

基于网络药理学和分子对接探讨冬虫夏草抗肿瘤的作用机制

刘鑫¹, 范卫锋¹, 戴卫波¹, 胡显镜¹, 梅全喜^{2*}, 彭伟文^{1*}

1. 广州中医药大学附属中山中医院, 广东 中山 528400

2. 深圳市宝安纯中医治疗医院, 广东 深圳 518101

摘要:目的 基于网络药理学方法和分子对接技术探究冬虫夏草抗肿瘤的作用机制。方法 利用 TCMSP、CNKI、PubMed、Drugbank、Stitch 和 Swiss target prediction 等平台检索冬虫夏草的化学成分和作用靶点; 通过 GeneCards、OMIM 等数据库筛选肿瘤相关基因, 运用 Cytoscape 3.7.2 构建冬虫夏草活性成分-靶点网络, 通过 String 数据库对关键靶点构建网络互作 (PPI) 网络, 并进行基因本体 (GO) 基因和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 最后利用 AutoDock Vina 软件和 Pymol 软件对药物有效活性成分和关键靶点进行分子对接验证。结果 共得到冬虫夏草 22 个化合物, 86 个抗肿瘤共同靶点, 主要包括环加氧酶 (PTGS) 2、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPARG)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、JUN 基因等关键靶点。GO 分析与 KEGG 通路结果显示, 冬虫夏草抗肿瘤涉及到多种生物学过程以及 PPAR、花生四烯代谢、5-羟色胺信号通路等多种信号通路。将关键化合物和靶点进行分子对接, 提示冬虫夏草抗肿瘤可能的前 5 个主要活性成分 11,14-二十碳二烯酸、花生四烯酸、黄豆黄素、胆固醇和豆甾醇与关键靶点 PTGS2、PTGS1、PGR、HMGCR 和 CNR1 均能自发结合。结论 初步探讨了冬虫夏草抗肿瘤的主要活性成分、相关靶点及相关通路, 发现冬虫夏草可以通过多成分、多靶点、多通路抗肿瘤, 为后期实验验证提供了参考依据。

关键词: 冬虫夏草; 抗肿瘤; 网络药理学; 分子对接; 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)03-0483-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.006

Antitumor mechanism of *Cordyceps sinensis* based on network pharmacology and molecular docking

LIU Xin¹, FAN Wei-feng¹, DAI Wei-bo¹, HU Xian-jing¹, MEI Quan-xi², PENG Wei-wen¹

1. Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, China

2. Shenzhen Bao'an Authentic TCM Therapy Hospital, Shenzhen 518101, China

Abstract: Objective To investigate the anti-tumor mechanism of *Cordyceps sinensis* based on network pharmacological methods and molecular docking. **Methods** The chemical composition and action targets of *Cordyceps sinensis* were retrieved by TCMSP, CNKI, PubMed, Drugbank, Stitch, and Swiss target prediction platforms, tumor-related genes were screened by GeneCards, OMIM and other databases, Cytoscape 3.7.2 was used to construct *Cordyceps sinensis* active ingredient and target network, and PPI network was constructed from String database for key targets. GO function and KEGG pathway enrichment analysis were carried out, and finally AutoDock Vina software and Pymol software were used to verify the molecular docking of the active ingredients and key targets of the drug. **Results** A total of 22 compounds and 86 anti-tumor common targets of *Cordyceps sinensis* were obtained through screening, including key targets such as PTGS2, MAPK3, PPARG, CASP3, and JUN. GO analysis and KEGG pathway results showed that *Cordyceps sinensis* anti-tumor involves a variety of biological processes as well as a variety of signaling pathways such as PPAR, arachidonic metabolism, serotonin signaling pathway. The key compounds and the target were docking, suggesting that the top five possible anti-tumor components, 11, 14-eicosadienoic acid, arachidonic acid, soybean flavin, cholesterol, and stigmasterol, could

收稿日期: 2022-01-24

基金项目: 深圳市“医疗卫生三名工程”项目 (SZZYSM202106004)

作者简介: 刘鑫 (1995—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为中药制剂的开发与研究。E-mail: 1241616838@qq.com

*通信作者: 梅全喜 (1962—), 男, 主任药师, 博士研究生导师, 研究方向为临床药理学。E-mail: meiquanxi@163.com

彭伟文 (1967—), 男, 主任中药师, 硕士研究生导师, 研究方向为中药制剂的开发与研究。E-mail: pww200688@21cn.com

spontaneously bind to the key targets, PTGS2, PTGS1, PGR, HMGCR and CNR1. **Conclusion** In this paper, the main active ingredients, related targets and related pathways of *Cordyceps sinensis* anti-tumor are preliminarily discussed, and it is found that *Cordyceps sinensis* can resist tumors through multi-component, multi-target and multi-pathway, which provides a reference basis for later experimental verification.

Key words: *Cordyceps sinensis*; antitumor; network pharmacology; molecular docking; signaling pathway

冬虫夏草为麦角菌科真菌冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* (BerK.) Sacc.寄生在蝙蝠蛾科昆虫幼虫上的子座和幼虫尸体的干燥复合体^[1], 含有核苷类、氨基酸、甾醇类、糖醇类、多糖类和脂肪酸类等化学成分, 具有抗肿瘤、调节免疫、抗衰老、补肾等多种药理作用^[2-5]。近年来, 肿瘤发病率和死亡率急剧上升, 根据世界卫生组织 (WHO) 的《2020 年世界癌症报告》, 在未来的 20 年中, 全世界的癌症病例数可能会增加 60%^[6]。2018 年, 全世界约有 960 万人死于癌症, 癌症负担在增加。具有多成分、多靶点、多通路和不良反应小的中药在抗肿瘤方面应用广泛。大量药理实验研究表明, 冬虫夏草对多种肿瘤细胞具有显著的抑制作用, 国内外很多学者证实冬虫夏草有较强的抗肿瘤活性^[7-9], 但冬虫夏草的化学成分与它抗肿瘤的作用机制尚不明确。

网络药理学是基于生物信息学与计算机技术的理论, 整合系统生物学、化学成分、基因学和计算机分析科学等学科, 研究活性成分、靶点、通路之间的关系, 探索中药与疾病间的作用机制, 提高药理治疗效果^[10]。目前, 分子对接技术可利用结合能函数模拟对接过程, 现在已经被证明是筛选大量化合物、确定潜在药物与靶蛋白相互作用的有效工具^[11]。另外, Auto Dock Vina 作为传统分子对接工具的升级, 其更加具有分析速度快、准确度的优点, 因此, Auto Dock Vina 被广泛应用^[12]。本研究通过搜集冬虫夏草的活性成分, 探究其作用于肿瘤的靶点及作用机制, 以期为冬虫夏草的开发和研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 冬虫夏草主要活性化合物的筛选

本研究利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、中国知网 (CNKI)、PubMed 等官网数据库将 “*Ophiocordyceps sinensis*” “*Cordyceps sinensis*” “*Chinese cordyceps*” “冬虫夏草” 作为关键词检索冬虫夏草的主要活性化合物, 以口服吸收利用度 (OB) $\geq 30\%$, 药物类药性 (DL) ≥ 0.18 等指标筛选, 筛选后得到冬虫夏草的有效成分。

1.2 冬虫夏草防治肿瘤疾病靶点的收集和预测

利用 TCMSP、DrugBank、Stitch、Swiss target prediction 查询冬虫夏草的靶点信息; 检索 GeneCard、OMIM 数据库, 以 tumour 为关键词, 选择物种为 Homo sapiens, 检索与肿瘤相关的基因; 通过 R 软件包对冬虫夏草活性成分作用的靶点和肿瘤靶点取交集并绘制韦恩图, 获得共同靶点基因。

1.3 冬虫夏草活性成分 - 靶点网络的建立

用 Cytoscape 3.7.2 软件中进行可视化处理, 建立冬虫夏草活性成分 - 靶点网络图。其中节点分别代表冬虫夏草活性成分、靶点; 边代表冬虫夏草活性成分与肿瘤靶点相互作用关系。

1.4 冬虫夏草蛋白互作 (PPI) 网络图和频次分布图的构建

将筛选出的共同靶点基因导入 String 网络平台, 将蛋白种类定义为 Homo sapiens 进行筛选, 获得 PPI 网络图, 使用 R 软件包统计共同靶点在网络中的相互作用的频次, 并绘制条形图展示关键靶点。

1.5 基因本体 (GO) 基因和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

采用 Bioconductor 生物信息软件包, $P < 0.05$, 使用 R 语言软件包进行可视化处理, 对 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 得到冬虫夏草活性成分作用主要靶点和潜在作用肿瘤通路信号, 绘制气泡图。

1.6 潜在作用靶点与关键通路网络构建

将参与抗肿瘤的前 20 条 KEGG 通路的数据, 通过 Cytoscape 3.7.2 软件构建潜在作用靶点与 KEGG 通路网络关系。

1.7 分子对接

将 1.6 项中预测靶点最多的前 5 个成分与前 5 位的靶点利用 AutoDock Vina 软件进行分子对接。首先, 需要从 PubChem 数据库中确定活性成分的化合物名称、相对分子质量和 2D 结构, 然后在 RCSB PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 中下载所对应蛋白的 3D 结构。然后利用 AutoDock Vina 软件 (<http://vina.scripps.edu/>), 准备分子对接所需的配体和蛋白质, 对于目标蛋白, 其晶体结构需预处

理, 包括去除水分子、加氢、修饰氨基酸、优化能量和调整力场参数, 之后满足配体结构的低能量构象^[13]。最后将这 5 个关键靶点结构与 5 个活性成分结构进行分子对接, 其亲和力值即代表两者结合的结合能力, 结合能力越低, 配体与受体结合越稳定。最后, 使用 Schrodinger 2021 软件分析对接结果。

2 结果

2.1 冬虫夏草活性成分的筛选

通过检索 TCMSP 数据库与参考相关书籍^[14], 根据筛选条件 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$, 得到冬虫夏草有效成分 22 个, 主要包括花生四烯酸、11,14-二十碳二烯酸、黄豆黄素、胆甾醇和豆甾醇等, 见表 1。

表 1 冬虫夏草活性成分相关信息

Table 1 Information on the active ingredients of *Cordyceps sinensis*

序号	名称	CAS	相对分子质量	OB/%	DL
1	醋酸豆甾醇 (stigmaterol 3-O-acetate)	4651-48-3	454.81	46.44	0.86
2	过氧化麦角甾醇 (peroxyergosterol)	2061-64-5	428.72	44.39	0.82
3	豆甾醇 (stigmaterol)	83-48-7	412.77	43.83	0.76
4	啤酒甾醇 (cerevisterol)	516-37-0	432.76	39.52	0.77
5	β -谷甾醇乙酸酯 (β -sitosteryl acetate)	915-05-9	456.83	40.39	0.85
6	麦角甾-4,6,8(14),22-四烯-3-酮[ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one]	19254-69-4	406.71	48.32	0.75
7	1-亚油酰-3-棕榈酰甘油酯 (1-linoleoyl-3-palmitoylglycerol)	99032-71-0	593.05	33.86	0.41
8	金色酰胺醇酯 (aurantiamide acetate)	56121-42-7	444.57	58.02	0.52
9	甘油单油酸酯 (glyceryl monooleate)	111-03-5	356.61	34.13	0.30
10	川芎嗪 (perlolyrine)	29700-20-7	264.30	65.95	0.27
11	胆固醇棕榈酸酯 (cholesteryl hexadecanoate)	601-34-3	625.19	31.05	0.45
12	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	64997-52-0	414.79	36.91	0.75
13	酒渣碱 (flazin)	100041-05-2	308.31	94.28	0.39
14	胆甾醇 (cholesterol)	57-88-5	386.73	37.87	0.68
15	单磷酸尿苷 (uridine monophosphate)	58-97-9	324.21	40.25	0.20
16	黄豆黄素 (glycitein)	40957-83-3	284.28	50.48	0.24
17	二氢菜籽甾醇 (dihydrobrassicasterol)	4651-51-8	400.76	37.58	0.71
18	11,14-二十碳二烯酸 (11,14-eicosadienoic acid)	2091-39-6	308.56	39.99	0.20
19	花生四烯酸 (arachidonic acid)	506-32-1	304.52	45.57	0.20
20	维生素 K1 (vitamin K1)	84-80-0	450.77	47.60	0.66
21	亚油酸乙酯 (ethyl linoleate)	544-35-4	308.56	42.00	0.19
22	乙酸亚油醇酯 (linoleyl acetate)	5999-95-1	308.56	42.10	0.20

2.2 冬虫夏草抗肿瘤潜在作用靶点

根据 GeneCards 和 OMIM 数据库检索肿瘤的相关基因, 共有 9 685 个靶点。运用 R 软件包做冬虫夏草活性成分调控的靶点基因与肿瘤的靶点基因交集, 得到 86 个共同靶点基因, 韦恩图见图 1。

2.3 冬虫夏草活性成分 - 靶点网络

采用 Cytoscape 3.7.2 软件建立化合物 - 靶点网络图。如图 2 所示, 通过网络分析, 冬虫夏草有 22 个成分, 86 个靶点参与抗肿瘤, 花生四烯酸、11,14-二十碳二烯酸、黄豆黄素、胆甾醇、豆甾醇、二氢菜籽甾醇可能为冬虫夏草抗肿瘤的核心成分。

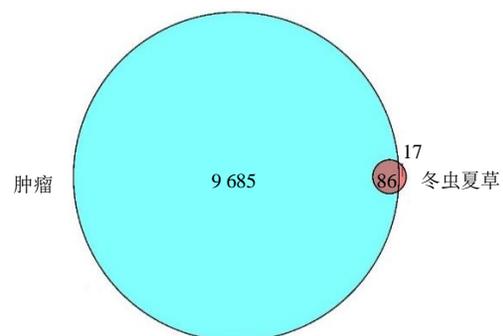


图 1 冬虫夏草与肿瘤靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of *Cordyceps sinensis* and tumor targets

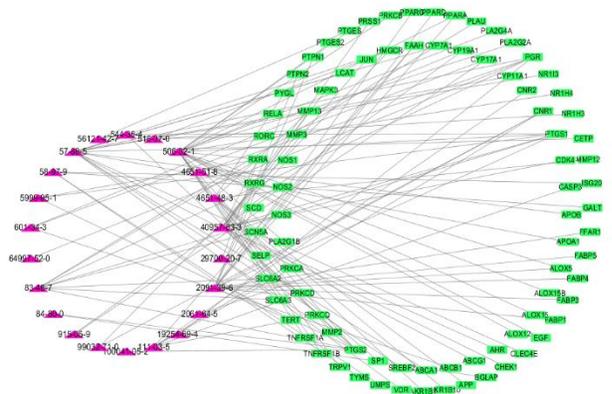


图 2 冬虫夏草活性成分 - 共同靶点网络关系图

Fig. 2 Active ingredient of *Cordyceps Sinensis* - common target network diagram

从网络图中可以看出一个化合物作用于多个靶点、不同化合物共同作用于同一个靶点，这表明冬虫夏草多成分、多靶点共同作用肿瘤。

2.4 冬虫夏草抗肿瘤潜在关键靶点 PPI 网络和频次分布图

本研究根据 String 中设定的条件，将药物和疾病的 86 个共同靶点进行 PPI 网络分析，构建共同靶点的 PPI 网络（图 3A），包含 86 个节点，566 条边，其中节点表示靶点蛋白，蛋白与蛋白之间线条表示靶点之间相互作用关系，线条越多表示关联度越大，靶蛋白平均节点度值为 13.2。对排名前 20 的靶点蛋白进行统计并绘制条形图（图 3B）。结果显示，PTGS2、MAPK3、PPARG、CASP3、JUN、EGF、RELA、PPARA、NOS3、APOA1 等靶蛋白可能是冬虫夏草抗肿瘤的潜在关键靶点。

2.5 GO 基因和 KEGG 通路富集分析

在 GO 功能分析结果中基于 $P < 0.05$ 选取生物过程 (BP)、分子功能 (MF)、细胞组分 (CC) 富集基因数目位居前 20 位的生物学过程，显示冬虫夏草抗肿瘤主要涉及脂质定位、转运、代谢，脂肪酸、甾醇、类固醇和小分子代谢调节等生物过程；核受体活性、羧酸结合、有机酸结合和类固醇激素受体等分子功能；膜筏、膜微区、膜区和 RNA 聚合酶 II 转录因子复合物等细胞组分，见图 4。

经 KEGG 分析，共得到 95 条信号通路，根据 P 值大小和富集基因数目筛选出前 20 条信号通路，主要涉及到 PPAR 信号通路、花生四烯代谢、非小细胞肺癌、Th17 细胞分化、丙型肝炎、IL-17 信号通路等，将上述信号通路利用 R 语言软件进行数据可视化处理得到气泡图（图 5），其中气泡的颜色代

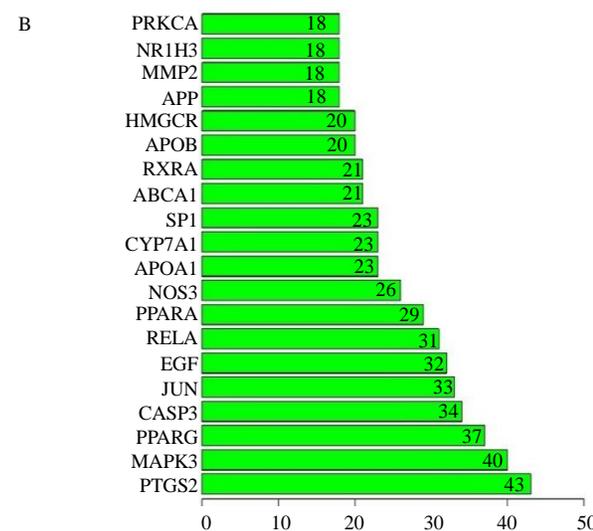
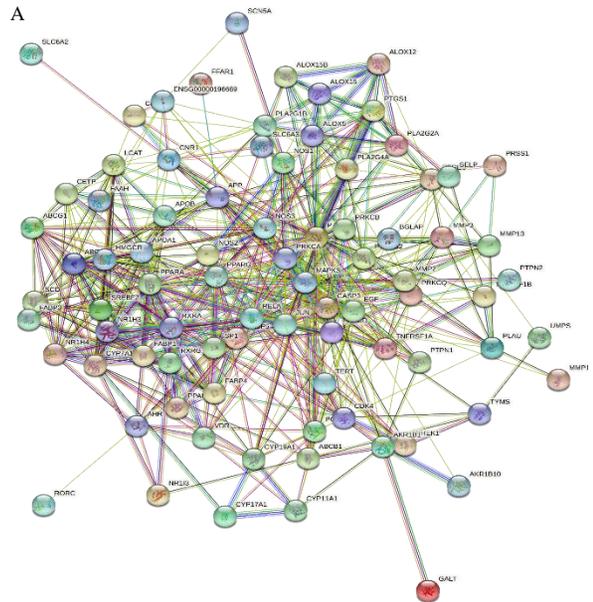


图 3 冬虫夏草抗肿瘤靶点 PPI 图 (A) 和频次分布图 (B)
Fig. 3 PPI plot and frequency distribution of *Cordyceps sinensis* and tumor common targets

表富集显著性，颜色越深，富集程度越高；气泡大小代表该通路富集的基因数量，气泡越大，富集基因越多。

2.6 潜在作用靶点 - 关键通路网络构建

将前 20 条通路与冬虫夏草的潜在作用靶点进行映射，构建潜在作用靶点与关键通路关系网络，其中信号通路以 V 形节点示之，潜在作用靶点以矩形节点示之。由网络图可知，冬虫夏草抗肿瘤涉及的关键作用靶点主要包括 MAPK3、RELA、PRKCA、PRKCB、PTGS2、RXRA、CASP3、JUN 等 57 个；主要涉及 PPAR 通路 (hsa03320)、花生四烯酸代谢通路 (hsa00590)、5-羟色胺通路 (hsa04726)、

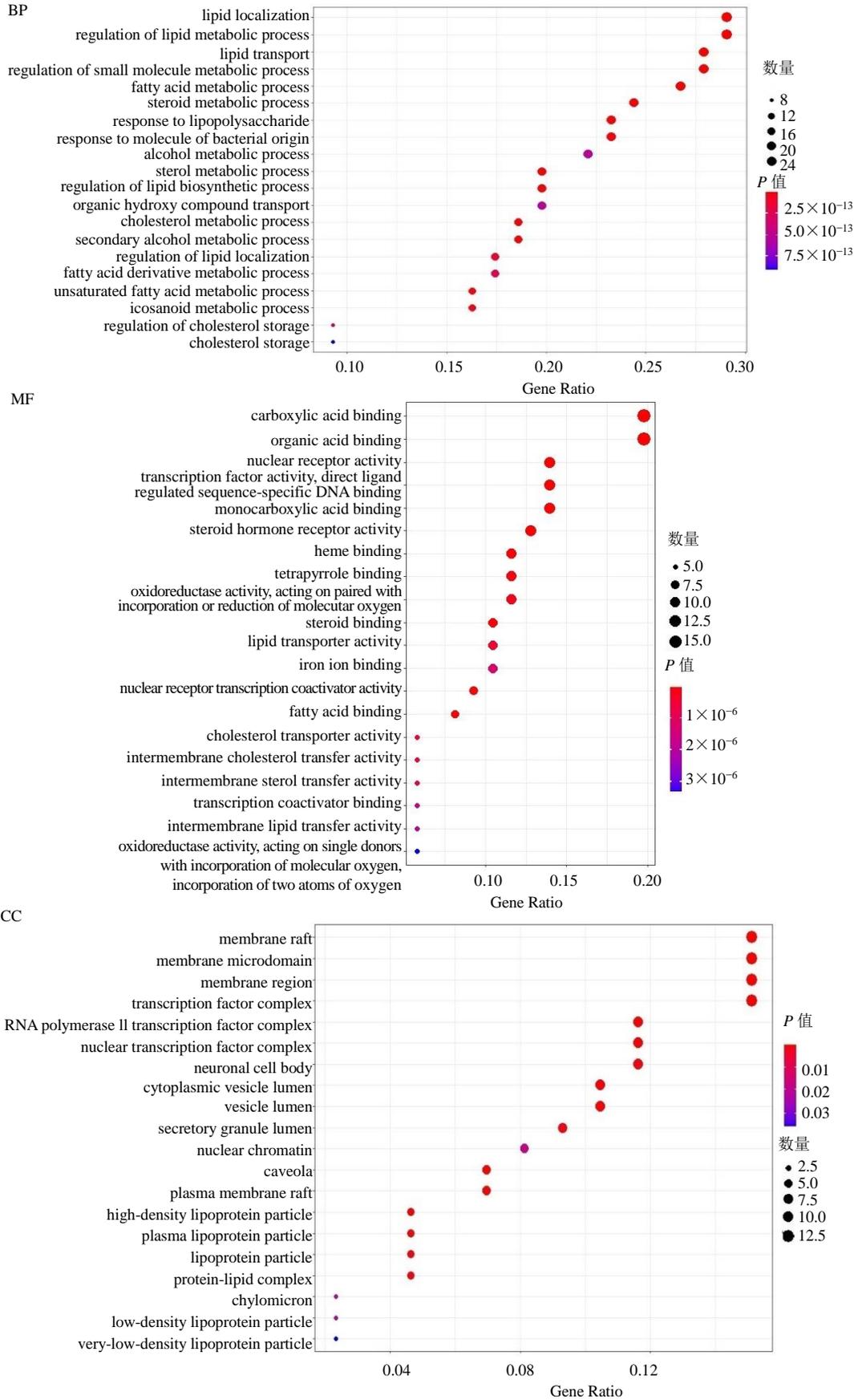


图 4 冬虫夏草抗肿瘤靶点的 GO 富集图

Fig. 4 GO enrichment of *Cordyceps sinensis* prevention tumor targets

2.7 分子对接分析

将 2.3 项中获得的冬虫夏草抗肿瘤可能的前 5 个主要活性成分花生四烯酸、11,14-二十碳二烯酸、黄豆黄素、胆甾醇和豆甾醇与关键靶点 PTGS2、PTGS1、PGR、HMGCR 和 CNR1 做分子对接验证,若结合能越小,则对接效果越好^[15]。分子对接结果(表 2、图 7)表明,冬虫夏草抗肿瘤可能的前 5 个主要活性成分 11,14-二十碳二烯酸、花生四烯酸、黄豆黄素、胆甾醇和豆甾醇与关键靶点 PTGS2、PTGS1、PGR、HMGCR 和 CNR1

均能自发结合;黄豆黄素、胆甾醇、豆甾醇与这 5 种关键靶点都能较好的结合,其中,豆甾醇与 PTGS1、PGR、HMGCR 靶点强烈结合,其结合能分别为 -7.4 kcal/mol ($1 \text{ cal} = 4.4 \text{ J}$)、 -7 kcal/mol 、 -7.1 kcal/mol ;另外,花生四烯酸只有与 CNR1 结合效果最好,其结合能为 -8.1 kcal/mol ;黄豆黄素与靶点 PGR 表现出强烈的结合活性,其结合能为 -8.2 kcal/mol 。因此,分子对接的结果可以说明冬虫夏草可以抑制肿瘤的发生与发展,提高患者的生存质量。

表 2 核心靶点的分子对接结果

Table 2 Molecular docking results of core targets

活性成分	结合能/(kcal·mol ⁻¹)				
	PTGS2	PTGS1	PGR	HMGCR	CNR1
11,14-二十碳二烯酸 (11,14-eicosadienoic acid)	-4.8	-4.9	-4.7	-4.7	-4.4
花生四烯酸 (arachidonic acid)	-5.1	-4.1	-5.2	-5.7	-8.1
黄豆黄素 (glycitein)	-6.1	-6.7	-8.2	-7.0	-5.6
胆甾醇 (cholesterol)	-6.4	-6.6	-6.5	-7.5	-5.4
豆甾醇 (stigmasterol)	-6.0	-7.4	-7.0	-7.1	-6.1

3 结论

现代医学研究表明肿瘤的产生是由原癌基因激活、抑癌基因失活、基因表达异常产生^[16]。认为肿瘤由遗传的基因产生,针对不同肿瘤的单个关键免疫靶点应进行精准靶向治疗。中医认为肿瘤的产生与“正气不足,而后邪气踞之”“无虚不成瘤”有关,机体的正气亏虚,耗伤气血阴阳,引起阴阳失调,久之则聚集成有形之肿块^[17]。在治疗上多采用补气扶正之法,调节患者的自身机体免疫能力,抑制肿瘤细胞增殖,减少放化疗治疗后诸多不良反应,改善患者生存质量。大量临床实验研究表明,冬虫夏草对肺癌、肠癌、白血病等肿瘤细胞具有显著的抑制作用^[18-20]。另外,冬虫夏草素通过激活 Caspase、凋亡信号转导和 Bcl-2 家族成员的调控,诱导食管癌细胞染色质凝聚,显著增加凋亡细胞数量,改变了细胞周期蛋白依赖性激酶 1 和细胞周期蛋白 B1 的表达,导致 G2/M 期阻滞,显著抑制食管癌细胞增殖^[21]。王娟等^[22]利用虫草活力素与化疗药联合应用,对小鼠肝癌、肺癌和肉瘤、人体乳腺癌和肺癌的生长抑制和生命延长均有不同程度的作用,充分体现了其抗多种肿瘤的活性。

本研究运用网络药理学研究方法,筛选出花生四烯酸、11,14-二十碳二烯酸、黄豆黄素、胆甾醇、

豆甾醇、二氢菜籽甾醇等 22 个活性化合物,以癌症为研究对象,获得 PTGS2、MAPK3、PPARG、CASP3、JUN、EGF、RELA、PPARA、NOS3、APOA1 等 86 个肿瘤的潜在靶点。花生四烯酸一种 ω -6 多不饱和脂肪酸,在体外能显著地杀灭肿瘤细胞^[23-24]。黄豆黄素可杀伤 12 种胃癌细胞,增加人胃癌 AGS 细胞内活性氧的累积,激活 MAPK 信号通路,对 STAT3 和 NF- κ B 信号通路进行抑制,下降线粒体膜电位,并激活 Caspase,使人胃癌 AGS 细胞凋亡^[25],胆固醇通过下调 FASN、SREBP-1c 和 ACC1 基因的水平,抑制 SCD1 表达来降低 HepG2 的细胞活力^[26],豆甾醇均对 SMMC-7721 细胞增殖有明显的抑制作用,可增加细胞内 Ca²⁺、ROS 的含量,降低线粒体膜电位,使细胞周期阻滞在 S 期和 G2/M 期^[27]。PTGS2 在肿瘤细胞中有明显的过表达^[28],解婧等^[29]利用基因表达谱数据动态分析发现 MAPK3 高表达时胰腺癌预后差;PPARG 能够促进肾透明细胞癌凋亡,抑制肿瘤细胞的增殖和迁移^[30]。梁红玲^[31]通过蛋白表达水平证实 CASP3 在癌组织表达升高,杨跃武等^[32]发现 c-Jun 蛋白可能促进肿瘤细胞增殖,术后 3 年和 5 年的肝癌患者生存率较低。EGF 能上调前列腺癌细胞系 LNCaP、PC3、ARCaP 的 EGFR mRNA^[33]。RELA 是 1 种 NF- κ B 亚基,调节肿瘤免

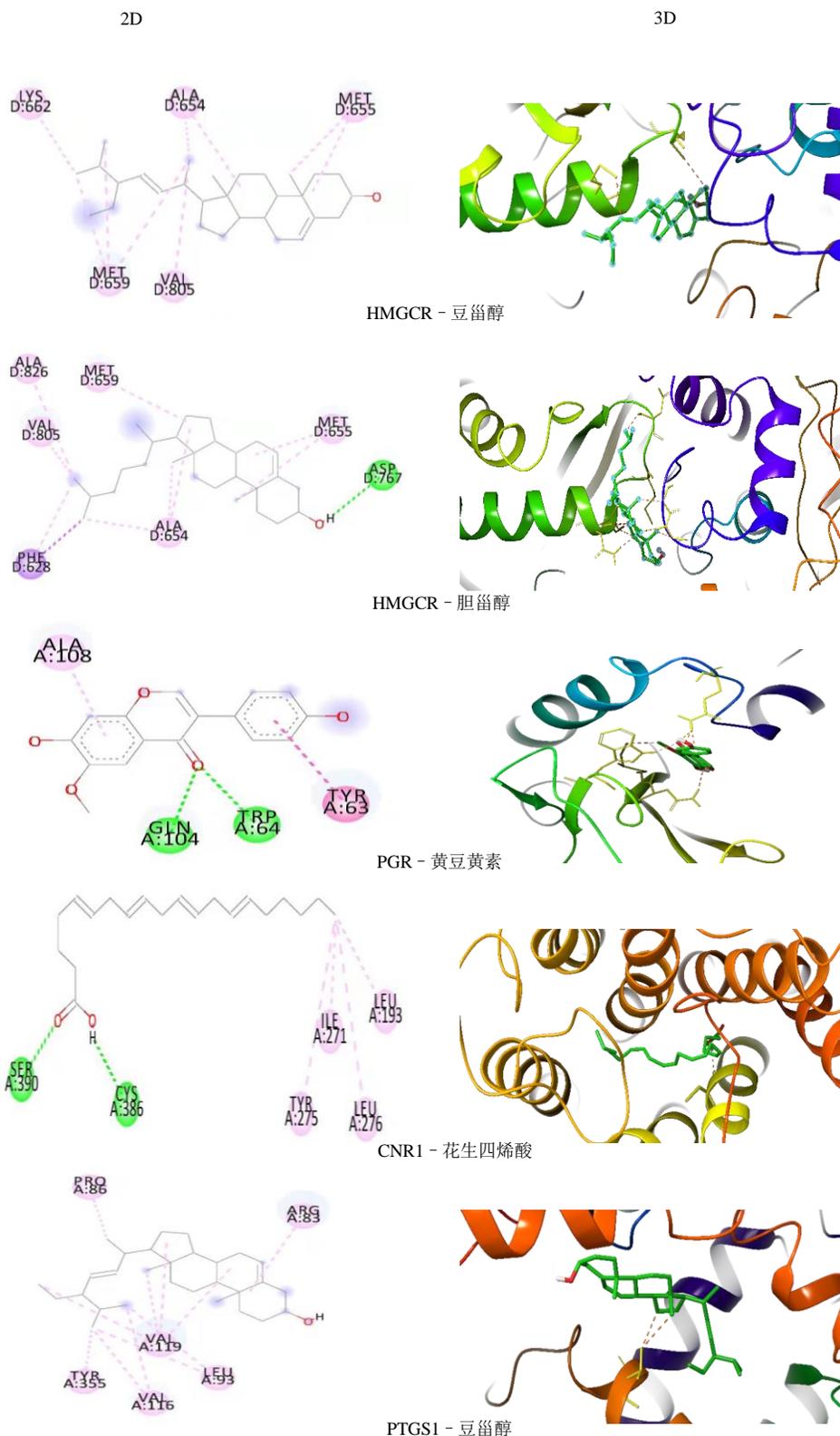


图 7 活性成分与靶点的分子对接图

Fig. 7 Molecular docking diagram of the active ingredient and the target

疫抑制途径的关键下游效应物，RELA 在大鼠胶质母细胞瘤中的高表达与 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的低浸润相关，具有免疫调节作用，增强大鼠胶质母细胞

瘤中的抗肿瘤 T 细胞应答^[34]。NOS3 基因内含子 4 多态性与甲状腺乳头状癌的易感性相关^[35]。APOA1 在口腔鳞状细胞癌显著上调，是潜在的生物靶点标

志物^[36]。

本研究涉及的通路很广泛,其中 PPAR 通路(hsa03320)、花生四烯酸代谢通路(hsa00590)、5-羟色胺通路(hsa04726)上的富集程度较高,PPAR 通路(hsa03320)是由脂肪酸及其衍生物激活的核激素受体,属于核激素受体家族中的配体激活受体^[37],冬虫夏草可调控 APOA1、SCD、CYP7A1、FABP1、FABP3 等靶点来抗肿瘤,有研究表明花生四烯酸代谢通路通过对环氧合酶(COX)和脂氧合酶(LOX)抑制,从而抑制肿瘤细胞增殖、转移,促进肿瘤细胞凋亡,庄则豪^[38]等通过沉默 COX-2、避免激活 5-LOX,可获得稳定的抗食管鳞癌效果。刘希江等^[39]通过抑制 5-羟色胺通路,消除脊髓 5-羟色胺能,显著缓解骨癌痛大鼠的疼痛。

本研究对冬虫夏草抗肿瘤的 5 个核心活性化合物与抗肿瘤中的 5 个核心靶点进行分子对接。分子对接结果表明,冬虫夏草抗肿瘤可能的前 5 个主要活性成分 11,14-二十碳二烯酸、花生四烯酸黄豆黄素、胆甾醇和豆甾醇与关键靶点 PTGS2、PTGS1、PCR、HMGCR 和 CNR1 均能自发结合;黄豆黄素、胆甾醇、豆甾醇与 PTGS2、PTGS1、PCR、HMGCR 和 CNR1 都能较好的结合,其中,豆甾醇与 PTGS1、PGR、HMGCR 靶点强烈结合;另外,花生四烯酸只有与 CNR1 结合效果最好;黄豆黄素与靶点 PGR 也表现出强烈的结合活性。因此,分子对接结果说明冬虫夏草可以抑制肿瘤的发生与发展,提高患者的生存质量。

综上所述,本研究基于网络药理学探讨冬虫夏草抗肿瘤的作用机制,构建了“化学成分-靶点”“靶点-通路”关系图,结果发现冬虫夏草抗肿瘤靶点与细胞生长凋亡密切相关,可调节多条凋亡相关通路,并明确了冬虫夏草抗肿瘤的多成分、多通路、多靶点的作用机制,给临床医生和科研工作人员在预防肿瘤方面提供理论指导和参考,推进冬虫夏草更加深入的研究开发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 119.
 [2] 管珂, 钱正明, 李文佳, 等. 冬虫夏草繁育品质量控制和药理活性研究进展 [J]. 中国药事, 2020, 34(4): 464-470.
 [3] 胡贤达, 黄雪, 王彪, 等. 冬虫夏草抗肿瘤及免疫调节作用的研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 448-452.

[4] 钱正明, 孙敏甜, 周妙霞, 等. 鲜冬虫夏草化学成分研究 [J]. 中药材, 2018, 41(11): 2586-2591.
 [5] 梅全喜. 现代中药药理与临床应用手册 [M]. 第 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 1-941.
 [6] WHO. World cancer report: Cancer research for cancer prevention world cancer reports [R]. 2020.
 [7] Li J, Cai H W, Sun H H, et al. Extracts of *Cordyceps sinensis* inhibit breast cancer growth through promoting M1 macrophage polarization via NF- κ B pathway activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 112969.
 [8] Qi W C, Zhou X T, Wang J Q, et al. *Cordyceps sinensis* polysaccharide inhibits colon cancer cells growth by inducing apoptosis and autophagy flux blockage via mTOR signaling [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 237: 116113.
 [9] 田野, 李文佳, 钱正明, 等. 冬虫夏草抗肿瘤活性药理实验和临床研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(10): 943-950.
 [10] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
 [11] Namasivayam V, Günther R. pso@autodock: A fast flexible molecular docking program based on Swarm intelligence [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2007, 70(6): 475-484.
 [12] Trott O, Olson A J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455-461.
 [13] Forli S, Huey R, Pique M E, et al. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite [J]. *Nat Protoc*, 2016, 11(5): 905-919.
 [14] 梅全喜, 李文佳. 鲜冬虫夏草的研究与应用 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 1-481.
 [15] 范卫锋, 邹园生, 李文佳, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨冬虫夏草治疗肾纤维化的潜在作用机制 [J]. 菌物学报, 2021, 40(11): 2995-3011.
 [16] 程培育, 王皓, 韩冬, 等. 王笑民应用大剂量中药治疗肿瘤经验 [J]. 北京中医药, 2020, 39(5): 453-456.
 [17] 张宏方, 白志超, 李文侠, 等. 试论中医“益气生血, 化瘀解毒”学说与现代肿瘤免疫的关系 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(8): 57-59.
 [18] 安青, 吴燕波, 李伟兵, 等. 冬虫夏草与番荔枝子联合化疗方案治疗老年中晚期非小细胞肺癌疗效观察 [J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(10): 1243-1244.
 [19] 赵为农, 张振中. 中医治疗急性白血病体会 [J]. 河南中医, 2007(4): 75-76.
 [20] 胡凤山, 张青, 王笑民, 等. 固本消瘤胶囊联合 FOLFOX4 方案治疗晚期大肠癌的临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(7): 13-14.

- [21] Xu J C, Zhou X P, Wang X A, *et al.* Cordycepin induces apoptosis and G₂/M phase arrest through the ERK pathways in esophageal cancer cells [J]. *J Cancer*, 2019, 10(11): 2415-2424.
- [22] 王娟, 唐亮, 余伯成, 等. 虫草活力素抗肿瘤药效学研究 [J]. 世界临床药物, 2014, 35(8): 471-479.
- [23] 宋一萌, 李明真, 马潞林. 花生四烯酸代谢产物与肿瘤发生和发展的研究进展 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(3): 236-240.
- [24] 施东魁, 胡春梅. 花生四烯酸的主要作用及提取方法 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(11): 1009-1011.
- [25] 冯艳钰. 黄豆黄素诱导人胃癌 AGS 细胞凋亡机制的研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2020.
- [26] 张仁文. 胆固醇对 HepG2 细胞脂代谢通路的影响 [J]. 江西化工, 2020, 36(5): 141-143.
- [27] 李庆勇, 姜春菲, 张黎, 等. β -谷甾醇、豆甾醇诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1173-1175.
- [28] Zahedi T, Colagar A H, Mahmoodzadeh H. PTGS2 Over-expression: A colorectal carcinoma initiator not an invasive factor [J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2021, 9(4): 442-451.
- [29] 解婧, 程健珊, 朱晓燕, 等. 基于网络药理学的清胰化积方治疗胰腺癌的作用机制研究 [J]. 第二军医大学学报, 2020, 41(11): 1236-1245.
- [30] 吴亚飞. PPAR γ 通过负调控 Six2 影响肾透明细胞癌的增殖和凋亡 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [31] 梁红玲. CASP3/PARP1 等凋亡分子在肺癌中的表达分析及其促凋亡实验研究 [D]. 广州: 广州医学院, 2012.
- [32] 杨跃武, 叶志强, 孔庆磊, 等. c-Jun 蛋白在肝细胞癌中的表达及其意义 [J]. 中华肝胆外科手术学电子杂志, 2015, 4(4): 250-253.
- [33] 严春寅, 陈卫国, 王晖浦, 等. TGF- α 和 EGF 对前列腺癌细胞系 EGFR 表达的调控作用 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2001, 22(10): 51-53.
- [34] Wang D R, Prager B C, Gimble R C, *et al.* CRISPR screening of CAR T cells and cancer stem cells reveals critical dependencies for cell-based therapies [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5): 1192-1211.
- [35] Cerqueira A R D, Fratelli C F, Duarte L C A C, *et al.* The impact of NOS3 gene polymorphism on papillary thyroid cancer susceptibility in patients undergoing radioiodine therapy [J]. *Int J Biol Markers*, 2020, 35(4): 87-91.
- [36] Wong Y L, Anand R, Yuen K M, *et al.* Identification of potential glycoprotein biomarkers in oral squamous cell carcinoma using sweet strategies [J]. *Glycoconj J*, 2021, 38(1): 1-11.
- [37] 杨媚. 食管鳞癌患者外周血清蛋白在汉族、维吾尔族间的差异及预测放化疗疗效的评价 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.
- [38] 庄则豪, 王凤霞, 魏晶晶, 等. 环氧合酶-2 基因沉默对食管鳞癌花生四烯酸代谢通路的影响 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(23): 1873-1876.
- [39] 刘希江, 王公明, 王岩, 等. 靶向抑制脊髓 5-羟色胺能通路对大鼠骨癌痛的影响 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(10): 749-753.

[责任编辑 高源]