

• 方药研究 •

## 基于生物信息大数据及分子对接预测茵陈抗肝癌机制\*

赵艺蔓<sup>1,2</sup>, 丁明健<sup>1,2</sup>, 邱汉波<sup>1,2</sup>, 周尧红<sup>1,2</sup>, 黄意婷<sup>1,2</sup>, 陈莹<sup>3</sup>, 唐友明<sup>2</sup>, 郑景辉<sup>2</sup>, 侯恩存<sup>2</sup>

1. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西南宁 530000; 2. 广西中医药大学, 广西南宁 530011;  
3. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530023

**摘要:**目的: 基于生物大数据、网络药理学及分子对接虚拟预测的方法, 探讨中药茵陈对于原发性肝癌的作用机制。方法: 利用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)、DrugBank 数据库对茵陈所含化学成分进行筛选并预测其作用靶点, 通过 GeneCards 数据库、CTD 数据库获得原发性肝癌的相关靶点。利用 DrawVenDiagram 平台制作韦恩图, 获得两者的交集靶点蛋白, 通过 Cytoscape3.6 构建出蛋白互作图。通过 DAVID 分析工具采集到的靶点蛋白从生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组分(cellular component, CC)三方面进行基因本体功能富集分析和 KEGG 通路分析。结果: 从 TCMSP、DrugBank 数据库筛选出茵陈的 13 种化学成分, 其中预测到 166 个靶点, 通过 CTD、GeneCards 数据库预测到 200 个与原发性肝癌相关的靶点, 韦恩图显示 40 个潜在靶标; PPI 网络靶点蛋白有 20 条 GO 功能富集和 4 条主要的 KEGG 通路富集, 并对相关靶点进行 Docking 验证。结论: 茵陈大概通过 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、转录 DNA 模板、RNA 聚合酶 II 启动子转录的负调控、转录的正调控等生物过程, 并涉及转录因子活性、序列特异性 DNA 结合蛋白、DNA 结合、染色质结合等分子功能发挥治疗原发性肝癌的作用。其作用机制可能与癌症蛋白聚糖信号通路、HTLV-I 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路等有关。

**文献引用:** 赵艺蔓, 丁明健, 邱汉波, 等. 基于生物信息大数据及分子对接预测茵陈抗肝癌机制[J]. 中医学报, 2020, 35(12): 2641-2646.

**关键词:** 茵陈; 原发性肝癌; 生物大数据; 网络药理学; 分子对接; 信号通路

\* 基金项目: 国家科技攻关计划项目(1598013-5); 国家科学研究基金资助项目(YWJKJHKYJJ-F3208D); 北京医学奖励基金项目(YJHYXKYJJ-359); 广西研究生教育创新计划项目(YCSY2020073); 广西研究生教育创新计划项目(YCSY2020008)

- [4] 黄丽平, 冯昕昕, 冯真英, 等. 石菖蒲挥发油有效成分联合左旋多巴对 6-羟基多巴诱导帕金森病模型大鼠血脑屏障的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 59-62.
- [5] 吴艳, 杜娟, 张晓雷. 参附注射液联合左旋多巴对帕金森病小鼠黑质组织形态及酪氨酸羟化酶水平的影响[J]. 中成药, 2019, 41(5): 1158-1161.
- [6] 钟淑娟, 杨欣, 李静, 等. 杜仲不同部位总黄酮含量及抗氧化活性研究[J]. 中国药房, 2017, 28(13): 1787-1790.
- [7] 刘驰, 郑自龙, 罗丽芳, 等. 多巴胺受体激动剂联合左旋多巴与单用左旋多巴治疗帕金森病的效果对比[J]. 中国处方药, 2017, 15(5): 50-51.
- [8] 杨毅, 张晓玲, 王琰萍, 等. 樟芝多糖对 6-OHDA 构建的帕金森小鼠模型的行为及抗氧化损伤/抗炎能力的影响[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(7): 969-972.
- [9] 陈琦, 李绍旦, 刘毅, 等. Nrf2 及其抗氧化损伤通路在帕金森病中的作用[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(10): 2575-2579.
- [10] 王昌权, 田宇, 周刚, 等. 帕金森患者血清 Aβ1-42 含量与炎症因子及受体、抗氧化酶的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(1): 138-140, 144.
- [11] 杨娟娟, 奥通沙·热合买提, 沙晶, 等. 恩他卡朋治疗帕金森病的疗效及对患者抗氧化应激反应的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(2): 67-71.
- [12] 尹建安, 高宏民. 多巴胺受体激动剂联合左旋多巴治疗帕金森病的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(19): 26-27.
- [13] 蒋瑞冲, 王琦伟, 徐枚, 等. 抗氧化类维生素血清水平与帕金森病程的相关性[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(1): 95-99.
- [14] 席晓志, 王婉卿, 崔晓伟, 等. 响应面优化杜仲提取物抗氧化活性及其工艺研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(3): 310-315.
- [15] 刘学昌. 左旋多巴联合普拉克索对帕金森病患者应激反应的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(16): 1792-1797.
- [16] 刘兴中, 朱高平. 帕金森患者生化指标、抗氧化酶及相关因子水平检测分析[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(22): 2011-2014.
- [17] 吴艳, 杜娟. 美多巴联合恩他卡朋对帕金森患者抗氧化应激的研究[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(1): 6-8, 38.

收稿日期: 2020-06-17

作者简介: 崔爽(1973-), 男, 河南南阳人, 医学学士, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗内科疾病。

通信作者: 王小华(1970-), 女, 陕西咸阳人, 医学学士。E-mail: wangwei10m02@163.com

编辑: 秦小川

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2020.12.582

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2020)12-2641-06

## Predicting of Yinchen's ( Oriental Wormwood) Anti-liver Cancer Mechanism Based on Bioinformatics Big Data and Molecular Docking

ZHAO Yiman<sup>1,2</sup>, DING Mingjian<sup>1,2</sup>, QIU Hanbo<sup>1,2</sup>, ZHOU Yaohong<sup>1,2</sup>, HUANG Yiting<sup>1,2</sup>,  
CHEN Ying<sup>3</sup>, TANG Youming<sup>2</sup>, ZHENG Jinghui<sup>2</sup>, HOU Encun<sup>2</sup>

1. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530000; 2. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530011; 3. The First Affiliated Hospital to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi China 530023

**Abstract:** Objective: This study is based on biological big data, network pharmacology and molecular docking virtual prediction methods to explore the mechanism of the Chinese medicine Yinchen ( Oriental wormwood) on primary liver cancer. Methods: First, use the Chinese Medicine System Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and DrugBank database to screen the chemical components contained in Yinchen ( Oriental wormwood) and predict their targets, and obtain the relevant targets of primary liver cancer through the GeneCards database and CTD database; Then, use the DrawVenDiagram platform to make a Venn diagram, obtain the intersection target protein of the two, and construct a protein interaction map through Cytoscape 3.6; finally, the target protein collected by the DAVID analysis tool is collected from the biological process ( biological process, BP), molecular function ( molecular function, MF) and cellular component ( cellular component, CC) three aspects of gene ontology function enrichment analysis and KEGG pathway analysis. Results: 13 chemical components of Yinchen ( Oriental wormwood) were screened from TCMSP and DrugBank databases, of which 166 targets were predicted, and 200 targets related to primary liver cancer were predicted by CTD and GeneCards databases. The Venn diagram showed 40 Two potential targets; PPI network target protein has 20 GO functional enrichment and 4 main KEGG pathway enrichment, and Docking verification of related targets. Conclusion: It is probably through biological processes such as positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription, transcription DNA template, negative regulation of RNA polymerase II promoter transcription, and positive regulation of transcription, and involve transcription factor activity and sequence-specific DNA. Molecular functions such as binding protein, DNA binding, and chromatin binding play a role in the treatment of primary liver cancer. Its mechanism of action may be related to the cancer proteoglycan signaling pathway, HTLV-I signaling pathway, MAPK signaling pathway, TNF signaling pathway and other signaling pathways.

**Reference citation:** ZHAO Yiman, DING Mingjian, QIU Hanbo, et al. Predicting of Yinchen's ( Oriental Wormwood) Anti-liver Cancer Mechanism Based on Bioinformatics Big Data and Molecular Docking [J]. Acta Chinese Medicine 2020, 35( 12) : 2641 - 2646.

**Keywords:** Yinchen ( Oriental wormwood); primary liver cancer; big biological data; network pharmacology; molecular docking; signal pathway

药用植物茵陈是中国传统中药,现代医学证明,茵陈的药理作用广泛,主要有利胆保肝、抗肿瘤、免疫调节等作用<sup>[1]</sup>。茵陈运用于茵陈蒿汤、茵陈术附汤等祛湿热、利肝胆的方剂中,效果显著。茵陈所含的香豆素类、萜类、黄酮类等成分可能有抗癌活性,研究报道茵陈煎剂有抑杀小鼠艾氏腹水癌细胞的作用,其抗肿瘤作用是直接阻碍肿瘤细胞的增殖<sup>[2]</sup>。杨太成等<sup>[3]</sup>证实6种茵陈成分对人肝癌细胞BEL-7402有抑制作用。临床常用茵陈-栀子药对治疗肝癌患者全身黄疸、巩膜黄染者,无论其属阳黄、阴

黄皆可使用<sup>[4]</sup>。

作为导致全球人口死亡的第二大癌症——原发性肝癌,是由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生病变的恶性肿瘤<sup>[5]</sup>。近30年来,全球肝癌发病率上升了75%,而我国肝癌病死率下降了33%<sup>[6]</sup>。在肝癌防治方面,我国中医药在抗肝癌领域甚至抗肿瘤领域有其重要的意义。而当前网络药理学的出现为中医药提供了有力的理论和方法支持,其整体性、系统性的特点与中医整体观、辨证施治的原则相互贯通、相互融合<sup>[7]</sup>,已经应用于中药药性理论研究的各个方

面,为从生物分子网络的结构与功能来认知中药药性提供了方法学契机和有力工具<sup>[8]</sup>。该研究基于生物大数据、网络药理学及分子对接虚拟预测的方法,探讨中药茵陈对原发性肝癌的作用机制,为临床应用提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 茵陈药物靶点筛选** 本文通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)、DrugBank数据库收集中药茵陈的化学成分,并以口服生物利用度( $OB \geq 30\%$ )和类药性( $DL \geq 0.18$ )<sup>[9]</sup>为限定条件进行筛选,时间设置为建库至2019年4月,再将筛选到的化学成分、药物靶点数据录入系统,建立药物靶点数据集,从而得到有效成分作用的相关蛋白靶点。

**1.2 原发性肝癌相关靶点获取** 通过 GeneCards 数据库、CTD 数据库检索主题词“原发性肝癌”“肝细胞癌”,获取原发性肝癌相关靶点,时间设置为建库至2019年4月。并通过 Relevance score 筛选出相关度高、联系密切的靶点,减少重复冗余。

**1.3 茵陈作用于原发性肝癌的靶点** 先使用 STRING 平台对药物成分的主要潜在作用靶点转换为识别码格式,然后使用转换获取的茵陈作用靶点和原发性肝癌相关靶点通过 DrawVennDiagram 2.1.0 平台制作韦恩图,获得相互交集的靶点蛋白,即茵陈作用于原发性肝癌的靶点。

**1.4 茵陈成分-靶点网络构建与分析** 笔者利用 Cytoscape3.6.0 软件对茵陈蒿汤成分-靶点的相互作用绘制网络图。在网络中,用节点(node)和边(edge)表示网络节点的重要程度,网络节点度和介数中心度越高,说明所对应化合物或靶点在网络中联系越紧密。

**1.5 茵陈与原发性肝癌相关靶点蛋白相互作用网络构建** 通过 STRING 数据库制作茵陈与原发性肝癌相关靶点蛋白相互作用 PPI 网络进行分析。利用 Cytoscape3.6.0 软件 Network Analyzer 分析其度中心性(Degree)、介数中心性(Betweenness Centrality)及紧密度中心性(Closeness Centrality)等网络拓扑特征值,将网络图可视化。

**1.6 茵陈抗肝癌预测靶标富集分析** 本研究对 1.3 项下获取的相关交集靶点蛋白,通过 DAVID 在线网站进行基因富集分析(GO 分析),将生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞组分(cellular component, CC) 3 个

基因功能注释。并利用 Omicshare 云平台将得到的 KEGG 信号通路结果依据 P-value 值排序制作可视化气泡图,继续探讨茵陈抗肝癌的重要相关机制。

**1.7 根据活性成分-靶蛋白分子对接** 上述茵陈所含化学成分的靶点预测结果,在蛋白综合数据库得到相应蛋白的蛋白综合数据库编号(PDB-ID)。再把 PDB-ID 导入 Systems Dock WebSite 网站对活性成分和靶蛋白进行分子对接。对接结果分数=试验解离常数/抑制常数(PKD/PKI)的负对数, Docking Scores 的值通常为 0~10。输入拓扑学参数筛选茵陈化合物的结构,成功后开始对接,整理对接结果中 Docking Score 并分析。

## 2 结果

**2.1 茵陈化学成分的搜集** 本研究从茵陈成分中筛选了  $OB \geq 30\%$ 、 $DL \geq 0.18$  的潜在成分,筛选出这些药物之间非重复的成分后余下 13 个成分。见表 1。

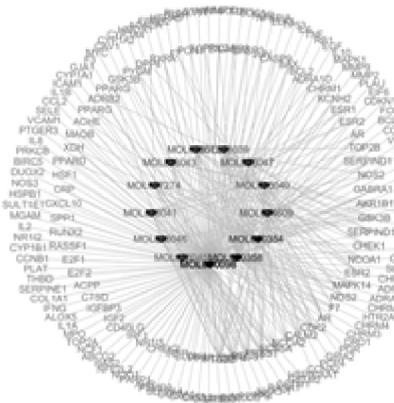
表 1 化合物具体信息

| 编号        | 化合物          | OB    | DL   |
|-----------|--------------|-------|------|
| MOL008045 | 4'-甲基毛细管素    | 72.18 | 0.35 |
| MOL008047 | 青霉素 A        | 68.32 | 0.24 |
| MOL008043 | 茵陈色原酮        | 57.56 | 0.31 |
| MOL008039 | 异茵陈蒿黄酮       | 57.4  | 0.41 |
| MOL008046 | 去甲氧基毛细管素     | 52.33 | 0.25 |
| MOL000096 | (-)-儿茶素      | 49.68 | 0.24 |
| MOL000354 | 异鼠李素         | 49.6  | 0.31 |
| MOL004609 | 茵陈黄酮         | 48.96 | 0.41 |
| MOL000098 | 槲皮黄酮         | 46.43 | 0.28 |
| MOL008040 | 猪毛蒿          | 46.11 | 0.33 |
| MOL008041 | 土鳖虫素         | 42.55 | 0.37 |
| MOL005573 | 芫花素          | 37.13 | 0.24 |
| MOL000358 | $\beta$ -谷甾醇 | 36.91 | 0.75 |

**2.2 原发性肝癌相关靶点蛋白的搜集** 通过 GeneCards 数据库、CTD 数据库,获取原发性肝癌相关靶点蛋白,根据 Relevance score 可在疾病对应的 29 728 个靶点中进一步筛选相关度前 200 的靶点从而减少冗余。

**2.3 茵陈化学成分相应靶点蛋白预测** 通过 TCM-SP 平台,DrugBank 剔除重复及非人源靶点后共得出茵陈蒿汤潜在影响的靶点蛋白共计 166 个,将选取的 13 个成分以及所对应的靶点蛋白为节点(node),建立相互关系,导入 Cytoscape3.6.0 软件制作出茵陈蒿汤“化合物-靶点”网络图,节点颜色及大小的变化与度中心性呈正相关,黑色边的粗细和颜色深浅则反映相互作用关系间 Combine score 的高低。

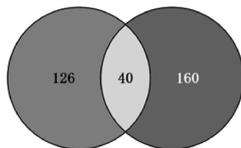
在网络图中有 194 个节点和 311 条相互关系(见图 1)。



注: 三角形: 茵陈化合物  
图 1 化合物-靶点关系图

### 2.4 茵陈与原发性肝癌相关靶点蛋白互作网络图

为了进一步探讨茵陈抗肝癌作用机制,笔者利用韦恩图(见图 2)获得茵陈作用于原发性肝癌的作用靶点,建立茵陈成分靶点与原发性肝癌相关靶点相互作用网络图,见图 3。在网络图中有 44 个节点和 455 条相互关系,节点颜色深浅及大小的变化与度中心性呈正相关。本文利用 Cytoscape3.6.0 软件制作网络图,通过发现相互作用的关键节点有 PTGS2、TP53、TNF、IL6、MMP9、EGFR、MYC、MAPK1、JUN 等。



注: 白色部分为茵陈靶点和原发性肝癌靶点交集  
图 2 茵陈作用于原发性肝癌的靶点韦恩图

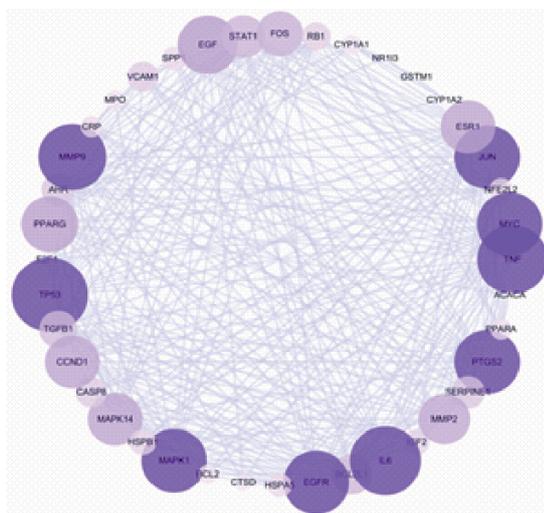


图 3 茵陈蛋白-原发性肝癌蛋白相互作用网络图

**2.5 茵陈抗肝癌靶点的 GO 富集分析** 为了进一步探讨茵陈抗肝癌的 40 个候选靶点的可能机制,在 GO 富集分析中经过校正的 P 值,经统计学分析后排名靠前的条目绘制成条形图(见图 4)。在生物过程中, RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、DNA 转录模板、RNA 聚合酶 II 启动子转录的负调控、DNA 转录的正调控等显示突出;在分子功能中,主要包括序列特异性 DNA 结合蛋白的转录因子活性、序列特异性 DNA 结合蛋白、DNA 结合、染色质结合等;在细胞组分中,主要包括细胞核、细胞外隙、细胞外的外来体、细胞液等。

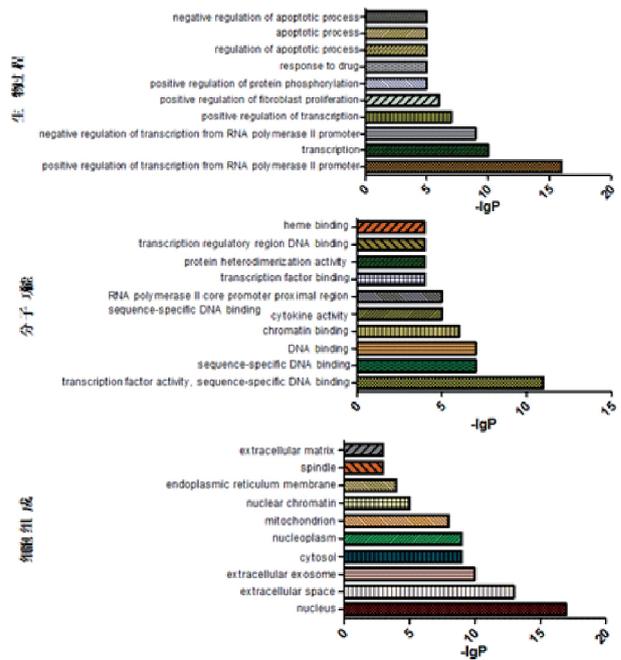


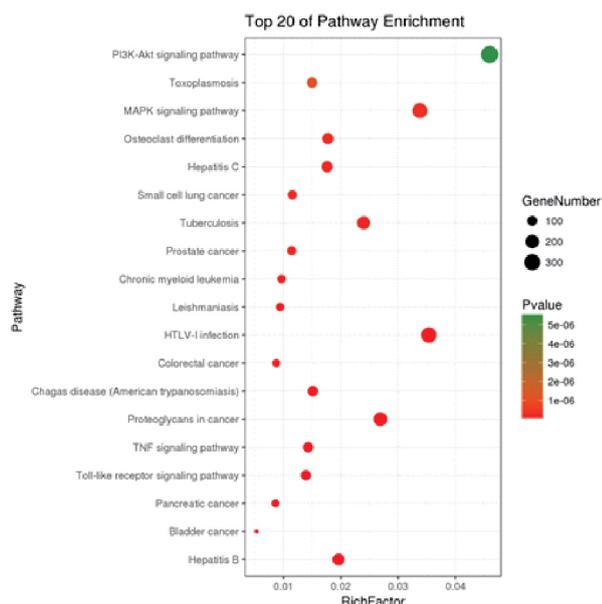
图 4 茵陈治疗原发性肝癌候选靶点的 GO 富集图

### 2.6 茵陈治疗原发性肝癌靶点的 KEGG 生物途径分析

本文通过 KEGG 分析显示,茵陈蒿汤依照 P 值发挥影响的 20 个生物途径(见图 5),结果显示,茵陈治疗原发性肝癌的机制主要涉及:癌症蛋白聚糖信号通路、HTLV - I 信号通路、MAPK 信号通路、TNF 信号通路等多条信号通路。

### 2.7 茵陈化合物和疾病靶点 Docking 验证结果

最后将茵陈化合物和疾病靶点进行简单的 Docking 验证,可以发现, Mol00358( beta - sitosterolβ - 谷甾醇)、MOL000098( quercetin 槲皮黄酮)、MOL008040( Eupalitin 猪毛蒿)、MOL000354( Areapillin 茵陈黄酮)、MOL008039( Isoarcapillin 异茵陈蒿黄酮)为计算中结合力最强的分子对接结果。分子对接结果可见表 2。分子对接结果显示茵陈多个靶点分子对接评分 >8.0 证明有强烈的结合活性。



注: 颜色从红色到绿色反映了 P 值从小到大排列, 节点从大到小反映了相关基因的数量从多到少

图5 茵陈抗肝癌候选靶点的 KEGG 通路富集图  
表2 分子对接评分

| 蛋白名   | PDB 编号 | 待测化合物        | 分子对接评分( pKd/pKi) |
|-------|--------|--------------|------------------|
| TNF   | 3ALQ   | 槲皮黄酮         | 4.888            |
| TNF   | 3ALQ   | 茵陈黄酮         | 3.701            |
| TNF   | 3ALQ   | $\beta$ -谷甾醇 | 5.420            |
| TNF   | 3ALQ   | 槲皮黄酮         | 4.046            |
| TNF   | 3ALQ   | 猪毛蒿          | 3.714            |
| EGFR  | 3W2S   | 槲皮黄酮         | 5.826            |
| EGFR  | 3W2S   | 茵陈黄酮         | 4.713            |
| EGFR  | 3W2S   | $\beta$ -谷甾醇 | 8.270            |
| EGFR  | 3W2S   | 异茵陈蒿黄酮       | 4.916            |
| EGFR  | 3W2S   | 猪毛蒿          | 4.678            |
| IL6   | 4NI7   | 槲皮黄酮         | 6.438            |
| IL6   | 4NI7   | 茵陈黄酮         | 3.672            |
| IL6   | 4NI7   | $\beta$ -谷甾醇 | 5.384            |
| IL6   | 4NI7   | 异茵陈蒿黄酮       | 4.015            |
| IL6   | 4NI7   | 猪毛蒿          | 3.670            |
| PTGS2 | 5F19   | 槲皮黄酮         | 6.431            |
| PTGS2 | 5F19   | 茵陈黄酮         | 4.358            |
| PTGS2 | 5F19   | $\beta$ -谷甾醇 | 8.356            |
| PTGS2 | 5F19   | 异茵陈蒿黄酮       | 4.605            |
| PTGS2 | 5F19   | 猪毛蒿          | 4.517            |
| TP53  | 3DCY   | 槲皮黄酮         | 5.874            |
| TP53  | 3DCY   | 茵陈黄酮         | 4.173            |
| TP53  | 3DCY   | $\beta$ -谷甾醇 | 6.573            |
| TP53  | 3DCY   | 异茵陈蒿黄酮       | 4.439            |
| TP53  | 3DCY   | 猪毛蒿          | 4.169            |

### 3 讨论

通过 TCMS 数据库可知茵陈主要包含  $\beta$ -谷甾醇(  $\beta$ -sitosterol)、槲皮黄酮( quercetin)、茵陈

黄酮( Areapillin)、异茵陈蒿黄酮( Isoarcapillin)、猪毛蒿( Eupalitin)等13个化学成分。其中  $\beta$ -谷甾醇参与免疫调节,并通过抑制白细胞介素-6和肿瘤坏死因子发挥抗炎作用<sup>[10]</sup>。有研究表明其不仅具有抗乳腺癌和前列腺癌效应<sup>[11]</sup>,还具有抑制肝癌 H22 细胞生长的作用<sup>[12]</sup>。

在化合物靶点网络中部分关键化合物分子具有高度中心性的有过氧化物合成酶、肿瘤蛋白 TP53、肿瘤坏死因子、白细胞介素-6、基质金属蛋白酶、表皮生长因子受体、MYC、丝裂原活化蛋白激酶、负性调节转录因子等,其中过氧化物合成酶在正常状态下低表达或不表达,可在炎症介质、细胞因子、促癌剂等多种体内外因素诱导下表达<sup>[13-14]</sup>。过氧化物合成酶在肿瘤发生发展过程中起重要的作用,促进肿瘤进展、转移、血管生成和化疗抵抗,还可以促进肿瘤细胞增殖,抑制凋亡,促进肿瘤细胞转移<sup>[15]</sup>。流行病学、体内外及动物模型研究证实,过氧化物合成酶特异性抑制剂有抑制肝癌的作用<sup>[16-18]</sup>。白细胞介素-6是由活化的T细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子,在炎症和B细胞成熟中起重要作用。试验研究表明白细胞介素-6具有抗肿瘤效应<sup>[19]</sup>,影响表皮生长因子受体表达或活性的突变是癌症的重要诱因,导致表皮生长因子受体过度表达的突变被证明与多种癌症的产生有关。肿瘤细胞难以从细胞间以及细胞与胞外基质间信号传导中获得存活信号,常依赖表皮生长因子受体介导的丝裂原活化蛋白酶以及其下游通路提供存在信号。

KEGG 通路富集分析结果显示茵陈抗肿瘤的效应通路主要富集在癌症蛋白聚糖信号通路、HTLV-I 信号通路、丝裂原活化蛋白酶信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等多条信号通路。蛋白聚糖存在于细胞表面和细胞外基质中。其 GAG 链与许多信号通路相互作用,因此影响无数细胞过程,包括那些与癌症发展相关的过程。有明确的证据表明原多糖的组成会随着肝癌的发展而改变<sup>[20]</sup>。在茵陈的抗肝癌作用机制中,可以通过 EGFR 以及 MAPK 通路协同发挥抗肝癌作用。

本研究通过查找文献分析所得化合物利用网络药理学分析、分子对接 Docking 验证对茵陈抗肝癌的靶点机制进行预测。结果发现,茵陈主要通过调节过氧化物合成酶、肿瘤蛋白、肿瘤坏死因子、白细

胞介素-6、基质金属蛋白酶、表皮生长因子受体、MYC、丝裂原活化蛋白激酶、负性调节转录因子等相关靶点蛋白,干预RNA聚合酶II启动子转录的正负调控、DNA转录和正调控等生物途径及癌症蛋白聚糖信号通路、HTLV-I信号通路、MAPK信号通路、TNF信号通路等多条信号通路进而发挥抗肝癌作用。

网络药理学还只是选取复方中有限的几个成分作为代表进行探查,其结果尚不能全面或真实地揭示出全方的复杂药理作用机制<sup>[7]</sup>。也存在片面考虑了直接作用而非间接作用等不足,在今后的研究中,需要研究者通过真实实验加以验证。

### 参考文献:

[1] 廖天录, 廖天江, 吕麟华. 药用植物茵陈的化学成分及药理研究[J]. 乡村科技 2018, 12(20): 40-41.  
[2] 孟繁钦, 吴宜艳, 雷涛, 等. 茵陈的药理作用及临床应用进展[J]. 牡丹江医学院学报 2009, 30(1): 46-48.  
[3] 杨太成, 赵树进, 冼江, 等. 茵陈提取物的纯化及体外抗肿瘤作用[J]. 广东医学 2002, 23(2): 149-150.  
[4] 常春阳, 舒琦瑾. 舒琦瑾治疗肝癌常用对药[J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(9): 693-694.  
[5] LI J, ZHAO P, LI Y, et al. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufeiyishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease [J]. Sci Rep 2015, 5(12): 15290.  
[6] 朱笑生, 刘文超. 原发性肝癌全球流行情况和危险因素的新进展[J]. 现代肿瘤医学 2018, 26(14): 2297-2301.  
[7] 孙明瑜, 谢鸣. 方剂药理及作用机制的研究进展述评[J]. 辽宁中医杂志 2017, 44(3): 655-658.  
[8] SHINDOH J, HASEGAWA K, INOUE Y, et al. Risk factors of post-operative recurrence and adequate surgical approach to improve long-term outcomes of hepatocellular carcinoma [J]. HPB (Oxford), 2013, 15(1): 31-39.  
[9] 韩森, 吕爱平, 李健, 等. 网络药理学在中药药性理论研究中的应用概述[J]. 中国中医基础医学杂志 2019, 25(1): 127-130.  
[10] 刘威良, 姬昱, 黄艾祥.  $\beta$ -谷甾醇的研究及开发进展[J]. 农产品加工 2019, 12(1): 77-79, 82.

[11] 寇明钰, 阚健全, 赵国华, 等. 植物甾醇来源、提取、分析技术及其食品开发[J]. 粮食与油脂 2004, 17(8): 9-13.  
[12] 林明珠, 赵岩, 蔡恩博, 等.  $\beta$ -谷甾醇对H22荷瘤小鼠体内抗肿瘤作用[J]. 中国公共卫生 2017, 33(12): 1797-1800.  
[13] TAZAWA R, XU X M, WU K K, et al. Characterization of the genomic structure, chromosomal location and promoter of human prostaglandin H synthase-2 gene [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1994, 203(1): 190-199.  
[14] SZCZEKLIK W, SANAK M, SZCZEKLIK A. Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G-765C in bronchial asthma [J]. J Allergy Clin Immunol 2004, 114(2): 248-253.  
[15] 刘春琳, 李永强, 胡晓桦, 等. 前列腺素内过氧化物合成酶2基因单核苷酸多态性与原发性肝癌预后关系的研究[J]. 广西医学 2014, 36(10): 1366-1370.  
[16] BYE H, PRESCOTT N J, MATEJCIC M, et al. Population-specific genetic associations with oesophageal squamous cell carcinoma in South Africa [J]. Carcinogenesis 2011, 32(12): 1855-1861.  
[17] UPADHYAY R, JAIN M, KUMAR S, et al. Functional polymorphisms of cyclooxygenase-2 (COX-2) gene and risk for esophageal squamous cell carcinoma [J]. Mutat Res Mol Mech Mutagen, 2009, 663(1/2): 52-59.  
[18] KRISTINSSON J O, VAN WESTERVELD P, MORSCHER R H T, et al. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and the risk of esophageal adenocarcinoma or squamous cell carcinoma [J]. World J Gastroenterol 2009, 15(28): 3493.  
[19] 郝洁, 博晓真, 谢蜀生. IL-6和B7双基因转染的小鼠EL-4肿瘤细胞诱导抗肿瘤免疫作用[J]. 北京医科大学学报, 2000, 32(4): 354-357.  
[20] KORNELIA B, PETER T, ESZTER R, et al. Proteoglycans in liver cancer [J]. World J Gastroenterology 2016, 22(1): 379-393.

收稿日期: 2020-07-12

作者简介: 赵艺蔓(1993-), 女, 四川广元人, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治恶性肿瘤的临床研究。

通信作者: 侯恩存(1968-), 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治恶性肿瘤的临床研究。E-mail: 1032758243@qq.com

编辑: 纪彬