerous Cells and Inhibition of Survivin. *Journal of Food Science and Technology*, **58**, 1499-1510. <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04663-4>
- [19] Chou, C.C., Wu, Y.C., Wang, Y.F., *et al.* (2009) Capsaicin-Induced Apoptosis in Human Breast Cancer MCF-7 Cells through Caspase-Independent Pathway. *Oncology Reports*, **21**, 665-671.
- [20] Xie, Z.Q., Li, H.X., Hou, X.J., *et al.* (2022) Capsaicin Suppresses Hepatocarcinogenesis by Inhibiting the Stemness of Hepatic Progenitor Cells via SIRT1/SOX2 Signaling Pathway. *Cancer Medicine*, **11**, 4283-4296. <https://doi.org/10.1002/cam4.4777>
- [21] Chen, C., Zhang, M., Zheng, X., *et al.* (2022) Association between Chili Pepper Consumption and Risk of Gastrointestinal-Tract Cancers: A Meta-Analysis. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article ID: 935865. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.935865>
- [22] Lei, J., Wang, Q., Li, G., *et al.* (2021) beta-Caryophyllene from Chilli Pepper Inhibits the Proliferation of Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Affecting miR-659-3p-Targeted Sphingosine Kinase 1 (SphK1). *International Journal of General Medicine*, **14**, 9599-9613. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S338513>
- [23] 毛岸云, 陈茂剑, 覃庆洪, 等. 辣椒碱通过下调 SIRT1 表达抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的迁移和侵袭[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 94-99.
- [24] 陈茂剑, 蒋玮, 毛岸云, 等. 辣椒碱对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞裸鼠移植瘤生长的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 82-88.
- [25] Adami, E.R., Corso, C.R., Turin-Oliveira, N.M., *et al.* (2018) Antineoplastic Effect of Pectic Polysaccharides from Green Sweet Pepper (*Capsicum annuum*) on Mammary Tumor Cells *in Vivo* and *in Vitro*. *Carbohydrate Polymers*, **201**, 280-292. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.08.071>
- [26] 网络药理学评价方法指南[J]. 世界中医药, 2021, 16(4): 527-532.
- [27] 张石蕾, 刘佳丽, 龚福恺, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨肉苁蓉防治癌因性疲劳的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(5): 1330-1342.
- [28] Trayes, K.P. and Cokenakes, S. (2021) Breast Cancer Treatment. *American Family Physician*, **104**, 171-178.
- [29] 秦娟, 宋冬. 乳腺癌不同时期治疗方式的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(12): 2023-2025.
- [30] 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版) [J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680.
- [31] 贾朋邵, 程旭锋, 马士豪, 等. 中医药治疗巩固期乳腺癌用药规律[J]. 中医学报, 2022, 37(12): 2707-2712.
- [32] 刘胜, 孙霏平. 乳腺癌中医文献溯源考[C]//中华中医药学会. 2011 年中医外科学术年会论文集. 2011: 118-121.
- [33] 陈慧心, 李子欣, 黄莹莹, 等. 中医药治疗乳腺癌相关性抑郁研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(12): 19-21.
- [34] Dunneram, Y., Greenwood, D.C. and Cade, J.E. (2019) Diet, Menopause and the Risk of Ovarian, Endometrial and Breast Cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*, **78**, 438-448. <https://doi.org/10.1017/S0029665118002884>
- [35] Lee, J.E. (2021) Diet before and after Breast Cancer. In: Noh, D.-Y., Han, W. and Toi, M., Eds., *Translational Research in Breast Cancer*, Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 1187, Springer, Berlin, 545-566. [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9620-6\\_29](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9620-6_29)
- [36] Li, Y., Li, S., Meng, X., *et al.* (2017) Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Breast Cancer. *Nutrients*, **9**, Article No. 728. <https://doi.org/10.3390/nu9070728>
- [37] 陈茂剑, 杨伟萍, 覃庆洪, 等. 辣椒碱对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖及 p21 和 FBI-1 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 102-106.

- 
- [38] Chen, M., Xiao, C., Jiang, W., *et al.* (2021) Capsaicin Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis in Breast Cancer by Down-Regulating FBI-1-Mediated NF-kappaB Pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, **15**, 125-140. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S269901>
- [39] 李伯和, 袁磊. 辣椒碱对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移和侵袭的抑制作用及其机制[J]. 生理学报, 2017, 69(2): 183-188.
- [40] Li, Z., Song, Y., Hou, W., *et al.* (2022) Atractylodin Induces Oxidative Stress-Mediated Apoptosis and Autophagy in Human Breast Cancer MCF-7 Cells through Inhibition of the P13K/Akt/mTOR Pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **36**, e23081. <https://doi.org/10.1002/jbt.23081>