

基于网络药理学及分子对接探讨诃子治疗非小细胞肺癌的作用机制

刘灏萱¹, 包玉柱¹, 王凌宇¹, 曲 静¹, 王 东^{2,3*}

1. 内蒙古民族大学 临床医学院, 内蒙古 通辽 028000

2. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古 通辽 028000

3. 内蒙古自治区蒙医(恶性肿瘤)临床医学研究中心, 内蒙古 通辽 028000

摘要: **目的** 利用网络药理学探讨诃子 *Terminalia chebula* 治疗非小细胞肺癌的作用机制, 并通过分子对接验证。**方法** 通过文献综述筛选诃子有效活性成分, 利用 PubChem 数据库、Swiss Target Prediction 网站进行药物靶点预测。通过 GEO 数据库、GeneCards 数据库、TTD 数据库、DrugBank 数据库检索、归纳、筛选非小细胞肺癌相关靶点。通过 Venn 图对诃子活性成分作用靶点与非小细胞肺癌相关靶点取交集。将共同靶点导入 STRING 数据库, 构建蛋白相互作用 (PPI) 网络。利用 DAVID 数据库对诃子和非小细胞肺癌潜在的作用靶点进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析。通过 AutoDockTools 1.5.6 软件对诃子成分与非小细胞肺癌核心靶点进行分子对接验证。**结果** 筛选汇总了 10 种诃子的有效成分, 通过网络药理学验证玫瑰树碱、硫酸奎尼丁、鞣花酸等为药物主要活性成分。通过微生信平台获取 243 个药物成分靶点与疾病靶点的交集。受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-2 (ERBB2)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、多肽 n-乙酰半乳糖氨基转移酶 (GALNT2) 等为主要核心靶点。KEGG 通路富集分析显示主要涉及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、癌症通路等。分子对接显示, 诃子主要活性成分与预测的核心靶点对接显示较好的结合活性。**结论** 诃子可能通过多成分、多靶点作用治疗非小细胞肺癌。

关键词: 诃子; 非小细胞肺癌; 网络药理学; 玫瑰树碱; 硫酸奎尼丁; 鞣花酸

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)07-1616-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.07.003

Mechanism of *Terminalia chebula* against non-small cell lung cancer based on network pharmacology and molecular docking

LIU Haoxuan¹, BAO Yuzhu¹, WANG Lingyu¹, QU Jing¹, WANG Dong^{2,3}

1. Clinical Medical College, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, China

2. Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao 028000, China

3. Inner Mongolia Autonomous Region Mongolian Medicine (Malignant Tumor) Clinical Medical Research Center, Tongliao 028000, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of *Terminalia chebula* in treating non-small cell lung cancer using network pharmacology, and validate it through molecular docking. **Methods** Active components of *Terminalia chebula* were screened via literature review, and their targets were predicted using PubChem and Swiss Target Prediction. Non-small cell lung cancer -related targets were identified from GEO, GeneCards, TTD, and DrugBank databases. Common targets between *Terminalia chebula* and non-small cell lung cancer were analyzed via Venn diagram. The protein interaction network was algorithmically generated from STRING-derived interaction data. The DAVID database was used to conduct GO functional enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis on potential targets of *Terminalia chebula* and non-small cell lung cancer. The molecular docking verification of the *Terminalia chebula* component with the core target of non-small cell lung cancer was conducted through AutoDockTools 1.5.6 software. **Results** Ten active components of *Terminalia chebula* were identified, with ellipticine, quinidine sulfate, ellagic acid as primary candidates. A total of 243 drug component targets and disease targets were identified, including ERBB2, Akt1, and GALNT2. KEGG analysis revealed significant involvement of the PI3K/Akt signaling pathway and cancer-related pathways. Molecular docking showed that the docking results of the main active components of *Terminalia chebula* with the predicted core targets indicated good binding activity.

收稿日期: 2025-05-13

基金项目: 内蒙古自治区自然基金项目 (2024MS08067); 2019 年度自治区本级事业单位引进人才科研启动支持项目 (RCQD19003)

作者简介: 刘灏萱, 硕士研究生, 研究方向内科学肿瘤方向。E-mail: m15148762345@163.com

*通信作者: 王 东, 研究生导师, 博士。E-mail: wangdong123567@163.com

Conclusion *Terminalia chebula* may exert therapeutic effects on non-small cell lung cancer through multi-component, multi-target mechanisms.

Key words: *Terminalia chebula*; non-small cell lung cancer; network pharmacology; ellipticine; quinidine sulfate; ellagic acid

恶性肿瘤已成为严重威胁人类健康的全球性公共卫生挑战。最新全球癌症统计数据显示,恶性肿瘤导致的疾病负担在公共卫生领域持续攀升^[1]。中国国家癌症中心 2022 年度报告指出,我国恶性肿瘤年新发病例达 482.47 万例,占全球新发病例的 23.9%, 发病率位居全球癌症动态监测数据库(GLOBOCAN)统计国家首位。流行病学调查表明,肺癌在中国恶性肿瘤发病谱与死亡谱中均呈现显著优势分布。基于全国肿瘤登记中心数据,肺癌新发病例占全部恶性肿瘤的 22%。在疾病致死性方面,肺癌相关死亡病例占比达到 28.5%, 其死亡率显著高于其他实体肿瘤^[2]。临床病理学研究证实,非小细胞肺癌占肺癌组织学分型的 85.3%^[3]。

诃子 *Terminalia chebula* Retz., 蒙药名为“阿如拉”,为使君子科诃子属植物干燥成熟果实^[4]。诃子提取物具有抗氧化、抗菌、抗肿瘤、抗病毒、抗炎、肝保护、神经保护等多种药理活性^[5-7]。UHPLC-Exactive Orbitrap-MS 分析表明诃子含有酚酸类、鞣质类、萜类等成分,如诃子酸、酚酸类、没食子酸等^[8]。诃子主要通过影响肿瘤细胞凋亡信号转导途径、蛋白质合成与功能、核酸生物合成等方面起到抗肿瘤的效果^[9]。Ravi Shankara 等^[10]研究证实诃子乙醇提取物可能因提取物的酚类/类黄酮对 A-549 细胞具有细胞毒性作用。Kar 等^[11]研究发现,诃子提取物通过增强芬顿反应介导的对脱氧核苷三磷酸的损伤,减缓快速分裂的癌细胞中的 DNA 复制,从而有助于其抗癌特性。Mathiyazhagan 等^[12]研究表明,姜和诃子联用使用可以对二甲基亚硝胺诱导的实验性乳腺癌大鼠模型,产生 mTOR 表达下调的影响,从而癌细胞的细胞代谢和增殖。

网络药理学通过数据库筛选、计算机模拟和信息挖掘来识别关键靶点,预测信号通路,更好地在分子水平上揭示疾病和药物的作用关系,非常适用于蒙药的基础研究^[13]。本研究中通过使用网络药理学方法研究了诃子中的主要化学物质及其治疗非小细胞肺癌的可能靶点和作用机制。

1 材料与方法

1.1 药物活性化合物和治疗靶点的筛选

诃子活性化合物数据通过 TCMSP 平台([https://](https://www.tcmsp-e.com/load_intro.php?id=43)

www.tcmsp-e.com/load_intro.php?id=43)提供。生物活性成分筛选的标准定义为:口服生物利用度(OB)≥30%, 药物相似度(DL)≥0.18, 以明确相关化合物信息。利用 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)和纽普生物(<https://www.novopro.cn/tools/mol2smiles.html>)来检索化合物的规范 SMILES 格式。瑞士目标预测工具(<http://www.swiss targetprediction.ch/>)用于搜索诃子治疗靶点,设定物种为人类开展靶点预测,设定“probability>0”的筛选标准收集潜在作用靶点,并运用 EXCEL 去重。

1.2 疾病靶点收集

利用 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中以“non-small cell lung cancer”为关键词搜索数据集。Entry type 设定为“series”、Top Organisms 设定为“homo sapeins”、Study type 设定为“experssion profiling by array”、Attribute name 设定为“tissue”,从而筛选出基因表达谱。选取样本量超过 25 列且同时包含正常组织样本和肿瘤组织样本的数据,进行差异分析。通过 GEO 网页 Tools 中 Analyze a Study with GEO2R 功能进行分租分析。将结果根据 $|\lg FC|>1$ 及 $P<0.01$ 进行筛查,从而得到差异基因。对各基因表达谱中差异表达基因进行合并,并删除重复靶点,最终获得 GEO 数据库疾病靶点信息。GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、TTD(<https://db.idrblab.net/ttd>)、DrugBank(<https://go.drugbank.com/>)以“non small cell lung cancer”作为检索词开展预测,其中针对 GeneCards 数据库采用中位数阈值法进行筛选,最终整合 4 个数据库的潜在靶点数据并运用 Excel 去重,并通过微生信平台绘制 Venn 图。

1.3 蛋白相互作用(PPI)网络构建

将处理后药物成分靶点和疾病靶点导入微生信平台进行可视化处理,并导出交集靶点数据。将数据输入至 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>),设定物种为人类,构建 PPI 网络。设置最低交互阈值为 0.9 并隐藏孤立节点。最终将生成的 PPI 网络 TSV 文件导入 Cytoscape 3.10.3 软件实施可视化分析。使用 Cyto NCA 插件进行聚类分析[设置分析为中介中心性(betweenness)、接近中心性

(closeness)、度 (degree) 值、特征向量中心性 (eigenvector), 以中位数进行筛选, 选择综合评分最高前 20 组为筛选出的核心靶点。

1.4 “药物 - 成分 - 疾病 - 靶点基因”网络构建

将药物、成分、疾病及交集靶点导入 Cytoscape 3.10.3, 构建“药物 - 成分 - 疾病 - 靶点基因”网络。

1.5 基因本体 (GO) 功能富集分析及京都基因和基因百科全书 (KEGG) 通路富集分析

首先将交集靶点数据导入 DAVID 在线分析平台 (<http://pkumdl.cn:8000/cavityplus/index.php/#/>)。在“select identifier”选项中选择“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”, 设定物种为人类, 随后开展 GO 功能富集分析。包括生物过程 (BP)、细胞组分 (CC)、分子功能 (MF) 3 个方面。同步开展 KEGG 通路富集分析。采用 $P \leq 0.01$ 且 $FDR \leq 0.05$ 为标准进行结果筛选。最终选取 GO 功能分析中 BP、CC、MF 排名前 20 位的结果, 以及 KEGG 信号通路分析中排名前 10 位的结果, 通过微生信网站开展可视化分析。

1.6 主要活性成分与关键靶点分子对接分析验证

根据 KEGG 信号通路分析选取前 10 位通路与癌症相关通路, 选取其中包含的核心靶点及药物成分进行分子对接。经查阅文献, 挑选药物成分中与疾病相关的重要蛋白结构进行分子对接。通过 PubChem 网站, 已 mol 格式下载药物化学成分的三维结构, 并导入软件 Chem3D 23.0.1 进行能量最小化修饰, 最后导出为 pdbqt 文件。基于 GeneCards 数据库及 UniProt 数据库, 下载目标蛋白的三维结构文件。采用 CavityPlus 在线平台, 确定蛋白活性位点的对接口袋空间参数。将 PDB 格式文件导入 PyMOL 软件。执行以下预处理步骤: (1) 去除水分子及共结晶配体。(2) 添加全氢原子以优化结构。(3) 最终导出预处理后的 pdbqt 格式文件。将配体及受体的 pdbqt 格式文件导入 AutoDockTools 1.5.6 软件, 执行以下操作: 输入对接网格盒子参数 (中心坐标、尺寸等) 并运行半柔性分子对接算法。构建结合能统计表格, 筛选结合能最低的构象。采用 PyMOL 软件对优选构象进行三维可视化分析。

2 结果

2.1 诃子有效活性成分筛选结果

TCMSP 平台数据库的搜索查找汇总了诃子中 9 种化合物。诃子中没食子酸 OB: 31.69%、DL: 0.04。事实上, 其已经被证明对肺癌、胃癌、结肠

癌、前列腺癌、乳腺癌、宫颈癌和食管癌等^[14-20]有明显的抑制作用。本课题组将其纳入研究范围内, 活性成分见表 1。

表 1 活性成分

Table 1 Active ingredients

编号	MOL 编号	活性成分	OB/%	DL
hezi1	MOL009135	玫瑰树碱	30.82	0.28
hezi2	MOL006826	诃子次酸	72.00	0.32
hezi3	MOL009137	硫酸奎尼丁	55.88	0.40
hezi4	MOL001002	鞣花酸	43.06	0.43
hezi5	MOL002276	番泻叶苷 E	50.69	0.61
hezi6	MOL009149	碎叶紫堇碱	46.51	0.72
hezi7	MOL007254	阿江榄仁酸	23.22	0.72
hezi8	MOL006376	7-脱氢豆甾醇	37.42	0.75
hezi9	MOL009136	霹雳萝芙辛碱	82.58	0.78
hezi10	MOL000513	没食子酸	31.69	0.04

针对诃子中 10 个化合物, 基于 SwissTargetPrediction 平台实施靶点预测分析。经过去重处理后, 最终获得包含 360 个药物成分的潜在靶点。整理 GEO 数据库中的 GSE18842、GSE19804、GSE27262、GSE33532 关于非小细胞肺癌的差异基因。进行合并去重, 共收集差异基因 4481 个。此外, 基于“non small cell lung cancer”为检索词, 进行多数据库靶点搜索。首先对 GeneCards 数据库实施中位数阈值筛选, 获得 3591 个靶点。其次从 DrugBank 数据库检索到 50 个靶点, TTD 数据库获取 100 个靶点, 与 GEO 数据库数据进行整合后, 经过去重处理。最终建立包含 6999 个非小细胞肺癌相关靶点的数据集, 见图 1。利用微生信平台, 对成分靶点与疾病靶点进行取交集。最终确定诃子主要活性成分治疗非小细胞肺癌的 243 个潜在作用靶点, 见图 2。

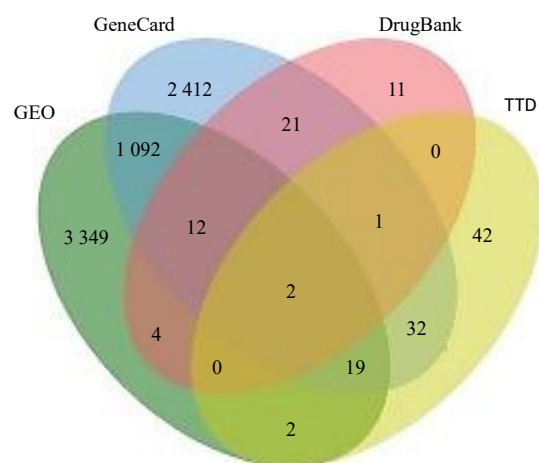


图 1 各数据库非小细胞相关靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn plots of non-small cell-related targets in each database

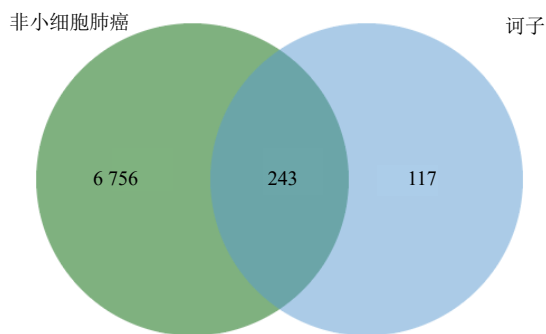


图 2 药物与疾病的交集靶点 Venn 图

Fig. 2 Venn map of the intersection targets of drugs and diseases

2.2 PPI 网络的分析与构建

将 243 个交集基因上传至 STRING 数据库生成 PPI 网络, 并通过 Cytoscape 3.10.3 软件进一步实现可视化。最终获得包含 187 个节点和 944 条相互作用连线的 PPI 网络。在可视化方案中, 节点以圆形表示, 其面积与颜色深度与 degree 值成正比。节点按 degree 值降序呈放射状排列, 见图 3。基于网络拓扑学参数, 采用 betweenness、closeness、degree、eigenvector 4 项指标实施中位数阈值筛选, 最终确定前 20 个核心靶点。分别为的蛋白激酶 B1(Akt1)、白细胞介素 (IL)-6、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3)、表皮生长因子受体 (EGFR)、雌激素受体 1 (ESR1)、热休克蛋白 90 α (HSP90AA1)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、热休克蛋白 90 α 家族 B 类成员 1 (HSP90AB1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、ERB-b2 受体酪氨酸激酶 2 (ERBB2)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (MTOR)、糖原合酶激酶 3 β (GSK3B)、Toll 样受体 4 (TLR4)、双微体同源基因 2 (MDM2)、多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP1)、B 淋巴细胞瘤-2L1 (Bcl-2L1)、磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 α 肽 (PIK3CA), 见图 4、表 2。其中 HSP90AA1 已被证实为非小细胞肺癌的新调控基因^[21]。

2.3 “药物 - 成分 - 疾病 - 靶点基因” 网络构建

基于诃子治疗非小细胞肺癌的 243 个潜在靶点、10 种活性成分、疾病及药物名称, 通过 Cytoscape 3.10.3 构建多层级网络模型, 见图 5。该网络包含 255 个节点和 621 条相互作用连线, 正八边形节点表征药物实体, 菱形节点代表药物化学组分, 正方形节点对应疾病类型, 圆形节点则标识靶点基因。

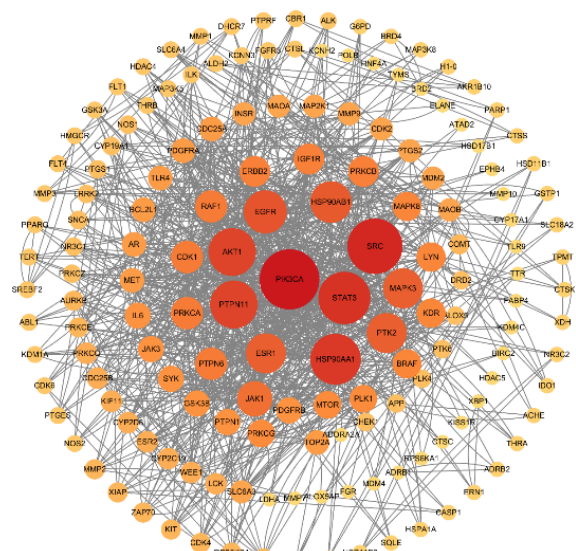


图 3 关键靶点 PPI 网络

Fig. 3 Key target PPI network

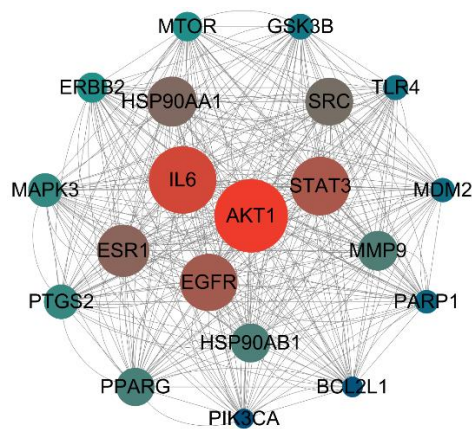


图 4 PPI 网络前 20 位的靶点

Fig. 4 Top 20 targets of the PPI network

此外, 通过桑基图可视化方法, 直观呈现药物、成分与核心靶点间的相互作用路径, 见图 6。

2.4 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

对 243 个共有靶点实施 GO 功能与 KEGG 通路富集分析。通过 DAVID 数据库, 采用 $P \leq 0.01$ 且 $FDR \leq 0.05$ 的阈值标准, 获得以下富集结果: BP 共富集到 314 个条目, 主要关联磷酸化修饰 (phosphorylation)、蛋白质磷酸化调控 (protein phosphorylation)、细胞凋亡抑制 (negative regulation of apoptotic process) 等进程。CC 包含 52 个显著条目, 重点涉及细胞膜结构 (plasma membrane)、细胞质基质 (cytoplasm)、受体复合物 (receptor complex) 及胞浆区域 (cytosol) 等亚细胞定位。MF 获得 147 个功能条目, 聚焦于组蛋白激酶活性

表 2 前 20 核心靶点
Table 2 Top 20 core targets

靶点	degree	eigenvector	betweenness	closeness
Akt1	278	0.197 508 72	4 464.947 30	0.697 674 4
IL-6	262	0.185 869 16	4 544.764 00	0.679 886 7
STAT3	238	0.185 736 02	2 556.816 00	0.655 737 7
EGFR	234	0.177 418 68	2 903.057 60	0.650 406 5
ESR1	220	0.166 267 77	3 544.445 80	0.643 431 7
HSP90AA1	214	0.171 261 39	1 829.863 40	0.633 245 4
SRC	208	0.162 851 30	3 676.547 00	0.631 578 9
MMP9	186	0.154 169 90	1 460.497 70	0.609 137 1
HSP90AB1	184	0.155 818 83	1 195.077 40	0.607 594 9
PPARG	182	0.144 161 30	2 219.087 20	0.609 137 1
PTGS2	172	0.139 980 99	1 569.032 30	0.598 503 8
MAPK3	170	0.139 676 54	1 191.820 80	0.598 503 8
ERBB2	160	0.139 685 56	908.648 25	0.591 133 0
MTOR	158	0.147 758 42	577.817 80	0.585 365 8
GSK3B	148	0.133 610 34	898.190 50	0.581 113 8
TLR4	146	0.123 730 525	570.863 30	0.571 428 6
MDM2	144	0.137 872 93	459.372 86	0.575 539 6
PARP1	142	0.130 949 08	854.023 74	0.570 071 3
Bcl-2L1	134	0.135 379 36	438.804 35	0.562 060 9
PIK3CA	132	0.125 395 97	463.023 74	0.558 139 6

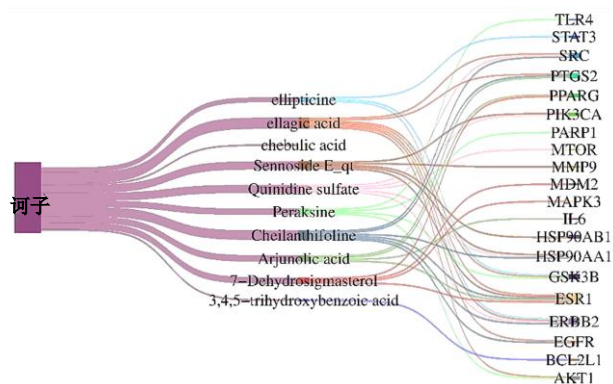


图 6 药物、成分和前 20 核心靶点之间的桑基图
Fig. 6 Sankey plot among drugs, components and the top 20 core targets

化呈现, 见图 7。KEGG 通路富集分析筛选得到 158 条项目, 主要涉及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路 (PI3K/Akt signaling pathway)、癌症通路 (pathways in cancer)、低氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路 (HIF-1 signaling pathway) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer) 等过程。PI3K/Akt 信号通路通过促进细胞增殖、存活、代谢和抑制凋亡驱动肿瘤进展。癌症通路通过细胞周期失调、凋亡逃逸、血管生成和侵袭转移等影响肿瘤进展。诃子主要成分可能经核心靶点结合, 通过调控抑制 PI3K/Akt 信号通路, 促进肿瘤细胞凋亡, 来实现抗非小细胞肺癌作用, 筛选前 10 条通路进行可视化。

2.5 “通路 - 靶点”网络图绘制及 KEGG 通路图标注

通过 KEGG 筛选前 10 条通路及其相关靶点导入 Cytoscape 3.10.3, 构建“通路 - 靶点基因”网络, 见图 8。结合 PPI 筛选核心靶点功能, KEGG 前 10 条通路功能。

2.6 分子对接模拟验证

基于 PPI 网络节点度值排序, 选取前 20 位的关键靶点基因。通过系统查阅文献解析靶点蛋白功能, 结合非小细胞肺癌病理机制及治疗需求, 筛选高关联靶点与对应药物核心活性成分进行分子对接研究。表 3 列示了药物成分 - 靶点复合物的分子对接模拟结果, 采用结合能值作为核心评估指标: 结合能越低表明配体 - 受体复合物的结合构象越稳定, 相互作用强度越高。具体而言, 对接结合能 ≤ -5.0 kcal/mol (1 kcal=4.184 J) 判定为具有显著结合活性, ≤ -7.0 kcal/mol 则提示强结合亲和力。将关键靶点 ERBB2、EGFR、Akt1 与主要活性成分的

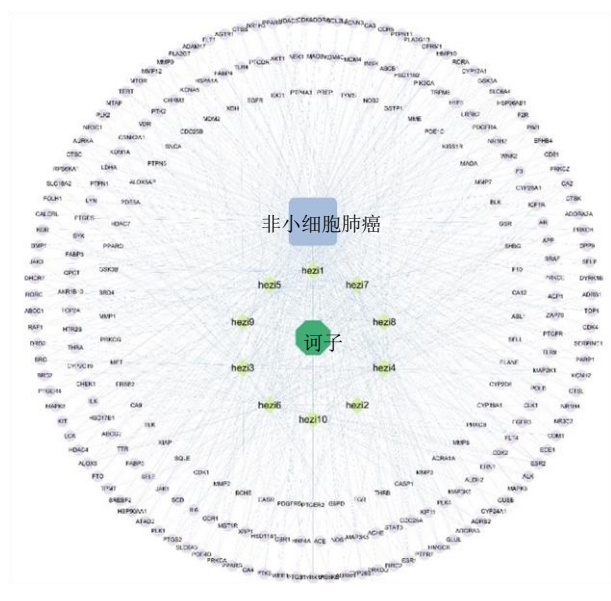


图 5 “药物 - 成分 - 疾病 - 靶点基因”网络
Fig. 5 “Drug - component - disease - target gene” network

(histone kinase activity)、蛋白酪氨酸激酶活性 (protein tyrosine kinase activity)、跨膜受体激酶活性 (transmembrane receptor protein tyrosine kinase activity) 及酶结合能力 (enzyme binding) 等分子功能。取各类别相关性最高的前 20 条条目进行可视

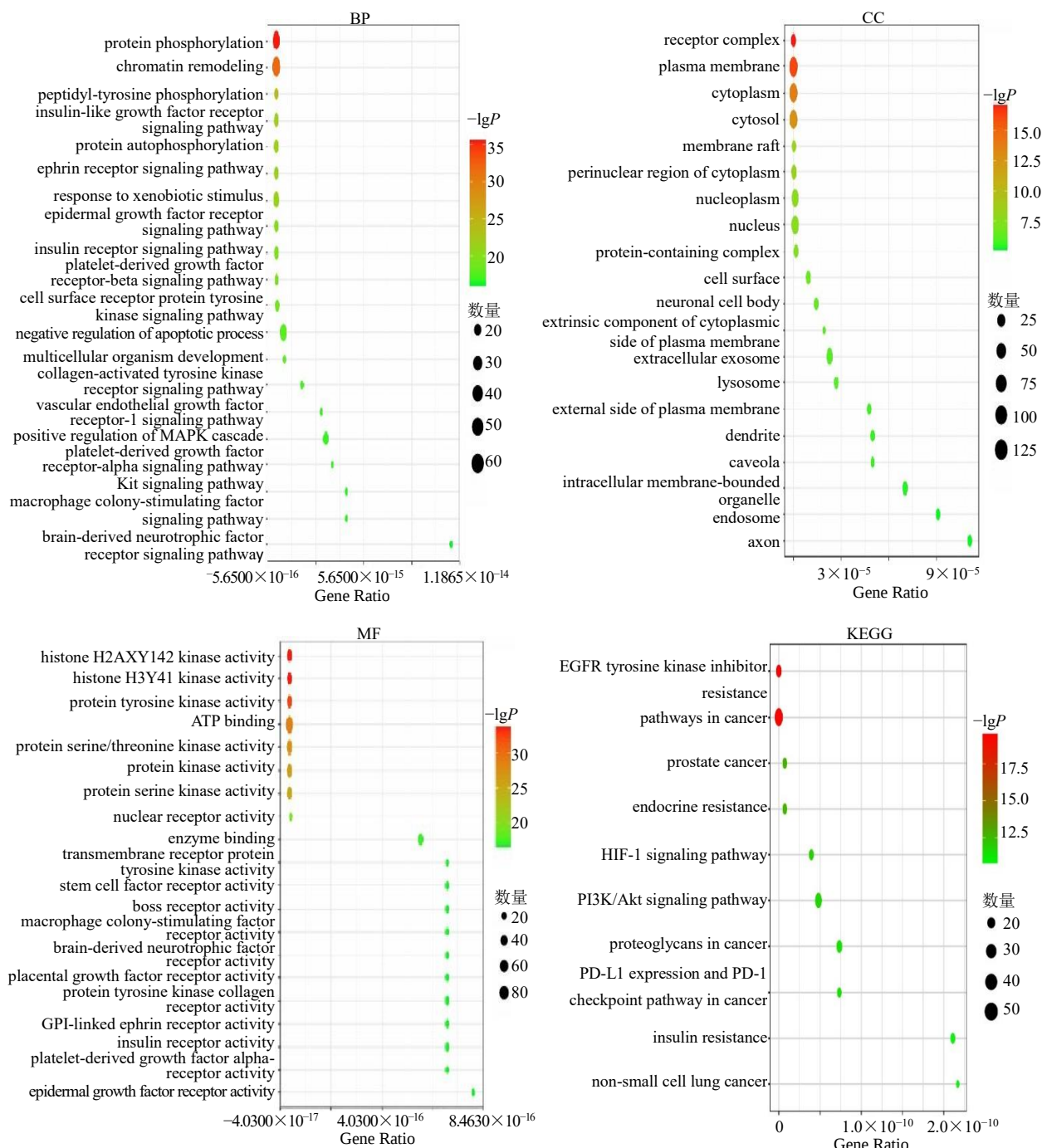


图 7 GO 功能富集分析条形图及 KEGG 富集通路分析气泡图

Fig. 7 GO functional enrichment analysis bar chart and KEGG enrichment pathway analysis bubble chart

分子对接进行可视化, 见图 9。本课题组查阅非小细胞肺癌相关文献。GALNT2 是非小细胞肺癌发生发展关键靶点之一, 将没食子酸与其进行分子对接。可见结合能为 -7.38 kcal/mol , 表示该药物对此蛋白具有较高的亲和力。并继续针对该蛋白, 尝试诃子其他主要成分与其对接。

3 讨论

研究发现玫瑰树碱、硫酸奎尼丁、鞣花酸、番

泻叶苷 E、碎叶紫堇碱、7-脱氢豆甾醇、霹雳萝芙辛碱、没食子酸可能为诃子主要成分。玫瑰树碱可抑制非小细胞肺癌细胞增殖, 诱导 DNA 损伤, 上调非小细胞肺癌细胞表面配体 MICA/B 表达, 同时增加 NK 细胞脱颗粒水平, 促进 NK 细胞的识别与杀伤作用^[22]。Fang 等^[23]研究表明玫瑰树碱诱导的非小细胞肺癌细胞毒性是通过 Akt 调控的自噬和凋亡死亡实现的。Wang 等^[24]研究表明玫瑰树碱对 p53

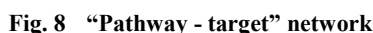


Table 3 Molecular docking binding energy

药物成分	靶点	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
硫酸奎尼丁	HSP90AA1	-7.93
番泻叶苷 E	HSP90AA1	-8.11
碎叶紫堇碱	HSP90AA1	-8.48
玫瑰树碱	ERBB2	-6.51
硫酸奎尼丁	ERBB2	-7.43
鞣花酸	ERBB2	-8.67
碎叶紫堇碱	ERBB2	-7.54
鞣花酸	EGFR	-7.43
碎叶紫堇碱	EGFR	-7.62
鞣花酸	Akt1	-7.55
霹雳萝芙辛碱	Akt1	-5.42
没食子酸	GALNT2	-7.38
玫瑰树碱	GALNT2	-6.93
鞣花酸	GALNT2	-7.57
霹雳萝芙辛碱	GALNT2	-6.30
硫酸奎尼丁	GALNT2	-5.50

基因缺失、异位 p53 稳定表达的 H1299 细胞具有细胞毒性。硫酸奎尼丁可引起浓度相关的膜电位去极化,进而产生肿瘤细胞增殖抑制。段婧等^[25]研究发现鞣花酸能通过下调 CIP2A 蛋白表达诱导非小细胞肺癌自噬,并调控相关自噬蛋白的表达,从而抑制肺癌细胞增殖。鞣花酸抗肿瘤作用可以通过多种途径实现,如干预 MAPK 信号通路、抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路、调节 P53 信号通路等。

通过核心靶点分析, 蛋白功能查证, 最终明确以下靶点 ERBB2、HSP90AA1、EGFR、Akt1、GANLT2。有研究表明高水平 ERBB2 扩增可靠地预测了非小细胞肺癌患者 HER2 过表达^[25]。而且 ERBB2 (编码 HER2) 突变发生在 2%~4% 的非小细胞肺癌中, 并导致预后不良^[26]。盛仲楠等^[27]研究发现 VEGF、c-ERBB-2 与非小细胞肺癌的发生发展中密切相关。HSP90AA1 是一种热休克蛋白 90 家族的成员, 编码 Hsp90 α 蛋白^[28]。李雪^[29]研究表明 HSP90AA1 能促进肺腺癌细胞生长、增殖、迁移及侵袭能力, 并抑制凋亡。童康梅^[30]研究表明 HSP90AA1 可通过 Akt 通路诱导 EMT 影响肺腺癌细胞的侵袭迁移, 促进肿瘤转移。EGFR 是一种具有胞质激酶活性的跨膜蛋白, 可将重要的生长因子信号从细胞外环境传递到细胞内^[31]。鉴于超过 60% 的非小细胞肺癌表达 EGFR, EGFR 已成为治疗肿瘤的重要治疗靶点^[32]。EGFR 激活后, 通过 RTK/RAS、PI3K/Akt 等几条下游通路的活化, 进而影响肿瘤的增殖、分化、转移和细胞存活性的增强等^[33]。Akt1 为 Akt 3 种亚型之一。不但影响肿瘤细胞的增殖、凋亡, 而且对许多肿瘤的侵袭和转移也有影响非小细胞肺癌癌组织中磷酸化 Akt 蛋白表达与发生、发展有关^[34]。研究表明, Akt1 被确定为黄芩素 C 治疗非小细胞肺癌的潜在靶点^[35]。CRTAC1 通过诱导 Ca²⁺ 依赖的 Akt1 降解和凋亡, 增加了非

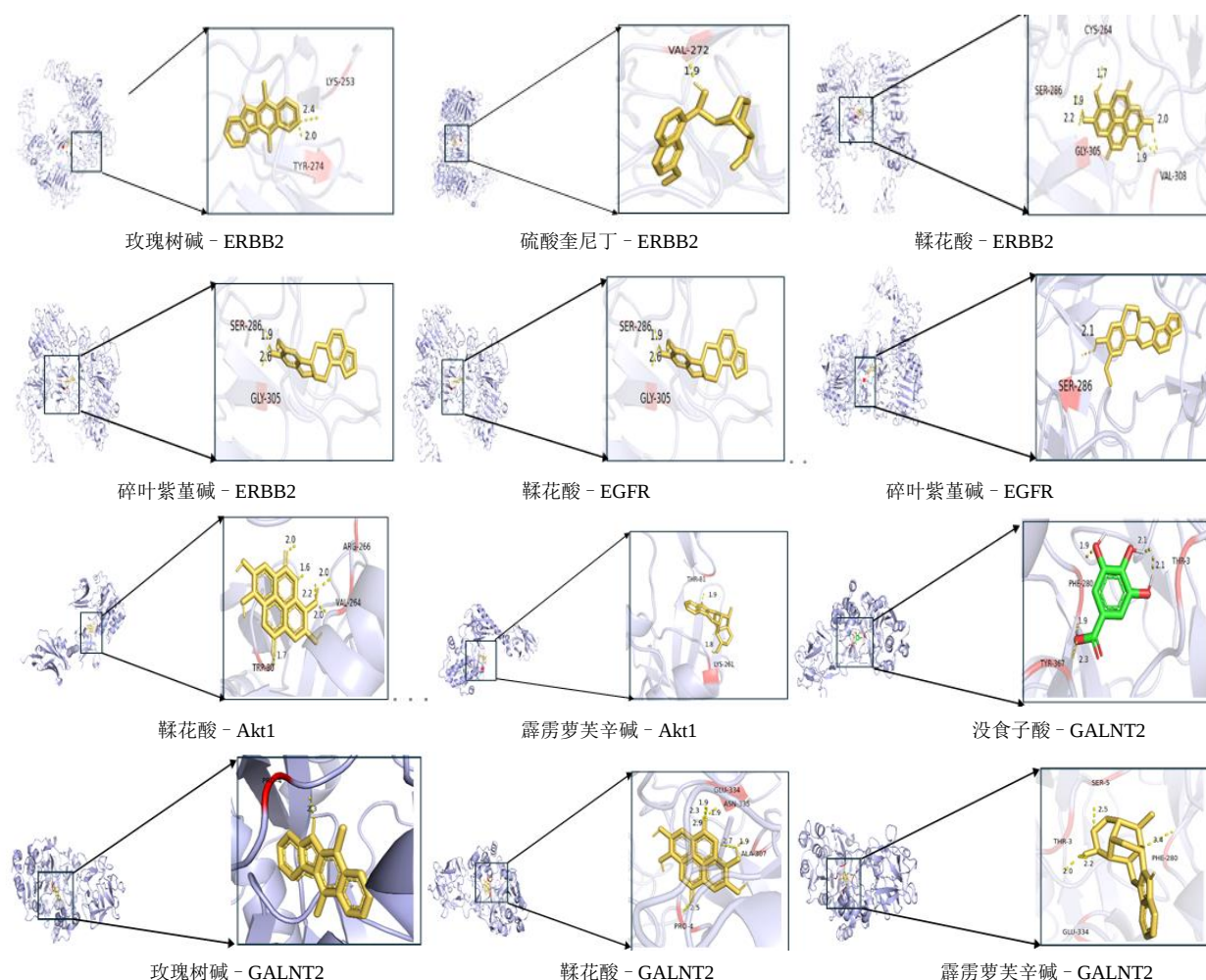


图 9 分子对接结果示意图

Fig. 9 Schematic diagram of molecular docking results

小细胞肺癌对顺铂治疗的化疗敏感性^[36]。GALNT2 是 N-乙酰氨基半乳糖转移酶 (GALNTs) 家族重要成员之一。Wang 等^[37]发现 GALNT2 通过 Notch/Hes1-PTEN-PI3K/Akt 信号通路促进 LUAD 细胞增殖和迁移。胡晴^[38]研究发现 GALNT2 在非小细胞肺癌中的致癌潜力与 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 通路的激活有关。

PI3K/Akt/mTOR 信号通路作为一条经典的抗凋亡信号通路,能够对非小细胞肺癌进行干预调控^[39]。ERBB2 缺乏配体结合能力,但通过与 EGFR (ERBB1)、ERBB3 或 ERBB4 形成异源二聚体,增强受体酪氨酸激酶活性,激活 PI3K 催化亚基 p110^[40]。PIP3 作为第二信使招募并激活下游丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt,活化后的 Akt 通过磷酸化多种靶蛋白,调控细胞周期、抑制凋亡、促进细胞存活和迁移^[41]。PI3K/Akt 信号能抑制细胞凋亡相关蛋白

(如 Bax、Caspase-9 和 Caspase-3) 的活性,增强细胞存活^[42]。而 HSP90AA1 与 GALNT2 也是通过 PI3K/Akt 通路影响非小细胞肺癌肿瘤增殖,转移等^[30]。段兴隆等^[43]研究发现,茶黄素可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路蛋白磷酸化来增强自噬水平,进而抑制 A549。曹雪婷等^[44]通过 Western blotting 发现显示,经刺五加苷 B 作用后的细胞中 P53、Bax、细胞色素 C、cleaved Caspase-3、Caspase-3、cleaved Caspase-9、Caspase-9 以及 PARP 等蛋白表达增加,Bcl-2 以及 Survivin 蛋白表达降低,且 Bax 与 Bcl-2 的比值增加,说明刺五加苷 B 是通过线粒体途径诱导肺癌 A549 和 H460 细胞发生凋亡。

本研究发现,诃子中多种成分对非小细胞肺癌 PI3K/Akt 通路关键分子 ERBB2、HSP90AA1、EGFR、Akt1、GALNT2 具有干预作用,可下调 PI3K、Akt 分子的表达水平,故推测诃子可能通过诱导细

胞凋亡、抑制细胞增殖治疗非小细胞肺癌。

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] 郑荣寿, 陈茹, 韩冰峰, 等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(3): 221-231.
- [3] 王娜娜, 杨晓庆, 房磊, 等. 非小细胞肺癌组织起源分子病理分类及其临床意义 [J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(7): 530-535.
- [4] 中国药典 [S]. 一部.
- [5] 常玉清, 普学富, 朱新焰, 等. 诃子化学成分与药理活性研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(8): 120-127.
- [6] 李雪冬, 罗晓敏, 马箴, 等. 毛诃子化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(3): 976-990.
- [7] 安悦言, 韩宇, 张强, 等. 基于 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路及代谢组学探讨诃子砂烫炮制对溃疡性结肠炎增效作用机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(2): 516-528.
- [8] 周坤, 简平, 梁文仪, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 分析藏药诃子与毛诃子化学成分 [J]. *质谱学报*, 2020, 41(3): 254-267.
- [9] 张媛媛, 曾慧婷, 袁源见, 等. 藏药诃子的化学成分与药理活性研究进展 [J]. *中国药房*, 2018, 29(14): 2002-2006.
- [10] Ravi Shankara B E, Ramachandra Y L, Rajan S, *et al.* Evaluating the anticancer potential of ethanolic gall extract of *Terminalia chebula* (Gaertn.)Retz.(combre taceae) [J]. *Pharmacognosy Res*, 2016, 8(3): 209-212.
- [11] Kar I, Chattopadhyaya R. Effect of seven Indian plant extracts on Fenton reaction-mediated damage to DNA constituents [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2017, 35(14): 2997-3011.
- [12] Mathiyazhagan J, Siva R, Jayaraj R, *et al.* Preventive effect of combined zingiber officinale and terminalia chebula against DMBA-induced breast cancer rats via mTOR inhibition [J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(2): 687-696.
- [13] 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.
- [14] Ko E B, Jang Y G, Kim C W, *et al.* Gallic acid hindered lung cancer progression by inducing cell cycle arrest and apoptosis in A549 lung cancer cells via PI3K/Akt pathway [J]. *Biomol Ther*, 2022, 30(2): 151-161.
- [15] Ho H H, Chang C S, Ho W C, *et al.* Gallic acid inhibits gastric cancer cells metastasis and invasive growth via increased expression of RhoB, downregulation of AKT/small GTPase signals and inhibition of NF- κ B activity [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 266(1): 76-85.
- [16] Subramanian A P, Jaganathan S K, Mandal M, *et al.* Gallic acid induced apoptotic events in HCT-15 colon cancer cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(15): 3952-3961.
- [17] Heidarian E, Keloushadi M, Ghatreh-Samani K, *et al.* The reduction of IL-6 gene expression, pAKT, pERK1/2, pSTAT3 signaling pathways and invasion activity by gallic acid in prostate cancer PC3 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 264-269.
- [18] Al Zahrani N A, El-Shishtawy R M, Asiri A M. Recent developments of gallic acid derivatives and their hybrids in medicinal chemistry: A review [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 204: 112609.
- [19] Aborehab N M, Osama N. Effect of gallic acid in potentiating chemotherapeutic effect of paclitaxel in HeLa cervical cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 154.
- [20] Sun G L, Wang D. Gallic acid from *Terminalia chebula* inhibited the growth of esophageal carcinoma cells by suppressing the Hippo signal pathway [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23(11): 1401-1408.
- [21] Bhattacharyya N, Gupta S, Sharma S, Soni A, *et al.* CDK1 and HSP90AA1 appear as the novel regulatory genes in non-small cell lung cancer: A bioinformatics approach [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(3): 393.
- [22] 阎学伟, 龚陈媛, 祝晓雯, 等. 玫瑰树碱促进 NK 细胞识别与杀伤非小细胞肺癌细胞的研究 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(9): 1240-1247.
- [23] Fang K, Chen S P, Lin C W, *et al.* Ellipticine-induced apoptosis depends on Akt translocation and signaling in lung epithelial cancer cells [J]. *Lung Cancer*, 2009, 63(2): 227-234.
- [24] Wang J P, Yu Y C, Chen S P, *et al.* The collective nuclear migration of p53 and phosphorylated S473 of Akt during ellipticine-mediated apoptosis in human lung epithelial cancer cells [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 407(1-2): 123-133.
- [25] 段婧. 鞣花酸对非小细胞肺癌的抑制作用及机制研究 [D]. 北京: 中国农业大学, 2018.
- [26] Abuhelwa Z, Alloghbi A, Alqahtani A, *et al.* Trastuzumab deruxtecan-induced interstitial lung disease/pneumonitis in ERBB2-positive advanced solid malignancies: A systematic review [J]. *Drugs*, 2022, 82(9): 979-987.
- [27] 盛仲楠, 袁博, 司保达. VEGF、c-erbB-2 与 NSCLC 血管生成及淋巴道转移相关性的研究 [J]. *中外医疗*,

- 2016, 35(13): 53-55.
- [28] Zuehlke A D, Beebe K, Neckers L, *et al.* Regulation and function of the human HSP90AA1 gene [J]. *Gene*, 2015, 570(1): 8-16.
- [29] 李雪. 肺腺癌中免疫原性细胞死亡关键基因的筛选及 HSP90AA1 的功能研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2024.
- [30] 童康梅. HSP90AA1 通过 AKT 通路促进肺腺癌侵袭转移机制的研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [31] 方亨文, 曾璐琳, 卢凯华. 表皮生长因子受体突变与非小细胞肺癌脑转移的相关性研究进展 [J]. *实用老年医学*, 2025, 39(3): 303-307.
- [32] da Cunha Santos G, Shepherd F A, Tsao M S. EGFR mutations and lung cancer [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 49-69.
- [33] 邓世超. 不同信号通路在非小细胞肺癌中的预测价值研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2022.
- [34] 王嘉, 吕艳超, 许浩然, 等. 非小细胞肺癌组织中 AKT1、PDCD4 蛋白表达变化及意义 [J]. *山东医药*, 2016, 56(6): 16-18.
- [35] Zhu Z Y, Liu Y F, Zeng J P, *et al.* Diosbulbin C, a novel active ingredient in *Dioscorea bulbifera* L. extract, inhibits lung cancer cell proliferation by inducing G0/G1 phase cell cycle arrest [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 436.
- [36] Jin Z H, Zhao L L, Chang Y X, *et al.* CRTAC1 enhances the chemosensitivity of non-small cell lung cancer to cisplatin by eliciting RyR-mediated calcium release and inhibiting Akt1 expression [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 563.
- [37] Wang W, Sun R Y, Zeng L Z, *et al.* GALNT2 promotes cell proliferation, migration, and invasion by activating the Notch/Hes1-PTEN-PI3K/Akt signaling pathway in lung adenocarcinoma [J]. *Life Sci*, 2021, 276: 119439.
- [38] 胡晴. 粘蛋白型 O-糖基化酶 GALNT2 在 NSCLC 恶性进展中的作用及机制研究 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2023.
- [39] 魏文海, 李兴芳, 赵琼, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路抗非小细胞肺癌的机制及中药干预研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(23): 218-226.
- [40] 沈静洁. HACD4 下调 ERBB2 抑制肺癌生长的作用及机制研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2024.
- [41] Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer [J]. *Apoptosis*, 2024, 9(6): 667-676.
- [42] Peng Y, Wang Y Y, Zhou C, *et al.* PI3K/Akt/ mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: Are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128.
- [43] 段兴隆, 张华. 茶黄素调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 A549 细胞增殖凋亡及自噬的影响 [J]. *河北医学*, 2024, 30(9): 1473-1478.
- [44] 曹雪婷, 吴博雅, 陈静. 刺五加苷 B 介导 PI3K/Akt/mTOR 通路诱导肺癌细胞凋亡和自噬 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(24): 6693-6701.

[责任编辑 高源]