

【实验研究】

基于网络药理学和分子对接的逍遥散治疗肝癌并抑郁症的潜在机制探讨

黄依婷^{1, 2}, 磨宁芳^{1, 2}, 李妞妞^{1, 2}, 秦秋云^{1, 2}, 夏 猛^{1, 2}, 姚 春^{3, 4*}

1. 广西中医药大学 基础医学院, 广西 南宁 530200

2. 广西中医肝脾藏象重点研究室, 广西 南宁 530200

3. 广西中医药大学第一附属医院内科学教研室, 广西 南宁 530023

4. 广西中医药通阳散结法重点研究室, 广西 南宁 530023

摘要: **目的** 通过网络药理学和分子对接方法, 探讨逍遥散治疗肝癌并抑郁症的潜在机制。**方法** 通过TCMSP数据库, 以逍遥散组方中药中文名称为检索词, 设置口服生物利用度(OB) > 30%和类药性(DL) > 0.18为筛选条件获取中药活性成分与靶点, 从GeneCards数据库中获取肝癌和抑郁症疾病相关靶点, 并将疾病靶点与药物成分靶点相互交集, 获取共同交集靶点后, 导入DAVID数据库进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路和基因本体(GO)功能的富集分析, 并进行分子对接验证活性成分与关键靶点的亲和力。**结果** 获得逍遥散161个活性成分和238个靶点, 而疾病靶点共计11 204个; 成分靶点和疾病靶点取交集得共同靶点69个; KEGG通路富集在AGEs-RAGE、癌症、HIF-1等信号通路; 分子对接显示核心成分3β-乙酰氧基苍术酮与白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)等靶点结合活性良好。**结论** 逍遥散主要通过3β-乙酰氧基苍术酮介导IL6、TNF、BCL2等靶标, 调节AGEs-RAGE、癌症等信号通路, 发挥抗炎、免疫调控、促进细胞凋亡等作用, 从而改善肝癌和抑郁症的症状。

关键词: 逍遥散; 肝癌; 抑郁症; 网络药理学; 分子对接; AGEs-RAGE信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2024)06-1175-12

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.06.002

Exploration potential mechanism of Xiaoyao Powder in treatment of liver cancer complicated with depression based on network pharmacology and molecular docking

HUANG Yiting^{1, 2}, MO Ningfang^{1, 2}, LI Niuniu^{1, 2}, QIN Qiuyun^{1, 2}, XIA Meng^{1, 2}, YAO Chun^{3, 4}

1. School of Basic Medical Sciences, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Key Laboratory of Liver and Spleen Viscera of Guangxi Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China

3. Department of Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China

4. Guangxi Key Laboratory of Tongyang Sanjie Method of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Abstract: Objective To explore the underlying mechanisms of Xiaoyao Powder in treatment of liver cancer with depression, utilizing the methodologies of network pharmacology and molecular docking. **Methods** The TCMSP database was used to obtain the effective active components and targets of Chinese herbal medicine by setting oral bioavailability (OB) > 30% and drug like (DL) > 0.18 as the screening conditions. The disease-related targets were obtained from the GeneCards database, and the disease targets and drug targets were intersected to obtain the common intersection targets, which were imported into the DAVID database for KEGG pathway and GO function enrichment analysis. Molecular docking was performed to verify the affinity of active ingredients and key targets. **Results** A comprehensive analysis yielded a total of 161 therapeutically active components and 661 targets associated with Xiaoyao Powder, with 11 204 disease targets in total. KEGG pathway enrichment was observed in AGE-

收稿日期: 2024-02-07

基金项目: 广西重点研发计划项目(207239651107); 广西自然科学基金面上项目(2021GXNSFAA220128)

第一作者: 黄依婷, 女, 住院医师, 研究方向为中医藏象理论的基础与应用。E-mail: 924005505@qq.com

*通信作者: 姚 春, 女, 医学博士, 主任医师, 研究方向为肝性脑病的中医药防治。E-mail: yaoc@gxtcmu.edu.cn

RAGE signaling pathway, cancer-related targets, and HIF-1, among others. Molecular docking analysis revealed that the core component 3 β -acetoxyatractylon exhibited favorable binding affinity towards the identified targets such as interleukin-6 and tumor necrosis factor. **Conclusion** Xiaoyao Powder primarily exerts its effects through 3 β -acetoxyatractylon mediating targets like interleukin-6, tumor necrosis factor, and anti-apoptotic genes, regulating pathways such as AGE-RAGE and cancer. It plays roles in anti-inflammation, immune regulation, and promoting apoptosis, thereby improving the symptoms of liver cancer and depression.

Key words: Xiaoyao Powder; liver cancer; depression; network pharmacology; molecular docking; AGEs-RAGE signaling pathway

原发性肝癌起源于肝细胞或肝内胆管上皮细胞,是一种恶性肿瘤疾病,其中肝细胞癌的患病率尤为显著^[1]。据统计,我国肝癌的发病率和死亡率在恶性肿瘤中分别排在第5位和第2位^[2],严重威胁国民健康。此外,肝癌患者中发生抑郁的比例较高^[3],而抑郁症是一种精神障碍性疾病,其他疾病一旦并发抑郁症则复发风险增加,严重程度和死亡率更高,增加了治疗成本和持续时间,加重经济负担^[4],故探索出有效治疗肝癌并发抑郁症的方案十分迫切。

研究表明,源自古代《太平惠民和剂局方》的经方逍遥散,由柴胡、茯苓、白芍、当归、甘草、白术、薄荷、生姜8味药材组成^[5],可治疗多种疾病,陈士铎等明清名医认为其主治“五郁”,并具有广泛的适用性,可灵活搭配用于治疗各种内伤杂症^[6],而抑郁症中以肝郁脾虚型最常见^[7]。本课题组总结前期研究,表明肝癌患者亦是以此证型最常见,加上近年来有不少逍遥散类方治疗肝癌的研究,表明逍遥散和简化方均具有保肝作用,不仅能够有效降低丙氨酸氨基转氨酶(ALT)和天冬氨酸氨基转氨酶(AST)水平,提高抗氧化水平,减轻药物引起的肝毒性^[8],还可抑制炎症因子,下调神经内分泌激素表达,抑制肿瘤的生长^[9]以及抗脂质作用^[10]。

本研究主要通过网络药理学整体阐释复方中药的作用机制^[11],结合分子对接进一步验证分子层面机制,挖掘出逍遥散对肝癌并抑郁症的作用机制,阐释逍遥散更加全面有效的临床实践科学内涵,为中医药尤其是中医复杂理论的现代化研究提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 成分收集与筛选

运用中药系统药理学数据库与分析平台TCMSP数据库(<http://tcmsp.w.com/tcmssp.php>),以逍遥散组方中药的“柴胡”“茯苓”“白芍”“当归”“甘草”“白术”“薄荷”“生姜”为检索词,以口服生物利用度(OB)>30%及类药性(DL)>0.18为筛选条件,获取组方中药的有效成分^[12],通过有效成分MOL ID获取相应靶点,并将其对应的Target name导入STRING数据库标准化处理靶点名称。

1.2 肝癌及抑郁症疾病靶点收集

通过 GeneCards 数据库(<http://www.genecards.org/>)搜索疾病靶点,其中肝癌以相关简写(PHC、PLC、HCC)、抑郁症以简写MDD为检索词获取相关疾病靶点。

org/)搜索疾病靶点,其中肝癌以相关简写(PHC、PLC、HCC)、抑郁症以简写MDD为检索词获取相关疾病靶点。

1.3 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建

将筛选得到的逍遥散药物靶点与肝癌、抑郁症相关的疾病靶点进行重叠分析,以获取共同靶点,保存为逍遥散及肝癌-抑郁症共同交集靶点文件,并通过 STRING 数据库预测 PPI 互作关系,通过在线作图工具绘制韦恩图^[13],再利用 Cytoscape 3.9.1 软件进行可视化处理。

1.4 逍遥散成分-靶点网络构建

将逍遥散的全部活性成分和靶点导入 Cytoscape3.9.1,进行网络分析,并绘制成分靶点相互作用图,节点代表药物成分和靶点,边则代表二者的相互作用。

1.5 基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析

将交集靶点导入 DAVID 数据库进行 GO、KEGG 分析,以揭示其生物学意义,并使用微生信平台绘制 GO 和 KEGG 富集分析柱状图。

1.6 分子对接验证及筛选

选择度值排名前10的核心交集靶点为受体,度值排名前10的活性成分为配体进行对接^[14]。通过 Pubchem 数据库获取成分的 3D 结构并借助 Discovery Studio Visualizer 软件将 10 个受体合并为一个文件,命名为 LIG-,并保存为 MDL MOL/SD File 格式,从 PDB 数据库中获取蛋白晶体结构数据,随后借助 PyMOL 软件进行处理,以清除水分子和杂质,分别将各个处理后的靶点分别导入 AutoDock Tool1.5.7 软件中加氢键并保存为 PBDQT 文件,使用 PyRx 和 PyMOL 进行分子对接与可视化展示。

2 结果与分析

2.1 逍遥散活性成分及靶点

筛选得到逍遥散活性成分共 161 个,其中柴胡活性成分 17 个,当归活性成分 2 个,白芍活性成分 13 个,茯苓活性成分 15 个,白术活性成分 7 个,生姜活性成分 5 个,薄荷活性成分 10 个,甘草活性成分 92 个,对以上中药活性成分进行靶标预测,导入 STRING 数据库进行 Target name 标准化处理共得到 661 个靶点,去重后最终得到 238 个靶点。

2.2 疾病靶点的筛选与 PPI 网络的构建

通过 GeneCards 数据库获得肝癌疾病靶点 10 227 个、抑郁症疾病靶点 977 个,将二者靶点和逍遥散靶点取交集,得到 69 个交集靶点,并制作韦恩图(图1)。

借助 STRING 数据库,构建交集靶点的 PPI 网络图(图 2),并将其导入至 Cytoscape 3.9.1 进行优化,此图共含 69 个节点,918 条边,根据度(degree)值进行升序排列,越靠近圆圈内部代表度值越高,核心靶点根据度值筛选,前 10 名依次为:肿瘤坏死

因子(TNF)、白细胞介素 1b(IL1b)、白细胞介素 6(IL6)、苏氨酸蛋白激酶 1(AKT1)、雌激素受体 1(ESR1)、凋亡抑制基因(BCL2)、前列腺素 G/H 合酶 2(PTGS2)、肿瘤蛋白 p53 基因(TP53)、缺氧诱导因子 1a(HIF1A)、信号传导和转录激活因子 3(STAT3)。这些关键靶点可能为逍遥散治疗肝癌并发抑郁症的关键靶点。

2.3 药物活性成分-靶点网络的构建

将逍遥散的活性成分及靶点数据导入

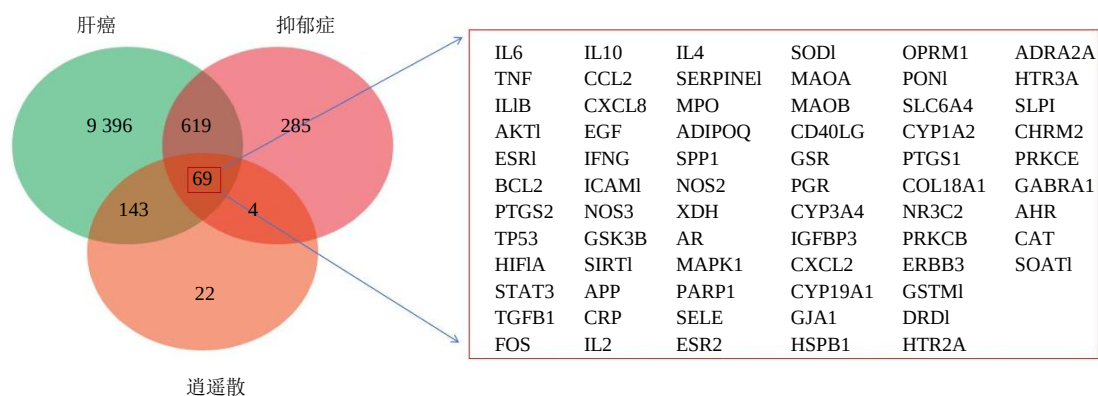


图 1 逍遥散及肝癌并发抑郁症的交集靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection target of Xiaoyao Powder and liver cancer complicated with depression

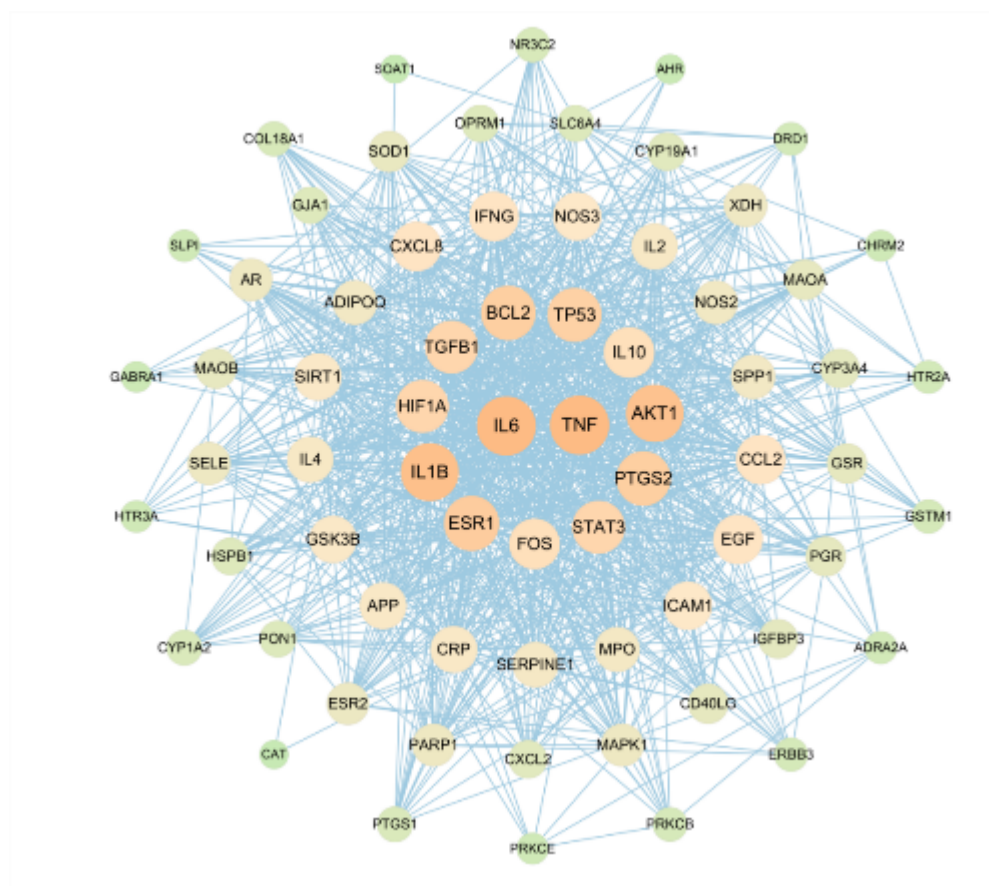


图 2 逍遥散治疗肝癌并发抑郁症核心靶点的 PPI 网络

Fig. 2 PPI network diagram of core targets of Xiaoyao Powder in treatment of liver cancer complicated with depression

Cytoscape 3.9.1 软件,在 Cytoscape 软件中的“Apps”选择插件 Centiscape 2.2 中,同时选中“度值”“介度”“紧密度”后进行网络分析,得到该网络的度值为 4.22、介度为 662.34、紧密度为 0.001 1,以大于以上三者的值为筛选标准,最终得到逍遥散的主要活性成分-靶点网络,该网络包含了 271 个节点(其中包含 39 个活性成分和 232 个靶点及 572 条边),并选取 OB 值排名前 20 的活性成分进行展示(表 1),随后又依据度值从小到大的顺序,构建逍遥散活性成分与靶点间的相互作用图(图 3),图中内部圆圈矩形排列为所有靶点,外围环绕各三角形图代表所有活性成分,图形形状越大代表度值排名越靠前,结果显示逍遥散中度值排名前 10 的活性成分为异鼠李素、堪非醇、苜蓿毒素、 β -谷甾醇、豆甾醇、毛地黄黄酮、茵陈黄酮、山槐素、 3β -乙酰氧基苍术酮、熊竹素。

2.4 GO 富集分析

采用 DAVID 数据库进行 69 个交集靶点的 GO 富集分析,得到生物过程(BP)、分子功能(MF)和细胞组分(CC)共 607 条 GO 条目($P < 0.05$)。其中 BP 相关条目 471 条,包括基因表达的正调控、信号转导、以 DNA 为模板的转录调控、炎症反应调节、基因表达抑制等。MF 相关条目 88 条,包括相同的蛋白

质、酶、血红素结合,蛋白质同源二聚化、细胞因子活性等。CC 相关条目 48 条, P 值靠前的包括细胞外间隙、胞外区、大分子配合物、突触后膜的整体成分、突触前膜的整体成分等。利用微生信在线工具对 BP、CC、MF 前 10 条通路制作 GO 富集柱状图(图 4)。

2.5 KEGG 富集分析

富集分析共获得 143 条 KEGG 功能条目($P < 0.05$),最终取前 20 条通路制作 KEGG 富集柱状图(图 5),结果显示基因主要富集在糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路、恰加斯病、癌症、HIF-1 等信号通路。此外,发现 IL6、BCL2、STAT3、AKT1 等关键靶点在糖尿病并发症中的 AGE-RAGE 信号通路和 HIF-1 信号通路中均显著富集,见表 2。

2.6 “中药-成分-靶点-疾病-通路”网络

选择 KEGG 排名前 20 条通路与逍遥散、肝癌、抑郁症及三者的交集靶点及对应的成分导入 Cytoscape 构建网络图,见图 6 和表 3。

2.7 分子对接结果

通过分子对接验证度值排名前 10 的核心靶点与活性成分之间的亲和度。结果表明,活性成分 β -乙酰氧基苍术酮与靶点 BCL2、IL6、ESR1、IL1B、STAT3、AKT1 的对接结合能低于 $-20.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$,

表 1 逍遥散中 OB 值排名前 20 的主要活性成分

Table 1 Top 20 main effective active components of OB value in Xiaoyao Powder

Mol ID	分子名	化合物中文名称	OB/%	DL
MOL002311	glycyrol	甘草醇	90.78	0.67
MOL001918	paeoniflorgenone	芍药苷元	87.59	0.37
MOL000471	aloe-emodin	芦荟大黄素	83.38	0.24
MOL001484	inermine	山槐素	75.18	0.54
MOL005190	eriodictyol	圣草酚	71.79	0.24
MOL000022	14-acetyl-12-senecioid-2E,8Z,10E-atractylentriol	14-乙酰基-12-千里光酰基-8-顺式折术三醇	63.37	0.30
MOL004328	naringenin	柚皮素	59.29	0.21
MOL013187	cubebin	萆澄茄素	57.13	0.64
MOL000211	mairin	白桦脂酸	55.38	0.78
MOL000049	3β -acetoxylatractylone	3β -乙酰氧基苍术酮	54.07	0.22
MOL001924	paeoniflorin	芍药苷	53.87	0.79
MOL003656	lupiwighteone	黄羽扇豆魏特酮	51.64	0.37
MOL000239	jaranol	熊竹素	50.83	0.29
MOL000354	isorhamnetin	异鼠李素	49.60	0.31
MOL002565	medicarpin	苜蓿毒素	49.22	0.34
MOL004609	areapillin	茵陈黄酮	48.96	0.41
MOL006129	6-methylgingediacetate2	6-甲基银杏二酯 2	48.73	0.32
MOL004624	longikaurin A	环氧三羟基贝壳杉烯酮	47.72	0.53
MOL008698	dihydrocapsaicin	二氢辣椒碱	47.07	0.19
MOL000449	stigmasterol	豆甾醇	43.83	0.76

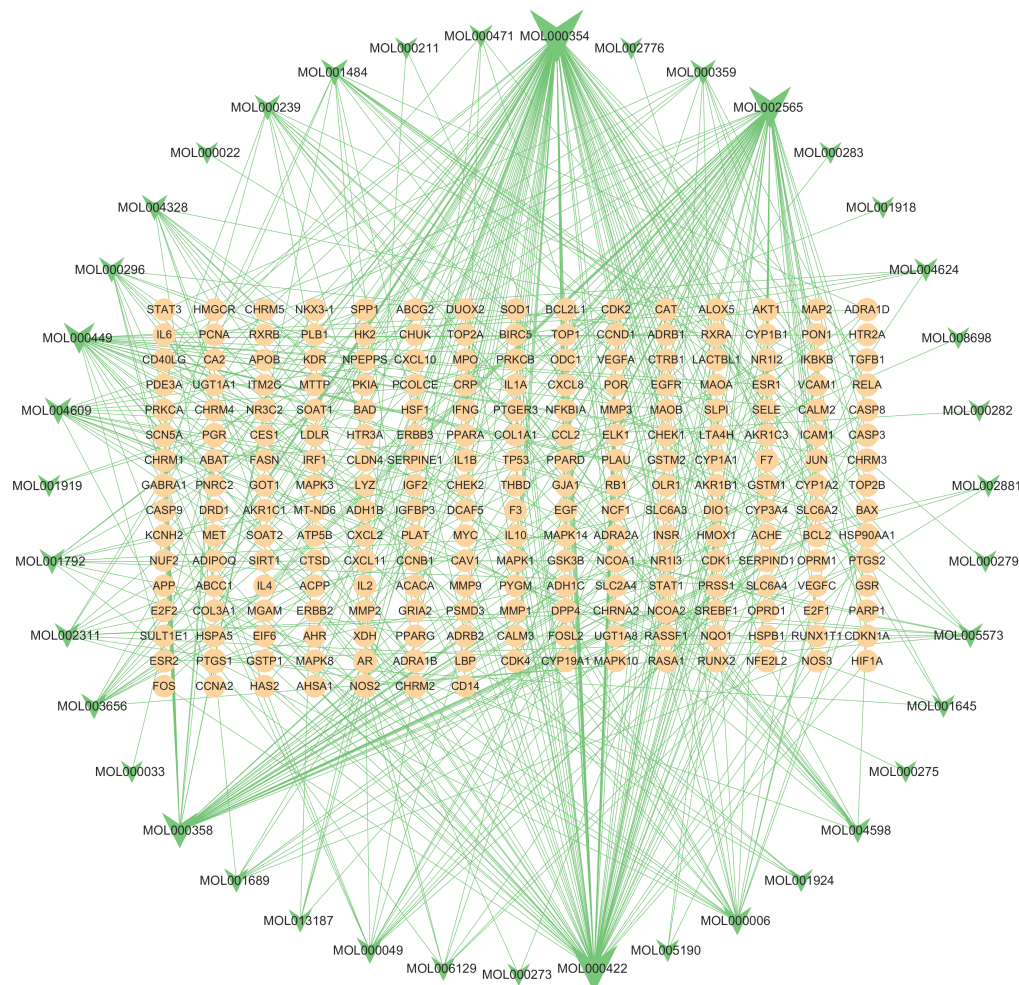


图 3 逍遥散活性成分-靶点相互作用

Fig. 3 Active ingredient-target interaction diagram of Xiaoyao Powder

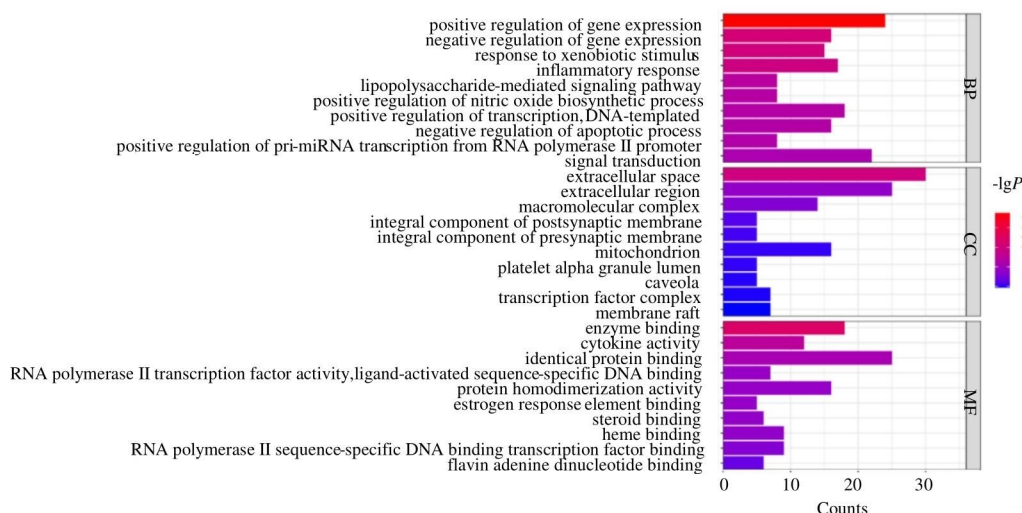


图 4 逍遥散对肝癌并发抑郁症交集靶点的 GO 富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis of Xiaoyao Powder on intersection target of liver cancer complicated with depression

结合活性较好;与 TP53、PTGS2、TNF、HIF1A 结合能均低于 $-29.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, 结合活性强, 说明靶点和活性成分之间能稳定结合^[15-16], 具体结合能数据见表

4, 并构建 β -乙酰氧基苍术酮与关键靶点分子对接模式图(图 7), 显示 β -乙酰氧基苍术酮分别与 TP53 在 LYS-1516、ASP-1526 位点形成氢键;与 PTGS2 在

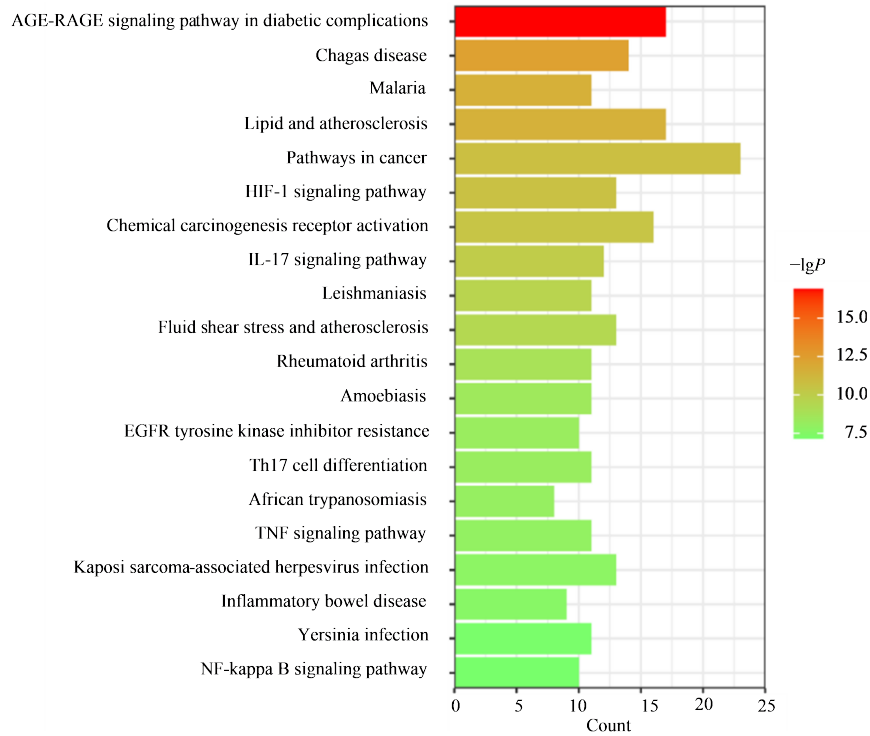


图 5 逍遥散对肝癌并发抑郁症交集靶点 KEGG 通路富集分析

Fig.5 KEGG pathway enrichment analysis of Xiaoyao Powder on intersection target of liver cancer complicated with depression

表 2 KEGG 排名前 6 信号通路的富集基因

Table 2 Enriched gene of KEGG top 6 signaling pathways

ID	通路名称	P 值	基因
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	1.31×10^{-17}	TGFB1、CXCL8、PRKCB、NOS3、PRKCE、STAT3、SERPINE1、SELE、TNF、ICAM1、VEGFA、IL6、IL1B、BCL2、CCL2、AKT1、MAPK1
hsa05142	Chagas disease	4.23×10^{-13}	IL10、TGFB1、CXCL8、NOS2、SERPINE1、FOS、TNF、IL2、IL6、IFNG、IL1B、CCL2、AKT1、MAPK1
hsa05144	Malaria	2.44×10^{-12}	IL10、IL6、TGFB1、CXCL8、CD40LG、IFNG、IL1B、CCL2、SELE、TNF、ICAM1
hsa05417	Lipid and atherosclerosis	3.00×10^{-12}	GSK3B、CXCL8、NOS3、STAT3、FOS、SELE、CXCL2、TNF、ICAM1、IL6、CD40LG、IL1B、BCL2、CCL2、AKT1、MAPK1、TP53
hsa05200	Pathways in cancer	1.66×10^{-11}	GSK3B、GSTM1、TGFB1、CXCL8、NOS2、PRKCB、EGF、STAT3、FOS、PTGS2、HIF1A、ESR1、IL2、ESR2、VEGFA、IL4、AR、IL6、IFNG、BCL2、AKT1、MAPK1、TP53
hsa04066	HIF-1 signaling pathway	2.17×10^{-11}	NOS2、PRKCB、NOS3、EGF、STAT3、SERPINE1、HIF1A、VEGFA、IL6、IFNG、BCL2、AKT1、MAPK1

GLN-461、HIS-39 位点形成氢键；与 TNF 在 THR-139、ASN-135 位点形成氢键；与 HIF1A 在 SER-148、ARG-89 位点形成氢键；与 BCL2 在 GLN-190、ARG-6 位点形成氢键；与 IL6 在 SER-108、THR-44 位点形成氢键；与 ESR1 在 HIS-3、TRP-195 位点形成氢键；与 IL1B 在 SER-43、ASN-7、GLU-64 位点形成氢键；与 STAT3 在 ASN-315、GLN-232 位点形成氢键；与

AKT1 在 ARG-15、THR-87 位点形成氢键。

3 讨论

中医学认为，原发性肝癌属“癥瘕”“积聚”“鼓胀”“肝积”等病范畴^[17]，而抑郁症的主要症状为肝郁^[18]，是一种常见于癌症、糖尿病等慢性疾病患者的共病^[19]，二者可互为因果，相互影响。

而经典方剂逍遥散方中以柴胡为君药，发挥着

表3 中药-成分-靶点-疾病-通路中的成分信息
Table 3 Ingredients information in traditional Chinese medicine-component-target-disease-pathway

代号	MOL ID	成分名称	代号	MOL ID	成分名称
CH1	MOL001645	乙酸亚油醇酯 (linoleyl acetate)	FL3	MOL000279	酒酵母甾醇 (cerevisterol)
CH2	MOL002776	黄芩苷 (baicalin)	FL4	MOL000282	星鱼甾醇 (stellasterol)
CH3	MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)	FL5	MOL000283	过氧化麦角甾醇 (ergosterol peroxide)
CH4	MOL000354	异鼠李素 (isorhamnetin)	FL6	MOL000296	常春藤皂苷元 (hederagenin)
CH5	MOL000422	堪非醇 (kaempferol)	GC1	MOL001484	山槐素 (inermine)
CH6	MOL004598	3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)chromone	GC2	MOL001792	甘草素 (DFV)
CH7	MOL004609	茵陈黄酮 (areapillin)	GC3	MOL000211	山柰酚 (mairin)
CH8	MOL013187	苾澄茄素 (cubebin)	GC4	MOL002311	甘草醇 (glycyrol)
CH9	MOL004624	环氧三羟基贝壳杉烯酮 (longikaurin A)	GC5	MOL000239	熊竹素 (jaranol)
DG1	MOL000358	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	GC6	MOL002565	苜蓿毒素 (medicarpin)
DG2	MOL000449	豆甾醇 (Stigmasterol)	GC7	MOL000354	异鼠李素 (isorhamnetin)
BS1	MOL001918	芍药苷元 (paeoniflorgenone)	GC8	MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)
BS2	MOL001919	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[α]phenanthrene-15,16-dione	GC9	MOL003656	黄羽扇豆魏特酮 (lupiwighteone)
BS3	MOL001924	芍药苷元 (paeoniflorin)	GC10	MOL000392	刺芒柄花素 (formononetin)
BS4	MOL000211	山柰酚 (mairin)	GC11	MOL000417	毛蕊异黄酮 (calycosin)
BS5	MOL000358	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	GC12	MOL000422	堪非醇 (kaempferol)
BS6	MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	SJ1	MOL000358	β -谷甾醇 (β -sitosterol)
BS7	MOL000422	堪非醇 (kaempferol)	SJ2	MOL006129	6-甲基银杏二酯2 (6-methylgingediacetate2)
BZ1	MOL000022	14-acetyl-12-senecieryl-2E,8Z,10E-atractylentriol	SJ3	MOL000449	豆甾醇 (stigmasterol)
BZ2	MOL000033	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[α]phenanthren-3-ol	SJ4	MOL001771	poriferast-5-en-3 β -ol
BZ3	MOL000049	3 β -乙酰氧基苍术酮 (3 β -acetoxyaatractylone)	BH1	MOL001689	刺槐素 (acacetin)
FL1	MOL000273	16 α -羟基松苓新酸 (16 α -hydroxydehydrotrametenolic acid)	BH2	MOL002881	香叶木素 (diosmetin)
FL2	MOL000275	栓菌酸 (trametenolic acid)	BH3	MOL004328	柚皮素 (naringenin)
			BH4	MOL000471	芦荟大黄素 (aloe-emodin)
			bh5	mol005190	圣草酚 (eriodictyol)
			bh6	mol005573	芫花素 (genkwanin)
			bh7	mol000006	毛地黄黄酮 (luteolin)

表4 β -乙酰氧基苍术酮与关键靶点分子对接结果
Table 4 Molecular docking results of β -acetoxyaatractylon with key targets

靶点度值	中文名称	英文缩写	结合能/(kJ·mol ⁻¹)
47	肿瘤蛋白 p53 基因	TP53	-34.27
48	前列腺素 G/H 合酶 2	PTGS2	-31.35
56	肿瘤坏死因子	TNF	-30.51
45	缺氧诱导因子	HIF1A	-29.68
48	凋亡抑制基因	BCL2	-29.26
56	白细胞介素 6	IL6	-28.42
49	雌激素受体 1	ESR1	-28.00
54	白细胞介素 1b	IL1B	-26.33
45	信号传导和转录激活因子 3	STAT3	-25.92
53	苏氨酸蛋白激酶	AKT1	-25.08

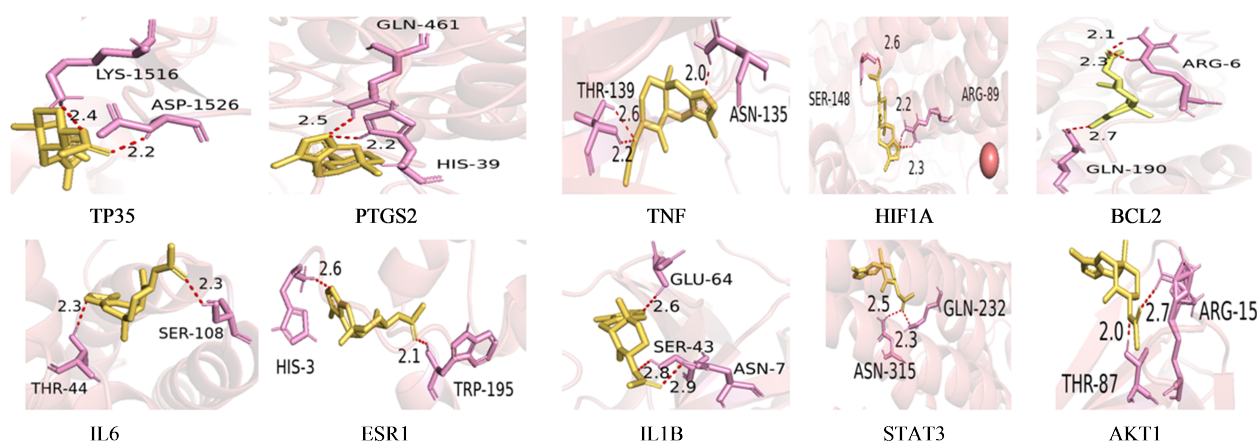


图7 β -乙酰氧基苍术酮与关键靶点的分子对接图
Fig. 7 Molecular docking diagram of β -acetoxy atractylone and key targets

径诱导自噬,下调RAGE降低自噬和肿瘤细胞的存活,进而导致凋亡细胞的死亡^[42]。AGEs与其细胞结合的AGE受体(RAGE)的相互作用增加了氧自由基的产生、激活NF- κ B^[43],造成炎症细胞因子与活性氧产生,引发炎症与免疫抑制^[44],加速形成的衰老蛋白衍生物^[45],介导肿瘤细胞与其微环境成分之间的关联,以诱导缺氧、线粒体功能障碍、内质网应激、自噬、表观遗传修饰和癌症干性^[46],调控细胞增殖、分化、死亡、炎症、免疫^[47],进而发挥抗肿瘤、抗抑郁功效。

中药方剂为复杂网络,其特点是多组分组合,并通过多层次、多靶点发挥综合效应,使机体恢复生物网络平衡^[48]。本研究通过网络药理学和分子对接验证,逍遥散主要通过活性成分 β -乙酰氧基苍术酮等介导IL6、TNF、BCL2、HIF等靶点,调控AGEs-RAGE和HIF-1信号通路等,发挥抑制炎症、免疫调控、促进细胞凋亡等作用,从而改善肝癌并抑郁症的临床症状。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈晓琦,张鹏鸽,陈新蕊,等.扶正消瘤颗粒对原发性肝癌血清中VEGF、HIF-1 α 表达的影响及临床意义[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(10):3629-3635.
- Chen X Q, Zhang P G, Chen X R, et al. Effects of Fuzheng Xiaoliu Granule on the expression of VEGF and HIF-1 α in serum of primary hepatocellular carcinoma and its clinical significance [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2020, 22(10): 3629-3635.

- [2] 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.
- [3] 傅建琴,李瑄.肝癌患者焦虑与抑郁状况及影响因素分析[J].承德医学院学报,2010,27(4):367-369.
- Fu J Q, Li D. Analysis of conditions of hepatic cancer patients with anxiety and depression and influencing factors [J]. J Chengde Med Coll, 2010, 27(4): 367-369.
- [4] Steffen A, Nübel J, Jacobi F, et al. Mental and somatic comorbidity of depression: A comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data [J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1): 142.
- [5] Xie J Q, Xu D D, Wang C, et al. Jiawei Xiaoyao San in treatment of anxiety disorder and anxiety: A review [J]. Chin Herb Med, 2023, 15(2): 214-221.
- [6] 朱凝,谢鸣.《辨证录》逍遥散用方之析要[J].湖南中医学院学报,2004,24(1):44-45,49.
- Zhu N, Xie M. Analysis of the prescription of Xiaoyao Powder in the *Record of Discriminatory Evidence* [J]. J Hunan Coll Tradit Chin Med, 2004, 24(1): 44-45, 49.
- [7] 冯驰今,韩雪梅,麻春杰,等.抑郁症中医治疗综述[J].内蒙古中医药,2016,35(1):155-156.
- Feng C J, Han X M, Ma C J, et al. Summary of TCM treatment of depression [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2016, 35(1): 155-156.
- [8] 原文娜.逍遥散和逍遥散简化方对雷公藤肝毒性解毒作用的比较研究[D].太原:山西中医药大学,2020.
- Yuan W N. A comparative study on the antidotal effects of Xiaoyao Powder and simplified formula on the

- hepatotoxicity of *Tripterygium Wilfordii* [D]. Taiyuan: Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [9] 张兆洲. 慢性应激对大肠癌肠道微生态的影响及逍遥散的作用机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
Zhang Z Z. Effect of chronic stress on intestinal microecology of colorectal cancer and study on the mechanism of Xiaoyaosan [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [10] 吕志平. "肝郁"大鼠的脂质过氧化反应及逍遥散的保护作用 [J]. 山东中医学院学报, 1995, 19(3): 199-201.
Lv Z P. Lipid peroxidation in rats with liver depression and the protective effect of Xiaoyao Powder [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 1995, 19(3): 199-201.
- [11] 张华敏, 刘思鸿, 高宏杰, 等. 复方中药网络药理学方法研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(10): 1270-1273, 1276.
Zhang H M, Liu S H, Gao H J, et al. Research progress of network pharmacology method of compound traditional Chinese medicine [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2019, 19(10): 1270-1273, 1276.
- [12] 汪乐, 李佳楠, 杨洋, 等. 基于网络药理学整合体内实验探究四物汤单味药组分治疗胆汁淤积性肝损伤的作用与机制 [J]. 中草药, 2024, 55(5): 1553-1566.
Wang L, Li J N, Yang Y, et al. Effect and mechanism of individual components of Siwu Tang in treatment of cholestatic liver injury based on network pharmacology and experimental validation *in vivo* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(5): 1553-1566.
- [13] 余炜, 魏丞, 余辉, 等. 基于网络药理学和分子对接研究"乌药蜜饮"对治疗结直肠癌的作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3486-3490.
Yu W, Wei C, Yu H, et al. Effects of Wuyaomi recipe in prevention of colorectal cancer based on network pharmacology and molecular docking [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(23): 3486-3490.
- [14] 杨浩, 潘晓梅, 杜申道, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨复方风湿宁片治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(5): 1069-1076.
Yang H, Pan X M, Du S D, et al. To explore the mechanism of Compound Fengshining Tablets in the treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking [J]. Drugs Clin, 2023, 38(5): 1069-1076.
- [15] 吴博, 杨帆, 曹福麟, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨肤疾洗剂治疗瘙痒症的分子机制 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(11): 2698-2705.
Wu B, Yang F, Cao F L, et al. Mechanism of Fuji Lotion in treatment of pruritus based on network pharmacology and molecular docking [J]. Drugs Clin, 2023, 38(11): 2698-2705.
- [16] 柳卓, 谭小宁, 翦慧颖, 等. 基于网络药理学和生物信息学探讨并验证槲皮素治疗肝癌的靶点和机制 [J]. 中医基础医学杂志, 2023, 29(11): 1904-1911.
Liu Z, Tan X N, Jian H Y, et al. Research and verification of mechanism of quercetin in the treatment of liver cancer based on network pharmacology and bioinformatics [J]. J Basic Chin Med, 2023, 29(11): 1904-1911.
- [17] 洪靖. TGF- β 和AGE-RAGE通路协同促进氧化应激介导的肝癌巨噬细胞M2极化及解毒方的调控作用 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2023.
Hong J. TGF- β and AGE-RAGE pathways synergistically promote oxidative stress-mediated M2 polarization of liver cancer macrophages and the regulatory effect of Jiedu Recipe [D]. Shanghai: Naval Medical University of Chinese People's Liberation Army, 2023.
- [18] 张文韬, 张晓雪. 抑郁症的中医研究概况 [J]. 中医研究, 2015, 28(3): 72-74.
Zhang W T, Zhang X X. General situation of TCM research on depression [J]. Tradit Chin Med Res, 2015, 28(3): 72-74.
- [19] Voinov B, Richie W D, Bailey R K. Depression and chronic diseases: It is time for a synergistic mental health and primary care approach [J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2013, 15(2): PCC.12r01468.
- [20] 洪菲惠, 陈雨婵, 陈洁欣, 等. 基于网络药理学的逍遥散治疗代谢相关脂肪性肝病作用机制探讨及实验验证 [J]. 药物评价研究, 2022, 42(12): 2417-2429.
Hong F H, Chen Y C, Chen J X, et al. Mechanism of Xiaoyaosan on metabolic associated fatty liver disease based on network pharmacology and experiment verification [J]. Drug Eval Res, 2022, 42(12): 2417-2429.
- [21] 向长江, 胡爱民. 浅谈逍遥散由"散"变"丸"思路治疗良性甲状腺结节 [J]. 湖北中医杂志, 2022, 8(9): 44-47.
Xiang C J, Hu A M. An introduction to the treatment of benign thyroid nodules with the idea of changing "pills" from "loose" to "bulk" by Easy San [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2022, 8(9): 44-47.
- [22] 杨新荣, 窦霞, 李国峰, 等. 柴胡皂苷D对肝病防治作用及机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(12): 3852-3862.

- Yang X R, Dou X, Li G F, et al. Research progress of saikosaponin D on prevention and treatment of liver disease and its mechanism [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(12): 3852-3862.
- [23] Ashour M L, Wink M. Genus *Bupleurum*: A review of its phytochemistry, pharmacology and modes of action [J]. J Pharm Pharmacol, 2011, 63(3): 305-321.
- [24] Wang Y L, Zhang Y. The mechanism of core Chinese medicine combination in treating salivation [J]. Stud Health Technol Inform, 2023, 308: 669-679.
- [25] Nguyen L T H, Nguyen N P K, Tran K N, et al. Network pharmacology and experimental validation to investigate the antidepressant potential of *Atractylodes lancea* (thunb.) DC [J]. Life (Basel), 2022, 12(11): 1925.
- [26] Liu HB, Yang M, Li W, et al. Dispelling dampness, relieving turbidity and dredging collaterals decoction, attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia in rat models [J]. Drug Des Devel Ther. 2023,17:2287-23011
- [27] Landskron G, de la Fuente M, Thuwajit P, et al. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment [J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 149185.
- [28] Troubat R, Barone P, Leman S, et al. Neuroinflammation and depression: A review [J]. Eur J Neurosci, 2021, 53 (1): 151-171.
- [29] Fan N, Luo Y Y, Ou Y F, et al. Altered serum levels of TNF- α , IL-6, and IL-18 in depressive disorder patients [J]. Hum Psychopharmacol, 2017, doi: 10.1002/hup.2588.
- [30] Goldsmith D R, Rapaport M H, Miller B J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression [J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(12): 1696-1709.
- [31] Zamani F, Khalighfard S, Kalhori M R, et al. Expanding CYLD protein in NF- κ B/TNF- α signaling pathway in response to *Lactobacillus acidophilus* in non-metastatic rectal cancer patients [J]. Med Oncol, 2023, 40(10): 302.
- [32] 张晨, 吴志国, 洪武, 等. Bcl-2 基因启动子多态性与重度抑郁症及其临床表型的关联分析 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(4): 422-425, 430.
- Zhang C, Wu Z G, Hong W, et al. Analysis of association between polymorphism of Bcl-2 gene promoter and major depressive disorder and its clinical phenotypes [J]. J Shanghai Jiao Tong Univ Med Sci, 2014, 34(4): 422-425, 430.
- [33] 谢燕华, 康超, 蔡娇, 等. 黄芩苷诱导人肝癌 HepG-2 细胞凋亡及对 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响 [J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(5): 78-82.
- Xie Y H, Kang C, Gou J, et al. Baicalin induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma HepG-2 cells and affects the expression of Bcl-2 and Bax proteins [J]. J Shaanxi Univ Chin Med, 2023, 46(5): 78-82.
- [34] El Shorbagy S, abuTaleb F, Labib HA, et al. Prognostic significance of VEGF and HIF-1 α in hepatocellular carcinoma patients receiving sorafenib versus metformin sorafenib combination [J]. J Gastrointest Cancer. 2021,52 (1):269-279.
- [35] Waugh D J, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(21): 6735-6741.
- [36] Friedmann Angeli J P, Krysko D V, Conrad M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion [J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19(7): 405-414.
- [37] Hassannia B, Vandenabeele P, Vanden Berghe T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. Cancer Cell, 2019, 35(6): 830-849.
- [38] Pinsonneault J K, Sullivan D, Sadee W, et al. Association study of the estrogen receptor gene *ESR1* with postpartum depression: A pilot study [J]. Arch Womens Ment Health, 2013, 16(6): 499-509.
- [39] 成俊芬, 戴彩同, 吴格怡, 等. AGEs-RAGE/NF- κ B 途径对慢性间歇低氧小鼠脏器的影响及大株红景天对其脏器的保护作用 [J]. 广东医学, 2020, 41(20): 2071-2079.
- Cheng J F, Dai C T, Wu G Y, et al. The effects of AGEs-RAGE/NF- κ B pathway and protection of *Rhodiola* on organs of mice with chronic inter-mittent hypoxia [J]. Guangdong Med J, 2020, 41(20): 2071-2079.
- [40] 郑敏. 吡格列酮对胰岛素抵抗大鼠认知功能及脑组织 AGEs-RAGE 信号传导途径的影响[D]. 山东: 山东大学, 2009.
- Zheng M. Effects of pioglitazone on cognitive function and AGEs-RAGE signaling pathway in brain tissue of rats with insulin resistance [D]. Shandong: Shandong University, 2009.
- [41] Khan M I, Rath S, Adhami V M, et al. Hypoxia driven glycation: Mechanisms and therapeutic opportunities [J]. Semin Cancer Biol, 2018, 49: 75-82.
- [42] Waghela B N, Vaidya F U, Ranjan K, et al. AGE-RAGE synergy influences programmed cell death signaling to promote cancer [J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(2):

- 585-598.
- [43] Mishra M, Prasad K. AGE – RAGE stress, stressors, and antistressors in health and disease [J]. *Int J Angiol*, 2018, 27(1): 1-12.
- [44] Shen C Y, Lu C H, Wu C H, et al. The development of Maillard reaction, and advanced glycation end product (AGE)-receptor for AGE (RAGE) signaling inhibitors as novel therapeutic strategies for patients with AGE-related diseases [J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5591.
- [45] Abe R, Yamagishi S I. AGE-RAGE system and carcinogenesis [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(10): 940-945.
- [46] John C M, Bhavana J, Arockiasamy S, et al. Impact of Advanced Glycation End products (AGEs) and its receptor (RAGE) on cancer metabolic signaling pathways and its progression [J]. *Glycoconj J*, 2021, 38(6): 717-734.
- [47] Redza-Dutordoir M, Averill-Bates D A. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2016, 1863(12): 2977-2992.
- [48] 唐丹丹. 基于复杂网络模型的中药干预2型糖尿病的药理作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- Tang D D. Study on pharmacological mechanism of traditional Chinese medicine intervention in type 2 diabetes based on complex network model [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2017.

[责任编辑 齐静雯]