

基于网络药理学和分子对接技术探究脾积丸治疗胰腺癌的分子机制

张传龙¹, 姜晓晨¹, 高梦琦², 刘福栋¹, 庞博^{3*}, 花宝金¹

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

3. 中国中医科学院广安门医院 国际医疗部, 北京 100053

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接技术探究脾积丸治疗胰腺癌的潜在通路物质基础。**方法** 以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 与类药性 (DL) ≥ 0.18 为筛选条件, 在中药系统药理学平台 (TCMSP) 数据库获取脾积丸主要活性成分及关键靶点, 利用 GeneCards、OMIM、PharmGkb 和 TDD 数据库获得胰腺癌主要靶点; 绘制 Venn 图, 构建主要成分-关键靶点网络图, 绘制蛋白互作 (PPI) 网络; 进行基因本体 (GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 最后以分子对接来验证所得靶点。**结果** 筛选得到 32 个活性成分, 预测获得 210 个靶点, 核心基因 17 个; 脾积丸治疗胰腺癌的活性成分是槲皮素、山柰酚、柚皮素、芒柄花黄素、川陈皮素。GO 功能富集分析得到生物过程 (BP) 2 409 个、细胞组成 (CC) 91 个、分子功能 (MF) 14 个; KEGG 通路富集分析获得 179 条通路。核心成分与主要核心靶点有一定的结合活性, 其中槲皮素与 HIF1A 靶点对接活性最好。**结论** 脾积丸可通过多成分、多靶点和多通路发挥治疗胰腺癌的作用, 为后续探究脾积丸治疗胰腺癌提供研究思路。

关键词: 脾积丸; 胰腺癌; 网络药理学; 分子对接; 活性成分; 槲皮素; 山柰酚

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)05-0961-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.006

Mechanism of Piji Pills in treatment of pancreatic cancer based on network pharmacology and molecular docking technology

ZHANG Chuan-long¹, JIANG Xiao-chen¹, GAO Meng-qi², LIU Fu-dong¹, PANG Bo³, HUA Bao-jin¹

1. Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Department of International Medical, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Abstract: **Objective** To explore the potential pathway and material basis of Piji Pills in treatment of pancreatic cancer based on network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** With OB $\geq 30\%$ and DL ≥ 0.18 as screening conditions, the main active components and key targets of Piji Pills were obtained from TCMSP database, and the main targets of pancreatic cancer were obtained by GeneCards, OMIM, PharmGkb and TDD database. Venn diagram, key target network map and protein interaction network (PPI) were drawn. GO enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were carried out. Finally, molecular docking was used to verify the target. **Results** 32 Active components were screened, and 210 targets were predicted with 17 core genes. The active ingredient of Piji Pills in treatment of pancreatic cancer were quercetin, kaempferol, naringin, formononetin, anthocyanin, and tangerine. Furthermore, 2 409 BP terms, 91 CC terms and 14 MF terms were obtained with GO function enrichment analysis. Moreover, 179 relative pathways were obtained with KEGG pathway enrichment analysis. The core components had certain binding activity with the main core targets, among which quercetin had the best docking activity with HIF1A target. **Conclusion** Piji Pills plays a role in treatment of pancreatic cancer through multi-component, multi-target and multi-channel, which provides a research idea for follow-up study of Piji pills in treatment of pancreatic cancer.

Key words: Piji Pills; pancreatic cancer; network pharmacology; molecular docking technology; active compounds; quercetin; kaempferol

收稿日期: 2022-01-27

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程肿瘤学重大攻关项目 (CI2021A01805); 北京市科学技术委员会首都临床诊疗技术研究与示范应用专项 (Z191100006619022)

作者简介: 张传龙, 女, 博士研究生, 研究方向为中医内科学。E-mail: zcl163yxzh@163.com

*通信作者: 庞博, 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中医药肿瘤防治与名老中医经验传承方法学。E-mail: drpangbo@gmail.com

胰腺癌是目前消化系统肿瘤中致死率最高的恶性肿瘤之一。2020 年新增病例占有恶性肿瘤新增病例数的 2.6%^[1]。虽然手术切除配合术后辅助治疗可明显延长患者生存时间, 却仅有 13%~15% 患者有可能接受胰十二指肠切除术。胰腺癌患者的 5 年生存率低以及生存质量低的问题仍没有得到较大改善^[2-3]。胰腺癌属中医“脾积”“癥瘕”“积聚”“痞气”“伏梁”等范畴, 病位在脾^[4], 核心病机为正气内虚、气滞、血瘀、湿毒聚结中焦, 治疗当以调理气机为主^[5-6]。研究表明, 中医药辅助治疗已被证明可以降低胰腺癌的死亡率和可行性, 中药复方或可使胰腺癌患者生存期延长^[7-9]。

据可考文献记载, 脾积丸首见于《仁斋直指方》: “治饮食停滞, 腹胀痛闷, 呕恶吞酸, 大便秘结者”, 由三棱、莪术、高良姜、青皮、木香等药物组成(皂角、百草霜现多已不用)。腹胁疼痛是胰腺癌患者常见的临床表现。张锡纯曾在《医学衷中参西录》中记载: “三棱、莪术, 若治陡然腹胁疼痛, 由于气血凝滞者, 可但用三棱、莪术, 不必以补药佐之”。《雷公炮制药性解》中更有言: “生癥瘕之患, 非三棱不治”。同时描述青皮: “主破滞气, 愈用而愈效。削坚积, 愈下而愈良”。陶弘景在《本草经集注》中云: “高良姜, 大温, 无毒。主治暴冷, 胃中冷逆, 霍乱腹痛”。因此, 脾积丸具有破癥瘕、削坚积的作用, 其主治病位与病证都高度契合于胰腺癌, 但该药治疗胰腺癌的有效活性成分、作用机制尚未明确。网络药理学是基于人工智能和大数据对药物进行系统研究的一门新兴的交叉学科^[10-11]。学者提出, 中医药网络药理学方法有望将攻克难治性疾病的范式, 从传统的一靶一药向网络靶点、多组分疗法转变^[12], 这是一种为中医药从经验医学向循证医学系统转化的新研究范式^[13]。故本研究采用网络药理学和分子对接方法, 分析脾积丸治疗胰腺癌的潜在作用机制, 为进一步探究脾积丸治疗胰腺癌的基础研究提供方向, 以期胰腺癌的临床用药思路提供有益思考。

1 方法

1.1 活性成分的获取与筛选

通过中药系统药理学平台(TCMSP, <https://tcmispw.com/tcmisp.php>)^[14], 以“三棱”“莪术”“高良姜”“青皮”“木香”为关键词搜索, 以获得脾积丸所有活性成分。根据各成分的吸收、分布、代谢、排泄药动学参数(ADME)筛选可能的活性成

分, 鉴于以往研究^[15], 以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$, 类药性(DL) ≥ 0.18 为标准, 进行 ADME 属性值筛选。

1.2 作用靶点的获取

在 TCMSP 获得其主要成分及作用的蛋白质靶点后, 数据库未收入的活性成分利用 BATMAN-TCM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)查找对应靶点。将所得靶点统一在 Uniprot 蛋白质数据库(<https://www.uniprot.org>)将蛋白质靶点进行命名规范, 检索条件设置为 Organism: Homo sapiens (Human)。利用 Perl 5.30.0.1 软件运行脚本, 匹配靶点蛋白对应的基因信息, 将药物靶点信息中的基因全称转化为基因 symbol, 以方便后续分析。

1.3 胰腺癌相关靶点预测

通过人类基因数据库(GeneCards, <http://www.genecards.org/>)、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <https://omim.org/>)、国际遗传药理学数据库(PharmGKB, <https://www.Pharmgkb.org/>)、治疗靶点数据库(<http://db.idrblab.net/ttd/>) 4 个数据库, 以“Pancreatic cancer”为关键词获取靶点, 其中在 GeneCards 获得的靶点以 Relevance Score 大于 1 为标准进行筛选, 合并 4 个数据库中的靶点, 去重后得到胰腺癌靶点。为明确脾积丸相关靶点和胰腺癌疾病靶点间的相互关系, 利用 R 语言软件(4.0.3 版本)将二者靶点进行匹配, 得到交集靶点基因并绘制 Venn 图。

1.4 活性成分-作用靶点网络的构建

根据脾积丸治疗胰腺癌的活性成分-作用靶点, 用 Perl 软件整理数据, 利用 Cytoscape 3.8.0 软件, 绘制活性成分-作用靶点网络, 借助 CytoHubba^[16]插件, 获得活性成分 Degree 值排名。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建

将所得交集靶点用 String 11.0 平台构建 PPI 网络模型^[17], 设定 Organism 选项为“Homo sapiens”, 其他参数设为默认值, 构建蛋白质相互作用网络, 得到 PPI 模型。用 Cytoscape 3.8.0 绘制活性成分-疾病靶点网络, 利用 Degree 值分析关键靶点, 构建脾积丸治疗胰腺癌作用靶点 PPI 网络。

1.6 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

利用通过 R 4.0.3 语言的 Bioconductor 软件包(<https://www.bioconductor.org>)得到脾积丸对胰腺癌共同靶基因 ID, 并进行 GO 功能和 KEGG 通路富

集分析, 得出结果并绘制柱状图和气泡图。

1.7 分子对接验证

为了验证预测的脾积丸活性成分和核心治疗靶点的可信度, 利用分子对接模拟软件 AutoDock Vina 1.5.7 对关键药效成分与核心靶点进行受体-配体对接模拟计算。对活性成分-作用靶点网络中 Degree 值前 3 位活性成分进行分子对接, 预测脾积丸主要活性成分干预关键靶点。在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 使用 ChemOffice 构建相关成分的 3D 结构。以 PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库下载的靶点蛋白结构, 用 PyMOL、AutoDock 将活性成分和靶点进行

预处理(去除水分子、小分子配体并对蛋白受体加氢), 然后用 Autodock Vina 软件进行化合物和核心靶点的分子对接, 用 PyMOL 对能量最低结合模式做图^[18]。

2 结果

2.1 活性成分的获取与筛选

在 TCMSP 数据库中初步收集到药物靶点 3 624 个, 其中三棱 398 个, 莪术 612 个, 高良姜 1582 个, 青皮 232 个, 木香 800 个, 去除重复值后共计药物靶点 732 个。经 ADME 筛选后提取三棱活性成分 5 种, 莪术活性成分 3 种, 高良姜活性成分 13 种, 青皮活性成分 5 种, 木香活性成分 6 种, 见表 1。

表 1 脾积丸中的活性成分

Table 1 Active compounds of Piji Pills

药物	标记	MOL ID	活性成分	OB/%	DL
三棱	SL1	MOL001297	反式甘多酸 (<i>trans</i> -gondoic acid)	30.70	0.20
	SL2	MOL000296	常春藤皂苷元 (hederagenin)	36.91	0.75
	SL3	MOL000358	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	36.91	0.75
	SL4	MOL000392	芒柄花黄素 (formononetin)	69.67	0.21
	SL5	MOL000449	豆甾醇 (stigmaterol)	43.83	0.76
莪术	EZ1	MOL000296	常春藤皂苷元 (hederagenin)	36.91	0.75
	EZ2	MOL000906	温金素 (wenjine)	47.93	0.27
	EZ3	MOL000940	二脱甲氧基姜黄素 (bisdemethoxy curcumin)	77.38	0.26
高良姜	GLJ1	MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75
	GLJ2	MOL001771	培菲司特-5-烯-3 β -醇 (poriferast-5-en-3 β -ol)	36.91	0.75
	GLJ3	MOL000358	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	36.91	0.75
	GLJ4	MOL002556	7-甲氧基-8-(2'-乙氧基-3'-羟基-3'-甲基丁基)香豆精 [7-methoxy-8-(2'-ethoxy-3'-hydroxy-3'-methybutyl)coumarin]	40.36	0.21
	GLJ5	MOL000422	山柰酚 (kaempferol)	41.88	0.24
	GLJ6	MOL002575	butyl-2-ethylhexyl phthalate	44.52	0.22
	GLJ7	MOL002563	高良姜素 (galangin)	45.55	0.21
	GLJ8	MOL000098	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28
	GLJ9	MOL002565	美迪紫檀素 (medicarpin)	49.22	0.34
	GLJ10	MOL000354	异鼠李素 (iso-rhamnetin)	49.6	0.31
	GLJ11	MOL002543	(2S,3R)-2-(3,4-dimethoxy phenyl)-5,7-dimethoxy chroman-3-ol	51.89	0.37
	GLJ12	MOL002544	1,7-diphenyl-5-hydroxy-3-heptanone	61.90	0.18
	GLJ13	MOL002554	5-methoxy-1,7-diphenyl-3-heptanone	68.29	0.20
青皮	QP1	MOL001798	新橙皮苷 (neohesperidin_qt)	71.17	0.27
	QP2	MOL001803	橙黄酮 (sinensetin)	50.56	0.45
	QP3	MOL004328	柚皮素 (naringenin)	59.29	0.21
	QP4	MOL005100	5,7-dihydroxy-2-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)chroman-4-one	47.74	0.27
	QP5	MOL005828	川陈皮素 (nobiletin)	61.67	0.52
木香	MX1	MOL010813	苯并[a]咔唑 (benzo[a]carbazole)	35.22	0.22
	MX2	MOL010828	洋蓟苦素 (cynaropicrin)	67.50	0.38
	MX3	MOL010839	lappadilactone	38.56	0.73
	MX4	MOL000211	丁子香酚 (mairin)	55.38	0.78
	MX5	MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75
	MX6	MOL000449	豆甾醇 (stigmaterol)	43.83	0.76

2.2 活性成分靶点与胰腺癌靶点交集的获取

从 GeneCards、OMIM、PharmGKB、TTD 4 个数据库中分别获得胰腺癌靶点 10 610、235、404、95 个, 考虑 GeneCards 数据库中靶点过多, 根据 Relevance Score 值从高到低排序, 并筛选大于其中位数的靶点, 合并 4 个数据库靶点并去重, 共获得靶点 10 659 个。利用 R 语言和 Venn 插件获取脾积丸活性成分靶点与胰腺癌靶点 210 个, Venn 图见图 1。

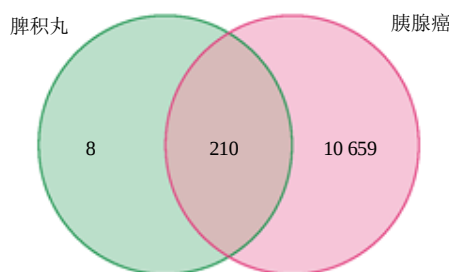


图 1 活性成分靶点与胰腺癌靶点交集的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection of active ingredient targets and pancreatic cancer targets

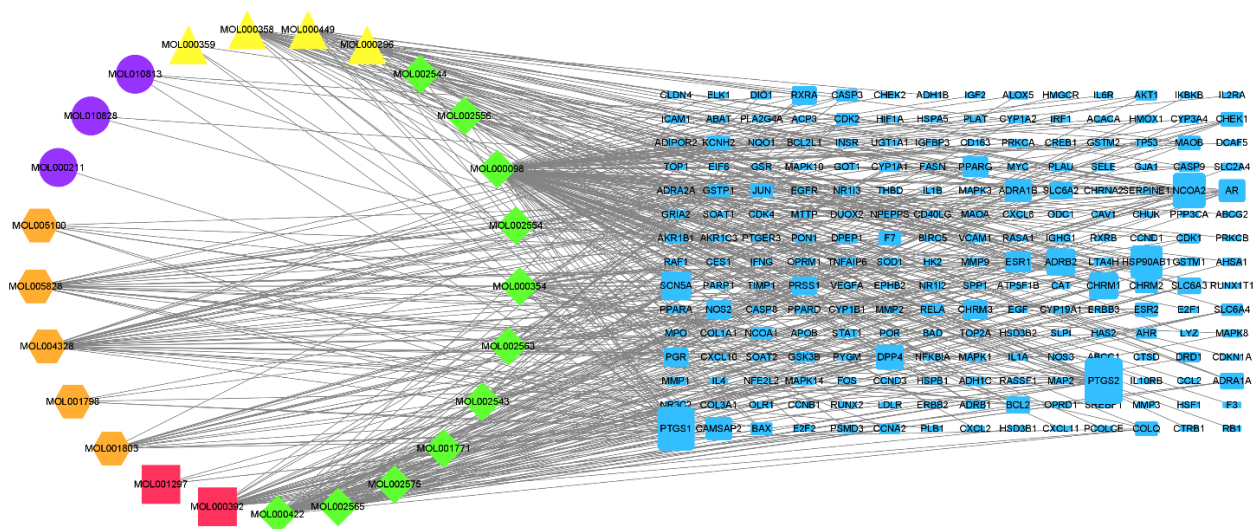


图 2 活性成分 - 作用靶点网络的构建

Fig. 2 Construction of active ingredient-target network

色深、连线密的地位重要。将 PPI 网络导入 Cytoscape, 通过插件 CytoNCA 以大于中位值为条件筛选 2 次后, 得到网络核心基因 17 个, 分别为 v-jun 肉瘤病毒 17 癌基因同源物 (JUN)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、促分裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、v-rel 网状内皮细胞过多症病毒癌基因同源物 A (RELA)、低氧诱导因子-1 (HIF1A)、促分裂原活化蛋白激酶 14 (MAPK14)、雌激素受体 α 基因

2.3 活性成分 - 作用靶点网络的构建

借助 Perl 软件整理数据, 导入到 Cytoscape 3.8.0 中, 绘制脾积丸治疗胰腺癌活性成分 - 作用靶点网络。左侧图形代表药物活性成分, 其中菱形代表高良姜活性成分, 正方形代表三棱活性成分, 六边形圆圈代表青皮活性成分, 圆形代表木香活性成分, 三角形代表药物活性成分来自 2 种药物, 左数第 1 个代表来自高良姜与木香, 依次第 2 个代表来自三棱与高良姜, 第 3 个代表来自三棱与木香, 第 4 个代表来自三棱与莪术; 右侧长方形代表靶基因 (图 2), 图中节点的大小代表与其他节点的连接程度。利用 CytoHubba 插件获得 Degree 值前 5 位的活性成分是槲皮素 (MOL000098)、山柰酚 (MOL000422)、柚皮素 (MOL004328)、芒柄花黄素 (MOL000392)、川陈皮素 (MOL005828)。

2.4 PPI 网络的构建

在 String 平台中上传所得到的 210 个交集靶点基因, 设置置信度 >0.80 , 构建 PPI 网络 (图 3)。该网络共有 170 个节点, 716 条边, 其节点大、颜

(ESR1)、蛋白激酶 B1 (AKT1)、v-fos FBJ 鼠科骨肉瘤病毒癌基因同源物 (FOS)、环磷腺苷效应元件结合蛋白 1 (CREB1)、细胞周期蛋白 D1 (CCND1)、视网膜母细胞瘤基因 1 (RB1)、B 细胞 κ 轻链基因增强子核因子抑制因子 (NFKBIA)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (CDKN1A)、过氧化物酶体增殖活化受体 (PPARA), 提示这些靶点可能在脾积丸治疗胰腺癌过程中可能发挥重要作用 (图 4)。

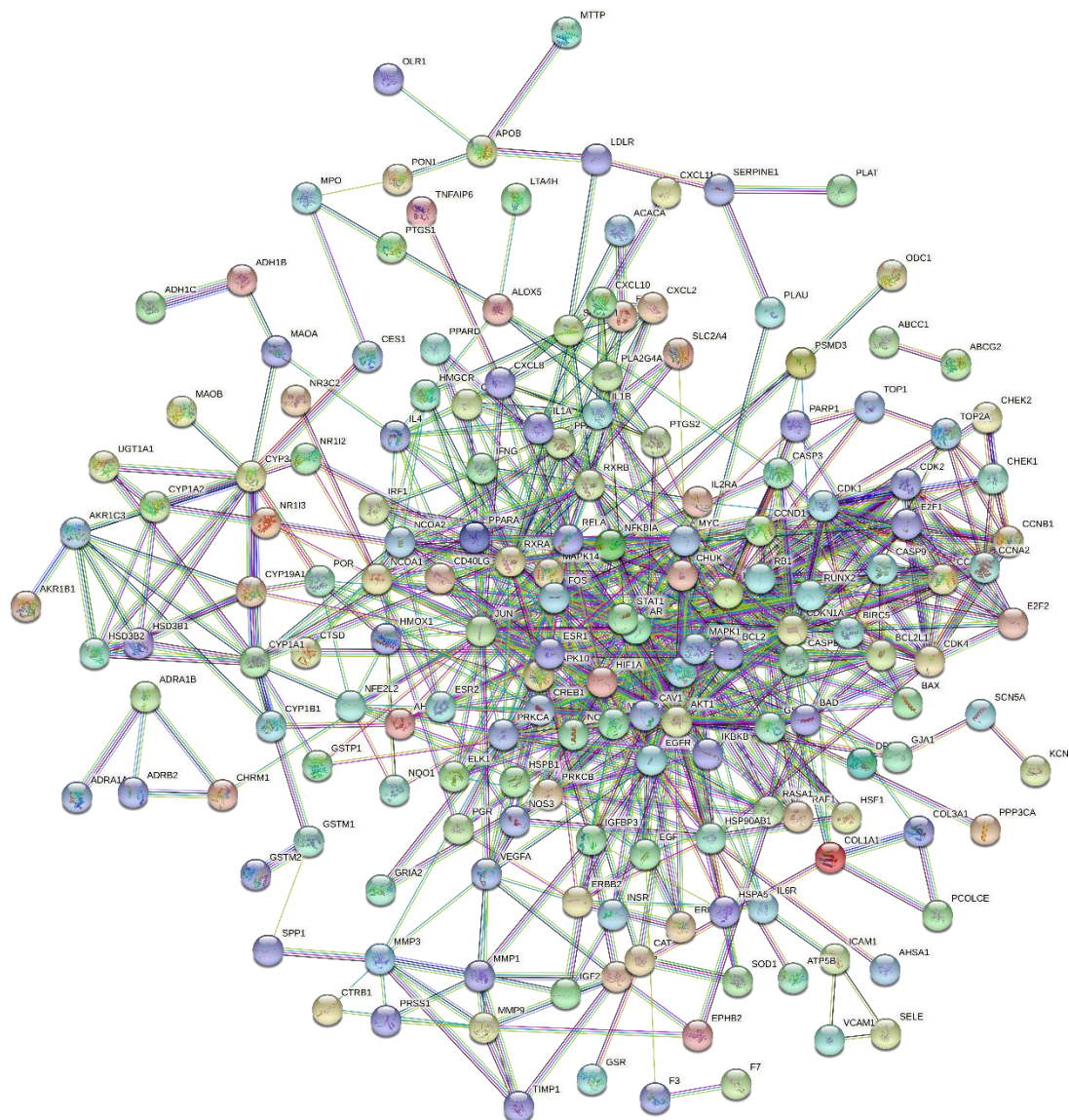


图 3 PPI 网络的构建

Fig. 3 Construction of PPI network

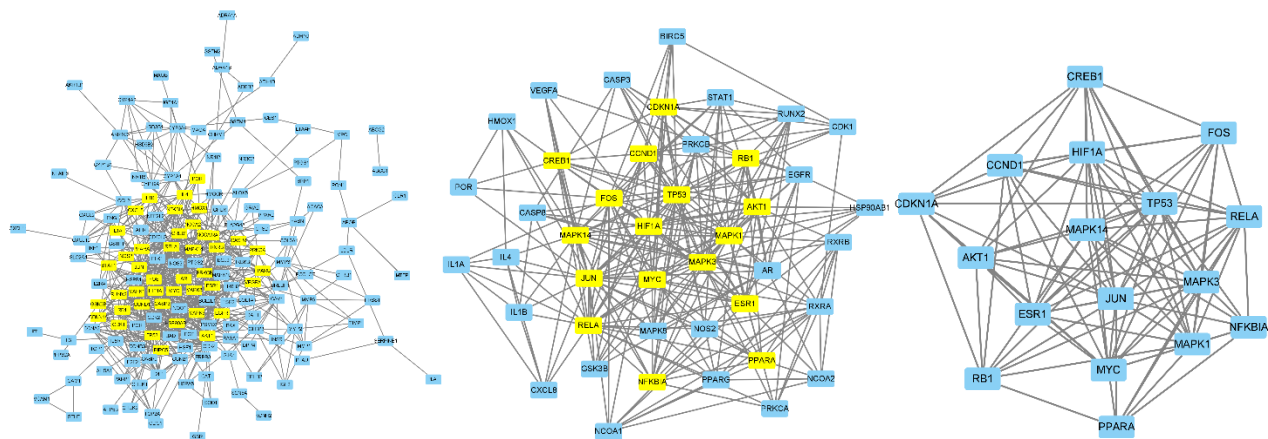


图 4 PPI 网络核心基因筛选

Fig. 4 Screening of core genes from PPI network

2.5 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

通过对 210 个关键靶标进行 GO 富集分析, 其中生物过程 (BP) 2 409 个、细胞组成 (CC) 91 个、分子功能 (MF) 14 个。各取前 10 位绘制气泡图 (图 5), 关键靶点涉及的生物学过程有对药物的反应、对营养水平的反应、细胞对化学应激的反应等; 细胞组分主要涉及膜筏、膜微域、膜区等; 分子功能主要涉及 DNA 结合转录因子结合、RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合、酰胺结合等, 表明脾积丸可能通过这些过程来治疗胰腺癌。

KEGG 通路富集分析结果获得 179 条通路, 阈值设置为 Q 值 < 0.05 , 选取前 30 条绘制气泡图 (图 6)。脾积丸参与的通路主要有脂质与动脉粥样硬化、化学致癌受体激活、磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、乙型肝炎、卡波西肉瘤-相关疱疹病毒感染糖尿病并发症中晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、白细胞介素-17 (IL-17) 信号通路等, 结果显示脾积丸主要是通过多通路多靶点协同作用治疗胰腺癌。

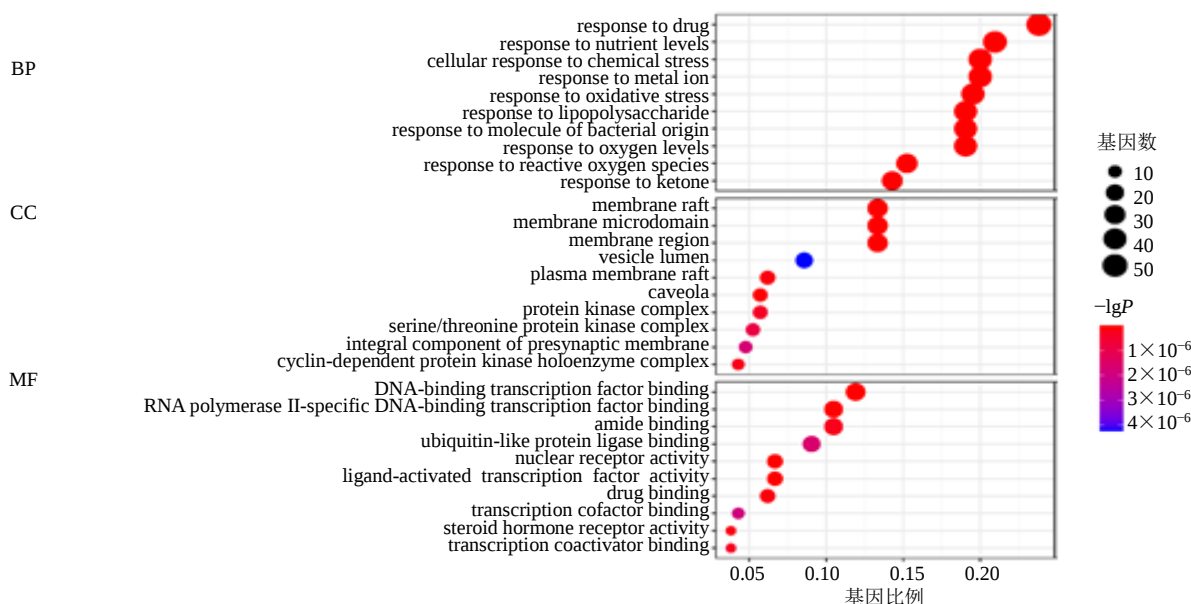


图 5 GO 功能富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis

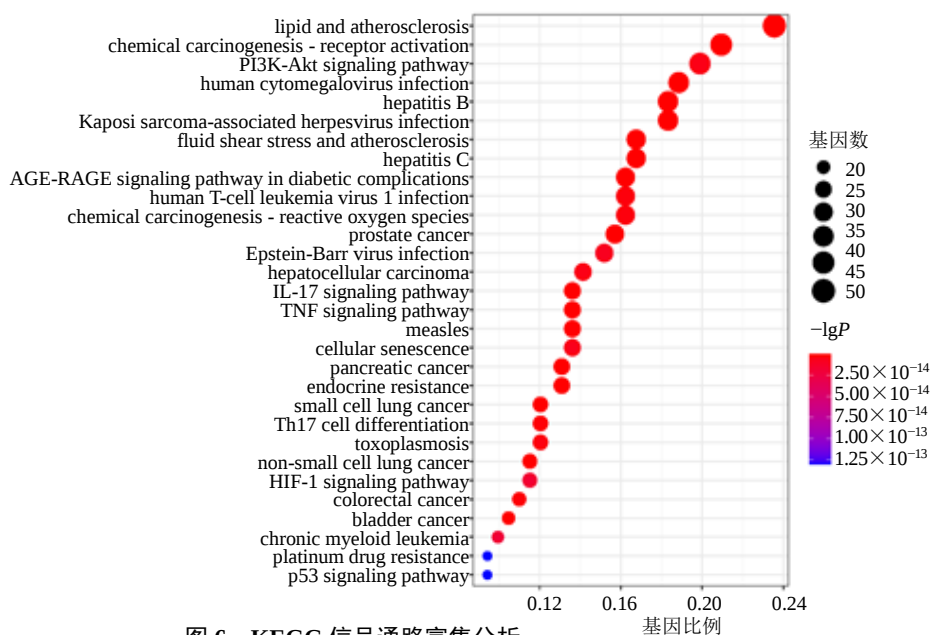


图 6 KEGG 信号通路富集分析

Fig. 6 KEGG signaling pathway enrichment analysis

2.6 分子对接验证

为验证脾积丸有效活性成分与胰腺癌靶点关系,探究分析药物-靶点的分子作用机制,根据 2.4 和 2.5 项的结果数据以 PyMoL 作图,将主要活性成分槲皮素、山柰酚、柚皮素和关键靶点 TP53、HIF1A、CCND1 进行分子对接。研究表明,受体和配体之间的结合能越低,结合构象越稳定,其互作的可能性也越大,以结合能小于 -20.92 kJ/mol 证明有较强的结合活性^[19]。本研究显示,脾积丸的核心化合物与胰腺癌与主要核心靶点的结合能均为负

值,表明化合物和受体有一定的结合活性(表 2)。其中槲皮素与 HIF1A 靶点对接活性最好(图 7)。

表 2 脾积丸的核心化合物与主要核心靶点的结合能

Table 2 Binding energy of core compounds and main core targets of Piji Pills

主要靶点	PDB ID	与靶点的结合能/($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)		
		槲皮素	山柰酚	柚皮素
TP53	6wqx	-35.17	-32.24	-33.49
HIF1A	5las	-37.26	-35.59	-35.59
CCND1	2w96	-32.66	-36.01	-31.40

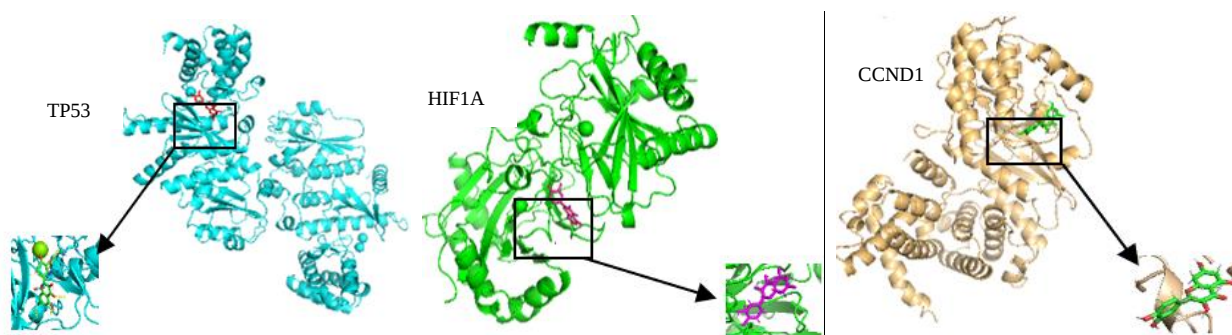


图 7 槲皮素与 TP53、HIF1A 和 CCND1 的分子对接模式图

Fig. 7 Docking diagram of quercetin and TP53, HIF1A and CCND1

3 讨论

胰腺癌是由体细胞突变、表观遗传修饰和微环境变化的积累驱动的。脾积丸在治疗胰腺癌中的应用尚未见报道,因此本研究通过网络药理学将脾积丸治疗胰腺癌的活性成分、主要靶点、所涉通路与主要参与过程进行了探索。

3.1 脾积丸治疗胰腺癌的主要活性成分

网络药理学构建的活性成分-作用靶点-疾病多层次网络体现了中药多成分、多途径、多靶点的整体生物学效应^[20]。本研究筛选出 32 个活性成分通过多种生物过程和通路作用于 210 个潜在靶点,最主要的有效成分有槲皮素、山柰酚、柚皮素、芒柄花黄素、川陈皮素等,其中槲皮素和山柰酚来自于高良姜,柚皮素与川陈皮素来源于青皮,芒柄花黄素来自三棱。现代研究表明,槲皮素、山柰酚对于胰腺癌有较好的治疗作用^[21]。槲皮素可诱导细胞凋亡,并增强对吉西他滨耐药胰腺癌细胞的治疗效果^[22]。山柰酚是一种天然类黄酮,通过清除活性氧进而表现出抗癌特性,在体外和体内都能有效抑制胰腺癌^[23]。

3.2 脾积丸治疗胰腺癌的主要靶点

根据 2.4 项下的结果,对关键靶点 TP53、HIF1A 和 CCND1 进行分析。研究发现,TP53 等肿瘤抑制

基因的失活突变与 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)突变协同作用导致胰腺癌的生长^[24]。HIF1A 的缺失增加了蛋白磷酸酶 1 调节因子亚基 1B(PPP1R1B)的表达和 p53 的降解,从而促进了侵袭和转移^[25-26]。CCND1 在胰腺癌中表达显著上调, MicroRNA-584、MicroRNA-720 等均通过直接靶向 CCND1 来抑制胰腺癌的发展^[27-28]。由上可知,这些关键靶点可作为脾积丸治疗胰腺癌的重要指标。

3.3 脾积丸治疗胰腺癌的通路

通过对 2.5 项下结果分析,脾积丸治疗胰腺癌的相关信号通路主要为脂质与动脉粥样硬化、PI3K-Akt 信号通路、糖尿病并发症中 AGE-RAGE 信号通路、TNF 信号通路、IL-17 信号通路等。PI3K-Akt 信号通路参与细胞增殖和凋亡等基本细胞功能,其异常激活被认为是维持胰腺癌进展的重要因素^[29-30]。在胰腺癌组织中,肿瘤浸润的未成熟 M0 巨噬细胞通过分泌 TNF- α 显示出抗肿瘤活性, TNF- α 与 TNF- β 在调节肿瘤微环境方面也起着重要作用^[31]。IL-17 可以通过减少 CD8⁺ T 细胞的募集和激活,同时促进肿瘤微环境中中性粒细胞的募集来维持免疫抑制^[32]。根据临床前的数据证明 IL-17 在胰腺癌进展中所起的

重要作用,用单克隆抗体特异性靶向 IL-17 通路可能是预防胰腺癌的有效策略^[33]。因此,脾积丸可能是通过糖脂代谢、免疫与炎症等相关通路来发挥抗胰腺癌作用。

综上所述,本研究基于网络药理学和分子对接技术对脾积丸治疗胰腺癌进行了探索性研究。从结果可以看出脾积丸的 32 个有效成分主要通过 TP53、HIF1A、CCND1 等 210 个靶点,主要与对药物的反应、对营养水平的反应、细胞对化学应激反应等生物过程相关,细胞组成主要涉及细胞膜,分子功能主要为 DNA 结合转录因子结合。脾积丸参与糖脂代谢、免疫与炎症等多条信号通路,来发挥对胰腺癌的治疗作用。此外,本研究通过分子对接初步验证了槲皮素与相关靶点结合良好,反映了脾积丸治疗胰腺癌具有多靶点、多通路作用的特点,为后续实验和临床用药提供了一定的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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] Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2007, 297(3): 267-277.
- [3] Neoptolemos J P, Stocken D D, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(12): 1200-1210.
- [4] 潘芳, 姜晓晨, 刘福栋, 等. 胰腺藏象刍议 [J]. *北京中医药*, 2020, 39(8): 782-784.
- [5] 李娜, 富琦, 张青. 郁仁存治疗胰腺癌经验 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(20): 1725-1727.
- [6] 杨炳奎, 霍介格, 曹振健. 中医药治疗中晚期胰腺癌 68 例临床观察 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(4): 56-58.
- [7] Wong W, Chen B Z, Lee A K Y, et al. Chinese herbal medicine effectively prolongs the overall survival of pancreatic cancer patients: A case series [J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18: 1534735419828836.
- [8] Kuo Y T, Liao H H, Chiang J H, et al. Complementary Chinese herbal medicine therapy improves survival of patients with pancreatic cancer in Taiwan: A nationwide population-based cohort study [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(2): 411-422.
- [9] Song L B, Gao S, Zhang A Q, et al. Babaodan Capsule combined with Qingyi Huaji Formula in advanced pancreatic cancer-a feasibility study [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(12): 937-942.
- [10] Li S. Network pharmacology evaluation method guidance draft [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2021, 7(1): 148.
- [11] 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.
- [12] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.
- [13] Zhang B, Wang X, Li S. An integrative platform of TCM network pharmacology and its application on a herbal formula, qing-Luo-Yin [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 456747.
- [14] Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [15] Li J S, Zhao P, Li Y, et al. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufei Yishen as an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15290.
- [16] Tang Y, Li M, Wang J X, et al. CytoNCA: a cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks [J]. *Biosystems*, 2015, 127: 67-72.
- [17] Szklarczyk D, Gable A L, Lyon D, et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [18] 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.
- [19] 胡钟姣, 彭皓, 郑露露, 等. 基于生物分子网络探讨桑白皮汤治疗慢性阻塞性肺疾病的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(8): 1556-1566.
- [20] 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.
- [21] Liu Z J, Xu W, Han J, et al. Quercetin induces apoptosis and enhances gemcitabine therapeutic efficacy against gemcitabine-resistant cancer cells [J]. *Anticancer Drugs*, 2020, 31(7): 684-692.
- [22] He S P, Dong G Q, Li Y, et al. Potent dual BET/HDAC inhibitors for efficient treatment of pancreatic cancer [J].

- Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(8): 3028-3032.
- [23] Wang F J, Wang L, Qu C, *et al.* Kaempferol induces ROS-dependent apoptosis in pancreatic cancer cells via TGM2-mediated Akt/mTOR signaling [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 396.
- [24] Grant T J, Hua K, Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2016, 144: 241-275.
- [25] Hoskins J W, Jia J P, Flandez M, *et al.* Transcriptome analysis of pancreatic cancer reveals a tumor suppressor function for HNF1A [J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(12): 2670-2678.
- [26] Tiwari A, Tashiro K, Dixit A, *et al.* Loss of HIF1A from pancreatic cancer cells increases expression of PPP1R1B and degradation of p53 to promote invasion and metastasis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(5): 1882-1897.e5.
- [27] Chen G, Hu M, Qu X S, *et al.* microRNA-584 directly targets CCND1 and inhibits cell proliferation and invasion in pancreatic cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1): 719-726.
- [28] Zhang Y, Su Y Y, Zhao Y B, *et al.* microRNA-720 inhibits pancreatic cancer cell proliferation and invasion by directly targeting cyclin D1 [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9256-9262.
- [29] Faleiro I, Roberto V P, Demirkol Canli S, *et al.* DNA methylation of PI3K/AKT pathway-related genes predicts outcome in patients with pancreatic cancer: A comprehensive bioinformatics-based study [J]. *Cancers*, 2021, 13(24): 6354.
- [30] Mehra S, Deshpande N, Nagathihalli N. Targeting PI3K pathway in pancreatic ductal adenocarcinoma: Rationale and progress [J]. *Cancers*, 2021, 13(17): 4434.
- [31] Zhu Z M, Tang C X, Xu T, *et al.* Molecular analysis of prognosis and immune pathways of pancreatic cancer based on TNF family members [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 2676996.
- [32] McAllister F, Leach S D. Targeting IL-17 for pancreatic cancer prevention [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 9530-9531.
- [33] Zhang Y, Chandra V, Sanchez E R, *et al.* Interleukin-17-induced neutrophil extracellular traps mediate resistance to checkpoint blockade in pancreatic cancer [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12): e20190354.

[责任编辑 金玉洁]