

基于网络药理学和分子对接探讨扶正抑瘤汤治疗肺腺癌的作用机制

吴雨^{1,2}, 陈佳玥^{1,2}, 王国瑞^{1,2}, 卢丽莎^{1,2}, 朱雄雄^{1,2}, 张舟^{1,2}, 田一虹^{1,2}, 吴建军^{1,2*}

¹甘肃中医药大学公共卫生学院, 甘肃 兰州

²甘肃中医药大学中医预防医学研究所, 甘肃 兰州

收稿日期: 2022年10月1日; 录用日期: 2022年10月26日; 发布日期: 2022年11月2日

摘要

目的: 利用网络药理学方法及分子对接从整体观念探讨扶正抑瘤汤治疗肺腺癌的作用机制。方法: 通过TCMSP数据库检索筛选扶正抑瘤汤中的四味中药的有效成分并其靶点, 利用GeneCards数据库检索肺腺癌的疾病基因, 绘制Venny图获取交集基因, 利用Cytoscape 3.8.0软件获取重要蛋白, 构建成分-靶点-疾病-通路网络。利用R语言进行GO富集分析和KEGG富集分析。结果: 扶正抑瘤汤四味中药共筛选出17个有效成分, 涉及基因194个。涉及的生物学过程主要包括对脂多糖的反应等条目; 涉及的分子功能主要包括受体配体的活性等条目; 涉及细胞组成主要集中在膜筏板等条目。其作用机制与血脂和动脉粥样硬化等通路有关。结论: 本研究初步揭示了扶正抑瘤汤多靶点整体调节肺腺癌的作用特点, 为进一步开展扶正抑瘤汤治疗肺腺癌作用机制的研究提供了新的思路和研究方法。

关键词

肺腺癌, 扶正抑瘤汤, 网络药理学, 中药, 分子对接

The Mechanism of Fu Zheng Yi Liu Tang for Treatment of Lung Adenocarcinoma Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

Yu Wu^{1,2}, Jiayue Chen^{1,2}, Guorui Wang^{1,2}, Lisha Lu^{1,2}, Xiongxiong Zhu^{1,2}, Zhou Zhang^{1,2}, Yihong Tian^{1,2}, Jianjun Wu^{1,2*}

¹School of Public Health of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Institute of Preventive Medicine of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

*通讯作者。

文章引用: 吴雨, 陈佳玥, 王国瑞, 卢丽莎, 朱雄雄, 张舟, 田一虹, 吴建军. 基于网络药理学和分子对接探讨扶正抑瘤汤治疗肺腺癌的作用机制[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 9756-9768. DOI: 10.12677/acm.2022.12111407

Abstract

Objective: To explore the mechanism of the treatment of lung adenocarcinoma by using network pharmacological methods and molecular docking. **Methods:** The active components of the four Chinese herbs were selected and targeted by TCMSP database, the disease genes of lung adenocarcinoma were retrieved by GeneCards database, Venny map was drawn, and Cytoscape 3.8.0 software was used, and the component-target-disease-pathway network was constructed. The GO enrichment analysis and the KEGG enrichment analysis were performed using the R language. **Results:** A total of 17 active ingredients involved 194 genes. The biological processes involved include the reaction to LPS, the molecular functions including the activity of the receptor ligand, and the cell composition focusing on membrane rafts. The mechanism of action is related to pathways such as blood lipids and atherosclerosis. **Conclusion:** This study preliminarily revealed the role of multiple target points of zheng tumor suppression soup in regulating lung adenocarcinoma, and provided new ideas and research methods for the treatment mechanism of lung adenocarcinoma.

Keywords

Lung Adenocarcinoma, Fu Zheng Yi Liu Tang, Network Pharmacology, Traditional Chinese Medicine, Molecular Docking

Copyright © 2022 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

肺癌的发病率和死亡率均位于恶性肿瘤的首位，最常见的肺癌类型是腺癌，约占所有肺癌病例的40%，具有较强侵袭性和快速致命的特点，且总生存期小于5年[1]。化疗不仅花费较高，长时间的化疗对患者的身心健康也会产生很大的影响。肺腺癌术后存在复发转移的风险，尚未得出统一的结论[2]。

中医学认为肿瘤乃是正气虚弱，脏腑功能失调，进而气血郁滞，变生癥瘕所致，故正气强弱对于维持机体健康具有重要的作用。目前现代医学和中医学就人体自身免疫力(正气)对肿瘤治疗的重要性认识趋向一致，中西医联合治疗发挥干预增效作用在肿瘤治疗中的研究受到广泛关注和重视。本研究所采用的扶正抑瘤汤为甘肃老中医赵建雄教授所研制的配方，由红芪、当归、莪术、墓头回等中药按照一定的配比组合而成[3][4]。

网络药理学是基于生物学和计算机融合，对药物-疾病-靶点进行可视化分析，揭示药物与疾病作用关系的机制的新学科。更好的研究中药与疾病间相互作用，更加清晰的显示多种因素之间的对应关系及相互作用，提供了新的研究方法。本研究是基于网络药理学方法及分子对接，对扶正抑瘤汤治疗肺腺癌的机制进行探讨和研究。

2. 材料和方法

2.1. 扶正抑瘤汤化合物及靶点预测

通过 TCMSP 数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)分别对扶正抑瘤汤中的中药“红芪”、“当

归”、“墓头回”、“莪术”进行 ADME 检索，按照生物利用度(OB) $\geq 30\%$ ，类药性(DL) ≥ 0.18 筛选出符合要求的药物活性成分及其相对应的靶点。

2.2. 肺腺癌的疾病靶点基因收集

通过 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)，以“lung adenocarcinoma”检索肺腺癌的疾病相关靶点，获取其相应基因。

2.3. 绘制 Venny 图并获取药物与疾病交集基因

利用 Venny 图(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)，导入药物有效成分靶点和疾病基因，获取交集基因，绘制 Venny 图。

2.4. 构建交集基因蛋白互作图(PPI)

通过 STRING 数据库网站(<https://string-db.org/>)，将 1.3 中所获得的交集基因导入 STRING 数据库平台，限定物种为人类，调整最小要求交互分数为中等可信度 0.400，将筛选出的蛋白数据导入到 Cytoscape3.8.0，利用插件 CytoHubba，设置筛选节点(node)为权重(degree)，得到蛋白 Top10，生成蛋白互作网络图并获得相关参数。

2.5. 进行 GO 分析和 KEGG 分析

在 R 软件中安装 DOSE、clusterProfiler、enrichplot、pathview 的程序包，完成 GO 富集分析和 KEGG 富集分析，富集分析可得到分子功能(MF)、生物过程(BP)和细胞组成(CC)的气泡图，KEGG 可得到气泡图、通路分析图。

2.6. 获取扶正抑瘤汤中药物活性度最高的有效成分

将 1.1 扶正抑瘤汤中药物的有效成分及其相对应的靶点以及 1.4 中所获得的交集蛋白基因，导入到 Cytoscape 3.8.0 中，利用插件 CytoHubba，得到作用效果最强的药物成分。

2.7. 构建成分 - 靶点 - 疾病 - 通路网络

将 1.1 中整理的扶正抑瘤汤中药物成分及其对应的靶点基因，1.2 中获得的疾病名称及其相关基因，1.3 中获得交集基因，1.5 中获得的 KEGG 通路，导入到 Cytoscape3.8.0，构建成分 - 靶点 - 疾病 - 通路网络图。

2.8. 核心靶点与关键化合物分子对接

在 PubChem 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中查找核心靶点所对应化合物结构并下载。在 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中查找并下载靶点结构。用 Chem3D 软件对蛋白结构按最低的结合能进行优化，用 PyMol 对受体结构进行去水分子，去残基的处理。通过 AutoDockTools 对处理过的受体进行加氢处理，运用 AutoDock Vina 软件进行分子对接，最后通过 PyMol 对对接结果进行可视化。

3. 结果

3.1. 扶正抑瘤汤化合物及靶点预测

在 TCMSP 数据库中获得符合筛选要求的有效成分 20 个，对应靶点 550 个，其中红芪有效成分 14 个，对应靶点和基因 346 个；当归有效成分 2 个，对应靶点和基因 52 个；墓头回有效成分 1 个，对应靶点和基因 136 个；莪术有效成分 3 个，对应基因和靶点 16 个，将靶点合并去除重复基因后，共得到有效

成分 17 个，基因 194 个。扶正抑瘤汤有效成分，见表 1。

Table 1. Active ingredients of Compound Fu Zheng Yi Liu Tang
表 1. 扶正抑瘤汤有效成分

Mol ID	Molecule name	OB	DL	来源中药
MOL011076	(+)-Medicarpin	60.46	0.34	红芪
MOL011078	3',7-dihydroxy-4'-methoxy-isoflavone	50.70	0.24	红芪
MOL001792	DFV	32.76	0.18	红芪
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	红芪、当归
MOL000392	formononetin	69.67	0.21	红芪
MOL000417	Calycosin	47.75	0.24	红芪
MOL004328	naringenin	59.29	0.21	红芪
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	红芪、当归
MOL004644	Sainfuran	79.91	0.23	红芪
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18	红芪
MOL000500	Vestitol	74.66	0.21	红芪
MOL005575	Gentianaquin	72.82	0.27	红芪
MOL008173	daucosterol_qt	36.91	0.75	红芪
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	红芪、墓头回
MOL000940	bisdemethoxycurcumin	77.38	0.26	莪术
MOL000906	wenjine	47.93	0.27	莪术
MOL000296	hederagenin	36.91	0.75	莪术

3.2. 肺腺癌的疾病靶点基因收集

通过 GeneCards 数据库检索“lung adenocarcinoma”得到疾病基因共计 8639 个。

3.3. 绘制 Venny 图并获取药物与疾病交集基因

利用 Venny 图绘图网站绘制 Venny 图，共获得扶正抑瘤汤与肺腺癌交集基因共 175 个，分别为 NOS2、PTGS1、CHRM3、ESR1、PTGS2、JUN、CASP3、CASP8、PRKCA、PON1 等。见图 1。

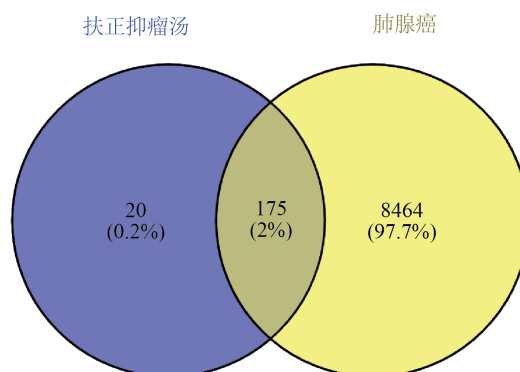


Figure 1. Venny diagram of the intersection target of Fu Zheng Yi Liu Tang and lung adenocarcinoma

图 1. 扶正抑瘤汤与肺腺癌交集靶点的 Venny 图

3.4. 交集基因的蛋白互作图(PPI)

通过 STRING 数据库, 获取交集基因相关参数, 导入到 Cytoscape3.8.0, 利用插件 CytoHubba, 得到 10 个最重要的蛋白, 分别为 AKT1 (蛋白激酶)、IL-6 (白细胞介素-6)、MAPK3 (丝裂原活化蛋白激酶)、VEGFA (血管内皮生长因子)、JUN、CASP3、MYC (MYC 原癌基因)、EGF (表皮细胞生长因子)、PTGS2 (环加氧酶 2)、EGFR (表皮生长因子受体), 颜色由深到浅代表 degree 分数由高到低, degree 分数越高表示中心度值越高, 见图 2。推测这些靶点可能在扶正抑瘤汤中治疗肺腺癌中发挥重要作用。

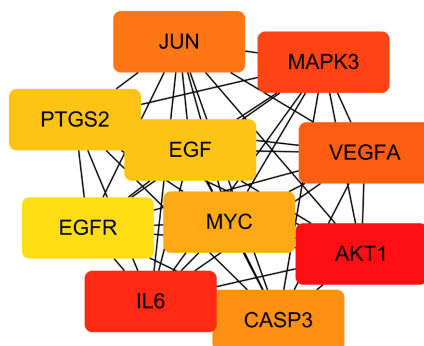


Figure 2. Top ten protein interaction relationships of intersection genes

图 2. 交集基因蛋白交互关系前十位

3.5. GO 和 KEGG 富集分析结果

通过 R 语言完成 GO 富集分析和 KEGG 富集分析, 分子功能(MF)富集结果(见图 3)主要集中在 DNA-结合转录激活因子活性, RNA 聚合酶 II-特异性(DNA-binding transcription activator activity, RNA polymerase II-specific)、受体配体的活性(receptor ligand activity)、细胞因子受体结合(cytokine receptor binding)、

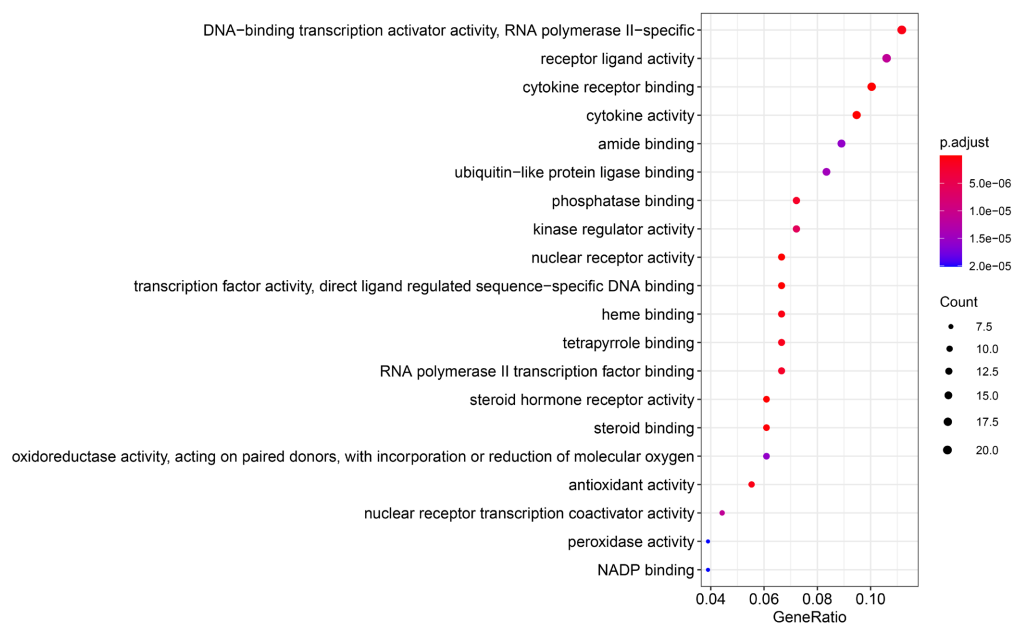


Figure 3. Molecular functional bubble plots for GO functional enrichment analysis

图 3. GO 功能富集分析分子功能气泡图

细胞因子活性(cytokine activity)、酰胺结合(amide binding)等条目。生物过程(BP)的富集结果(见图 4)主要集中在对脂多糖的反应(response to lipopolysaccharide)、对细菌来源的分子的反应(response to molecule of bacterial origin)、对类固醇激素的反应(response to steroid hormone)、对营养水平的反应(response to nutrient levels)、对氧化应激的反应(response to oxidative stress)等条目。细胞组成(CC)富集结果(见图 5)主要集中在膜筏板(membrane raft)、膜微区(membrane microdomain)、膜区域(membrane region)、转录因子复合物(transcription factor complex)、囊泡管腔(vesicle lumen)、核染色质(nuclear chromatin)等条目。

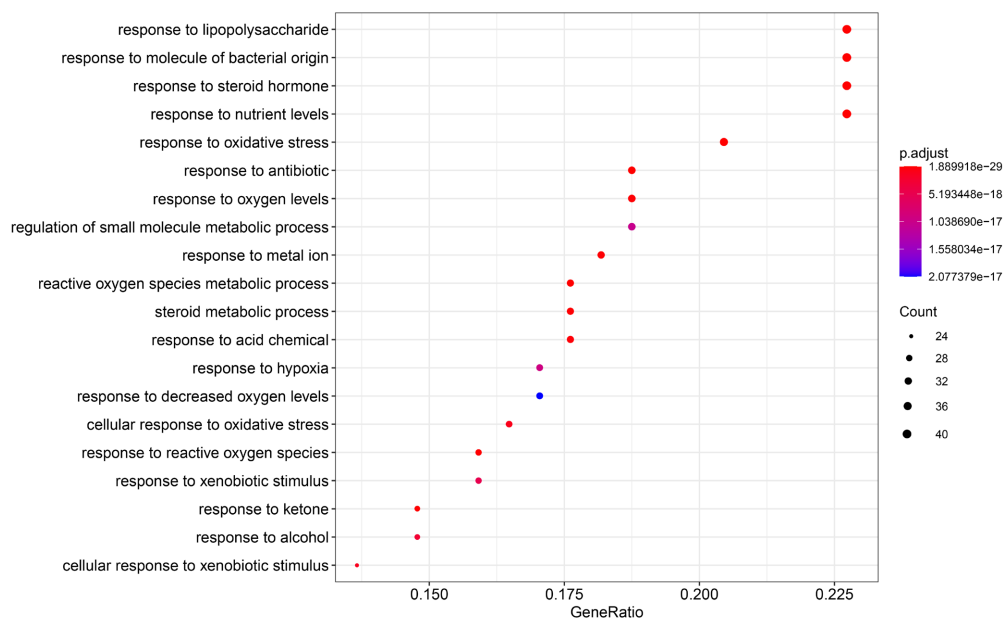


Figure 4. Biological process bubble plots for GO functional enrichment analysis

图 4. GO 功能富集分析生物过程气泡图

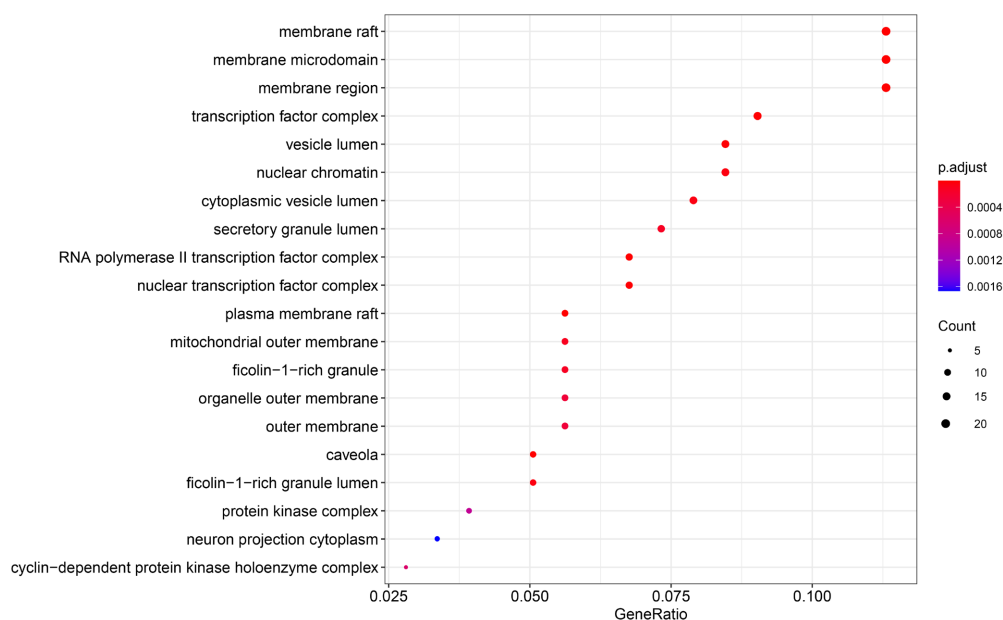


Figure 5. Cell composition bubble plots for GO functional enrichment analysis

图 5. GO 功能富集分析细胞组成气泡图

KEGG 通路富集分析主要富集在血脂和动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、乙肝病毒感染者(Hepatitis B)、卡波西肉瘤相关的疱疹病毒感染(Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、人类巨细胞病毒感染(Human cytomegalovirus infection)、液体剪切应力和动脉粥样硬化(Fluid shear stress and atherosclerosis)等条目, 见图 6。因此推断, 扶正抑瘤汤治疗肺腺癌的机制可能与上述的信号通路有着密切的联系。

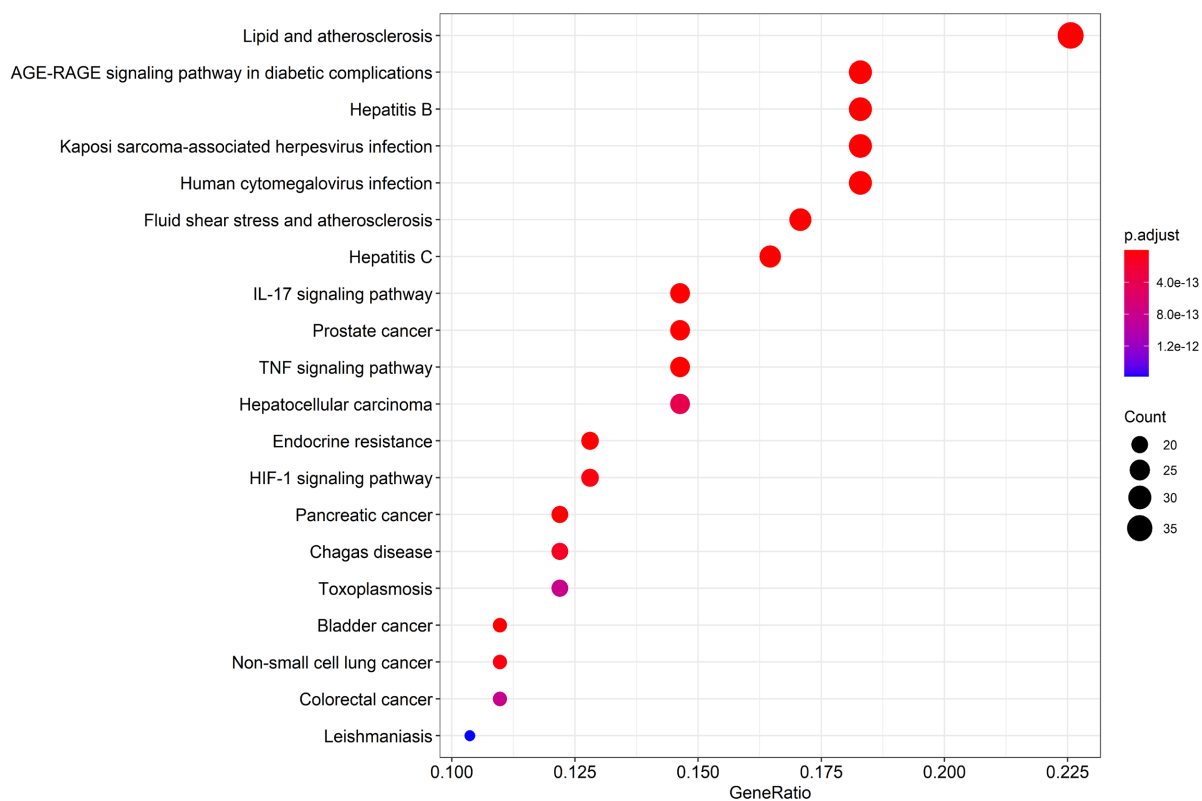


Figure 6. KEGG pathway enrichment analysis

图 6. KEGG 通路富集分析

3.6. 获取扶正抑瘤汤中药物活性度的有效成分的排列顺序

将 1.4 中得到的交集基因蛋白数据导入到 Cytoscape 3.8.0, 利用插件 CytoHubba, 得到药物成分与疾病基因的作用关系图, 颜色越深表示 degree 数值越高, 中心度值越高。药物活性度的有效成分排列顺序为槲皮素(MOL000098)、柚皮素(MOL004328)、 β -谷甾醇(MOL000358)、刺芒柄花素(MOL000392)、维斯体素(MOL000500)等。推测这些药物成分在扶正抑瘤汤治疗肺腺癌中发挥重要作用, 见图 7。

3.7. 构建成分 - 靶点 - 疾病 - 通路网络

将数据整理成 Excel 表格, 交集基因保存为 txt 文本文件格式, 把两个文件导入到 cytoscape3.8.0 中, 得到成分 - 靶点 - 疾病 - 通路网络图, 见下图 8。红色代表肺腺癌, 紫色代表药物, 浅粉色代表药物的主要成分, 蓝色代表交集基因, 粉色为 KEGG, 绿色为 KEGG 通路名称, 图中共涉及节点 216 个, 涉及边 2161 条, 网络平均连接度(Avg. number of neighbors)为 9.018, 网络直径(Network diameter)为 2, 特征路长(Characteristic path length)为 1.366。

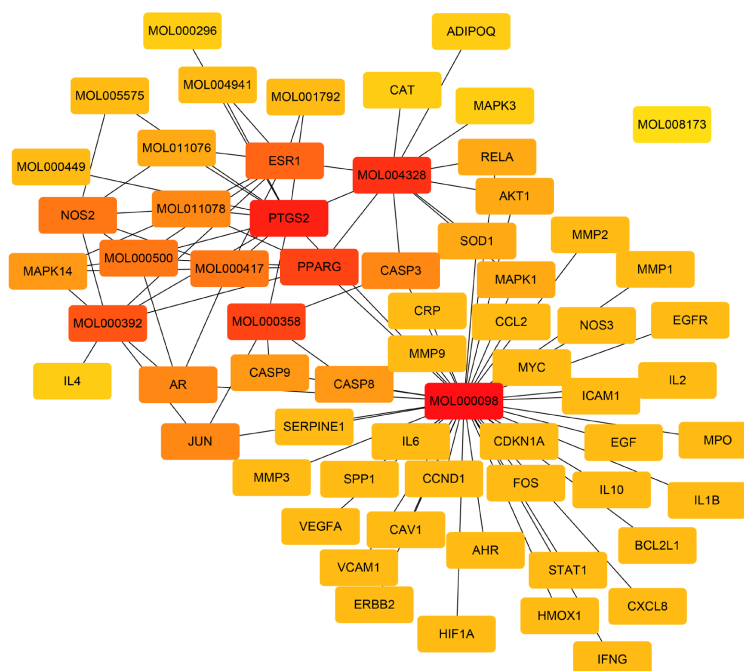


Figure 7. Action of drug active components and disease genes
图 7. 药物成分与疾病基因的作用关系图

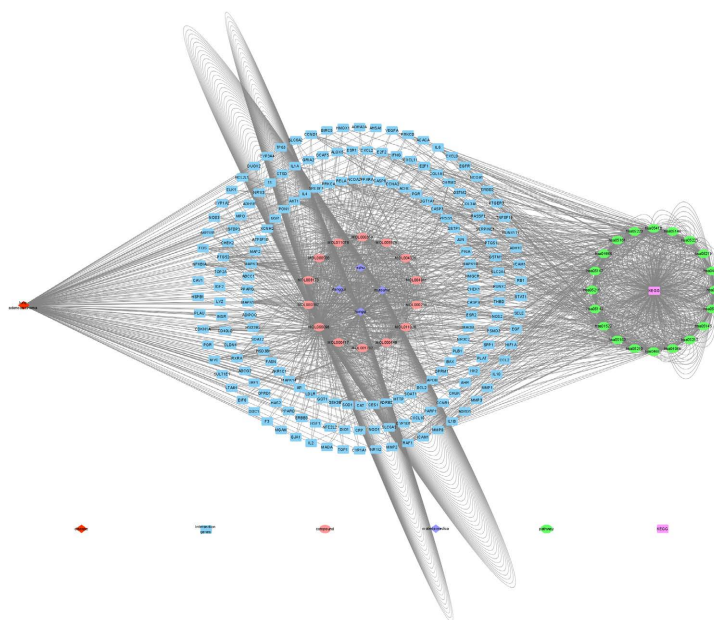


Figure 8. Component-target-disease-pathway network diagram
图 8. 成分 - 靶点 - 疾病 - 通路网络图

3.8. 核心靶点与关键化合物分子对接结果

根据网络图筛选出排名前 5 位的药物有效成分与 PPI 网络中筛选出的排名前 10 位的核心靶点进行分子对接, 通过 Pymol 软件对其对接结果进行可视化分析, 普遍认为, 配体与蛋白相结合时所需结合效能 < 0 则说明两者可以自发结合, 且两者亲和力越强, 所需的结合效能越低。对接结果显示, 药物有效成分

与核心靶点的最低结合效能均低于-5.6 Kcal/mol, 见表 2, 表明两者具有较好的结合活性。可视化分析处理结果见图 9~11, 显示出药物成分与核心靶点的相互作用关系以及结合位点, 验证了扶正抑瘤方主要通过上述活性成分作用于对应的核心靶点发挥治疗肺腺癌的作用。

Table 2. Molecular docking binding activities of ten core targets and two key compounds

表 2. 10 个核心靶点与 5 个关键化合物的分子对接结合活性

核心靶点	核心靶点数据库位置	关键化合物名称	结合能 /kcal·mol ⁻¹	对接结合位点
AKT1	2UVM	quercetin	-6.1	ARG-48、TYR-38、ASN-54
		naringenin	-5.6	LYS-39、GLU-40
		beta-sitosterol	—	—
		formononetin	-6.4	ARG-48、LYS-30
		Vestitol	-6.2	ASN-54、LYS-30
IL6	4ZS7	quercetin	-7.8	GLY-46、ARG-94
		naringenin	-6.6	GLY-43
		beta-sitosterol	-6.2	—
		formononetin	-6.9	SER-62
		Vestitol	-6.5	LYS-47
MAPK3	2ZOQ	quercetin	-7.8	SER-110、ARG-116、ASP-117
		naringenin	-7.2	ARG-108、ASP-37、TYR-42
		beta-sitosterol	-6.9	ASN-161
		formononetin	-8.4	GLU-50
		Vestitol	-8.0	LYS-131、MET-125
VEGFA	5HHD	quercetin	-7.9	DAR-5
		naringenin	-8.1	LYS-77、GLN-80、DSN-46
		beta-sitosterol	-6.5	—
		formononetin	-7.5	DLY-41
		Vestitol	-6.7	DTH-25、DGL-26
JUN	1JNM	quercetin	-7.8	DA-206、DA-314、DG-208
		naringenin	-7.3	DA-413、LYS-258
		beta-sitosterol	-6.6	—
		formononetin	-7.3	DG-308
		Vestitol	-7.1	DA-214、DC-216
CASP3	3PCX	naringenin	-5.9	VAL-4、ASP-253
		quercetin	-7.0	ASP-40、MET-39、TYR-276、TYR-274
		beta-sitosterol	-5.0	—
		formononetin	-6.2	VAL-4
		Vestitol	-6.2	MET-39、TYR-276

Continued

		quercetin	-8.1	PHE-137、TRP-95、LYS-221、ASN-265、CYS-309
		naringenin	-7.5	PHE-53、LYS-221、TRP-95
MYC	4Y7R	beta-sitosterol	-8.1	—
		formononetin	-7.6	—
		Vestitol	-7.1	SER-141、ASN-138
		quercetin	-8.6	ARG-405、SER-340、LYS-311、ARG-310
EGF	IIVO	naringenin	-8.4	PRO-204、ASN-210、PRO-219、ARG-220、SER-196
		beta-sitosterol	-7.4	—
		formononetin	-8.2	PRO-204、ARG-220
		Vestitol	-7.7	CYS-287、SER-340、ARG-310
		quercetin	-10.0	GLN-461、CYS-47
PTGS2	5KIR	naringenin	-7.6	GLU-236、ASN-231、ARG-333、GLU-241
		beta-sitosterol	-7.1	—
		formononetin	-9.8	ARG-44、GLN-461、HIS-39、CYS-47
		Vestitol	-8.8	CYS-47、ARG-44
		quercetin	-7.7	ARG-125
EGFR	3QWQ	naringenin	-6.5	ARG-228、ASN-210、CYS-212、ARG-198、GLU-118
		beta-sitosterol	-6.5	—
		formononetin	-7.1	ASN-49、LYS-56
		Vestitol	-7.8	HIS-597、THR-581

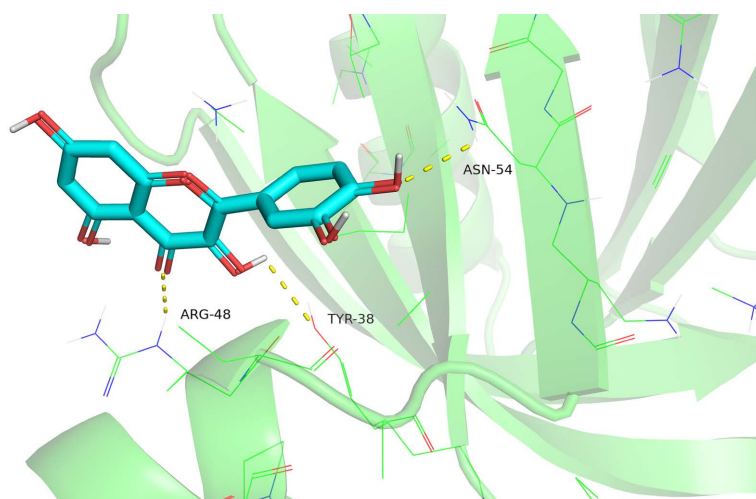


Figure 9. Molecular docking protein of AKT1 and quercetin
图 9. AKT1 与槲皮素的分子对接蛋白图

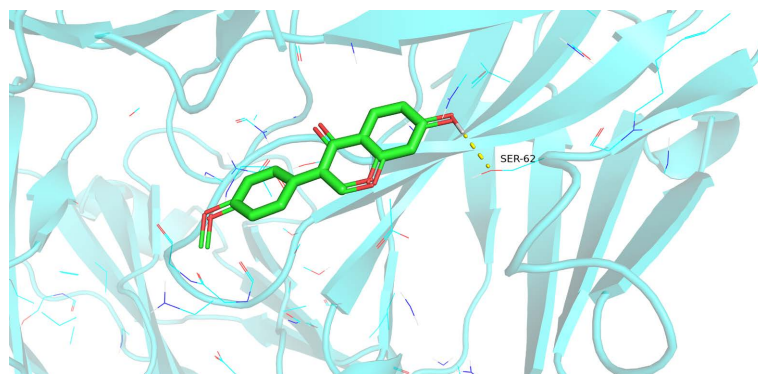


Figure 10. Molecular docking protein of IL6 and formononetin

图 10. IL-6 与刺芒柄花素的分子对接蛋白图

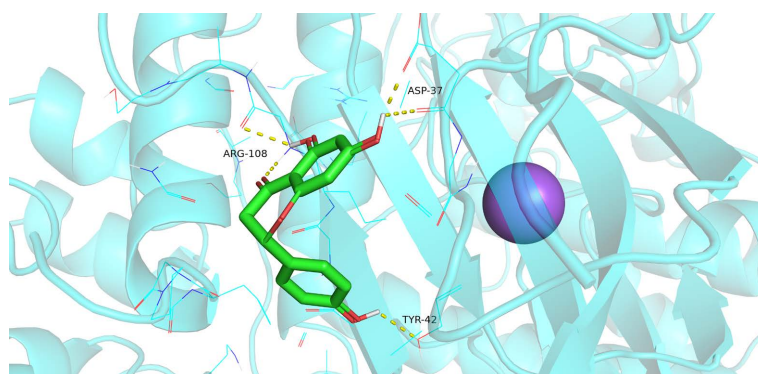


Figure 11. Molecular docking protein of MAKP3 and naringenin

图 11. MAKP3 与柚皮素的分子对接蛋白图

4. 讨论

本研究利用网络药理学及分子对接探讨扶正抑瘤汤治疗肺腺癌分子机制。通过构建药物成分与疾病基因作用的网络关系图，发现药物活性度的有效成分排列的前三位分别为槲皮素(MOL000098)、柚皮素(MOL004328)、 β -谷甾醇(MOL000358)。槲皮素是一种黄酮类化合物，槲皮素具有很好的抗肿瘤、抗氧化、抗炎等作用[5][6]。槲皮素还具有较强的促进细胞凋亡、调节细胞的周期活动、抑制其转移等作用，槲皮素可以通过调节凋亡蛋白(cleaved-PARP、Bax、Bcl-2)在 A375SM 黑色素瘤细胞中的表达来诱导细胞凋亡[5][6]。Yang 等[7]证实，caspase-3 在槲皮素诱导的肺癌细胞凋亡过程中起着重要的作用。顾超等实验研究表明[8]，槲皮素可特异性诱导人 HeLa 细胞凋亡，其诱导凋亡的机制可能与 caspase-3、caspase-8 活化有关。李林等实验研究表明，槲皮素浓度越高，细胞的凋亡率越高，槲皮素可能先通过激活 Caspase-8，再激活 Caspase-3 来诱导细胞的凋亡[9]。结合 KEGG 细胞凋亡通路图中，也可显示信号传导至 Caspase-8，Caspase-8 被激活后，再激活 Caspase-3 诱导细胞凋亡过程。叶艺旺等[10]研究显示，Caspase-8 参与非小细胞肺癌的演变，与非小细胞肺癌的发生发展及转移有密切关系。经过欧颖璨的实验研究结果显示，经过槲皮素处理后的癌细胞，RIPK1 和 RIPK3 蛋白表达量可以显著升高，槲皮素能诱导细胞的程序性坏死发生，RIPK1 和 RIPK3 在槲皮素诱导的细胞程序性坏死中发挥明显的作用，槲皮素还能提高蛋白 BAX 的表达等作用[11]。柚皮素是一种天然类黄酮，柚皮素的细胞毒性作用可诱导的凋亡过程可能是通过 Bax 激活的下摆立体途径在肺腺癌的 A549 细胞中发生着作用[12]。 β -谷甾醇是植物中一种主要的膳食甾醇，广泛存在于油脂、坚果和蔬菜植物中， β -谷甾醇能通过多通路、多靶点作用于生殖系统、神经系统、感

染性疾病及肿瘤在内的等多种疾病[13] [14]。交集基因的 PPI 图中所获得的最重要的 10 个蛋白, 其中最重要的是 AKT1 (蛋白激酶), AKT1、E17K 在其内源性启动子的控制下, 表达增强细胞生长和集落的形成, 但是对于细胞的迁移和侵袭具有反常的抑制作用。激活的 AKT1 抑制细胞迁移和侵袭的机制基础是 ZEB1 抑制介导的 E-钙黏着蛋白的表达增加, 通过改变的 β -catenin 亚细胞定位进行转录, 这种表型作用是 AKT1 所特有的, 即 E-钙粘蛋白表达降低[15]。IL-6 是一种功能广泛的多效性细胞因子。IL-6 可以调节多种细胞的生长与分化, 具有调节免疫应答、急性期反应及造血功能, 并能在机体的抗感染免疫反应中起着很重要作用。由 Islas Vazquez Lorenzo 等研究所得的数据, 与患者的中位总生存期(OS)相关, IL-6 的升高幅度最大, 可能是由于肺腺癌细胞产生 IL-6 所致[16]。VEGFA (血管内皮生长因子)是一个重要的生长因子家族, 参与调控血管生成和淋巴管生成有关的多种细胞过程[17]。经李璟波等实验结果证实肺腺癌组织中 VEGFR3 的表达显著的高于正常的肺组织, VEGFR3 的表达水平与肿瘤分化、分期及淋巴结转移成正相关, 沉默的 VEGFR3 能够抑制细胞增殖、侵袭及迁移, 并能够抑制 VEGF-C 对 AKT 信号通路激活的作用[18]。MYC 是较早被发现的一组癌基因, 包括 C-myc, N-myc, L-myc, 分别定位于 8 号染色体, 2 号染色体和 1 号染色体。结构上由不编码蛋白质的第 1 外显子和编码蛋白质的第 2、3 外显子构成。C-myc 原癌基因最先是含有从含有鸟骨髓瘤病毒 MC29 的转化基因(v-myc)的同源器官中发现, 因为 C-myc 基因可以产生两种翻译产物 C-Myc1 和 C-Myc2, 因此它既可以诱导细胞的周期进程, 又可以诱导细胞的程序性死亡, 可能是通过 C-myc 与 p21 的失活比例完成的[19] [20], 有实验表明, 不同类型的细胞或同组织细胞不同时期的 C-myc 基因表达不同, C-myc 在正常情况下所编码的蛋白能以生长因子的方式促进细胞的增殖, 当 C-myc 基因表达失调时, 可促进细胞的凋亡, 但是当其表达失调时所诱导的细胞凋亡时, 也能被 bcl-2、v-raf、v-abl 等基因所阻止, 严格说 C-myc 本身不能直接导致细胞凋亡, 可能是通过提高细胞对凋亡诱导剂的敏感性而发挥作用[20]。EGFR 是属于酪氨酸激酶型受体, EGFR 可以与细胞外配体, 例如表皮生长因子(EGF), 结合形成二聚体, 启动细胞内的信号转导, 调节细胞的正常活动, 通过细胞质内衔接蛋白和酶的级联反应来调节转录因子激活基因, 影响细胞的增殖、分化、迁移、黏附以及凋亡过程[21] [22]。伍锦凤[23]等研究显示 EGFR 突变率在非小细胞肺癌中占 53.6%。庞诗晓[24]研究显示, 晚期非小细胞肺癌对 EGFR 基因突变进行靶向治疗具有显著效果。GO 和 KEGG 结果显示, 扶正抑瘤汤通过多种生物过程以及信号通路参与治疗肺腺癌的过程。

本研究利用网络药理学, 阐述了扶正抑瘤汤治疗肺腺癌的有效活性成分、关键基因和靶点、相互作用的机制。扶正抑瘤汤治疗肺腺癌体现了多成分、多靶点、多通路相互作用的特点。本研究不足之处在于搜索药物和疾病的数据库相对单一, 可能会有遗漏, 以后的研究目标是对数据库搜索更加广泛精准。部分核心靶点与关键化合物对接过程中未显示具体的对接位点, 可能是分子对接准备过程中去氢、去水、去残基等操作, 导致对接时未能显示对接位点。本研究未进行实验验证研究, 需要进一步从实验的角度探索本结果。交集蛋白互作关系 top10 中, 涉及的 JUN、CASP3、MYC、PTGS2 这 4 个基因与肺腺癌相互作用关系的研究相对缺乏, 需进一步开展研究探索。

基金项目

国家自然科学基金(82160900); 甘肃省卫健委卫生健康管理项目, 编号: 31340301; 甘肃省重大疾病分子医学与中医药防治重点实验室新型冠状病毒防治研究专项, 编号 FZYX20-13; 甘肃省高等学校产业支撑计划项目, 编号: 2020C-36。

参考文献

- [1] Denisenko, T.V., Budkevich, I.N. and Zhivotovsky, B. (2018) Cell Death-Based Treatment of Lung Adenocarcinoma.

Cell Death & Disease, **9**, Article No. 117. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0063-y>

- [2] 史浩明, 吴庆琛. IB 期肺腺癌术后复发转移因素研究[J]. 医学信息, 2021, 34(4): 92-95.
- [3] 吴建军, 许瑞, 张艳霞, 等. 扶正抑瘤汤对胶质瘤裸鼠肿瘤生长抑制的影响[J]. 中成药, 2020, 42(3): 620-625.
- [4] 封士兰, 何禄仁, 甘雨良, 等. 扶正抑瘤颗粒的指纹图谱研究[J]. 浙江师范大学学报(自然科学版), 2006, 29(4): 420-424.
- [5] 舒心, 郭擎, 高彦祥. 槲皮素及其递送体系的研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(7): 202-212.
- [6] Kim, S., Yoo, E., Woo, J., *et al.* (2019) Antitumor and Apoptotic Effects of Quercetin on Human Melanoma Cells Involving JNK/P38 MAPK Signaling Activation. *European Journal of Pharmacology*, **860**, Article ID: 172568. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172568>
- [7] Yang, J.H., Hsia, T.C., Kuo, H.M., *et al.* (2006) Inhibition of Lung Cancer Cell Growth by Quercetin Glucuronides via G2/M Arrest and Induction of Apoptosis. *Drug Metabolism*, **34**, 296-304. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.005280>
- [8] 顾超, 徐水凌, 唐文稳, 等. 槲皮素诱导 HeLa 细胞凋亡及 caspase-3、caspase-8 活化对凋亡影响的研究[J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(8): 595-599.
- [9] 李林, 王迪进, 万轲, 等. 槲皮素对人肺腺癌 NCI-H1395 细胞凋亡的影响[J]. 中国药房, 2015, 26(34): 4786-4788.
- [10] 叶艺旺, 乌达, 刘继先, 等. FasL 和 Caspase-8 蛋白表达及 Caspase-8 基因甲基化在非小细胞肺癌中的应用价值研究[J]. 中国药业, 2017, 26(12): 1-7.
- [11] 欧颖琛. 槲皮素诱导肿瘤细胞程序性坏死的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2020.
- [12] Lu, W.L., *et al.* (2020) Cytotoxicity of Naringenin Induces Bax-Mediated Mitochondrial Apoptosis in Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells. *Environmental Toxicology*, **35**, 1386-1394. <https://doi.org/10.1002/tox.23003>
- [13] 王旭红, 刘改霞, 李耀辉, 等. 基于网络药理学探寻 β -谷甾醇作用机制研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(2): 172-176.
- [14] 李国强, 李韵仪, 谭卓杰. β -谷甾醇的波谱结构解析[J]. 广东化工, 2018, 45(10): 128+116.
- [15] Gao, S.P., Kiliti, A.J., Zhang, K., *et al.* (2021) AKT1 E17K Inhibits Cancer Cell Migration by Abrogating β -Catenin Signaling. *Molecular Cancer Research*, **19**, 573-584. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-20-0623>
- [16] Islas-Vazquez, L., Aguilar-Cazares, D., Galicia-Velasco, M., *et al.* (2020) IL-6, NLR, and SII Markers and Their Relation with Alterations in CD8+ T-Lymphocyte Subpopulations in Patients Treated for Lung Adenocarcinoma. *Biology*, **9**, Article No. 376. <https://doi.org/10.3390/biology9110376>
- [17] Hsu, M.C., Pan, M.R. and Hung, W.C. (2019) Two Birds, One Stone: Double Hits on Tumor Growth and Lymphangiogenesis by Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3. *Cells*, **8**, E270. <https://doi.org/10.3390/cells8030270>
- [18] 李璟波, 张文, 夏晖, 等. 肺腺癌组织血管内皮生长因子受体 3(VEGFR3)高表达与患者预后不良正相关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(11): 1023-1029.
- [19] Kitaura, H., Shimshi, M., Vchikoshi, Y., *et al.* (2000) Reciprocal Regulation via Protein-Protein Interaction between c-myc and p21cip/waf1/sdi1 in DNA Replication and Transcription. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 10477-10483. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.14.10477>
- [20] 迟万好, 曹明富, 朱睦元. 细胞凋亡的基因调控研究进展[J]. 杭州师范学院学报(自然科学版), 2001(5): 45-49.
- [21] Roskoski, R.J. (2014) The ErbB/HER Family of Protein-Tyrosine Kinases and Cancer. *Pharmacological Research*, **79**, 34-74. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.11.002>
- [22] 马阳, 吴娟, 纪晓坤, 等. 沉默表皮生长因子受体的表达对肺腺癌 A549 细胞自噬的影响[J]. 癌变·畸变·突变, 2019, 31(5): 347-351+358.
- [23] 伍锦凤, 何杰. 非小细胞肺癌中 EGFR、ALK、ROS1 基因突变和 PD-L1 表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022(9): 1133-1136.
- [24] 庞诗晓, 安德琪. 表皮生长因子受体基因突变晚期非小细胞肺癌靶向药物治疗的临床效果[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(23): 9-12.