

基于网络药理学及分子对接探究郁金治疗胆管癌作用及机制

陈映欣^{1,2}, 马学真^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²康复大学青岛中心医院, 山东 青岛

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月17日

摘要

胆管癌是消化系统侵袭性较强的恶性肿瘤之一, 早期浸润与远处转移倾向明显, 现有化疗、靶向及免疫治疗仍存在疗效受限与耐药等问题。郁金在临床上具有一定的抗炎、抗肿瘤应用基础, 可能通过多成分、多靶点、多通路协同抑制肿瘤增殖、侵袭与转移并促进细胞凋亡, 但其针对胆管癌的作用靶点与机制尚缺乏系统阐释。本研究采用网络药理学分析与分子对接技术相结合的策略, 系统整合郁金中主要活性成分与胆管癌疾病相关作用靶点, 旨在揭示郁金在胆管癌辅助治疗中可能发挥作用的潜在分子作用机制。结果显示, 筛选获得郁金潜在活性成分7种; 郁金与胆管癌共获得276个交集靶点。基因本体(Gene Ontology, GO)富集分析主要涉及蛋白质磷酸化调控、信号转导、膜相关过程、氧化应激及对异生物刺激反应等生物学条目; 京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析提示其主要富集于癌症通路、TNF信号通路、PI3K-Akt信号通路、蛋白聚糖相关通路、AGE-RAGE信号通路等。进一步基于STRING构建蛋白互作网络, 并筛选核心靶点, MAPK14、BRAF、MMP2、CDK2、KIT、AR等。分子对接结果显示, 关键活性成分(以柚皮素为代表)与上述核心靶点均可自发结合, 提示其具有多节点协同调控的潜力。综上, 郁金可能通过调控核心靶点, 协同影响TNF信号通路、PI3K-Akt信号通路以及MMP2介导的侵袭等相关过程, 从而抑制胆管癌进展并为联合标准治疗提供潜在辅助治疗依据。

关键词

网络药理学, 分子对接, 郁金, 胆管癌

Exploring the Mechanism of Curcumae Radix in Treating Cholangiocarcinoma Based on Network Pharmacology

Yingxin Chen^{1,2}, Xuezhhen Ma^{2*}

*通讯作者。

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong²Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Shandong

Received: February 11, 2026; accepted: March 4, 2026; published: March 17, 2026

Abstract

Cholangiocarcinoma (CCA) is one of the most aggressive malignancies of the digestive system, characterized by early local invasion and a strong propensity for distant metastasis. Current therapeutic strategies, including chemotherapy, targeted therapy, and immunotherapy, remain limited by suboptimal efficacy and the development of drug resistance. Curcumae Radix (Yujin) has been clinically used for its anti-inflammatory and antitumor properties and may exert anticancer effects through a multi-component, multi-target, and multi-pathway mode of action; however, its molecular targets and mechanisms in cholangiocarcinoma have not been systematically elucidated. In this study, network pharmacology integrated with molecular docking was applied to identify active constituents of Yujin and cholangiocarcinoma-associated targets, aiming to explore the potential molecular basis of Yujin as an adjuvant therapy for cholangiocarcinoma. The analysis identified seven putative active components and 276 overlapping targets between Yujin and cholangiocarcinoma. Gene Ontology (GO) enrichment indicated significant involvement in biological processes such as regulation of protein phosphorylation, signal transduction, membrane-associated functions, oxidative stress, and responses to xenobiotic stimuli. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis revealed that the target gene set exhibited significant enrichment in cancer-related pathway networks, primarily encompassing the tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, the phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B (PI3K-Akt) signaling pathway, proteoglycan metabolism-related pathways, and the advanced glycation end product-receptor for advanced glycation end products (AGE-RAGE) signaling pathway—all of which constitute critical regulatory networks in carcinogenesis. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using STRING, and core targets were further screened, including MAPK14, BRAF, MMP2, CDK2, KIT, and AR. Molecular docking demonstrated that key active constituents, represented by naringenin, could spontaneously bind to these core targets, supporting a potential multi-node synergistic regulatory capacity. Collectively, these findings suggest that Yujin may suppress cholangiocarcinoma progression by modulating core targets and coordinately regulating TNF- and PI3K-Akt-related signaling and MMP2-mediated invasion, thereby providing a theoretical basis for its potential use in combination with standard therapies as an adjuvant treatment.

Keywords

Network Pharmacology, Molecular Docking, Curcumae Radix, Cholangiocarcinoma

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

胆管癌(Cholangiocarcinoma, CCA)作为一种具有高度异质性的侵袭性的恶性肿瘤,其起源可追溯至胆管上皮细胞。该肿瘤具有广泛的发病范围,能够出现在肝内胆管、肝门部胆管以及远端胆管等任意节段部位,近年来流行病学数据显示,全球范围内 CCA 的发病率与病死率均呈现持续上升态势,现已成为胆

道系统最常见的原发性恶性肿瘤, 在原发性肝脏恶性肿瘤中其发病率仅次于肝细胞癌, 位居第二位[1]。值得注意的是, CCA 具有隐匿性发病、预后生存率低及术后高复发率等临床特征。胆管癌的临床表现缺乏特异性, 且因病因、解剖位置和病理特征而异, 进行性无痛性黄疸是最常见的征兆[2]。手术是胆管癌唯一的潜在治愈手段[3], 但仅适用于少数早期患者, 由于起病隐匿, 患者在确诊时已处于局部晚期或已发生远处转移的比例高达 70%, 无法手术, 五年生存率普遍低于 5% [4]。手术切除的主要目的是延长预期寿命, 但由于复发率较高, 治愈率(即十年存活率)常低于 10% [5]。对于绝大多数不可切除的局部晚期或转移性患者, 治疗目标为延长生存和改善生活质量, 吉西他滨联合顺铂是一线化疗方案。在许多回顾性分析研究中, 约 30%~40%的胆管癌患者存在基因突变, IDH1/2 突变和 FGFR2 融合是最常见的可用药物治疗的遗传改变[6]。然而, 胆管癌具有高度的肿瘤异质性和免疫抑制性微环境[7], 先天或获得性耐药问题的普遍存在, 导致治疗效果有限且疗效难以持久。因此, 有必要进一步探索胆管癌潜在靶点, 寻找治疗胆管癌的新药物。

近年来, 中医药(Traditional Chinese Medicines, TCMs)在胆管癌的治疗中取得显著疗效。中医典籍中并未明确提到胆管癌这一病名, 但有许多“黄疸”“胆黄”“胁痛”“腹痛”“癥瘕”“积聚”等类似记载[8]。有研究者通过 Meta 分析将其病机归于肝郁气滞, 肝胆疏泄失职, 致肝郁脾虚, 无力推邪外出, 久郁成毒, 郁滞胆道, 日久酿生癌毒[9]。因此, 胆管癌的中医治疗以疏肝、健脾、清热、利湿、退黄为主。郁金(*Curcumae radix*)是野生姜黄(*Curcuma aromatica* Salisb.)和其他 3 种姜黄的干块茎提取物, 郁金其药用记载最早可追溯至《药性论》, 传统医学认为其化解瘀滞、清心以解除郁结、利胆以消退黄疸的显著功效。随着现代药理学研究的不断深入, 进一步发现郁金蕴含着多种的药理作用, 涵盖保肝护肝、抗炎消肿、镇痛舒缓、抗血栓形成等多个方面。同时, 它能够通过抑制肿瘤细胞的增殖、阻滞细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡等多种生物学途径, 有效发挥其抗肿瘤作用。[10]。然而, 其在胆管癌治疗中的具体机制尚不明确, 需要进一步研究。

本研究整合网络药理学分析与分子对接方法, 系统筛选郁金干预胆管癌的关键靶点及其相关核心信号通路; 并在此基础上对主要靶点与通路进行进一步验证, 以阐明其潜在作用机制, 从而为胆管癌的精准诊疗策略提供更具支撑性的理论依据。

2. 材料与方法

2.1. 实验资料与材料

网络药理学与分子对接所需要使用的数据库信息与软件分别见表 1 与表 2。

Table 1. Database information

表 1. 数据库信息

数据库	网址
DAVID	https://david.ncifcrf.gov/
GeneCards	https://www.genecards.org/
PDB	http://www.rcsb.org/
PubChem	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
STRING	https://cn.string-db.org/
SwissTargetPrediction	http://swisstargetprediction.ch/

续表

TCMSP	https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php
UniPort	https://www.uniprot.org/
Venny 2.1.0	https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/
微生信	https://www.bioinformatics.com.cn/

Table 2. Software information**表 2.** 软件信息

软件	网址
Cytoscape 3.10.2	http://www.cytoscape.org
OpenBabelGUI	https://openbabel.org/
PyMOL 3.0	https://pymol.org/
AutoDock 4.2	https://autodock.scripps.edu/

2.2. 实验方法

2.2.1. 中药有效成分的筛选与收集

基于中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库, 系统检索目标中药的化学成分信息, 并采用口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 且药物类药性(Drug-likeness, DL) ≥ 0.18 的双阈值筛选策略, 对检索所得成分进行活性评价与优选, 最终确定符合上述药代动力学参数标准的化学成分作为后续研究的有效成分集合。

2.2.2. 中药有效成分作用靶点的收集

在 2.2.1 中通过 TCMSP 数据库检索并结合文献整理获得中药有效成分后, 将各成分依次录入 PubChem 数据库以查询其对应的 Canonical SMILES。随后, 把获得的 SMILES 信息分别导入小分子化合物靶标预测平台 Swiss Target Prediction, 对各有效成分的潜在作用靶点进行预测。将预测所得靶点统一导入 UniProt 数据库完成标准基因名(Gene Symbol)的规范化转换, 并对结果进行去重与汇总, 最终获得中药有效成分对应的作用靶点集合。

2.2.3. 胆管癌相关靶点的获取

在 GeneCards 疾病数据库中, 以“Cholangiocarcinoma”为检索词进行搜索, 获取胆管癌相关靶点的检索结果, 并下载对应结果文件, 从而整理得到胆管癌疾病相关靶点集。

2.2.4. 中药与胆管癌交集靶点的获取及韦恩图绘制

采用 Venny 2.1.0 在线分析工具, 对 2.2.2 中获得的中药有效成分靶点集与 2.2.3 中整理的胆管癌相关靶点集进行双集合交集分析。依据交集运算结果, 使用该工具绘制中药 - 胆管癌潜在作用靶点的韦恩图以实现可视化展示。

2.2.5. 蛋白 - 蛋白互作(PPI)网络构建

将 2.2.4 节获得的交集靶点导入 STRING 数据库, 在检索方式中选择“Multiple proteins”, 物种限定为“Homo sapiens”。运行分析后获取交集靶点的蛋白 - 蛋白互作(PPI)网络。在参数设置中勾选“enable

3D bubble design”以呈现 3D 节点样式,同时启用“hide disconnected nodes in the network”以屏蔽网络中未与其他节点相连的离散节点。将 PPI 网络构建的置信度得分阈值设定为 0.4,并将相互作用结果导出为 TSV 格式文件。

随后,将 TSV 文件导入 Cytoscape 3.10.2 软件进行网络可视化与拓扑结构分析。借助 CytoNCA 插件,以节点度中心性(Degree)为依据对节点大小、颜色梯度及透明度进行调整,构建能够反映网络连接强度的分层可视化图谱,并将优化后的 PPI 网络保存为 Cytoscape 原生格式文件。进一步利用 Centiscape 2.2 插件计算中介中心性(Betweenness)、接近中心性(Closeness)及特征向量中心性(Eigenvector)等指标,以实现网络拓扑特征的多维度评估。最终以 Degree、Betweenness 与 Closeness 为筛选条件确定核心靶点,并绘制核心靶点的 PPI 网络关系图。

2.2.6. GO 功能与 KEGG 通路富集分析

将 2.2.4 节获得的中药-胆管癌交集靶点导入 DAVID 数据库,物种参数设定为“Homo sapiens”,完成运行后获得 GO 功能注释及 KEGG 通路富集的结果文件,并导出保存至 Excel 中进行分类汇总与整理。本研究以 $P < 0.05$ 作为显著性判定标准:在 GO 富集分析中,分别从生物过程(BP)、细胞组分(CC)与分子功能(MF)三类结果中筛选富集程度排名前 10 的条目;在 KEGG 通路富集分析中提取显著性排名前 30 的通路作为重点关注对象。上述筛选结果进一步上传至微生信在线平台进行可视化展示,绘制标准化的富集气泡图谱;随后对所得 GO 功能气泡图与 KEGG 通路气泡图进行系统性解读与分析。

2.2.7. “中药-有效成分-交集靶点-通路-疾病”网络关系图的绘制

在 2.2.4 中获得到中药治疗胆管癌的潜在作用靶点后,针对每条生物通路,系统梳理其关联的交集靶点信息,并进一步追溯各靶点对应的有效成分及所属中药来源。通过 Excel 表格明确展示“中药-有效成分-交集靶点-信号通路”的层级对应关系,生成标准化数据文件“network.xlsx”(网络关系表)与“type.xlsx”(属性分类表)。将处理后的数据导入 Cytoscape 3.10.2 软件,构建可视化“中药-成分-靶点”多层次网络模型,并运用 CytoNCA 插件计算各节点的度中心性(Degree)指标,且其图中的各节点大小、颜色渐变与透明度等均与 Degree 值相关。

2.2.8. 分子对接

依据 2.2.4 节交集靶点 PPI 网络的拓扑学分析结果,选取度中心性(Degree)位于前 10%的靶点作为分子对接的受体蛋白候选。并结合 2.2.7 节构建的“中药-有效成分-靶点-通路-疾病”多层次网络模型,筛选网络度值显著高于均值的关键有效成分作为配体分子。受体蛋白的三维结构信息通过蛋白质结构数据库 Protein Data Bank (PDB)获取,检索时限定为来源于人类(Homo sapiens)的晶体结构,并下载相应 pdb 格式文件。配体分子的三维结构由 PubChem 数据库获得,通过检索其 CAS 号获取 3D 结构并下载为 sdf 格式文件;随后使用 OpenBabelGUI 将配体 sdf 文件转换为 pdb 格式。将受体蛋白与配体小分子的 pdb 文件导入 AutoDock 4.2 软件进行对接前处理,完成预处理后开展分子对接并保存对接结果。最终,利用微生信平台对对接结果进行热图展示,并通过 PyMOL 软件对受体-配体结合模式进行可视化分析。

3. 结果

3.1. 获得中药及胆管癌相关靶点

本研究在 TCMSP 数据库、PubChem 数据库、Swiss Target Prediction 平台中对郁金进行成分及靶点的检索与筛选,共获得 7 种主要有效成分,307 个相关靶点。借助 GeneCards 疾病数据库,获取共 8878 种与胆管癌相关的靶点基因。

3.2. 中药与疾病的交集靶点及韦恩图绘制

采用 Venny 2.1.0 在线工具, 将 3.1 节获得的郁金有效成分相关 307 个靶点与 3.1 节整理的胆管癌相关靶点(共 8878 个)进行交集分析, 最终筛得中药 - 疾病交集靶点 276 个, 见图 1。

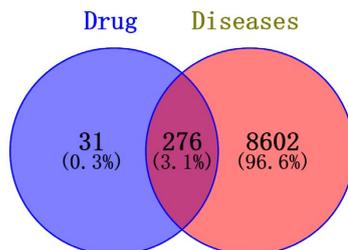


Figure 1. Venn diagram of the intersection targets between Chinese medicine and cholangiocarcinoma

图 1. 中药与胆管癌交集靶点的韦恩图

3.3. PPI 网络构建与核心靶点筛选

将 3.2 节获得的交集靶点导入 STRING 在线数据库, 构建蛋白 - 蛋白相互作用网络(protein-protein interaction, PPI)并进行拓扑呈现, 其可视化结果见图 2。导入 Cytoscape 软件完成进一步的网络可视化, 见图 3。筛选核心靶点相互作用网络图, 见图 4。

根据图 2 与图 3 所示的交集靶点 PPI 网络统计特征: 网络包含 274 个节点与 3683 条边。在图 4 中, 可见 32 个核心靶点相互作用关系, 其中 MAPK14、BRAF、MMP2、MAPK8、ABL1、PGR 度值排名最高, 且与其他靶点相互作用更强, Degree 分别为 64、63、61、60、58、57, 可能是中药治疗胆管癌潜在作用靶点。

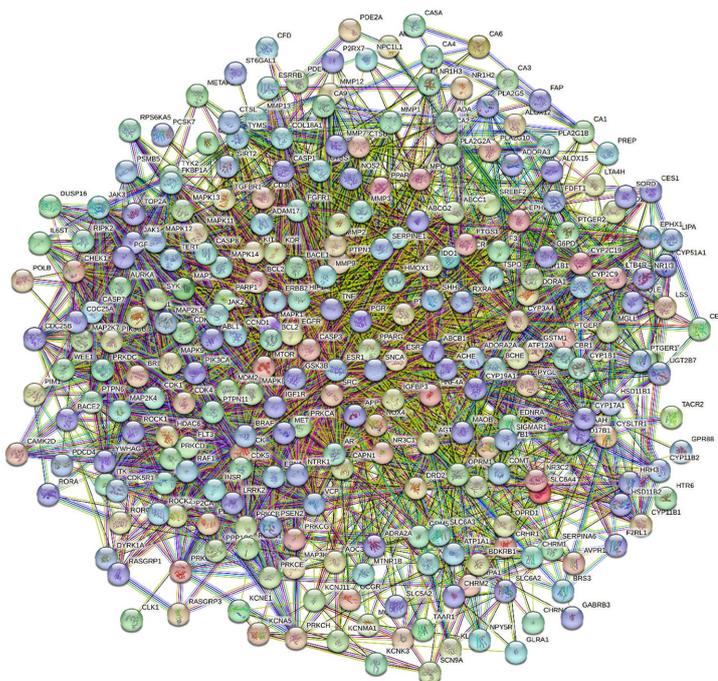


Figure 2. PPI network diagram in STRING

图 2. STRING 中的 PPI 网络关系图

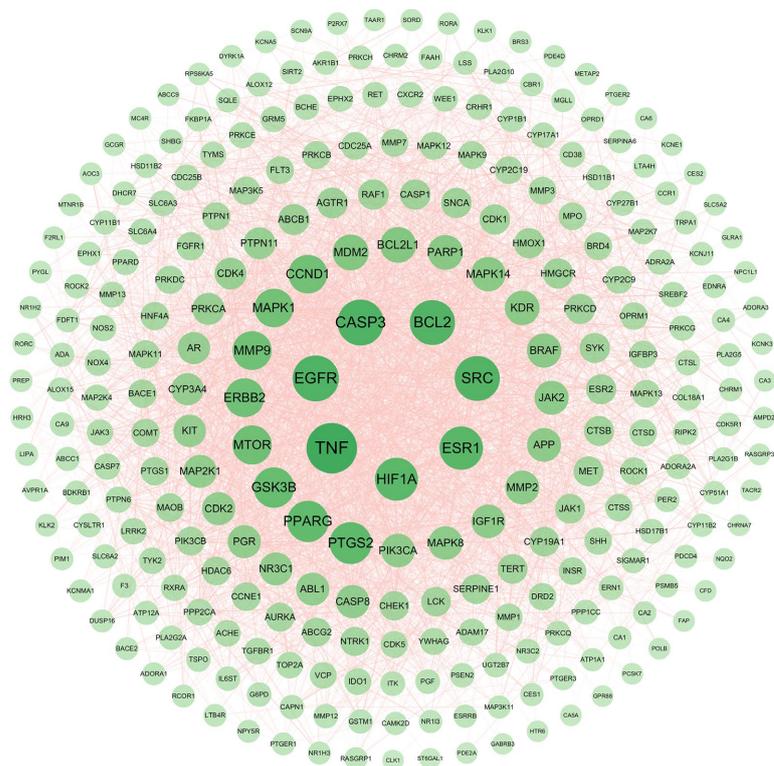


Figure 3. PPI network diagram in Cytoscape
图 3. Cytoscape 中的 PPI 网络关系图

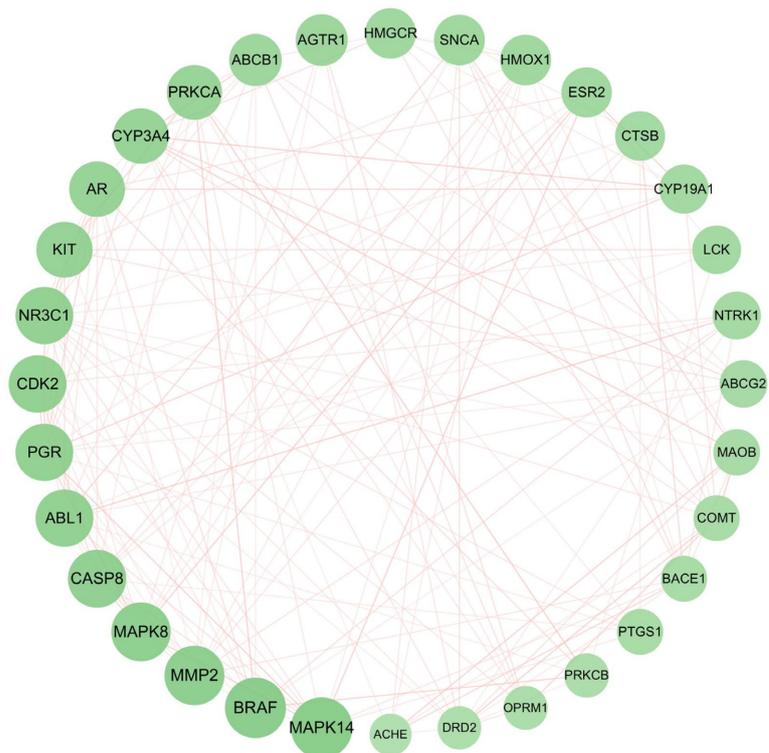


Figure 4. Core target PPI network diagram
图 4. 核心靶点 PPI 网络关系图

3.4. GO 功能与 KEGG 通路富集分析

将 3.2 节获得的交集靶点导入 DAVID 数据库进行富集分析, 共检出 1290 条显著相关的富集条目, 其中生物过程(BP) 829 条、细胞组分(CC) 99 条、分子功能(MF) 188 条, KEGG 通路 174 条。以 $P < 0.05$ 为显著性筛选标准, 分别提取 GO 分析中 BP、CC、MF 三类结果的前 10 个富集条目, 以及 KEGG 通路分析中前 30 条显著富集通路, 并将筛选结果导入微生信在线绘图平台进行可视化展示。GO 富集气泡图见图 5, KEGG 通路富集气泡图见图 6。可见富集通路主要与癌症通路(Pathways in cancer)、代谢通路等相关。

3.5. “中药 - 有效成分 - 交集靶点 - 通路 - 疾病” 网络关系图

通过 Cytoscape3.10.2 软件绘制出“中药 - 有效成分 - 交集靶点 - 通路 - 疾病”网络关系图, 进行可视化展示: 深橘色正六边形节点代表中药郁金(*Curcuma longa* L.), 淡橘色圆形节点表示从郁金中分离鉴定的 7 种主要活性成分(包括姜黄素、去甲氧基姜黄素等), 绿色四边形节点表征成分 - 疾病 - 通路交互作用中的关键靶点蛋白, 紫色 V 形节点则对应 KEGG 富集分析筛选出的前 30 条显著通路($P < 0.05$), 见图 7。通过 CytoNCA 插件计算节点拓扑参数后, 采用尺寸梯度编码呈现 Degree 中心性: 节点面积与 Degree 值呈正相关($r = 0.89, P < 0.001$), 边密度反映交互强度。郁金的 7 种化合物在该网络图中的信息见表 3。

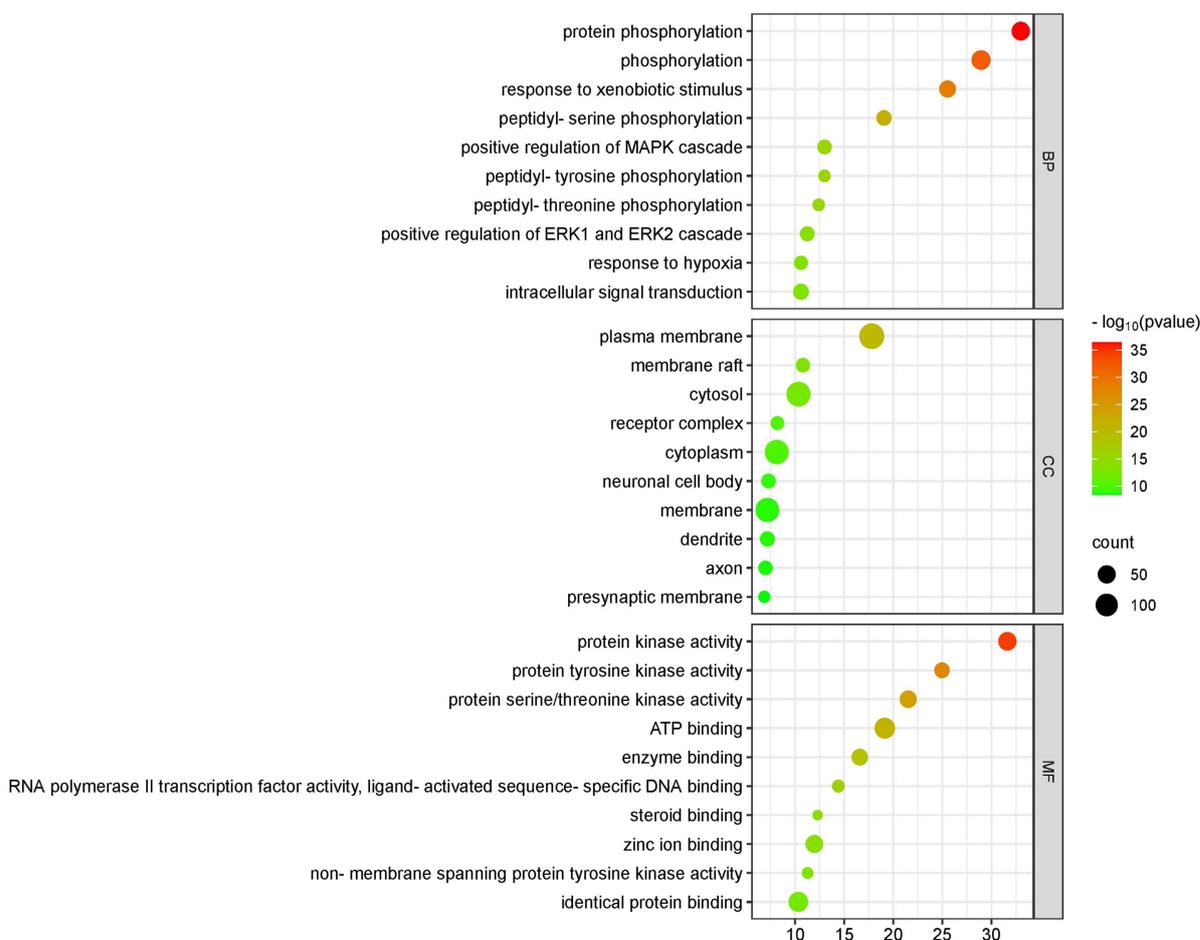


Figure 5. GO functional enrichment results bubble plot

图 5. GO 功能富集结果气泡图

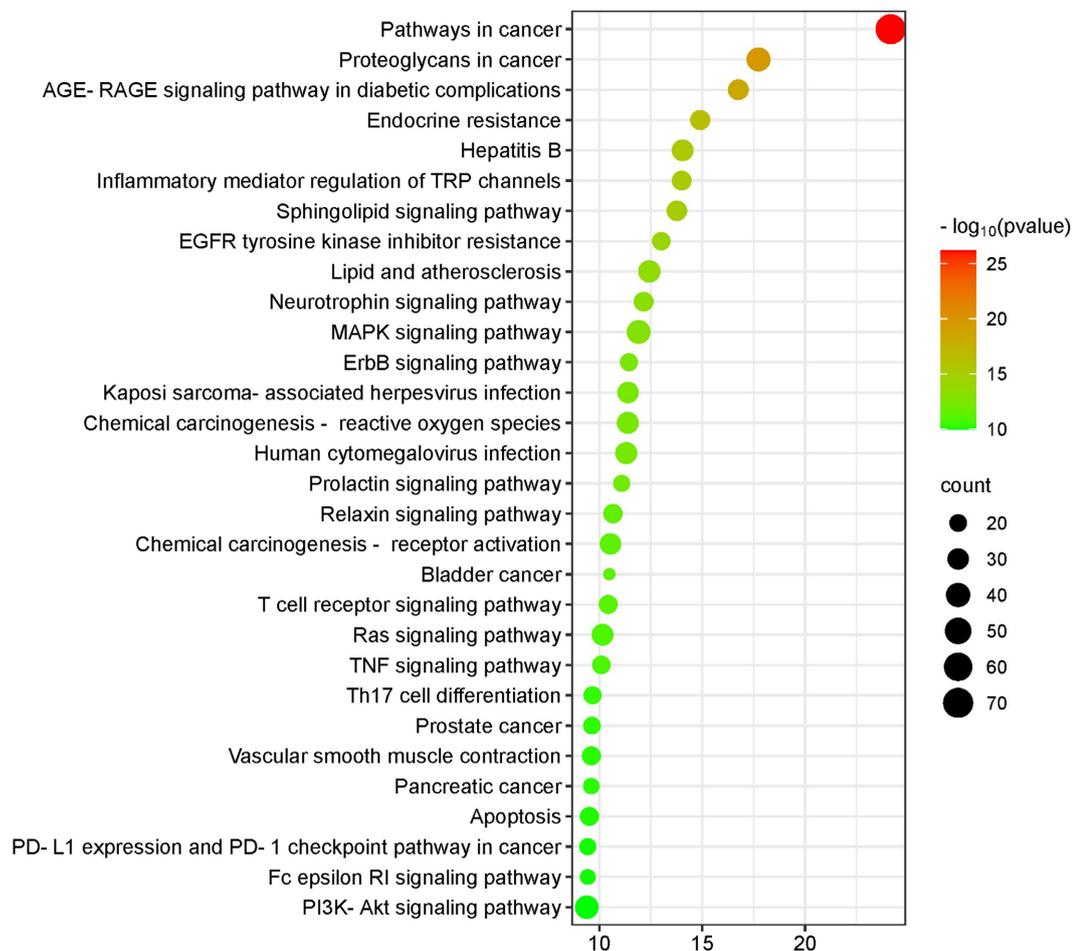


Figure 6. KEGG pathway enrichment results bubble chart
图 6. KEGG 通路富集结果气泡图

Table 3. Compound information
表 3. 化合物信息

编号	Mol ID	化学名	Degree	MW	OB (%)	DL
YJ1	MOL000358	beta-sitosterol	20.0	414.79	36.91	0.75
YJ2	MOL000359	sitosterol	20.0	414.79	36.91	0.75
YJ3	MOL004260	(E)-1,7-Diphenyl-3-hydroxy-1-hepten-5-one	52.0	280.39	64.66	0.18
YJ4	MOL004263	(E)-5-Hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1-heptene	55.0	282.41	46.9	0.19
YJ5	MOL004291	Oxycurcumenol	18.0	250.37	67.06	0.18
YJ6	MOL004305	Zedoalactone A	21.0	266.37	111.43	0.19
YJ7	MOL004328	naringenin	51.0	272.27	59.29	0.21

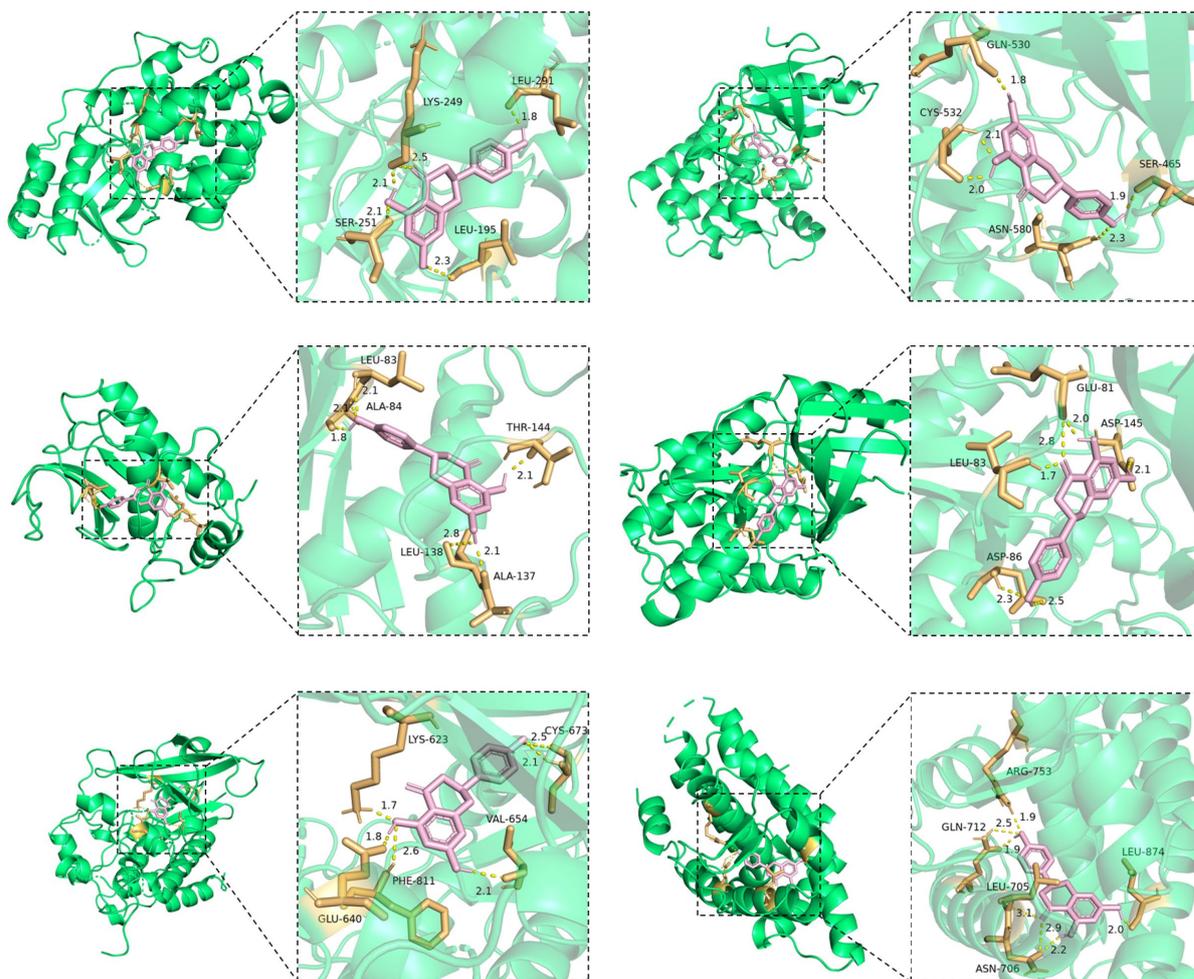


Figure 8. Molecular docking visualization
图 8. 分子对接可视化

4. 讨论

胆管癌是一类高度恶性、侵袭性强且系统治疗选择仍受限的胆道恶性肿瘤[11]。即便在化疗、靶向治疗与免疫治疗相继发展的背景下，进展期患者总体预后仍不理想，肿瘤细胞的炎症驱动、信号通路冗余以及微环境相关耐药共同构成治疗瓶颈[1]。中药郁金具有多成分、多靶点、多通路的特点[12]，本研究采用网络药理学分析与分子对接技术相结合的策略，系统整合郁金中主要活性成分与胆管癌疾病相关作用靶点，解析郁金潜在的抗胆管癌机制：从 TCMSP 与 Swiss Target Prediction 得到郁金相关靶点并与胆管癌靶点求交集，获得 276 个交集靶点；进一步构建 PPI 网络并筛得 32 个核心靶点；GO 富集提示其主要涉及蛋白磷酸化调控、磷酸化与对异生物刺激的反应、信号转导与细胞膜相关过程；KEGG 富集则聚焦于癌症通路、TNF 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、蛋白聚糖、AGE-RAGE 信号通路等。分子对接进一步显示关键化合物与多个关键蛋白具有较稳定结合能力，尤其是柚皮素(Naringenin)与 AR、CYP3A4、MAPK14、BRAF、MMP2、MAPK8、CASP8、CDK2、KIT 等靶点均表现出较低结合能。

研究筛得 7 个潜在活性成分，包括 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、豆甾醇/谷甾醇(sitosterol)、氧姜黄醇(oxycurcumenol)、莪术内酯 A (zedoalactone A)、柚皮素(naringenin)以及两种结构上与姜黄类相关的分子(如 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,4,6-heptatrien-3-one 等)。提示郁金可能同时覆盖膜结构、炎症信

号、应激反应、细胞周期与凋亡等关键节点。以 β -谷甾醇为例, 既往研究显示其可通过影响 Akt 等生存信号并触发凋亡程序, 从而抑制肿瘤细胞增殖[13]。氧姜黄醇与莪术内酯类化合物[14]在多种肿瘤模型中表现出诱导凋亡、抑制侵袭与调控 MAPK 轴的潜力[15]。柚皮素常被证明可通过 ROS - 线粒体途径、MAPK 与 PI3K-Akt 等信号轴影响增殖、迁移与凋亡[16]。

本研究中 MAPK14 与 MAPK8 既是核心靶点又在分子对接中显示较强结合潜力, 已有研究提示, 在胆管癌相关炎症网络中, Akt 激活与 p38 磷酸化往往与 NF- κ B 核转位、细胞侵袭能力增强等恶性表型同向变化[17]。提示郁金可能通过干预 p38/JNK 应激轴, 进而影响胆管癌的进展。

胆管癌的生物学特征之一是早期浸润与远处转移倾向, MMP2 介导的基质降解与细胞外基质重塑是关键步骤[18]。分子对接显示柚皮素与 MMP2 结合能约-7.9 kcal/mol, 提示郁金活性成分可能直接或间接削弱侵袭相关通路。

CASP8 是死亡受体途径凋亡的关键起始蛋白, 直接决定外源性凋亡信号能否有效传递至执行阶段[19], 本研究对接显示柚皮素与 CASP8 结合能约-7.1 kcal/mol, 结合 KEGG 富集的 TNF 信号通路, 提示郁金可能通过 TNF/死亡受体相关通路降低凋亡阈值, 另一方面通过应激轴(p38/JNK)与 PI3K-Akt 通路的协同抑制, 促使肿瘤细胞凋亡。

CDK2 作为细胞周期关键激酶, 其抑制往往导致 G1/S 阻滞[20]。对接结果提示柚皮素与 CDK2 结合能约-7.0 kcal/mol, 因此 CDK2 相关干预可能在联合治疗中产生增敏效应, 值得在后续实验中重点验证。

本研究仍存在一定局限性。首先, 网络药理学分析主要基于文献与数据库筛选郁金的潜在活性成分与作用靶点, 尚未结合 UPLC-Q-TOF-MS 等技术对提取物进行定性定量分析, 以明确其入血成分及真实物质基础, 相关结论仍需进一步实验验证。其次, 疾病靶点的筛选主要依赖 GeneCards 等综合数据库, 未整合 TCGA-CHOL 等胆管癌临床基因组学数据, 结果与临床预后的直接相关性仍有待加强。此外, 本研究采用分子对接作为初步机制探索, 尚未引入分子动力学模拟或阳性对照药物进行深入比较, 因此相关结果主要用于提示潜在作用模式。上述问题将在后续研究中进一步完善。

5. 小结

本研究通过网络药理学、分子对接等方法分析了郁金对胆管癌的潜在作用靶点和通路, 结果显示, 郁金通过调节 MAPK14、MAPK8、MMP2 等的表达发挥抑制胆管癌的作用, 其主要通路涉及癌症通路、TNF 信号通路与 PI3K-Akt 信号通路等。

参考文献

- [1] Banales, J.M., Marin, J.J.G., Lamarca, A., Rodrigues, P.M., Khan, S.A., Roberts, L.R., *et al.* (2020) Cholangiocarcinoma 2020: The Next Horizon in Mechanisms and Management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **17**, 557-588. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0310-z>
- [2] Khan, S.A., Tavolari, S. and Brandi, G. (2019) Cholangiocarcinoma: Epidemiology and Risk Factors. *Liver International*, **39**, 19-31. <https://doi.org/10.1111/liv.14095>
- [3] Franken, L.C., Schreuder, A.M., Roos, E., van Dieren, S., Busch, O.R., Besselink, M.G., *et al.* (2019) Morbidity and Mortality after Major Liver Resection in Patients with Perihilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Surgery*, **165**, 918-928. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.01.010>
- [4] Chan, K., Tsai, C., Yeh, C., Yeh, T., Lee, W., Jan, Y., *et al.* (2018) Characterization of Intrahepatic Cholangiocarcinoma after Curative Resection: Outcome, Prognostic Factor, and Recurrence. *BMC Gastroenterology*, **18**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0912-x>
- [5] van Keulen, A., Olthof, P., Cescon, M., Guglielmi, A., Jarnagin, W., Nadalin, S., *et al.* (2021) Actual 10-Year Survival after Resection of Perihilar Cholangiocarcinoma: What Factors Preclude a Chance for Cure? *Cancers*, **13**, Article 6260. <https://doi.org/10.3390/cancers13246260>
- [6] Kendre, G., Murugesan, K., Brummer, T., Segatto, O., Saborowski, A. and Vogel, A. (2023) Charting Co-Mutation

- Patterns Associated with Actionable Drivers in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, **78**, 614-626. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.030>
- [7] Tavolari, S. and Brandi, G. (2023) Mutational Landscape of Cholangiocarcinoma According to Different Etiologies: A Review. *Cells*, **12**, Article 1216. <https://doi.org/10.3390/cells12091216>
- [8] 曹亚琴, 李森, 李炜, 等. 胆管癌的中医治疗研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2023, 29(6): 850-853.
- [9] 白金钊, 贾立群, 陈冬梅, 等. 中医辨证施治胆管癌用药规律及药理学研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(24): 8228-8240.
- [10] Qin, Y.W., Fei, C.H., Zhang, W., et al. (2022) Efficacy-Related Substances of Blood-Activating and Stasis-Resolving Medicinals Derived from Curcuma Plants: A Review. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **47**, 24-35.
- [11] Razumilava, N. and Gores, G.J. (2014) Cholangiocarcinoma. *The Lancet*, **383**, 2168-2179. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)61903-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)61903-0)
- [12] LI, S. and Zhang, B. (2013) Traditional Chinese Medicine Network Pharmacology: Theory, Methodology and Application. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **11**, 110-120. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(13\)60037-0](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(13)60037-0)
- [13] Moon, D., Lee, K., Choi, Y.H. and Kim, G. (2007) B-Sitosterol-Induced-Apoptosis Is Mediated by the Activation of ERK and the Downregulation of Akt in MCA-102 Murine Fibrosarcoma Cells. *International Immunopharmacology*, **7**, 1044-1053. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.03.010>
- [14] Cui, T., Li, B., Liu, F. and Xiong, L. (2024) Research Progress on Sesquiterpenoids of Curcuma Rhizoma and Their Pharmacological Effects. *Biomolecules*, **14**, Article 387. <https://doi.org/10.3390/biom14040387>
- [15] Chen, Y., Zhu, Z., Chen, J., Zheng, Y., Limsila, B., Lu, M., et al. (2021) Terpenoids from Curcuma Rhizoma: Their Anticancer Effects and Clinical Uses on Combination and versus Drug Therapies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **138**, Article 111350. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111350>
- [16] Ahamad, M.S., Siddiqui, S., Jafri, A., Ahmad, S., Afzal, M. and Arshad, M. (2014) Induction of Apoptosis and Antiproliferative Activity of Naringenin in Human Epidermoid Carcinoma Cell through ROS Generation and Cell Cycle Arrest. *PLOS ONE*, **9**, e110003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110003>
- [17] Dana, P., Kariya, R., Lert-itthiporn, W., Seubwai, W., Saisomboon, S., Wongkham, C., et al. (2021) Homophilic Interaction of CD147 Promotes Il-6-Mediated Cholangiocarcinoma Invasion via the NF- κ B-Dependent Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 13496. <https://doi.org/10.3390/ijms222413496>
- [18] Pan, S., Hu, Y., Gan, L., Lai, J., Zheng, P., Zhang, Y., et al. (2024) Matrix Metalloproteinase-2 Inducing COL1A1 Synthesis via Integrin Alpha V Promotes Invasion and Metastasis of Cholangiocarcinoma Cells. *Annals of Hepatology*, **29**, Article 101279. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2023.101279>
- [19] Mnich, K., Koryga, I., Pakos-Zebrucka, K., Thomas, M., Logue, S.E., Eriksson, L.A., et al. (2021) The Stressosome, a Caspase-8-Activating Signalling Complex Assembled in Response to Cell Stress in an ATG5-Mediated Manner. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 8809-8820. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16840>
- [20] Zhang, W., Liu, Y., Jang, H. and Nussinov, R. (2024) CDK2 and CDK4: Cell Cycle Functions Evolve Distinct, Catalysis-Competent Conformations, Offering Drug Targets. *JACS Au*, **4**, 1911-1927. <https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00138>