• 数据挖掘与循证医学 •

基于网络邻近度算法识别地肤子皂苷 Ic 的抗胰腺导管腺癌活性

鲁金元[1, 2]，梁蔚珊[2, 3]，郭城杨[2]，张卫东[1, 2*]，田赛赛[1, 2*]

1. 安徽中医药大学药学院，安徽 合肥 230012
2. 海军军医大学药学院，上海 200433
3. 广东药科大学药学院，广东 广州 510006

摘 要：目的 通过算法识别与实验验证相结合，高效识别抗胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC）中药活性成分，并评价其抗肿瘤活性。**方法** 利用公共数据库的 PDAC 表达谱数据及检索国内外相关文献，通过单样本基因集富集分析（single sample gene set enrichment analysis，ssGSEA）方法验证其驱动基因，计算驱动基因之间的最大连通分量（largest connected component，LCC）并构建疾病网络，运用网络邻近度算法量化中药活性成分靶点与疾病网络在全人类蛋白质-蛋白质相互作用网络中的距离预测其治疗潜力，并对候选中药活性成分进行实验验证。**结果** ssGSEA 分析显示，PDAC 驱动基因在肿瘤组的富集得分显著高于正常组（$P \leqslant 0.001$）。LCC 分析表明，驱动基因形成了高度紧密的相互作用模块（$P = 0.021$）。运用网络邻近度算法对中药活性成分进行快速筛选，识别出地肤子皂苷 Ic 为潜在的抗 PDAC 候选药物。进一步实验验证表明，在人胰腺癌 PANC-1 和人胰腺导管癌 MIA PaCa-2 细胞中，地肤子皂苷 Ic 在 8.5～9.5 μmol/L 浓度下显著抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和集落形成（$P < 0.05$），并诱导细胞凋亡。GSEA 富集分析显示，缺氧反应因子-1（hypoxia-inducible factor-1，HIF-1）信号通路活性显著下调（normalized enrichment score，NES = −0.83），生存分析揭示 HIF1A 的高表达与生存期呈负相关。KEGG 富集分析显示地肤子皂苷 Ic 主要富集于丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）、磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase，PI3K）-蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等信号通路。**结论** 基于网络邻近度算法，提出了一种中药活性成分高效识别策略，成功识别出地肤子皂苷 Ic 为 PDAC 潜在治疗药物，为中药新药开发提供了新思路。

关键词：网络医学；网络邻近度；地肤子皂苷 Ic；胰腺导管腺癌；驱动基因

中图分类号：TP18；R285 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2025)07 - 2427 - 14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.07.018

Identification of anti-pancreatic ductal adenocarcinoma activity of momordin Ic based on network proximity algorithm

LU Jinyuan[1, 2], LIANG Weishan[2, 3], GUO Chengyang[2], ZHANG Weidong[1, 2], TIAN Saisai[1, 2]

1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China
3. College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective Efficient identification of active ingredients from traditional Chinese medicine (TCM) with anti-pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) properties is achieved through a combination of algorithm identification and experimental validation, followed by an evaluation of their antitumor activity. **Methods** PDAC expression profile data from public databases and relevant literature were analyzed. Single sample gene set enrichment analysis (ssGSEA) was used to validate PDAC driver genes. The largest connected component (LCC) of driver genes was calculated, and a disease network was constructed. A network proximity algorithm was applied to quantify the distance between TCM active ingredient targets and the disease network within the human protein-protein interaction network, predicting their therapeutic potential. Candidate TCM active ingredients were experimentally validated. **Results**

收稿日期：2024-12-19

基金项目：国家重点研发计划（2022YFC3502000）；国家自然科学基金重点项目（82430119）；上海市晨光计划（23CGA45）

作者简介：鲁金元，硕士研究生，研究方向为中医药与人工智能。E-mail: jinyuanluyy@hotmail.com

***通信作者：**张卫东，教授，博士生导师，从事中药药效物质基础和创新药物研究。E-mail: wdzhangy@hotmail.com

田赛赛，讲师，从事计算生物学及药物信息学研究。E-mail: saisai_tian@foxmail.com

The ssGSEA analysis revealed that the enrichment scores of PDAC driver genes were significantly higher in the tumor group than in the normal group ($P \leq 0.001$). LCC analysis indicated that the driver genes formed a tightly connected interaction module ($P = 0.021$). Using the network proximity algorithm to rapidly screen the active components of TCM, momordin Ic was identified as a potential anti-PDAC candidate drug. Further experimental validation demonstrated that momordin Ic significantly inhibited tumor cell proliferation, migration, and colony formation in PANC-1 and MIA PaCa-2 cells at concentrations of 8.5—9.5 μmol/L ($P < 0.05$) and induced apoptosis. GSEA enrichment analysis showed that the hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) signaling pathway activity was significantly downregulated (normalized enrichment score, NES = −0.83). Survival analysis revealed a negative correlation between high HIF1A expression and survival period. KEGG enrichment analysis indicated that momordin Ic primarily affected the MAPK, PI3K-Akt, and VEGF signaling pathways. **Conclusion** This study proposes an efficient strategy for identifying active ingredients in traditional Chinese medicine based on a network proximity algorithm, successfully identifying momordin Ic as a potential therapeutic agent for PDAC, offering new insights for TCM drug development.

Key words: network medicine; network proximity; momordin Ic; pancreatic ductal adenocarcinoma; driver genes

胰腺导管腺癌（pancreatic ductal adenocarcinoma，PDAC）是全球死亡率最高的癌症之一，其 5 年生存率仅为约 10%[1]。尽管化疗方案的最新进展在一定程度上改善了部分可切除 PDAC 患者的预后，但由于其发病隐匿、进展迅速且缺乏有效的早期筛查手段，约 80%的患者在确诊时已进入晚期阶段，无法接受治疗性手术[2]。目前，以吉西他滨或氟嘧啶为基础的联合化疗方案已成为转移性 PDAC 的标准治疗，但患者的总生存期（overall survival，OS）仍仅维持在约 1 年，远未达到理想的治疗效果[3]。与其他类型肿瘤形成鲜明对比的是，针对 PDAC 的多次大规模靶向药物实验均未成功，这可能与 PDAC 的高分子异质性、复杂的肿瘤微环境及抵抗机制有关。因此，PDAC 治疗药物匮乏问题亟待解决。

中药因其多靶点、多通路、低毒、增效、经济等优势，在包括癌症在内的多种复杂疾病治疗中展现出巨大潜力。现有研究已证实，中药活性成分如姜黄素、白藜芦醇、小檗碱、黄芩素等在肺癌、乳腺癌、结肠癌和前列腺癌中具有显著的抗癌作用[4-7]。此外，中药活性成分衍生物可选择性诱导癌细胞凋亡，而对正常细胞的影响较小[8]。因此，中药有望成为一种新型的 PDAC 治疗策略，在未来发挥至关重要作用。

网络医学以整合性和系统性研究框架为核心，在新药发现领域的重要性日益凸显，为新药开发提供了全新的理论与方法。中药活性成分因其多成分、多靶点的特点，能够广泛作用于机体生物分子网络，调控疾病相关信号通路，因此与网络医学研究框架相辅相成，在复杂疾病治疗中展现独特优势[9]。网络邻近度算法作为网络医学的重要工具，通过计算疾病模块与药物靶点网络之间的距离，定量评估中药活性成分与疾病分子机制的关联性。本研究以 PDAC 为研究对象，整合整合临床蛋白质组肿瘤分析联盟（clinical proteomic tumor analysis consortium，CPTAC）、癌症基因组图谱（cancer genome atlas，TCGA）、基因表达综合数据库（gene expression omnibus, GEO）以及基因型-组织表达数据库（genotype-tissue expression，GTEx）等权威数据库的多维数据，结合文献挖掘并验证 PDAC 驱动基因，构建 PDAC 特异性疾病模块，运用网络邻近度算法对候选活性成分进行快速筛选，为中药新药开发提供了新思路，展现了其在复杂疾病治疗中的潜力。本研究流程见图 1。

1 材料与方法

1.1 数据下载和处理

胰腺导管腺癌表达谱数据来源于 CPTAC 数据库、TCGA 数据库、GTEx 数据库以及 GEO 数据库，共计 798 例样本，其中肿瘤样本 460 例，正常样本 338 例（表 1）。所有数据预处理均在 R 软件（v4.4.0）中进行，对 mRNA 丰度进行标准化，确保数据统一性。删除低质量样本，处理缺失值。对于高维数据使用降维技术，以减少计算复杂性。所有研究均报告了复发/无病生存期，因此将其用作生存期终点。此外，利用 limma 软件包对 GEO 数据库中的胰腺导管腺癌数据集（GSE28735、GSE62452、GSE71729）进行批次效应校正，整合为统一维度的 Metadata 数据集，以提高数据的可比性和分析质量。

1.2 驱动基因收集

采用文本挖掘与手动整理相结合的方法，重点关注重点关注 *Nature*、*Cell*、*Lancet* 等国际高水平期刊发表的高质量文献发表的高质量文献。文献筛选主要基于 PubMed 数据库，涵盖临床试验中已知

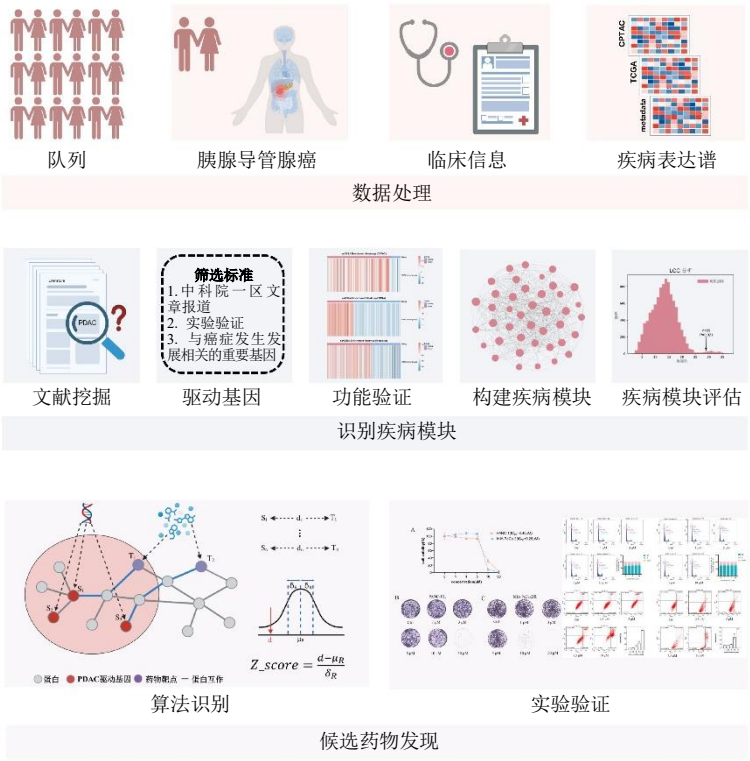


图 1　整体研究流程

Fig. 1　Overall research process

表 1　PDAC 表达谱数据

Table 1　PDAC expression profile data

数据来源		样本数/例	
		肿瘤组	正常组
CPTAC		135	20
TCGA＋GTEx		93	169
Metadata	GSE28735	42	42
	GSE62452	65	61
	GSE71729	125	46
总计		460	338

的 PDAC 靶点、大规模癌症基因组测序中的 PDAC 驱动基因以及通过 siRNA 或基因敲除鉴定的 PDAC 相关基因等。

1.3　单样本基因集富集分析

应用 GSVA 软件包中的单样本基因集富集分析（single sample gene set enrichment analysis，ssGSEA）方法，针对 PDAC 驱动基因特征计算每个样本富集分数，将分析结果以热图及箱线图进行可视化。

1.4　最大连通分量分析

为了评估网络的稳健性进行最大连通分量（largest connected component，LCC）分析。应用随机化检验计算目标网络与随机网络之间 LCC 的统计显著性。具体来说，从人类蛋白质相互作用组中随机选择与原始节点集具有可比连接性的节点。将该过程重复 1 000 次，并独立计算每个随机节点集的 LCC。通过计算随机生成的基因集[$S_m(p)$]的 LCC 超过观察到的 LCC（S_m）的排列来计算标准 P 值。

$$P=\#\{S_m(p)>S_m\}/1\ 000$$

1.5　中药活性成分-靶标网络的构建

本研究基于课题组前期构建的整合传统中医数据库（integrated traditional Chinese medicine，ITCM）数据库，整合了《中国药典》2020 年版、《欧洲药典》第 10 版、《美国药典草药汇编》、国家药品监督管理局（NMPA）、中国知网（CNKI）及 9 个关键中药数据库（SYMMAP、TCMID、TCMSP、ETCM、NPASS、CMAUP、TCMIO、HERB、TCM-ID）和 PubMed 中的中药活性成分-靶点数据。同时，人工整理了近 15 年（2010—2023 年）药理学和综合性期刊的相关文献，系统提取有效成分-靶标信息。最终，构建了涵盖 26 338 个高质量成分-靶标对的数据库，包含 3 828 种活性成分和 4 575 种靶标蛋白。

1.6　网络邻近度算法原理

网络邻近度算法基于中药活性成分靶点和疾

病网络在全人类蛋白质-蛋白质互作网络上的距离远近来对中药活性成分进行排序，一般认为距离越近，该药物具有更大概率表现出治疗效果，其计算公式如下。

$$\langle d_{AB}\rangle=\frac{1}{|A|+|B|}\left(\sum_{S_i\in A}\min_{T_j\in B}d(S_i,T_j)+\sum_{T_j\in B}\min_{S_i\in A}d(S_i,T_j)\right)$$

其中 S_i 表示活性成分 A 作用的潜在靶点，T_j 表示疾病驱动基因，d_{AB} 是指中药活性成分 A 和疾病驱动基因 B 的网络距离。为了确定网络距离的显著性进行了 1 000 次的置换检验，对 d 分数进行了归一化，计算公式如下。

$$Z_{scoce}=(d-\mu_R)/\delta_R$$

d 表示原始的网络距离，μ_R 表示随机置换生成的网络距离的均值，δ_R 表示其标准差，Z_{scoce} 用于衡量原始网络距离 d 与置换随机生成网络距离的均值 μ_R 之间的偏离程度

1.7 数据统计分析及生存分析

采用 Survminer 包对数据进行统计分析，肿瘤样本与正常样本缺氧反应因子-1α（hypoxia-inducible factor-1alpha，HIF1A）表达差异采用非参数检验（Kruskal-Wallis 秩和检验）比较。采用 Kaplan-Meier 分析绘制生存曲线。

1.8 京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）富集分析

采用 ClusterProfiler 包对地肤子皂苷 Ic 潜在靶点与驱动基因进行 KEGG 富集分析，并将分析结果进行可视化。

1.9 GSEA 富集分析

从 ITCM[10]数据库获取地肤子皂苷 Ic 药物转录组数据，利用 ClusterProfiler 包进行 GSEA 分析。

1.10 实验验证

1.10.1 细胞 人胰腺癌 PANC-1 细胞和人胰腺导管癌 MIA PaCa-2 细胞由中国科学院细胞库提供。

1.10.2 药品与试剂 地肤子皂苷 Ic（质量分数≥ 99%，货号 HY-N0330）购自美国 MCE 公司；DMEM 高糖培养基（货号 610502）购自 Biopico 公司；胎牛血清（货号 c04001-0500）购自 Vivacell 公司；青霉素-链霉素（货号 15140-122）购自美国 Gibco 公司；CCK8 试剂盒（编号 C0043）和结晶紫染色液（编号 C0121）购自上海碧云天生物技术公司；含 0.25%乙二胺四乙酸（ethylene diamine tetraacetic acid，EDTA）的胰蛋白酶（货号 LSC30，批号 LS202210311）购自上海赖思生物科技有限公司；细胞周期与凋亡试剂盒（货号 abs50005）和 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒（货号 abs50001）购自爱必信（上海）生物科技有限公司。

1.10.3 主要仪器 BECKMAN-Cyto FLEX S 流式细胞仪，美国贝克曼公司；Forma™ 370 Series CO_2 Incubator 型二氧化碳培养箱，美国赛默飞世尔科技有限公司公司；LABGARD®ES NU-540 Class II 型细胞超净工作台，美国 NUAIRE 公司；POLARstar Omega 型多功能酶标仪，德国 BMG 实验室技术有限公司；LEICA DMi8 型倒置显微镜，德国 Leica 显微系统公司。所有仪器均由海军军医大学实验室提供。

1.10.4 细胞培养 将 PANC-1 细胞和 MIA PaCa-2 细胞加入含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基（含青霉素 100 U/mL、链霉素 100 μg/mL）置于 37 ℃、5% CO_2 恒温箱内培养。待细胞处于对数生长期时，用 0.25% EDTA 胰蛋白酶消化和传代。

1.10.5 CCK8 实验 收集对数生长期 PANC-1 细胞和 MIA PaCa-2 细胞，以 5×10^3 个/孔的密度接种于 96 孔板中，每孔 100 μL，置入 37 ℃、5% CO_2 的培养箱中培养过夜，分别加入不同浓度的地肤子皂苷 Ic［0（对照）、1、3、5、10、30 μmol/L］，继续培养 48 h 后取出培养板于倒置相差显微镜下观察细胞形态，每孔加入 10 μL CCK-8 溶液，37 ℃继续培养孵育 30 min。取出培养板，置于酶标仪 450 nm 波长处测其吸光度（A）。计算各组细胞增殖抑制率。

$$细胞增殖抑制率=1-A_{实验}/A_{对照}$$

1.10.6 集落形成实验 将 PANC-1 细胞和 MIA PaCa-2 细胞以每孔 2×10^3 个的密度接种于 12 孔板中，在 37 ℃、5% CO_2 的培养箱中培养过夜后，以 0、1、3、5、10、30 μmol/L 地肤子皂苷 Ic 处理细胞 48 h 后，更换为不含药物的新鲜培养基继续培养，每 2～3 天更换 1 次培养基，10 d 后吸弃旧培养基，PBS 清洗 2～3 次，每孔加入 800 μL 的 4%多聚甲醛固定 20 min，用 PBS 清洗 1 遍，每孔加入 800 μL 的 0.1%结晶紫染色液染色 15 min，染色结束后，回收结晶紫染色液并用 PBS 冲洗孔板至无多余结晶紫染色液，室温晾干后拍照，倒置显微镜下观察细胞克隆情况。

1.10.7 划痕实验 将 PANC-1 细胞和 MIA PaCa-2 细胞从培养箱中取出，胰酶消化离心后，加 1 mL DMEM 完全培养基重悬，细胞计数后，以每孔 2.5×

10^5 个的细胞接种至 12 孔板中，待生长到 80%密度时用 20 μL 枪头等量划痕拍照；以 0、1、3、5、10 μmol/L 地肤子皂苷 Ic 处理细胞 48 h 后，用 Image J 图像处理软件分别测量 0、12、24 h 的划痕面积并计算其迁移率，实验重复 3 次。

迁移率＝(0 h 划痕面积－24 h 划痕面积)/0 h 划痕面积

1.10.8 流式细胞术检测地肤子皂苷 Ic 对胰腺癌细胞周期的影响 收集对数生长期的 PANC-1 细胞和 MIA PaCa-2 细胞，以 2×10^5 个/孔的密度平铺于 6 孔板。以 0、1、3、5、10 μmol/L 地肤子皂苷 Ic 处理细胞，培养 48 h 后，弃去培养液并洗涤 2 次，离心收集细胞，以预冷的 75%乙醇固定过夜，加入碘化丙啶（propidium io-dide，PI）试剂以及 RNaseA 试剂，室温孵育 30 min，以流式细胞仪检测细胞周期。

1.10.9 流式细胞术检测地肤子皂苷 Ic 对胰腺癌凋亡的影响 收集对数生长期 PANC-1 细胞和 MIA PaCa-2 细胞，以 0.25%胰酶消化后制成密度为 2×10^5 个/mL 的细胞悬液，以 2 mL/孔的体积接种于 6 孔板中。以 0、2.5、5、7.5、10 μmol/L 地肤子皂苷 Ic 处理细胞，收集上清，胰酶消化结束后将细胞悬液与上清合并，离心，PBS 洗 1 遍，对照组加入 1.6 mL 1×结合缓冲液，均为 4 份，采用 Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.10.10 数据统计分析 使用 GraphPad Prism 8.0 软件对实验数据进行统计分析。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PDAC 驱动基因收集及验证

癌症驱动基因在调节细胞生长、细胞周期和 DNA 复制上扮演着关键的角色，其发生突变（尤其是介导恶性细胞快速增殖和扩散突变）后，癌细胞能够通过免疫逃逸规避宿主免疫系统和其他防御机制的清除，促进血管生成和基质降解迅速扩散并侵袭周围组织。此外，驱动基因突变通过诱导免疫抑制和代谢重编程等方式重塑肿瘤微环境，为肿瘤生长和扩散创造有利条件[11]。本研究聚焦于近年发表的高质量文献，筛选了 44 个与 PDAC 密切相关的驱动基因（表 2）。

通过对 44 个 PDAC 驱动基因进行 ssGSEA 评估其在正常组样本与肿瘤组样本中的富集情况。如图 2-A 所示，热图显示肿瘤组样本的驱动基因富集得分显著高于正常组，其中肿瘤组样本以高富集得分（红色）为主，正常组样本则以低富集得分（蓝色）为主。这一显著差异在 CPTAC、TCGA 和 Metadata 3 个独立数据集中均一致，证明结果具有较高的可靠性和普适性。如图 2-B 所示，箱线图定量比较显示，肿瘤组的中位富集得分在所有数据集中均显著高于正常组（CPTAC：$P<0.001$；TCGA：$P<0.001$；Metadata：$P<0.001$）。

2.2 PDAC 疾病模块的构建

通过 LCC 分析评估 PDAC 驱动基因在蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络中的稳健性与模块化特征。如图 3-A 所示，通过 LCC 分析，识别出 PDAC 驱动基因形成高度紧密的相互作用模块，节点之间的相互作用展示了驱动基因在调控肿瘤生物学过程中紧密的协同关系。如图 3-B 所示，直方图显示随机节点集的 LCC 值主要分布在较低范围，而 PDAC 驱动基因集 LCC 值为 29，显著高于随机分布（$P=0.021$）。

2.3 基于网络邻近度算法的中药活性成分高效识别

本研究通过量化中药活性成分的靶点与疾病网络在全人类蛋白质-蛋白质相互作用网络中的距离，提出了一种基于网络邻近度的中药活性成分高效识别策略。图 4-A 展示了中药活性成分靶点（T_1、T_2 等）与 PDAC 驱动基因（S_1、S_2、S_3 等）在 PPI 网络中的交互情况，药物靶点与疾病网络的距离越短，提示该成分具有更大的治疗潜力。首先计算了中药成分靶点与疾病基因之间的最短路径距离，并通过 1 000 次随机置换检验评估距离的显著性。通过计算 Z 评分将实际距离与随机置换生成的距离分布进行比较，Z 评分越小，表明中药活性成分靶点与疾病基因在网络中存在紧密联系，提示这些成分可能通过调控疾病网络发挥治疗作用。如图 4-B、C 所示，对数据库中的 3 828 个中药活性成分进行快速筛选，Z 评分（$P<0.05$）排名前 5 的中药活性成分分别为秋水仙碱[45]、长春碱[46]、地肤子皂苷 Ic、查耳酮[47]和乌苏酸[48]。值得注意的是，地肤子皂苷 Ic 目前尚无相关的抗胰腺癌活性研究报道，表明其作为潜在的抗胰腺癌候选中药分子具有新颖性，值得进一步深入研究和实验验证。

如图 4-D 所示，地肤子皂苷 Ic 为藜科植物地肤 *Kochia scoparia* (L.) Schrad. 的果实中的三萜类活性成分，已被证实是地肤子抗瘙痒、抗炎和抗过敏

表 2　PDAC 驱动基因汇总

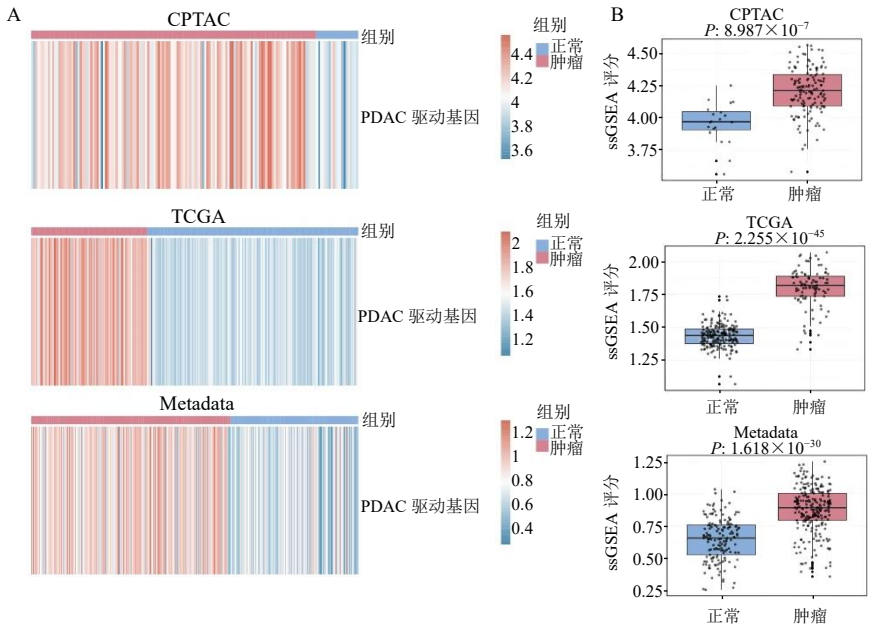
Table 2　Summary of PDAC driver genes

驱动基因缩写	驱动基因名称	驱动基因缩写	驱动基因名称
KRAS[12]	KRAS 基因（KRAS proto-oncogene）	LHX8[26]	LIM 同源框基因 8（LIM homeobox 8）
TP53[13]	肿瘤蛋白 P53（tumor protein p53）	GLI2[27]	GLI 家族锌指蛋白 2（GLI family zinc finger 2）
SMAD4[14]	SMAD 家族成员 4（SMAD family member 4）	HNF1A[28]	HNF1 同源框基因 A（HNF1 homeobox A）
CDKN2A[14]	细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A（cyclin dependent kinase inhibitor 2A）	ZEB1[29]	锌 E-box 结合同源框蛋白 1（zinc finger E-box binding homeobox 1）
MYC[15]	MYC 原癌基因（MYC proto-oncogene）	FOXA1[30]	叉头框蛋白 A1（Forkhead Box A1）
STAT3[16]	信号转导与转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3）	miR-489[31]	微小 RNA 489（microRNA 489）
YAP1[17]	Yes-相关蛋白 1（Yes-associated protein 1）	YY1[31]	转录因子阴阳 1（Yin tang 1）
BRCA2[18]	BRCA2 DNA 修复相关蛋白（BRCA2 DNA repair associated）	KLF5[32]	KLF 转录因子 5（KLF transcription factor 5）
MET[19]	MET 原癌基因（MET proto-oncogene）	LINC00673[33]	长间隔非编码 RNA 673（long intergenic non-protein coding rNA 673）
SOX9[20]	SRY-box 转录因子（SRY-box transcription factor 9）	AGO2[34]	Argonaute RISC 催化组分 2（argonaute RISC catalytic component 2）
GATA6[21]	GATA 结合蛋白 6（GATA binding protein 6）	MST1R[35]	巨噬细胞刺激因子 1 受体（macrophage stimulating 1 receptor）
ROBO2[22]	环形交叉轴突导向受体同源物 2（roundabout guidance receptor 2）	FLNA[36]	肌动蛋白结合蛋白 A（filamin A）
PREX2[22]	磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸依赖性 Rac 交换因子 2（phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate dependent Rac exchange factor 2）	ALDOA[36]	果糖-1,6-二磷酸醛缩酶 A（aldolase, fructose-bisphosphate A）
ARID1A[22]	AT 丰富结合域 1A（AT-rich interaction domain 1A）	NADK[37]	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸激酶（NAD kinase）
KDM6A[23]	赖氨酸去甲基化酶 6A（lysine demethylase 6A）	SEMA3C[38]	Semaphorin 3C 蛋白（semaphorin 3C）
HNF4A[23]	肝细胞核因子 4α（hepatocyte nuclear factor 4 alpha）	FOXP3[39]	叉头框蛋白 P3（forkhead box P3）
TP63[23]	肿瘤蛋白 P63（tumor protein P63）	FGFR2[40]	成纤维生长因子受体 2（fibroblast growth factor receptor 2）
RABL3[24]	RAB 类 RAS 原癌基因家族成员 3（RAB, member of RAS oncogene family like 3）	SIRT6[41]	Sirtuin 6 蛋白（Sirtuin 6）
RNF43[25]	环指蛋白 43（ring finger protein 43）	LIN28B[41]	LIN28 同源物 B（LIN28 homolog B）
PTPRN2[26]	蛋白酪氨酸磷酸酶受体型 N2（protein tyrosine phosphatase, receptor type N2）	BRAF[42]	B-Raf 原癌基因（B-Raf proto-oncogene）
TUSC7[26]	肿瘤抑制候选基因 7（tumor suppressor candidate 7）	MAP4K4[43]	丝裂原活化蛋白激酶 4（mitogen-activated protein kinase 4）
SLC12A8[26]	溶质载体家族 12 成员 8（solute carrier family 12 member 8）	GNAS[44]	鸟苷酸结合蛋白 α 激活型（guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating）

作用的主要有效成分。现代药理学研究发现其还具有抑制胃黏膜病变、促进胃肠蠕动、降低血糖等药理作用[49]。此外已有研究证实地肤子皂苷 Ic 对于肝癌和前列腺癌均显示出显著的抑制作用[50]，然而，地肤子皂苷 Ic 对 PDAC 的潜在治疗效果及其作用机制尚不明确，亟待进一步研究。

2.4　药效学验证

2.4.1　地肤子皂苷 Ic 对癌细胞增殖及集落形成的影响　结果如图 5-A～C 所示，地肤子皂苷 Ic 表现出较好的肿瘤细胞杀伤作用。CCK8 检测显示，地肤子皂苷 Ic 对 PANC-1 和 MIA PaCa-2 细胞具有良好的细胞活力抑制作用，48 h 时的 IC_{50} 值为 8.49、9.25 μmol/L（图 5-A）。为了进一步评估地肤子皂苷 Ic 对 PANC-1 和 MIA PaCa-2 细胞的生长抑制作用，本研究进行了细胞集落形成实验，用不同浓度的地肤子皂苷处理 PANC-1 和 MIA PaCa-2 细胞。实验结果显示，地肤子皂苷 Ic 给药后，PANC-1 和 MIA PaCa-2 细胞的集落形成数量显著减少，表明地肤子皂苷 Ic 可以显著抑制胰腺癌细胞克隆形成的能力。

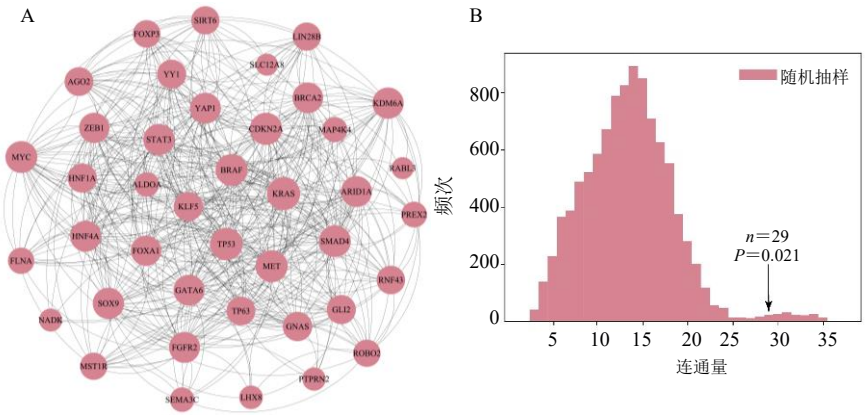


A-ssGSEA 富集分析热图；B-ssGSEA 富集分析箱线图。

A-heat map of ssGSEA enrichment analysis; B-boxplot of ssGSEA enrichment analysis.

图 2　驱动基因 ssGSEA 富集分析

Fig. 2　ssGSEA enrichment analysis of driver genes



A-PDAC 驱动基因网络图；B-LCC 直方图。

A-network diagram of PDAC driver genes; B-LCC histogram.

图 3　疾病模块分析

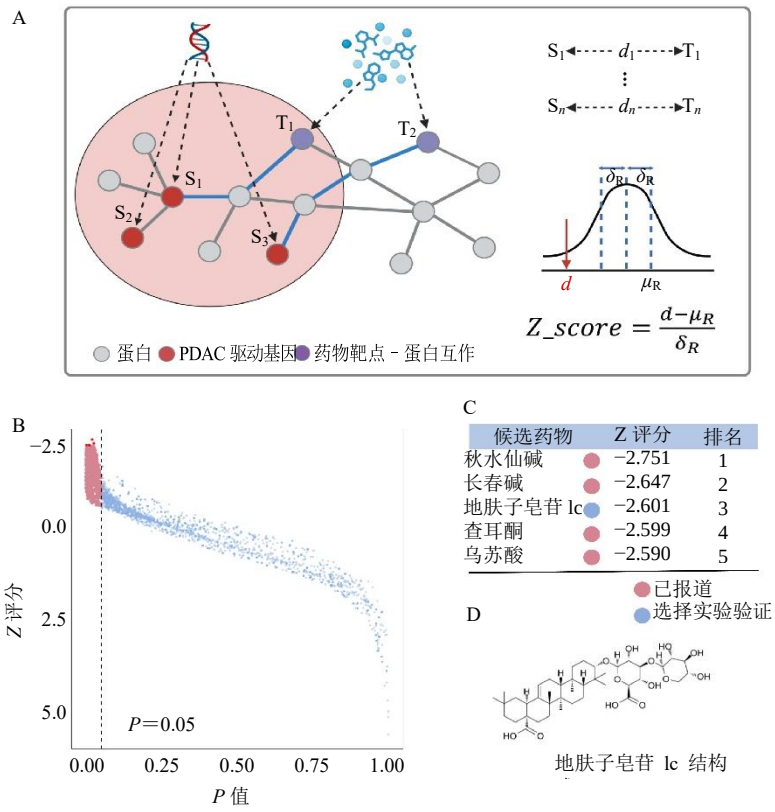
Fig. 3　Analysis of disease modules

2.4.2　地肤子皂苷 Ic 对胰腺癌细胞迁移能力的影响　如图 6-A、B 所示，与对照组相比，经地肤子皂苷 Ic 给药后，PANC-1 细胞愈合率从 34.16%下降至 5.78%；MIA PaCa-2 细胞愈合率从 52.39%下降至 5.47%，呈剂量相关性，并具有统计学意义（$P<0.001$）。

2.4.3　地肤子皂苷 Ic 对细胞周期和细胞凋亡的影响　结果如图 7-A～D 所示，肤子皂苷 Ic 对 PANC-1、MIA PaCa-2 细胞周期几乎没有影响（图 7-A、B）。进一步使用 FITC 标记的 Annexin V/PI 双染色测定来评估细胞凋亡，发现与对照组相比，在地肤子皂苷 Ic 给药浓度为 IC_{50} 时，细胞凋亡率显著提高，PANC-1 细胞凋亡率从 5.82%升至 70.05%，MIA PaCa-2 细胞凋亡率从 7.1%升至 46%，均具有显著性差异。

2.5　作用机制研究

本研究通过 LCC 方法解析了地肤子皂苷 Ic 在 PDAC 治疗中的作用机制。将地肤子皂苷 Ic 的候选靶点与 PDAC 驱动基因整合至 PPI 网络，提取紧密交互模块，构建药物-疾病基因相互作用网络。结果显示，地肤子皂苷 Ic 的 7 个靶点与 PDAC 的 32 个

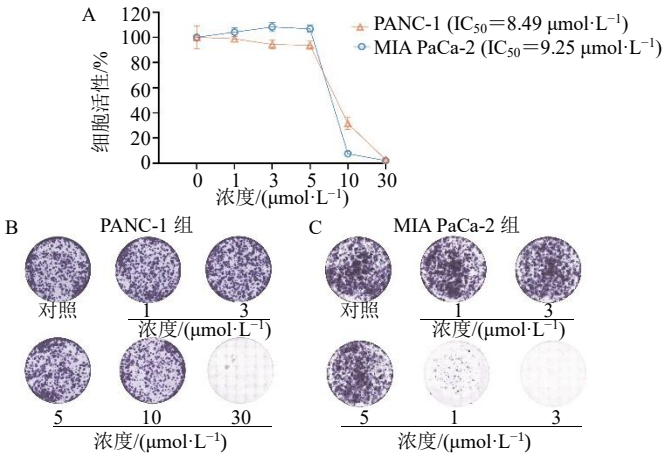


A-网络邻近度算法原理图；B-中药活性成分 *Z* 评分散点图；C-Z-score 排名前 5 药物的报道情况；D-地肤子皂苷 Ic 的分子结构式。

A-schematic diagram of network proximity algorithm; B-*Z* score scatter plot of active compounds from traditional Chinese medicine; C-top five active compounds ranked by *Z* score and their reported status; D-molecular structure of momordin Ic.

图 4　基于网络邻近度算法的中药活性成分高效识别

Fig. 4　Efficient identification of active ingredients in traditional Chinese medicine based on network proximity algorithm



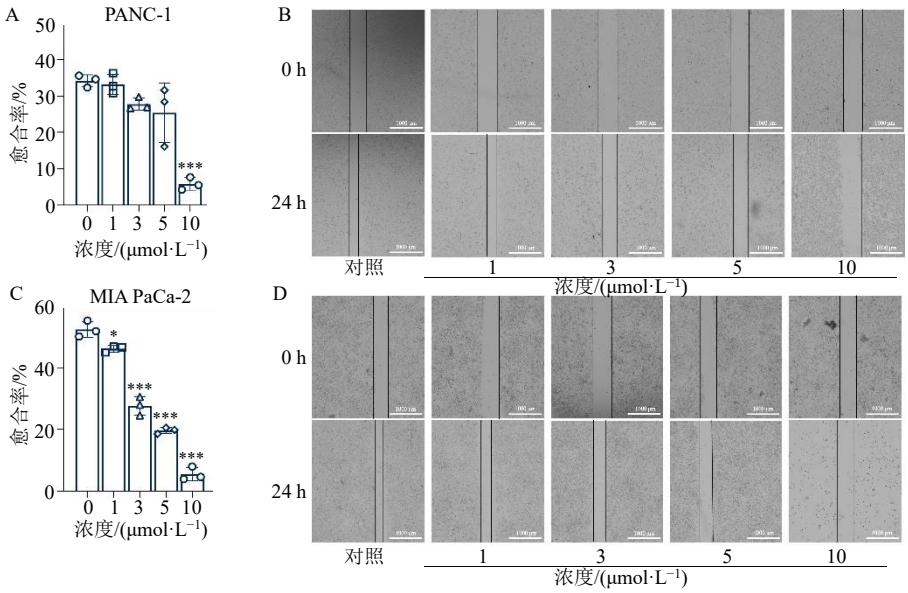
A-细胞活力曲线；B-PANC-1 细胞克隆形成实验；C-MIA PaCa-2 细胞克隆形成实验。

A-cell viability curves; B-colony formation assay of PANC-1 cells; C-colony formation assay of MIA PaCa-2 cells.

图 5　地肤子皂苷 Ic 对癌细胞增殖及集落形成的影响

Fig. 5　Effect of momordin Ic on cancer cell proliferation and colony formation

驱动基因形成了高度紧密的相互作用网络（图 8-A）。网络拓扑分析表明，度（degree）值排名前 5 的核心靶点为 TP53、MYC、KRAS、SMAD4 和 HIF1A，其中 HIF1A 为地肤子皂苷 Ic 的关键靶点之一。



A-PANC-1 细胞伤口愈合实验统计图；B-PANC-1 细胞伤口愈合实验图像（0 h 和 24 h，比例尺=1 000 μm）；C-MIA PaCa-2 细胞伤口愈合实验统计图；D-MIA PaCa-2 细胞伤口愈合实验图像（0 h 和 24 h）。

A-wound healing assay statistics for PANC-1 cells; B-wound healing assay images of PANC-1 cells (0 h and 24 h, scale = 1 000 μm); C-wound healing assay statistics for MIA PaCa-2 cells; D-wound healing assay images of MIA PaCa-2 cells (0 h and 24 h).

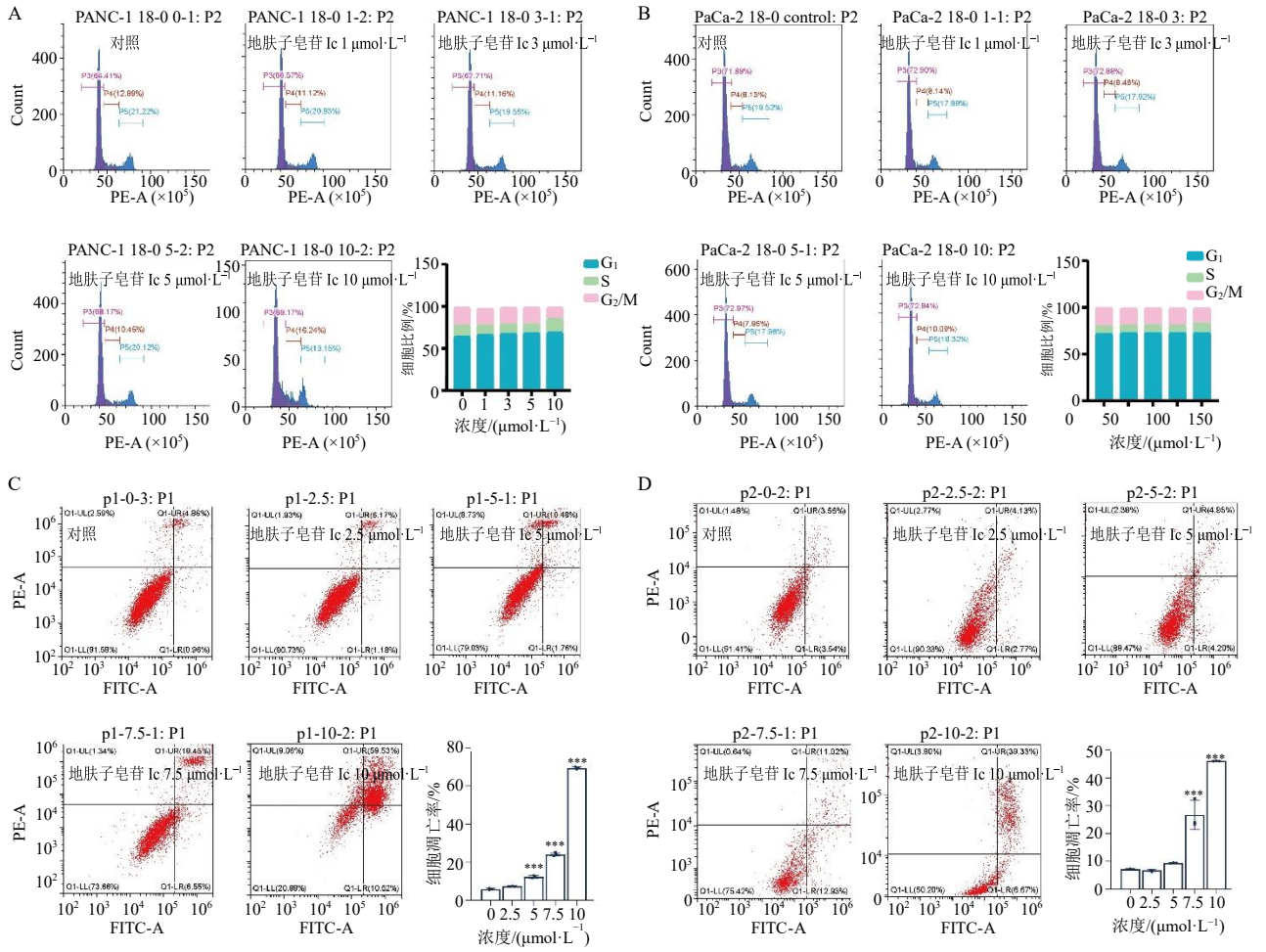
图 6　地肤子皂苷 Ic 对胰腺癌细胞迁移能力的影响（×4）

Fig. 6　Effect of momordin Ic on migration ability of pancreatic cancer cells (× 4)

生存分析结果（图 8-B）显示，HIF1A 高表达与患者生存期呈负相关（$P<0.001$）。GSEA 分析中，标准化富集得分（normalized enrichment score，NES）用于衡量特定基因集在实验条件下的富集程度。如图 8-C 所示，HIF-1 信号通路活性下调（NES＝−0.83）。此外，为探索这些核心靶点的具体功能，对药物-疾病基因相互作用网络的 39 个靶点进行了 KEGG 通路富集分析，如图 8-D 所示，结果显著富集于胰腺癌、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路、内分泌耐药、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）酪氨酸激酶抑制剂耐药、凋亡、病毒致癌、磷脂酰肌醇-3-羟激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase，PI3K）-蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）信号通路、p53 信号通路、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）信号通路等。

3　讨论

本研究首次提出了一种基于网络邻近度算法的中药活性成分识别策略，并成功筛选出地肤子皂苷 Ic 的抗 PDAC 活性，为中药治疗复杂疾病的创新应用提供了新思路。PDAC 是一种由非侵袭性癌前病变引起的恶性上皮性消化系统肿瘤[51]，其高度侵袭性和预后不良主要源于其复杂的生物学特性。PDAC 的恶性特征由多重因素驱动，包括胰腺特有的解剖屏障、异质性显著的肿瘤微环境、极端乏氧的生存条件、高度动态的遗传与表型异质性，以及异常且高度适应的代谢网络[52]。因此，本研究通过系统整理与筛选高质量文献，汇总了 44 个与 PDAC 发病机制密切相关的驱动基因，在这些驱动基因中，KRAS 和 TP53 是 PDAC 中最为常见且广泛研究的突变基因。KRAS 突变通过持续激活 RAS 信号通路，驱动细胞异常增殖；TP53 突变则通过抑制细胞凋亡，赋予肿瘤细胞存活优势[12]，CDKN2A 和 SMAD4 的突变进一步加剧了细胞周期调控的失衡，并通过破坏转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）信号通路，增强了肿瘤的侵袭性[14]。MYC 和 STAT3 的异常激活驱动了细胞增殖和代谢的重编程[15]，而 YAP1 作为河马（Hippo）信号通路的关键调节因子，调控肿瘤细胞的迁移和转移能力[17]。与此同时，BRCA2 突变引发的 DNA 修复缺陷显著提高了肿瘤细胞对 DNA 损伤的敏感性，进而增加了基因组不稳定性[18]。此外，MET、SOX9 和 GATA6 等基因的异常表达与



A-PANC-1 细胞周期分布；B-MIA PaCa-2 细胞周期分布；C-PANC-1 细胞凋亡分布；D-MIA PaCa-2 细胞凋亡分布；与对照组比较：$^{***}P<0.001$。
A-cell cycle distribution of PANC-1 cells; B-cell cycle distribution of MIA PaCa-2 cells; C-apoptosis distribution of PANC-1 cells; D-apoptosis distribution of MIA PaCa-2 cells; $^{***}P < 0.001$ vs control group.

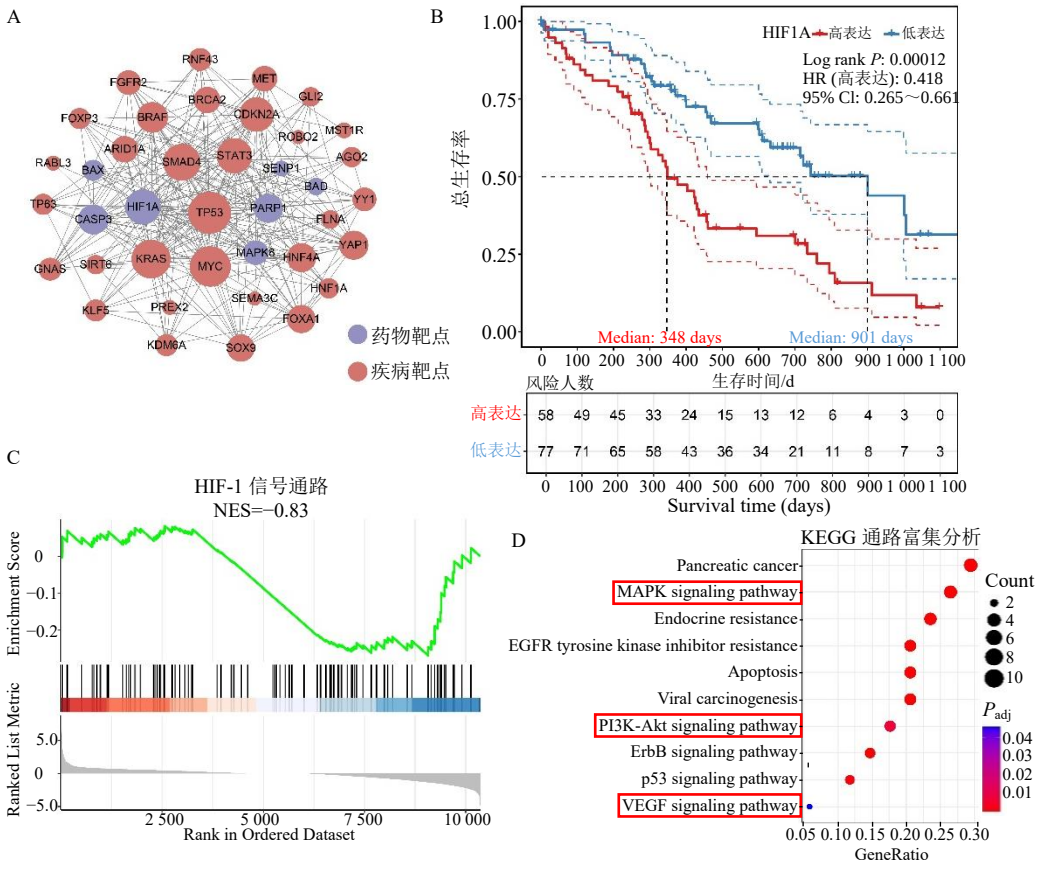
图 7　地肤子皂苷 Ic 对细胞周期和细胞凋亡的影响

Fig. 7　Effect of momordin Ic on cell cycle and apoptosis

胰腺细胞的分化障碍及肿瘤侵袭性密切相关[19]。ARID1A、PREX2、KDM6A 等基因的突变则通过调控染色质重塑、细胞信号传导及表观遗传调控，进一步推动了 PDAC 的恶性进展[22]。驱动基因的功能失调共同构成了 PDAC 病理过程中的复杂网络。

为进一步验证其在疾病中的功能，本研究利用 CPTAC、TCGA、GTEx 和 GEO 数据库的 798 例临床样本数据，通过 ssGSEA 方法评估了驱动基因在正常与肿瘤样本中的富集差异。在 CPTAC、TCGA 和 Metadata 3 个独立的数据集中，肿瘤组的富集得分显著高于正常组（$P\leqslant0.001$）。这种跨数据集的高度一致性表明，驱动基因在不同的生物背景下具有稳健的调控能力，进一步支持了它们在 PDAC 中发挥的重要功能。利用 LCC 分析评估 PDAC 驱动基因在 PPI 网络中的稳健性和模块化特征，发现 PDAC 驱动基因在 PPI 网络中形成了高度紧密的相互作用模块，节点之间的相互作用展示了驱动基因在调控肿瘤生物学过程中紧密的协同关系。这一结果表明，驱动基因在生物学功能上紧密关联，共同推动了 PDAC 的发生和进展。此外，采用网络邻近度算法识别药物靶点与疾病驱动基因之间的相互作用，量化它们在全人类 PPI 网络中的距离。通过对 3 828 种中药活性成分进行高通量筛选，最终发现了具有潜在抗 PDAC 活性的候选中药活性成分——地肤子皂苷 Ic。

体外实验结果进一步验证了地肤子皂苷 Ic 的抗胰腺癌活性。CCK8 实验显示，地肤子皂苷 Ic 对胰



A-药物靶点与疾病靶点相互作用网络（节点大小与度值正相关）；B-Kaplan-Meier 生存曲线；C-HIF-1 信号通路 GSEA 分析；D-KEGG 通路富集分析。

A-interaction network of drug targets and disease targets (node size is positively correlated with degree value); B-Kaplan-Meier survival curve; C-GSEA analysis of HIF-1 signaling pathway; D-KEGG pathway enrichment analysis.

图 8　地肤子皂苷 Ic 抗胰腺导管腺癌作用机制

Fig. 8　Mechanism of momordin Ic against pancreatic ductal adenocarcinoma

腺癌细胞 PANC-1 和 MIA PaCa-2 的增殖具有显著抑制作用，IC_{50} 值分别为 8.49、9.25 μmol/L。克隆形成实验和划痕实验证实，地肤子皂苷 Ic 显著抑制了胰腺癌细胞的迁移和集落形成能力。此外，细胞周期与凋亡分析表明，地肤子皂苷 Ic 能够显著诱导胰腺癌细胞凋亡。通过 LCC 分析发现，HIF1A 作为地肤子皂苷 Ic 的候选靶点，与 TP53、MYC、KRAS、SMAD4 等关键驱动基因形成互作网络。地肤子皂苷 Ic 作为小泛素相关修饰特异性蛋白酶（SUMO-specific protease 1，SENP1）抑制剂[53-54]，已被广泛报道可降低 SENP1 表达，阻止 HIF1A 去 SUMO 化，从而促使 HIF1A 降解并抑制肿瘤转移[55-58]。

胰腺癌作为一个典型的乏氧实体肿瘤，HIF1A 介导了微环境中肿瘤细胞的低氧应激反应，是胰腺癌的一个潜在治疗靶点。胰腺癌的乏氧微环境会导致 HIF1A 的高表达，造成微环境中多种因子的表达变化，调控癌细胞的增殖、侵袭和转移过程，增强胰腺癌的生存能力和化疗耐受性[59]。胰腺癌组织中 HIF1A 表达的阳性率高达 70%以上，且其表达水平与患者的肿瘤-淋巴结-转移（tumor-node-metastasis，TNM）分期和淋巴结转移有关[60]。He 等[61]研究发现，低氧环境可通过 HIF1A 上调 ATP 结合盒转运蛋白 G2（ATP-binding cassette sub-family G member 2，ABCG2）的表达水平，增加胰腺癌细胞 CAPAN-2 对吉西他滨的耐受性，阻断 HIF1A 可提高细胞的化疗敏感性。通过 GSEA 分析发现 HIF-1 信号通路活性下调，而生存分析显示，HIF1A 高表达与生存期呈负相关。为了进一步探索这些核心靶点的功能，本研究对药物-疾病基因相互作用网络中的 39 个靶点进行了 KEGG 通路富集分析，结果显示这些靶点显著富集于 MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路和 VEGF 信号通路等多个关键通路。已有文献广泛支持 HIF1A 在这些信号通路中的调控作用。HIF1A 作为缺氧诱导因子，在肿瘤微环境中扮演着

核心角色，尤其是在低氧条件下，HIF1A 激活一系列下游信号通路，包括 MAPK 和 PI3K-Akt 通路。MAPK 信号通路与细胞的增殖和分化密切相关，研究表明 HIF1A 通过调控该通路促进肿瘤细胞的增殖和存活。PI3K-Akt 信号通路是细胞存活、增殖和代谢的重要调节者，HIF1A 通过与 PI3K-Akt 通路的交互，在多种肿瘤中促进细胞存活和抗凋亡[62-63]。此外，VEGF 信号通路是肿瘤新生血管生成的关键调控路径，HIF1A 在低氧条件下通过上调 VEGF 表达，驱动血管生成，为肿瘤细胞的生长提供必需的营养和氧气[64]。基于此，推测地肤子皂苷 Ic 可能通过抑制 HIF1A 介导 MAPK、PI3K-Akt 及 VEGF 等信号通路，从而抑制胰腺癌细胞的增殖和存活以及新生血管的形成。然而，尽管初步分析支持该推测，但仍需进一步实验验证其作用机制及临床应用潜力。

4 结论

本研究基于网络邻近度算法，提出了一种中药活性成分高效识别策略，并成功筛选出地肤子皂苷 Ic 作为 PDAC 潜在治疗药物。该策略利用公共数据库的 PDAC 临床样本数据，系统构建并评估疾病网络，采用算法识别与实验验证相结合的方式，显著提升了候选药物识别效率，以期为中药开发提供新思路。但本研究仍存在一定局限性：（1）目前公开可用的 PDAC 数据大多以欧美人群为主，考虑到人群特征因素，本研究结果尚不能完全避免偏倚，期待未来公开更多东亚人群高质量 PDAC 数据，以便为中医药研究提供参考；（2）地肤子皂苷 Ic 通过 HIF1A 介导相关通路治疗 PDAC 的作用机制有待进一步实验验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Kong W J, Liu Z S, Sun M N, *et al*. Synergistic autophagy blockade and VDR signaling activation enhance stellate cell reprogramming in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2022, 539: 215718.

[2] Wu X, Li J H, Xu L, *et al*. SUMO specific peptidase 3 halts pancreatic ductal adenocarcinoma metastasis via deSUMOylating DKC1 [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30: 1742-1756.

[3] Wainberg Z A, Melisi D, Macarulla T, *et al*. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2023, 402(10409): 1272-1281.

[4] Yang C L, Liu Y Y, Ma Y G, *et al*. Curcumin blocks small cell lung cancer cells migration, invasion, angiogenesis, cell cycle and neoplasia through Janus kinase-STAT3 signalling pathway [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37960.

[5] Ye H S, Gao H F, Li H, *et al*. Higher efficacy of resveratrol against advanced breast cancer organoids: A comparison with that of clinically relevant drugs [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(8): 3313-3324.

[6] Cao F, Xia W Y, Dai S C, *et al*. Berberine: An inspiring resource for the treatment of colorectal diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115571.

[7] Mia M A R, Dey D, Sakib M R, *et al*. The efficacy of natural bioactive compounds against prostate cancer: Molecular targets and synergistic activities [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(12): 5724-5754.

[8] Choi J Y, Jeong M, Lee K, *et al*. *Sedum middendorffianum* maxim induces apoptosis and inhibits the invasion of human ovarian cancer cells via oxidative stress regulation [J]. *Antioxidants*: *Basel*, 2023, 12(7): 1386.

[9] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: Theory, methodology and application [J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(2): 110-120.

[10] Tian S S, Zhang J B, Yuan S L, *et al*. Exploring pharmacological active ingredients of traditional Chinese medicine by pharmacotranscriptomic map in ITCM [J]. *Brief Bioinform*, 2023, 24(2): bbad027.

[11] Martínez-Jiménez F, Muiños F, Sentís I, *et al*. A compendium of mutational cancer driver genes [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(10): 555-572.

[12] Kamisawa T, Wood L D, Itoi T, *et al*. Pancreatic cancer [J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 73-85.

[13] Hayashi A, Hong J, Iacobuzio-Donahue C A. The pancreatic cancer genome revisited [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(7): 469-481.

[14] Qian Y Z, Gong Y T, Fan Z Y, *et al*. Molecular alterations and targeted therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 130.

[15] Sodir N M, Kortlever R M, Barthet V J A, *et al*. MYC instructs and maintains pancreatic adenocarcinoma phenotype [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(4): 588-607.

[16] D'Amico S, Shi J Q, Martin B L, *et al*. STAT3 is a master regulator of epithelial identity and KRAS-driven tumorigenesis [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(17/18): 1175-1187.

[17] Gruber R, Panayiotou R, Nye E, *et al*. YAP1 and TAZ control pancreatic cancer initiation in mice by direct up-regulation of JAK-STAT3 signaling [J]. *Gastroenterology*,

2016, 151(3): 526-539.

[18] Brody J R, Klein A P. The pivotal role of germline BRCA2 pathogenic variants in “apparently sporadic” pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(18): 2941-2943.

[19] Lomberk G, Blum Y, Nicolle R, *et al*. Distinct epigenetic landscapes underlie the pathobiology of pancreatic cancer subtypes [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1978.

[20] Wang L D, Yang H B, Zamperone A, *et al*. ATDC is required for the initiation of KRAS-induced pancreatic tumorigenesis [J]. *Genes Dev*, 2019, 33(11/12): 641-655.

[21] Chan-Seng-Yue M, Kim J C, Wilson G W, *et al*. Transcription phenotypes of pancreatic cancer are driven by genomic events during tumor evolution [J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 231-240.

[22] Waddell N, Pajic M, Patch A M, *et al*. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer [J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 495-501.

[23] Andricovich J, Perkail S, Kai Y, *et al*. Loss of KDM6A activates super-enhancers to induce gender-specific squamous-like pancreatic cancer and confers sensitivity to BET inhibitors [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 512-526.e8.

[24] Nissim S, Leshchiner I, Mancias J D, *et al*. Mutations in RABL3 alter KRAS prenylation and are associated with hereditary pancreatic cancer [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(9): 1308-1314.

[25] Steinhart Z, Pavlovic Z, Chandrashekhar M, *et al*. Genome-wide CRISPR screens reveal a Wnt-FZD5 signaling circuit as a druggable vulnerability of RNF43-mutant pancreatic tumors [J]. *Nat Med*, 2017, 23(1): 60-68.

[26] Feigin M E, Garvin T, Bailey P, *et al*. Recurrent noncoding regulatory mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(6): 825-833.

[27] Adams C R, Htwe H H, Marsh T, *et al*. Transcriptional control of subtype switching ensures adaptation and growth of pancreatic cancer [J]. *eLife*, 2019, 8: e45313.

[28] Abel E V, Goto M, Magnuson B, *et al*. HNF1A is a novel oncogene that regulates human pancreatic cancer stem cell properties [J]. *eLife*, 2018, 7: e33947.

[29] Krebs A M, Mitschke J, Lasierra Losada M, *et al*. The EMT-activator Zeb1 is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(5): 518-529.

[30] Roe J S, Hwang C I, Somerville T D D, *et al*. Enhancer reprogramming promotes pancreatic cancer metastasis [J]. *Cell*, 2017, 170(5): 875-888.e20.

[31] Uan P, He X H, Rong Y F, *et al.* KRAS/NF-κB/YY1/miR-489 signaling axis controls pancreatic cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(18): 4022.

[32] Diaferia G R, Balestrieri C, Prosperini E, *et al*. Dissection of transcriptional and *cis*-regulatory control of differentiation in human pancreatic cancer [J]. *EMBO J*, 2016, 35(6): 595-617.

[33] Zheng J, Huang X D, Tan W, *et al*. Pancreatic cancer risk variant in LINC00673 creates a miR-1231 binding site and interferes with PTPN11 degradation [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(7): 747-757.

[34] Shankar S, Pitchiaya S, Malik R, *et al*. KRAS engages AGO2 to enhance cellular transformation [J]. *Cell Rep*, 2016, 14(6): 1448-1461.

[35] Chakedis J, French R, Babicky M, *et al*. A novel protein isoform of the RON tyrosine kinase receptor transforms human pancreatic duct epithelial cells [J]. *Oncogene*, 2016, 35(25): 3249-3259.

[36] Venkat S, Tisdale A A, Schwarz J R, *et al*. Alternative polyadenylation drives oncogenic gene expression in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Genome Res*, 2020, 30(3): 347-360.

[37] Schild T, McReynolds M R, Shea C, *et al*. NADK is activated by oncogenic signaling to sustain pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(11): 109238.

[38] Xu X J, Zhao Z P, Guo S X, *et al*. Increased semaphorin 3c expression promotes tumor growth and metastasis in pancreatic ductal adenocarcinoma by activating the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Cancer Lett*, 2017, 397: 12-22.

[39] Wang X C, Li X, Wei X B, *et al*. PD-L1 is a direct target of cancer-FOXP3 in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), and combined immunotherapy with antibodies against PD-L1 and CCL5 is effective in the treatment of PDAC [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 38.

[40] Philip P A, Azar I, Xiu J, *et al*. Molecular characterization of KRAS wild-type tumors in patients with pancreatic adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(12): 2704-2714.

[41] Kugel S, Sebastián C, Fitamant J, *et al*. SIRT6 suppresses pancreatic cancer through control of Lin28b [J]. *Cell*, 2016, 165(6): 1401-1415.

[42] Singh H, Keller R B, Kapner K S, *et al*. Oncogenic drivers and therapeutic vulnerabilities in KRAS wild-type pancreatic cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(22): 4627-4643.

[43] Fu Y, Liu X C, Chen Q Y, *et al*. Downregulated miR-98-5p promotes PDAC proliferation and metastasis by reversely regulating MAP4K4 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018,

37(1): 130.

[44] Patra K C, Kato Y, Mizukami Y, *et al*. Mutant GNAS drives pancreatic tumourigenesis by inducing PKA-mediated SIK suppression and reprogramming lipid metabolism [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(7): 811-822.

[45] Bhattarai R S, Kumar V, Romanova S, *et al*. Nanoformulation design and therapeutic potential of a novel tubulin inhibitor in pancreatic cancer [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 585-597.

[46] Albukhaty S, Al-Musawi S, Abdul Mahdi S, *et al*. Investigation of dextran-coated superparamagnetic nanoparticles for targeted vinblastine controlled release, delivery, apoptosis induction, and gene expression in pancreatic cancer cells [J]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4721.

[47] Niu C G, Zhang J, Okolo P I. Harnessing plant flavonoids to fight pancreatic cancer [J]. *Curr Nutr Rep*, 2024, 13(3): 566-581.

[48] Lin J H, Chen S Y, Lu C C, *et al*. Ursolic acid promotes apoptosis, autophagy, and chemosensitivity in gemcitabine-resistant human pancreatic cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 2053-2066.

[49] Miyasaka K, Takada R, Wu J B, *et al*. Hypoglycemic effects of mountain caviar extract and inhibitory mechanism of saponins, including momordin Ic, on glucose absorption [J]. *J Nat Med*, 2024, 78(3): 693-701.

[50] Wang J, Liu Q, Xiao H F, *et al*. Suppressive effects of momordin Ic on HepG2 cell migration and invasion by regulating MMP-9 and adhesion molecules: Involvement of p38 and JNK pathways [J]. *Toxicol In Vitro*, 2019, 56: 75-83.

[51] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, *et al*. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2023, 73(1): 17-48.

[52] Zhang S, Fang W, Zhou S Q, *et al*. Single cell transcriptomic analyses implicate an immunosuppressive tumor microenvironment in pancreatic cancer liver metastasis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5123.

[53] Wu J J, Lei H, Zhang J F, *et al*. Momordin Ic, a new natural SENP1 inhibitor, inhibits prostate cancer cell proliferation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 58995-59005.

[54] Fang X J, Xian X R, Tang J, *et al*. Momordin Ic induces G0/1 phase arrest and apoptosis in colon cancer cells by suppressing SENP1/c-MYC signaling pathway [J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 146(4): 249-258.

[55] Chen S Y, Teng S C, Cheng T H, *et al*. miR-1236 regulates hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition and cell migration/invasion through repressing SENP1 and HDAC3 [J]. *Cancer Lett*, 2016, 378(1): 59-67.

[56] Du S C, Zhu L, Wang Y X, *et al*. SENP1-mediated deSUMOylation of USP28 regulated HIF-1α accumulation and activation during hypoxia response [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 4.

[57] Ambaye N, Chen C H, Khanna S, *et al*. Streptonigrin inhibits SENP1 and reduces the protein level of hypoxia-inducible factor 1α (HIF1α) in cells [J]. *Biochemistry*, 2018, 57(11): 1807-1813.

[58] Dong B J, Gao Y J, Kang X L, *et al*. SENP1 promotes proliferation of clear cell renal cell carcinoma through activation of glycolysis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 80435-80449.

[59] Cheng Z X, Wang D W, Liu T, *et al*. Effects of the HIF-1α and NF-κB loop on epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance induced by hypoxia in pancreatic cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(4): 1891-1898.

[60] Rapino F, Delaunay S, Rambow F, *et al*. *Codon*-specific translation reprogramming promotes resistance to targeted therapy [J]. *Nature*, 2018, 558(7711): 605-609.

[61] He X D, Wang J, Wei W, *et al*. Hypoxia regulates ABCG2 activity through the activivation of ERK1/2/HIF-1α and contributes to chemoresistance in pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(2): 188-198.

[62] Rapino F, Delaunay S, Rambow F, *et al*. Codon-specific translation reprogramming promotes resistance to targeted therapy [J]. *Nature*, 2018, 558(7711): 605-609.

[63] Zhang Z, Yao L, Yang J H, *et al*. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3547-3554.

[64] Palazon A, Tyrakis P A, Macias D, *et al*. An HIF-1α/VEGF-A axis in cytotoxic T cells regulates tumor progression [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32(5): 669-683.

[责任编辑　潘明佳]