

引用:张文翠,袁雨遥,刘丽坤. 基于网络药理学和分子对接探讨漏芦治疗口腔癌的作用机制[J]. 湖南中医杂志,2024,40(6):191-198.

基于网络药理学和分子对接探讨漏芦治疗口腔癌的作用机制

张文翠¹,袁雨遥¹,刘丽坤²

(1. 山西省中医药研究院,山西 太原,030012;

2. 山西省中医院,山西 太原,030012)

[摘要] 目的:采用网络药理学和分子对接技术探讨漏芦治疗口腔癌的作用机制。方法:利用本草组鉴和 SwissTargetPrediction 数据库筛选漏芦的相关活性成分及靶点,利用 DisGeNET、GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库检索口腔癌的相关靶点,并获取漏芦治疗口腔癌的潜在靶点。通过构建中药-成分-靶点-疾病网络和蛋白质-蛋白质相互作用网络,分析治疗相关成分-靶点及靶点-靶点间的联系,通过基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析探索治疗所涉及的分子生物学过程及通路,采用分子对接评价核心成分和核心靶点之间的亲和力。结果:获得漏芦治疗口腔癌相关靶点 287 个,熊果酸、甘草素、法尼醇、乙酸金合欢酯和马斯里酸甲酯等活性成分及酪氨酸磷酸酶 11(PTPN11)、信号转导与转录激活因子 3(STAT3)、Janus 激酶 1(JAK1)、Janus 激酶 3(JAK3)和淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(LCK)等靶点处于网络核心位置。富集分析结果显示,蛋白质磷酸化、磷脂酰肌醇 3 激酶 PI3K-蛋白激酶 B(AKT)信号通路、细胞凋亡等是治疗的潜在途径。分子对接结果提示,熊果酸、甘草素和马斯里酸甲酯等与核心靶点之间具有强烈亲和力。结论:本研究从多成分-多靶点-多途径的角度对漏芦治疗口腔癌的复杂机制进行探讨,可为进一步的药效学研究提供基础和参考。

[关键词] 口腔癌;漏芦;网络药理学;分子对接

[中图分类号] R273.968 **[文献标识码]** A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.06.042

Mechanism of action of Radix Rhapontici in treatment of oral cancer:

A study based on network pharmacology and molecular docking

ZHANG Wencui¹, YUAN Yuyao¹, LIU Likun²

(1. Shanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, Shanxi, China;

2. Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, Shanxi, China)

[Abstract] Objective: To investigate the mechanism of action of Radix Rhapontici in the treatment of oral cancer based on network pharmacology and molecular docking. Methods: HERB and SwissTargetPrediction databases were used to obtain the active components and targets of Radix Rhapontici, and DisGeNET, GeneCards, OMIM, and TTD databases were used to obtain the targets associated with oral cancer, as well as the potential targets of Radix Rhapontici in the treatment of oral cancer. A traditional Chinese medicine (TCM) drug-component-target-disease network and a protein-protein interaction network were constructed to analyze the association between related components and targets and the association between targets. Gene ontology functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis were used to investigate the molecular biological processes and pathways involved in treatment, and molecular docking was used to assess the affinity between the core components and the core targets. Results: A total of 287 targets were obtained for Radix Rhapontici in the treatment of oral cancer, and the active components such as ursolic acid,

基金项目:山西省医学科技创新团队建设项目(2020TD04)

第一作者:张文翠,女,2021 级硕士研究生,医师,研究方向:中西医结合防治肿瘤

通信作者:刘丽坤,女,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肿瘤, E-mail:llkun133@126.com

glycyrrhizin, farnesol, farnesyl acetate, and methyl maslinate and the targets such as PTPN11, STAT3, JAK1, JAK3, and LCK were in the core positions of the network. Enrichment analyses showed that protein phosphorylation, the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway, and cell apoptosis were the potential pathways involved in treatment. Molecular docking showed that ursolic acid, glycyrrhizin, and methyl maslinate had strong affinity to the core targets. Conclusion: This study discusses the complex mechanism of action of Radix Rhapontici in the treatment of oral cancer from the perspectives of multiple components, targets, and pathways, which provides a reference for further pharmacodynamic studies.

[**Keywords**] oral cancer; Radix Rhapontici; network pharmacology; molecular docking

口腔癌(oral cancer, OC)主要指发生于颊、上下颌牙龈、磨牙后三角、口底、硬腭及舌前2/3黏膜上的上皮癌,是头颈部常见的恶性肿瘤之一^[1]。据统计,全球每年新增近37.8万口腔癌病例,约占全球新增恶性肿瘤的2.0%,其中90%左右的口腔癌为鳞状细胞癌(OSCC),本病病死率约1.8%,我国OC患者5年生存率不足50.0%^[2-3]。目前,西医治疗口腔癌的主要方法有手术、放疗、化疗、靶向和免疫治疗等,由于口腔癌早期症状具有隐匿性,多数患者发现时已进入晚期,整体治疗效果并不理想,寻找一种安全、有效、可靠的口腔癌治疗药物是临床亟待解决的问题。近年来,中医药在抗肿瘤方面展现出明显优势,其有效性、安全性受临床青睐。

漏芦(Radix rhapontici)为菊科植物祁州漏芦的干燥根,味苦,性寒,归胃经,具有清热解毒等功效^[4]。有学者基于国医大师数据库进行数据挖掘发现,漏芦是国医大师常用的清热解毒药之一,其中癌症是漏芦治疗疾病类型的首位(58例/109例)^[5]。临床上将漏芦、藜芦浸泡于酒精中,可用于舌癌的外治^[6]。药理学研究发现,漏芦提取物可以抑制氧化应激相关蛋白的表达、调控凋亡相关蛋白p38、Jun氨基末端激酶(JNK)及细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)磷酸化水平、调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路诱导自噬,从而抑制OSCC生长^[7-8]。本研究利用网络药理学和分子对接技术对漏芦治疗OC的相关成分、靶点和分子生物学过程进行探讨,为深入研究漏芦抗OC的机制提供依据。

1 资料与方法

1.1 漏芦活性成分和靶点的筛选 利用本草组鉴(HERB, <http://herb.ac.cn/>)^[9]检索漏芦的相关化学成分。通过有机小分子生物活性数据库(PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取化合物的标准线性符号。将标准线性符号上传至Swiss ADME数据库(<http://www.swissadme.ch/>)进行药物代谢动力学筛选^[10]。符合以下条件的成分被保留:1)胃肠道吸收度高;2)类药性评价方法(Lipinski、Ghose、Veber、

Egan和Muegge)中两项及以上结果为“Yes”^[11]。从HERB和Swiss Target Prediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)中筛选活性成分相关靶点,纳入靶点预测可能性值(probability)>0.02的靶点。

1.2 疾病靶点及治疗潜在靶点的筛选 为保证OC人类疾病相关靶点检索的全面性,以“oral cavity carcinoma”“oral cancer”和“oral squamous cell carcinoma”为关键词,在DisGeNET(<https://www.disgenet.org/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)、OMIM(<https://omim.org/>)和TTD(<https://db.idrblab.net/web/>)中检索疾病相关靶点,其中GeneCards数据库纳入关联分数≥20的靶点。利用Venny 2.1(<https://bioinfopg.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)筛选漏芦抗OC的潜在靶点。

1.3 中药-成分-靶点-疾病网络构建及核心成分筛选 将漏芦及其抗OC的相关活性成分、口腔癌及治疗潜在靶点信息导入Cytoscape 3.9.0,进行网络拓扑分析并绘制中药-成分-靶点-疾病网络图。其中,度(degree)、中介中心性(BC)和接近中心性(CC)常被用于评价节点在网络中的重要性和影响力,数值越大,代表在网络中越关键。因此,以degree、BC、CC 3个参数筛选网络中的核心成分。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建及核心靶点筛选 为了进一步确定核心调控目标,利用STRING(<https://cn.string-db.org/>)获取疾病治疗相关靶点的蛋白质相互作用关系,设置物种为人类,置信度>0.9,并隐藏独立的目标蛋白节点。将分析结果导入Cytoscape 3.9.0进行网络拓扑分析和可视化。利用CytoHubba插件中最大邻域分量(MCC)算法,筛选出网络中分值排名前10位的节点为核心靶点^[12]。

1.5 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将疾病治疗潜在靶点导入Metascape(<https://metascape.org/>),进行GO和KEGG通路富集分析,其中GO包括生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞组分(CC)。利用微生信(

bioinformatics. com. cn/)对显著性排名前 10 位的条目进行可视化。

1.6 基于分子对接对核心成分与核心靶点的结合效能进行评价 在蛋白质结构数据库(<https://www.rcsb.org/>)中下载核心靶蛋白的 3D 结构(pdb 格式),在 TC MSP 数据库(<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)中下载核心成分的分子结构(mol2 格式),利用 PyMOL、Autodock Tools v1. 5. 7 软件对靶蛋白和化合物进行去水、加氢、设配体和受体等处理,使用 vina v1. 2. 0 进行虚拟对接。一般认为,配体与受体之间的结合能越低,相互作用的可能性越大,结合能 < -4. 25 kcal/mol 提示两者具有一定的结合活性;结合能 < -5. 0 kcal/mol 则有较好的结合活性;结合能 < -7. 0 kcal/mol 则有强烈的结合活性^[13]。最后利用 PyMOL 对结合活性强的部分复合物进行可视化。

2 结 果

2. 1 漏芦相关活性成分及靶点筛选 利用 HERB 数据库检索得到漏芦相关化学成分 101 个,经药代动力学筛选后,得到相关活性成分 34 个(见表 1)。除甲硫醇(methyl mercaptan)外,其余活性成分均筛选到相关靶点,汇总去重后最终得到漏芦相关靶点 698 个。

表 1 漏芦相关活性成分信息

化合物编号	化合物名称	标准线性符号
HBIN015424	A-桉樟茄醇	CC1=CC2C(CCC(C2CC1)(C)O)C(C)C
HBIN016608	牛蒡子酸	CC#CC1=CC=C(S1)C2=CC=C(S2)C(=O)O
HBIN016621	牛蒡子醛	CC#CC1=CC=C(S1)C2=CC=C(S2)C=O
HBIN016623	牛蒡子醇 B	CC#CC1=CC=C(S1)C2=CC=C(S2)C(C)O
HBIN016848	阿江榄仁酸	CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(C(C(C5(C)C)O)O)C)C)C2C1O)C)C(=O)O)C
HBIN018110	β-桉叶醇	CC12CCCC(=C)C1CC(C2)C(C)(C)O
HBIN018145	β-己烯醇	CCC=CCCCO
HBIN019111	二丁基羟基甲苯	CC1=CC(=C(C(=C1)C(C)(C)C)O)C(C)(C)C
HBIN019825	石竹素	CC1(CCC2C1CCC3(C(O3)CCC2=C)C)C
HBIN023198	δ-杜松醇	CC1=CC2C(CCC(C2CC1)(C)O)C(C)C
HBIN023519	甘草素	C1C(OC2=C(C1=O)C=CC(=C2)O)C3=CC=C(C=C3)O
HBIN023631	邻苯二甲酸二丁酯	CCCCOC(=O)C1=CC=CC=C1C(=O)OCCCC
HBIN024119	黄独素 B	CC12CC(OC13CC(C4C2CC5CC4C(=O)O5)OC3=O)C6=COC=C6
HBIN024786	脱皮甾酮	CC12CCC3C(=CC(=O)C4C3(CC(C(C4)O)O)C)C1(CCC2C(C)(C(CCC(C(C)O)O)O)O
HBIN024790	爱抗宁	CN1C2CCC1C(C(C2)O)C(=O)O
HBIN026382	法尼斯肥醇 A	CC1(C2CCCC(=C)C(C2(CCC1O)C)COC3=CC4=C(C=C3)C=CC(=O)O4)C
HBIN026385	法尼醇	CC(=CCCC(=CCCC(=CCO)C)C)C
HBIN026388	乙酸金合欢酯	CC(=CCCC(=CCCC(=CCOC(=O)C)C)C)C

续上表

化合物编号	化合物名称	标准线性符号
HBIN030107	靛蓝	C1=CC=C2C(=C1)C(=C(N2)C3=NC4=CC=CC=C4C3=O)O
HBIN030108	靛玉红	C1=CC=C2C(=C1)C(=C(N2)O)C3=NC4=CC=CC=C4C3=O
HBIN030933	异薄荷酮	CC1CCC(C(=O)C1)C(C)C
HBIN033280	芳樟醇	CC1(CCC(O1)C(C)(C)O)C=C
HBIN035066	亚油酸甲酯	CCCCC=CCC=CCCCCCCC(=O)OC
HBIN035310	马斯里酸甲酯	CC1(CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(C(C(C5(C)C)O)O)C)C)C2C1)C)C(=O)OC)C
HBIN035312	甲硫醇	CS
HBIN036476	癸醛	CCCCCCCCC=O
HBIN038680	棕榈酸	CCCCCCCCCCCCCCC(=O)O
HBIN041273	胡薄荷酮	CC1CCC(=C(C)C)C(=O)C1
HBIN042192	阿枯米定碱	CC=C1CN2C3CC1C(C2CC4C3NC5=CC=CC=C45)(CO)C(=O)OC
HBIN042604	暗红牛膝甾酮	CC12CCC3C(=CC(=O)C4C3(CC(C(C4)O)O)C)C1(CCC2=O)O
HBIN046570	委陵菜酸	CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CC(C(C5(C)C)O)O)C)C)C2C1(C)O)C)C(=O)O
HBIN046652	反式-2-己烯醇	CCCC=CCO
HBIN047004	正十三烷	CCCCCCCCCCCCC=O
HBIN047613	熊果酸	CC1CCC2(CCC3(C(=CCC4C3(CCC5C4(CCC(C5(C)C)O)C)C)C2C1C)C)C(=O)[O-]

2. 2 疾病治疗相关靶点筛选 经筛选得到 1966 个 OC 人类疾病相关靶点,OC 与漏芦相关靶点相互映射得到交集靶点,即漏芦抗 OC 靶点,共 287 个。(见图 1)

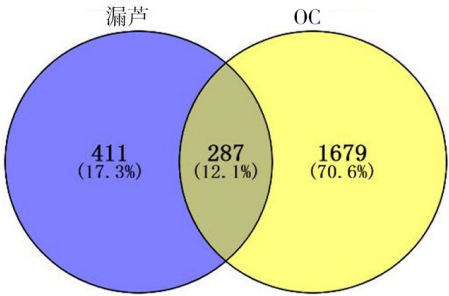


图 1 漏芦-OC 靶点韦恩图

2. 3 中药-成分-靶点-疾病网络分析 在 Cytoscape 中对导入的药物-成分、成分-靶点及靶点-疾病信息进行网络分析和可视化处理。网络由 322 个节点(包括 33 种化合物、287 个疾病治疗相关靶点及中药和疾病名称各 1 个)和 1189 条边构成,其中,红色节点代表漏芦,紫色节点代表活性成分,绿色节点代表治疗潜在靶点,蓝色节点代表 OC;节点大小代表度值大小,节点越大,度值越大(见图 2)。通过网络拓扑分

析,以活性成分中 BC、CC、degree 的中位数 ($BC \geq 0.002, CC \geq 0.36, degree \geq 21$) 进行筛选,得到 degree 值排名前 5 位的成分依次为熊果酸(ursolic acid)、甘草素(DFV)、法尼醇(farnesol)、乙酸金合欢酯(farnesyl acetate)和马斯里酸甲酯(methyl maslinate),提示其在网络中处于核心位置,视为核心成分。

2.4 PPI 网络构建及核心靶点筛选 疾病治疗靶点的 PPI 网络由 265 个节点和 1947 条边构成,图中节点大小和颜色深浅均代表度值大小,节点越大,

颜色越深,则度值越大;边的粗细代表边介数大小,边越粗,边介数值越大(见图 3)。MCC 算法分析中,节点颜色越深提示分值越大,表示该节点在调控网络中的中心性越高,即它在整个网络中起着更重要的作用,因此提示酪氨酸磷酸酶 11 (PTPN11)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、Janus 激酶 1 (JAK1)、Janus 激酶 3 (JAK3) 和淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶(LCK)等是疾病治疗的枢纽靶点,将分值排名前 5 位的靶点视为核心靶点(见图 4)。

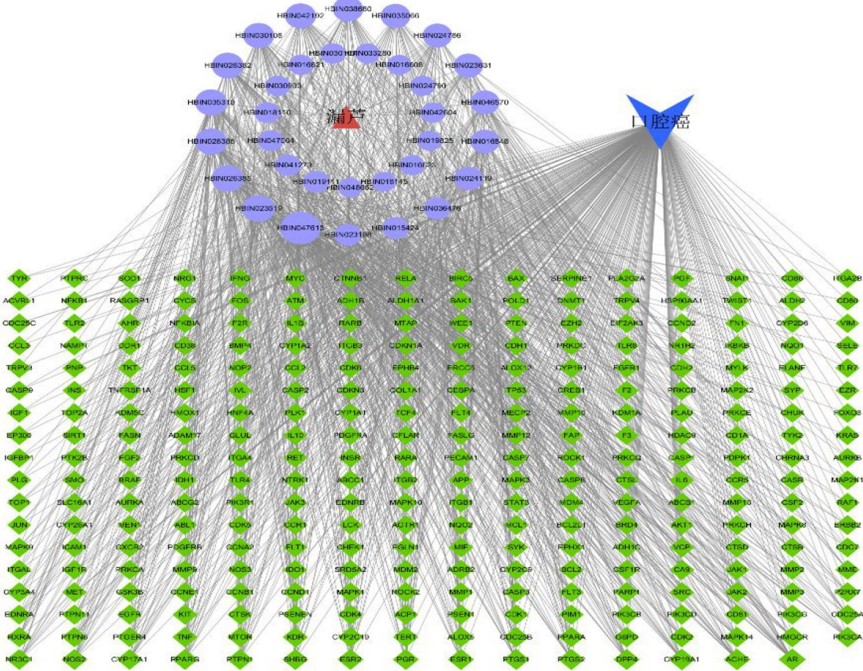


图2 中药-成分-靶点-疾病网络图

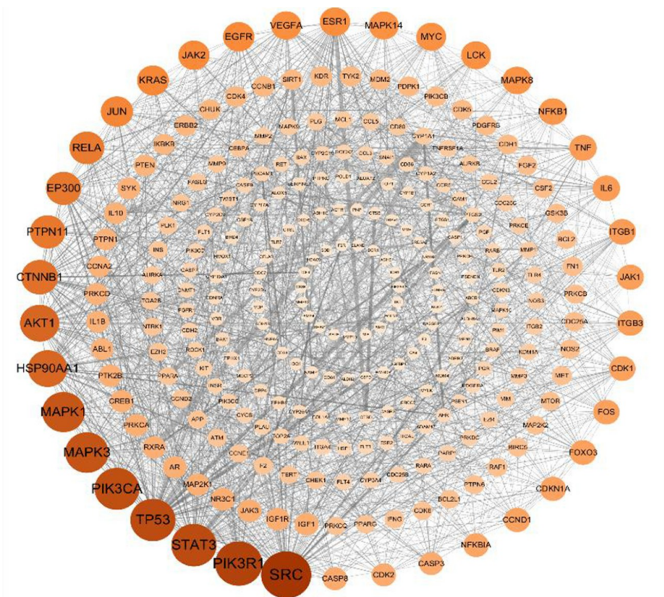


图3 疾病治疗潜在靶点 PPI 网络图

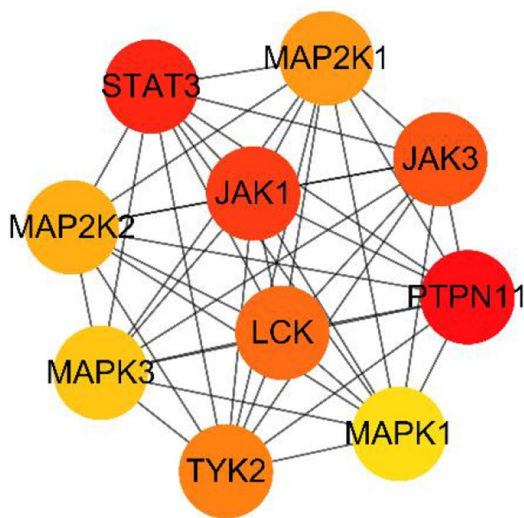


图 4 最大邻域分量(MCC)算法分析分值前 10 位的枢纽基因网络图

2.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析 疾病治疗潜在靶点 GO 功能富集分析后,得到 $P<0.01$ 的条目总计 3284 条,其中 BP 2864 条, MF 269 条, CC 161 条。图中气泡大小代表该条目富集的靶点数,气泡越大,富集靶点越多;气泡颜色代表 P 值大小,

颜色越红, P 值越小(见图 5)。GO 功能富集分析结果提示,漏芦治疗 OC 可能与蛋白质磷酸化(protein phosphorylation)、磷酸化的正向调节(positive regulation of phosphorylation)、运动的正向调节(positive regulation of locomotion)等 BP 有关;疾病治疗潜在靶点与蛋白激酶活性(protein kinase activity)、醇基磷酸转移酶活性(phosphotransferase activity, alcohol group as acceptor)、激酶活性(kinase activity)等 MF 有关;在 CC 方面主要涉及膜筏(membrane raft)、膜微区(membrane microdomain)、受体复合物(receptor complex)等。

KEGG 通路富集分析得到 $P<0.01$ 的条目 214 条,除外非肿瘤相关疾病,显著性较高的通路主要有癌症通路(pathways in cancer)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT) 信号通路(PI3K-Akt signaling pathway)、癌症中的蛋白聚糖(proteoglycans in cancer)、细胞凋亡(apoptosis)、肿瘤中的 miRNA(microRNAs in cancer)、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性(EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance)等(见图 6)。

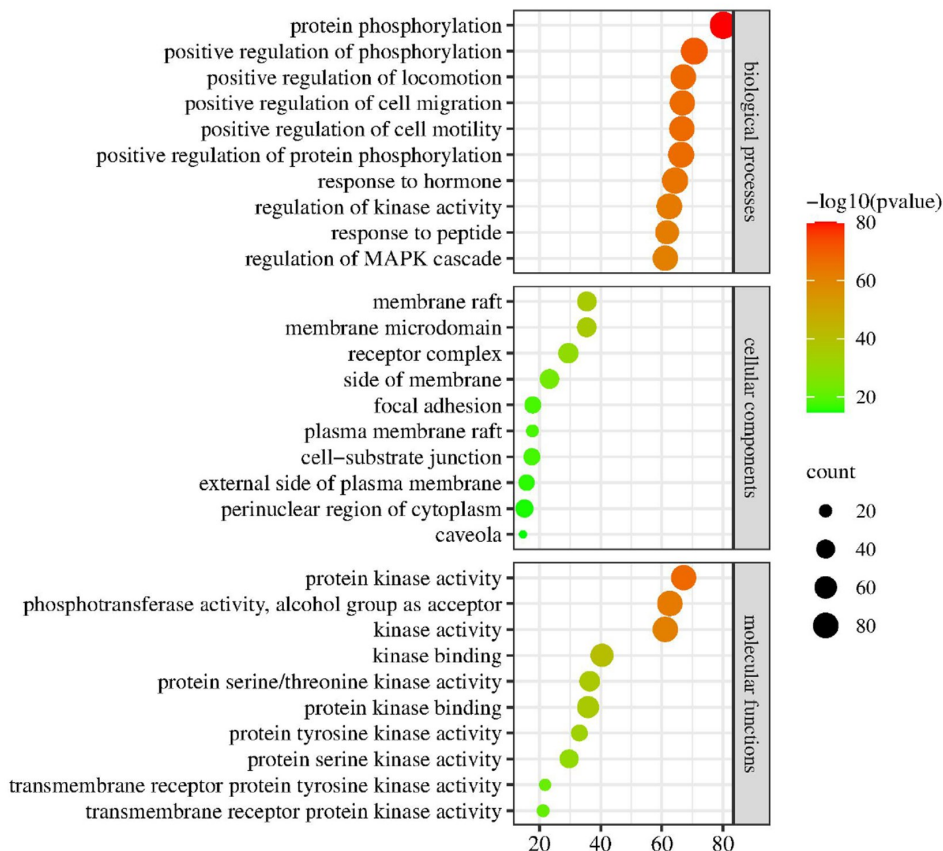


图 5 GO 功能富集分析气泡图

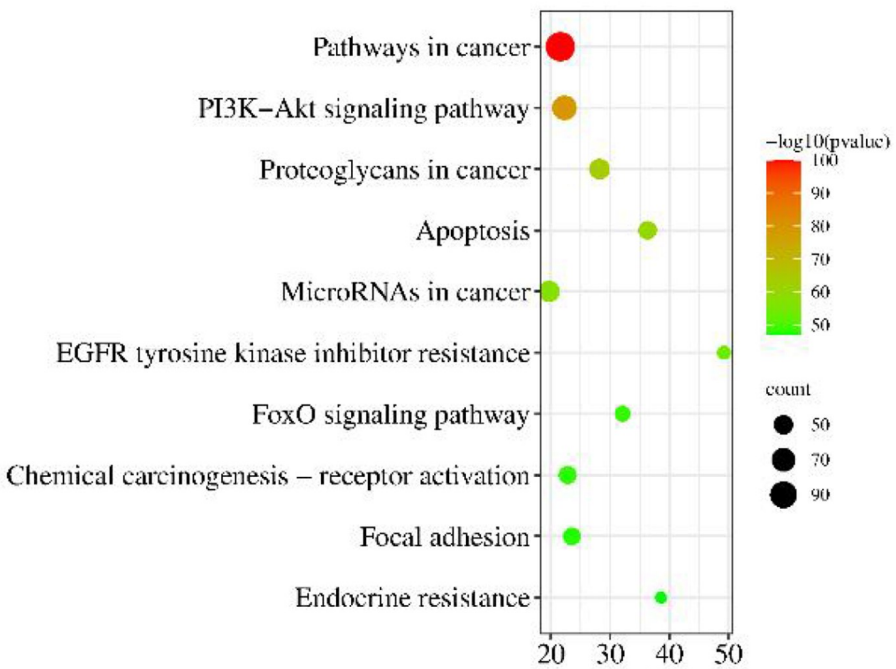


图6 KEGG 通路富集分析气泡图

2.6 分子对接结果 利用 Vina 进行盲对接,各受体对应的对接盒子参数为:PTPN11 中心坐标(X 17.063, Y 10.6, Z 59.236), 尺寸(长 49.34, 宽 64.75, 高 64.75); STAT3 中心坐标(X 17.063, Y 10.6, Z 59.236), 尺寸(长 77.0, 宽 110.25, 高 96.25); JAK1 中心坐标(X -16.898, Y -29.779, Z 24.328), 尺寸(长 55.65, 宽 55.65, 高 55.65); JAK3 中心坐标(X 4.656, Y -13.486, Z -9.149), 尺寸(长 54.15, 宽 59.85, 高 59.85); LCK 中心坐标(X 18.455, Y 6.722, Z 34.751), 尺寸(长 58.07, 宽 70.35, 高 59.19)。分子对接结果显示,5 个核心成分与 5 个核心靶点之间均具有一定的亲和力,其中熊果酸和甘草素与所有核心靶点具有强烈亲和力,马斯里酸甲酯与除 JAK3 外的靶点具有强烈亲和力(见表 2)。对亲和力排名前 3 位的复合物进行可视化,可见甘草素与 JAK1、JAK3 和 LCK 的氨基酸残基之间分别形成 1、1、4 个氢键,表明甘草素可能与这 3 个靶点结合形成稳定的复合物(见图 7)。

表 2 核心成分与核心靶点分子对接结果(kcal · mol⁻¹)

靶点(蛋白编号)	熊果酸	甘草素	法尼醇	乙酸金合欢酯	马斯里酸甲酯
PTPN11(3B70)	-8.0	-7.1	-5.5	-4.6	-7.1
STAT3(6NJS)	-7.3	-7.1	-4.9	-5.5	-8.2
JAK1(5E1E)	-7.5	-8.9	-6.5	-6.8	-7.5
JAK3(4HVD)	-8.2	-8.8	-6.3	-6.7	-6.7
LCK(3BYS)	-7.3	-8.9	-6.9	-7.0	-7.7

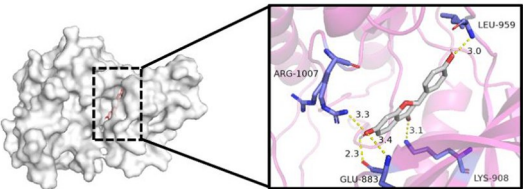


图 7-1 甘草素与 JAK1

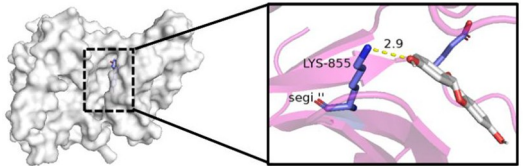


图 7-2 甘草素与 JAK3

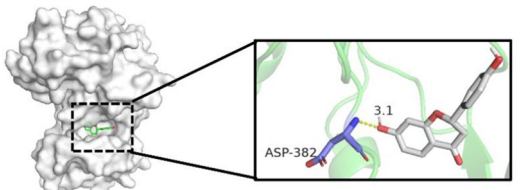


图 7-3 甘草素与 LCK

图 7 甘草素与 JAK1、JAK3 和 LCK 分子对接结果可视化图

3 讨 论

中医学无“口腔癌”这一病名,但在古籍中可见相关症状描述,如“舌菌”“牙疳”等^[14]。《医宗金鉴·舌疳》载:“舌疳,其证最恶,初如豆,次如菌,头

大带小,又名舌菌……久久延及项颌,肿如结核。”OC病机复杂,主要与心、脾、肝、肾等脏腑功能失调有关,临床治疗以清热泻火、解毒祛邪、燥湿软坚、清热化痰等法为主^[15-16]。

本研究通过中药-成分-靶点-疾病网络分析发现,漏芦抗OC的活性成分主要为熊果酸,甘草素、法尼醇、乙酸金合欢酯和马斯里酸甲酯等。研究表明,熊果酸在OC Ca922和SCC2095细胞中以剂量和时间依赖性方式抑制细胞增殖,并促进细胞内微管相关蛋白1A/1B轻链3B-II(LC3B-II)转化和自噬体p62表达积累^[17];亦能抑制舌癌Tca8113细胞的体外增殖和迁移,促进凋亡,其机制可能与下调PI3K、p-AKT和p-外显子调节激酶(ERK),上调p-P38MAPK表达有关^[18];还能下调人顺铂耐药OC细胞中AKT/BAD信号传导的磷酸化而诱发凋亡^[19]。甘草素可通过调控AMPK/mTOR通路介导的细胞自噬,提高人口腔鳞状细胞癌SCC15细胞对放射治疗敏感性,并能调控R-486-3p靶向盘蛋白结构域受体-1抑制SCC15细胞增殖,促进细胞凋亡,进而治疗OC^[20-21]。法尼醇可作为一种真菌群体感应分子,通过诱导半胱天冬酶表达等促进OSCC中的细胞凋亡^[22]。乙酸金合欢酯具有一定的抗氧化、抗菌和抗肿瘤特性^[23]。马斯里酸甲酯属于三萜类衍生物,具有强心和抗心律失常作用,其抗肿瘤作用尚需进一步研究挖掘。

PPI网络分析发现,PTPN11、STAT3、JAK1、JAK3和LCK等是漏芦抗OC的关键靶点。PTPN11可编码Src同源性磷酸酪氨酸磷酸酶2(Shp2),Shp2是一种普遍表达的蛋白酪氨酸磷酸酶,能增强或拮抗PI3K-AKT信号通路的激活^[24]。研究发现,Shp2蛋白在OSCC组织中存在过表达,体外敲低Shp2表达能抑制OSCC细胞活力和侵袭,并调节细胞凋亡相关蛋白的表达诱导细胞凋亡^[25]。大量研究证实,STAT3过度激活有助于OC的增殖、侵袭、上皮到间充质转化等,可促使肿瘤转移、免疫抑制、化学耐药和预后不良的发生,并抑制STAT3的表达,在OC的防治方面具有巨大的潜力^[26]。JAK和IL-6受体是目前已证实的STAT3激活的上游信号分子。其中,JAK-STAT信号通路在体内细胞凋亡的调控中发挥着不可替代的作用。Tan等^[27]发现LncRNA MEG3可以通过抑制miR-548 d-3p以抑制JAK-STAT通路从而抑制OSCC细胞的迁移并促

进细胞凋亡。LCK是OC侵袭和迁移的驱动因素,抑制LCK的表达可能是OC患者有前途的抗转移治疗选择^[28]。结合GO功能和KEGG通路富集分析结果可知,漏芦抗OC主要与蛋白质磷酸化、磷酸化的正向调节等生物过程和癌症通路、PI3K/AKT信号通路、癌症中的蛋白聚糖、细胞凋亡、肿瘤中的miRNA等通路有关。分子对接结果表明,核心成分熊果酸,甘草素、法尼醇、乙酸金合欢酯和马斯里酸甲酯与核心靶点PTPN11、STAT3、JAK1、JAK3和LCK均具有一定的结合能力,能够形成稳定的复合物,提示它们是漏芦抗OC的重要成分和靶点。

综上可知,漏芦可能通过熊果酸、甘草素、马斯里酸甲酯等活性成分作用于PTPN11、STAT3、JAK1等靶点,参与调控蛋白质磷酸化、PI3K-AKT信号通路、细胞凋亡及肿瘤中的miRNA等过程治疗OC。本研究初步探索了漏芦抗OC的机制,可为进一步开展漏芦抗OC的基础研究提供参考,预测的关键成分和靶点也为OC的药物筛选提供了可靠的来源。

参考文献

- [1] 郑家伟,李金忠,徐文勇,等.口腔颌面部恶性肿瘤治疗指南[J].中国口腔颌面外科杂志,2010,8(2):98-106.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 周维,何明艳,沈婉莹,等.2005—2015年中国口腔癌发病及死亡趋势分析[J].华中科技大学学报(医学版),2020,49(6):706-711.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [5] 郑植彬.基于数据挖掘的国医大师应用清热类药物的剂量及相关研究[D].武汉:湖北中医药大学,2021.
- [6] 潘敏求.中华肿瘤治疗大成[M].石家庄:河北科学技术出版社,1996.
- [7] 陈慧,王春晓,张敏,等.中药漏芦对口腔鳞癌细胞中转录因子Ets-1及过氧化物还原酶Prx1表达的影响[J].北京口腔医学,2016,24(2):83-86.
- [8] 梁珊珊,陈慧,沈亚俊,等.自噬在漏芦提取物抑制口腔癌生长中的作用[J].北京口腔医学,2022,30(3):153-159.
- [9] FANG S S, DONG L, LIU L, et al. HERB: A High-throughput experiment- and reference-guided database of traditional Chinese medicine[J]. Nucleic Acids Research, 2021, 49(D1): 1197-1206.
- [10] DAINA A, MICHELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(W1): W357-W364.

[11] 胡百淳,田金鑫,张逸腾,等. 化合物成药性的在线预测[J]. 中国药物化学杂志,2022,32(2):90-101.

[12] CHIN C H, CHEN S H, WU H H, et al. CytoHubba: Identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[J]. BMC Systems Biology, 2014, 8(4): 1-7.

[13] GAILLARD T. Evaluation of AutoDock and AutoDock Vina on the CASF-2013 benchmark[J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2018, 58(8): 1697-1706.

[14] 刘宁. 中医肿瘤类疾病的隐喻认知研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2021.

[15] 罗佳,杨森. 中医治疗口腔癌进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 167-170.

[16] 朱可可,李元聪,谭劲. 李元聪教授治疗口腔癌临证经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(9): 1422-1426.

[17] LIN C W, CHIN H K, LEE S L, et al. Ursolic acid induces apoptosis and autophagy in oral cancer cells[J]. Environmental Toxicology, 2019, 34(9): 983-991.

[18] 徐昊,张超,龚永媚,等. 熊果酸对人舌癌细胞增殖与凋亡的影响及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(6): 651-654.

[19] CHEN C F, YANG J S, CHEN W K, et al. Ursolic acid elicits intrinsic apoptotic machinery by downregulating the phosphorylation of AKT/BAD signaling in human cisplatinresistant oral cancer CAR cells[J]. Oncology Reports, 2018, 40(3): 1752-1760.

[20] 张炜,耿玉东,王书斌,等. 甘草素通过 AMPK/mTOR 通路对人口腔鳞癌细胞放疗敏感性的作用研究[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2021, 19(5): 271-276.

[21] 唐乃高,李鹏程,翁海勇,等. 甘草素抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖的机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(11): 1863-1869.

[22] SCHEPER M A, SHIRTLIFF M E, MEILLER T F, et al. Farnesol, a fungal quorum-sensing molecule triggers apoptosis in human oral squamous carcinoma cells[J]. Neoplasia, 2008, 10(9): 954-963.

[23] TIAN Y, JIA X, WANG Q, et al. Antioxidant, antibacterial, enzyme inhibitory, and anticancer activities and chemical composition of Alpinia galanga flower essential oil[J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(9): 1069.

[24] WU C J, O'ROURKE D M, FENG G S, et al. The tyrosine phosphatase SHP-2 is required for mediating phosphatidylinositol 3-kinase/Akt activation by growth factors[J]. Oncogene, 2001, 20(42): 6018-6025.

[25] XIE H, HUANG S, LI W, et al. Upregulation of Src homology phosphotyrosyl phosphatase 2 (Shp2) expression in oral cancer and knockdown of Shp2 expression inhibit tumor cell viability and invasion in vitro[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2014, 117(2): 234-242.

[26] KHATOON E, HEGDE M, KUMAR A, et al. The multifaceted role of STAT3 pathway and its implication as a potential therapeutic target in oral cancer[J]. Archives of Pharmacal Research, 2022, 45(8): 507-534.

[27] TAN J, XIANG L, XU G. LncRNA MEG3 suppresses migration and promotes apoptosis by sponging miR-548d-3p to modulate JAK-STAT pathway in oral squamous cell carcinoma[J]. IUBMB Life, 2019, 71(7): 882-890.

[28] WEIBE J, ROSEMAN J, MÜLLER L, et al. Identification of lymphocyte cell-specific protein-tyrosine kinase (LCK) as a driver for invasion and migration of oral cancer by tumor heterogeneity exploitation[J]. Molecular Cancer, 2021, 20: 1-23.

(收稿日期:2023-12-06)

[编辑:徐琦]

(上接第 190 页)

[18] ZHENG F, CAI Y. Concurrent exercise improves insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease by upregulating PPAR- γ and genes involved in the beta-oxidation of fatty acids in ApoE-KO mice fed a high-fat diet[J]. Lipids in Health and Disease, 2019, 18(1): 6.

[19] SUN C, MAO S Y, CHEN S Y, et al. PPARs-orchestrated metabolic homeostasis in the adipose tissue[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(16): 8974.

[20] ASADIPOOYA K, LANKARANI K B, KALANTARHORMOZI M, et al. RAGE is a potential cause of onset and progression of nonalcoholic fatty liver disease[J]. International Journal of Endocrinology, 2019, 2019: 2151302.

[21] 刘丹锋,蔡魏,邱剑,等. 食源性晚期糖基化终末产物上调 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路对小鼠非酒精性脂肪肝炎症反应的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(24): 6035-6039.

[22] LING-YU TIAN, DANIEL J SMIT, MANFRED JÜCKER. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(3): 2652.

[23] 马坤,谢金凤,刘金美,等. 运动介导氧化应激改善糖尿病性心肌病的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(4): 490-501.

[24] PORSTMANN T, SANTOS C R, GRIFFITHS B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth[J]. Cell Metabolism, 2008, 8(3): 224-236.

[25] DEB G, CICALA A, PAPADAS A, et al. Matrix proteoglycans in tumor inflammation and immunity[J]. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2022, 323(3): C678-C693.

[26] 樊江浩,刘揆亮,吴静. 蛋白多糖在肿瘤血管生成中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(4): 515-519.

(收稿日期:2024-04-18)

[编辑:刘珍]