

基于网络药理学及分子对接探讨尿石素 A 治疗结肠癌的作用机制

王璐^{1,2}, 王京龙^{1,2*}, 郑丹丹², 曹雪婷^{1,2}, 张玉莲^{1,2}

1. 山东中医药大学 药学院, 山东 济南 250355

2. 枣庄学院 食品科学与制药工程学院, 山东 枣庄 277160

摘要: **目的** 通过网络药理学及分子对接探究尿石素 A 治疗结肠癌的主要生物过程和信号通路, 阐明其作用机制。方法 通过 SwissTargetPrediction、Targets SUP-PRED 和 Cbligand 等数据库预测尿石素 A 药物潜在作用靶点, 检索 DisGeNET、OMIM、Gene Cards 等数据库获得结肠癌相疾病靶点; 通过 Venn 图获得相关交集靶点。运用 STRING 数据库构建交集靶点的蛋白相互作用 (PPI) 网络; 使用 Cytoscape 软件对 STRING 数据库筛选的靶点进行网络拓扑分析筛选关键靶点; 运用 David 数据库对交集靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路分析, 最后通过分子对接明确尿石素 A 治疗结肠癌的作用机制。**结果** 预测得到尿石素 A 靶点 260 个, 筛选、去重得到结肠癌疾病靶点 3 289 个, 最后得到交集靶点 106 个。核心靶点 21 个, 得到蛋白激酶 B1 (Akt1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、雌激素受体 1 (ESR1)、环加氧酶 2 (PTGS2) 等 10 个核心靶点。GO 和 KEGG 分析表示, 尿石素 A 可能通过癌症通路、癌症相关蛋白聚糖通路等治疗结肠癌的作用。分子对接结果显示尿石素 A 与核心靶点对接结合能均小于 -6.9 kcal/mol。**结论** 尿石素 A 可通过多靶点和多通路的途径发挥治疗结肠癌的功效。

关键词: 尿石素 A; 结肠癌; 网络药理学; 分子对接; 信号通路; 表皮生长因子受体; 胱天蛋白酶 3; 雌激素受体 1

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2024)09 - 2235 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.005

Mechanism of urolithin A in treating colon cancer on network pharmacology and molecular docking

WANG Luo^{1,2}, WANG Jinglong^{1,2}, ZHENG Dandan², CAO Xueting^{1,2}, ZHANG Yulian^{1,2}

1. College of Pharmaceutical Sciences, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. College of Food Science and Pharmaceutical Engineering, Zaozhuang University, Zaozhuang 277160, China

Abstract: Objective To investigate the main biological processes and signaling pathways of mechanism urolithin A in treatment of colon cancer through network pharmacology and molecular docking, and elucidate its action. **Methods** To predict the potential targets of urolithin A by SwissTargetPrediction, Targets SUP-PRED, and Cbligand database. To obtain the target information of colon cancer through DisGeNET, OMIM, Gene Cards. The intersection targets of urolithin A and colon cancer were obtained by Venn diagram. PPI network of intersection targets was constructed by STRING database. Perform network topology analysis on the target genes selected from the STRING database using the Cytoscape software to identify key target genes. David database was used to analyze the GO and KEGG pathway analysis of intersection targets. Finally, mechanism of action of urolithin A and key targets was further clarified by molecular docking. **Results** A total of 260 urolithin A targets were predicted, 3 289 colon cancer disease targets were obtained by screening and deduplication, and 108 intersection targets were finally obtained. Ten core targets were obtained, including protein kinase B1 (Akt1), epidermal growth factor receptor (EGFR), Caspase 3 (CASP3), estrogen receptor 1 (ESR1), and cyclooxygenase 2 (PTGS2). GO and KEGG enrichment analysis mainly urolithin A may play a role in treatment of colon cancer through pathways in cancer, proteoglycans in cancer. Results of molecular docking showed that the binding energy of urolithin A to key targets was less than -6.9 kcal/mol. **Conclusion** Urolithin A may regulate more pathways and more targets to play a role in treatment of colon cancer.

Key words: urolithin A; colon cancer; network pharmacology; molecular docking; signaling pathway; EGFR; CASP3; ESR1

收稿日期: 2024-07-06

基金项目: 山东省重点研发计划项目 (2022TZXD0019); 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2023QH197); 山东省高等学校“青创科技计划”团队项目 (2019KJM006); 枣庄市产学研联合基金项目 (2019LHJJ006)

作者简介: 王璐, 女, 硕士, 研究方向为中药学。E-mail: wangluo1412@163.com

*通信作者: 王京龙, 男, 博士, 教授, 研究方向为中药新药研发与炮制原理研究。E-mail: jlwang8121@163.com

结肠癌是世界范围内最常见的癌症之一。多发于中老年人(30~69岁),男性多于女性^[1]。2000年以来,结直肠癌有年轻化趋势^[2],且发病及死亡率分别居于世界第3及第2位^[3-4]。2015年结直肠癌全球筛查表明,结直肠癌的发病率及死亡率在全球范围内存在差异大,部分国家医疗保障不完善,筛查率低^[5]，“炎癌”转化可能对结直肠癌形成具有重要影响^[6]。肝转移是结直肠癌患者最常见的死亡原因^[7]。现代结肠癌治疗多使用手术和化学药物治疗法,化学药物治疗法是结肠癌的主要治疗方法,但多数具有不良反应大并且耐药性强,不良反应高,会对身体产生格外的损伤^[8]。手术治疗后会造成患者心理压力增大,产生自卑情绪,不利于后期恢复和身心健康^[9]。通过回授法的健康教育可以缓解结肠癌患者的心理压力,提高治疗依从性,但我国健康教育起步晚、不完善,大规模实施困难^[10]。结肠癌患者家庭经济负担加重,患有结直肠癌肝转移性疾病,治疗将更加困难和昂贵^[11-13]。

安石榴苷是石榴皮中的一种多酚类物质。安石榴苷肠道菌群代谢的最终产物之一是尿石素A,它是鞣花鞣质的一种次生代谢产物^[14]。尿石素A在人体中,是由肠道菌群来转化的^[15-16],大量研究证明尿石素A具有调节雌激素受体、抗氧化、抗炎、抗增殖、抗肿瘤、抗凋亡^[16-19],能预防及治疗结直肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌等相关癌症^[20-23]。在摄入石榴提取物的结肠癌患者结肠组织中,尿石素A是尿石素中活性高、抑制癌细胞增殖能力强的代谢产物,在肠道中有潜在癌症化学预防作用^[24-25]。

因此,本研究旨在将网络药理学分析与分子对接相结合,探讨可能药效物质及潜在作用靶点,预测分析尿石素A治疗结肠癌的可能作用机制,以期开发新的结肠癌治疗药物提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 尿石素A与结肠癌的靶点筛选

将在 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中检索到的尿石素A的结构导入 sea-results 数据库(<https://sea.bkslab.org/>)、SwissTarget Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、Targets SUP-PRED 数据库(<https://prediction.charite.de/>)及 cbligand 数据库(<https://www.cbligand.org/>)预测药物靶点。以“colon cancer”为关键词,在 DisGeNET 数据库(<http://www.disgenet.org/>)、OMIM 数据库(<http://omim.org/>)、GeneCards 数据

库(<https://www.genecards.org/>)和 TTD 数据库(<https://db.idrblab.net/ttd/>)进行检索,靶点数据合并去除重复项后得到结肠癌的相关疾病靶点。将尿石素A药物靶点和结肠癌疾病靶点用微生信在线服务平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)取交集得到共有靶点,得到尿石素A治疗结肠癌的潜在靶点。

1.2 蛋白相互作用(PPI)网络的构建

将结肠癌与尿石素A交集基因潜在作用靶点导入 STRING 数据库,筛选条件为物种选“human”,保存结果并导入 Cytoscape 3.10.0 软件构建 PPI 网络;使用插件 Cyto NCA 插件度中心性(degree)、介数中心性(betweenness)和紧密中心性(closeness)的中位数筛选核心靶点,并在 Cytoscape 3.10.0 软件对 PPI 网络图进行可视化。

1.3 核心靶点的基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路分析

将核心靶点结果导入 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中进行富集分析,以 $P < 0.05$ 为显著性富集筛选条件进行 GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析。预测尿石素A发挥治疗结肠癌作用的生物过程以及关键信号通路。将排名前20位的 KEGG 通路分析及排名前10位 GO 通路分析使用微生信平台输出为气泡图。用 Cytoscape 3.10.0 软件绘制“药物-靶点-通路”网络图。

1.4 尿石素A与治疗结肠癌关键靶点的分子对接

以尿石素A活性成分为分析对象,与其所对应的靶点(degree值排名前10位)进行分子对接。首先,经 PubChem 数据库下载尿石素A活性成分的2D结构,Chem3D 软件将活性成分转化为3D结构。在 PDB 数据库(<https://www.resb.org/>)下载蛋白激酶 B1(Akt1)、表皮生长因子受体(EGFR)、胱天蛋白酶3(CASP3)、雌激素受体1(ESR1)、环加氧酶2(PTGS2)等前10位关键靶点 PDB 格式,并采用 PyMOL 软件对关键靶点蛋白进行去水去配体处理。采用 Autodock Tools1.5.7 进行活性成分及关键靶蛋白的优化,并转化为“pdbqt”文件,并通过 Autodock Vina 进行靶点与活性成分的分子对接,最佳构象选用自由结合能数值最低的结合构象,最后通过 PyMOL 软件进行分子对接和可视化。

2 结果

2.1 靶点筛选

通过 SwissTargetPrediction 数据库、Targets SUP-PRED 等数据库检索,筛选及去除重复项后得到 260

个潜在作用靶点。通过 Disgenet 数据库、GeneCards 数据库, OMIM 等数据库检索, 筛选及去除重复项后得到 3 289 个结肠癌疾病靶点。用微生信在线服务平台将尿石素 A 药物靶点和结肠癌疾病靶点输入韦恩图, 得到尿石素 A 治疗结肠癌的 105 个潜在作用靶点, 见图 1。

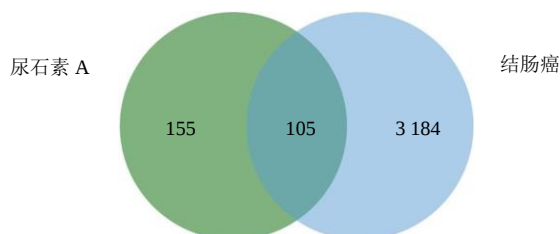


图 1 尿石素 A 靶点与结肠癌靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of urolithin A and colon cancer targets

2.2 PPI 网络构建及核心靶点分析

利用 STRING 数据库对尿石素 A 治疗结肠癌疾病的 105 个潜在作用靶点进行处理, 获得尿石素 A 治疗结肠癌的互作关联图, 见图 2。利用 Cytoscap 3.10.0 软件绘制尿石素 A 治疗结肠癌 PPI 网络图 (图 3)。利用 Cytoscap 软件插件模块中 Cyto NCA 插件, 以 “degree > 32.392 156 862 745 1 且 betweenness > 112.745 098 039 215 69 且 closeness > 0.004 816 057 955 593 160 5” 为筛选标准, 得到 21 个核心靶点, 见图 4, 其中排名前 10 位的核心靶点为 Akt1、EGFR、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)、CASP3、PTGS2、酪氨酸激酶受体 2 (ERBB2)、ESR1、细胞周期素 D1 (CCND1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)。

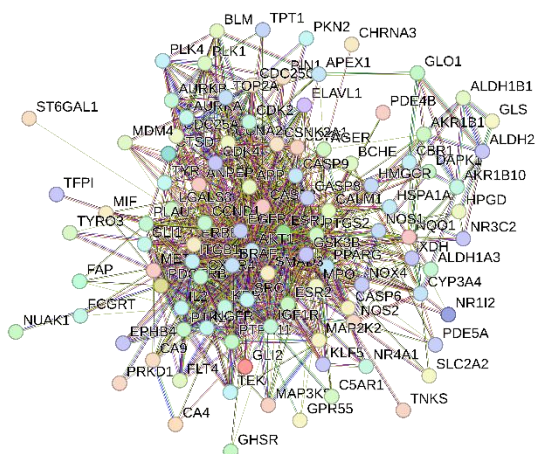


图 2 尿石素 A 治疗结肠癌疾病 PPI 互作关联图

Fig. 2 PPI network of targets protein of urolithin A in colon cancer

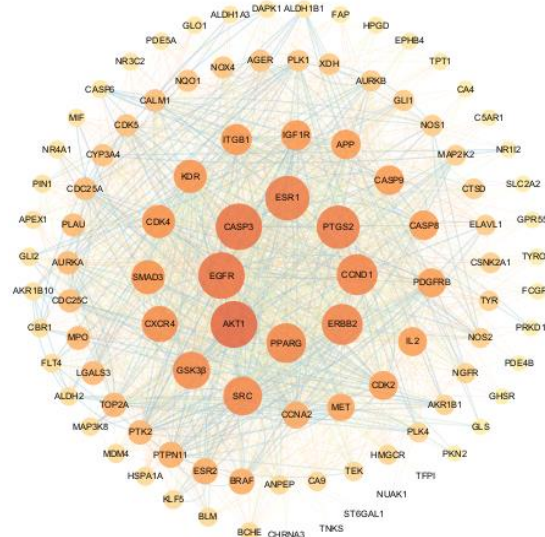


图 3 尿石素 A 治疗结肠癌 PPI 网络图

Fig. 3 PPI network diagram of common targets for urolithin A in treatment of colon cancer

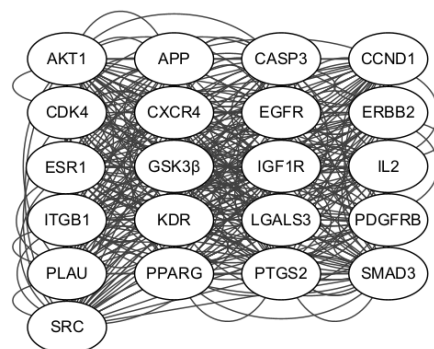


图 4 尿石素 A-靶点蛋白相互作用网络

Fig. 4 Interaction network of urolithin A and target proteins

2.3 尿石素 A 治疗结肠癌的核心靶点 GO 与 KEGG 信号通路分析

GO 分析结果显示与生物过程 (BP) 相关的条目有 153 个, 主要涉及细胞凋亡的负调控、基因表达的负调控、细胞迁移的正调控、蛋白质自身磷酸化以及蛋白激酶 B 信号正调控等; 与细胞组分 (CC) 相关的条目有 32 个, 主要涉及细胞质、膜筏、细胞表面、质膜等; 与分子功能 (MF) 相关的条目有 38 个, 主要涉及酶结合、蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性等。按照按照 $P < 0.05$, 前 10 位的通路进行可视化分析, 见图 5。

KEGG 分析结果显示, 共得到 83 条信号通路, 主要涉及癌症通路、癌症中蛋白多糖、黏着斑、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、前列腺癌、内分泌抵抗等。按照 $P < 0.05$, 以前 20 位的通路进行

可视化分析, 见图 6。利用 Cytoscap 3.10.0 软件将关键靶点和前 20 位的 KEGG 信号通路进行可视化分析, 绘制“尿石素 A - 结肠癌 - 靶点 - 通路”网

络图, 见图 7。表明尿石素 A 治疗结肠癌有多个治疗靶点, 同一靶点可调节多个信号通路, 体现了尿石素 A 多靶点、多信号通路协同治疗结肠癌。

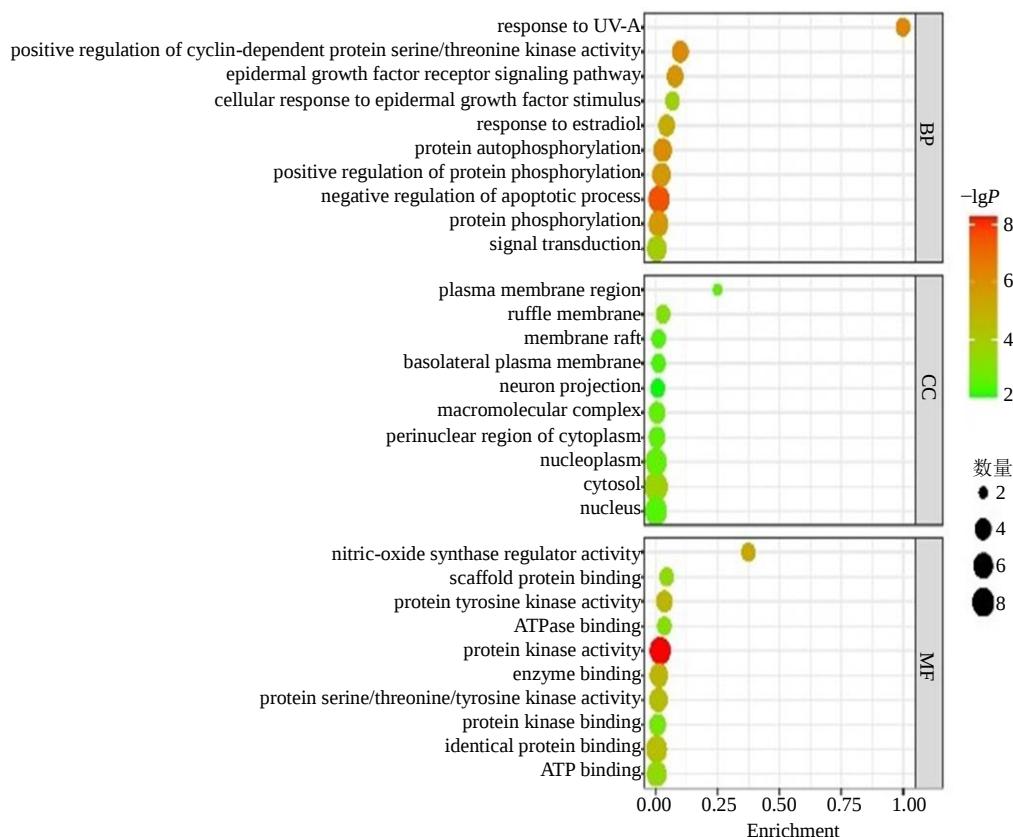


图 5 GO 生物富集分析

Fig. 5 Enrichment analysis of GO function

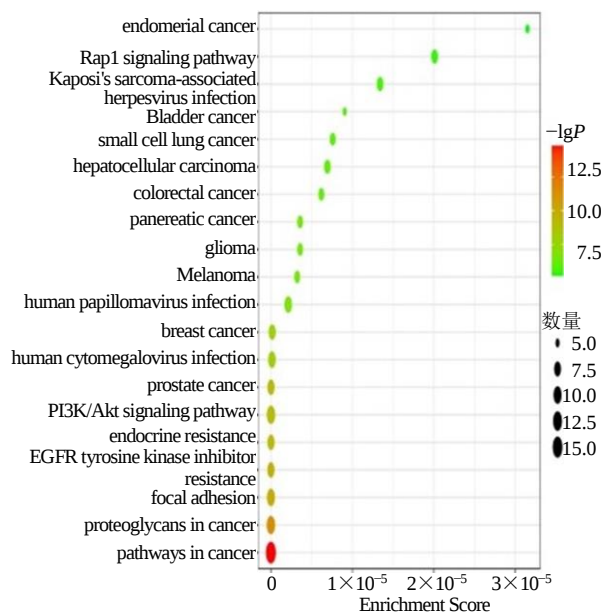


图 6 KEGG 通路富集分析

Fig. 6 Enrichment analysis of KEGG pathway

2.4 尿石素 A 与治疗结肠癌关键靶点的分子对接

以尿石素 A 活性成分为分析对象, 与 Akt1、EGFR、CASP3、ESR1、PTGS2 等前 10 个靶点进行分子对接。结合自由能越低, 配体与受体结合越强^[27]。对接结果显示, 尿石素 A 与靶点的结合能均小于 -6.9 kcal/mol ($1 \text{ kcal} = 4.2 \text{ kJ}$), 对接结合能见表 1。使用 Autodock Tools 软件导出的对接化合物, 使用 PyMOL 软件对化合物进行可视化, 见图 8。

3 讨论

尿石素 A 在肠道中有潜在癌症化学预防作用^[24]。本研究基于网络药理学, 对尿石素 A 及结肠癌的靶点进行筛选、完成了 PPI 网络分析、GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析、“尿石素 A - 结肠癌 - 靶点 - 通路”分析和分子对接, 研究尿石素 A 治疗结肠癌作用机制。

对数据库进行整合, 发现了尿石素 A 治疗结肠癌的 105 个潜在作用靶点, 这表明尿石素 A 对结肠

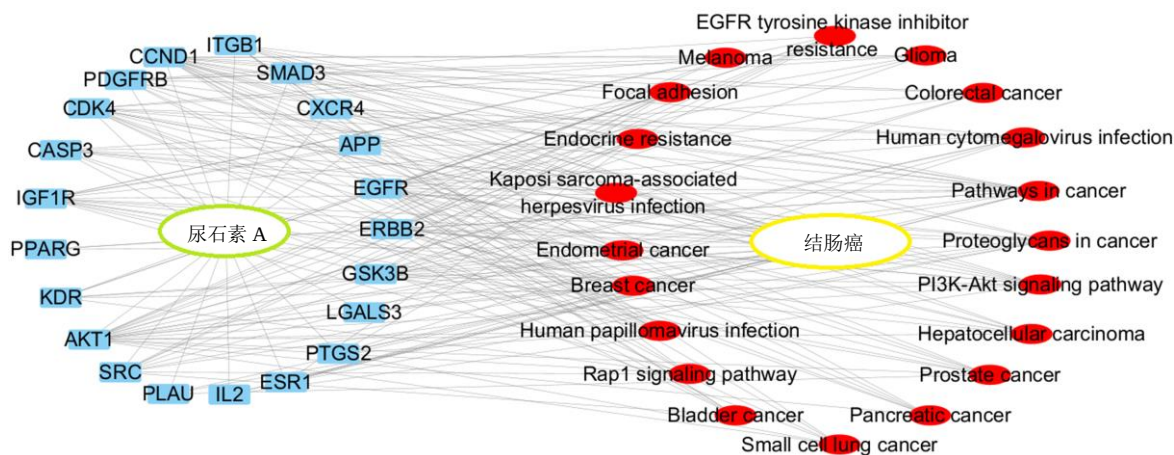


图 7 “尿石素 A - 结肠癌 - 靶点 - 通路” 网络图

Fig. 7 “Urolithin A-colon cancer-target-pathway” interaction network

表 1 尿石素 A 与核心靶点的对接结果

Table 1 Docking results of urolithin A and core targets

靶点	Uniprot-ID	PDB-ID	结合能/(kcal mol ⁻¹)
Akt1	P31749	3O96	-9.2
EGFR	P00533	1M17	-8.1
CASP3	P42574	2J30	-6.9
ESR1	P03372	4XI3	-8.4
PTGS2	P35354	1pxx	-8.5
ERBB2	P04626	3pp0	-8.5
CCND1	P24385	2w96	-8.8
PPARG	P37231	7awd	-7.9
SRC	P12931	6E6E	-8.8
GSK3β	P49841	6B8J	-8.9

癌具有一定的抗癌作用。通过 Cytoscape 的拓扑分析显示, Akt1、EGFR、CASP3、ESR1、PTGS2、ERBB2、CCND1、PPARG、SRC、GSK3β 为尿石素 A 治疗结肠癌的核心靶点。Akt1、CASP3 主要参与细胞凋亡过程^[26-32]; SRC 主要与炎症相关, 激活的 SRC 信号可以协调炎症和抗炎细胞因子^[33], 抑制 SRC 信号可降低肿瘤细胞的致瘤性^[34]; GSK3β 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 急性敲除 GSK3β 可激活 p53 依赖的细胞凋亡, 并拮抗肿瘤生长^[35], 抑制 GSK-3β 活性可减轻啮齿类动物中人结肠癌细胞的增殖^[36]; CCND1 作为一种关键的调节蛋白^[37], 通过下调 CCND1 使 PI3K/Akt 通路失活, 抑制结肠

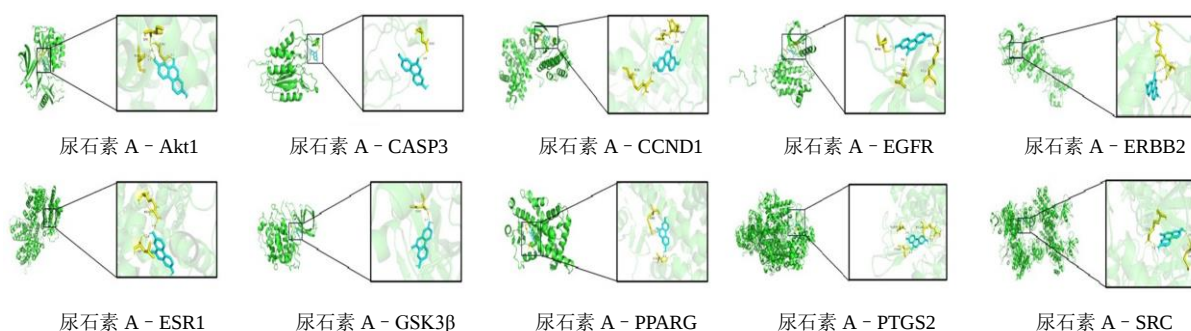


图 8 尿石素 A 与关键靶点的对接模式图

Fig. 8 Molecular docking patterns docking of urolithin A with key targets

癌细胞增殖的细胞周期、增殖、侵袭和迁移^[38-41]; 结肠癌组织中 EGFR 高表达, 影响了细胞的增殖、侵袭和迁移能力^[42-44]。HER2 是由 ERBB2 原癌基因编码的膜蛋白, 结直肠癌与 ERBB2 过表达相关^[45-46]。有研究表明, 药物通过诱导人结肠癌细胞中失活的

EGFR 和 ERBB2 的内化和降解而发挥抗癌活性^[43, 47-50]。PPARG 是配体激活的转录因子^[51], PPARG 激活促进结直肠癌细胞系的增殖^[52]; PTGS2 是介导前列腺素合成的关键酶之一, 药物通过抑制 PTGS2 和 NOTCH/HES1 激活 PPARG, 选择性降

低结肠肿瘤干细胞^[53]。ESR1 是雌激素受体基因, 编码雌激素受体 α 蛋白(ER α)。ER α 拮抗剂可以抑制人结肠癌 HCT116 细胞增殖^[54], 并通过靶向 NOD 样受体调控结肠癌 Wnt/ β -catenin 信号通路^[55]。综上所述, 10 个关键靶点通过参与细胞周期、炎症反应、细胞凋亡等过程, 从而抑制结肠癌细胞的增殖并促进细胞凋亡。

GO 功能富集分析显示, 尿石素 A 可能在细胞质和细胞核等不同部位, 参与进行结合反应, 包含酶结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶、蛋白酪氨酸激酶等结合反应。在细胞凋亡的负调控、蛋白质自身磷酸化、细胞迁移的正调控、基因表达的负调控以及蛋白激酶 B 信号正调控等多个生物过程中发挥不同作用。以上结果显示, 尿石素 A 主要通过调控结合反应及细胞内信号传导等抑制结肠癌。为进一步探讨尿石素 A 治疗结肠癌的相互作用, 进行 KEGG 富集通路。KEGG 富集通路分析显示, KEGG 主要涉及与疾病有关的信号通路有癌症通路, 与细胞生物过程相关的信号通路有 PI3K/Akt 信号通路、Rap1 信号通路等信号通路。说明尿石素 A 治疗结肠癌可能是多靶点、多通路的过程。研究表明, 经 PI3K 磷酸化活化 Akt 具有促进癌细胞增殖、抗凋亡、调控细胞周期、促进肿瘤细胞的侵袭^[56], PI3K/Akt/mTOR 信号通路与结直肠癌密切相关^[57]。PI3K/Akt 信号通路能够抑制结肠癌 HT-29 的细胞生长增殖, 促进结肠癌细胞凋亡^[58]。

分子对接结果显示, 尿石素 A 与 Akt1、EGFR、CASP3、ESR1、PTGS2、ERBB2、CCND1、PPARG、SRC、GSK3 β 核心靶点的结合能均小于 -6.9 kcal/mol, 具有良好的对接活性, 其中与 Akt1 的结合最好, 与 CASP3 结合最弱。这表明尿石素 A 可能是通过作用于核心靶点来调节信号通路来发挥治疗结肠癌的作用。

通过网络药理学与分子对接技术预测分析尿石素 A 治疗结肠癌的作用机制, 获得了 Akt1、EGFR、CASP3、ESR1、PTGS2 等尿石素 A 治疗结肠癌的关键靶点, 通过干预癌症通路、癌症中蛋白多糖、黏着斑、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性、前列腺癌、内分泌抵抗、PI3K/Akt 信号通路等多条信号通路发挥治疗结肠癌的作用。这为阐明尿石素 A 治疗结肠癌的作用机制提供了理论支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] DeCosse J J, Ngoi S S, Jacobson J S, et al. Gender and colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer Prev*, 1993, 2(2): 105-115.
- [2] Weinberg B A, Marshall J L. Colon cancer in young adults: Trends and their implications [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(1): 3.
- [3] Dekker E, Tanis P J, Vleugels J L A, et al. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [4] 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.
- [5] Schreuders E H, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: A global overview of existing programmes [J]. *Gut*, 2015, 64(10): 1637-1649.
- [6] 刘洋, 曹赛雅, 冯月娇, 等. 应用机器学习和神经网络模型识别结直肠癌“炎癌转化”过程的关键基因及防治中药预测 [J]. *中草药*, 2023, 54(19): 6386-6399.
- [7] Helling T S, Martin M. Cause of death from liver metastases in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2): 501-506.
- [8] 中国南方肿瘤临床研究协会结直肠癌专业委员会. 结直肠癌改良三药 cmFOLFOXIRI 方案临床应用中国专家共识 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2021, 24(6): 473-479.
- [9] 陈莹, 曹露, 单蓉蓉, 等. 普里西特干预模式对男性结直肠癌造口患者性功能及心理弹性的影响 [J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(6): 67-71.
- [10] 沈红, 雷舒. 基于 5 个框架回授法的健康教育对结肠癌化学治疗患者的干预效果 [J]. *成都医学院学报*, 2023, 18(4): 515-519.
- [11] Benson A B, Venook A P, Bekaii-Saab T, et al. Colon cancer, version 3.2014 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(7): 1028-1059.
- [12] Wasan H S, Gibbs P, Sharma N K, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): A combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1159-1171.
- [13] 贾世欢, 董朝晖, 孙利华, 等. 中国结肠癌患者疾病经济负担研究 [J]. *现代商贸工业*, 2019, 40(16): 82-83.
- [14] Cerdá B, Periago P, Espín J C, et al. Identification of urolithin A as a metabolite produced by human colon microflora from ellagic acid and related compounds [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(14): 5571-5576.
- [15] Espín J C, Larrosa M, Garcá-Conesa M T, et al. Biological

- significance of urolithins, the gut microbial ellagic acid-derived metabolites: The evidence so far [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 270418.
- [16] 张远洋, 李德冠. 尿石素 A 的生物活性研究进展 [J]. 生命科学, 2020, 32(9): 979-984.
- [17] Denk D, Petrocelli V, Conche C, *et al.* Expansion of T memory stem cells with superior anti-tumor immunity by urolithin A-induced mitophagy [J]. *Immunity*, 2022, 55(11): 2059-2073.
- [18] Larrosa M, Gonz  ez-Sarr  s A, Y   ez-Gasc  n M J, *et al.* Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin-A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(8): 717-725.
- [19] Qiu Z P, Zhou B H, Jin L, *et al.* *In vitro* antioxidant and antiproliferative effects of ellagic acid and its colonic metabolite, urolithins, on human bladder cancer T24 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 59: 428-437.
- [20] 田弥, 赵丽蓉, 兰昱, 等. 尿石素 A 抗癌作用及其机制研究进展 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(2): 213-220.
- [21] 任珍珍, 杨扬. 肠道菌群代谢物尿石素 A 作为抗肿瘤药物的研究与开发 [J]. 广东化工, 2022, 49(5): 32-34.
- [22] Zhang Y J, Jiang L, Su P F, *et al.* Urolithin A suppresses tumor progression and induces autophagy in gastric cancer via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Drug Dev Res*, 2023, 84(2): 172-184.
- [23] 程峰, 窦晋涛, 张庸, 等. Urolithin A 在肺癌细胞系 A549 中的抗增殖效应 [J]. 皖南医学院学报, 2021, 40(1): 1-3.
- [24] Gonz  ez-Sarr  s A, Giménez-Bastida J A, Núñez-Sánchez M   , *et al.* Phase-II metabolism limits the antiproliferative activity of urolithins in human colon cancer cells [J]. *Eur J Nutr*, 2014, 53(3): 853-864.
- [25] Nuñez-Sánchez M A, García-Villalba R, Monedero-Saiz T, *et al.* Targeted metabolic profiling of pomegranate polyphenols and urolithins in plasma, urine and colon tissues from colorectal cancer patients [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(6): 1199-1211.
- [26] 孔玲玲, 姜顺顺, 张冬, 等. GPR43 调控 Akt 蛋白磷酸化抑制结肠癌细胞 LAT1 的表达 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2023, 32(10): 1131-1134.
- [27] 余炜, 魏丞, 余辉, 等. 基于网络药理学和分子对接研究“乌药蜜饮”对治疗结直肠癌的作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3486-3490.
- [28] Wu D, Zhou W Y, Lin X T, *et al.* Bufalin induces apoptosis via mitochondrial ROS-mediated caspase-3 activation in HCT-116 and SW620 human colon cancer cells [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2019, 42(4): 444-450.
- [29] Lin B, Zhu M Y, Wang W T, *et al.* Structural basis for alpha fetoprotein-mediated inhibition of caspase-3 activity in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(7): 1413-1421.
- [30] 张静晓, 刘晓洁, 杨春, 等. 几种天然产物与 CASP3 靶点的相互作用机制探索 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2017, 19(11): 1824-1828.
- [31] Lakhani S A, Masud A, Kuida K, *et al.* Caspases 3 and 7: Key mediators of mitochondrial events of apoptosis [J]. *Science*, 2006, 311(5762): 847-851.
- [32] de Oca J, Azuara D, Sanchez-Santos R, *et al.* Caspase-3 activity, response to chemotherapy and clinical outcome in patients with colon cancer [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2008, 23(1): 21-27.
- [33] Li W Q, Li Y J, Qin K W, *et al.* Siglec-G deficiency ameliorates hyper-inflammation and immune collapse in sepsis via regulating Src activation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2575.
- [34] Fan J J, Hsu W H, Lee K H, *et al.* Dietary flavonoids luteolin and quercetin inhibit migration and invasion of squamous carcinoma through reduction of Src/Stat3/S100A7 signaling [J]. *Antioxidants*, 2019, 8(11): 557.
- [35] Ghosh J C, Altieri D C. Activation of p53-dependent apoptosis by acute ablation of glycogen synthase kinase-3  in colorectal cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(12): 4580-4588.
- [36] Shakoori A, Mai W, Miyashita K, *et al.* Inhibition of GSK - 3  activity attenuates proliferation of human colon cancer cells in rodents [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(9): 1388-1393.
- [37] Satinder K, Chander S R, Pushpinder K, *et al.* Cyclin D1 (G870A) polymorphism and risk of cervix cancer: A case control study in north Indian population [J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 315(1-2): 151-157.
- [38] Fang Y T, Gu X D, Li Z Y, *et al.* miR-449b inhibits the proliferation of SW1116 colon cancer stem cells through downregulation of CCND1 and E2F3 expression [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(1): 399-406.
- [39] Li Z P, Zhu Z Y, Wang Y J, *et al.* has-miR-15a-5p inhibits colon cell carcinoma via targeting CCND1 [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(4): 735.
- [40] Chen Y Y, Jiang J W, Zhao M Y, *et al.* microRNA-374a suppresses colon cancer progression by directly reducing CCND1 to inactivate the PI3K/AKT pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 41306-41319.
- [41] Tu F, Li M F, Chen Y Y, *et al.* Let-7i-3p inhibits the cell cycle, proliferation, invasion, and migration of colorectal

- cancer cells via downregulating CCND1 [J]. *Open Med*, 2022, 17(1): 1019-1030.
- [42] 蔡宇翔, 谢仲鹏, 张怀念. EGFR 表达与结肠癌侵袭转移的相关性及其调控作用 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2020, 49(5): 524-530.
- [43] Huang Y, Sun Y, Wang W W, *et al.* Boeravinone B a natural rotenoid exerts anticancer activity via inducing internalization and degradation of inactivated EGFR and ErbB2 in human colon cancer cells [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(12): 4183-4192.
- [44] Laskin J J, Sandler A B. Epidermal growth factor receptor: A promising target in solid tumours [J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(1): 1-17.
- [45] Abdul Razzaq E A, Bajbouj K, Bouzid A, *et al.* Transcriptomic changes associated with ERBB2 overexpression in colorectal cancer implicate a potential role of the Wnt signaling pathway in tumorigenesis [J]. *Cancers*, 2022, 15(1): 130.
- [46] Vaghi C, Mauri G, Agostara A G, *et al.* The predictive role of ERBB2 point mutations in metastatic colorectal cancer: A systematic review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 112: 102488.
- [47] Kim W K, Bang M H, Kim E S, *et al.* Quercetin decreases the expression of ErbB2 and ErbB3 proteins in HT-29 human colon cancer cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2005, 16(3): 155-162.
- [48] Ma E L, Choi Y J, Choi J, *et al.* The anticancer effect of probiotic *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is mediated through ErbB2 and ErbB3 inhibition [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(4): 780-790.
- [49] Lai Y Z, Yang Y. SMYD2 facilitates cancer cell malignancy and xenograft tumor development through ERBB2-mediated FUT4 expression in colon cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(9): 2149-2159.
- [50] Choi S, Choi Y, Dat N T, *et al.* Tephrasin induces internalization and degradation of EGFR and ErbB2 in HT-29 human colon cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2010, 293(1): 23-30.
- [51] Feige J N, Gelman L, Michalik L, *et al.* From molecular action to physiological outputs: Peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions [J]. *Prog Lipid Res*, 2006, 45(2): 120-159.
- [52] Schöckel L, Woischke C, Surendran S A, *et al.* PPARG activation promotes the proliferation of colorectal cancer cell lines and enhances the antiproliferative effect of 5-fluorouracil [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 234.
- [53] Moon C M, Kwon J, Kim J S, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs suppress cancer stem cells via inhibiting PTGS2 (cyclooxygenase 2) and NOTCH/HES1 and activating PPARG in colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(3): 519-529.
- [54] Fan W T, Gao X N, Ding C C, *et al.* Estrogen receptors participate in carcinogenesis signaling pathways by directly regulating NOD-like receptors [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 511(2): 468-475.
- [55] Liu S H, Fan W T, Gao X N, *et al.* Estrogen receptor alpha regulates the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colon cancer by targeting the NOD-like receptors [J]. *Cell Signal*, 2019, 61: 86-92.
- [56] 曹涤非, 吴琼, 姜洋, 等. PI3K/Akt 通路在结肠癌中的研究进展 [J]. 黑龙江科学, 2015, 6(5): 26-27.
- [57] 朱文忠, 谭路露, 马田田, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨二甲双胍对结肠癌 HCT116 细胞的作用 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(3): 413-417.
- [58] 唐剑, 贺菊乔, 杨怡玲, 等. PI3K/Akt 信号通路对人结肠癌 HT-29 细胞增殖的影响 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(3): 218-221.

[责任编辑 高源]