

# 米糠活性成分抗肿瘤的网络药理学研究

梁玉清<sup>1,2</sup>, 陈玉宝<sup>1</sup>, 冉海霞<sup>1</sup>, 邱佳<sup>1</sup>, 梁光平<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>遵义医药高等专科学校, 贵州 遵义

<sup>2</sup>贵州省野生药用植物资源持续利用协同创新中心, 贵州 遵义

Email: lyq1083741909@sina.com, guangping\_liang@aliyun.com

收稿日期: 2020年10月31日; 录用日期: 2020年11月11日; 发布日期: 2020年11月18日

## 摘要

目的: 运用网络药理学的方法, 阐释米糠活性成分抗肿瘤的潜在靶点和分子机制。方法: 查阅及检索TCMSP、BATMAN-TCM、PubMed、CNKI、TTD、GeneCard、OMIM等数据库, 筛选米糠活性成分及肿瘤相关的靶点, 建立核心靶点数据集。然后使用DAVID数据库进行GO和KEGG信号通路富集分析。结果: 最终得到12个米糠活性成分, 有5个靶点可能在抗肿瘤过程中发挥了重要作用, 富集得到4条信号通路。结果表明, 癌症信号通路、Hippo信号通路与米糠抗肿瘤作用密切相关。结论: 网络药理学为米糠物质基础和分子机制的研究奠定了理论基础, 也为米糠资源的开发利用及深入研究提供了参考依据。

## 关键词

米糠, 活性成分, 抗肿瘤, 网络药理学, 作用机制

# Prediction of Active Components from Rice Bran Based on Network Pharmacology

Yuqing Liang<sup>1,2</sup>, Yubao Chen<sup>1</sup>, Haixia Ran<sup>1</sup>, Jia Qiu<sup>1</sup>, Guangping Liang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Zunyi Medical and Pharmaceutical College, Zunyi Guizhou

<sup>2</sup>Collaborative Innovation Center for Sustainable Utilization of Wild Medicinal Plant Resources in Guizhou Province, Zunyi Guizhou

Email: lyq1083741909@sina.com, guangping\_liang@aliyun.com

Received: Oct. 31<sup>st</sup>, 2020; accepted: Nov. 11<sup>th</sup>, 2020; published: Nov. 18<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

**Objective:** To investigate the potential target and molecular mechanism of active components of

\*通讯作者。

文章引用: 梁玉清, 陈玉宝, 冉海霞, 邱佳, 梁光平. 米糠活性成分抗肿瘤的网络药理学研究[J]. 药物资讯, 2020, 9(6): 218-224. DOI: 10.12677/pi.2020.96032

rice bran against tumor using the method of network pharmacology. **Methods:** The active components of rice bran and tumor-related targets were screened and target data sets were established by searching and retrieving databases such as TCMSP, BATMAN-TCM, PubMed, CNKI, TTD, GeneCard, OMIM, etc. Then enrichment analysis of GO and KEGG signal pathways was performed using DAVID database. **Results:** Twelve active components of rice bran were obtained. Evaluation and screening of five targets play an important role in the anti-tumor process. Four signal pathways were selected to participate in the anti-tumor effect. The results of network analysis showed that the anti-tumor mechanism of rice bran may be related to the regulation of transcription disorder in cancer signaling pathway and Hippo signaling pathway. **Conclusion:** Network pharmacology laid a foundation for finding the active components and action mechanism of rice bran, and provided a new idea and theoretical basis for the development and utilization of rice bran resources.

## Keywords

Rice Bran, Active Components, Antineoplastic Agents, Network Pharmacology, Mechanism of Action

Copyright © 2020 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

当前肿瘤已经成为危害人类健康最严重的疾病之一, 预计到 2020 年左右全球因肿瘤导致死亡的人数将达到 2000 多万, 同时肿瘤发病率在我国也逐年上升[1]。中医药以整体观和辩证论治为指导思想, 在肿瘤的治疗上具有独特优势, 其抗肿瘤作用的机理可能与细胞凋亡、基因转录、血管生成、肿瘤转移等生物过程相关[2] [3]。最新研究发现, 作为传统中药使用的米糠具有良好的抗肿瘤效应[4] [5], 且其资源非常丰富。米糠为禾本科稻属植物稻 *Oryza sativa* L. 的颖果经加工而脱下的果皮, 是稻谷加工的主要副产品, 我国南方为主要产区, 北方各省均有栽种, 具有开胃、下气之功效, 主治噎膈、反胃、脚气等[6]。国内外研究表明, 米糠中富含一些特殊的生理活性成分, 如米糠多糖、谷维素、维生素 E、植酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、阿魏酸、 $\alpha$ -生育酚等均被证实具有较强的生物活性[7] [8] [9]。现代药理研究也发现这些生物活性成分具有抗肿瘤、降血糖、降低胆固醇、抗细菌感染和增强免疫力等多种药理活性[4] [10] [11] [12], 但是米糠抗肿瘤的研究仍然非常局限, 从分子及细胞水平阐述其机制的研究少见报道。网络药理学的兴起, 为米糠分子机制的研究提供了捷径和新方法[13] [14] [15]。同时我国也是“稻米生产王国”, 稻谷年产量占世界稻谷总产量为 35%左右, 居世界首位, 而目前米糠主要用于饲料加工, 多数则被直接废弃, 有效利用率很低, 造成巨大的资源浪费[16]。因此, 本研究利用网络药理学的方法, 对米糠活性成分可能抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移的作用靶点以及信号通路进行分析, 以期探讨米糠抗肿瘤的分子机制, 也为米糠资源的开发利用及深入研究提供参考。

## 2. 方法

### 2.1. 建立数据集

查阅及检索 CNKI、PubMed 和 TCMSP (<http://tcmospw.com/tcmosp.php>) 数据库, 构建米糠活性成分数据集。依据相似性分析, 通过 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>) 数据库、TTD

(<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)和 TCMSP 数据库, 建立米糠活性成分的作用靶点, 然后通过 GeneCard (<https://www.genecards.org/>)和 OMIM (<http://www.omim.org/>)数据库, 构建肿瘤相关的靶点数据集。

## 2.2. 网络构建及分析

PPI (<http://www.genome.jp/kegg/>)网络分析, 将米糠的活性成分、作用靶点和交互蛋白对应的靶点绘制“成分-靶点-疾病”网络图, 然后使用 Cytoscape 3.7.0 进行可视化分析, 得到节点的拓扑参数值(Degree, Closeness centrality, Betweenness centrality), 以 3 个拓扑参数值均大于所有节点中位数值为筛选标准, 筛选米糠抗肿瘤的核心靶点。STRING (<https://string-db.org/>)数据库进行蛋白互作网络分析。

## 2.3. 生物过程分析

利用 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)数据库进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。

## 2.4. 绘制米糠抗肿瘤主要通路图

利用 KEGG 数据库的 KEGG Mapper 功能在与肿瘤相关的作用通路上标注核心靶点, 阐释米糠多靶点、多途径协同抗肿瘤的分子机制。

## 3. 结果

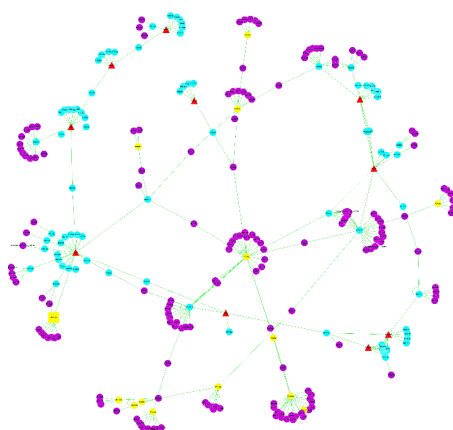
### 3.1. 药物靶点和疾病靶点数据的筛选

最终得到了 12 个米糠的活性成分, 结果见表 1。筛选出 693 个靶点, 并构建了米糠抗肿瘤的交互网络, 用不同形状和颜色可视化, 结果见图 1。黄色表示药物与疾病共同作用的靶点, 也是米糠抗肿瘤的重要靶点; 红色表示米糠的活性成分; 蓝色表示活性成分的作用靶点; 紫色表示交互蛋白。

**Table 1.** Structure and target number of active components in rice bran

**表 1.** 米糠活性成分及靶标

NO	成分	靶标数目
1	阿魏酸(Ferulic Acid)	8
2	$\gamma$ -谷维素( $\gamma$ -Oryzanol)	6
3	维生素 E (VITAMIN E)	21
4	甾醇(Sterol)	11
5	油酸(Oleic Acid)	8
6	亚油酸(Linoleic Acid)	13
7	植酸(Fytic Acid)	4
8	花色苷(Flavylum)	5
9	$\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -Aminobutyric acid)	46
11	$\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -Sitosterol)	10
12	维生素 C (Vitamin C)	12
13	棕榈酸(Palmitic Acid)	34



**Figure 1.** The “Compound-Target-Disease” interactive network of rice bran’s anti-tumor effect

**图 1.** 米糠抗肿瘤作用的“成分 - 靶点 - 疾病”交互网络

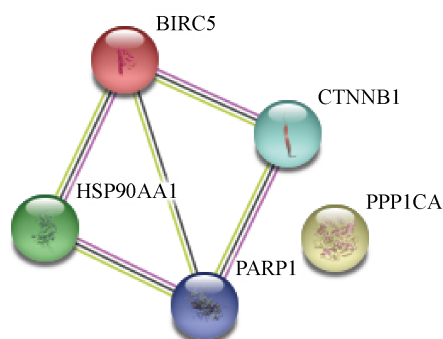
### 3.2. 米糠活性成分抗肿瘤核心靶点拓扑参数

网络拓扑参数分析，得到节点的拓扑参数(Degree、Betweenness centrality 和 Closeness centrality)中位数分别为：6.5、0.0470 和 0.1480。通过筛选后，最终得到 5 个核心靶点，结果见表 2，蛋白与蛋白的相互作用网络见图 2。结果显示，这些蛋白彼此相互关联且彼此相互调节。

**Table 2.** Direct target related topological parameters of active components of rice bran in tumor therapy

**表 2.** 米糠活性成分治疗肿瘤的直接作用靶点相关拓扑参数

Uniprot ID	Protein names	Gene names	Closeness Centrality	Degree	Betweenness Centrality
O15392	Baculoviral IAP repeat-containing protein 5	BIRC5	0.15	8	0.05
P35222	Catenin beta-1	CTNNB1	0.16	22	0.13
P09874	Poly [ADP-ribose] polymerase 1	PARP1	0.19	11	0.18
P07900	Heat shock protein HSP 90-alpha	HSP90AA1	0.23	26	0.52
P62136	Serine/threonine-protein phosphatase PPI-alpha catalytic subunit	PPP1CA	0.17	9	0.054



**Figure 2.** Protein target interaction diagram of rice bran for tumor therapy

**图 2.** 米糠治疗肿瘤的蛋白互作关系图

### 3.3. GO 富集分析

GO 富集分析, 共得到 24 条生物过程, 其中 P 值  $\leq 0.05$  的生物过程共有 17 条, 结果见表 3。结果表明, 这些靶点与蛋白糖基化、 $\beta$ -连环蛋白复合物、离子通道、蛋白激酶等多种生物过程的调控相关, 且这些生物过程与肿瘤的发生、发展密切相关。反映了肿瘤发病涉及体内多个生物过程的异常, 同时表明米糠可能是通过调节这些生物过程发挥抗肿瘤效应的。

**Table 3.** Enrichment analysis of biological function of rice bran against tumor by GO  
**表 3.** 米糠抗肿瘤作用的 GO 生物学功能富集分析结果

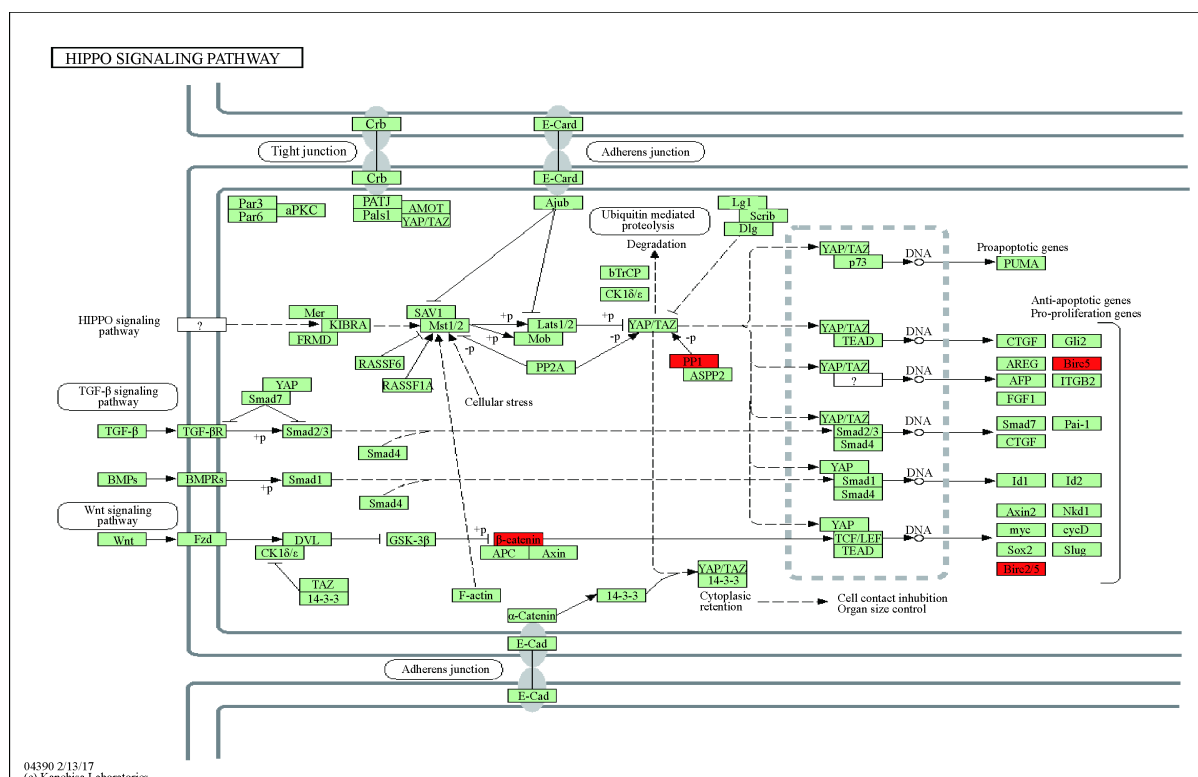
Category	Term	Count	Count (%)	P-Value
GOTERM_BP_DIRECT	beta-catenin destruction complex disassembly	2	40	0.0052
GOTERM_BP_DIRECT	neuron migration	2	40	0.025
GOTERM_BP_DIRECT	protein sumoylation	2	40	0.028
GOTERM_BP_DIRECT	G2/M transition of mitotic cell cycle	2	40	0.032
GOTERM_BP_DIRECT	response to drug	2	40	0.07
GOTERM_BP_DIRECT	cell division	2	40	0.081
GOTERM_CC_DIRECT	nucleus	5	100	0.00054
GOTERM_CC_DIRECT	cytosol	5	100	0.0078
GOTERM_CC_DIRECT	cytoplasm	4	80	0.021
GOTERM_CC_DIRECT	protein complex	4	80	0.074
GOTERM_CC_DIRECT	membrane	3	60	0.003
GOTERM_CC_DIRECT	nuclear chromosome, telomeric region	3	60	0.074
GOTERM_CC_DIRECT	cell-cell junction	2	40	0.028
GOTERM_CC_DIRECT	basolateral plasma membrane	2	40	0.037
GOTERM_CC_DIRECT	transcription factor complex	2	40	0.039
GOTERM_MF_DIRECT	protein binding	5	100	0.073
GOTERM_MF_DIRECT	enzyme binding	3	60	0.0023
GOTERM_MF_DIRECT	identical protein binding	3	60	0.011
GOTERM_MF_DIRECT	estrogen receptor binding	2	40	0.0087
GOTERM_MF_DIRECT	protein phosphatase binding	2	40	0.015
GOTERM_MF_DIRECT	histone deacetylase binding	2	40	0.024
GOTERM_MF_DIRECT	ion channel binding	2	40	0.027
GOTERM_MF_DIRECT	transcription factor binding	2	40	0.066
GOTERM_MF_DIRECT	protein kinase binding	2	40	0.086

### 3.4. KEGG 通路分析

KEGG 富集分析得到 4 条主要信号通路, 结果表 4。其中 Hippo signaling pathway 和 Pathways in cancer 通路均显示出具有直接或间接参与抗肿瘤作用, 此结果与肿瘤发病机制紧密相关。图 3 为米糠活性成分对 Hippo signaling pathway 信号通路靶点标注图。

**Table 4.** Enrichment analysis of KEGG pathway in anti-tumor effect of rice bran  
**表 4.** 米糠抗肿瘤作用的 KEGG 通路富集分析结果

Category	Term	Count	Count(%)	P-Value
KEGG_PATHWAY	Hippo signaling pathway	3	60	0.0028
KEGG_PATHWAY	Pathways in cancer	3	60	0.018
KEGG_PATHWAY	Colorectal cancer	2	40	0.035
KEGG_PATHWAY	Prostate cancer	2	40	0.05



**Figure 3.** Target mapping of active components of rice bran in tumor-related pathways

**图 3.** 米糠活性成分在肿瘤相关通路中的作用靶点标注图

## 4. 讨论

米糠是稻谷加工过程中的主要副产品，我国产量巨大，多数都作为动物饲料，其营养价值、药用价值、资源优势没有得到充分的发挥。国内外研究显示，米糠是一种具有广泛开发潜力的高附加值资源。随着科学技术的不断发展，对米糠中活性成分的研究也不断深入到医药领域。朱丽丹等[17]研究表明米糠多糖主要通过宿主介导提高抗肿瘤作用，在多糖诱导下，Raw264.7 被激活，细胞吞噬能力、NO 和 TNF- $\alpha$  释放能力都被增强，巨噬细胞发挥细胞毒性抑制肿瘤细胞。单树花等[4]研究表明小米米糠中的活性蛋白抗癌细胞增殖的能力较强，且能显著诱导癌细胞凋亡。米糠中活性成分之一——阿魏酸可以抑制肺癌移植瘤的生长，其机制可能是通过下调 mTOR 蛋白表达，抑制增殖蛋白 Ki-67 表达和促进凋亡蛋白 Caspase-3 表达[18]。向思亭等[19]研究表明  $\gamma$ -谷维素对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 致 L02 细胞凋亡具有保护作用，其作用主要是抑制氧化应激，增强 ATP 酶活力，减少 DNA 损伤及细胞周期阻滞。米糠中活性成分是通过多种信号通路实现抗氧化、抗肿瘤、降血糖和增强免疫力等作用，具体作用的靶点和分子机制又如何，关于这方面的研究

报道较少。

本研究利用网络药理学的方法对米糠活性成分抗肿瘤的靶点和信号通路进行了分析,并构建了“成分-靶点-疾病”交互网络图,发现了4条主要信号通路,其中Hippo信号通路是一条抑制细胞生长的信号通路。在哺乳动物中,Hippo信号通路上游的膜蛋白受体感受到胞外环境的生长抑制信号后,经过一系列激酶的磷酸化反应,最终作用于下游效应因子YAP和TAZ,继而与细胞骨架蛋白相互作用,被滞留在胞质内,无法进入细胞核进行转录激活功能,从而实现器官大小和体积的调控,因此Hippo信号通路抗肿瘤可能是通过抑制肿瘤细胞的生长发挥作用。本研究旨在为米糠资源的开发利用及深入研究提供参考,为实现米糠的高附加值奠定基础。

## 基金项目

贵州省职业教育质量提升工程计划(黔教办职成函[2019]7号)。

## 参考文献

- [1] 周晓梅,刘杰,林洪生. 国内外癌症康复研究现状[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017(9): 1148-1149.
- [2] Kang, M., Ou, H., Wang, R., et al. (2016) Effect of Trichosanthin on Apoptosis and Telomerase Activity of Nasopharyngeal Carcinomas in Nude Mice. *Journal of B.U.ON. Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, **18**, 675-682.
- [3] Liu, F., Wang, B., Wang, Z., et al. (2012) Trichosanthin Down-Regulates Notch Signaling and Inhibits Proliferation of the Nasopharyngeal Carcinoma Cell Line CNE2 in Vitro. *Fitoterapia*, **83**, 838-842. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.02.011>
- [4] 单树花,武海丽,李宗伟,等. 小米米糠中抗癌细胞增殖活性蛋白的分离纯化[J]. 食品科学, 2013, 34(9): 296-300.
- [5] 李宜波,王紫玉,王舒敏,等. 米糠提取物对PC12细胞保护作用的体外实验研究[J]. 营养学报, 2017, 39(5): 494-497.
- [6] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [7] Rassias, G., Kestin, M. and Nestel, P.J. (1991) Linoleic Acid Lowers LDL Cholesterol without a Proportionate Displacement of Saturated Fatty Acid. *European Journal of Clinical Nutrition*, **45**, 315-320.
- [8] 姜燕. 米糠化学成分研究概况[J]. 现代药物与临床, 1992(5): 205-209.
- [9] Sugano, M., Koba, K. and Tsuji, E. (1999) Health Benefits of Rice Bran Oil. *Anticancer Research*, **19**, 3651-3657.
- [10] 李晨晨. 米糠油生物活性成分及活性作用的研究进展[J]. 农产品加工(学刊), 2014(21): 39-41.
- [11] 孟海波,毛春季,刘湘新,等. 米糠甾醇对大鼠免疫功能的影响[J]. 营养学报, 2015(1): 37-40.
- [12] Gupta, S. and AbuGhannam, N. (2011) Bioactive Potential and Possible Health Effects of Edible Brown Seaweeds. *Trends in Food Science & Technology*, **22**, 315-326. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2011.03.011>
- [13] Yan, D. and Xiao, X.H. (2011) Investigation on Pattern and Methods of Quality Control for Chinese Materia Medica Based on Dao-Di Herbs and Bioassay—Bioassay for *Coptis chinensis*. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **46**, 568.
- [14] Yan, D. and Xiao, X. (2011) Investigation on Pattern of Quality Control for Chinese Materia Medica Based on Famous-Region Drug and Bioassay—The Work Reference. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **36**, 1249-1252.
- [15] 刘惠. 基于系统药理学的甘草作用机制和新药发现研究[D]: [硕士学位论文]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2013.
- [16] 吕莹果,季慧,张晖,等. 米糠资源的综合利用[J]. 粮油加工, 2009(10): 19-22.
- [17] 朱丽丹,王莉,徐逸木,等. 米糠多糖及硫酸酯化米糠多糖的体外免疫应答和抗肿瘤活性研究[J]. 中国粮油学报, 2015, 30(3): 35-40.
- [18] 吴竞,王廷祥,魏楠,等. 阿魏酸抑制A549肺癌移植瘤生长及其机制研究[J]. 浙江医学, 2018, 40(12): 1303-1306+1311+1414.
- [19] 向思亭,易想炼,赵静,等.  $\gamma$ -谷维素对过氧化氢诱导L02细胞凋亡的保护作用[J]. 营养学报, 2018, 40(3): 279-284.