

基于网络药理学及分子对接探讨黄药子 抗非小细胞肺癌的作用机制

Investigating the mechanism of *Dioscorea bulbifera* L. against non – small cell lung cancer based on network pharmacology and molecular docking

陈 玥, 吉 荣, 张紫璐,
黄涌泽, 白宏羽, 宋彬彬

(中央民族大学 药学院 民族医药教育部重点实验室, 北京 100081)

CHEN Yue, JI Rong,
ZHANG Zi – jun, HUANG Yong – ze,
BAI Hong – yu, SONG Bin – bin

(Key Laboratory of Ethnomedicine,
Ministry of Education, School of
Pharmacy, Minzu University of China,
Beijing 100081, China)

基金项目:北京市自然科学基金资助项目
(7214282);中央民族大学青年教师
铸牢中华民族共同体意识研究专项
基金资助项目(2024ZLQN44)

作者简介:陈玥(1999 –),女,硕士研究生,主要
从事抗肿瘤药物临床药理方面的相
关研究

通信作者:宋彬彬,讲师

MP: 18810026001

E – mail: songbinbin0824@163. com

摘要:目的 通过网络药理学和分子对接的方法探讨黄药子抗非小细胞肺癌的作用机制。**方法** 用中药系统药理学数据库与分析平台检索黄药子的活性成分及其对应靶点,经数据库获取非小细胞肺癌相关靶点,并与黄药子成分靶点取交集;用 STRING 数据库对交集靶点进行蛋白质互作(PPI)分析,用进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,用分子对接技术推测核心成分与关键靶点的结合作用。**结果** 筛选出黄药子可能有效成分 15 个,有效成分靶点 203 个;非小细胞肺癌靶点 1 653 个;交集靶点 120 个。PPI 分析得到核心靶点为肿瘤蛋白 P53(TP53)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1(AKT1)、转录因子 Jun(JUN)、肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素 – 6(IL – 6)等。GO 及 KEGG 富集分析显示:关键靶标主要在转录调控复合体等位置,通过调控 DNA 结合转录因子等功能,参与无机物的反应等生物过程,调节癌症通路等发挥抗非小细胞肺癌作用。分子对接结果表明:薯蓣皂苷元和黄毒素 B 与核心靶点的结合更好。**结论** 黄药子抗非小细胞肺癌作用可能与薯蓣皂苷元及黄毒素 B 作用于 TP53、AKT1、JUN、TNF 和 IL – 6 等靶点,调节癌症通路有关。

关键词:黄药子;非小细胞肺癌;网络药理学;分子对接;作用机制

DOI:10. 13699/j. cnki. 1001 – 6821. 2025. 04. 023

中图分类号:R28 文献标志码: B

文章编号:1001 – 6821(2025)04 – 0561 – 04

Abstract: Objective To investigate the mechanism of *Dioscorea bulbifera* L. against non – small cell lung cancer (NSCLC) by network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active components and corresponding targets of *Dioscorea bulbifera* L. were retrieved by the traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform. NSCLC targets were obtained and intersected. Protein – protein interaction (PPI) network analysis was performed using STRING database. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis of intersection targets were performed. Molecular docking techniques were used to predict the binding of core components to key targets. **Results** Fifteen possible active components and 203 targets of active components were screened out. There were 1 653 targets for NSCLC and 120 intersection targets. The key targets were tumor antigen p53 (TP53), RAC – alpha serine/threonine – protein kinase (AKT1), transcription factor Jun (JUN), tumor necrosis factor (TNF) and interleukin – 6 (IL – 6) by PPI network analysis. GO and KEGG enrichment analysis showed that the key targets

were mainly in transcription regulator complex, and through response to inorganic substance, played DNA – binding transcription factor binding function, and anti – NSCLC by regulating in cancer pathways. Molecular docking results showed that diosgenin and diosbulbin B were better bound to key targets. **Conclusion** The anti – NSCLC effect of *Dioscorea bulbifera* L. may be related to the regulation of cancer pathways by the action of diosgenin and diosbulbin B on TP53, AKT1, JUN, TNF and IL – 6.

Key words: *Dioscorea bulbifera* L.; non – small cell lung cancer; network pharmacology; molecular docking; action mechanism

非小细胞肺癌作为一种常见的恶性肿瘤,对人类健康构成巨大威胁。非小细胞肺癌发病机制复杂,临床上治疗药物有限^[1-3]。中医药有着丰富的治疗经验和药物资源,通过深入研究中药的有效成分和药理作用机制,有望为非小细胞肺癌的治疗提供新的思路和策略。中药黄药子为薯蓣科薯蓣属植物黄独*Dioscorea bulbifera* L. 的干燥块茎;味苦、辛,性凉;归肝、胃、心、肺经;具有解毒消肿,化痰散结,凉血止血之功效。现代临床上黄药子常用于甲状腺疾病的治疗^[4]。近几年的基础研究表明,黄药子也有治疗非小细胞肺癌的潜力,然而黄药子治疗非小细胞肺癌的作用机制和物质基础尚未明确,需要进一步深入研究。本文应用网络药理学与分子对接技术对黄药子治疗非小细胞肺癌的药效物质基础及作用机制进行研究。

材料与方法

1 黄药子有效成分、有效成分靶点及非小细胞肺癌靶点的获取

用中药系统药理学数据库与分析平台检索黄药子,设置类药性 ≥ 0.18 且口服生物利用度 $\geq 30\%$,筛选出黄药子的有效成分及相关靶点。在 Gene Cards、Drug Bank 及在线人类孟德尔遗传(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)数据库中获得非小细胞肺癌的靶点,整合结果并去除重复,得到非小细胞肺癌的疾病靶点。

2 蛋白质互作(protein – protein interaction, PPI)分析、基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析

取有效成分靶点与疾病靶点的交集靶点。把交集靶点导入 STRING 平台,进行 PPI 分析。将交集靶点导入 Metascape 平台,进行 GO 和 KEGG 富集分析。

3 黄药子成分 – 非小细胞肺癌靶点 – 作用通路网络图的构建及分析

用 Cytoscape 3.10.1 软件构建黄药子成分 – 非小

细胞肺癌靶点 – 作用通路网络图,并分析有效成分及靶点的网络拓扑参数,推测核心靶点及发挥药效的主要活性成分。

4 分子对接

用 AutoDockTools 1.5.7 软件将蛋白和配体文件的格式转换为 pdbqt 格式,用 AutoDock Vina 插件验证成分与靶点的结合能。结合能 ≤ -5.0 kCal $\cdot$ mol⁻¹表明靶蛋白和活性成分结合活性较好。

结 果

1 黄药子有效成分、有效成分靶点及非小细胞肺癌疾病靶点的筛选

本研究筛选得华良姜素、 β – 谷甾醇、山柰酚、豆甾醇、薯蓣皂苷元、表儿茶酸、黄独素 B、儿茶素、3,5,3' – 三甲氧基槲皮素、黄独素 I、黄独素 A、黄独素 C、黄独素 H、槲皮素和克里托皂苷元等 15 个黄药子有效成分,并获得了 203 个黄药子成分靶点。同时获得非小细胞肺癌的疾病靶点 1 653 个。将黄药子成分靶点及非小细胞肺癌疾病靶点取交集,得到 120 个交集靶点。

2 PPI 分析结果

将 120 个交集靶点进行 PPI 分析,结果显示排名前 5 的核心靶点为肿瘤蛋白 P53(tumor antigen p53, TP53)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1(RAC – alpha serine/threonine – protein kinase, AKT1)、转录因子 Jun(transcription factor Jun, JUN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白细胞介素 – 6(interleukin – 6, IL – 6)。

3 GO 功能及 KEGG 通路富集分析

GO 富集分析显示交集靶点主要富集于转录调控复合体等细胞部位,通过调控 DNA 结合转录因子等分子功能,影响机体对无机物的反应等生物过程。KEGG 通路富集分析显示黄药子抗非小细胞肺癌的机制与调节癌症通路等途径相关。

4 黄药子成分 – 非小细胞肺癌靶点网络图

用 Cytoscape 3.10.1 构建黄药子成分 – 非小细

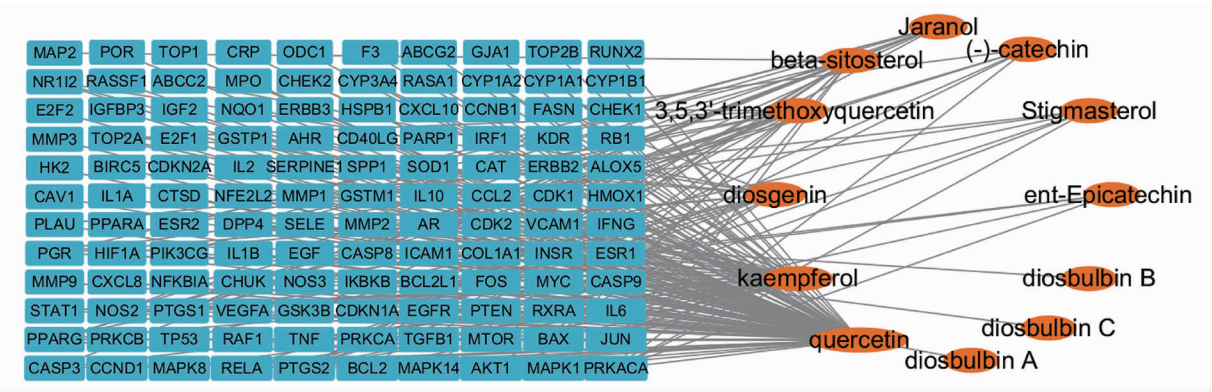


图 1 黄药子成分 – 非小细胞肺癌靶点网络图

Figure 1 *Dioscorea bulbifera* L. components – non – small cell lung cancer targets network

胞肺癌靶点网络图(图 1),长方形表示交集靶点,椭圆形表示黄药子成分,节点大小由度值大小来设定,节点越大表明关联越大,可能为关键有效成分。如图 1 所示,关键有效成分度值由大到小的顺序为槲皮素、山柰酚、 β -谷甾醇、薯蓣皂苷元、3,5,3'-三甲氧基槲皮素、华良姜素、豆甾醇、儿茶素、表儿茶酸、黄毒素 B、黄毒素 A 及黄毒素 C。

5 分子对接预测

将黄药子有效成分分别与 PPI 网络排名前 5 位核心靶点 TP53、AKT1、JUN、TNF 和 IL-6 进行分子对接。以含有氢键的最低结合能作为分子对接结果。结合能数值如表 1 所示,结果显示薯蓣皂苷元及黄毒素 B 与关键靶点的结合更好,可能为黄药子抗非小细胞肺癌的关键有效成分。薯蓣皂苷元及黄毒素 B 与靶点(TP53、AKT1、JUN)分子对接可视化分析见图 2。

表 1 黄药子分子对接结合能($\text{kCal} \cdot \text{mol}^{-1}$)

Table 1 Molecular docking binding energy of *Dioscorea bulbifera* L. ($\text{kCal} \cdot \text{mol}^{-1}$)

Item	TP53	AKT1	JUN	TNF	IL-6
Galangin	-8.7	-9.5	-8.1	-7.9	-7.4
β -sitosterol	-7.3	-11.1	-7.6	-6.3	-6.8
Kaempferol	-8.3	-9.8	-7.7	-7.5	-7.6
Stigmasterol	-7.6	-8.2	-8.0	-5.9	-7.0
Diosgenin	-9.6	-12.6	-9.3	-7.8	-8.8
Epicatechin	-8.5	-9.0	-7.8	-6.1	-7.4
Diosbulbin B	-9.6	-9.0	-9.0	-7.2	-7.7
Catechin	-8.8	-9.1	-8.2	-8.2	-7.2
Trimethoxy quercetin	-9.2	-8.6	-7.8	-6.8	-6.4
Diosbulbin A	-8.3	-8.3	-8.1	-7.5	-7.1
Diosbulbin C	-8.4	-8.1	-7.9	-7.1	-6.7
Quercetin	-8.0	-9.4	-8.2	-7.8	-7.0

TP53;Tumor antigen p53; AKT1;RAC - alpha serine/threonine - protein kinase; JUN;Transcription factor Jun; TNF; Tumor necrosis factor; IL-6; Interleukin -6.

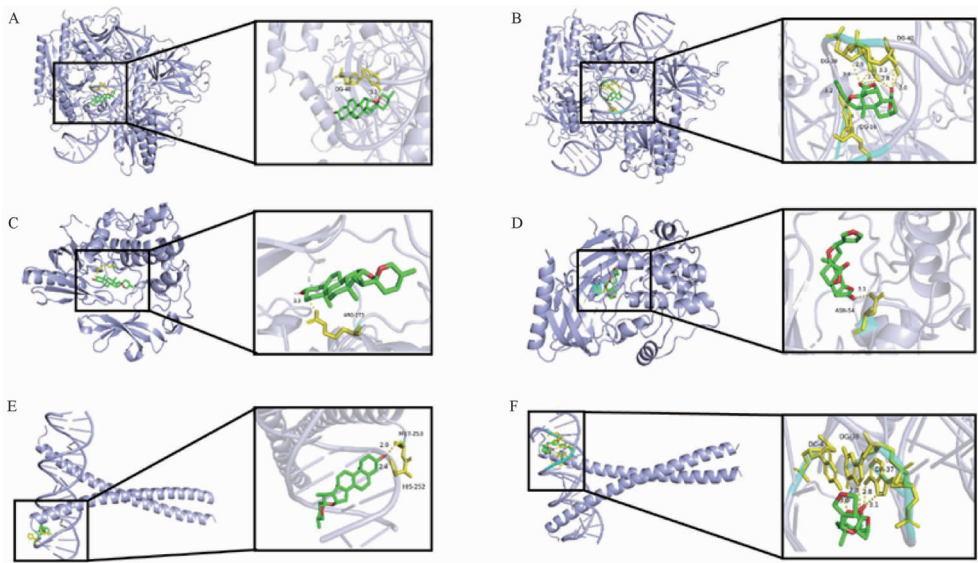


图 2 薯蓣皂苷元及黄毒素 B 与靶点分子对接可视化图

Figure 2 Molecular docking visualization of Diosgenin and Diosbulbin B with targets

A: Diosgenin - TP53; B: Diosbulbin B - TP53; C: Diosgenin - AKT1; D: Diosbulbin B - AKT1; E: Diosgenin - JUN; F: Diosbulbin B - JUN.

讨 论

中药应用历史悠久,临床疗效明确,但因其组成成分复杂、作用环节多样,中药的药效物质基础及作用机制这一系列关键科学问题一直没有阐述清楚,阻碍了其以药品身份进入国际主流医药市场。网络药理学从整体出发,多角度分析筛选中药有效成分及作用机制,为中药研究提供了一个便捷有力的方法^[5]。宋思瑶等^[6]和于莹等^[7]分别用网络药理学及分子对接技术对中药菟丝子及芍药苷治疗糖尿病的作用机制及物质基础进行了有效的推测。上述研究表明,通过网络药理学及分子对接技术进行筛选,利用实验进行验证可以作为中药物质基础及机制研究的有效手段。

现代药理学研究证明,黄药子在甲状腺癌、胃癌、乳腺癌、白血病及肺癌尤其是非小细胞肺癌等癌症的治疗方面具有潜在的疗效^[8-14]。但其治疗非小细胞肺癌的作用机制和物质基础尚不清楚。本文用网络药理学和分子对接的方法对黄药子抗非小细胞肺癌的作用机制及药效物质基础进行了研究。结果表明,黄药子抗非小细胞肺癌是通过多成分、多靶点和多通路协同发挥作用。推测黄药子有效成分薯蓣皂苷元及黄毒素 B 作用于 TP53、AKT1、JUN、TNF 和 IL-6 等靶点,调节癌症通路等发挥抗非小细胞肺癌作用。余雪纯等^[15]用网络药理学与分子对接技术对黄药子肝毒性成分及机制进行了研究,结果表明黄独素 B 可能是黄药子致肝毒性的主要成分。毒性成分也可能是抗肿瘤成分,黄毒素 B 作为主要的肝毒性成分,与本研究结果——黄毒素 B 可能是抗非小细胞肺癌的主要成分一致。另外 ZHAO 等^[13]用细胞实验验证了黄毒素 B 具有抗非小细胞肺癌的作用,以上结果表明黄毒素 B 有潜力作为一种治疗非小细胞肺癌的药物。

本文仅是通过网络药理学及分子对接技术对黄药子抗非小细胞肺癌的物质基础和作用机制进行推测,下一步还需应用细胞实验或动物实验对药效物质基础及作用机制进行进一步的验证。本课题组后续也将通过提取分离鉴定有效成分单体,并通过细胞及动物模型对药效物质基础及作用机制进行进一步研究,以期中药黄药子的临床应用及非小细胞肺癌的治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] DUMA N, SANTANA - DAVILA R, MOLINA J R. Non - small cell lung cancer: Epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623—1640.
- [2] ALEXANDER M, KIM S Y, CHENG H. Update 2020: Management of non - small cell lung cancer [J]. *Lung*, 2020, 198(6): 897—907.
- [3] HERBST R S, MORGENSZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non - small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446—454.
- [4] 胡诗宛, 陈科宇, 于晓彤, 等. 基于“量 - 效 - 毒”探讨全小林教授使用黄药子治疗甲亢临床经验 [J]. *中医药学报*, 2023, 51(1): 89—93.
- [5] LI X, LIU Z, LIAO J, *et al.* Network pharmacology approaches for research of traditional Chinese medicines [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(5): 323—332.
- [6] 宋思瑶, 陆彭, 伍鼎骁, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨芍药苷治疗糖尿病的作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(15): 2261—2264.
- [7] 于莹, 张功, 韩涛, 等. 基于网络药理学与分子对接方法研究菟丝子对 2 型糖尿病的作用研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(7): 813—817.
- [8] 朱大诚, 常娜, 翁剑锋, 等. 黄药子醇提物诱导白血病 CEM 细胞凋亡的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(12): 2886—2889.
- [9] 朱霖荣, 高天舒. 基于网络药理学探究黄药子对甲状腺结节的作用机制 [J]. *中医临床研究*, 2022, 14(2): 19—22.
- [10] GAO Y, YANG Z, JI T, *et al.* Anti - papillary thyroid carcinoma effects of *Dioscorea bulbifera* L. through ferroptosis and the PI3K/AKT pathway based on network pharmacology and experimental validation [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117912. 2024 - 02 - 20 [2024 - 10 - 03]. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.117912>.
- [11] KI Y S, CHUNG K S, LEE H W, *et al.* Pennogenin - 3 - O - α - L - Rhamnopyranosyl - (1 $\rightarrow$ 2) - [α - L - rhamnopyranosyl - (1 $\rightarrow$ 3)] - β - D - glucopyranoside (Spiroconazol A) isolated from *Dioscorea bulbifera* L. var. *sativa* induces autophagic cell death by p38 MAPK activation in NSCLC cells [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7): 893.
- [12] LIU Z, ZHONG L, WANG L, *et al.* Integrating network pharmacology and experimental studies for uncovering the molecular mechanisms of *Dioscorea bulbifera* L. in the treatment of thyroid cancer [J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(8): e18886. 2023 - 08 - 06 [2024 - 10 - 03]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18886>.
- [13] ZHAO J Q, ZHOU Q Q, SUN Y, *et al.* The anti - non - small cell lung cancer effect of Diosbulbin B: Targeting YY1 induced cell cycle arrest and apoptosis [J/OL]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155734. 2024 - 07 - 25 [2024 - 10 - 03]. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155734>.
- [14] ZHU Z, LIU Y, ZENG J, *et al.* Diosbulbin C, a novel active ingredient in *Dioscorea bulbifera* L. extract, inhibits lung cancer cell proliferation by inducing G0/G1 phase cell cycle arrest [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 436.
- [15] 余雪纯, 柯佳群, 史欣悦, 等. 基于网络药理学探讨黄药子肝毒性的作用机制 [J]. *江西科技师范大学学报*, 2022, 46(6): 89—94.

(收稿日期 2024 - 10 - 29)