

# 基于网络药理学探究桂枝茯苓丸治疗宫颈癌的作用机制

丁玲玲

湖北中医药大学附属新华医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2023年7月11日; 录用日期: 2023年8月12日; 发布日期: 2023年8月24日

## 摘要

目的: 探究桂枝茯苓丸治疗宫颈癌的作用机制。方法: 利用TCMSP数据库筛选桂枝茯苓丸中各药物的活性化合物及靶点。利用Gene Cards数据库检索宫颈癌的疾病靶点, 根据药物靶点与疾病靶点构建桂枝茯苓丸活性化合物靶点与疾病靶点的Venn图、化合物-靶点相互作用网络图、PPI网络图, 并进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。结果: 筛选出桂枝茯苓丸中共69个活性化合物, 对应宫颈癌274个靶点, 通过数据分析得出, 桂枝茯苓丸治疗宫颈癌的核心有效活性成分有山柰酚、 $\beta$ -谷固醇、常春藤皂苷元、槲皮素、聚乳酸C、啤酒甾醇、氢化松萆酸、儿茶素等, 其治疗宫颈癌的核心靶点有PTPN1、HMGCR、CYP19A1、NR3C1、PTGS2、PTPN2、PTGES等; 通过交集靶点PPI分析得出桂枝茯苓丸治疗宫颈癌核心靶标为TP53、非受体酪氨酸激酶、丝裂原激活蛋白激酶3、连环蛋白 $\beta$ 1、苏氨酸激酶1、表皮生长因子受体及血管内皮生长因子A等; 涉及的反应有蛋白质磷酸化、细胞凋亡过程的负调控、肽基酪氨酸磷酸化及对外源刺激的反应等; 细胞过程涉及的部分有细胞质、质膜、膜筏及受体复合物等; 分子过程涉及到蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、ATP结合及跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性等; 涉及的关键信号通路有PI3K-Akt信号通路、蛋白多糖在癌症中的作用、脂质与动脉粥样硬化及EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药等。结论: 桂枝茯苓丸中活性化合物可以通过关键靶点调控机体的应激反应及免疫反应达到治疗宫颈癌的效果, 是多成分、多靶点、多途径相互作用的结果, 为桂枝茯苓丸更好地应用于临床提供一定的理论依据。

## 关键词

桂枝茯苓丸, 宫颈癌, 网络药理学

## Exploring the Mechanism of Guizhi Fuling Pills in the Treatment of Cervical Cancer Based on Network Pharmacology

Lingling Ding

Xinhua Hospital Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

## Abstract

**Objective:** To explore the mechanism of Guizhi Fuling pills in treating cervical cancer. **Methods:** The active compounds and targets of each drug in Guizhi Fuling Pills were screened through the TCMSP database. The Gene Cards database was used to search the disease targets of cervical cancer, and the Venn diagram, the compound-target interaction network diagram, and the PPI network diagram of the active compound targets and disease targets of Guizhi Fuling Pills were constructed according to the drug targets and disease targets. GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed. **Results:** A total of 69 active compounds in Guizhi Fuling pills were screened out, corresponding to 274 targets of cervical cancer. Through data analysis, it was concluded that the core effective active ingredients of Guizhi Fuling pills in the treatment of cervical cancer are kaempferol and  $\beta$ -sitosterol, hederasaponin, quercetin, polyphenolic acid C, Cerevisterol, hydropine pinic acid, catechin, etc., and its core targets for the treatment of cervical cancer include PTPN1, HMGCR, CYP19A1, NR3C1, PTGS2, PTPN2, PTGES et al. Through the analysis of intersection target PPI, it is concluded that the core targets of Guizhi Fuling Pills in the treatment of cervical cancer are TP53, non-receptor tyrosine kinase, mitogen-activated protein kinase 3, catenin  $\beta$ 1, threonine kinase 1, epidermis Growth factor receptors and vascular endothelial growth factor A, etc.; the reactions involved include protein phosphorylation, negative regulation of apoptosis process, peptidyl tyrosine phosphorylation and response to external stimuli, etc.; the part involved in cell processes includes cytoplasm, plasma membrane, membrane rafts and receptor complexes, etc.; molecular processes involving protein serine/threonine/tyrosine kinase activity, protein tyrosine kinase activity, ATP binding and transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity etc.; the key signaling pathways involved include PI3K-Akt signaling pathway, the role of proteoglycan in cancer, lipids and atherosclerosis, and EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, etc. **Conclusion:** The active compounds in Guizhi Fuling Pills can regulate the body's immune response and stress response to treat cervical cancer through key targets. It provides a certain theoretical basis for clinical application.

## Keywords

Guizhi Fuling Pill, Cervical Cancer, Network Pharmacology

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. 研究背景

宫颈癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,根据统计结果其发病率和死亡率均居全球女性癌症第4位[1][2]。已知宫颈癌大部分由持续感染人类乳头瘤病毒(HPV)所致,其他如性生活频繁或杂乱、早婚早孕多产、生活条件较差和吸烟、免疫力低下、使用口服避孕药五年以上等也是发病的高危因素[3]。子宫颈癌早期症状并不明显,易被忽略,但随着病情发展便可能会出现阴道出血症状,特别是性交后,非行经期及停经后的出血;异常增多的阴道分泌物,特别是带血及气味异常;以及小腹部骨盆疼痛,或性交时疼痛等症状。

宫颈癌的治疗方法主要包括手术、放化疗、中医药治疗[4]。西医主要采取手术治疗和放化疗,然而放化疗的耐受已经成为宫颈癌治疗效果不佳、病灶复发和转移的主要原因之一[5]。中医学在防治宫颈癌

的方面积累了许多经验，针对宫颈癌癌前病变，例如细胞的不典型增生，中医治疗或可逆转；早期宫颈癌术后的中医调理和预防复发；利用中医药减轻中晚期宫颈癌化疗后的毒副作用，例如纾缓化疗后头晕、白细胞降低、呕吐，放疗后的膀胱炎、直肠炎等症状；对于不能手术的晚期宫颈癌，中医药可抗癌抑瘤，提高生存质量[6] [7]。

桂枝茯苓丸出自东汉医学家张仲景《金匮要略·妇人妊娠病脉证并治》[8]，以桂枝、茯苓、牡丹皮、白芍、桃仁组成，是妇科中常用的方剂[9]。其具有多种药理作用，包括抗菌、抗炎、抗肿瘤等。在临床上桂枝茯苓丸多应用于抗癌，其可以通过抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡等途径发挥作用[10]，研究发现桂枝茯苓丸可以抑制乳腺癌中的 PI3K 与 MAPK 途径对抗乳腺癌；在卵巢癌研究中发现桂枝茯苓丸可以抑制含铂药物与紫杉烷药物等产生的抗药性，其抗药原因与 P-glycoprotein (P-gp) 过度表达有关，而桂枝茯苓丸具有抑制 P-gp 表达的功能。桂枝茯苓丸是中医药中的一种经典方剂，具有多种药理作用和临床应用价值，网络药理学研究为其进一步的临床应用和药效研究提供了新的思路和方法，故本文研究基于网络药理学探究桂枝茯苓丸治疗宫颈癌的作用机制，为桂枝茯苓丸治疗宫颈癌的研究提供参考依据。

## 2. 研究方法

### 2.1. 桂枝茯苓丸化合物收集

利用 TCMSP 数据库[11] (<https://www.tcm-sp.com/>)，以桂枝、茯苓、牡丹皮、白芍、桃仁为关键词检索桂枝茯苓丸各药物成分中的化合物，共检索到 460 个化合物，其中桂枝 220 个、茯苓 34 个、牡丹皮 55 个、白芍 85 个、桃仁 66 个。

### 2.2. 桂枝茯苓丸活性化合物及靶标蛋白筛选

在进行活性化合物筛选前需要设置筛选阈值，为了筛选结果的可靠性设置了口服生物利用度(oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  和类药性(drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  为阈值[12]。OB 是药物吸收、分布、代谢、排泄中最重要的药动学参数之一，它表示中药物被吸收进入人体循环的速度和程度；DL 为类药性，指化合物与已知药物的相似性。基于此筛选出桂枝茯苓丸各成分中的活性化合物并得出相关靶标蛋白。

### 2.3. 靶标蛋白基因检索

利用 UniProt [13] (<https://www.uniprot.org/>)、Swiss Target Prediction [14] (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)等数据库查询所有得到的靶标蛋白对应的 official gene symbol，查询所有活性化合物的靶标蛋白基因共有 3033 个，进行去重处理后得到 490 个靶标蛋白基因。

### 2.4. 宫颈癌靶点检索

以“cervical cancer”为检索词，利用 Gene Cards [15] (<https://www.genecards.org/>)和 DisGeNET [16] (<https://www.disgenet.org/>)数据库建立疾病靶点，共检索到宫颈癌靶点 5661 个，进行去重处理后得到 4536 个靶点。

### 2.5. 桂枝茯苓丸致瘤宫颈癌交集靶点获取

利用 Venny2.1 [17] (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/>)平台获取桂枝茯苓丸活性化合物靶标蛋白基因与宫颈癌靶点的交集靶点。

### 2.6. 活性化合物 - 作用靶点 - 药物成分网络构建

利用 Cytoscape 3.10.0 [18]软件构建桂枝茯苓丸活性化合物 - 作用靶点 - 药物三元结构网络图，分析

化合物和靶点网络，并应用 Network Analyzer 进行拓扑分析。

## 2.7. PPI 网络构建及分析

将检索得到的作用于宫颈癌的靶点蛋白基因，即桂枝茯苓丸活性化合物靶标蛋白基因与宫颈癌靶点的交集靶点上传到 String [19] (<https://www.string-db.org/>)数据库进行蛋白质互作网络(Protein-Protein Interaction Networks, PPI)分析，得到蛋白质相互作用网络图。

## 2.8. 基因功能与 KEGG 通路富集分析

采用 DAVID v6.7 [20]数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)对交集靶点进行 GO (gene ontology)功能富集分析和 KEGG (Kyoto encyclopedia of genes and genomes)通路富集分析，在数据库中输入交集靶点基因名称，物种设置为“Homo Sapiens”，经过数据库检索和转化操作，进行 GO 生物学过程富集分析和 KEGG 信号通路富集分析，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义，并用在线绘图网站 Bioinformatics [21] (<https://www.bioinformatics.com.cn/>)将其结果可视化。

## 3. 研究结果

### 3.1. 桂枝茯苓丸化合物筛选

根据筛选阈值  $OB \geq 30\%$  和  $DL \geq 0.18$  在 TCMSP 平台上检索到桂枝茯苓丸各成分的活性化合物共 69 个，其中 7 个来自桂枝、15 个来自茯苓，11 个来自牡丹皮，13 个来自白芍，23 个来自桃仁。桂枝茯苓丸部分活性化合物信息见表 1。

**Table 1.** Basic information of some active compounds in Guizhi Fuling Pills

**表 1.** 桂枝茯苓丸中部分活性化合物的基本信息

药物	编号	化合物	OB	DL	相对分子质量
桂枝	MOL001736	(-)-taxifolin	60.51	0.27	304.27
桂枝	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	414.79
桂枝	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	414.79
桂枝	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	290.29
桂枝	MOL000073	ent-Epicatechin	48.96	0.24	290.29
茯苓	MOL000275	trametenolic acid	38.71	0.8	456.78
茯苓	MOL000276	7,9-dehydropachymic acid	35.11	0.81	526.83
茯苓	MOL000279	Cerevisterol	37.96	0.77	430.74
茯苓	MOL000282	ergosta-7,22E-dien-3beta-ol	43.51	0.72	398.74
茯苓	MOL000283	Ergosterol peroxide	40.36	0.81	430.74
牡丹皮	MOL001925	paeoniflorin_qt	68.18	0.4	318.35
牡丹皮	MOL000211	Mairin	55.38	0.78	456.78
牡丹皮	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	414.79
牡丹皮	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	286.25
牡丹皮	MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24	290.29
白芍	MOL001930	benzoylpaeoniflorin	31.27	0.75	584.62

Continued

白芍	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	414.79
白芍	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	414.79
白芍	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	286.25
白芍	MOL000211	Mairin	55.38	0.78	456.78
桃仁	MOL001323	Sitosterol alpha 1	43.28	0.78	426.8
桃仁	MOL001328	2,3-didehydro GA70	63.29	0.5	330.41
桃仁	MOL001368	3-O-p-coumaroylquinic acid	37.63	0.29	338.34
桃仁	MOL001371	Populoside_qt	108.89	0.2	286.3
桃仁	MOL000296	hederagenin	36.91	0.75	414.79

### 3.2. 桂枝茯苓丸活性化合物靶点与疾病靶点的 Venn 分析

将从数据库中筛选并去重后的 4536 个宫颈癌相关靶点和 490 个桂枝茯苓丸相关靶点取交集，获得 274 个交集靶点，如图 1 所示。

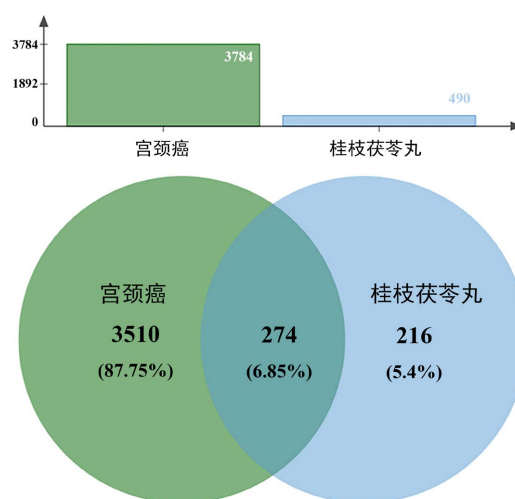


Figure 1. Venn diagram of drug targets and disease targets

图 1. 药物靶点与疾病靶点的 Venn 图

### 3.3. 化合物 - 靶点相互作用网络分析

化合物 - 靶点网络中共有 332 个节点，包含 53 个化合物节点、274 个靶点节点以及 5 个药材节点，整个网络具有 1533 条边，其中绿色代表茯苓中的活性化合物，紫色代表牡丹皮中的活性化合物，粉色代表桃仁中的活性化合物，蓝绿色代表桂枝中的活性化合物，橙色代表白芍中的活性化合物，湖蓝色代表靶点，每条边则表示活性化合物分子与靶点之间的相互作用关系，如图 2 所示。

在化合物 - 靶点相互作用网络中，节点的度值代表网络中和其他节点相连的路线的条数。利用 Cytoscape 软件中的 Network Analyzer 功能计算桂枝茯苓丸的化合物 - 靶点相互作用网络中的拓扑参数，以节点连接的度值为特征设置每个节点的大小，这些连接化合物或靶点较多的节点在整个网络中起到枢纽的作用，是较为关键的化合物或者靶点。在桂枝茯苓丸的化合物 - 靶点相互作用网络中，每个化合物

平均与 28.92 个靶点相互作用，每个靶点平均与 5.36 个化合物相互作用，平均节点度值为 9.16，因此桂枝茯苓丸中存在一个化合物作用于多个靶点的现象，同时也存在不同的化合物共同作用于同一个靶点的情况，这体现了中药多成分与多靶点相互作用的整体性和联系性的特点[22]。通过筛选得出前 10 名的活性化合物分别为山柰酚、 $\beta$ -谷固醇、常春藤皂苷元、槲皮素、聚乳酸 C、啤酒甾醇、氢化松萜酸、儿茶素、苯甲酰芍药甙和芍药甙元；依据节点连接度值(degree)调节网络中靶基因的面积大小，由图 2 可知 PTPN1、HMGR、CYP19A1、NR3C1、PTGS2、PTPN2、PTGES、AR、NOS2、ESR2 等靶基因度值较大。

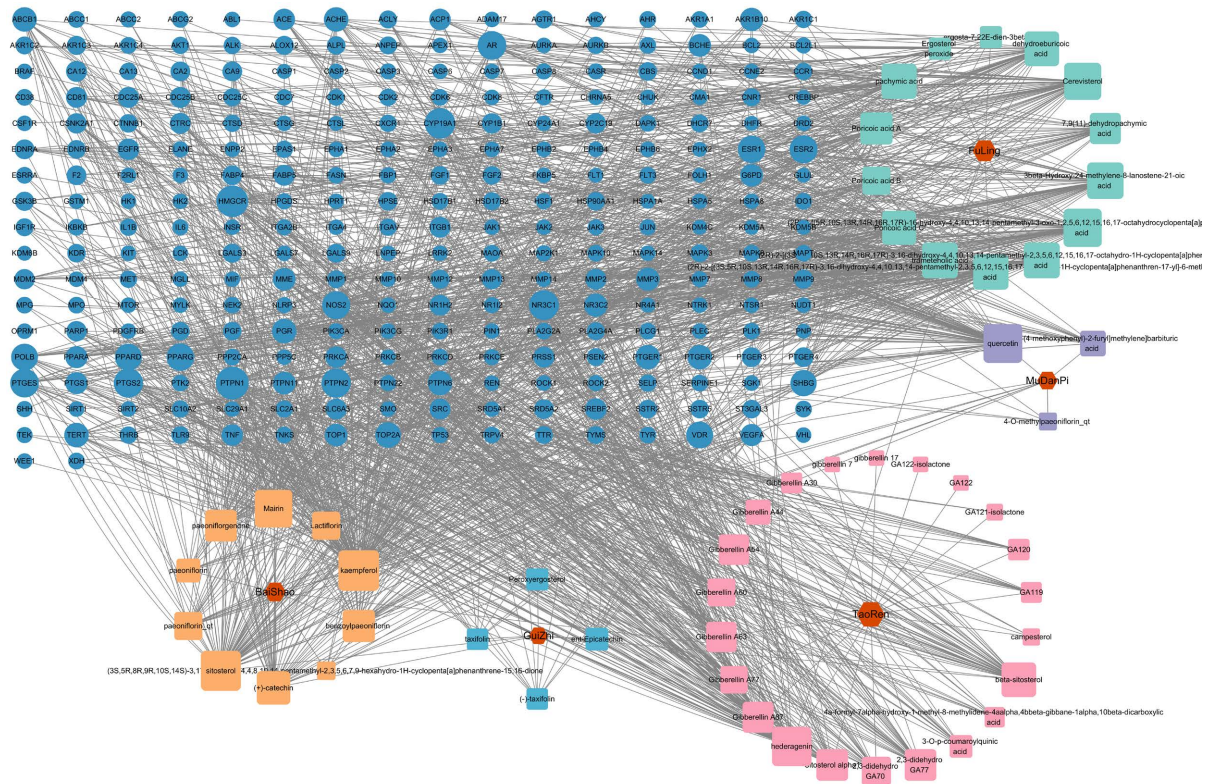
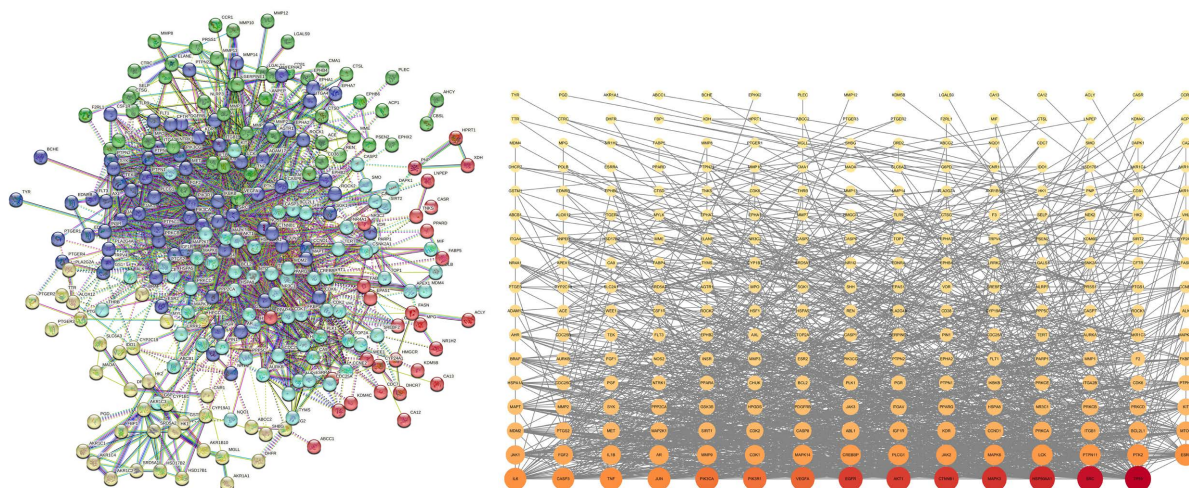


Figure 2. Compound-target network diagram in Guizhi Fuling Pills  
图 2. 桂枝茯苓丸中化合物 - 靶点网络图

### 3.4. 蛋白质互作网络(PPI)分析

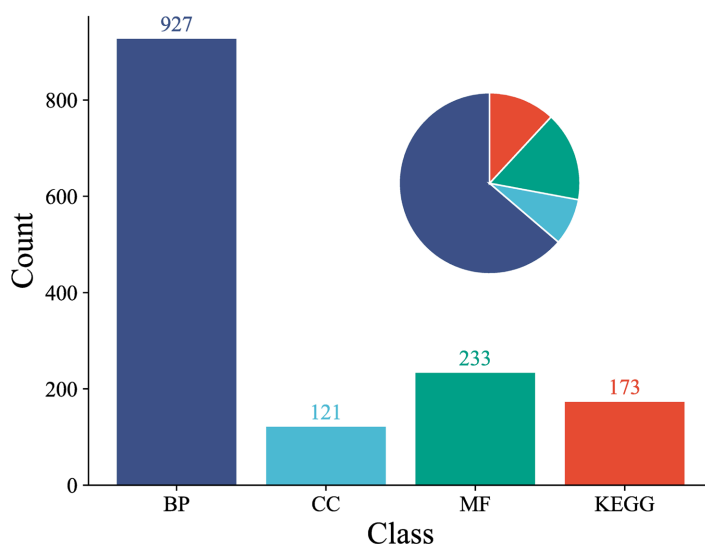
PPI 是由蛋白通过彼此之间的相互作用构成，来参与生物信号传递、基因表达调节、能量和物质代谢及细胞周期调控等生命过程的各个环节。PPI 分析对了解蛋白质功能、关系有重要意义[23]。将 274 个交集靶点导入到 String 数据库中，隐藏无相互作用的节点，得到 PPI 网络。在 String 数据库中下载交集靶点 PPI 的 tsv 文件，将结果导入到 Cytoscape 软件进行可视化及分析，利用 Network Analyzer 功能计算网络中的拓扑参数，用节点的大小和颜色表示 Degree 值的大小，节点越大、颜色越深对应 Degree 值越大。PPI 网络总共包括 254 个节点和 1708 条边，节点连接度值平均值为 13.45，度值排名前 10 位的核心靶标依次为 TP53、非受体酪氨酸激酶(SRC)、HSP90AA1、丝裂原激活蛋白激酶 3 (MAPK3)、连环蛋白  $\beta$ 1 (CTNNB1)、苏氨酸激酶 1(AKT1)、表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、磷酸肌醇 3 激酶调节亚基 1(PIK3R1)、磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚基  $\alpha$ ，说明这些蛋白对桂枝茯苓丸治疗宫颈癌有关键作用。PPI 网络图见图 3。



**Figure 3.** PPI network diagram of Guizhi Fuling Pill target points  
**图 3.** 桂枝茯苓丸靶点 PPI 网络图

### 3.5. 桂枝茯苓丸治疗宫颈癌 GO 富集分析及 KEGG 富集分析

采用 DAVID 数据库检索获得 GO 功能富集分析 1281 个条目和 KEGG 通路富集分析 173 个条目，如图 4 所示。GO 功能富集分析中 BP 分析获得 927 个条目，前 5 条分别为蛋白质磷酸化、细胞凋亡过程的负调控、肽基酪氨酸磷酸化、对外源刺激的反应、激酶活性的正向调节；CC 分析获得 121 个条目，前 5 条分别为细胞质、质膜、膜筏、受体复合物、大分子复合物；MF 分析获得 233 个条目，前 5 条为蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、ATP 结合、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、酶结合；选取 BP、CC、MF 分析中最为显著的 20 个过程绘制 GO 功能分析图，如图 5 所示。KEGG 信号通路富集分析共获得 173 条信号通路，选取最为显著的 20 个过程绘制 KEGG 信号通路富集分析图，涉及的关键信号通路有 PI3K-Akt 信号通路、蛋白多糖在癌症中的作用、脂质与动脉粥样硬化及 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药等，如图 6 所示。



**Figure 4.** GO enrichment analysis and KEGG enrichment analysis entry numbers  
**图 4.** GO 富集分析及 KEGG 富集分析条目数

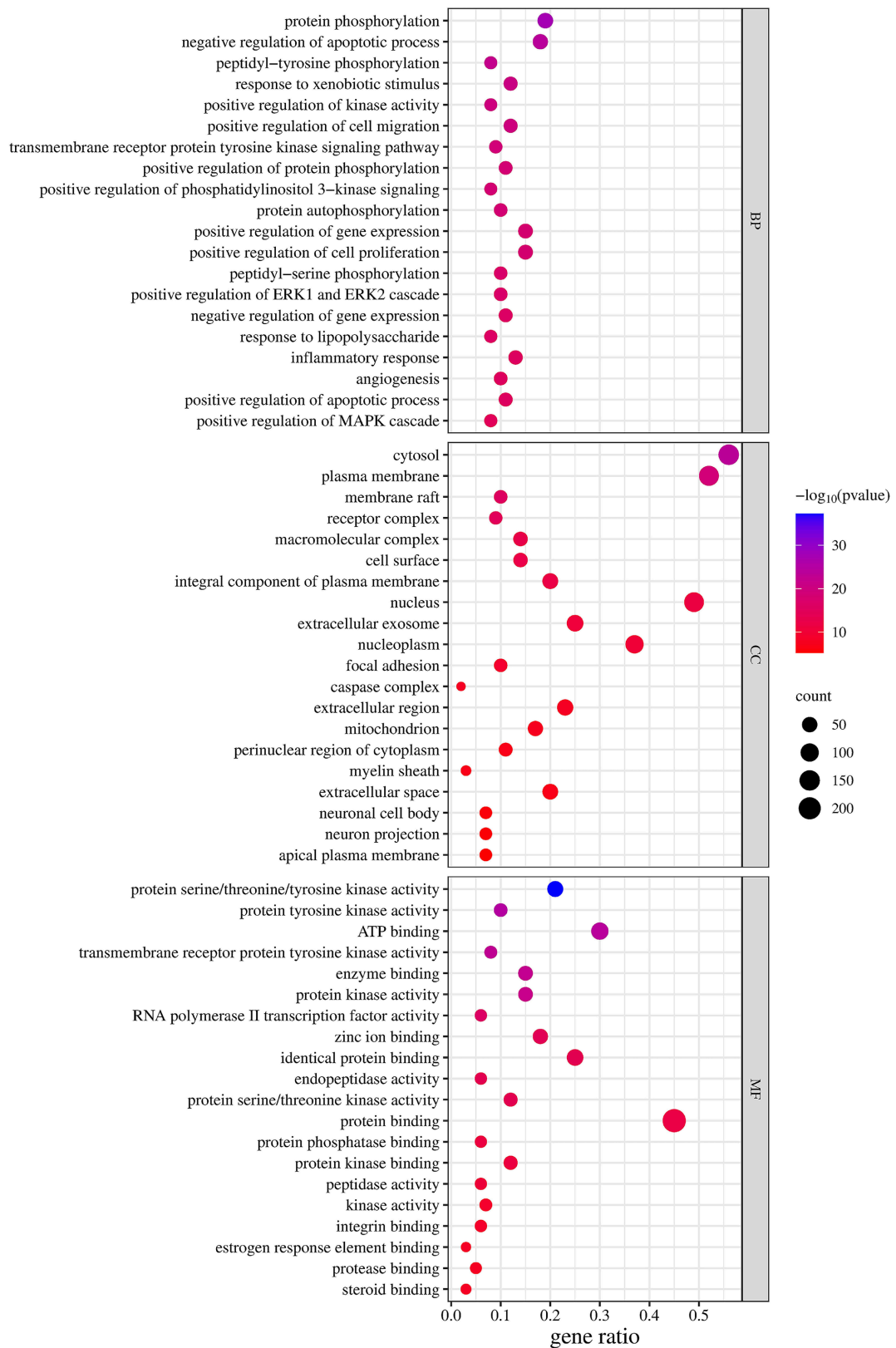


Figure 5. GO functional enrichment analysis  
图 5. GO 功能富集分析图



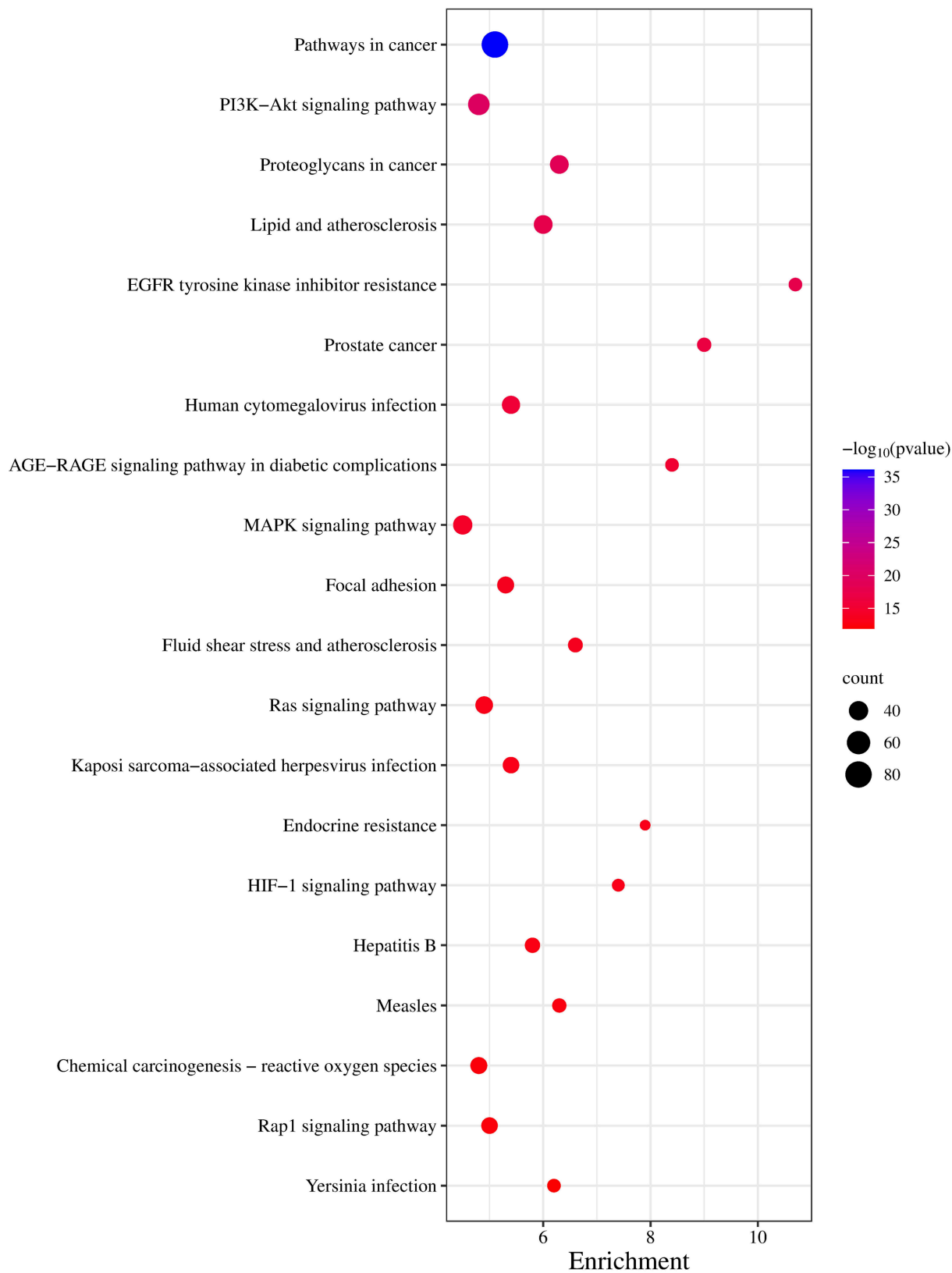


Figure 6. KEGG pathway enrichment analysis  
图 6. KEGG 通路富集分析

## 4. 讨论

宫颈癌是指发生在子宫阴道部及宫颈管的恶性肿瘤，是最常见的妇科恶性肿瘤，严重威胁女性生命及健康。宫颈癌的西医治疗方式主要是手术治疗和放化疗。西医治疗虽然见效快，但易复发，副作用大。所以对于中、晚期的保守治疗，或早期手术后的放化疗的辅助治疗，中医起到了重要的作用。中医学认为扶正与祛邪是中医抗癌的两大准则[24]。宫颈癌的发生与正气亏虚以及感染外邪有很大关系。正气亏虚主要体现在肝脾肾三脏冲任受损以致功能失调。如果情绪失调则肝郁气滞；饮食不节则伤脾胃；性生活不节则伤肾气。在正气亏虚的情况下，机体免疫力减弱，湿毒、热毒之邪乘虚而入，痰瘀互结，气滞血瘀导致局部癌症的产生[25]。

桂枝茯苓丸是中医治疗宫颈癌的经典方剂之一，在《金匱要略》中记载到：“妇人宿有癥病，经断未及三月，而得漏下不止，胎动在脐上者，为癥痼害。妊娠六月动者，前三月经水利时，胎也。下血者，后断三月坏也。所以血不止者，脐癥不去故也，当下其癥，桂枝茯苓丸主之”，这表明瘀血不除，血难归经，应当注重活血化瘀[26]。现代药理研究表明桂枝茯苓丸具有抑制血小板聚集、降低血液黏度以及缓解子宫痉挛等作用，还能改善体内微循环、增强机体免疫力、抑制慢性增生性炎症[27]。在临床中桂枝茯苓丸广泛用于治疗痛经、妇科血瘀证、慢性盆腔炎及卵巢囊肿等病症，此外还用于治疗各种肿瘤，尤其在妇科肿瘤方面有较好的临床疗效，常用于治疗子宫肌瘤、乳腺癌、宫颈癌等疾病[28]。霍焯文等[29]研究了桂枝茯苓丸对肾虚督寒型宫颈癌患者的生存期及肿瘤标记物的影响，分析显示 CEA 及 CA125 与生存期无显著相关性，而 SCC 与生存期呈显著负相关性，相关性分析结果表明桂枝茯苓丸有助于降低肾虚督寒型患者肿瘤标记物 SCC 含量并延长其生存期。龚星等[30]探究了桂枝茯苓丸对宫颈癌术后放化疗患者的疗效及免疫功能的影响，研究表明宫颈癌术后放化疗患者加用桂枝茯苓丸治疗，可以进一步改善患者的免疫功能，减轻放化疗所导致的副作用，提高术后放化疗的效果。杨广等[31]探究了桂枝茯苓丸对宫颈癌细胞生物学行为的影响以及作用机制，研究结果表明桂枝茯苓丸可以通过上调 PTEN 蛋白的表达来抑制 AKT 途径中 AKT 蛋白的磷酸化，抑制 Hela 细胞的增殖、克隆形成以及迁移侵袭，干预 Hela 细胞的生物学行为，从而达到治疗宫颈癌的效果。

本研究从桂枝茯苓丸中筛选出 69 个活性化合物，对应宫颈癌 274 个靶点，其治疗宫颈癌的主要核心成分为山柰酚、 $\beta$ -谷固醇、常春藤皂苷元、槲皮素、聚乳酸 C、啤酒甾醇、氢化松萜酸、儿茶素等。桂枝中含有  $\beta$ -谷固醇、儿茶素，茯苓中含有常春藤皂苷元、啤酒甾醇、氢化松萜酸，牡丹皮中含有山柰酚、槲皮素、儿茶素，白芍中含有山柰酚、 $\beta$ -谷固醇、儿茶素，桃仁中含有常春藤皂苷元。有研究发现，桂枝茯苓丸中的药物成分与多种靶点和代谢途径有关。例如，桂枝茯苓丸中的桂皮醇可通过调节血糖、胆固醇等途径发挥作用；茯苓酚则可通过调节肾功能、水盐代谢等途径发挥作用。桂枝茯苓丸治疗宫颈癌的核心靶点为 PTPN1、HMGCR、CYP19A1、NR3C1、PTGS2、PTPN2、PTGES 等，通过交集靶点蛋白互作网络分析得出桂枝茯苓丸治疗宫颈癌核心靶标为 TP53、非受体酪氨酸激酶、丝裂原激活蛋白激酶 3、连环蛋白  $\beta$ 1、苏氨酸激酶 1、表皮生长因子受体及血管内皮生长因子 A 等，查阅文献发现国内暂无关于桂枝茯苓丸调控相关靶标治疗宫颈癌的研究，但有研究表明桂枝茯苓丸可以抑制大肠癌的端粒酶及 TP53、C-erbB-2 和 Bcl-2 基因表达，从而起到抑制大肠癌肝转移的作用[32]。陶蓉等[33]针对桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症患者 MEK-2、p-ERK 和 VEGF 基因表达的影响开展了相关研究，结果表明桂枝茯苓丸可以通过抑制 MEK 及 ERK 的蛋白活性，阻断细胞间信号的传导通路，从而抑制子宫内膜异常增殖及细胞分裂周期的进行，能够有效抑制肿瘤的生长与分化。孙艳等[34]探究了桂枝茯苓丸抑制癌症的机制，研究发现桂枝茯苓丸可以促进荷瘤鼠肿瘤细胞的 P21waf/cip 基因表达，通过上调 P21waf/cip 表达从而抑制细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的活性和 PCNA 的活性，进而阻滞细胞从 G1 期向 S 期的过渡进程，阻断细胞的 DNA 合成和复制，以此阻止肿瘤细胞的增殖，达到抑制癌症的效果。

本研究基于网络药理学以桂枝茯苓丸为研究对象,对其中所含活性化合物、作用靶点以及生物过程和相关通路进行分析,发现桂枝茯苓丸中活性化合物可以通过关键靶点调控机体的免疫反应、应激反应来治疗宫颈癌,是多成分、多靶点、多途径相互作用的结果,为桂枝茯苓丸更好的应用于临床提供一定的理论依据。

## 参考文献

- [1] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 613-622.
- [2] 张晓金, 归绥琪. 宫颈癌发病机制的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2008, 19(1): 56-59.
- [3] 李道娟, 师金, 靳晶, 等. 宫颈癌的流行病学趋势[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(9): 912-916.
- [4] 刘倩, 王玮. 浅谈宫颈癌临床治疗新进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(1): 5-7.
- [5] 黄曼妮, 吴令英, 高菊珍. 宫颈癌的同步放化疗[J]. 癌症进展, 2004, 2(5): 320-326.
- [6] 杨海霞, 郭璟静, 静茹. 八珍汤加减联合艾灸对中晚期宫颈癌放化疗患者耐受力, 止痛效果和生活质量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 173-178.
- [7] 席沙, 李军, 魏会珍, 等. 宫颈癌的中医外治法研究进展[J]. 环球中医药, 2018, 11(10): 1649-1652.
- [8] 吴洁. 《金匱要略》妇人病治疗特点探要[J]. 中医文献杂志, 2011, 29(6): 44.
- [9] 宿佩勇, 王健. 桂枝茯苓丸研究进展[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 356-358.
- [10] 韩彦龙. 桂枝茯苓丸抗肿瘤作用的实验研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2003, 24(6): 9-11.
- [11] Ru, J., Li, P., Wang, J., *et al.* (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [12] 朱梓铭, 张因彪, 郑景辉, 等. 基于网络药理学探究苓桂术甘汤治疗慢性心力衰竭的作用机制[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(2): 154-161.
- [13] The UniProt Consortium (2015) UniProt: A Hub for Protein Information. *Nucleic Acids Research*, **43**, D204-D212. <https://doi.org/10.1093/nar/gku989>
- [14] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019) SwissTargetPrediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, **47**, W357-W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- [15] Stelzer, G., Rosen, N., Plaschkes, I., *et al.* (2016) The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Current Protocols in Bioinformatics*, **54**, 1.30.1-1.30.33. <https://doi.org/10.1002/cpbi.5>
- [16] Piñero, J., Bravo, À., Queralt-Rosinach, N., *et al.* (2016) DisGeNET: A Comprehensive Platform Integrating Information on Human Disease-Associated Genes and Variants. *Nucleic Acids Research*, **45**, D833-D839. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw943>
- [17] Oliveros, J.C. (2007) An Interactive Tool for Comparing Lists with Venn Diagrams. <http://bioinfoqpcn.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>
- [18] Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., *et al.* (2003) Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Research*, **13**, 2498-2504. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>
- [19] Szklarczyk, D., Gable, A.L., Nastou, K.C., *et al.* (2021) The STRING Database in 2021: Customizable Protein-Protein Networks, and Functional Characterization of User-Uploaded Gene/Measurement Sets. *Nucleic Acids Research*, **49**, D605-D612. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1074>
- [20] Dennis, G., Sherman, B.T., Hosack, D.A., *et al.* (2003) DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. *Genome Biology*, **4**, Article No. R60. <https://doi.org/10.1186/gb-2003-4-9-r60>
- [21] Zou, L.A. and Jian, Q. (2021) Identification of Hub Genes and Pathways in Psoriasis through Bioinformatics and Validation by RT-qPCR. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-357690/v1>
- [22] 叶坤, 雷敏, 谢欣, 等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨黄芪建中汤治疗腹泻型肠易激综合征的作用机制研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(15): 1814-1824.
- [23] Liu, G., Wong, L. and Chua, H.N. (2009) Complex Discovery from Weighted PPI Networks. *Bioinformatics*, **25**, 1891-1897. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp311>
- [24] 张霆. 肺癌治疗中扶正与祛邪关系的思考[J]. 吉林中医药, 2006, 26(12): 1-3.

- 
- [25] 赵玉娥, 郝向阳, 张美丽. 扶正与祛邪法则在辨证施治中的运用[J]. 中兽医学杂志, 2011(4): 42-44.
- [26] 陈晨, 刘倩, 高华. 活血化瘀药药理作用研究进展[J]. 中国药事, 2011, 25(6): 603-605.
- [27] 吴修红, 杨恩龙, 何录文, 等. 桂枝茯苓丸治疗血瘀证研究进展[J]. 中医药信息, 2014, 31(5): 133-135.
- [28] 陈锐深, 张玉珍, 胡艳. 桂枝茯苓丸治疗妇科肿瘤临证体会[J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(6): 482-484.
- [29] 霍焯文, 林小琦. 桂枝茯苓丸治疗肾虚督寒型宫颈癌[J]. 中医学报, 2019, 34(3): 634-637.
- [30] 龚星, 陈国庆. 生脉饮合桂枝茯苓丸对宫颈癌术后放化疗患者近期疗效及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(20): 2241-2243.
- [31] 杨广, 罗利平. 桂枝茯苓丸对宫颈癌细胞生物学行为的影响及作用机制[J]. 四川中医, 2021, 39(4): 54-57.
- [32] 王程, 杨运高, 王学良. 活血化瘀经典方剂对小鼠大肠癌肝转移模型端粒酶及 p53、c-erbB-2、Bcl-2 基因表达的影响[J]. 第一军医大学学报, 2004, 24(7): 758-760.
- [33] 陶蓉, 于翠革. 桂枝茯苓丸对子宫内膜异位症患者 MEK-2、p-ERK 和 VEGF 表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(12): 131-134.
- [34] 孙艳, 王琪, 罗晓庆. 桂枝茯苓丸对荷瘤鼠肿瘤细胞 PCNA P21~(waf/cip)的影响[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(6): 1153-1155.