

基于网络药理学与分子对接研究血府逐瘀汤对非小细胞肺癌转移机制

刘婉霞¹ 吴迪^{2*}

1. 广东药科大学, 中国·广东 广州 510100

2. 广州市胸科医院, 中国·广东 广州 510000

摘要: 目的: 联合使用网络药理学、分子对接技术研究血府逐瘀汤(下称 XFZY) 对非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Carcinoma, NSCLC) 转移的活性成分及潜在作用机制。方法: 利用 Gene Cards、OMIM 数据库下载非小细胞肺癌转移相关基因; 通过中药系统药理学分析平台 TCMSP 搜索血府逐瘀汤的活性化合物和药物靶点; Cytoscape 软件, 构建血府逐瘀汤的成分-靶点网络; String 数据库建立血府逐瘀汤-非小细胞肺癌蛋白互作 PPI, 筛选核心基因; 交集靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析; Discovery Studio 软件进行分子对接验证及可视化。结果: “成分-靶点”网络表明血府逐瘀汤对非小细胞肺癌作用的主要活性成分为刺果甘草查耳酮、黄芩素、萆澄茄素, 核心作用靶点为 AKT1、TNF、EGFR; 靶点涉及的 GO 生物过程包括蛋白磷酸化修饰、细胞凋亡等, 涉及的 KEGG 通路包括致癌信号通路、脂质与动脉粥样硬化等; 分子对接结果证实主要活性化合物黄芩素与核心靶点 EGFR 蛋白的相互作用能力较强。结论: 血府逐瘀汤对非小细胞肺癌转移的作用具备多成分、多靶点、多通路的特点, 其机制可能通过黄芩素-EGFR 发挥肿瘤抑制作用。

关键词: 血府逐瘀汤; 非小细胞肺癌; 网络药理学; 分子对接

Combining Network Pharmacology and Molecular Docking Techniques to Explore the Mechanisms of Xuefu Zhuyu Decoction in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Metastasis

Wanxia Liu¹ Di Wu^{2*}

1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong, 510100, China

2. Guangzhou Municipal Hospital of Chest Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510000, China

Abstract: Objective: To investigate the active ingredients and potential mechanisms of XFZY in the treatment of NSCLC metastasis using a combination of network pharmacology and molecular docking techniques. **Methods:** Gene Cards and OMIM databases were used to download NSCLC metastasis related genes; Search for active compounds and drug targets of XFZY through the TCMSP; Cytoscape v3.10.0 software was used to construct a component target network for XFZY; Establish PPI between XFZY and NSCLC using String database; Perform GO and KEGG pathway enrichment analysis on intersecting targets; Discovery Studio software was used for molecular docking validation and visualization. **Result:** The network indicate that the main active ingredients of XFZY in the treatment of NSCLC are licorice chalcone, baicalein, and puerarin, with core targets of AKT1, TNF, EGFR; The GO biological process involved in the target includes protein phosphorylation and apoptosis, and the KEGG pathway involved includes carcinogenic signaling pathway, lipid and atherosclerosis, etc; The molecular docking results confirmed that the main active compound baicalein has a strong interaction ability with the core target EGFR protein. **Conclusion:** XFZY has the characteristics of multi-component, multi-target, and multi pathway effects on the metastasis of NSCLC, and its mechanism may exert tumor inhibitory effects through baicalein EGFR.

Keywords: XFZY; NSCLC; network pharmacology; molecular docking

0 前言

肺癌是世界上常见癌症之一, 超出 85% 为 NSCLC。有约 65% 的患者手术和辅助治疗后, 仍有持续性疾病或远处转移。目前, 手术和放疗的联合治疗 NSCLC 转移持续开展, 但往往伴随着严重的不良反应及全身性的毒副作用^[1]。近年来, 中医药在肿瘤疾病的研究不断深入, 在降低化疗副

反应、提高生活质量上具有显著优势^[2]。中医学基础理论认为恶性肿瘤的发生、增殖和转移的过程都存在不同程度的血瘀证^[3]。临床治疗 NSCLC 转移常用祛瘀止痛、化痰散结的中药方剂。血府逐瘀汤是五逐瘀汤中的一首方剂, 由桃仁、红花、牛膝等 11 味药组成, 起活血化瘀、行气止痛作用^[4]。报道称, NSCLC 患者使用血府逐瘀汤可缓解和稳定病情,

缓解率达 75%^[5]。然而，血府逐瘀汤成分多，其治疗机制未明确。本研究旨在运用网络药理学及分子对接技术，筛选血府逐瘀汤对 NSCLC 转移作用的主要药物成分及活性靶点，建立相关网络，多层次阐述其作用机制，为临床使用血府逐瘀汤提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 XFZY 对 NSCLC 转移作用核心靶点筛选

Genecards 和 OMIM 中检索 NSCLC 转移的潜在作用靶点。在 TCMSP 以药物组成成分为检索词搜索潜在靶点；以口服生物利用度 ≥ 30 （其中甘草 $OB \geq 60$ ）和类药性 ≥ 0.18 为条件，筛选药物活性化合物。PubChem 和 Swiss Target Prediction 软件检索潜在靶点。Venny 筛选 NSCLC 转移潜在靶点与 XFZY 活性成分潜在靶点的交集。将交集靶点导入 String 平台，构建蛋白互作（PPI）网络。Cytoscape V3.10.0 软件进行网络绘制，筛选出 XFZY 对 NSCLC 转移的核心靶点。

1.2 靶点功能预测及分子对接

利用 DAVID 平台进行 GO 和 KEGG 富集分析，将分析结果导入 Bioinformatics 绘图，进行通路可视化分析。将核心靶点与 Degree 值最高的三种化合物进行分子对接。PubChem 下载化合物结构文件，RCSBPDB 数据库下载靶基

因对应蛋白 3D 结构，Discovery Studio 软件将蛋白结构和化合物进行分子对接并统计结合能力。

2 结果

2.1 XFZY 对 NSCLC 转移作用“成分—靶点”网络

Genecards 和 OMIM 下载了 649 个不重复 NSCLC 转移潜在靶点。TCMSP 搜集到 60 个活性化合物，药物靶点 2070 个。潜在靶点与药物靶点交集，获 265 个交集靶点。Cytoscape 构建“成分—靶点”网络图，获 350 个节点，1779 条边；Degree 值大小依次排列为刺果甘草查耳酮、黄芩素、葎澄茄素。PPI 拓扑分析得到 XFZY 对 NSCLC 转移的核心作用靶点为 AKT1、TNF、EGFR。

2.2 靶点的生物功能预测及分子对接

GO 与 KEGG 显示，BP 富集显示与细胞凋亡与增殖，蛋白质磷酸化有关；CC 富集显示靶点分布在细胞核、细胞质以及线粒体；MF 富集显示靶点影响蛋白激酶活性、蛋白质结合；KEGG 通路包括癌症信号通路、脂质与动脉粥样硬化信号通路等，表明 XFZY 活性成分通过调节多种生物通路对 NSCLC 转移进行作用（见图 1）。分子对接结果显示，EGFR 与黄芩素对接后 CDOCKER 值为 -39.7757，结合能均高于其他核心靶点，提示 EGFR 是 XFZY 作用于 NSCLC 转移的重要靶点之一（见图 2）。

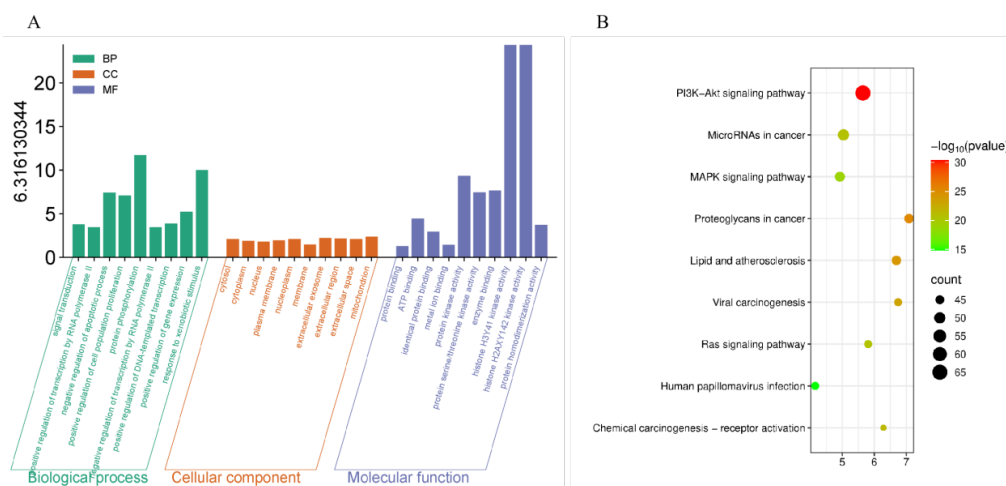


图 1 核心靶点的 GO (A) 及 KEGG (B) 富集分析

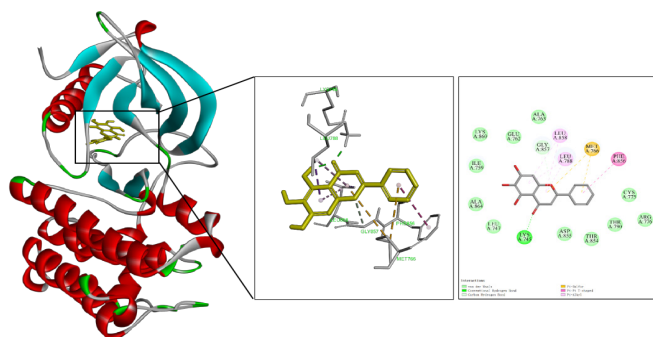


图 2 黄芩素与 EGFR 的分子对接结果

3 讨论

XFZY 可益气补肺、疏肝解郁、引血下行,达到化痰活血行气的效果,对治疗 NSCLC 转移有良好疗效^[6]。本研究发现 XFZY 主要通过刺果甘草查耳酮、黄芩素等活性化合物作用于 AKT1、TNF、EGFR 核心靶点,充分说明了 XFZY “多成分—多靶点”的作用特点。刺果甘草查耳酮是甘草的活性成分,可通过诱导肺癌细胞凋亡和自噬发挥抗肿瘤作用^[7]。黄芩素是赤芍、红花和牛膝的活性化合物,可下调谷氨酰胺代谢,抑制 mTOR 通路诱导 NSCLC 细胞凋亡^[8]。AKT1 主要参与细胞生长增殖、侵袭、凋亡活动。TNF 可引起肿瘤细胞坏死及凋亡,破坏肿瘤血液供应。EGFR 可促进细胞的生长、增殖和分化。结合分子对接结果,活性化合物黄芩素与核心靶点 EGFR 蛋白的结合能较强,提示黄芩素可能通过 EGFR 的相互作用于 NSCLC 转移。功能富集结果提示 XFZY 主要作用在细胞凋亡与增殖,蛋白质磷酸化与蛋白激酶活性,涉及癌症信号通路、脂质与动脉粥样硬化信号通路等。与临床报道的情况一致^[9]。综上所述,本研究利用网络药理学与分子对接技术为 XFZY 对 NSCLC 转移的药理疗效提供了坚实的理论依据,后续工作中,我们将继续通过体内外实验验证 XFZY 对 NSCLC 涉及的蛋白和信号通路,从而提高中医中药治疗 NSCLC 的成功率。

参考文献:

[1] 中华医学会肿瘤学分会.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2024版)[J].中华肿瘤杂志,2024,46(9):805-43.

- [2] 郑佳彬.中医药综合方案联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照研究[J].北京中医药,2022,41(1):5.
- [3] 陈晓静,赵如意,杨丽芳.杨丽芳教授从痰瘀论治恶性肿瘤经验[J].中西医结合研究,2020(6):12.
- [4] 傅春燕,刘永辉,曾立,等.血府逐瘀汤化学成分,药理作用及临床应用研究进展[J].亚太传统医药,2024,20(5):232-7.
- [5] 张喜峰,王新新.血府逐瘀汤联合EP化疗方案治疗小细胞肺癌瘀阻肺络证近期疗效观察[J].亚太传统医药,2018,14(1):3.
- [6] 徐俊明,崔学锋,李冉冉.血府逐瘀汤加减结合放疗治疗局部晚期非小细胞肺癌临床研究[J].内蒙古中医药,2018,37(7):2.
- [7] 陈成玄.甘草黄酮类活性成分抗肿瘤研究进展[J].医药,2005.
- [8] Li J, Zhang D, Wang S, et al. Baicalein induces apoptosis by inhibiting the glutamine-mTOR metabolic pathway in lung cancer[J]. Journal of Advanced Research,2025,68(1).
- [9] 张岚,宋磊,李德需,等.生脉饮合血府逐瘀汤对非小细胞肺癌血液高凝状态的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019(11):109-14.

作者简介:刘婉霞(1989-),女,中国广东广州人,博士,讲师,从事基础医学的研究。

通讯作者:吴迪(1988-),男,中国广东潮州人,硕士,主治医师,从事呼吸疾病的研究。

课题项目:广州市科学技术局(项目编号:2023A04J1142 DAL-1)通过调控 PI3K-AKT-NF- κ B 通路维持非小细胞肺癌持续休眠的机制研究。