

基于网络毒理学及分子对接对鬼臼毒素致肺毒性机制的分析

闫奥斌¹, 陈子龙², 段佳佳³, 王 敏⁴, 黄焱旭², 刘传鑫^{2*}, 胡莹莹^{1*}

1. 河南科技大学 临床医学院/河南科技大学第一附属医院 急诊科, 河南 洛阳 471003

2. 河南科技大学 临床医学院/河南科技大学第一附属医院 内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 河南省卫生健康委遗传罕见病重点实验室, 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室, 河南 洛阳 471003

3. 河南科技大学 临床医学院/河南科技大学第一附属医院 检验科, 河南 洛阳 471003

4. 河南科技大学 临床医学院/河南科技大学第一附属医院 呼吸内科, 河南 洛阳 471003

摘要: **目的** 通过网络毒理学及分子对接的研究方法, 探究鬼臼毒素导致肺损伤的致毒机制。**方法** 通过 SwissTargetPrediction、GeneCards、ChEMBL、STITCH 数据库收集鬼臼毒素潜在作用靶点; 在 OMIM、PharmGKB、GeneCards 等数据库收集肺毒性相关靶点, 取得鬼臼毒素与肺毒性交集靶点。通过 STRING 平台对得到的候选靶点构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 通过 Cytoscape 3.10.3 构建网络图并进行网络拓扑分析, 筛选核心成分与靶点; 利用 STRING 数据库对交集靶点进行基因本体论 (GO) 功能和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 使用 Autodock 4.2.6 软件对鬼臼毒素与关键作用靶点进行分子对接, 使用 PyMOL 软件将分子对接结果进行可视化。**结果** 得到鬼臼毒素与肺毒性二者交集靶点 133 个。通路富集结果显示鬼臼毒素产生肺毒性可能与炎症反应、细胞凋亡等通路密切相关; 鬼臼毒素产生肺毒性的核心靶点有细胞肿瘤抗原 p53 (TP53)、白细胞介素 (IL)-1 β 、蛋白激酶 B1 (Akt1) 等。**结论** 鬼臼毒素可能通过与核心靶点 TP53、IL-1 β 、Akt1 等靶点的结合, 诱导炎症反应、调控细胞周期促使细胞凋亡, 进而引起肺损伤。

关键词: 鬼臼毒素; 肺毒性; 网络毒理学; 分子对接; 细胞肿瘤抗原 p53; 白细胞介素 IL-1 β ; 蛋白激酶 B1

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)09-2188-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.007

Effects of podophyllotoxin on pulmonary toxicity based on network toxicology and molecular docking technology

YAN Aobin¹, CHEN Zilong², DUAN Jiajia³, WANG Min⁴, HUANG Yanxu², LIU Chuanxin², HU Yingying¹

1. Department of Emergency, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology/the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

2. Luoyang Key Laboratory of Clinical Multiomics and Translational Medicine, Key Laboratory of Hereditary Rare Diseases of Health Commission of Henan Province, Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology/the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

3. Department of Laboratory Medicine, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology/the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

4. Department of Respiratory Medicine, College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology/the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: Objective To explore the toxic mechanism of podophyllotoxin induced pulmonary toxicity through the research methods of network toxicology and molecular docking. **Methods** Potential targets of podophyllotoxin were collected from databases including SwissTargetPrediction, GeneCards, ChEMBL, and STITCH. Lung toxicity-related targets were retrieved from OMIM, PharmGKB,

收稿日期: 2025-04-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82400015, 82404774); 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20240427)

作者简介: 闫奥斌, 男, 硕士研究生, 研究方向为急性药物中毒。E-mail: yanaobindr@163.com

*通信作者: 刘传鑫, 男, 主管药师, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为代谢毒理学与代谢组学。E-mail: 15222003775@163.com

胡莹莹, 女, 主任医师, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为心肺复苏、急性药物中毒。E-mail: huying415@126.com

and GeneCards. Intersection targets between podophyllotoxin and lung toxicity were identified. PPI network was constructed using the STRING platform, and network topology analysis was performed with Cytoscape 3.10.3 to screen core components and targets. GO functional annotation and KEGG pathway enrichment analysis of the intersection targets were conducted via the STRING database. Molecular docking between podophyllotoxin and key targets was performed using AutoDock 4.2.6, and visualization of docking results was achieved with PyMOL. **Results** A total of 133 intersection targets between podophyllotoxin and lung toxicity were identified. Pathway enrichment analysis revealed that podophyllotoxin-induced pulmonary toxicity may be closely associated with inflammatory response, apoptosis, and related signaling pathways. Core targets including TP53, IL-1 β , and Akt1 were identified as pivotal mediators. **Conclusion** Podophyllotoxin likely induces lung injury by binding to core targets such as TP53, IL-1 β , and Akt1, triggering inflammatory responses, dysregulating cell cycle progression, and promoting apoptosis.

Key words: podophyllotoxin; pulmonary toxicity; network toxicology; molecular docking; TP53; IL-1 β ; Akt1

鬼臼毒素是八角莲属、山荷叶属、桃儿七属及鬼臼属等植物的根和根茎中分离出来的一种含有 5 个环 (A~E) 和 4 个连续手性中心 (C₁~C₄) 的芳基四氢萜类木脂素^[1]。本团队在前期通过文献计量学的统计方法对八角莲、鬼臼毒素近期的中外研究进展、研究热点及发展趋势进行了阐述^[2-3]，在之前已经进行过基于“量-权-证”网络毒理学的八角莲醇提液致肝毒性的研究^[4]。鬼臼毒素已被证明可用作泻药，并对淋病、结核病、月经紊乱、银屑病、水肿、咳嗽、梅毒和性病疣等疾病有明显治疗效果，在医学领域被广泛应用^[5-9]。但由于鬼臼毒素本身毒性较大，限制了其在临床上的应用^[10-11]。近些年关于鬼臼毒素引起的不良反应报道逐渐增多^[12-15]。有早期的研究表明，如果误吞鬼臼毒素，可能会出现危险的中毒症状如腹泻、心律异常、头晕、骨髓停止和呼吸衰竭^[16-17]。

目前关于鬼臼毒素引起肺损伤的毒性效应和作用机制尚不明确，这不利于鬼臼毒素毒理作用的阐明以及鬼臼毒素作为抗肿瘤先导化合物的临床开发。前期研究中，通过靶向代谢组学、微生物组学、毒理学证据链概念等对鬼臼毒素致肺毒性的机制进行了阐释^[18]，通过网络毒理学方法和分子对接对鬼臼毒素致肺毒性的机制进行进一步研究，有助于挖掘新的可能作用机制以及验证之前的结论。网络毒理学可以快速、全面地揭示药物-靶点-通路-疾病间的作用关系网络，从而预测和分析靶点、信号通路和药物的作用机制，能够为后续的实验研究提供思路 and 方向^[19-20]，对鬼臼毒素致肺毒性的作用机制的研究具有一定的意义。分子对接技术作为常用的虚拟筛选技术通过利用计算机模拟受体分子与配体分子的识别与结合过程，通过计算相应参数来预测分子之间的亲和力大小和结合方式，当目标分子的结构已知时可以通过分子对接技术

对目标化合物的活性进行虚拟筛选^[21-23]。利用分子对接技术预测中药毒性成分与相应受体的结合力，可为网络毒理学研究结果提供可靠支撑。本研究基于网络毒理学、分子对接技术，通过网络分析工具构建蛋白相互作用 (PPI) 网络研究鬼臼毒素毒性机制，从系统水平阐明鬼臼毒素的肺毒性机制，从而为后续研究提供新的证据与支持。

1 方法

1.1 鬼臼毒素潜在作用靶点的获取

通过 PubChem 网站 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 查找鬼臼毒素的结构式，将化合物的 SMILES 结构式导入 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>)；通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、ChEMBL 数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>)、STITCH 数据库 (<http://stitch.embl.de/>) 使用英文名称“podophyllotoxin”进行检索，获取该化合物的潜在作用靶点。

1.2 肺毒性相关基因靶点的获取

运用 GeneCards 数据库、PharmGKB 数据库 (<https://www.pharmgkb.org/>)、OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 检索肺毒性的相关基因靶点，检索词为“lung injury”“lung dysfunction”“pulmonary toxicity”，检索物种为“智人”(homo sapiens)，检索肺毒性相关基因靶点纳入后续分析。

1.3 筛选共同靶点

将鬼臼毒素作用靶点与肺毒性的相关基因靶点，使用微生信网站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 制作 jVenn 图，分析鬼臼毒素基因靶点与肺毒性的相关基因靶点的交集^[24]。

1.4 构建 (PPI) 网络图

基于鬼臼毒素潜在作用靶点与肺毒性基因靶点交集筛选结果使用 STRING 数据库 (

string-db.org/) 构建网络图, 制作网络文件与属性文件, 导入 Cytoscape 3.10.3 中完成网络构建, 使用 MCODE 插件、cytoNCA 插件对所构建靶点网络进行分析, 对网络相互关系进行可视化图片编辑与分析, 通过插件获得的核心 Hub 基因、网络拓扑相关参数得到交互网络的关键作用靶点基因。

1.5 基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

为了阐明鬼臼毒素潜在作用靶点在通路中的作用, 本研究采用 STRING 数据库对靶点网络中的蛋白进行 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析, 利用数据库功能将所得结果可视化。

1.6 分子对接

使用 Autodock 4.2.6 软件对鬼臼毒素与关键作用靶点进行半柔性对接和结合能力预测, 得到鬼臼毒素与靶点蛋白的最低结合能及结合位置, 使用 PyMOL 软件进行可视化分析, 得到作用力如氢键、范德华力、离子键形成的相关信息、鬼臼毒素与靶点蛋白表面活性口袋的结合情况。

2 结果

2.1 鬼臼毒素预测靶点与肺毒性筛选靶点交集靶点的获取

基于 PubChem 数据库获取鬼臼毒素的 SMILES 结构式, 将鬼臼毒素的 SMILES 结构式导入 SwissTargetPrediction 数据库, 将鬼臼毒素的英文名称 “podophyllotoxin” 通过 GeneCards 数据库、ChEMBL 数据库、Stitch 数据库等进行检索, 获取潜在作用靶点, 得到结果取并集, 最终得到潜在作用靶点 430 个。以 “lung injury” “lung dysfunction” “pulmonary toxicity” 关键词为检索词, 通过 GeneCards 数据库、PharmGKB 数据库、OMIM 数据库检索, 预测与肺损伤相关作用靶点, 得到结果取并集, 得到可能基因靶点 1 305 个, 摘录相应靶点的标准基因名称。将鬼臼毒素潜在作用靶点与肺毒性的相关基因靶点, 使用微生信网站制作 Venn 图, 分析鬼臼毒素基因靶点与肺毒性的潜在基因靶点的交集。鬼臼毒素预测靶点与肺毒性筛选靶点交集靶点共 133 个, 见图 1。

2.2 PPI 网络图的构建

将 133 个交集筛选结果导入 STRING 数据库, 去除未参与的游离靶点, 制作靶点 PPI 网络, 该网络包含 130 个节点, 2 368 条边, 得到靶点在交互网络中的连接度 (degree)。使用 STRING 数据库制作

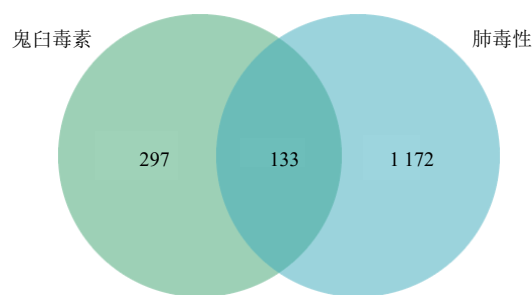


图 1 鬼臼毒素与肺毒性交集基因

Fig. 1 Intersection targets of podophyllotoxin and pulmonary toxicity

得到的靶点相互作用网络的网络文件与属性文件, 导入 Cytoscape 3.10.3 软件中完成网络构建与拓扑分析, 在 Cytoscape 3.10.3 软件中通过 cytoNCA 插件得到靶点的中介中心度 (betweenness)、紧密中心度 (closeness), 点的大小代表中介中心度, 点越大表示中介中心度值越大, 点的颜色代表连接度, 颜色越偏向红色表示连接度值越大, 见图 2。

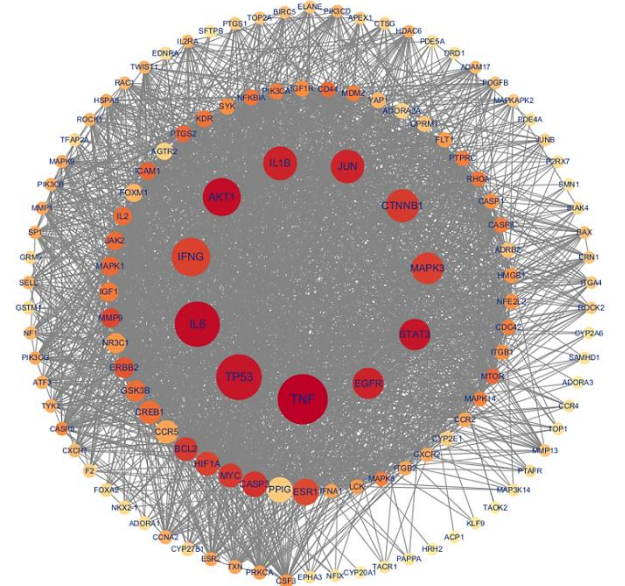


图 2 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network diagram

2.3 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

利用 STRING 数据平台的 GO 分析功能分析靶点基因, 将 133 个交集筛选结果进行 GO 分析, 见图 3。在鬼臼毒素致肺毒性的 GO 分析中, 共得到生物过程 (BP) 1 810 条, 主要涉及对有机物质的反应、对化学物质的反应、细胞对化学刺激的反应等相关作用途径; 细胞组分 (CC) 130 个, 主要参与质膜、细胞外围、膜筏等相关定位; 分子功能

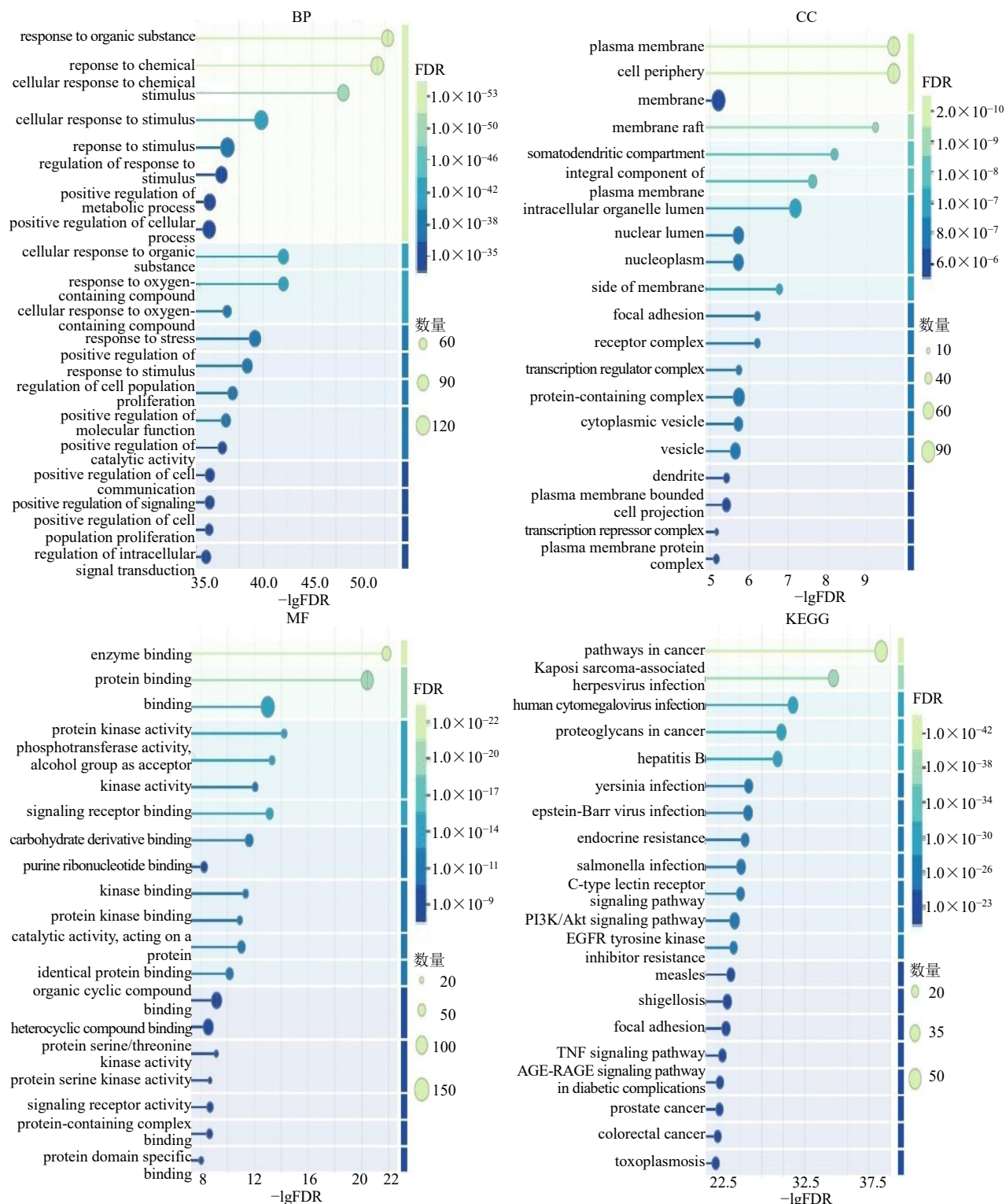


图 3 GO 分析及 KEGG 通路分析气泡图

Fig. 3 Bubble plot of GO analysis and KEGG pathway analysis

(MF) 101 个, 主要与酶结合、蛋白质结合、蛋白激酶活性等较为密切。KEGG 通路分析中发现 189 条相关通路, 包括卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、C 型凝集素受体信号传导通路、磷脂酰肌醇 3-激酶

(PI3K) /蛋白激酶 B1 (Akt) 信号通路、表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂耐药、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、糖尿病并发症中的高级糖基化终末产物-受体 (AGE-RAGE) 信号通路与鬼

白毒素致肺毒性作用相关。下载 BP、CC、MF、KEGG 通路分析文件，按相似性超过 0.8 分组，基于假发现率（FDR）取对数的负值添加 $-\lg FDR$ ，取排名前 20 作气泡图。

2.4 拓扑分析得到关键核心基因靶点

在 Cytoscape 3.10.3 软件中使用 MCODE 插件、cytoNCA 插件对所构建靶点网络进行 Hub 基因分析，共得到 3 个核心 Hub 基因，核心 Hub 基因 1 显示核心基因有 45 个，889 条边，Score 为 40.409；核心 Hub 基因 2 显示核心基因有 19 个，50 条边，

Score 为 5.556；核心 Hub 基因 3 显示核心基因有 13 个，28 条边，Score 为 4.667 分，靶点网络处理方式采用点的大小代表中介中心度，点越大表示中介中心度值越大，点的颜色代表紧密中心度，颜色越偏向红色表示紧密中心度值越大，见图 4。

使用 cytoNCA 插件得到 PPI 网络中排名前 15 位的基因如表 1 所示。TNF、白细胞介素（IL）-6、Akt1、细胞肿瘤抗原 p53（TP53）、信号转导子和转录激活子 3（STAT3）、IL-1 β 、转录因子 AP-1（JUN）等靶点为鬼臼毒素致肺损伤的核心作用靶点。

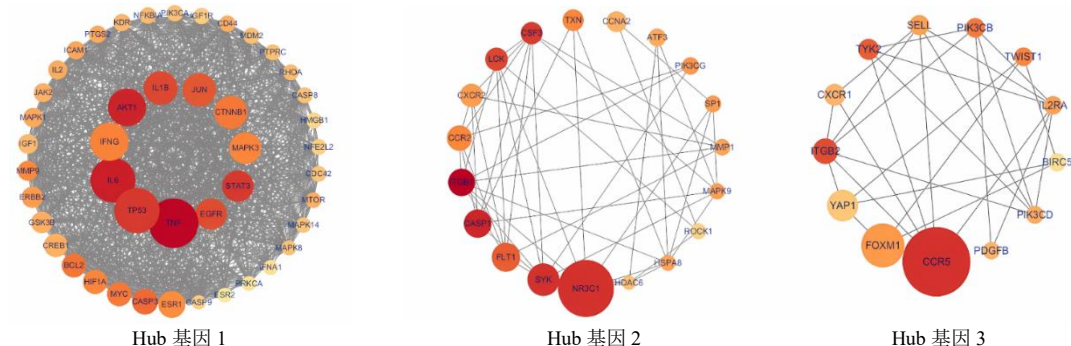


图 4 核心 Hub 基因网络图

Fig. 4 Network diagram of core Hub gene

表 1 PPI 网络中拓扑分数较高靶点

Table 1 Topologically highly-ranked targets in the PPI network

基因名称	连接度	中介中心度	紧密中心度
<i>TNF</i>	99	0.278 725 761	0.833 333 333
<i>IL-6</i>	95	1.505 661 327	0.828 947 368
<i>Akt1</i>	94	0.242 507 658	0.822 695 035
<i>STAT3</i>	91	0.271 647 519	1.000 000 000
<i>TP53</i>	91	0.273 917 706	1.000 000 000
<i>IL-1β</i>	87	1.036 829 384	0.776 470 588
<i>JUN</i>	86	1.370 776 271	0.841 269 841
<i>EGFR</i>	87	0.707 016 834	0.800 000 000
<i>CASP3</i>	81	0.180 299 483	0.748 299 320
<i>CTNNB1</i>	79	0.357 951 477	0.777 777 778
<i>Bcl-2</i>	79	0.077 197 947	0.738 562 092
<i>MYC</i>	79	0.820 709 159	0.714 285 714
<i>MAPK3</i>	77	0.933 384 634	0.766 666 667
<i>IFNG</i>	76	0.741 293 152	0.707 070 707
<i>HIF-1A</i>	76	0.666 930 178	0.707 547 170

2.5 分子对接

将得到的 TP53、IL-1 β 、Akt1、TNF、IL-6、JUN、STAT3 等核心作用靶点与鬼臼毒素通过 Autodock

4.2.6 软件进行半柔性对接和结合能力预测，结合能越小，说明鬼臼毒素与相关靶点结合越稳定。一般认为，配体与所选择的关键靶点间最低结合能小于 -4.25 kcal/mol（1 cal=4.2 J），表示配体与蛋白受体具有结合活性，结合较为稳定，最低结合能小于 -5.0 kcal/mol 则认为分子与靶点有较好的结合活性。鬼臼毒素与 TP53 的最低结合能为 -5.90 kcal/mol，与 IL-1 β 的最低结合能为 -5.60 kcal/mol，与 Akt1 的最低结合能为 -4.41 kcal/mol，说明在得到的与关键靶点结合的结果中，鬼臼毒素与 TP53、IL-1 β 、Akt1 具有较好的结合活性。鬼臼毒素在与 JUN 结合中未形成氢键，与 JUN、STAT3、TNF、IL-6 结合的最低结合能并不小于 -4.25 kcal/mol，但使用 PyMOL 软件将分子对接结果进行可视化分析，运用分子表面模型可以看出鬼臼毒素与靶点分子活性口袋间的结合良好，在 PPI 网络中这些节点的各项指标较为靠前，不可简单忽略。得到的关键靶点与鬼臼毒素形成的氢键数量、参与形成氢键的残基名称及最低结合能见表 2。对接结果均使用 PyMOL 进行可视化，展示结合残基名称和连接氢键及距离结果见图 5，展示鬼臼毒素与靶点蛋白分子表面模拟模型活性口袋的结合见图 6。

表 2 鬼臼毒素与关键靶点分子对接结果

Table 2 Molecular docking results of podophyllotoxin with key targets

靶点	PDB ID	氢键数量	最低结合能/(kcal·mol ⁻¹)	参与形成氢键的残基
TP53	1C26	3	-5.90	PHE-328、LEU-330、ASN-345
IL-1β	1HIB	2	-5.60	LEU-80、LEU-134
Akt1	1UNP	2	-4.41	GLN-79、ARG-86
IL-6	1ALU	2	-4.08	GLN-183、GLU-80
TNF	1TNF	4	-4.00	LYS-141 (2)、ASN-216、GLN-143
JUN	1JUN	0	-3.52	
STAT3	6NUQ	2	-3.49	TRP-501、SER-540

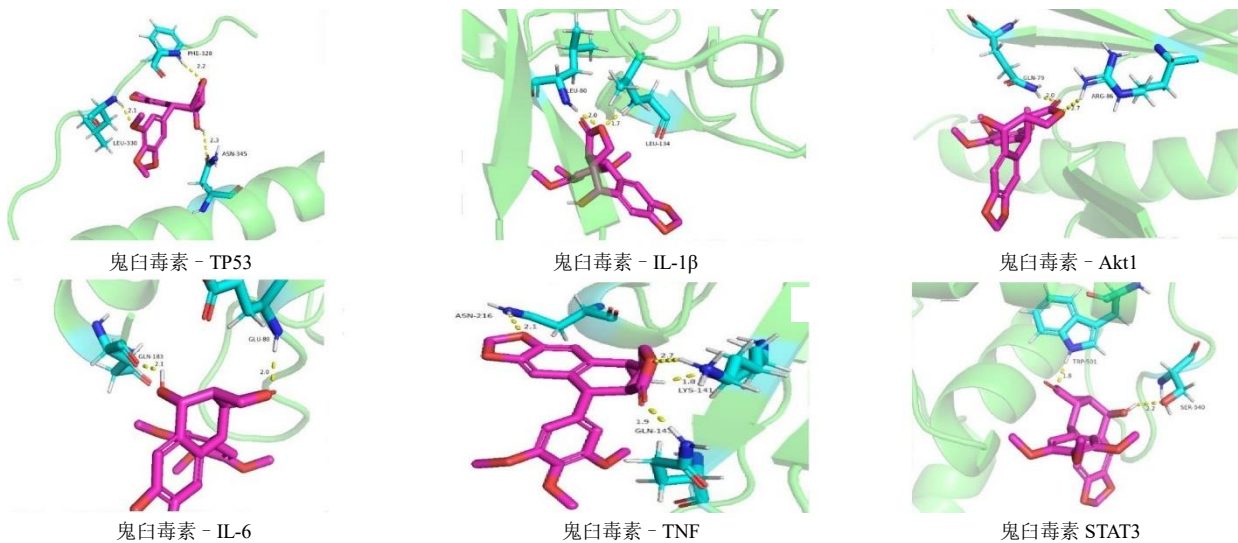


图 5 分子对接 PyMOL 可视化结果

Fig. 5 Molecular docking PyMOL visualization results

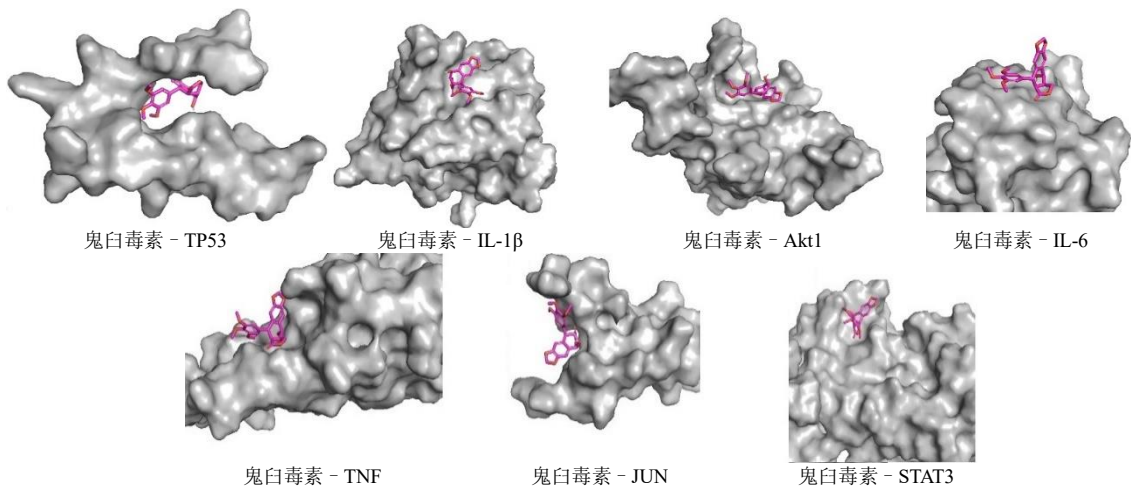


图 6 分子对接 PyMOL 分子表面模型可视化结果

Fig. 6 PyMOL molecular surface model visualization of molecular docking

3 讨论

本研究根据网络毒理学共筛选出鬼臼毒素对应靶点 430 个和疾病对应靶点 1 305 个，以及两者

的交集靶点 133 个。PPI 网络拓扑分析得到核心作用靶点是 TP53、IL-1β、Akt1、TNF、IL-6、JUN、STAT3 等，TNF、IL-6、IL-1β 都是有效的促炎细胞

因子, TNF 通过与 IL-6、IL-1 β 协同诱导 VEGF 产生, 在血管生成中发挥作用^[25]; STAT3 介导细胞对白细胞介素等生长因子反应的信号转导和转录激活因子, 一旦激活, 将共激活因子募集到靶基因的启动子区域。在 IL-6 激活 IL6ST/gp130 信号传导后, 与各种急性期蛋白基因启动子中鉴定的 IL-6 反应元件结合, 介导炎症反应^[26]; 以上研究提示鬼臼毒素可能通过促进 VEGF 产生以促进血管生成、诱发炎症反应等方式致肺毒性。Akt1 是 3 种密切相关的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt1、Akt2、Akt3) 之一, 称为 Akt 激酶, 可调节许多过程, 包括代谢、增殖、细胞存活、生长和血管生成^[27-32]; Akt 对 GSK3 亚型的磷酸化也被认为是驱动细胞增殖的一种机制; Akt 还通过凋亡信号相关激酶 (MAP3K5) 的磷酸化调节细胞存活^[33]。TP53 是多功能转录因子, 在与其靶 DNA 序列结合后诱导细胞周期停滞、DNA 修复或凋亡; 根据生理情况和细胞类型诱导生长停滞或凋亡, 通过控制该过程所需的一组基因的表达来负调节细胞分裂^[34]。STAT3 还有通过诱导从 G₁ 期进展到 S 期的关键基因的表达参与细胞周期调控的功能^[35]。JUN 识别并结合 AP-1 共有基序 5'-TGA[GC]TCA-3'的转录因子, 参与细胞中激活的 KRAS 介导的 USP28 转录激活, 与细胞中的 USP28 启动子结合^[36]。以上研究表明鬼臼毒素可能通过调控细胞周期促使凋亡等方式致肺毒性。

GO 功能富集分析显示鬼臼毒素发挥肺毒性作用的 BP 主要是细胞对有机物质的反应、对化学物质的反应、细胞对化学刺激的反应等相关作用过程, 可能通过作用在质膜、细胞外围、膜筏等 CC 来影响各类酶结合、蛋白质结合、蛋白激酶活性等 MF。KEGG 通路富集分析获得 C 型凝集素受体 (CLR) 信号传导通路、PI3K/Akt 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、TNF 信号通路、糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等相关通路。此外, KEGG 通路富集分析显示多条癌症中的蛋白聚糖、前列腺癌、结直肠癌等多种癌症相关通路; 卡波济氏肉瘤相关疱疹病毒感染、人巨细胞病毒感染、耶尔森菌感染等多条病原体感染通路与鬼臼毒素肺毒性密切相关; 提示鬼臼毒素致肺毒性作用与这些癌症或病原体感染致病的通路间存在交互作用。

4 结论

本研究基于网络毒理学方法, 初步探索鬼臼毒素肺毒性的产生与 TP53、IL-1 β 、Akt1、TNF、IL-

6、JUN、STAT3 等靶点以及 C 型凝集素受体信号通路、PI3K/Akt 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、TNF 信号通路等通路关系密切, 通过炎症反应、调节 VEGF 促进血管生成、参与细胞周期调控促使细胞凋亡等发挥效应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Motyka S, Jafarnik K, Ekiert H, *et al.* Podophyllotoxin and its derivatives: Potential anticancer agents of natural origin in cancer chemotherapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114145.
- [2] 魏明月, 杨思怡, 马瑜瑾, 等. 基于 CiteSpace 的八角莲研究动态与发展趋势分析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2025, 27(2): 522-532.
- [3] 郭源辉, 申佰轩, 王佳琳, 等. 基于 Web of Science 数据库的鬼臼毒素文献计量学及可视化分析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2025, 27(2): 508-521.
- [4] 孔娇, 田悦, 刘传鑫, 等. “量-权-证”网络毒理学的提出与应用: 以八角莲醇提液致肝毒性为例 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(2): 511-527.
- [5] Yang X Z, Shao H, Zhang L Q, *et al.* Present situation of studies on resources of podophyllotoxin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2001, 32(11): 1042-1043.
- [6] Liu H J, Xu Y, Su G Q, *et al.* Research progress on production of podophyllotoxin from *Sinopodophyllum hexandrum* [J]. *Forest Science and Practice*, 2004, 6(1): 48-53.
- [7] MacRae W D, Towers G H N. Biological activities of lignans [J]. *Phytochemistry*, 1984, 23(6): 1207-1220.
- [8] Bohlin L, Rosen B. Podophyllotoxin derivatives: Drug discovery and development [J]. *Drug Discov Today*, 1996, 1(8): 343-351.
- [9] 谷丽艳, 孙朝渭, 董禹何, 等. 活性氧响应型透明质酸修饰的鬼臼毒素纳米胶束的处方优化与体外评价 [J]. *中草药*, 2024, 55(22): 7663-7673.
- [10] Yu X, Che Z P, Xu H. Recent advances in the chemistry and biology of podophyllotoxins [J]. *Chemistry*, 2017, 23(19): 4467-4526.
- [11] Yadav R, Kumar D, Kumari A, *et al.* Encapsulation of podophyllotoxin and etoposide in biodegradable poly-D, L-lactide nanoparticles improved their anticancer activity [J]. *J Microencapsul*, 2014, 31(3): 211-219.
- [12] 高省, 于建云, 高静, 等. 鬼臼类中药中毒的服药原因与临床救治 [J]. *河南中医*, 2016, 36(1): 161-162.
- [13] 夏丽英. 现代中药毒理学 [M]. 天津: 天津科技翻译出版社, 2005: 556-557.

- [14] 于萍, 陈吉炎, 陈师西, 等. 江边一碗水的本草考证与 10 例病例中毒剂量分析 [J]. 医药导报. 2007, 26(5): 563.
- [15] 于萍, 陈吉炎, 陈师西, 等. 口服鬼臼类中药中毒 46 例分析 [J]. 医药导报, 2010, 29(11): 1518-1520.
- [16] Chang L W, Yang C M, Chen C F, *et al.* Experimental podophyllotoxin (bajiaolian) poisoning: I. Effects on the nervous system [J]. *Biomed Environ Sci*, 1992, 5(4): 283-292.
- [17] Kao W F, Hung D Z, Tsai W J, *et al.* Podophyllotoxin intoxication: Toxic effect of Bajiaolian in herbal therapeutics [J]. *Hum Exp Toxicol*, 1992, 11(6): 480-487.
- [18] Wang M, Ma X, He J J, *et al.* Characterizing the impact of podophyllotoxin on pulmonary toxicity and gut-lung microbiota interactions in SD rats based on TEC concept [J]. *Microbiol Spectr*, 2025, 13(6): e0165324.
- [19] 范晓辉, 赵筱萍, 金烨成, 等. 论建立网络毒理学及中药网络毒理学研究思路 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2920-2922.
- [20] 申佰轩, 郭康雅, 郭源辉, 等. 网络毒理学在中药安全性评价中的研究现状与发展思考 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 179-190.
- [21] 李小奇, 曹洪玉, 于大永, 等. 裂木质素类化合物与 5 α -还原酶的构效关系研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(5): 643-649.
- [22] 雷蕾, 杨乐, 亢力, 等. 基于分子对接技术虚拟筛选天然产物抗 MRSA 活性成分 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(7): 2596-2604.
- [23] Weng Z Y, Xu G W, Chen D Y, *et al.* Discovery of a potent and selective adenylyl cyclase type 8 agonist by dockingbased virtual screening [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(2): 126823.
- [24] Bardou P, Mariette J, Escudié F, *et al.* jvenn: An interactive Venn diagram viewer [J]. *BMC Bioinformatics*, 2014, 15(1): 293.
- [25] Nakahara H, Song J, Sugimoto M, *et al.* Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(6): 1521-1529.
- [26] Yamamoto T, Sekine Y, Kashima K, *et al.* The nuclear isoform of protein-tyrosine phosphatase TC-PTP regulates interleukin-6-mediated signaling pathway through STAT3 dephosphorylation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 297(4): 811-817.
- [27] Nicholson K M, Anderson N G. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy [J]. *Cell Signal*, 2002, 14(5): 381-395.
- [28] Rönnstrand L. Signal transduction via the stem cell factor receptor/c-Kit [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(19-20): 2535-2548.
- [29] Cartledge R A, Knebel A, Pegg M, *et al.* The tRNA methylase METTL1 is phosphorylated and inactivated by PKB and RSK *in vitro* and in cells [J]. *EMBO J*, 2005, 24(9): 1696-1705.
- [30] Heron-Milhavet L, Khouya N, Fernandez A, *et al.* Akt1 and Akt2: Differentiating the action [J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(5): 651-662.
- [31] Hers I, Vincent E E, Tavaré J M. Akt signalling in health and disease [J]. *Cell Signal*, 2011, 23(10): 1515-1527.
- [32] Walia V, Cuenca A, Vetter M, *et al.* Akt regulates a Rab11-effector switch required for ciliogenesis [J]. *Dev Cell*, 2019, 50(2): 229-246.e7.
- [33] Kim A H, Khursigara G, Sun X, *et al.* Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(3): 893-901.
- [34] Schneider E, Montenarh M, Wagner P. Regulation of CAK kinase activity by p53 [J]. *Oncogene*, 1998, 17(21): 2733-2741.
- [35] Saxena N K, Vertino P M, Anania F A, *et al.* Leptin-induced growth stimulation of breast cancer cells involves recruitment of histone acetyltransferases and mediator complex to CYCLIN D1 promoter via activation of Stat3 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(18): 13316-13325.
- [36] Serra R W, Fang M G, Park S M, *et al.* A KRAS-directed transcriptional silencing pathway that mediates the CpG island methylator phenotype [J]. *Elife*, 2014, 3: e02313.

[责任编辑 高源]