

基于网络药理学与分子对接探讨广藿香抗肝癌作用机制

曹扶胜¹, 刘经健², 杨洋³, 温若君³, 任芳玲², 陈琴华^{3*}

1. 十堰市中西医结合医院, 湖北 十堰 442000

2. 湖北医药学院附属国药东风总医院, 湖北 十堰 442008

3. 深圳市宝安纯中医治疗医院, 广东 深圳 518101

摘要: **目的** 基于网络药理学与分子对接技术探讨广藿香抗肝癌的作用靶点及信号通路, 阐明其可能的作用机制。 **方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库检索广藿香的化学成分、作用靶点, 运用 Uniprot 数据库对靶点名称进行规范, 利用 GeneCards 数据库及 OMIM 数据库收集肝癌作用靶点, 使用 Venny 2.1 网站将广藿香作用靶点与肝癌靶点取交集, 通过 STRING 平台构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络图, 采用 DAVID 网站进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。通过 Cytoscape 3.8.2 软件用于构建“药物-活性成分-靶点-疾病”网络, 筛选出核心靶点, 并将活性成分与排名前 5 位的核心靶点进行分子对接。 **结果** 筛选出 10 个广藿香主要活性成分及 165 个活性成分作用靶点, 123 个交集靶点。核心靶点为蛋白激酶 B (Akt)、肿瘤蛋白 P53 (TP53)、白细胞介素-6 (IL-6)、转录因子 AP-1 (JUN)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (CASP3)。GO 分析表明广藿香对肝癌的治疗作用主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、转录的正调控和 DNA 模板化等 283 条生物过程, 蛋白质结合、相同蛋白质结合和 RNA 聚合酶 II 核心启动子近端区序列特异性 DNA 结合等 57 个分子功能, 核和胞质溶胶等 26 个细胞组分; KEGG 富集分析得到 95 条信号通路, 主要包括癌症通路、乙型肝炎、人类 T 淋巴细胞病毒 I (HTLV-I) 感染、肿瘤蛋白、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt 等信号通路。分子对接结果显示, 广藿香有效成分能够与核心靶点有效结合。 **结论** 广藿香可通过作用于 Akt1、TP53、IL-6、JUN、CASP3 等靶点, 调控乙型肝炎、HTLV-I 感染、PI3K/Akt 等信号通路发挥肝癌治疗作用。

关键词: 广藿香; 肝癌; 网络药理学; 分子对接; 蛋白激酶 B; 肿瘤蛋白 P53; 白细胞介素-6; 荜花素; 尼泊尔鸢尾苷黄酮; 菲酮; 广藿香酮

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2024)07-1739-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.009

Mechanism of *Pogostemonis Herba* in treatment of liver cancer based on network pharmacology and molecular docking

CAO Fusheng¹, LIU Jingjian², YANG Yang³, WEN Ruojun³, REN Fangling², CHEN Qinhu³

1. Shiyan Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Shiyan 442000, China

2. Sinopharm Dongfeng General Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

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

Abstract: Objective To analysis the targets, signal pathways and possible mechanisms of action of *Pogostemonis Herba* in treatment of liver cancer based on the method of network pharmacology and molecular docking. **Methods** The TCMSP database was used to screen the chemical components and targets of *Pogostemonis Herba*, the Uniprot database was used to query the corresponding genes of the target, the Genecards database and the online human Mendelian Inheritance (OMIM) database were used to collect the targets of liver cancer. Venny 2.1 was used to intersect the target of *Pogostemonis Herba* and the target of liver cancer, and build a protein interaction (PPI) network through the STRING platform. DAVID was used for GO enrichment analysis and KEGG analysis. Visual analysis was performed by Cytoscape 3.8.2 software. Cytoscape 3.8.2 software was used to construct the “drug-active ingredient-target-disease” network, screen out the core targets, and docked the active ingredients with the top five core targets. **Results** 10 Compounds and 165 corresponding targets were screened from *Pogostemonis Herba* medicinal materials. 123 Key targets were obtained

收稿日期: 2024-03-11

基金项目: 湖北省中医药管理局 2023—2024 年度中医药科研项目 (ZY2023M037); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目 (SZZYSM202106004); 深圳市宝安区医疗卫生基础研究项目 (2021JD166); 国药东风总医院青年人才项目 (2023Q01, 2023Q02)

作者简介: 曹扶胜, 副主任医师, 研究方向为中医药治疗肝脏疾病。E-mail: 534654707@qq.com

*通信作者: 陈琴华, 主任药师, 博士生导师, 研究方向为药物分析。E-mail: cqh77@163.com

by intersecting the regulatory targets of the main active components of *Pogostemonis Herba* and the targets of liver cancer. Akt, TP53, IL-6, JUN, and CASP3 were key targets. The GO analysis showed that the therapeutic effect of *Pogostemonis Herba* on liver cancer mainly involves 283 biological processes such as positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter and positive regulation of transcription, DNA-templated, 57 molecular functions such as protein binding, identical protein binding, and RNA polymerase II core promoter proximal region sequence-specific DNA binding, as well as 26 cellular components such as nucleus and cytosol; Through KEGG enrichment analysis, 95 signaling pathways were identified, mainly including pathways in cancer, hepatitis B, HTLV-I infection, tumor proteins, PI3K/Akt, and other signaling pathways. The effective components of *Pogostemonis Herba* can effectively combine with core targets. **Conclusion** *Pogostemonis Herba* can play an anti-hepatoma role by acting on targets such as Akt1, TP53, IL-6 and regulating hepatitis B, HTLV-I infection, PI3K/Akt and other signal pathways.

Key words: *Pogostemonis Herba*; liver cancer; network pharmacology; molecular docking; Akt; TP53; IL-6; genkwanin; iris isoflavone; phenanthrene ketone; patchoulone

肝细胞癌是最常见的恶性肿瘤之一，死亡率在全球排名第 3 位，每年约 60 万人死于肝癌^[1]。由于肝癌具有发病隐匿、发展迅速和预后较差等特点，70% 患者确诊后即处于中晚期，无法进行手术治疗；而传统化疗药物具有耐药和不良反应等局限性，安全有效的肝癌治疗方法亟待开发^[2]。中医药在恶性肿瘤治疗方面已有上千年的历史。传统医学认为肝癌是以脏腑气血亏虚为本，气、血、湿、热、瘀、毒互结为标，蕴结于肝，渐成症积，肝失疏泄为基本病机，以右胁肿痛、消瘦、食欲不振、乏力、黄疸或昏迷等为主要表现的一种恶性疾病，中医药则可通过整体性和系统性的手段来防治肝癌，其作用具有多成分、多靶点、多通路的特点^[3-4]。研究表明，广藿香中多种活性成分能够作用于肝脏，从而发挥抗炎、抗肿瘤的功效^[5-7]。目前，有关广藿香治疗肝癌的相关研究主要以临床试验为主，关于其作用机制方面的研究相对不足。因此，本研究通过网络药理学对广藿香治疗肝癌的有效成分及作用靶点进行预测和分析，探讨广藿香治疗肝癌的可能作用机制，为其临床应用提供理论支持。

1 方法

1.1 广藿香活性成分筛选及靶点获取

利用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://ibts.hk-bu.edu.hk/LSP/tcmsp.php>) 结合文献检索筛选广藿香的活性成分。在 TCMSP 数据库中以“广藿香”作为关键词，将筛选条件设置为口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、成药相似性 (DL) ≥ 0.18 ，进行广藿香的活性成分检索，同时满足 2 个筛选条件的成分则为活性成分。利用 TCMSP 数据库查询每个活性成分所对应的靶点，并通过 UniProt 蛋白质数据库 (UniProt, <http://www.uniprot.org/up-loadlists/>) 将活性成分靶点规范为标

准基因名称。

1.2 肝癌靶点的获取

以“肝癌”为关键词，在人类基因数据库 (GeneCards, <http://www.genecards.org/>)、在线《人类孟德尔遗传》数据库 (OMIM, <http://omim.org/>) 收集肝癌相关靶点，利用 Uniprot 数据库规范基因名称。

1.3 “活性成分 - 共同作用靶点”网络的构建

将广藿香的活性成分靶点与肝癌靶点通过 Draw Venn Diagram 网站 (Draw Venn Diagram, <http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 取交集，得到共同作用靶点。将广藿香的活性成分和共同作用靶点导入 Cytoscape 3.8.2 软件，构建广藿香的活性成分 - 共同作用靶点网络图，网络中节点为活性成分、靶点，边为两者之间的相互作用。

1.4 蛋白质相互作用 (PPI) 构建

利用 STRING 数据库 (STRING, <https://string-db.org/>) 分析 123 个共同作用靶点，物种设为“Homo sapiens”，获取蛋白质相互作用关系及 PPI 网络，并进行网络节点分析，取排名前 10 位的靶点为核心靶点。

1.5 基因富集分析

利用生物学信息注释数据库 (DAVID, <https://david.ncifcrf.gov>) 对 123 个共同作用靶点进行基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析，选择 $P < 0.01$ 的通路，绘制靶点 - 信号通路图，分析广藿香可能作用于肝癌的信号通路。

1.6 分子对接

将活性成分与前 5 位的靶点利用 AutoDock Vina 软件进行分子对接。利用 PubChem 数据库 (Pubchem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 获得主要活性成分的 2D 结构，利用 RCSB PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 获得受体蛋白的 3D 结构。利

用 AutoDock vina 软件准备分子对接所需配体及蛋白,并对目标蛋白的晶体结构进行除水分子、加氢、修饰氨基酸等预处理,使之满足配体结构的低能量构象,最后将活性成分与核心靶点进行分子对接。以结合能大小判断其结合活性的指标:若结合能 ≤ -5.0 kcal/mol (1 cal=4.2 J),表明成分与靶点结合较好;若结合能 ≤ -7.0 kcal/mol,表明成分与靶点具有强烈的结合活性。

2 结果

2.1 广藿香活性成分及靶点收集

根据筛选条件 $OB \geq 30\%$, $DL \geq 0.18$,剔除 2 个无靶点成分,筛出 9 个主要活性成分,包括茺花素、藿香黄酮醇、槲皮素等;结合文献调研结果^[8-10],纳入广藿香酮为广藿香的主要活性成分,因此共收集

包括广藿香酮在内的 10 个种活性成分,活性成分的基本信息见表 1。

通过 TCMSP 数据库查找主要活性成分对应的靶点蛋白,共收集 233 个活性成分靶点,去除重复值,最终获得 165 个作用靶点。

2.2 肝癌的靶点收集及潜在靶点预测

根据 GeneCards 及 OMIM 数据库检索得到肝癌相关靶点基因 2 438 个。利用韦恩图 R 软件包获得广藿香活性成分调控的靶点基因与肝癌的靶点基因交集,共 123 个共同靶点基因,如图 1 所示。

2.3 “药物-活性成分-靶点-疾病”网络

采用 Cytoscape 3.8.2 软件建立“药物-活性成分-靶点-疾病”网络图。如图 2 所示,广藿香的活性成分可能通过作用于 123 个肝癌靶点发挥肝癌

表 1 广藿香部分活性成分及其 OB 和 DL 值

MOL ID	成分名称	OB/%	DL
MOL002879	邻苯二甲酸二异辛酯	43.593 325 47	0.392 47
MOL005573	茺花素	37.130 431 82	0.236 96
MOL005911	5-羟基-7,4'-二甲氧基黄酮	51.540 662 90	0.265 62
MOL005916	尼泊尔鸢尾异黄酮	37.779 830 05	0.301 18
MOL005918	菲酮	38.699 914 01	0.332 39
MOL005921	槲皮素-7-葡萄糖苷	49.574 689 18	0.271 27
MOL005922	五加甙 B	43.353 084 28	0.766 89
MOL005923	3,23-二羟基-12-齐墩果烯-28-酸	30.855 316 10	0.859 41
MOL000098	槲皮素	46.433 348 12	0.275 25
MOL005913	广藿香酮		

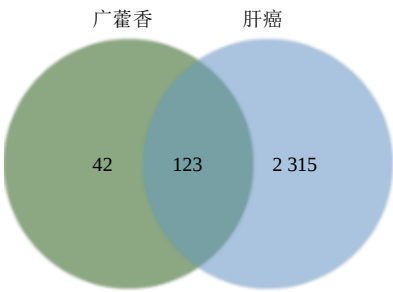


图 1 广藿香与肝癌靶点的韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of Pogostemonis Herba and liver cancer targets

防治作用,且每化合物均可作用于多个靶点,这提示广藿香对肝癌防治作用具有多成分、多靶点的特点。因广藿香酮在 TCMSP 数据库中的作用靶点不包含于共同作用靶点中,因此图中不予展示。

2.4 广藿香 PPI 网络和频次分布图

如图 3 所示,节点表示靶点蛋白,蛋白与蛋白

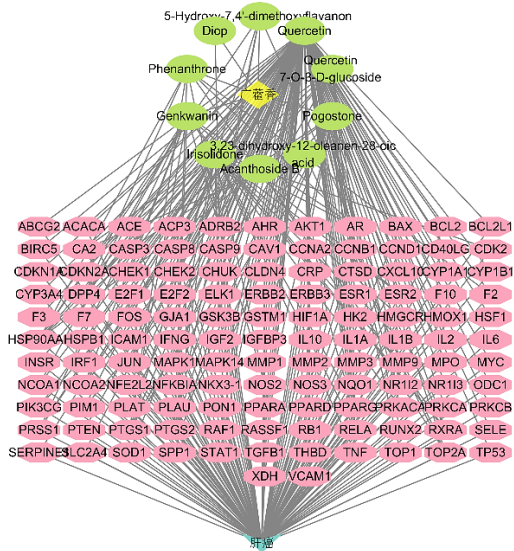


图 2 “药物-活性成分-靶点-疾病”网络图

Fig. 2 “Drug-active ingredient-target-disease” network diagram

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。其中包含 123 个节点，2 126 条边，靶蛋白平均节点度值为 34.6，超过平均度值的靶蛋白有 51 个，对排名前 20 的靶点蛋白进行统计并绘制条形图（图 4），取排名前 10 的靶点为核心靶点。

2.5 GO 富集分析和 KEGG 信号通路富集分析

如图 5 所示，筛选生物过程（BP）、分子功能（MF）、细胞组分（CC）富集基因数目前 10 的生物过程，结果显示广藿香抗肝癌主要涉及 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、转录的正调控、DNA

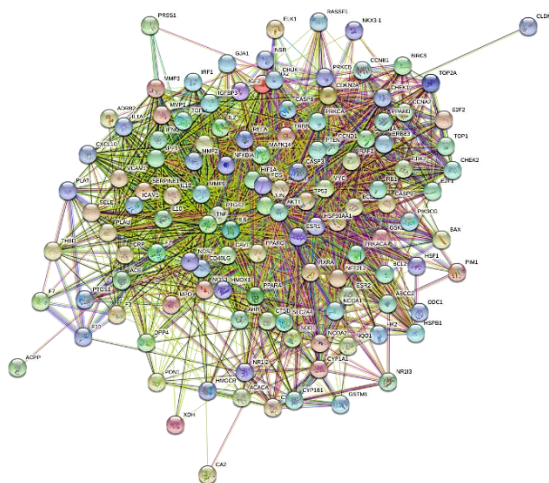


图 3 广藿香与肝癌共同靶点的 PPI 图

Fig. 3 PPI diagram of common targets between *Pogostemonis Herba* and liver cancer

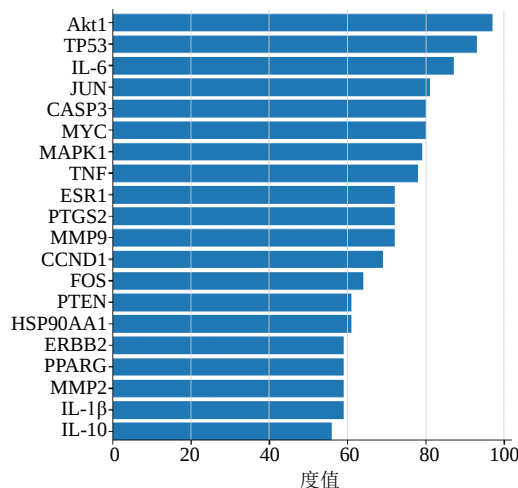


图 4 广藿香与肝癌共同核心靶点频次分布图

Fig. 4 Frequency distribution of common core targets of *Pogostemonis Herba* and liver cancer

模板化、基因表达的正调控和凋亡过程等 BP；蛋白质结合、相同蛋白质结合、RNA 聚合酶 II 核心启动子近端区序列特异性 DNA 结合和酶结合等 MF；核、胞质溶胶、核质、细胞质和质膜等 CC。

如图 6 所示，将 95 条信号通路根据 *P* 值大小和富集基因数目筛选出前 10 条，主要包括癌症通路、乙型肝炎、人类 T 淋巴细胞病毒 I（HTLV-I）感染、肿瘤蛋白、磷脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）/蛋白激酶 B（Akt）等信号通路，针对其中富集程度及基因数较好的信号通路（PI3K/Akt）进行分析（图 7）。

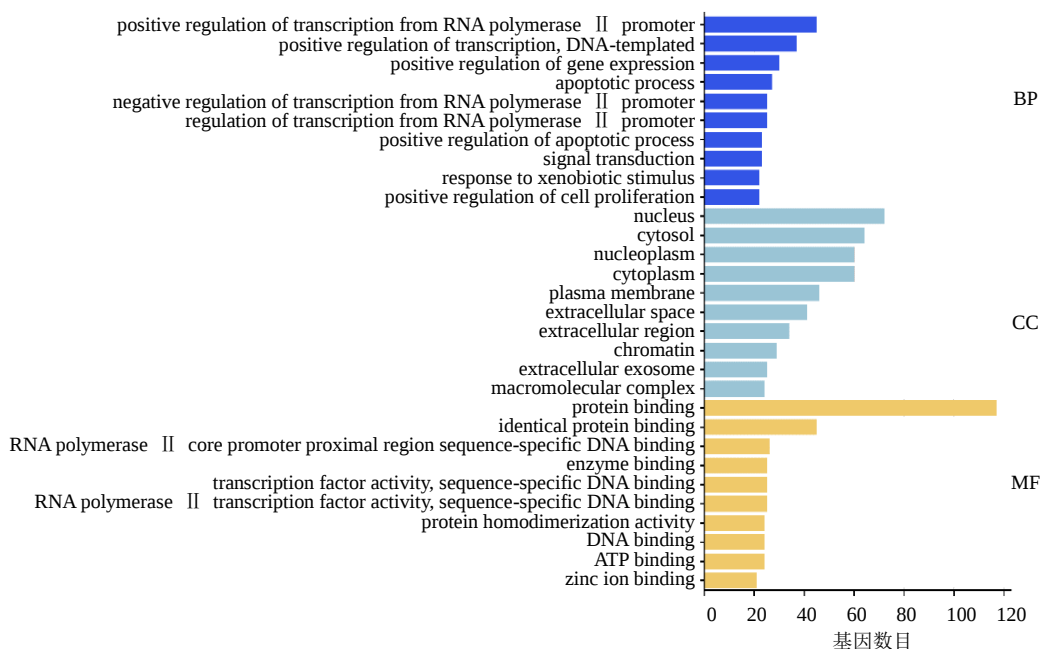


图 5 广藿香抗肝癌作用的 GO 分析

Fig. 5 GO analysis on anti-liver cancer effect of *Pogostemonis Herba*

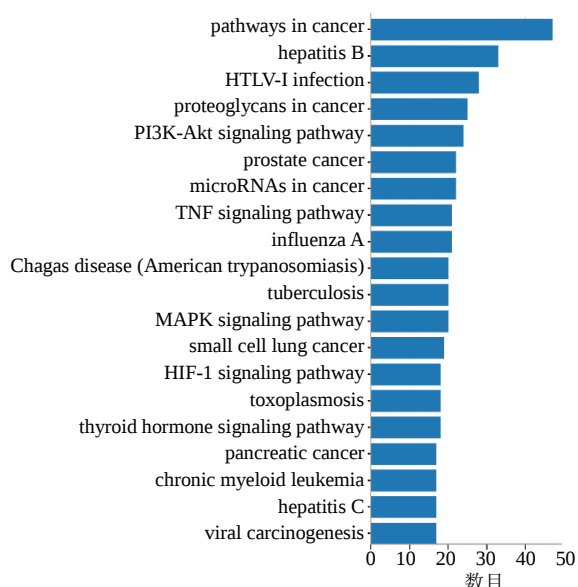


图 6 广藿香抗肝癌作用的 KEGG 分析图

Fig. 6 KEGG analysis on anti-liver cancer effect of *Pogostemonis Herba*

2.6 分子对接

将广藿香防治肝癌的前 5 个主要活性成分芫花素、尼泊尔鸢尾素、菲酮、槲皮素、广藿香酮与关键靶点 Akt1、TP53、IL-6、CASP3 分别进行分子对接验证。分子对接结果 (图 8 和表 2) 表明广藿香防治肝癌的 5 个主要活性成分芫花素、尼泊尔鸢尾素、菲酮、槲皮素、广藿香酮与关键靶点 Akt1、TP53、IL-6、JUN、CASP3 均能自发结合, 其中槲皮素与 Akt1、TP53、IL-6、CASP3 靶点强烈结合, 其结合能分别为 -8.3、-8.0、-7.3、-8.7 kcal/mol, 与 CASP3 结合效果最好; 芫花素与 Akt1 结合效果较好, 结合能为 -8.2 kcal/mol。分子对接结果说明广藿香能够通过作用于肝癌靶点发挥肝癌防治作用。

3 讨论

广藿香为唇形科广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 的干燥地上部分, 主产地为广东、海南等地,

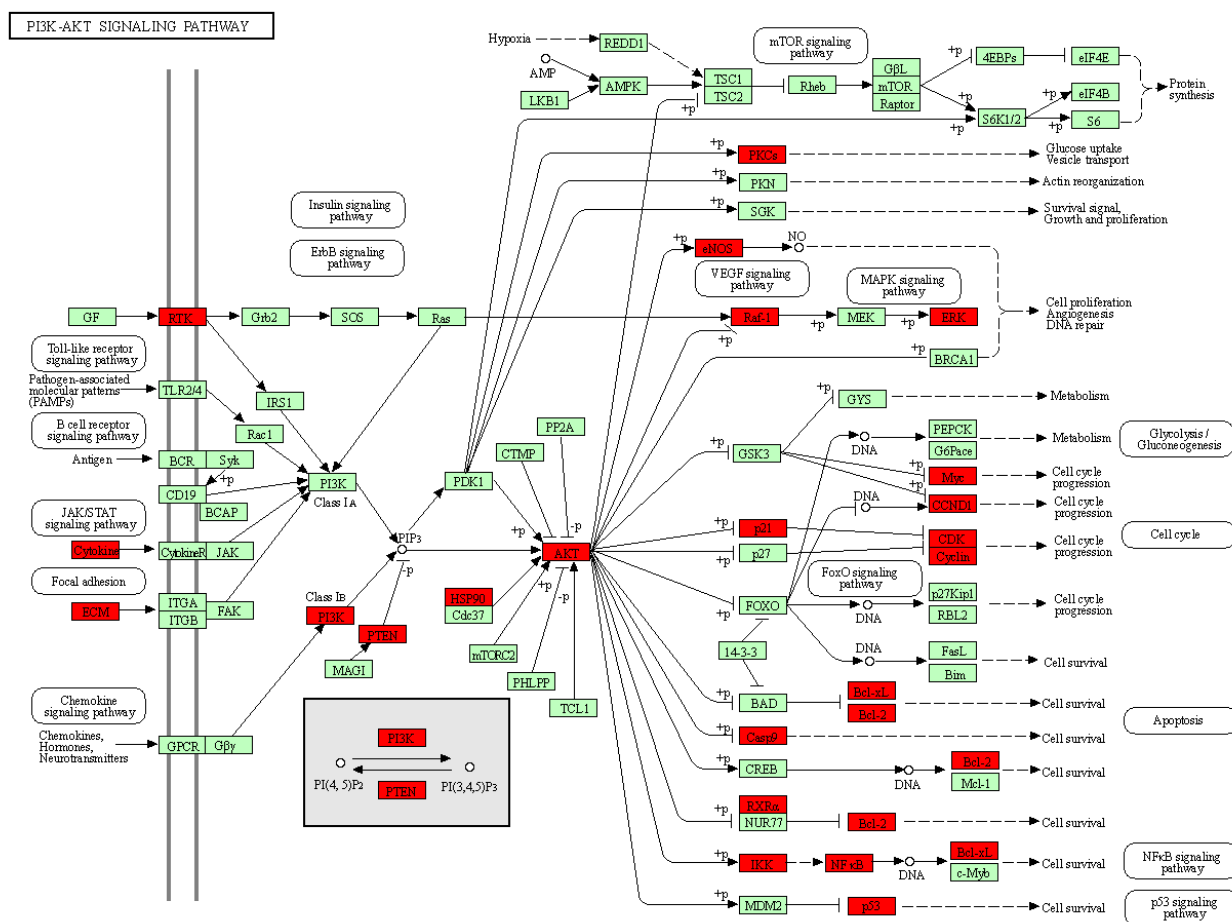


图 7 广藿香抗肝癌作用的 PI3K/Akt 信号通路图

Fig. 7 PI3K/Akt signaling pathway diagram on anti-liver cancer effect of *Pogostemonis Herba*

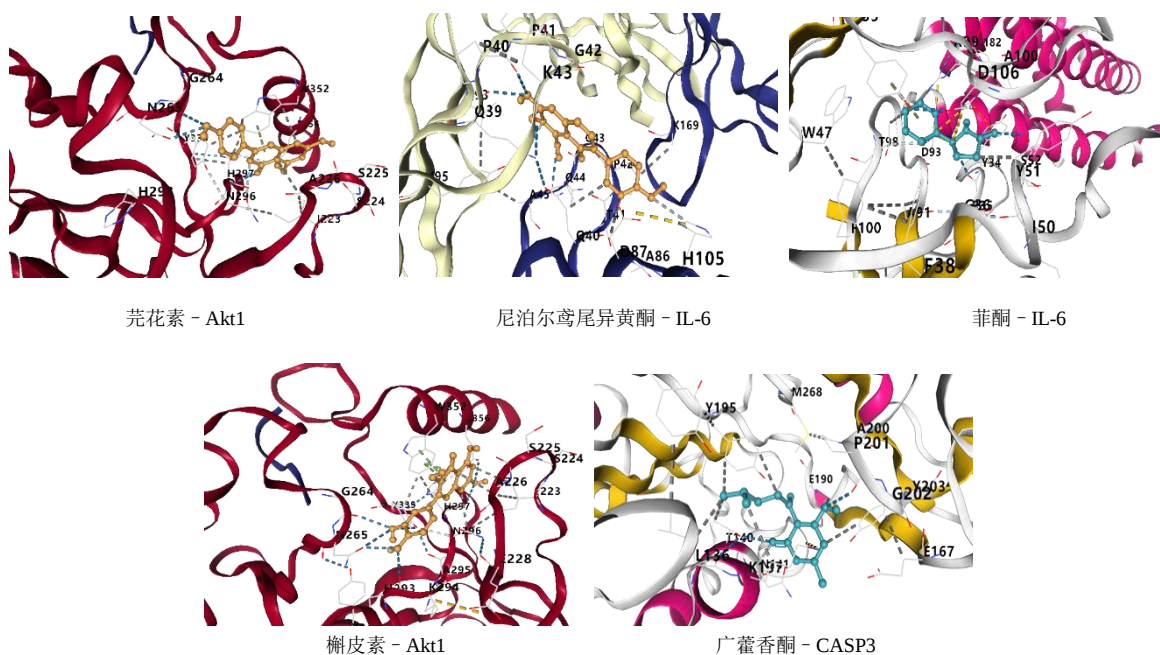


图 8 活性成分与靶点的分子对接图

Fig. 8 Molecular docking diagram between active ingredients and targets

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)			
	Akt1	TP53	IL-6	CASP3
芫花素	-8.2	-7.1	-7.3	-7.9
尼泊尔鸢尾异黄酮	-7.8	-7.1	-7.9	-7.7
菲酮	-6.6	-6.1	-7.0	-6.2
槲皮素	-8.3	-8.0	-7.3	-8.7
广藿香酮	-6.4	-6.3	-6.2	-6.7

具有芳香化浊、和中止呕、发表解暑的功效，主要用于治疗湿浊中阻、脘痞呕吐、湿温初起等证。研究表明，广藿香具有抗菌、肠道调节、抗病毒、抗肿瘤等作用^[11-12]，亦能够减轻肝损伤^[13]。然而目前对于广藿香抗肝癌作用的研究较少，其抗肝癌活性成分、作用机制尚不明晰。本研究筛选出广藿香中有效成分 10 个，包括广藿香酮、芫花素、尼泊尔鸢尾异黄酮、菲酮和槲皮素等^[14]。槲皮素具有显著的抗癌活性，可通过调节 PI3K/Akt/mTOR、Wnt/catenin 和 MAPK/ERK1/2 通路诱导细胞死亡^[15-16]。尼泊尔鸢尾异黄酮能够保护 HepG2 细胞免受 t-BHP 导致的细胞毒性作用，具有一定的保肝功效^[17]。研究表明，广藿香酮能够通过诱导 PI3K/Akt/mTOR 轴的自噬和细胞凋亡而具有抗结直肠癌的作用^[18]。研究表

明，广藿香酮也具有抗乳腺癌、抗肺癌作用^[11, 19]，这提示广藿香中多个成分均可能具有抗肝癌作用。

通过对“药物-成分-靶点-疾病”网络和 PPI 互作网络分析，选取 Akt1、TP53、IL-6、JUN 和 CASP3 为核心靶点，其中 Akt1 以及 TP53 靶点作用频次最高。研究表明，某种新型的 Akt1 抑制剂能够抑制 HepG2、Hep3B、Huh-7 和 SMMC-7721 等癌细胞系的增殖，诱导肝癌细胞自噬及死亡^[20]；TP53 蛋白是调节细胞对各种压力反应的多种途径的主要成分，TP53 突变与多种肿瘤密切相关，在抗肿瘤免疫中起负调节作用，是肝细胞癌中最常见的突变^[21-22]；IL-6 是一种多效型细胞因子，对肿瘤发展具有潜在作用，其异常表达与肝癌患者的免疫缺陷及预后相关^[23]；CASP3 是细胞凋亡过程的关键蛋白，药物分子可通过激活 CASP3 蛋白进而诱导肝癌细胞凋亡^[24]。结果表明，不同的广藿香活性成分可通过作用于多个肝癌相关靶点发挥抗肝癌作用。通路富集分析结果显示，广藿香能够调控癌症通路、乙型肝炎、HTLV-I 感染、肿瘤蛋白多糖、PI3K/Akt 信号通路等与肝癌和炎症息息相关的通路，提示广藿香可通过调控多个通路来发挥抗肝癌作用。取部分核心靶点与活性成分进行分子对接，结果显示芫花素、尼泊尔鸢尾异黄酮、菲酮、槲皮素、广藿香酮与关键靶点 Akt1、TP53、IL-6、CASP3 均能自发结合，其中广藿香酮与各靶

点的结合能相对较高, 结合效果相对较差。

本研究通过网络药理学方法筛选广藿香活性成分, 并将活性成分与肝癌靶点的关系以网络图的形式展示, 通过分子对接技术验证活性成分与靶点的结合作用。研究表明, 广藿香治疗肝癌的过程涉及多个活性成分、作用靶标及通路, 与中药治疗疾病“多成分、多靶标、多通路”的作用特点相符合。但是由于网络药理学方法存在一定的局限性^[25], 在通过 TCMSP 数据库进行广藿香活性成分筛选时, 未将广藿香主要指标性成分如广藿香醇、广藿香酮筛选出来。虽然本研究将广藿香酮纳入, 但研究发现广藿香醇具有丰富的药理活性, 如广藿香醇能够减轻原代小鼠肝细胞脂质蓄积^[26], 广藿香醇可能在广藿香治疗肝癌中发挥作用。综上所述, 本研究从理论层面研究了广藿香治疗肝癌的作用机制, 为后续广藿香的抗肝癌机制研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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] Ganesan P, Kulik L M. Hepatocellular carcinoma: New developments [J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(1): 85-102.
- [3] Wei L, Wang Z Y, Jing N C, *et al.* Frontier progress of the combination of modern medicine and traditional Chinese medicine in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 90.
- [4] Yuan H X, Niu Q Q, Shang X F, *et al.* Impact of traditional Chinese medicine on prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study [J]. *Integr Cancer Ther*, 2023, 22(4): 153473542 31170536.
- [5] Xu N, Luo H J, Li M Y, *et al.* β -patchoulene improves lipid metabolism to alleviate non-alcoholic fatty liver disease via activating AMPK signaling pathway [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 134: 111104.
- [6] Xu N, Wu X, Luo H J, *et al.* Patchouli oil attenuates high fat diet-induced non-alcoholic hepatic steatosis [J]. *Planta Med*, 2020, 86(4): 255-266.
- [7] Xu L Q, Huang Q H, Tan X C, *et al.* Patchouli alcohol ameliorates acute liver injury via inhibiting oxidative stress and gut-origin LPS leakage in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107897.
- [8] Zheng T, Lin Z J, Jiang G Y, *et al.* Pogostone attenuates osteolysis in breast cancer by inhibiting the NF- κ B and JNK signaling pathways of osteoclast [J]. *Life Sci*, 2023, 328: 121611.
- [9] Chen J R, Xie X F, Li M T, *et al.* Pharmacological activities and mechanisms of action of *Pogostemon cablin* Benth: A review [J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 5.
- [10] Homayoun M, Sajedi N, Soleimani M. *In vitro* evaluation of the pogostone effects on the expression of *PTEN* and *DACT1* tumor suppressor genes, cell cycle, and apoptosis in ovarian cancer cell line [J]. *Res Pharm Sci*, 2022, 17(2): 164-175.
- [11] 齐乐辉, 王知斌, 孟永海, 等. 中药广藿香有效成分及药理作用研究进展 [J]. *化学工程师*, 2018, 32(2): 49-50.
- [12] Xu Q Q, Su Z R, Yang W, *et al.* Patchouli alcohol attenuates the cognitive deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via modulating neuropathology and gut microbiota through suppressing C/EBP β /AEP pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 19.
- [13] 郭洁, 杨振, 黄伟. 广藿香酮通过下调 NF- κ B 表达和抑制氧化应激减轻非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)大鼠的肝损伤 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2021, 37(2): 146-151.
- [14] Wu J Z, Liu Y H, Liang J L, *et al.* Protective role of β -patchoulene from *Pogostemon cablin* against indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Involvement of anti-inflammation and angiogenesis [J]. *Phytomedicine*, 2018, 39: 111-118.
- [15] Maugeri A, Calderaro A, Patanè G T, *et al.* Targets involved in the anti-cancer activity of quercetin in breast, colorectal and liver neoplasms [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2952.
- [16] Kundrapu D B, Malla R R. Advances in quercetin for drug-resistant cancer therapy: Mechanisms, applications, and delivery systems [J]. *Crit Rev Oncog*, 2023, 28(4): 15-26.
- [17] Lee H U, Bae E A, Kim D H. Hepatoprotective effects of irisolidone on tert-butyl hydroperoxide-induced liver injury [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(3): 531-533.
- [18] Cao Z X, Yang Y T, Yu S, *et al.* Pogostone induces autophagy and apoptosis involving PI3K/Akt/mTOR axis in human colorectal carcinoma HCT116 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 202: 20-27.
- [19] 孙满, 冯协和, 刘佳玲, 等. 广藿香酮对肺癌 PC-9 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(21): 2399-2404.
- [20] Yu M, Zeng M H, Pan Z P, *et al.* Discovery of novel Akt1 inhibitor induces autophagy associated death in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 189: 112076.
- [21] Leroy B, Girard L, Hollestelle A, *et al.* Analysis of TP53 mutation status in human cancer cell lines: A reassessment [J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(6): 756-765.

- [22] Li L, Li M Y, Wang X S. Cancer type-dependent correlations between TP53 mutations and antitumor immunity [J]. *DNA Repair*, 2020, 88: 102785.
- [23] Liu H, Shen J, Lu K. IL-6 and PD-L1 blockade combination inhibits hepatocellular carcinoma cancer development in mouse model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2): 239-244.
- [24] 林思, 朱华, 秦慧真, 等. 对叶百部总生物碱对人肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡及 Bcl-2, Bax 和 cleaved Caspase-3 蛋白表达的影响 [J].
- [25] 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 73-79. 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的研究应用与挑战 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [26] 唐东晖, 钟映芹, 林重, 等. 广藿香醇对脂肪酸诱导原代小鼠肝细胞脂质积蓄的作用及机制研究 [J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(1): 75-82.

[责任编辑 金玉洁]