

# GEO芯片分析结合网络药理学及分子对接探讨 莪术醇治疗宫颈癌的机制

郭建毅<sup>1</sup>, 黄岚珍<sup>2</sup>, 吴群英<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>桂林医科大学临桂临床医学院, 广西 桂林

<sup>2</sup>桂林医科大学科学实验中心, 广西 桂林

<sup>3</sup>桂林医科大学智能医学与生物技术学院, 广西 桂林

收稿日期: 2025年4月3日; 录用日期: 2025年5月19日; 发布日期: 2025年5月30日

## 摘要

目的: 通过整合GEO芯片数据集、运用网络药理学和分子对接技术, 探讨莪术醇治疗宫颈癌的药理机制。方法: 利用多个在线数据库检索莪术醇及宫颈癌的潜在靶点, 对交集靶点构建PPI网络和进行功能富集分析, 最后对核心基因进行分子对接验证。结果: 莪术醇和宫颈癌交集靶点总数为239个, 主要涉及脂多糖反应、羧酸结合、蛋白酪氨酸激酶活性等生物学过程, 并在PI3K-AKT、MAPK和Ras三条信号通路上有显著聚集。分子对接结果表明, 莪术醇可以稳定结合EGFR、HIF1A及TNF等核心靶点。结论: 莪术醇可能通过多个信号通路和多个靶点来发挥治疗作用。

## 关键词

莪术醇, 宫颈癌, 网络药理学, 分子对接

# GEO Microarray Analysis Combined with Network Pharmacology and Molecular Docking to Explore the Mechanism of Curcumol in the Treatment of Cervical Cancer

Jianyi Guo<sup>1</sup>, Lanzhen Huang<sup>2</sup>, Qunying Wu<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Lingui Clinical Medical College of Guilin Medical University, Guilin Guangxi

<sup>2</sup>Scientific Experiment Center of Guilin Medical University, Guilin Guangxi

\*通讯作者。

文章引用: 郭建毅, 黄岚珍, 吴群英. GEO 芯片分析结合网络药理学及分子对接探讨莪术醇治疗宫颈癌的机制[J]. 中医学, 2025, 14(5): 2332-2342. DOI: 10.12677/tcm.2025.145345

<sup>3</sup>School of Intelligent Medicine and Biotechnology, Guilin Medical University, Guilin Guangxi

Received: Apr. 3<sup>rd</sup>, 2025; accepted: May 19<sup>th</sup>, 2025; published: May 30<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

**Objective:** This study aims to integrate GEO microarray data, network pharmacology, and molecular docking to elucidate the mechanism of action of Curcumol in the treatment of cervical cancer. **Methods:** Potential targets of Curcumol and cervical cancer were identified using multiple databases. Intersection analysis was employed to determine common targets, which facilitated the construction of a protein-protein interaction (PPI) network. Subsequently, Gene Ontology (GO) and KEGG pathway analyses were conducted, followed by molecular docking to validate core genes. **Results:** A total of 239 common targets associated with Curcumol and cervical cancer were identified, primarily implicated in biological processes including lipopolysaccharide response, carboxylic acid binding, and protein tyrosine kinase activity. Notable enrichment was observed in the PI3K-AKT and MAPK signaling pathways. Molecular docking analyses indicated that Curcumol demonstrates stable binding affinity to targets such as EGFR, HIF1A, and TNF. **In conclusion,** Curcumol may exert therapeutic effects through the modulation of multiple signaling pathways.

## Keywords

Curcumol, Cervical Cancer, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2025 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

宫颈癌(cervical cancer)是女性群体中最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和致死率在女性恶性肿瘤中长期居高不下[1]。近年来,我国宫颈癌发病年龄呈现逐渐年轻化的趋势[2],大多数患者被诊断出宫颈癌时,病情已处于晚期阶段[3]。目前,治疗宫颈癌的主要方法是手术切除病灶、放疗和化疗,但部分宫颈癌患者在接受这些治疗后仍面临复发的风险,并可能经历多种不良反应,大大降低了患者生活质量[4]。因此,开发安全有效且副作用小的药物成为了亟待解决的临床问题。

莪术醇(Curcumol)是莪术中的主要活性成分,具有良好的抗癌潜力[5]。据报道,莪术醇对宫颈癌细胞增殖具有明显的抑制作用,能够诱导细胞自噬和发生凋亡,具有潜在的治疗宫颈癌的作用[6],但其药理作用的确切机制仍不清楚。本研究旨在通过 GEO 芯片分析,结合网络药理学与分子对接技术,探讨莪术醇作为宫颈癌潜在治疗药物的作用靶点和药理机制,为宫颈癌治疗提供参考。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 莪术醇作用靶点预测

利用 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取莪术醇的 2D 结构和 Canonical SMILES,将莪术醇 2D 结构上传到 PharmMapper 数据库(<https://www.lila-ecust.cn/pharmmapper/>)获取其作用靶点,再利用 Uniprot 数据库(<http://www.uniprot.org/>)对靶点进行校正;利用在线数据库 Swiss Target Predictio

(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)和 TargetNet (<http://targetnet.scbdd.com/>)对莪术醇潜在作用靶点进行预测;此外,在 CTD 数据库(<https://ctdbase.org/>)中,以“Curcumol”作为检索关键词,获取莪术醇作用靶点。以上数据库分析获得的所有靶点取并集用于后续分析。

## 2.2. GEO 芯片分析和宫颈癌靶点获取

从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载 GSE9750 和 GSE63514 表达谱芯片数据集。利用 R 语言 4.3.2 版本的“limma”包对基因表达数据进行差异分析,依据 $|\logFC| \geq 1$ 及 $P < 0.05$ 的筛选标准。筛选差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),并绘制火山图展示 DEGs 的分布。从 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)数据库中以“Cervical Cancer”为关键词,检索宫颈癌相关基因,将其与 GSE9750 和 GSE63514 两个数据集获得的 DEGs 进行合并,获得宫颈癌相关基因。

## 2.3. 莪术醇 - 宫颈癌交集靶点的获得和蛋白质互作网络构建

使用 Venny2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)在线工具,将莪术醇和宫颈癌的靶点取交集,并绘制 Venn 图。将交集靶点导入 STRING (<https://cn.string-db.org/>)数据库,构建 PPI 网络并下载 TSV 文件。使用 Cytoscape(3.9.1)软件进行可视化,利用 CytoNCA 插件计算接近中心性(closeness centralities, CC)、介数中心性(betweenness centralities, BC)、度中心性(degree centralities, DC)、特征向量中心性(eigenvector centralities, EC)、局部平均连接性(local average connectivity-based method centralities, LAC)和网络中心性(network centralities, NC)的拓扑值,以大于上述 6 项指标中位数为标准,筛选莪术醇靶向宫颈癌的候选核心靶点[7]。

## 2.4. GO 和 KEGG 富集分析

利用 R 软件的“clusterProfiler”和“org.Hs.eg.db”包进行功能注释,对细胞组分(cellular components, CC)、分子功能(molecular functions, MF)和生物过程(biological process, BP)进行 GO 富集分析。使用“enrichplot”和“ggplot2”包进行 KEGG 富集分析,选取 GO 中排名前 10 位条目和 KEGG 排名前 20 的通路绘制柱状图。根据 GeneRatio 排名确定关键的信号通路并进行可视化。

## 2.5. 莪术醇 - 宫颈癌关键靶点鉴定

利用 UALCAN (<https://ualcan.path.uab.edu/>)数据库分析候选关键基因在宫颈癌中的表达水平。通过 GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)数据库探讨其表达水平与患者总生存期(overall survival, OS)的相关性,将在宫颈癌中存在差异表达且与患者预后显著相关的基因定义为莪术醇 - 宫颈癌关键靶点,使用 Spearman 系数对关键靶点进行相关分析。

## 2.6. 莪术醇与关键靶蛋白的分子对接

通过 PubChem 数据库获取莪术醇的二维结构,采用 Chem3D (14.0.0.117)构建其三维结构并进行优化。利用 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)获得受体蛋白的晶体结构,经 Autodock Tools (1.5.7)进行结构优化,利用 AutoDock Vina 进行分子对接,并借助 PyMOL (2.5.7)实现对接构象的可视化呈现。

# 3. 结果

## 3.1. 莪术醇作用靶点的鉴定

利用 PharmMapper、CTD、SwissTargetPrediction 和 TargeNet 四个数据库,分别预测得到 213、28、100 和 67 个作用靶点,合并后获得 359 个莪术醇作用的靶点。

### 3.2. 宫颈癌相关基因预测

在 GSE9750 数据集中, 共筛选出 1570 个 DEGs, 其中 849 个基因高表达, 721 个低表达(见图 1(A))。在 GSE63514 数据集中, 检测到 791 个具有统计学意义的 DEGs, 包括 431 个表达上调的基因和 360 个表达下调的基因(见图 1(B))。Genecards 数据库分析获得 5225 个宫颈癌相关基因, 将以上结果进行合并, 最终得到 6637 个与宫颈癌相关基因。

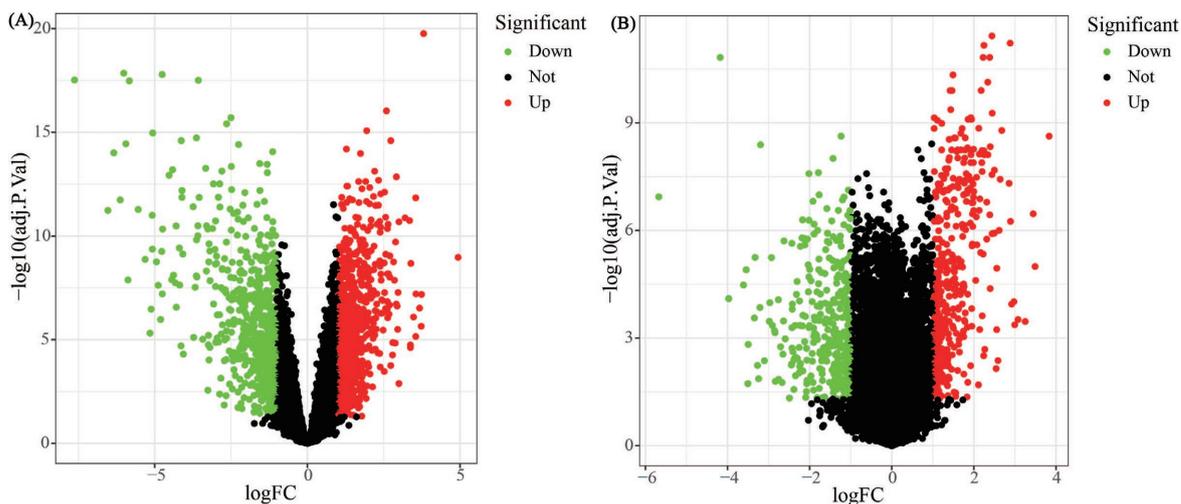


Figure 1. Differential gene volcano maps for the GSE9750 and GSE63514 datasets

图 1. GSE9750 和 GSE63514 数据集差异基因火山图

### 3.3. 莪术醇 - 宫颈癌交集靶点和蛋白质互作网络分析

将莪术醇作用靶点与宫颈癌相关基因取交集, 获得莪术醇靶向宫颈癌的作用靶点 239 个(见图 2)。PPI 分析结果显示有 234 个节点和 3830 条边(见图 3)。根据拓扑分析结果, 筛选得到 16 个候选关键靶点(见图 4)。

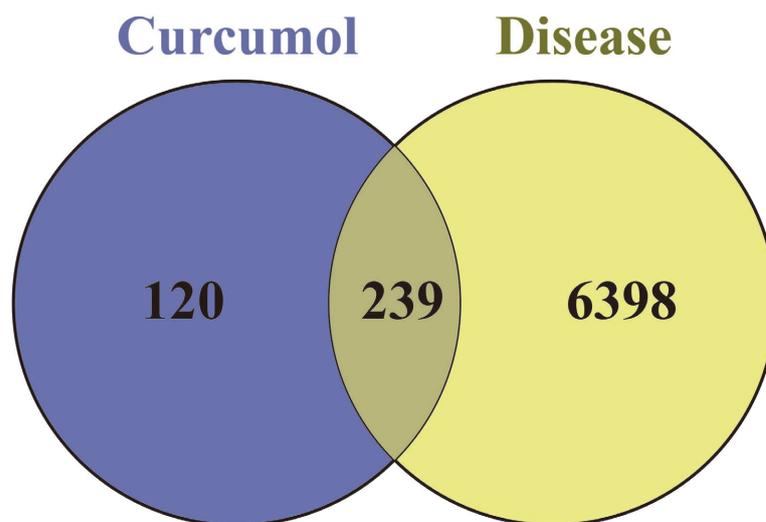


Figure 2. Venn diagram of curcumol and cervical cancer intersection genes

图 2. 莪术醇 - 宫颈癌交集基因韦恩图

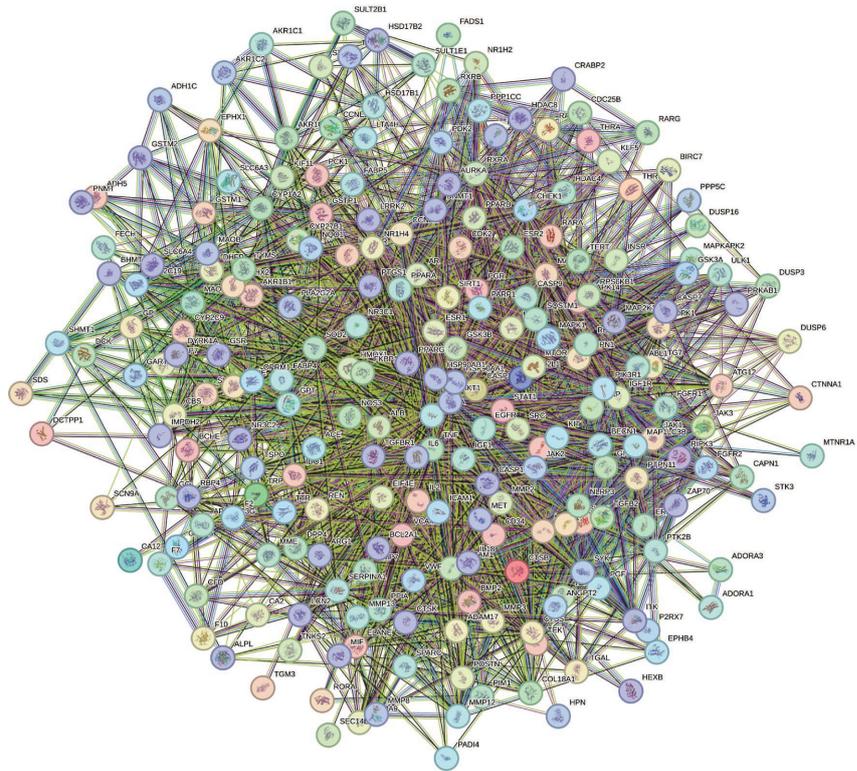


Figure 3. PPI networks for intersecting targets  
图 3. 交集靶点 PPI 网络

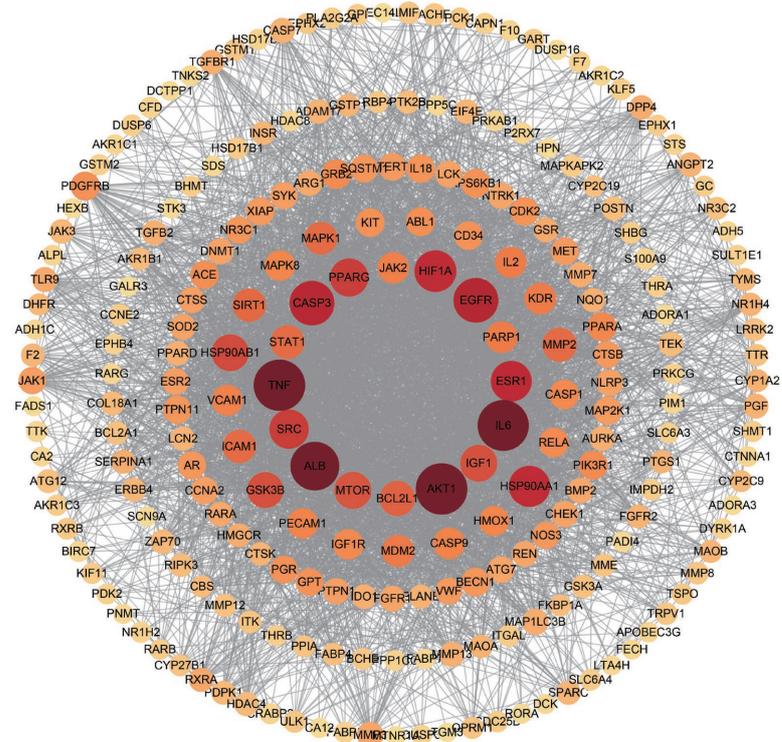


Figure 4. PPI network topology analysis  
图 4. PPI 网络拓扑分析

### 3.4. GO 富集和 KEGG 通路分析结果

GO 功能注释表明, 莪术醇作用宫颈癌的靶点显著富集在对营养水平的反应、对脂多糖的反应以及对细菌来源分子的反应等生物学进程。细胞组分分析显示这些靶点主要分布在囊泡腔、细胞质囊泡腔和分泌颗粒腔等细胞部位。分子功能主要涉及酪氨酸激酶活性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性以及羧酸结合等功能。KEGG 分析得到 165 条信号通路, 主要涉及 PI3K-AKT 信号通路、MAPK 信号通路和 Ras 信号通路等(见图 5), 其中最显著富集的通路为 PI3K-AKT 信号通路, 莪术醇的作用靶点以红色方块进行标记(见图 6)。

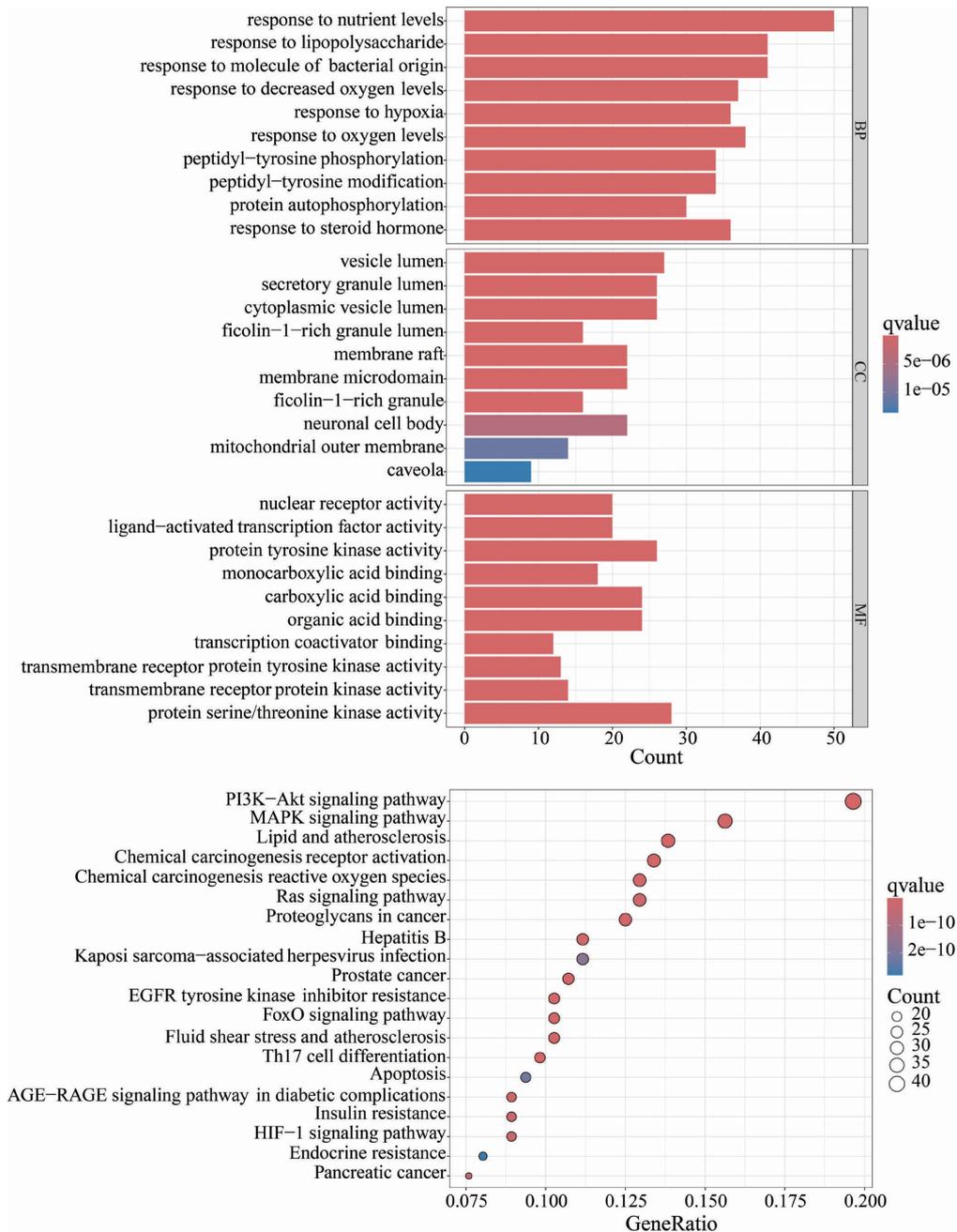


Figure 5. GO enrichment and KEGG pathway analysis results  
图 5. GO 富集和 KEGG 通路分析结果

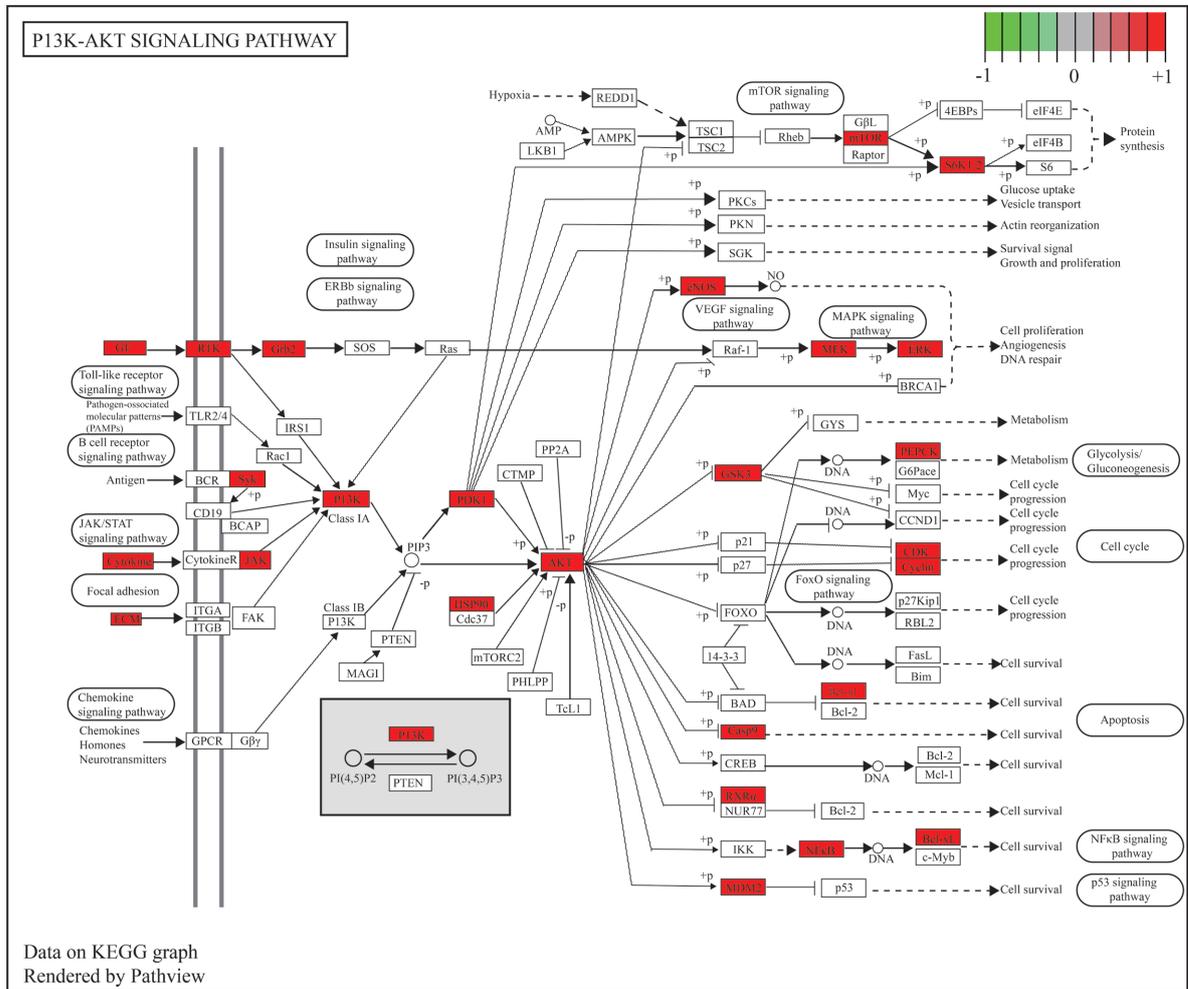
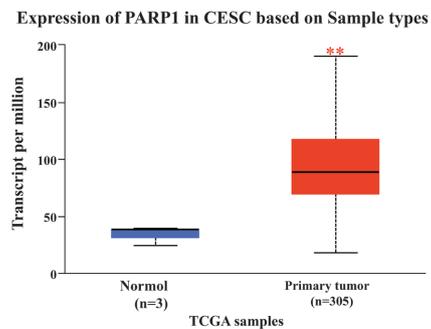
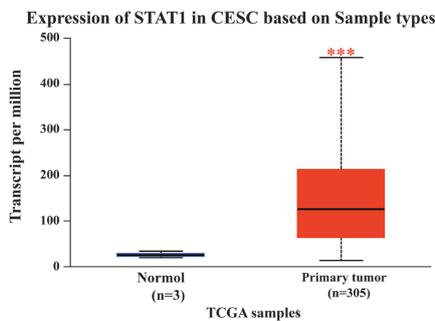


Figure 6. Curcuminol and cervical cancer targets of action in the P13K-AKT signaling pathway

图 6. 莪术醇 - 宫颈癌作用靶点在 P13K-AKT 信号通路中的分布

### 3.5. 莪术醇 - 宫颈癌关键靶点鉴定

对 16 个候选关键靶点进行分析, 结果如图 7 所示, 与癌旁组织相比, STAT1、PARP1、MTOR、HIF1A、EGFR、CASP3、TNF 和 BCL2L1 在宫颈癌组织中显著高表达( $P < 0.05$ )。进一步分析发现, EGFR、HIF1A 和 TNF 高表达患者的预后较差( $P < 0.05$ ), 并且 EGFR、HIF1A 和 TNF 在宫颈癌患者中的表达水平呈显著正相关( $P < 0.05$ , 见图 8), 提示 EGFR、HIF1A 和 TNF 可能是莪术醇治疗宫颈癌的关键靶点。



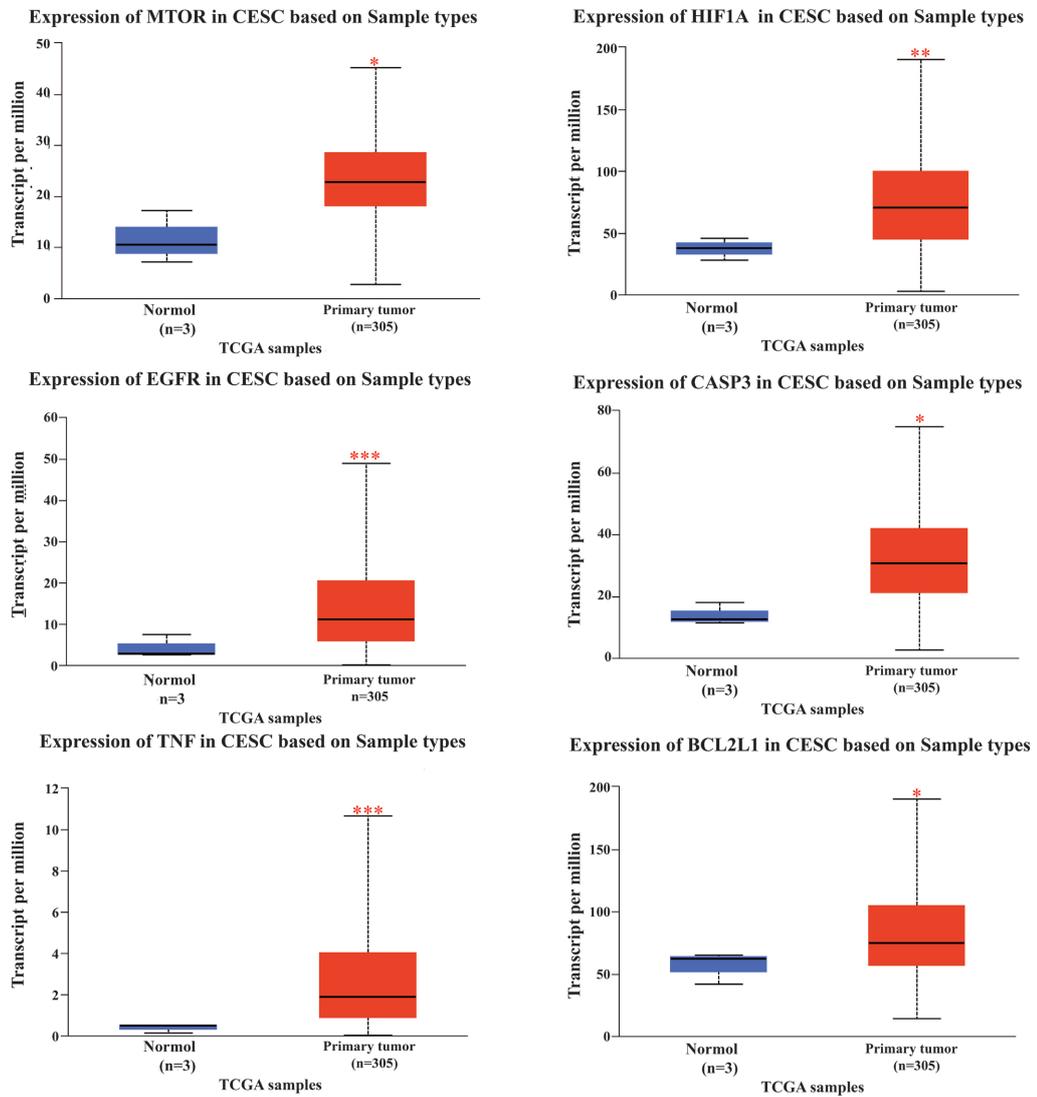
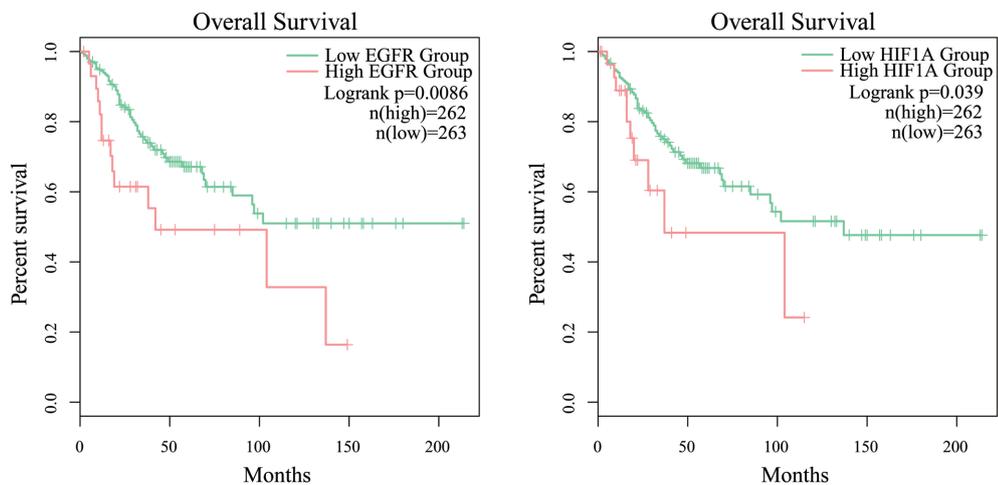
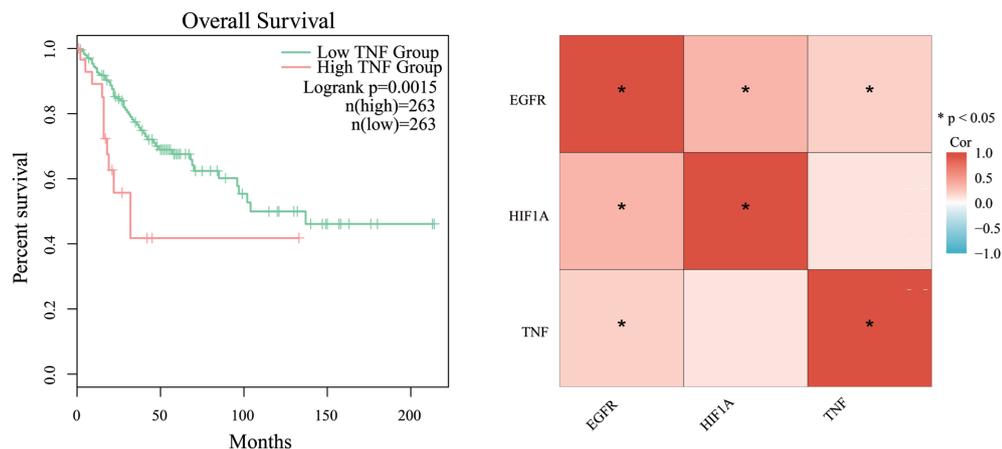


Figure 7. Differential expression analysis of core target genes in cervical cancer

图 7. 核心靶基因在宫颈癌中表达差异分析

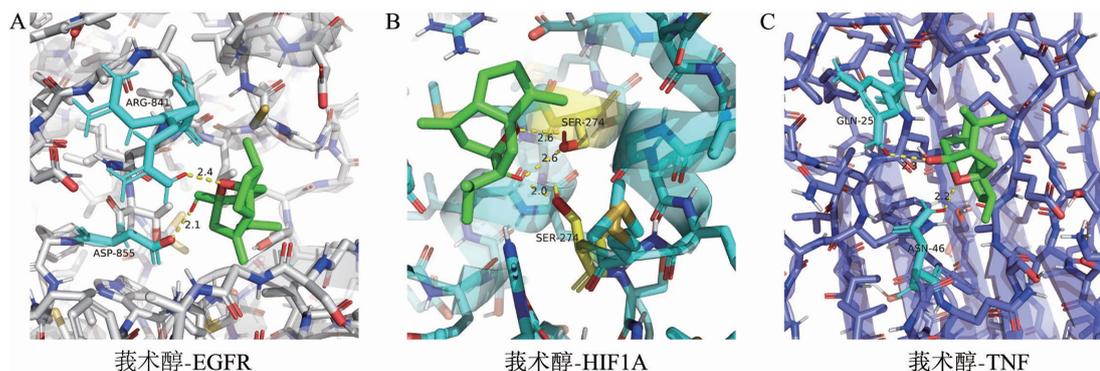




**Figure 8.** Prognostic analysis and correlation of key core genes  
**图 8.** 关键核心基因预后分析及其相关性

### 3.6. 核心靶点分子对接验证

莪术醇与 EGFR、HIF1A 和 TNF 的分子对接结果显示, 莪术醇与 EGFR 结合能为 $-7.2$  kcal/mol, 其在 ARG-841、ASP-855 处形成氢键; 与 HIF1A 的结合能为 $-6.9$  kcal/mol, 其在 SER-274 处形成氢键; 与 TNF 结合能为 $-5.8$  kcal/mol, 其在 GLN-25、ASN-46 处形成氢键, 见图 9。



**Figure 9.** Molecular docking results of curcumol and core target proteins  
**图 9.** 莪术醇和核心靶蛋白分子对接结果

## 4. 讨论

本研究基于 GEO 芯片分析和数据库靶点预测, 一共获得 239 个莪术醇治疗宫颈癌潜在的作用靶点, 主要参与了 PI3K-AKT 信号通路、MAPK 信号通路及 Ras 信号通路的调控。有研究报道, PI3K-AKT 信号通路通过调节细胞存活、凋亡和细胞周期进展等细胞功能, 在肿瘤的进展中发挥重要作用[8]。黄作香[9]研究发现, PI3K-Akt 信号通路过度激活促进宫颈癌细胞的增殖和侵袭。张慧等人[10]研究发现, 通过调节 PI3K-Akt 信号通路抑制胶质瘤细胞增殖并促进其凋亡, 从而发挥抗癌作用。据报道, MAPK 信号通路在宫颈癌恶性转化过程中被激活[11], MAPK 通路已成为治疗宫颈癌的重要靶点[12]。因此, 我们推测莪术醇可能通过调控多个信号通路发挥治疗宫颈癌的作用。

利用 UALCAN 数据库和 GEPIA2 数据库进行分析发现, EGFR、HIF1A 和 TNF 在宫颈癌组织中显著高表达, 并与患者预后不良密切相关。EGFR 是一种多功能糖蛋白, 广泛分布于细胞膜上, 与细胞信号传

导密切相关[13],有研究报道,体外过表达 EGFR 显著促进宫颈癌细胞的增殖、侵袭以及淋巴结转移[14]。EGFR 通过促进其下游炎症因子活化,激活 PI3K-Akt 信号通路[15]。利用靶向 EGFR 的药物治疗宫颈癌,在临床研究中具有良好疗效,阻断 EGFR 磷酸化能够显著提升放疗化疗效果[16]。已有研究证实,莪术醇能够下调 EGFR 的表达,抑制血管内皮细胞的增殖及毛细血管样结构的生成[17]。HIF1A 是一种在低氧条件下响应的转录因子[18],研究发现 HIF1A 高表达在宫颈癌发展中发挥关键作用[19],其高表达与宫颈癌患者较差的 5 年总体生存率相关[20]。HIF1A 通过调控血管内皮生长因子(VEGF)促进宫颈肿瘤的血管生成[21]。也有研究证实,莪术醇通过下调 HIF1A 的表达,影响宫颈癌的生长和转移[22];TNF 是一种具有多效性生物学效应的细胞因子[23],通过激活 MAPK 信号通路,促进宫颈癌细胞的迁移、侵袭及淋巴管生成[24]。李宁[25]研究发现,莪术醇可以减少 TNF 的表达,发挥治疗宫颈癌的作用。分子对接结合能越低,药物和靶蛋白两者结合越稳定[26]。本研究的分子对接结果表明,莪术醇与 EGFR、HIF1A 及 TNF 的结合能均  $< -5.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,表明莪术醇与关键受体蛋白可形成稳定的配体-受体复合物,莪术醇可能通过调控这三个关键靶点发挥治疗宫颈癌的作用。

本研究将 GEO 芯片与网络药理学分析和分子对接技术相结合,发现莪术醇对主要通过调控 PI3K-AKT 信号通路和 MAPK 信号通路发挥治疗作用,EGFR、HIF1A 和 TNF 可能是莪术醇作用的关键靶点。

## 基金项目

桂林医学院博士科研启动基金项目(2021 年);桂林医学院大学生创新创业项目(项目编号: X202310601231)。

## 参考文献

- [1] 刘念. 某三甲医院 678 例宫颈癌患者流行病学分析[J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(3): 339-341.
- [2] 曹欢, 刘冰, 王晓丹. 宫颈病变流行病学分析及宫颈冷冻治疗新进展[J]. 分子诊断与治疗志, 2020, 12(8): 1129-1132.
- [3] 曾攀科, 武欣郁, 王湘, 等. 基于网络药理学探究苦参防治宫颈癌的分子机制[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(8): 502-509.
- [4] 邵骏菁, 杨颖, 王传功, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨桦褐孔菌三萜抗宫颈癌 HeLa 细胞的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(3): 313-323.
- [5] 王中会, 闫平慧, 晁旭. 莪术醇抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(6): 703-708.
- [6] 刘发英, 邹阳, 杨必成, 等. 莪术醇对人宫颈癌 SiHa 和 HCC94 细胞增殖、自噬及凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 62-66.
- [7] 白银亮, 邓弘扬, 李腾飞, 等. 结合 GEO 测序数据的网络药理学与分子对接探索大黄缓解神经炎症的作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(6): 617-625.
- [8] 刘琴, 吴丹, 胡华, 等. PI3K/Akt 信号通路及与女性相关恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2021, 49(6): 738-740.
- [9] 黄作香. Cripto-1、PI3K、AKT 及 mTOR 在宫颈癌组织中的表达及其意义[J]. 医学临床研究, 2020, 37(4): 598-600.
- [10] 张慧, 郑慧军, 杜康, 等. 莪术醇通过调控磷酸酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路对胶质瘤增殖与凋亡的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2024, 41(4): 732-737.
- [11] 杜莹. KLF14 在宫颈癌患者预后评估和细胞周期调控中的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023.
- [12] 郑懿, 李希聪, 赵太坤, 等. 沉默 CCND1 基因表达抑制 ERK/MAPK 信号通路激活提升宫颈癌化疗敏感性[J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(3): 354-359.
- [13] 谭张雪, 安家兴, 王倩. 靶向 EGFR 治疗头颈部鳞状细胞癌及其耐药机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2021, 28(6): 636-642.
- [14] 热依兰木. 买赛地, 韩莉莉. EGFR 对宫颈癌 SiHa 细胞调控作用机制的体外研究[J]. 现代妇产科进展, 2022,

31(12): 911-914.

- [15] 杨亚玲, 王婉润, 张作良, 等. 加味少腹逐瘀汤调控 EGFR/PI3K/AKT 信号通路诱导子宫内膜细胞自噬的作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(9): 1191-1202.
- [16] 韩布威, 刘洋, 刘宁, 等. 表皮生长因子受体靶向治疗宫颈癌的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(7): 50-53.
- [17] 杨倩宇, 闫梓乔, 李潇, 等. 黄芪总皂苷与莪术醇抑制肿瘤血管生成及其对 EGFR/PI3K/AKT 和 HIF-1 $\alpha$ /VEGF 信号通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(6): 1115-1120, 1125.
- [18] 刘艳梅, 杨琪, 王赛赛, 等. HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\alpha$  蛋白在宫颈癌中的表达及与预后的关系[J]. 浙江医学, 2020, 42(2): 105-108+113.
- [19] Priego-Hernández, V.D., Arizmendi-Izazaga, A., Soto-Flores, D.G., Santiago-Ramón, N., Feria-Valadez, M.D., Navarro-Tito, N., et al. (2022) Expression of HIF-1 $\alpha$  and Genes Involved in Glucose Metabolism Is Increased in Cervical Cancer and HPV-16-Positive Cell Lines. *Pathogens*, **12**, Article No. 33. <https://doi.org/10.3390/pathogens12010033>
- [20] Liang, L., Zhu, Y., Li, J., Zeng, J. and Wu, L. (2022) ALKBH5-Mediated m6A Modification of circCCDC134 Facilitates Cervical Cancer Metastasis by Enhancing HIF1A Transcription. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, 261. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02462-7>
- [21] Zhao, K., Hu, M., Yang, R., Liu, J., Zeng, P. and Zhao, T. (2023) Decreasing Expression of HIF-1 $\alpha$ , VEGF-A, and Ki67 with Efficacy of Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Cervical Cancer. *Medicine*, **102**, e33820. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000033820>
- [22] 许成勇, 徐冉, 王毓国, 等. 不同剂量配比黄芪-莪术抑制 Lewis 肺癌生长转移及其对 TGF- $\beta$ 1、HIF-1 $\alpha$  表达的影响[J]. 北京中医药, 2018, 37(11): 1069-1072, 1101.
- [23] 任雪慧, 钱延玲, 赵靖, 等. 宫颈病变患者宫颈局部微环境中 IL-4、IL-17、TNF- $\alpha$  水平的研究[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(32): 85-86.
- [24] 曹婷, 张朝, 胡玲, 等. TNF $\alpha$  诱导 STAT3 信号转导的分子机制研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(2): 239-247.
- [25] 李宁. 三七莪术主成分调控巨噬细胞 NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$  信号通路的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 云南中医学院, 2018.
- [26] 凌晓颖, 陶嘉磊, 孙逊, 等. 基于网络药理学的连花清瘟方抗冠状病毒的物质基础及机制探讨[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1723-1730.