

本文引文格式:唐冬晓,潘露,何丽,等.基于网络药理学及分子对接探讨海风藤治疗肺癌的作用机制[J].右江民族医学院学报,2026,48(1):49-55,80.

【论著与临床报道】

基于网络药理学及分子对接探讨海风藤治疗肺癌的作用机制

唐冬晓¹,潘露¹,何丽¹,陈爱羽^{1,2}

(1. 广西科技大学理学院,广西 柳州 545006;

2. 广西科技大学医学部,广西 柳州 545005)

摘要:目的 本研究基于网络药理学与分子对接的方法探讨海风藤活性成分可能作用于非小细胞肺癌治疗的药效物质基础、潜在靶标及作用机制。方法 基于 TCMSP 数据库筛选有效成分,结合 Swiss Target Prediction 预测潜在靶点;通过 GeneCards、DisGeNET 数据库获取非小细胞肺癌相关靶标,经韦恩图分析获得交集靶点,借助 STRING 数据库开展蛋白质相互作用分析,运用 Cytoscape(3.7.2)软件筛选得到海风藤治疗非小细胞肺癌的核心靶点;应用 R 软件(4.3.1)对靶点进行 GO 富集分析与 KEGG 通路分析,利用 Cytoscape(3.7.2)软件构建“成分-靶点-通路”网络,并采用 AutoDock Vina 软件验证活性成分与关键靶点的分子对接亲和力。结果 前期在 TCMSP 数据库筛选获得海风藤 5 种核心有效成分:富藤黄素 C(futokadsurin C)、异风藤奎醇 A(isofutoquinol A)、海风藤酮(Kadsurenone)、胡椒内酰胺 S(piperlactam S)、南藤素(wallichinine),最终共得到靶点信息 439 个,在 GeneCards、DisGeNET 数据库中搜索到非小细胞肺癌相关靶点 2 359 个,将二者的靶点利用韦恩图分析后得到共同靶点有 188 个,共得到 5 个核心靶点,分别为 CASP3、STAT3、HIF1A、SRC、MTOR。对核心靶点进行 GO 富集分析与 KEGG 通路分析,发现海风藤治疗非小细胞肺癌的作用机制与激酶活性的正向调节、MAPK 级联的正向调节、肽基络氨酸磷酸化等生物过程以及 PI3K-Akt、MAPK、MicroRNAs in cancer 等信号通路有关。分子对接结果表明,海风藤中的有效成分与疾病核心靶点可有效结合。结论 海风藤借助多种有效成分作用于 CASP3、STAT3、HIF1A、SRC、MTOR 等关键靶点,通过激活 PI3K-Akt、MAPK、MicroRNAs in cancer 等信号通路,起到治疗非小细胞肺癌的作用,为非小细胞肺癌的治疗研究注入新的思路与活力。

关键词:网络药理学;海风藤;分子对接;癌,非小细胞肺

中图分类号:R730.26

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2026)01-0049-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.01.009

Investigation of the mechanism of action of Piper kadsura in the treatment of lung cancer based on network pharmacology and molecular docking

TANG Dongxiao¹, PAN Lu¹, HE Li¹, CHEN Aiyu^{1,2}

(1. College of Science, Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006,

Guangxi, China; 2. Medical College, Guangxi University of Science and

Technology, Liuzhou 545005, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** This study aims to explore the pharmacodynamic material basis, potential targets, and mechanism of action of the active ingredients of Piper kadsura in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) using network pharmacology and molecular docking methods. **Methods** Effective ingredients were screened based on the TCMSP database, and potential targets were predicted using Swiss Target Prediction. NSCLC-related targets were obtained from the GeneCards and DisGeNET databases. Intersection targets were identified through Venn diagram analysis. Protein-protein interaction (PPI) analysis was conducted using the STRING database, and core targets of Piper kadsura for NSCLC treatment were screened using Cytoscape

基金项目:广西科技基地和人才专项(桂科 AD22035017);广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2020KY08034);广西科技大学博士基金项目(校科博 20Z11)

第一作者:唐冬晓,在读硕士研究生,研究方向:生物医学卫生统计,E-mail:Tang_dongxiao@163.com

通讯作者:陈爱羽,博士,硕士研究生导师,研究方向:计算机辅助药物设计,E-mail:chen_aiyu@126.com

(3.7.2) software. Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis of the targets were performed using R software (4.3.1). A “component-target-pathway” network was constructed using Cytoscape (3.7.2), and the molecular docking affinity between active ingredients and key targets was verified using AutoDock Vina software. **Results** In the early stage, five core effective ingredients of *Piper kadsura* were screened from the TCMSP database: futokadsurin C, isofutoquinol A, kadsurenone, piperlactam S, and wallichinine. A total of 439 potential targets were obtained. A total of 2 359 NSCLC-related targets were retrieved from the GeneCards and DisGeNET databases. Venn diagram analysis of the two sets of targets revealed 188 common targets, and five core targets were identified: CASP3, STAT3, HIF1A, SRC, and MTOR. GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis of the core targets showed that the mechanism of *Piper kadsura* in treating NSCLC is related to biological processes such as positive regulation of kinase activity, positive regulation of the MAPK cascade, and peptidyl-tyrosine phosphorylation, as well as signaling pathways including PI3K-Akt, MAPK, and microRNAs in cancer. Molecular docking results indicated that the effective ingredients of *Piper kadsura* can effectively bind to the core disease targets.

Conclusion *Piper kadsura* exerts its therapeutic effect on NSCLC by acting on key targets such as CASP3, STAT3, HIF1A, SRC, and MTOR through multiple effective ingredients, and by activating signaling pathways including PI3K-Akt, MAPK, and microRNAs in cancer. This study provides new ideas, vitality and insights for NSCLC treatment research.

Key words: network pharmacology; *Piper kadsura*; molecular docking; non-small cell lung cancer

肺癌是最常见的癌症之一,在我国各种恶性肿瘤的发病率和死亡率均排名第一,是起源于上皮组织的恶性肿瘤。肺癌在临床上主要分为两类,即小细胞肺癌与非小细胞肺癌,在所有肺癌病例中,非小细胞肺癌的占比约为 85%^[1]。非小细胞肺癌的常见类型包括鳞状细胞癌、腺癌和大细胞癌;在临床治疗中,化疗是主要手段,同时也有多种靶向药物可用于治疗,然而患者的预后情况并不理想^[2]。在中医典籍的记载里,并没有“肺癌”这一病名,田华琴教授提出,从中医学角度来看,肺癌可归属于“咳嗽”“咯血”“胸痛”“肺痈”“肺痿”“虚劳”“痰饮”等范畴^[3],主要为正气亏虚引发痰饮内蕴、瘀血阻滞,经过长期积聚而形成肺部肿块^[4]。目前许多中药都具有抗肿瘤的作用^[5],因此,寻找治疗非小细胞肺癌的新靶点具有重要的临床意义。

近年来,国内学者开始关注传统中药^[6],以期寻找有效防治肺癌的药物。海风藤是胡椒科(Piperaceae)植物风藤 [*Piper kadsura* (Choisy) ohwi] 的干燥藤茎,《中国药典》中明确记载,该药具有祛风湿、通经络、止痹痛等功效^[7],且具有抗血小板、抗炎、镇痛、抗氧化、抗癌和抗病毒等药理作用^[8]。目前已有研究针对海风藤粗提物的生物活性展开探索,结果显示其乙酸乙酯萃取组分在抗菌、抗肿瘤及抗氧化方面均呈现出良好的活性^[9]。TAKAHASHI S 及其研究团队曾报道^[10],他们从海风藤中成功分离出巴豆环氧素,且研究证实该成分具有显著的抗肿瘤活性,这些发现充分印证了海风藤在抗肿瘤领域的潜在价值。而肺癌作为全球高发的恶性肿瘤,非小细胞肺癌占比超 80%,基于海风藤及其活性成分已被证实的抗肿瘤活性基础,

其在非小细胞肺癌治疗中的应用值得深入探索。由于中药成分本身具有多组分、多靶点的复杂特性,当前关于海风藤抗肿瘤的研究中,其具体作用机制尚未明确阐明,缺乏系统且科学的机制解析,使得海风藤在临床应用上受到制约。因此,本研究运用网络药理学的方法搭建“药物—靶点—疾病”网络,采用分子对接技术预测海风藤与疾病核心交集靶点的对接情况,从作用通路层面研究海风藤与非小细胞肺癌的交集靶点,初步探讨海风藤治疗非小细胞肺癌的作用机制,为后续研究提供理论支撑。

1 材料与方法

1.1 海风藤活性成分筛选与靶点收集 在 TCMSP 数据库(<https://tcmssp.com/tcmssp.php>)中,以“海风藤”为关键词进行化合物成分搜索,并按照口服利用度(OB)≥30%、药物相似度(DL)≥0.18 的筛选条件对成分进行筛选^[11]。在该数据库中筛选出 21 个化合物。将主要成分导入 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)以获取各成分的 SMILE 名称,再将 SMILE 名称导入 Swiss 数据库^[12](<http://swisstargetprediction.ch/>),获取单个主成分的基因名;同时在 TCMSP 数据库中也检索获取海风藤化学成分相关靶点信息,将不同的两个网站所得到的相关靶点信息整合为活性化合物的作用靶点库。

1.2 成分—作用靶点网络的构建 将海风藤的活性成分及作用靶点导入 Cytoscape(3.7.2)软件,构建“成分—靶点”网络,借助软件自带的 Network Analyzer 分析工具,对网络的各项具体数值展开分析,其中包括连接度(degree)、紧密度(closeness centrality, CC)及

介度 (betweenness centrality, BC) 等指标。研究药物活性成分与靶点之间的关系, 同时以 Degree 值筛选出药物的关键活性成分。

1.3 药物-疾病共有靶点筛选 通过在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 中搜索关键词“non small cell lung cancer”, 物种限定为智人 (*homo sapiens*), 获得相关疾病靶点和基因库。在 DisGeNET 数据库 (<http://www.disgenet.org/>) 也搜索疾病的相关靶点。最后将两个网站所获得的基因数据剔除重复值, 最终获得非小细胞肺癌的疾病相关靶点数据。将筛选出来的海风藤靶点数据与疾病靶点数据导入 Venny2.1 (<http://bioinfogb.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 在线作图工具, 通过绘制韦恩图获得二者交集的共同靶点。

1.4 靶蛋白相互作用网络图构建和核心蛋白筛选 将海风藤与非小细胞肺癌的共有靶点信息导入 STRING 数据库^[13] (<https://string-db.org/cgi/input.pl>), 用以构建蛋白质相互作用网络, 物种设定为智人, 获取蛋白质间的相互作用关系, 下载为 TSV 格式。将文件导入 Cytoscape, 构建蛋白与蛋白相互作用网络, 分析网络拓扑参数, 以 degree 为依据筛选出关键蛋白靶点, degree 值越高说明靶点可能发挥的作用就越大。

1.5 基因本体 GO 富集分析和 KEGG 通路分析 应用 R 软件 (4.3.1) 及 Bioconductor 平台对筛选出的海风藤与非小细胞肺癌的共同靶点基因转换为基因 ID,

并进行 GO 富集分析与 KEGG 通路分析。采用 Benjamini-Hochberg (BH) 法进行多重检验校正以控制假发现率 (FDR), 将校正后 P 值 < 0.05 作为显著富集条目的筛选标准。

1.6 分子对接 在海风藤成分与作用靶点网络的构建中, 选出 degree 值 > 45 的 5 种核心活性成分; 同时, 从 PPI 网络中选取 degree 值 > 45 的 5 个核心靶点基因, 用两者进行分子对接。从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中获取活性成分的二维结构 SDF 格式文件, 利用 Chem3D 22.0.0 将 SDF 文件转换为 mol2 格式文件, 最终通过 AutoDock Tools 1.5.7 对核心成分进行加氢并转为 PDBQT 格式文件; 同时在 PDB 数据库中根据是否有配体、分辨率大小等标准选择合适的蛋白质 3D 结构, 使用 PMOL 2.6.0 软件移除蛋白质中的水分子及小分子配体, 将其导入 AutoDock Tools 1.5.7 软件进行加氢处理。采用 AutoDock Vina 软件, 将预处理后的小分子配体与蛋白质受体进行分子对接操作, 后续借助 PyMOL 2.6.0 软件对所得的对接结果开展可视化分析。

2 结果与分析

2.1 海风藤活性成分筛选与靶点筛选 在 TCMSP 数据库中检索到海风藤的化合物 31 个, 符合 $OB \geq 30\%$, $OL \geq 0.18$ 的化合物共有 21 个。其中 1 个没有预测靶点信息, 故最后纳入分析的化合物共有 20 个, 见表 1。

表 1 海风藤潜在活性成分

分子编号 Mol ID	化合物名称	OB%	DL
MOL000332	n-coumaroyltyramine	85.63	0.2
MOL000321	(2S,3S)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-methoxy-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-carbaldehyde	42.15	0.32
MOL000319	Bicyclo(3.2.1)oct-3-ene-2,8-dione,7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-5-methoxy-6-methyl-3-(2-propenyl)-,[1R-(6-endo,7-exo)]-	94.67	0.32
MOL000334	wallichinine	61.64	0.33
MOL000318	(1R,5S,6R,7R,8R)-3-allyl-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-8-hydroxy-1-methoxy-7-methyl-4-bicyclo[3.2.1]oct-2-ene	64.65	0.35
MOL000336	futoquinol	59.83	0.36
MOL000322	Kadsurenone	54.72	0.38
MOL000310	Denudatin B	61.47	0.38
MOL000313	Galgravin	57.12	0.39
MOL000314	(2S,3S,4S,5S)-2,5-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dimethyltetrahydrofuran	57.12	0.39
MOL000330	piperlactam S	40.44	0.4
MOL000328	piperkadsin B	55.44	0.41
MOL000308	(2R,3R,3aS)-3a-allyl-2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-methoxy-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran-6-one	59.99	0.43
MOL000315	hancinone	39.31	0.44
MOL000312	futokadsurin C	61.09	0.45
MOL000324	kadsurin B	30.55	0.46
MOL000320	acetiacid[(1R,5S,6R,7R,8R)-3-allyl-6-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-methoxy-7-methyl-4-oxo-8-bicyclo[3.2.1]oct-2-enyl] ester	59.93	0.46
MOL000316	isofutoquinol A	59.2	0.48
MOL000323	Kadsurin A	56.83	0.5
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76

2.2 成分—作用靶点网络构建 运用数据库与数据库筛选出活性成分对应的靶点信息,对靶点信息进行去重和筛选,共得到靶点信息 439 个。将海风藤的 20 个活性成分及 439 个靶点导入 Cytoscape 软件进行活性分析,构建如图 1 所示的海风藤成分—靶点作用网络,得到 209 个节点和 541 条边。中间黄色部分连接靶点的条数越多,度值越大,按照 $degree > 45$ 的标准筛选活性成分,共得到 5 个化合物,分别为富藤黄素 C(futokadsurin C)、异风藤奎醇 A(isofutoquinol A)、海风藤酮(Kadsurenone)、胡椒内酰胺 S(piperlactam S)、南藤素(wallichinine)。

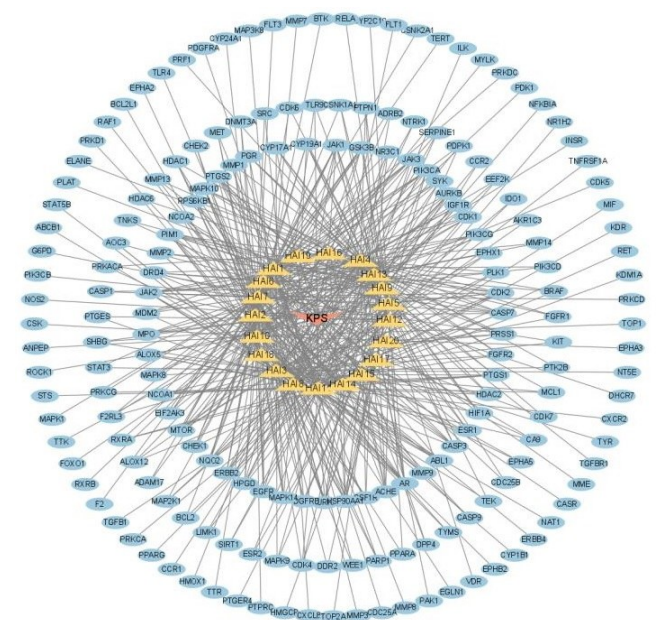


图 1 海风藤成分—靶点相互作用网络图

2.3 药物—疾病共有靶点筛选 在 GeneCards 数据库中搜索到非小细胞肺癌相关靶点为 2 327 个,在 Dis-GeNET 数据库获得非小细胞肺癌靶点为 108 个,剔除重复值得到靶点 2 359 个。将二者的靶点利用韦恩图分析后得到共同靶点有 188 个,如图 2。

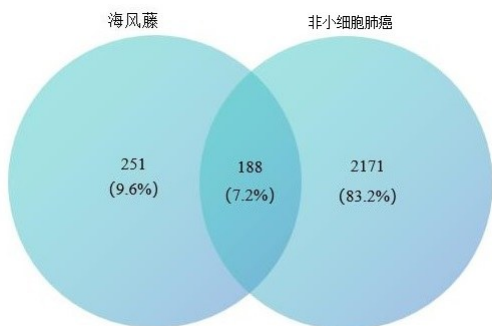


图 2 药物预测靶点—非小细胞肺癌相关靶点韦恩图

2.4 靶蛋白相互作用网络图构建和核心蛋白筛选 利用 Cytoscape 软件对海风藤治疗非小细胞肺癌相关靶点中的 188 个交集靶点进行蛋白质相互作用网络分析,对 degree 值进行排序,选取分值高于平均值的基因作为核心靶点,经过筛选最终确定 42 个关键靶点。如图 3 所示。其中排名前十靶点依次是 CASP3、STAT3、HIF1A、SRC、MTOR、HSP90AA1、BCL2L1、EGFR、ESR1、MMP9,筛选按照 $degree > 45$ 的活性成分,共得到 5 个核心靶点,分别为 CASP3、STAT3、HIF1A、SRC、MTOR;且已有研究证实,甘草次酸能够通过增强过氧化还蛋白-6 与 CASP3 的作用,介导线粒体途径的细胞凋亡过程,进而对非小细胞肺癌的进展产生显著抑制效应^[14]。阿帕替尼可借助调控 STAT3 信号通路的活性,有效抑制非小细胞肺癌的增殖进程,同时促进该类癌细胞发生自噬与凋亡现象^[15]。相关机制研究已证实,微小 RNA-224 (miR-224) 可通过调控 SIRT3/AMPK/mTOR/HIF-1 α 信号轴,加快癌相关成纤维细胞诱导的非小细胞肺癌细胞增殖、上皮间质转化及侵袭过程^[16]。已有研究发现^[17],Peruvoside 作为一种具有潜在应用价值的 SRC 抑制剂,能够在体外显著抑制非小细胞肺癌的功能活性,并在体内有效抑制肿瘤的发展。因此,预测这些靶点在海风藤治疗非小细胞肺癌中有重要作用。

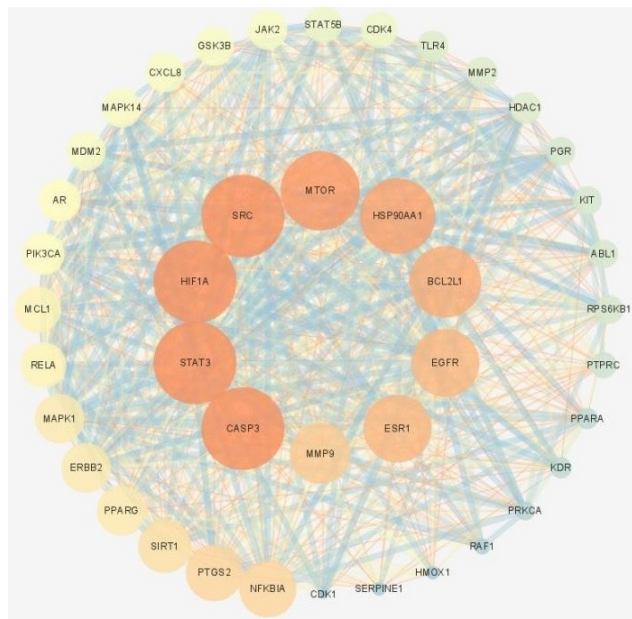


图 3 PPI 网络图

2.5 基因本体 GO 富集分析和 KEGG 通路分析 采用 R 语言的 clusterProfiler 包和 org. Hs. eg. db 包对海风藤与非小细胞肺癌的共同靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。其中在 GO 富集结果中,一共富集到 2 917 个条目,其中 BP2 626 个、CC107 个、MF184

个。依据参与的分子数量,分别选取排名前 8 的生物过程、细胞组分及分子功能绘制条形图,如图 4 所示。生物过程中主要涉及激酶活性的正向调节、MAPK 级联的正向调节、肽基酪氨酸磷酸化、酪氨酸肽基磷酸化、丝氨酸肽基的改变等;细胞组分涵盖膜筏、膜微域、细胞前缘区、神经元胞体等;分子功能包括蛋白质酪氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸激酶活性、磷酸酶结合等。对共同靶点进行 KEGG 通路分析,在 $P < 0.05$ 的条件下共得到 167 条富集通路,从中筛选出前 20 条通路并绘制通路富集气泡图,见图 5。由图中可以看出,海风藤治疗非小细胞肺癌的靶点主要涉及以下信号通路:PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、MicroRNAs in cancer、癌症蛋白多糖、脂质和动脉粥样硬化、人巨细胞病毒感染、Ras 信号通路、乙型肝炎、前列腺癌等。

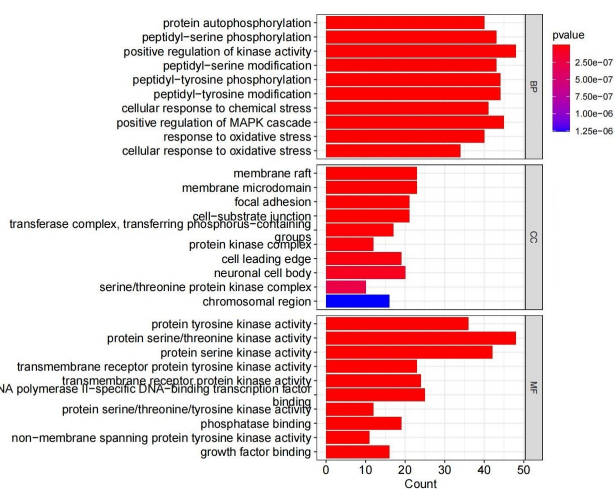


图 4 GO 功能富集分析

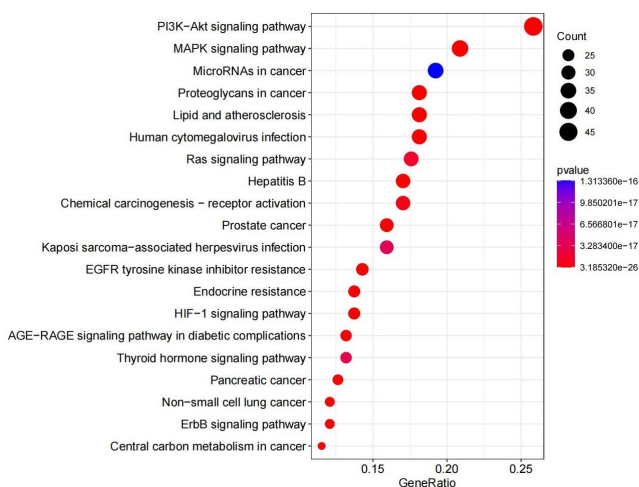


图 5 KEGG 通路富集分析

2.6 分子对接结果 为了验证成分与靶点相互作用关系,选取海风藤中排名前 5 位的活性成分:futokadsurin C、isofutoquinol A、Kadsurenone、piperlactam S、wallichinine 为配体,蛋白质相互作用网络中位列前五

的靶点基因分别是 CASP3、STAT3、HIF1A、SRC 和 MTOR,将其分别作为受体开展分子对接,对接盒子坐标具体数值见表 2。分子对接结果如表 3、图 6 所示,当结合能(Affinity) < 0 时,可判定化合物与蛋白具备自发结合的能力;结合能越小,氢键的数量越多,结合越稳定,靶点与分子作用的可能性就越大。从表 3 可以看出,有 25 组对接结果的结合能 Affinity < -5 kcal/mol,其中 5 组结合能 Affinity < -7 kcal/mol, futokadsurin C 与 CASP3、SRC、STAT3, piperlactam S 与 CASP3、STAT3,表明海风藤中的这两种成分,其治疗非小细胞肺癌的作用,可能是通过对 CASP3、SRC、STAT3 这些靶点产生影响来实现。另外,选取分子对接结合能处于最低水平的 4 组结果,绘制相应的分子对接图,见图 7。

表 2 关键活性分子与靶点对接表

靶点	蛋白编号	盒子坐标(BOX coordinate)		
		X	Y	Z
CASP3	Inms	13.415	1.446	11.647
HIF1A	6gmr	15.912	-28.237	-5.596
MTOR	4dri	37.416	43.407	34.163
SRC	4mxo	9.758	-13.033	14.76
STAT3	6sm8	11.298	29.809	10.216

表 3 分子对接结合能热表

靶点	活性成分	结合能量
CASP3	futokadsurin C	-7.7
	isofutoquinol A	-6.5
	Kadsurenone	-6.9
	piperlactam S	-7.3
	wallichinine	-5.4
HIF1A	futokadsurin C	-6.6
	isofutoquinol A	-6.0
	Kadsurenone	-6.4
	piperlactam S	-6.3
	wallichinine	-4.8
MTOR	futokadsurin C	-6.9
	isofutoquinol A	-6.5
	Kadsurenone	-6.0
	piperlactam S	-6.1
	wallichinine	-7.1
SRC	futokadsurin C	-6.0
	isofutoquinol A	-6.2
	Kadsurenone	-6.5
	piperlactam S	-5.6
	wallichinine	-4.7
STAT3	futokadsurin C	-7.4
	isofutoquinol A	-6.8
	Kadsurenone	-6.9
	piperlactam S	-7.3
	wallichinine	-5.4

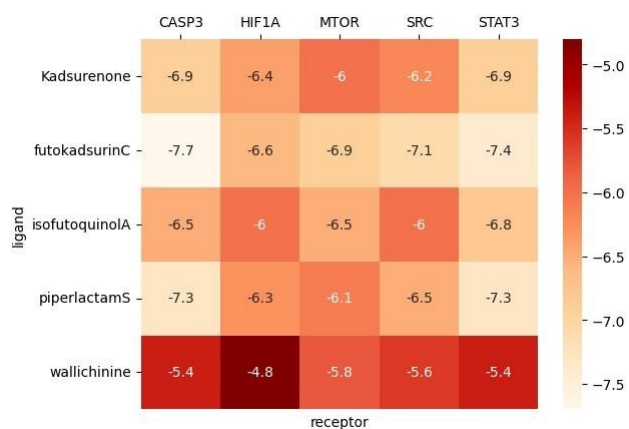


图 6 分子对接结合能热图

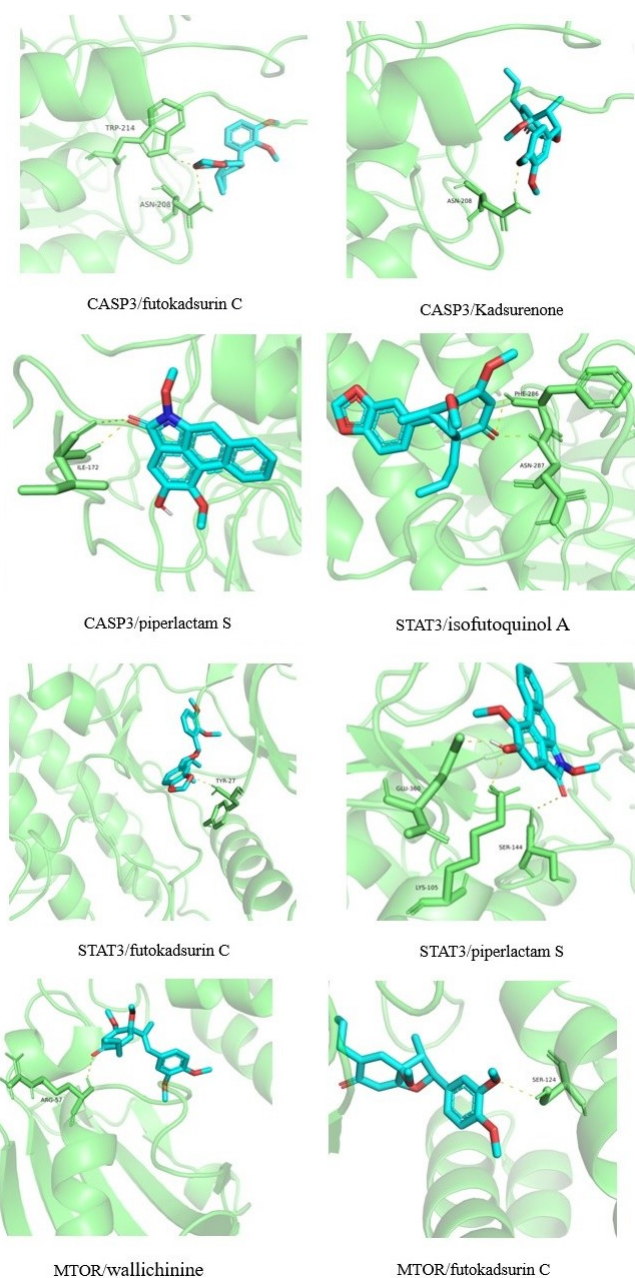


图 7 分子对接模式图

3 讨论

本研究通过网络药理学筛选得到 futokadsurin C、isofutoquinol A、Kadsurenone、胡椒内酰胺 S (piperlactam S)、wallichinine, 是海风藤治疗非小细胞肺癌的关键化合物; 并预测其可能作用于 CASP3、STAT3、HIF1A、SRC、MTOR 5 个核心靶点; 进一步通过分子对接技术验证其结合潜力, 结果表明 25 组“成分-靶点”复合物中有 23 组结合能 < -5 kcal/mol, 其中 futokadsurin C 与 CASP3 (-7.7 kcal/mol)、胡椒内酰胺 S 与 CASP3 (-7.3 kcal/mol) 等 5 组结合能 < -7 kcal/mol, 结合稳定性高。CASP3 是细胞凋亡的主要执行者, 接受上游信号被激活后作为特异性底物诱发细胞染色质浓集、DNA 片段化, 从而促进凋亡。futokadsurin C 与 CASP3 的对接结合能为 -7.7 kcal/mol, 低于强结合阈值 (-5.0 kcal/mol), 是所有组合中结合能最低的一组, 二者具有极强的自发结合潜力。结合模式图 7 分析显示: futokadsurin C 的特定基团可与 CASP 活性口袋形成 2 个稳定氢键, 同时, futokadsurin C 还与 CASP3 的 Trp-214 (色氨酸残基 214) 存在疏水相互作用等其他非共价作用, 这一结合特征表明, futokadsurin C 可能通过与 CASP3 活性口袋紧密结合, 激活 CASP3 介导的凋亡通路, 从而发挥抗癌作用。STAT3 可在多种人类肿瘤中被激活, 可以通过阻断 STAT3 上游通路或者直接作用 STAT3 细胞本身实现抗肿瘤机制。piperlactam S 与 STAT3 的对接结合能为 -7.3 kcal/mol, 满足极强结合标准; 结合模式显示: piperlactam S 的特定基团与 STAT3 的 Glu-306 (谷氨酸残基 306)、Ser-144 (丝氨酸残基 144)、Lys-105 (赖氨酸残基 105) 通过氢键等非共价相互作用结合, 这些相互作用能够增强复合物的稳定性, 为探究 piperlactam S 调控 STAT3 功能提供了分子层面的结合基础。Kadsurenone 与 CASP3 的对接结合能为 -6.9 kcal/mol, 展现出较高稳定性。虽然本研究未开展用海风藤活性成分作用肺癌细胞系, 但已有研究表明, 在类似的乳腺癌细胞系 (如 MDA-MB-231) 实验条件下, 海风藤关键活性成分之一的 Kadsurenone 可通过阻断 PAF/PTAFR 信号通路, 有效抑制乳腺癌细胞的迁移以及乳腺癌介导的破骨细胞生成等过程, 这与本研究中 Kadsurenone 展现的作用模式相契合^[18]。

GO 功能富集和 KEGG 通路分析结果显示, 海风藤治疗肺癌的作用机制主要是通过作用于 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、MicroRNAs in cancer、癌症蛋白聚糖、脂质和动脉粥样硬化等。有研究显示^[19], 海风藤可使 MAPK 通路中 ERK 的表达水平降低, 同时提高 JNK 与 P-38 的表达量, 从而促进肺癌耐药细胞株的凋亡^[20]。PI3K-Akt 通路与肿瘤细胞的治疗

抵抗、增殖凋亡、周期调控、侵袭转移及血管生成等过程存在密切关联。Akt 作为 PI3K 下游的关键蛋白,其被激活后能促使下游靶点 mTOR 发生磷酸化;而活化后的 mTOR 可对其上游癌基因与抑癌基因的表达水平进行调控,进而影响肿瘤的生长^[21-22]。海风藤能使肿瘤细胞被阻滞于 G1 期,即 miRNA-7 会与人类 EGFR 基因的 3'-UTR 区域的 3 个位点相结合,以此抑制 EGFR 基因的表达,并且能够减弱 EGFR 信号传导过程中两个关键受体 AKT 和(或)ERK1/2 的磷酸化程度,使得肿瘤细胞停滞在 G1 期,进而阻碍细胞周期的正常运转,减少细胞的增殖数量,降低细胞的活性,最终引发细胞凋亡^[23]。海风藤能够通过蛋白聚糖影响癌症生长,蛋白聚糖作为细胞表面及细胞周围微环境中的关键分子效应物质,依靠自身的多面性特征,以及与那些可调控肿瘤生长和新生血管生成的配体、受体之间发生相互作用的能力而发挥作用^[24],在癌症和血管生成中发挥多种功能。一些蛋白聚糖(如 perlecan)具有促血管生成和抗血管生成活性,而其他蛋白聚糖(如 syndecans 和 glypicans)也可以通过调节关键信号通路直接影响癌症生长^[25]。已有研究表明,海风藤提取物能够通过激活 PI3K-AKT 信号通路,对肠上皮细胞促炎因子的释放发挥抑制作用^[26],PI3K-AKT 信号通路介导的巨噬细胞凋亡是脂质和动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)发展的关键过程,说明海风藤通过 PI3K-AKT 信号通路发挥抑制巨噬细胞凋亡的作用。分子对接结果表明,海风藤的活性成分 futokadsurin C、isofutoquinol A、Kadsurenone、piperlactam S、wallichinine 与 CASP3、STAT3 等靶点结合良好,推测海风藤可能通过作用于 CASP3、STAT3 等靶点促进细胞凋亡,进而在非小细胞肺癌治疗中发挥作用。

4 结论

通过网络药理学方法,系统探讨了海风藤治疗非小细胞肺癌的作用机制,筛选得到海风藤治疗非小细胞肺癌的有效成分为 futokadsurin C、isofutoquinol A、Kadsurenone、piperlactam S、wallichinine,关键靶点包括 CASP3、STAT3、HIF1A、SRC、MTOR,涉及的信号通路有 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、MicroRNAs in cancer、癌症蛋白聚糖及脂质和动脉粥样硬化。结果显示,其在非小细胞肺癌治疗上从多靶点、多通路发挥作用,为该药物治疗非小细胞肺癌提供分子理论依据,同时也为后续药物研究提供新的方向。本研究的核心结论基于计算机模拟预测方法得出,其结论的可靠性和适用性还需依赖后续实验验证才能最终确立。

参考文献:

- [1] 张林,刘代群,杨柳,等.沉默 CXCR4 的表达逆转肺癌细胞顺铂耐药[J].现代肿瘤医学,2020,28(20):3465-3469.
- [2] 杨策,余婉莹,王文祥,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨桔梗治疗非小细胞肺癌分子机制[J].新中医,2024,56(2):139-146.
- [3] 王斌,陈学彰,张景涛,等.田华琴教授从痰论治肺癌的经验集萃[J].中医肿瘤学杂志,2023(5):42-46.
- [4] 刘素晓,何慧慧,贾璐,等.中医药治疗肺癌相关机制研究进展[J].中医临床研究,2021,13(5):132-134.
- [5] 王雪纯,曹旭梅,陆莹,等.落地生根冻干粉对人癌细胞增殖和细胞凋亡的影响[J].广西科技大学学报,2021,32(1):12-18.
- [6] 魏薇,张继婕,刘中艺,等.基于网络药理学探讨绞股蓝治疗阿霉素心肌病的药效物质基础和分子机制[J].广西科技大学学报,2021,32(4):111-118.
- [7] 陈涛,徐浩,施杞,等.海风藤治疗类风湿关节炎的网络药理学研究[J].中药新药与临床药理,2020,31(2):192-198.
- [8] PAN H, WANG C, QIN Y, et al. *Piper kadsura* (Choisy) Ohwi: a comprehensive review of botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and quality control [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 351: 120134.
- [9] 刘星星.海风藤和北豆根的化学成分及其抗炎活性研究[D].武汉:武汉大学,2022.
- [10] TAKAHASHI S. The presence of the tumor inhibitor crotepoide (futoxide) in *Piper fuokadzura* [J]. Phytochemistry, 1969, 8(1): 321-322.
- [11] 刘灏萱,包玉柱,王凌宇,等.基于网络药理学及分子对接探讨诃子治疗非小细胞肺癌的作用机制[J].现代药物与临床,2025,40(7):1616-1625.
- [12] DAINA A, MICHIELIN O, ZOETE V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [13] SZKLARCZYK D, KIRSCH R, KOUTROULI M, et al. The STRING database in 2023: protein-protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest [J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(D1): D638-D646.
- [14] GUO Q Y, ZHAO M H, WANG Q X, et al. Glycyrrhetic acid inhibits non-small cell lung cancer via promotion of Prdx6- and caspase-3-mediated mitochondrial apoptosis [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 173: 116304.
- [15] XIE C F, ZHOU X, LIANG C H, et al. Apatinib triggers autophagic and apoptotic cell death via VEGFR2/STAT3/PD-L1 and ROS/Nrf2/p62 signaling in lung cancer [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 266.

- [7] DONG P, JING C Q, WANG G X, et al. The estimation of grassland aboveground biomass and analysis of its response to climatic factors using a random forest algorithm in Xinjiang, China[J]. *Plants (Basel)*, 2024, 13(4):548.
- [8] ZHOU X, ZHANG J, DENG X M, et al. Using random forest and biomarkers for differentiating COVID-19 and *Mycoplasma pneumoniae* infections[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):22673.
- [9] 何相宜, 施健. 中国慢性胆囊炎、胆囊结石内科诊疗共识意见(2018 年)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(6):1231-1236.
- [10] SUN H, WARREN J, YIP J, et al. Factors influencing gallstone formation: a review of the literature[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4):550.
- [11] QIAO T, MA R H, LUO X B, et al. The systematic classification of gallbladder stones [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e74887.
- [12] TAYLOR D R, CROWTHER R S, COZART J C, et al. Calcium carbonate in cholesterol gallstones: polymorphism, distribution, and hypotheses about pathogenesis [J]. *Hepatology*, 1995, 22(2):488-496.
- [13] HU H, SHAO W T, LIU Q, et al. Gut microbiota promotes cholesterol gallstone formation by modulating bile acid composition and biliary cholesterol secretion[J]. *Nat Commun*, 2022, 13:252.
- [14] CORTÉS V A, BARRERA F, NERVI F. Pathophysiological connections between gallstone disease, insulin resistance, and obesity[J]. *Obes Rev*, 2020, 21(4):e12983.
- [15] WAN Y, ZHANG J Q, CHEN M, et al. Elevated serum triglyceride levels may be a key independent predicting factor for gallbladder cancer risk in gallbladder stone disease patients: a case-control study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1):270.
- [16] VURAL H, ARMUTCU F, AKYOL O, et al. The potential pathophysiological role of altered lipid metabolism and electronegative low-density lipoprotein (LDL) in non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 523:374-379.
- [17] PATEL H, JEPSEN J. Gallstone disease: common questions and answers[J]. *Am Fam Physician*, 2024, 109(6):518-524.

收稿日期:2025-10-16;修回日期:2025-11-27

(本文编辑 钟琳)

(上接第 55 页)

- [16] ZHANG J, HAN L, LI H, et al. miR-224 aggravates cancer-associated fibroblast-induced progression of non-small cell lung cancer by modulating a positive loop of the SIRT3/AMPK/mTOR/HIF-1 α axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(7):10431-10449.
- [17] LAI Y H, CHANG H, CHEN H, et al. Peruvoside is a novel Src inhibitor that suppresses NSCLC cell growth and motility by downregulating multiple Src-EGFR-related pathways[J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(6):2576-2593.
- [18] HOU T H, LOU Y, LI S C, et al. Kadsurenone is a useful and promising treatment strategy for breast cancer bone metastases by blocking the PAF/PTAFR signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(2):2255-2262.
- [19] 郑旭, 韩燕燕, 李翀. MAPK 信号传导通路在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. *江苏医药*, 2020, 46(12):1278-1281.
- [20] 来岳标, 姚庆华. 川芎嗪对肺癌顺铂耐药细胞 A549/DDP 凋亡的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2019, 29(1):21-24.
- [21] 徐利本, 吴朝阳, 王远东, 等. PI₃K/Akt 信号传导通路在肿瘤发生发展及治疗中的作用[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(1):177-180.
- [22] TAN A C. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in non-small cell lung cancer(NSCLC)[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(3):511-518.
- [23] WANG S T, LI Z H, ZHU G H, et al. RNA-binding protein IGF₂BP₂ enhances circ_0000745 abundance and promotes aggressiveness and stemness of ovarian cancer cells via the microRNA-3187-3p/ERBB4/PI3K/AKT axis[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1):154.
- [24] 黄志文. Glypican6 基因对肺腺癌细胞增殖的影响及其机制的初步研究[D]. 苏州:苏州大学, 2019.
- [25] IOZZO R V, SANDERSON R D. Proteoglycans in cancer biology, tumour microenvironment and angiogenesis [J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(5):1013-1031.
- [26] LINTON M F, MOSLEHI J J, BABAIEV V R. Akt signaling in macrophage polarization, survival, and atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11):2703.

收稿日期:2025-08-12;修回日期:2025-09-14

(本文编辑 钟琳)