

· 数据挖掘 ·

基于网络药理学探讨甘草-枳壳活性成分抗乳腺癌作用机制

官扬, 曾文雪*, 胡慧明, 马越兴, 赵斌, 陆子杰, 钟起泓, 黄丽萍*
(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] **目的:** 基于网络药理学进行数据挖掘, 探讨甘草-枳壳的抗乳腺癌的潜在活性成分和可能作用机制。**方法:** 从中药系统药理学分析平台(TCMSP)筛选的甘草-枳壳活性成分与药物数据库 Therapeutic Target Databas(TTD)数据库检索的乳腺癌靶点进行了对比分析, 归纳总结出甘草-枳壳中活性成分抗乳腺癌作用的主要潜在靶点, 利用 Cytoscape 3. 7. 1 软件构建甘草-枳壳活性成分-靶点-疾病网络并进行分析。**结果:** 根据类药性(DL)及口服生物利用度(OB)相关条件筛选获得甘草-枳壳活性成分-乳腺癌靶标网络图, 该网络总共包括 133 个节点, 化学成分 116 个, 乳腺癌药物靶点有 17 个; 与乳腺癌药物靶点相互作用的甘草活性成分有 109 个; 与乳腺癌药物靶点相互作用的枳壳活性成分有 6 个; 与乳腺癌药物靶点相互作用的枳壳、甘草共有的活性成分有 1 个; 网络图中有 400 个乳腺癌靶点-相互作用靶标对。**结论:** 甘草-枳壳抗乳腺癌作用的发挥是基于多成分、多通路和多靶点的整体药效效应, 挖掘了抗乳腺癌的潜在作用机制, 为进一步实验研究提供了理论基础。

[关键词] 网络药理学; 甘草; 枳壳; 乳腺癌; 机制

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)08-0219-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200125

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190918.0847.003.html>

[网络出版时间] 2019-09-18 09:57

Exploration of Active Ingredients and Anti-breast Cancer Mechanism of Glycyrrhizae Radix Et Rhizome and Aurantii Fructus Based on Network Pharmacology

GUAN Yang, ZENG Wen-xue*, HU Hui-ming, MA Yue-xing, ZHAO Bin, LU Zi-jie,
ZHONG Qi-hong, HUANG Li-ping*
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the potential active ingredients and possible anti-breast cancer mechanism of Glycyrrhizae Radix et Rhizome and Aurantii Fructus based on the method of network pharmacology. **Method:** The main potential targets of Glycyrrhizae Radix et Rhizome and Aurantii Fructus on breast cancer were summarized by comparing the Glycyrrhizae Radix et Rhizome-Aurantii Fructus active ingredients screened from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and breast cancer targets searched in Therapeutic Target Database (TTD). Cytoscape 3.7.1 software was used to establish a Glycyrrhizae Radix et Rhizome-Aurantii Fructus active ingredients-target-disease network and perform topology analysis based on the network. **Result:** According to related conditions of drug-like (DL) and oral bioavailability (OB), the network of Glycyrrhizae Radix et Rhizome-Aurantii Fructus active ingredients-breast cancer target was obtained, covering a total of 133 nodes, 116 chemical components and 17 breast cancer drug targets, 109 active

[收稿日期] 20190626(015)

[基金项目] 江西省自然科学基金项目(20192BAB215060, 20171BAB205083); 江西省主要学科学术和技术带头人项目(20182BCB22005); 江西省教育厅科技项目(161622); 江西省卫生健康委中医药科研计划课题项目(2018B140); 江西中医药大学博士科研启动基金项目(2018WBZR015); 江西省卫生计生委中医药科研课题项目(2016A023)

[第一作者] 官扬, 博士, 讲师, 从事中药有效成分抗乳腺癌研究, E-mail: guanyang1671@163.com

[通信作者] * 黄丽萍, 博士, 教授, 从事中药药理学相关研究, E-mail: 286529404@qq.com;

* 曾文雪, 博士, 讲师, 从事中药活性成分研究, E-mail: 393265111@qq.com

components of *Glycyrrhizae Radix et Rhizome* interacting with breast cancer drug target, 6 active ingredients of *Aurantii Fructus* interacting with breast cancer drug targets, and 1 common active ingredient of *Aurantii Fructus* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizome* interacting with breast cancer targets. There were 400 breast cancer target-interaction target pairs in the network diagram. **Conclusion:** The anti-breast cancer effect of *Glycyrrhizae Radix et Rhizome* and *Aurantii Fructus* is based on the overall pharmacodynamic effect of multi-component, multi-pathway and multi-target, the investigation of its potential anti-breast cancer mechanism provides theoretical basis for further experimental research.

[**Key words**] network pharmacology; *Glycyrrhizae Radix et Rhizome*; *Aurantii Fructus*; breast cancer; mechanism

乳腺癌是由乳房组织发展成的癌症,其发病率逐年升高且趋于年轻化^[1]。乳腺癌的发病机制复杂,随着现代医学的崛起,中药在乳腺癌的发生和发展过程中有预防和治疗的作用,且在乳腺癌术后治疗中也具有一定的辅助作用^[2]。研究发现行气理气药枳壳与甘草配方具有治疗乳腺癌作用^[3],其中枳壳为芸香科柑桔属植物酸橙 *Citrus aurantium* 及其栽培变种的干燥未成熟果实^[4],具有理气宽中,行气消胀之功效,也是江西省的道地药材,商品为“江枳壳”^[5],而甘草是我国传统中药,具有清热解毒,补脾益气,调和诸药的功能,在传统中医药中被称为“国老”^[6]。

陈文莉等^[7]报道了枳壳与其他组方配伍方剂有利于乳腺癌的预防和治疗。何炜^[8]从辨证论治的角度分析了枳壳具有一定的抗乳腺癌作用。韩静等^[9]报道了甘草中具有植物雌激素活性的异黄酮类成分,如甘草苷、光甘草定、光甘草素、染料木素、芒柄花素等,对乳腺癌有预防和治疗作用,其作用主要通过调节雌激素受体(ER),磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt),丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等多种信号通路。陈键等^[10]实验发现甘草中的甘草素可抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞的生长,其生长受抑与凋亡促进及自噬诱导相关。高砚春等^[11]研究发现甘草中的甘草甜素有下调凋亡抑制基因(Survivin),B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(Bax),半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)及死亡因子(Fas)基因表达和增强 Bcl-2 基因表达的作用,对人乳腺癌细胞 MDA-MB 231 细胞增殖抑制作用强,具有明显的量效和时效关系。王浩等^[12]通过不同的提取方法得到异甘草素及其衍生物,异甘草素能抑制乳腺癌干细胞的活性,通过促进启动子的去甲基化而增强 Wnt 通路拮抗因子-1(WIF-1)基因表达^[13]。

枳壳抗乳腺癌作用机制研究较少,甘草化学

成分复杂,且两者组方后其抗乳腺癌作用靶点及机制作用研究尚不明确。因此,本文结合网络药理学知识,对甘草-枳壳活性成分抗乳腺癌作用进行研究。中药网络药理学是在高通量组学数据分析、计算机虚拟计算及网络数据库检索基础上,从分子生物网络角度,系统地揭示中药方剂药理作用及其机制^[14-15],已被广泛应用于中药药效基础、方剂作用原理、中药药性与疗效的相关性及中药产品的安全性评价等相关领域的研究中^[16-18]。本文通过借助网络平台,采用网络分析方法筛选出甘草和枳壳中的主要活性成分,并构建药物分子靶点-疾病之间的协同作用关系,实现活性成分与机体内相应靶点的完美对接,最后进行系统解析并可视化中药多成分-多靶点-多通路的相互作用关系,为更深入研究中药的药理作用和作用机制提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 甘草-枳壳活性成分的收集和筛选 通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)数据库,分别检索甘草和枳壳的化学成分,其中甘草 280 个,枳壳 17 个,共同成分 2 个。本研究结合类药性(DL)≥0.18,口服吸收利用度(OB)≥30%作为活性成分的筛选条件,通过条件筛选,甘草 280 个化学成分中有 92 个符合条件,枳壳 17 个化学成分中有 5 个,两者相同含有的成分 1 个。利用 PubChem 数据库确定其活性成分的化学结构。

1.2 网络构建与分析

1.2.1 甘草-枳壳活性成分作用靶点的收集和成分-网络的构建 通过 TCMSP 平台筛选出甘草和枳壳活性成分的作用靶点,采用 Cytoscape3.7.1 软件进行网络构建,并通过 Network Analyzer 插件对该网络的拓扑学特征进行分析,得到甘草和枳壳的主要活性成分,并构建活性成分靶标网络图。

1.2.2 乳腺癌分子靶标网络的构建 从 Therapeutic Target Databases (TTD) 数据库 (<https://db.idrblab.org/ttd/>) 获取乳腺癌相关的基因靶点 92 个,并导入 UniProt 数据库经名称-ID 配对获得这些基因靶点的相应 UniProt ID。在 Cytoscape 中构建乳腺癌疾病-靶点网络。

1.2.3 药物-活性成分-靶点-疾病的网络构建 节点代表化合物和靶标,边分别代表化合物-靶标对和靶标相互作用靶标对^[19]。将甘草和枳壳的主要活性成分-靶点网络与乳腺癌疾病-靶点网络在 Cytoscape 3.7.1 中取交集,获得药物-活性成分-靶点-疾病网络。

2 结果

2.1 枳壳-甘草活性成分的筛选 本研究基于数据的复杂性、样本量及综合文献的考虑,选择 $DL \geq 0.18$, $OB \geq 30\%$ 作为 ADME 筛选条件,甘草-枳壳药对中含有的 96 个活性成分基本信息见表 1。从表 1 发现 96 个活性成分有良好的类药性和生物利用度,其中甘草候选化合物 92 个,枳壳候选化合物 5 个。通过数据解析发现,甘草中化合物甘草酚,分子编号 MOL002311 (Glycyrol) 在 92 个候选化合物中具有最高的 OB 值(90.78%);另外,枳壳中化合物橙皮素,分子编号 MOL002341 (Hesperetin),在候选化合物中具有最高的 OB 值(70.31%)。

表 1 甘草-枳壳中通过 OB 和 DL 预测的 96 个候选化合物

Table 1 96 candidate compounds of Glycyrrhizae Radix et Rhizome and Aurantii Fructus predicted by OB and DL

分子编号	化合物	OB/%	DL	来源
MOL005020	dehydroglyasperins C	53.82	0.37	甘草
MOL005018	xambionona	54.85	0.87	甘草
MOL005017	phaseol	78.77	0.58	甘草
MOL005016	odoratin	49.95	0.3	甘草
MOL005013	18 α -hydroxyglycyrrhetic acid	41.16	0.71	甘草
MOL005012	licogroisoflavone	57.28	0.49	甘草
MOL005008	glycyrrhiza flavonol A	41.28	0.6	甘草
MOL005007	glyasperins M	72.67	0.59	甘草
MOL005003	licoagrocarpin	58.81	0.58	甘草
MOL005001	gancaonin H	50.1	0.78	甘草
MOL005000	gancaonin G	60.44	0.39	甘草
MOL004996	gadelaidic acid	30.7	0.2	甘草
MOL004993	8-prenylated eriodictyol	53.79	0.4	甘草
MOL004991	7-acetoxy-2-methylisoflavone	38.92	0.26	甘草
MOL004990	7,2',4'-trihydroxy-5-methoxy-3-arylcoumarin	83.71	0.27	甘草
MOL004989	6-prenylated eriodictyol	39.22	0.41	甘草
MOL004988	kanzonol F	32.47	0.89	甘草
MOL004882	licocoumarone	33.21	0.36	甘草
MOL004879	glycyrin	52.61	0.47	甘草
MOL004866	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6-(3-methylbut-2-enyl) chromone	44.15	0.41	甘草
MOL004864	5,7-dihydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl) chromone	30.49	0.41	甘草
MOL004863	3-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl) chromone	66.37	0.41	甘草
MOL004860	licorice glycoside E	32.89	0.27	甘草
MOL004857	gancaonin B	48.79	0.45	甘草
MOL004856	gancaonin A	51.08	0.4	甘草
MOL004855	licoricone	63.58	0.47	甘草
MOL004849	3-(2,4-dihydroxyphenyl)-8-(1,1-dimethylprop-2-enyl)-7-hydroxy-5-methoxy-coumarin	59.62	0.43	甘草

续表 1

分子编号	化合物	OB/%	DL	来源
MOL004848	licochalcone G	49.25	0.32	甘草
MOL004841	licochalcone B	76.76	0.19	甘草
MOL004838	8-(6-hydroxy-2-benzofuranyl)-2,2-dimethyl-5-chromenol	58.44	0.38	甘草
MOL004835	glypallichalcone	61.6	0.19	甘草
MOL004833	phaseolinisoflavan	32.01	0.45	甘草
MOL004829	glepidotin B	64.46	0.34	甘草
MOL004828	glepidotin A	44.72	0.35	甘草
MOL004985	icos-5-enoic acid	30.7	0.2	甘草
MOL004980	inflacoumarin A	39.71	0.33	甘草
MOL004978	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol	36.21	0.52	甘草
MOL004974	3'-methoxyglabridin	46.16	0.57	甘草
MOL004966	3'-hydroxy-4'-O-methylglabridin	43.71	0.57	甘草
MOL004961	quercetin der.	46.45	0.33	甘草
MOL004959	1-methoxyphaseollidin	69.98	0.64	甘草
MOL004957	HMO	38.37	0.21	甘草
MOL004949	isolicoflavonol	45.17	0.42	甘草
MOL004948	isoglycyrol	44.7	0.84	甘草
MOL004945	(2S)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)chroman-4-one	36.57	0.32	甘草
MOL004941	(2R)-7-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	71.12	0.18	甘草
MOL004935	sigmoidin-B	34.88	0.41	甘草
MOL004924	(-)-medicocarpin	40.99	0.95	甘草
MOL004917	glycyroside	37.25	0.79	甘草
MOL004915	eurycarpin A	43.28	0.37	甘草
MOL004914	1,3-dihydroxy-8,9-dimethoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	62.9	0.53	甘草
MOL004827	semilicoisoflavone B	48.78	0.55	甘草
MOL004824	(2S)-6-(2,4-dihydroxyphenyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-methoxy-2,3-dihydrofuro[3,2-g]chromen-7-one	60.25	0.63	甘草
MOL004820	kanzonols W	50.48	0.52	甘草
MOL004815	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one	39.62	0.35	甘草
MOL004814	isotrifoliol	31.94	0.42	甘草
MOL004811	glyasperin C	45.56	0.4	甘草
MOL004810	glyasperin F	75.84	0.54	甘草
MOL004808	glyasperin B	65.22	0.44	甘草
MOL004806	euchrenone	30.29	0.57	甘草
MOL004805	(2S)-2-[4-hydroxy-3-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-8,8-dimethyl-2,3-dihydropyrano[2,3-f]chromen-4-one	31.79	0.72	甘草
MOL004328	naringenin	59.29	0.21	甘草、枳壳
MOL003896	7-methoxy-2-methyl isoflavone	42.56	0.2	甘草
MOL003656	lupiwighteone	51.64	0.37	甘草
MOL002565	medicarpin	49.22	0.34	甘草
MOL002311	glycyrol	90.78	0.67	甘草

续表 1

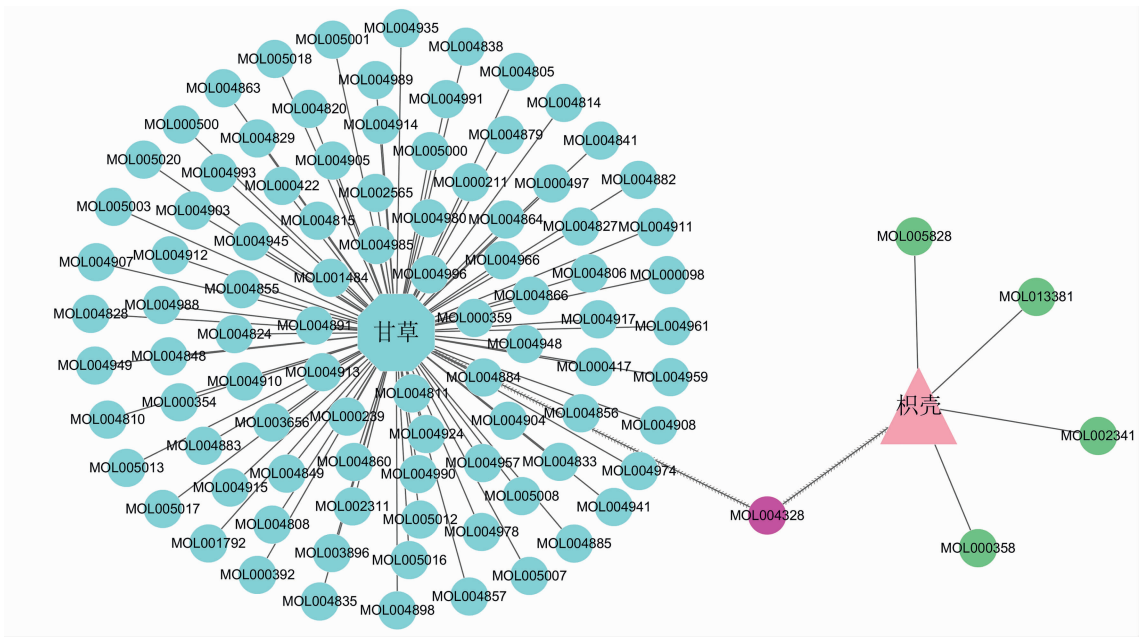
分子编号	化合物	OB/%	DL	来源
MOL001792	DFV	32.76	0.18	甘草
MOL001484	inermine	75.18	0.54	甘草
MOL004913	1,3-dihydroxy-9-methoxy-6-benzofurano[3,2-c]chromenone	48.14	0.43	甘草
MOL004912	glabrone	52.51	0.5	甘草
MOL004911	glabrene	46.27	0.44	甘草
MOL004910	glabranin	52.9	0.31	甘草
MOL004908	glabridin	53.25	0.47	甘草
MOL004907	glyzaglabrin	61.07	0.35	甘草
MOL004905	3,22-dihydroxy-11-oxo-delta(12)-oleanene-27-alpha-methoxycarbonyl-29-oic acid	34.32	0.55	甘草
MOL004904	licopyranocoumarin	80.36	0.65	甘草
MOL004903	liquiritin	65.69	0.74	甘草
MOL004898	(E)-3-[3,4-dihydroxy-5-(3-methylbut-2-enyl)phenyl]-1-(2,4-dihydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	46.27	0.31	甘草
MOL004891	shinpterocarpin	80.3	0.73	甘草
MOL004885	licoisoflavanone	52.47	0.54	甘草
MOL004884	licoisoflavone B	38.93	0.55	甘草
MOL004883	licoisoflavone	41.61	0.42	甘草
MOL000500	vestitol	74.66	0.21	甘草
MOL000497	licochalcone a	40.79	0.29	甘草
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24	甘草
MOL000417	calycosin	47.75	0.24	甘草
MOL000392	formononetin	69.67	0.21	甘草
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75	甘草
MOL000354	isorhamnetin	49.6	0.31	甘草
MOL000239	jaranol	50.83	0.29	甘草
MOL000211	mairin	55.38	0.78	甘草
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	甘草
MOL013381	marmin	38.23	0.31	枳壳
MOL002341	hesperetin	70.31	0.27	枳壳
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	枳壳
MOL005828	nobiletin	61.67	0.52	枳壳

2.2 网络构建与分析

2.2.1 甘草-枳壳活性成分-靶点网络的构建 本研究通过 OB 和 DL 筛选得到 96 活性分子的数目。利用 TCMSp 平台靶点预测模型上筛选出甘草和枳壳的活性成分的作用靶点,导入 excel 表格中。利用网络可视化软件 Cytoscape 3.7.1 分别构建甘草和枳壳的活性成分网络,并通过 network analyzer 插件对该网络的拓扑学特征进行分析,得到甘草和活性的主要活性成分,进一步利用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 对 TCMSp 平台所收集

到的靶点信息进行规范化处理,查找蛋白质名称,限定物种为人 (Homo Sapiens), 获取唯一的 UniProt ID,并删除物种来源不为人的作用靶点,构建主要活性成分网络模型,见图 1。

2.2.2 乳腺癌疾病相关靶点筛选 从 Therapeutic Target Databases 靶点数据库 (TTD) 中共收集到乳腺癌相关靶点 92 个,并提取各靶点的基因。经基因名-Target ID 配对后,获得 Target ID 21 个;将基因名导入 UniProt 数据库,经名称-ID 配对后获得 Uniprot ID 71 个。乳腺癌疾病相关靶点及潜在靶点见表 2,



绿色. 枳壳活性成分; 蓝色. 甘草活性成分

图 1 甘草-枳壳 96 个活性成分-靶点

Fig.1 Active ingredients-target of Glycyrrhizae Radix et Rhizome and Aurantii Fructus

3. 将其导入 Cytoscape, 建立疾病-靶点网络, 乳腺癌靶点图见图 2。将主要活性成分-靶点网络和疾病-靶点网络取交集, 获得甘草和枳壳的作用靶点 159 个。

2.2.3 药物-活性成分-靶点-疾病网络 以 TCMSP 和 TTD 为平台, 通过 Cytoscape3.7.1 软件构建甘草-枳壳活性成分作用靶点-疾病网络模型, 获得甘草-枳壳活性成分-乳腺癌靶标网络见图 3。从图 3 中可以看出, 该网络总共包括 133 个节点, 化学成分 116 个, 粉色节点表示乳腺癌药物靶点, 有 17 个; 蓝色节点表示与乳腺癌药物靶点相互作用的甘草活性成分, 有 109 个; 绿色节点表示与乳腺癌药物靶点相互作用的枳壳活性成分, 有 6 个; 紫色节点表示与乳腺癌药物靶点相互作用的枳壳、甘草共有的活性成分, 有 1 个; 网络图中有 400 个乳腺癌靶点-相互作用靶标对。网络分析结果表示, 主要的网络拓扑参数如下, 聚类系数 (Clustering coefficient) 为 0, 网络直径 (network diameter) 为 1, 平均相邻数目 (Avg. number of neighbors) 为 5.985。图 3 结果进一步显示, 枳壳中的橙皮素、谷固醇、川皮苷等成分作用于热休克蛋白 HSP90- α ; L-柠檬烯、柚皮苷、川陈皮素成分作用于 DNA 拓扑异构酶 II; 甘草中的槲皮素成分作用于表皮生长因子受体; 桑辛素、异甘草素、食脂素等成分作用于人表皮生长因子受体和雌激素受体; 异甘草素、美迪紫檀素、异鼠

表 2 乳腺癌疾病相关的潜在靶点

Table 2 Potential targets of breast cancer

靶点 ID	靶点名称
T75041	TAG-72 antigen
T96144	DNA topoisomerase II
T66030	activating NK cells through induction of IL-12 expression
T86836	Human DNA
T96721	vascular endothelial growth factor
T34867	poly ADP ribose polymerase (PARP)
T43920	carbonic anhydrase
T68536	tubulin beta
T11822	retinoic acid receptor
T71536	DNA minor groove
T40160	phosphorylating and stabilizing p53 and increasing expression of the p53
T33629	apoptosis in prostate tumor
T39031	tumor antigen NGcGM3
T99840	gamma-secretase
T66719	heat shock protein HSP90
T01358	DNA damage in cancer cell
T36049	inducing anti-tumor immune responses by human lymphocyte
T23003	MEK protein kinase
T18950	leutinizing-hormone-releasing hormone
T81905	histamine receptor
T59955	progesterone

表 3 乳腺癌疾病相关的靶点

Table 3 Targets of breast cancer

UniProt ID	靶点名称	Gene Name	UniProt ID	靶点名称	Gene Name
P05108	cytochrome P450 11A1, mitochondrial	CYP11A1	P08842	steryl-sulfatase	STS
P11511	cytochrome P450 19	CYP19A1	P15941	mucin 1	MUC1
P00519	proto-oncogene c-Abl	ABL1	O43570	carbonic anhydrase XII	CA12
P12931	proto-oncogene tyrosine-protein kinase SRC	SRC	P11387	topoisomerase-1	TOP1
Q13509	tubulin	TUBB3	P16083	NRH dehydrogenase [quinone] 2	NQO2
P07766	T-cell surface glycoprotein CD3 epsilon chain	CD3E	P29460	interleukin-12 ligand	IL12B
P04626	receptor protein-tyrosine kinase erbB-2	ERBB2	P06493	cell division control protein 2 homolog	CDK1
P09693	CD3	CD3G	Q16790	carbonic anhydrase IX	CA9
P03372	estrogen receptor	ESR1	P21860	receptor protein-tyrosine kinase erbB-3	ERBB3
P40198	carcinoembryonic antigen	CEACAM3	P23280	carbonic anhydrase VI	CA6
P00533	epidermal growth factor receptor	EGFR	P06731	carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 5	CEACAM5
P0AEB2	DNA	daeA	O14672	ADAM 10	ADAM10
P12461	thymidylate synthase	TMP1	P78536	ADAM 17	ADAM17
Q92731	estrogen receptor beta	ESR2	P30550	gastrin-releasing peptide receptor	GRPR
P35968	vascular endothelial growth factor receptor 2	KDR	Q13433	zinc transporter ZIP6	SLC39A6
P15538	cytochrome P450 11B1, mitochondrial	CYP11B1	P32247	bombesin receptor	BRS3
O00329	PI3K delta	PIK3CD	P14555	phospholipase A2, membrane associated	PLA2G2A
P48736	phosphoinositide 3 kinase	PIK3CG	Q13641	5T4 ONCOFETAL antigen	TPBG
P10415	apoptosis regulator Bcl-2	BCL2	P16435	cytochrome P450 reductase	POR
P08069	insulin-like growth factor I receptor	IGF1R	P26447	S100 calcium binding protein A4	S100A4
P03366 (600-1159)	HIV reverse transcriptase	gag-pol	Q99500	sphingosine-1-phosphate receptor-3	S1PR3
Q99720	sigma(1)-type opioid receptor	SIGMAR1	P36888	FL cytokine receptor	FLT3
P22748	carbonic anhydrase IV	CA4	P05129	protein kinase C gamma type	PRKCG
P00918	carbonic anhydrase II	CA2	O14746	telomerase reverse transcriptase	TERT
P00749	urokinase-type plasminogen activator	PLAU	P07900	heat shock protein HSP 90	HSP90AA1
P11802	cell division protein kinase 4	CDK4	Q12988	heat shock protein 27	HSPB3
P00915	carbonic anhydrase I	CA1	P04792	mRNA of Heatshock 27 kDa protein	HSPB1
Q9ULX7	carbonic anhydrase XI V	CA14	Q00534	cell division protein kinase 6	CDK6
P14416	D(2) dopamine receptor	DRD2	P10275	androgen receptor	AR
P06213	insulin receptor	INSR	P10721	mast/stem cell growth factor receptor	KIT
Q969P6	DNA topoisomerase I	TOP1MT	P09619	beta platelet-derived growth factor receptor	PDGFRB
P22888	lutropin-choriogonadotropic hormone receptor	LHCGR	O60674	tyrosine-protein kinase JAK2	JAK2
P42338	PI3K beta	PIK3CB	P09919	granulocyte colony-stimulating factor	CSF3
O15123	angiopoietin-2	ANGPT2	Q9HBH1	dihydrofolate reductase	PDF
P42336	PI3K alpha	PIK3CA	P10909	mRNA of Clusterin	CLU
Q15389	angiopoietin-1	ANGPT1			

李素等成分作用于雌激素 β 受体; 桑辛素、甘草酚、二丁基甲基甲苯等成分作用于血管内皮生长因子受

体 2; 山柰酚、柚苷配基、甘草查尔酮 A 等成分作用于 Bcl-2 基因。

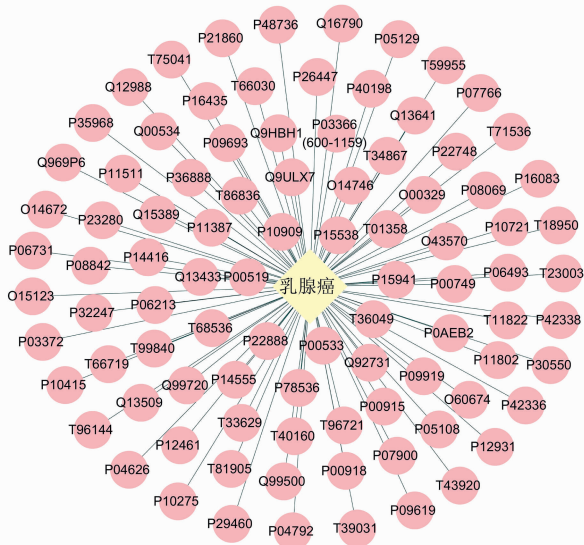


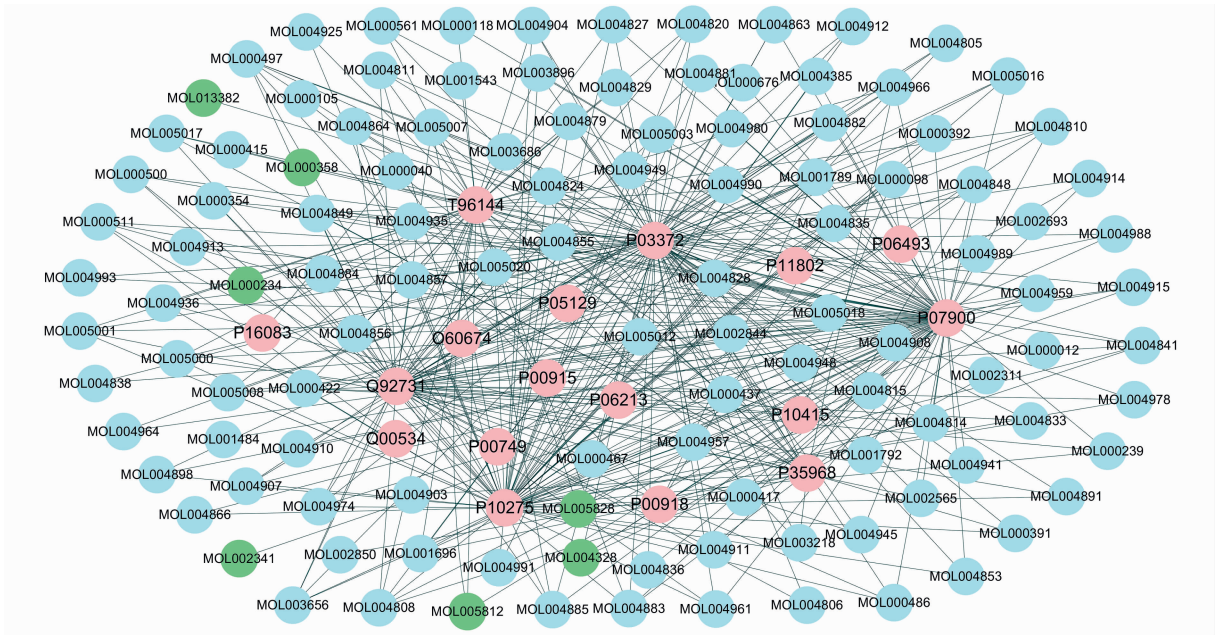
图 2 乳腺癌疾病相关的靶点
Fig. 2 Targets of breast cancer

3 讨论

随着近年来中西医结合的不断深入研究,传统中医药治疗逐渐作为辅助治疗、贯穿深入到乳腺癌治疗的各个阶段,通过辨证施治原则,在中医整体观念指导下,治病驱邪及调理脏腑扶助正气兼顾的个体化治疗贯穿乳腺癌治疗的全过程,充分发挥传统中医药的优势,中西医优势互补。

本研究分析了甘草和枳壳中抗乳腺癌的有效化学成分,构建了药物-活性成分-靶点-疾病网络图,并对甘草和枳壳抗乳腺癌作用靶点进行分析,为中药抗乳腺癌作用机制研究提供基础。

研究表明,甘草中化学成分较多,抗乳腺癌作用靶点也较多,因此,其抗乳腺癌作用机制复杂。甘草中的化学成分含有大量的黄酮类,其与女性体内的雌激素相似,从而发挥着类似机体雌激素作用,起到一定的双向调节激素水平,从而发挥抗乳腺癌作用。



粉色. 乳腺癌靶点; 蓝色. 甘草候选化合物; 绿色. 枳壳候选化合物
图 3 甘草-枳壳活性成分-乳腺癌靶标网络

Fig. 3 Active ingredient-breast cancer target network of Glycyrrhizae Radix et Rhizome and Aurantii Fructus

如甘草中的芒柄花素能够抑制 ER + 乳腺癌细胞增殖,减少 PCNA 蛋白的表达,使细胞发生 G₁ 期阻滞,上调 ER α , miR-375, 激活 Ras/p38 MAPK 通路,毛蕊异黄酮能够上调 ER β , 抑制 IGF-1R 激活,降低 Akt 磷酸化,进而抑制 ER + 乳腺癌细胞增殖作用。除此之外,甘草还有调节机体免疫的功能。枳壳也发挥着一定的抗乳腺癌作用机制,枳壳中的橙皮素、谷固醇、川皮苷等成分作用于热休克蛋白 HSP90- α 。

HSP90- α 为热休克蛋白家族,有研究认为 HSP 与肿瘤细胞的增殖、凋亡、分化、免疫及耐药等有关,而 HSP 90 对肿瘤侵袭转移能力起主导作用^[20],这说明枳壳抗乳腺癌作用可能通过抑制肿瘤细胞增值、介导原癌基因蛋白和不同的信号传导等方面实现。

中药是中药防病治病思想的载体,在中医整体观和辨证论治原则指导下,形成君、臣、佐、使配伍特点的具有特定治疗效果的中药处方。中医药的

现代化的关键问题要求阐明中药方剂配伍的科学基础,网络药理学基于药物之间存在分子结构、功能等方面的相似性,同时考虑机体内靶标分子、生物效应分子的多种相互作用关系,通过构建药物-药物、药物-靶标等网络,能够有效地预测药物的功效或者特定功效对应的药物,是中药药效物质基础研究的一种新手段。

[参考文献]

[1] SIEGEL R, MILLER K, JEMAL A, et al. Cancer statistics[J]. CA: Can J Clin, 2019, 69(1):7-34.

[2] 侯公楷. 中医药防治乳腺癌进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(5):249-253.

[3] 黄楚栓, 卢茵茵, 庄逸洋, 等. 基于数据挖掘林丽珠治疗乳腺癌用药规律研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(6):872-874.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 229-230.

[5] 罗小泉, 杨武亮, 周至明, 等. 中药枳壳药材的研究概况[J]. 江西中医学院学报, 2006, 18(2):45-47.

[6] 梁冰, 杨爱馥, 黄凤兰, 等. 甘草属(Glycyrrhiza)化学成分及药理作用研究进展[J]. 东北农业大学学报, 2006, 37(1):115-119.

[7] 陈文莉, 李文林, 史勤, 等. 基于关联规则及复杂网络分析古籍中乳腺癌的用药规律[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(6):625-629.

[8] 何炜. 柴胡疏肝散联合化疗治疗晚期乳腺癌随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(8):83-86.

[9] 韩静, 邵瑞, 王跃飞, 等. 甘草化学成分植物雌激素活性研究进展[J]. 天津中医药, 2017, 34(3):212-216.

[10] 陈键, 刘田雨, 俞伟, 等. 甘草素对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖、凋亡及自噬的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(11):1466-1470.

[11] 高砚春, 陈竞, 蔡燕. 甘草甜素对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 生长的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(13):1210-1213.

[12] 王浩, 矫喜梅, 杨晓丽, 等. 异甘草素制备分离和抗乳腺癌机制的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(23):4731-4735.

[13] WANG N, WANG Z, WANG Y, et al. Dietary compound isoliquiritigenin prevents mammary carcinogenesis by inhibiting breast cancer stem cells through WIF1 demethylation [J]. Oncotarget, 2015, 6(12):9854-9876.

[14] FAN X, SHAO L, FANG H, et al. Cross-platform comparison of microarray-based multiple-class prediction [J]. PLoS One, 2011, 6(1):e16067.

[15] LI S, ZHANG B, JIANG D, et al. Herb network construction and co-module analysis for uncovering the combination rule of traditional Chinese herbal formulae [J]. BMC Bioinformatics, 2010, 11(Suppl 11):S6.

[16] 许海玉, 黄璐琦, 卢鹏, 等. 基于体内 ADME 过程和网络药理学的中药现代研究思路[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(2):142-145.

[17] ZHAO J, JIANG P, ZHANG W. Molecular networks for the study of TCM pharmacology [J]. Brief Bioinform, 2010, 11(4):417-430.

[18] XU H, TAO Y, PENG L, et al. A computational drug-target network for Yuanhu Zhitong prescription [J]. Evid Based Comp Alternat Med, 2013, 2013(8):658531-658545.

[19] 许海玉, 王松松, 杨洪军, 等. 基于网络药理学探析复方阿胶浆辅助治疗肿瘤的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16):3148-3151.

[20] 徐敏, 朱美琴, 邓权通, 等. 三种热休克蛋白在乳腺癌中的表达及与预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(10):1316-1320, 1343, 1456.

[责任编辑 张丰丰]