【基础研究】

# 中药穿心莲在胃癌治疗中的潜在靶点及机制研究

史佩东[1]，宁 勇[1]，谢津璧[2*]
（1. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院普外科，上海 201800；2. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院消化内科，上海 201800）

**摘要：目的** 探讨穿心莲活性成分在胃癌防治中的潜在作用及机制。**方法** 使用中药系统药理学数据库筛选穿心莲的活性成分和治疗靶点，同时利用 OMIM 和 Genecards 等基因数据库查找胃癌相关基因。筛出两者共同靶点，通过 STRING 数据库分析关键基因，构建关联图谱。使用分子对接技术验证活性分子与靶蛋白的结合，并运用京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）和基因本体论分析探究其生物功能和关键通路。**结果** 数据库筛选得到穿心莲含有 24 个潜在有效成分，其中针对胃癌的潜在治疗靶点有 55 个。通过基因数据库检索，共得到 27 217 个胃癌致病靶点。穿心莲与胃癌共有 38 个共同靶点，关键基因包括 *AKT1*、胱天蛋白酶（cysteine aspartic acid specific protease，Caspase）3、白介素（interleukin，IL）-6 和 V-Jun 肉瘤病毒 17 癌基因同源物（V-Jun sarcoma virus 17 oncogene homolog，JUN）。分子对接显示，黄芩黄酮Ⅰ、14- 脱氧 -11- 氧代穿心莲内酯和脱氧喜树碱等 9 种分子可能是有效成分。穿心莲与胃癌共同靶点 KEGG 富集分析的主要通路包括 P53 信号通路、Wnt 信号通路以及磷脂酰肌醇 3- 激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/AKT1 通路等。**结论** 穿心莲可能通过调节 *AKT1*、*CASP3*、*IL-6* 及 *JUN* 等基因在治疗及预防胃癌中发挥作用，其作用机制可能包括 P53、Wnt 及 PI3K/AKT1 等通路。

**关键词：**中药；穿心莲；胃癌；网络药理学；靶点
**中图分类号：**R735.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)11-1141-008
**引用：**史佩东，宁勇，谢津璧. 中药穿心莲在胃癌治疗中的潜在靶点及机制研究[J]. 2024, 45(11): 1141-1148. DOI：10.13683/j.wph.2024.11.005

# Study on potential target and mechanism of *Andrographis herba* in the treatment of gastric cancer

SHI Peidong[1], NING Yong[1], XIE Jinbi[2*]
(*1. Department of General Surgery, Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201800, China; 2. Department of Gastroenterology, Jiading District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201800, China*)

**Abstract:** ***Objective*** To explore the potential role and mechanism of *Andrographis herba* in the prevention and treatment of gastric cancer. ***Methods*** The active ingredients and therapeutic targets of *Andrographis herba* were screened from pharmacology database of traditional Chinese medicine system, gastric cancer related genes were identified by gene databases such as OMIM and Genecards. The common targets of the two were screened out, and the key genes were analyzed through the STRING database to construct the association map. The binding of the active molecules to the target proteins were verified by molecular docking techniques, and the biological functions and key pathways were investigated

**收稿日期：**2023-11-06；**修回日期：**2024-08-24
**作者简介：**史佩东，主任医师，研究方向：消化道恶性肿瘤的临床诊治及研究
**通信作者：**谢津璧，副主任医师，研究方向：胃癌的临床诊治。
**基金项目：**上海市嘉定区科委课题（卫-2018-034）；上海市嘉定区第五批医学重点学科项目（2020-jdyxzdxk-06）

by the Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) and gene ontology analysis. ***Results*** The database screening showed that *Andrographis herba* contained 24 potential effective components, of which 55 were potential therapeutic targets for gastric cancer. A total of 27 217 pathogenic targets of gastric cancer were obtained through gene database retrieval. There were 38 common targets between *Andrographis herba* and gastric cancer, and the key genes included *AKT1*, cysteine aspartic acid specific protease (Caspase) 3, interleukin (IL) -6 and V-Jun sarcoma virus 17 Oncogene Homolog (JUN). Molecular docking showed that flavone Ⅰ, 14-deoxy-11-oxyandrographolide and deoxycamptothecin might be the effective components. Molecular docking showed that flavonoids Ⅰ, 14-deoxy11-oxygen andrographolide and deoxycamptothecin were the effective components of scutellaria baicalae. The main pathways for KEGG enrichment analysis of common targets of *Andrographis herba* and gastric cancer include P53 signaling pathway, Wnt signaling pathway and phosphoinositide 3-kinase (PI3K) /AKT1 pathway. ***Conclusions*** *Andrographis herba* may play a role in the treatment and prevention of gastric cancer by regulating *AKT1*, *Caspase3*, *IL-6*, *JUN* and other genes, and the mechanism may include P53, Wnt, PI3K/AKT1 and other pathways.

**Key words:** traditional Chinese medicine; *Andrographis herba*; gastric cancer; network pharmacology; potential targets



胃癌由幽门螺杆菌长期感染引起，导致胃上皮细胞癌变。早期胃癌常无症状，多数患者确诊时已为晚期，即使接受手术或化疗，复发和转移的风险依旧较高[1—2]。穿心莲具有消炎、止痛之效[3]，其主要活性成分汉黄芩素具有抑制细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase，CDK）8的生物活性[4]。研究表明，CDK8与信号转导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription，STAT）3之间的反馈调控机制在胃癌的进展过程中起到关键作用[5]。但关于穿心莲其他活性成分在胃癌中的治疗作用及其靶点，目前尚缺乏详尽研究报告。因此，本研究团队采用网络药理学与生物信息学方法，深入分析数据库，以揭示穿心莲的活性成分在胃癌防治中的潜在靶点及机制，为未来研究提供新视角和数据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 穿心莲的潜在活性成分及其胃癌治疗中的作用靶点

本研究通过中药系统药理学（traditional Chinese medicine system pharmacology，TCMSP）数据库（https://www.tcmsp-e.com/#/home）对穿心莲所包含的各种分子成分进行详细查询和分析。筛选潜在活性成分设定标准为：①药物口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥ 30%[6]。②药物类药性（drug-likeness，DL）≥ 0.18[7]。同时通过Uniprot数据库（https://www.uniprot.org/），将TCMSP数据库中筛选出的潜在活性成分的作用靶点转换为基因ID形式，以便后续的深入分析和研究。

### 1.2 胃癌相关生物靶点及药物与疾病的交叉靶点

通过Pudmed数据库（https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/）中利用mesh词和相关文献进行检索，得到与胃癌相关关键词，包括“stomach cancer”“stomach neoplasm”“stomach tumour”“stomach carcinoma”“gastric carcinoma”“gastric cancer”“gastric neoplasm”“gastric tumour”及“gastric carcinoma”等。再将关键词分别输入至Genecards（https://www.genecards.org/）和在线人类孟德尔遗传（online Mendelian inheritance in man，OMIM）数据库（https://www.omim.org/）中进行查询。将检索结果进行整理、分析，使用Excel软件对得到的数据进行统计，删减重复生物靶点，最终确定与胃癌相关的生物靶点。然后将胃癌相关靶点与穿心莲潜在活性成分的作用靶点进行对比分析，筛选两者间的共同靶点。

**1.3** 构建蛋白质 - 蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络及“疾病 - 分子 - 靶点”关系图

通过 STRING 数据库（https://cn.string-db.org/）数据库，选用“multiple proteins”选项，输入共同靶点，并设定目标物种为人类，以获取初步的蛋白质互作数据。在“settings”选项中，将互作分值阈值设定为“Highest confidence（0.900）”，并选择隐藏孤立点，获得精确度更高的 PPI 网络图及相关数据。进一步探究共同靶点与穿心莲潜在活性成分之间的关系，运用 Perl 语言进行批量化的数据处理，得到详细节点信息。最后，将这些信息以及药物、靶点和疾病之间的关系数据导入到 Cytoscape3.8.2 软件中，构建“疾病 - 分子 - 靶点”交互网络图。

**1.4** 分子对接验证

将 TCMSP 数据库中下载的穿心莲内酯的 mol 结构文件，并利用薛定谔软件的 Maestro 模块对其进行配体准备和打包处理。选择对接配体时，依据 PPI 网络的结果，挑选排名前 4 的蛋白质，分别是 AKT1、胱天蛋白酶（cysteine aspartic acid specific protease，Caspase）3、白介素（interleukin，IL）-6 和 JUN。通过访问 Uniprot 网站并检索，从中筛选出构象分辨率＜ 2.5 Å 的结构，以便进行下一步的分子对接和虚拟筛选工作。

**1.5** 京都基因与基因组百科全书（Kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）和基因本体论（gene ontology，GO）富集

运用 Entrez Gene ID 对以上靶点详细注释，并运用 R 语言处理，并对基因靶点进行深入分析。利用 GO（https://www.geneontology.org/）和 KEGG（https://www.genome.jp/kegg/）数据库，对其生物学功能进行富集分析。运用 R 语言绘制相关可视化图表。

## 2 结果

**2.1** 穿心莲中潜在活性物质及其作用靶点

通过在数据库筛选出 24 种穿心莲中可能具有活性的成分（表 1）。初步统计共涉及 440 个作用靶点。靶点数据进行去重处理，最终确定 55 个作用靶标。

**表 1 穿心莲活性成分**

**Table 1 Active components of *Andrographis herba***

| 序号 | 名称 | OB/% | DL |
|---|---|---|---|
| MOL000173 | 汉黄芩素 | 30.68 | 0.23 |
| MOL002928 | 千层纸素A | 41.37 | 0.23 |
| MOL002932 | 黄芩黄酮Ⅰ | 76.26 | 0.29 |
| MOL008203 | 14-脱氧-11-氧代穿心莲内酯 | 57.06 | 0.34 |
| MOL008204 | 5-羟基-7,8,2',3'-四甲氧基黄酮 | 103.11 | 0.4 |
| MOL008206 | 复方黄酮 | 44.09 | 0.25 |
| MOL008209 | 脱氧喜树碱 | 50.01 | 0.77 |
| MOL008210 | 去氧地胆草素 | 105.32 | 0.4 |
| MOL008213 | 14-脱氧-11-羟基穿心莲内酯 | 70.29 | 0.36 |
| MOL008215 | 潘生丁内酯A | 52.27 | 0.21 |
| MOL008216 | 潘生丁内酯B | 79.73 | 0.21 |
| MOL008217 | 泛青素 | 47.66 | 0.75 |
| MOL008218 | 1-单油精 | 34.13 | 0.3 |
| MOL008219 | 3-｛2-[（1R，4aS，5R，8aS）-5,8a-二甲基-2-亚甲基-5羟甲基十氢化萘-1-基]乙基｝-5H-呋喃-2-酮 | 51.78 | 0.28 |
| MOL008222 | 穿心莲黄酮苷B_qt | 72.72 | 0.33 |
| MOL008223 | 穿心莲黄酮苷C | 56.85 | 0.77 |
| MOL008226 | 14-去氧穿心莲内酯 | 56.3 | 0.31 |
| MOL008228 | 穿心莲黄酮 | 37.57 | 0.33 |
| MOL008229 | 穿心莲黄酮F | 33.34 | 0.85 |
| MOL008230 | 穿心莲苷F_qt | 77.13 | 0.45 |
| MOL008232 | 14-脱氧-11,12-二氢穿心莲内酯 | 46.96 | 0.36 |
| MOL008234 | 穿心莲内酯 19-β-D-葡萄糖苷_qt | 53.44 | 0.35 |
| MOL008238 | 3-｛2-[（1S，4aR，5S，8aR）-5，8a-二甲基-2-亚甲基-5-羟甲基十氢化萘-1-基]乙基｝-5H-呋喃-2-酮 | 63.54 | 0.28 |
| MOL008239 | 槲皮素四甲基(3',4',5,7)醚 | 31.57 | 0.41 |

**2.2** 胃癌关联靶点及其与药物的共同作用点

通过 GeneCards 和 OMIM 数据库分别筛选出 26 938 个和 279 个与胃癌相关的靶点。经去除重复项后，总共得到 27 217 个胃癌相关靶点。胃癌发病有关的靶点与穿心莲的潜在治疗靶点比较，筛选出 38 个与胃癌治疗密切相关的药物 - 疾病共同靶点。与共同靶点相对应的，得到 21 个穿心莲中的有效

活性成分。

**2.3** PPI 网络

将 38 个药物 - 疾病共同靶点输入 STRING 数据库进行 PPI 网络分析，如图 1。在这个网络中，剔除 4 个未与其他蛋白质发生相互作用的孤立节点。整个网络包含 70 条连接线和 34 个基因节点，每个节点平均连接 3.68 条线，其富集 $P$ 值＜ $1.0\times10^{-16}$，表明 PPI 具有统计学意义。在此网络中，核心基因是指连接度最高的蛋白质，其中 AKT1（连接度＝37）、胱天蛋白酶（cysteine aspartic acid spectfic protease，Caspase）3（连接度＝31）、白介素（interleulein，IL）-6（连接度＝31）和 V-JUN 肉瘤病毒 17 癌基因同源物（V-Jun sarcoma virus 17 oncogene，Jun，连接度＝31）的连接度均超过 30，见图 2。

**2.4** 分子对接分析结果

选取“**2.2**”中筛选出 21 种穿心莲中的有效活性成分作为配体，同时选取“**2.3**”连接度最高的前 4 位蛋白质作为受体，进行分子对接实验，详见表 2。

**2.5** 构建穿心莲调控网络

利用 Cytoscape 软件，绘制穿心莲潜在活性分子与潜在治疗靶点之间关系的网络图。黄色矩形节点代表穿心莲中的潜在活性成分，共计 21 个；绿色矩形节点则代表药物与致病基因之间的共同作用靶点，共 38 个。在所有活性成分中，有 7 个分子的药物 - 致病基因共同作用靶点数量达到或超过 10 个。详见图 3。

**2.6** GO 功能

通过 GO 功能富集，总计识别出 81 种与生物过程相关的功能。选取前 20 个绘制气泡图，如图 4 所示。与 DNA 结合的转录因子靶点最多，达到 10 个。RNA 聚合酶 II 的近端启动子序列特异性 DNA 结合有 9 个靶点，核染色质的结合靶点有 8 个，与配体有关的激活转录因子靶点有 8 个，类固醇激素受体靶点有 6 个。

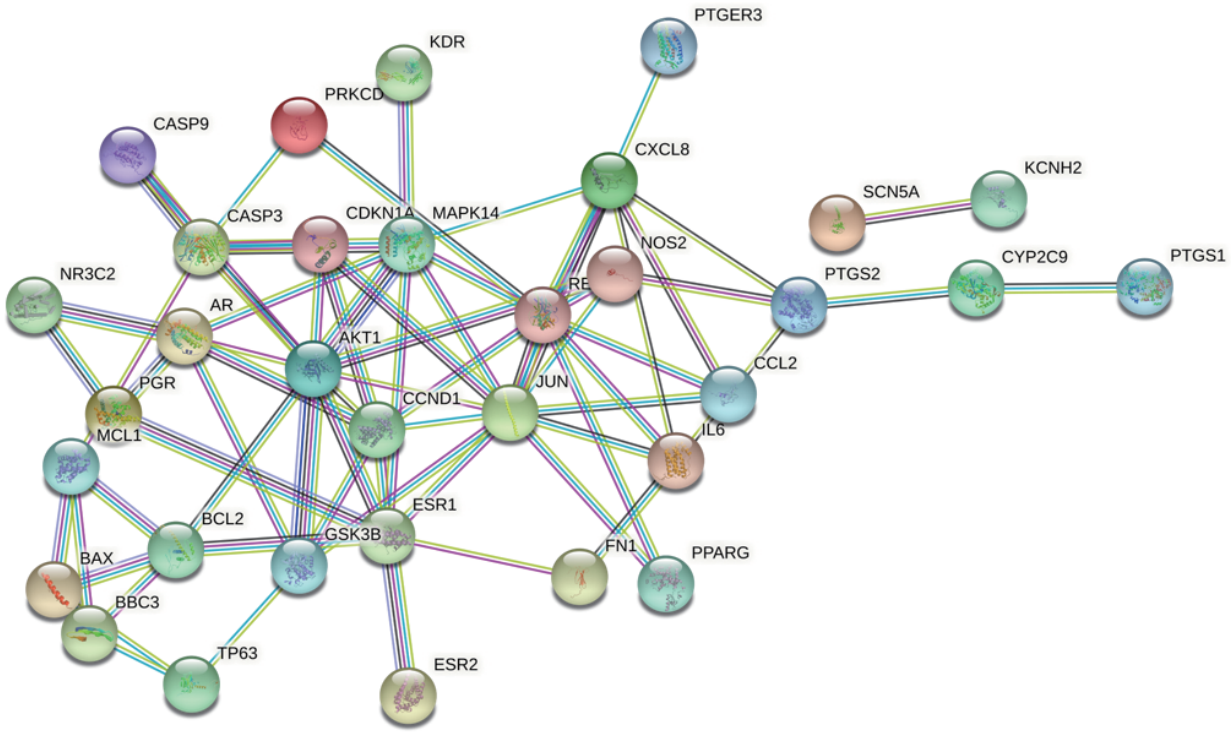



图 1 穿心莲治疗胃癌靶点基因的 PPI 网络

**Figure 1 PPI network of target genes of *Andrographis herba* in the treatment of gastric cancer**

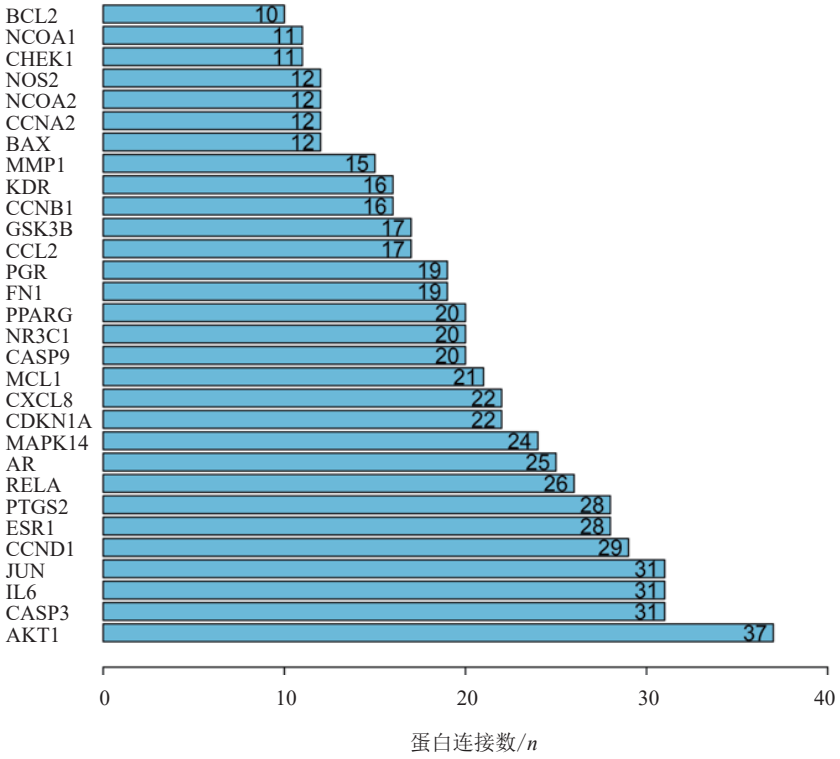



**图 2 PPI 网络中度值排名前 30 的基因靶点**

**Figure 2 The top 30 gene targets in PPI network with medium values**

**表 2 穿心莲有效成分与 PPI 网络关键蛋白分子对接结果**

**Table 2 Docking results of active components of *Andrographis herba* with key protein molecules in the PPI network**

| 活性成分 | 相对分子质量/g·mol$^{-1}$ | 对接得分/kcal·mol$^{-1}$ | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | AKT1 (4EJN) | CASP3 (5I9T) | IL6 (1ALU) | JUN (3OY1) |
| 黄芩黄酮 I | 314.31 | −8.101 | −5.681 | −4.394 | −8.269 |
| 14-脱氧-11-羟基穿心莲内酯 | 348.48 | −7.331 | −5.033 | −4.474 | −6.262 |
| 脱氧喜树碱 | 332.38 | −8.346 | −5.054 | −4.02 | −8.283 |
| 潘生丁内酯A | 280.35 | −7.012 | −5.435 | −4.487 | −8.571 |
| 穿心莲黄酮苷B_qt | 330.31 | −7.667 | −5.673 | −4.305 | −7.926 |
| 穿心莲黄酮苷C | 460.47 | −8.966 | −6.065 | −4.736 | −9.115 |
| 14-脱氧-11-羟基穿心莲内酯 | 350.50 | −7.084 | −5.678 | −4.266 | −6.307 |
| 穿心莲内酯19-β-D-葡萄糖苷_qt | 350.50 | −8.019 | −5.885 | −4.24 | −7.655 |
| 槲皮素四甲基 (3',4',5,7) 醚 | 358.37 | −7.861 | −5.096 | −4.175 | −7.599 |

### 2.7 KEGG 通路富集

通过 KEGG 通路富集分析，共识别出 114 条生物通路。选取排名前 20 的通路绘制柱状图，如图 5 所展示。分析结果显示，穿心莲在治疗胃癌方面，排名靠前的通路主要包括糖尿病中的糖化终末产物及其受体信号通路、磷脂酰肌醇 3- 激酶 -AKT1 信号通路、IL-17 信号通路、细胞衰老通路及神经退行性变的途径 - 多种疾病通路等。

## 3 讨论

在本研究中，利用 TCMSP 平台筛选出 21 种

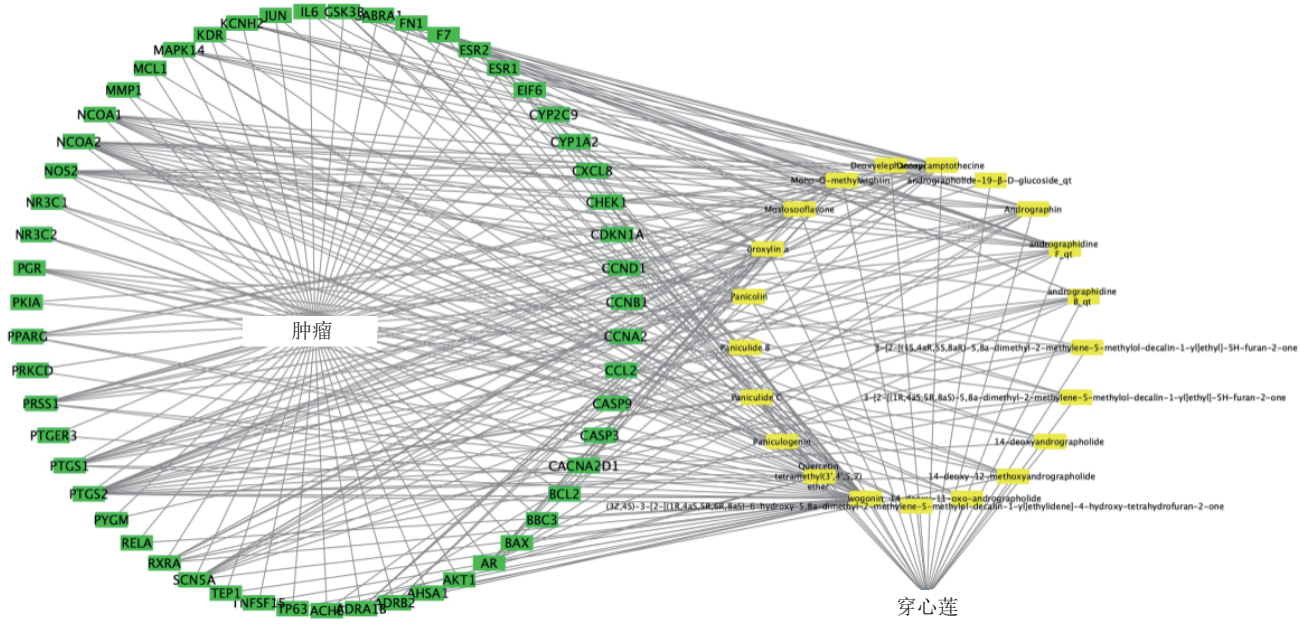



图 3 穿心莲活性成分与治疗靶点调节网络

**Figure 3 Active components of *Andrographis herba* and therapeutic target regulatory network**

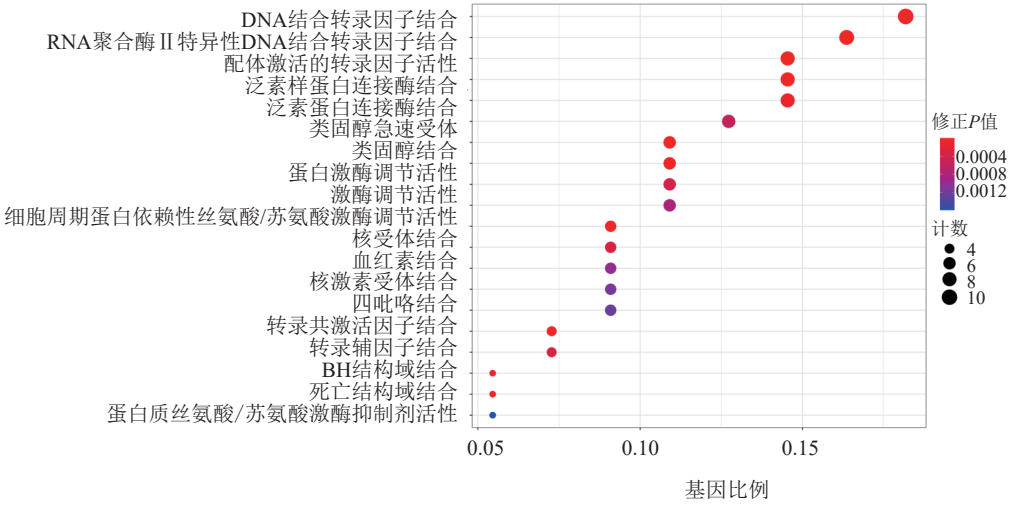



图 4 GO 富集分析

**Figure 4 GO enrichment analysis**

穿心莲中的有效活性，在活性成分中度值最高的活性成分为汉黄芩素、5- 羟基 -7,8,2',3'- 四甲氧基黄酮、脱氧喜树碱及穿心莲苷 F_qt 等。汉黄芩素目前已被广泛应用于肺癌、乳腺癌及恶性胶质瘤的治疗[8—10]。汉黄芩素中的黄酮具有不良反应小、肿瘤抑制效果好的特点[11]，其主要通过细胞毒作用提高自然杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤作用[12]。5- 羟基 -7,8,2',3'- 四甲氧基黄酮是另一种从穿心莲中提取的黄酮类活性物质，目前暂无相关文献对该物质抗肿瘤作用进行研究。根据调控网络分析，5- 羟

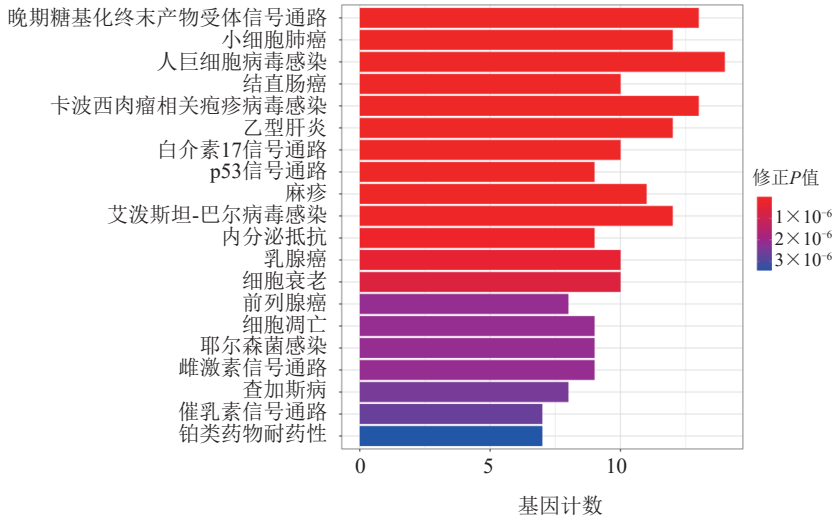



**图 5　KEGG 富集分析**

**Figure 5　KEGG enrichment analysis**

基 -7,8,2',3'- 四甲氧基黄酮在调控胃癌方面存在 13 个潜在靶点，因此有一定的研究价值。脱氧喜树碱与穿心莲苷 F_qt 对疾病的治疗虽然仅有少量文献[13]报道，但是其潜在治疗靶点仍值得进一步探讨。

通过运用 STRING 数据库，构建 PPI 网络，分析出 *AKT1*、*CASP3*、*IL-6* 及 *JUN* 等关键基因，提示穿心莲可能主要通过上述靶点调控胃癌。AKT1 在众多重要的信号传导通路中扮演着核心角色，其通过磷酸化作用参与调控细胞的生长、代谢、增殖以及凋亡等多种生物学过程。Ghatak 等[14]发现在胃癌样本中，*AKT1* 基因突变较常见，且与细胞周期的异常活动有关。Petrini 等[15]对比不同 AKT1 表达水平的胃癌患者的预后情况，指出 EGFR 和 AKT1 表达水平较高的患者预后较差。研究表明，*AKT1* 突变通过多种途径影响细胞的生物学活动，与胃癌的发生、扩散和转移密切相关。Caspase3 是半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族的一员，在细胞凋亡过程中发挥关键作用。Zhu 等[16]发现通过微小 RNA-524-5p 调节 *Caspase3* 基因表达，能抑制胃癌细胞周期，进而抑制肿瘤进展。穿心莲中多种活性成分参与 *Caspase3* 基因表达调节过程，有良好的研究前景。IL-6 与 JUN 是肿瘤研究领域的热点，然而目前基于穿心莲对以上通路的机制、送药途径研究尚在起步阶段。根据 KEGG 通路分析，穿心莲有可能通过改善局部炎症、减缓慢性胃炎向上皮化生和腺癌转化的进程，从而发挥胃癌预防作用。因此，深入探究穿心莲活性成分在预防胃癌方面的作用机制，将是一个极具潜力的研究方向。

## 4　结论

综上，本研究应用网络药理学方法，对穿心莲治疗胃癌的潜在活性成分及其作用机制进行探讨。目前，关于穿心莲活性成分在预防和治疗胃癌方面的研究还相对较少，但这一领域的研究潜力巨大，值得进一步探索和深入研究。

**参考文献：**

[1]　Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, *et al*. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.

[2]　Tan P, Yeoh KG. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma[J]. Gastroenterology, 2015, 149(5): 1153-1162.

[3]　方芳, 孔亚平, 李辉. 当归与穿心莲联合穴位注射治疗慢性咽炎效果分析[J]. 白求恩医学杂志, 2020, 18(1): 10-11.

[4] Yan Y, Xing C, Xiao Y, *et al*. Discovery and anti-inflammatory activity evaluation of a novel CDK8 inhibitor through upregulation of IL-10 for the treatment of inflammatory bowel fisease *in vivo*[J]. J Med Chem, 2022, 65(10): 7334-7362.

[5] Xu T, Xie M, Jing X, *et al*. Loss of miR-26b-5p promotes gastric cancer progression via miR-26b-5p-PDE4B/CDK8-STAT3 feedback loop[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 77.

[6] 赵慧敏, 许嘉慧, 陈清光, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨渴络欣治疗糖尿病肾病活性成分及作用机制[J]. 世界临床药物, 2023, 44(5): 468-476.

[7] 南晓强, 王艳丽, 姜小帆, 等. 基于网络药理学探讨丹蒌片治疗糖尿病心肌病的作用机制及RAGE/NF-κB/NLRP3信号通路验证[J]. 世界临床药物, 2023, 44(10): 1034-1042.

[8] 陈望昊. 汉黄芩素调节恶性胶质瘤细胞的增殖和凋亡并影响miRNA的表达[D]. 南京: 南京医科大学, 2013.

[9] 申改玲. 汉黄芩素对人肺鳞癌细胞QG56的增殖抑制和诱导凋亡作用[D]. 大连: 大连医科大学, 2012.

[10] 张婷婷. 汉黄芩素抑制高糖诱导的人乳腺癌细胞生长的机制研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2016.

[11] Baek JS, Na YG, Cho CW. Sustained cytotoxicity of wogonin on breast cancer cells by encapsulation in solid lipid nanoparticles[J]. Nanomaterials(Basel), 2018, 8(3): 159.

[12] 种楠, 李勤, 冯艳红, 等. 汉黄芩素的抗肿瘤研究进展[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(11): 112-116.

[13] 肖林霞. 喜树碱-胆酸偶联物的肝靶向、抗肿瘤机制及其对脓毒症小鼠肝损伤的保护作用[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2020.

[14] Ghatak S, Lalnunhlimi S, Lalrohlui F, *et al*. Novel AKT1 mutations associated with cell-cycle abnormalities in gastric carcinoma[J]. Per Med, 2018, 15(2): 79-86.

[15] Petrini I, Lencioni M, Vasile E, *et al*. EGFR and AKT1 overexpression are mutually exclusive and associated with a poor survival in resected gastric adenocarcinomas[J]. Cancer Biomarker, 2018, 21(3): 731-741.

[16] Zhu CY, Meng FQ, Liu J. MicroRNA-524-5p suppresses cell proliferation and promotes cell apoptosis in gastric cancer by regulating CASP3[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(18): 7968-7977.

（编辑：沈佳婕）



## 广 告 索 引

封二 石药集团恩必普有限公司
封三 山东罗欣药业集团股份有限公司
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
前彩插2 《世界临床药物》杂志征订信息
1174页：公益广告