

基于网络药理学及分子对接探究夏枯草抗脑胶质瘤的作用机制

王莹¹, 刘丽坤¹, 张赢心¹, 周静^{1,2*}

1. 山西省中医药研究院 山西省中医院 肿瘤科, 山西 太原 030012

2. 山西省中西医结合研究所, 山西 太原 030013

摘要:目的 运用网络药理学及分子对接技术探究夏枯草抗脑胶质瘤的多成分、多靶点、多通路作用机制。方法 通过 TCMSP、BATMAN-TCM、HERB 数据库查找夏枯草的相关成分靶点; 在 GeneCards、OMIM 数据库查找获得脑胶质瘤的相关靶点; 将二者汇总去重后取交集得到夏枯草抗脑胶质瘤的潜在靶点。将交集基因导入 STRING 构建蛋白相互作用 (PPI) 网络图, 用 Cytoscape 进行网络拓扑分析, 并利用 CytoNCA 插件确定核心靶点和核心药物成分, 并做“药物-成分-靶点”图。在 DAVID 数据库开展基因本体 (GO) 生物功能及京都基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 用 Cytoscape 绘制“药物成分-疾病靶点-通路”图。通过 AutoDock Vina 进行分子对接验证。结果 筛选出夏枯草有效成分 42 个, 靶点 806 个。脑胶质瘤靶点 1 802 个, 得到 234 个交集靶点。GO 富集分析得到 1 569 个条目, 172 个 KEGG 富集分析通路, 主要涉及癌症相关信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B1 (Akt) 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等。通过 CytoNCA 分析筛选出肿瘤蛋白 p53 (TP53)、Akt1、MYC 原癌基因 (MYC)、致癌转录因子信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等可能为核心靶点, 槲皮素、木犀草素、山柰酚、桑黄素、乌苏酸等可能为夏枯草抗脑胶质瘤的核心成分。分子对接验证得出, 核心成分与核心靶点均能较好结合。结论 夏枯草抗脑胶质瘤可能涉及槲皮素、木犀草素、山柰酚、桑黄素、乌苏酸, TP53、Akt1、MYC、STAT3、EGFR, PI3K/Akt 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等多成分、多靶点、多通途径。

关键词: 夏枯草; 脑胶质瘤; 槲皮素; 木犀草素; 山柰酚; 桑黄素; 乌苏酸; 肿瘤蛋白 p53; 网络药理学; 分子对接
中图分类号: R285; R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)06-1538-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.06.002

Mechanism of *Prunellae Spica* in treatment of glioma based on network pharmacology and molecular docking

WANG Ying¹, LIU Likun¹, ZHANG Yingxin¹, ZHOU Jing^{1,2}

1. Department of Oncology, Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China

2. Shanxi Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Taiyuan 030013, China

Abstract: Objective To explore the multi-component, multi-target and multi-pathway mechanism of *Prunellae Spica* in treatment of glioma effect by using network pharmacology and molecular docking techniques. **Method** Search for the related component targets of *Prunellae Spica* through the TCMSP, BATMAN-TCM, HERB databases, search for the relevant targets of glioma in the GeneCards and OMIM databases. After summarizing the two and removing duplicates, the intersection was taken to obtain the potential target of *Prunellae Spica* in treatment of glioma. After importing the intersection genes into STRING for PPI network. Cytoscape was used for network topology analysis, and the CytoNCA plugin was utilized to determine the core targets and core drug components, and a “drug-component-target” diagram was created. GO biological function and KEGG pathway enrichment analysis were conducted in the DAVID database, and the “drug component - disease target - pathway” map was plotted using Cytoscape. Molecular docking

收稿日期: 2026-04-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82274498); 山西省科技厅科技创新人才团队项目 (202304051001046); 山西省中医药管理局中医药传承创新培育团队项目 (zyytd2024007); 中央引导地方科技发展资金项目 (YDZJSX2025D082); 山西省基础研究计划自然科学研究面上项目 (202303021211240)

作者简介: 王莹, 女, 研究方向为中西医结合防治肿瘤的方法和规律研究。E-mail: 17835207312@163.com

*通信作者: 周静, 女, 副主任医师, 博士, 研究方向为中西医结合防治肿瘤的方法和规律研究。E-mail: zhoujingsx07@163.com

verification was carried out through AutoDock Vina. **Result** 42 Effective components and 806 targets of *Prunellae Spica* were screened out. There were 1 802 glioma targets, resulting in 234 intersection targets. GO enrichment analysis yielded 1 569 items and 172 KEGG enrichment analysis pathways, mainly involving cancer-related signaling pathways, PI3K/Akt signaling pathways and TNF signaling pathways, etc. Through CytoNCA analysis, TP53, Akt1, MYC, STAT3, EGFR, etc, were screened out as possible core targets, and quercetin, luteolin, kaempferol, morin, ursolic acid, etc, might be the core components of *Prunellae Spica* in treatment of glioma. Molecular docking verification shows that both the core components and the core targets can bind well. **Conclusion** The effects of *Prunellae Spica* in treatment glioma perhaps involve quercetin, luteolin, kaempferol, morin, ursolic acid, TP53, Akt1, MYC, STAT3, EGFR, PI3K/Akt, and TNF signaling pathways etc, through multi-component - multi-target - multi-pathway approaches.

Key words: *Prunellae Spica*; glioma; quercetin; luteolin; kaempferol; morin; ursolic acid; TP53; network pharmacology; molecular docking

脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统恶性肿瘤，世界卫生组织将其划分为 4 个等级，其中胶质母细胞瘤的恶性程度高，预后极差^[1-3]。目前主要的治疗手段包括手术切除、放化疗、靶向及免疫治疗，可最大范围安全切除肿瘤组织并抑制其生长，但存在肿瘤组织难以完全切除、放化疗过程中部分患者不良反应大、免疫耐药等问题，严重影响治疗效果^[4]。亟需探索更多抗脑胶质瘤的药物。近年来，中药因其多成分、多靶点、多通路的优势在抗肿瘤领域中备受关注，筛选具有抗脑胶质瘤活性的中药有望成为新的研究方向^[5-6]。夏枯草为唇形科植物夏枯草 *Prunella vulgaris* L. 的干燥果穗，辛、苦，寒，归肝、胆经，可清肝泻火、明目、散结消肿^[7]。研究表明，夏枯草可调控 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 等凋亡相关基因及蛋白表达，抑制脑胶质瘤 U87 细胞增殖并促进其凋亡^[8]。本研究通过网络药理学及分子对接技术探寻夏枯草抗脑胶质瘤的有效成分、作用靶点及通路。

1 材料与方法

1.1 夏枯草靶点挖掘和筛选

在 TCMSP (<https://www.tcmsp-e.com>) 数据库、BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php>) 数据库、HERB (<http://herb.ac.cn/>) 数据库查找夏枯草成分及靶点。TCMSP 数据库以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 进行筛选；BATMAN-TCM 数据库设置 Score cutoff 值为 20, *P* 值为 0.05 进行查找；HERB 数据库结合 SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch/>) 数据库进行成分靶点预测，先用 SwissADME 筛选成分，遵循肠胃道的吸收五原则，筛选为至少有 3 个 “Yes”，之后运用 SwissTarget Prediction 预测成分靶点。最后将上述所得成分靶点汇总去重后得到夏枯草有效作用成分及靶点。

1.2 脑胶质瘤的相关靶基因筛选

分别在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<http://www.omim.org/>) 数据库以 “glioma” 搜索，查找与脑胶质瘤有关的潜在疾病靶点。将上述所得基因汇总去重，得到脑胶质瘤的作用靶点。

1.3 交集靶点

将上述所得夏枯草及脑胶质瘤的作用基因分别导入 Venny (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 中获得交集靶点，并保存韦恩图。

1.4 蛋白相互作用 (PPI) 网络分析

在 STRING (<https://string-db.org/>) 网站中，将交集靶点导入以分析其蛋白相互作用关系。设置物种为人，置信度为中等，隐藏网络中的游离节点，其余参数保持默认。获得 PPI 网络图，并通过 Cytoscapev3.7.1 将 PPI 网络拓扑分析和可视化。

1.5 “药物 - 成分 - 靶点” 图

将所得夏枯草成分及靶点导入 Cytoscape 中，作 “药物 - 成分 - 靶点” 图。再将夏枯草的成分、靶点以及交集靶点导入后，借助 CytoNCA 插件筛选出核心成分。

1.6 基因本位 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

利用 David (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) 数据库进行 GO 富集分析及 KEGG 潜在通路。通过微生信网站 (www.bioinformatics.com.cn) 进行可视化富集分析。在 Cytoscape 软件中制作 “药物成分 - 疾病靶点 - 通路” 图，并利用 CytoNCA 插件，以中介中心性 (between centrality, BC)、接近中心性 (closeness centrality, CC)、度中心性 (degree centrality, DC)、特征向量中心性 (eigenvector centrality, EC)、网络中心性 (network centrality, NC)、局部平均连通性 (local average connectivity, LAC) 均大于中位数筛选核心靶点。

1.7 分子对接

从 RCSB 蛋白质数据库 (RCSB PDB, <https://www.rcsb.org>) 中获取目标蛋白的晶体结构, 在 PubChem 数据库中查找并获得配体的 sdf 格式文件, 于 PyMOLv4.3.0 软件 (<https://pymol.org/>) 中对受体做去水和残基处理。之后运用 Chem3D 软件优化配体结构, 保存 mol2 格式。运用 AutoDock Tools 软件设置对接参数, 包裹 AutoDock Grid, 之后采用 Vina 进行对接。对接完成后, 得到目标蛋白分别与小分子配体组合的结合能, 并用 PyMOL 软件将分子对接结果可视化。

2 结果

2.1 夏枯草与脑胶质瘤相关作用靶点

分别在 TCMSP、BATMAN-TCM、HERB 数据库查找获得夏枯草的相关成分及靶点, 得到 42 个有效成分, 见表 1。汇总去重后得到 806 个作用靶点。分别在 GeneCards、OMIM 数据库查找脑胶质瘤相关作用靶点, 得到 1 718、385 个, 汇总去重后得到疾病相关作用靶点 1 802 个。将夏枯草及脑胶质瘤相关靶点导入 Venny 图进行分析, 最终发现 234 个交集靶点, 见图 1。

2.2 PPI 网络分析

在 STRING 网站中导入交集靶点经过分析后得到 PPI 网络图, 利用 Cytoscapev 3.7.1 对蛋白进行网络拓扑分析, 其中节点的大小和颜色的深浅与度 (degree) 值成正相关, 节点越大、颜色越深, 度值就越大, 见图 2A。可知肿瘤蛋白 p53 (TP53)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、MYC 原癌基因 (MYC)、致癌转录因子信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等处于中心位置。利用 CytoNCA 插件, 以中介中心性、接近中心性、度中心性、特征向量中心性、网络中心性、局部平均连通性均大于中位数进行筛选, 得到核心靶点, 见图 2B, degree 值前 5 位的靶点见表 2。

2.3 “药物 - 成分 - 靶点” 网络

在 Cytoscape 软件中导入夏枯草成分靶点, 作“药物 - 成分 - 靶点”图, 见图 3, 将药物成分靶点和共同靶点导入, 通过 CytoNCA 插件计算各节点 degree 值, 得到核心成分, degree 值前 5 位的成分为槲皮素、木犀草素、山柰酚、桑黄素、乌苏酸, 见表 3。

2.4 共同靶基因 GO 富集分析

通过 GO 富集分析, 获得了与生物过程 (BP)

表 1 夏枯草有效成分

Table 1 Active ingredients of *Prunellae Spica*

编号	成分名称	OB/%	DL	数据库来源
1	β-谷甾醇	36.91	0.75	TCMSP
2	山柰酚	41.88	0.24	TCMSP
3	蒽甾醇	42.98	0.76	TCMSP
4	豆甾醇	43.83	0.76	TCMSP
5	飞燕草素	40.63	0.28	TCMSP
6	木犀草素	36.16	0.25	TCMSP
7	vulgaxanthin-I	56.14	0.26	TCMSP
8	poriferasterol monoglucoside_qt	43.83	0.76	TCMSP
9	豆甾-7-烯醇	37.42	0.75	TCMSP
10	桑黄素	46.23	0.27	TCMSP
11	槲皮素	46.43	0.28	TCMSP
12	齐墩果酸甲酯	—	—	BATMAN-TCM
13	苦苣苷 F1	—	—	BATMAN-TCM
14	α-水芹烯	—	—	BATMAN-TCM
15	维生素 K	—	—	BATMAN-TCM
16	葑酮	—	—	BATMAN-TCM
17	齐墩果酸-28-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	—	—	BATMAN-TCM
18	山楂酸甲酯	—	—	BATMAN-TCM
19	绢毛榄仁苷	—	—	BATMAN-TCM
20	夏枯草皂苷 B	—	—	BATMAN-TCM
21	葑醇	—	—	BATMAN-TCM
22	B-香树酯醇	—	—	BATMAN-TCM
23	乌苏酸	—	—	BATMAN-TCM
24	arjunglucoside I	—	—	BATMAN-TCM
25	咖啡酸	—	—	BATMAN-TCM
26	α-蒽甾醇	—	—	BATMAN-TCM
27	β-蒽烯	—	—	BATMAN-TCM
28	桦木酸甲酯	—	—	BATMAN-TCM
29	齐墩果酸	—	—	BATMAN-TCM
30	芳樟醇	—	—	BATMAN-TCM
31	月桂烯	—	—	BATMAN-TCM
32	桉叶油醇	—	—	HERB
33	7-羟基香豆素	—	—	HERB
34	樟脑	—	—	HERB
35	七叶内酯	—	—	HERB
36	咖啡酸乙酯	—	—	HERB
37	左旋 α-葑酮	—	—	HERB
38	月桂酸	—	—	HERB
39	乙酸芳樟酯	—	—	HERB
40	对香豆酸	—	—	HERB
41	葑苣亭醇	—	—	HERB
42	teresantalal	—	—	HERB

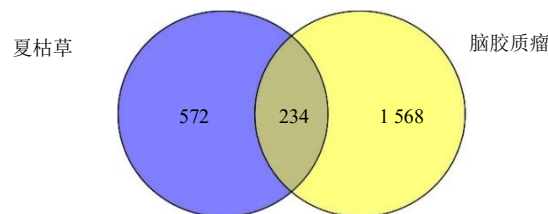


图 1 夏枯草和脑胶质瘤交集靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of intersection targets between *Prunellae Spica* and glioblastoma

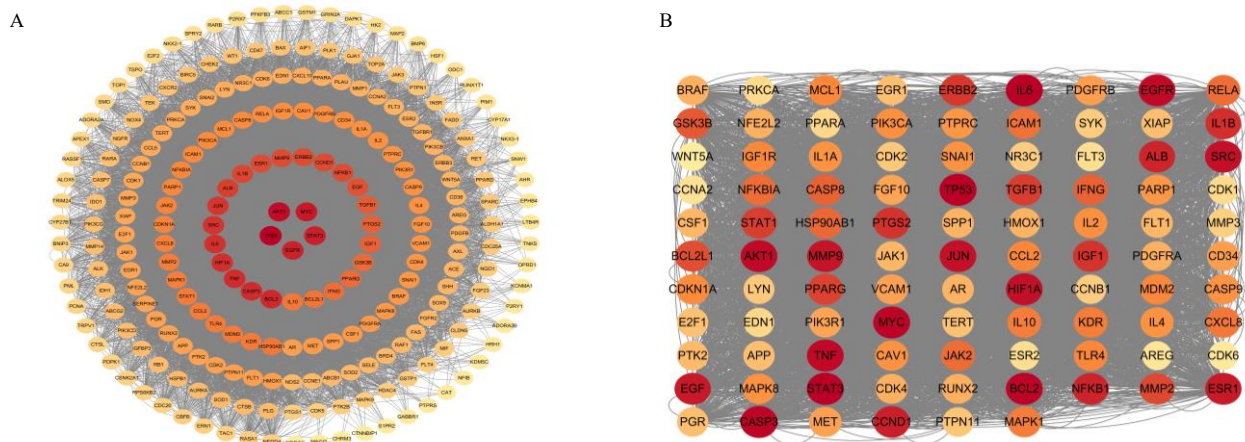


图 2 PPI 网络可视化图 (A) 和核心靶点图 (B)

Fig. 2 PPI network interaction visualization diagram (A) and core target diagram (B)

表 2 degree 值前 5 位的核心靶点

Table 2 Top 5 core targets based on the degree values

靶点	degree	特征向量中心性	局部平均连通性	中介中心性	接近中心性	网络中心性
TP53	388	0.138 484 91	131.979 39	2 583.012 7	0.856 617 6	370.272 34
Akt1	372	0.135 189 79	130.602 16	2 185.501 5	0.832 142 83	343.787 80
MYC	352	0.129 542 23	128.818 18	1 999.557 3	0.803 448 26	320.348 63
STAT3	346	0.133 230 79	136.924 85	1 294.288 5	0.795 221 87	318.297 85
EGFR	342	0.130 922 32	134.292 40	1 267.657 8	0.789 830 50	310.784 73

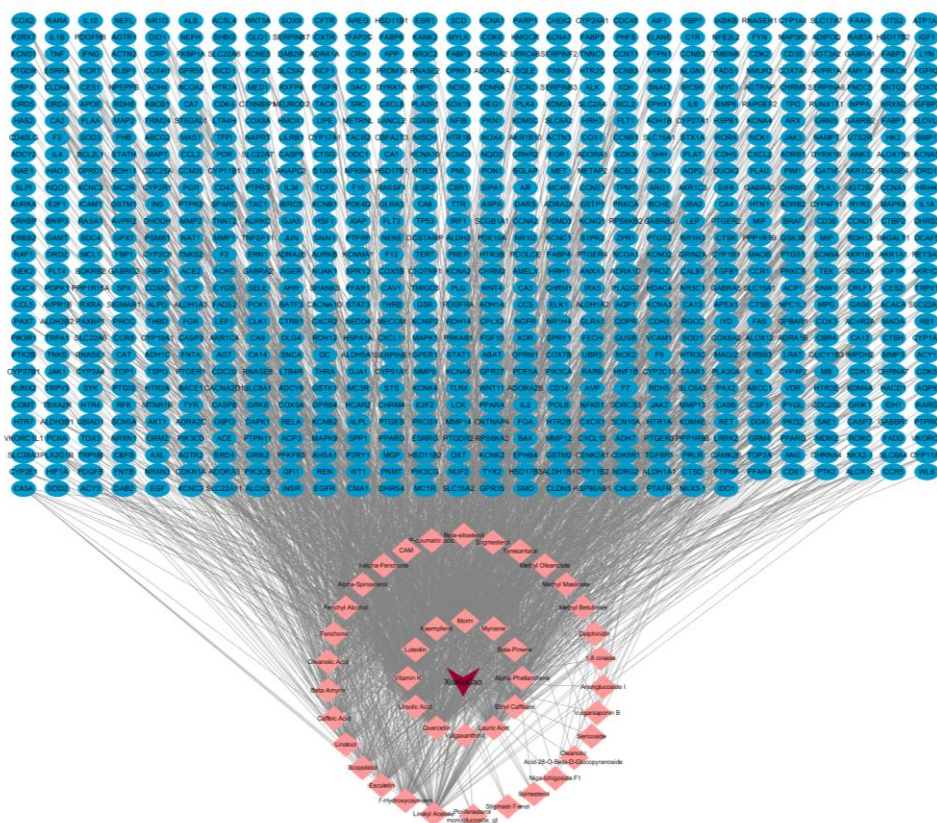


图 3 “药物 - 成分 - 靶点”网络

Fig. 3 “Drug - component - target” network

表 3 degree 值前 5 位的核心成分

Table 3 Top 5 core components before the degree value

成分名称	degree
槲皮素	120
木犀草素	86
山柰酚	68
桑黄素	51
乌苏酸	44

相关的条目 1 230 个，主要涉及基因表达的正负调控、凋亡过程的负调控、RNA 聚合酶 II 对转录的

正负调控、细胞群体增殖的正调控、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导的正调控、凋亡过程等；细胞组成 (CC) 相关条目 139 个，主要涉及含蛋白质复合物、细胞质、受体复合物、细胞外空间和区域、核质、细胞核、细胞表面等；分子功能 (MF) 相关条目 200 个，主要为蛋白激酶活性、酶结合、相同蛋白结合、蛋白酪氨酸激酶活性、跨膜受体蛋白酪氨酸激酶活性、ATP 结合、蛋白结合、核苷酸结合等。GO 富集分析结果分别取 BP、CC、MF 排名前 10 位进行可视化，见图 4。

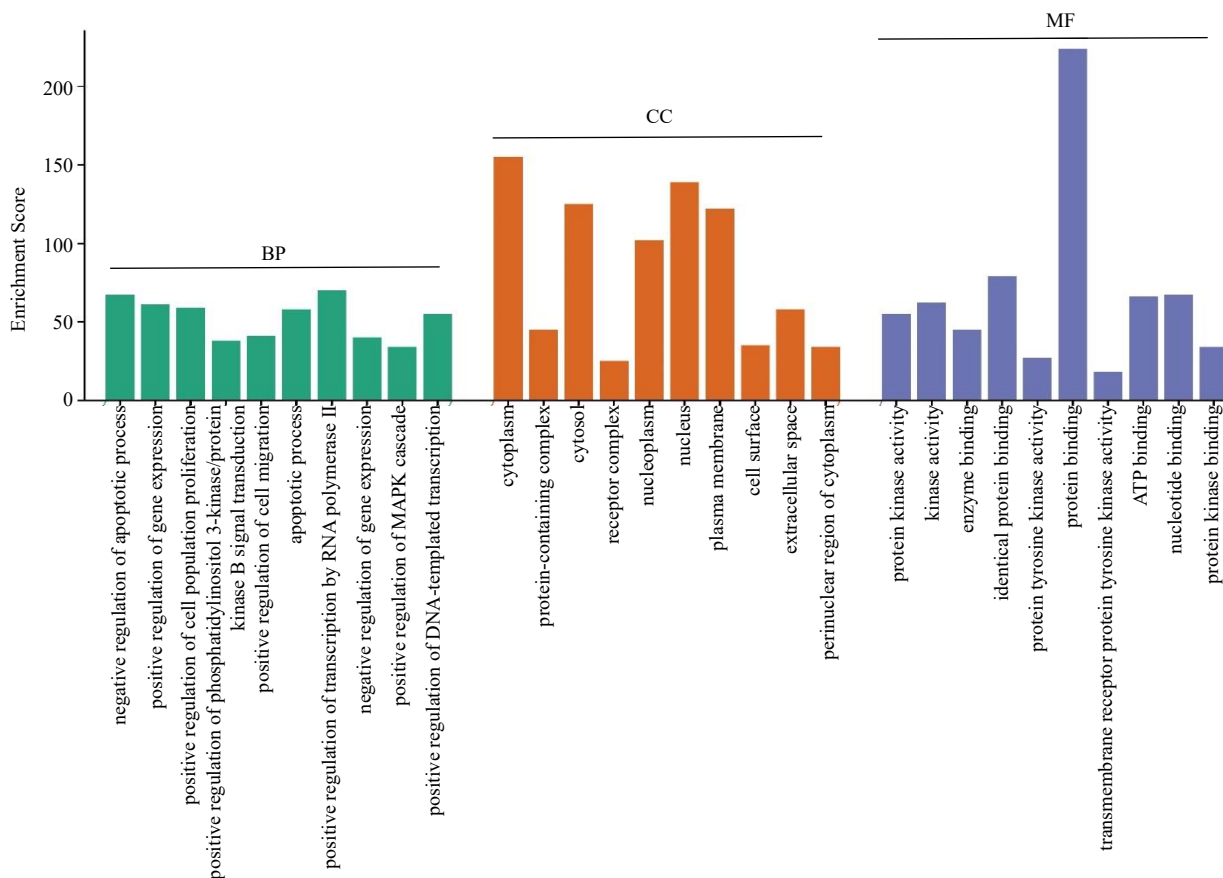


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

2.5 KEGG 通路富集分析

经 KEGG 通路富集分析得到 172 条通路，对富集结果可视化后，选取排名前 20 位的通路进行后续分析，见图 5。除外脑胶质瘤非相关的条目，其中癌症相关信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等较显著。为更直观观察分析药物成分靶点与通路疾病之间的复杂关系，通过 Cytoscape 作“药物成分 - 疾病

靶点 - 通路”网络，见图 6。

2.6 分子对接

根据 CytoNCA 筛选出的核心靶点和核心成分，分别取 degree 值前 5 位的核心靶点和核心成分进行分子对接。当小分子配体与蛋白受体的结合能小于 -5.0 kcal/mol (1 cal=4.2 J) 时，其亲和力较好，并且结合能越小则结合越稳定。结果显示，核心成分与核心靶点之间结合均较稳定，见图 7。将分子对

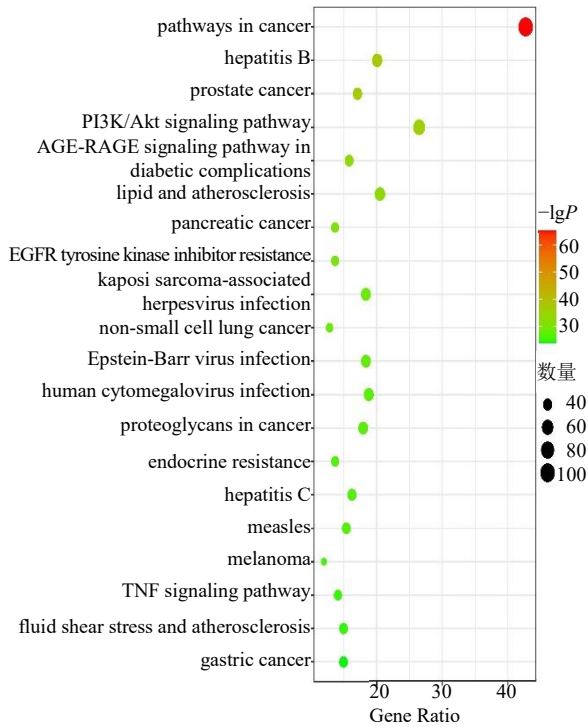


图 5 KEGG 通路富集分析
Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

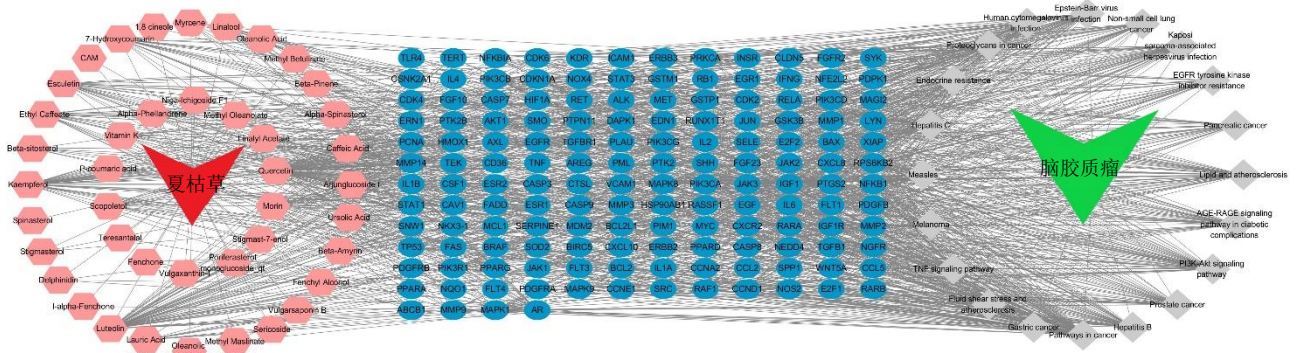


图 6 “药物成分 - 疾病靶点 - 通路” 图

Fig. 6 “Drug components - disease targets - pathways” diagram

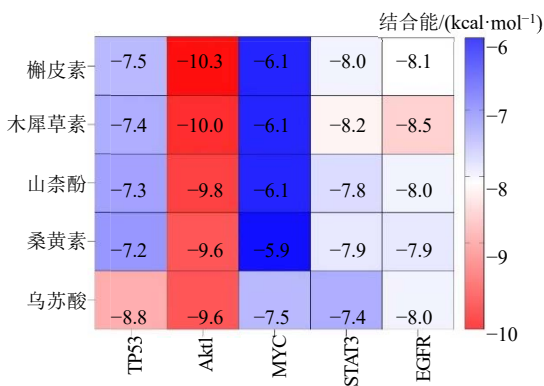


图 7 分子对接结果热图

Fig. 7 Molecular docking result heatmap

接结果可视化，通过 PyMOL 软件进行，展示出氢键，见图 8。

3 讨论

中药及其活性单体在脑胶质瘤治疗领域的研究日益增多。夏枯草已被证实具有抑瘤作用，其在抑制脑胶质瘤 U87 细胞增殖，促进凋亡方面效果明显^[8]，本研究为此通过网络药理学及分子对接进行研究。

通过 PPI 以及可视化分析，主要作用靶点包括 TP53、Akt1、MYC、STAT3、EGFR 等，通过筛选可见亦是核心靶点。TP53 是人体重要的抑癌基因，其基因突变常发生于脑胶质瘤中^[9]，TP53 基因突变与胶质母细胞瘤患者总生存期的预后及对替莫唑胺耐药相关^[10]，靶向 TP53 及 TP53 基因突变或可干预脑胶质瘤治疗。Akt 在脑胶质瘤等癌症的进展中起关键作用，其中 Akt1 是其激酶家族的核心成员之一，参与了包括恶性胶质瘤在内的许多恶性肿瘤细胞的发展，靶向 Akt1，或可影响脑胶质瘤的增殖与进展^[11-12]。夏枯草中关键活性成分槲皮素或可通

过调节 PI3K/Akt 和 p53 途径抑制急性淋巴细胞白血病 CEM 细胞增殖，诱导其经线粒体途径凋亡^[13]。研究显示，C-MYC 与多类癌症相关，其表达水平与胶质瘤的等级显著相关，C-MYC 水平升高会促进肿瘤的恶化与复发，同时也预示着复发性胶质瘤患者的预后情况不佳^[14]。MYC 被证实是推动肿瘤内异质性进展的关键调控因子，而精准锁定 c-MYC 作为治疗靶点可克服肿瘤内异质性的局限，为靶向癌症提供有前景的途径^[15]。研究表明，STAT3/p-STAT3 的表达与脑胶质瘤患者预后不良密切相关，表明其或可成为具有临床应用价值的预后生物标志物及潜在的治疗靶点^[16]。夏枯草提取物能显著减少结直

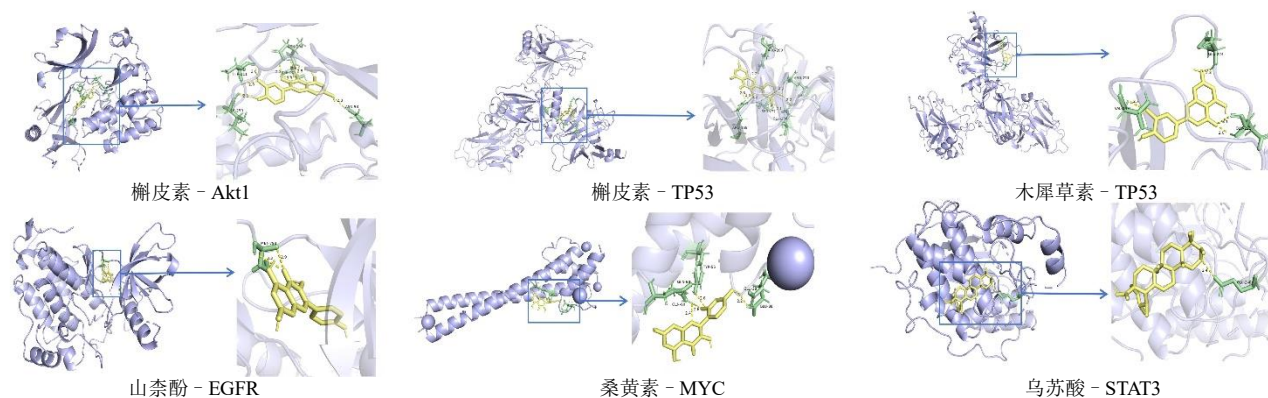


图 8 分子对接可视化图

Fig. 8 Molecular docking visualization diagram

肠癌小鼠的肿瘤体积和体质量, 明显抑制瘤组织中的 STAT3 磷酸化水平, 同时诱导瘤细胞凋亡, 抑制癌细胞增殖, 并抗肿瘤血管生成^[17]。多形性胶质母细胞瘤中常出现 EGFR 受体过度表达而引发肿瘤细胞增殖加剧、凋亡受抑现象, 且会增强对化疗药物的耐药性, 夏枯草中关键活性成分木犀草素与厄洛替尼联用可浓度依赖性地抑制下游 EGFR 信号分子 (Akt、NF- κ B、STAT3) 的磷酸化^[18]。在胶质母细胞瘤中还可见 EGFR 异常表达, 其通过 RTK 致癌性激活、基因突变及野生型 EGFR 过表达等途径参与肿瘤的分子发生^[19-20], 针对其突变形式的靶向干预也是有效的治疗手段。

共同靶点的 KEGG 通路富集分析显示癌症相关信号通路、PI3K/Akt 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等是主要通路。PI3K/Akt 信号通路的激活与脑胶质瘤进展密切相关^[21]。有研究证实 PI3K/Akt 抑制剂能显著抑制肿瘤进展, 靶向 PI3K/Akt 通路可为胶质母细胞瘤的治疗带来关键性突破^[22]。研究发现, 夏枯草中的关键活性成分木犀草素对 EGFR 激活的下游信号分子, 特别是 Akt 和 MAPK 信号通路具有抑制作用^[23]。肿瘤坏死因子具有双重作用, 可能诱导多种肿瘤形成, 在多种肿瘤模型中阻断肿瘤坏死因子途径能抑制肿瘤生长^[24]。已经发现肿瘤坏死因子信号通路与脑胶质瘤细胞增殖进展密切相关, 如 TGF- β /CLDN4/TNF- α /NF- κ B 信号轴在胶质瘤进展中至关重要, 扰乱其功能或为脑胶质瘤新治疗策略^[25]; 胶质母细胞瘤对 EGFR 抑制剂的耐药性由肿瘤坏死因子激活所介导, EGFR 抑制剂与肿瘤坏死因子抑制剂联用或对 EGFR 阳性胶质母细胞瘤患者治疗具有潜在临床价值^[26]; TNIP1 在神经胶质

瘤组织中呈高表达, 且与患者不良预后显著相关, 作为肿瘤坏死因子- α 信号通路的核心调控因子, TNIP1 表达下调可抑制胶质瘤细胞增殖^[27], 提示靶向肿瘤坏死因子- α 信号通路或可成为干预脑胶质瘤的潜在策略。

分子对接显示, 核心成分与核心靶点均可较好结合, 提示槲皮素、木犀草素、山柰酚、桑黄素、乌苏酸等可能为夏枯草抗脑胶质瘤的核心成分。研究显示, 槲皮素在体内外实验中均能显著抑制胶质母细胞瘤细胞的存活、迁移及侵入能力, 机制与抑制 GSK-3 β / β -catenin/ZEB1 信号传导有关^[28]。木犀草素对胶质瘤具有良好抑制作用, 不仅能抑制胶质瘤细胞增殖、入侵和迁移, 还可促进胶质瘤细胞凋亡及相关蛋白表达, 这为其治疗胶质瘤奠定了良好基础。研究发现, 经木犀草素处理后, Bcl-2、Caspase-3、PARP 的表达显著高于对照组, 且其表达量随木犀草素剂量的增加而更为明显^[29]。山柰酚通过抑制体内 EGFR/SRC/STAT3 信号通路及 EGFR/SRC 双靶点磷酸化, 展现出显著的抗肿瘤活性, 可与吉非替尼协同增强抗胶质瘤效应^[30]。桑黄素可显著抑制 C6 胶质瘤细胞生长, 通过提升细胞内活性氧 (ROS) 水平与线粒体膜电位 (MMP), 上调 Caspase-3、caspase-9、Bax 的表达, 下调 Bcl-2 表达水平诱导胶质瘤细胞凋亡, 及抑制炎症因子分泌发挥抗脑胶质瘤活性^[31]。乌苏酸可诱导 U87MG 细胞 G1 期阻滞与自噬, 触发内质网应激并伴细胞内钙离子水平升高及 ROS 生成, 而游离胞质钙离子增加激活了 CaMKK/AMPK/mTOR 信号级联反应触发自噬^[32]。

综上所述, 本研究运用网络药理学和分子对接方法分析得出夏枯草可能通过 TP53、Akt1、MYC、

STAT3、EGFR 等靶点, 多种细胞功能以及癌症通路、PI3K/Akt 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路等发挥抗脑胶质瘤作用, 其中起作用的主要成分为槲皮素、木犀草素、山柰酚、桑黄素及乌苏酸。本研究为临床进一步治疗脑胶质瘤提供新的思路和方法, 但由于夏枯草与脑胶质瘤的作用机制研究目前尚且有限, 未来仍需进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张伟, 王政. 中国抗癌协会脑胶质瘤整合诊治指南(精简版) [J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(16): 811-818.
- [2] Khiabani AN, Doustvandi AM, Story D, et al. Glioblastoma therapy: State of the field and future prospects [J]. *Life Sci*, 2024, 359: 123227.
- [3] Gomes I, Oliveira S D J R, Girol P A. Signaling pathways in glioblastoma [J]. *Crit Rev Oncol Hemat*, 2025, 209: 104647.
- [4] Pu J L, Yuan K, Tao J, et al. Glioblastoma multiforme: An updated overview of temozolomide resistance mechanisms and strategies to overcome resistance [J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 731.
- [5] Li Y T, Qu S H, Zuo J Y, et al. Progress on the functions and mechanisms of natural products in anti-glioma therapy [J]. *Chin J Nat Med*, 2025, 23(5): 541-559.
- [6] 闫靖楠, 宋忠阳, 祁亚锋, 等. 中药调控肿瘤免疫微环境的作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(17): 6477-6492.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 292.
- [8] 杜康, 曹勇, 刘彪, 等. 夏枯草对胶质瘤 U87 细胞凋亡与增殖的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(9): 1390-1394.
- [9] Gillet E, Alentorn A, Doukouré B, et al. TP53 and p53 statuses and their clinical impact in diffuse low grade gliomas [J]. *J Neurooncol*, 2014, 118(1): 131-139.
- [10] Wang X, Chen J X, Liu J P, et al. Gain of function of mutant TP53 in glioblastoma: Prognosis and response to temozolomide [J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(4): 1337-1344.
- [11] Turner K M, Sun Y T, Ji P, et al. Genomically amplified Akt3 activates DNA repair pathway and promotes glioma progression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(11): 3421-3426.
- [12] Chautard E, Ouédraogo Z G, Biau J, et al. Role of Akt in human malignant glioma: From oncogenesis to tumor aggressiveness [J]. *J Neurooncol*, 2014, 117(2): 205-215.
- [13] Xu X Q, Zhou S T, Li C X, et al. Investigating the mechanisms of *Prunella vulgaris* against acute lymphoblastic leukemia through network pharmacology and experimental validation [J]. *ACS Omega*, 2026, 11(5): 7756-7768.
- [14] Yu X J, Xiao F X, Wei Y Z, et al. Elevated β -catenin and C-myc promote malignancy, relapse, and indicate poor prognosis in patients with relapsed glioma [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18(2): 553-559.
- [15] Zhan H J, Wang H J, Pan B L, et al. Reprogramming the tumor microenvironment with c-MYC-based gene circuit platform to enhance specific cancer immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 7983.
- [16] Liang B, Li S Y, Gong H Z, et al. Clinicopathological and prognostic roles of STAT3 and its phosphorylation in glioma [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8833885.
- [17] Lin W, Zheng L P, Zhuang Q C, et al. *Spica prunellae* promotes cancer cell apoptosis, inhibits cell proliferation and tumor angiogenesis in a mouse model of colorectal cancer via suppression of stat3 pathway [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2013, 13: 144.
- [18] Powe E, Parschauer D, Istifan J, et al. Luteolin enhances erlotinib's cell proliferation inhibitory and apoptotic effects in glioblastoma cell lines [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 952169.
- [19] Yang K Y, Wu Z J, Zhang H, et al. Glioma targeted therapy: Insight into future of molecular approaches [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 39.
- [20] Baez M S R, Amira K, Vasile G C, et al. An overview of EGFR mechanisms and their implications in targeted therapies for glioblastoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 11110.
- [21] Chakravarti A, Zhai G, Suzuki Y, et al. The prognostic significance of phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation in human gliomas [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(10): 1926-1933.
- [22] Behrooz A B, Talaie Z, Jusheghani F, et al. Wnt and PI3K/Akt/mTOR survival pathways as therapeutic targets in glioblastoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1353.
- [23] Anson D M, Wilcox R M, Huseman E D, et al. Luteolin decreases epidermal growth factor receptor-mediated cell proliferation and induces apoptosis in glioblastoma cell lines [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 123(6): 678-686.
- [24] Lebrech H, Ponce R, Preston B D, et al. Tumor necrosis factor, tumor necrosis factor inhibition, and cancer risk [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(3): 557-574.
- [25] Yan T F, Tan Y Q, Deng G, et al. TGF- β induces GBM mesenchymal transition through upregulation of CLDN4 and nuclear translocation to activate TNF- α /NF- κ B signal

- pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 339.
- [26] Luo Z X, Wang B, Liu H Y, *et al.* TNF inhibitor pomalidomide sensitizes glioblastoma cells to EGFR inhibition [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2020, 50(4): 474-480.
- [27] Lei Q C, Gu H, Li L, *et al.* TNIP1-mediated TNF- α /NF- κ B signalling cascade sustains glioma cell proliferation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 530-538.
- [28] Chen B, Li X L, Wu L H, *et al.* Quercetin suppresses human glioblastoma migration and invasion via GSK3 β / β -catenin/ZEB1 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 963614.
- [29] Yuan X B, Ouyang J, Long C P. Effects and mechanism of luteolin on proliferation and apoptosis of glioma [J]. *Altern Ther Health Med*, 2024, 30(7): 284-288.
- [30] Zhou J B, Liu Y H, Chen J, *et al.* Kaempferol suppresses glioma progression and synergistically enhances the antitumor activity of gefitinib by inhibiting the EGFR/SRC/STAT3 signaling pathway [J]. *Drug Dev Res*, 2023, 84(3): 592-610.
- [31] Zhu S, Yuan H, Alahmadi A T, *et al.* Morin inhibits cell proliferation and induces Caspase-mediated apoptotic cell death in glioma C6 cell line [J]. *Pharmacogn Mag*, 2024, 20(2): 494.
- [32] Shen S Y, Zhang Y, Zhang R, *et al.* Ursolic acid induces autophagy in U87MG cells via ROS-dependent endoplasmic reticulum stress [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 218: 28-41.

[责任编辑 高源]