

## 基于网络药理学和分子对接技术研究路路通抗肿瘤潜在机制

章娟, 王春敏

### The antitumor mechanism of *Fructus liquidambaris* based on network pharmacology and molecular docking

ZHANG Juan, WANG Chunmin

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202404067>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 基于网络药理学和分子对接技术探究定清片活性成分治疗白血病的作用机制

Mechanism of effective ingredients of Dingqing tablets in the treatment of leukemia based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 479-486 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202401073](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202401073)

#### 基于网络药理学和分子对接技术研究金芪清疏颗粒治疗社区获得性肺炎的潜在机制

Study on the potential mechanism of JQSG for the treatment of CAP based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 471-478 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312014](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312014)

#### 基于网络药理学与分子对接技术研究制痂酊治疗Ⅱ度烧伤的作用机制

The mechanism of Medicoscab tincture in the treatment of second-degree burns based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2025, 43(8): 377-382, 399 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202307014](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202307014)

#### 基于网络药理学探讨参苓白术散治疗肿瘤恶病质的作用机制

Molecular mechanism of Shenling Baizhu powder in treatment of cancer cachexia based on network pharmacology

药学实践与服务. 2025, 43(5): 242-250 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202208115](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202208115)

#### 基于网络药理学与分子对接预测鸡骨草特征图谱研究

Prediction of characteristic chromatogram for Abri Herba based on network pharmacology and molecular docking

药学实践与服务. 2024, 42(8): 350-358 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202303048](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202303048)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

## 基于网络药理学和分子对接技术研究路路通抗肿瘤的潜在机制

章 娟, 王春敏 (复旦大学附属肿瘤医院药剂科/复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032)

**[摘要]** **目的** 利用网络药理学和分子对接技术, 预测路路通治疗肿瘤的活性成分和可能的分子机制。**方法** 运用 TCMSP 数据库和文献挖掘获取路路通的活性成分, 通过 SwissTarget Prediction 预测活性成分的靶点。利用 Gene Cards、OMIM、TTD、Drug Bank 数据库筛选肿瘤相关靶点, 取交集后获得路路通与肿瘤的共同靶点。通过 String 数据库结合 Cytoscape 软件构建 PPI 网络, 筛选路路通治疗肿瘤的关键靶点。再通过 Metascape 平台对关键靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 并利用 Cytoscape 构建“成分-靶点-通路”网络图。通过 Auto Dock Vina 软件对路路通活性成分和关键靶点进行分子对接验证。**结果** 筛选得到 6 个路路通活性成分, 匹配分析筛选后得到抗肿瘤作用相关靶点 29 个; 网络分析结果表明, 路路通可通过 TP53、JUN、CASP3、ESR1、PTGS2、CASP9、CASP8、PPARG 等关键靶点发挥抗癌作用; KEGG 富集分析关键靶点主要被富集在癌症通路、细胞凋亡通路、PI3K-Akt 信号通路、大肠癌通路、小细胞肺癌通路、P53 信号通路等相关通路, 涉及细胞对有机环状物的反应、细胞凋亡信号通路和造血等生物学过程; 分子对接验证显示核心靶点与活性成分都能较好结合, 结合最好的是 PTGS2-环氧异苯基。 **结论** 该研究初步揭示了路路通通过多成分、多靶点、多通路发挥抗肿瘤作用, 为后续的实验研究提供了新的思路 and 方向。

**[关键词]** 路路通; 抗肿瘤; 网络药理学; 分子对接

**[文章编号]** 2097-2024(2026)01-0032-07 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202404067

## The antitumor mechanism of *Fructus liquidambaris* based on network pharmacology and molecular docking

ZHANG Juan, WANG Chunmin (Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center/Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**[Abstract]** **Objective** To predict the active components and pharmacological mechanism of *F.liquidambaris* in the treatment of tumor based on the network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active components of *F.liquidambaris* were obtained by literature mining and TCMSP database. The potential targets of the active components were predicted by SwissTargetPrediction. The related targets of tumor were screened through GeneCards, OMIM, TTD, DrugBank databases. The common target sites between *F.liquidambaris* and tumor were obtained after getting the intersection. Through the String database combined with cytoscape software, the treatment of tumor key targets were screened by network topology parameter analysis. In addition, Metascape database was used to perform the gene ontology enrichment analysis and Tokyo Encyclopedia Enrichment analysis of the key targets for the treatment of tumor, and “component-target-pathway” network diagram was constructed. Through AutoDock Vina software, the molecular docking between the active components and targets of *F.liquidambaris* was verified. **Results** 6 active components of *F.liquidambaris*, 29 targets related to tumor were screened out. The results of network analysis showed that *F.liquidambaris* might play an anti-tumor role by acting on key targets such as TP53, JUN, CASP3, ESR1, PTGS2, CASP9, CASP8 and PPARG. By KEGG enrichment analysis, targets were mainly enriched in cancer pathway, apoptosis pathway, PI3K-Akt signaling pathway, colorectal cancer pathway, small cell lung cancer pathway, P53 signaling pathway and other related pathways, involving cellular response to organic cyclic compound, apoptosis signaling pathway, hematopoiesis and other biological processes. The results of molecular docking showed that key targets and active components could be docked well, the best docking was PTGS2-isostyracin epoxide. **Conclusion** This study preliminarily revealed that *F.liquidambaris* had the advantages of multiple components, multiple targets and multiple pathways in the treatment of tumor, which provided a new idea and direction for the subsequent experimental research.

**[Key words]** *Fructus liquidambaris*; anti-tumor; network pharmacology; molecular docking

**[基金项目]** 上海市药学会基金资助项目(HYXH004)

**[作者简介]** 章 娟, 硕士, 主管药师, 研究方向: 肿瘤临床药学与药理学研究, Tel:18017317229, Email: zhangruyue1983@163.com

路路通为金缕梅科植物枫香树(*Liquidambar formosana* Hance)的干燥成熟果序,始载于《本草纲目拾遗》,是临床常用中药,2020 版《中国药典》记载其味苦,性平,归肝、肾经,具有祛风活络、利水通经的功效,可用于关节痹病、麻木拘挛、水肿胀满、乳少、经闭的治疗<sup>[1]</sup>。路路通主要成分包括桦木酮酸、没食子酸、路路通酮 A 及其他萜类、脂肪族、芳香族等<sup>[2-3]</sup>。现代药理学研究表明,路路通提取物具有抗炎消肿、抑制病原微生物、保护神经、抗氧化、抗肿瘤等作用。有研究发现,路路通中的桦木酮酸对肝癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌等肿瘤细胞的增殖有一定的抑制作用,能诱导实体瘤内源性凋亡,临床可用于癌症的治疗<sup>[4-8]</sup>。目前,路路通抗肿瘤的研究局限于某一成分的作用,缺乏从整体角度阐述路路通抗肿瘤作用机制的研究。

网络药理学是从药物活性成分、靶点与疾病间相互作用的整体性和系统性出发,运用网络方法分析药物与疾病和靶点之间“多成分、多靶点、多途径”协同作用关系,揭示药物活性成分与疾病之间发生发展相关通路的潜在机制<sup>[9-10]</sup>。分子对接是预测蛋白与配体亲和能力和结合模式的强有力工具,对于给定的蛋白质和配体(蛋白质、DNA/RNA、小分子),可通过预测它们的结合模式及结合自由能,进而对成分与靶点的相互作用及机制进一步验证<sup>[11-12]</sup>。本研究通过网络药理学和分子对接技术,以公开的文献报道为基础,系统地分析路路通的有效活性成分和潜在的作用靶点,探讨其发挥抗肿瘤作用可能的作用机制,为路路通抗肿瘤药效物质基础及分子机制的研究提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 路路通活性成分的筛选和靶点预测<sup>[13]</sup>

基于中药系统药理学技术平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/>),以“OB $\geq$ 30% 和 DL $\geq$ 0.18”<sup>[14]</sup>作为筛选条件,对路路通成分进行筛选,口服生物利用度(OB)描述口服给药后,成分从胃肠道和肝脏吸收和分布到体循环的速度和程度。类药性参数(DL)评估化合物作为药物的潜力,同时查阅相关文献进行补充,最终确定路路通的主要活性成分。通过 PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取活性成分 sdf 分子结构,并在 SwissTarget Prediction 平台(<http://swisstargetprediction.ch/>)预测其潜在靶点。

### 1.2 肿瘤相关靶点筛选

利用“tumor”、“cancer”为关键词,在 GeneCards

数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://omim.org/>)、TTD 数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank(<https://www.drugbank.com/>)数据库等疾病基因数据库进行检索与筛选,将得到的靶点汇总去除重复值,再根据文献报道补充未预测到的有效成分的已知靶点,利用 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将所得靶点标准化。

### 1.3 路路通活性成分与肿瘤靶标网络构建与核心靶点筛选

将路路通活性成分与肿瘤相关靶点取交集,并在“微生信”在线绘制韦恩图,得到路路通抗肿瘤的潜在靶点。将获得的共同靶点提交至 String11.0 数据库(<https://string-db.org/>),将生物种类设定为“Homo sapiens”,最小互相作用阈值设定为“medium confidence”(0.4),其余设置均为默认设置,利用 Cytoscape3.7.1 软件<sup>[24]</sup>构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,并进行网络拓扑学数据分析,根据各节点度值和介度中心性的比较筛选出核心靶点,其中,节点度值与介度中心性越大,表示该靶点越重要。

### 1.4 靶点生物功能通路分析和活性成分-靶点-通路网络图构建

将路路通与肿瘤共同的靶点输入 Metascape 数据库(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>),设置物种为人,分别勾选基因本体(GO)分析中的生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF),以及 Pathway 中的京都基因与基因组百科全书(KEGG)进行富集分析。对各个分析结果按照  $P$  值从小到大排序,且以  $P \leq 0.01$  为筛选条件,利用“微生信”在线作图,选取符合条件的前 10 位 GO 富集分析结果做柱状图,前 20 位的 KEGG 通路构建气泡图。选取路路通活性成分、相关靶点以及信号通路导入 Cytoscape3.7.1 软件,构建活性成分-靶点-通路网络图。

### 1.5 分子对接

在 RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中下载“1.3”项下筛选的核心靶点对应的蛋白晶体结构,保存为 pdb 格式。在 Pubchem 中下载路路通活性成分的 3D 结构图,保存为 sdf 格式。然后利用 AutoDock Vina 软件<sup>[15]</sup>,将核心靶点分别与活性成分一一进行对接,其对接分数(kJ/mol)值即代表两者的结合能力,数值越低,活性成分与靶点结合越稳定,结合可能性越大,对接分数 $<-17.78$  kJ/mol 可认为配体与靶点之间具有结合活性,对接分数 $<-20.92$  kJ/mol 表明结合活性较佳,对接分数小于



-29.29 kJ/mol 说明两者之间有强烈的对接活性<sup>[16]</sup>, 并将对接结果在“微生信”中绘制热图。

## 2 结果

### 2.1 路路通主要活性成分和靶点的筛选

从 TCMSP 数据库筛选获取 4 个活性成分, 并搜集文献资料<sup>[6-7,17]</sup>, 增加了具有抗肿瘤作用的活性成分桦木桐酸和没食子酸, 共获得 6 个主要活性成分(表 1)和 67 个靶点。

表 1 路路通的主要成分及其参数

分子编号	化合物名称	OB(%)	DL	靶点数
MOL000358	β-谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75	36
MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75	3
MOL001996	桦木桐酸(betulonic acid)	16.83	0.78	9
MOL000513	没食子酸 (3,4,5-trihydroxybenzoic acid)	31.69	0.04	12
MOL000517	环氧异苯乙烯 (isostyracin epoxide)	92.53	0.22	16
MOL000519	针叶蛋白(coniferin)	31.11	0.32	20

### 2.2 肿瘤相关靶点筛选

检索 Gencards、OMIM、TTD 和 DrugBank4 个疾病数据库, 去重后共获得 1 012 个疾病靶点。将活性成分靶点与肿瘤相关靶点取交集得到路路通抗肿瘤的潜在作用靶点 30 个, 并在“微生信”在线绘制韦恩图, 见图 1。

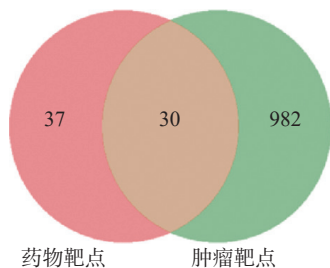


图 1 路路通抗肿瘤潜在靶点的韦恩图

### 2.3 PPI 网络构建与核心靶点筛选

利用 Cytoscape3.7.1 构建靶蛋白 PPI 网络, 将游离一个节点去除, 得到 29 个节点和 103 条边, 见图 2。对网络节点进行拓扑分析, 节点的大小是依据网络中的度值设定, 即节点越大对应的靶点的度值越大, 说明该靶点越重要, 见表 2。根据靶点度值可知, 路路通抗肿瘤的核心靶点有 TP53、JUN、CASP3、ESR1、PTGS2、CASP9、CASP8 和 PPARG。

### 2.4 路路通抗肿瘤靶点生物功能通路分析和活性成分-靶点-通路网络构建

将上述 29 个关键靶点导入 Metascape 平台进行 GO 和 KEGG 通路富集分析, 用“微生信”在线平台分别对 GO 富集每类前 10 个条目进行可视化

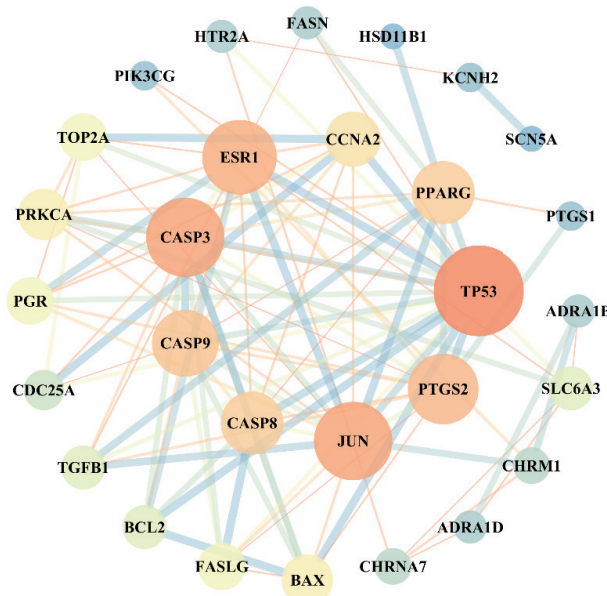


图 2 路路通抗肿瘤靶点 PPI 网络图

表 2 路路通抗肿瘤靶点的网络拓扑参数

靶点	蛋白名称	度值	介数中心性
TP53	肿瘤蛋白P53	18	0.13
JUN	转录因子AP-1	15	0.12
CASP3	半胱天冬酶3	15	0.04
ESR1	雌激素受体α	14	0.21
PTGS2	前列腺素G/H合酶2	13	0.06
CASP9	半胱天冬酶9	12	0.02
CASP8	半胱天冬酶8	11	0.01
PPARG	过氧化物酶体增生激活受体γ	11	0.11
CCNA2	细胞周期蛋白A2	9	0.01
BAX	Bcl-2相关的X蛋白	8	0
PRKCA	蛋白激酶C	8	0.10
FASLG	Fas配体	7	0
PGR	孕激素受体	7	0
TOP2A	拓扑异构酶Ⅱα	7	0.01
SLC6A3	溶质载体家族6成员3	6	0.28
BCL2	BCL2细胞凋亡调节因子	6	0
TGFB1	转化生长因子β1	6	0
CDC25A	细胞周期蛋白25A	5	0
CHRM1	毒蕈碱型胆碱受体M1	4	0.07
CHRNA7	α7烟碱乙酰胆碱受体	4	0.03
ADRA1B	α1B-肾上腺素受体	3	0.01
ADRA1D	α1D-肾上腺素能受体	3	0
HTR2A	羟色胺2A受体	3	0.14
FASN	脂肪酸合成酶	3	0
PIK3CG	磷脂酰肌醇4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基γ	2	0
KCNH2	钾电压门控通道亚家族H成员2	2	0.07
PTGS1	前列腺素G/H合酶1	2	0
HSD11B1	11β-羟基类固醇脱氢酶1	1	0
SCN5A	钠电压门控通道α亚基5	1	0

分析。结果显示, 路路通抗肿瘤靶点的生物过程主要涉及细胞对有机环状物的反应、细胞凋亡信号通

路、造血作用、管形态发生和对雌二醇的反应等。细胞组成有脂膜筏、脂膜和膜微区等;分子功能涉及蛋白质结构域特异性结合、泛素蛋白连接酶结合、泛素样连接酶结合、支架蛋白结合、通道活性等(图 3)。通过比较发现,细胞生物过程富集的基因数较多,说明路路通可能主要通过调节生物过程发挥抗肿瘤作用。

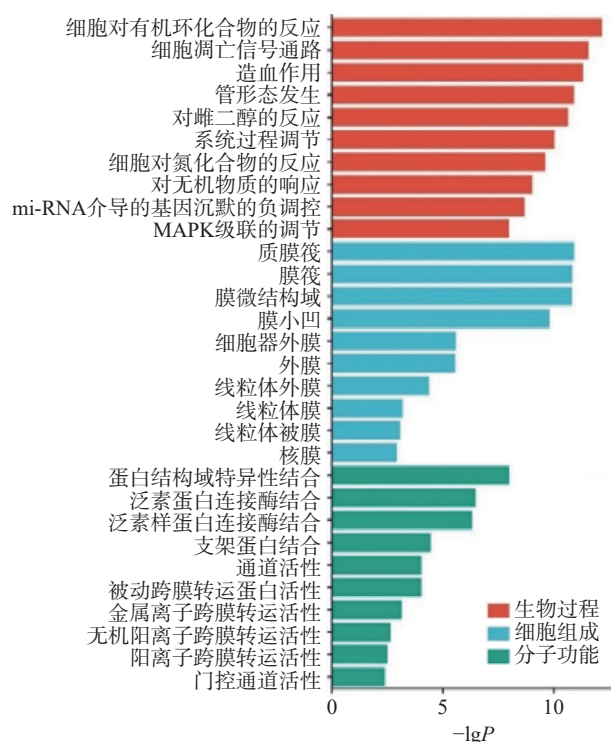


图 3 路路通抗肿瘤关键靶点的 GO 富集分析

利用“微生信”在线平台对路路通抗肿瘤靶点的 KEGG 信号通路富集分析,前 20 条可视化分析结果如图 4 所示:按照  $P$  值从小到大富集的通路主

要有癌症通路、乙型肝炎通路、铂类耐药性通路、细胞凋亡通路、PI3K-Akt 信号通路、结直肠癌通路、小细胞肺癌通路和 P53 信号通路。

采用 Cytoscape3.7.1 软件构建活性成分-靶点-通路网络,见图 5。红色节点代表 29 个治疗肿瘤的核心靶点,蓝色节点代表路路通的 6 个活性成分,绿色节点代表 20 条排名靠前的信号通路,连线代表三者之间的相互作用,节点的大小与度值呈正相关,表示节点在网络中重要性越高。从网络分析中可见,路路通抗肿瘤的主要活性成分是  $\beta$ -谷甾醇、没食子酸、针叶蛋白和桦木酮酸;核心靶点是 CASP3、CASP9、BAX、BCL2、TP53、CASP8;核心通路是癌症通路、细胞凋亡通路、小细胞肺癌、结直肠癌、PI3K-AKT 信号通路和 P53 信号通路。

## 2.5 路路通抗肿瘤活性成分与核心靶点的分子对接验证

按照表 2 度值排序前 8 位的核心靶点为 TP53、JUN、CASP3、ESR1、PTGS2、CASP9、CASP8 和 PPARG,对应的 PDB ID 分别为 4RG2、5DEW、1NMS、5KD9、5F19、3D9T、4PS1 和 5Z6S。再分别与路路通的 6 个活性成分进行分子对接,最终得到 48 组受体-配体对接结果,用“微生信”在线绘制热图(图 6),48 组受体-配体结果的对接分数均  $< -20.92$  kJ/mol,说明筛选的活性成分与核心靶点对接活性良好;对接分数  $< -29.29$  kJ/mol 的有 32 组,可知大部分活性成分和靶点具有较好的结合活性,其中,结合最好的是 PTGS2-环氧异苯乙烯,其次有 PTGS2-针叶蛋白、CASP3- $\beta$ -谷甾醇、PPARG-桦木酮酸、ESR1-针叶蛋白等。

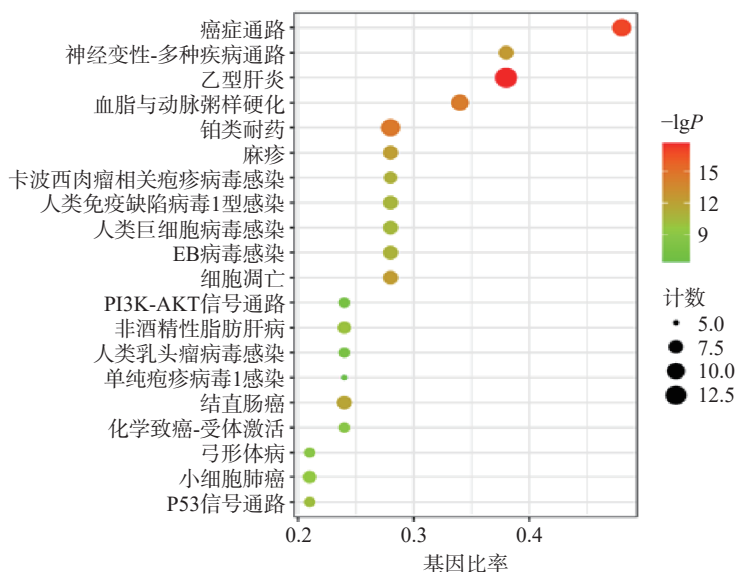


图 4 路路通抗肿瘤靶点的 KEGG 富集气泡图

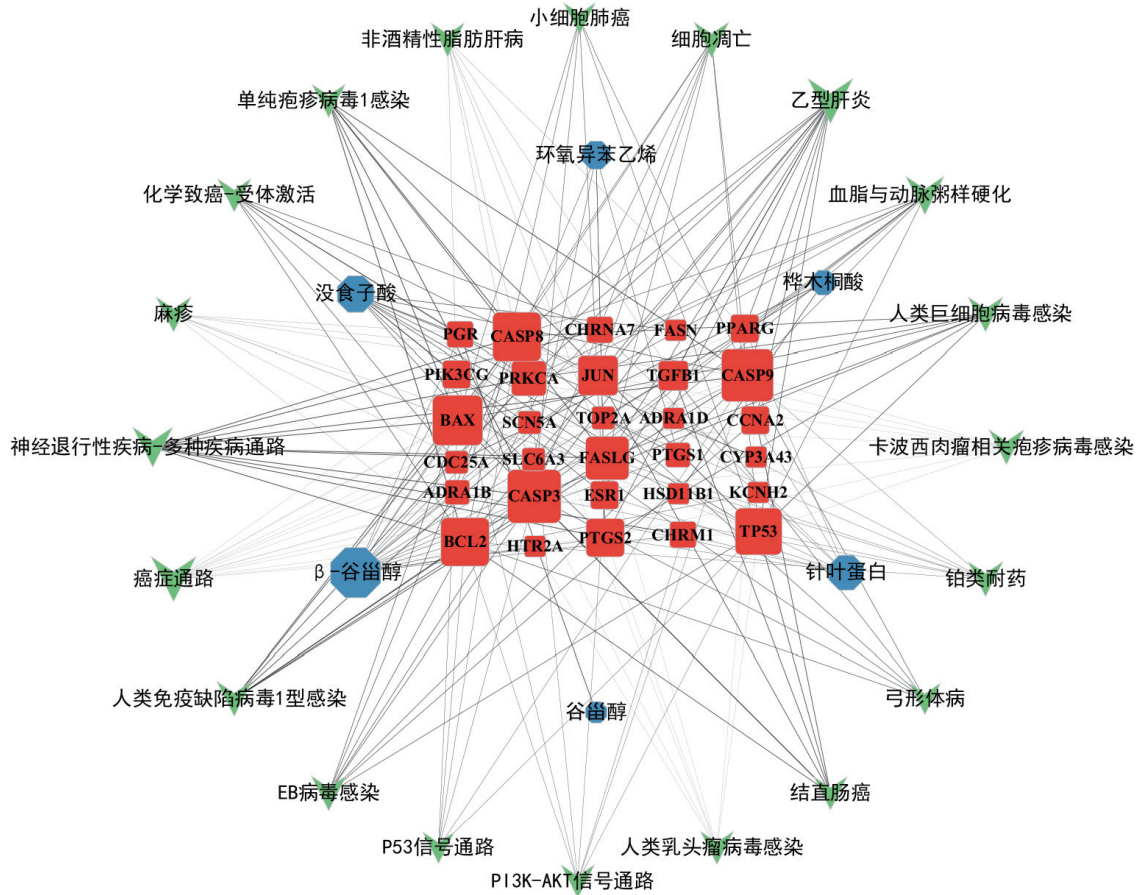


图 5 路路通抗肿瘤活性成分-靶点-信号通路网络图

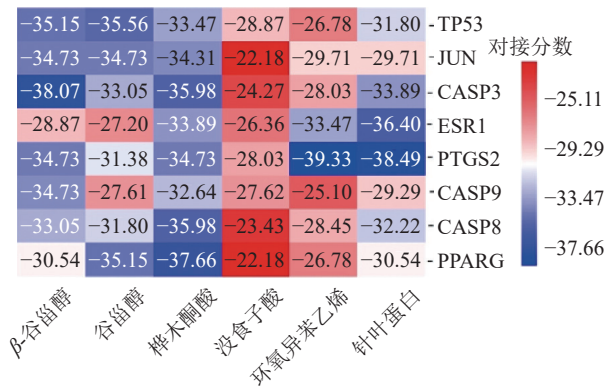


图 6 分子对接热图分析

### 3 讨论

中医药治疗肿瘤历史悠久,《黄帝内经》认为肿瘤是长期经络气血积聚、瘀滞导致邪阻络脉导致的结果,经络系统与肿瘤病证发生发展及病证治疗有着极为密切的联系<sup>[18-19]</sup>。现代医学认为肿瘤的发生和发展是多基因、多步骤的结果,中药多成分、多靶点的特点使其在肿瘤治疗方面有独特的优势。路路通果体多孔,归肝、肾经,有通行十二经之功效,为通经活络的常用中药,主要用于炎症、关节痛、脑血管病、肿瘤等的治疗。网络药理学最大的

优势在于可以运用系统生物学方法,为中药多成分、多靶点、多通路的机制研究提供有力的技术支撑,其分析理念和技术路径与中医药治疗疾病的整体观相符合。

本研究通过 TCMSP 数据库筛选路路通活性成分,根据文献报道桦木酮酸和没食子酸体外有抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡的作用,最终获得路路通的 6 个活性成分,再根据 PPI 网络拓扑属性分析筛选出核心靶点 TP53、JUN、CASP3、ESR1、PTGS2、CASP9、CASP8 和 PPARG 等,推测这些可能是路路通抗肿瘤的潜在作用靶点。CASP3 是细胞凋亡的主要执行者,诸多抗肿瘤疗法包括细胞毒性药物、放疗或免疫治疗,都能够通过激活 CASP3 导致肿瘤细胞死亡,因此, CASP3 的激活也被用作肿瘤治疗疗效的替代标志物<sup>[20]</sup>。文献报道<sup>[8]</sup>桦木酮酸激活 p53 蛋白,上调 CASP3 活性,触发线粒体凋亡通路引起胃癌 MGC-803 细胞凋亡,从而抑制肿瘤细胞增殖。桦木酮酸体外实验证实,抑制肝癌 H22 细胞的进展是通过提高 CASP3、CASP9 的活性,促进肝癌细胞凋亡。PPARG 是过氧化物酶体增殖物激活受体家族的一个亚型,研究发现其在多种肿瘤上高表达,包括脂肪肉瘤、前列腺癌及乳腺癌等<sup>[21]</sup>被



证实通过多种机制参与多种肿瘤的增殖、转移、血管生成、凋亡及免疫调节,文献报道桦木酮酸在体外细胞培养中具有高度特异的抗前列腺癌活性,推测可能和 PPARG 有关<sup>[8]</sup>。ESR1 是编码雌激素受体  $\alpha$ (ER $\alpha$ )的基因,ER $\alpha$  主要表达的组织有子宫、垂体、肝脏、下丘脑、骨骼、乳腺、子宫颈和阴道,该受体可通过多种途径与其他信号分子相互作用,如 PI3K/Akt 或 MAPK 信号通路;ESR1 突变最早报道于乳腺癌,是激素受体阳性晚期乳腺癌对芳香化酶抑制剂治疗后继发耐药的主要机制<sup>[22]</sup>,此外在胃癌中,ESR1 突变与细胞增殖、转移和侵袭有关<sup>[23]</sup>;结合文献报道<sup>[5]</sup>桦木酮酸能抑制乳腺癌 MCF-7 细胞和宫颈癌 C-33A 细胞的增殖,推测可能与 ESR1 相关。

根据生物功能富集通路结果,构建了活性成分-靶点-通路网络,推测  $\beta$ -谷甾醇、没食子酸、针叶蛋白和桦木酮酸为路路通抗肿瘤核心活性成分,可能通过 PI3K-Akt 信号通路、TP53 信号通路发挥抗肿瘤作用,可能对小细胞肺癌、结直肠癌等有治疗作用。PI3K-Akt 信号通路是促进细胞存活、增殖、抗凋亡、促血管生成、化疗耐药的重要途径,与肿瘤发生发展及侵袭转移相关,一直是肿瘤治疗及抗肿瘤药物研发的重要靶点<sup>[24-25]</sup>。P53 在人类所有肿瘤中半数以上都有错义突变,最早研究发现它是一种原癌基因,后来的研究证明野生型 P53 是一种有效的抑癌因子,P53 信号通路也是抗肿瘤药物开发中较为关键的途径<sup>[26]</sup>。

根据分子对接验证了路路通抗肿瘤活性成分与核心靶蛋白之间能够较好结合,对接最好的是 PTGS2-环氧异苯乙烯,其次有 PTGS2-针叶蛋白、PPARG-桦木酮酸、ESR1-针叶蛋白。PTGS2 是前列腺素生物合成过程中的一种关键酶,在肿瘤细胞中有明显的过表达<sup>[27]</sup>,其在早期和晚期结直肠癌组织中过度表达,预示着预后不良,抑制 PTGS2 过表达有利于减少结直肠癌风险,提示该靶点可能在结直肠发生、发展、转移中发挥作用<sup>[28]</sup>。PPARG 的激活介导多个通路抑制血管生成,其激动剂 15d-PGJ2 可减少基质金属蛋白酶-7(MMP-7)的合成,导致结直肠癌细胞发生有丝分裂 G1 期停止<sup>[29]</sup>。ESR1 通过以激素依赖性方式与 NF- $\kappa$ B 相互作用来抑制 IL-6 基因表达,而 IL-6 在早期结肠炎相关癌发生过程中是一个关键的肿瘤启动子。PPARG 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 介导的促炎反应充当肠道稳态的关键调节剂<sup>[30]</sup>。推测路路通治疗结直肠癌的物质基础是环氧异苯乙烯和针叶蛋白,可能通过调控结直肠癌

细胞的增殖及凋亡、抑制炎症反应和维持肠道稳态来抑制结直肠癌的发展。

综上所述,该研究基于网络药理学、分子对接的研究方法,对路路通治疗肿瘤的活性成分和作用机制进行分析,提示路路通主要活性成分  $\beta$ -甾醇、甾醇、桦木酮酸、没食子酸、环氧异苯乙烯和针叶蛋白,可能通过 PTGS2、CASP3、PPARG 和 ESR1 等靶点,作用于 PI3K-Akt、P53、细胞凋亡等癌症信号通路干预肿瘤,并预测了对结直肠癌作用物质基础和可能的机制,后续可以通过完整的实验来验证。

### 【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, 2020: 372.
- [2] 李春, 孙玉茹, 孙有富. 中药路路通化学成分的研究 [J]. 药学学报, 2002(04): 263-266.
- [3] 商洪杰, 王文静, 李丹毅, 等. 路路通中 1 个新的三萜类化合物 [J]. 中草药, 2014, 45(09): 1207-1210.
- [4] 杨欣欣, 张云坤, 王帅, 等. 不同产地路路通体外抗肝癌作用及谱效关系 [J]. 中成药, 2021, 43(7): 1799-1804.
- [5] 穆晓婷, 钱平, 将璐璐, 等. 路路通对乳腺癌 MCF-7 细胞和宫颈癌 C-33A 细胞增殖的影响 [J]. 实用药物与临床, 2017, 20(03): 254-257.
- [6] 张秀娟, 李宏伟, 季宇彬, 等. 桦木酮酸对肿瘤细胞 SGC-7901、HepG-2 及 S<sub>180</sub> 荷瘤小鼠肿瘤细胞的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(05): 766-770.
- [7] 张秀娟, 李国媛, 季宇彬, 等. 桦木酮酸对人肝癌细胞及对动物移植性肿瘤 H<sub>22</sub> 细胞的影响 [J]. 林产化学与工业, 2009, 29(01): 46-50.
- [8] 封若雨, 朱新宇, 邢峰丽, 等. 路路通的药理作用研究概述 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(08): 1175-1178.
- [9] 庄延双, 蔡宝昌, 张自力. 网络药理学在中药研究中的应用进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 31(1): 156-160.
- [10] 陈海彬, 周红光, 李文婷, 等. 网络药理学——中药复方作用机制研究新视角 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 2873-2876.
- [11] 但文超, 刘红旭, 何庆勇, 等. 基于网络药理学与分子对接方法探讨黄山药干预冠心病的作用机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(6): 1830-1843.
- [12] JIAO X Y, JIN X, MA Y Y, et al. A comprehensive application: Molecular docking and network pharmacology for the prediction of bioactive constituents and elucidation of mechanisms of action in component-based Chinese medicine[J]. *Comput Biol Chem*, 2021, 90: 107402.
- [13] 刘金奎, 但文超, 何庆勇, 等. 基于网络药理学的地榆升白片对白细胞减少症的作用机制研究 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(09): 1494-1501.
- [14] LI J S, ZHAO P, LI Y, et al. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufei Yishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15290.

- [15] TROTT O, OLSON A J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading[J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455-461.
- [16] HISIN KY, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [17] 李沐涵, 殷美琦, 冯靖涵, 等. 没食子酸抗肿瘤作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2011, 28(1): 109-111.
- [18] 王少墨, 王庆其. 络脉理论与肿瘤临床运用刍议 [J]. *浙江中医杂志*, 2012, 47(3): 157-159.
- [19] 王金辉, 周婷, 祝慧芳. 经络与肿瘤关系的研究进展 [J]. *江西中医药*, 2016, 47(06): 77-80.
- [20] ZHOU M, LIU X J, LI Z H, et al. Caspase-3 regulates the migration, invasion and metastasis of colon cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(4): 921-930.
- [21] YOUSEFNIA S, MOMENZADEH S, SEYED FOROOTAN F, et al. The influence of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) ligands on cancer cell tumorigenicity[J]. *Gene*, 2018, 649: 14-22.
- [22] DUSTIN D, GU G W, FUQUA S A W. ESR1 mutations in breast cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(21): 3714-3728.
- [23] UR RAHMAN M S, CAO J. Estrogen receptors in gastric cancer: Advances and perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(8): 2475-2482.
- [24] YANG Q, JIANG W, HOU P. Emerging role of PI3K/AKT in tumor-related epigenetic regulation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 112-124.
- [25] XUE C, LI G L, LU J, et al. Crosstalk between circRNAs and the PI3K/AKT signaling pathway in cancer progression[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 400.
- [26] HUANG J. Current developments of targeting the p53 signaling pathway for cancer treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 220: 107720.
- [27] HASHEMI GORADEL N, NAJAFI M, SALEHI E, et al. Cyclooxygenase-2 in cancer: A review[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5683-5699.
- [28] ZAHEDI T, HOSSEINZADEH COLAGAR A, MAHMOODZADEH H. *PTGS2* Over-Expression: A colorectal Carcinoma Initiator not an Invasive Factor[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2021, 9(4): 442-451.
- [29] VILLA A L P, PARRA R S, FEITOSA M R, et al. PPARG expression in colorectal cancer and its association with staging and clinical evolution[J]. *Acta Cir Bras*, 2020, 35(7): e202000708.
- [30] 吴亚玲, 万海栗, 邹心怡, 等. 基于网络药理学及分子对接探究六君子治疗结直肠癌的作用机制 [J]. *中医临床研究*, 2023, 15(20): 16-24.
- [收稿日期] 2024-04-18 [修回日期] 2024-10-21  
[本文编辑] 李睿旻