

基于网络药理学及分子对接探究蜈蚣抗胶质母细胞瘤的作用机制

王 莹, 张赢心, 周 静*

山西省中医药研究院(山西省中医院) 肿瘤科, 山西 太原 030012

摘要: 目的 运用网络药理学及分子对接技术研究蜈蚣抗胶质母细胞瘤的多成分、多靶点、多通路作用机制。方法 通过 BATMAN-TCM、HERB 数据库以及文献查找获得蜈蚣的相关成分, 并通过 SwissTargetPrediction 预测靶点; 在 GeneCards、OMIM、TTD 数据库查找获得胶质母细胞瘤的相关靶点; 将二者汇总去重后取交集得到蜈蚣抗胶质母细胞瘤的潜在靶点。将交集基因导入 STRING 进行蛋白相互作用(PPI)分析后生成 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与基因组百科全书(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 筛选出蜈蚣有效成分 46 个, 靶点 708 个。胶质母细胞瘤靶点 2 151 个, 得到 180 个交集基因。GO 富集分析得到 997 个条目, 153 个 KEGG 富集分析通路, 主要涉及癌症途径、细胞凋亡、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和 ErbB 信号通路等。通过 CytoNCA 分析筛选出 Akt1、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)、转录因子(JUN)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶(Src)等可能为核心靶点, 环(L-苯丙-L-酪)二肽、环(L-苯丙-L-脯)二肽、环(L-缬-L-脯)二肽、N-乙酰基-2-苯基乙胺、环(L-亮-L-脯)二肽等可能为蜈蚣抗胶质母细胞瘤的核心成分。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 蜈蚣抗胶质母细胞瘤涉及环(L-苯丙-L-酪)二肽、环(L-苯丙-L-脯)二肽、环(L-缬-L-脯)二肽、N-乙酰基-2-苯基乙胺、环(L-亮-L-脯)二肽, Akt1、STAT3、EGFR、JUN、Src 和 PI3K/Akt 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路和 ErbB 信号通路等多成分、多靶点、多通路途径。关键词: 蜈蚣; 胶质母细胞瘤; 网络药理学; 分子对接; 环(L-苯丙-L-酪)二肽; 环(L-苯丙-L-脯)二肽; 环(L-缬-L-脯)二肽 中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)08-1892-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.08.003

Mechanism of *Scolopendra subspinipes mutilans* in treating glioblastoma based on network pharmacology and molecular docking

WANG Ying, ZHANG Yingxin, ZHOU Jing

Department of Oncology, Shanxi Province Academy of Traditional Chinese Medicine (Shanxi Province Hospital of Traditional Chinese Medicine), Taiyuan 030012, China

Abstract: Objective To investigate the multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanism of *Scolopendra subspinipes mutilans* in treating glioblastoma by using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The related components of *Scolopendra subspinipes mutilans* were obtained through BATMAN-TCM, HERB databases and literature search, and the targets were predicted by SwissTargetPrediction. The related targets of glioblastoma were obtained from GeneCards, OMIM, and TTD databases. The potential targets of *Scolopendra subspinipes mutilans* in treating glioblastoma were obtained by summarizing and removing duplicates of the two. The intersection genes were imported into STRING for PPI analysis to generate a PPI network diagram, and network topology analysis was performed using Cytoscape. The core targets and core drug components were determined using the CytoNCA plugin, and a “drug – component - target” diagram was made. GO biological function and KEGG pathway enrichment analysis were conducted in the DAVID database, and a “drug component - disease target - pathway” diagram was drawn using Cytoscape. Molecular docking verification was then performed using AutoDock Vina. **Results** There were 46 effective components of centipedes and 708 targets were screened out. There were 2 151 targets of glioblastoma, and 180 intersection genes were obtained.

收稿日期: 2025-04-21

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274498); 中央引导地方科技发展资金项目(YDZJSX2025D082); 山西省科技创新人才团队专项计划(202304051001046); 山西省中医药管理局中医药创新团队建设计划(zyytd2024007); 山西省卫健委科研项目(2022082)

作者简介: 王 莹, 女, 硕士研究生, 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

GO enrichment analysis yielded 997 items, and 153 KEGG enrichment analysis pathways were obtained, mainly involving cancer pathways, apoptosis, PI3K/Akt signaling pathway, TNF signaling pathway, and ErbB signaling pathway, etc. Through CytoNCA analysis, Akt1, STAT3, EGFR, JUN, Src were screened out as possible core targets, and cyclo-(L-Phe-L-Tyr), cyclo-(L-Phe-L-Pro), cyclo-(L-Val-L-Pro), *N*-(2-phenylethyl) acetamide, cyclo-(L-Leu-L-Pro) were screened out as possible core components of *Scolopendra subspinipes mutilans* in treating glioblastoma. Molecular docking verification showed that the core components and core targets could bind well. **Conclusion** *Scolopendra subspinipes mutilans* in treating glioblastoma involves cyclo-(L-Phe-L-Tyr), cyclo-(L-Phe-L-Pro), cyclo-(L-Val-L-Pro), *N*-(2-phenylethyl) acetamide, cyclo-(L-Leu-L-Pro), Akt1, STAT3, EGFR, JUN, Src, and PI3K/Akt, TNF, and ErbB signaling pathways through multi-component, multi-target, and multi-pathway approaches.

Key words: *Scolopendra subspinipes mutilans*; glioblastoma; network pharmacology; molecular docking; cyclo-(L-Phe-L-Tyr); cyclo-(L-Phe-L-Pro); cyclo-(L-Val-L-Pro)

脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统肿瘤, 占该类恶性肿瘤的 80%^[1-2]。其中胶质母细胞瘤恶性程度高, 预后极差^[3-4]。中国人群胶质母细胞瘤的中位生存时间约为 14.4 个月, 5 年生存率极低^[1]。目前最主要的治疗方式是手术、放化疗等, 可以在一定程度上切除并抑制肿瘤组织生长。但存在术后易复发, 一线化疗药物替莫唑胺血脑屏障通过性差及耐药等问题。探索胶质母细胞瘤相关有效的新的治疗方式十分重要。近年来, 中药凭借多成分、多靶点、多途径的特点在肿瘤治疗中成为亮点, 具有革新旧药的潜能, 从中医药库中寻找能够抗胶质母细胞瘤的药物成为新的探索方向^[5]。

中药蜈蚣又名百足虫、千足虫等, 为蜈蚣科动物少棘巨蜈蚣 *Scolopendra subspinipes mutilans* L. Koch 的全体, 性辛、温, 有毒, 归肝经, 可息风镇痉、攻毒散结、通络止痛^[6]。研究表明, 蜈蚣可抗脑胶质瘤。蜈蚣在小鼠皮下移植瘤及脑内原位胶质瘤模型中均有抑瘤药效, 且单味蜈蚣与组方疗效相当, 其通过调节 miR-24-3p/ATG4A 促进胶质瘤自噬发挥药效^[7]。另外, 蜈蚣成分 Jineol 通过抑制表皮生长因子受体 (EGFR) 通路激活及下游信号, 抑制脑神经胶质瘤细胞增殖、侵袭迁移, 并促其凋亡以抗胶质瘤^[8]。蜈蚣水提取物在体外对大鼠 C6 胶质瘤细胞有抑制作用, 且存在量效关系, 作用随时间延长而增强^[9]。蜈蚣乙醇提取物中分离出的 2 种新异喹啉生物碱能通过线粒体凋亡途径诱导 U87 细胞凋亡, 具有抗神经胶质瘤潜力^[10]。为进一步明确蜈蚣有效成分、作用靶点及通路, 本研究选取脑胶质瘤恶性程度最高的胶质母细胞瘤通过网络药理学及分子对接技术探寻其机制。

1 材料与方法

1.1 蜈蚣靶点挖掘和筛选

在 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org.cn/>)

数据库设置 Score cutoff 值为 20, *P* 值为 0.05 查找蜈蚣的相关成分及靶点。HERB (<http://herb.ac.cn/>) 数据库获得蜈蚣的相关成分, 并依据 Lipinsk 原则 (相对分子质量 ≤ 500 , *milgP* ≤ 5 , 氢供体数 ≤ 5 , 氢受体数 ≤ 10) 进行筛选, 利用 SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch/>) 数据库进行成分靶点预测。通过查找文献得到蜈蚣的成分, 运用 SwissADME 筛选成分, 遵循肠胃道的吸收 (GI absorption) 筛选五原则至少有 3 个 YES, 之后运用 SwissTargetPrediction 数据库预测成分靶点。将上述所得成分靶点汇总去重后得到蜈蚣有效作用成分靶点。

1.2 胶质母细胞瘤的相关靶基因筛选

分别在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<http://www.omim.org/>) 和 TTD (<http://db.idrblab.net/ttd/>) 数据库以 “glioblastoma” 搜索, 查找与胶质母细胞瘤有关的潜在疾病靶基因。将上述所得基因汇总去重, 得到胶质母细胞瘤的潜在作用靶点。

1.3 交集基因

将上述所得蜈蚣及胶质母细胞瘤的作用基因分别导入 Venny (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>) 中获得交集基因, 并保存韦恩图。

1.4 蛋白相互作用 (PPI) 网络分析^[11]

在 STRING (<https://string-db.org/>) 网站中, 将交集基因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 Cytoscapev 3.7.1 将 PPI 网络拓扑分析和可视化。

1.5 “药物 - 成分 - 靶点” 网络构建

将所得蜈蚣成分及预测靶点导入 Cytoscape 中, 作 “药物 - 成分 - 靶点” 图。之后再将蜈蚣的成分、靶点以及交集基因导入后, 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

为进一步了解交集基因涉及的 GO 富集分析及 KEGG 潜在通路, 利用 David 数据库 (<https://www.metascape.org>) 进行。之后可视化富集分析结果, 通过微生信网站 (www.bioinformatics.com.cn) 进行。然后在 Cytoscape 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 (BC)、接近中心性 (CC)、度中心性 (DC)、特征向量中心性 (EC)、网络中心性 (NC)、局部平均连通性 (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 OpenBabelGUL 软件将配体的 sdf 格式文件转化为 pdb 格式文件, 及 Chem3D 软件优化配体结构, 获得 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, 并使用 PyMOL 软件将分子对接结果可视化。

2 结果

2.1 药物及疾病相关作用靶基因

分别在 BATMAN-TCM、HERB 数据库以及文献查找获得蜈蚣的相关成分并进行预测, 得到 46 个有效成分, 见表 1, 汇总去重后得到 708 个作用靶点。分别在 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库查找胶质母细胞瘤的相关作用靶点, 得到的靶点为 2 054、181、57 个, 汇总去重后得到疾病相关作用靶点为 2 151 个。最后将蜈蚣及胶质母细胞瘤的相关基因导入 Venny 图进行分析, 最终发现 180 个交集基因, 见图 1。

2.2 PPI 网络分析

在 STRING 网站中导入交集基因经过分析后得到 PPI 网络图, 之后利用 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 degree 值成正相关, 节点越大、颜色越深, degree 值就越大, 见图 2A。可知蛋白激酶 B 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (Akt1)、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)、转录因子 (JUN)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 (Src) 等

表 1 蜈蚣有效成分

Table 1 Effective components of *Scolopendra subspinipes*

<i>mutilans</i>		
成分名称	中文名称	参考文献/来源
alanine	丙氨酸	12
glutamic acid	谷氨酸	12
phenylalanine	苯丙氨酸	12
tryptophan	色氨酸	12-13
6-hydroxypurine	次黄嘌呤	14
2,6-dihydroxypurine	黄嘌呤	14
jineol	3, 8-二羟基喹啉	14
indole-3-acetamide	吲哚-3-乙酰胺	15-16
2-methylbutanal	2-甲基丁醛	15、17
2-heptanone	2-庚酮	15、17
2-nonanone	2-壬酮	15、17
6-methyl-5-hepten-2-one	6-甲基-5-庚烯-2-酮	15、17
2-decanone	2-癸酮	15、17
2-pentylfuran	2-戊基呋喃	15、17
2,5-dimethylpyrazine	2, 5-二甲基吡嗪	15、17
2-methoxyphenol	2-甲氧基苯酚	15、17
1,2-dimethoxybenzene	1,2-二甲氧基苯	15、17
(R)-camphor	(R)-樟脑	15、17
3,3'-dihydroxybenzidine	3,3'-二羟基联苯胺	15、17
4-methylbenzoic acid anhydride	4-甲苯酸酐	15
3-methylbutanal	3-甲基丁醛	17
hexanal	己醛	17
propanoic acid	丙酸	17
butanoic acid	丁酸	17
3-methylbutanoic acid	甲基丁酸	17
butyrolactone	丁内酯	17
phenol	苯酚	17
uracil	尿嘧啶	16、18
4-hydroxy-benzoic acid	对羟基苯甲酸	18
N-(2-phenylethyl) acetamide	N-乙酰基-2-苯基乙胺	16
cyclo-(L-Leu-L-Pro)	环(L-亮-L-脯)二肽	16
cyclo-(L-Phe-L-Pro)	环(L-苯丙-L-脯)二肽	16
cyclo-(L-Phe-L-Tyr)	环(L-苯丙-L-酪)二肽	16
cyclo-(L-Val-L-Pro)	环(L-缬-L-脯)二肽	16
hypoxanthine	次黄嘌呤	19
tyrosylisoleucine	酪酰异亮氨酸	13
indole-3-acetic acid	3-吲哚乙酸	13
4-hydroxyphenylacetic acid	4-羟基苯乙酸	13
methyl 3, 4-dihydroxy-3,4-benzoate	二羟基苯甲酸甲酯	13
homovanillic acid	高香草酸	13
histamine	组胺	BATMAN-TCM
L-histidine	L-组氨酸	BATMAN-TCM
cholesterol	胆固醇	BATMAN-TCM
leucine	亮氨酸	BATMAN-TCM
2-amino-4-methylvaleric acid	2-氨基-4-甲基戊酸	HERB
DL-tyrosine	DL-酪氨酸	HERB

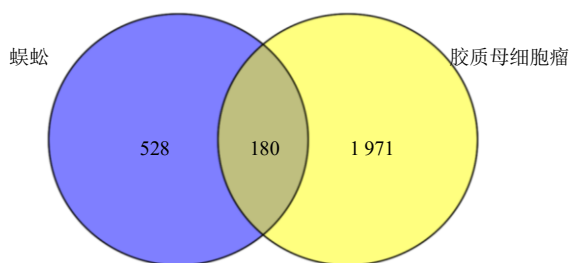


图 1 相关靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn images of relevant targets

处于中心位置。利用 CytoNCA 插件，以 BC、CC、DC、EC、NC、LAC 均大于中位数进行筛选，得到核心靶点，见图 2B，degree 值前 5 位靶点见表 2。

2.3 “药物 - 成分 - 靶点”网络

在 Cytoscape 软件中导入蜈蚣成分靶点，作“药物 - 成分 - 靶点”网络，见图 3，之后再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 位的成分为环(L-苯丙-L-酪)二肽、环(L-苯丙-L-脯)二肽、环(L-缬-L-脯)二肽、N-乙酰基-2-苯基乙胺、环(L-亮-L-脯)二肽，见表 3。

表 2 Degree 值前 5 位核心靶点

Table 2 Top 5 core targets of the degree value

靶点	DC	EC	LAC	BC	CC	NC
Akt1	240	0.190 500 74	64.066 666	3 223.390 4	0.756 410 24	208.841 98
STAT3	214	0.185 333 33	67.850 464	1 685.383 2	0.710 843 40	181.634 17
EGFR	200	0.177 987 68	67.720 000	1 299.899 7	0.686 046 54	166.373 05
JUN	194	0.176 452 96	68.577 320	1 217.719 2	0.675 572 50	158.932 33
Src	192	0.165 108 13	61.166 668	1 869.268 2	0.673 003 80	145.791 46

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) 相关的条目 683 个，主要涉及表皮生长因子受体信号通路、Ephrin 受体信号通路、血管内皮生长因子受体-1 信号通路、Kit 信号通路、巨噬细胞集落刺激因子信号通路、脑源性神经营养因子受体信号通路等；细胞组成 (CC) 相关条目 115 个，主要涉及细胞质、等离子体膜、核浆、细胞质核周区、神经元细胞体、线粒体等；分子功能 (MF) 相关条目 199 个，主要为组蛋白激酶活性、蛋白络氨酸激酶活性、跨膜-ephrin 受体活性、巨噬细胞集落刺激因子受体活性、脑源性神经营养因子受体活性等。可视化 GO 富集分析结果，分别取 BP、CC、MF 排名前 10 位

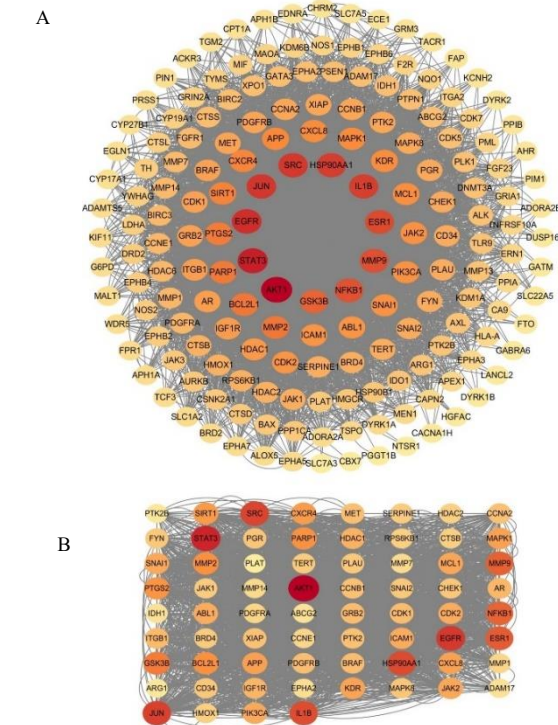


图 2 PPI 网络可视化图 (A) 及核心靶点图 (B)

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

通路进行，见图 4。

2.5 共同靶基因的 KEGG 通路富集分析

经 KEGG 通路富集分析得到 153 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。除胶质母细胞瘤非相关的条目，其中涉及癌症途径、细胞凋亡、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /Akt 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路和 ErbB 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。其中右侧三角代表富集分析排名前 20 条的通路，菱形代表蜈蚣有效成分，椭圆代表富集在前 20 条通路上的靶点。

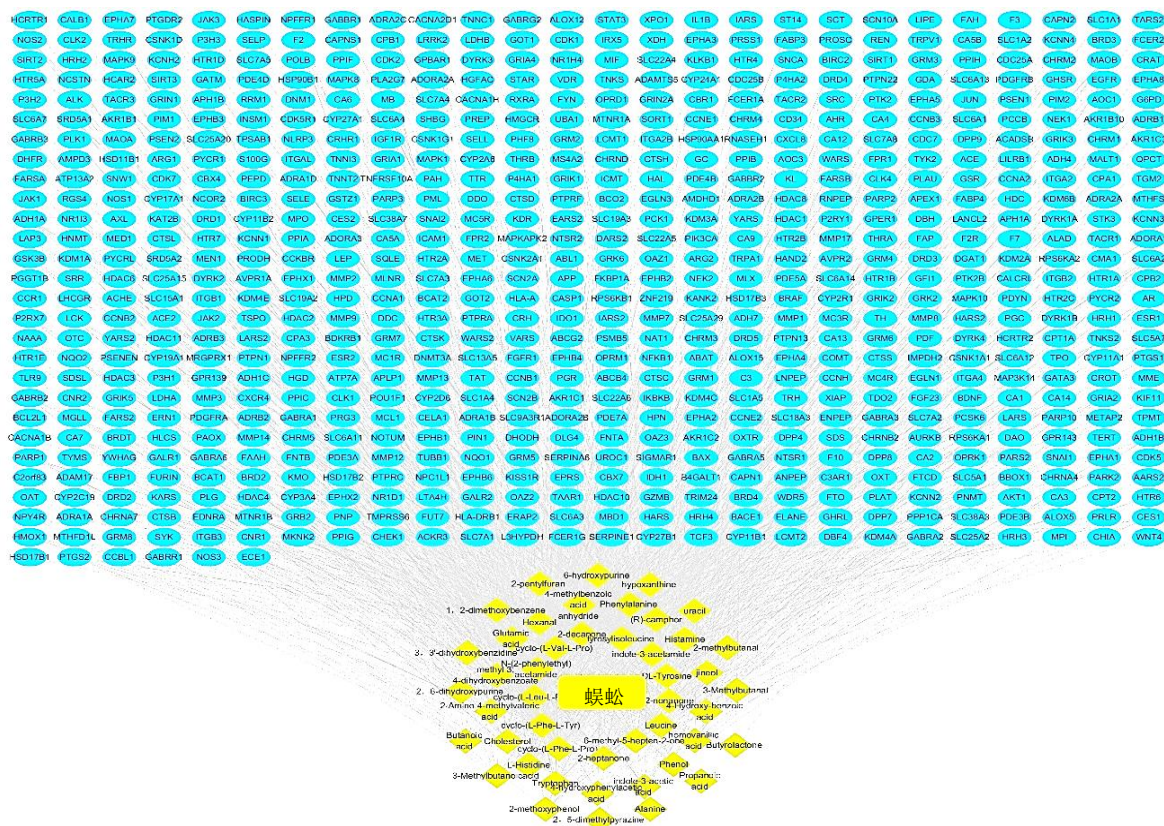


图 3 “药物 - 成分 - 靶点”网络
Fig. 3 “Drug - component - target” network

表 3 Degree 值前 5 位的核心药物成分
Table 3 Top 5 core drug ingredients in terms of degree value

中文名称	成分名称	degree
环(L-苯丙-L-酪)二肽	cyclo-(L-Phe-L-Tyr)	49.0
环(L-苯丙-L-脯)二肽	cyclo-(L-Phe-L-Pro)	43.0
环(L-缬-L-脯)二肽	cyclo-(L-Val-L-Pro)	35.0
N-乙酰基-2-苯基乙胺	N-(2-phenylethyl) acetamide	35.0
环(L-亮-L-脯)二肽	cyclo-(L-Leu-L-Pro)	34.0

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 ($1 \text{ cal}=4.2 \text{ J}$) 时, 其亲和力较好, 并且结合能越小则结合越稳定。结果如图 7 所示, 核心成分与核心靶点之间结合均较稳定。将分子对接结果可视化(图 8), 通过 PyMOL 软件展示出氢键。

3 讨论

近年来, 针对脑胶质瘤治疗的中药及其单体药物的探索越来越多。多项研究表明, 蜈蚣具有抗癌

性肿瘤作用。研究发现, 蜈蚣提取物可抑制 HepG2 细胞增殖及肝癌原位移植瘤生长, 机制或与 STAT3、MAPK 和 PI3K/Akt 信号通路调节相关^[20]。另外, 蜈蚣乙醇提取物能降低 EGFR 磷酸化, 下调 MAPK 与 PI3K/Akt 通路活性, 并通过调节凋亡相关蛋白表达诱导高 EGFR 表达细胞凋亡, 进而抑制瘤细胞生长^[21]。蜈蚣提取物能浓度相关性地抑制人肺癌 A549 细胞增殖, 促其凋亡并使细胞周期停滞在 G₂/M 期, 同时有效抑制裸小鼠皮下人肺癌移植瘤生长^[22]。

在脑胶质瘤中, 蜈蚣单味药已被证实具有抑瘤作用, 其提取物在抑制胶质瘤细胞增殖, 促进凋亡方面效果明显^[7-10], 但目前关于蜈蚣抗胶质母细胞瘤的研究尚且有限, 其有效成分及作用靶点、通路未系统明确, 为此本研究通过网络药理学及分子对接进行研究, 探讨蜈蚣抗胶质母细胞瘤的多成分、多靶点、多通途径。

通过 PPI 以及可视化分析, 可看到主要作用靶点包括 Akt1、STAT3、EGFR、JUN、Src, 通过筛选可见亦是核心靶点。Akt1 是 Akt 信号通路重要部

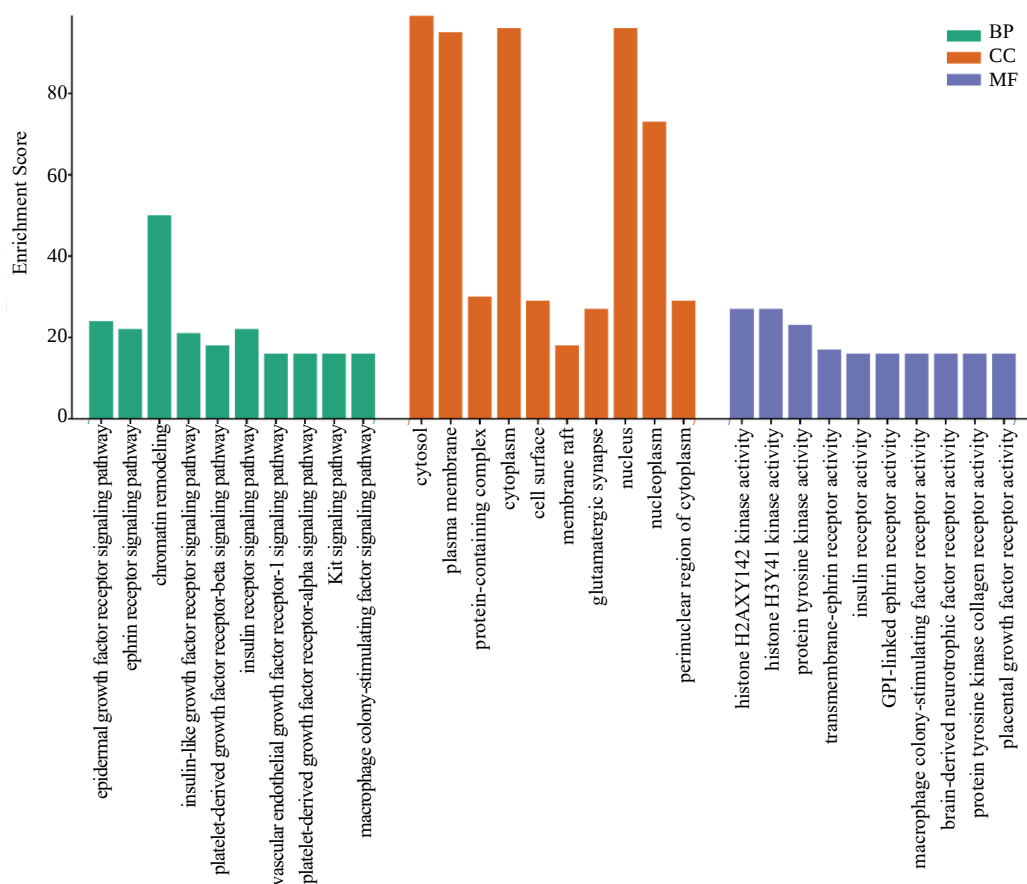


图 4 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis

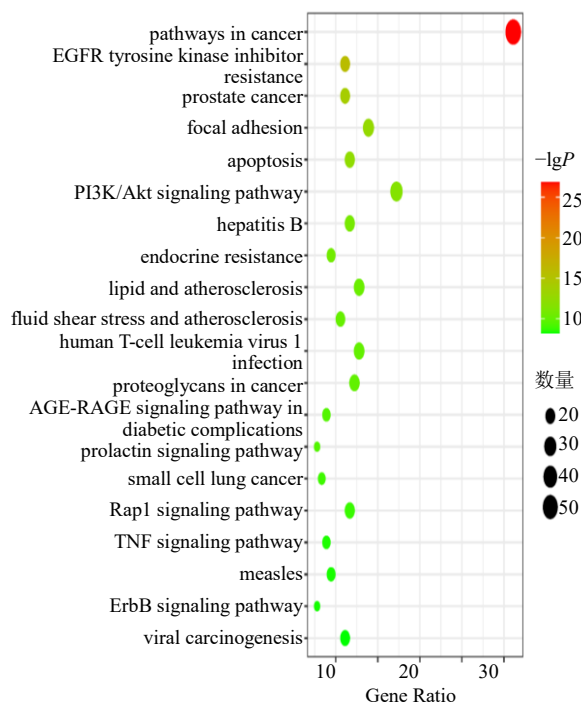


图 5 KEGG 通路富集分析

Fig. 5 KEGG pathway enrichment analysis

分, 有助于多种肿瘤(包括神经胶质瘤)的增殖、迁移和侵袭, 磷酸化 Akt (p-Akt) 能促进细胞存活, 其表达越高胶质母细胞瘤患者预后越差^[23]。靶向 Akt1 可抑制胶质母细胞瘤的增殖。STAT3 在多种恶性肿瘤中发挥关键作用, 尤其在胶质瘤中, 磷酸化 STAT3 (p-STAT3) 能调控肿瘤细胞生长、增殖、分化和转移^[24-25]。p-STAT3 对神经胶质瘤的发生、发展和预后具有重要影响, 因此 STAT3/p-STAT3 或可成为有价值的胶质瘤预后生物标志物及治疗靶点^[26]。蜈蚣提取物能调控 STAT3 信号通路过度活化(通过降低其磷酸化), 进而抑制下游靶蛋白基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 VEGF 表达, 阻碍人肝癌细胞进展^[27]。胶质母细胞瘤中已经发现了许多 EGFR 基因改变^[28]。EGFR 通过 RTK 的致癌激活、EGFR 突变、野生型 EGFR 过表达等机制影响胶质母细胞瘤的分子发病, 靶向其突变形式是治疗的有效策略^[29]。研究显示, 蜈蚣活性成分 Jineol 具有抗神经胶质瘤的作用, 机制主要是通过调控 EGFR 及其下游信号通路, 抑癌增殖^[8]。多项研究显示, JUN 对包括肺癌、

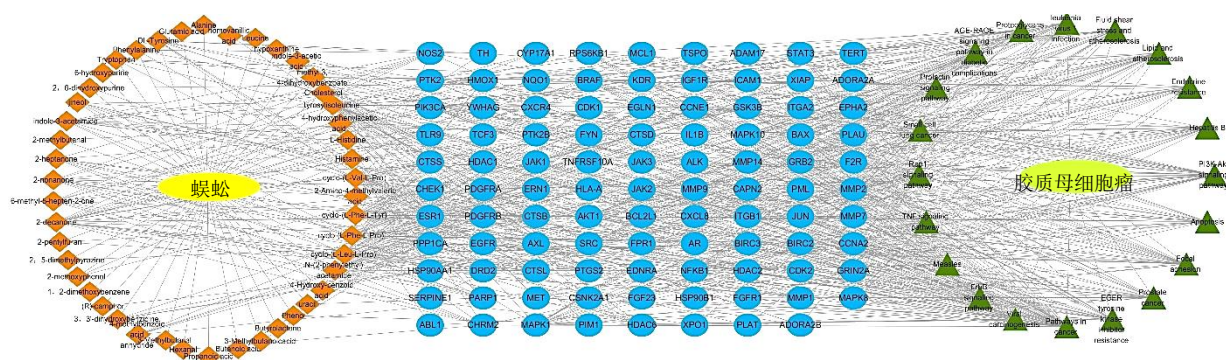


图 6 “药物成分 - 疾病靶点 - 通路”图

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

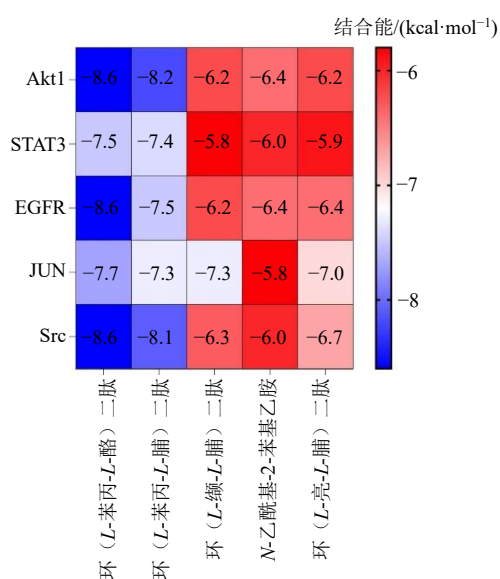


图 7 分子对接结果热图

Fig. 7 Heat map of molecular docking results

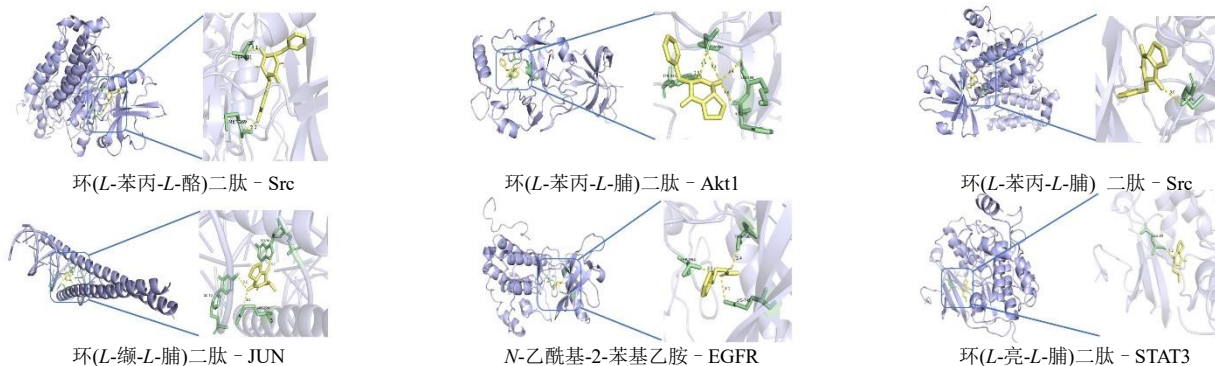


图 8 分子对接可视化图

Fig. 8 Molecular docking visualization diagram

已被证实可显著抑制肿瘤进展。因而，靶向这些通路的特定成分可破坏脑肿瘤细胞功能，为胶质母

肝癌在内的多种肿瘤细胞上皮 - 间质转化 (EMT) 有促进作用，降低其表达水平及阻断相关信号通路能有效抑制 EMT^[30-33]。陈俊桦^[34]的研究进一步证实了 JUN 表达与胶质母细胞瘤的增殖、迁移及侵袭相关，发现 Enhydrin 能通过抑制 JUN/Smad7/TGF- β 1 信号通路阻碍胶质瘤细胞 EMT。Src 家族激酶信号转导影响多种肿瘤尤其是胶质母细胞瘤的相关特性^[35]。抑制 FAK 和 Src 磷酸化可逆转胶质母细胞瘤细胞中 PPFIBP1 过表达导致的侵袭与迁移增强，表明 PPFIBP1、FAK 和 Src 或为神经胶质瘤抗癌治疗的潜在靶点^[36]。

共同靶点的 KEGG 通路富集分析显示 PI3K/Akt 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路和 ErbB 信号通路是主要通路。PI3K/Akt 信号通路对细胞增殖、干细胞维持及肿瘤形成有促进作用。恶性神经胶质瘤细胞产生的特定蛋白能激活该通路信号级联反应，增强细胞增殖和侵袭^[37]。PI3K/Akt 抑制剂

胞瘤治疗策略带来关键进展，提高患者生存率^[38]。从蜈蚣中分离的新抗血小板三肽 SQL，能通过抑制

PI3K/Akt 介导的信号传导及 PI3K 本身作用抑制体内血栓形成^[39]。肿瘤坏死因子信号通路通过内质网应激信号传导在肿瘤生长中起重要作用, 研究显示, 神经胶质瘤组织中高水平 TNIP1 与患者不良生存率相关^[40]。TNIP1 是 TNF- α 信号通路的关键调节因子, 下调可减少胶质瘤细胞增殖, 此过程涉及 TNF- α /NF- κ B 信号通路^[41]。全蝎-蜈蚣可显著抑制 TNF- α 、IL-1 β 等水平, 通过抑制气道上皮细胞铁死亡和炎症之间串扰改善哮喘^[42]。ErbB 生长因子受体在多种肿瘤包括高级别神经胶质瘤中被认为是关键信号通路, 能激活下游信号导致细胞增殖、抗凋亡和迁移增强, 其中 ErbB2 在介导神经胶质瘤肿瘤免疫反应中起重要作用^[43]。ErbB2 在高级别胶质瘤患者中高表达, 患者预后较差, 抑制 C-erbB2 在脑胶质瘤细胞中的表达可有效遏制其体外恶性行为, 促进瘤细胞凋亡增强放疗效果^[44-45]。

分子对接显示, 核心成分与核心靶点均可较好结合。提示蜈蚣抗胶质母细胞瘤起作用的成分主要为环(L-苯丙-L-酪)二肽、环(L-苯丙-L-脯)二肽、环(L-缬-L-脯)二肽、N-乙酰基-2-苯基乙胺、环(L-亮-L-脯)二肽。研究发现, 环(L-缬-L-脯)二肽可浓度非依赖性诱导抗癌细胞增殖作用, N-乙酰基-2-苯基乙胺以浓度相关性方式抑制癌细胞增殖^[46]。

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蜈蚣可能通过 Akt1、STAT3、EGFR、JUN、Src 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和 ErbB 信号通路发挥抗胶质母细胞瘤作用, 其中起作用的主要成分为(L-苯丙-L-酪)二肽、环(L-苯丙-L-脯)二肽、环(L-缬-L-脯)二肽、N-乙酰基-2-苯基乙胺、环(L-亮-L-脯)二肽。本研究为临床进一步治疗脑胶质瘤提供新的思路和方法。

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] Wu Y Y, Qian Y F, Peng W, *et al.* Functionalized nanoparticles crossing the brain-blood barrier to target glioma cells [J]. *Peer J*, 2023, 11: e15571.
- [3] 王樑, 潘亚文, 屈延, 等. 2021 年世界卫生组织中枢神经系统肿瘤分类(第五版)成人型弥漫性胶质瘤分类解读 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(9): 783-790.
- [4] 张悦, 刘爱迪, 范旭东, 等. 中药靶向递送系统治疗脑胶质瘤研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5358-5368.
- [5] 蔡雨萌, 张晓青, 赵戈蕾, 等. 天然产物抗脑胶质瘤作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(6): 1670-1679.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 372.
- [7] 曾佳昕. 蜈蚣抗脑胶质瘤作用及其调控机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2024.
- [8] 曾佳昕. 中药蜈蚣活性成分 Jineol 调控 EGFR 及其下游信号通路抗神经胶质瘤的作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- [9] 单小松. 蜈蚣提取物对胶质瘤细胞的体外抑制作用实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2005.
- [10] Ding D, Guo Y R, Wu R L, *et al.* Two new isoquinoline alkaloids from *Scolopendra subspinipes mutilans* induce cell cycle arrest and apoptosis in human glioma cancer U87 cells [J]. *Fitoterapia*, 2016, 110: 103-109.
- [11] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [12] 毛颖, 尤伟夫, 张宏莲, 等. 基于衍生化法结合 HPLC 的蜈蚣多成分定量研究 [J]. 中药材, 2023, 46(8): 2000-2003.
- [13] Ding D, Guo Y R, Wu R L, *et al.* Two new isoquinoline alkaloids from *Scolopendra subspinipes mutilans* induce cell cycle arrest and apoptosis in human glioma cancer U87 cells [J]. *Fitoterapia*, 2016, 110: 103-109.
- [14] 马云, 马庆文, 范建伟, 等. 高效液相色谱法同时测定蜈蚣药材中 5 种成分含量 [J]. 科学技术与工程, 2023, 23(1): 91-99.
- [15] 汲丽丽, 吕邵娃, 杨志欣. 蜈蚣化学成分与药理作用研究进展 [J]. 特产研究, 2020, 42(4): 75-84.
- [16] 付银丹, 李振麟, 濮社班, 等. 多棘蜈蚣化学成分的研究(I) [J]. 中草药, 2013, 44(13): 1726-1729.
- [17] 周柏松, 杨娜, 王亚茹, 等. 顶空固相微萃取-气相色谱-质谱联用检测和鉴定蜈蚣的挥发性成分 [J]. 特产研究, 2018, 40(3): 45-49.
- [18] 聂建兵. 蜈蚣化学成分分析及喹啉类物质的合成 [D]. 天津: 天津理工大学, 2016.
- [19] 关永霞, 李艳芳, 范建伟, 等. 蜈蚣中 1 个喹啉类新化合物 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 635-637.
- [20] 滕永杰, 柳卓, 廖柳, 等. 蜈蚣提取物对人肝癌细胞 HepG2 及肝癌原位移植瘤 STAT3 信号通路的影响 [J]. 数字中医药: 英文, 2020, 3(2): 67-79.
- [21] Ma W N, Zhang D D, Zheng L, *et al.* Potential roles of Centipede *Scolopendra* extracts as a strategy against EGFR-dependent cancers [J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(1): 39-52.
- [22] 陈园, 艾小佳, 王志琪, 等. 蜈蚣提取物抗肺癌活性的体内外实验研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2016,

- 23(5): 61-63.
- [23] Suzuki Y, Shirai K, Oka K, *et al.* Higher pAkt expression predicts a significant worse prognosis in glioblastomas [J]. *J Radiat Res*, 2010, 51(3): 343-348.
- [24] Zhong C H, Tao B, Chen Y T, *et al.* B7-H3 regulates glioma growth and cell invasion through a JAK2/STAT3/Slug-dependent signaling pathway [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 2215-2224.
- [25] Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: Role of STAT3 in the tumour microenvironment [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(1): 41-51.
- [26] 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.
- [27] 廖柳, 刘晓斌, 周青, 等. 蜈蚣提取物对人肝癌 HepG2 细胞 STAT3 信号通路的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(5): 930-934.
- [28] Saadeh F S, Mahfouz R, Assi H I. EGFR as a clinical marker in glioblastomas and other gliomas [J]. *Int J Biol Markers*, 2018, 33(1): 22-32.
- [29] Rodriguez S M B, Kamel A, Ciubotaru G V, *et al.* An overview of EGFR mechanisms and their implications in targeted therapies for glioblastoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 11110.
- [30] Rahmsdorf H J. Jun: Transcription factor and oncoprotein [J]. *J Mol Med*, 1996, 74(12): 725-747.
- [31] Santamaria P G, Moreno-Bueno G, Portillo F, *et al.* EMT: Present and future in clinical oncology [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(7): 718-738.
- [32] Lin G X, Yu B B, Liang Z G, *et al.* Silencing of c-jun decreases cell migration, invasion, and EMT in radioresistant human nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2R [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11: 3805-3815.
- [33] Hu Q R, Huang Q X, Hong H, *et al.* Ginsenoside Rh2 and its octyl ester derivative inhibited invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma via the c-Jun/COX2/PGE2 pathway [J]. *Phytomedicin*, 2023, 121: 155131.
- [34] 陈俊桦. Enhydrin 通过 JUN/Smad7/TGF- β 1 信号通路抑制胶质母细胞瘤的恶性表型 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2024.
- [35] Lewis-Tuffin L J, Feathers R, Hari P, *et al.* Src family kinases differentially influence glioma growth and motility [J]. *Mol Onco*, 2015, 9(9): 1783-1798.
- [36] Dong C H, Li X Y, Yang J, *et al.* PPFIBP1 induces glioma cell migration and invasion through FAK/Src/JNK signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9): 827.
- [37] Zhang Y Q, Kwok-Shing Ng P, Kuchelapati M, *et al.* A pan-cancer proteogenomic atlas of PI3K/AKT/mTOR pathway alterations [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 820-832.e3.
- [38] 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.
- [39] Su X L, Su W, He Z L, *et al.* Tripeptide SQL inhibits platelet aggregation and thrombus formation by affecting PI3K/Akt signaling [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(3): 254-260.
- [40] Minchenko O H, Tsymbal D O, Minchenko D O, *et al.* The role of the TNF receptors and apoptosis inducing ligands in tumor growth [J]. *Ukr Biochem J*, 2016, 88(5): 18-37.
- [41] 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.
- [42] Zhang Y D, Chen Y R, Wu Y G, *et al.* Scorpio and centipede ameliorate asthma by inhibiting the crosstalk between ferroptosis and inflammation in airway epithelial cells [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(12): 1438-1443.
- [43] Berezowska S, Schlegel J. Targeting ErbB receptors in high-grade glioma [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(23): 2468-2487.
- [44] Mei J, Wang T J, Xu R, *et al.* Clinical and molecular immune characterization of ERBB2 in glioma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107499-107499.
- [45] 谢万福, 王佳, 郭凯, 等. 调控 C-erbB2 表达对脑胶质瘤细胞凋亡及放疗敏感性的影响 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2014, 35(1): 45-50.
- [46] Rehman N U, Abed R M M, Hussain H, *et al.* Anti-proliferative potential of cyclotetrapeptides from *Bacillus velezensis* RA5401 and their molecular docking on G-protein-coupled receptors [J]. *Microb Pathog*, 2018, 123: 419-425.

[责任编辑 高源]