

基于反向分子对接和网络药理学的臭椿酮抗肿瘤作用机制研究

赵松峰, 张晓坚*

郑州大学第一附属医院 药学部, 临床药理研究中心, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 利用反向分子对接技术和网络药理学分析方法, 建立臭椿酮抗肿瘤的“化合物-靶标-通路-疾病”网络, 并探究其潜在的作用机制。**方法** 借助于 PharmMapper 服务器寻找臭椿酮抗肿瘤的潜在靶蛋白, 并通过 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 数据库对获取的靶点进行相关通路分析, 进一步利用 Cytoscape 软件构建臭椿酮的“化合物-靶点-通路-疾病”相互关联网络。**结果** 数据分析结果表明, 臭椿酮对人源靶蛋白的 102 个潜在活性靶点、17 条 KEGG 通路的作用与肿瘤相关。臭椿酮抗肿瘤作用于 MAP2K1、PI3KR1、EGFR、GRB2、MDM2、MET 等靶蛋白, 其中有 18、14 和 11 个靶蛋白基因分别富集在肿瘤通路、蛋白多糖肿瘤通路、前列腺癌通路中, 有 6 个靶蛋白基因分别富集在胶质瘤、黑色素瘤、子宫内膜癌、非小细胞肺癌通路中, 主要通过细胞因子和细胞因子受体相互作用、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路等起到抗肿瘤的作用。**结论** 臭椿酮有望作为治疗前列腺癌、非小细胞肺癌、胶质瘤、黑色素瘤等多种肿瘤的一个新的潜在药物, 该研究为臭椿酮治疗肿瘤的靶标研究、药理活性与临床应用研究提供了理论支撑。

关键词: 反向分子对接; 网络药理学; 臭椿酮; 抗肿瘤; 作用机制

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)17-4085-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.17.018

Anticancer mechanism of ailanthone via reverse molecular docking and network pharmacological technology

ZHAO Song-feng, ZHANG Xiao-jian

Clinical Pharmacology Research Center, Department of Pharmacy of The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: **Objective** A “Compound-Target-Pathway-Disease” network of the anticancer effect of ailanthone was built through reverse molecular docking and network pharmacological technology to explore the underlying mechanism. **Methods** Ailanthone was submitted to PharmMapper and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) bioinformatics software to predict the target proteins and related pathways respectively. The network of “Compound-Target-Pathway-Disease” was constructed and analyzed by using Cytoscape software. **Results** Data analysis showed that there were 102 potential targets of ailanthone for human target proteins, and 17 pathways are associated with tumors. Ailanthone played an anticancer role by acting MAP2K1, PI3KR1, EGFR, GRB2, MDM2, MET and other target genes, respectively. Among them, 18, 14, and 11 target genes were respectively enriched in pathways in cancer, proteoglycans cancer and prostate cancer pathway, and six target protein genes were enriched separately in the glioma, melanoma, endometrial cancer and non-small cell lung cancer pathways through regulating signaling pathways such as Cytokine-cytokine receptor interaction, PI3K-Akt signaling pathway, and PPAR signaling pathway. **Conclusion** Research suggests that ailanthone can be considered as a promising new potential drug for the treatment of some cancers such as prostate cancer, non-small cell lung cancer, glioma and melanoma, which also provides theoretical support for the research on the target of ailanthone in the treatment of cancer, pharmacological activity and clinical application.

Key words: reverse molecular docking; network pharmacology; ailanthone; anticancer; mechanism

收稿日期: 2018-01-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81703331); 河南省科技厅科技攻关项目 (172102310430); 郑州大学第一附属医院博士团队基金项目 (ZDYBSTDJJ-2015)

作者简介: 赵松峰 (1981—), 男, 博士, 研究方向为药理学。E-mail: zhaosongfeng0821@126.com

*通信作者 张晓坚, 男, 主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: (0371)66969642 E-mail: Zhxj0524@sina.com

传统中药樗白皮, 又名臭椿皮、苦椿皮、椿白皮、樗树皮, 为苦木科臭椿属植物臭椿 *Ailanthus altissima* (Miller) Swingle 的干燥茎皮或根皮, 具有治久痢、久泻、肠风便血、杀蛔虫的功效^[1]。臭椿酮 (ailanthone) 是从樗白皮中提取分离得到的主要有效成分之一^[2-3]。现代药理实验表明, 臭椿酮具有抗结核病^[4]、抗病毒^[5]、抗肿瘤^[6]等活性。越来越多的研究已经显示臭椿酮在抗肿瘤中发挥重要的作用, 臭椿酮不仅可以作为治疗前列腺癌的 1 个新的潜在的药物^[7-8], 还能够显著抑制非小细胞肺癌的迁移及侵袭转移, 具有治疗非小细胞肺癌的潜在活性^[9], 同时还具有治疗肝癌的作用^[10], 并抑制 SGC0900077901 细胞的增殖, 诱导 G₂/M 期细胞周期阻滞和细胞凋亡, 改变蛋白质和信使 RNA 表达水平^[11]。以上研究只是基于动物及体外细胞实验得出的结论, 臭椿酮是否可以用于对人类肿瘤的治疗及其作用机制研究, 仍需要进一步研究探索。因此, 本研究以人类常见疾病靶标为研究对象, 基于反向分子对接技术研究臭椿酮抗肿瘤的作用机制。

反向分子技术是一种通过与蛋白质数据库自动对接来寻找小分子化合物的潜在蛋白质靶标的计算机辅助药物设计技术^[12], 与蛋白组学及其生物信息学的相互结合, 正逐渐成为当今中药现代化研究的新方法, 不仅可以阐明小分子化合物的多靶点特性, 还可以预测其产生副作用的蛋白靶标^[13]。反向分子对接方法主要通过 PharmMapper 服务器来实现, 采用药效团匹配方法, 以活性小分子为探针, 通过对 Targetbank、Drugbank、Binding DB 和 PDPTD 数据库搜寻潜在药物靶标, 进而预测化合物生物活性的“反向药效团”匹配方法^[14]。目前, 反向分子对接技术与网络药理学联合应用针对单味中药及复方的药理作用机制的研究越来越多^[15-17], 因此, 为了更进一步研究臭椿酮的抗肿瘤作用机制, 以臭椿酮为研究对象, 采用 PharmMapper Server 以人类蛋白靶标为研究对象进行反向分子对接和网络药理学研究, 以期探究臭椿酮在人体抗肿瘤的作用靶标及其作用机制。

1 材料和方法

在 Pubchem 网站 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), 搜索关键词“ailanthone”, 打开相应的条目, 下载臭椿酮的 3D 化合物结构, 保存为“sdf”格式, 采用 ChemBioOffice 2013 软件对 3D 化合物结构进行 MM2 能量最小化, 保存成 mol2 格式, 并导入 PharmMapper 服务器进行潜在靶点的预测分

析, 根据文献进行参数设置, 具体为 Generate Conformers: yes; Maximum Generated Conformations: 300; Select Target Set: Human Protein Target Only; Number of Reserved Matched Targets: 100。选取 Z 值 > 0.8 的靶蛋白基因^[18], 构建蛋白互作网络, 利用京都基因与基因组百科全书 (the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG, <http://www.genome.jp/kegg/>) 通路数据库进行通路注释和分析, 利用数据库进行“化合物-靶点-通路-疾病”分析归类。

2 结果

2.1 臭椿酮的靶点预测

利用 PharmMapper 服务器将臭椿酮反向对接 2 241 个人源蛋白靶标 (human protein targets), 对臭椿酮进行了靶点预测, 得到了打分排名前 300 的靶标蛋白, 进一步挑选出 Z 值 > 0.8 的 102 个靶蛋白进行下一步的分析, 见表 1。

2.2 相关 KEGG 通路获取及分析

本实验将获取的 102 个靶点蛋白信息导入 KOBAS 3.0 数据库, 即可得到靶点的 KEGG 相关通路信息。KEGG 包含的通路数据库储存了基因功能的相关信息, 通过图形来表示细胞内的生物学过程。由富集分析结果可知, 总共得到了 17 条与肿瘤相关的 KEGG 通路, 臭椿酮对肿瘤通路的富集因子及其富集 P 值具有显著差异 ($P < 0.05$), 见表 2 和图 1。

臭椿酮相关的靶基因, 有 18 个靶蛋白基因富集在肿瘤通路 (pathways in cancer), 有 14 个靶蛋白基因富集在蛋白多聚糖肿瘤通路 (proteoglycans in cancer) 中, 有 11 个靶蛋白基因富集在前列腺癌通路 (prostate cancer) 中, 另外, 分别有 6 个靶蛋白基因富集在胶质瘤 (glioma)、黑色素瘤 (melanoma)、子宫内膜癌 (endometrial cancer)、非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer) 通路中。与臭椿酮作用的靶蛋白基因在肿瘤通路、前列腺癌通路和非小细胞肺癌通路中的 KEGG 富集, 分别见图 2-A~C。

2.3 共表达网络的构建

根据化合物臭椿酮相关 KEGG 肿瘤通路富集的基因, 把相关的肿瘤靶蛋白基因进行共表达分析, 发现各相关基因间具有紧密的联系, 结果见图 3。

2.4 臭椿酮的“化合物-靶点-通路-疾病”网络的构建

以化合物臭椿酮、预测出的与肿瘤相关作用靶点、作用通路以及通路注解和对应疾病等方面为节

表 1 臭椿酮反向分子对接结果

Table 1 Result of ailanthone reverse molecular docking

Pharma Model	Z 值	Gene ID	Pharma Model	Z 值	Gene ID	Pharma Model	Z 值	Gene ID
3ey4	2.435 77	HSD11B1	1uym	1.323 12	HSP90AB1	1yvj	1.044 24	JAK3
lygc	2.093 27	F7	2aa6	1.303 78	NR3C2	2brm	1.035 40	CHEK1
2cji	1.945 46	F10	1fls	1.295 18	MMP13	1tou	1.034 44	FABP4
1qyw	1.846 52	HSD17B1	1o6u	1.288 32	SEC14L2	1tt6	1.031 07	TTR
1m48	1.835 33	IL2	1gcz	1.262 86	MIF	2i6b	1.026 02	ADK
li7g	1.806 47	PPARA	1y2c	1.262 13	PDE4D	1nhz	1.012 09	NR3C1
2rfn	1.797 30	MET	1vjy	1.226 48	TGFB1	1pq2	1.010 95	CYP2C8
2oqv	1.749 30	DPP4	3bgq	1.226 06	PIM1	2f57	0.998 61	PAK7
1slp	1.746 76	AKR1C3	1t48	1.224 85	PTPN1	1u3w	0.997 53	ADH1C
lgii	1.729 61	CDK2	1t4e	1.217 96	MDM2	1dia	0.971 43	MTHFD1
1p62	1.653 29	DCK	2vd1	1.210 62	PTGD2	1xbc	0.965 21	SYK
1osh	1.642 23	NR1H4	1zpb	1.202 85	F11	1hov	0.964 86	MMP2
2fxr	1.619 52	TPSB2	1r9o	1.190 15	CYP2C9	1w6k	0.953 96	LSS
1svh	1.610 19	PRKACA	1s8c	1.183 20	HMOX1	2ouz	0.945 46	ESR1
1dxo	1.606 01	NQO1	2iku	1.161 27	REN	1s9p	0.945 42	ESRRG
1xvp	1.593 85	NR1I3	1j99	1.156 80	SULT2A1	3f0r	0.938 67	HDAC8
1s9j	1.516 02	MAP2K1	1he3	1.153 07	BLVRB	1hrk	0.919 88	FECH
1jk7	1.512 31	PPP1CC	1n69	1.143 04	PSAP	1x0n	0.913 80	GRB2
2zm3	1.510 21	IGF1R	1nav	1.141 23	THRA	1qpd	0.913 13	LCK
1q22	1.504 07	SULT2B1	1n83	1.129 33	RORA	1ydt	0.912 94	PRKACA
1d3h	1.503 47	DHODH	1w84	1.126 23	MAPK14	1sd2	0.902 67	MTAP
1egc	1.475 43	ACADM	2acl	1.120 51	RXRA	2oo8	0.901 32	TEK
1g3m	1.459 24	SULT1E1	1hs6	1.116 55	LTA4H	1kqu	0.896 35	PLA2G2A
2gqg	1.441 75	ABL1	1ms6	1.113 33	CTSS	2ito	0.894 95	EGFR
1irj	1.397 04	S100A9	2ohq	1.107 94	BACE1	1uwh	0.887 57	BRAF1
1wok	1.376 26	PARP1	1lv2	1.087 13	HNF4G	1zvx	0.884 51	MMP8
1h6g	1.361 51	CTNNA1	1ctr	1.071 70	CALM	1t46	0.881 59	KIT
1pic	1.360 58	PIK3R1	1xlz	1.071 67	PDE4B	1dic	0.877 86	CFD
1uhl	1.355 98	NR1H3	3bbt	1.071 35	ERBB4	1o1v	0.866 72	FABP6
1fkg	1.343 96	FKBP1A	1t31	1.070 93	CMA1	1bsx	0.860 73	THRB
1sz7	1.341 87	TRAPPC3	2oaz	1.070 31	PDPK1	1h1s	0.854 26	CCNA2
1fcz	1.337 77	RARG	2pe0	1.063 58	AR	1m6d	0.829 86	CTSF
1s19	1.332 65	VDR	2pip	1.061 65	ANDR	1v4s	0.813 58	GCK
2gpq	1.330 89	EIF4E	1imx	1.052 98	IGF1	1fm6	0.801 94	PPARG

点 (node), 在 Excel 表格中建立彼此对应关系, 之后导入到 Cytoscape 3.5.1 软件, 用 Network Analyzer 插件构建并分析建立网络药理图的基础上, 通过网络分析, 探究臭椿酮的作用机制, 所得到的结果见图 4。关键靶蛋白基因 MAP2K1 和 PI3R1 在网络中占据较大比重, 采用分子对接软件 Autodock 研究

了臭椿酮对 MAP2K1 和 PI3R1 的分子对接作用, 见图 5。

3 讨论

反向分子对接作为一种针对小分子化合物的靶标预测的计算机辅助药物设计技术, 被越来越多的学者应用于中药复方中的成分及天然药物的研究^[19-20]。

表 2 臭椿酮与肿瘤相关 KEGG 通路富集的基因

Table 2 Ailanthone and tumor-associated KEGG pathway enrichment genes

通路名称	Gene ID
肿瘤通路 (pathways in cancer)	MET、CDK2、MAP2K1、IGF1R、ABL1、CTNNA1、PIK3R1、HSP90AB1、TGFB1、MDM2、RXRA、AR、IGF1、MMP2、GRB2、EGFR、KIT、PPARG
多聚糖肿瘤通路 (proteoglycans in cancer)	MET、MAP2K1、PPP1CC、IGF1R、PIK3R1、MDM2、MAPK14、ERBB4、PDPK1、IGF1、MMP2、ESR1、GRB2、EGFR
前列腺癌通路 (prostate cancer)	CDK2、MAP2K1、IGF1R、PIK3R1、HSP90AB1、MDM2、PDPK1、AR、IGF1、GRB2、EGFR
胶质瘤通路 (glioma)	IGF1R、PIK3R1、MDM2、IGF1、GRB2、EGFR
黑色素瘤通路 (melanoma)	MAP2K1、IGF1R、PIK3R1、MDM2、IGF1、EGFR
子宫内膜癌通路 (endometrial cancer)	MAP2K1、CTNNA1、PIK3R1、PDPK1、GRB2、EGFR
非小细胞肺癌通路 (non-small cell lung cancer)	MAP2K1、PIK3R1、RXRA、PDPK1、GRB2、EGFR
中心碳代谢肿瘤通路 (central carbon metabolism in cancer)	MET、MAP2K1、PIK3R1、EGFR、KIT、GCK、
微小 RNA 肿瘤通路 (micro RNAs in cancer)	MET、MAP2K1、ABL1、PIM1、MDM2、HMOX1、GRB2、EGFR、AR
膀胱癌通路 (bladder cancer)	MAP2K1、MDM2、MMP2、EGFR
胆碱代谢肿瘤通路 (choline metabolism in cancer)	MAP2K1、PIK3R1、PDPK1、GRB2、EGFR
转录失调肿瘤通路 (transcriptional misregulation in cancer)	MET、IGF1R、MDM2、RXRA、IGF1、PPARG
胰腺癌 (pancreatic cancer)	MAP2K1、PIK3R1、TGFB1、EGFR
肾细胞癌通路 (renal cell carcinoma)	MET、MAP2K1、PIK3R1、GRB2
甲状腺癌 (thyroid cancer)	MAP2K1、RXRA、PPARG
结直肠癌 (colorectal cancer)	MAP2K1、PIK3R1、TGFB1
小细胞肺癌通路 (small cell lung cancer)	CDK2、PIK3R1、RXRA

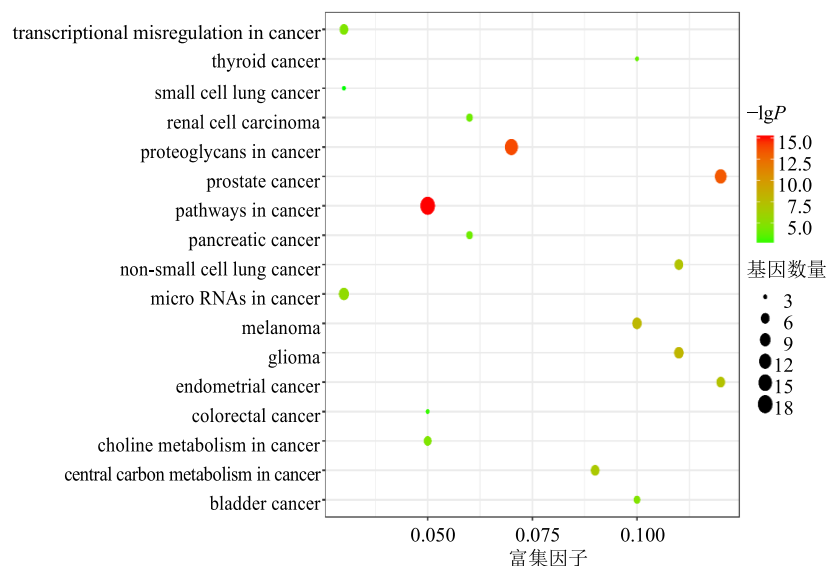


图 1 臭椿酮与肿瘤相关 KEGG 通路富集图

Fig. 1 Ailanthone and tumor-associated KEGG pathway enrichment map

3.1 臭椿酮相关蛋白靶标的研究

从富集靶标蛋白基因来看, 臭椿酮主要作用于 MAP2K1、PI3KR1、EGFR、GRB2、MDM2、MET 等蛋白基因, 同时这些靶蛋白基因参与了多种肿瘤通路, 通过靶蛋白基因共表达网络可以看出, 相关

靶蛋白基因具有一定相关性, 说明臭椿酮具有作用于多个靶点治疗多种肿瘤的潜在活性。

丝裂原活化蛋白激酶激酶 1 (mitogen-activated protein kinase kinase 1, MAP2K1), 也称 MEK1 或 MAPKK1, 是 Ras-Raf-MEK-ERK 通路中重要的信号

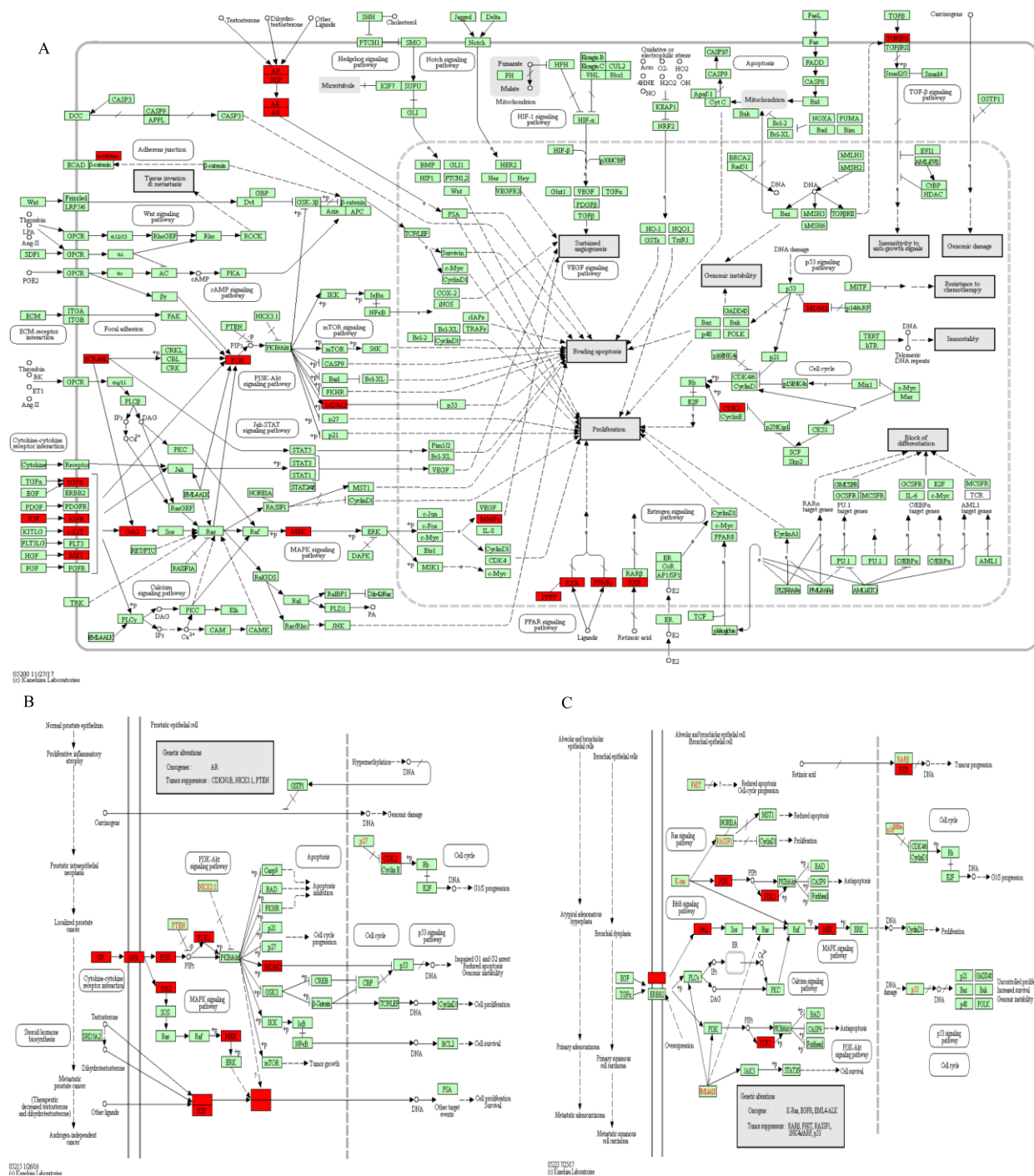


图 2 与臭椿酮作用的靶蛋白基因在肿瘤通路 (A)、前列腺癌通路 (B) 和非小细胞肺癌通路 (C) KEGG 富集通路
Fig. 2 KEGG enrichment pathway of target protein genes interacting with aianthone in cancer (A), prostate cancer (B), and non-small cell lung cancer (C)

分子, 在肿瘤的发生中, 由于 MAP2K1 等基因的突变, 导致该通路持续活化, 这被认为是引起肿瘤无限增殖特性的重要原因之一。目前发现 MAP2K1 在许多肿瘤中有过度表达。因此, 在 ERK 信号通路研究中, 常以 MAP2K1 作为肿瘤治疗的靶标, 开

发新型抗肿瘤药物。臭椿酮对 MAP2K1 (MEK1) 的作用目前尚未见报道, 通过分子对接研究, 发现臭椿酮通过氢键结合在 MAP2K1 蛋白的 A 链的 Met219、Asp190。PIK3R1 基因在肾细胞癌中可能发挥抑癌基因的作用, 该基因表达下调可能与肾细胞

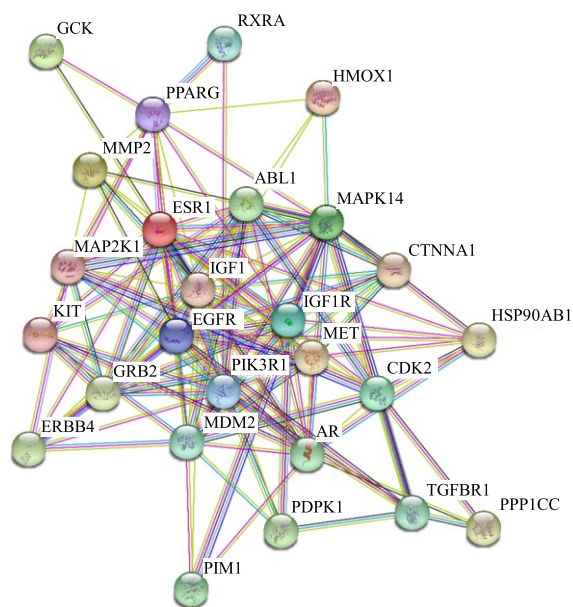


图 3 臭椿酮相关靶蛋白基因共表达网络

Fig. 3 Co-expression network of aianthone-related target protein genes

癌的进展和转移相关。PIK3R1 基因低表达通过激活 PI3K/AKT/CTNNA1 信号通路促进肾癌细胞的自我更新和肿瘤形成。臭椿酮对 PI3R1 靶蛋白的相互作用目前尚未见报道,通过分子对接研究,发现臭椿酮通过氢键结合在 PI3R1 靶蛋白的 A 链的 Arg770、Glu798、Asn853、Val851、Ser854。

通过反向对接预测得到的臭椿酮作用靶蛋白,在肿瘤发生发展中起到重要作用,如 EGFR 与肿瘤细胞的增殖、血管生成、肿瘤侵袭、转移及细胞凋亡的抑制有关^[21],MDM2 基因异常与多种肿瘤易感性、分期、疗效和预后相关^[22],IGF-1 及 IGF-1R 促进细胞增殖并抑制凋亡,在肿瘤发生发展中的作用是当前研究的热点^[23],3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 是 AGC 蛋白激酶家族的主要调节器,是肿瘤磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (AKT) 信号通路上的一个重要蛋白质^[24]。前期文献报道了 aianthone 处理抑制了 Huh7 细胞周期蛋白的表达,减少了 CDK2 的表达^[10],证实了臭椿酮有

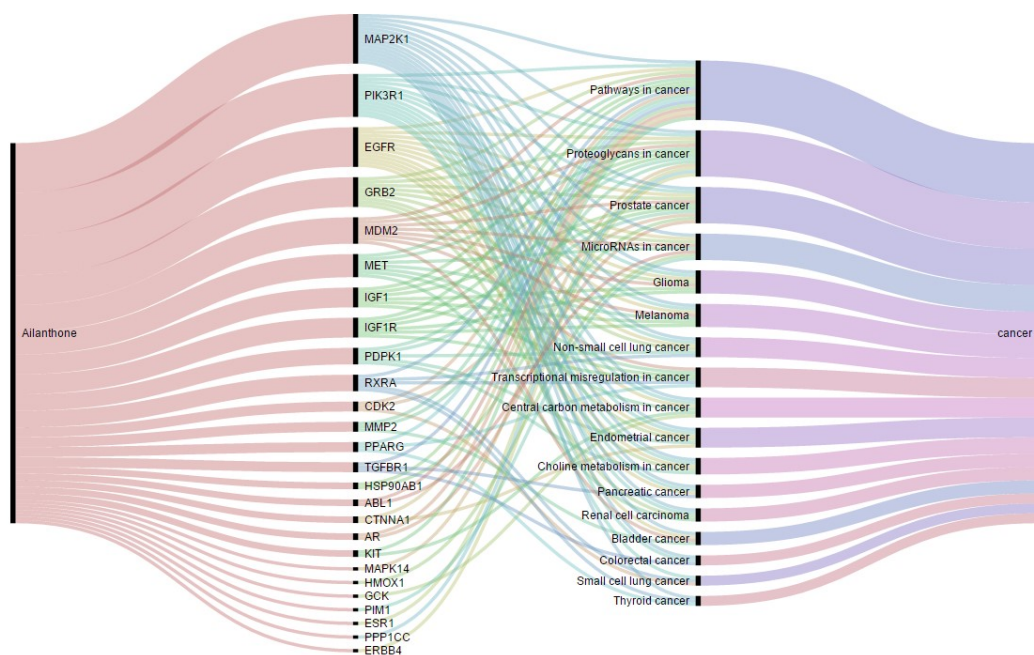


图 4 臭椿酮的化合物-基因-通路-疾病相关网络

Fig. 4 Compound-target-pathway-disease related network map of aianthone

可能作用于 CDK2。在反向分子对接预测靶点中,臭椿酮作用与 AR 靶蛋白,同时通过抑制 PI3K/AKT 信号通路诱导细胞的凋亡,进而达到治疗肿瘤的目的。何云东^[25]研究发现臭椿酮可以同时降低癌细胞中雄激素受体 (AR) 蛋白表达以及下调其下游基因的表达,并从体内水平证明了臭椿酮能够抑制去势

抵抗性前列腺癌细胞的生长和转移。

3.2 臭椿酮相关肿瘤通路的研究

从化合物臭椿酮相关基因的 KEGG 富集图中可以看到臭椿酮对肿瘤通路的富集因子及其富集 *P* 值具有极显著差异,在肿瘤通路中主要通过细胞因子和细胞因子受体相互作用、磷脂酰肌醇 3-激酶-

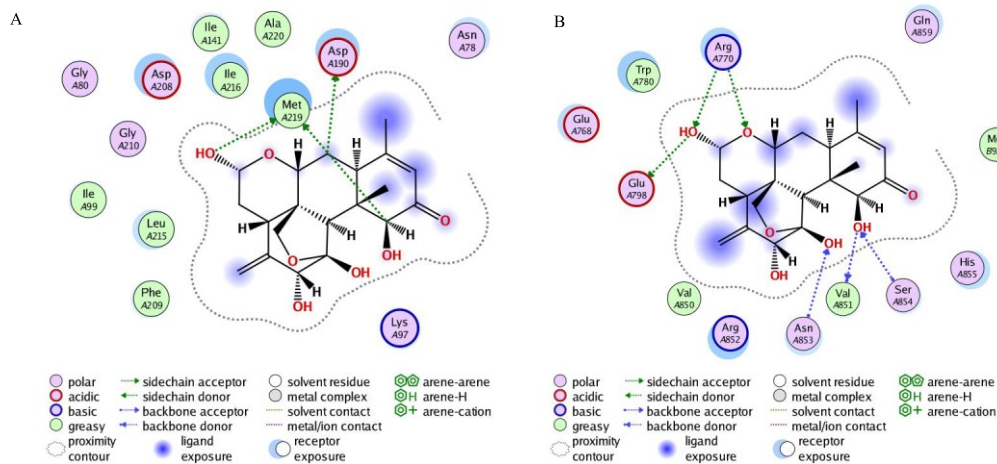


图 5 臭椿酮与 MAP2K1 (A) 和 PI3R1 (B) 的分子对接作用

Fig. 5 Molecular docking of ailanthon with MAP2K1 (A) and PI3R1 (B)

蛋白激酶 B 信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路等信号通路导致肿瘤细胞的凋亡和抑制肿瘤细胞的增殖。

通过综合基因富集数量、*P* 值和富集因子 (rich factor) 信息分析可知, 臭椿酮在前列腺癌通路 KEGG 富集中的 *P* 值和富集因子值较高, 表明臭椿酮抗前列腺癌的作用最强, 相比较对其他肿瘤作用, 具有一定的专一性。而臭椿酮对前列腺癌治疗作用, 已经有学者的相关研究所证实^[7-8]。前列腺癌通路富集的臭椿酮作用靶点基因有 IGF1、IGF1R、EGFR、PIK3R1、PDPK1、MDM2、CDK2、MAP2K1、HSP90AB1、AR 等, 推测臭椿酮在人体内通过 EGFR/PI3K/Akt、IGF1R/PDK1 等通路, 或者作用于 AR、CDK2 等靶蛋白达到治疗前列腺癌的作用。

臭椿酮通过作用于靶蛋白基因在非小细胞肺癌通路中的富集, 有可能通过 PI3K/PDK1/PKB 通路达到治疗非细胞肺癌的作用, 与文献报道^[9]的臭椿酮能够显著抑制非小细胞肺癌的迁移及侵袭转移水平, 具有治疗非小细胞肺癌的潜在活性一致。

综上所述, 利用反向分子对接的方法对臭椿酮抗肿瘤的潜在的人源靶蛋白进行了虚拟筛选研究, 并进一步研究了潜在靶蛋白的蛋白互作网络, 及其 KEGG 通路研究, 结果表明臭椿酮可以作为治疗多种肿瘤的一个新的潜在药物。本研究为臭椿酮治疗肿瘤的靶标研究、药理活性与临床应用研究提供了理论支撑, 臭椿酮是否可以成为治疗肿瘤的药物, 仍需要进一步探索研究。

参考文献

- [1] 莫小宇, 麦景标. 椿皮三氯甲烷部位化学成分研究 (I) [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 103-105.
- [2] Naora H, Furuno T, Ishibashi M, *et al.* On the structure of ailanthon, a bitter principle from *Ailanthus altissima* [J]. *Chem Lett*, 1982, 11(5): 661-662.
- [3] Feo V D, Martino L D, Emilia Quaranta A, *et al.* Isolation of phytotoxic compounds from tree-of-heaven (*Ailanthus altissima* Swingle) [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(5): 1177-1180.
- [4] Rahman S, Fukamiya N, Okano M, *et al.* Anti-tuberculosis activity of quassinoids [J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45(9): 1527-1529.
- [5] Kubota K, Fukamiya N, Tokuda H, *et al.* Quassinoids as inhibitors of Epstein-Barr virus early antigen activation [J]. *Cancer Lett*, 1997, 113(1/2): 165-168.
- [6] Kato T, Suzumura Y, Fukushima M, *et al.* Antitumor activity of novel ailanthon derivatives *in vitro* and *in vivo* [J]. *Anticancer Res*, 1988, 8(4): 573-579.
- [7] Peng S H, Yi Z F, Liu M Y, *et al.* Ailanthone: A new potential drug for castration-resistant prostate cancer [J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(5): 207-208.
- [8] He Y, Peng S, Wang J, *et al.* Ailanthone targets p23 to overcome MDV3100 resistance in castration-resistant prostate cancer [J]. *Nat Commun*, 2016, doi: 10.1038/ncomms13122.
- [9] Yao C. Ailanthone inhibits non-small cell lung cancer cell growth through repressing DNA replication via downregulating RPA1 [J]. *British J Cancer*, 2017, 117(11): 1621-1630.
- [10] Zhuo Z, Hu J, Yang X, *et al.* Ailanthone inhibits Huh7

- cancer cell growth via cell cycle arrest and apoptosis *in vitro* and *in vivo* [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep16185.
- [11] Chen Y, Zhu L, Yang X, *et al.* Ailanthone induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis of SGC-7901 human gastric cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6821-6827.
- [12] Chen Y Z, Zhi D G. Ligand-protein inverse docking and its potential use in the computer search of protein targets of a small molecule [J]. *Proteins-structure Funct Bioinform*, 2001, 43(2): 217-226.
- [13] 范胜军, 李学军. 反向分子对接-药物靶点发现和新途径 [J]. *生理科学进展*, 2012, 43(5): 367-370.
- [14] Liu X, Ouyang S, Yu B, *et al.* PharmMapper server: A web server for potential drug target identification using pharmacophore mapping approach [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, doi: 10.1093/nar/gkq300.
- [15] 张 潇, 高 耀, 向 欢, 等. 基于网络药理学的交泰丸治疗抑郁症作用机制研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1584-1590.
- [16] 李 静, 高 丽, 高 耀, 等. 基于网络药理学的款冬花止咳化痰活性成分靶点探究 [J]. *中草药*, 2018, 49(1): 179-187.
- [17] 韩彦琪, 孟凡翠, 许 浚, 等. 基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(3): 526-532.
- [18] Liu Q, Zhang A, Wang L, *et al.* High-throughput chinmedomics-based prediction of effective components and targets from herbal medicine AS1350 [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep38437.
- [19] Chen F, Wang Z, Wang C, *et al.* Application of reverse docking for target prediction of marine compounds with anti-tumor activity [J]. *J Mol Graph Model*, 2017, doi: 10.1016/j.jmgm.2017.09.015.
- [20] Park K, Cho A E. Using reverse docking to identify potential targets for ginsenosides [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(4): 534-539.
- [21] Zhu H Y, Hu C H. Advance in development of the drugs targeting EGFR for cancer therapy [J]. *Metal Powder Rep* 2015, 49(2): 10-12.
- [22] 李玉梅, 吴 穷, 秦叔逵. MDM2 在恶性肿瘤中的研究进展 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2012, 17(3): 277-281.
- [23] 刘 力, 梁伟国. IGF-1 及其受体在肿瘤中的研究进展 [J]. *中国伤残医学*, 2015, 23(8): 200-202.
- [24] 刘田田, 毕经旺. 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 在肿瘤发生发展及治疗中的作用 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(4): 285-288.
- [25] 何云东. 天然小分子化合物臭椿酮 (Ailanthone) 抑制去势抵抗性前列腺癌生长和转移的功能与机理研究 [D]. 上海: 华东师范大学, 2014.