

基于网络药理学与分子对接技术新疆阿魏抗癌作用机制探讨

张敏¹, 李莎妮¹, 喻楷权¹, 吴济丽¹, 陈宇琪¹, 杨建波^{2, 3*}, 蔡伟^{1*}

1. 湖南医药学院 药学院, 湖南 怀化 418000

2. 中国食品药品检定研究院 中药民族药检定所, 北京 100050

3. 新疆维吾尔自治区药品检验研究院 国家药品监督管理局中药(维药)质量控制重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要: 目的 采用网络药理学与分子对接技术探讨新疆阿魏 *Ferula sinkiangensis* 抗癌的作用机制。方法 通过 SymMap 和 SwissTargetPrediction 数据库筛选新疆阿魏的成分和靶点信息。利用 Genecards 数据库输入“cancer”关键词检索疾病的靶点; 利用韦恩图获取药物-疾病的交集靶点, 并借助 STRING 平台获取蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络; 利用 DAVID 数据库对药物-疾病的交集靶点进行基因本体 (GO) 富集分析和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 利用 Cytoscape 3.9.0 软件绘制“活性成分-靶点-通路”网络图。利用 AutoDock 软件对筛选出的主要活性成分及关键靶点进行分子对接实验, 验证其结合活性。结果 获取新疆阿魏化学成分 34 个, 对应靶点 537 个, 通过筛选获得癌症靶点 1 155 个, 药物-疾病的交集靶点 134 个。GO 功能富集分析共获取 331 条条目 ($P < 0.05$), 其中生物过程 (BP) 249 条, 细胞组成 (CC) 31 条, 分子功能 (MF) 51 条。KEGG 通路 133 条, 并建立活性成分-靶点-通路网络, 分子对接实验表明活性物质阿魏酸、法尼斯酞醇 A、法尼斯酞醇 C、柠檬烯和 β -蒎烯与关键靶点 CCND1、JUN、CXCL8、PIK3CA 均具有较好的结合能力。结论 新疆阿魏中阿魏酸、法尼斯酞醇 A、法尼斯酞醇 C、柠檬烯和 β -蒎烯等化学物质, 通过 CCND1、JUN、CXCL8 和 PIK3CA 等靶点, 调节 PDL-1 表达和 PD-1 免疫检查点通路、IL-17 信号通路、雌激素信号通路和 PI3K-Akt 信号通路等发挥抗癌作用。

关键词: 新疆阿魏; 网络药理学; 癌症; 分子对接; 阿魏酸; 法尼斯酞醇 A; 法尼斯酞醇 C; 柠檬烯; β -蒎烯

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2023) 04-0728-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.005

Study on anticancer mechanism of *Ferula sinkiangensis* based on network pharmacology and molecular docking

ZHANG Min¹, LI Shani¹, YU Kaiquan¹, WU Jili¹, CHEN Yuqi¹, YANG Jianbo^{2, 3}, CAI Wei¹

1. School of Pharmaceutical Sciences, Hunan University of Medicine, Huaihua 418000, China

2. Institute for Control of Chinese Traditional Medicine and Ethnic Medicine, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

3. NMPA Key Laboratory for Quality Control of Traditional Chinese Medicine (Uyghur Medicine), Xinjiang Uyghur Autonomous Region Drug Inspection and Research Institute, Urumqi 830054, China

Abstract: Objective To study the anticancer mechanism of *Ferula sinkiangensis* based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The chemical substances, target information and component-target correspondence network of *F. sinkiangensis* were screened through the SymMap and SwissTargetPrediction database. Genecards database to enter the "cancer" keyword was used to search for disease targets and further screened. Venn diagrams was used to obtain drug-disease intersection targets, and the STRING platform was use to obtain protein-protein interaction (PPI) networks. Gene ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment pathway analysis were performed on drug-disease intersection targets using DAVID database. Cytoscape 3.9.0 software was used to draw the "active ingredient-target-pathway" network map. Finally, AutoDock software was used to carry out molecular docking experiments on the selected key targets to verify the binding activity.

收稿日期: 2022-11-06

基金项目: 湖南省科技创新计划资助项目(2022RC1228); 湖南省教育厅资助科研项目(19A353)

第一作者: 张敏(2003—), 女, 本科生, 研究方向为网络药理学。E-mail: zm18692378021@163.com

*共同通信作者: 蔡伟(1985—), 男, 博士, 研究方向为中药分析学。E-mail: 20120941161@bucm.edu.cn

杨建波(1982—), 男, 博士, 研究方向为中药质量控制。E-mail: yangjianbo@nifdc.org.cn

Results 34 chemical constituents and 537 corresponding targets were obtained from *F. sinkiangensis*, 1 155 cancer targets and 134 drug-disease intersection targets were screened. GO functional enrichment analysis obtained a total of 331 items ($P < 0.05$), including 249 biological processes (BP), 31 cellular components (CC) and 51 molecular functions (MF), and 133 KEGG pathways were obtained. The active ingredient-target-pathway network was established. Molecular docking experiments showed that the active substances ferulic acid, farnesiferol A, farnesiferol C, limonene and β -pinene had sound binding ability with key targets CCND1, JUN, CXCL8 and PIK3CA. **Conclusion** Ferulic acid, farnesiferol A, farnesiferol C, limonene, beta-pinene and other chemicals in *F. sinkiangensis*, through targets such as CCND1, JUN, CXCL8 and PIK3CA, regulate the expression of PDL-1 and PD-1 immune checkpoint pathway, IL-17 signal pathway, estrogen signal pathway and PI3K-Akt signal pathway to play an anticancer role.

Key words: *Ferula sinkiangensis* K. M. Shen; network pharmacology; cancer; molecular docking; ferulic acid; farnesiferol A; farnesiferol C; limonene; β -pinene

新疆阿魏 *Ferula sinkiangensis* K. M. Shen 是伞形科阿魏属植物的干燥树脂,是《中华人民共和国药典》2020年版收录阿魏的基原植物之一,具有强烈的葱蒜样臭味,具有消积、杀虫、化癥和散痞等功效,主治肉食积滞、瘀血癥瘕、腹中痞块、虫积腹痛等疾病,性苦、辛,温,归脾、胃经,具有很好的药用价值^[1-2]。新疆阿魏主要含有黄酮类、多糖类、苯丙素类和挥发性成分,不同部位分离物具有抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、调节血脂和提高免疫功能等功效^[3-4]。据研究显示新疆阿魏具有预防肿瘤的作用,在多种癌症(如结肠癌、胃癌、肺癌和宫颈癌等)中均表现出较好的抗肿瘤作用^[5-8]。目前,由于中药的物质基础比较复杂,对于传统的药理研究方法很难进行全面深入的研究探讨,而网络药理学能通过建立“靶点-药物-疾病”整个生物网络,整体系统地将药物和疾病连接起来^[9-12]。本研究主要探讨新疆阿魏中的化学物质、抗癌的作用机制及可能作用的靶点,通过网络药理学研究帮助筛选新疆阿魏的药效物质基础,对进一步研究其抗肿瘤作用单体成分及作用靶点提供理论基础。

1 方法

1.1 新疆阿魏有效成分及靶点的筛选

利用草药-中医证候-西医症状-成分-靶标-疾病关联网络数据库(SymMap: <http://www.symmap.org/>)收集新疆阿魏的化学成分以及靶点。在SymMap数据库检索“阿魏”,可以发现阿魏的成分信息、靶点信息,以及在PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中查询活性成分的SMILES格式,并利用Swiss Target Prediction(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库进行靶点预测,将2个数据库得到的靶点信息合并去重,得到新疆阿魏活性成分的相关靶点,并绘制成分-靶点网络图。

1.2 癌症靶点的筛选

在Genecards数据库(<https://www.genecards.org/>)中,以“cancer”为关键词检索相关的靶点,并以靶点-疾病相关度 ≥ 10 进行相关筛选,得到癌症相关疾病靶点。

1.3 蛋白质相互作用(PPI)网络绘制及核心靶点的筛选

利用Venny作图软件(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)寻找新疆阿魏与癌症的交集靶点,得到交集靶点,再将交集靶点导入STRING(<https://cn.string-db.org/>)蛋白质相互作用数据库,设置生物种类为“Homo sapiens”、设定置信度为“ >0.4 ”,删除游离节点,同时保存为TSV格式文件,再将其导入Cytoscape 3.9.0软件得到PPI网络图,连线越密集,说明作用越大,进而进行拓扑分析,选定度值(degree)、接近中心性(closeness centrality, CC)和中介中心性(betweenness centrality, BC)作为筛选条件,通过筛选得到关键靶点,以上值越高表明靶标越重要。

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

为了挖掘新疆阿魏对癌症的干预机制,将交集靶点导入DAVID(<http://david.ncifcrf.gov/>)数据库,设置物种为“Homo sapiens”,获取靶点-通路信息,使用微生信在线网站(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)对交集靶点进行GO功能($-\lg P$ 前10位)与KEGG通路(Count值前20位)富集分析($P < 0.05$),并对新疆阿魏主要抗癌通路进行分析。

1.5 “成分-靶点-疾病”网络构建

将最终得到的交集靶点、活性成分、KEGG通路导入Cytoscape 3.9.0软件(<http://cytoscape.org/>),构建“活性成分-靶点-通路”网络图,其中节点表示活性成分、靶点以及通路,线边表示他们之间的关系。

1.6 分子对接验证

从PubChem数据库中下载筛选的主要活性成分的结构,在PDB数据库下载CCND1、JUN、

CXCL8 和 PIK3CA 靶点的 PDB 结构。利用 AutoDock 软件对蛋白质进行去水、加氢等操作,将小分子配体与蛋白质受体转化为 PDBQT 格式并确定对接口袋位置,进行对接得到结合能。

2 结果

2.1 筛选得到的新疆阿魏有效成分及靶点

根据 SymMap 及 SwissTargetPrediction 数据库查找,收集到新疆阿魏的化学成分 34 个,具体信息

见表 1,根据 SymMap 及 SwissTargetPrediction 数据库查找,对应靶点 537 个。除 6-*O*-阿魏酰基筋骨草醇、21-*O*-甲基川楝子五醇、assafoetidnol A、assafoetidnol B、巴德拉阿魏素、古蓬阿魏酸、neveskone、多花素宁、十一烷基磺酰乙酸这 9 个化学成分与靶点关联较弱以外,其余 25 个化学成分如阿魏酸、法尼斯涇醇 A、法尼斯涇醇 C、柠檬烯和 β -蒎烯等成分与 537 个靶点关联密切。

表 1 新疆阿魏化学成分信息

Table 1 Information of chemical constituents of *Ferula sinkiangensis*

成分编号	化合物名称(英文)	化合物名称(中文)
SMIT00007	beta-caryophyllene	β -石竹烯
SMIT00022	farnesol	金合欢醇
SMIT00449	β -eudesmol	β -桉叶醇
SMIT00917	1-(1-methyl thiopropyl)-1-propenyl disulfide	1-(1-甲基硫代丙基)-1-丙烯基二硫醚
SMIT01317	camphene	苈烯
SMIT01367	P-cymene	4-异丙基甲苯
SMIT01519	myrcene	月桂烯
SMIT01677	limonene	柠檬烯
SMIT01695	3-carene	3-萜烯
SMIT01797	beta-pinene	β -蒎烯
SMIT01860	ferulic acid	阿魏酸
SMIT01926	alpha-pinene	α -蒎烯
SMIT01937	gamma-terpinene	γ -松油烯
SMIT02005	beta-myrcene	β -月桂烯
SMIT03304	6- <i>O</i> -E-feruloylajugol	6- <i>O</i> -阿魏酰基筋骨草醇
SMIT15384	farnesiferol A	法尼斯涇醇 A
SMIT20746	21- <i>O</i> -methyl toosendanpentaol	21- <i>O</i> -甲基川楝子五醇
SMIT22448	assafoetidin	阿魏种素
SMIT22449	assafoetidnol A	—
SMIT22450	assafoetidnol B	—
SMIT22494	badrakemin	巴德拉阿魏素
SMIT23073	conferol	宽叶阿魏醇
SMIT23074	conferone	宽叶阿魏酮
SMIT23075	confertifolin	密叶辛木素
SMIT23440	delta(3)-carene	δ -3-萜烯
SMIT23909	farnesiferol B	法尼斯涇醇 B
SMIT23910	farnesiferol C	法尼斯涇醇 C
SMIT24025	galbanic acid	古蓬阿魏酸
SMIT24327	gummosin	多胶阿魏素
SMIT24916	kamolanol	卡矛洛醇
SMIT25698	neveskone	—
SMIT26190	polyanthinin	多花素宁
SMIT26624	samarcandin	撒马尔罕阿魏素
SMIT27361	undecyl sulfonyl acetic acid	十一烷基磺酰乙酸

2.2 筛选得到的癌症靶点

在 Genecards 数据库中检索出癌症相关的靶点 26 646 个,通过靶点-疾病相关度 ≥ 10 这个条件对其进行筛选,得到癌症相关疾病靶点 1 155 个。

2.3 新疆阿魏成分靶点及癌症靶点交集靶点的确定

通过韦恩图得到新疆阿魏与癌症的交集靶点 134 个,如图 1,包括 AR、CYP19A1、ESR1、TOP1、ESR2、PTGS1、GLI1、PPARG、CTSD、TERT、CYP17A1、SRD5A2、NR3C1、PGR、SHBG、ALOX5、VDR、RARB 等。表明新疆阿魏靶点中有 134 个与癌症靶点相同,这些新疆阿魏成分可能作用于这些靶点发挥抗癌作用。

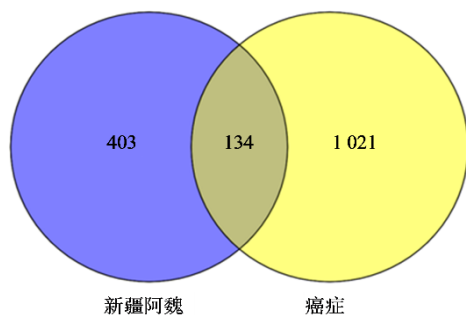


图1 新疆阿魏成分靶点及癌症靶点韦恩图

Fig. 1 Venny diagram of active ingredient targets of *F. sinkiangensis* and cancer targets

2.4 构建的PPI网络

将交集靶点输入 STRING 数据库中,数据库中获得新疆阿魏活性成分与癌症共有靶标的相互关系,将所得结果导入 Cytoscape 3.9.0 软件,绘制 PPI 网络,见图 2。PPI 网络中包含 134 个节点和 2 413 条线,线代表蛋白质之间的相互作用关系,节点的大小与度值大小呈正相关,同时表示在此体系中的贡献度越大,根据度值 >2 、CC >0.005 和 BC >0.003 提取核心靶点构建网络,通过拓扑分析得到 27 个关键靶点,见表 2,按照度值排序,排名前 10 的靶点分别为连环蛋白 $\beta 1$ (CTNNB1)、表皮生长因子受体(EGFR)、雌激素受体 1(ESR1)、白蛋白(ALB)、细胞周期蛋白 D1(CCND1)、信号转导激活因子 3(STAT3)、热休克蛋白(HSP)、SRC 原癌基因(SRC)、JUN 原癌基因(JUN)、雷帕霉素激酶(mTOR)靶点。

2.5 GO 富集分析以及 KEGG 通路结果

根据 DAVID 数据库对新疆阿魏抗癌的交集靶点进行 GO 富集分析,获取 GO 数据 331 条($P < 0.05$),其中生物过程(BP)249 条,细胞组成(CC)31 条,分子功能(MF)51 条,使用微生信网站绘制 GO 分析条形图,根据显著性 P 值($P < 0.05$)取前 10 位按从大到小排列,具体见图 3,分析结果表明,BP 主要包括 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正向调控、基因表达的正向调控、转录的正向调控、DNA-模板信号转导等;CC 主要包括细胞质、细胞核、核浆等方面;

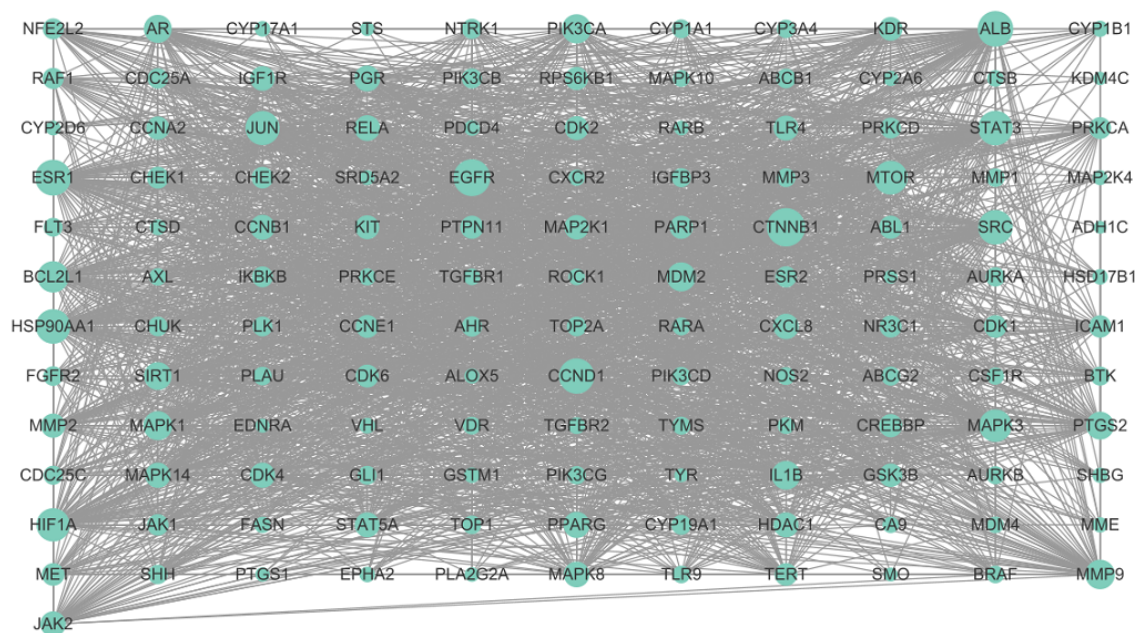


图2 新疆阿魏治疗癌症核心靶点PPI网络

Fig. 2 PPI network of core targets of *F. sinkiangensis* in treatment of cancer

表2 新疆阿魏治疗癌症核心靶点信息

Table 2 Information on core targets of *F. sinkiangensis* in treatment of cancer

编号	靶标蛋白	靶点基因	度值
1	Catenin beta 1	<i>CTNNB1</i>	103
2	Epidermal growth factor receptor	<i>EGFR</i>	97
3	Estrogen receptor 1	<i>ESR1</i>	93
4	Albumin	<i>ALB</i>	92
5	Cyclin D1	<i>CCND1</i>	91
6	Signal transducer and activator of transcription 3	<i>STAT3</i>	88
7	Heat shock protein 90 alpha family class A member 1	<i>HSP90AA1</i>	88
8	SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase	<i>SRC</i>	88
9	Jun proto-oncogene, AP-1 transcription factor subunit	<i>JUN</i>	86
10	Mechanistic target of rapamycin kinase	<i>MTOR</i>	85
11	Hypoxia inducible factor 1 subunit alpha	<i>HIF1A</i>	83
12	Mitogen-activated protein kinase 3	<i>MAPK3</i>	80
13	BCL2 like 1	<i>BCL2L1</i>	75
14	Matrix metalloproteinase 9	<i>MMP9</i>	68
15	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha	<i>PIK3CA</i>	67
16	Mitogen-activated protein kinase 1	<i>MAPK1</i>	66
17	MDM2 Proto-oncogene	<i>MDM2</i>	66
18	Interleukin 1 beta	<i>IL1B</i>	65
19	Androgen receptor	<i>AR</i>	62
20	Prostaglandin-endoperoxide synthase 2	<i>PTGS2</i>	61
21	Sirtuin 1	<i>SIRT1</i>	61
22	Peroxisome proliferator activated receptor gamma	<i>PPARG</i>	55
23	Progesterone receptor	<i>PGR</i>	54
24	C-X-C Motif chemokine ligand 8	<i>CXCL8</i>	52
25	Mitogen-activated protein kinase 14	<i>MAPK14</i>	51
26	Histone deacetylase 1	<i>HDAC1</i>	50
27	Toll like receptor 4	<i>TLR4</i>	50

MF主要包括蛋白质结合、相同的蛋白质结合、酶结合、转录因子结合等。

通过DAVID数据库搜寻交集靶点的KEGG通路,发现其共有133条,并结合微生信网站绘制气泡图(图4),分析KEGG富集通路($P < 0.05$)主要有:PDL-1表达和PD-1免疫检查点通路、IL-17信号通路、雌激素信号通路和PI3K-Akt信号通路等。

2.6 化合物-靶点-通路网络分析

采用Cytoscape 3.9.0软件建立“化学成分-靶点-作用通路”网络图,共有194个节点(其中化学成分节点34个、靶点节点27个、通路节点133个),从化合物角度,新疆阿魏中阿魏酸、法尼斯淝醇A、法尼斯淝醇C、柠檬烯和 β -蒎烯等化学物质起主要作用;从靶点角度,分析发现细胞周期蛋白-D1(CCND1)、JUN原癌基因(JUN)、C-X-C基序趋化因子配体

8(CXCL8)和人磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚单位 α 异构体(PIK3CA)等靶点作用于癌症的通路比较多;从通路角度,作用较强的通路为PDL-1表达和PD-1免疫检查点通路、IL-17信号通路、雌激素信号通路和PI3K-Akt信号通路等,化学成分-靶点-作用通路网络(图5)则系统整体地表明了新疆阿魏通过多种成分、多种靶点和多种通路发挥抗癌作用。

2.7 分子对接验证结果

为了验证“化合物-靶点-作用通路”网络分析的主要活性成分与癌症相关靶点的结合能力,通过分子对接分析进行预测。结果表明,活性物质阿魏酸、法尼斯淝醇A、法尼斯淝醇C、柠檬烯和 β -蒎烯与关键靶点CCND1、JUN、CXCL8、PIK3CA均具有较好的结合能力。尤其,法尼斯淝醇A和法尼斯淝

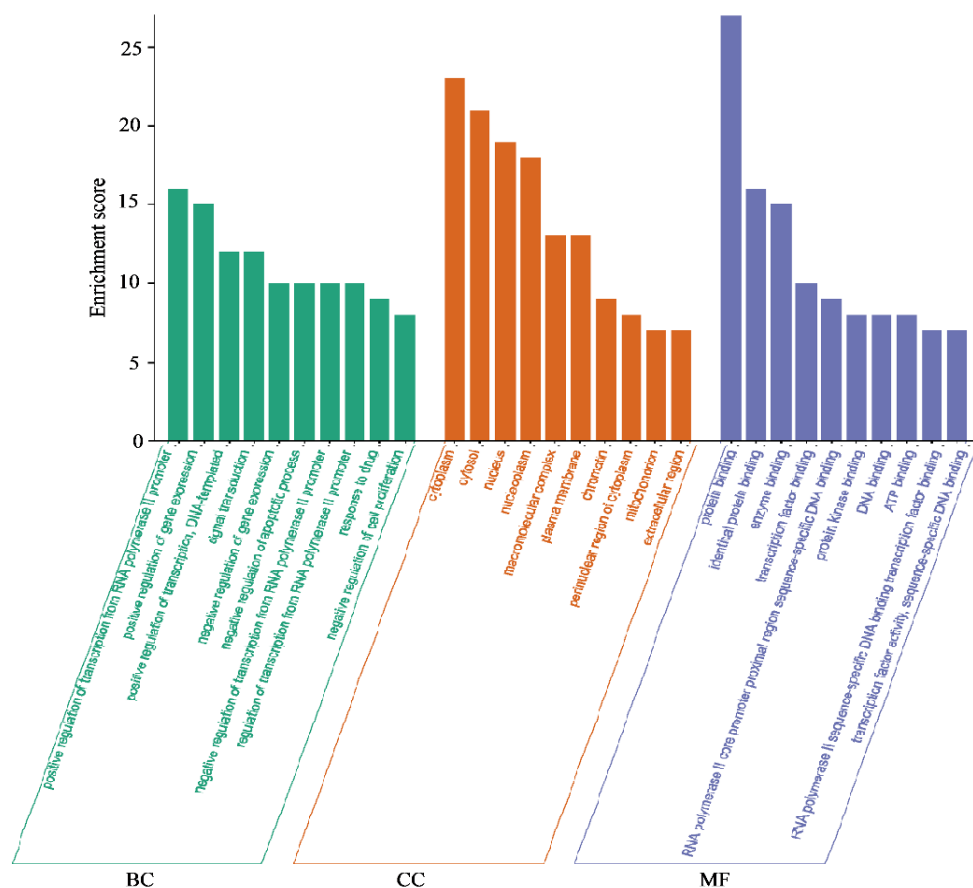


图3 新疆阿魏治疗癌症核心靶点的GO富集分析

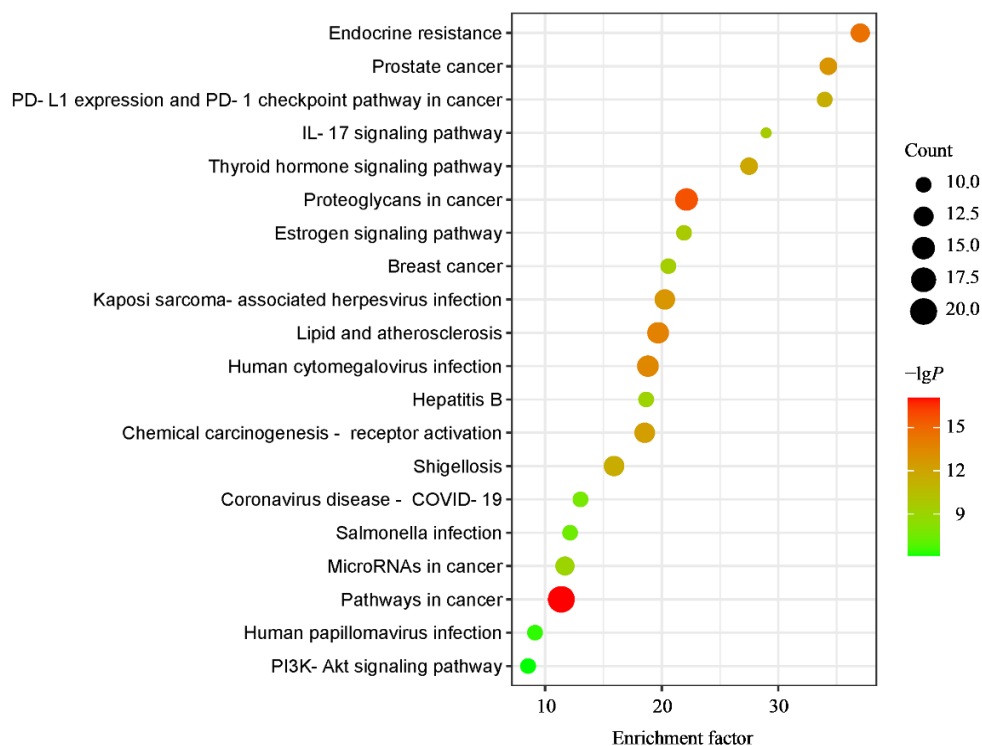
Fig. 3 GO enrichment analysis of core targets of *F. sinkiangensis* in treatment of cancer

图4 新疆阿魏治疗癌症核心靶点 KEGG 通路分析

Fig. 4 KEGG pathway analysis of core targets of *F. sinkiangensis* in treatment of cancer

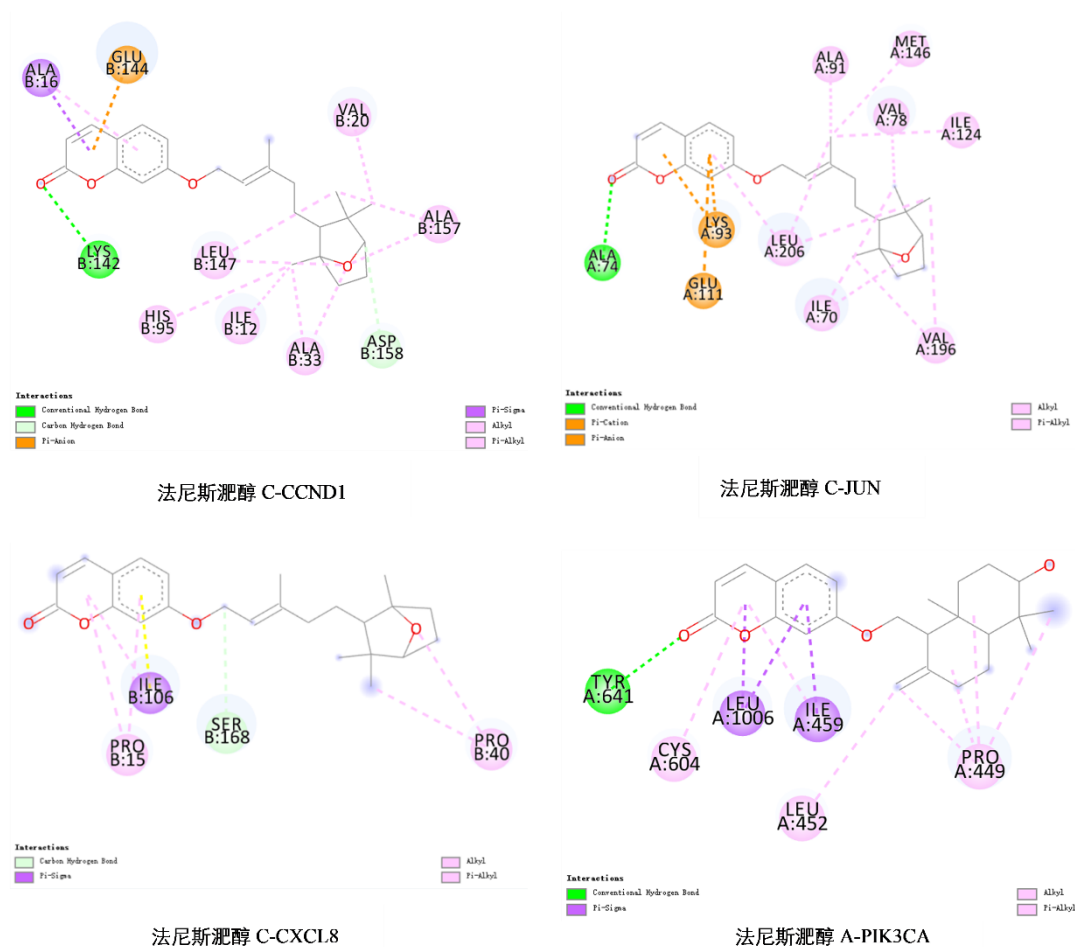


图6 新疆阿魏活性成分与核心靶点的分子对接结合图

Fig. 6 Molecular docking of active ingredients of *F. sinkiangensis* and core targets

对关键靶点进行分析得到 CCND1、JUN、CXCL8 和 PIK3CA 与癌症的发生关联密切, CCND1 蛋白表达情况与肉瘤部位、TNM 分期、病理类型、局部复发和远处转移情况相关, 沉默抑制了的细胞周期、增殖、侵袭和迁移, 可能作为结肠癌的新治疗靶点^[20-21]。肿瘤细胞的侵袭性生长需要降解细胞外基质、血管生成和细胞迁徙, JUN 和 Fos 蛋白组成的 AP-1 因子可以调节参与这些生物学行为的基因的表达, 与肿瘤细胞的侵袭性生长、肿瘤血管生成以及肿瘤转移关联紧密^[22]。CXCL8 是一种在结直肠癌肿瘤微环境中升高的炎症趋化因子。在癌症环境中, CXCL8 在中性粒细胞趋化性、促进血管生成、侵袭和转移中发挥重要作用, 在驱动不利的肿瘤组织学特征和促进转移中起作用^[23-25]。在对乳腺癌的研究中, 发现循环肿瘤细胞 DNA(ctDNA) 中存在 PIK3CA 突变, 这与肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)水平较低有关, 并倾向于预测不良结果^[26]。

通过 KEGG 分析, 新疆阿魏主要作用于 PDL-1 表达和 PD-1 免疫检查点通路、IL-17 信号通路、雌激

素信号通路和 PI3K-Akt 信号通路等通路进行抗癌。说明新疆阿魏的抗癌机制是通过作用于相关的靶点, 对通路进行协同作用来完成的。

通过本研究明确了新疆阿魏治疗癌症的作用靶点和潜在的作用途径, 帮助筛选了新疆阿魏的药效物质基础, 对进一步研究其抗肿瘤作用单体成分提供参考, 为后续深入研究新疆阿魏抗癌的作用和机制提供基础依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020
- [2] 中国植物志编辑委员会. 中国植物志. 第 55 卷第 3 分册 [M]. 北京: 科学出版社, 1992. Editorial Committee of Chinese Flora. *Flora of China*. Vol.55(3) [M]. Beijing: Science Press, 1992.
- [3] 赖晓辉, 杨晓绒. 濒危药用植物新疆阿魏研究进展 [J]. 现代农业科技, 2022(11): 43-47, 51.

- Lai X H, Yang X R. Research progress on endangered medicinal plants *Ferula sinkiangensis* [J]. Mod Agric Sci Technol, 2022(11): 43-47, 51.
- [4] 黄雅婷, 岳丽君, 申翔宇, 等. 新疆阿魏化学成分及药理活性研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(6): 495-499.
- Huang Y T, Yue L J, Shen X Y, et al. Chemical constituents and pharmacological activities of *Ferula sinkiangensis* K. M. Shen: Research advances [J]. J Int Pharm Res, 2017, 44(6): 495-499.
- [5] 马若婷, 孙佳楠, 赵生俊, 等. 新疆3种阿魏不同极性部位的抗肿瘤活性谱效关系研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(9): 5120-5125.
- Ma R T, Sun J N, Zhao S J, et al. Study on the spectrum-effect relationship of anti-tumor activity of three different polar parts of *Chinese Asafetida* in Xinjiang [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 37(9): 5120-5125.
- [6] 高原, 邢亚超, 郭俐含, 等. 新疆阿魏树脂不同极性部位对人肺癌细胞的体外抑制作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(4): 366-369.
- Gao Y, Xing Y C, Guo L H, et al. Inhibition of different fractions from *Ferula sinkiangensis* resin on human lung cancer cells *in vitro* [J]. Drugs & Clin, 2015, 30(4): 366-369.
- [7] 阎鲁娜. 新疆5种阿魏抗宫颈癌的实验研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- Yan L N. Experimental study on the anti-cervical cancer effect of five *Ferula* species in Xinjiang [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2020.
- [8] 李露, 李伟, 刘柏里, 等. 新疆阿魏乙酸乙酯部位提取物对结肠癌模型小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国药房, 2018, 29(21): 2939-2944.
- Li L, Li W, Liu B L, et al. Effects of the extract from ethyl acetate parts of *Ferula sinkiangensis* on the immune function of colon cancer model mice [J]. China Pharm, 2018, 29(21): 2939-2944.
- [9] Xi Peng, Niu Y J, Zhang Y R, et al. The mechanism of dioscin preventing lung cancer based on network pharmacology and experimental validation [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 292: 115138.
- [10] Xiong Z W, Chan W K, Kuan C Y, et al. A method of mechanism analysis about a traditional Chinese medicine prescription on a disease based on PageRank algorithm and network pharmacology [J]. Pharmacol Res Mod Chin Med, 2022, 3: 100016.
- [11] Shao Y F, Chen J X, Hu Y J, et al. Investigating the effects and mechanisms of Erchen Decoction in the treatment of colorectal cancer by network pharmacology and experimental validation [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1000639.
- [12] 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.
- Niu M, Zhang S Q, Zhang B, et al. Interpretation of Network Pharmacology Evaluation Method Guidance [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [13] Ezhuthupurakkal P B, Ariraman S, Arumugam S, et al. Anticancer potential of ZnO nanoparticle-ferulic acid conjugate on Huh-7 and HepG2 cells and diethyl nitrosamine induced hepatocellular cancer on Wistar albino rat [J]. Nanomed Nanotechnol Biol Med, 2018, 14(2): 415-428.
- [14] Das U, Manna K, Adhikary A, et al. Ferulic acid enhances the radiation sensitivity of lung and liver carcinoma cells by collapsing redox homeostasis: Mechanistic involvement of Akt/p38 MAPK signalling pathway [J]. Free Radic Res, 2019, 53(9/10): 944-967.
- [15] 郭风, 赵瑞敏, 李景亮, 等. 阿魏酸通过调控 JAK2/STAT6 免疫信号通路抑制肺癌细胞增殖和转移 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 459-462.
- Guo F, Zhao R M, Li J L, et al. Ferulic acid inhibits lung cancer cell proliferation and metastasis by regulating JAK2/STAT6 immune signaling pathway [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(4): 459-462.
- [16] Hanafi-Bojd M Y, Iranshahi M, Mosaffa F, et al. Farnesiferol A from *Ferula persica* and galbanic acid from *Ferula szowitsiana* inhibit P-glycoprotein-mediated rhodamine efflux in breast cancer cell lines [J]. Planta Med, 2011, 77(14): 1590-1593.
- [17] Lee J H, Choi S, Lee Y, et al. Herbal compound farnesiferol C exerts antiangiogenic and antitumor activity and targets multiple aspects of VEGFR1 (Flt1) or VEGFR2 (Flk1) signaling cascades [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(2): 389-399.
- [18] 黄巧娟, 孙志高, 龙勇, 等. D-柠檬烯抗癌机制的研究进展 [J]. 食品科学, 2015, 36(7): 240-244.
- Huang Q J, Sun Z G, Long Y, et al. Recent progress in research on anticancer mechanism of D-limonene [J]. Food Sci, 2015, 36(7): 240-244.
- [19] 钱旭, 周吉, 富子桀, 等. β -蒎烯对人源 SW872 脂肪肉瘤细胞的抑制效果 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(S2): 94-97.
- Qian X, Zhou J, Fu Z J, et al. Observation of the inhibitory effect of β -pinene on human SW872 liposarcoma cells [J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(S2): 94-97.
- [20] 寇天雷, 何轩, 朱金磊, 等. p53、p16、细胞周期蛋白 D1、E-钙黏蛋白在脂肪肉瘤中的表达及意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(19): 22-27.

- Kou T L, He X, Zhu J L, et al. Expression and significance of p53, P16, cyclin D1, E-cadherin in liposarcoma [J]. J Clin Med Pract, 2022, 26(19): 22-27.
- [21] Tu F, Li M F, Chen Y Y, et al. Let-7i-3p inhibits the cell cycle, proliferation, invasion, and migration of colorectal cancer cells via downregulating CCND1 [J]. Open Med (Wars), 2022, 17(1): 1019-1030.
- [22] 郭光明, 王明荣. c-Jun 和 c-Fos 及其与人类肿瘤 [J]. 国外医学 遗传学分册, 2005, 28(4): 207-211.
- Guo G M, Wang M R. C-Jun and c-Fos and their relationship with human tumors [J]. Foreign Med Sci, 2005, 28(4): 207-211.
- [23] Pennel K A, Quinn J A, Nixon C, et al. CXCL8 expression is associated with advanced stage, right sidedness, and distinct histological features of colorectal cancer [J]. J Pathol Clin Res, 2022, 8(6): 509-520.
- [24] Chen X, Lei H, Cheng Y X, et al. CXCL8, MMP12, and MMP13 are common biomarkers of periodontitis and oral squamous cell carcinoma [J]. Oral Dis, 2022: ODI-6.
- [25] Xue J M, Song Y, Xu W W, et al. The CDK1-related lncRNA and CXCL8 mediated immune resistance in lung adenocarcinoma [J]. Cells, 2022, 11(17): 2688.
- [26] Castaneda C A, Castillo M, Bernabe L A, et al. Association between PIK3CA mutations in blood and tumor-infiltrating lymphocytes in Peruvian breast cancer patients [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2022, 23(10): 3331-3337.

[责任编辑 刘东博]