

基于网络药理学探讨牡荆苷治疗肺癌的作用机制

阳成乾^{1*}, 张文洁², 徐艳霞^{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中西医结合科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年7月4日; 录用日期: 2026年7月28日; 发布日期: 2026年8月7日

摘要

目的: 基于网络药理学方法预测牡荆苷(Vitexin)治疗肺癌的潜在作用靶点及相关通路网络, 并进一步结合分子对接从结构层面对关键候选靶点进行初步验证, 为后续实验验证提供理论依据。方法: 检索TCMSP、PubChem获取牡荆苷化合物资料; 利用Prediction、SwissTargetPrediction和PharmMapper进行靶点预测, 并通过UniProt统一基因名称。在GeneCards、OMIM、CTD数据库, 以“lung cancer”为关键词, 检索并汇总肺癌相关基因。药物靶点与疾病靶点取交集后, 导入STRING构建PPI网络, 并在Cytoscape 3.10.4中结合CytoHubba插件筛选网络核心节点。随后在R语言环境下调用clusterProfiler包, 对相关靶点开展GO功能注释和KEGG通路富集分析。在此基础上, 综合拓扑学排序、通路关联及靶点功能意义, 选取EGFR、SRC、HSP90AA1、ESR1和PIK3R1五个候选核心靶点进行分子对接, 评价牡荆苷与靶蛋白之间的结合趋势。结果: 共获得牡荆苷候选靶点216个、肺癌疾病靶点700个, 交集靶点为42个; 其中38个靶点被纳入PPI网络分析。Degree、MCC、MNC和EPC四种算法交叉筛选后, 得到SRC、HSP90AA1、EGFR、ESR1、PIK3R1、MAPK1、STAT1、MAPK8、HIF1A等9个候选核心靶点。GO分析共获得1235个显著条目, 包括BP 1126条、CC 28条、MF 81条; KEGG分析共得到149条显著通路, 涉及癌症通路、HIF-1、PI3K-Akt、MAPK、EGFR酪氨酸激酶抑制剂耐药及细胞凋亡等信号网络。分子对接结果显示, 牡荆苷与EGFR、ESR1、PIK3R1、SRC和HSP90AA1的对接得分均低于-7 kcal/mol, 其中EGFR对接得分最低(-10.10 kcal/mol), 提示其可能是牡荆苷干预肺癌候选网络中的重要结构结合节点。结论: 牡荆苷与肺癌相关靶点之间呈现较明显的网络化联系, 其候选作用机制可能围绕EGFR/SRC/HSP90AA1等上游节点展开, 并进一步连接PI3K-Akt、MAPK、HIF-1及细胞凋亡相关通路。相关结果可为后续实验验证提供候选靶点和机制线索。

关键词

牡荆苷, 肺癌, 网络药理学, 核心靶点, 信号通路

*第一作者。

#通讯作者。

Network Pharmacology-Based Analysis of the Mechanism of Vitexin in the Treatment of Lung Cancer

Chengqian Yang^{1*}, Wenjie Zhang², Yanxia Xu^{2#}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Shandong

Received: July 4, 2026; accepted: July 28, 2026; published: August 7, 2026

Abstract

Objective: This study aimed to predict the potential targets and related pathway network of vitexin in the treatment of lung cancer based on network pharmacology, and to perform preliminary structural verification of key candidate targets by molecular docking. **Methods:** Chemical information of vitexin was retrieved from TCMSP and PubChem. Potential targets were collected from Prediction, SwissTargetPrediction and PharmMapper, and gene names were standardized using UniProt. Lung cancer-related genes were obtained from GeneCards, OMIM and CTD using “lung cancer” as the search term. Shared targets between vitexin and lung cancer were used for STRING-based protein-protein interaction analysis. Cytoscape 3.10.4 and CytoHubba were then applied to identify key nodes using the Degree, MCC, MNC and EPC algorithms. GO annotation and KEGG pathway enrichment were performed in R with the clusterProfiler package, and adjusted P-value < 0.05 was used as the significance threshold. EGFR, SRC, HSP90AA1, ESR1 and PIK3R1 were selected for molecular docking according to topological ranking, pathway association and functional relevance. **Results:** A total of 216 candidate vitexin targets and 700 lung cancer-related targets were collected. Their intersection contained 42 targets, 38 of which were retained in the PPI network. Cross-comparison of the four CytoHubba algorithms yielded nine candidate hub targets: SRC, HSP90AA1, EGFR, ESR1, PIK3R1, MAPK1, STAT1, MAPK8 and HIF1A. GO enrichment returned 1235 significant terms, including 1126 biological process terms, 28 cellular component terms and 81 molecular function terms. KEGG enrichment identified 149 significant pathways, mainly including pathways in cancer, HIF-1 signaling, PI3K-Akt signaling, MAPK signaling, EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance-related pathway and apoptosis pathway. Molecular docking showed that all five selected targets had docking scores lower than -7 kcal/mol, with EGFR displaying the lowest docking score (-10.10 kcal/mol). **Conclusion:** The predicted network and docking results suggest that vitexin may be associated with lung cancer through an EGFR/SRC/HSP90AA1-centered regulatory network, which may further connect with PI3K-Akt, MAPK, HIF-1 and apoptosis-related pathways. These results should be regarded as hypotheses derived from bioinformatics and molecular docking analyses and require further validation in molecular, cellular and animal experiments.

Keywords

Vitexin, Lung Cancer, Network Pharmacology, Hub Targets, Signaling Pathways

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

肺癌在全球肿瘤谱中一直占有较高比例,也是导致癌症死亡的重要疾病之一。根据 GLOBOCAN2022 统计,2022 年全球约有 250 万例肺癌新发病例,死亡病例约 180 万例[1]。近些年,低剂量螺旋 CT 筛查、分子分型、靶向治疗和免疫治疗不断应用于临床,部分患者的预后因此改善。不过,早诊率不高、复发和转移较常见、治疗后耐药以及不良反应等问题仍然存在[2]-[4]。在这种背景下,从天然产物中寻找结构明确、作用环节较多且安全性基础较好的活性成分,仍然具有一定研究价值。

牡荆苷(Vitexin)属于黄酮碳苷类天然化合物,山楂、牡荆、绿豆等药用或食源性植物中均可检出该成分。已有药理学资料显示,牡荆苷具有抗炎、抗氧化、心血管保护、神经保护和代谢调节等作用[5]。在肿瘤研究中,相关报道认为其可影响细胞周期、凋亡、自噬、氧化应激、迁移侵袭以及血管生成等过程。Liu 等[6]在 A549 细胞及裸鼠移植瘤模型中观察到,牡荆苷可降低 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 水平,诱导细胞凋亡,并对肿瘤生长表现出一定抑制作用。上述研究为牡荆苷抗肺癌提供了实验线索,但其涉及的靶点范围、关键节点和通路连接仍需要进一步梳理。

网络药理学强调从药物、靶点、疾病和通路之间的关联出发,综合观察活性成分可能产生作用的分子基础[7][8]。对于天然产物而言,其作用往往不局限于单一靶点,因此在实验验证之前,先借助数据库和网络分析缩小候选范围具有实际意义。需要指出的是,该类研究主要依赖公共数据库和计算结果,所得结论更适合作为机制假设,而不是直接的药效证明。本研究据此整理牡荆苷与肺癌相关靶点,构建 PPI 网络,筛选候选核心靶点,并进一步分析 GO 功能条目和 KEGG 通路,以期为后续实验设计提供依据。

2. 材料与方法

2.1. 牡荆苷信息获取与候选靶点预测

在 TCMSP 数据库[9]中检索牡荆苷相关条目,并以 CAS 号 3681-93-4 及 InChIKey: SGEWCQFRYRRZDC-VPRICQMDSA-N 对化合物身份进行核对。随后在 PubChem 数据库中以 vitexin 进行查询,记录分子式 $C_{21}H_{20}O_{10}$ 、SMILES 表达式及 2D 结构文件。

将牡荆苷 SMILES 信息提交至 Prediction 平台,导出预测结果后,利用 UniProt Retrieve/ID Mapping 工具把 UniProt ID 转换为标准基因名称,获得 105 个靶点。采用同一 SMILES 结构检索 SwissTargetPrediction 数据库[10],物种限定为 Homo sapiens,获得 4 个基因靶点。另将 PubChem 下载的 2D 结构文件上传至 PharmMapper 平台[11]进行反向药效团匹配,初始得到 299 个潜在靶点;以 NormFit > 0.6 进行筛选并完成 UniProt ID 转换后,保留 118 个基因靶点。该阈值主要依据 PharmMapper 评分分布和后续网络分析的可解释性设置,用于降低匹配结果造成的干扰。最后合并三类来源的靶点,统一命名并去除重复项,得到 216 个牡荆苷候选靶点。

2.2. 肺癌疾病靶点整理

在 GeneCards、OMIM、CTD 数据库,以“lung cancer”为关键词,检索肺癌相关基因。GeneCards 初始检索获得 11,894 个相关条目,经 Relevance score > 15 筛选后得到 413 个靶点。CTD 初始条目为 167,415 个,根据 Inference Score > 150 提取 314 个靶点;OMIM 检索结果经去重及 UniProt 标准化后得到 67 个肺癌相关基因。上述筛选标准结合各数据库评分分布、疾病相关性和后续分析规模确定,旨在提高靶点集

的相关度。三库数据合并、标准化并去重后,共得到 700 个肺癌疾病靶点。

2.3. 药物与疾病共有靶点确定

将 216 个牡荆苷候选靶点和 700 个肺癌疾病靶点分别导入 Venny 2.1.0 在线平台,获取二者交集。所得共有靶点作为后续分析的候选对象,用于 PPI 网络构建、核心节点筛选及功能富集分析。

2.4. PPI 网络分析和核心节点筛选

将获得的共有靶点导入 STRING 数据库[12]进行 PPI 分析,物种参数选择 *Homo sapiens*,并设定最低互作置信度为 0.400。STRING 结果中的互作分数主要反映功能关联或物理互作证据的可信程度,并不能直接代表蛋白结合强度。基于此,本文将 PPI 网络作为功能关联网络加以解读。随后导出 TSV 文件,并在 Cytoscape 3.10.4 软件[13]中完成网络可视化。在 Cytoscape 中运行 CytoHubba 插件[14],对网络节点进行拓扑学排序。Degree、MCC、MNC 和 EPC 四种算法分别选取前 10 位节点,再对四组结果进行交叉比较,以获得相对稳定的候选核心靶点。

2.5. GO 与 KEGG 富集分析

将进入 PPI 网络的交集靶点转换为 Entrez ID 后,在 R 语言环境中调用 clusterProfiler 包[15]进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析。GO 分析覆盖 biological process (BP)、cellular component (CC)和 molecular function (MF)三个层面。统计检验采用 Benjamini-Hochberg 方法校正多重比较,以 adjusted P-value < 0.05 作为显著性标准,并利用 ggplot2 绘制富集气泡图。

2.6. 分子对接

基于四种算法选取 EGFR、SRC、HSP90AA1、ESR1 和 PIK3R1 前五个候选核心靶点开展分子对接分析。受体蛋白的 PDB 格式结构从 RCSB Protein Data Bank 数据库获得。牡荆苷的三维结构以 SDF 格式从 PubChem 数据库获取,并使用 OpenBabel 3.1.1 软件转换为 PDB 格式。随后,使用 PyMOL 3.1.6 软件去除受体蛋白结构中的水分子及原配体,并通过 AutoDockTools 1.5.7 软件对受体蛋白进行加氢、电荷平衡及格式预处理。将牡荆苷和受体蛋白统一转换为 PDBQT 格式后,采用 AutoDockVina1.2.5 软件进行分子对接。对接结果以结合能(kcal/mol)表示,结合能越低通常提示配体-受体复合物构象越稳定。高结合倾向复合物的三维构象通过 PyMOL 软件进行可视化。

3. 结果

3.1. 牡荆苷和肺癌相关靶点获取结果

经 Prediction、SwissTargetPrediction 和 PharmMapper 三个平台预测,并由 UniProt 进行名称整理后,获得 216 个牡荆苷候选靶点。GeneCards、OMIM 与 CTD 数据库结果经过筛选、合并和去重,共得到 700 个肺癌相关靶点。Venny 分析显示,两类靶点共有 42 个重叠基因,见图 1。

3.2. PPI 网络构建与可视化结果

将 42 个共有靶点导入 STRING 后,其中 38 个靶点形成可用于后续分析的蛋白互作网络;其余靶点由于互作证据不足,未纳入最终网络。进一步将 STRING 导出的互作数据导入 Cytoscape 3.10.4 进行布局优化,节点代表靶蛋白,连线表示蛋白间相互作用关系,节点大小和颜色反映 Degree 值。结果显示,部分节点在网络中连接较为密集,处于相对中心位置,提示其可能具有较高的拓扑学分析价值,见图 2。

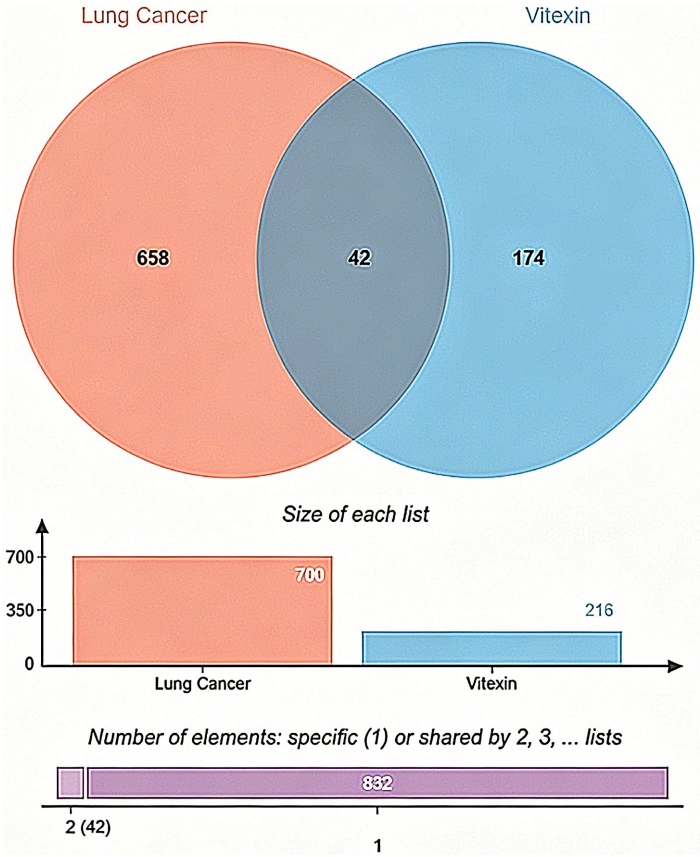


Figure 1. Venn diagram of the intersection between vitexin candidate targets and lung cancer-related targets
图 1. 牡荆苷候选靶点与肺癌疾病靶点交集韦恩图

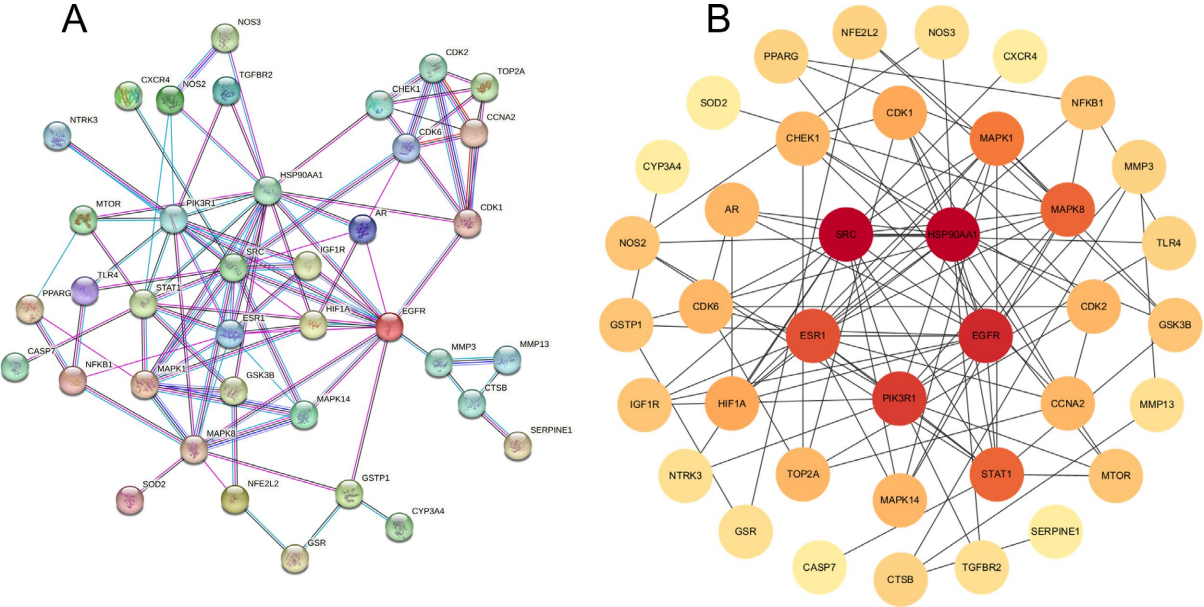


Figure 2. PPI network of vitexin-lung cancer intersection targets. A: PPI network constructed using the STRING database; B: Cytoscape-optimized PPI network
图 2. 牡荆苷 - 肺癌交集靶点 PPI 网络图。A: STRING 数据库构建的 38 个交集靶点 PPI 网络; B: Cytoscape 优化布局后的 PPI 网络

3.3. 候选核心靶点筛选

在上述 PPI 网络基础上, 采用 CytoHubba 对网络节点进行排序。Degree、MCC、MNC 和 EPC 四种算法分别筛选前 10 位节点, 并对四组结果取交集后获得 9 个候选核心靶点, 分别为 SRC、HSP90AA1、EGFR、ESR1、PIK3R1、MAPK1、STAT1、MAPK8 和 HIF1A, 见图 3。

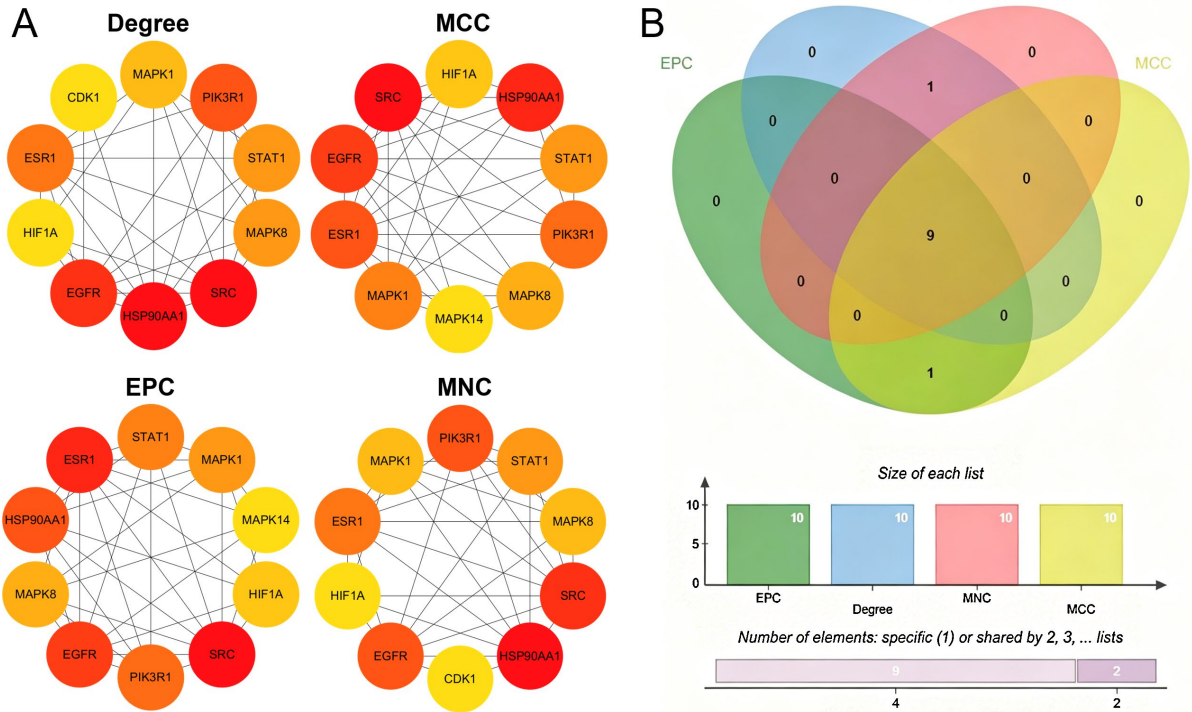


Figure 3. Screening of candidate hub targets based on CytoHubba. A: Top 10 targets identified by the Degree, MCC, EPC and MNC algorithms; B: candidate hub targets obtained from the intersection of different algorithms

图 3. A: Degree、MCC、EPC 和 MNC 四种算法筛选得到的前 10 位靶点; B: 不同算法交集获得的候选核心靶点

3.4. GO 功能富集结果

对 38 个 PPI 网络靶点进行 GO 分析后, 在 adjusted P-value < 0.05 条件下共得到 1235 个显著条目, 其中 BP1126 条、CC28 条、MF81 条。BP 层面富集较明显的条目包括 cellular response to biotic stimulus、cellular response to lipopolysaccharide、response to molecule of bacterial origin、reactive oxygen species metabolic process 和 response to oxidative stress, 说明这些靶点与炎症刺激、氧化应激及细胞应激适应存在联系。CC 层面主要指向 protein kinase complex、caveola、transferase complex、vesicle lumen 和 plasma membrane raft 等定位; MF 层面则集中在 protein serine/threonine kinase activity、protein serine kinase activity、phosphatase binding、transcription coregulator binding 及 DNA-binding transcription factor binding 等功能, 见图 4。

3.5. KEGG 通路富集结果

经 KEGG 富集分析, 共获得 149 条显著富集通路。按照 p.adjust 排序, 位于前列的通路包括 Pathways in cancer、Lipid and atherosclerosis、Prostate cancer、HIF-1 signaling pathway、Cellular senescence、Relaxin signaling pathway、PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer 以及 Endocrine resistance 等, 见图 5。结合富集基因数量和肺癌相关机制, 本文重点关注癌症通路、HIF-1 信号通路、PI3K-Akt 信号通

路、MAPK 信号通路、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药相关通路和细胞凋亡通路，见表 1。

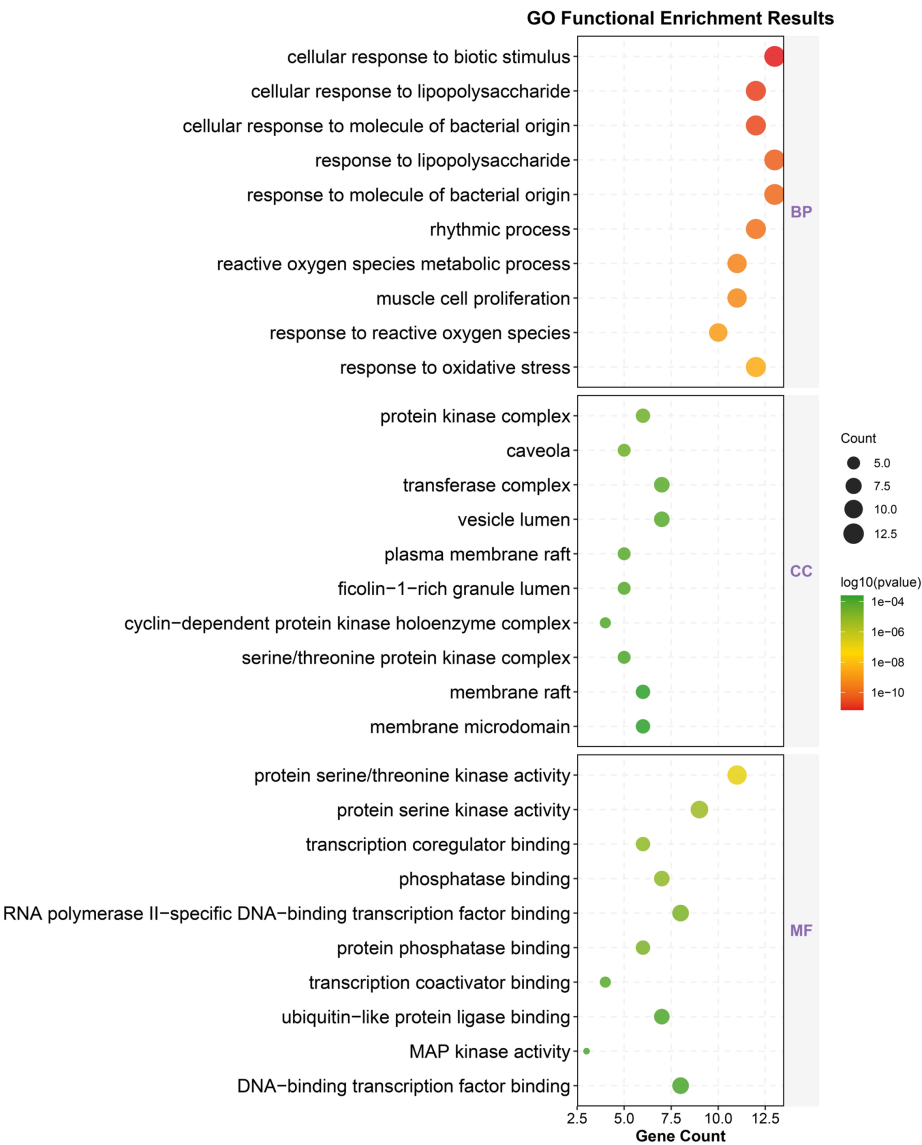


Figure 4. GO enrichment bubble plot including BP, CC and MF categories

图 4. GO 富集气泡图，包括 BP、CC 和 MF 三个层面

Table 1. Enrichment results of key KEGG pathways

表 1. 重点 KEGG 通路富集结果

通路名称	KEGG ID	GeneRatio	Count	p.adjust
癌症通路	hsa05200	23/38	23	1.93E-17
HIF-1 信号通路	hsa04066	11/38	11	1.59E-11
PI3K-Akt 信号通路	hsa04151	12/38	12	8.23E-08
MAPK 信号通路	hsa04010	7/38	7	3.70E-04
EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药	hsa01521	7/38	7	1.77E-07
细胞凋亡	hsa04210	6/38	6	4.44E-05

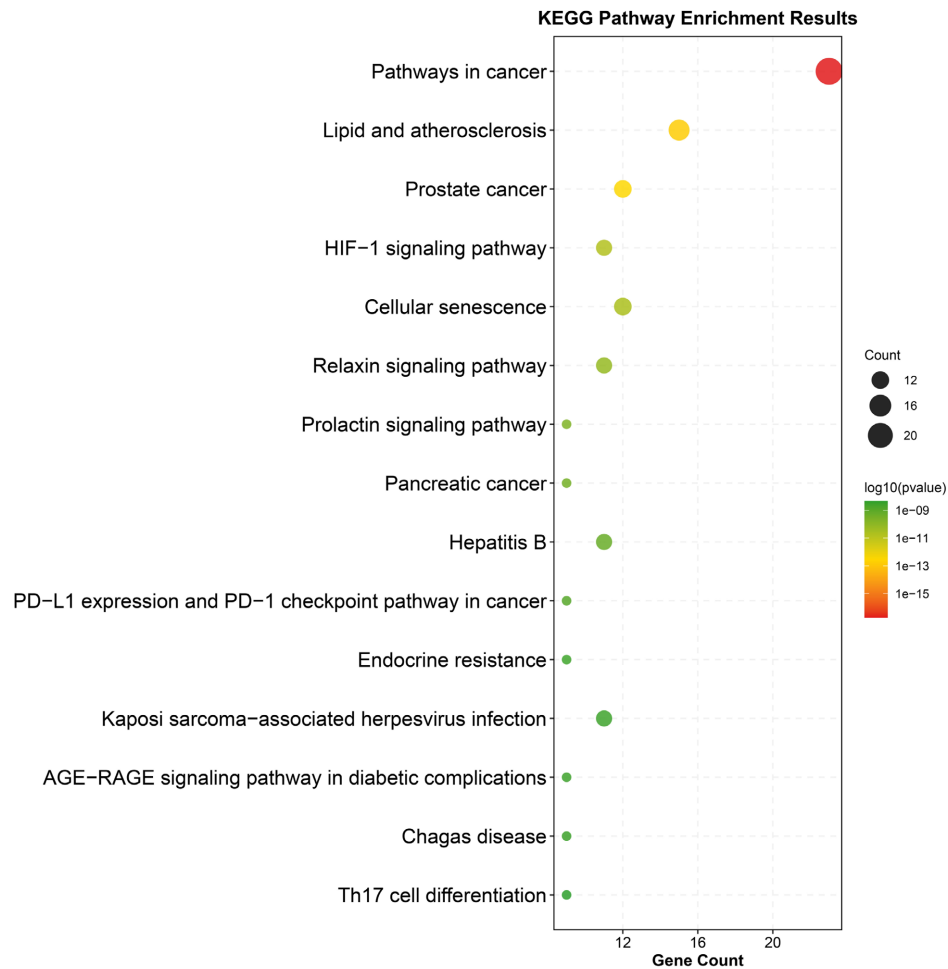


Figure 5. KEGG pathway enrichment bubble plot (Top 15)
图 5. KEGG 通路富集分析气泡图(Top 15)

从富集基因构成来看, PI3K-Akt 信号通路包含 HSP90AA1、EGFR、PIK3R1、MAPK1、CDK2、CDK6、MTOR、GSK3B、NFKB1、IGF1R、TLR4 和 NOS3 等靶点, 这些基因多与细胞增殖、凋亡逃逸、代谢变化及药物抵抗有关。MAPK 信号通路涉及 EGFR、MAPK8、MAPK1、MAPK14、NFKB1、IGF1R 和 TGFBR2 等基因, 提示其可能与增殖、应激反应和凋亡调节相连。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药通路富集 SRC、EGFR、PIK3R1、MAPK1、MTOR、GSK3B 与 IGF1R 等节点, 说明牡荆苷相关候选靶点与 EGFR 耐药网络存在联系, 但不能据此认定其具有逆转 EGFR-TKI 耐药的作用。

3.6. 分子对接结果

为进一步评估牡荆苷与候选核心靶点之间的潜在结合关系, 本研究选取 EGFR、SRC、HSP90AA1、ESR1 和 PIK3R1 五个靶点进行分子对接。结果显示, 牡荆苷与上述靶蛋白的对接得分均为负值, 提示其与相关靶蛋白可能具有一定的自发结合倾向。其中, 牡荆苷与 EGFR 的对接得分最低, 为-10.10 kcal/mol; 与 ESR1 和 PIK3R1 的对接得分分别为-8.70 kcal/mol 和-7.97 kcal/mol; 与 SRC 和 HSP90AA1 的对接得分分别为-7.50 kcal/mol 和-7.32 kcal/mol, 见表 2。

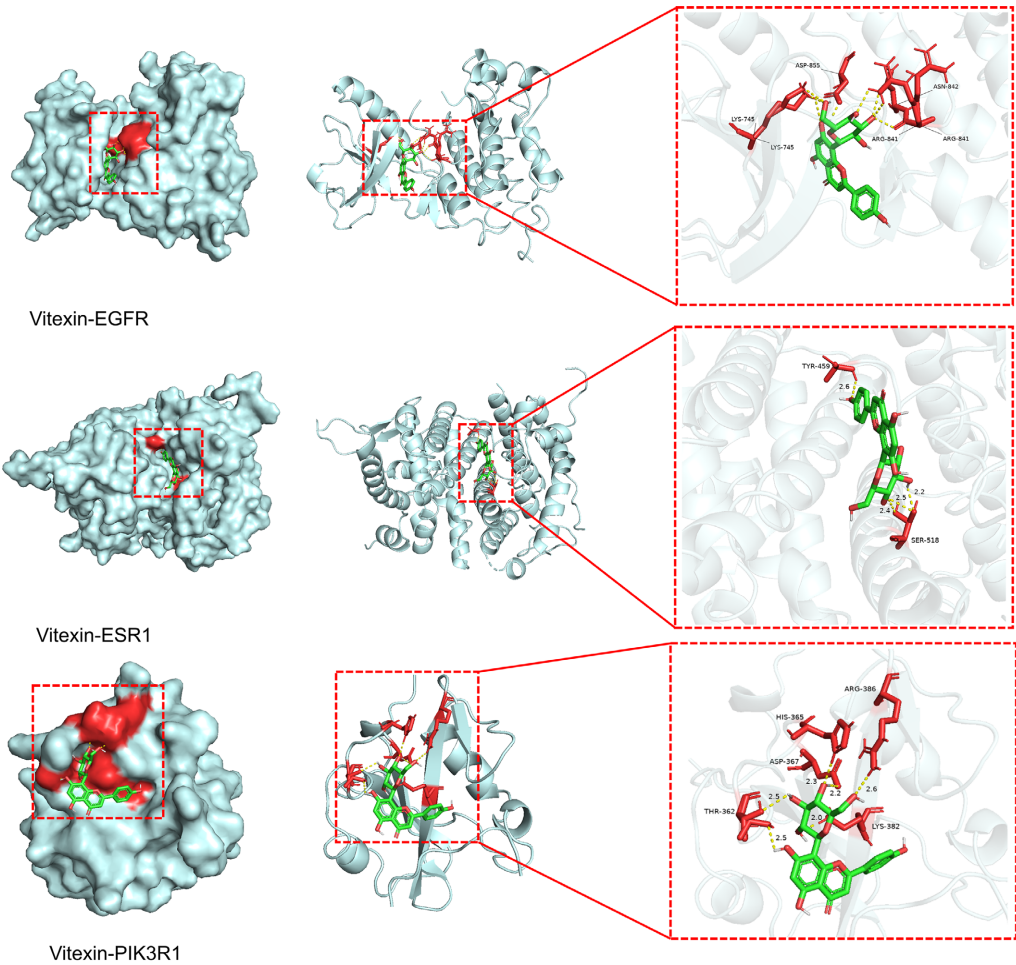
从对接构象来看, 牡荆苷能够进入相应靶蛋白的结合口袋, 并与受体蛋白形成较稳定的空间匹配关系, 见图 6。局部放大图显示, EGFR 结合口袋周围主要涉及 LYS-745、ARG-841、ASN-842 和 ASP-855

等残基；SRC 主要涉及 THR-88、THR-98 和 THR-101 等残基；HSP90AA1 主要涉及 GLU-47、ASN-51、GLY-132 和 GLY-137 等残基；ESR1 主要涉及 TYR-459 和 SER-518 等残基；PIK3R1 主要涉及 THR-362、HIS-365、ASP-367、LYS-382 和 ARG-386 等残基。上述残基多位于配体结合口袋或其邻近区域，可作为后续药物结构优化和实验验证的参考。上述结果从结构层面支持 EGFR、SRC、HSP90AA1、ESR1 和 PIK3R1 作为牡荆苷干预肺癌候选靶点的可能性。其中，EGFR 的对接得分最低，提示 EGFR 可能是牡荆苷潜在作用网络中较值得关注的结合节点。

Table 2. Molecular docking scores of vitexin with five candidate hub targets
表 2. 牡荆苷与五个候选核心靶点的分子对接得分

靶点	分子对接得分(kcal/mol)
EGFR	-10.10
ESR1	-8.70
PIK3R1	-7.97
SRC	-7.50
HSP90AA1	-7.32

注：分子对接得分由 AutoDock Vina 计算获得，数值越低通常提示配体 - 受体复合物构象越稳定。



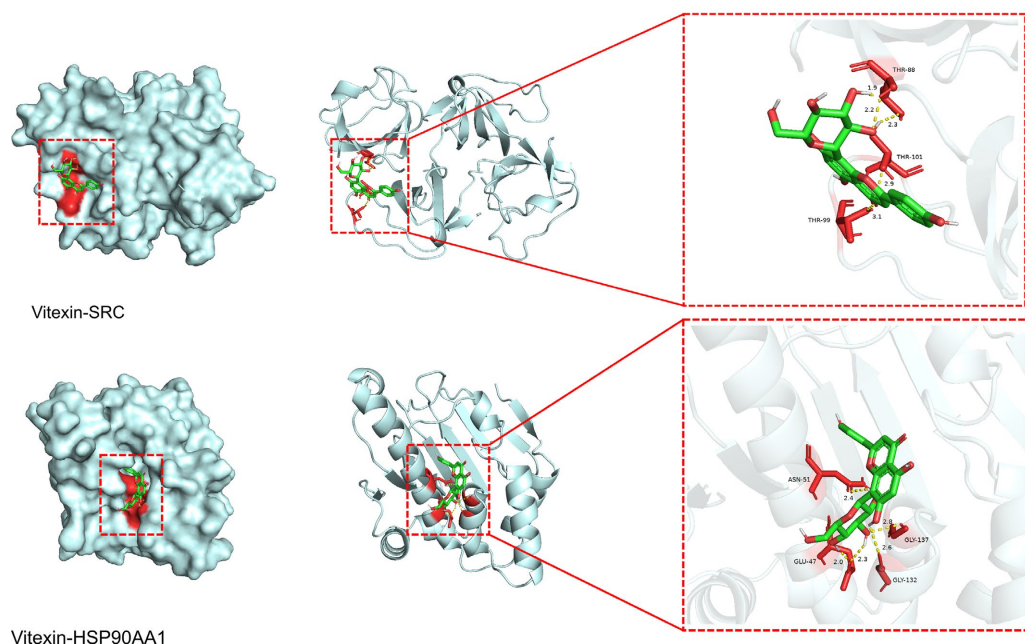


Figure 6. Molecular docking conformations of vitexin with five candidate hub targets. Green sticks represent vitexin, red residues indicate the major interacting amino acid residues around the binding pocket, and yellow dashed lines indicate major non-covalent interaction distances

图 6. 牡荆苷与五个候选核心靶点的分子对接构象图。绿色棒状结构表示牡荆苷，红色残基表示结合口袋周围的主要相互作用氨基酸残基，黄色虚线表示主要非共价相互作用距离

4. 讨论

肺癌的发生和进展通常不是单一分子异常造成的，而是多基因改变、异常信号激活和肿瘤微环境重塑相互叠加的结果。虽然靶向治疗和免疫治疗推动了肺癌精准治疗的发展，但耐药、复发转移及不良反应仍然限制临床获益[2]-[4]。天然活性成分具有结构类型丰富、作用环节较多等特点，因此在抗肿瘤药物发现及辅助治疗研究中受到关注。已有实验显示，牡荆苷可诱导 A549 细胞凋亡，并在裸鼠移植瘤模型中抑制肿瘤生长[6]。本文从网络药理学角度整合牡荆苷和肺癌相关靶点，提出了可供后续验证的候选分子和通路方向。

本研究筛选出的 SRC、HSP90AA1、EGFR、PIK3R1、MAPK1、MAPK8 和 HIF1A 等节点并非彼此孤立，而是可能共同构成一个以上游酪氨酸激酶和分子伴侣为起点、以下游 PI3K-Akt 和 MAPK 通路为枢纽的调控网络。EGFR 位于细胞膜受体酪氨酸激酶层面，其异常活化后可向下游传递增殖和存活信号，并进一步激活 PI3K-Akt 与 RAS-RAF-MEK-ERK 等通路[16][17]。SRC 作为非受体酪氨酸激酶，可与 EGFR 等受体通路形成交叉放大效应，参与肿瘤细胞迁移、侵袭和治疗抵抗[18]。HSP90AA1 则作为分子伴侣，可能参与维持 EGFR、AKT、HIF1A 等肿瘤相关蛋白的构象稳定性[19]。因此，从网络结构看，牡荆苷可能并非单纯作用于某一条通路，而是通过影响 EGFR/SRC/HSP90AA1 等上游节点，间接牵动 PI3K-Akt、MAPK 和 HIF-1 等多条肺癌相关信号轴[17][20][21]。

分子对接结果为上述网络推测提供了结构层面的初步支持。五个候选核心靶点中，牡荆苷与 EGFR 的对接得分最低(-10.10 kcal/mol)，提示其与 EGFR 可能具有相对较好的结合构象；同时，牡荆苷与 SRC 和 HSP90AA1 的对接得分分别为-7.50 kcal/mol 和-7.32 kcal/mol，也显示出一定结合趋势。结合 KEGG 富集结果，EGFR、SRC 和 PIK3R1 同时出现于 PI3K-Akt 及 EGFR 相关信号网络中，而 MAPK1/MAPK8 则与 MAPK 通路和细胞应激反应密切相关。由此可以提出一个较为连贯的机制假说：牡荆苷可能通过与

EGFR、SRC 及 HSP90AA1 等上游节点形成相互作用, 削弱上游促增殖信号或致癌蛋白稳定性, 进而影响 PI3K-Akt/mTOR 和 MAPK 级联反应, 最终参与细胞增殖抑制、凋亡增强及应激适应调节。

Liu 等观察到牡荆苷可降低 A549 细胞中 p-PI3K、p-Akt 和 p-mTOR 水平, 并诱导细胞凋亡、抑制裸鼠移植瘤生长。本文不仅从网络层面再次提示 PI3K-Akt 通路可能是牡荆苷干预肺癌的重要通路, 还进一步将其上游候选调控基础扩展至 EGFR/SRC/HSP90AA1 网络, 为解释牡荆苷为何可能影响 PI3K/Akt/mTOR 轴提供了更完整的候选机制框架。已有研究也认为 PI3K/Akt/mTOR 轴在非小细胞肺癌发生发展和治疗干预中具有重要意义[22]。此外, HIF-1 通路和细胞凋亡通路的富集提示, 牡荆苷的潜在作用可能不仅局限于增殖信号抑制, 还可能涉及低氧适应、氧化应激和细胞命运调控。HSP90AA1 与 HIF1A 之间存在功能联系, 前者可能参与后者的构象稳定和低氧反应维持; 而 PI3K-Akt 与 MAPK 通路也可通过多种下游节点影响凋亡相关蛋白表达。因此, 牡荆苷可能通过“上游受体/伴侣蛋白-PI3K-Akt/MAPK-HIF-1/凋亡调控”的多层级网络, 参与肺癌细胞增殖、存活和应激适应过程。对于 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药和内分泌抵抗相关通路, 本文仍采取谨慎解释。EGFR-TKI 耐药涉及二次突变、旁路信号激活、组织学转化、上皮间质转化和微环境变化等多种机制。本研究仅能说明候选靶点与 EGFR 相关耐药网络存在关联, 尚不能推导出牡荆苷能够逆转耐药。内分泌抵抗也并非肺癌中的典型专属性机制, 其中 ESR1、EGFR、PIK3R1、MAPK1 和 MTOR 等节点更多反映生长因子信号、激素受体信号及下游激酶网络之间的交叉。因此, 该通路更适合被理解为数据驱动的信号交叉线索, 而不是肺癌特异性治疗结论。

本研究的主要价值在于整合多来源数据库资料, 并结合分子对接从结构层面提出牡荆苷抗肺癌的候选靶点和通路网络。但需要看到, 药物靶点和疾病靶点均来自公共数据库, 结果会受到数据库更新、条目完整度和算法差异的影响。Prediction、SwissTargetPrediction 与 PharmMapper 输出的靶点属于计算预测结果, PPI 拓扑筛选也可能偏向研究较多、连接度较高的节点。分子对接虽然可以提供配体与受体结合构象的初步线索, 但不能直接证明体内真实结合或药效作用。后续研究仍需结合分子动力学模拟、细胞热转移实验、酶活性检测、Westernblot、细胞凋亡实验以及动物模型, 进一步验证 EGFR、SRC、HSP90AA1、PIK3R1 和 MAPK1 等节点在牡荆苷干预肺癌过程中的功能。

5. 结论

本研究基于网络药理学和分子对接方法, 对牡荆苷治疗肺癌的候选靶点和通路网络进行了预测和初步结构验证。结果显示, SRC、HSP90AA1、EGFR、ESR1、PIK3R1、MAPK1、STAT1、MAPK8 和 HIF1A 可能是重要的网络节点; 分子对接结果提示牡荆苷与 EGFR、ESR1、PIK3R1、SRC 和 HSP90AA1 均具有一定结合趋势, 其中 EGFR 对接得分最低。综合 GO、KEGG 和分子对接结果, 牡荆苷可能围绕 EGFR/SRC/HSP90AA1 等上游节点, 进一步影响 PI3K-Akt、MAPK、HIF-1、EGFR 相关网络和细胞凋亡等通路。总体来看, 牡荆苷与肺癌之间可能存在多靶点、多通路的关联模式。由于本研究主要基于数据库、生物信息学和分子模拟分析, 相关推论仍需通过细胞实验、动物实验及临床相关数据进一步验证。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Howlader, N., Forjaz, G., Mooradian, M.J., Meza, R., Kong, C.Y., Cronin, K.A., *et al.* (2020) The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *New England Journal of Medicine*, **383**, 640-649. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916623>
- [3] Reck, M. and Rabe, K.F. (2017) Precision Diagnosis and Treatment for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **377**, 849-861. <https://doi.org/10.1056/nejmra1703413>

-
- [4] Hirsch, F.R., Scagliotti, G.V., Mulshine, J.L., Kwon, R., Curran, W.J., Wu, Y., *et al.* (2017) Lung Cancer: Current Therapies and New Targeted Treatments. *The Lancet*, **389**, 299-311. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30958-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30958-8)
- [5] He, M., Min, J., Kong, W., He, X., Li, J. and Peng, B. (2016) A Review on the Pharmacological Effects of Vitexin and Isovitexin. *Fitoterapia*, **115**, 74-85. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011>
- [6] Liu, X., Jiang, Q., Liu, H. and Luo, S. (2019) Vitexin Induces Apoptosis through Mitochondrial Pathway and PI3K/Akt/mTOR Signaling in Human Non-Small Cell Lung Cancer A549 Cells. *Biological Research*, **52**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1186/s40659-019-0214-y>
- [7] Hopkins, A.L. (2008) Network Pharmacology: The Next Paradigm in Drug Discovery. *Nature Chemical Biology*, **4**, 682-690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- [8] 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)
- [9] Ru, J., Li, P., Wang, J., Zhou, W., Li, B., Huang, C., *et al.* (2014) TCMSP: A Database of Systems Pharmacology for Drug Discovery from Herbal Medicines. *Journal of Cheminformatics*, **6**, 13-18. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-13>
- [10] Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2019) Swisstargetprediction: Updated Data and New Features for Efficient Prediction of Protein Targets of Small Molecules. *Nucleic Acids Research*, **47**, W357-W364. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz382>
- [11] Wang, X., Shen, Y., Wang, S., Li, S., Zhang, W., Liu, X., *et al.* (2017) PharmMapper 2017 Update: A Web Server for Potential Drug Target Identification with a Comprehensive Target Pharmacophore Database. *Nucleic Acids Research*, **45**, W356-W360. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx374>
- [12] Szklarczyk, D., Kirsch, R., Koutrouli, M., Nastou, K., Mehryary, F., Hachilif, R., *et al.* (2023) The STRING Database in 2023: Protein-Protein Association Networks and Functional Enrichment Analyses for Any Sequenced Genome of Interest. *Nucleic Acids Research*, **51**, D638-D646. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1000>
- [13] Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O., Baliga, N.S., Wang, J.T., Ramage, D., *et al.* (2003) Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Research*, **13**, 2498-2504. <https://doi.org/10.1101/gr.1239303>
- [14] Chin, C.-H., Chen, S.-H., Wu, H.-H., Ho, C., Ko, M. and Lin, C. (2014) cytoHubba: Identifying Hub Objects and Sub-Networks from Complex Interactome. *BMC Systems Biology*, **8**, S11. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-8-s4-s11>
- [15] Yu, G., Wang, L., Han, Y. and He, Q. (2012) clusterProfiler: An R Package for Comparing Biological Themes among Gene Clusters. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, **16**, 284-287. <https://doi.org/10.1089/omi.2011.0118>
- [16] Sigismund, S., Avanzato, D. and Lanzetti, L. (2018) Emerging Functions of the EGFR in Cancer. *Molecular Oncology*, **12**, 3-20. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12155>
- [17] Engelman, J.A. (2009) Targeting PI3K Signalling in Cancer: Opportunities, Challenges and Limitations. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 550-562. <https://doi.org/10.1038/nrc2664>
- [18] Zhang, S. and Yu, D. (2012) Targeting Src Family Kinases in Anti-Cancer Therapies: Turning Promise into Triumph. *Trends in Pharmacological Sciences*, **33**, 122-128. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.11.002>
- [19] Neckers, L. and Workman, P. (2012) Hsp90 Molecular Chaperone Inhibitors: Are We There Yet? *Clinical Cancer Research*, **18**, 64-76. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-1000>
- [20] Kidger, A.M. and Keyse, S.M. (2016) The Regulation of Oncogenic Ras/ERK Signalling by Dual-Specificity Mitogen Activated Protein Kinase Phosphatases (MKPs). *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **50**, 125-132. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.01.009>
- [21] Semenza, G.L. (2010) HIF-1: Upstream and Downstream of Cancer Metabolism. *Current Opinion in Genetics & Development*, **20**, 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2009.10.009>
- [22] Tan, A.C. (2020) Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Thoracic Cancer*, **11**, 511-518. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13328>