

基于网络药理学与分子对接技术探究木犀草素治疗宫颈癌的分子机制

卢俊伟¹, 祝璟哲², 陈鸿儒², 解举民²

(1. 武汉大学中南医院 神经外科, 湖北 武汉, 430071;

2. 湖北理工学院医学院 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室, 湖北 黄石, 435003)

摘要: **目的** 基于网络药理学与分子对接技术探讨木犀草素治疗宫颈癌的分子机制。**方法** 运用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)对木犀草素进行类药性分析。分别在 PharmMapper、Super-PRED 和 Swiss Target Prediction 数据库中获取木犀草素作用靶点。运用 GeneCards、OMIM 和 PharmGKB 数据库获取宫颈癌相关靶点。通过 E-VEEN 获得木犀草素与宫颈癌的交集靶点,并使用 Cytoscape3.8.1 构建“木犀草素-交集靶点-宫颈癌”网络图。利用 STRING 数据库对交集靶点进行蛋白质互作(PPI)网络分析,筛选核心靶点。采用 David 数据库对靶点进行基因本体论(GO)基因功能分析、京都基因和基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析。利用 PyMol 2.6.0、AutoDockTool 1.5.7 和 OpenBabel 2.4.1 软件开展核心靶点与木犀草素的分子对接。将核心靶点在 GEPIA 数据库中进行生存分析及泛癌分析。**结果** 获得木犀草素靶点 449 个、宫颈癌相关靶点 1334 个;木犀草素与宫颈癌交集靶点 100 个,其中核心靶点有 24 个,包括 MMP2、HRAS、MAPK1、AKT1、RHOA 和 PGR 等。GO 和 KEGG 富集分析发现交集靶点参与生物过程 455 条,细胞组分 70 条,分子功能 119 条和 143 条 KEGG 信号通路。分子对接发现 MMP2 与木犀草素结合较好。宫颈癌患者生存曲线显示 RHOA、MAPK1、MMP2 和 AKT1 基因风险比率 >1, HRAS 和 PGR 的风险比率 <1。泛癌分析显示 HRAS 和 MAPK1 在宫颈癌中高表达,并且 HRAS 有显著表达差异。**结论** 木犀草素通过多靶点、多途径的作用方式治疗宫颈癌。

关键词: 网络药理学; 宫颈癌; 木犀草素; 分子机制; 分子对接; 信号通路

中图分类号: R 737.33; R 319; R 966 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)16-026-08 DOI: 10.7619/jcmp.20241525

Molecular mechanism of luteolin in treatment of cervical cancer based on network pharmacology and molecular docking technology

LU Junwei¹, ZHU Jingzhe², CHEN Hongru², XIE Jumin²

(1. Department of Neurosurgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430071;

2. Hubei Key Laboratory of Kidney Disease Pathogenesis and Intervention, Medical School of Hubei Polytechnic University, Huangshi, Hubei, 435003)

Abstract: **Objective** To explore the molecular mechanism of luteolin in the treatment of cervical cancer based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The drug-like properties of luteolin were analyzed by the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The targets of luteolin were obtained from PharmMapper, Super-PRED, and Swiss Target Prediction databases. The targets related to cervical cancer were acquired from GeneCards, OMIM, and PharmGKB databases. The intersection targets of luteolin and cervical cancer were obtained through E-VEEN, and the "luteolin-intersection targets-cervical cancer" network diagram was constructed by Cytoscape 3.8.1. The STRING database was used to analyze the protein-protein interaction (PPI) network of intersection targets and screen the core targets. The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (David) was used to conduct Gene Ontology (GO) gene function analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway enrichment analysis of the targets. PyMol 2.6.0, AutoDockTool 1.5.7 and OpenBabel

收稿日期: 2024-04-15 修回日期: 2024-06-11

基金项目: 湖北省中央引导地方科技发展专项项目(2022BCE054); 湖北理工学院科研重点项目(23xjz08A);

湖北理工学院·黄石大冶湖高新区大学科技园联合开放基金立项项目(23xjz04AK)

共同第一作者: 祝璟哲

通信作者: 解举民, E-mail: xiejm922@163.com

2.4.1 software were used to perform molecular docking between the core targets and luteolin. The survival analysis and pan-cancer analysis of the core targets were performed in the GEPIA database. **Results** A total of 449 targets of luteolin and 1 334 targets related to cervical cancer were obtained; there were 100 intersection targets between luteolin and cervical cancer, of which 24 were core targets, including *MMP2*, *HRAS*, *MAPK1*, *AKT1*, *RHOA* and *PGR*. GO and KEGG enrichment analyses revealed that the intersection targets participated in 455 biological processes, 70 cellular components, 119 molecular functions, and 143 KEGG signaling pathways. Molecular docking revealed a good binding of *MMP2* with luteolin. The survival curves of cervical cancer patients showed that the risk ratios of *RHOA*, *MAPK1*, *MMP2* and *AKT1* genes were greater than 1, while those of *HRAS* and *PGR* were less than 1. Pan-cancer analysis showed that *HRAS* and *MAPK1* were highly expressed in cervical cancer, and *HRAS* had significant expression differences. **Conclusion** Luteolin treats cervical cancer through a multi-target and multi-pathway mechanism.

Key words: network pharmacology; cervical cancer; luteolin; molecular mechanism; molecular docking; signaling pathway

据 GLOBOCAN 2020 癌症统计数据^[1]显示, 宫颈癌已经成为女性第 4 位癌症死亡原因。2020 年全球宫颈癌新发病例 604 127 例, 死亡 341 831 例^[2]。高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 的持续感染是造成宫颈癌的主要危险因素^[3]。近年来, 随着宫颈癌癌前病变的早期筛查以及临床诊治手段的逐步提高, 通过增加 HPV 疫苗接种和早期筛查可有效降低宫颈癌的发病率和病死率。低收入国家 HPV 疫苗覆盖率低, 宫颈癌筛查工作不完善, 宫颈癌发病率和病死率仍高于发达国家^[4]。在非转移性宫颈癌患者中, 目前主要的治疗方法仍然是手术治疗和放射疗法, 对转移性宫颈癌患者则采用放化疗联合治疗, 患者迫切需要新型、高效、价廉、低毒性的治疗药物^[5]。

研究^[6]表明, 中草药及其所含活性成分对宫颈癌细胞或动物肿瘤模型具有良好的治疗效果。木犀草素化学名为 3, 4, 5, 7-四羟基黄酮, 是一种天然黄酮, 广泛存在于全叶青兰、辣椒、野菊花、金银花等植物中, 具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、神经保护等作用^[7-8]。木犀草素在治疗癌症方面的潜在作用机制包括诱导癌细胞凋亡、抑制癌细胞增殖、抑制血管生成和癌细胞转移^[9]。木犀草素作为一种潜在的抗癌药物, 可通过多种方式阻止癌症的发展^[10]。当木犀草素和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 联合使用时, 可增强 HeLa 宫颈癌细胞的凋亡效果, 其中木犀草素可以通过抑制 *E6/E7* 基因, 激活外源和内源信号通路, 诱导宫颈癌细胞凋亡^[11]。网络药理学基于现有数据库挖掘药物分子、疾病靶点, 构建药物分子与疾

病靶点之间的联系, 利用基因本体论 (GO) 基因功能分析、京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 信号通路富集分析, 通过分子对接技术确认药物分子经具体靶点及信号通路发挥药物治疗功能的机制^[12]。本研究基于网络药理学和分子对接技术探讨木犀草素抗宫颈癌的核心靶点与作用机制, 为木犀草素在肿瘤治疗中的应用提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 木犀草素分析及靶点获取

本研究流程见图 1。通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>), 以口服利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和药物相似度 (DL) ≥ 0.18 为标准, 对木犀草素进行评价。以“Luteolin”为关键词, 在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 数据库中获得木犀草素分子结构的 SDF 格式, 导入 PharmMapper (<https://lilab-ecust.cn/pharmmapper/index.html>)^[13] 获取 ID 号, 在 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 数据库中将 ID 号转换为木犀草素的相关靶点; 以“Luteolin”为关键词直接在 SuperPRED (<https://prediction.charite.de/>)^[14] 数据库中挖掘木犀草素作用靶点; 将“Luteolin”作为检索对象, 通过 PubChem 数据库获取木犀草素 SMILES 编号, 导入 Swiss Target Prediction (<http://swisstargetprediction.ch/>)^[15] 数据库中获取木犀草素的潜在靶点。

1.2 宫颈癌靶点收集

将物种设定为“Homo sapiens”, 以“Cervical

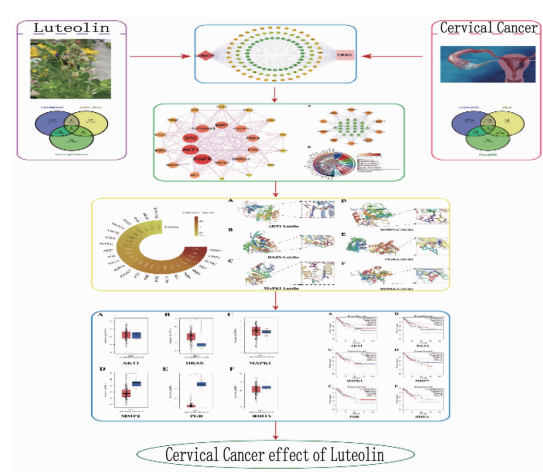


图1 木犀草素治疗宫颈癌网络药理学分析流程图

Cancer”为关键词,在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)^[16]数据库中检索宫颈癌潜在靶点,并通过 OMIM (<https://www.omim.org/>)^[17]和 PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)^[18]数据库补充宫颈癌疾病靶点信息。

1.3 木犀草素-靶点-宫颈癌网络构建

使用 Venny 2.1.0 分别将木犀草素和宫颈癌的靶点取并集,再通过 EVen 对木犀草素和宫颈癌的靶点取交集,得到木犀草素与宫颈癌的交集靶点。使用 Cytoscape 3.8.1 分别构建“成分-靶点”和“成分-靶点-疾病”网络图。

1.4 蛋白质互作(PPI)网络构建

将木犀草素与宫颈癌的共同靶点导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>)^[19],物种设定为“Homo sapiens”,置信度设为 ≥ 0.700 ,得到蛋白质的相互作用关系 TSV 文件。将结果导入 Cytoscape 3.8.1 软件,按 degree 降序且颜色由深到浅对交集靶点进行可视化分析,对 network 进行分析并导出。将交集靶点以 degree $\geq$ 中间值 2 倍、介数中心性(betweenness centrality) $\geq$ 中间值、接近系数(closeness coefficient) $\geq$ 中间值为筛选条件,获得木犀草素抗宫颈癌的核心靶点。

1.5 GO 和 KEGG 富集分析

将核心靶点导入 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>)^[20]数据库,分别进行 GO 分析与 KEGG 富集分析,将结果导出,分别按照 *P* 值排序,选择 GO-CC、GO-MF、GO-BP 和 KEGG 前 10 条通路。使用微生信平台分别绘制 GO-CC、GO-MF 和 GO-BP 富集桑基图,使用 SangerBox (<http://sangerbox.com>)绘制 KEGG 富集结果圈图。将 KEGG 富集分析的前 10 条通路和靶点导入 Cytoscape 3.8.1,

进行可视化分析并构建“通路-靶点”网络。根据 KEGG 给出的通路,选取与宫颈癌相关的通路,通过 BioRender (<https://www.biorender.com/>)网站绘制木犀草素抗宫颈癌信号通路图。

1.6 分子对接验证

分子对接用于探索大分子靶标结合位点内采用的配体构象,通过评估分子间识别过程中涉及的关键现象来估计配体-受体结合自由能^[21]。将宫颈癌的核心靶点与木犀草素进行分子对接。将木犀草素的 2D 结构导入 ChemBio 3D 进行结构优化。在 Uniprot 数据库中分别搜索核心靶点,选择“Reviewed、Human”。选择 Gene names 相同的靶点,保留 Entry,通过 PDB 数据库对 Entry 进行检索,根据 Homo sapiens、有无配体、分辨率、更新时间、Length 接近全长和 Unique Ligands 个数少等条件进行筛选,下载其 PDB format 格式作为大分子。

通过 PyMOL 2.6.0 将大分子中的水分子和原始配体去除,以 PDB 格式导出。使用 AutoDockTools 1.5.7 软件进行分子对接。对大分子、小分子进行加氢、计算电荷数、确定原子的刚性结构,导出 PDBQT 格式。先后通过 Grid 和 Docking 面板对接后进行分析,记录对接的结合能,结合能 ≤ -5 kcal/mol 说明小分子与蛋白靶标的结合能力较强,即表示对接形成的结构较稳定,利用 PyMOL 2.6.0 进行可视化,将分子对接所得的结合能在 Chiplot 绘制热图。

1.7 生存分析和泛癌分析

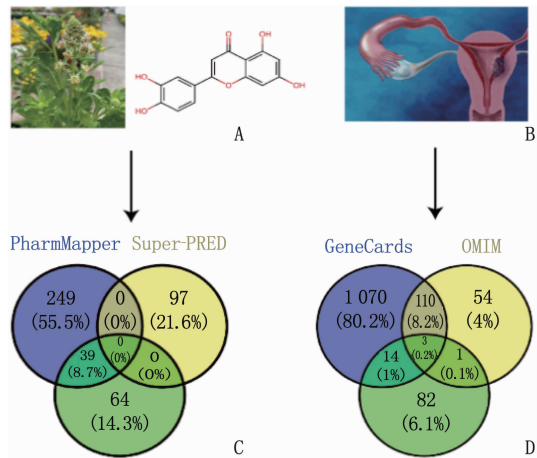
基于 GEPIA 平台分别对核心靶点进行生存分析和泛癌分析。癌症类型选择宫颈鳞癌和腺癌(CESC)患者,将 Group Cutoff 取中位数(Cutoff-High 为 50%,Cutoff-Low 为 50%),置信区间取 95%并用虚线标记。生存曲线横坐标为观察时间,纵坐标为生存率,高表达基因标为红色实线,低表达基因标为蓝色实线。泛癌分析中,取核心靶点为 Gene 名字,Log2FC_cutoff 取 1,*P*-value Cutoff 取 0.01,癌症名称选择 CESC,在宫颈癌和正常组织中分析核心靶点基因的表达差异,并绘制箱线图。

2 结果

2.1 木犀草素靶点及宫颈癌靶点

木犀草素 OB 为 36.16%,DL 为 0.25,远超 TCMSP 药物分子筛选标准。分别在 PharmMapper、Super-PRED 和 Swiss Target Prediction 数据库

筛选得到 288、103、97 个木犀草素靶点,使用 Venny 2.1.0 对三者取并集,共获得 449 个木犀草素相关靶点。在 OMIM、GeneCards、PharmGKB 数据库分别获得宫颈癌靶点 168、1 197、100 个,使用 Venny 2.1.0 对三者取并集,最终筛选得到宫颈癌相关靶点 1 334 个。见图 2。



A: 木犀草素与木犀草素; B: 宫颈癌示意图; C: 蓝色、黄色和绿色分别代表在 PharmMapper, Super-PRED 和 Swiss Target Prediction 数据库获得的药物靶点; D: 蓝色、黄色和绿色分别代表 GeneCards, OMIM 和 PharmGKB 数据库获得的宫颈癌靶点。

图 2 木犀草素-宫颈癌靶点

2.2 “木犀草素-靶点-宫颈癌”网络构建

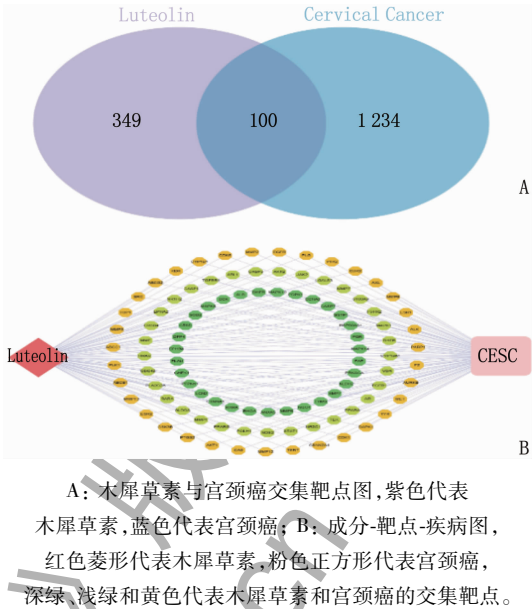
使用 Venny 2.1.0 分别将木犀草素和宫颈癌靶点取交集,之后将木犀草素和宫颈癌的交集靶点导入 Cytoscape 3.8.1 进行可视化分析,构建“木犀草素-靶点-疾病”网络,该网络包含 1 个成分节点,1 个疾病节点,100 个交集靶点节点。见图 3。

2.3 木犀草素抗宫颈癌核心靶点的筛选

将所得的交集靶点信息导入 STRING 数据库,获取交集靶点蛋白质的相互作用关系;通过 Cytoscape 3.8.1 分析结果拓扑属性,筛选出木犀草素核心靶点 24 个,并分别将交集靶点和核心靶点按 degree 值降序排序,构建 PPI 网络,交集靶点的 PPI 可视化网络包含 100 个节点,核心靶点 PPI 可视化网络包含 24 个节点。基于 PPI 网络获得的核心靶点,其中主要靶点为 AKT1、MAPK1、HRAS、PGR、RHOA 和 MMP2, Degree 值分别为 36、20、16、14、13 和 12。见图 4。

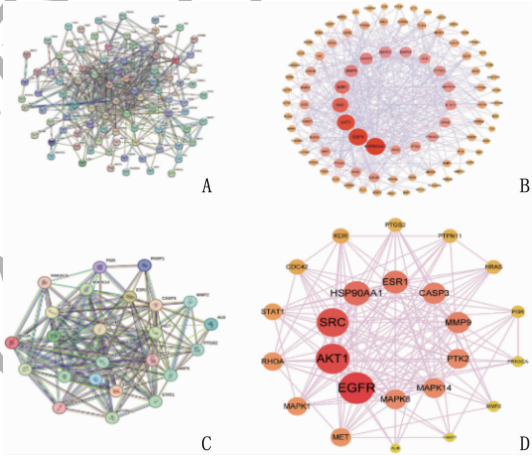
2.4 基于 GO、KEGG 富集探讨木犀草素抗宫颈癌潜在机制

通过 DAVID 数据库对木犀草素抗宫颈癌的核心靶点进行 GO 分析。GO-CC、GO-BP、GO-MF



A: 木犀草素与宫颈癌交集靶点图,紫色代表木犀草素,蓝色代表宫颈癌; B: 成分-靶点-疾病图,红色菱形代表木犀草素,粉色正方形代表宫颈癌,深绿、浅绿和黄色代表木犀草素和宫颈癌的交集靶点。

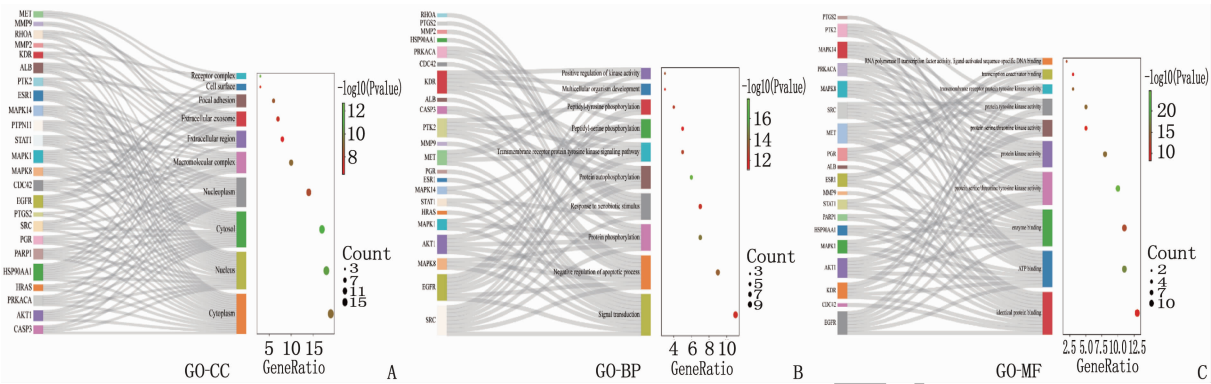
图 3 木犀草素-宫颈癌靶点可视化



A: 交集靶点 PPI 网络; B: 交集靶点 PPI 网络可视化; C: 核心靶点 PPI 网络; D: 核心靶点 PPI 网络可视化。

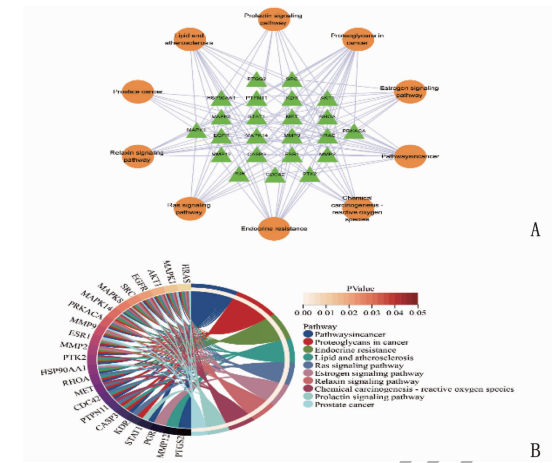
图 4 木犀草素抗宫颈癌 PPI 网络

分别包括 70 条、455 条、119 条,涉及细胞质 (cytoplasm)、凋亡过程的负向调控 (negative regulation of apoptotic process)、蛋白质磷酸化 (protein phosphorylation) 等。分别取前 10 条制作桑基图,见图 5。利用 Cytoscape 3.8.1 对 KEGG 的通路和靶点进行可视化分析,绘制“靶点-通路”网络;对木犀草素抗宫颈癌靶点进行 KEGG 分析,获得通路 143 条,主要涉及癌症途径 (pathways in cancer)、癌症中的蛋白聚糖 (proteoglycans in cancer) 和内分泌抗性 (endocrine resistance) 等信号通路,取其前 10 条通路制作弦图,见图 6。根据 KEGG 预测出的木犀草素与宫颈癌相关通路,在 BioRender 网站绘制木犀草素抗宫颈癌通路图,见图 7。



A、B、C: 木犀草素治疗宫颈癌的 49 个交集靶点前 20 条涉及的生物过程、细胞组分和分子功能, 气泡大小表示富集靶点的数量, 气泡颜色的深浅代表 P 值大小。

图 5 木犀草素治疗宫颈癌的 GO 富集分析



A: 木犀草素抗肾癌“靶点-通路”的可视化图, 橙色代表通路, 黄色代表靶点; B: KEGG 前 10 条通路富集分析可视化图。

图 6 “靶点-通路”图和 KEGG 富集分析

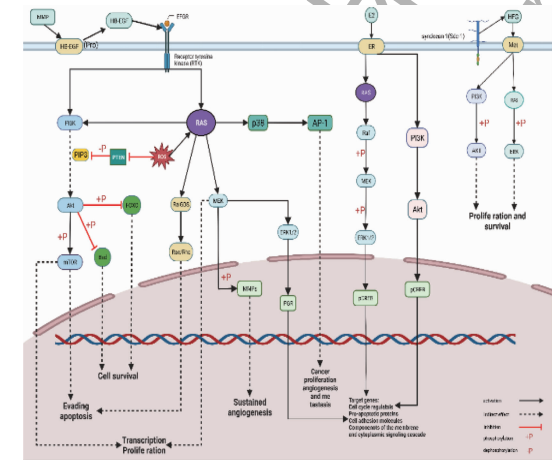


图 7 木犀草素抗宫颈癌信号通路图

2.5 分子对接验证木犀草素与其抗宫颈癌核心靶点的相互作用

根据 24 个核心靶点所对应的配体分别与木犀草素进行分子对接, 并将其结果通过热图可视化, 结果显示, 结合能最低的前 6 个核心靶点为

MMP2、*HRAS*、*MAPK1*、*AKT1*、*RHOA* 和 *PGR*, 结合能均低于 -5 kcal/mol。将这 6 个核心靶点通过 PyMOL 2.6.0 分别与木犀草素进行可视化分析, 见图 8。

2.6 生存曲线和泛癌分析

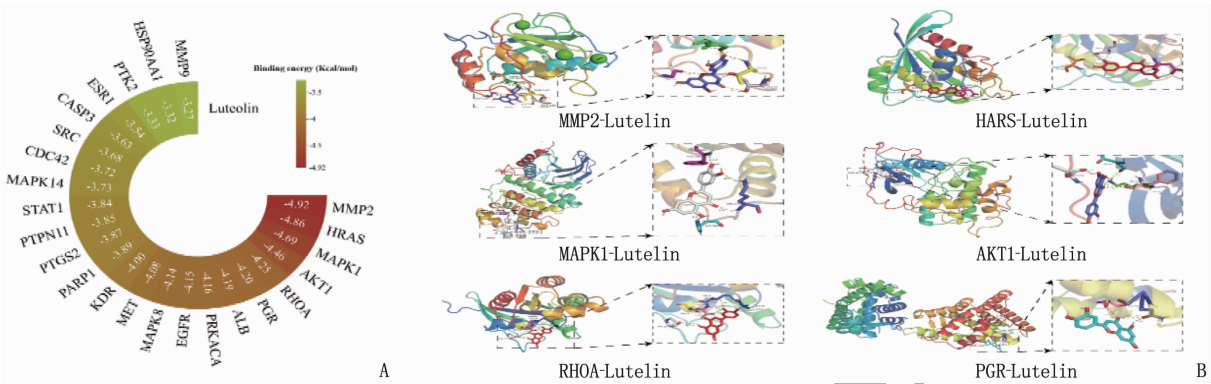
通过 GEPIA 平台, 分别将 *MMP2*、*HRAS*、*MAPK1*、*AKT1*、*RHOA* 和 *PGR* 与 CESC 进行生存分析, 结果显示 *RHOA*、*MAPK1*、*MMP2* 和 *AKT1* 的风险比率 (HR) > 1 , 说明这些高表达基因为宫颈癌风险因素。低表达基因 *HRAS* 和 *PGR* 的 HR < 1 , 分别为 0.8 和 0.74, 说明 *HRAS* 和 *PGR* 的低表达为宫颈癌保护因素。见图 9。

通过 GEPIA 平台分别对 *MMP2*、*HRAS*、*MAPK1*、*AKT1*、*RHOA* 和 *PGR* 进行泛癌分析, 结果显示 *HRAS* 和 *MAPK1* 在 CESC 中高表达, 其中 *HRAS* 的表达有显著差异, *AKT1*、*MMP2*、*PGR* 和 *RHOA* 在 CESC 中低表达, 其中 *PGR* 的表达有显著差异。见图 10。

3 讨论

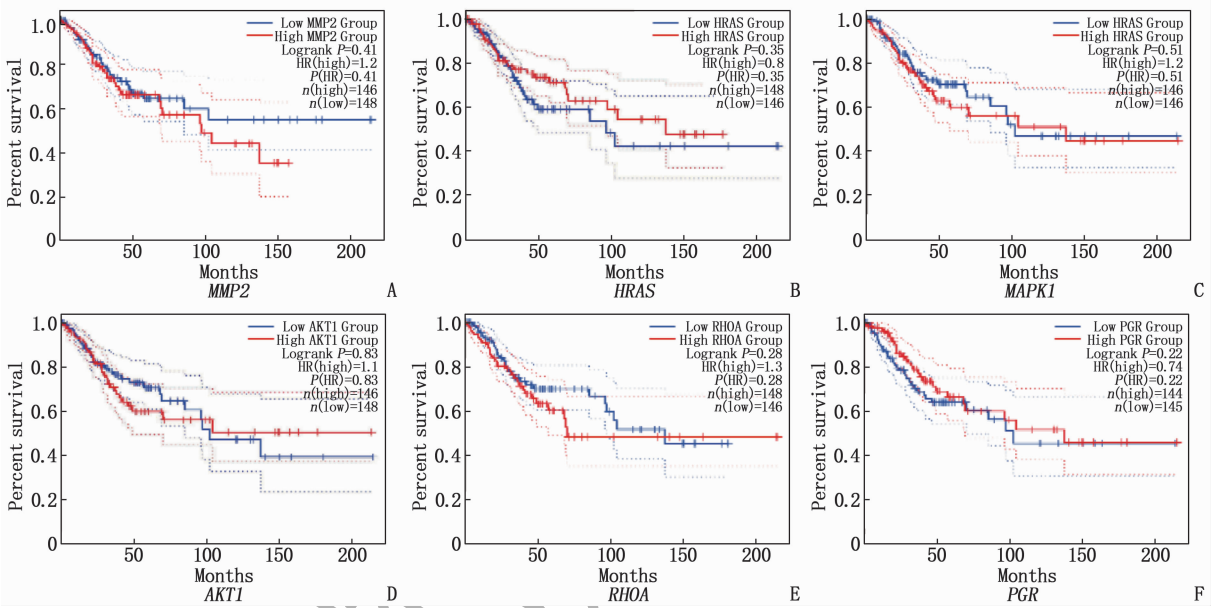
中医药是中国的宝贵财富, 具有独特的疾病预防和治疗优势, 与新一代医学研究范式相吻合, 并且催生了网络药理学的发展^[22]。网络药理学是一种综合运用网络科学、系统生物学和药理学等多学科知识的研究方法, 旨在揭示药物与疾病之间的相互作用关系^[23]。网络药理学可以帮助理解药物的多靶点、多组分协同作用和多途径调控作用, 为药物研发和临床应用提供新的思路和方法^[24]。网络药理学和中医药是相互促进、相互补充的关系, 可以共同推动药物研发和临床实践的发展^[25]。

本研究基于网络药理学技术明确了木犀草素



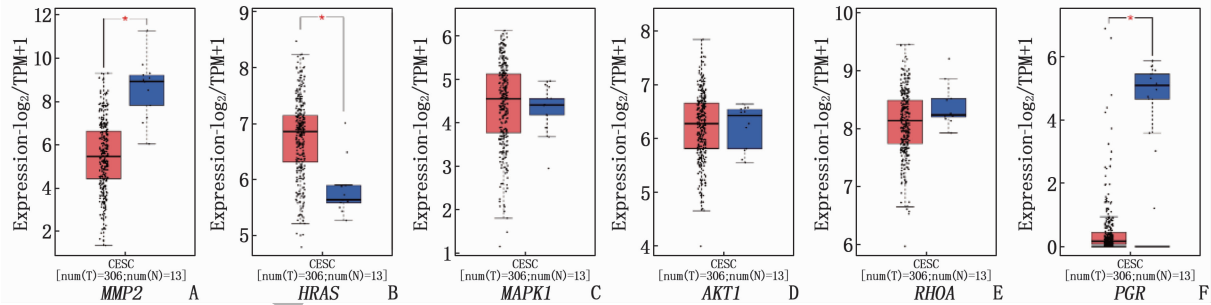
A: 木犀草素与其抗宫颈癌核心靶点分子对接评分热图; B: 木犀草素与核心靶点的分子对接 3D 可视化图, 黄色虚线表示氢键, 小分子表示木犀草素, 木犀草素通过氢键相连的部分为互作氨基酸。

图 8 木犀草素与其抗宫颈癌核心靶点存在直接相互作用



A: *MMP2* 在宫颈癌患者中的生存曲线; B: *HRAS* 在宫颈癌患者中的生存曲线; C: *MAPK1* 在宫颈癌患者中的生存曲线; D: *AKT1* 在宫颈癌患者中的生存曲线; E: *RHOA* 在宫颈癌患者中的生存曲线; F: *PGR* 在宫颈癌患者中的生存曲线。

图 9 宫颈癌患者生存分析



A: *MMP* 基因的表达差异; B: *HRAS* 基因的表达差异; C: *MAPK1* 基因的表达差异; D: *AKT1* 基因的表达差异; E: *RHOA* 基因的表达差异; F: *PGR* 基因的表达差异。红色部分表示宫颈癌样本, 蓝色部分表示正常样本。

图 10 宫颈癌患者泛癌分析

治疗宫颈癌的核心靶点及作用机制,在宫颈癌患者中验证了核心靶点的差异表达情况及对患者生存时间的影响,进一步使用分子对接证实了木犀草素与核心靶点的直接相互作用。

AKT1 是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路中的关键信号传导分子之一。AKT1 被激活后,可以磷酸化下游靶蛋白,从而调控细胞的增殖、存活和代谢等生物学过程^[26]。AKT1 的过度表达或突变与多

种癌症的发生和发展密切相关, AKT1 可以通过多种机制促进肿瘤细胞的生存与增殖, 并与抗癌药物的耐药性相关^[27]。此外, AKT1 还参与癌细胞的迁移和侵袭, 突显了其在癌症进展和转移中的重要性^[28-32]。研究^[33]发现 AKT1 在宫颈癌细胞中起到促进细胞增殖的作用。GDF15 通过磷酸化 AKT1 和 Erk1/2 来促进宫颈癌细胞的增殖, 并且通过与 ErbB2 受体结合来激活 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 信号通路^[34]。

根据 GO 和 KEGG 富集分析结果, 木犀草素可能通过靶向 *MMP2*、*HRAS*、*MAPK1*、*AKT1*、*RHOA* 和 *PGR* 等核心靶点, 抑制细胞增殖、迁移、生长, 诱导细胞凋亡, 从而对宫颈癌发挥治疗作用。GO 富集分析结果表明, 木犀草素通过相同蛋白质结合 (identical protein binding)、ATP 结合 (ATP binding)、酶结合 (enzyme binding) 等途径发挥生物功能, 影响受体复合物 (receptor complex)、细胞溶质 (cytosol)、细胞核 (nucleus)、大分子复合物 (macromolecular complex)、黏着斑 (focal adhesion) 等作用, 因此有助于细胞对蛋白质自磷酸化 (protein autophosphorylation)、蛋白质磷酸化 (protein phosphorylation) 和细胞凋亡过程的负调控 (negative regulation of apoptotic process) 反应。KEGG 富集分析表明, 木犀草素在宫颈癌中的作用机制主要与 Pathways in cancer、Proteoglycans in cancer 及 Ras signaling pathway 中的 RAF-MEK-ERK (MAPK) 信号通路以及 PI3K-AKT 信号通路的 RAS 激活有关。

HRAS 是 RAS 家族的一员, *HRAS* 基因突变是人类癌症中较少见的 *RAS* 基因突变, 仅占 4%。*HRAS* 突变导致 RAS 蛋白处于持续激活状态, 从而促进细胞增殖、生存和转移^[35]。*HRAS* 突变还可以通过激活下游效应蛋白的信号通路来促进癌症的发展^[36]。RAF/MEK/ERK 和 PI3K/AKT 途径是 *HRAS* 基因调节细胞周期的 2 个主要信号通路。RAF/MEK/ERK 途径和 PI3K/AKT 途径的激活可以促进细胞周期, 而 *HRAS* 基因过表达可以通过这 2 个途径来缩短 G_1 期^[37]。相关研究^[38]表明, *HRAS* 与蛋白磷酸酶 2A 的癌性抑制因子 (CIP2A) 合作, 通过 MEK/ERK 信号通路促进上皮-间质转化 (EMT) 过程, 进而促进宫颈癌的发展。此外, 本研究通过分子对接验证了木犀草素与其抗宫颈癌核心靶点的直接相互作用, 如 *MMP2*、*HRAS* 与木犀草素具有较强的结合亲和力。

综上所述, 本研究基于网络药理学方法, 探究木犀草素通过多靶点、多途径抑制宫颈癌的作用机制。通过分子对接初步验证了木犀草素与宫颈癌靶点之间的相互作用关系, 为进一步体外实验验证提供了理论基础。本研究的结果是基于网络药理学开展的数据挖掘与分析, 具有一定预测效果, 但缺少实验验证, 因此木犀草素抗宫颈癌的分子机制需要进一步通过实验来阐明。

参考文献

- [1] 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 Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SINGH D, VIGNAT J, LORENZONI V, *et al.* Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative [J]. *Lancet Glob Health*, 2023, 11(2): e197-e206.
- [3] REVATHIDEVI S, MURUGAN A K, NAKAOKA H, *et al.* APO-BEC: a molecular driver in cervical cancer pathogenesis [J]. *Cancer Lett*, 2021, 496: 104-116.
- [4] RAHANGDALE L, MUNGO C, O'CONNOR S, *et al.* Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk [J]. *BMJ*, 2022, 379: e070115.
- [5] GOPU P, ANTONY F, CYRIAC S, *et al.* Updates on systemic therapy for cervical cancer [J]. *Indian J Med Res*, 2021, 154(2): 293-302.
- [6] 程志新, 公瑞, 张玥, 等. 基于数据挖掘的廉疮古医案内治法用药规律研究 [J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(10): 25-30.
- [7] FRANZA L, CARUSI V, NUCERA E, *et al.* Luteolin, inflammation and cancer: Special emphasis on gut microbiota [J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 181-189.
- [8] NABAVI S F, BRAIDY N, GORTZI O, *et al.* Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent: a brief review [J]. *Brain Res Bull*, 2015, 119(Pt A): 1-11.
- [9] RAKOCZY K, KACZOR J, SOŁTYK A, *et al.* Application of luteolin in neoplasms and nonneoplastic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15995.
- [10] CHEN Y H, WU J X, YANG S F, *et al.* Synergistic combination of luteolin and Asiatic acid on cervical cancer in vitro and in vivo [J]. *Cancers*, 2023, 15(2): 548.
- [11] DING L L, CHEN H, BI G L, *et al.* Improved anti-cancer effects of luteolin@ ZIF-8 in cervical and prostate cancer cell lines [J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e28232.
- [12] LI X, WEI S Z, NIU S Q, *et al.* Network pharmacology prediction and molecular docking-based strategy to explore the potential mechanism of Huanglian Jiedu Decoction against sepsis [J]. *Comput Biol Med*, 2022, 144: 105389.
- [13] LIU X F, OUYANG S S, YU B, *et al.* PharmMapper server;

- a web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(Web Server issue): W609 – W614.
- [14] GALLO K, GOEDE A, PREISSNER R, *et al.* SuperPred 3.0; drug classification and target prediction-a machine learning approach[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W726 – W731.
- [15] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357 – W364.
- [16] DAINA A, ZOETE V. Application of the SwissDrugDesign online resources in virtual screening[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4612.
- [17] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, *et al.* The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54: 30 – 33.
- [18] AMBERGER J S, BOCCHINI C A, SCOTT A F, *et al.* OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D1038 – D1043.
- [19] STEVENS T, SANGKUHL K, BROWN J T, *et al.* PharmGKB summary: methylphenidate pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2019, 29(6): 136 – 154.
- [20] DENNIS G, SHERMAN B T, HOSACK D A, *et al.* DAVID: database for annotation, visualization, and integrated discovery[J]. *Genome Biol*, 2003, 4(9): R60.
- [21] MUEGGE I, HU Y. Recent advances in alchemical binding free energy calculations for drug discovery[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2023, 14(3): 244 – 250.
- [22] WANG X, WANG Z Y, ZHENG J H, *et al.* TCM network pharmacology: a new trend towards combining computational, experimental and clinical approaches[J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(1): 1 – 11.
- [23] NOGALES C, MAMDOUH Z M, LIST M, *et al.* Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(2): 136 – 150.
- [24] HAN X, WANG C, LI R, *et al.* Network target theory and network pharmacology: Next generation drug research in medicine using AI models[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2024, 62(4): 151 – 154.
- [25] 许继升, 宋爱莉, 玉静, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨宋爱莉教授治疗肉芽肿性小叶性乳腺炎的经验[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 9(5): 49 – 54.
- [26] 金雪宁, 林飞, 冯心怡, 等. 基于网络药理学的多西他赛治疗绒毛膜癌的作用机制研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 8(1): 18 – 21.
- [27] ZHANG Q, YANG M Y, QU Z, *et al.* Corrigendum to "Autophagy prevention sensitizes AKTi-1/2-induced anti-hepatocellular carcinoma cell activity in vitro and in vivo" [Biochem. Biophys. Res. Commun. (2016) 480(3) 334 – 340] [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 565: 99.
- [28] YANG Y F, HUANG L, ZHANG N, *et al.* SUMOylation of annexin A6 retards cell migration and tumor growth by suppressing RHO/AKT1-involved EMT in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 206.
- [29] 金雪宁, 林飞, 冯心怡, 等. 基于网络药理学的多西他赛治疗绒毛膜癌的作用机制研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(1): 18 – 21.
- [30] 罗字呈, 杨桃, 陈江, 等. 基于网络药理学及生物信息学探讨藤梨汤治疗结直肠癌的作用机制研究[J]. *空军军医大学学报*, 2024(3): 311 – 318.
- [31] 曾炼, 杨桃, 陈江, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨艾迪注射液治疗结直肠癌作用机制研究[J]. *空军军医大学学报*, 2024, 45(03): 319 – 325.
- [32] 甘丽华, 李志敏, 何泉, 杨坤, 郭超峰. 基于分子对接技术与网络药理学分析方法的半夏-黄连药对治疗胃食管反流病的作用机制研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(21): 1 – 6.
- [33] LI L, SHEN F R, CHENG Q X, *et al.* SLC5A3 is important for cervical cancer cell growth[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(9): 2787 – 2802.
- [34] LI S, MA Y M, ZHENG P S, *et al.* GDF15 promotes the proliferation of cervical cancer cells by phosphorylating AKT1 and Erk1/2 through the receptor ErbB2[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 80.
- [35] LIU Z, LIU F, WANG F, *et al.* CircZNF609 promotes cell proliferation, migration, invasion, and glycolysis in nasopharyngeal carcinoma through regulating HRAS via miR-338-3p[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(1): 175 – 186.
- [36] PAN Y B, GU Y M, LIU T H, *et al.* Epitranscriptic regulation of HRAS by N⁶-methyladenosine drives tumor progression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(14): e2302291120.
- [37] RIEKE D T, SCHR? DER S, SCHAFHAUSEN P, *et al.* Targeted treatment in a case series of AR +, HRAS/PIK3CA co-mutated salivary duct carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1107134.
- [38] BAI H, SONG M, JIAO R, *et al.* DUSP7 inhibits cervical cancer progression by inactivating the RAS pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(19): 9306 – 9318.

(本文编辑: 梁琥 钱锋; 校对: 周娟)