

基于网络药理学与分子对接探讨二妙散治疗宫颈人乳头瘤病毒感染的的作用机制

宋维维, 袁冬兰, 朱丹丹, 吴玉婷*

南京医科大学附属泰州人民医院, 江苏 泰州 225300

摘要: **目的** 基于网络药理学和分子对接探讨二妙散治疗宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台检索二妙散的有效成分和作用靶点; GeneCards、OMIM 数据库检索宫颈 HPV 感染相关疾病靶点。将药物有效成分作用靶点与疾病靶点取交集; 利用 STRING 数据库构建交集靶点的蛋白相互作用(PPI)网络, 利用 Cytoscape 3.8.2 软件对 PPI 进行拓扑分析; 将潜在作用靶点导入 DAVID 数据库进行基因本体功能(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析; 利用 AutoDock Tools 1.5.7 软件和 Pymol 软件对核心作用靶点与有效成分进行分子对接及可视化。**结果** 获得二妙散有效成分 28 个, 作用靶点为 221 个, 筛选出核心靶点 5 个, 包括蛋白激酶 B1(Akt1)、肿瘤蛋白 p53(TP53)、雌激素受体 α (ESR1)、转录因子 AP-1(JUN)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(CASP3)。GO 富集分析显示, 潜在作用靶点与细胞增殖的正向调节、细胞凋亡过程的负调控、转录的正调控、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等生物过程有关; KEGG 富集分析结果包括磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 信号通路、白细胞介素-17(IL-17)信号通路、细胞衰老、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路等, 核心作用靶点与有效成分具有较稳定的结合能力。**结论** 二妙散具有多种活性成分, 通过多靶点、多途径干预宫颈 HPV 感染, 发挥治疗作用。

关键词: 二妙散; 宫颈 HPV 感染; 网络药理学; 槲皮素; 脱氢丹参酮 II_A; 汉黄芩素

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)11-2706-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.008

Mechanism of Ermiao Powder in treating cervical HPV infection based on network pharmacology and molecular docking

SONG Wei-wei, YUAN Dong-lan, ZHU Dan-dan, WU Yu-ting

Taizhou People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Taizhou 225300, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of Ermiao Powder in treating cervical HPV infection based on network pharmacology and molecular docking. **Method** The active components and targets of Ermiao Powder were searched through the pharmacology database and analysis platform of TCM system. GeneCards and OMIM databases search for cervical HPV infection related disease targets. The target of drug active ingredient is intersected with the target of disease. The protein interaction (PPI) network of intersecting targets was constructed using STRING database, and topological analysis of PPI was carried out by Cytoscape 3.8.2 software. Potential targets were imported into DAVID database for GO and KEGG pathway enrichment analysis. AutoDock Tools 1.5.7 software and Pymol software were used for molecular docking and visualization of the core target and the active component. **Result** 28 Effective ingredients were obtained from Ermiao Powder, with 221 target sites. Five core targets were screened, including Akt1, TP53, ESR1, JUN, and CASP3. GO enrichment analysis shows that potential targets are related to biological processes such as positive regulation of cell proliferation, negative regulation of cell apoptosis, positive regulation of transcription, and positive regulation of RNA polymerase II promoter transcription. The KEGG enrichment analysis results include the PI3K/Akt signaling pathway, IL-17 signaling pathway, cell aging, TNF signaling pathway, etc. The core target of action has relatively stable binding ability with active ingredients. **Conclusion** Ermiao Powder has multiple active ingredients that can intervene in cervical HPV infection through multiple targets and pathways, exerting therapeutic effects.

Key words: Ermiao Powder; cervical HPV infection; network pharmacology; quercetin; dehydrotanshinone II_A; wogonin

收稿日期: 2023-08-28

基金项目: 泰州市人民医院院级科研基金项目(ZL202233)

作者简介: 宋维维, 研究方向为中医妇科。E-mail: tzsw626@163.com

*通信作者: 吴玉婷 E-mail: wuyuting@njmu.edu.cn

人乳头瘤病毒 (HPV) 是一种无包膜的二十面体双链 DNA 病毒, 在大多数情况下, 感染 HPV 的女性常无明显临床表现, 同时在相对较短的时间 (6~12 个月) 内可以通过免疫系统将病毒清除。但持续高危型 HPV 感染与宫颈鳞癌的发生发展密切相关, 有研究表明在宫颈癌患者中 HPV 阳性率超过 80%^[1-2]。早期筛查并积极治疗 HPV 感染对宫颈癌防治意义重大, 但目前尚无针对 HPV 感染的有效特异性药物。

宫颈 HPV 感染可归入中医“带下病”“赤白带”等范畴, 大多医家认为本病的致病因素与湿邪、热邪、毒邪有关^[3]。中药二妙散记载于《丹溪心法》中, 常用于治疗湿热下注之带下病, 方中黄柏苦寒燥湿, 善清下焦湿热; 苍术苦温燥湿, 兼有健脾之功, 两者配伍使用寒温协调, 共奏清热燥湿之效^[4]。本研究拟通过网络药理学的方法和分子对接的技术对二妙散治疗宫颈 HPV 感染的有效成分、靶点及机制进行预测, 为后续临床和实验研究提供数据参考。

1 资料和方法

1.1 二妙散有效成分及作用靶点筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台^[5-6]检索二妙散中药物“黄柏”“苍术”全部化学成分。基于口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 筛选药物的有效成分, 获取 TCMSP 中有效成分对应的作用靶点。利用 UniProt 数据库^[7]将得到的蛋白作用靶点转换成对应的人类基因名。

1.2 宫颈 HPV 感染相关靶点获取

以“cervical HPV infection”“cervical human papilloma-virus infection”“cervical human papilloma virus infection”为关键词在 GeneCards^[8]、OMIM 数据库中进行检索, 以“score>5”为标准, 对靶点进行筛选并去除重复项, 得到宫颈 HPV 感染相关疾病靶点。

1.3 二妙散治疗宫颈 HPV 感染作用靶点预测及药物-成分-疾病靶点网络构建

利用 R 4.2.1 软件获取二妙散中药物有效成分作用靶点与疾病相关靶点的交集, 作为二妙散治疗宫颈 HPV 感染的潜在作用靶点, 并用 ggplot2 包和 Venn Diagram 包对结果进行可视化, 得到“药物靶点-疾病靶点”韦恩图。利用 Cytoscape 3.8.2 软件进一步分析“药物-成分-疾病靶点”间的关系, 并绘制网络图。

1.4 蛋白相互作用 (PPI) 网络的构建和分析

将二妙散治疗宫颈 HPV 感染的潜在作用靶点输入 STRING 数据库^[9], 物种设置为“Homo sapiens”, 置信度设置为 ≥ 0.4 , 并去除游离节点, 其他设置为默认值, 生成 PPI 网络, 结果导出为“tsv”格式。利用 Cytoscape 软件 v3.8.2 对从 STRING 数据库获得的结果进行进一步分析, 利用 Centiscape 2.2 插件分析 PPI 的拓扑参数, 根据计算结果以度 (degree) ≥ 49.35 为条件筛选 PPI 中发挥重要作用的蛋白, 再以 degree ≥ 74.03 、中介中心性 (betweenness) ≥ 59.98 和接近中心性 (closeness) ≥ 0.06 为条件, 选取核心靶点。

1.5 基因本体功能 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集

将二妙散治疗宫颈 HPV 感染的潜在作用靶点导入 DAVID 数据库^[10]中, 选择物种为“Homo sapiens”, 对 GO 和 KEGG 通路进行富集分析。以 $P < 0.05$ 为标准筛选生物学过程 (BP)、细胞组成 (CC)、分子功能 (MF) 的分析结果, 各选取 P 值最小的 10 条结果导入微生信平台将结果进行可视化。以 $P < 0.05$, 基因数 ≥ 15 为标准, 选取 KEGG 通路结果, 并剔除与宫颈 HPV 感染无关通路, 选择 P 值较小的前 16 条通路利用微生信平台将结果以条形图的形式展示。

1.6 分子对接

从 RCSB 数据库^[11]获得核心靶点蛋白结构, 在 Pymol 软件中对其进行去除溶剂分子和配体处理。通过 TCMSP 数据库及 PubChem 数据库^[12]下载核心靶点对应有效成分二维结构的 SDF 格式文件, 使用 Chem3D 软件将其转换为三维 mol2 格式文件。然后使用 AutoDock Tools 1.5.7 软件对靶点蛋白进行添加氢、计算电荷及分配原子类型处理, 对有效成分进行加氢、计算电荷、确定扭转中心、选择可扭转的键及分配原子类型等处理。随后利用 AutoDock 进行分子对接, 计算结合能。最后使用 Pymol 软件对结合较稳定的 5 对受体与配体进行可视化。

2 结果

2.1 二妙散有效成分及作用靶点筛选

从 TCMSP 数据库中筛选出苍术 4 个活性成分, 黄柏 24 个活性成分, 见表 1。获得苍术有效成分对应靶点 59 个, 黄柏对应靶点 509 个, 经去重处理后, 共获得药物作用靶点 221 个。

表 1 二妙散有效成分

Table 1 Active ingredients of Ermiao Powder

MOL 编号	有效成分	OB/%	DL	来源	代码
MOL000173	wogonin	30.68	0.23	苍术	CZ1
MOL000085	β -daucosterol _{qt}	36.91	0.75	苍术	CZ2
MOL000184	NSC63551	39.25	0.76	苍术	CZ3
MOL000188	3 β -acetoxyatractylone	40.57	0.22	苍术	CZ4
MOL000358	β -sitosterol	36.91	0.75	黄柏	HB1
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76	黄柏	HB2
MOL000622	magnograndiolide	63.71	0.19	黄柏	HB3
MOL000785	palmatine	64.60	0.65	黄柏	HB4
MOL000787	fumarine	59.26	0.83	黄柏	HB5
MOL000790	isocorypalmine	35.77	0.59	黄柏	HB6
MOL001131	phellamurin _{qt}	56.60	0.39	黄柏	HB7
MOL001454	berberine	36.86	0.78	黄柏	HB8
MOL001455	(S)-canadine	53.83	0.77	黄柏	HB9
MOL001458	coptisine	30.67	0.86	黄柏	HB10
MOL001771	poriferast-5-en-3 β -ol	36.91	0.75	黄柏	HB11
MOL002641	phellavin _{qt}	35.86	0.44	黄柏	HB12
MOL002644	phellopterin	40.19	0.28	黄柏	HB13
MOL002651	dehydrotanshinone II _A	43.76	0.40	黄柏	HB14
MOL002662	rutaecarpine	40.30	0.60	黄柏	HB15
MOL002663	skimmianin	40.14	0.20	黄柏	HB16
MOL002666	chelerythrine	34.18	0.78	黄柏	HB17
MOL002668	worenine	45.83	0.87	黄柏	HB18
MOL002670	cavidine	35.64	0.81	黄柏	HB19
MOL002672	hericenone H	39.00	0.63	黄柏	HB20
MOL002894	berberrubine	35.74	0.73	黄柏	HB21
MOL005438	campesterol	37.58	0.71	黄柏	HB22
MOL006422	thalifendine	44.41	0.73	黄柏	HB23
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	黄柏	HB24

2.2 宫颈 HPV 感染相关靶点获取

通过 OMIM、GeneCard 疾病基因数据库检索, 分别得到 165、2 039 个宫颈 HPV 感染相关靶点, 去除重复项后共得到 2 178 个疾病靶点。

2.3 二妙散治疗宫颈 HPV 感染作用靶点预测及构建“药物-活性成分-靶点”网络

利用 R 4.2.1 软件将二妙散中药物有效成分作用靶点与疾病相关靶点取交集, 共得到潜在作用靶点 110 个, 如图 1。使用 Cytoscape 3.8.2 软件构建“药物-活性成分-疾病靶点”网络图, 见图 2。网络图共有 143 个节点, 273 条边, 根据图 2 分析得到, 二妙散中较重要的有效成分有槲皮素、汉黄芩素、吴茱萸次碱、 β -谷甾醇、巴马汀等。与有效成分关联较多的潜在作用靶点有雄激素受体 (AR)、雌激素受体 α (ESR1)、一氧化氮合酶 2 (NOS2)、

磷酸化糖皮质激素受体 (PGR)、cAMP 依赖性蛋白激酶 α 催化亚基 (PRKACA)、环加氧酶 1 (PTGS1)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、视黄酸受体 α (RXRA)、一氧化氮合酶 3 (NOS3)、DNA 拓扑异构酶 2 (TOP2A)、磷脂酰肌醇-3 激酶催化亚基 γ (PIK3CG) 等。



图 1 药物-疾病靶点韦恩图

Fig. 1 Drug - disease target Venn diagram

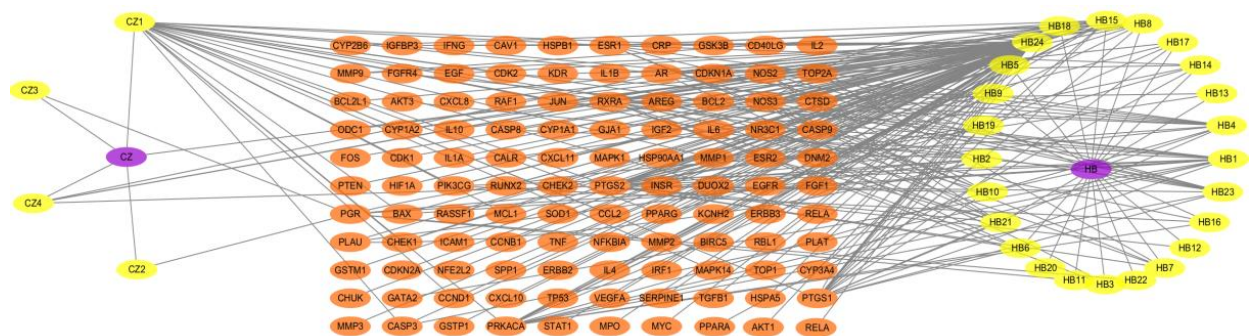


图 2 “药物 - 成分 - 疾病靶点”网络图

Fig. 2 Network diagram of “drug - ingredient - disease target”

2.4 PPI 的构建和分析

将药物治疗宫颈 HPV 感染的潜在作用靶点输入 STRING 12.0 数据库, 物种选择为人类, 调整中等置信度为 0.4, 去除游离节点后构建 PPI 网络。该网络包含 110 个节点, 2 714 条边, 平均 degree 值为 49.3, 通过 Export 导出分析结果。将结果导入 Cytoscape 3.8.2 中, 生成 PPI 网络图, 利用 Centiscape 2.2 插件分析该 PPI 网络, 得到网络 degree、

betweenness、closeness 的中位值分别为 49.35、59.98、0.006。首先以 $\text{degree} \geq 49.35$ 筛选得到 60 个候选靶点, 再以 $\text{degree} \geq 74.03$ 、 $\text{betweenness} \geq 59.98$ 和 $\text{closeness} \geq 0.06$ 为条件, 筛选出 20 个核心靶点, 见图 3。根据 degree 值选取最核心靶点 5 个, 包括蛋白激酶 B1 (Akt1)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、ESR1、转录因子 AP-1 (JUN)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (CASP3)。

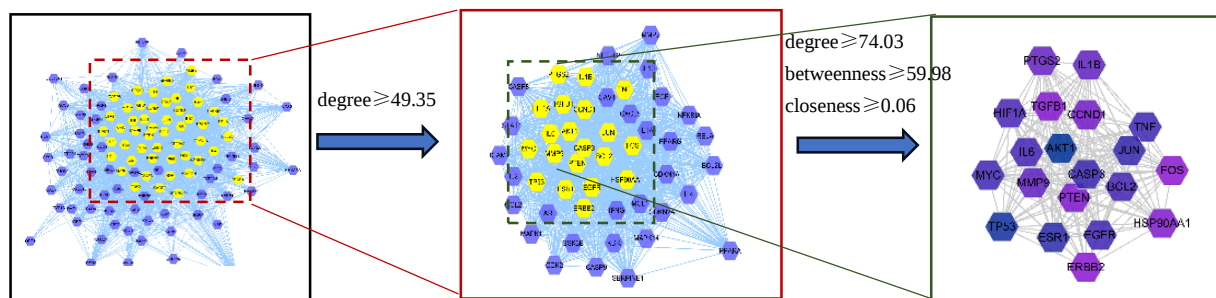


图 3 PPI 拓扑分析

Fig. 3 PPI topology analysis

2.5 GO 富集分析

将药物潜在作用靶点输入 DAVID 数据库进行 GO 富集分析, 以 $P < 0.05$ 为条件进行筛选, 获得 BP 567 个条目, CC 56 个条目, MF 116 个条目, 将 BP、CC、MF 结果按 P 值大小升序排列, 选取前 10 条, 导入微生信平台进行可视化, 见图 4。结果显示, 药物作用靶点与细胞增殖的正向调节、细胞凋亡过程的负调控、转录的正调控、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控等 BP 有关; 与细胞外空间、核、细胞质、核质等 CC 相关; 与 MF 有关的是酶结合、蛋白激酶活性、蛋白激酶结合、细胞因子活性等。

2.6 KEGG 富集分析

为了揭示二妙散治疗宫颈 HPV 感染的潜在机制, 利用 DAVID 数据库对潜在作用靶点进行 KEGG 富集分析, 以 $P < 0.05$, 基因数 ≥ 15 为条件筛选, 获得 71 条通路, 排除与宫颈 HPV 感染无关的通路, 如前列腺癌、恰加斯病、胆囊癌、麻疹、胰腺癌等, 选择 P 值较小的前 16 条通路进行可视化, 包括磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、白细胞介素-17 (IL-17) 信号通路、细胞衰老、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路等, 见图 5。其中细胞凋亡通路中含最核心靶点 Akt1、TP53、JUN、CASP3 (图 6)。

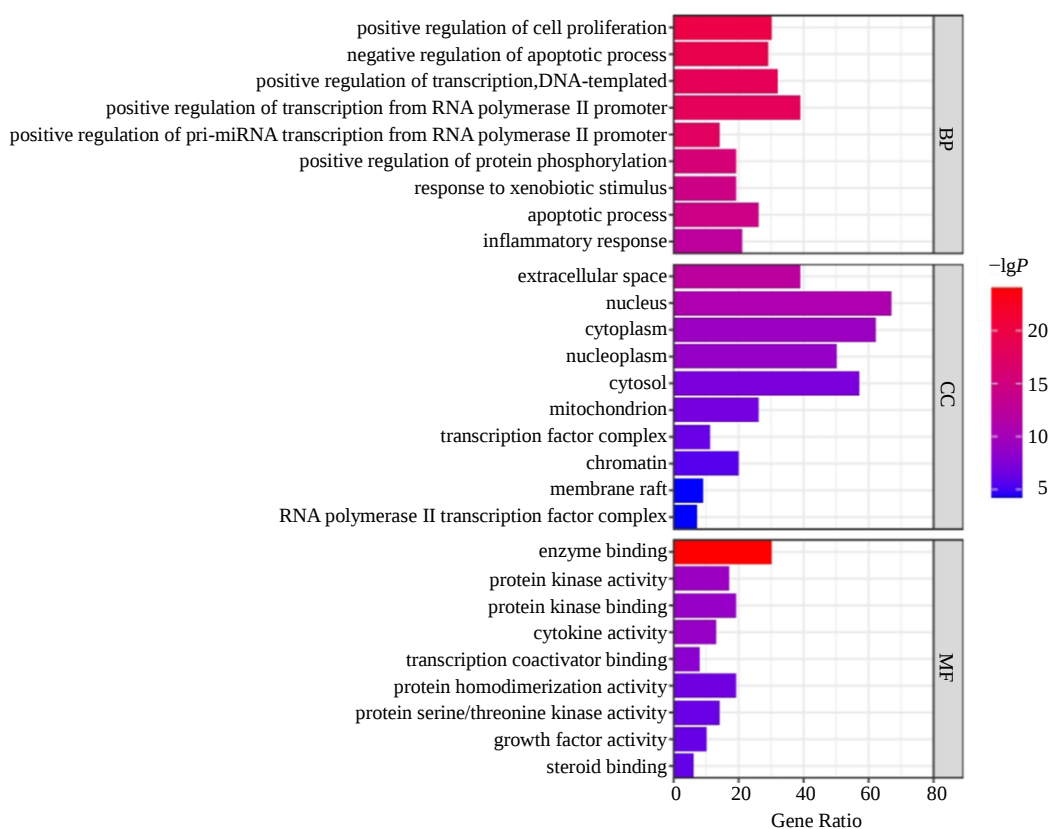


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

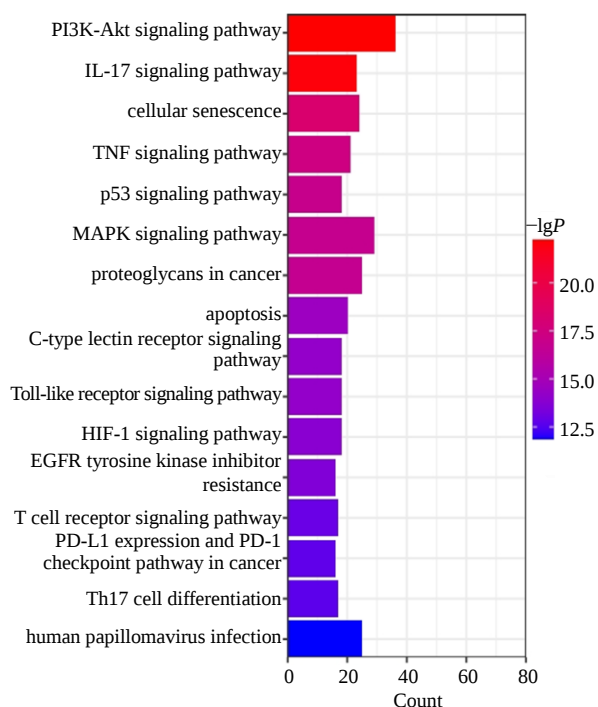


图 5 KEGG 富集分析

Fig. 5 KEGG enrichment analysis

2.7 分子对接

基于有效成分与潜在作用靶点的对应关系, 将核心靶点蛋白与药物活性成分进行分子对接, 结合能越低提示受体与配体结合性越好, 分子对接结果见表 2。结果提示 ESR1 - 黄连碱、ESR1 - 小檗碱、ESR1 - 巴马汀、ESR1 - 去氢丹参酮 II_A、TP53 - 槲皮素具有较稳定的结合能力, 使用 Pymol 软件对其进行可视化, 见图 7。

3 讨论

本研究通过网络药理学的方法和分子对接的技术预测中药二妙散治疗宫颈 HPV 感染的有效成分、靶点及机制。通过数据库检索筛选获得二妙散有 28 个有效成分、221 个作用靶点, 有效成分包括槲皮素、汉黄芩素、 β -谷甾醇、黄连素、巴马汀、黄连碱、脱氢丹参酮 II_A 等。槲皮素是一种具有多种生物活性的类黄酮, 具有抗菌、抗病毒、抗氧化、清除自由基和免疫调节的作用^[13]。Yuan 等^[14]报道槲皮素可通过抑制 HPV 病毒中 GST-E6 蛋白和半胱天冬酶 8 的结合, 达到促进细胞凋亡的目的。小檗碱是中药黄柏中的有效成分, 具有抗氧化、抗炎、

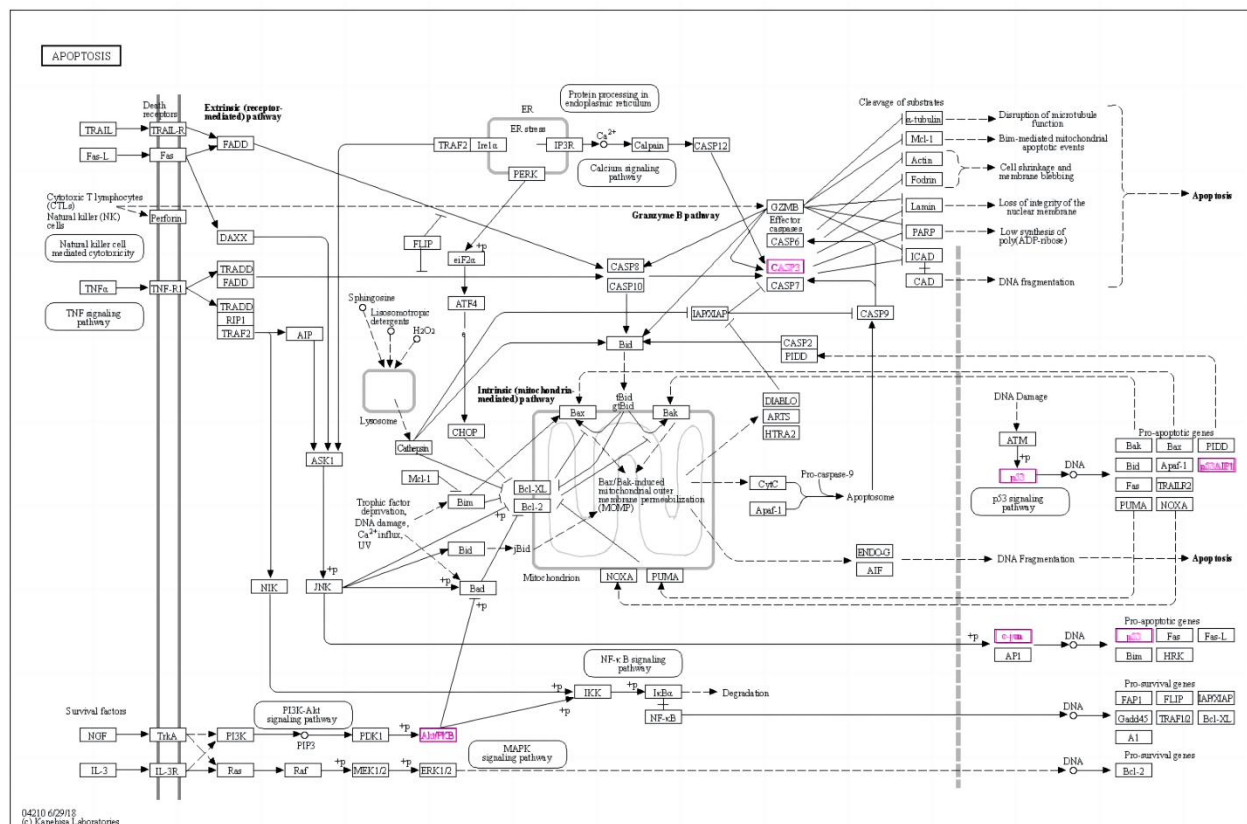


图 6 细胞凋亡通路图

Fig. 6 Diagram of apoptosis pathway

表 2 核心靶点与药物活性成分分子对接结果

Table 2 Results of molecular docking between the core target and the active ingredient

靶点名称	有效成分	结合能/(kcal mol ⁻¹)
Akt1	槲皮素	-5.34
TP53	槲皮素	-6.53
ESR1	汉黄芩素	-5.33
ESR1	巴马汀	-7.95
ESR1	黄柏苷	-5.11
ESR1	小檗碱	-8.69
ESR1	黄连碱	-9.26
ESR1	去氢丹参酮 II _A	-7.57
CASP3	汉黄芩素	-5.37
CASP3	槲皮素	-4.43
JUN	汉黄芩素	-4.24
JUN	槲皮素	-3.54
JUN	β-谷甾醇	-6.21

降糖和抗菌等多种生物活性，其能够抑制乳腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌等肿瘤细胞的增殖、转移，诱导细胞凋亡^[15]。有实验研究表明，小檗碱可上调宫颈癌 HeLa 细胞中 p53 表达，抑制 HPV18 中 E6/E7 癌蛋白的表达，促进宫颈癌细胞凋亡。β-谷甾醇的结构与胆固醇相似，它可以抑制胆固醇的合成，同时具有显著的抗肿瘤作用^[16]。有文献报道，β-谷甾

醇处理 Caski 和 HeLa 细胞后，可抑制细胞中 DNA 合成，减弱 HPV E6 病毒癌基因的表达并增加 p53 表达，发挥抗肿瘤及抗病毒活性^[17]。

通过 PPI 网络构建分析，结果显示二妙散治疗 HPV 感染的核心靶点为 Akt1、TP53、ESR1、JUN、CASP3。TP53 是一种抑癌基因，其编码的蛋白质可诱导细胞周期停滞、促进细胞凋亡衰老和 DNA 修复等。目前研究已证明，高危型 HPV E6 蛋白与 p53 结合后通过泛素化途径将 p53 降解，促进宫颈癌的发生和发展，而低危型 HPV E6 蛋白尽管可以结合 p53，但不能通过泛素化降解 p53。此外，E6 还可以通过直接与 p53 的 C 端结合或与转录调节因子 p300/CBP 结合改变 p53 的转录活性^[18]。实验表明，TP53 是 miR-92a-1-5p 下游靶基因，下调 miR-92a-1-5p 表达，增加 TP53 的表达，可抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖，阻断细胞周期，促进细胞凋亡，抑制迁移^[19]。Akt1 是一种已知的癌基因，在 PI3K/Akt 信号通路中的发挥重要作用。在缺氧条件下，HPV 阳性宫颈癌细胞通过激活 PI3K/mTORC2/Akt 通路抑制 E6/E7 癌基因表达，引起肿瘤耐药、免疫逃避和复氧后肿瘤复发^[20]。仅仅存在 HPV 感染不足以引

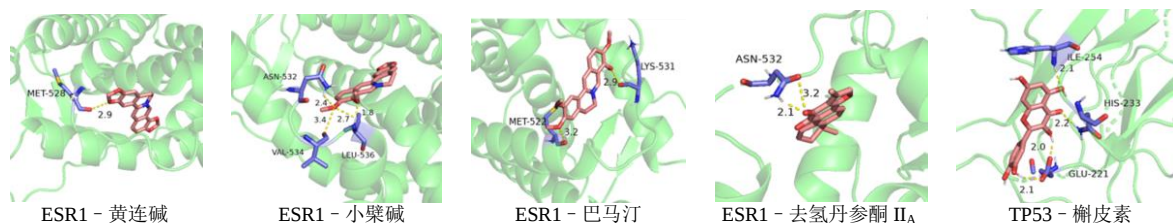


图 7 分子对接

Fig. 7 Molecular docking

起宫颈癌，HPV 病毒需要某些辅助因子的协助作用才能引起宫颈病变。长期以来，雌二醇一直被认为是宫颈癌发生的辅助因素，它与雌激素受体结合后形成激素受体复合物，复合物可转移到细胞核进一步与目标基因启动子上的雌激素反应元件（EREs）相互作用，激发下游基因的激活和表观遗传修饰，调控肿瘤细胞的存活和增殖，促进宫颈癌的发生发展^[21]。

KEGG 分析显示药物作用靶点涉及通路包括 PI3K/Akt 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路、P53 信号通路等。在 HPV 感染的宫颈上皮内瘤变组织中 IL-17 起到免疫抑制作用，对于持续的病毒感染阻断 IL-17 可促进抗病毒免疫并阻止癌症的发展^[20]。有研究表明，IL-17 通过激活 JAK2/STAT3 和 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路促进宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭，在宫颈癌发展过程中发挥关键调控作用^[22]。也有研究报道，IL-17A 可通过上调基质金属蛋白酶（MMP）2 和 MMP9 表达，下调金属蛋白酶组织抑制因子（TIMP）-2 和 TIMP-38 表达，促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭^[23]。有研究报道，在宫颈癌患者肿瘤组织中 E6 和 E7 表达急剧上调，TNF- α 表达下降，E6 和 E7 的表达与 TNF- α 呈强负相关^[24]。有研究提示，TNF- α 启动子区域的多态性与宫颈癌的遗传易感性相关，rs361525 A 基因型是宫颈鳞状细胞癌的危险因素，rs361525 基因型在宫颈癌 I 期和 II 期之间有差异^[25]。

本研究利用网络药理学方法和分子对接技术预测了中药二妙散治疗宫颈 HPV 感染的有效成分、靶点及机制，结果提示二妙散具有多种活性成分，通过多靶点、多途径干预宫颈 HPV 感染，发挥治疗作用，为后续临床和实验研究提供数据参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Barra F, Maggiore U L R, Bogani G, et al. New

prophylactics human papilloma virus (HPV) vaccines against cervical cancer [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2019, 39(1): 1-10.

[2] Guo C, Dai W, Zhou Q, et al. Cervicovaginal microbiota significantly changed for HPV-positive women with high-grade squamous intraepithelial lesion [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 973875.

[3] 牛巧能, 张应虎, 张靖敏. 张靖敏“分型与分期相结合”辨治带下病经验 [J]. *光明中医*, 2016, 31(22): 3253-3256.

[4] 赵阅, 张丽, 任青玲. 加味二妙颗粒联合干扰素调节宫颈阴道微生态清除 HR-HPV 感染临床研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(4): 896-899.

[5] Ru J, Li, Wang J, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.

[6] 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.

[7] UniProt Consortium. UniProt: The universal protein knowledgebase in 2023 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D523-D531.

[8] 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: 1.30.1-1.30.33.

[9] 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.

[10] Huang D W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(1): 44-57.

[11] Bittrich S, Bhikadiya C, Bi C, et al. RCSB protein data bank: Efficient searching and simultaneous access to one million computed structure models alongside the PDB structures enabled by architectural advances [J]. *J Mol*

- Biol*, 2023, 435(14): 167994.
- [12] Kim S, Chen J, Cheng T, *et al.* PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D1388-D1395.
- [13] He C, Lu X, Li J, *et al.* The effect of quercetin on cervical cancer cells as determined by inducing tumor endoplasmic reticulum stress and apoptosis and its mechanism of action [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 5240-5247.
- [14] Yuan C H, Filippova M, Tungteakkhun S S, *et al.* Small molecule inhibitors of the HPV16-E6 interaction with caspase 8 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(5): 2125-2129.
- [15] Saha S K, Khuda-Bukhsh A R. Berberine alters epigenetic modifications, disrupts microtubule network, and modulates HPV-18 E6-E7 oncoproteins by targeting p53 in cervical cancer cell HeLa: A mechanistic study including molecular docking [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 744: 132-146.
- [16] Cheng D, Guo Z, Zhang S. Effect of β -sitosterol on the expression of HPV E6 and p53 in cervical carcinoma cells [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2015, 19(1): 36-42.
- [17] Makgoo L, Mosebi S, Mbita Z. Molecular mechanisms of HIV protease inhibitors against HPV-associated cervical cancer: Restoration of TP53 tumour suppressor activities [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 875208.
- [18] Hu N, Lin J, Gao J, *et al.* Lovastatin inhibits the proliferation of human cervical cancer hela cells through the regulation of tp53 pathway by mir-92a-1-5p [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2022, 35(6): 1557-1564.
- [19] Bossler F, Kuhn B J, Günther T, *et al.* Repression of human papillomavirus oncogene expression under hypoxia is mediated by PI3K/mTORC2/AKT signaling [J]. *mBio*, 2019, 10(1): e02323-18.
- [20] Jayshree R S. The immune microenvironment in human papilloma virus-induced cervical lesions-evidence for estrogen as an immunomodulator [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 649815.
- [21] Gosmann C, Mattarollo S R, Bridge J A, *et al.* IL-17 suppresses immune effector functions in human papillomavirus-associated epithelial hyperplasia [J]. *J Immunol*, 2014, 193(5): 2248-2257.
- [22] Bai Y, Li H, Lv R. Interleukin-17 activates JAK2/STAT3, PI3K/Akt and nuclear factor-kappaB signaling pathway to promote the tumorigenesis of cervical cancer [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(5): 1291.
- [23] Feng M, Wang Y, Chen K, *et al.* IL-17A promotes the migration and invasiveness of cervical cancer cells by coordinately activating MMPs expression via the p38/NF- κ B signal pathway [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108502.
- [24] Das C R, Tiwari D, Dongre A, *et al.* Deregulated TNF- α levels along with HPV genotype 16 infection are associated with pathogenesis of cervical neoplasia in northeast Indian patients [J]. *Viral Immunol*, 2018, 31(4): 282-291.
- [25] Yang J, Wang Y, Zhang S, *et al.* The association of TNF- α promoter polymorphisms with genetic susceptibility to cervical cancer in a Chinese han population [J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 417-427.

[责任编辑 高源]