

基于网络药理学和分子对接研究白花蛇舌草和半枝莲药对治疗宫颈癌的作用机制

吴朗杰, 赵春燕, 战丽彬*

南京中医药大学中医学院·中西医结合学院, 江苏 南京 210023

摘要:目的 通过网络药理学与分子对接方法探究白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* 和半枝莲 *Scutellaria barbata* 药对治疗宫颈癌的潜在活性成分及作用机制。方法 通过中药系统药理学数据库分析平台 (TCMSP) 和 STITCH 数据库搜集白花蛇舌草和半枝莲药对的活性成分和靶点, 在 DisGeNET 网站下载宫颈癌疾病靶点; 以 String 平台数据为基础, 利用 Cytoscape 软件构建白花蛇舌草和半枝莲药对与宫颈癌共同靶点的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction network, PPI) 网络; 利用 CytoHubba 筛选信号通路关键基因 (hub 基因), 构建靶点的拓扑网络图; 绘制“活性成分-靶点-通路”网络图; 采用 Schrodinger 软件对活性成分与靶点进行分子对接。结果 “活性成分-靶点-通路”网络显示, 白花蛇舌草和半枝莲药对有 25 个主要活性成分, 38 个主要靶点, 与 18 个信号通路有关。分子对接结果显示, 白花蛇舌草和半枝莲药对 25 个活性成分与 38 个靶点部分或全部对接成功。结论 白花蛇舌草和半枝莲药对通过多成分、多靶点、多通路参与宫颈癌细胞凋亡。

关键词: 宫颈癌; 白花蛇舌草; 半枝莲; 网络药理学; 分子对接

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)04-1049-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.018

Mechanism of *Hedyotis diffusa* and *Scutellaria barbata* in treatment of cervical cancer based on network pharmacology and molecular docking

WU Lang-jie, ZHAO Chun-yan, ZHAN Li-bin

School of Chinese Medicine & School of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective To study the active ingredients and mechanism of *Hedyotis diffusa* and *Scutellaria barbata* in the treatment of cervical cancer based on network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active compounds and predicted targets of *H. diffusa* and *S. barbata* were collected from TCMSP and STITCH database. Cervical cancer disease targets were downloaded on the DisGeNET website. Cytoscape software was used to construct protein-protein interaction (PPI) network of common target for drugs and cervical cancer based on the data of String platform. CytoHubba was used to analyze the hub genes and construct a network diagram of the target. The network of “active compounds-target-pathways” was established and Schrodinger software was used for verification of active compounds via molecular docking with targets. **Results** “Active compounds-target-pathways” network showed that there were 25 major active compounds, 38 major target related with 18 signaling pathways. Molecular docking results showed that 25 active compounds were successfully docked with some or all of the 38 target. **Conclusion** *H. diffusa* and *S. barbata* may promote the apoptosis of cervical cancer cells through multi-compound, multi-target, and multi-pathway.

Key words: cervical cancer; *Hedyotis diffusa* Willd.; *Scutellaria barbata* D. Don; network pharmacology; molecular docking

宫颈癌主要由感染人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 引起^[1-2]。2019 年国家癌症中心发布的有关中国恶性肿瘤流行情况分析显示,

宫颈癌占中国女性恶性肿瘤发病的 6.24%^[3]。中药活性成分在抗肿瘤方面具有多途径、多靶点、不良反应小等优势^[4]。白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd.

收稿日期: 2020-08-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81730111); 江苏省双创团队资助项目 (20182036)

作者简介: 吴朗杰 (1983—), 女, 博士研究生, 主要从事中医药治疗肿瘤的研究。E-mail: jielang2004@126.com

*通信作者: 战丽彬, 教授, 博士生导师, 主要从事中西医结合防治老年病的基础与临床研究。E-mail: zlbj@njucm.edu.cn

与半枝莲 *Scutellaria barbata* D. Don 药对在宫颈癌的中医治疗中体现出一定的疗效^[5-9]。该药对含有黄酮类、萜类、多糖类等化学成分,具有抗肿瘤活性^[10-12]。本研究通过搜集白花蛇舌草和半枝莲药对的潜在活性成分,探究其作用于宫颈癌的靶点及作用机制,为白花蛇舌草和半枝莲药对治疗宫颈癌的体内外研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据库与软件

DisGNET (<https://www.disgenet.org/>), 中药系统药理分析平台 (TCMSP, <http://tcmsp.com/>), STITCH 网站 (<http://stitch.embl.de/cgi/input.pl>), Uniprot 网站 (<https://www.uniprot.org>), String 网站 (<https://string-db.org/>), PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>), PubChem 数据库 (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), DAVID 网站 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>), Cytoscape 3.7.2 软件, Schrodinger 2018 软件, BioinfoGP (<https://bioinfo.cnb.csic.es>)。

1.2 白花蛇舌草和半枝莲药对的活性成分和靶点筛选

以类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 、口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 为筛选条件,在 TCMSP 平台搜集白花蛇舌草和半枝莲的活性成分,记录活性成分的 PubChem ID、靶点名称,通过挖掘文献补充由于 OB 和 DL 过小被遗漏的活性成分。以 PubChem ID 寻找 SMILE 表达式,在 STITCH 网站中寻找相关靶点,Uniprot 网站确定各靶点的 Uniprot ID。

1.3 宫颈癌疾病靶点筛选

DisGeNET 网站中以“宫颈癌”为疾病名称,检索得到宫颈癌疾病靶点,去除不具有 Uniprot ID 的靶点,去除具有相同 Uniprot ID 的不同靶点,保留唯一 Uniprot ID 的靶点。利用 BioinfoGP 中

VENNY2.1 工具,将白花蛇舌草和半枝莲药对主要活性成分的预测靶点与宫颈癌相关靶点进行交集分析并绘制韦恩图,提取白花蛇舌草与宫颈癌、半枝莲与宫颈癌的交集靶点。

1.4 宫颈癌与白花蛇舌草和半枝莲药对共同靶点的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction network, PPI) 关系

将白花蛇舌草与宫颈癌、半枝莲与宫颈癌的交集靶点导入 STRING 平台,绘制 PPI 网络图。将筛选得到的互作靶点输入 DAVID 网站,进行基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析和京都基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集。

1.5 互作靶点拓扑关系图与信号通路关键基因 (Hub 基因) 分析

利用 Cytoscape 软件进行拓扑分析并绘制网络图,利用 CytoHubba 插件计算度值 ≥ 25 的 Hub 基因。

1.6 “活性成分-靶点-通路”网络的构建

利用 Cytoscape 软件绘制“活性成分-靶点-通路”网络图。

1.7 活性成分与靶点的分子对接验证

选择“活性成分-靶点-通路”网络图中的主要活性成分与靶点进行分子对接。在 PDB 数据库寻找靶点的 PDB 文件,在 PubChem 数据库寻找活性成分的 SDF 文件,利用 Schrodinger 2018 软件进行分子对接。

2 结果

2.1 白花蛇舌草和半枝莲药对的活性成分和靶点筛选

如表 1 所示,白花蛇舌草包含 37 个活性成分,经过筛选得到 8 个主要活性成分和 88 个相关靶点;如表 2 所示,半枝莲包含 94 个活性成分,经过筛选得到 29 个主要活性成分和 170 个相关靶点。

表 1 白花蛇舌草的活性成分信息

Table 1 Active ingredient of *Hedyotis diffusa*

MOL ID	化合物名称	PubChem 编号	靶点数量
MOL000358	β -sitosterol	222284	35
MOL001670	2-methoxy-3-methyl-9,10-anthraquinone	10514946	26
MOL000449	stigmaterol	5280794	26
MOL000098	quercetin	5280343	13
MOL000511	ursolic acid	64945	10
MOL001663	3-epioleanolic acid	11869658	3
MOL001659	poriferasterol	5281330	2
MOL000771	<i>p</i> -coumaric acid	637542	1

2.4 交互靶点通路与功能分析

将 53 个靶点输入 DAVID 网站, 进行 GO 功能富集分析, 交互靶点与 258 个生物过程相关, 与 25 个细胞组分相关, 与 53 个分子功能相关。以基因数 ≥ 10 的 GO 条目进行条形图绘制, 如图 3 所示, 生物过程主要富集在对药物的反应、缺氧反应、凋亡过程的正负调控、炎症反应、基因表达的正调控、细胞增殖正负调控、凋亡过程、信号转导、RNA 聚合酶 II 启动子转录的正负调控等; 细胞组分主要富

集在线粒体、核、胞浆、细胞表面、细胞质、核质、内质网膜、膜、细胞外间隙、胞外区、质膜、酶结合等; 分子功能主要富集在相同蛋白结合、蛋白质结合、转录因子结合、序列特异性 DNA 结合、蛋白质同源二聚活性、ATP 结合、转录因子活性、序列特异性 DNA 结合、DNA 结合等。

KEGG 富集分析涉及 85 条信号通路, 以基因数 ≥ 8 筛选得到 37 条 KEGG 通路, 前 20 条通路如图 4 所示, 包括 15 个与宫颈癌明显无关的疾病通

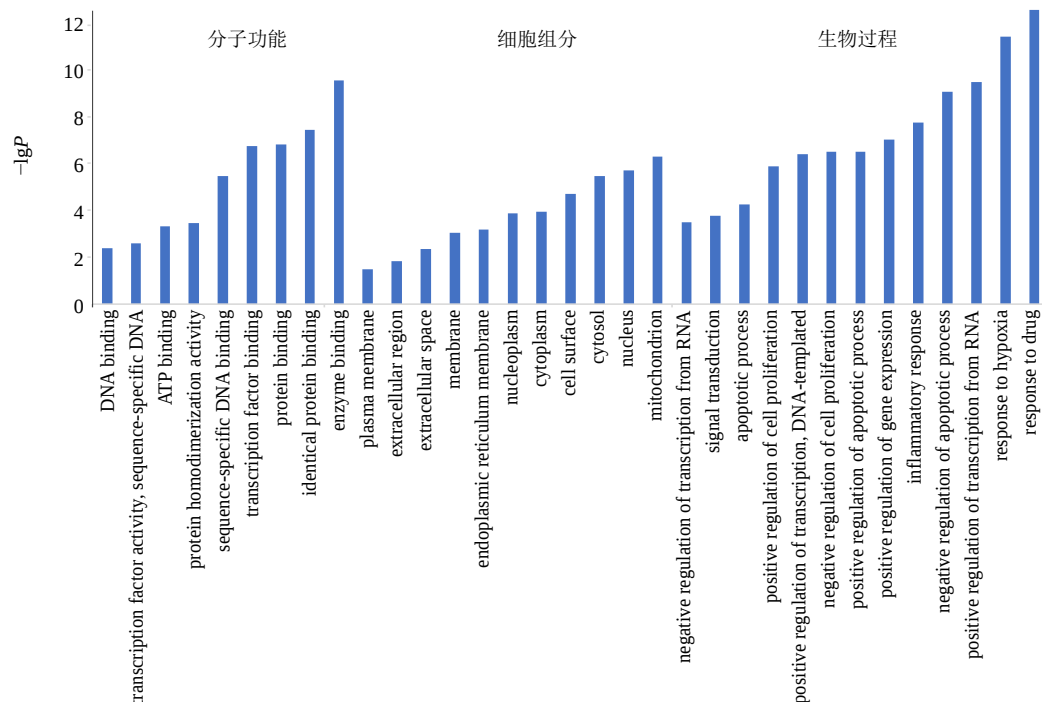


图 3 GO 功能富集分析

Fig. 3 GO enrichment analysis

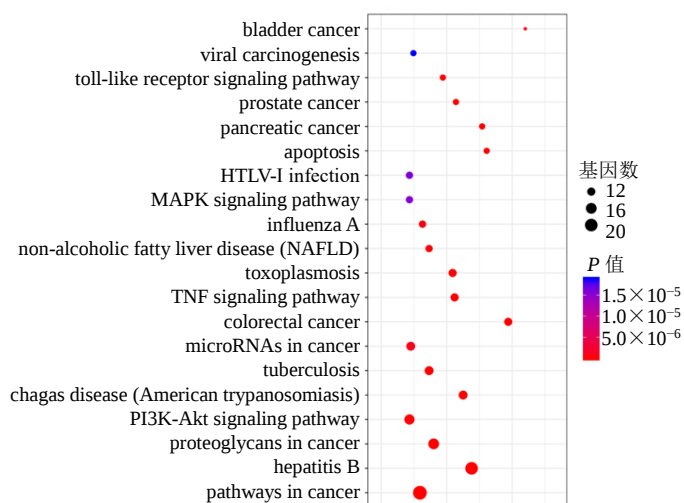


图 4 共有靶点的前 20 条 KEGG 通路

Fig. 4 Bubble chart of KEGG enrichment for common target protein

路,如乙型肝炎、查加斯病(美国锥虫病)、肺结核、弓形虫病、非酒精性脂肪肝、甲型流感、人类嗜 T 细胞病毒 I 型(human T-cell lymphoma-leukemia virus-I, HTLV-I)感染、类风湿性关节炎、EB 病毒感染、丙型肝炎、单纯疱疹感染、疟疾、利什曼病、百日咳、阿米巴病;4 个其他恶性肿瘤如结直肠癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌、小细胞肺癌相关信号通路;与 18 个宫颈癌发生、发展相关的信号通路,如癌症的途径、癌症中的蛋白多糖、癌症中的 microRNAs、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)信号通路、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、细胞凋亡、病毒致癌作用、Toll 样受体信号通路、雌激素信号通路、神经营养素信号通路、叉头盒子(forkhead box O, FoxO)信号通路、癌症的中心碳代谢、肿瘤抗原 p53(tumor antigen p53, TP53)信号通路、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路、缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)信号通路、鞘脂信号通路、局灶性黏连。KEGG 富集于多种癌症通路,表明恶性肿瘤发病机制存在共同特征。药物与疾病的 53 个互作靶点富集于 PI3K-Akt、TNF、MAPK、p53 信号通路、NF- κ B 信号通路、细胞凋亡等通路,提示白花蛇舌草和半枝莲药对可能作用于多条信号通路的多个靶点发挥抑癌作用。

2.5 互作靶点拓扑关系图与 Hub 基因分析

如表 3、图 5 所示,活性成分与宫颈癌互作的 Hub 靶点可能是 TP53、AKT1、MYC 原癌基因蛋白(MYC proto-oncogene, MYC)、血管内皮生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)、JUN 原癌基因(Jun proto-oncogene, JUN)、半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3, CASP3)、TNF、雌激素受体 1(estrogen receptor 1, ESR1)、MAPK8、MAPK1、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)等。

2.6 “活性成分-靶点-通路”网络分析

“活性成分-靶点-通路”网络如图 6 所示,选择 KEGG 富集中的与宫颈癌发生、发展相关的 18 条信号通路,集中展示白花蛇舌草和半枝莲药对作用靶点的所在通路。25 个主要活性成分可能通过作用于 38 个靶点,在 18 条信号通路中发挥作用,表明

表 3 Hub 基因在拓扑网络中的特点

Table 3 Topology characteristics of Hub nodes from targets network

Uniprot	ID	靶点名称	度值
P04637	7157	TP53	46
P31749	207	AKT1	44
P01106	4609	MYC	44
P15692	7422	VEGFA	42
P05412	3725	JUN	41
P42574	836	CASP3	41
P01375	7124	TNF	39
P03372	2099	ESR1	39
P45983	5599	MAPK8	38
P28482	5594	MAPK1	38
P00533	1956	EGFR	37
P35354	5743	PTGS2	37
P07900	3320	HSP90AA1	36
P10145	3576	CXCL8	33
P14780	4318	MMP9	32
Q14790	841	CASP8	31
P08253	4313	MMP2	31
P10275	367	AR	29
O00206	7099	TLR4	29
P22301	3586	IL10	28
P55211	842	CASP9	28
Q07820	4170	MCL1	27
P13500	6347	CCL2	26
P06401	5241	PGR	25

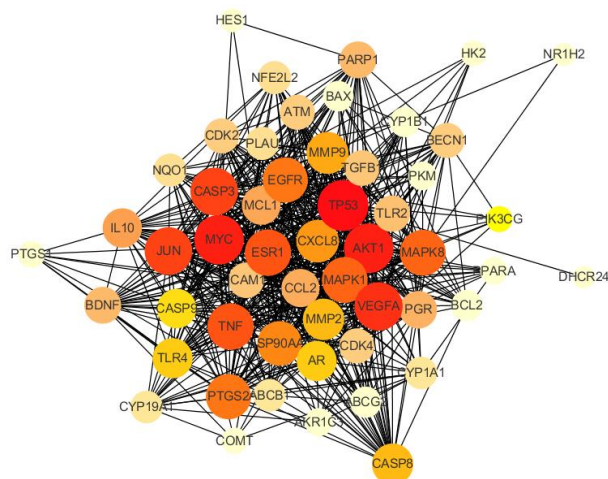


图 5 互作靶点拓扑网络图

Fig. 5 Interaction gene topology network diagram

白花蛇舌草和半枝莲药对可能通过多成分、多靶点、多通路抑制宫颈癌的发生、发展。

2.7 活性成分与靶点的分子对接验证

将 25 个活性成分的分子配体与 36 个靶点进行对接,得到 800 多组对接数据。表 4 为对接能力前 12 个靶点与前 17 个活性成分的交叉数据,活性成分与细胞色素 P450 1B1(cytochrome P450 1B1,

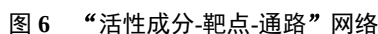


Fig. 6 Network of “active compound-target-pathway”

表4 活性成分与靶点的分子对接结果

Table 4 Molecular docking results of target and active compounds

[illegible]

CYP1B1)、热休克蛋白 90 α (heat shock protein 90 α , HSP90A)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、雄激素受体 (androgen receptor, AR)、ESR1、EGFR、PTGS2、MAPK8、

MAPK1 等靶点的分子对接能力均较好。

以 CYP1B1 与半枝莲种素的分子对接为例, 如图 7 所示, CYP1B1 靶点中含有铁离子且具有较好的分子口袋, 与半枝莲种素的结合能为 38.98 kJ/mol。

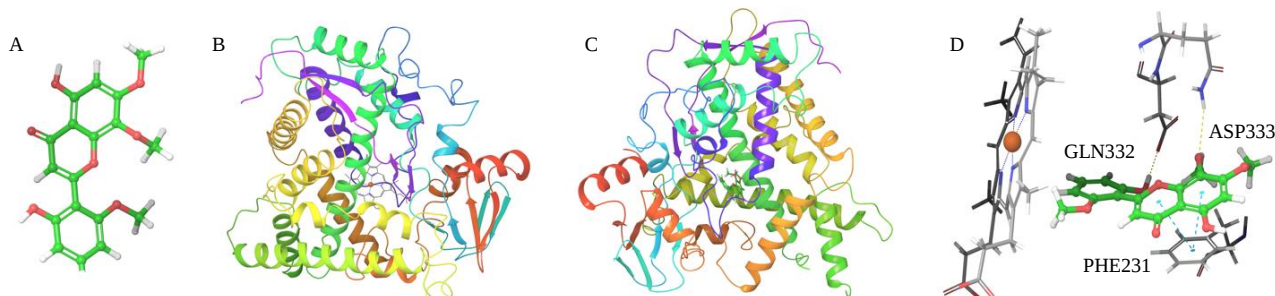


图 7 半枝莲种素 (A) 与 CYP1B1 (B) 分子对接位置模型 (C) 和分子对接键模型 (D)

Fig. 7 Rivularin (A) and CYP1B1 (B) molecular docking position model (C) and molecular docking bond model (D)

3 讨论

白花蛇舌草和半枝莲作为清热解毒中药, 在临床上常被作为药对应用于抗肿瘤治疗中。两药配伍具有协同增效作用, 该药对可促进胃癌细胞^[12-13]、肝癌细胞^[12]、非小细胞肺癌细胞^[12]、乳腺癌细胞^[14-15]、宫颈癌细胞^[12]、胰腺癌细胞^[16]凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖; 该药对在肝癌荷瘤小鼠^[17-18]、S₁₈₀肉瘤荷瘤小鼠^[19-20]中均表现出较好的抑瘤作用; 该药对所含多种成分如黄酮类、萜类、多糖类等具有抗癌活性^[10-12]。本研究发现白花蛇舌草和半枝莲药对的 25 个活性成分与 36 个宫颈癌疾病靶点相关性较为密切。分子对接实验发现, 半枝莲种素、甲基鼠李素、三裂鼠尾草素、芹菜素、芥苳黄酮、柚皮素、槲皮素、黄芩素、木犀草素、白杨素、圣草酚等 25 个活性成分与宫颈癌疾病靶点可部分或全部成功对接, 其中槲皮素、豆甾醇、植物甾醇、熊果酸、2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌酮为白花蛇舌草的活性成分。

黄酮类化合物具有较好的抗肿瘤活性^[21-22]。槲皮素^[23-26]、黄芩素^[27-28]、黄芩苷^[29-32]、汉黄芩素^[27-33]、白杨素^[34]、柚皮素^[35]、陈皮素^[36]、木犀草素^[37]、芹菜素^[38]可促进宫颈癌细胞凋亡, 抑制肿瘤增殖与侵袭。圣草酚存在于益母草^[39]、石韦^[40]、杨树花^[41]等植物中, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、神经保护等多种药理活性^[42]; 圣草酚可以防治 1,2-二甲基胍诱导的雄性白化 Wistar 大鼠实验性结肠癌^[43]; 圣草酚可以抑制小鼠上皮细胞 JB6C141 向癌细胞的转化^[44]。高车前素可抑制结肠癌细胞^[45]、肝癌细胞^[46]增殖; 高车前素可通过抑制 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell

lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白表达从而抑制肝癌细胞增殖, 发挥抗结肠癌作用^[45-47]。鼠李素又称甲基鼠李素, 可以通过下调神经源性位点 Notch 同源蛋白 1 (neurogenic locus notch homolog protein 1, Notch-1) 的表达从而抑制乳腺癌细胞 MCF-7 增殖、侵袭和迁移^[47]; 异鼠李素可通过抑制多条信号通路从而抑制肾癌细胞生长^[48]。三裂鼠尾草素可抑制结肠癌细胞 SW620^[49]和胃癌细胞 SGC7901^[50]活性。目前尚无半枝莲种素、芥苳黄酮、百里香酚、原儿茶酸、7-羟基-5,8-二甲氧基-2-苯基-色酮、5-羟基-7,8-二甲氧基-2-(4-甲氧基苯基色酮)、2-甲氧基-3-甲基-9,10-蒽醌抗癌活性的相关报道。

熊果酸为五环三萜类化合物, 已有大量研究表明熊果酸对肝癌^[51]、胃癌^[52]、乳腺癌^[53]、前列腺^[54]、结直肠癌^[55]具有较好的抑制活性。但本研究结果发现, 熊果酸可成功对接的靶点较少, 且对接能力欠佳。本研究中部分对接能力较强的靶点如 CYP1B1、AR、EGFR 等与宫颈癌发生、发展的联系尚并不明确。细胞色素 P450 参与多种人体代谢功能, CYP1B1 的基因多态性可能在宫颈癌的发生、发展中发挥作用^[56]。ESR1、AR 作为性激素受体, 在促性激素和抑制性激素分泌的药物研究中较为多见, ESR1 拮抗剂如三苯氧胺、来曲唑等可抑制乳腺癌患者性腺轴分泌, AR 拮抗剂如比卡鲁胺、恩杂鲁胺、阿比特龙等可抑制 AR 信号轴活性, 但目前尚无 AR 参与宫颈癌发生、发展的相关研究。Scambia 等^[57]指出 EGFR 水平与宫颈癌的死亡、复发风险均无关, 提示 EGFR 与宫颈癌的发生、发展机制无关。化合物活性与药动学特性密切相关, 提示分子对接只能

作为筛选活性成分的一种有效手段, 后续仍需进行体内实验验证。

HSP90A 是细胞内普遍存在且保守的蛋白, 在细胞内发挥着重要的功能。研究表明, HSP90A 过表达与大肠癌^[58]、卵巢癌^[59]、乳腺癌^[60]、肺癌^[61]等多种肿瘤细胞增殖有关, 其机制可能为 HSP90A 对 EGFR、受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-2 (receptor tyrosine-protein kinase erbB-2, ERBB2)、血小板源性生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 等信号通路的抑制^[61]。姜黄素可抑制 HSP90 活性, 促进其下游蛋白 AKT 和人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2) 降解, 从而促进人宫颈癌 HeLa 细胞凋亡^[62]。BDNF 是神经促性腺激素家族的成员之一, BDNF/酪氨酸激酶受体 B 通路被认为是预防宫颈癌细胞增殖、侵袭、转移的有效靶点^[63]。苦参碱可通过上调 BDNF-反义长链非编码 RNA 表达, 从而抑制宫颈鳞状细胞癌增殖^[64]。本研究发现, 白花蛇舌草和半枝莲药对的多种活性成分如芹菜素、柚皮素、槲皮素等均能与 BDNF 成功对接, 且对接能力较强。

MAPK 信号通路中的 MAPK1、MAPK8 参与宫颈癌细胞增殖、分化、迁移、转化和程序性死亡等多种过程。柚皮素^[35]、木犀草素^[65]、槲皮素^[66]可通过调控 MAPK 通路, 抑制宫颈癌细胞增殖、侵袭与转移。柚皮素可诱导 HeLa 细胞中活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 可通过激活 ROS/c-Jun N 末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) /Bcl-2 通路诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖和迁移^[35]。蟾蜍灵作用于 ROS/JNK 通路诱导宫颈癌 C33A 细胞自噬, 发挥抗肿瘤作用。槐耳清膏通过激活 p-JNK 通路抑制 C33A 细胞与人宫颈癌 SiHa 细胞的增殖、迁移与侵袭^[67]。PI3K-Akt 信号通路对宫颈癌细胞的增殖、分化和凋亡具有重要的调节作用。黄芩苷对 HeLa 细胞具有放射增敏作用, 可使细胞周期阻滞于 G₂/M 期, 其机制与抑制 PI3K/Akt 信号通路有关^[68]。苦参碱^[69]、去氢骆驼蓬碱^[70]、虎杖苷^[71]可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路从而抑制宫颈癌细胞生长。PTGS 包括组成性表达的 PTGS1 和可诱导的 PTGS2, 参与细胞的环氧合酶途径与炎症激活。各种物理、化学损伤均能激活 PTGS2, PTGS2 通过激活 VEGF、PI3K-Akt 等通路促进新生血管生成, 在癌症发展、转移中发挥重要作用^[72]。PTGS2

的选择性抑制剂赛来昔布能特异性诱导宫颈癌组织内 PTGS2 和细胞增殖核抗原 Ki67 蛋白表达, 抑制新生血管生成, 进而诱导肿瘤细胞凋亡并阻滞细胞生长^[73]。大麻素类似物能通过下调 PTGS2 表达, 诱导 HeLa 细胞和 C33A 细胞凋亡^[74]。

综上所述, 白花蛇舌草和半枝莲药对的活性成分与多个细胞凋亡相关靶点及周期蛋白如 BCL2、JUN、CASP3、TP53、CDK2 等成功对接, 可作用于 MAPK、PI3K/Akt、PTGS2 等多条信号通路, 促进细胞凋亡、阻滞细胞生长, 从而抑制宫颈癌的发生发展, 表明白花蛇舌草和半枝莲药对具有多成分、多靶点、多通路的作用特点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] de Sanjose S, Quint W G, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: A retrospective cross-sectional worldwide study [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(11): 1048-1056.
- [2] Herrero R, González P, Markowitz L E. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5): 206-216.
- [3] 张思维, 曾红梅, 赫捷, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19-28.
- [4] 张红娜, 邹佳楠, 李昆, 等. 基于网络药理学推测和分子生物学验证探讨半枝莲抗胰腺癌的活性成分及其作用机制 [J]. *中草药*, 2020, 51(12): 3234-3245.
- [5] 田野, 李舒. 战丽彬治疗恶性肿瘤用药规律的数据挖掘分析 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(8): 657-660.
- [6] 简小兰, 蒋益兰, 曾普华. 蒋益兰教授论治宫颈癌学术经验拾菁 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2015, 35(7): 27-29.
- [7] 刘弘, 李佩文. 李佩文辨治子宫颈癌临床经验撷英 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22(12): 98-99.
- [8] 郭秀伟, 张培彤, 孙桂芝. 孙桂芝诊疗宫颈癌经验浅析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(12): 2514-2516.
- [9] 赵延华. 周仲瑛辨治宫颈癌与卵巢癌学术传承及创新研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.
- [10] 李波. 白花蛇舌草的化学成分和药理作用研究进展 [J]. *天津药学*, 2016, 28(5): 75-78.
- [11] 杨连梅, 刘量, 胡荣, 等. 半枝莲化学成分的提取和含量测定方法研究 [J]. *江苏中医药*, 2010, 42(2): 78-80.
- [12] 赖昌威. 药对白花蛇舌草与半枝莲提取物的体外抗肿瘤活性研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- [13] 范燕燕, 陈有志, 卢英恺, 等. 白花蛇舌草-半枝莲药对组分对胃癌 SGC-7901 细胞增殖、线粒体自噬及凋亡的影响 [J]. *中医学报*, 2020, 35(1): 130-135.
- [14] 杜江洋, 徐元, 王楠, 等. 白花蛇舌草-半枝莲药对组分诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡的机制 [J]. *中国实验方*

- 剂学杂志, 2018, 24(17): 99-107.
- [15] 王信林, 宋歌, 王艳新, 等. 白花蛇舌草与半枝莲配伍对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖的影响 [J]. 泰山医学院学报, 2019, 40(1): 31-33.
- [16] 伍友春, 张昆, 康志龙, 等. 白花蛇舌草醇提物和半枝莲醇提物联用抗胰腺癌作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(7): 1233-1238.
- [17] 李洁, 孙静. 中药半枝莲对肝癌 H22 荷瘤小鼠抑瘤作用的研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1233-1234.
- [18] 隋在云, 王爱洁. 白花蛇舌草和半枝莲微粉配伍对小鼠 H22 肝癌细胞周期及凋亡的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 290-292.
- [19] 陈玉, 冯大刚, 胡荣, 等. 半枝莲和白花蛇舌草总多糖对 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究 [J]. 新中医, 2013, 45(5): 171-174.
- [20] 王艳杰, 康蕊荣, 梁颖, 等. TUNEL 法检测白花蛇舌草-半枝莲抑制 S180 荷瘤小鼠肿瘤生长的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(6): 1329-1331.
- [21] 陈明, 王举涛, 吴珍妮, 等. 半枝莲总黄酮通过 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导肿瘤细胞自噬的体内实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1358-1364.
- [22] 廖月霞. 半枝莲黄酮活性成分双向调节肿瘤免疫作用及机制 [D]. 扬州: 扬州大学, 2014.
- [23] Bishayee K, Ghosh S, Mukherjee A, *et al.* Quercetin induces cytochrome-c release and ROS accumulation to promote apoptosis and arrest the cell cycle in G2/M, in cervical carcinoma: Signal cascade and drug-DNA interaction [J]. *Cell Prolif*, 2013, 46(2): 153-163.
- [24] Luo C L, Liu Y Q, Wang P, *et al.* The effect of quercetin nanoparticle on cervical cancer progression by inducing apoptosis, autophagy and anti-proliferation via JAK2 suppression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 82: 595-605.
- [25] 徐文斌, 周青峰, 朱雪琼. 槲皮素抗宫颈癌作用的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10): 1276-1279.
- [26] 朱晓芹, 刘志强, 王博龙. 基于生物分子网络和分子对接研究槲皮素抗宫颈癌的机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(1): 23-31.
- [27] 王丽娇. 黄芩素-汉黄芩素复合物对Hela细胞凋亡作用及机制的研究 [D]. 秦皇岛: 燕山大学, 2019.
- [28] 王永周, 夏纪毅, 唐小平, 等. 黄芩素通过抑制胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)促进 HeLa 细胞凋亡 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(11): 1507-1512.
- [29] 苏嘉文, 卜亚丽, 李瑄, 等. 黄芩苷对 Hela 细胞凋亡的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(1): 209-212.
- [30] 张悦, 符乔珊, 刘韡, 等. 黄芩苷对宫颈癌 HeLa 细胞侵袭转移的抑制作用及其机制 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2016, 37(4): 599-603.
- [31] 刘峰, 俞勇, 禹林昌, 等. 黄芩苷对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖和凋亡影响机制研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(9): 661-665.
- [32] 陈璐, 张娟, 栾丽平. 黄芩苷通过增强自噬介导顺铂对宫颈癌 C-33A/cis 细胞敏感性的影响 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 44-47.
- [33] 余姝. 汉黄芩素对人宫颈癌细胞 PNI 相关 RET、pRET、GDNFR- α 1 和 CX3CR1 蛋白表达的作用研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [34] 董巍楠. NF- κ B/Twist 信号通路介导白杨素逆转宫颈癌 HeLa 细胞 EMT 和 CSCLC 的作用研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2017.
- [35] 赖银璇, 王明蕊, 杨海丽, 等. 柚皮素通过 ROS/JNK/Bcl2 通路抑制宫颈癌 HeLa 细胞增殖和迁移 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 40-43.
- [36] 苏明媛, 牛江龙, 李林, 等. 川陈皮素的体外抑癌活性及其机制研究 [J]. 中成药, 2011, 33(9): 1479-1483.
- [37] Horinaka M, Yoshida T, Shiraishi T, *et al.* Luteolin induces apoptosis via death receptor 5 upregulation in human malignant tumor cells [J]. *Oncogene*, 2005, 24(48): 7180-7189.
- [38] 金波, 邱慧玲, 李玉萍. 芹菜素通过 PI3K/Akt 信号通路诱导 Hela 细胞凋亡 [J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(3): 367-371.
- [39] 黄正, 霍会霞, 任易, 等. 大花益母草的化学成分研究 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1724-1729.
- [40] 马辰, 周圆, 刘爱茹. 高效液相色谱法测定中药石韦 2 种成分的含量 [J]. 药学学报, 2003, 38(4): 286-289.
- [41] 侯勇, 厉博文, 张广杰, 等. 杨树花化学成分的分离鉴定 II [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23): 77-81.
- [42] 吕凤, 杜倩, 奚鑫, 等. 圣草酚药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5907-5912.
- [43] Mariyappan P, Kalaiyarasu T, Manju V. Effect of eriodictyol on preneoplastic lesions, oxidative stress and bacterial enzymes in 1,2-dimethyl hydrazine-induced colon carcinogenesis [J]. *Toxicol Res: Camb*, 2017, 6(5): 678-692.
- [44] Liu K D, Cho Y Y, Yao K, *et al.* Eriodictyol inhibits RSK2-ATF1 signaling and suppresses EGF-induced neoplastic cell transformation [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(3): 2057-2066.
- [45] 刘凯莉. 高车前素通过 JAK2/STAT3 信号通路下调 PIM1 靶点抑制结肠癌细胞的生长和转移 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [46] 张涛. 高车前素对肝癌细胞增殖的抑制作用及作用机制研究 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(10): 1349-1351.
- [47] 张淑艳, 张方, 姬颖华. 鼠李素下调 Notch-1 的表达对乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、侵袭和迁移的调节作用 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2018, 36(6): 632-636.
- [48] 杜倩倩, 黄璐璐, 刘春霞, 等. 异鼠李素与索拉非尼联合对肾癌的抑制作用及作用机制 [J]. 药学学报, 2019, 54(8): 1424-1430.
- [49] 陈洋, 费素娟, 周燊, 等. 三裂鼠尾草素对人 γ δ T 细胞杀伤结肠癌 SW-620 细胞的影响 [J]. 广东医学, 2015, 36(22): 3425-3429.
- [50] 王军生, 吴克俭, 刘军权, 等. 三裂鼠尾草素在 CIK 细

- 胞增殖及其胃癌细胞杀伤中的作用 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(10): 1179-1182.
- [51] Son H S, Kwon H Y, Sohn E J, *et al.* Activation of AMP-activated protein kinase and phosphorylation of glycogen synthase kinase β mediate ursolic acid induced apoptosis in HepG2 liver cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(11): 1714-1722.
- [52] Xiang F F, Pan C Y, Kong Q Q, *et al.* Ursolic acid inhibits the proliferation of gastric cancer cells by targeting miR-133a [J]. *Oncol Res*, 2014, 22(5/6): 267-273.
- [53] Luo J, Hu Y L, Wang H. Ursolic acid inhibits breast cancer growth by inhibiting proliferation, inducing autophagy and apoptosis, and suppressing inflammatory responses via the PI3K/AKT and NF- κ B signaling pathways *in vitro* [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(4): 3623-3631.
- [54] Meng Y, Lin Z M, Ge N, *et al.* Ursolic acid induces apoptosis of prostate cancer cells via the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(7): 1471-1486.
- [55] Shan J Z, Xuan Y Y, Zhang Q, *et al.* Ursolic acid synergistically enhances the therapeutic effects of oxaliplatin in colorectal cancer [J]. *Protein Cell*, 2016, 7(8): 571-585.
- [56] 李瑶. 山西大同地区 CYP1B1 基因 A119S、L432V 位点多态性与宫颈癌的易感性研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [57] Scambia G, Ferrandina G, Distefano M, *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) is not related to the prognosis of cervical cancer [J]. *Cancer Lett*, 1998, 123(2): 135-139.
- [58] Nagaraju G P, Long T E, Park W, *et al.* Heat shock protein 90 promotes epithelial to mesenchymal transition, invasion, and migration in colorectal cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(10): 1147-1158.
- [59] Jiao Y S, Ou W B, Meng F G, *et al.* Targeting HSP90 in ovarian cancers with multiple receptor tyrosine kinase coactivation [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 125.
- [60] Schulz R, Streller F, Scheel A H, *et al.* HER2/ErbB2 activates HSF1 and thereby controls HSP90 clients including MIF in HER2-overexpressing breast cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: 980.
- [61] 董鹏飞, 邓晓明. 非小细胞肺癌患者血清热休克蛋白 90 α 的临床意义研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(19): 2354-2356.
- [62] 王静, 张雅雅, 刘涛, 等. Hsp90 潜在抑制剂姜黄素诱导人宫颈癌 Hela 细胞凋亡的机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(11): 2561-2565.
- [63] Yuan Y, Ye H Q, Ren Q C. Upregulation of the BDNF/TrkB pathway promotes epithelial-mesenchymal transition, as well as the migration and invasion of cervical cancer [J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(2): 461-472.
- [64] 刘平, 陈晓杰. 苦参碱上调 LncRNA BDNF-AS 抑制宫颈鳞癌细胞增殖的机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1593-1599.
- [65] 潘磊, 黄超, 周健, 等. 木犀草素对宫颈癌细胞增殖、迁移及 Ras-MAPK 通路的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(18): 4310-4313.
- [66] 种楠, 李勤, 冯艳红, 等. 槲皮素抑制宫颈癌 Siha 细胞增殖和侵袭实验研究 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(2): 113-116.
- [67] 闫莉. 槐耳清膏对人宫颈癌细胞的抑制作用及其机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [68] 惠双. 黄芩苷对宫颈癌细胞株 HeLa 的放射增敏作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(12): 2126-2129.
- [69] 陆蓉, 尹红, 郁胜胜, 等. 苦参碱对大鼠宫颈癌组织 PI3K/AKT 信号转导通路的影响 [J]. 肿瘤药学, 2018, 8(3): 347-350.
- [70] 刘诗伶. 去氢骆驼蓬碱对宫颈癌的抑制作用及其分子机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [71] 潘纪红, 王海滨, 杜晓飞, 等. 虎杖苷通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路诱导人宫颈癌细胞凋亡的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(12): 2345-2349.
- [72] 赵相轩, 温锋, 孙巍, 等. 宫颈癌相关细胞凋亡通路研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(23): 3849-3852.
- [73] Ferrandina G, Ranelletti F O, Legge F, *et al.* Celecoxib modulates the expression of cyclooxygenase-2, ki67, apoptosis-related marker, and microvessel density in human cervical cancer: A pilot study [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(12): 4324-4331.
- [74] Eichele K, Ramer R, Hinz B. R(+)-methanandamide-induced apoptosis of human cervical carcinoma cells involves A cyclooxygenase-2-dependent pathway [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(2): 346-355.

[责任编辑 李亚楠]