

网络药理学与实验验证结合探究芦荟素抗胃癌的药理机制

陆远贵^{1*}, 王海²

¹镇宁自治县中医院急诊科, 贵州 镇宁

²镇宁自治县中医院内科, 贵州 镇宁

收稿日期: 2025年6月29日; 录用日期: 2025年7月19日; 发布日期: 2025年7月30日

摘要

目的: 本研究旨在通过网络药理学分析结合实验验证来评价芦荟素对胃癌(GC)的药理作用。方法: 采用网络药理学方法, 从公共数据库中筛选出芦荟素的潜在靶点和GC相关靶点。采用蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络、基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 预测芦荟素针对GC的核心靶点和通路。在GEPIA、HPA和DriverDBv3数据库中检索网络药理学预测的主要靶点在正常胃组织和GC组织中的表达及其与GC总生存期的关系。通过体外实验验证了网络药理学分析结果。结果: 通过搜索Aloin和GC目标的交叉点, 共检索到129个潜在目标。PPI网络分析表明, AKT1和CASP3等10个靶点为枢纽基因。GO富集分析涉及93个生物过程、19个细胞成分和37个分子功能。KEGG富集分析表明, 芦荟素的抗癌作用是通过PI3K-AKT、FoxO和Ras信号通路等多种途径介导的。其中, 含有最多富集基因的PI3K-AKT信号通路可能在GC的治疗中发挥更大的作用。GEPIA、HPA和DriverDBv3数据库中关键靶点的验证表明, 大多数核心基因的验证结果与本研究一致。体外实验结果表明, 芦荟素可抑制NCI-N87细胞增殖, 诱导细胞凋亡。结果: 芦荟素可降低PI3K和AKT的mRNA和蛋白表达, 表明芦荟素可以通过诱导细胞凋亡和调节PI3K-AKT信号通路来治疗GC。

关键词

胃癌, 芦荟素, 药理机制, 网络药理学, 实验验证

Network Pharmacology and Experimental Validation Were Combined to Explore the Pharmacological Mechanism of Aloe against Gastric Cancer

Yuanguai Lu^{1*}, Hai Wang²

*第一作者。

文章引用: 陆远贵, 王海. 网络药理学与实验验证结合探究芦荟素抗胃癌的药理机制[J]. 世界肿瘤研究, 2025, 15(3): 162-169. DOI: 10.12677/wjcr.2025.153020

¹Emergency Department of Zhenning Autonomous County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhenning Guizhou

²Internal Medicine of Zhenning Autonomous County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhenning Guizhou

Received: Jun. 29th, 2025; accepted: Jul. 19th, 2025; published: Jul. 30th, 2025

Abstract

This study aims to evaluate the pharmacological effect of aloe on gastric cancer (GC) through network pharmacological analysis combined with experimental verification. **Methods:** The potential targets of aloe cause and GC related targets were selected from public databases. Protein-protein interaction (PPI) network, Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Gene and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were used to predict the core targets and pathways of GC. The expression of the main targets of the network pharmacology in normal gastric and GC tissues and their relationship with GC overall survival. The results of the network pharmacology analysis were verified by in vitro experiments. **Results:** A total of 129 potential targets were retrieved by searching the intersection of Aloin and GC targets. PPI network analysis indicated that 10 targets including AKT 1 and CASP 3 are hub genes. The GO enrichment analysis involved 93 biological processes, 19 cellular components, and 37 molecular functions. KEGG enrichment analysis indicated that the anticancer effects of aloe cause are mediated through several pathways including PI3K-AKT, FoxO and Ras signaling pathways. Among these, the PI3K-AKT signaling pathway, which contains the most enriched genes, may play a greater role in the treatment of GC. The validation of key targets in the GEPIA, HPA and DriverDBv3 databases showed that the validation of most core genes is consistent with this study. In vitro results showed that Averin inhibited cell proliferation and induced apoptosis in NCI-N87 cells. **Conclusion:** Aloe reduced the mRNA and protein expression of PI3K and AKT, indicating GC by inducing apoptosis and regulating PI3K-AKT signaling.

Keywords

Gastric Cancer, Aloe Verin, Pharmacological Mechanism, Network Pharmacology, Experimental Verification

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

胃癌(GC)是起源于胃黏膜上皮细胞的最普遍的消化道恶性肿瘤。与 GC 相关的死亡约占所有癌症死亡人数的 23%。此外,晚期 GC 的预后较差,残酷的 5 年生存率仍低于 20% [1]。化疗是 GC 的治疗方法之一,副作用严重,可导致耐药性。天然抗癌化合物因其疗效更好、副作用少、毒性更低而是一种很有前途的肿瘤治疗药物。因此,天然抗癌药物的研究对肿瘤的治疗和预后具有重要意义。

2. 介绍

芦荟素是一种从芦荟中提取的蒽醌化合物,用作各种食物的膳食补充剂,具有抗氧化和抗炎的作用。近年来,越来越多的研究将芦荟因的药理活性扩展到肿瘤治疗。研究显示[2]-[4]芦荟素通过下调 HMGB1 和 RAGE 的表达,抑制 HMGB1 的释放,抑制 rhHMGB1 诱导的 Akt-mTOR-P70S6K 和 ERK-P90RSK-

CREB 信号通路的激活, 诱导胃癌细胞凋亡。沙仁高娃[5]等人发现芦荟苷通过调节 NOX 抑制 GC 细胞的增殖和迁移 2-ROS 介导的促生存信号通路。然而, 芦荟素治疗 GC 的机制是多靶点的, 单边因素和单靶点无法揭示芦荟素的复杂机制[6]。网络药理学是一种新的有价值的方法, 它整合了系统生物学和生物信息学, 以阐述药物的复杂机制[7]。为进一步研究天然药物提供了理论依据。因此, 我们应用网络药理学确定了芦荟素的潜在靶点, 并揭示了其治疗 GC 的复杂机制[8]。

3. 材料与方法

3.1. 网络药理学分析

芦荟素的潜在靶点芦荟素的分子结构(sdf 格式)来自 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)。芦荟素的潜在靶点从以下数据库中筛选: PharmMapper (<http://lilab.ecust.edu.cn/pharmmapper/>)、瑞士靶点预测(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)和中医药系统药理学(TCMSP)数据库(<https://www.tcmsp-e.com/>)。然后, 我们将收集到的目标提交到 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>), 并将该物种限制为“智人”。获得了所有基因靶标的官方符号。GC 相关基因靶标的鉴定 GC 相关靶标是从人类在线孟德尔遗传 GeneCards (<https://www.genecards.org/>), OMIM (<https://omim.org/>)、和 DisGeNET (<https://disgenet.org/>)中检索到的。使用关键词“胃癌”作为检索词, 并去除重复的靶基因。绘制维恩图, 用于分析重叠基因, 以获得芦荟因针对 GC 的潜在靶点。蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建将重叠基因导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)以构建 PPI 网络。Cytoscape (版本 3.8.2)用于直观地分析基因之间的复杂关系。利用 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行富集分析和“疾病靶点-通路”网络构建基因本体(GO)富集和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集。GO 富集包括生物过程(BP)、细胞成分(CC)和分子功能(MF)。P < 0.05 和 FDR < 0.05 被认为是 GO 富集的重要指标。P < 0.01 和 FDR < 0.01 被认为是 KEGG 富集的重要指标。使用 Cytoscape (版本 3.8.2)执行“疾病靶点-通路”网络。GEPIA、HPA 和 DriverDBv3 数据库中关键靶点的验证利用 GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>)在线工具验证了 TCGA-STAD 中 10 个关键靶点的表达式。在 HPA 数据库中检索了 10 个关键靶点在正常胃和 GC 组织中的蛋白表达和分布(<https://www.proteinatlas.org/>), DriverDBv3 数据库(<http://driverdb.tms.cmu.edu.tw/>)中检索了 10 个核心基因的总生存期。

3.2. 体外实验验证

(1) 细胞和试剂人 GC 细胞系 NCI-N87 购自中国科学院上海细胞生物学研究所(中国上海)。芦荟苷(纯度 ≥ 95%, CID 12305761)购自上海源叶生物科技有限公司(中国上海)。胎牛血清(FBS)和罗斯威尔公园纪念研究所 1640 (RPMI-1640)培养基购自 Gibco (美国加利福尼亚州卡尔斯巴德)。二辛可宁酸(BCA)蛋白检测试剂盒和 RIPA 裂解缓冲液购自百泰生物技术研究(中国上海)。通过细胞信号转导技术(美国马萨诸塞州丹佛斯)获得针对裂解的 Caspase-3、AKT、p-AKT (Ser473)和 GAPDH 的抗体。针对 PI3K 和 p-PI3K 的抗体由 Abcam (英国剑桥)提供。Wes 分离试剂盒购自 ProteinSimple (美国加利福尼亚州)。细胞计数试剂盒-8 (CCK8)购自 Dojindo Laboratories (日本东京)。总 RNA 快速提取试剂盒、HiFiScript 快速 gDNA 去除 cDNA 合成试剂盒和 SYBR green PCR 预混液购自北京百泰生物科技有限公司(中国北京)。PCR 引物由三光生物科技(上海)有限公司(中国上海)合成。

(2) 细胞培养和活力分析将 NCI-N87 细胞培养在含有 10%FBS 和 1%青霉素-链霉素的 RPMI-1640 培养基的 5% CO₂ 中 237℃加湿培养箱。将芦荟苷溶于二甲亚砜(DMSO)中, 并用培养基稀释成系列浓度(DMSO 终浓度为 0.1%)。为了检测芦荟素对细胞增殖的抑制作用, 将处于对数生长期的 NCI-N87 细胞接种在 96 孔板中, 密度为 5 × 10³ 每孔细胞并用多种浓度(100, 200, 300, 400, 500 μg/mL)或载体(含有 0.1% DMSO 的培养基)处理 24 小时。处理后, 向每个孔中加入 10 μCCK8 溶液, 并在 37℃下再孵育 2 小时。

450 nm 处的吸光度由酶标仪(Bio-Tek, Winooski, VT, USA)检测。RT-qPCR 分析使用总 RNA 快速提取试剂盒, 从用不同浓度的芦荟因处理 24 h 的细胞中提取总 RNA。总 RNA 的浓度由 NanoDrop One 分光光度计(Thermo Scientific, USA)测定。使用 HiFiScript gDNA Removal cDNA 合成试剂盒将总 RNA 逆转录为 cDNA。使用 SYBR green PCR 预混液(Low ROX)试剂盒制备 PCR 反应系统, 扩增 cDNA, 并通过(Roche LightCycler 480 (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland)检测表达水平。

(3) 透射电子显微镜(TEM) NCI-N87 细胞(5×10^6 收集细胞, 用不同浓度的芦荟处理 24 h 后, 用 2.5% 戊二醛在 4℃ 下固定过夜, 然后用 1% (w/v) 锇酸固 1 h, 通过梯度乙醇 - 丙酮脱水。用不同比例的包埋脱水剂填充样品, 然后浸泡在纯包埋剂中过夜。翌日 70℃ 聚合 24 h 后, 用超薄切片机(德国徕卡)将样品切成 70 nm 的超薄切片, 并用醋酸铀酰和柠檬酸铅双重染色。然后, 在 TEM(日立, 东京, 日本)下观察细胞的超微结构。

(4) 自动蛋白质免疫印迹分析收集 NCI-N87 细胞, 用不同浓度的芦荟素处理 24 小时后, 在含有蛋白酶抑制剂和 PMSF 的提取缓冲液中在冰上裂解 2 小时。以 12,000 rpm 对裂解物进行离心 15 分钟。BCA 蛋白测定试剂盒用于测定蛋白质的浓度。Wes 分离试剂盒用于在 Peggy Sue 统(ProteinSimple, California, USA)上进行简单的蛋白质免疫印迹, 并根据制造商的说明检测蛋白质的表达。添加 GAPDH 作为内部扩增对照。统计分析实验数据以平均 $\pm$ 标准差表示。采用 SPSS26.0 软件和 GraphPad Prism8 方法, 采用单因素方差分析方法对数据结果进行分析。 $P < 0.05$ 的水平被认为是显著的。

4. 结果

4.1. 收购针对 GC 的芦荟素的潜在靶点

基于 PharmMapper 数据库、Swiss Target Prediction 和 TCMSP 数据库, 共确定了 213 个 Aloin 潜在靶点。GC 相关基因靶点来自 OMIM、GeneCards 和 DisGeNET。共选择了 4034 个目标。我们将芦荟的 213 个靶基因与 4034 个潜在的 GC 相关靶基因相交。有 129 个交叉点被认为是 Aloin 对抗 GC 的潜在候选靶点。

4.2. PPI 网络建设及关键目标筛选

将所有预测的靶基因提交到 STRING 数据库后, 设置中等置信度(0.4)进行分析。PPI 网络包含 126 个节点和 1078 条边, 由 Cytoscape(版本 3.8.2)构建。在 PPI 网络中, 采用度法筛选 Cytohubba 的前 10 个枢纽基因: ALB(度 = 79)、AKT1(度 = 75)、EGFR(度 = 64)、MAPK1(度 = 59)、CASP3(度 = 57)、HSP90AA1(度 = 56)、MAPK8(度 = 54)、SRC(度 = 54)、HRAS(度 = 53)和 ESR1(度 = 53)。

4.3. GO Enrichment 和 KEGG Enrichment

通过 GO 和 KEGG 通路富集分析, 探究 DAVID 数据库中 129 个预测基因的生物学功能。结果表明, 芦荟素抗 GC 的 129 个潜在靶基因在 93 个生物过程、19 个细胞成分和 37 个分子功能中显著富集($P < 0.05$ 和 $FDR < 0.05$)。生物过程的前 5 项主要富集肽基丝氨酸磷酸化(GO: 0018105)、蛋白质自磷酸化(GO: 0046777)、肽基 - 苏氨酸磷酸化(GO: 0018107)、凋亡过程负调控(GO: 0043066)和蛋白质磷酸化(GO: 0006468)。细胞成分的前 5 项分别是胞质溶胶(GO: 0005829)、细胞外泌体(GO: 0070062)、细胞外空间(GO: 0005615)、细胞外区(GO: 0005576)和质膜细胞质侧的外在成分(GO: 0031234)。分子功能排名前 5 位的指标包括丝氨酸型内肽酶活性(GO: 0004252)、类固醇激素受体活性(GO: 0003707)、蛋白酪氨酸激酶活性(GO: 0004713)、激酶活性(GO: 0016301)和 ATP 结合(GO: 0005524)。

4.4. 验证 GEPIA、HPA 和 DriverDBv3 数据库中的关键目标

在 GEPIA 和 HPA 数据库中研究了 STAD 样品中枢纽基因的表达。结果表明, GC 组织中 HSP90AA1

和 SRC 和 mRNA 表达高于正常胃组织($P < 0.05$)。GC 组织中 SRC、MAPK8 和 EGFR 的蛋白表达高于正常胃组织。CASP3 的蛋白表达在正常胃组织中为中等,但在 GC 组织中未检测到。GC 组织与正常组织之间其他基因的表达无显著差异。在 DriverDBv3 数据库中检索总生存期。结果表明,EGFR 和 ESR1 的高表达与生存率显著降低相关($P < 0.05$)。

4.5. 芦荟素抑制 NCI-N87 细胞的增殖

为验证芦荟因对 GC 的抗增殖作用,采用 CCK8 测定芦荟因处理 24 h 后的细胞活力。随着芦荟素浓度从 100 $\mu\text{g/mL}$ 逐渐增加到 500 $\mu\text{g/mL}$,GC 细胞的存活率随着剂量,表明芦荟素对 GC 细胞的增殖有显著的抑制作用。芦荟因通过 IC 抑制 NCI-N87 细胞的生长 50327.1 $\mu\text{g/mL}$ 。根据 CCK8 测定的实验结果,选择 100 $\mu\text{g/mL}$ 、200 $\mu\text{g/mL}$ 和 400 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度进行后续实验方案。

4.6. 芦荟苷诱导 NCI-N87 细胞凋亡

Caspase-3 可以被激活成裂解的 Caspase-3,在细胞凋亡中起着至关重要的作用。为了检测芦荟苷对 NCI-N87 细胞凋亡的影响,分析了 Caspase-3 的 mRNA 和蛋白表达。与未处理组相比,芦荟冬酶-3 的 mRNA 表达在芦荟冬处理组中显著增加,浓度分别为 200 $\mu\text{g/mL}$ 和 400 $\mu\text{g/mL}$ ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。然而,100 $\mu\text{g/mL}$ 芦荟治疗组与未处理组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。裂解 Caspase-3 的蛋白表达与 Caspase-3 的 mRNA 表达趋势相似。NCI-N87 细胞的超微结构通过透射电镜进行。在未处理的组中,细胞的膜表面充满微绒毛。细胞结构完整,有丰富的正常细胞器。在许多细胞中都可以看到核分裂。用 100 $\mu\text{g/mL}$ 芦荟因组处理的细胞与未处理组相似。大多数细胞处于良好状态。与未处理的细胞相比,用 200 $\mu\text{g/mL}$ 芦荟素组处理的细胞微绒毛减少,并且细胞中有一些液泡。用 400 $\mu\text{g/mL}$ 芦荟组处理细胞核/细胞质比显著降低,细胞核染色质出现缩合和边缘凝固现象。线粒体肿胀,甚至出现空泡化,嵴破裂或消失。细胞中有一些自噬液泡,膜表面的微绒毛消失。少数细胞处于细胞凋亡晚期,表现为继发性坏死、细胞膜不连续、细胞核裂解和细胞器消失。

4.7. 芦荟素对 PI3K-AKT 信号通路中相关基因 mRNA 和蛋白表达的影响

根据网络药理学分析结果,PI3K-AKT 信号通路参与了芦荟因对 GC 的机制,检测信号通路上下游关键分子的表达和磷酸化水平。因此,我们评估了芦荟因对调节 PI3K-AKT 信号通路的作用。结果表明,不同浓度的芦荟素干预后,PI3K 的 mRNA 表达量较未处理组显著降低($P < 0.01$)。

在 200 $\mu\text{g/mL}$ 和 400 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,AKT 的 mRNA 表达在芦荟因处理中也显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。虽然 100 $\mu\text{g/mL}$ 芦荟因的干预降低了 AKT 的 mRNA 表达,但与未处理组相比没有显著差异($P > 0.05$),p-PI3K 和 p-AKT 的蛋白表达表现出与 mRNA 水平相似的趋势。

5. 讨论

近年来,用于癌症治疗的天然产物的研究越来越受到关注。多项研究表明[9],芦荟素可抑制结直肠癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤等多种肿瘤细胞的增殖并诱导细胞凋亡。芦荟素治疗 GC 的机制多种多样[9]。一个或两个特定的信号通路不能揭示芦荟因针对 GC 的多个靶点。基于网络药理学分析,可以在系统水平上有效揭示药物与其靶点之间的复杂相互作用和潜在机制。本研究旨在阐明芦荟因对 GC 的影响,并利用体外实验验证网络药理学预测的机制[10]。首先,我们确定了 129 个针对 GC 的芦荟因的潜在靶点。然后,构建 PPI 网络,发现 10 个枢纽基因。核心基因与 GC 的发病机制有关。ALB 是一种编码人体血液中最丰富的蛋白质的基因。这种蛋白质在调节血浆胶体渗透压方面发挥作用,并作为多种内源性分子(包括激素、脂肪酸和代谢物)以及外源性药物的载体蛋白[11]-[14]。据报道,血清

ALB 升高与 GC 的良好预后相关。在这项研究中, 我们发现 EGFR 的高表达与 DriverDBv3 数据库中显着低的生存率有关。干扰 EGFR 的表达可以抑制胃癌细胞的生长, 增加化疗的敏感性。MAPKs 参与生理和病理过程中细胞生长和存活的调节。异常的 MAPK 信号转导, 如 MAPK/ERK 通路, 与癌细胞的产生和转移有关。我们发现 MAPK8 在 GC 患者中高表达, 表明它对 GC 进展至关重要。CASP3 是细胞凋亡的主要执行者, 必须最终转化为活化的 Caspase-3 (裂解的 Caspase-3) 才能执行细胞凋亡程序[15][16], 这也在我们的研究中得到证实[17][18]。HSP90AA1 是分子伴侣 HSP90 的亚型。GC 患者 HSP90AA1 的高表达与疾病进展和生存率低有关。数据库验证表明, GC 组织中 HSP90AA1 的表达高于正常组织[19]。SRC 于 1976 年被确定为第一个致癌基因, 在肿瘤生长和进展中起着重要作用, 其活性与患者生存率低有关。在这项研究中, 我们发现它在 GC 组织中高表达, 表明它可能是 GC 诊断和治疗中的重要生物标志物[20]。HRAS 是 RAS 家族的致癌基因, 与胃癌细胞的增殖、迁移、侵袭和促血管生成活性密切相关。ESR1 编码雌激素受体 α (ER α), 它可以通过多种途径与其他信号分子相互作用[21], 例如 PI3K/AKT 或 MAPK 信号通路。ESR 突变最早在乳腺癌中被报道, 它与胃癌的细胞增殖、转移和侵袭有关。在这项研究中[22], ESR1 被发现是 GC 患者生存率低的生物标志物。简而言之, 这些核心基因在 GC 的发生、发展和预后中发挥着重要作用, GC 可以成为 Aloiin 治疗的潜在靶点。我们通过公共数据库验证了一些核心基因在 GC 中的作用; 然而, 由于数据库样本有限等多种原因, 其他一些基因仍未得到验证。我们将做一些研究, 以进一步阐明这些基因在 GC 中的作用以及芦荟因对它们的影响。

KEGG 通路分析显示, 芦荟素治疗 GC 主要涉及 PI3K-AKT 信号通路、FoxO 信号通路和 Ras 信号通路, 主要与肿瘤相关疾病相关。根据各自通路对应的靶点数量, 重点研究了 PI3K-AKT 信号通路, 该通路是可能参与 Aloiin 抗胃癌机制的关键通路。越来越多的证据表明, PI3K-AKT 通路对 GC 的细胞增殖、迁移、细胞凋亡和存活至关重要[23]-[25]。此外, PI3K-AKT 通路还与远处转移、化疗耐药有关, 并有助于在耐药和转移性人类癌细胞中发生的上皮间充质转化(EMT)。因此, 本研究重点关注 PI3K-AKT 信号通路, 探讨芦荟素对 GC 作用的机制。

同时, 我们进行了体外实验, 验证了网络药理学分析的结果, 并阐明了芦荟素治疗 GC 的机制。通过 CCK8 检测, 我们发现芦荟素对 NCI-N87 细胞增殖的抑制作用呈剂量依赖性。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡, 以响应来自内部或外部因素的刺激。细胞凋亡作为抗癌发展的保护机制, 是抗癌治疗的关键。在这项研究中, 结果表明[26], 芦荟素显着提高了 NCI-N87 细胞中 Caspase-3 的 mRNA 水平和 Cleaved Caspase-3 的蛋白质水平。NCI-N87 细胞的超微结构也显示芦荟苷有效诱导细胞凋亡。这些结果表明, 芦荟苷对 GC 细胞凋亡具有促进作用。PI3K-AKT 通路是细胞凋亡的负调节因子。一旦 PI3K-AKT 信号被过度激活, 细胞增殖和迁移将被促进, 并导致细胞凋亡的抑制。据报道, 阻断 Akt 激活明显增强了 Aloiin 诱导的胃癌细胞凋亡。因此, 抑制该途径可能是 GC 治疗的潜在靶点。然后我们发现芦荟素显著降低了 PI3K 和 AKT 的 mRNA 水平, 降低了 p-PI3K 和 p-AKT 的蛋白表达, 表明芦荟素可能通过抑制 PI3K-AKT 通路来抑制细胞增殖并促进 NCI-N87 细胞的凋亡。

综上所述, 本研究结果利用网络药理学阐明了芦荟素对 GC 的治疗机制, 并通过体外药理实验验证了结果。芦荟素有可能成为治疗 GC 的有效药物, 这为天然化合物在抗肿瘤治疗方面的研究提供了新的前景。此外, 本研究仍需通过体内实验来验证芦荟素的抗胃癌机制。

6. 结论

综上所述, 本研究揭示了芦荟素多靶点、多通路治疗 GC 的潜在机制。我们的研究表明, 芦荟素是一种很有前途的治疗 GC 的候选药物。

基金项目

本研究获得镇宁县中医院伦理委员会批准(审批号: A2024-G0001)。

参考文献

- [1] Ferlay, J., Shin, H., Bray, F., Forman, D., Mathers, C. and Parkin, D.M. (2010) Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, **127**, 2893-2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
- [2] 李书良, 李晶, 姬文燕. 金钱草提取物对胃癌大鼠化疗肾损伤的作用及机制[J]. 西北药学杂志, 2024, 39(4): 53-57.
- [3] 韩菊平, 李晓霞, 刘振宇, 等. LncRNALINC01963 靶向 miR-182-5p 对胃癌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(13): 3172-3177.
- [4] 单逸凡, 戴一扬. 循环肿瘤 DNA 在胃癌和结直肠癌早期诊断中的应用进展[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(15): 2915-2920.
- [5] 沙仁高娃, 陈华. 芦荟素通过激活 ERK1/2-Runx2 信号通路介导对去卵巢大鼠骨量流失的保护作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(2): 203-207.
- [6] 施荣枫, 刘文平, 王雪茜, 等. 芦荟苷人工抗原的合成与鉴定[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(3): 406-410.
- [7] 修慧迪, 郭宣宣, 梁光月. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合网络药理学及分子对接探究桑叶清肺润燥的潜在药效成分和作用机制[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2024, 45(13): 1208-1215.
- [8] 王琨, 杨传华, 杨洁. 基于网络药理学及分子对接探讨益气活血方治疗冠心病的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(13): 2312-2321.
- [9] Hiebl, V., Ladurner, A., Latkolik, S. and Dirsch, V.M. (2018) Natural Products as Modulators of the Nuclear Receptors and Metabolic Sensors LXR, FXR and RXR. *Biotechnology Advances*, **36**, 1657-1698. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.03.003>
- [10] 许志波. 微 RNA-132-3p 靶向第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物调控葡萄膜黑色素瘤细胞增殖与凋亡[J]. 安徽医药, 2023, 27(3): 592-596, 638.
- [11] 李雅文, 王丹丹, 王芙蓉, 等. 基于蛋白质组学和代谢组学分析初步探讨苯并(k)荧蒹致小鼠生殖损伤的作用机制[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(13): 1523-1534.
- [12] Han, Z., Wu, K., Shen, H., Li, C., Han, S., Hong, L., et al. (2008) Akt1/Protein Kinase B α Is Involved in Gastric Cancer Progression and Cell Proliferation. *Digestive Diseases and Sciences*, **53**, 1801-1810. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9824-2>
- [13] Gao, M., Liang, X., Zhang, Z., Ma, W., Chang, Z. and Zhang, M. (2013) Relationship between Expression of EGFR in Gastric Cancer Tissue and Clinicopathological Features. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **6**, 260-264. [https://doi.org/10.1016/s1995-7645\(13\)60054-1](https://doi.org/10.1016/s1995-7645(13)60054-1)
- [14] Sigismund, S., Avanzato, D. and Lanzetti, L. (2017) Emerging Functions of the EGFR in Cancer. *Molecular Oncology*, **12**, 3-20. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12155>
- [15] 陆海, 项晨跃, 马一平. 基于网络药理学和分子对接研究车前子-赤芍对治疗青光眼的的作用机制[J]. 哈尔滨医药, 2024, 44(2): 1-5.
- [16] 江宜宏, 郑佳新. GEO 芯片分析联合网络药理学探讨青风藤治疗特发性膜性肾病的作用机制[J]. 健康研究, 2023, 43(6): 672-677.
- [17] Guo, Y., Pan, W., Liu, S., Shen, Z., Xu, Y. and Hu, L. (2020) ERK/MAPK Signalling Pathway and Tumorigenesis (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **19**, 1997-2007. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>
- [18] Lin, B., Zhu, M., Wang, W., Li, W., Dong, X., Chen, Y., et al. (2017) Structural Basis for α Fetoprotein-Mediated Inhibition of Caspase-3 Activity in Hepatocellular Carcinoma Cells. *International Journal of Cancer*, **141**, 1413-1421. <https://doi.org/10.1002/ijc.30850>
- [19] Lakhani, S.A., Masud, A., Kuida, K., Porter, G.A., Booth, C.J., Mehal, W.Z., et al. (2006) Caspases 3 and 7: Key Mediators of Mitochondrial Events of Apoptosis. *Science*, **311**, 847-851. <https://doi.org/10.1126/science.1115035>
- [20] Ba, M., Ba, Z., Gong, Y., Lin, K., Wu, Y. and Tu, Y. (2021) Knockdown of Lncrna ZNRD1-AS1 Suppresses Gastric Cancer Cell Proliferation and Metastasis by Targeting the miR-9-5p/HSP90AA1 Axis. *Aging*, **13**, 17285-17301. <https://doi.org/10.18632/aging.203209>
- [21] Caner, A., Asik, E. and Ozpolat, B. (2020) SRC Signaling in Cancer and Tumor Microenvironment. In: Birbrair, A., Ed., *Tumor Microenvironment*, Springer, 57-71. https://doi.org/10.1007/978-3-030-47189-7_4

-
- [22] Wang, Y., Chu, F., Lin, J., Li, Y., Johnson, N., Zhang, J., *et al.* (2021) Erianin, the Main Active Ingredient of *Dendrobium chrysotoxum lindl*, Inhibits Precancerous Lesions of Gastric Cancer (PLGC) through Suppression of the HRAS-PI3K-AKT Signaling Pathway as Revealed by Network Pharmacology and *in Vitro* Experimental Verification. *Journal of Ethnopharmacology*, **279**, Article ID: 114399. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114399>
- [23] 邹涵, 刘霞, 胡晓霞, 等. 金合欢素调节 IRS-1/PI3K/AKT 信号通路对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(13): 1927-1932.
- [24] 吴玮, 林雅珍, 郑志远, 等. SARI 及 PI3K/AKT 通路分子在 AML 患者骨髓中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(15): 2813-2819.
- [25] 劳子珊. 人参平肺散调控 PI3K-Akt-GSK3 β 通路干预 BLM 诱导肺纤维化的效应机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- [26] 曹芹, 王丹. 罗哌卡因通过 Wnt 信号通路抑制胃癌细胞 NCI-N87 增殖、迁移和侵袭的机制[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(20): 56-60, 67.