

## 基于网络药理学和分子对接技术探究白藜芦醇治疗前列腺癌的作用机制

蒋湘勇<sup>1</sup>, 康海<sup>1</sup>, 郭琼<sup>1</sup>, 周松<sup>2</sup>, 谭武宾<sup>1,3</sup>, 杨科<sup>1</sup>, 李铁求<sup>1\*</sup>

1. 湖南省人民医院 (湖南师范大学附属第一医院), 湖南 长沙 410002

2. 岳阳市人民医院 (湖南师范大学附属岳阳医院), 湖南 岳阳 414022

3. 长沙县人民医院, 湖南 长沙 410100

**摘要:** **目的** 基于网络药理学和分子对接技术探究白藜芦醇治疗前列腺癌的潜在作用机制。**方法** 通过 TCMSP、HERB、Drugbank 等 9 个药物靶点数据库检索并收集白藜芦醇的作用靶点; 利用 DisGeNET、GeneCards、OMIM 等 6 个疾病靶点数据库获得前列腺癌的相应靶点; 利用 Venny 2.1.0 平台获得药物和疾病的交集靶点, 然后利用 String 数据库和 Cytoscape 3.9.1 软件的 Centiscape 2.2 插件进行拓扑分析, 进一步筛选得到白藜芦醇抗前列腺的作用靶点; 再次利用 String 数据库和 Cytoscape 3.9.1 软件进行网络的拓扑分析, 筛选出核心靶点并绘制蛋白相互作用 (PPI) 图; 利用 David 数据库进行基因本体论 (GO) 与京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 并使用 Rstudio 软件对其结果进行可视化; 使用 AutoDoc 1.5.7 软件对白藜芦醇与核心靶点进行分子对接; 利用 UALCAN 数据库验证核心靶基因在前列腺癌组织中的表达情况。**结果** 共收集到 585 个白藜芦醇作用靶点和 5331 个前列腺癌相关靶点, 其中交集靶点 441 个, 进一步筛选后得到白藜芦醇抗前列腺的作用靶点 67 个, 其中核心靶点有肿瘤抑制因子 p53 (TP53)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、雌激素受体 1 (ESR1)、转录因子 Jun (JUN)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src (SRC)、连环蛋白  $\beta$ 1 (CTNNB1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1); KEGG 富集分析主要得到糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、催乳素信号通路等; 分子对接结果显示, 白藜芦醇和核心靶点之间均具有良好的结合性; 核心基因表达量验证结果表明, TP53 和 Akt1 在前列腺癌组织中表达量较高, STAT3、ESR1、CTNNB1、MAPK1 则表达量较低。**结论** 白藜芦醇可能通过 TP53、Akt1、STAT3、ESR1、JUN 等靶点调节 AGE-RAGE、PI3K/Akt 等信号通路发挥抗前列腺癌的作用。

**关键词:** 白藜芦醇; 前列腺癌; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; 肿瘤抑制因子 p53; 蛋白激酶 B1

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)07-1717-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.007

## Mechanism of resveratrol in treatment of prostate cancer based on network pharmacology and molecular docking

JIANG Xiangyong<sup>1</sup>, KANG Hai<sup>1</sup>, GUO Qiong<sup>1</sup>, ZHOU Song<sup>2</sup>, TAN Wubin<sup>1,3</sup>, YANG Ke<sup>1</sup>, LI Tiejie<sup>1</sup>

1. Hunan Provincial People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha 410002, China

2. Yueyang People's Hospital (Yueyang Hospital affiliated to Hunan Normal University), Yueyang 414022, China

3. People's Hospital of Changsha County, Changsha 410100, China

**Abstract: Objective** To investigate the potential mechanisms of resveratrol in prostate cancer through the integration of network pharmacology and molecular docking technologies. **Methods** The target of resveratrol was retrieved and collected from 9 drug target databases including TCMSP, HERB, and Drugbank. The corresponding targets of prostate cancer were obtained by using six disease target databases, such as DisGeNET, GeneCards, and OMIM. The intersection targets of drugs and diseases were obtained using Venny 2.1.0 platform. Then topological analysis was carried out using String database and Centiscape 2.2 plug-in of Cytoscape 3.9.1 software to further screen the anti-prostate action targets of resveratrol. Thirdly, String database and Cytoscape 3.9.1 software were used for

收稿日期: 2024-02-04

**基金项目:** 湖南省自然科学基金资助项目 (2024JJ9308); 长沙市科技计划项目 (kq2208112); 湖南省人民医院仁术重点项目 (RS2022A13); 湖南省卫健委科研项目 (202204052798); 湖南省卫生健康委科研计划项目 (202204053556); 湖南省教育厅科学研究项目 (22C0036); 湖南省卫生健康高层次人才支持计划资助项目 (湘卫函[2023]78 号)

**作者简介:** 蒋湘勇, 男, 硕士, 研究方向为前列腺癌的基础及临床研究。E-mail: 1446934542@qq.com

**\*通信作者:** 李铁求, 男, 主任医师, 研究方向为前列腺癌的基础及临床研究。E-mail: litieqiu@hunnu.edu.cn

topological analysis of the network, core targets were selected, and protein interaction (PPI) diagram was drawn. GO and KEGG enrichment analysis using the David database and visualization of the results using Rstudio software, AutoDoc 1.5.7 software was used for molecular docking of resveratrol with the core target. UALCAN database was used to verify the expression of core target genes in prostate cancer tissues. **Results** A total of 585 resveratrol action targets and 5 331 prostate cancer-related targets were collected, including 441 overlapping targets. After further screening, 67 resveratrol anti-prostate action targets were obtained. The core targets are TP53, Akt1, STAT3, ESR1, JUN, SRC, CTNNB1, MAPK1. KEGG enrichment analysis mainly obtained the signal pathway of AGE-RAGE, PI3K/Akt, prolactin and so on. The results of molecular docking showed that resveratrol and the core target had good binding property. The results of core gene expression verification showed that *TP53* and *Akt1* were highly expressed in prostate cancer tissues, while *STAT3*, *ESR1*, *CTNNB1*, and *MAPK1* were lower. **Conclusion** Resveratrol may modulate AGE-RAGE, PI3K/Akt, and other signaling pathways through targets such as TP53, Akt1, STAT3, ESR1, and JUN, thereby exerting anti-prostate cancer effects. **Key words:** resveratrol; prostate cancer; network pharmacology; molecular docking; mechanism of action; TP53; Akt1

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一，国际癌症研究机构 (IARC) 的数据显示，2020 年全球约有 141 万的前列腺癌新发病例，仅次于乳腺癌、肺癌、结直肠癌<sup>[1]</sup>。早期前列腺癌常无特异性的症状，因此早期的诊断通常依赖于定期的体检，主要检查手段包括直肠指检、泌尿系彩超和前列腺特异性抗原 (PSA)，有部分患者因脊柱或骨盆等部位的疼痛就诊时已达前列腺癌晚期。前列腺癌好发于中老年男性，年龄也是其最常见的危险因素<sup>[2-3]</sup>，随着我国老龄化程度的不断加深，该病越来越成为一个重大的公共卫生问题。目前对于局限性前列腺癌的治疗手段主要包括主动监测、根治性前列腺切除术等<sup>[4]</sup>，对于发展到晚期的前列腺癌，内分泌治疗则是主要的治疗手段<sup>[5]</sup>，但治疗效果不够理想，其中大部分患者会在 1~2 年内进展为去势抵抗性前列腺癌<sup>[6]</sup>。尽管近年来新一代内分泌治疗、化疗、免疫治疗等方法逐渐应用于去势抵抗性前列腺癌的患者，但仍然存在耐药性及诸多不良反应，因此寻找新的替代药物尤为重要，中药中的天然成分具有一定的抗肿瘤作用和较低的不良反应该受到广泛关注<sup>[7]</sup>。

白藜芦醇是一种天然的多酚类植物抗毒素，存在于虎杖、桑白皮、土茯苓等中药中，具有抗氧化、抗炎、保护心血管和抗癌的作用<sup>[8-10]</sup>。近年来，白藜芦醇已被应用于治疗非小细胞肺癌<sup>[11]</sup>、子宫内膜癌<sup>[12]</sup>、乳腺癌<sup>[13]</sup>和胃癌<sup>[14]</sup>等肿瘤的研究中，且发现白藜芦醇可能通过调控胱天蛋白酶 3 (Caspase-3) /B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax) /Bcl-2 凋亡信号通路发挥着抑制人前列腺癌 PC-3 细胞增殖和促进其凋亡的作用<sup>[15]</sup>。此外，也有研究发现白藜芦醇可抑制 Hedgehog 信号通路和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 的表达水平，以此来抑制激素敏感性和去势抵抗性前列腺癌细胞增殖<sup>[16]</sup>。这些研

究表明白藜芦醇具有治疗前列腺癌的潜力，但其具体的潜在靶点和分子机制仍有待研究。

网络药理学是以系统生物学理论为基础，以药理学、计算机科学和信息网络相结合的方式提供了“多靶点、多通路、多环节”的新型网络模式，已被广泛应用于系统揭示中药成分对疾病作用机制的研究<sup>[17-18]</sup>。分子对接是一种基于受体与配体相互作用的药物设计方法，可利用计算机高精度对接模拟以研究分子间的相互作用。本研究通过网络药理学探究白藜芦醇改善前列腺癌的作用机制，并结合分子对接技术进行进一步验证，预期为白藜芦醇治疗前列腺癌提供新的证据。

## 1 材料与方法

### 1.1 白藜芦醇作用靶点的收集

通过在 TCMSp 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)、HERB 数据库 (<http://herb.ac.cn/>)、DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>)、ECTM 数据库 (<http://www.tcmip.cn/ETCM/>)、SuperPred (<https://prediction.charite.de/>)、DGIdb 数据库 (<https://dgidb.org/>) 输入“resveratrol”收集白藜芦醇的作用靶点，其中 DGIdb 数据库筛选条件为“interaction score>0”。在 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>)、PharmMapper 数据库 (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>) 输入白藜芦醇的 SDF 格式文件收集靶点，其中 Swiss TargetPrediction 数据库筛选条件为“probability>0”、PharmMapper 数据库筛选条件为“normalized fit score >0.5”。在 BATMAN-TCM 数据库 (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php>) 输入白藜芦醇的“PubChem\_CID”进行预测，设置筛选条件为“score cutoff≥20、adjusted P-value<0.05”。利用 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将收集到

药物靶点名称转化为标准的基因名称,并剔除无效、非人源及重复靶点。

## 1.2 前列腺癌相关靶点的筛选

分别在 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)、TTD 数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>)、DrugBank 数据库、PharmGKB 数据库(<https://www.pharmgkb.org/>)以“prostate cancer”为关键词进行检索并收集前列腺癌相关靶点,其中 GeneCards 数据库筛选条件为“relevance score $\geq$ 平均值; category 选择为 protein coding”。

## 1.3 白藜芦醇抗前列腺癌作用靶点的筛选

将收集到的药物靶点及前列腺癌相关靶点上传到 Venny 2.1.0 平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>),取两者的交集,初步获得白藜芦醇抗前列腺癌的作用靶点。将交集靶点输入到“STRING”数据库(<https://string-db.org/>)中,organism 项选择“homo sapiens”,最低交互分数“minimum required interaction score”设置为 0.900,将结果以 TSV 格式文件输出,运行 Cytoscape 3.9.1 软件,导入下载的 TSV 文件,运行 Centiscape 2.2 插件进行网络的拓扑分析<sup>[19]</sup>,筛选出 degree 值、紧密中心值(closeness)和介数中心值(betweenness)均大于 3 者平均数的靶点,以此作为白藜芦醇抗前列腺癌的作用靶点。

## 1.4 核心靶点的获取和蛋白质相互作用网络(PPI)的构建

将白藜芦醇治疗前列腺癌的作用靶点输入到“STRING”数据库中,设置条件与上述内容相同,将结果以 TSV 格式文件输出,运行 Cytoscape 3.9.1 软件并导入下载的 TSV 文件,运行 CytoNCA 插件进行网络的拓扑分析<sup>[20]</sup>,筛选出 degree 值排名前 8 位的靶点作为核心靶点,并在软件中根据 degree 值大小调节各节点颜色、大小等步骤绘制 PPI; 蛋白互作网络。

## 1.5 功能富集分析

将作用靶点输入到 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行基因本体论(GO)与京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,种属设为“homo sapiens”,以  $P < 0.05$  作为条件筛选<sup>[21]</sup>,按照  $P$  值排序,选取 GO 功能注释中生物学过程(BP)、细胞学组分(CC)、分子生物学功能(MF)

的各前 10 条条目和 KEGG 通路富集中的前 20 条通路,使用 R studio 中“ggplot2”“openxlsx”软件包对 GO 功能可视化,使用“ggplot2”和“RColorBrewer”软件包对 KEGG 通路可视化。

## 1.6 白藜芦醇治疗前列腺癌“药物-靶点-通路-疾病”网络的构建

将 1.5 项下得到的 20 条 KEGG 通路和白藜芦醇治疗前列腺癌的靶点信息制作成网络文件和类型文件,依次输入到 Cytoscape 3.9.1 软件中,构建白藜芦醇治疗前列腺癌的“药物-靶点-通路-疾病”网络。

## 1.7 分子对接

选择核心靶点与白藜芦醇分子进行分子对接。在 TCMSP 数据库下载白藜芦醇的 mol2 格式文件,运行 Chem3D 22.0.0 软件将白藜芦醇平面结构转为 3D 结构,并使用“minimize energy”功能对结构进行优化,输出为 mol2 格式文件。在 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)下载核心靶蛋白的 PDB 文件,运行 PyMOL 软件对受体蛋白进行去水、去配体操作<sup>[22]</sup>,运行 AutoDockTools 1.5.7 软件对受体蛋白进行加氢等处理,将受体蛋白和配体小分子分别转化为 pdbqt 格式,并寻找活性口袋,后运行命令提示符对受体和配体进行对接以及计算结合能。结合能可用来评估成分小分子与蛋白之间的结合活性,一般结合能小于  $-5.0$  kJ/mol 被认为受体与配体结合效果较好<sup>[23]</sup>。最后运行 PyMOL 软件展示对接结果。

## 1.8 验证核心靶基因在前列腺癌组织中的表达情况

将核心靶基因输入到 UALCAN 数据库(<https://ualcan.path.uab.edu/>),以  $P < 0.05$  认为有统计学意义,验证相应基因在前列腺癌组织中的表达情况。

## 2 结果

### 2.1 白藜芦醇的作用靶点

通过检索、收集与整理,分别从 TCMSP、HERB、DrugBank、ECTM、SuperPred、DGIdb、Swiss TargetPrediction、PharmMapper、BATMAN-TCM 数据库收集到白藜芦醇相关靶点 124、326、26、25、119、38、69、77、62 个,合并并删除重复项后获得白藜芦醇作用靶点共 585 个。

### 2.2 前列腺癌的相关靶点

分别从 DisGeNET、GeneCards、OMIM、TTD、Drugbank、Pharm GKB 数据库筛选得到前列腺癌相

靶点 4662、2212、89、108、15、50 个靶点，合并删除重复项后获得前列腺癌相关靶点共 5331 个。

### 2.3 白藜芦醇抗前列腺癌的作用靶点

将白藜芦醇相关靶点及前列腺癌相关靶点上传到 Venny 2.1.0 平台，得到两者交集靶点共 441 个，见图 1。将 441 个交集靶点上传至 String 数据库，得到交集靶点 PPI 图，见图 2。结果以 TSV 文件保存并使用 Cytoscape 3.9.1 软件打开，使用 Centiscape 2.2 插件进行网络的拓扑分析，筛选出 degree 值、紧密中心值、介数中心值均大于 3 者平均数的靶点共 67 个，作为白藜芦醇抗前列腺癌的作用靶点。

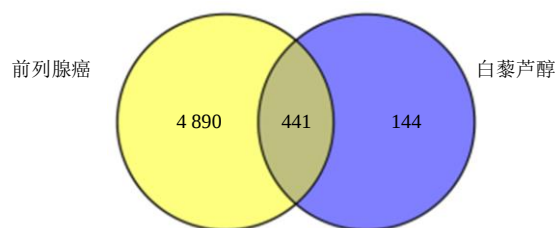


图 1 白藜芦醇与前列腺癌交集靶点维恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection targets of resveratrol and prostate cancer

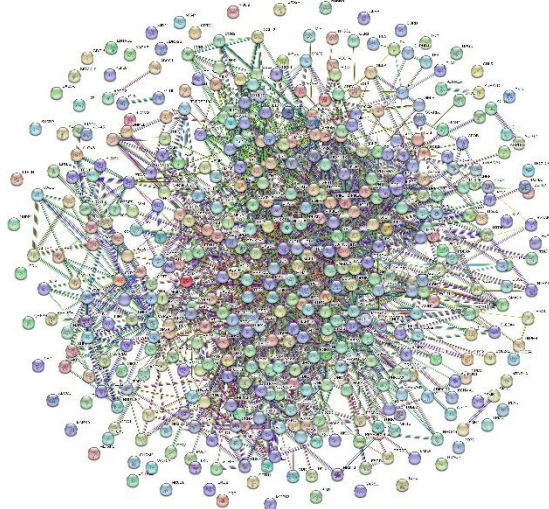


图 2 交集靶点 PPI 图

Fig. 2 PPI diagram of intersection targets

### 2.4 核心靶点的 PPI 网络

将得到的 67 个白藜芦醇治疗前列腺癌的作用靶点输入到 String 数据库后，结果显示该网络包含了 67 个节点、446 条边，平均节点 degree 值为 13.3，且  $P < 1.0 \times 10^{-16}$ ，表明 PPI 网络具有显著的统计学意义，进一步说明这 67 个靶点很可能在白藜芦醇治疗前列腺癌的作用机制中发挥着重要作用。使用 Cytoscape 3.9.1 软件中根据各节点 degree 值大小调

节各节点颜色、大小等步骤绘制作用靶点的 PPI 图，见图 3。将得到的结果以 TSV 格式文件输出，并以 Cytoscape 3.9.1 软件打开，运行 CytoNCA 插件进行拓扑分析，筛选出 degree 值排名前 8 位的靶点为肿瘤抑制因子 p53 (TP53)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、雌激素受体 1 (ESR1)、转录因子 Jun (JUN)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src (SRC)、连环蛋白  $\beta$ 1 (CTNNB1)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)，各靶点的 degree 值见表 1。

### 2.5 功能富集分析

通过 DAVID 数据库对 67 个白藜芦醇抗前列腺癌的作用靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析，见图 4、5。GO 富集分析结果显示，BP 有 358 条，其中主

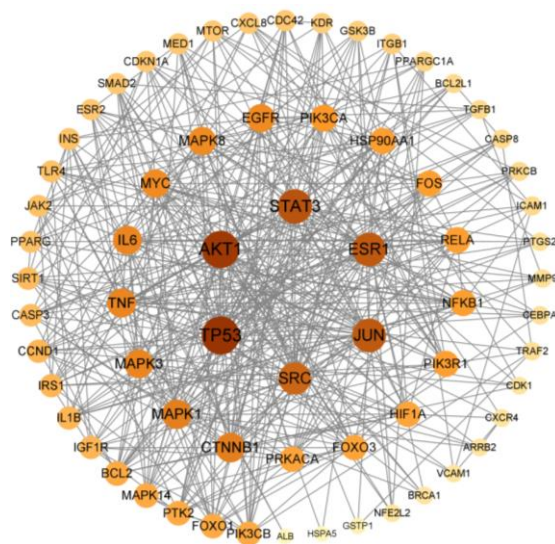


图 3 白藜芦醇抗前列腺癌作用靶点 PPI 图

Fig. 3 PPI diagram of resveratrol anti-prostate cancer targets

表 1 核心靶点及其度值

Table 1 Core targets and degree values

| 排名 | 靶点     | degree 值 |
|----|--------|----------|
| 1  | TP53   | 34.0     |
| 2  | Akt1   | 33.0     |
| 3  | STAT3  | 29.0     |
| 4  | ESR1   | 28.0     |
| 5  | JUN    | 28.0     |
| 6  | SRC    | 26.0     |
| 7  | CTNNB1 | 22.0     |
| 8  | MAPK1  | 22.0     |

要包括基因表达的正调控 (positive regulation of gene expression) 和凋亡过程的负调控 (negative regulation of apoptotic process) 等; CC 有 67 条, 主要包括大分子复合物 (macromolecular complex)、细胞质 (cytoplasm) 等; MF 有 99 条, 主要包括酶结合 (enzyme binding) 和泛素蛋白连接酶结合 (ubiquitin protein ligase binding) 等。KEGG 富集分析结果显示, 共富集到 174 条通路, 其信号通路主

要包括糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、催乳素 (prolactin) 信号通路等, 其中  $P$  值最小的信号通路为 AGE-RAGE 信号通路, 富集靶点最多的信号通路为 PI3K/Akt 信号通路, 表明两者很可能为白藜芦醇治疗前列腺癌的关键信号通路, 各靶点在 AGE-RAGE 信号通路中的位置见图 6。

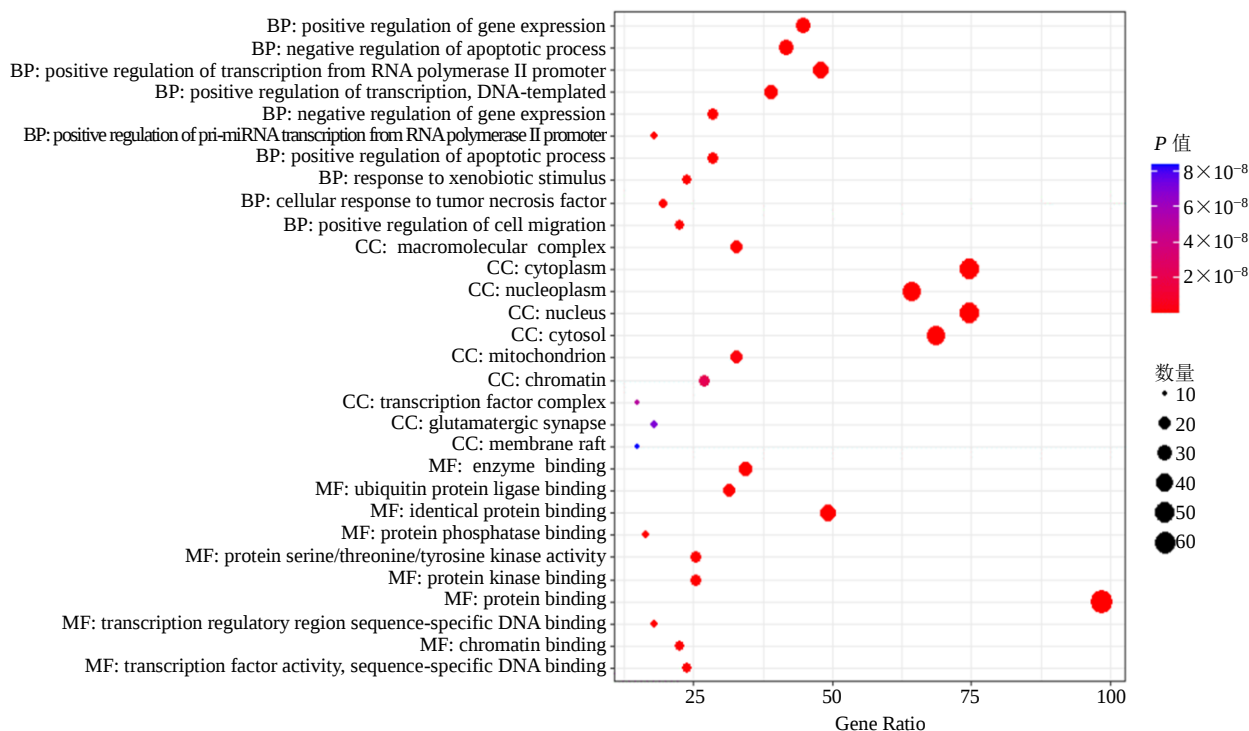


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

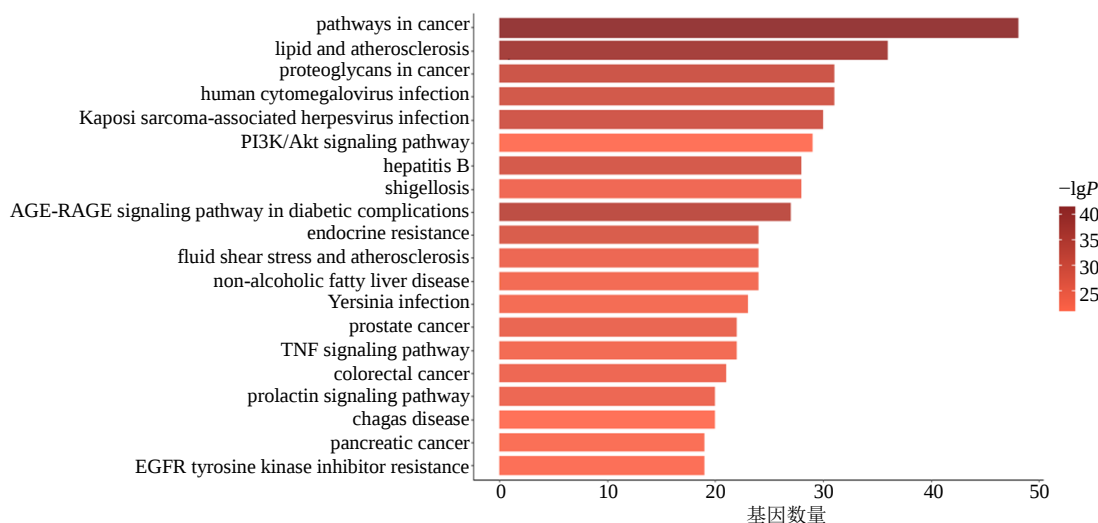


图 5 KEGG 富集分析

Fig. 5 KEGG enrichment analysis

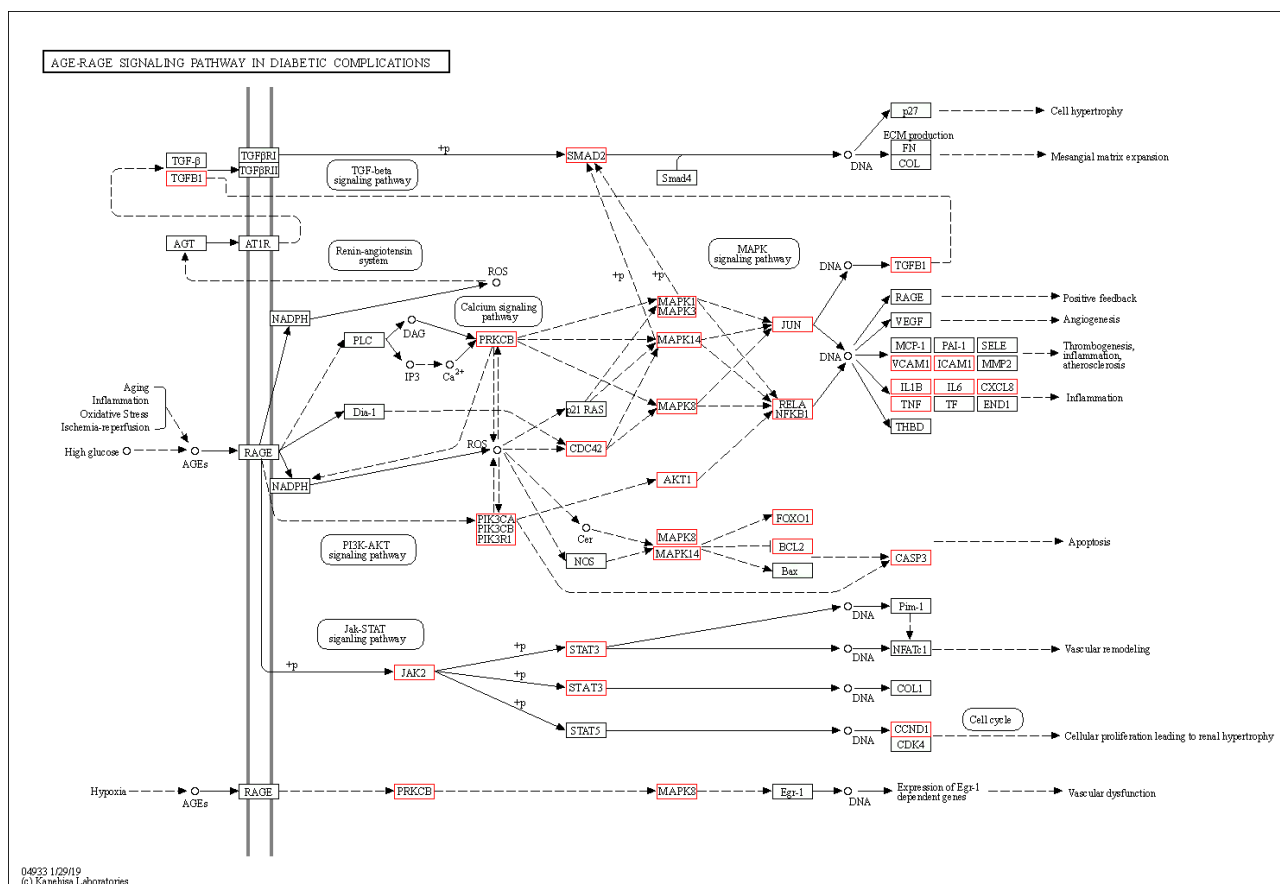


图 6 白藜芦醇抗前列腺癌作用靶点在 AGE-RAGE 信号通路中的位置

Fig. 6 Location of resveratrol anti-prostate cancer targets in AGE-RAGE signaling pathway

## 2.6 白藜芦醇治疗前列腺癌的“药物-靶点-通路-疾病”网络

白藜芦醇治疗前列腺癌的“药物-靶点-通路-疾病”网络见图 7，共包括 89 个节点和 660 条边，提示白藜芦醇通过多靶点作用于多条通路来参与治疗前列腺癌的过程。

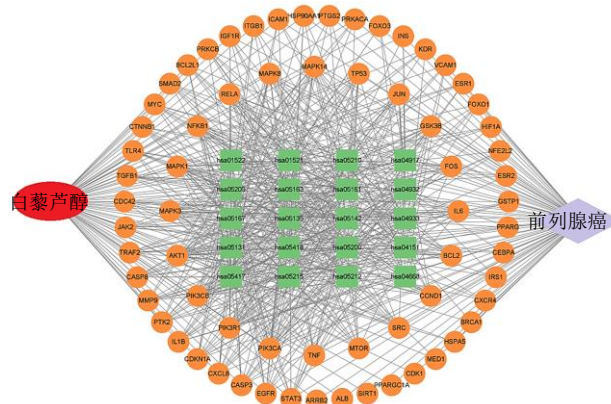


图 7 “药物-靶点-通路-疾病”网络图

Fig. 7 Network diagram of “drug-target-pathway-disease”

## 2.7 分子对接

分子对接结果见图 8、表 2，结果显示白藜芦醇与核心靶点 TP53、Akt1、STAT3、ESR1、JUN、SRC、CTNNB1、MAPK1 之间均具有良好的结合性，所有对接结合能均  $< -5$  kJ/mol，且都有氢键形成，其中对接结合能最小的为 TP53，与 ARG-80 残基形成氢键。分子对接结果进一步表明核心靶点在白藜芦醇抗前列腺癌过程中可能发挥着重要作用。

## 2.8 验证核心靶基因在前列腺癌组织中的表达

结果表明，TP53 和 Akt1 在前列腺癌组织中高表达，STAT3、ESR1、CTNNB1、MAPK1 在前列腺癌组织中则低表达，见图 9，说明通过网络药理学筛选预测的靶基因可能与前列腺癌的发生发展密切相关。

## 3 讨论

本研究初步筛选出 441 个白藜芦醇作用于前列腺癌的靶点，为得到更有意义的作用靶点，本研究通过 String 数据库和 Cytoscape 3.9.1 软件的 Centiscape 2.2 插件进行进一步的分析，最终得到 67

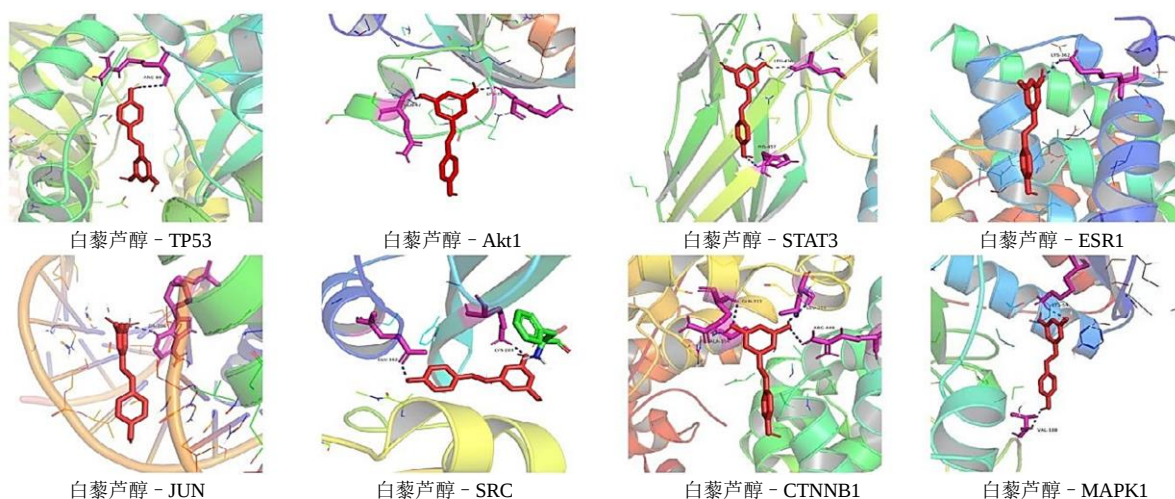


图 8 白藜芦醇与各核心靶点的分子对接图

Fig. 8 Molecular docking diagram of resveratrol with core targets

表 2 白藜芦醇与各核心靶点的对接数据

Table 2 Docking data of resveratrol with core targets

| 靶点     | PDB ID | 结合能/(kJ mol <sup>-1</sup> ) | 氢键相互作用                              |
|--------|--------|-----------------------------|-------------------------------------|
| TP53   | 7BWN   | -6.8                        | ARG-80                              |
| MAPK1  | 1PME   | -6.5                        | LYS-54、VAL-188                      |
| JUN    | 1JNM   | -6.2                        | DA-306                              |
| CTNNB1 | 1G3J   | -6.2                        | GLN-322、LEU-316、<br>ALA-356、ARG-449 |
| STAT3  | 6NJS   | -6.1                        | LEU-436、HIS-457                     |
| ESR1   | 2BJ4   | -6.0                        | LYS-362                             |
| SRC    | 1A07   | -5.9                        | GLU-162、LYS-203                     |
| Akt1   | 1H10   | -5.4                        | GLN-47、LYS-39                       |

个作用靶点，并以此作为白藜芦醇治疗前列腺癌的靶点来进行下一步的研究。在得到的靶点 PPI 网络中通过网络拓扑学分析得到了 8 个核心靶点，分别为 TP53、Akt1、STAT3、ESR1、JUN、SRC、CTNNB1、MAPK1，分子对接的结果显示这些核心靶点与白藜芦醇均具有良好的结合性，其中 TP53 靶点不仅 degree 值最高，且与白藜芦醇的对接结合能最小，说明其可能在白藜芦醇治疗前列腺癌的作用机制中有着举足轻重的作用。TP53 是一种重要的肿瘤抑制因子，其可以促进细胞周期停滞和细胞凋亡，同时参与 DNA 的修复，另外其还可通过转录非依赖性机制发挥抗肿瘤细胞增殖的作用<sup>[24]</sup>。对于 TP53 突

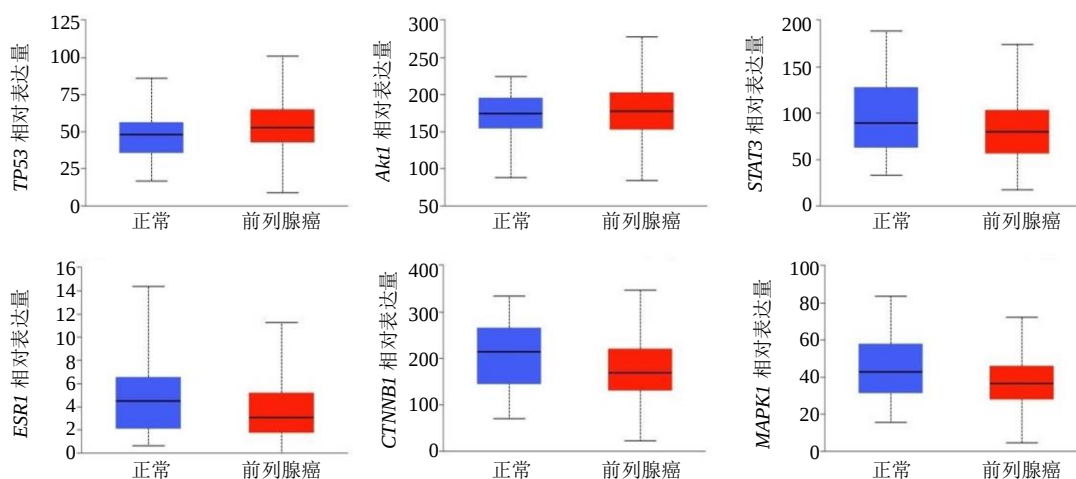


图 9 核心靶基因在前列腺癌中的表达情况

Fig. 9 Expression of core target genes in prostate cancer

变的前列腺癌患者，其影像学无进展生存期 (rPFS) 减低，更易进展为去势抵抗性前列腺癌<sup>[25]</sup>，且对恩

杂鲁胺的用药敏感性降低<sup>[26]</sup>，说明其可能在白藜芦醇治疗前列腺癌的作用机制中发挥着重要作用。

Akt1 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,作为 PI3K/Akt 信号通路中重要调控因子之一,参与了多种生物学过程,包括细胞生长、转移和代谢等<sup>[27]</sup>,研究发现敲除 Akt1/2 能有效抑制前列腺癌细胞的转移<sup>[28]</sup>。STAT3 通常被认为是一种致癌基因,其异常激活可导致细胞生长因子和抗凋亡分子持续转录,这些分子在维持肿瘤细胞生长和存活中起着重要作用<sup>[29]</sup>。在前列腺癌组织中,STAT3 信号转导可增加肿瘤细胞的糖酵解和增殖,并抑制肿瘤细胞的凋亡<sup>[30]</sup>。ERS1 在生殖系统、骨骼、心血管系统中起着重要的作用,目前认为 ESR1 主要与乳腺癌的发展密切相关,但也有研究认为其在前列腺癌进展中起一定作用<sup>[31]</sup>。JUN 可通过组成激活蛋白-1 (AP-1) 在多种肿瘤组织中发挥着细胞凋亡、增殖、迁移、侵袭和血管生成的生物学作用<sup>[32]</sup>。研究表明, SRC 可与雄激素受体 (AR) 相互激活来促进前列腺癌细胞的增殖,也可通过加速细胞周期的 G<sub>3</sub> 期来促进 AR 阴性的前列腺癌细胞的增殖<sup>[33]</sup>。CTNNB1 是 Wnt 信号通路的核心组成部分,研究发现 CTNNB1 的组成型激活更易使小鼠罹患前列腺癌,且 PI3K/Akt 信号通路与 Wnt 信号通路可协同促进前列腺癌的进展与去势抵抗性前列腺癌的转移<sup>[34]</sup>。MAPK1 参与了丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 (MAPK/ERK) 信号通路的组成,起着调节细胞生长与分化的作用。在临床上接受雄激素剥夺治疗的去势抵抗性前列腺癌患者中,AR 信号通路逐渐失去其主导地位,并被 MAPK/ERK 等信号通路所取代,以促进前列腺癌的进展<sup>[35]</sup>。

通过对作用靶点进行 GO 富集分析,可以推测白藜芦醇可能通过参与相关基因表达的调控以及抑制细胞凋亡过程的负调控等 BP 来抑制前列腺癌细胞的增殖,这为进一步理解其潜在作用机制提供了一定线索。KEGG 富集分析结果显示,白藜芦醇可能通过 AGE-RAGE、PI3K/Akt、催乳素等信号通路来发挥治疗前列腺癌的作用,其中 AGE-RAGE 信号通路 P 值最小,表明其可能与白藜芦醇抗前列腺癌作用机制的关系最为密切。AGE-RAGE 信号通路涉及多种生理和病理过程,主要与糖尿病及炎症相关,目前也认为 AGE-RAGE 信号通路与癌症相关。AGE 可介导肿瘤细胞与其微环境成分发生串扰,诱发细胞缺氧、线粒体功能障碍以及内质网应激等反应,表明其是癌症多发展方向的重要驱动因素<sup>[36]</sup>。也有研究报道 AGE 可激活 PI3K/Akt 信号通路,而

阻断 PI3K/Akt 信号通路会减弱 AGE 诱导的细胞增殖,这表明 AGE-RAGE 信号通路可与 PI3K/Akt 信号通路相互作用来促进前列腺癌细胞增殖<sup>[37]</sup>。在癌症进展的过程中,RAGE 的表达水平会成倍上升,AGE 与 RAGE 的结合增强了机体的氧化应激反应和炎症反应,从而协同促进肿瘤的发生。此外,AGE-RAGE 信号可通过负反馈调节细胞凋亡和正反馈调节细胞自噬等促存活机制来增强肿瘤细胞的生存能力<sup>[38]</sup>。虽然目前已有部分研究表明 AGE-RAGE 信号通路与前列腺癌的进展存在联系,但其具体的分子机制仍有待进一步探索。PI3K/Akt 信号通路富集的作用靶点最多,包括核心靶点 TP53、Akt1、MAPK1,表明其可能为白藜芦醇治疗前列腺癌的关键通路之一。目前研究显示,PI3K/Akt 信号通路的异常激活在多种肿瘤的发生发展中都具有重要作用,其中包括前列腺癌。在针对转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 活检组织的全外显子组和转录组测序发现,与局限性前列腺癌相比,mCRPC 组织中 PI3K/Akt 信号转导通路相关基因的突变发生率更高。研究已发现有多种天然活性化合物包括姜黄素、棕榈酸、芹菜素等可通过抑制 PI3K/Akt 通路来抑制前列腺癌细胞增殖和转移<sup>[39-41]</sup>,PI3K/Akt 通路相关抑制剂如 Capivasertib 已进入临床试验且在治疗前列腺癌方面取得了不错成绩<sup>[42]</sup>。催乳素信号通路是一个复杂的生物信息传导系统,核心组成包括催乳素受体以及与下游信号分子,用于调控哺乳动物的多个生理学过程。目前发现催乳素信号通路在多种激素依赖性癌症中上调,包括前列腺癌<sup>[43]</sup>,表明催乳素信号通路与前列腺癌的发生发展存在一定的关联。

综上所述,本研究通过网络药理学探究了白藜芦醇治疗前列腺癌的靶点及通路,发现白藜芦醇可通过多靶点、多途径来治疗前列腺,并通过计算机模拟分子对接证明了核心靶点与白藜芦醇分子之间具有较好的结合性,为白藜芦醇治疗前列腺癌提供了新的理论基础。

**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] Belkahla S, Nahvi I, Biswas S, *et al.* Advances and

- development of prostate cancer, treatment, and strategies: A systemic review [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 991330.
- [3] Kong F M, Wang C R, Zhang J, *et al.* Chinese herbal medicines for prostate cancer therapy: From experimental research to clinical practice [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(4): 485-495.
- [4] Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, *et al.* Prostate cancer review: Genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches [J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5730.
- [5] Sathianathan N J, Koschel S, Thangasamy I A, *et al.* Indirect comparisons of efficacy between combination approaches in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network Meta-analysis [J]. *Eur Urol*, 2020, 77(3): 365-372.
- [6] Wan L L, Liu Y F, Liu R J, *et al.* GAD1 contributes to the progression and drug resistance in castration resistant prostate cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 255.
- [7] 许康, 白丽. 中药及中药提取物抗肿瘤研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 54-59.
- [8] Gao P, Ren G H. Identification of potential target genes of non-small cell lung cancer in response to resveratrol treatment by bioinformatics analysis [J]. *Aging*, 2021, 13(19): 23245-23261.
- [9] 王真, 陈立伟. 白藜芦醇抗肿瘤药理作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(2): 445-452.
- [10] 张文静, 徐浩群, 李冲, 等. 白藜芦醇对脑缺血损伤的保护作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(22): 7564-7576.
- [11] Li W P, Li C M, Ma L J, *et al.* Resveratrol inhibits viability and induces apoptosis in the small-cell lung cancer H446 cell line via the PI3K/Akt/c-Myc pathway [J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(5): 1821-1830.
- [12] Zhong Z X, Guo X, Zheng Y M. Network pharmacology-based and molecular docking analysis of resveratrol's pharmacological effects on type I endometrial cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2022, 22(10): 1933-1944.
- [13] Behroozaghdam M, Dehghani M, Zabolian A, *et al.* Resveratrol in breast cancer treatment: From cellular effects to molecular mechanisms of action [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(11): 539.
- [14] Rojo D, Madrid A, Mart í n S S, *et al.* Resveratrol decreases the invasion potential of gastric cancer cells [J]. *Molecules*. 2022, 27(10): 3047.
- [15] 李家萱, 陈美霓, 郭巍. 白藜芦醇促进人前列腺癌 PC-3 细胞凋亡机制的研究 [J]. 中国临床新医学, 2022, 15(2): 124-128.
- [16] Li J P, Wang Z M, Li H C, *et al.* Resveratrol inhibits TRAF6/PTCH/SMO signal and regulates prostate cancer progression [J]. *Cytotechnology*, 2022, 74(5): 549-558.
- [17] 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.
- [18] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [19] 刘盈盈, 高雅琪, 豆改杰, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探究冬虫夏草干预慢性阻塞性肺疾病作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(6): 1398-1408.
- [20] Jin J Y, Chen B, Zhan X Y, *et al.* Network pharmacology and molecular docking study on the mechanism of colorectal cancer treatment using Xiao-Chai-Hu-Tang [J]. *PLoS One*, 2021, 16(6): e0252508.
- [21] Niu C F, Zhang P Y, Zhang L J, *et al.* Molecular targets and mechanisms of Guanxinling tablet in treating atherosclerosis: Network pharmacology and molecular docking analysis [J]. *Medicine*, 2023, 102(39): e35106.
- [22] Li H, Shi W, Shen T M, *et al.* Network pharmacology-based strategy for predicting therapy targets of *Ecliptae Herba* on breast cancer [J]. *Medicine*, 2023, 102(41): e35384.
- [23] Chen Z Q, Lin T, Liao X Z, *et al.* Network pharmacology based research into the effect and mechanism of Yinchenhao Decoction against cholangiocarcinoma [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 13.
- [24] Hassin O, Oren M. Drugging p53 in cancer: One protein, many targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(2): 127-144.
- [25] Deek M P, Van der Eecken K, Phillips R, *et al.* The mutational landscape of metastatic castration-sensitive prostate cancer: The spectrum theory revisited [J]. *Eur Urol*, 2021, 80(5): 632-640.
- [26] Quan Y J, Zhang X D, Wang M D, *et al.* Histone lysine methylation patterns in prostate cancer microenvironment infiltration: Integrated bioinformatic analysis and histological validation [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 981226.
- [27] Yu L, Wei J, Liu P D. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 69-94.
- [28] Su B, Zhang L J, Zhuang W F, *et al.* Knockout of Akt1/2 suppresses the metastasis of human prostate cancer cells CWR22rv1 *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(3): 1546-1553.
- [29] Tolomeo M, Cascio A. The multifaced role of STAT3 in cancer and its implication for anticancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 603.
- [30] Sadrkhanloo M, Paskeh M D A, Hashemi M, *et al.* STAT3 signaling in prostate cancer progression and therapy resistance: An oncogenic pathway with diverse functions

- [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114168.
- [31] Olczak M, Orzechowska M J, Bednarek A K, *et al*. The transcriptomic profiles of ESR1 and MMP3 stratify the risk of biochemical recurrence in primary prostate cancer beyond clinical features [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8399.
- [32] Yu P, Wei H, Li K X, *et al*. The traditional chinese medicine monomer aianthone improves the therapeutic efficacy of anti-PD-L1 in melanoma cells by targeting c-Jun [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 346.
- [33] Gao L, Han B, Dong X S. The androgen receptor and its crosstalk with the Src kinase during castrate-resistant prostate cancer progression [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 905398.
- [34] Shorning B Y, Dass M S, Smalley M J, *et al*. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: At the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4507.
- [35] Li Y, Zhu S M, Chen Y T, *et al*. Post-transcriptional modification of m<sup>6</sup>A methylase METTL3 regulates ERK-induced androgen-deprived treatment resistance prostate cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(4): 289.
- [36] Muthyalaiyah Y S, Jonnalagadda B, John C M, *et al*. Impact of advanced glycation end products (AGEs) and its receptor (RAGE) on cancer metabolic signaling pathways and its progression [J]. *Glycoconj J*, 2021, 38(6): 717-734.
- [37] Bao J M, He M Y, Liu Y W, *et al*. AGE/RAGE/Akt pathway contributes to prostate cancer cell proliferation by promoting Rb phosphorylation and degradation [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(5): 1741-1750.
- [38] Waghela B N, Vaidya F U, Ranjan K, *et al*. AGE-RAGE synergy influences programmed cell death signaling to promote cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 585-598.
- [39] Abd Wahab N A, Lajis N H, Abas F, *et al*. Mechanism of anti-cancer activity of curcumin on androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 679.
- [40] Zhu S, Jiao W H, Xu Y L, *et al*. Palmitic acid inhibits prostate cancer cell proliferation and metastasis by suppressing the PI3K/Akt pathway [J]. *Life Sci*, 2021, 286: 120046.
- [41] Imran M, Aslam Gondal T, Atif M, *et al*. Apigenin as an anticancer agent [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 1812-1828.
- [42] Shore N, Mellado B, Shah S, *et al*. A phase I study of capivasertib in combination with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2023, 21(2): 278-285.
- [43] Standing D, Dandawate P, Anant S. Prolactin receptor signaling: A novel target for cancer treatment - Exploring anti-PRLR signaling strategies [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 13: 1112987.

[责任编辑 高源]