



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.07

文章编号: 2095-1264(2024)05-0560-09

基于生物信息学及分子对接研究益气调腑汤治疗 大肠癌的潜在分子机制^{*}

李显晶^{1,2}, 宋程^{1*}, 王淳², 姚昆鹏², 唐蔚³, 彭巍³

(¹湖南省肿瘤医院, 湖南长沙, 410013; ²湖南中医药大学, 湖南长沙, 410208; ³湖南省中医药研究院, 湖南长沙, 410006)

摘要: **目的** 基于生物信息学和分子对接技术分析益气调腑汤治疗大肠癌(CRC)的物质基础及潜在作用机制。**方法** 利用TCMSP、BATMAN-TCM数据库筛选益气调腑汤的活性成分及药物潜在靶点,应用GeneCards、PharmGKB、TTD、DrugBank平台检索CRC的疾病靶点,采用Cytoscape 3.8.0软件构建“成分-靶点”网络图,运行STRING平台进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析,运用R语言数据包进行基因本体(GO)功能富集分析与京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析,预测其作用机制,最后运用AutoDock Vina和PyMol软件对益气调腑汤的关键活性成分与PPI中的核心蛋白进行分子对接验证。**结果** 共筛选益气调腑汤有效成分226种,涉及靶标735个。“药物-成分-靶点”图中筛选出关键活性化合物281个,其PPI网络主要涉及STAT3、SRC、JUN、ESR1、TP53、MAPK3、MAPK1、RELA、FOS、MYC等核心蛋白,GO及KEGG富集分析结果显示,益气调腑汤干预CRC主要涉及异种生物刺激反应、营养水平反应、氧化应激反应、脂多糖反应等多种生物学途径及IL-17、TNF、HIF-1、P53等相关信号通路。分子对接验证提示,槲皮素与核心靶蛋白MAPK3结合情况最佳,MAPK3是益气调腑汤关键化学成分结合活性最高的靶蛋白。**结论** 益气调腑汤中槲皮素、木犀草素、山柰酚、柚皮素、川芎素、金合欢素、甘草查尔酮A、异鼠李素、3-甲氧基光甘草定等多种关键有效成分可作用于STAT3、SRC、JUN、ESR1、TP53、MAPK3、MAPK1、RELA、FOS、MYC等多种核心靶蛋白,发挥干预CRC的药理作用。

关键词: 大肠癌; 益气调腑汤; 分子对接; 网络药理学; 生物信息学

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A

Potential molecular mechanisms of Yiqi Tiaofu decoction in treating colorectal cancer based on bioinformatics and molecular docking studies^{*}

LI Xianjing^{1,2}, SONG Cheng^{1*}, WANG Chun², YAO Kunpeng², TANG Wei³, PENG Wei³

(¹Hunan Cancer Hospital, Changsha, 410013, Hunan, China; ²Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410208, Hunan, China; ³Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, 410006, Hunan, China)

Abstract: Objective To analyze the material basis and potential mechanism of Yiqi Tiaofu decoction in the treatment of colorectal cancer (CRC) on the base of network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** TCMSP and BATMAN-TCM databases were used to screen the active ingredients and potential targets of Yiqi Tiaofu decoction, while GeneCards, PharmGKB, TTD, and DrugBank platforms were used to retrieve the disease targets of CRC. The "component-target" network diagram was constructed using Cytoscape3.8.0 software, and the protein-protein interaction (PPI) analysis

^{*}基金项目:湖南省自然科学基金项目(2022JJ30362);湖南中医药大学研究生创新课题资助项目(2022CX185)。

作者简介:李显晶,男,硕士研究生,研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。

^{*}通信作者:宋程,男,博士,研究生导师,研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。

was performed using the STRING platform. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics (KEGG) enrichment analyses were conducted using R language data packages to predict its mechanism of action. Finally, the key active ingredients in Yiqi Tiaofu decoction and the core proteins in PPI were docked using AutoDock Vina and PyMol software for molecular validation. **Results** A total of 226 effective ingredients of Yiqi Tiaofu decoction were screened, involving 735 targets. In the "drug-component-target" diagram, 281 key active compounds were selected, and the PPI network they intervened in mainly involved core proteins such as STAT3, SRC, JUN, ESR1, TP53, MAPK3, MAPK1, RELA, FOS, and MYC. The results of GO and KEGG enrichment analyses showed that Yiqi Tiaofu decoction mainly intervened in various biological pathways such as xenobiotic stimulus response, nutrient level response, oxidative stress response, and lipopolysaccharide response, as well as related pathways such as the IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, and P53 signaling pathway in the treatment of chronic CRC. Molecular docking validation showed that quercetin had the best binding with the core target protein MAPK3, which was the target protein with the highest binding activity to the key chemical components of Yiqi Tiaofu Decoction. **Conclusion** Quercetin, luteolin, kaempferol, naringenin, nobilletin, acacetin, licochalcone A, isorhamnetin, 3'-methoxyglabridin and other key active ingredients in Yiqi Tiaofu decoction may act on STAT3, SRC, JUN, ESR1, TP53, MAPK3, MAPK1, RELA, FOS, MYC and other core target proteins, to exert pharmacological effects on CRC.

Key words: Colorectal cancer; Yiqi Tiaofu decoction; Molecular docking; Network pharmacology; Bioinformatics

0 前言

大肠癌(colorectal cancer, CRC)是结直肠癌的统称,包括发生在阑尾、回盲部、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠及肛门部位的恶性肿瘤。早期CRC没有明显症状,随着疾病进展,不同部位的CRC会有不同的临床表现。目前,CRC的主要治疗手段包括手术、放化疗、靶向及免疫治疗等,但疗效一般,且有较为明显的副作用^[1-2]。

益气调腑汤是由国医大师潘敏求教授根据多年临床经验总结的方剂。前期研究表明,益气调腑汤联合放化疗可明显提高患者免疫力,缓解身体不适症状,提高生存质量,并能对抗CRC术后转移复发,提高患者的术后生存率^[3]。生物信息学是一种利用统计学等多种方法挖掘数据中潜在信息的方法,通过分析庞大、复杂的生物信息数据,挖掘出有价值的医学信息,用于新药研发和揭示复杂的生物学过程^[4]。本文利用生物信息学和分子对接技术,探讨益气调腑汤治疗CRC的相关机制,为后续相关研究提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 有效成分的筛选及作用靶标预测

益气调腑汤由人参、黄芪、白术、茯苓、枳壳、香附、木香、砂仁、山楂、大黄、石见穿、败酱草、甘草13味药物组成。利用中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP, <https://tcmssp.com/tcmssp.php>),以口服生物利用度(oral bioavailability, OB)≥30%和类药

性(drug likeness, DL)≥0.18为筛选条件^[5],筛选方中人参、黄芪、白术、茯苓、枳壳、香附、木香、砂仁、大黄、石见穿、败酱草、甘草的有效成分和相应的潜在靶点;利用BATMAN-TCM在线分析平台(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/>),按照预测候选目标(包括已知目标)得分不低于每个成分得分分界的20%和调整P值(Adjust P-value)为0.05的标准进行筛选^[6],获取山楂的有效成分和相应的潜在靶点。通过UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)^[7]获取上述靶点的官方基因名。

1.2 疾病靶点收集

以“colorectal cancer”为检索词,在GeneCards(<https://www.genecards.org>)中按照相关性评分≥10进行过滤,获取CRC的疾病靶点。在OMIM(<https://omim.org>)、PHARMGKB(<https://www.pharmgkb.org>)、DrugBank(<https://go.drugbank.com>)、TTD(<https://db.idrblab.net/ttd/>)中获取CRC的全部疾病靶点^[6]。

1.3 药物-疾病核心作用基因筛选

为了确定益气调腑汤的主要活性成分与CRC疾病靶点之间的相互作用,使用Perl 5.30软件获取益气调腑汤和CRC靶点的交集,找到药物-疾病关键作用基因,进而确定药物靶点与疾病差异基因的交集。利用Cytoscape 3.8.0软件的Network Analyzer功能,以节点代表化合物和靶点、边代表节点之间的相互作用关系,构建其“药物-成分-靶点”图。

1.4 蛋白相互作用与拓扑分析

使用STRING数据库(<https://string-db.org/cgi/input.pl>)^[8]对所获得的交集靶基因进行筛选,条件为

物种“人类”和互动分数(combined score) >0.9 ^[6],并去除离散节点,得到蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图。使用 Cytoscape 3.8.0 中的 Cyto-NCA 插件根据中心网络度进行进一步拓扑分析。

1.5 GO 与 KEGG 富集分析

使用 R 语言中 clusterProfiler 等相关程序包^[9],设置 $P < 0.05$,对交集基因进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)信号通路富集分析,从而预测益气调腑汤活性成分治疗 CRC 的潜在机制。GO 分析包括细胞组分(cell component, CC)、生物过程(biological process, BP)和分子功能(molecular function, MF)。KEGG 分析选择排名前 30 的通路绘制示意图。

1.6 分子对接

选择“药物-成分-靶点”图中排名前 9 的活性化合物作为小分子配体,与 PPI 网络拓扑分析获得的排名前 10 的靶蛋白进行分子对接。在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库中下载活性化合物的 2D 结构数据文件(SDF 格式),然后使用 Chem3D 14.0 软件将 2D 结构转换为 3D 结构,并进行混合(mix)优化。从 PDB(<https://www.rcsb.org/>) 数据库中下载核心基因相关蛋白的 2D 结构,并使用 PyMOL 2.4.0 软件移除蛋白中的配体和非蛋白分子,最后将蛋白质保存为 pbd 格式文件。使用 Autodock Tools 1.5.7 软件对所有晶体进行加氢处理,并对蛋白质进行电荷计算,然后将所有配体和受体文件保存为 pdb 格式。使用 Autodock Vina 1.1.2 软件对所有受体和配体进行分子对接,并计算最低结合能。将得到的最低结合能导入 FineBI 6.0 软件进行可视化,绘制火山图。最后,使用 PyMOL 软件生成分子对接模型图,展示结合能最低的前 10 组配体与受体的结合模式。

2 结果

2.1 有效成分筛选及作用靶点预测

在 TCMS 数据库中筛选益气调腑汤的有效成分,共筛选到 226 种化合物,其中包括:人参 22 种、黄芪 20 种、白术 7 种、茯苓 15 种、枳壳 5 种、香附 18 种、木香 6 种、砂仁 10 种、大黄 16 种、石见穿 2 种、败酱草 13 种、甘草 92 种。通过 BATMAN-TCM 数据库补充筛选山楂的有效成分,共获得山楂化合物 29 种。

使用 UniProt 数据库中的“Reviewed”和“Human”数据对有效成分对应的靶点进行标准化转换,并删除重复值,最终获得 735 个药物靶点。

2.2 疾病靶点收集

通过检索 GeneCards、OMMI、PharmGKB、TTD、DurgBank 数据库,分别得到 1 838、127、285、110、48 个 CRC 疾病靶点。筛选去除重复值后,共获得 2 112 个靶点。将获得的药物靶点与疾病靶点取交集,共获得 281 个交集靶点(图 1-图 2)。

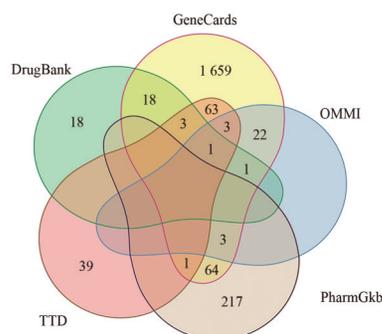


图 1 疾病靶点分布图

Fig. 1 Distribution of disease targets

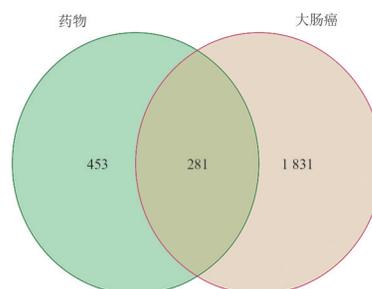


图 2 药物靶点和疾病靶点分布图

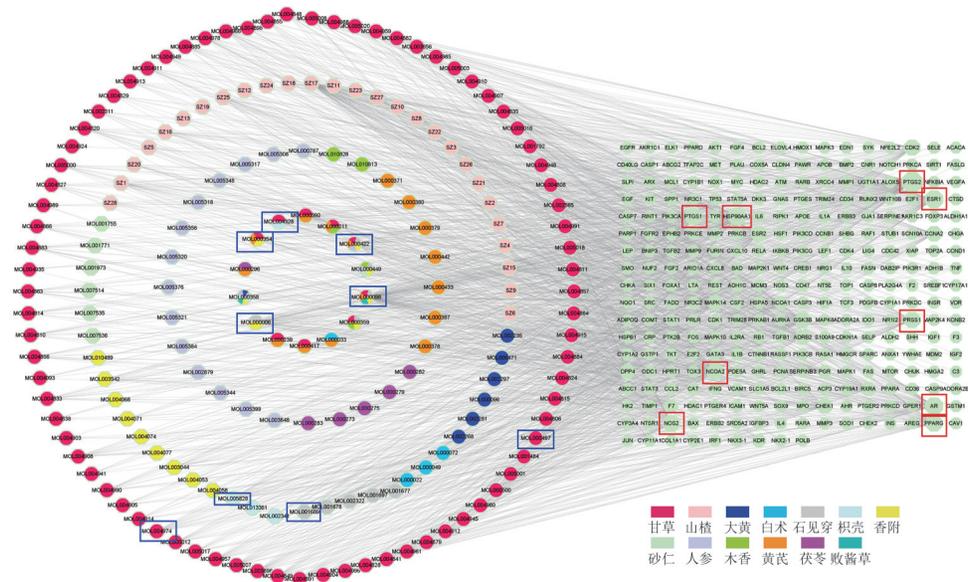
Fig. 2 Distribution of drug targets and disease targets

2.3 筛选药物-疾病核心基因

将预测得到的益气调腑汤的靶点与 CRC 疾病靶点取交集,然后使用 Cytoscape 3.8.0 软件的 Network Analyzer 功能构建“药物-成分-靶点”网络图。在网络图中,通过调节节点的连接度(degree)来调节靶基因节点的面积大小,用连线的粗细来表示互动得分,最终得到反映益气调腑汤对 CRC 干预机制的“药物-成分-靶点”网络图。图中共计有节点 461 个,边 3 388 条。定义连接度排名前 9 的药物成分为益气调腑汤核心活性成分,包括槲皮素(quercetin, MOL000098, 107)、木犀草素(luteolin, MOL000006, 50)、山柰酚(kaempferol, MOL000422, 38)、柚皮素(naringenin, MOL004328, 25)、川芎素(nobiletin,

MOL005828, 24)、金合欢素(acacetin, MOL001689, 22)、甘草查尔酮 A(licochalcone A, MOL000497, 22)、异鼠李素(isorhamnetin, MOL000354, 20)、3-甲氧基光甘草定(3'-methoxyglabridin, MOL004974, 19)。有效成分对应靶点数目排名前9的基因分别是环氧合酶2(PTGS2, 128)、雌激素受体1(ESR1,

92)、热休克蛋白90α家族A类成员1(HSP90AA1, 89)、雄激素受体(AR, 88)、一氧化氮合酶2(NOS2, 75)、核受体共激活因子2(NCOA2, 73)、前列腺素-内过氧化物合酶1(PTGS1, 73)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARG, 71)、丝氨酸蛋白酶1(PRSS1, 67)(图3)。



注:左侧圆圈代表有效成分,具体成分来源见右下角标注;左侧绿色六边形代表作用靶点,红框标注为有效成分对应靶点数目排名前9的基因,蓝色标注为核心活性成分。

Note: The circle on the left represents the active ingredient of the drug, the specific ingredient source is indicated in the lower right corner. The green hexagon on the left represents the target sites. The red box is marked as the top 9 genes with the number of targets corresponding to active components, and the blue is marked as the core active components.

图3 益气调腑汤干预CRC的药物-成分-靶点图

Fig. 3 Drug-component-target map of Yiqi Tiaofu decoction intervention in CRC

2.4 PPI网络构建与拓扑分析

将获得的益气调腑汤与CRC的331个交集基因导入STRING平台,得到益气调腑汤干预CRC的PPI网络。将STRING获得的文件通过Cytoscape 3.8.0进行可视化,该网络涉及226个节点和698条边。使用Cytoscape 3.8.0中的CytoNCA工具对基因的拓扑特征进行分析,选择介数中心性(betweenness centrality, BC)、接近中心性(closeness centrality, CC)、度中心性(degree centrality, DC)、特征向量中心度(eigenvector centrality, EC)、本地平均连通性(local average connectivity, LAC)和网络中心性(network centrality, NC)6个指标对基因进行筛选。选取大于所有指标中位数的值作为关键基因的筛选标准,并通过两次筛选分析最终获得18个关键基因。按照这些基因在DC指标上的得分进行排序,排名前10

的基因分别为信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、非受体酪氨酸激酶(Src tyrosine kinase, SRC)、JUN原癌基因(JUN)、雌激素受体1(estrogen receptor alpha, ESR1)、肿瘤蛋白p53基因(tumor protein 53, TP53)、MAPK活化蛋白激酶3(mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)、MAPK1、RELA原癌基因(RELA proto-oncogene, RELA)、Fos原癌基因(fin- kel-biskis-reilly sarcoma viral oncogene homolog, FOS)、骨髓细胞瘤病毒癌基因(MYC proto-onco- gene, MYC)(图4)。

2.5 GO与KEGG分析

使用R语言“clusterProfiler”等程序包,对益气调腑汤281个潜在的靶点进行GO分析,得到富集条目4 005个,其中包括CC 97个、BP 3 648个、MF 260

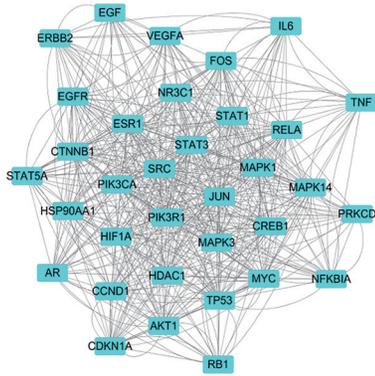


图 4 PPI 网络交集基因拓扑分析

Fig. 4 PPI network intersection gene topology analysis

个。分别选取 CC、BP、MF 排名前 10 的条目绘制柱状图,发现异种生物刺激反应、营养水平反应、氧化应激反应、脂多糖反应等生物过程在益气调腑汤治疗 CRC 中发挥着重要作用(图 5)。KEGG 通路共计 169 条,选取排名前 30 的条目绘制气泡图,发现白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor, HIF-1)、肿瘤抑制蛋白 P53 (P53) 等信号通路是益气调腑汤在 CRC 中发挥作用的主要途径(图 6)。绘制 qvalue 最高信号通路与潜在靶点/通路调控网络图(图 7)。

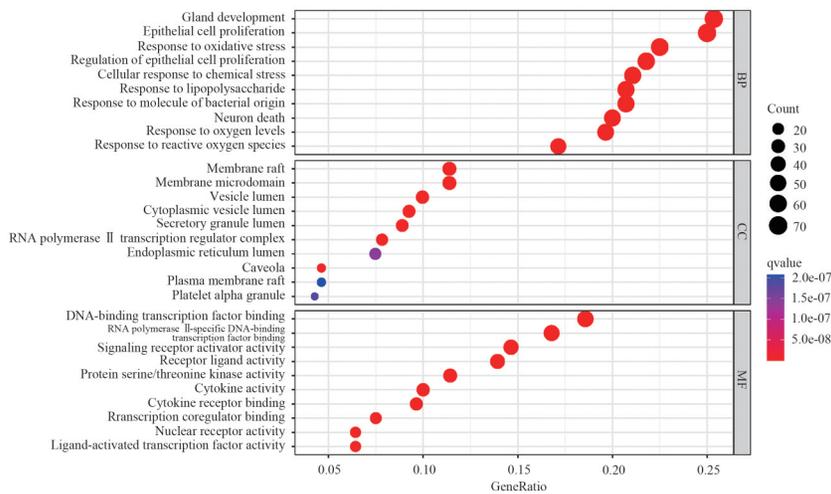


图 5 益气调腑汤 GO 分析

Fig. 5 GO analysis of Yiqi Tiaofu decoction

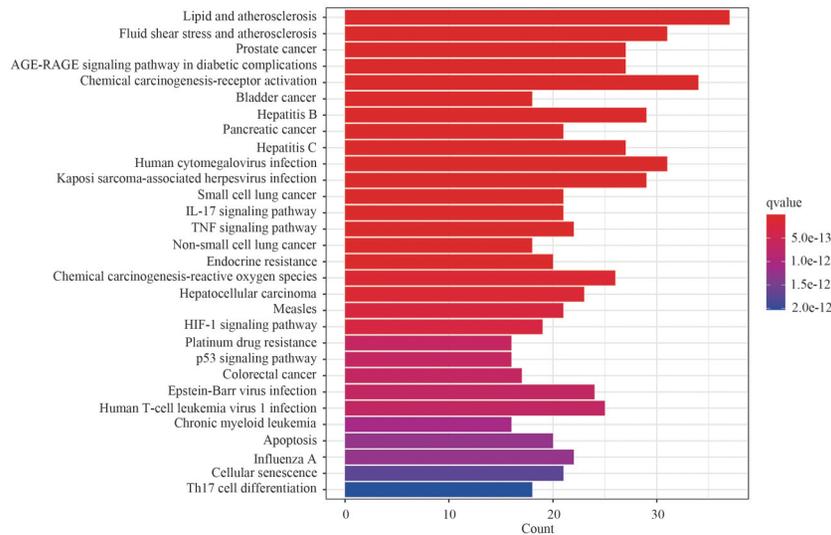


图 6 益气调腑汤 KEGG 分析

Fig. 6 KEGG analysis of Yiqi Tiaofu decoction

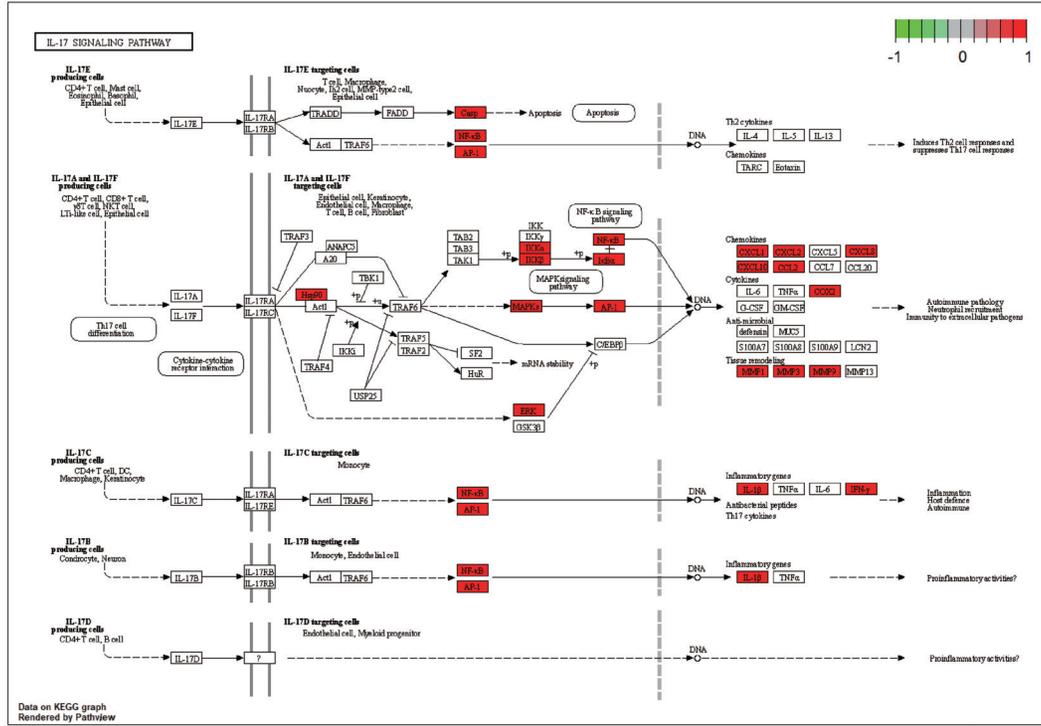
2.6 分子对接

从“药物-成分-靶点”网络中挑选与 CRC 疾病

靶点互动最紧密的 9 个活性化合物作为小分子配体文件。将这些小分子配体与 PPI 网络拓扑分析后获

得的前 10 个关键靶点蛋白进行分子对接。使用 Autodock Vina 软件对这些分子进行对接,计算每个小分子配体与蛋白之间的最低结合能。对分子对

接结果使用 FineBI 绘制火山图进行可视化分析,并对结合能最低的前 10 位使用 PyMol 软件制作分子对接模式图(图 8、图 9)。



注:红色标注为有调控作用的靶点。

Note: Targets with regulatory effects are marked in red.

图 7 IL-17 信号通路与潜在靶点/通路调控网络图

Fig. 7 Potential target/pathway regulatory network diagram of the IL-17 signaling pathway

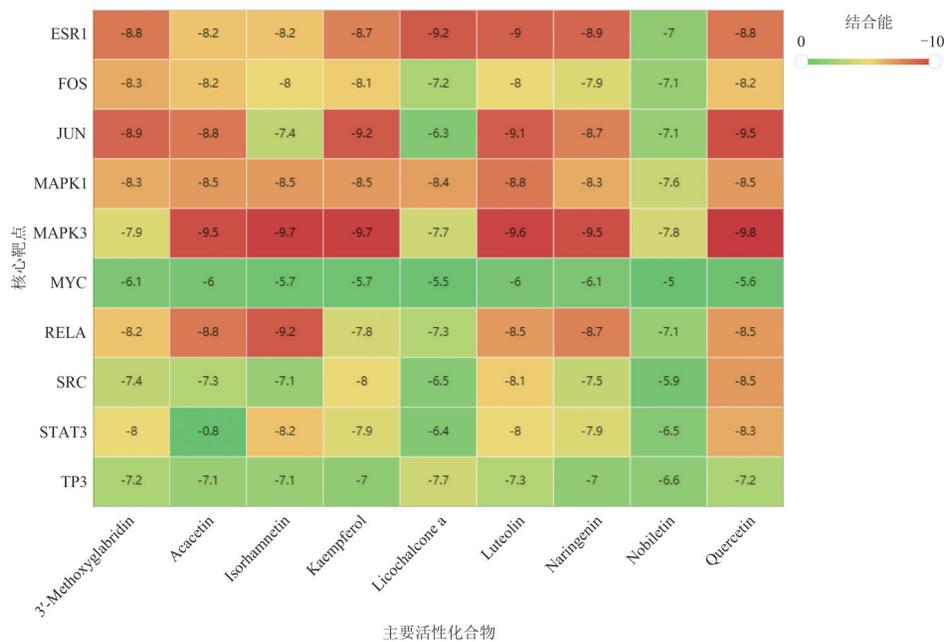
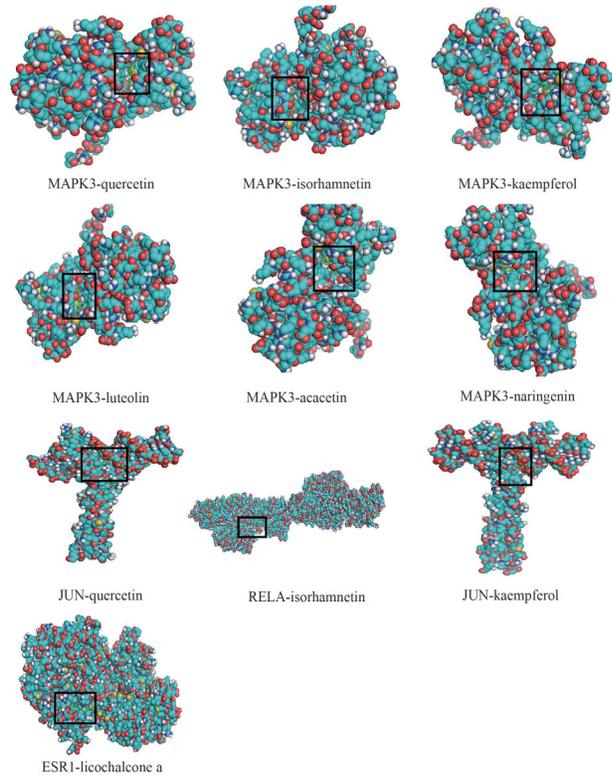


图 8 核心靶点与主要化合物结合能热力图

Fig. 8 Thermal map of the bonding energy of the main active compounds and the core target molecules



注:黑框为核心靶点与主要化合物结合位点。

Note: The black frame shows the binding site between the core target and the main compound.

图9 分子对接模式图

Fig. 9 Molecular docking pattern diagram

3 讨论

中国古代并无“大肠癌”的病名,但是依据其临床表现可将其归属于中医学“肠覃”“脏毒”“肠癖”“癥瘕”“锁肛痔”“便血”等疾病的范畴。不同的专家、教授对于CRC的辨证、治疗,思维方式各有不同。国医大师潘敏求教授深耕肿瘤临床数十载,在治疗肿瘤方面有独到的经验,取得了良好的临床效果。潘教授认为,肿瘤的基本病机为“虚、毒、瘀”,据此提出“补脾益肠、调腑祛瘀、解毒抗癌”的CRC治法,并以此法拟出“益气调腑汤”专方治疗CRC,在临床获得了良好疗效。

益气调腑汤广泛应用于治疗CRC,但其具体作用机制尚不清楚。本研究使用生物信息学分析和分子对接技术研究益气调腑汤治疗CRC的干预机制,探讨其分子层面的作用。通过构建“药物-成分-靶点”网络和PPI网络,筛选到槲皮素、木犀草素、山柰酚、柚皮素、川芎素、金合欢素、甘草查尔酮A、异鼠李素、3-甲氧基光甘草定9种核心成分,与

STAT3、SRC、JUN、ESR1、TP53、MAPK3、MAPK1、RELA、FOS、MYC 10个核心靶点。GO富集分析结果表明,益气调腑汤活性成分的作用主要富集于异种生物刺激反应、营养水平反应、氧化应激反应、脂多糖反应等生物学过程。KEGG信号通路富集分析显示,IL-17、TNF、HIF-1、P53等信号通路是益气调腑汤作用的主要途径。分子对接结果显示,所有核心成分与核心靶点相对接的最低结合能均 ≤ -5.0 kcal \cdot mol $^{-1}$,MAPK3和槲皮素分子对接结合能最低,为 -9.8 kcal \cdot mol $^{-1}$,表明核心靶点与核心成分之间有良好的结合能力。结合相关文献发现,本研究所得出的关键靶点、通路与CRC的发生、发展有密切联系,说明益气调腑汤可能通过这些靶点和通路发挥治疗CRC的作用。

相关研究表明,槲皮素可通过减少周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达,减少E-钙黏蛋白降解来抑制肠癌细胞转移^[10]。槲皮素还可通过下调IL-6/STAT3信号通路的活性降低炎症因子水平,从而阻碍肿瘤细胞的增殖,并通过调节B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)基因、Bcl-2 关联 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)mRNA 及蛋白的表达促进肿瘤细胞凋亡^[11-12]。木犀草素可上调E-钙黏蛋白表达,下调转录因子Twist、 β -连环蛋白(β -catenin)、转录因子4(T-cell factor 4, TCF-4)和MMP-2蛋白表达,并通过抑制Wnt/ β -catenin/TCF-4抑制结直肠癌干细胞样细胞的侵袭和转移^[13]。也有研究表明,木犀草素能够阻止结肠癌细胞分泌胰岛素样生长因子-II(insulin-like growth factor II, IGF-II),并在2 h内降低胰岛素样生长因子-I受体(insulin-like growth factor I receptor, IGF-IR)前体蛋白的总量,通过降低IGF-I依赖的激活,阻断磷脂酰肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase 1 and 2, ERK1/2)和细胞分裂周期25c(cell division cycle 25c, CDC25c)信号通路,阻止肿瘤细胞分裂并诱导其死亡^[14]。Li等^[15]研究表明,山柰酚与5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)具有协同作用,可通过抑制胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS)或磷酸化Akt(phosphorylated Akt, p-Akt)活性来抑制肠癌细胞增殖和诱导肠癌细胞凋亡。柚皮素、川芎素、金合欢素、甘草查尔酮A、异鼠李

素、3-甲氧基光甘草定等也已被证实可以通过不同的方式作用于肠癌细胞,抑制肠癌细胞的生长^[16-21]。研究表明,IL-17 信号通路参与了结直肠癌的进展,包括肿瘤细胞生长和有氧糖酵解、癌症引发的炎症及细胞-细胞通讯介导的免疫抑制和免疫逃逸^[22-25]。Zhang 等^[26]研究表明,IL-17 信号通路中的 MMP-9、CXC 趋化因子配体 8 (CXC chemokine ligand 8, CXCL8)、S100 钙结合蛋白 A9 (S100A9)、S100A8 和脂 ocalin 2 (Lcn2) 在粒细胞中水平显著升高,提示 IL-17 信号通路在结直肠癌肝转移中有潜在作用。MAPK 信号通路激活的蛋白激酶 2 (MAPK-activated protein kinase 2, MK2) 是大肠癌中的主要炎症介质。MK2 是 p38 丝裂原激活蛋白 (p38) 激酶的下游成员,被 p38 磷酸化后形成 p38-MK2 复合物并转运至细胞核。MK2 可在细胞核中诱导肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的产生^[27-28]。体外研究显示,TNF- α 可能会激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而促进结肠癌细胞增殖,进而促进结肠癌的发展^[29]。TNF- α /核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路已被证实是上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的经典调节通路。在 EMT 过程中,TNF- α 可通过激活 NF- κ B 信号通路促进结肠癌细胞侵袭和转移,从而导致患者预后不良^[30]。此外,还有研究表明,肌球蛋白 1b (Myosin 1b, Myo1b) 过表达促进了结直肠癌细胞的增殖、迁移和侵袭;相反,沉默 Myo1b 可在体外和体内抑制肿瘤的进展。进一步研究表明,Myo1b 可抑制自噬体-溶酶体融合,使 CRC 细胞中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 分泌增加,促进血管生成。Myo1b 可阻断 HIF-1 α 自噬性降解,导致 HIF-1 α 累积,从而增加 VEGF 的分泌,进而促进 CRC 的肿瘤血管生成^[31]。

综上所述,益气调腑汤可通过上调/抑制 IL-17、TNF、HIF-1、P53 等信号通路调节 STAT3、SRC、JUN、ESR1、TP53、MAPK3、MAPK1、RELA、FOS、MYC、CDK、MMP-9、Bcl-2、Bax mRNA 等蛋白的表达,从而起到抑制 CRC 发生、发展、转移的作用。然而,需要注意的是,本研究也存在一些限制。如本研究中使用的化合物和靶点均来自公共数据库和发表在正式期刊中的数据,可能存在数据库信息量不足等局限性。此外,本研究涉及的机制和通路仍需要进一步的实验证实。

参考文献

- [1] 李时超,王杰,崔益雯,等.基于癌毒理论浅谈解毒法在大肠癌中的应用[J].河南中医,2021,41(8):1147-1151. DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2021.08.0260.
- [2] 刘建云.左、右侧结肠癌患者的临床症状、分化程度、病理特征及转移情况分析[J].数理医药学杂志,2020,33(4):501-503. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2020.04.012.
- [3] 董丹丹,潘博.潘敏求治疗大肠癌经验[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(17):76.
- [4] 杨玉先,张帆,崔庆华,等.生物信息学在动脉粥样硬化中的应用进展[J].中国动脉硬化杂志,2020,28(3):185-192. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2020.03.002.
- [5] 屈映,李诗莹,张书信,等.党参、白花蛇舌草防治结直肠癌术后复发转移的网络药理学研究[J].肿瘤药学,2021,11(6):707-719. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.06.09.
- [6] 姚昆鹏,刘起立,石静,等.基于生物信息学及分子对接研究温阳振衰颗粒治疗慢性心力衰竭的潜在分子机制[J].湖南中医药大学学报,2021,41(9):1365-1371. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2021.09.010.
- [7] PUNDIR S, MARTIN M J, O'DONOVAN C, et al. UniProt tools [J]. Curr Protoc Bioinformatics, 2016, 53: 1.29.1-1.29.15. DOI: 10.1002/0471250953.bi0129s53.
- [8] LEOW C Y, KAZI, HISYAM ISMAIL C M K, et al. Reverse vaccinology approach for the identification and characterization of outer membrane proteins of *Shigella flexneri* as potential cellular- and antibody-dependent vaccine candidates [J]. Clin Exp Vaccine Res, 2020, 9(1): 15-25. DOI: 10.7774/cevr.2020.9.1.15.
- [9] YU G C, WANG L G, HAN Y Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. OMICS, 2012, 16(5): 284-287. DOI: 10.1089/omi.2011.0118.
- [10] 孙尚龙,杨维建,卫妍,等.槲皮素对结肠癌 HT29 细胞增殖和迁移的影响[J].甘肃医药,2018,37(4):294-297. DOI: 10.15975/j.cnki.gsy.2018.04.002.
- [11] 庞林荣,陈俊,陆静尔,等.槲皮素对 HSP-27 敲减结肠癌 SW480 细胞增殖、迁移和侵袭的影响及作用机制研究[J].中药材,2021,44(6):1470-1476. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.06.032.
- [12] 蔡剑辉,任约翰,厉金雷,等.槲皮素调控白细胞介素-6/信号转导及转录激活蛋白 3 信号通路在结肠炎性相关结肠癌小鼠模型的机制研究[J].中国药物与临床,2020,20(6):896-899. DOI: 10.11655/zgywylc2020.06.006.
- [13] 陈志成,张波,霍明东,等.木犀草素对人结直肠癌干细胞样细胞转移能力的影响及机制[J].时珍国医国药,2019,30(6):1322-1325. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2019.06.014.
- [14] LIM D Y, CHO H J, KIM J, et al. Luteolin decreases IGF-II production and downregulates insulin-like growth factor-I receptor signaling in HT-29 human colon cancer cells [J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 9. DOI: 10.1186/1471-230X-12-9.
- [15] LI Q Y, WEI L H, LIN S, et al. Synergistic effect of kaempferol and 5-fluorouracil on the growth of colorectal cancer cells by regulating the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(1): 728-734. DOI: 10.3892/mmr.2019.10296.
- [16] 王锐,王明月,王向涛,等.柚皮素纳米制剂的药理作用研究进展[J].现代药物与临床,2020,35(9):1923-1929. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.09.041.
- [17] 杨小平.光甘草定抑制结直肠癌细胞迁移和诱导凋亡及其分子机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2017.

- [18] 李小芳. 异鼠李素诱导人结肠癌细胞凋亡及其分子机制的初步研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(6): 695-700. DOI: 10.11844/cjcb.2017.06.0366.
- [19] 张九成, 陈卫东, 邹宁. 甘草查尔酮 A 调控人结肠癌细胞增殖与凋亡的分子机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(5): 549-554. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2019.05.007.
- [20] PRASAD N, SHARMA J R, YADAV U C S. Induction of growth cessation by acacetin via β -catenin pathway and apoptosis by apoptosis inducing factor activation in colorectal carcinoma cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(2): 987-1001. DOI: 10.1007/s11033-019-05191-x.
- [21] 王丹, 彭莉, 周燕红. 柚皮素抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(10): 3151-3156. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.034.
- [22] YAMADA K, SAIKI Y, TAKANO S, et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer in Japan [J]. *Surg Today*, 2019, 49(4): 275-285. DOI: 10.1007/s00595-018-1754-4.
- [23] STRAUS D S. TNF α and IL-17 cooperatively stimulate glucose metabolism and growth factor production in human colorectal cancer cells [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 78. DOI: 10.1186/1476-4598-12-78.
- [24] SIMONE V D, FRANZÈ E, RONCHETTI G, et al. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- α synergistically activate STAT3 and NF- κ B to promote colorectal cancer cell growth [J]. *Oncogene*, 2015, 34(27): 3493-3503. DOI: 10.1038/ncr.2014.286.
- [25] HURTADO C G, WAN F Y, HOUSSEAU F, et al. Roles for interleukin 17 and adaptive immunity in pathogenesis of colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(6): 1706-1715. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.056.
- [26] ZHANG Y B, SONG J J, ZHAO Z W, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals tumor immune microenvironment heterogeneity and granulocytes enrichment in colorectal cancer liver metastases [J]. *Cancer Lett*, 2020, 470: 84-94. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.10.016.
- [27] TIEDJE C, RONKINA N, TEHRANI M, et al. The p38/MK2-driven exchange between tristetraprolin and HuR regulates AU-rich element-dependent translation [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(9): e1002977. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002977.
- [28] TIETZ A B, MALO A, DIEBOLD J, et al. Gene deletion of MK2 inhibits TNF- α and IL-6 and protects against cerulein-induced pancreatitis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(6): G1298-G1306. DOI: 10.1152/ajpgi.00530.2005.
- [29] 余钧辉, 孙学军, 郑见宝, 等. TNF- α 通过 Wnt/ β -catenin 信号通路促进结肠癌细胞的增殖[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(4): 504-508. DOI: 10.7652/jdyxb201804012.
- [30] LI H, ZHONG A J, LI S, et al. The integrated pathway of TGF β /Snail with TNF α /NF κ B may facilitate the tumor-stroma interaction in the EMT process and colorectal cancer prognosis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4915. DOI: 10.1038/s41598-017-05280-6.
- [31] CHEN Y H, XU N Z, HONG C, et al. Myo1b promotes tumor progression and angiogenesis by inhibiting autophagic degradation of HIF-1 α in colorectal cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 939. DOI: 10.1038/s41419-022-05397-1.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 李显晶, 宋程, 王淳, 等. 基于生物信息学及分子对接研究益气调腑汤治疗大肠癌的潜在分子机制[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(5): 560-568. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.07.

Cite this article as: LI Xianjing, SONG Cheng, WANG Chun, et al. Potential molecular mechanisms of Yiqi Tiaofu decoction in treating colorectal cancer based on bioinformatics and molecular docking studies [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(5): 560-568. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.05.07.