



基于网络药理学探讨夏枯草消瘤合剂治疗非小细胞肺癌的作用机制

胡越，殷勇，徐晓红，施柳辉，朱建勇，年华

Mechanism of Xiakucao Xiaoliu Mixture against Non-small Cell Lung Cancer by Network Pharmacology

HU Yue, YIN Yong, XU Xiaohong, SHI Liuhui, ZHU Jianyong, NIAN Hua

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202302020>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

纳武利尤单抗治疗非小细胞肺癌有效性及安全性的Meta分析

Efficacy and safety of nivolumab in the treatment of non-small cell lung cancer: a meta-analysis

药学实践与服务. 2024, 42(10): 451–456 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202310044

帕博利珠单抗与铂类化疗方案在晚期非小细胞肺癌一线治疗中的药物经济学评价

Pharmacoeconomic evaluation of pembrolizumab versus platinum chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer

药学实践与服务. 2024, 42(8): 334–340 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202303023

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

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

巴戟天丸组方对A β 损伤成骨细胞的作用及基于网络药理学的机制研究

The roles of Bajitianwan formula on A β -injured osteoblasts and the mechanism based on network pharmacology

药学实践与服务. 2024, 42(7): 285–290, 296 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202305011

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



关注微信公众号，获得更多资讯信息

·论著·

基于网络药理学探讨夏枯草消瘤合剂治疗非小细胞肺癌的作用机制

胡 越¹,殷 勇²,徐晓红¹,施柳辉²,朱建勇¹,年 华¹(1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科, 上海 200437; 2. 民航上海医院, 上海 200336)

[摘要] 目的 探讨夏枯草消瘤合剂治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的作用机制。方法 通过TCMSP、BATMAN-TCM平台结合文献挖掘,筛选夏枯草消瘤合剂的活性成分,预测其作用靶点,运用GeneCards、OMIM、PharmGKB、TTD和Drugbank数据库筛选NSCLC疾病靶点,结合夏枯草消瘤合剂抗Lewis肺癌小鼠的差异基因,获得交集靶点。运用Cytoscape软件构建中药-活性成分-核心靶点网络图;利用STRING数据库构建交集靶点PPI网络图;运用Metascape数据库进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析;预测夏枯草消瘤合剂抗NSCLC的关键靶点和关键活性成分,通过Schrodinger软件进行分子对接验证。结果 得到夏枯草消瘤合剂治疗NSCLC的32个活性成分和24个交集靶点。发现ESR1、MAPK1等11个核心靶点,其作用机制可能与介导细胞衰老、受体激活、催乳素信号通路等30条信号通路有关。结论 夏枯草消瘤合剂的多个活性成分,作用于多靶点和多个信号通路,调节复杂的生物过程,通过调控ESR1治疗NSCLC,并可能对提高女性患者的生存率和预后做出更大贡献。

[关键词] 夏枯草消瘤合剂;非小细胞肺癌;网络药理学;作用机制

[文章编号] 2097-2024(2025)12-0001-08

[DOI] [10.12206/j.issn.2097-2024.202302020](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202302020)

Mechanism of Xiakucao Xiaoliu Mixture against Non-small Cell Lung Cancer by Network Pharmacology

HU Yue¹, YIN Yong², XU Xiaohong¹, SHI Liuhui², ZHU Jianyong¹, NIAN Hua¹(1. Department of Pharmacy, Yueyang Hospital of Integrative Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 2. Minhang Shanghai Hospital, Shanghai 200336, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of Xiakucao Xiaoliu Mixture against non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** The effective components of Xiakucao Xiaoliu Mixture were screened by TCMSP, BATMAN-TCM database and literature reviews. The targets of effective components were predicted. NSCLC related targets were collected by GeneCards, OMIM, PharmGKB, TTD and Drugbank, combined with the differential genes of Xiakucao Xiaoliu Mixture against Lewis lung cancer mice. The intersection targets of Xiakucao Xiaoliu Mixture against NSCLC were obtained. Cytoscape software was used to construct the network diagram of traditional Chinese medicine-active ingredients-core targets. STRING database was used to construct PPI network diagram. GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis of the intersection targets were performed by Metascape database to predict the key targets and active components of Xiakucao Xiaoliu Mixture against NSCLC, and Schrodinger software was used to perform molecular docking verification. **Results** The 32 active components and 24 intersection targets of Xiakucao Xiaoliu Mixture against NSCLC were obtained. 11 core targets such as ESR1, MAPK1 were found. The mechanism of action may be related to 30 signaling pathways such as cellular senescence, receptor activation, prolactin signaling pathway. **Conclusion** The active components of Xiakucao Xiaoliu Mixture act on multiple targets and signaling pathways to regulate complex biological processes. By regulating ESR1 against NSCLC, it may make a greater contribution to improve the survival rate and prognosis of female patients.

[Key words] Xiakucao Xiaoliu Mixture; non-small cell lung cancer; network pharmacology; mechanism of action

[基金项目] 上海市科学技术委员会(23015821100、23Y31920300);上海市卫生健康委员会科研项目(202340074);国家中医药管理局高水平中医药重点学科(中西医结合临床 zyyzdk-2023065);2025年度药膳专项科研基金项目(面上项目 2025-ZYYS-05)

[作者简介] 胡 越,硕士研究生,研究方向:中药药效物质基础及机制研究,Email:1784270797@qq.com

[通信作者] 朱建勇,博士,副主任药师,研究方向:中药药效物质基础和院内制剂开发,Email:jyzhu@foxmail.com

肺癌又称原发性支气管肺癌,是全球致死率最高的恶性肿瘤^[1],其中以非小细胞肺癌(NSCLC)最为常见,约占全部肺癌的 85%^[2]。外科手术是局部治疗早期 NSCLC 的优选方法,对于肿瘤不可切除的患者,治疗方案主要以根治性同步放化疗为主^[2],即使运用各种治疗方法,患者 5 年生存率仍低于 21%^[3]。长期以来,中药在治疗 NSCLC 中发挥重要作用,不仅能抑制肿瘤血管的形成,促进肿瘤细胞的凋亡^[4],中西医结合还起到减毒增效,增强机体免疫力的作用,同时,提高患者的生活质量,延长患者的生存时间^[5]。

夏枯草消瘤合剂源于著名中医肿瘤学专家钱伯文教授的经验方,是上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院的特色院内制剂。该方由夏枯草、生地黄、牡蛎、煅牡蛎、莪术、麸炒白术、麸炒苍术 7 味药组成,具有化痰、散结、解毒功效。方中君药夏枯草、牡蛎、煅牡蛎化痰软坚、散结为主;臣药莪术活血化瘀,行气止痛,且辅君药散结消瘤;臣药生地黄滋阴清热,养血润燥,有清热解毒之功,也配合君药加强清热散结之效,亦防止患者因化瘀软坚而产生过多的燥热之象。脾胃为后天之本,是气血生化之源,其佐药炒白术健脾益气,炒苍术燥湿健脾助运,共建补养气血之功。夏枯草消瘤合剂临床应用 30 余年,对肺癌治疗效果显著,联合化疗治疗中晚期 NSCLC 患者,能明显改善患者的临床症状,提高其生存质量,减轻化疗的毒副作用^[6]。

虽然夏枯草消瘤合剂临床疗效确切,但目前其抗 NSCLC 的作用机制尚不明确。本课题组前期应用全基因表达谱芯片技术,获得夏枯草消瘤合剂抗 Lewis 肺癌小鼠的差异表达基因,以分析其抗 NSCLC 的分子效应。本研究拟用网络药理学方法,结合前期全基因表达谱芯片技术,进一步全面分析药物-疾病-靶点之间的关系,探索夏枯草消瘤合剂治疗 NSCLC 的作用机制,以期为后续实验研究和临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 夏枯草消瘤合剂活性成分的筛选

利用中药系统药理学分析平台(TCMSP)和中药分子机制的生物信息学分析工具(BATMAN-TCM),检索夏枯草、生地黄、莪术、苍术、白术、牡蛎,设置药物口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18 。结合文献挖掘,得到夏枯草消瘤合剂的活性成分。

1.2 夏枯草消瘤合剂活性成分靶点的筛选

将活性成分导入 Pubchem 数据库,获得 Canonical

SMILES 结构后,导入 Swiss Target Prediction 在线软件中,物种选择 Homo sapiens,通过通用蛋白质数据库(UniProt),将检索得到的所有靶点校正为其标准名称。

1.3 NSCLC 疾病靶点的筛选

以“Non-small cell lung cancer”为关键词,检索人类基因数据库(GeneCards)、人类孟德尔遗传数据库(OMIM)、遗传药理学与药物基因组学数据库(PharmGKB)、药物靶标数据库(TTD)和 Drugbank 数据库,获得 NSCLC 发病过程已知的靶点。

1.4 夏枯草消瘤合剂抗 NSCLC 靶点的筛选

将药物靶点、疾病靶点与课题组前期应用全基因表达谱芯片技术获得的夏枯草消瘤合剂抗 Lewis 肺癌小鼠的差异表达基因,导入 Venny 2.1.0 软件,得到夏枯草消瘤合剂抗 NSCLC 的交集靶点。

1.5 蛋白质互作网络构建和核心靶点获取

交集靶点导入蛋白质相互作用平台(String),设置物种为 Homo sapiens,置信度为 0.4,生成蛋白质-蛋白质相互作用网络(PPI)。用 Cytoscape 3.9.1 将 PPI 网络可视化,根据度值(Degree)排名,筛选核心靶点。

1.6 富集分析

运用 Metascape 数据库,设置物种为 H. sapiens, $P\text{-value} < 0.01$, 对交集靶点进行 GO 分析与 KEGG 分析。运用 Hiplot 在线平台,对前 15 个条目进行可视化分析。

1.7 分子对接

运用 Schrodinger 软件,对关键靶点和关键成分,进行分子对接模拟验证,采用结合分数佐证网络药理学的研究结果。从 PubChem 数据库下载活性成分的 SDF 文件, PDB 数据库筛选关键靶点的 PDB 文件,筛选条件:①来源于人;②构象分辨率 $\leq 2.5 \text{ \AA}$;③构象的序列要尽量完整,结构复合体中有小分子配体;④pH 值接近人体正常生理范围。

2 结果

2.1 夏枯草消瘤合剂活性成分的筛选

得到夏枯草消瘤合剂活性成分 40 个,见表 1。

2.2 夏枯草消瘤合剂抗 NSCLC 作用靶点的预测

运用 Swiss Target Prediction 得到夏枯草消瘤合剂药物靶点 476 个;检索 GeneCards、OMIM、pharmgkb、TTD 和 Drugbank 数据库,分别获得 NSCLC 疾病靶点 5 593、1 474、135、101 和 54 个,去重后得到 6 854 个;课题组前期研究得到夏枯草消瘤合剂抗 Lewis 肺癌小鼠差异基因 1 300 个

表1 夏枯草消瘤合剂中活性化合物信息

序号	化合物编码	化学成分	药材归属
1	MOL000020	12-千里光酰基-8-反式白术三醇	白术
2	MOL000021	14-乙酰基各里光酰基-8-反式白术三醇	白术
3	MOL000022	14-乙酰基-12-千里光酰基-8-顺式折术三醇	白术
4	MOL000028	α -香树脂醇	白术
5	MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-二甲基-17-[(2R,5S)-5-异丙基辛烷-2-基]-1H-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十二氢环戊[a]菲-3-醇	白术
6	MOL000049	3 β -乙酰氧基苍术酮	白术
7	MOL000072	8 β -乙氧基苍术内酯 III	白术
8	MOL000178	苍术内酯 III	白术
9	MOL000414	咖啡酸	白术、夏枯草
10	MOL000085	β -谷甾醇	苍术
11	MOL000088	谷甾醇 3-O-葡萄糖昔	苍术
12	MOL000092	β -胡萝卜苷	苍术
13	MOL000094	胡萝卜苷	苍术
14	MOL000163	苍术素	苍术
15	MOL000173	汉黄芩素	苍术
16	MOL000179	2-羟基异丙氧基丙基-3-羟基-7-异戊烯基-2,3-二氢苯并呋喃-5-羧酸	苍术
17	MOL000184	NSC63551型	苍术
18	MOL000186	豆甾醇 3-O- β -D-吡喃葡萄糖昔	苍术
19	MOL000188	3 β -乙酰氧基苍术酮	苍术
20	MOL000296	常春藤皂苷元	莪术
21	MOL000906	温金素	莪术
22	MOL000915	(1S,10S),(4S,5S)-吉马酮-1(10),4-二环氧	莪术
23	MOL000940	双去氧基姜黄素	莪术
24	MOL001807	丁香酸	生地黄
25	MOL002819	梓醇	生地黄
26	MOL012254	菜油甾醇	生地黄
27	MOL000511	熊果酸	夏枯草
28	MOL000006	木犀草素	夏枯草
29	MOL000098	槲皮素	夏枯草
30	MOL000358	β -谷甾醇	夏枯草
31	MOL000415	芦丁	夏枯草
32	MOL000422	山奈酚	夏枯草
33	MOL000449	豆甾醇	夏枯草
34	MOL000737	桑黄素	夏枯草
35	MOL004355	菠甾醇	夏枯草
36	MOL004798	飞燕草素	夏枯草
37	MOL006767	韧黄芩素I	夏枯草
38	MOL006772	豆甾醇葡萄糖昔	夏枯草
39	MOL006774	豆甾-7-烯-3-醇	夏枯草
40	MOL011865	迷迭香酸	夏枯草

($P<0.05$)^[7], 得到交集靶点 24 个(图 1)。

2.3 活性成分-核心靶点网络构建与分析

除与上述靶点无关的 8 个活性成分, 将 24 个交集靶点映射到 32 个活性成分上, 运用 Cytoscape 3.9.1 软件, 构建中药-活性成分-核心靶点网络(图 2),

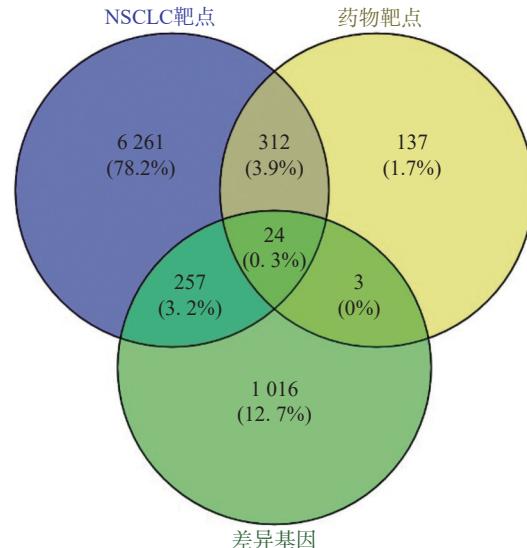


图 1 夏枯草消瘤合剂抗 NSCLC 交集靶点韦恩图

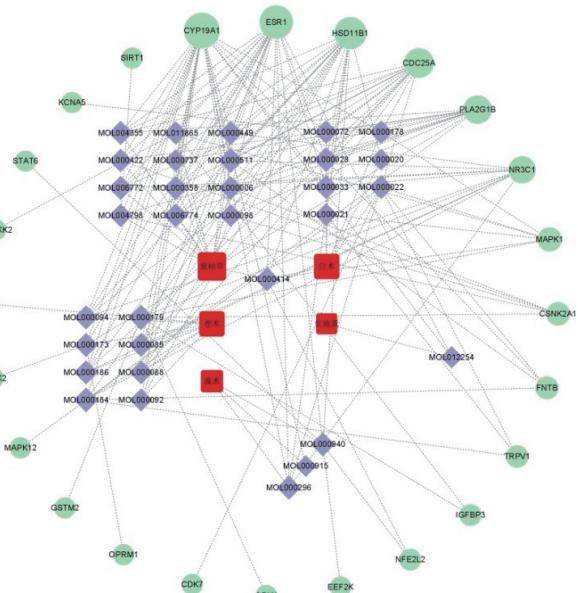


图 2 中药-活性成分-核心靶点网络

注: 红色四边形节点代表中药, 紫色菱形节点代表活性成分, 绿色圆形节点代表交集靶点。

筛选 Degree 值 ≥ 6 的节点, 得到 18 个核心活性成分, 见表 2。

2.4 构建共有靶点的 PPI 网络

将 STRING 得到的蛋白互作结果导入 Cytoscape 3.9.1 进行可视化, 生成具有 22 个节点, 72 条边的 PPI 网络, 见图 3。筛选 Degree 值 ≥ 6 的蛋白, 排名前 11 的分别为 ESR1、MAPK1、NR3C1、SIRT1、CYP19A1、NTRK2、CDC25A、CDK7、NFE2L2、OPRM16、TRPV1, 推测这些靶点可能是夏枯草消瘤合剂治疗 NSCLC 的核心靶点(表 3)。

2.5 GO 功能富集分析

GO 分析获得显著富集的条目 217 个($P<0.01$),

表2 夏枯草消瘤合剂核心活性成分拓扑学性质

化合物编码	英文名称	中文名称	度(Degree)	介数(Betweenness)
MOL000179	2-Hydroxyisoxypropyl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic	2-羟基异丙基-3-羟基-7-异戊烯-2,3-二氢苯并呋喃-5-羧酸	8	0.123602499
MOL000184	NSC63551	NSC63551型	7	0.049846195
MOL000028	α -Amyrin	α -香树脂醇	7	0.034405562
MOL000511	Ursolic Acid	熊果酸	7	0.026032669
MOL000940	bisdemethoxycurcumin	双去甲氧基姜黄素	6	0.083742898
MOL000022	14-acetyl-12-senecioyl-2E,8Z,10E-atractylentriol	14-乙酰基-12-千里光酰基-8-顺式折术三醇	6	0.07440788
MOL000173	wogonin	汉黄芩素	6	0.07214153
MOL000414	Caffeic acid	咖啡酸	6	0.04624325
MOL000296	hederagenin	常春藤皂苷元	6	0.02633623
MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl]octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	表胆甾醇	6	0.019735459
MOL000085	beta-dauosterol_qt	β -胡萝卜甙	6	0.01238018
MOL000094	dauosterol_qt	胡萝卜甙	6	0.01238018
MOL000186	Stigmasterol 3-O-beta-D-glucopyranoside_qt	豆甾醇3-O- β -D-吡喃葡萄糖	6	0.01238018
MOL000358	beta-sitosterol	β -谷甾醇	6	0.010423146
MOL000449	Stigmasterol	豆甾醇	6	0.010423146
MOL006772	poriferasterol monoglucoside_qt	豆甾醇葡萄糖甙	6	0.010423146
MOL004355	Spinasterol	菠菜甾醇	6	0.009213947
MOL006774	stigmast-7-enol	姜甾醇	6	0.009213947

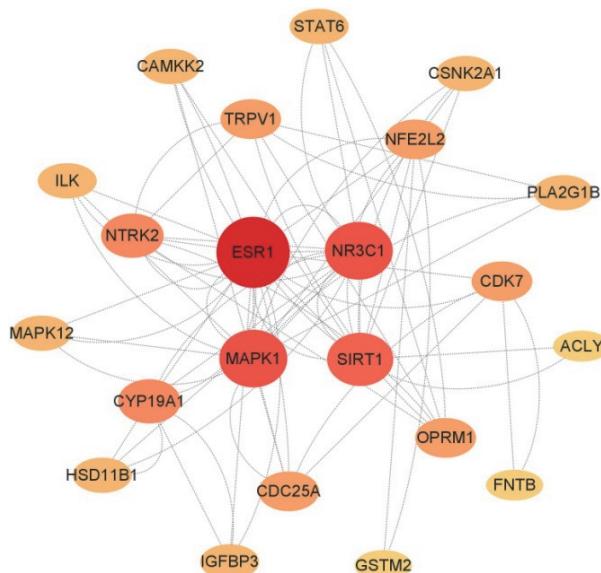


图3 夏枯草消瘤合剂抗NSCLC的PPI网络

注：节点表示靶蛋白，边表示蛋白间的相互关联。

其中生物过程(BP)180个，主要涉及细胞对有机氮化合物的反应、对活性氧的反应、对生长因子的响应、对肿瘤坏死因子的反应等；分子功能(MF)25个，主要涉及蛋白激酶活性、磷酸转移酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性等；细胞组成(CC)12个，主要涉及树突棘、神经元棘、转录调节复合物、膜筏等。每个种类的前15个条目可视化分析详见图4。

表3 夏枯草消瘤合剂抗NSCLC核心靶点

靶点	蛋白名称	度(Degree)	介数(Betweenness)
ESR1	estrogen receptor 1	20	0.455249
NR3C1	nuclear receptor subfamily 3 group C member 1	14	0.214943
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1	14	0.196213
SIRT1	sirtuin 1	12	0.202834
NTRK2	neurotrophic receptor tyrosine kinase 2	8	0.123832
CYP19A1	cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1	8	0.023016
CDK7	cyclin dependent kinase 7	6	0.107302
NFE2L2	nuclear factor, erythroid 2 like 2	6	0.095238
CDC25A	cell division cycle 25A	6	0.038095
TRPV1	transient receptor potential cation channel subfamily V member 1	6	0.014728
OPRM1	opioid receptor mu 1	6	0.009524

2.6 KEGG 通路富集分析

KEGG分析得到30条信号通路($P<0.01$)，前15个信号通路结果详见图5。按 P 值从小到大富集的通路是细胞衰老、受体激活、催乳素信号通路、活性氧、PD-L1在肿瘤中的表达与PD-1检查点通路、Th1和Th2细胞分化、癌症通路、内分泌阻力、孕激素介导卵母细胞成熟、Th17细胞分化、神经营养素信号通路、生长激素的合成、分泌和作用、AMPK信号通路、FoxO信号通路、雌激素信号通路。

2.7 构建活性成分-靶点-通路图

对前15个信号通路构建活性成分-靶点-信号

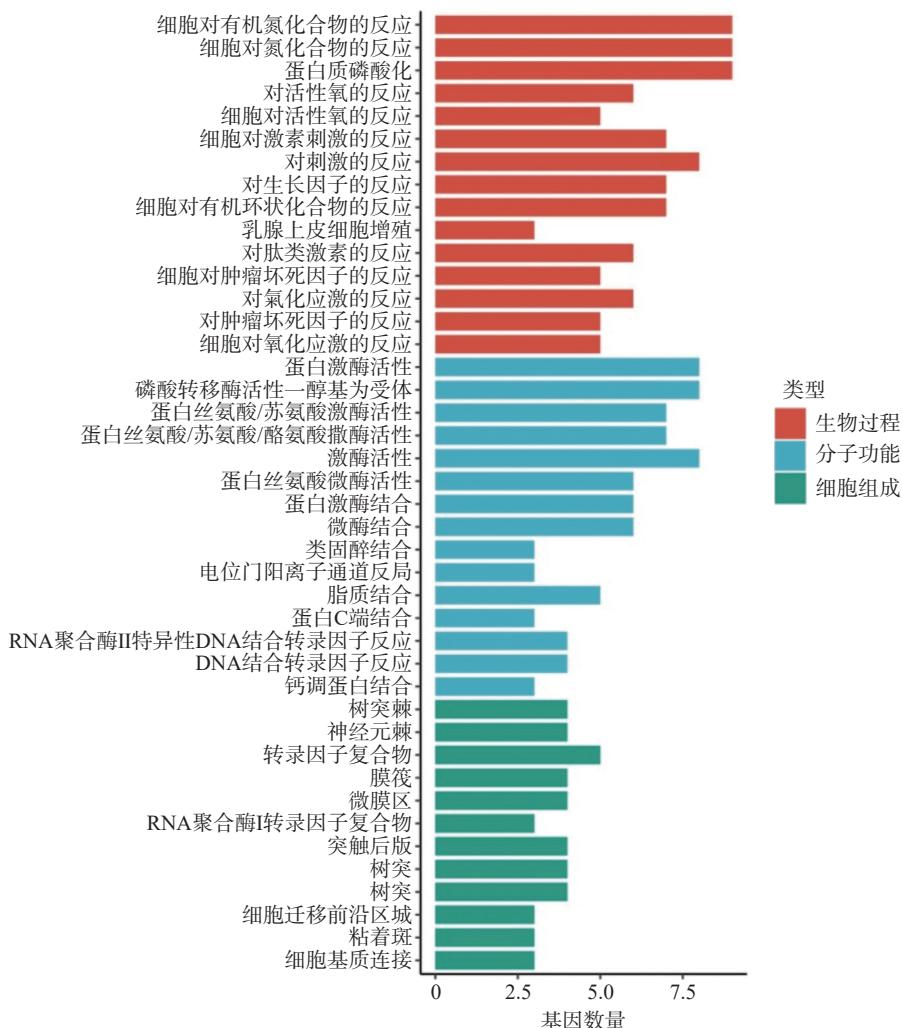


图4 夏枯草消瘤合剂抗NSCLC靶点的GO功能分析

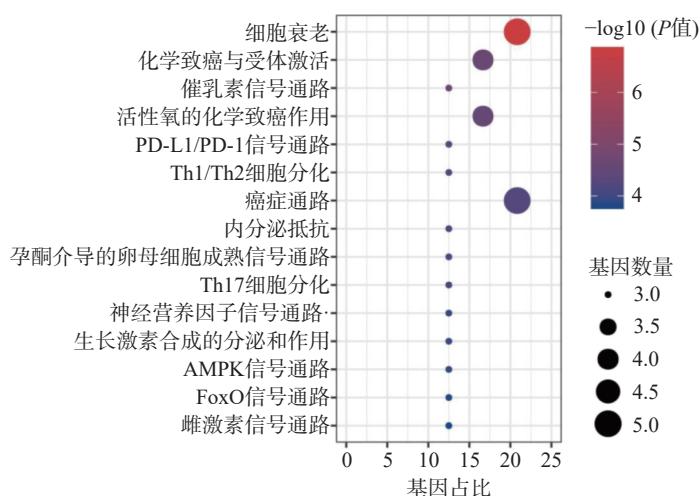


图5 夏枯草消瘤合剂抗NSCLC核心靶点的KEGG通路富集分析

注：富集程度代表基因比率，气泡大小代表基因数量，气泡颜色代表P值大小。

通络网络，全面阐述夏枯草消瘤合剂抗NSCLC的作用机制(图6)。得到排名前5的靶点是ESR1、MAPK1、CDC25A、MAPK12及CSNK2A1(表4)，排名前5的活性成分是迷迭香酸、双去甲氧基姜黄

素、2-羟基异丙基-3-羟基-7-异戊烯-2,3-二氢苯并呋喃-5-羧酸、汉黄芩素、咖啡酸(表5)，表明以上靶点及活性成分可能是夏枯草消瘤合剂治疗NSCLC的关键靶点和成分。

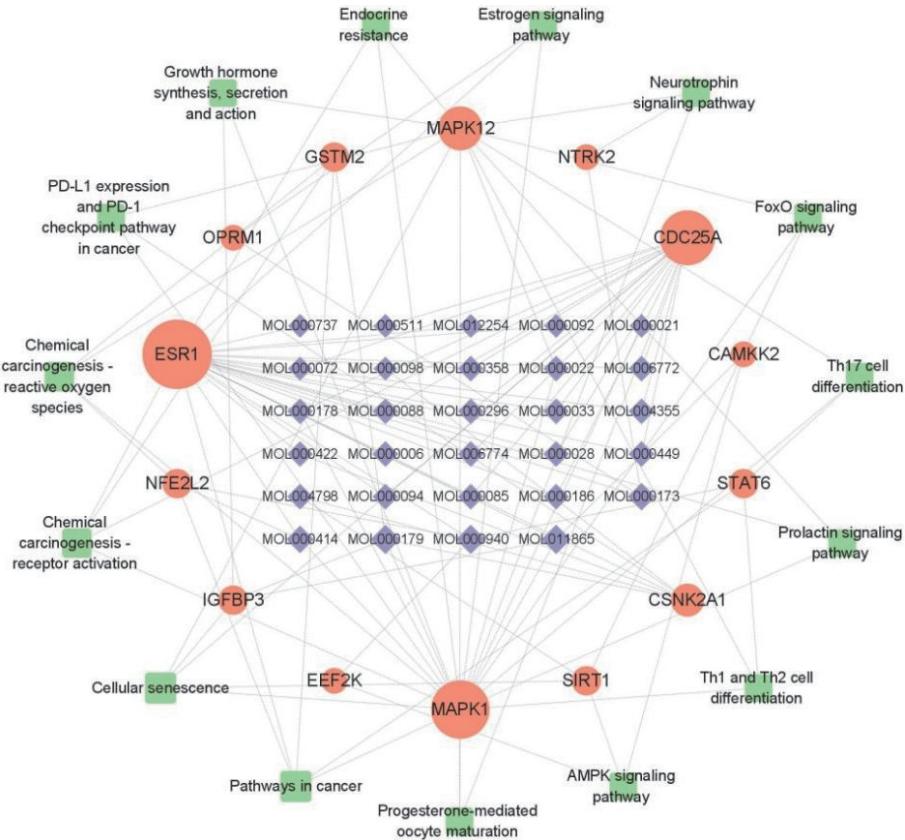


图6 夏枯草消瘤合剂抗NSCLC活性成分-靶点-信号通路网络

注：菱形节点代表活性成分，圆形节点代表潜在靶点，正方形节点代表信号通路。

表4 夏枯草消瘤合剂关键靶点拓扑学性质

靶点	蛋白名称	度 (Degree)	介数 (Betweenness)
ESR1	estrogen receptor 1	26	0.468703227
MAPK1	mitogen-activated protein kinase 1	20	0.29467398
CDC25A	cell division cycle 25A	18	0.183539124
MAPK12	mitogen-activated protein kinase 12	12	0.073773406
CSNK2A1	casein kinase II subunit alpha	6	0.067826838

2.8 分子对接

关键靶点与成分的分子对接结果见表6。采用对接分数评价成份与靶点之间的结合能力。结果表明，除汉黄芩素与CDC25A结合能力较低之外，其他成分与靶点均能较好的结合。其中，迷迭香酸与ESR1的结合能力最强，对接分为-10.1，对接细节见图7。

表5 夏枯草消瘤合剂关键活性成分拓扑学性质

化合物编码	英文名称	中文名称	度 (Degree)	介数 (Betweenness)
MOL011865	Rosmarinic acid	迷迭香酸	4	0.064650047
MOL000940	bisdemethoxycurcumin	双去甲氧基姜黄素	4	0.052707753
MOL000179	2-Hydroxyisooxypropyl-3-hydroxy-7-isopentene-2,3-dihydrobenzofuran-5-carboxylic	2-羟基异丙基-3-羟基-7-异戊烯-2,3-二氢苯并呋喃-5-羧酸	4	0.025346568
MOL000173	wogonin	汉黄芩素	3	0.029625816
MOL000414	Caffeic acid	咖啡酸	3	0.021102257

表6 对接分数表

	ESR1	MAPK1	CDC25A	MAPK12	CSNK2A1
MOL011865	-10.100	-6.346	-5.091	-7.244	-8.156
MOL000940	-8.271	-6.220	-5.222	-6.149	-8.414
MOL000179	-7.873	-6.091	-5.669	-6.161	-7.301
MOL000173	-7.853	-6.770	-4.137	-6.574	-8.330
MOL000414	-7.137	-6.572	-5.950	-6.358	-7.041

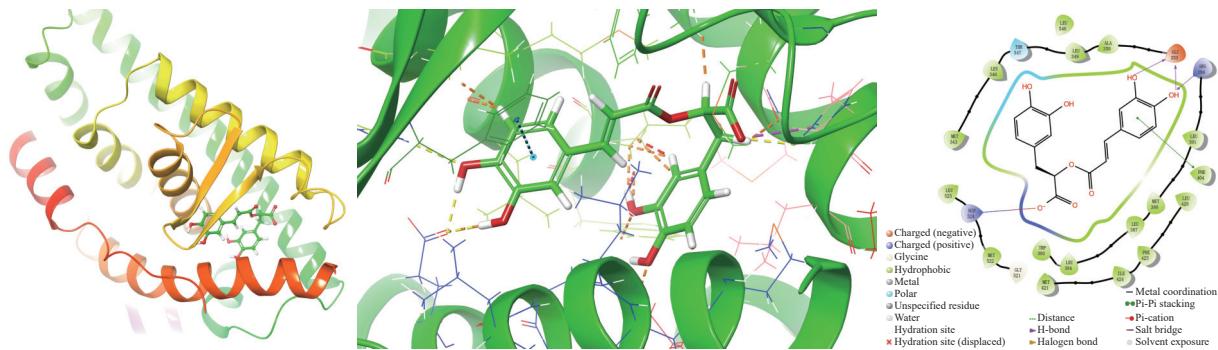


图 7 迷迭香酸与 ESR1 蛋白结合示意图

3 讨论

本文通过网络药理学方法全面研究夏枯草消瘤合剂抗 NSCLC 的活性成分及其作用靶点, 重点分析核心靶点及其富集的生物学过程和信号通路。筛选出夏枯草消瘤合剂抗 NSCLC 的核心活性成分有 18 种。其中, 熊果酸、双去甲氧基姜黄素、汉黄芩素、咖啡酸、常春藤皂苷元、胡萝卜甙、 β -谷甾醇对 NSCLC 均具有抗肿瘤活性^[8-14]。豆甾醇对肝癌、胆管癌、胃癌、皮肤癌等具有显著的抗肿瘤作用^[15]。

通过 PPI 网络发现夏枯草消瘤合剂抗 NSCLC 的核心靶点为 ESR1、MAPK1 等。ESR1 能编码雌激素受体(ER)中的 ER α 亚型, 在 NSCLC 中 ER α 蛋白多在细胞质和细胞膜上表达, 与肺癌的不良预后密切相关^[16]。ER α 通过抑制上皮-间充质转化过程从而抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭, 同时通过调节抗凋亡和促凋亡蛋白的表达, 诱导 NSCLC 细胞凋亡^[17]。丝裂原活化蛋白激酶 1(MAPK1)又称为细胞外信号调节激酶 2(ERK2)。ERK2 是 ERK 亚族中的一种, ERK 则是 MAPK 信号通路中经典的信号通路之一。MAPK 信号通路常与 NSCLC 的发生、发展、侵袭和转移过程与密切相关^[18]。NSCLC 细胞中存在 KRAS 突变, 通过依赖 ERK 活性, 上调 PD-L1, 从而诱导 CD3+T 细胞凋亡^[19]。

GO 分析结果提示, 夏枯草消瘤合剂治疗 NSCLC 的主要生物过程, 涉及细胞增殖与凋亡、磷酸化与去磷酸化、信号传导等。KEGG 分析发现, 夏枯草消瘤合剂抗 NSCLC 的信号通路包括细胞衰老、受体激活、催乳素信号通路等。细胞衰老是一种不可逆的细胞停滞状态, 可由端粒功能障碍、癌基因激活、DNA 损伤^[20]、辐射和氧化应激^[21]等多种因素触发, 在肿瘤抑制、胚胎发育、机体衰老等方面发挥重要作用。然而绝大多数肿瘤细胞都能逃脱细胞衰老的状态, 实现细胞增殖。随着细胞衰

老途径的发现, 重新诱导肿瘤细胞衰老成为肿瘤治疗的新兴策略^[22]。有研究^[23-24]发现, NSCLC 患者的血清催乳素(PRL)水平显著高于健康人群, 且血清 PRL 高的患者生存率较低。PRL 是一种多肽激素, 通过催乳素受体(PRLR)参与生长发育、渗透调节、内分泌代谢以及免疫调节等多种生物学功能。PRLR 分为长亚型和几种短亚型^[25], PRL 通过长亚型能激活 JAK2/STAT、Src 激酶、PI3K/AKT、MAPK 通路; 通过短亚型能激活 MAPK 和 PI3K 通路发挥作用。PRL 能通过 JAK2/STAT3 信号通路调控 NSCLC 细胞增殖^[23]。研究发现熊果酸纳米颗粒对于体外 A549 细胞, 能降低 STAT-3 的活性^[26]; 汉黄芩素可能通过 JAK/STAT 信号通路, 抑制肺癌 A549 细胞的增殖及迁移^[27]。熊果酸和汉黄芩素也是本研究发现的夏枯草消瘤合剂抗 NSCLC 的核心活性成分之一, 一定程度上证明夏枯草消瘤合剂可能通过催乳素信号通路发挥作用, 为 NSCLC 治疗药物的开发带来新的思路。

众所周知, 吸烟是肺癌的主要危险因素, 由于男性吸烟人数众多, 因此肺癌常以男性多见。但多项研究显示, 吸烟女性较吸烟男性, 患肺癌的风险更高^[28]。此外, 高达 53% 的女性患者从不吸烟, 而男性仅有 15%, 说明除了吸烟, 还有其他因素影响女性 NSCLC 的发生^[29]。根据激素情况分析发现, 绝经前女性较男性以及绝经后女性更易被诊断为晚期肺癌, 且预后更差^[29], 表明肺癌的发生可能与性激素有关。而本研究发现, 夏枯草消瘤合剂抗 NSCLC 排名第一的核心靶点为 ESR1, ESR1 能调控 ER, ER 是重要的性激素受体。同时, 本课题组前期研究夏枯草消瘤合剂在大鼠体内的药代动力学发现, 咖啡酸、迷迭香酸、丁香酸及白术内酯 III 4 种活性成分, 在代谢方面存在不同程度的性别差异。如咖啡酸, 雌性大鼠的 AUC 为雄性的 2 倍, 雌性较雄性 T_{max}(峰浓度时间)延长 30 min; 白术内酯 III, 雌性大鼠的 AUC 和 CLz/F 为雄性的 10 倍, 雌

性大鼠的MRT、 $T_{1/2}$ 和 C_{max} 是雄性的4倍^[30]。提示药物在雌性大鼠体内可能更容易出现蓄积。因此,有理由推测,夏枯草消瘤合剂通过调控ESR1发挥抗NSCLC的作用,且相较男性,其在女性体内可能作用时间更长、药物浓度更高,起到更好的治疗效果。

综上所述,本研究以网络药理学方法分析夏枯草消瘤合剂治疗非小细胞肺癌的作用机制,发现夏枯草消瘤合剂可能通过迷迭香酸、双去甲氧基姜黄素、汉黄芩素、咖啡酸等多种活性成分,作用多个疾病靶点,我们猜想夏枯草消瘤合剂可能通过调控ESR1治疗NSCLC,并可能对提高女性患者的生存率和预后做出更大贡献。

【参考文献】

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(6): 591-621.
- [3] LU T, YANG X D, HUANG Y W, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 943-953.
- [4] 谢雅革, 沈克平, 卢艳琳. 中医药治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2846-2851.
- [5] 狄冠麟, 朱振刚, 郑延龙. 中西医结合治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究进展[J]. 癌症进展, 2021, 19(12): 1202-1206.
- [6] 贺天临, 谢国群, 陈洁, 等. 夏枯草消瘤合剂联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌30例[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(5): 29-32.
- [7] 戴媛媛. 夏枯草消瘤合剂体内药代动力学研究及其对非小细胞肺癌基因表达谱的影响[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [8] KANG D Y, SP N, LEE J M, et al. Antitumor effects of ursolic acid through mediating the inhibition of STAT3/PD-L1 signaling in non-small cell lung cancer cells[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(3): 297.
- [9] XIANG M, JIANG H G, SHU Y, et al. Bisdemethoxycurcumin enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to icotinib via dual induction of autophagy and apoptosis[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(9): 1536-1550.
- [10] ZHAO Z X, LIU B J, SUN J, et al. *Scutellaria* flavonoids effectively inhibit the malignant phenotypes of non-small cell lung cancer in an Id1-dependent manner[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(7): 1500-1513.
- [11] MIN J, SHEN H, XI W, et al. Synergistic anticancer activity of combined use of caffeic acid with paclitaxel enhances apoptosis of non-small-cell lung cancer H1299 cells *in vivo* and *in vitro*[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(4): 1433-1442.
- [12] ZENG J, HUANG T, XUE M, et al. Current knowledge and development of hederagenin as a promising medicinal agent: a comprehensive review[J]. *RSC Adv*, 2018, 8(43): 24188-24202.
- [13] RAJAVEL T, PRIYA G B, SURYANARAYANAN V, et al. Daucosterol disturbs redox homeostasis and elicits oxidative-stress mediated apoptosis in A549 cells via targeting thioredoxin reductase by a p53 dependent mechanism[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 112-123.
- [14] RAJAVEL T, PACKIYARAJ P, SURYANARAYANAN V, et al. β -Sitosterol targets Trx/Trx1 reductase to induce apoptosis in A549 cells via ROS mediated mitochondrial dysregulation and p53 activation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2071.
- [15] 汪帅, 孙宇, 李春梅, 等. 豆甾醇的研究进展概述[J]. *中国药业*, 2019, 28(23): 96-98.
- [16] 信波, 庞海林, 申炜炜, 等. 雌二醇对非小细胞肺癌A549细胞迁移及侵袭能力的影响[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(8): 945-950.
- [17] GAO X J, CAI Y, WANG Z, et al. Estrogen receptors promote NSCLC progression by modulating the membrane receptor signaling network: a systems biology perspective[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 308.
- [18] 郑旭, 韩燕燕, 李翀. MAPK信号传导通路在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 江苏医药, 2020, 46(12): 1278-1281.
- [19] CHEN N, FANG W F, LIN Z, et al. KRAS mutation-induced upregulation of PD-L1 mediates immune escape in human lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(9): 1175-1187.
- [20] 张瑞新, 宁方玲. 肿瘤细胞衰老及相关治疗的研究进展[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(9): 62-65.
- [21] HERRANZ N, GIL J. Mechanisms and functions of cellular senescence[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1238-1246.
- [22] 费彦亢, 黄晨玮, 于兵. 细胞衰老在肿瘤治疗应用中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(3): 312-317.
- [23] CHOU J C, LIEU F K, HO D M, et al. Regulation of extracellular and intracellular prolactin on cell proliferation and survival rate through GHR/JAK2/STAT3 pathway in NSCLC[J]. *Chemosphere*, 2021, 264(Pt 1): 128604.
- [24] FANG R, ZHU Y, KHADKA V S, et al. The evaluation of serum biomarkers for non-small cell lung cancer(NSCLC)diagnosis[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1710.
- [25] BOUILLY J, SONIGO C, AUFFRET J, et al. Prolactin signaling mechanisms in ovary[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 356(1-2): 80-87.
- [26] FAN L L, ZHANG B C, XU A X, et al. Carrier-free, pure nanodrug formed by the self-assembly of an anticancer drug for cancer immune therapy[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(6): 2466-2478.
- [27] 廉政君, 常炜. 汉黄芩素调节JAK/STAT信号通路并诱导肺癌A549细胞凋亡及周期阻滞的作用及机制研究[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(2): 270-274, 279.
- [28] STAPELFELD C, DAMMANN C, MASER E. Sex-specificity in lung cancer risk[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(9): 2376-2382.
- [29] RODRIGUEZ-LARA V, HERNANDEZ-MARTINEZ J M, ARRIETA O. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(1): 482-497.
- [30] 戴媛媛, 马明华, 徐晓红, 等. LC-MS/MS法测定大鼠血浆中夏枯草消瘤合剂有效成分体内药动学研究[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(06): 358-365.

〔收稿日期〕 2023-02-13 〔修回日期〕 2025-03-06

〔本文编辑〕 崔俐俊