

以 EGFR 为靶标的非小细胞肺癌中药天然产物抑制剂的虚拟筛选

肖佳卓^{1,2}, 董斯睿^{3#}, 许 毛^{1,2}, 罗 伦^{1,2*}, 吴丰旭^{1,2*}

1. 湖北医药学院药学院, 湖北 十堰 442000

2. 湖北医药学院 武当特色中药研究湖北省重点实验室, 湖北 十堰 442000

3. 十堰市太和医院湖北医药学院附属医院 抗衰老中心, 湖北 十堰 442000

摘要: **目的** 从中药天然产物数据库中发现具有新颖骨架靶向表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 治疗非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的天然产物分子。**方法** 通过使用一致性虚拟筛选方法, 从中药天然产物化合物库中筛选具有潜力的化合物分子, 并进行酶活和细胞活性测试进行验证。**结果** 从由 527 个小分子组成的中药天然产物化合物库中筛选出了 4 个在实验中对 EGFR 有抑制活性的化合物分子, 其中化合物异槲皮苷 (**248**) 对野生型 NSCLC 细胞的抑制活性 ($IC_{50}=0.016 \mu\text{mol/L}$) 优于对照药吉非替尼 ($IC_{50}=0.343 \mu\text{mol/L}$), 而化合物黄柏苷 (**376**) 不仅对野生型 NSCLC 细胞有抑制活性 ($IC_{50}=18.725 \mu\text{mol/L}$), 并且对 2 种 EGFR 突变体细胞 (L858R-T790M-C797S 和 del19-T790M-C797S) 有 2 倍左右的选择性, 具有一定的抗耐药潜力。**结论** 发现了 4 个对 EGFR 和 NSCLC 细胞有抑制活性的中药天然产物分子, 为后续的结构改造和进一步得到更高效的 EGFR 小分子抑制剂提供参考, 并为 NSCLC 药物的研发和临床研究奠定基础。

关键词: 表皮生长因子; 中药天然产物; 虚拟筛选; 非小细胞肺癌; 异槲皮苷; 黄柏苷

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)21-7230-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.21.004

Virtual screening of traditional Chinese medicine natural product inhibitors targeting EGFR for non-small cell lung cancer

XIAO Jiazhao^{1,2}, DONG Sirui³, XU Mao^{1,2}, LUO Lun^{1,2}, WU Fengxu^{1,2}

1. School of Pharmaceutical Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

2. Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research, School of Pharmaceutical Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

3. China Antiaging Center of Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Taihe Hospital, Shiyan 442000, China

Abstract: Objective To discover natural product molecules with novel scaffolds targeting the epidermal growth factor receptor (EGFR) for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) from a traditional Chinese medicine (TCM) natural product database.

Methods A consensus virtual screening method was utilized to screen potential compound molecules from a TCM natural product compound library, followed by enzymatic and cellular activity tests for validation. **Results** A total of four compounds with inhibitory activity against EGFR were screened from a TCM natural product compound library consisting of 527 small molecules. Among them, the compound hirsutrin (**248**) exhibited superior inhibitory activity against wild-type NSCLC cells ($IC_{50}=0.016 \mu\text{mol/L}$) compared to the control drug gefitinib ($IC_{50}=0.343 \mu\text{mol/L}$). Additionally, the compound phellamurin (**376**) not only demonstrated inhibitory activity against wild-type NSCLC cells ($IC_{50}=18.725 \mu\text{mol/L}$) but also showed approximately two-fold selectivity towards two EGFR mutant cells (L858R-T790M-C797S and del19-T790M-C797S), indicating potential anti-drug resistance properties. **Conclusion** Through this study, a total of four TCM natural product molecules with inhibitory activity against EGFR and NSCLC cells were

收稿日期: 2024-03-09

基金项目: 湖北省自然科学基金项目 (2023AFB300, 2024AFC030); 湖北省教育厅科学研究计划重点项目 (D20232103); 湖北医药学院人才启动资金 (2020QDJZR017); 湖北医药学院药学院本科生科研训练计划项目 (YSRTP202107)

作者简介: 肖佳卓, 男, 硕士研究生, 主要从事药物化学和生物信息学研究。E-mail: jz_xiao_sc@qq.com

*共同第一作者: 董斯睿, 女, 医学硕士, 住院医师, 主要从事临床医学研究。E-mail: 448955292@qq.com

*通信作者: 吴丰旭, 男, 讲师, 农药学博士, 主要从事药物分子设计研究。E-mail: 1533892393@qq.com Tel: 18772066296

罗 伦, 男, 副教授, 应用化学博士, 主要从事计算化学研究。E-mail: luolun@hbmh.edu.cn Tel: 18772952665

identified. These findings will provide assistance for subsequent structural modifications and the development of more efficient small-molecule EGFR inhibitors, and lay a foundation for the research and clinical studies of NSCLC drugs.

Key words: epidermal growth factor; natural product of traditional Chinese medicine; virtual screening; non-small cell lung cancer; hirsutrin; phellamurin

肺癌作为世界上最常见的恶性肿瘤之一，已成为我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第一位^[1]，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）约占肺癌总数的 85%，5 年生存率只有 21%^[2]。表皮生长因子受体（epithelial growth factor receptor, EGFR）是表皮生长因子肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor, HGF）或酪氨酸激酶受体（receptor tyrosine-protein kinases, ErbB）的家族成员之一^[3]，在 NSCLC 和其他上皮癌中，EGFR 基因被认为是一个重要的癌基因^[4]，其活性异常会激活下游信号通路，遏制细胞凋亡、增强细胞代谢和增值，致使癌症的发生^[5]。随着靶向化学疗法的不断前进，以 EGFR 激酶为药物靶标的小分子抑制剂已被证实可以使 NSCLC 患者的中位生存期从 4 个月提升到 40 个月以上^[6]。2003 年以来陆续上市的 EGFR 小分子抑制剂分为 3 代（图 1），但是这 3 代抑制剂都面临着巨大的挑战，主要是在持续服药后出现的由各

种位点突变导致的耐药性问题^[7]。例如，第 1 代抑制剂以吉非替尼^[8]（gefitinib）为代表，其最初被用于对铂剂和多西他赛等治疗无效的局部晚期或转移性的非小细胞肺癌，其结构上苯并嘧啶作为母核占据 EGFR 的腺嘌呤结合口袋，是底物 ATP 的竞争性抑制剂，取代苯环向疏水口袋延伸，而咪唑环则暴露在溶解区域中。然而患者在服用第 1 代抑制剂几个月内会产生耐药性，在 9~14 个月后，几乎所有的肿瘤再次进入进展期，其中获得耐药性最常见的机制是外显子 20 中的次级 T790M（甲硫氨酸替代苏氨酸）把控点发生突变^[9]。同样地，第 2 代和第 3 代抑制剂在投入使用之后同样出现了类似的问题^[10-12]。

近年来，由于中药疗效高、毒性小、可以减小肿瘤再发和转移的几率等特点^[13]，其在癌症治疗中的应用越来越广泛^[14]。Xu 等^[15]从粉防己中提取出粉防己碱（tetrandrine）并发现其可以有效的杀死乳腺癌肿瘤起始细胞；Pommier 等^[16]从喜树中发现的

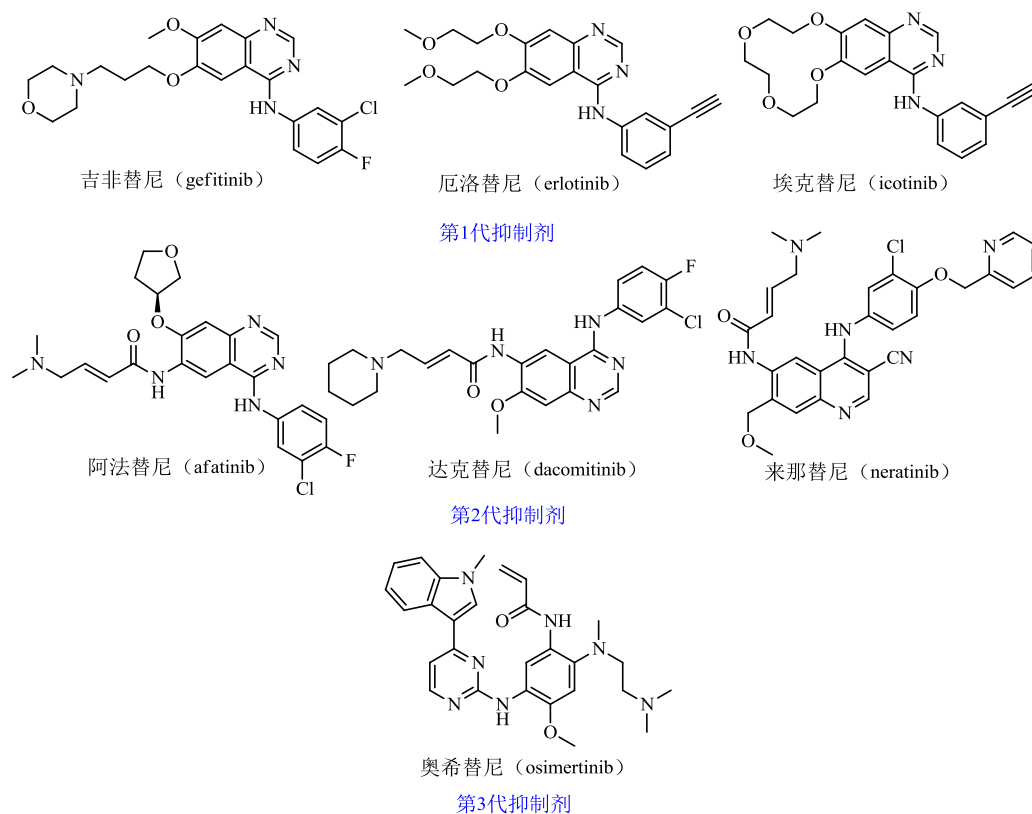


图 1 已批准上市的几种代表性 EGFR 抑制剂分子

Fig. 1 Several representative EGFR inhibitors approved for marketing

喜树碱 (camptothecin) 可以有效的抑制 DNA 拓扑异构酶, 从而达到治疗肿瘤的目的。同样地, 目前已经有成功的案例报道从中药天然产物中发现了以 EGFR 为靶标先导化合物 (图 2), Singh 等^[17]发现

了槲皮素、木犀草素等 6 种天然产物可作为 EGFR 抑制剂; Yang 等^[18]发现了咖啡酰酒石酸、迷迭香等 4 种天然产物均对 EGFR 有较好的抑制活性。

因此, 在本研究中对含有 527 个中药天然产物

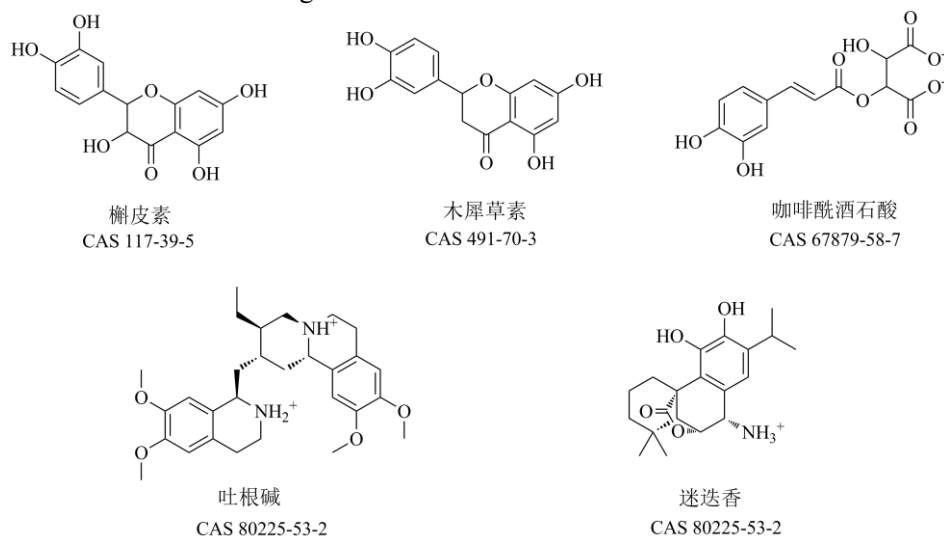


图 2 已报道的中药天然产物 EGFR 抑制剂

Fig. 2 Several reported TCM natural products act as EGFR inhibitor

小分子的数据库进行虚拟筛选, 并使用 2 种打分函数交叉对比挑选出排名靠前的化合物, 随后通过分析它们与 EGFR 的结合模式, 最终挑选出 5 个具有潜力的化合物并购买到了其中的 4 个进行酶活测试, 通过测试发现这 4 个化合物在 2 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下均对 EGFR 有 30% 左右的抑制作用。随后测试了化合物对人肺癌 A549 细胞和 2 种 EGFR 突变体细胞 (L858R-T790M-C797S 和 del19-T790M-C797S) 的抑制活性, 发现化合物 **248** (异槲皮苷) 对 A549 细胞的半数抑制浓度 (median inhibition concentration, IC_{50}) 为 0.016 $\mu\text{mol/L}$, 优于对照药剂吉非替尼。化合物 **376** (黄柏苷) 对 2 种突变体细胞的 IC_{50} 分别为 8.209、9.732 $\mu\text{mol/L}$, 相较野生型的抑制效果 ($\text{IC}_{50}=18.725 \mu\text{mol/L}$) 提升了 2 倍左右, 具有一定的抗耐药性潜力。本研究通过使用 2 种对接软件进行一致性筛选的方法, 筛选并通过实验验证得到了具有新颖骨架对肺癌细胞具有良好抑制活性的中药天然产物分子, 为探索以 EGFR 为靶点的 NSCLC 药物研发提供新的思路 and 依据

1 材料

1.1 虚拟筛选工具

受体及配体的处理采用软件 Discovery Studio 2016, OpenBabel-2.3.2; 受体及配体三维结构显示使用软件 Pymol-1.3。分子对接采用软件 AutoDock-

4.2^[19]、Gold-3.2^[20]。且该项目的所有对接打分过程均在计算机集群上完成, 操作系统版本为 Ubuntu 20.04.1 LTS, 处理器型号 Intel (R) Xeon (R) Silver 4108, 内存容量 64 GB。使用的计算机语言为 Python 3.8。

1.2 受体蛋白的准备

EGFR 激酶受体蛋白从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 下载得到, PDB 编号为 1M17。先在 Discovery Studio 2016 中将其自身晶体结构中的抑制剂分子厄洛替尼 (erlotinib) 和水分子删除; 随后, 再对其添加全氢原子, 最后保存成 PDB 格式的文件。

1.3 配体化合物的准备

本次筛选的配体小分子来自于商业化数据库 ChemDiv 的中药天然产物子库, 共计 527 个。利用 OpenBabel-2.3.2 将原始的二维平面结构转换为三维立体的空间结构, 并分别对每个小分子添加氢原子, 最后保存为 MOL2 格式。

1.4 细胞来源

细胞均购于武汉合研生物医药科技有限公司, 野生型肺癌细胞使用 A549 细胞, L858R-T790M-C797S 和 del19-T790M-C797S 细胞使用 Baf3/EGFR 突变体细胞株, 正常肺细胞使用人肺上皮细胞 BEAS-2B。

2 方法

2.1 使用 Autodock 对小分子数据库进行分子对接
首先, 在 AutoDock 中设置蛋白质活性空腔的

中心坐标为 0、-50、17.5，大小为 $22.5 \times 22.5 \times 22.5$ Å ($1 \text{ Å} = 0.1 \text{ nm}$)，并选择使用拉马克遗传算法 (Lamarckian genetic algorithm, LGA) 对每个分子进行 100 次构象搜索；随后，使用 Python 3.8 编写程序，调用 AutoDock 对 527 个分子进行自动化的对接；最后，在对接结果中选择聚类最大的那一类的代表构象作为每一个分子最终的结合构象。

2.2 使用 Autodock Score 和 Gold Score 对对接构象进行打分

使用 AutoDock Score 和 Gold Score 2 种打分函数为 527 个小分子的对接构象进行打分，通过使用 Python 3.8 编写程序调用 2 种打分函数自动化执行，并根据两种打分函数的打分结果分别进行排名。

2.3 酶活性测试

将酶缓冲液 (酶缓冲液配方: 40 mmol/L Tris、20 mmol/L 氯化镁、0.1 mg/mL BSA、50 $\mu\text{mol/L}$ DTT、2 mmol/L 氯化锰) 置 384 孔板中，加入 2 μL 底物/ATP 混合物 (5 $\mu\text{mol/L}$ ATP, 0.2 $\mu\text{g/mL}$ Poly4y1)，EGFR 激酶 2 μL (以质量计为 2 ng)，随后加入样品 (10 $\mu\text{mol/L}$ 、2 $\mu\text{mol/L}$ 、400 nmol/L、80 nmol/L、16 nmol/L、3.2 nmol/L、0.64 nmol/L、0.128 nmol/L) 或 1% DMSO 1 μL ，于 25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 60 min。取出，加入 5 μL ATP-Glo™ 试剂，随后 25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 min。取出，加入 10 μL 酶检测试剂，随后 25 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min。孵育完毕后，记录荧光强度 (荧光积分时间 0.5 s)。

实验分为 11 个组，对照组 A (1% DMSO+酶液+底物/ATP 混合物+缓冲溶液)，空白对照组 B (酶液+底物/ATP 混合物+缓冲溶液)，样品对照组 C (STSP+酶液+底物+缓冲溶液)，实验组 D (10 $\mu\text{mol/L}$ 样品+酶液+底物+缓冲溶液)，实验组 E (2 $\mu\text{mol/L}$ 样品+酶液+底物+缓冲溶液)，实验组 F (400 nmol/L 样品+酶液+底物+缓冲溶液)，实验组 G (80 nmol/L 样品+酶液+底物+缓冲溶液)，实验组 H (16 nmol/L 样品+酶液+底物+缓冲溶液)，实验组 I (3.2 $\mu\text{mol/L}$ 样品+酶液+底物+缓冲溶液)，实验组 J (0.64 nmol/L 样品+酶液+底物+缓冲溶液)，实验组 K (0.128 nmol/L 样品+酶液+底物+缓冲溶液)。采用以上步骤分别检测 4 种化合物的酶活性，重复检测 3 次。

2.4 细胞增殖抑制实验 (CCK-8 法)

2.4.1 细胞悬液的制备 取对数生长期的细胞，弃去培养皿内旧的培养基，用 PBS 清洗 3 次以洗净培

养基及细胞代谢废物。加入 0.25 % 胰蛋白酶 1 mL，37 $^{\circ}\text{C}$ 下消化 1~2 min，然后加入适量完全培养基终止消化，并用移液枪轻轻将贴壁细胞吹打下来，转移至 15 mL 离心管内。1 000 r/min 离心 5 min，离心完毕弃上清，加入适量完全培养基，用移液枪吹打使细胞均匀悬浮，制成单细胞悬液。吸取单细胞悬液 10 μL 于细胞计数板上，盖上盖玻片，在显微镜下进行计数。计数完毕后用 DMEM 完全培养基将细胞悬液中细胞浓度稀释为 5×10^4 个/mL。

2.4.2 给药 取出 96 孔板于超净工作台上，在最外围加入 1 圈 PBS，以减少培养基在培养过程中的挥发。在 96 孔板中心 55 个孔 (共 60 个孔) 中分别加入提前制备好的单细胞悬液 100 μL (每孔约接种 5 000 个细胞)，剩余 5 个孔只加培养基作为空白组。接种完毕，将 96 孔板放入培养箱中进行培养 (37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2)。孵育 24 h 后，弃去板内旧的培养基，后加入含有受试化合物的无血清培养基，每种化合物设置 5 个浓度，每种浓度设置 5 个复孔。剩下 5 个接种过细胞的复孔以等体积的 DMSO 代替药物作为对照组。加药完毕，放入培养箱中 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 进行培养。

2.4.3 吸光度 (A) 的测定及 IC_{50} 的计算 加药完毕，继续培养 48 h。弃去孔内旧的培养基，向每个孔中 (共 60 个孔) 加入含有 10 μL 增强型 CCK-8 溶液的 100 μL 培养基，转入培养箱中孵育。分别在 1、2、4 h 时使用酶标仪测量其在 450 nm 处 A 值，重复测量 3 次取其平均值。按照公式计算抑制率，导入 SPSS 软件中，算出化合物的 IC_{50} 值。

$$\text{抑制率} = 1 - (A_{\text{药物}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

3 结果与分析

3.1 虚拟筛选结果

由于本实验使用了 2 种函数分别对对接结果进行了打分，所以分别选取 2 种打分函数排名在前 50 的小分子构成集合 A 和集合 B，在这 2 个集合中找到了 14 个共有的小分子，随后整理出每个小分子的名称、CAS 号以及靶点等相关信息 (表 1)。其中化合物 522 (刺槐素, robinin) 在 2 种软件中的对接效果最好，在 AutoDock Score 中的结合自由能为 -14.25 kcal/mol ($1 \text{ kcal} = 4.2 \text{ kJ}$) 排名第 4，而在 Gold Score 中的打分为 70.81 排名第 1。

3.2 结合模式分析

通过分析 14 个天然产物与 EGFR 的结合模式，发现其中 5 个天然产物 (图 3) 的结合模式与商品

表 1 虚拟筛选得到的 14 个天然产物分子
Table 1 Virtual screening of 14 natural product molecules

分子编号	AutoDock 打分/ (kcal·mol ⁻¹)	Gold 打分	名称	CAS 号	已报道的靶点
522	-14.25	70.81	刺槐素 (robinin)	301-19-9	TLR2/TLR4
111	-12.96	64.55	amorphin	4207-90-3	无
290	-14.27	64.16	peltatoside	23284-18-6	无
444	-13.18	63.53	淫羊藿苷 (icariin)	489-32-7	无
375	-15.07	63.40	芦丁 (rutin)	153-18-4	无
432	-14.33	62.72	plicataloside	175889-42-6	无
438	-13.02	62.59	水仙苷 (narcissoside)	604-80-8	无
377	-12.59	62.23	2-(β-D-glucopyranosyloxy)-1,3,6,7-tetrahydroxy-9H-xanthen-9-one	53695-36-6	无
376	-12.87	60.80	黄柏苷 (phellamurin)	52589-11-4	无
374	-12.51	60.68	pectolarigenin 7-(3'''-O-acetyl)rutinoside)	53755-56-9	无
248	-12.28	60.44	异槲皮苷 (hirsutrin)	482-35-9	Wnt/β-catenin
292	-13.38	58.96	蒙花苷 (linarin)	480-36-4	无
373	-13.17	57.19	大蓟苷 (pectolarin)	28978-02-1	IL-6/IL-8/PGE2
483	-12.80	56.93	echioidin	6736-71-6	无

化抑制剂厄洛替尼的结合模式(图 4)有共同特点,即它们都与厄洛替尼类似,跟 EGFR 的铰链区有氢键相互作用,如化合物 248 中四氢吡喃环上的羟基与 EGFR 铰链区(hinge)上蛋氨酸残基有氢键相互作用,并且化合物 248 的黄酮片段类似于商品化药物厄洛替尼的苯并嘧啶环,占据在底物 ATP 的核苷酸区域,增加了与 EGFR 的结合力,这些分析都表明本实验筛选的化合物与商品化的抑制剂分子有相似的结合模式,也间接证明了虚拟筛选的可靠性。

3.3 酶活性测试结果

购买到了其中 4 个天然产物(分子编号 248、290、376、377)进行 EGFR 酶活性测试,以 10 μmol/L、2 μmol/L、400 nmol/L、80 nmol/L、16 nmol/L、3.2 nmol/L、0.64 nmol/L、0.128 nmol/L 共 8 个浓度进行测试,每个浓度平行测 3 次,结果取平均值。测试发现 4 个化合物在 2 μmol/L 浓度下对 EGFR 的抑制率在 20%~35%(表 2),其中化合物 290 对 EGFR 的抑制率为 34.98%。

3.4 细胞增殖抑制实验结果

通过 CCK-8 法检测了 4 个化合物对 A549 细胞(野生型,WT)及 2 种 EGFR 突变体细胞(L858R-

T790M-C797S 和 del19-T790M-C797S)增殖抑制作用,除此之外,为了评价这几种化合物对人正常细胞是否有具有选择性,测试了 4 种化合物对人正常肺细胞的抑制活性,所有细胞活性测试结果见表 3。4 个化合物均显示出潜在的抗肿瘤活性,其中化合物 248 对 A549(IC₅₀=0.016 μmol/L)的抑制效果优于对照药剂吉非替尼(IC₅₀=0.343 μmol/L),化合物 290 对 A549(IC₅₀=0.388 μmol/L)的抑制效果也与吉非替尼相当。另外,化合物 376 对 2 种突变体细胞的 IC₅₀ 分别为 8.209、9.732 μmol/L,相较 A549 细胞的抑制效果(IC₅₀=18.725 μmol/L)提升了 2 倍左右,具有一定的抗耐药性潜力。除外,这 4 个化合物对正常肺细胞的 IC₅₀ 值都大于 100 μmol/L,抑制效果均差于对 A549 细胞的抑制效果,说明这几个化合物对正常细胞具有一定的选择性和安全性。

4 讨论

本研究以 EGFR 为靶标对 527 个中药天然产物组成的小分子数据库进行虚拟筛选,发现其中 5 个天然产物与商品化抑制剂厄洛替尼的结合模式有相似之处,都与 EGFR 铰链区(hinge)上蛋氨酸 M769 有氢键相互作用,这也是使抑制剂分子能和 EGFR

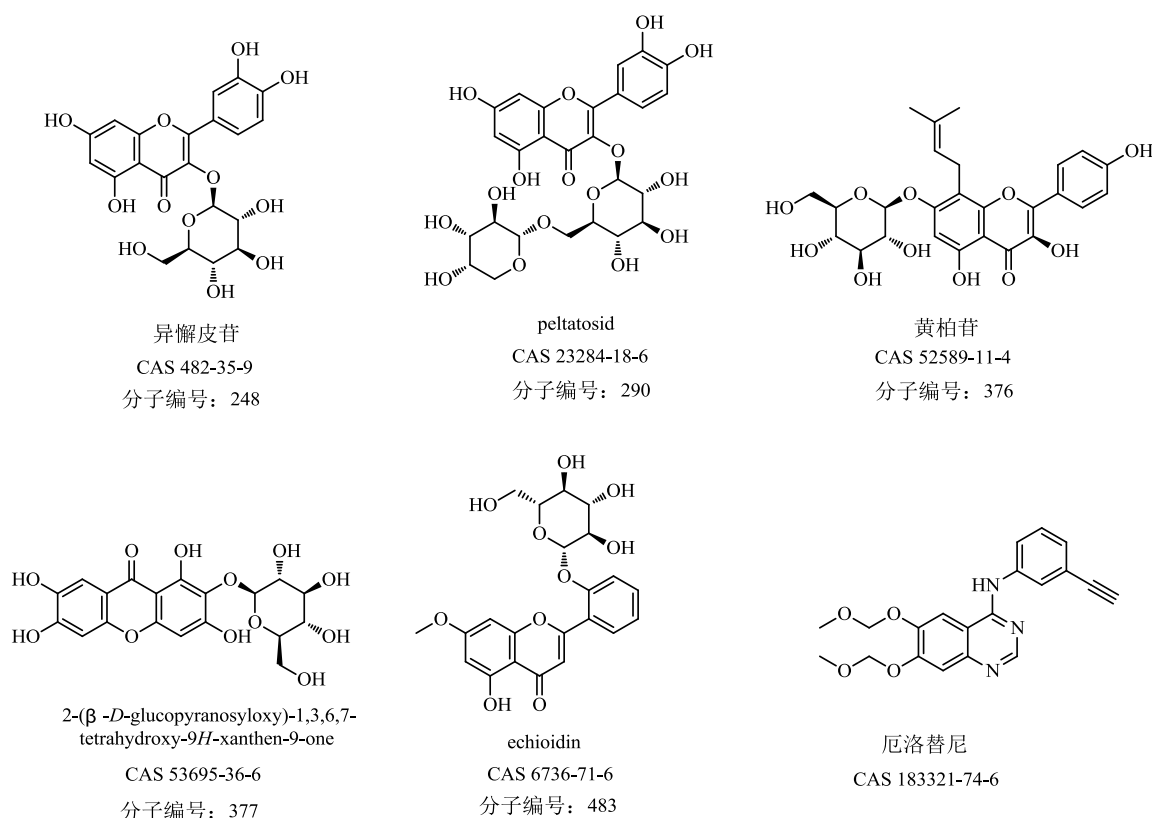


图 3 筛选出的 5 个中药天然产物和商品化抑制剂厄洛替尼的结构、名称及 CAS 号

Fig. 3 Structures, names and CAS numbers of five screened TCM natural products and commercial inhibitor erlotinib

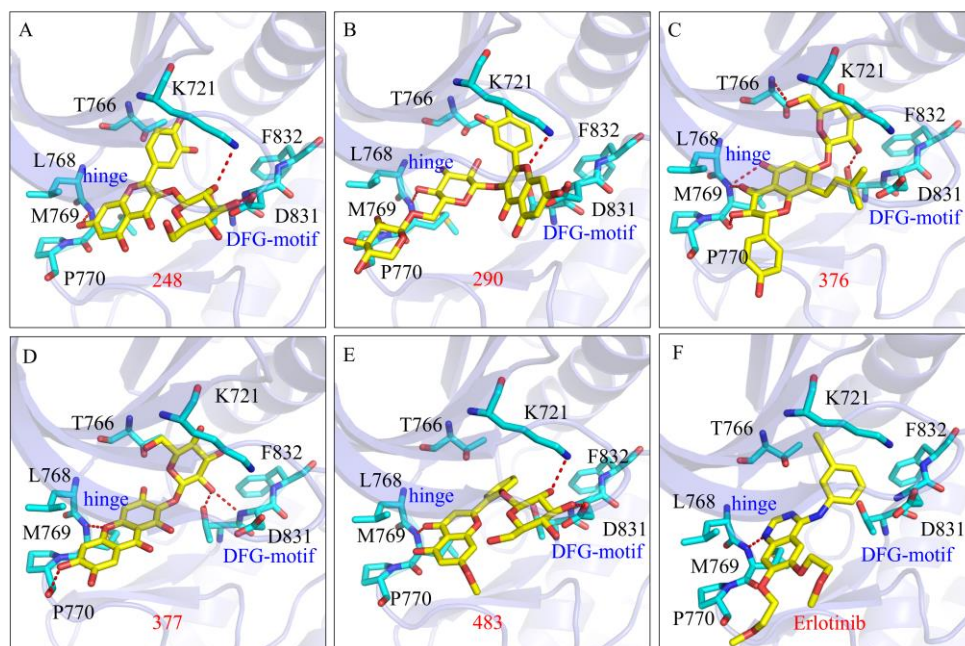


图 4 化合物 248 (A)、290 (B)、376 (C)、377 (D)、483 (E) 以及商品化抑制剂厄洛替尼 (F) 分别与 EGFR 的结合模式比较

Fig. 4 Comparison of binding modes of compounds 248 (A), 290 (B), 376 (C), 377 (D), 483 (E), and commercial inhibitor erlotinib (F) with EGFR, respectively

有较强结合的关键相互作用。通过对其中 4 个化合物进行酶活性测试, 发现化合物 **248** (异懈皮苷)、

290 (peltatoside)、**376** (黄柏苷) 和 **377** [2-(β-D-glucopyranosyloxy)-1,3,6,7-tetrahydroxy-9H-xanthen-

表 2 4 种中药天然产物对 EGFR 的抑制率
Table 2 Inhibition rate of four TCM natural products targeted to EGFR

分子编号	抑制率/%
248	22.81
290	34.98
376	28.41
377	28.12

表 3 4 种中药天然产物肺癌细胞增殖抑制活性结果

Table 3 Inhibitory activity of four TCM natural products towards to lung cancer cells

分子编号	IC ₅₀ /(μmol·L ⁻¹)			
	WT (A549)	L858R-T790M-C797S	del19-T790M-C797S	正常肺细胞
248	0.016	>100	>100	>100
290	0.388	>100	>100	>100
376	18.725	8.209	9.732	>100
377	95.823	>100	>100	>100
吉非替尼	0.343	0.825	0.563	1.433

9-one] 在 2 μmol/L 浓度下均对 EGFR 有 30%左右的抑制率。通过进一步细胞增殖抑制实验,发现这 4 个化合物对 A549 细胞均有一定的抑制活性,其中化合物 **248** 对 A549 细胞的抑制作用(IC₅₀=0.016 μmol/L)强于对照药剂吉非替尼。化合物 **376** 对 2 种突变体细胞的 IC₅₀ 分别为 8.209、9.732 μmol/L,相较 A549 细胞的抑制效果(IC₅₀=18.725 μmol/L)提升了 2 倍左右,具有一定的抗耐药性潜力。因此,以化合物 **248** 和 **376** 为先导化合物进行后续的结构改造有望得到具有反抗性的 EGFR 小分子抑制剂。但是本研究仍然有不足之处,例如数据库的规模较小,想要找到更多有潜力的新颖骨架的分子,需要收集更多的中药天然产物结构,扩大搜索的范围。后续将深入研究,以期以 EGFR 为靶标的 NSCLC 药物的研发和临床研究奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Xia C F, Dong X S, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.

[2] Chen N, Zhou Y S, Wang L C, *et al.* Advances in metformin-based metabolic therapy for non-small cell lung cancer (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2022, 47(3): 55.

[3] Sabbah D A, Hajjo R, Sweidan K. Review on epidermal

growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(10): 815-834.

[4] Ayati A, Moghimi S, Salarinejad S, *et al.* A review on progression of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors as an efficient approach in cancer targeted therapy [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 99: 103811.

[5] Wu P, Nielsen T E, Clausen M H. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(7): 422-439.

[6] 毛龙飞, 吴琼, 孙格, 等. 用于临床治疗非小细胞肺癌的 EGFR 抑制剂的进展 [J]. *中国药物化学杂志*, 2021, 31(2): 152-161.

[7] Liu W J, Du Y, Wen R, *et al.* Drug resistance to targeted therapeutic strategies in non-small cell lung cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107438.

[8] Lynch T J, Bell D W, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(21): 2129-2139.

[9] Sequist L V, Waltman B A, Dias-Santagata D, *et al.* Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(75): 75ra26.

[10] Soria J C, Ohe Y, Vansteenkiste J, *et al.* Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(2): 113-125.

[11] Reckamp K L, Giaccone G, Camidge D R, *et al.* A phase 2 trial of dacomitinib (PF-00299804), an oral, irreversible pan-HER (human epidermal growth factor receptor) inhibitor, in patients with advanced non-small cell lung cancer after failure of prior chemotherapy and erlotinib [J]. *Cancer*, 2014, 120(8): 1145-1154.

[12] Miller V A, Hirsh V, Cadranell J, *et al.* Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): A phase 2b/3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(5): 528-538.

[13] Ling C Q, Yue X Q, Ling C. Three advantages of using traditional Chinese medicine to prevent and treat tumor [J]. *J Integr Med*, 2014, 12(4): 331-335.

[14] Shang W, Cheng H. Advances in TCM research of insulin resistance [J]. *J Tradit Chin Med*, 2001, 21(2): 141-146.

[15] Xu W, Debeb B G, Lacerda L, *et al.* Tetrandrine, a compound common in Chinese traditional medicine, preferentially kills breast cancer tumor initiating cells (TICs) *in vitro* [J]. *Cancers*, 2011, 3(2): 2274-2285.

- [16] Pommier Y. Topoisomerase I inhibitors: Camptothecins and beyond [J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(10): 789-802.
- [17] Singh P, Bast F. *In silico* molecular docking study of natural compounds on wild and mutated epidermal growth factor receptor [J]. *Med Chem Res*, 2014, 23(12): 5074-5085.
- [18] Yang S C, Chang S S, Chen H Y, *et al.* Identification of potent EGFR inhibitors from TCM Database@Taiwan [J]. *PLoS Comput Biol*, 2011, 7(10): e1002189.
- [19] Trott O, Olson A J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455-461.
- [20] Verdonk M L, Cole J C, Hartshorn M J, *et al.* Improved protein-ligand docking using GOLD [J]. *Proteins*, 2003, 52(4): 609-623.

[责任编辑 王文倩]