

基于成分分析、网络药理学和分子对接技术探究郁金治疗胃癌的作用机制

王玉^{1,2}, 李小宁^{1,2}, 刘晓华¹, 杨柳^{1,2}, 张哲雯^{1,2}, 方莹洁^{1,2}, 章龙¹, 葛卫红^{1,2}, 杜伟锋^{1,2*}

1. 浙江中医药大学中药饮片有限公司, 浙江 杭州 311401

2. 浙江中医药大学 中药炮制技术研究中心, 浙江 杭州 311401

摘要: **目的** 基于成分分析、网络药理学和分子对接技术探讨郁金治疗胃癌的作用机制。**方法** 通过 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术及 PubChem、SwissTargetPrediction 和中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 数据库收集郁金的活性成分和相关靶点; 利用 Disgenet、GeneCards 数据库检索胃癌疾病靶点, 利用韦恩图绘制平台获取共有的关键作用靶点, 并将信息导入 Cytoscape 3.9.1 软件和 STRING 在线分析平台, 进行网络拓扑学分析, 构建郁金有效成分-核心作用靶点网络; 基于核心作用靶点通过 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析; 然后通过 Autodock Tools 1.5.6 软件对有效成分-核心作用靶点进行分子对接验证, 得到郁金治疗胃癌疾病的关键有效成分。**结果** 结合质谱分析与数据库筛选得到郁金化学成分 65 个, 其中活性成分 62 个, 活性成分的对应作用靶点 599 个, 胃癌疾病靶点 1813 个, 两者的共同交集靶点 262 个, 对应的关键活性成分 49 个; 经蛋白质相互作用 (PPI) 及网络拓扑分析后, 获取核心作用靶点 7 个, 有效成分 16 个, 核心作用靶点分别是表皮生长因子受体 (EGFR)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (Akt1)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、白细胞介素-6 (IL-6)、热休克蛋白 HSP 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1A); GO 富集到基因功能 122 个, KEGG 富集到基因通路 71 条, 分析结果表明, 郁金治疗胃癌的作用机制是通过调节癌症通路、缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 信号通路、人类巨细胞病毒感染、肿瘤中程序性死亡配体 1 (PD-L1) 的表达和程序死亡蛋白 1 (PD-1) 关卡通路、Th17 细胞分化、叉头框蛋白 O (FoxO) 信号通路、雌激素信号通路、酪氨酸激酶-信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路等来发挥治疗胃癌的作用。通过分子对接验证, 筛选得到郁金治疗胃癌疾病的 10 个关键有效成分, 包括原菝葜二萜、菝葜内酯 B、雪松烯、 β -榄香烯、 β -芹子烯、 γ -榄香烯、 β -cuparenone、新菝葜二萜、石竹烯氧化物、姜黄内酯 C。**结论** 揭示了郁金治疗胃癌的有效成分和作用机制, 为郁金治疗胃癌的临床实践及后续研究提供参考。

关键词: 郁金; 胃癌; HPLC-MS/MS 技术; 网络药理学; 分子对接; 原菝葜二萜; 菝葜内酯 B; 雪松烯; β -榄香烯; γ -榄香烯; β -cuparenone; 新菝葜二萜; 姜黄内酯 C

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)11-2746-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.003

Mechanism of *Curcumae Radix* in treatment of gastric cancer based on component analysis, network pharmacology and molecular docking technology

WANG Yu^{1,2}, LI Xiaoning^{1,2}, LIU Xiaohua¹, YANG Liu^{1,2}, ZHANG Zhewen^{1,2}, FANG Yingjie^{1,2}, ZHANG Long¹, GE Weihong^{1,2}, DU Weifeng^{1,2}

1. Zhejiang Chinese Medical University Chinese Medicine Yinpian Co., Ltd., Hangzhou 311401, China

2. Research Center of TCM Processing Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311401, China

Abstract: Objective Based on component analysis, network pharmacology and molecular docking technology, to explore the effective components and mechanism of *Curcumae Radix* in treatment of gastric cancer. **Methods** The active components and related targets of *Curcumae Radix* were collected by HPLC-Q-TOF-MS/MS technology, PubChem, SwissTargetPrediction, and TCMSP. The targets of gastric cancer diseases were retrieved by using Disgenet and GeneCards databases, and the common key targets were obtained

收稿日期: 2024-08-14

基金项目: 国家中医药管理局科技司-浙江省中医药管理局共建科技计划项目 (GZY-ZJ-KJ-24040); 杭州市农业与社会发展科研重点项目 (202204A06); 浙江中医药大学中药饮片有限公司科技创新项目 (2022ZZKY001); 浙江中医药大学中药饮片有限公司科技创新项目 (2024ZZKY002)

作者简介: 王玉, 女, 硕士, 研究方向为中药炮制及其质量控制研究。E-mail: 18211761237@163.com

***通信作者:** 杜伟锋, 男, 副研究员, 博士, 主要从事中药炮制及其质量控制研究。E-mail: duweifeng_200158@sohu.com

by using Venn mapping platform, and the information was imported into Cytoscape 3.9.1 software and STRING online analysis platform, and the network topology analysis was carried out to construct the effective component-core target network of *Curcuma Radix*. GO and KEGG were enriched and analyzed by DAVID database based on the core target. Then, the key effective components of *Curcuma Radix* in treatment of gastric cancer were obtained by molecular docking verification of the effective components-core target through Autodock Tools 1.5.6 software. **Results** 65 Chemical constituents of *Curcuma Radix* were obtained by combining mass spectrometry analysis and database screening, including 62 active constituents, 599 corresponding targets of active constituents, 1 813 targets of gastric cancer diseases, 262 common targets and 49 corresponding key active constituents. After protein interaction analysis (PPI) and network topology analysis, 7 core targets and 16 effective components were obtained. The core targets were EGFR, STAT3, Akt1, SRC, IL-6, and HSP90AA1. GO enriched 122 gene functions and KEGG enriched 71 gene pathways. The analysis results showed that, The mechanism of *Curcuma Radix* in treating gastric cancer is through regulating cancer pathway, HIF-1 signaling pathway, human cytomegalovirus infection, the expression of programmed death ligand 1(PD-L1) and programmed death protein 1 (PD-1) checkpoint pathway, Th17 cell differentiation, foxo signaling pathway, estrogen signaling pathway, tyrosine kinase-signal transduction and transcription. Through molecular docking verification, 10 key effective components of *Curcuma Radix* for treating gastric cancer were screened out, including protocurcumbiol, curcumbiol B, cedrene, β -elemene, β -selinene, γ -elemene, β -cuparenone, new curdione, caryophyllene oxide, and curcumbiol C. **Conclusion** The effective components and mechanism of *Curcuma Radix* in treatment of gastric cancer were preliminarily revealed, which provided reference for clinical practice and follow-up research of *Curcuma Radix* in treatment of gastric cancer and the development of anti-gastric cancer drugs.

Key words: *Curcuma Radix*; gastric cancer; HPLC-Q-TOF-MS/MS; network pharmacology; molecular docking technology; protocurcumbiol; curcumbiol B; cedrene; β -elemene; γ -elemene; β -cuparenone; new curdione; curcumbiol C

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一,在全球癌症发病率排名中位居第 5 位,在全球癌症死亡率排名第 3 位^[1-3],胃癌在我国也极为常见,是严重威胁人民身体健康的重大社会卫生问题。化学疗法是治疗胃癌的重要手段,但不良反应较大,患者往往不能耐受,其耐药性问题更是对胃癌的治疗提出了严峻的挑战,且治疗成本较高^[4]。近年来,中药在胃癌的防治方面取得了显著成果,具有广阔的发展前景,能够提高免疫功能、增强身体耐受性、改善术前体质、促进术后功能恢复、减轻放疗的不良反应、改善患者临床症状、防止肿瘤复发,并提高生活质量,同时可降低医疗成本^[5]。

随着活血化瘀与肿瘤治疗研究的不断深入,许多专家在临床试验的基础上提出了利用活血化瘀中药进行中医辨证治疗癌症的方法,使活血化瘀中药在胃癌防治中的应用更加科学和成熟^[6]。郁金作为一种具有活血化瘀作用的中药,在保护胃黏膜、预防胃黏膜癌变、抑制胃癌细胞增殖、诱导细胞凋亡和自噬、抑制胃癌细胞耐药和提高机体免疫力等方面发挥着重要作用^[7-9]。因此,本研究采用 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对郁金的化学成分进行了分析和鉴定,并以网络药理学和分子对接技术为主要研究方法,筛选郁金治疗胃癌的有效成分和作用靶点,揭示其治疗作用机制,旨在为郁金在治疗胃癌的临床应用以及后续研究提供参考,为开发抗胃癌

中药提供借鉴。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); Agilent G6410B Q-TOF 质谱仪,电喷雾离子化接口(美国安捷伦公司); Mettler Toledo ME204E 型万分之一电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); Mettler Toledo MT-XS105DU 型百万分之一电子分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司); KQ-500DB 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); TGL-16B 离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.2 试剂

温郁金药材于 2023 年 3 月 13 日购自浙江省温州瑞安市马屿镇垟下村,黄丝郁金药材于 2023 年 3 月 22 日购自四川省成都市双流区,桂郁金药材于 2023 年 4 月 14 日购自广西玉林盛鑫中药材有限公司,绿丝郁金药材于 2023 年 4 月 29 日收集于四川省乐山市犍为县孝姑镇,上述郁金药材样品均经浙江中医药大学葛卫红教授鉴定,分别为姜科植物温郁金 *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling、姜黄 *Curcuma Longa* L.、广西莪术 *Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 或蓬莪术 *Curcuma phaeocaulis* Val. 的干燥块根。前两者分别习称“温郁金”和“黄丝郁金”,其余按性状不同习称“桂郁金”或“绿丝郁金”。乙腈、甲酸(质谱纯);超纯水(自

制); 其余试剂均为分析纯。对照品莪术二酮(批号 111800-201302, 质量分数 99.8%)、 β -榄香烯(批号 100268-201903, 质量分数 99.4%)、姜黄素(批号 110823-202107, 质量分数 98.1%)均购自中国食品药品检定研究院; 新莪术二酮(批号 S03HB191045, 质量分数 95.0%)购自上海源叶生物科技有限公司; 吉马酮(批号 160307-BW6320, 质量分数 98.57%)购自北京科量技术有限公司; zedoarofuran(批号 DSTDZ019001, 质量分数 98.0%)购自成都德思特生物技术有限公司; 焦蓬莪术酮(批号 CFS202302, 质量分数 98.0%)、姜黄醇酮(批号 CFS202401, 质量分数 98.0%)均购自 ChemFaces; 八氢姜黄素(批号 020260-202403, 质量分数 96.58%)、去甲氧基姜黄素(批号 170043-202302, 质量分数 99.02%)、双去甲氧基姜黄素(批号 190076-202211, 质量分数 99.24%)、莪术呋喃二烯酮(批号 050068-202103, 质量分数 98.0%)均购自上海鸿永生物科技有限公司; 蓬莪术环氧酮(批号 A2403001, 质量分数 98.58%)、诺卡酮(批号 N2309001, 质量分数 95.0%)、芳姜黄酮(批号 A2403001, 质量分数 99.18%)均购自四川普西奥标科技有限公司。

1.3 数据库与软件

中药系统药理学数据库与分析平台 TCMSP (<http://tcmssp.com/tcmssp.php>); DisGeNET 数据库 (<https://www.disgenet.org/>); GeneCards 数据库 (<http://www.genecards.org/>); SwissTargetPrediction 数据库 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>); Unit prot 数据库 (<http://www.Unitprot.org/>); STRING 平台 (<https://string-db.org/>); Cytoscape 3.9.1 软件 (<https://cytoscape.org/>); DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>); 韦恩图绘制平台 (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>); 微生信在线平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>); RCSB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>); PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); OpenBabel 软件; Autodock Tools 1.5.6 软件; PyMol 2.2.0 软件; OriginPro 2021 软件。

2 方法

2.1 溶液的制备

2.1.1 供试品溶液的制备 取药材粉末(过四号筛)约 1.0 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 超声处理(功率 600 W, 频率 50

kHz) 30 min, 放冷, 摇匀, 离心, 取上清液过 0.22 μ m 滤膜, 取续滤液, 即得。

2.1.2 混合对照品溶液的制备 精密称取莪术二酮、 β -榄香烯、姜黄素、新莪术二酮、吉马酮、zedoarofuran、焦蓬莪术酮、姜黄醇酮、八氢姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素、莪术呋喃二烯酮、蓬莪术环氧酮、诺卡酮和芳姜黄酮对照品各 1 mg, 置于 10 mL 棕色量瓶中, 加入甲醇并定容至刻度, 制备成 15 个对照品质量浓度均为 100 μ g/mL 的混合对照品溶液, 即得。

2.2 色谱条件

色谱柱: ZORBAX SB Agilent C₁₈ 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 3.5 μ m); 流动相为 0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B), 梯度洗脱: 0~2 min: 5%~25%B; 2~6 min: 25%~30%B; 6~26 min: 30%~40%B; 26~33 min: 40%~45%B; 33~40 min: 45%~62%B; 40~45 min: 62%~95%B; 体积流量 0.4 mL/min; 柱温 25 $^{\circ}$ C; 进样量 2 μ L; 检测波长 206 nm。

2.3 质谱条件

离子化模式为电喷雾正离子模式, 正负离子源电压均为 4 000 V, 离子扫描范围为 m/z 100~1 000, 干燥气体积流量 12 L/min, 干燥气温度 325 $^{\circ}$ C, 雾化压力 379.21 kPa, 锥孔电压 65 V, 裂解电压 135 V, 二级碰撞能量分别采用 10、20、30、40 eV。

2.4 化学成分分析

结合查阅中英文相关文献与搜索 TCMSP 在线数据库, 收集郁金药材的化学成分信息, 建立化合物数据库。通过对郁金药材样品进行一级质谱分析, 利用 Musshunter 色谱工作站和 Qualitative Analysis 质谱分析软件生成化合物分子式, 选择误差在 5×10^{-6} 以内的分子式进行数据库自动匹配, 快速指认可能的化合物; 进而选择目标化合物进行二级质谱扫描, 得到化合物的碎片离子信息, 结合对照品裂解规律以及文献资料对目标化合物进行鉴定和分析, 并对药材来源进行归属。

2.5 郁金活性成分及对应靶点的筛选、胃癌疾病靶点的预测

基于 2.4 项下对郁金化学成分的质谱分析结果, 利用 TCMSP 筛选口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 的活性成分; 通过 SwissTargetPrediction 数据库筛选胃肠道吸收(GI)的得分为“high”, 且在 DL 方面至少通过 4 个“yes”的成分; 以及结合文献报道^[10]筛选郁金入血成分,

最终筛选得到郁金治疗胃癌的活性成分。

通过 TCMSP 平台检索得到郁金活性成分对应的靶点蛋白,其次,利用 PubChem 数据库检索这些化学成分的化学结构,并下载为 SDF 格式文件,输入到 SwissTargetPrediction 数据库中,物种设定为“Homo sapiens”,以补充和扩展靶点信息;以及从 TCMSP 中导出活性成分的 mol2 格式结构文件,使用 OpenBabel 2.4.1 软件将其转化为 smiles 格式,再次输入到 SwissTargetPrediction 数据库,物种设定为“Homo sapiens”,且 Probability 阈值>0,以获取更多潜在的靶点信息。将上述 3 者获取的活性成分靶点信息进行合并、去重,利用 UniProt 数据库确定靶点蛋白的基因简称。以“gastric cancer”和“stomach cancer”为关键词,对 DisGeNET 和 GeneCards 数据库进行检索,获取胃癌相关基因信息,将搜索结果整合并去重,建立完整的胃癌疾病预测靶点库。

2.6 郁金关键活性成分-关键作用靶点的筛选

利用韦恩图在线绘制工具将郁金活性成分的作用靶点与疾病靶点进行匹配映射,获得两者共同的基因,即郁金治疗胃癌的关键作用靶点,将关键作用靶点对应的化学成分预测作为郁金治疗胃癌疾病的关键活性成分。

2.7 郁金有效成分-核心作用靶点的网络构建

将关键作用靶点上传至 STRING 平台,选择物种为“Homo sapiens”,设定高级筛选条件“high confidence(0.700)”,构建关键作用靶点蛋白相互作用关系网络图;然后以 TSV 格式导出网络数据,并导入 Cytoscape 3.9.1 软件中,利用“Network Analyzer”模块进行网络拓扑学分析。分析过程中,采用连接度(degree)、介度(betweenness)、紧密度(closeness)这 3 个关键拓扑参数进行逐步筛选,首次筛选依据 degree 值中位数的 2 倍作为标准,第 2 次筛选则综合考虑 degree、betweenness、closeness 这 3 个关键参数的中位数,筛选后获得核心作用靶点,构建核心作用靶点筛选过程网络图。将核心作用靶点对应的活性成分预测作为郁金治疗胃癌疾病的有效成分,同时导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建“郁金有效成分-核心作用靶点”网络图,并使用 OriginPro 2021 软件绘制“郁金有效成分-核心作用靶点”桑基图。

2.8 基因本体(GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

利用 DAVID 数据库对核心作用靶点基因进行

GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析,物种设为“Homo sapiens”,设定 $P<0.1$,以此分析郁金治疗胃癌疾病的潜在生物学过程和通路;并按照富集基因数目由多到少进行降序排列,利用微生信平台绘制位居前列的生物学过程和通路的 GO 功能富集分析柱状图和 KEGG 通路富集分析气泡图。

2.9 分子对接验证

将网络药理学筛选的有效成分与核心作用靶点依次进行分子对接。首先在 PubChem 数据库下载有效成分的 2D 结构 sdf 格式文件,同时在 RCSB 数据库下载核心作用靶点蛋白的 3D 结构 pdb 格式文件。然后利用 Autodock Tools 1.5.6 对成分和蛋白进行处理,包括去水、加氢、计算电荷等,并将处理后的结果保存为 pdbqt 格式。运用 Autogrid 插件计算格点能量,采用拉马克遗传算法进行对接计算,然后利用 OriginPro 2021 软件绘制热图展示结合能量结果。根据分子对接验证结果,筛选出结合能较优的有效成分和核心作用靶点。最后利用 PyMOL 2.2.0 软件,对结合活性良好的有效成分和核心靶点进行可视化分析。

3 结果

3.1 化学成分分析

郁金样品和混合对照品的正离子模式的总离子流图见图 1。共鉴定和推测出 65 个化合物,其中 15 个化合物经过对照品比对得到验证,见表 1。4 种基原郁金中的化学成分主要为倍半萜类和姜黄素类化合物,共有成分为 28 个,温郁金中 56 个化合物,桂郁金中 44 个化合物,黄丝郁金中 43 个化合物,绿丝郁金中 52 个化合物,见图 2。

3.2 郁金活性成分及对应靶点的筛选、胃癌疾病靶点的预测

基于质谱分析结果、文献资料^[11, 28-29]和数据库筛选,共得到 62 种活性成分,见表 2、3。检索其活性成分对应的作用靶点共 599 个。通过 DisGeNET 数据库和 GeneCards 数据库,检索胃癌疾病相关的作用靶点,分别以 $\text{Score} \geq 0.1$ 及 $\text{Score} \geq 10$ 作为参数对作用靶点结果进行筛选,最终获得 1 813 个与胃癌疾病密切相关的作用靶点。

3.3 郁金关键活性成分-关键作用靶点的筛选

利用在线韦恩图绘制平台对郁金活性成分靶点和胃癌疾病靶点交集进行计算并绘制维恩图,见图 3,结果显示,两者交集为关键作用靶点共 262 个,与其对应的 49 个化学成分作为关键活性成分。

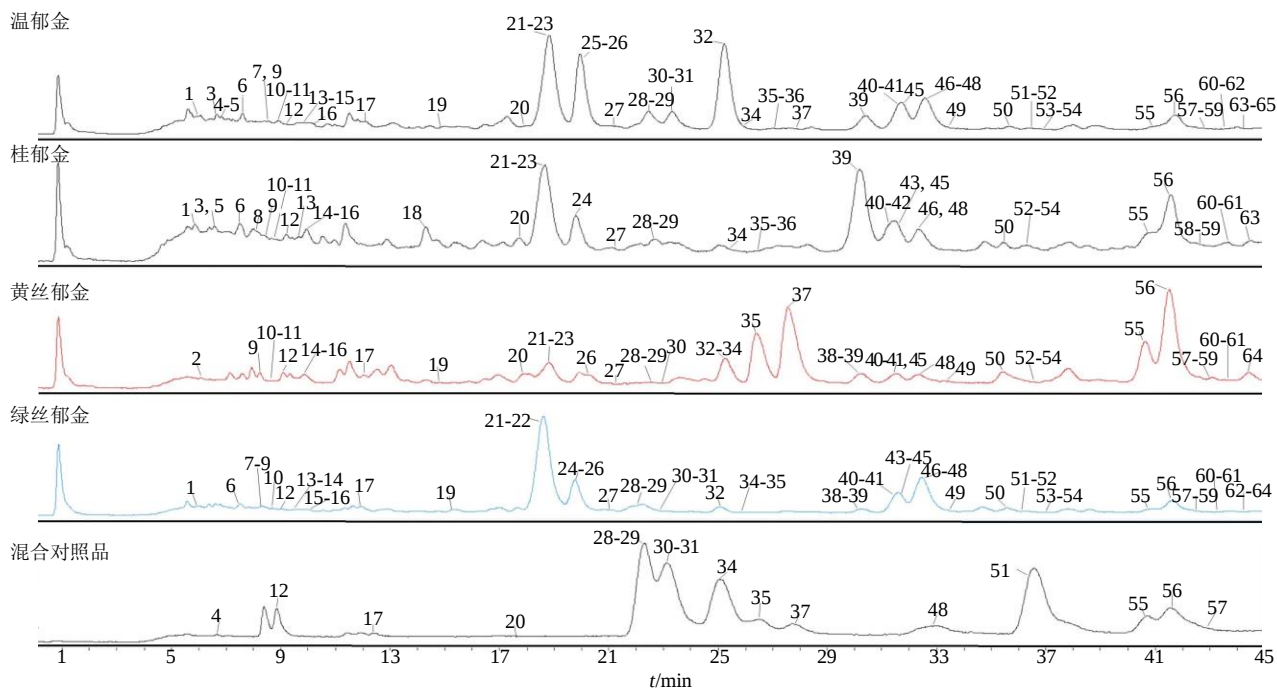


图 1 郁金与混合对照品的正离子流图

Fig. 1 Positive ion flow diagram of *Curcumae Radix* and mixed reference substance

表 1 郁金中化学成分的 HPLC-Q-TOF-MS/MS 鉴定

Table 1 Identification of chemical components in *Curcumae Radix* by HPLC-Q-TOF-MS/MS

峰号	t_R/min	$[M+H]^+$ 检测值 m/z	误差	离子碎片 m/z	分子式	化合物名称	骨架类型	化合物类型	来源归属
1	5.889	267.2	-0.95	267, 102	$C_{15}H_{22}O_4$	zedoalactone A ^[11]	愈创木烷型	倍半萜类	W、G、L
2	6.305	265.1	-1.50	219	$C_{15}H_{20}O_4$	香豆酚 ^[12]	—	倍半萜类	H
3	6.385	265.1	-2.81	247, 201	$C_{15}H_{20}O_4$	姜油酚 ^[13]	桉烷型	倍半萜类	W、G
4	6.430	265.1	-3.35	247, 205	$C_{15}H_{20}O_4$	zedoarofuran ^{[13]*}	桉烷型	倍半萜类	W
5	6.466	229.1	-4.51	229, 187	$C_{15}H_{16}O_2$	cucumin A ^[13]	檀香烷型	倍半萜类	W、G
6	7.472	265.1	-4.28	247, 205	$C_{15}H_{20}O_4$	姜黄内酯 C ^[14]	薹烷型	倍半萜类	W、G、L
7	8.264	251.2	-4.42	251, 215, 205	$C_{15}H_{22}O_3$	原莪术二酯 ^[13, 15]	愈创木烷型	倍半萜类	W、L
8	8.306	233.2	-1.34	135, 107, 91	$C_{15}H_{20}O_2$	姜黄酮醇 A ^[16]	桉烷型	倍半萜类	G、L
9	8.494	283.2	-3.60	215, 145, 105	$C_{15}H_{22}O_5$	zedoarolide B ^[17]	愈创木烷型	倍半萜类	W、G、H、L
10	8.509	249.1	-1.52	185, 133	$C_{15}H_{20}O_3$	姜黄内酯 A ^[18]	薹烷型	倍半萜类	W、G、H、L
11	8.540	249.1	-1.17	235, 215	$C_{15}H_{20}O_3$	莪术内酯 B ^[17]	愈创木烷型	倍半萜类	W、G、H
12	8.816	213.1	-4.36	196, 123	$C_{15}H_{16}O$	焦蓬莪术酮 ^{[18-19]*}	拉松烷型	倍半萜类	W、G、H、L
13	9.475	249.1	3.30	189, 107	$C_{15}H_{20}O_3$	germaerone-4,5-epoxide ^[13, 15]	吉玛烷型	倍半萜类	W、G、L
14	9.506	235.2	2.94	217, 189, 135	$C_{15}H_{22}O_2$	异莪术烯醇 ^[11, 17]	愈创木烷型	倍半萜类	W、G、H、L
15	9.619	281.2	-2.02	235, 187, 175, 161, 133	$C_{15}H_{20}O_5$	zedoalactone B ^[11, 17]	愈创木烷型	倍半萜类	W、G、H、L
16	10.132	281.2	-1.50	265, 161	$C_{19}H_{20}O_2$	1,7-二苯基-1-庚烯基-5-酮 ^[12]	—	其他类	W、G、H、L
17	12.220	377.2	0.37	399	$C_{21}H_{28}O_6$	八氢姜黄素 ^{[20]*}	—	姜黄素类	W、H、L
18	14.063	415.2	-3.63	397	$C_{21}H_{34}O_8$	β -谷甾醇 ^[21]	—	四环三萜类	G
19	15.113	231.1	1.06	213, 135	$C_{15}H_{18}O_2$	莪术呋喃烯酮 ^[14]	榄烷型	倍半萜类	W、H、L

表 1 (续)

峰号	t_R/min	$[M+H]^+$ 检测值 m/z	误差	离子碎片 m/z	分子式	化合物名称	骨架类型	化合物类型	来源归属
20	17.734	197.2	-3.95	146, 136	$C_{12}H_{20}O_2$	乙酸龙脑酯 ^[22]	—	双环单萜类	W、G、H
21	18.614	219.2	-1.63	121, 105	$C_{15}H_{22}O$	姜黄酮 ^[15]	没药烷型	倍半萜类	W、G、H、L
22	19.072	235.2	-5.70	217, 189, 161, 133	$C_{15}H_{22}O_2$	莪术烯醇 ^[14]	愈创木烷型	倍半萜类	W、G、H、L
23	19.214	219.2	2.44	201, 147, 67	$C_{15}H_{22}O$	甜没药姜黄醇 ^[14]	没药烷型	倍半萜类	W、G、H
24	19.613	169.0	-2.13	146, 128	$C_8H_8O_4$	香草酸 ^[23]	—	酚酸类	G、L
25	20.241	237.2	2.27	135, 107, 95	$C_{15}H_{24}O_2$	莪术二酮异构体 ^[11]	吉玛烷型	倍半萜类	W、L
26	20.272	247.1	-4.22	215, 207, 123	$C_{15}H_{18}O_3$	zedoanol ^[13, 17]	愈创木烷型	倍半萜类	W、H、L
27	21.213	235.1	4.47	177, 133	$C_{15}H_{22}O_2$	莪术双环烯酮 ^[14]	薹烷型	倍半萜类	W、G、H、L
28	22.550	247.1	-3.73	247, 229, 201, 139, 123	$C_{15}H_{18}O_3$	姜黄醇 ^{[15, 24]*}	桉烷型	倍半萜类	W、G、H、L
29	22.816	247.1	-3.73	217, 189, 183	$C_{15}H_{18}O_3$	蓬莪术环氧酮 ^{[13, 25]*}	吉玛烷型	倍半萜类	W、G、H、L
30	23.119	237.2	-2.52	237, 219, 135	$C_{15}H_{24}O_2$	新莪术二酮 ^{[15, 18]*}	吉玛烷型	倍半萜类	W、H、L
31	23.127	237.2	0.47	237, 219, 191, 135	$C_{15}H_{24}O_2$	莪术二酮 ^{[26]*}	吉玛烷型	倍半萜类	W、L
32	25.035	231.1	-4.77	213, 55	$C_{15}H_{18}O_2$	莪术酮 ^[11]	杜松烷型	倍半萜类	W、H、L
33	25.472	371.1	0.28	177, 137	$C_{21}H_{22}O_6$	二氢姜黄素 ^[14]	—	姜黄素类	H
34	25.839	309.1	-2.68	225, 147, 68	$C_{19}H_{16}O_4$	双去甲氧基姜黄素 ^{[11]*}	—	姜黄素类	W、G、H、L
35	26.323	339.1	-1.11	223, 177	$C_{20}H_{18}O_5$	去甲氧基姜黄素 ^{[11]*}	—	姜黄素类	W、G、H、L
36	26.430	265.3	-3.22	247, 205	$C_{19}H_{20}O$	反,反-1,7-二苯基-1,3-庚二烯-3-酮 ^[17]	—	其他类	W、G
37	27.506	369.1	-1.45	177, 161	$C_{21}H_{20}O_6$	姜黄素 ^{[14]*}	—	姜黄素类	W、H
38	30.569	215.1	-2.46	215, 197, 173	$C_{15}H_{18}O$	agassizin ^[13]	愈创木烷型	倍半萜类	H、L
39	30.864	231.1	-1.16	217, 213, 189, 149, 83	$C_{15}H_{18}O_2$	表莪术酮 ^[14]	榄烷型	倍半萜类	W、G、H、L
40	31.324	217.1	3.78	217, 161, 137, 119	$C_{15}H_{20}O$	莪术呋喃二烯 ^[11, 14]	吉玛烷型	倍半萜类	W、G、H、L
41	31.413	221.3	-1.13	123, 109	$C_{15}H_{24}O$	莪术油 ^[18]	没药烷型	倍半萜类	W、G、H、L
42	31.428	233.2	-1.23	217, 175	$C_{15}H_{20}O_2$	costunolide ^[17]	吉玛烷型	倍半萜类	G
43	31.438	233.2	-3.92	175, 165	$C_{15}H_{20}O_2$	欧亚活血丹内酯 ^[17]	—	倍半萜类	G、L
44	31.563	233.2	4.21	135, 107, 83	$C_{15}H_{20}O_2$	绒白乳菇醛 ^[27]	愈创木烷型	倍半萜类	L
45	31.577	221.3	-0.93	201, 133	$C_{15}H_{24}O$	石竹烯氧化物 ^[17]	石竹烷型	倍半萜类	W、G、H、L
46	31.594	233.2	-1.85	207, 175, 145, 133, 105	$C_{15}H_{20}O_2$	呋喃大牻牛儿酮 ^[17-18]	吉玛烷型	倍半萜类	W、G、L
47	32.712	217.1	0.90	189, 105	$C_{15}H_{20}O$	comosone II ^[13]	杜松烷型	倍半萜类	W、L
48	32.766	231.1	4.91	231, 213, 203, 175, 149	$C_{15}H_{18}O_2$	莪术呋喃二烯酮 ^{[11, 17]*}	吉玛烷型	倍半萜类	W、G、H、L
49	33.280	237.2	-2.73	135, 107	$C_{15}H_{24}O_2$	莪术醇 ^[11]	愈创木烷型	倍半萜类	W、H、L
50	35.333	203.2	0.55	203, 147, 119	$C_{15}H_{22}$	姜黄烯 ^[13]	没药烷型	倍半萜类	W、G、H、L
51	35.748	219.2	3.47	109, 67	$C_{15}H_{22}O$	诺卡酮 ^{[14]*}	艾里莫烷型	倍半萜类	W、L
52	36.172	217.1	3.65	199, 175, 147, 95	$C_{15}H_{20}O$	莪术烯 ^[11, 17]	榄烷型	倍半萜类	W、G、H、L
53	36.528	217.0	-3.37	199, 189, 175, 147, 105	$C_{15}H_{20}O$	β -cuparenone ^[17]	—	倍半萜类	W、G、H、L
54	37.024	217.1	1.34	202, 158, 135, 119	$C_{12}H_8O_4$	香柠檬烯 ^[11]	拉松烷型	倍半萜类	W、G、H、L
55	40.603	217.0	-3.79	217, 197, 91, 65	$C_{15}H_{20}O$	芳姜黄酮 ^{[11, 17]*}	没药烷型	倍半萜类	W、G、H、L
56	41.644	219.2	0.54	219, 201, 177, 159, 121	$C_{15}H_{22}O$	吉马酮 ^{[22]*}	吉玛烷型	倍半萜类	W、G、H、L
57	43.642	205.1	-3.57	149, 135	$C_{16}H_{12}$	β -榄香烯 ^{[14]*}	榄烷型	倍半萜类	W、H、L
58	43.705	205.1	0.67	175, 161, 93, 81, 67, 55	$C_{16}H_{12}$	桉烯 ^[22]	—	双环单萜类	W、G、H、L
59/60	43.767	205.1	3.46	161, 107, 93, 81, 67, 55	$C_{16}H_{12}$	γ -榄香烯/ δ -榄香烯 ^[22]	榄烷型	倍半萜类	W、G、H、L
61	43.829	205.1	0.14	161, 107	$C_{16}H_{12}$	β -芹子烯 ^[22]	桉叶烷型	倍半萜类	W、G、H、L
62	43.829	205.1	-2.56	119, 116, 93, 81, 55	$C_{16}H_{12}$	β -没药烯 ^[22]	没药烷型	倍半萜类	W、L
63	43.923	205.1	-0.89	161, 93, 81, 67	$C_{16}H_{12}$	雪松烯 ^[22]	雪松烷型	倍半萜类	W、G、L
64	44.566	205.1	-1.12	175, 161, 93, 81, 67, 55	$C_{16}H_{12}$	β -花柏烯 ^[22]	花柏烷型	倍半萜类	W、H、L
65	44.892	205.1	3.07	149, 107	$C_{16}H_{12}$	α -姜烯 ^[13]	没药烷型	倍半萜类	W

*与对照品比对确认的成分, W-温郁金, G-桂郁金, H-黄丝郁金, L-绿丝郁金。

*compared with the reference substance, W-*Curcuma wenyujin*, G-*Curcuma kwangsiensis*, H-*Curcuma longa*, L-*Curcuma phaeocaulis*.

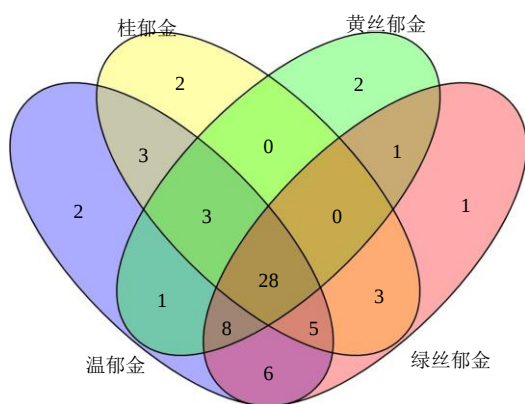


图 2 4 种基原郁金化学成分韦恩图
Fig. 2 Venn diagram of chemical composition of four kinds of *Curcumae Radix*

3.4 郁金有效成分 - 核心作用靶点的网络构建

将 262 个关键作用靶点基因上传至 STRING 平台, 构建关键作用靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络图, 该网络共含有靶蛋白节点 262 个, 靶点蛋白间的相互作用关系连线 1 900 条, 平均 degree 值为 14.5, 平均介数为 0.517, 见图 4。利用 Cytoscape 3.9.1 软件对构建 PPI 网络进行拓扑学分析, 首先以 degree 值中位数的 2 倍作为筛选条件, 然后同时选取 degree、betweenness、closeness 这 3 个参数的中位数作为筛选条件 (分别为 34、0.034 1、0.502 0), 筛选得到核心作用靶点 7 个, 包括表皮生长因子受体 (EGFR)、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (Akt1)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、白细胞介素-6 (IL6)、热休克蛋白 HSP 90α

表 2 TCMSP 数据库和文献中筛选的郁金活性成分

Table 2 Active ingredients of *Curcumae Radix* by TCMSP database and literature

MOL ID	化合物名称	OB/%	DL	来源
MOL004253	姜黄内酯 C	39.70	0.19	TCMSP 数据
MOL004206	反,反-1,7-二苯基-1,3-庚二烯-3-酮	64.66	0.18	
MOL000940	双去甲氧基姜黄素	77.38	0.26	
MOL000358	β-谷甾醇	36.91	0.75	
MOL004305	zedoalactone A	111.43	0.19	
MOL004313	zedoarolide B	135.56	0.21	
MOL004306	莪术内酯 B	103.59	0.22	
MOL004316	1,7-二苯基-1-庚烯基-5-酮	48.47	0.22	
MOL000889	异莪术烯醇	91.10	0.27	
MOL000902	莪术醇	109.80	0.27	
MOL000951	二氢姜黄素	65.50	0.44	
MOL001217	乙酸龙脑酯	65.50	0.19	
MOL004264	表莪术酮	63.00	0.20	
MOL004310	zedoarol	100.00	0.26	

家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、缺氧诱导因子-1α (HIF-1A), 核心作用靶点筛选过程网络图见图 5。核心作用靶点对应的有效成分有 16 个, 包括原莪术二醇、姜黄烯、莪术内酯 B、β-榄香烯、β-cuparenone、二氢姜黄素、八氢姜黄素等。将核心作用靶点与其对应的有效成分进行可视化分析, 构建“郁金有效成分 - 核心作用靶点”网络, 见图 6; 核心作用靶点与其对应的有效成分的桑基图, 见图 7。

3.5 GO 功能分析及 KEGG 通路富集分析

对 7 个核心作用靶点基因进行 GO 功能分析和

KEGG 通路富集分析, 筛选出 122 条 GO 分析结果, 包括生物过程 (BP) 85 个, 细胞组分 (CC) 16 个, 分子功能 (MF) 21 个, 分别根据靶点富集数目的多少进行排序, 将排名靠前的结果绘制柱状图, 见图 8。BP 分析所示, 郁金治疗胃癌的作用靶点主要涉及的生物过程有转录正调控-DNA 模板、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、信号转导、肽基丝氨酸磷酸化的正调节、葡萄糖稳态、基因表达的负调控等。如 CC 分析可以看出, 靶点主要涉及细胞质、核浆、质膜、胞液、细胞核、大分子复合物等。如

表 3 SwissTargetPrediction 数据库筛选的郁金活性成分
Table 3 Active ingredients of *Curcumae Radix* by SwissTargetPrediction database

化合物名称	GI	DL (“Yes” 个数)	化合物名称	GI	DL (“Yes” 个数)
姜油酚	High	5	agassizin	High	4
zedoarofuran	High	5	莪术呋喃二烯*	High	4
cucumin A	High	5	莪术油	High	4
原莪术二醇*	High	5	costunolide	High	5
姜黄内酯 A	High	5	欧亚活血丹内酯	High	5
curdionolide B	High	5	绒白乳菇醛	High	5
焦蓬莪术酮	High	4	石竹烯氧化物*	High	4
germaerone-4,5-epoxide*	High	4	呋喃大牻牛儿酮	High	5
八氢姜黄素	High	5	comosone II	High	4
莪术呋喃烯酮*	—	—	莪术呋喃二烯酮	High	5
姜黄酮	High	5	姜黄烯*	—	—
莪术烯醇*	High	5	诺卡酮	High	5
甜没药姜黄醇*	High	4	莪术烯*	High	5
香草酸*	High	4	β-cuparenone	High	4
莪术二酮异构体	High	5	香柠檬烯	High	5
zedoarol	High	5	芳姜黄酮*	High	5
莪术双环烯酮*	—	—	吉马酮*	High	4
姜黄醇酮	High	4	β-榄香烯*	High	4
蓬莪术环氧酮*	High	5	γ-榄香烯*	High	5
新莪术二酮*	High	4	β-芹子烯	High	5
莪术二酮*	High	5	β-没药烯	High	5
莪术酮*	—	—	雪松烯	High	5
去甲氧基姜黄素	High	5	α-姜烯*	—	—
姜黄素*	High	5	δ-榄香烯*	High	5

*代表文献资料中的入血成分。

* Represents the blood-entering components in the literature.

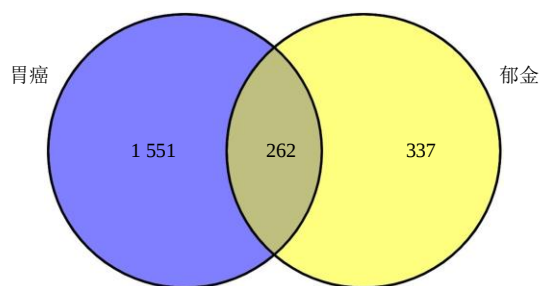


图 3 郁金与胃癌交集靶点

Fig. 3 Intersection targets of *Curcumae Radix* and gastric cancer

MF 分析所示, 靶点主要涉及的分子功能有蛋白质结合、酶结合、ATP 结合、相同的蛋白质结合、一氧化氮合酶调节活性、蛋白磷酸酶结合等。

此外, 富集得到 71 条 KEGG 通路, 将靶点富集数目排名前 20 位的结果绘制气泡图, 见图 9。分析结果表明, 郁金治疗胃癌的核心作用靶点主要涉及的通路有癌症通路、缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 信号通路、人类巨细胞病毒感染、肿瘤中程序性死亡配体 1 (PD-L1) 的表达和程序死亡蛋白 1 (PD-1)

关卡通路、辅助性 T 细胞 17 细胞分化 (Th17)、叉头框蛋白 O (FoxO) 信号通路、雌激素信号通路、酪氨酸激酶-信号转导和转录激活因子 (JAK-STAT) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、乙型肝炎等。

3.6 分子对接验证

基于网络药理分析结果中的 16 个有效成分与 7 个核心靶点分别依次进行分子对接, 结合能结果见图 10。成分与靶点的对接结合能越小, 表明构象越稳定, 当两者的结合能力 < -17.79 kJ/mol 时, 表明有一定的结合能力; 结合能 < -20.92 kJ/mol, 有较好结合能力, 而结合能 < -29.29 kJ/mol 时, 有强力的结合能力^[30]。以对接结合能 < -29.29 kJ/mol 作为筛选条件, 筛选得到靶点 7 个, 同核心作用靶点结果一致, 包括 EGFR、STAT3、Akt1、SRC、IL-6、HSP90AA1、HIF-1A。将核心作用靶点对应的活性成分预测作为郁金治疗胃癌疾病的关键有效成分, 包括原莪术二醇、莪术内酯 B、雪松烯、β-榄香烯、β-芹子烯、γ-榄香烯、β-cuparenone、新莪术二酮、石竹烯氧化物、姜黄内酯 C 共 10 个成分。

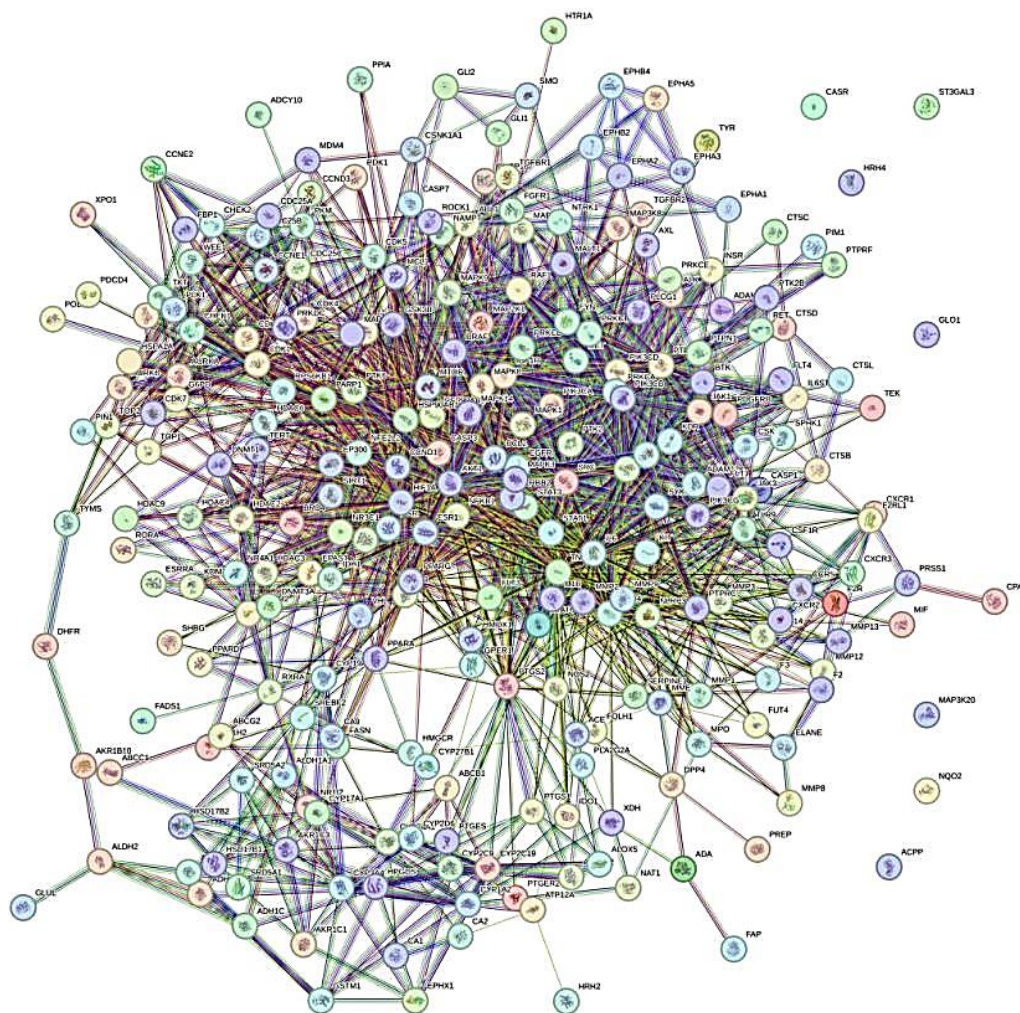


图 4 关键作用靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络图

Fig. 4 Network of key target proteins interactions (PPI)

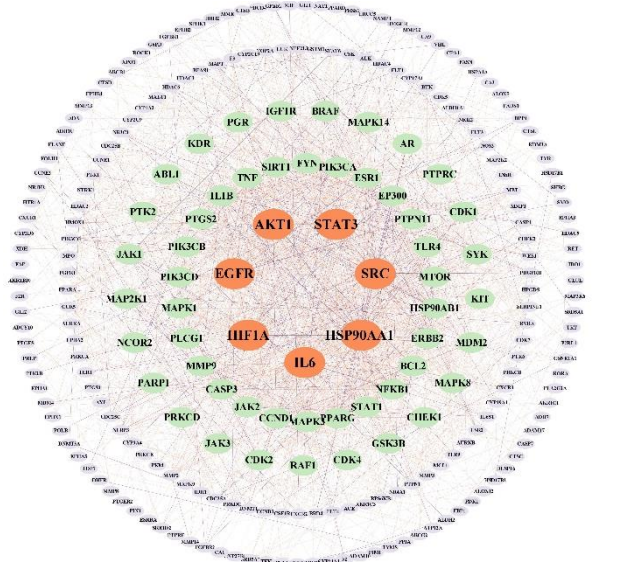


图 5 核心作用靶点筛选网络图

Fig. 5 Network of screening key core targets

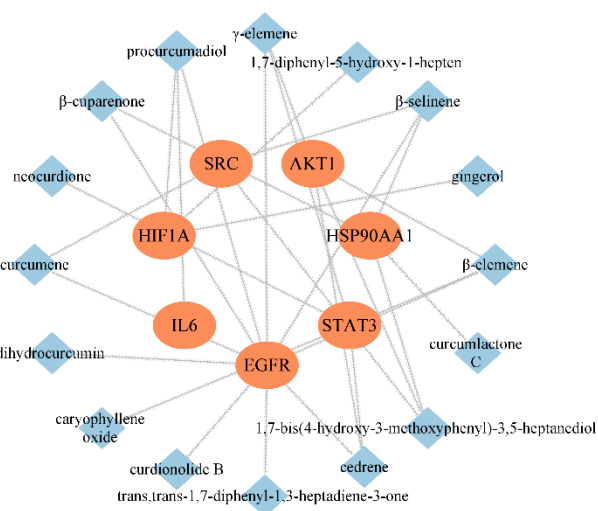


图 6 “郁金有效成分 - 核心作用靶点” 网络

Fig. 6 “Curcuma effective ingredients - core targets” network

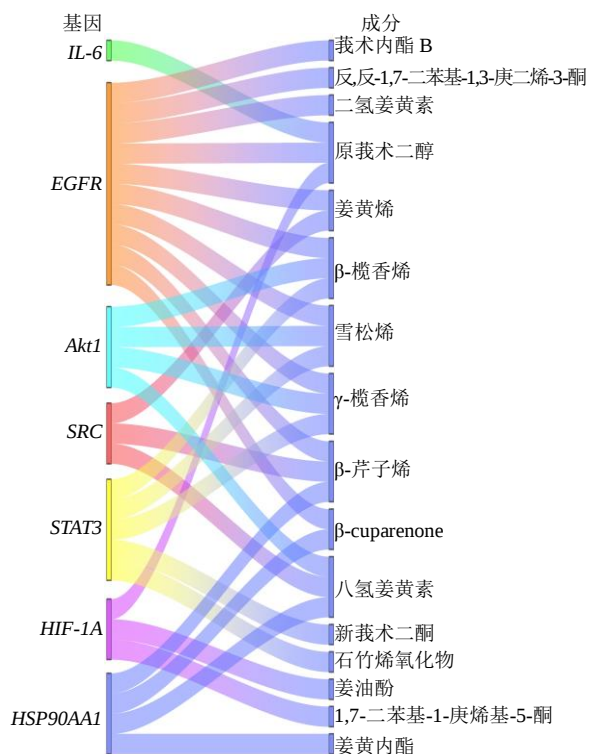


图 7 “郁金有效成分 - 核心作用靶点” 桑基图

Fig. 7 Sankey diagram of “Curcuma Radix effective ingredients - core targets”

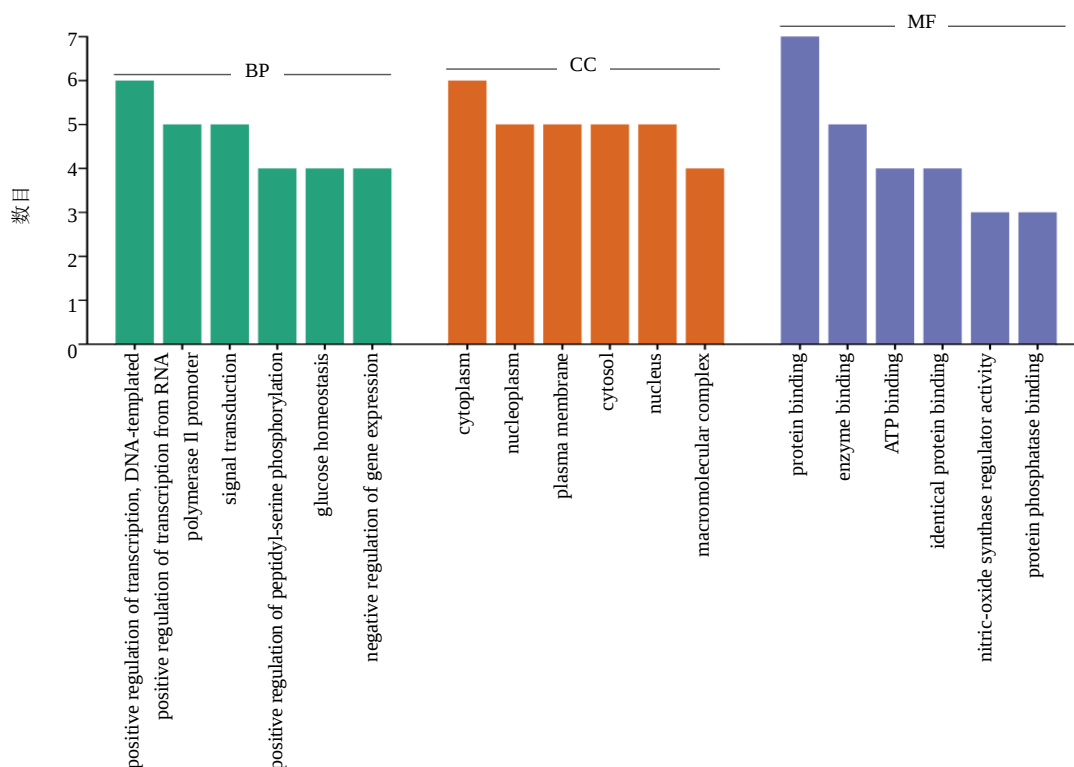


图 8 核心作用靶点的 GO 富集分析

Fig. 8 GO enrichment analysis of core targets

最后利用 PyMol 2.2.0 软件, 选取对接结合活性好的关键有效成分与核心靶点进行可视化分析, 见图 11。 β -芹子烯可与 EGFR 发生相互作用, 结合活性最好, 分子对接结合能为 -43.81 kJ/mol, 主要作用于其残基天冬氨酸 (Asp) 855, 苏氨酸 (Thr) 854, 蛋氨酸 (Met) 766, 精氨酸 (Arg) 776, 又可与 STAT3 发生相互作用, 分子对接结合能为 -42.09 kJ/mol, 主要作用于其残基酪氨酸 (Tyr) 674, 酪氨酸 (Tyr) 584, 异亮氨酸 (Leu) 608。新姜黄二酮、原姜黄二酮可与 EGFR 发生相互作用, 结合活性最好, 分子对接结合能分别为 -41.76 kJ/mol、 -41.88 kJ/mol, 主要作用于其残基半胱氨酸 (Cys) 775, 蛋氨酸 (Met) 766, 天冬氨酸 (Asp) 855。姜黄内酯 B 可与 Akt1 发生相互作用, 结合活性最好, 分子对接结合能为 -42.38 kJ/mol, 主要作用于其残基甘氨酸 (Gly) 299, 又可与 IL-6 发生相互作用, 分子对接结合能为 -41.76 kJ/mol, 主要作用于其残基甘氨酸 (Gly) 299, 天冬氨酸 (Asp) 141, 苯丙氨酸 (Phe) 140。

4 讨论

本研究基于 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术结合多种网络药理学在线分析平台和数据库, 从 4 种基原

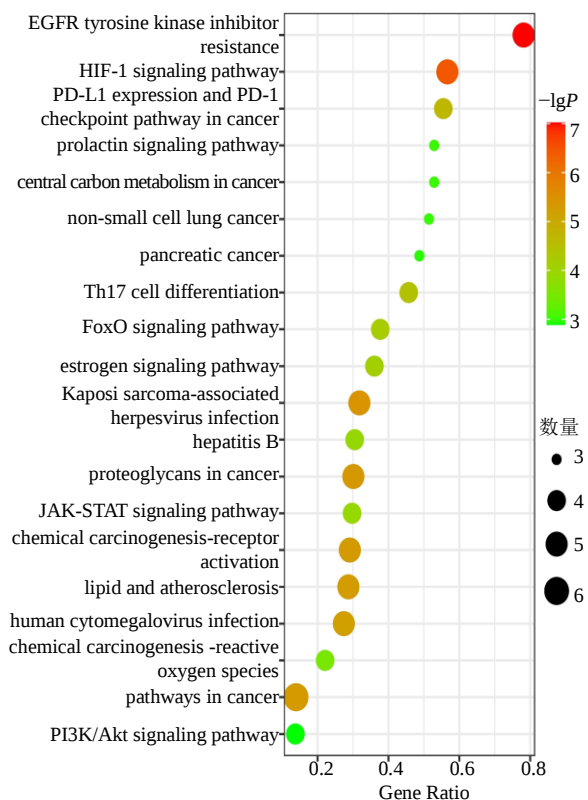


图 9 核心作用靶点的 KEGG 通路富集分析
Fig. 9 KEGG pathway enrichment analysis of core targets

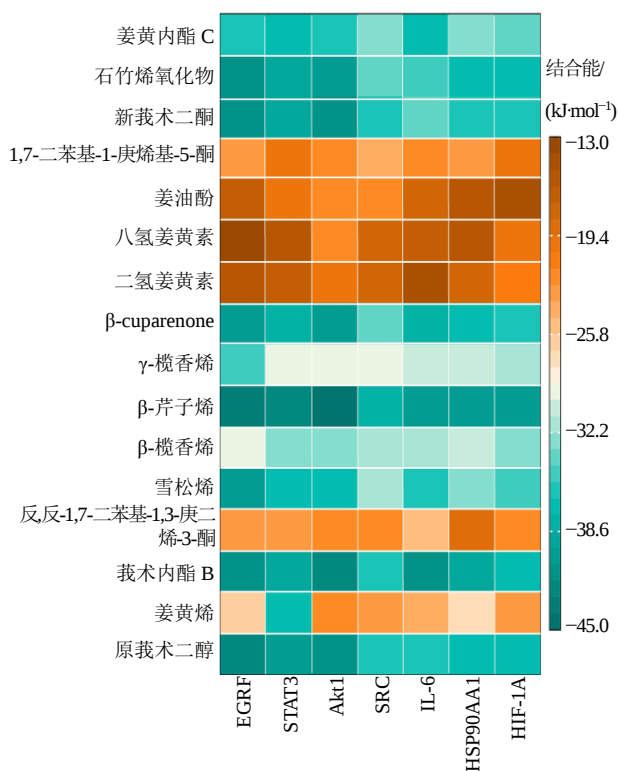


图 10 分子对接结果热图
Fig. 10 Molecular docking result thermogram

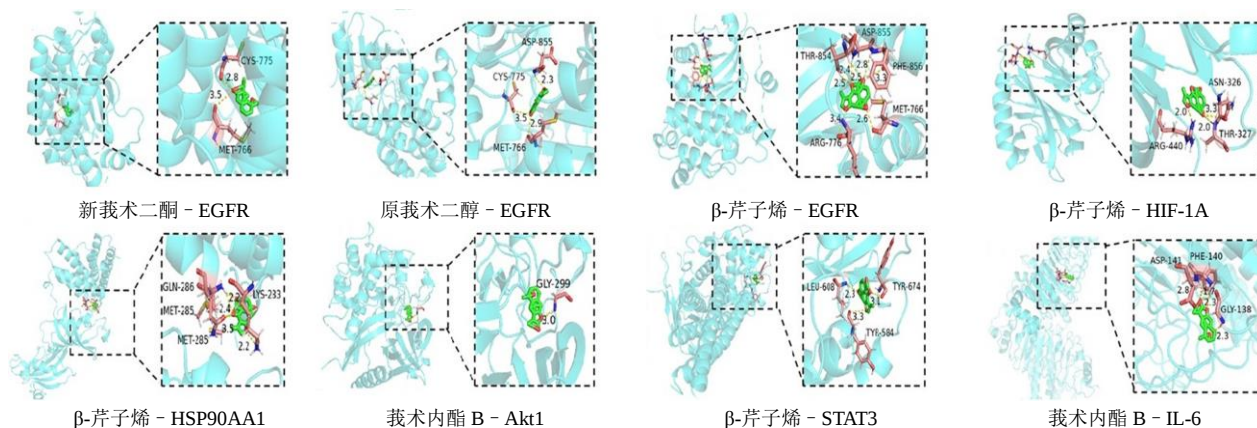


图 11 靶点与分子的对接示意图
Fig. 11 Molecular docking of targets and components

郁金中推测出 65 个化合物, 在进一步筛选过程中, 确定了治疗胃癌的 16 个有效成分和 7 个核心作用靶点, 进而构建了“药物有效成分 - 核心作用靶点”网络拓扑图。在此基础上, 进一步对核心作用靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 深入剖析了这些核心作用靶点所参与的 BP、CC 及 MF, 以及在代谢通路中的关键作用。分析结果显示, 郁金在治疗胃癌的过程中, 并非依赖单一成分或单一靶点的简单作

用模式, 而是展现出了多成分、多靶点、多通路的综合效应。此外, 本研究还结合了分子对接技术, 对前期筛选出的有效成分进行了更为深入的验证与筛选, 最终鉴定出了郁金治疗胃癌的 10 个关键有效成分和对应的 7 个核心靶点。且这 10 个关键有效成分均来源于温郁金, 桂郁金、黄丝郁金分别解析到 7 个成分, 绿丝郁金解析到 9 个成分, 以此推测 4 种基原郁金中温郁金和绿丝郁金对于胃癌的

治疗可能具有潜在的优势,这也为未来郁金资源的优化利用与新药研发提供了一定依据。

郁金在抗肿瘤方面的药理作用报道较少,目前发现其对胃癌有一定的预防和治疗效果。秦洛宜^[31]研究发现郁金提取物能抑制人胃癌细胞的增殖,具有抗肿瘤作用。王颖栋等^[32]通过实验发现 β -榄香烯可能通过抑制细胞周期调控蛋白的表达,进而抑制胃癌 BGC-823 细胞增殖,且随着 β -榄香烯浓度增加和作用时间延长,对胃癌细胞增殖的抑制和促血管生成的效果呈显著增加和增强趋势。Lu 等^[33]研究发现,郁金用水蒸气蒸馏法提取物对化学致癌剂 N-甲基-N'-硝基-N'-亚硝基胍诱导的大鼠胃癌有一定的化学防御作用,在实验中,大鼠未出现消化道出血和其它器官的明显损伤,说明温郁金在胃癌治疗方面毒副作用较小。何必立等^[34]完成的实验研究表明,温郁金提取物对胃癌细胞 SGC-7901 的生长具有显著的抑制作用,且抑制率随药物浓度的升高而增高,存在明显的量效关系,其抑癌作用的机制可能与下调 VEGF 表达水平有关。王佳林等^[35]研究发现温郁金提取液对人胃癌裸鼠移植瘤的生长具有明显抑制作用,可下调瘤灶中血管内皮生长因子的表达,减少肿瘤灶内的微血管密度。

研究发现,EGFR 的高表达和异常信号传导是胃癌发生发展的分子机制之一,是导致肿瘤细胞突变和扩散的重要原因,且与胃癌患者的发生、发展和预后密切相关^[36]。在胃癌细胞系中,磷酸化的 STAT3 蛋白容易形成二聚体,并易位到细胞核与 DNA 结合,抑制胃癌细胞的凋亡、增殖、转移和侵袭^[37]。作为 PI3K/Akt 通路的关键蛋白,研究发现 Akt1 通过影响下游 mTOR,产生 Warburg 效应,维持能量稳态以满足胃癌细胞的增殖需求;并通过影响蛋白质合成和阻断自噬等分解代谢活性,减缓胃癌细胞的衰老,促进胃癌中的细胞生长^[38]。此外,与正常组织相比,在胃癌发育过程中通常出现 SRC 蛋白的过度表达或激活,可促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[39]。IL-6 是肿瘤微环境常见的促炎因子,其升高水平直接影响肿瘤细胞并诱导 STAT3 靶基因的表达,从而促进肿瘤细胞增殖。此外,IL-6 还能诱导促炎和血管生成促进因子的产生,导致免疫刺激和免疫抑制的微环境,最终保护癌细胞^[40]。研究显示,在胃癌中 HSP90AA1 高表达,与肿瘤生物标志物、胃癌转移分期密切相关^[41]。而抑制胃癌细胞中 HSP90AA1 的表达,能够下调下游蛋白,促

进肿瘤细胞凋亡并延缓肿瘤的进展^[42]。HIF-1A 主要调节肿瘤缺氧时的细胞反应,使得肿瘤细胞在缺氧的情况下继续增殖、迁移等多种生物学效应,在大多数肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[43]。

KEGG 通路富集分析结果表明,郁金治疗胃癌的靶点主要涉及的通路有癌症通路、HIF-1 信号通路、肿瘤中 PD-L1 的表达和 PD-1 关卡通路、JAK/STAT 信号通路、Th17 细胞分化、FoxO 信号通路、PI3K/Akt 信号通路等。HIF-1 及其信号通路的激活可诱导多种基因的表达,帮助细胞适应缺氧环境,在肿瘤、炎症反应、缺血缺氧性疾病等病理生理过程中具有重要生物学意义^[44]。研究指出,在肿瘤微环境(TME)中多种调节机制影响 PD-L1 的表达,其中 JAK/STAT 通路是细胞因子和生长因子信号传导的主要通路,调节多种细胞生物学过程^[45]。Zhang 等^[46]通过研究发现,JAK/STAT 通路在胃癌微环境中表现出明显的富集,尤其在 PD-L1 表达高的免疫环境中更为显著,表明 JAK/STAT 通路在胃癌 TME 中对免疫功能的调节具有重要作用。研究表明,雌激素结合相应的雌激素受体后激活不同的信号通路,对胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移等生物学行为产生影响^[47]。在胃癌环境中,CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化增多,过度分化的 Th17 细胞又加剧了胃癌的发展,表明 Th17 细胞在胃癌发生发展过程中可能发挥抗肿瘤作用^[48]。Fox 家族通过调控下游基因转录在肿瘤的发生发展过程中发挥关键作用,其部分家族成员在肿瘤中显著异常表达,可能作为肿瘤检测、治疗及预后的分子标志物。其中 FoxO3a 可能在胃癌中发挥抑癌作用,诱导胃癌细胞凋亡^[49]。PI3K/Akt 信号通路参与人体内细胞增殖、分化、凋亡等生物过程,对肿瘤、炎症等疾病的发展和具有治疗具有重要意义^[50-51]。

综上所述,本研究利用 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术结合网络药理学方法和分子对接技术,预测了郁金治疗胃癌的有效成分和作用机制,为郁金治疗胃癌的药效物质基础研究提供了理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] de Martel C, Georges D, Bray F, et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: A worldwide incidence analysis [J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(2): e180-e190.
- [2] Liu X N, Wang S P, Li J Y, et al. Regulatory effect of

- traditional Chinese medicines on signaling pathways of process from chronic atrophic gastritis to gastric cancer [J]. *Chin Med Herb*, 2022, 14(1):5-19.
- [3] 符珊珊, 封杰妮, 黎祖鸣, 等. 基于生物信息学探讨胃癌相关基底膜基因及中药预测 [J]. *中草药*, 2023, 54(15): 4948-4957.
- [4] 韩明, 张梦圆, 郑沁薇, 等. 中药调控 circRNAs 及相关 ceRNA 网络治疗胃癌研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2024, 58(4): 86-91.
- [5] 李双翼, 时昭红, 张书, 等. 基于网络药理学及分子对接探讨三七治疗胃癌前病变的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(5): 1051-1061.
- [6] 吴秋玲. 对活血化淤法治疗肿瘤及抗肿瘤转移的思考 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(2): 438-439.
- [7] 孙常波, 孙聪, 郑惠虹, 等. 郁金、三七分别联合叶酸治疗胃癌前病变的疗效观察 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(4): 274-277.
- [8] 潘静, 许培培, 连慧娟, 等. 参莲胶囊联合贝伐珠单抗和 FOLFOX 方案治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(12): 2596-2600.
- [9] 郑媛, 范祥祯, 应智琦, 等. 活血化瘀中药在胃癌防治中的研究进展 [J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(14): 192-194.
- [10] 童黄锦. 温郁金不同饮片化瘀止痛效应物质及作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [11] 李华露, 贾昌平, 闵春艳, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 的不同基原郁金中化学成分分析 [J]. *中药材*, 2022, 45(11): 2648-2655.
- [12] 安月伟. 温郁金源三种药材化学成分与药效差异比较研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [13] Zhou W J, Guo Z M, Yu L, et al. On-line comprehensive two-dimensional liquid chromatography tandem mass spectrometry for the analysis of *Curcuma kwangsiensis* [J]. *Talanta*, 2018, 186: 73-79.
- [14] 张宽永, 沈毅, 张璐, 等. 基于 UPLC-Triple-TOF-MS 和网络药理学快速建立郁金潜在中药质量标志物成分库 [J]. *中草药*, 2022, 53(9): 2612-2622.
- [15] Vijayan U K, Varakumar S, Singhal R S. A comparative account of extraction of oleoresin from *Curcuma aromatica* Salisb by solvent and supercritical carbon dioxide: Characterization and bioactivities [J]. *LWT*, 2019, 116: 108564.
- [16] 胡昌江, 陈志敏, 胡麟. 一种基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术快速鉴定黄丝郁金的方法: CN109212119A [P]. 2019-01-15.
- [17] 张尚霞, 王宇红, 龙红萍, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 法的郁金水提物的化学成分研究 [J]. *中南药学*, 2021, 19(5): 820-826.
- [18] Hao M S, Ji D, Li L, et al. Metabolic profiling analysis of three processed rhizomes of *Curcuma wenyujin* Y. H. Chen et C. Ling by ultra-performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry [J]. *Pharmacogn Mag*, 2019, 15(60): 164.
- [19] Boutsada P, Giang V H, Linh T M, et al. Sesquiterpenoids from the rhizomes of *Curcuma aeruginosa* [J]. *Vietnam J Chem*, 2018, 56(6): 721-725.
- [20] 罗丹丹. 八氢姜黄素立体异构体对药物代谢酶和肝损伤的作用研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [21] 葛志伟, 罗自生. 食品中植物甾醇的色谱分析方法研究进展 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2017, 8(3): 773-778.
- [22] 刘立鼎, 陈京达, 汪佑民, 等. 中药郁金化学成分的研究 [J]. *西北植物学报*, 1985(3): 224-230.
- [23] 李渊. 柴归颗粒的化学成分及其体内过程研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [24] Chen J J, Tsai T H, Liao H R, et al. New sesquiterpenoids and anti-platelet aggregation constituents from the rhizomes of *Curcuma zedoaria* [J]. *Molecules*, 2016, 21(10): 1385.
- [25] 林娟, 王述, 周福军, 等. 毛郁金化学成分分离与鉴定 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2016, 33(11): 850-853.
- [26] 黄艳, 柴玲, 蒋秀珍, 等. 毛郁金的化学成分研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(16): 2307-2311.
- [27] 孙敬茹, 卜俊玲, 赵欢, 等. 四种姜黄属药用植物根茎和块根挥发性代谢物的多元数据比较分析 [J]. *药学报*, 2018, 53(8): 1215-1224.
- [28] 李伯会. 大小柴胡汤“加減味”和郁金方“君臣佐使”的系统药理学研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2016.
- [29] 郝敏. 温郁金不同炮制品活血化瘀效应物质基础及作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [30] 孟颖, 代函芮, 王淑婷, 等. 基于网络药理学和分子对接技术研究槲皮素治疗宫腔黏连的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(6): 1409-1416.
- [31] 秦洛宜. 姜黄、莪术、郁金的化学成分与药理作用研究分析 [J]. *临床研究*, 2019, 27(2): 3-4.
- [32] 王颖栋, 丁海斌, 郭甲民, 等. β -榄香烯对胃癌细胞 BGC-823 细胞周期和血管生成相关蛋白的影响研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(9): 914-918.
- [33] Lu B, Xu L, Yu L F, et al. Extract of radix curcumae prevents gastric cancer in rats [J]. *Digestion*, 2008, 77(2): 87-91.
- [34] 何必立, 吕宾, 徐毅, 等. 温郁金对胃癌细胞的抑制作用及其对血管内皮生长因子表达的影响 [J]. *中医药理学刊*, 2006, 24(9): 1741-1743.
- [35] 王佳林, 吕宾, 倪桂宝, 等. 温郁金对人胃癌裸鼠移植瘤生长和环氧合酶-2 表达的影响 [J]. *胃肠病学*, 2006,

- 11(5): 277-280.
- [36] 蓝希明, 赵益, 刘燕, 等. 铁皮石斛提取物对胃癌癌变的抑制作用及机制研究 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3704-3709.
- [37] Dong J Y, Yang J, Yu W K, *et al.* Discovery of benzochalcone derivative as a potential antigastric cancer agent targeting signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2022, 37(1): 2004-2016.
- [38] Zhang X, Wang S, Wang H X, *et al.* Circular RNA circNRIP1 acts as a microRNA-149-5p sponge to promote gastric cancer progression via the AKT1/mTOR pathway [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 20.
- [39] Liu Z Y, Huang H L, Yu Y, *et al.* Exploring the mechanism of ellagic acid against gastric cancer based on bioinformatics analysis and network pharmacology [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(23): 3878-3896.
- [40] Johnson D E, O'Keefe R A, Grandis J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-248.
- [41] Liang X Q, Li K Z, Li Z, *et al.* Diagnostic and prognostic value of plasma heat shock protein 90alpha in gastric cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107145.
- [42] Pahwa R, Dubhashi J, Singh A, *et al.* Inhibition of HSP 90 is associated with potent anti-tumor activity in papillary renal cell carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 208.
- [43] 逯涛峰. HIF1A 调控 m6A 阅读子 YTHDF2 促进胃癌进展的机制研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2023.
- [44] 朱培, 唐梦燕, 闫东梅. HIF-1 α 及其相关信号转导通路在疾病中的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(13): 1650-1653.
- [45] Bose S, Banerjee S, Mondal A, *et al.* Targeting the JAK/STAT signaling pathway using phytocompounds for cancer prevention and therapy [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1451.
- [46] Zhang X X, Yang F, Wang Z B. Tumor microenvironment characterization in stage IV gastric cancer [J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(1): BSR20201248.
- [47] Patel S, Homaei A, Raju A B, *et al.* Estrogen: The necessary evil for human health, and ways to tame it [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2018, 102: 403-411.
- [48] Nguyen P M, Putoczki T L. Could the inhibition of IL-17 or IL-18 be a potential therapeutic opportunity for gastric cancer? [J]. *Cytokine*, 2019, 118: 8-18.
- [49] Park S H, Jang K Y, Kim M J, *et al.* Tumor suppressive effect of PARP1 and FOXO3A in gastric cancers and its clinical implications [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(42): 44819-44831.
- [50] 王笑晗, 杨冰心, 于泳. 基于网络药理学及实验验证瑞巴派特对慢性萎缩性胃炎的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 531-539.
- [51] 陈梦, 陈瑶, 杨向竹, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨丹参治疗乳腺癌的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(3): 578-585.

[责任编辑 高源]