

基于网络药理学和分子对接探究黄精抗肝细胞癌的作用机制

王嘉欣^{1,2}, 吴雪², 李志浩³, 明庭文³, 刘经健³, 童学飞^{1,2*}

1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430000

2. 湖北中医药大学附属十堰市中医医院, 湖北 十堰 442000

3. 湖北医药学院附属国药东风总医院, 湖北 十堰 442000

摘要: **目的** 运用网络药理学和分子对接方法探究黄精抗肝细胞癌的潜在作用机制。**方法** 通过 BATMAN-TCM 2.0、GeneCards、OMIM 等数据库获取黄精活性成分靶点及肝细胞癌相关靶点, 筛选交集靶点后构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 识别核心靶点。利用 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) 通路富集分析, 挖掘关键生物过程和信号通路。结合 GEO、GEPIA2 等数据库进行单基因差异表达和生存分析, 筛选关键基因。通过 PDB 数据库获取关键靶点蛋白三维结构, 利用 AutoDockTools 软件进行黄精活性成分与靶点的分子对接, 分析结合能。**结果** 共获得 478 个黄精与肝细胞癌交集靶点, 核心靶点涉及肿瘤蛋白 p53 (TP53)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等关键调控因子。GO 富集显示靶点主要参与跨膜离子转运、细胞应激反应等生物过程; KEGG 通路富集到 193 条通路, 其中抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK)、Wnt 通路为关键通路。单基因分析显示人雌激素受体 1 (ESR1)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 在肝细胞癌中表达异常且与预后相关。黄精主要活性成分可能为黄芩素、甘草苷、去甲乌药碱等。分子对接证实其与核心靶点结合能均小于 -5.0 kcal/mol, 部分小于 -7.0 kcal/mol, 结合活性较强。**结论** 黄精通过多靶点 (如 TP53、Akt1、EGFR) 调控 PI3K/Akt/mTOR、MAPK、Wnt 等信号通路抑制肝细胞癌增殖、诱导凋亡并干预转移过程。

关键词: 黄精; 肝细胞癌; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; 肿瘤蛋白 p53; 蛋白激酶 B1; 表皮生长因子受体; 黄芩素; 甘草苷; 去甲乌药碱

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2025)09-2196-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.09.008

Mechanism of *Polygonatum sibiricum* against hepatocellular carcinoma based on network pharmacology and molecular docking

WANG Jiabin^{1,2}, WU Xue², LI Zhihao³, MING Tingwen³, LIU Jingjian³, TONG Xuefei^{1,2}

1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430000, China

2. Shiyan Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Shiyan 442000, China

3. Dongfeng General Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Abstract: Objective To explore the potential mechanism of *Polygonatum sibiricum* against hepatocellular carcinoma based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active ingredient targets of *P. sibiricum* and hepatocellular carcinoma related targets were obtained from databases such as BATMAN-TCM 2.0, GeneCards, OMIM, etc. After screening for intersecting targets, a protein-protein interaction (PPI) network was constructed to identify core targets. Perform gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis using the DAVID database to identify key biological processes and signaling pathways. Combined with GEO, GEPIA2 and other databases, single gene differential expression and survival analysis were performed to screen key genes. Obtain the three-dimensional structure of key target proteins from the RCSB PDB database, and use AutoDockTools software to perform molecular docking between the active ingredients of *P. sibiricum* and the targets, analyzing the binding energy. **Results** A total of 478 intersecting targets between *P. sibiricum* and hepatocellular carcinoma were

收稿日期: 2025-06-30

基金项目: 湖北省中医药管理局中医药科研项目 (ZY2023M036)

作者简介: 王嘉欣, 硕士研究生, 研究方向为中药制药工艺与技术。E-mail: 1359133466@qq.com

*通信作者: 童学飞, 男, 主任药师, 硕士生导师。E-mail: 2232362468@qq.com

obtained, with core targets involving tumor protein p53 (TP53), protein kinase B1 (Akt1), and epidermal growth factor receptor (EGFR). GO enrichment showed that the target was mainly involved in biological processes such as transmembrane ion transport and cell stress response. The KEGG pathway was enriched to 193 pathways, among which the inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and Wnt pathway were the key pathways. Single gene analysis showed that human estrogen receptor 1 (ESR1), mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3), and matrix metalloproteinase 9 (MMP9) were abnormally expressed in hepatocellular carcinoma and were associated with prognosis. The main active components of *P. sibiricum* may be baicalein, liquiritin, higenamine, etc. Molecular docking confirmed that the binding energy with the core target was less than -5.0 kcal/mol, some less than -7.0 kcal/mol, and the binding activity was strong. **Conclusion** *P. sibiricum* inhibits proliferation, induces apoptosis and interferes with metastasis of hepatocellular carcinoma by regulating PI3K/Akt/mTOR, MAPK, Wnt and other signaling pathways through multiple targets (such as TP53, Akt1, EGFR).

Key words: *Polygonatum sibiricum* Red.; hepatocellular carcinoma; network pharmacology; molecular docking; mechanism; TP53; Akt1; EGFR; baicalein; liquiritin; higenamine

2022 年, 全球肝癌死亡超过 75 万例, 成为仅次于肺癌和结直肠癌的全球第 3 大癌症^[1], 其中肝细胞癌占肝癌的 75%~85%。肝细胞癌发生的主要危险因素包括慢性乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒感染, 以及饮酒、黄曲霉毒素暴露和代谢性疾病^[2]。肝切除和肝移植是肝癌的主要治疗手段^[3], 此外, 还有射频消融、经导管肝动脉化疗栓塞、免疫检查点抑制剂和靶向治疗等方法^[4]。这些治疗方法在改善生存期和生活质量上取得了显著进展, 但是治疗效果因患者个体差异而异, 对于一些晚期患者, 疗效仍然较差, 因此需要发掘新的治疗方法。

黄精作为传统中药材, 在《名医别录》等典籍中记载, 具有补气养阴、健脾益肾等功效^[5]。研究表明, 黄精的成分及其提取物具有显著的药理活性, 具有抗氧化、抗衰老、免疫调节、抗肿瘤、降血糖、调节血脂等药理作用^[6-7]。黄精具有多种活性成分, 在抗肿瘤方面有良好的效果, 能抑制肝细胞癌的增殖并诱导其凋亡^[8], 但具体的作用机制尚不明确。网络药理学可以通过构建疾病-症状-药物的多层次生物网络, 结合人工智能和多组学数据, 揭示中药在多靶点、多通路调控复杂疾病过程中的整体作用机制^[9-10]。因此, 本研究旨在运用网络药理学方法, 结合生物信息学数据库和分子对接技术, 系统预测并验证黄精在抗肝细胞癌过程中的潜在靶点和信号通路, 进一步为其临床开发与应用提供理论依据和支持。

1 研究方法

1.1 黄精和肝细胞癌作用靶点获取

从 BATMAN-TCM 2.0 (<http://bionet.ncpsb.org.cn/>) 数据库获得黄精的成分及作用靶点, 以 Score cutoff ≥ 0.60 (LR = 13.06) 的靶点为置信度较高的靶点; 以

“hepatocellular carcinoma” 为关键词从 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 数据库和 CTD 数据库 (<https://ctdbase.org/>) 中收集肝细胞癌的相关靶点。

1.2 构建黄精与疾病靶点

将黄精作用靶点与肝细胞癌靶点取交集, 得到交集靶点, 即为黄精作用于肝细胞癌的可能靶点。

1.3 构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络

利用 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 分析交集靶点, 将物种设为 C, 获取 PPI 网络。将数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件, 剔除游离靶蛋白, 使用 NetworkAnalyzer 工具对 PPI 网络数据进行条件为度、介数和接近中心度, 选取拓扑分析。通过 Centiscape 2.2 APP 对交集靶点进行分析筛选, 设置筛选大于这 3 个条件中心值的靶点作为核心靶点。

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

采用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 对核心靶点进行 GO 富集分析 KEGG 通路富集分析, 利用微生信在线网站绘制可视化的 GO 功能富集图和 KEGG 功能富集图。

1.5 单基因分析

在 GEO 数据库中搜索 “hepatocellular carcinoma”, 筛选包含癌周样本和肝细胞癌样本的基因数据。GEO2R 用于基因数据集的分析, $P < 0.05$ 和 $|\log FC| \geq 1.5$ 为筛选条件, 获得差异基因表达模式, 绘制火山图。获取网络药理学分析获得的通路关键基因在基因芯片中的表达模式, 绘制聚类热图。采用 GEPIA2 数据库 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/>) 分析通路关键基因在肝细胞癌中的差异表达情况, 采用 Kaplan Meier Plotter 在线数据库 (<https://kmplot.com/>)

com/) 绘制 K-M 生存曲线, 分析其在肝细胞癌中的临床预后表达。

1.6 分子对接

通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得黄精成分的 3D 结构, PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 获得有关通路相关靶点的 3D 结构。使用 AutoDockTools 1.5.7 软件预处理配体和受体蛋白, 包括去水、加氢、构建对接模型等步骤。接下来以预处理过的蛋白为受体, 以化合物为配体, 进行蛋白与黄精的分子对接并计算结合能^[11], 选取 10 次对接结果中的最优结果。使用 Pymol 软件对结果进行可视化。根据热力学定律和分子互补匹配原理, 结合能小于 -5.0 kcal/mol ($1\text{ cal}=4.2\text{ J}$) 表示具有良好的结合潜力, 结合能小于 -7.0 kcal/mol, 表明两者可稳定结合。

2 结果

2.1 黄精及肝细胞癌靶点

通过 BATMAN-TCM 2.0 数据库, 获取到黄精的 73 种成分和 486 个作用靶点。从 GeneCards、OMIM 和 CTD 数据库中检索共得到 36 763 个肝细胞癌相关靶点基因。两者取交集得到 478 个黄精与肝细胞癌的交集靶基因 (图 1)。

2.2 PPI 网络的绘制

将数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件进行拓扑分析, 计算得 PPI 网络度值的中心值为 35.7, 超过平均度值的靶蛋白有 159 个; 介数的中心值为 622.7, 超过平均介数值的靶蛋白有 115 个; 接近中心度的中心值为 0.000 9, 超过平均接近中心度值的有 215 个。取交集共得到 115 个核心靶点, 将核心靶点导入 STRING 数据库。之后将数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件进行拓扑分析, 115 个核心靶点共有 2 034 条边, 平均节点度值为 35.4, 平均局部聚类系数为 0.669, PPI 富集 $P<1.0\times 10^{-16}$ 。将核心靶点按 degree 值进行排序绘制 PPI 网络 (图 2)。其中排名前 20 位的靶点为肿瘤蛋白 p53 (TP53)、 β -肌动蛋白 (ACTB)、蛋白激酶 B1 (Akt1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、白蛋白 (ALB)、肿瘤坏死因子 (TNF)、酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、Jun 原癌基因、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、信号转导及转录激活因子 3 (STAT3)、周期蛋白 D1 (CCND1) 等。

2.3 GO 与 KEGG 通路富集分析

GO 功能富集分析显示共富集到 1 459 个条目, 包括 586 项生物过程 (BP)、89 项细胞组分 (CC)

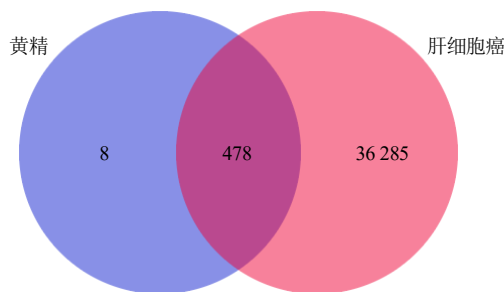


图 1 黄精与肝细胞癌交集靶点

Fig. 1 Intersection targets between *Polygonatum sibiricum* and hepatocellular carcinoma

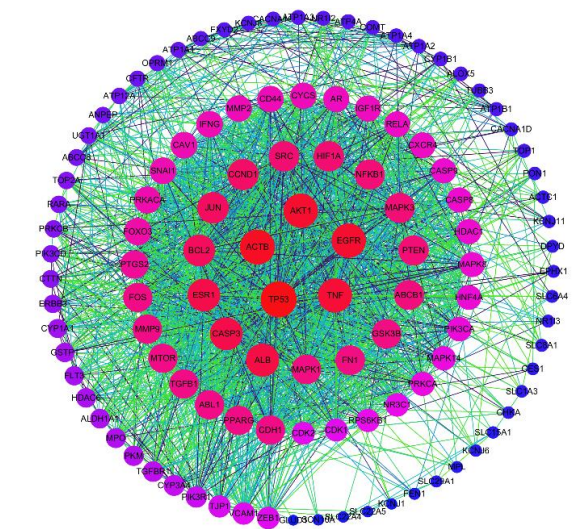


图 2 黄精抗肝细胞癌的核心靶点的 PPI 网络

Fig. 2 PPI network of core targets of *P. sibiricum* against hepatocellular carcinoma

和 198 项分子功能 (MF)。根据 P 值大小选取 BP、CC、MF 排名前 10 位的条目进行可视化, 绘制气泡图 (图 3)。结果显示, 黄精抗肝细胞癌作用的 BP 主要涉及维持或建立跨膜电化学梯度、钠离子跨膜外排、细胞内钠离子稳态、钾离子跨膜摄取、miRNA 转录的正向调控、肽酰-丝氨酸磷酸化、对外源性刺激的反应等; CC 主要涉及钠-钾交换 ATP 酶复合物、细胞对反应性氧种的响应、含蛋白复合物、轴突、神经元细胞体、谷氨能突触、线粒体、细胞质、质膜等; MF 主要涉及 P 型钠: 钾交换转运蛋白活性、ATP 激活的内向整流钾通道活性、ATP 酶耦合的单价阳离子跨膜转运蛋白活性、核受体活性、酶结合、蛋白激酶活性、泛素蛋白连接酶结合等。

KEGG 通路富集分析结果显示富集到 193 条信号通路, 根据 P 值大小筛选出前 20 条进行可视化, 绘制桑基气泡图 (图 4)。主要包括癌症通路、癌症

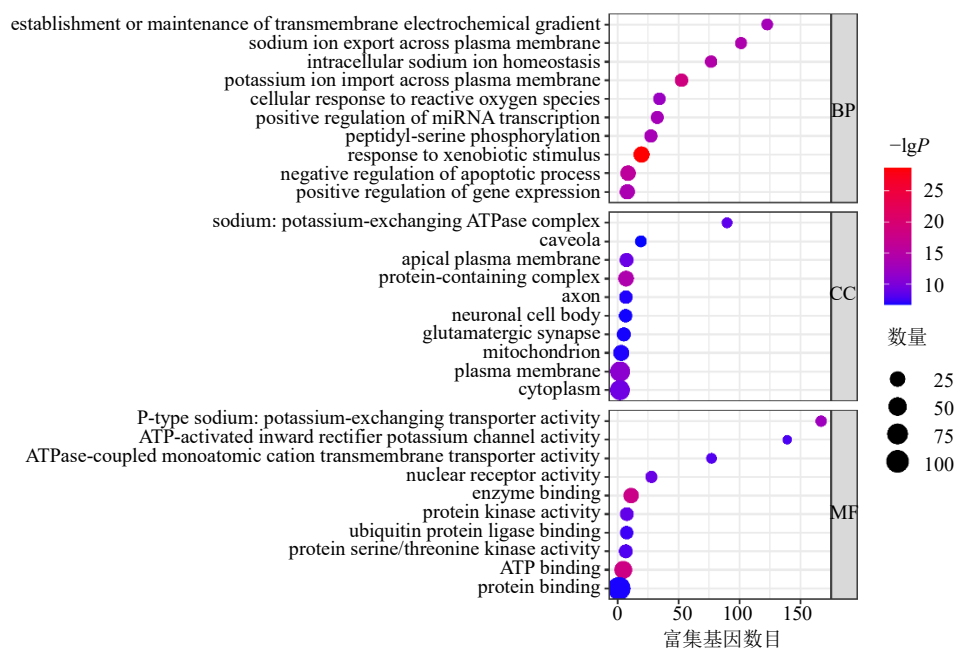


图 3 黄精抗肝细胞癌作用的 GO 分析

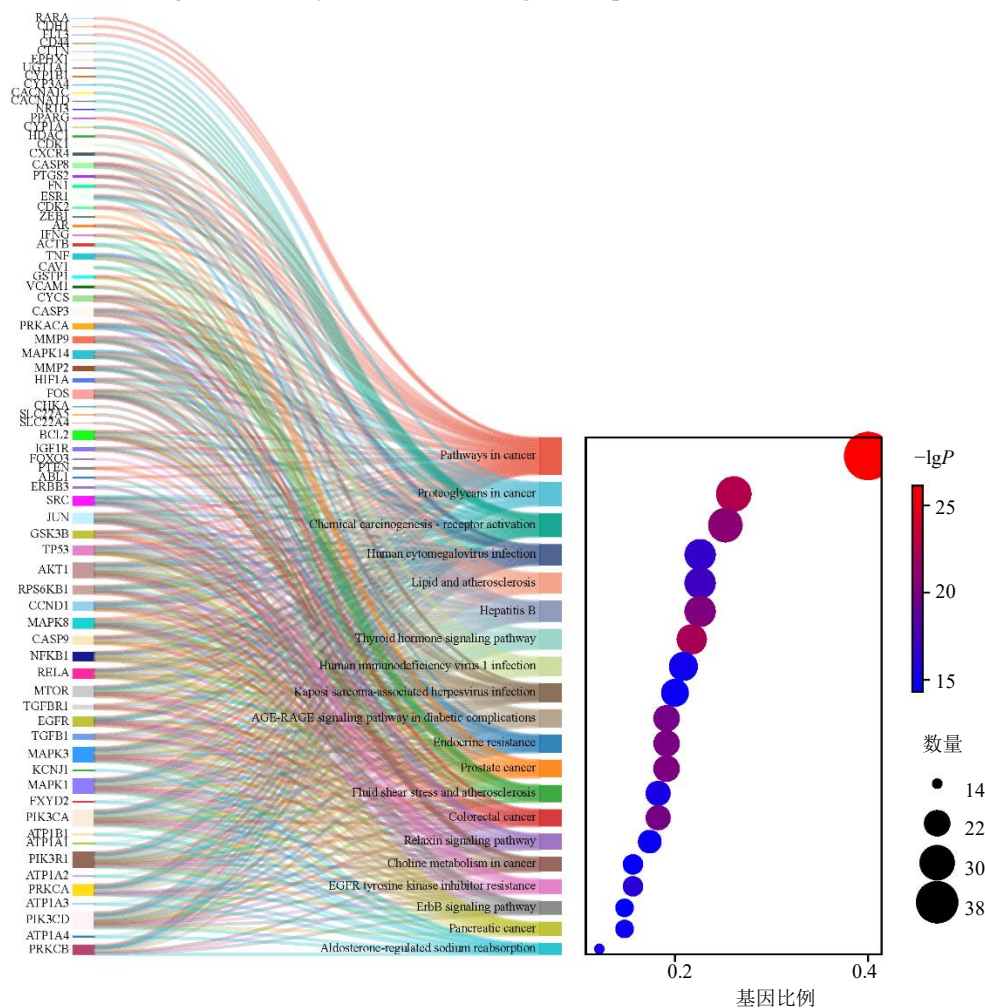
Fig. 3 GO analysis of *P. sibiricum* against hepatocellular carcinoma

图 4 黄精抗肝细胞癌作用的 KEGG 分析

Fig. 4 KEGG analysis of *P. sibiricum* against hepatocellular carcinoma

中的糖胺聚糖、化学致癌作用、受体激活、人类巨细胞病毒感染、脂质代谢与动脉粥样硬化、乙型肝炎、甲状腺激素信号通路、人类免疫缺陷病毒 1 型感染、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、晚期糖基化终产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路在糖尿病并发症中的作用等, 将上述信号通路进行数据可视化处理得到富集气泡图。

根据 KEGG 数据库绘制出的通路图, 分析其中的促进和抑制关系, 选择了 3 条重要的通路进行分析: 黄精中的活性成分通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路的过度激活, 抑制癌细胞的增

殖和生存。PI3K/Akt/mTOR 通路在多种癌症中发挥关键作用, 异常激活促进肿瘤的生长和耐药性。黄精通过调节该通路, 能有效地减少肿瘤细胞的增生和抗药性; 丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号通路与细胞的增殖、分化及应答反应密切相关; 黄精能够通过调节 Ras/MEK/胞外信号调节激酶 (ERK) 级联反应, 抑制肿瘤细胞的生长和转移。在一些癌症模型中, 黄精的活性成分显示出对该通路的抑制作用, 从而对抗肿瘤细胞的异常增殖; 黄精通过抑制 β -连环蛋白 (β -catenin) 的积累, 进而抑制 Wnt 信号通路的活性, 从而减少癌细胞的增殖和转移 (图 5)。

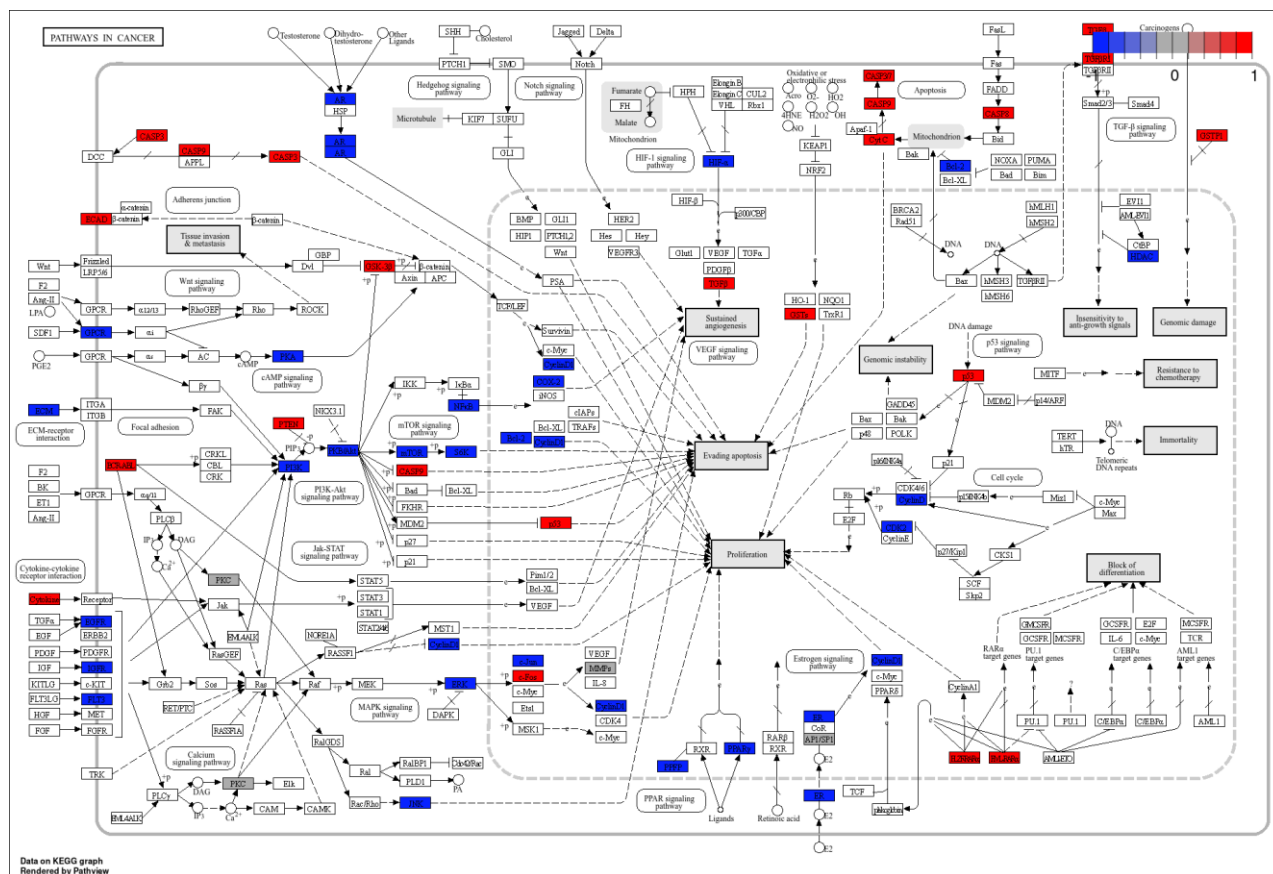


图 5 黄精活性成分作用于肝细胞癌中的通路

Fig. 5 Pathways of active ingredients in *P. sibiricum* act on hepatocellular carcinoma

2.4 单基因分析

从 GEO 数据库中获取肝细胞癌相关基因芯片 GSE216613, 包括 3 例肝细胞癌组织和对应的癌旁正常组织。进行差异分析后, 以 $P < 0.05$ 且 $|\lg_2 FC| \geq 1.5$ 为条件绘制出火山图, 发现共有 1 036 个基因上调, 1 333 个基因下调 (图 6)。之后绘制癌症中的通路对应的基因在 GSE216613 的表达模式的相关热图

(图 7)。FMS 样的酪氨酸激酶 3 (*FLT3*)、磷酸肌醇-3-激酶催化亚基 δ 肽 (*PIK3CD*)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (*MAPK1*)、PRKACA (蛋白激酶 A 催化亚基 α (*PRKACA*))、丝裂原活化蛋白激酶 3 (*MAPK3*)、基质金属蛋白酶 9 (*MMP9*) 等 10 个基因的表达存在显著性差异。然后通过 GEPIA2 数据库对癌症通路对应的 46 个基因进行差异分析的验

证, 最终发现人雌激素受体 1 (*ESR1*)、*MAPK3*、*MMP9* 在肝细胞癌中表达存在显著性差异 (图 8)。之后通过 Kaplan Meier Plotter 网站绘制这 3 个基因在肝细胞癌中的生存曲线 (图 9), 最终发现 *ESR1*、*MAPK3*、*MMP9* 与肝细胞癌的生存预后显著相关。

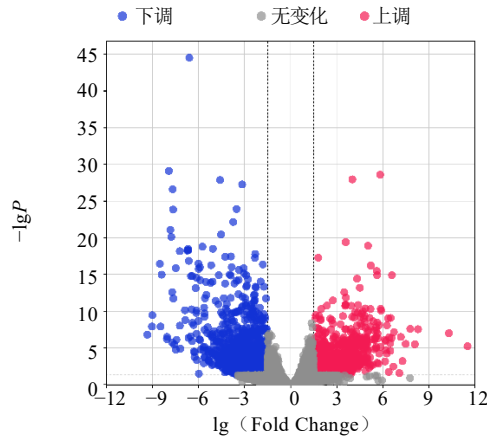


图 6 肝细胞癌差异表达基因火山图

Fig. 6 Volcano plot of differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma

2.5 分子对接

将黄精活性成分与 KEGG 富集到的靶点信号通路 *ESR1*、*MAPK3*、*MMP9* 的相关靶点蛋白进行分子对接验证。分子对接结合能小于 0 表示小分子可以自发地与蛋白质结合, 而结合能小于 -5.0 kcal/mol 表明小分子与蛋白质之间的结合相对稳定, 若结合能小于 -7.0 kcal/mol , 表明两者具有强烈的结合活性对接结果。表 1 显示共有 9 种活性成分与其对应靶点的结合能均小于 -5.0 kcal/mol , 显示其可以自发地与关键靶点稳定结合。其中, 黄芩素与 *MMP9*、

MAPK3, 甘草苷与 *ESR1*, 薯蓣皂苷与 *Akt1* 的结合能均小于 -7.0 kcal/mol , 显示其结合的稳定性。图 10 展示了这 4 种对接结果的分子对接模型三维结构图, 进一步验证了这些核心成分与靶蛋白之间存在良好的结合关系。

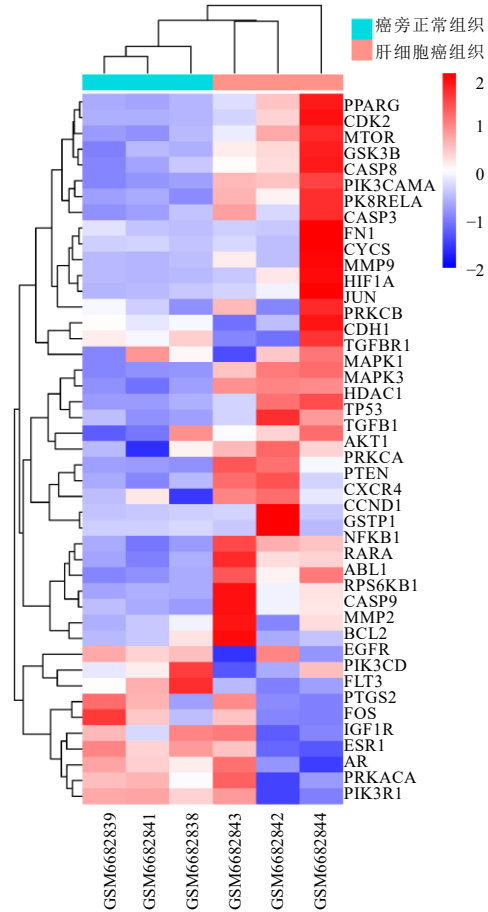
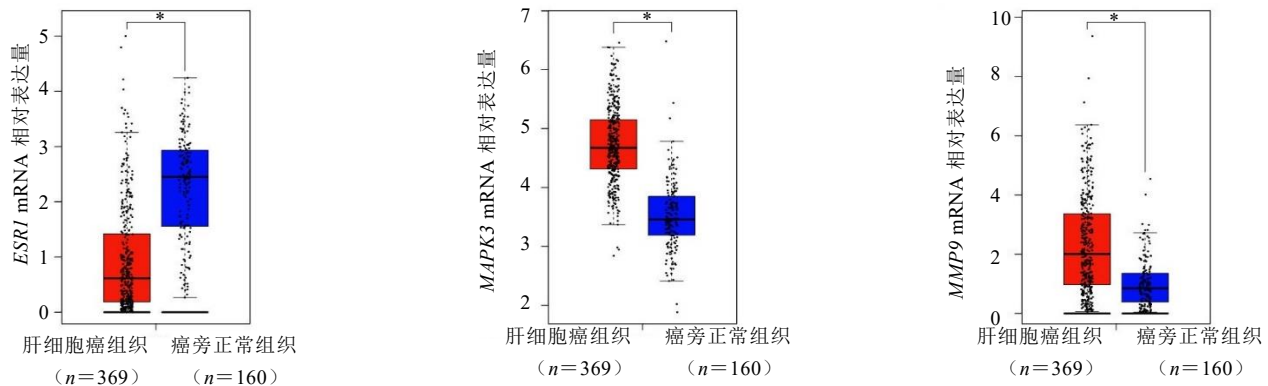


图 7 癌症中的通路相关基因在 GSE216613 中的表达热图

Fig. 7 Expression heatmap of pathway-related genes in GSE216613



与癌旁正常组织比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs normal tissues adjacent to hepatocellular carcinoma.

图 8 *ESR1*、*MAPK3* 和 *MMP9* 在肝细胞癌中的表达

Fig. 8 Expression of *ESR1*, *MAPK3* and *MMP9* in hepatocellular carcinoma

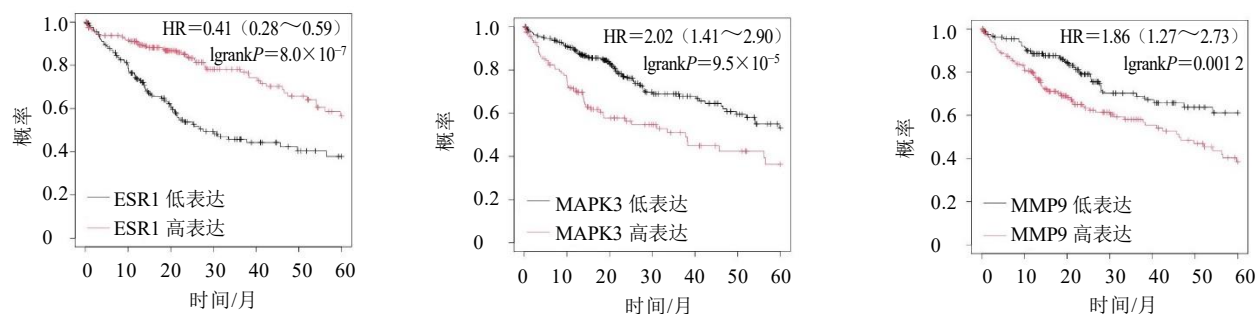


图 9 ESR1、MAPK3 和 MMP9 在肝细胞癌中的 K-M 生存曲线
Fig. 9 K-M survival curves of ESR1, MAPK3 and MMP9 in hepatocellular carcinoma

表 1 核心活性成分与靶蛋白分子对接结合能

Table 1 Docking binding energy between core active ingredient and target protein molecule

PubChem CID	活性成分	靶基因	结合能/(kcal·mol ⁻¹)	PubChem CID	活性成分	靶基因	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
159654	甲基莲心碱	<i>ESR1</i>	-6.40	5281605	黄芩素	<i>TP53</i>	-6.50
5281605	黄芩素	<i>ESR1</i>	-6.61	99474	薯蓣皂苷	<i>AKT1</i>	-7.49
114840	去甲乌药碱	<i>MAPK3</i>	-6.83	114840	去甲乌药碱	<i>AKT1</i>	-5.32
160644	莲心碱	<i>ESR1</i>	-6.68	5281605	黄芩素	<i>AKT1</i>	-6.33
5281605	黄芩素	<i>ESR1</i>	-6.25	638278	异甘草苷	<i>AKT1</i>	-5.70
5281605	黄芩素	<i>MMP9</i>	-7.17	114829	甘草苷	<i>AKT1</i>	-6.00
5281605	黄芩素	<i>MAPK3</i>	-7.05	5281605	黄芩素	<i>EGFR</i>	-6.26
222284	β-谷甾醇	<i>ESR1</i>	-6.65	638278	异甘草苷	<i>EGFR</i>	-5.98
114829	甘草苷	<i>ESR1</i>	-7.32	114840	去甲乌药碱	<i>EGFR</i>	-6.69
638278	异甘草苷	<i>MMP9</i>	-6.64	5742590	胡萝卜苷	<i>TNF</i>	-6.14
638278	异甘草苷	<i>ESR1</i>	-6.86				

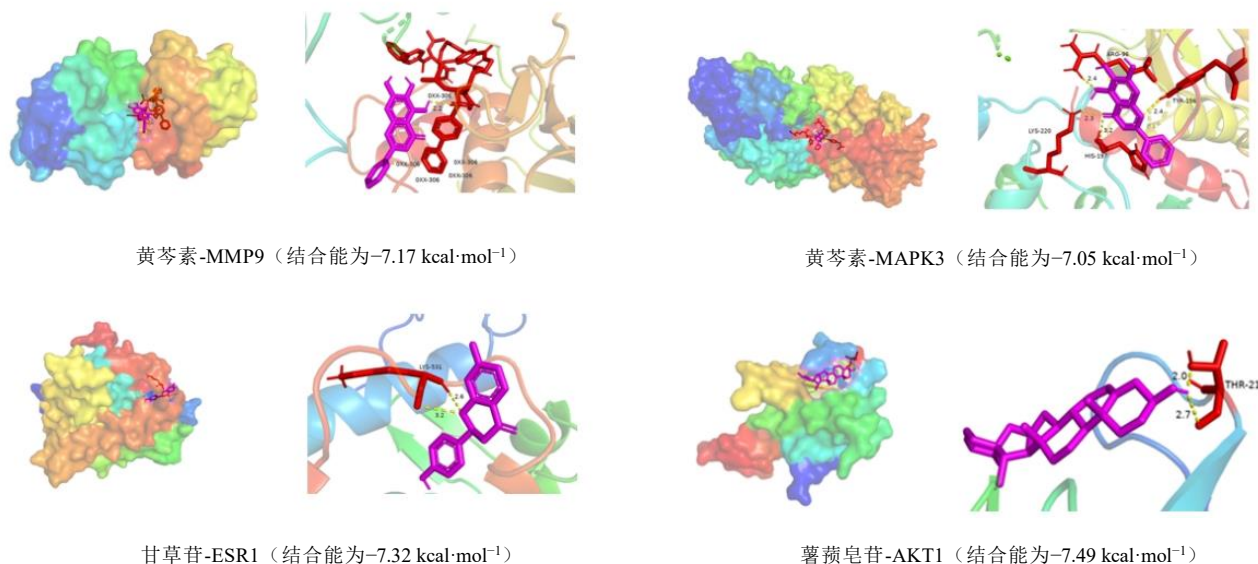


图 10 分子对接结果
Fig. 10 Molecular docking results

3 讨论

本研究借助网络药理学、生物信息学分析及分子对接技术,系统地探究了黄精抗肝细胞癌的潜在作用机制^[12-13]。通过靶点预测和交集分析,筛选出 478 个黄精作用于肝细胞癌的交集基因,这些基因涵盖了 *TP53*、*Akt1*、*EGFR*、*MAPK3* 和 *MMP9* 等多个与肿瘤发生发展紧密相关的关键调控因子。其中, *TP53* 作为重要的抑癌基因,可通过诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞来抑制肿瘤生长; *Akt1* 和 *EGFR* 则在细胞增殖、存活及信号传导通路中扮演关键角色,其异常激活与肿瘤的恶性进展密切相关^[14]。

GO 功能富集分析显示,相关靶点主要参与跨膜电化学梯度维持、钠钾离子转运、细胞应激反应调节以及 miRNA 转录等重要生物过程^[15]。这提示黄精可能通过调节离子通道稳态,影响肿瘤细胞的能量代谢和信号传导,进而抑制其异常增殖;同时,通过调控 miRNA 转录,干预肿瘤细胞的基因表达网络,发挥抗肿瘤作用。KEGG 通路富集分析表明,黄精参与调控 PI3K/Akt/mTOR、MAPK、Wnt 等多条与肝细胞癌密切相关的信号通路^[16]。在 PI3K/Akt/mTOR 通路中,黄精可通过抑制该通路的过度激活,减少肿瘤细胞的增殖和抗药性,诱导肿瘤细胞凋亡; MAPK 通路参与细胞的增殖、分化及应答反应紧密相连,黄精能够通过调节 Ras/MEK/ERK 级联反应,抑制肿瘤细胞的生长和转移;在 Wnt 通路中,黄精可通过抑制 β -catenin 的积累,降低通路活性,从而减少癌细胞的增殖和转移。这些通路的协同调控,体现了黄精“多靶点、多通路”干预肝细胞癌的独特优势^[17]。

差异表达分析和生存分析结果显示, *ESR1*、*MAPK3* 和 *MMP9* 在肝细胞癌患者中呈现显著的表达差异,且与生存预后密切相关。*ESR1* 的异常表达可能与肿瘤的激素调控及预后不良相关,临床研究已证实, *ESR1* 的异常高表达与多种实体瘤的激素依赖性生长模式密切相关,且该分子标志物的异常状态往往预示着患者术后复发风险升高及远期生存率降低,成为评估肿瘤预后的重要参考指标^[18-19]; *MAPK3* 作为 MAPK 通路的关键组分,其表达水平升高可能促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。更值得关注的是, *MAPK3* 的过表达可通过重塑细胞骨架结构与黏附分子表达,显著增强肿瘤细胞的侵袭迁移能力,在肿瘤的局部浸润与远处转移过程中扮演关键角色,这种从增殖调控到侵袭能力的双重促进作用,

使其成为 MAPK 通路靶向治疗的重要靶点^[20-21]; *MMP9* 则与肿瘤细胞的细胞外基质降解和转移能力密切相关,在肿瘤转移级联反应中,该酶不仅参与肿瘤细胞从原发灶的脱离过程,还通过降解血管基底膜促进肿瘤血管生成,为远处转移提供必要的微环境支持。临床研究表明, *MMP9* 高表达的肿瘤组织往往伴随更广泛的淋巴结转移与血管浸润,其表达量可作为评估肿瘤转移风险的独立预测因子^[22]。分子对接实验进一步证实,黄精的活性成分与上述靶点蛋白具有较强的亲和力,结合能均小于 -5.0 kcal/mol,部分甚至小于 -7.0 kcal/mol,显示出良好的结合活性和潜在的药效基础。

然而,网络药理学的研究成果受限于数据库的完整性和数据的预测性,黄精的活性成分及靶点的查询仅使用了 BATMAN-TCM 2.0 数据库,可能存在靶点遗漏或功能注释偏差的情况。分子对接作为一种计算模拟方法,虽能为药物与靶点的相互作用提供理论参考,但无法完全模拟体内复杂的生理环境及药物代谢过程。因此,后续研究需结合体外细胞实验、动物模型及体内药效学研究,对黄精活性成分的具体靶点和作用机制进行验证,深入探究其在体内的药代动力学特征和安全性,为黄精在肝癌防治中的临床应用提供更坚实的实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Zheng J J, Wang S Y, Xia L, *et al.* Hepatocellular carcinoma: Signaling pathways and therapeutic advances [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 35.
- [3] Tsilimigras D I, Kurzrock R, Pawlik T M. Molecular testing and targeted therapies in hepatobiliary cancers: A review [J]. *JAMA Surg*, 2025, 160(5): 576-585.
- [4] Llovet J M, Kelley R K, Villanueva A, *et al.* Author correction: Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10: 10.
- [5] 梁·陶弘景集. 名医别录 [M]. 尚志钧辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986.
- [6] 党艳妮, 黄壮壮, 苏英英, 等. 基于网络药理学的黄精抗肿瘤成分筛选研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 468-472.
- [7] 涂明锋, 叶文峰. 黄精的药理作用及临床应用研究进

- 展 [J]. 宜春学院学报, 2018, 40(9): 27-31.
- [8] Li M, Liu Y M, Zhang H N, *et al.* Anti-cancer potential of polysaccharide extracted from *Polygonatum sibiricum* on HepG2 cells *via* cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 938290.
- [9] Li X, Liu Z Q, Liao J, *et al.* Network pharmacology approaches for research of traditional Chinese medicines [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(5): 323-332.
- [10] Zhang P, Zhang D F, Zhou W A, *et al.* Network pharmacology: Towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 25(1): bbad518.
- [11] 姜家康, 牛泽基, 姜庆辉, 等. 基于网络药理学和分子对接研究人参-黄精药对治疗癌因性疲乏的作用机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(16): 2301-2309.
- [12] 余婷, 杨柱, 龙奉玺, 等. 基于网络药理学探讨黄精 - 百合药对抗癌作用的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5): 168-177.
- [13] Li L, Thakur K, Cao Y Y, *et al.* Anticancerous potential of polysaccharides sequentially extracted from *Polygonatum cyrtoneura* Hua in human cervical cancer Hela cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 148: 843-850.
- [14] Chen X, Cubillos-Ruiz J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2): 71-88.
- [15] 宋添力, 张钰, 肖强, 等. 黄精化学成分以及药用价值的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(11): 119-126.
- [16] 袁怡菁, 王秋红. 黄精化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中医药信息, 2024, 41(2): 72-80.
- [17] 张妍. 黄精多糖对棕榈酸诱导的 HepG2 细胞炎症因子表达影响的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨体育学院, 2023.
- [18] Maekawa R, Mihara Y, Sato S, *et al.* Aberrant DNA methylation suppresses expression of estrogen receptor 1 (ESR1) in ovarian endometrioma [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 14.
- [19] Chantalat E, Valera M C, Vaysse C, *et al.* Estrogen receptors and endometriosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2815.
- [20] Chakraborty J, Chakraborty S, Chakraborty S, *et al.* Entanglement of *MAPK* pathways with gene expression and its omnipresence in the etiology for cancer and neurodegenerative disorders [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2023, 1866(4): 194988.
- [21] Kciuk M, Gielecińska A, Budzinska A, *et al.* Metastasis and *MAPK* pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3847.
- [22] Manjunatha B S, Handge K T, Shah V S, *et al.* Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-9 and 13 in oral squamous cell carcinoma and their role in predicting lymph node metastasis [J]. *World J Methodol*, 2025, 15(2): 94514.

【责任编辑 金玉洁】