

## 基于网络药理学和分子对接技术 探讨徐长卿治疗宫颈癌的作用机制\*

宫 贺<sup>1</sup> 孟蓓钰<sup>1</sup> 伦昕月<sup>2</sup> 陈海霞<sup>1</sup> 颜超华<sup>1</sup> 郑婧柔<sup>1</sup> 苏月芬<sup>1</sup> 张 豪<sup>3</sup> 赛春梅<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup> 济宁医学院药学院,日照 276826;<sup>2</sup> 沈阳药科大学中药学院,沈阳 110016;<sup>3</sup> 潍坊医学院药学院,潍坊 261053)

**摘 要** 目的 基于网络药理学研究方法和分子对接技术探讨徐长卿治疗宫颈癌的作用机制。方法 利用 TCMSP 数据库筛选出徐长卿的活性成分,在 SwissTargetPrediction 和 Targetnet 数据平台预测药物活性成分的作用靶点。利用 Genecards、OMIM 和 TTD 3 个数据库检索宫颈癌的相关靶点,借助 Venny 在线工具筛选药物与疾病的交集靶点,并采用 Cytoscape 软件构建徐长卿—活性成分—靶点相互作用网络。运用 String 数据库对交集靶点进行 PPI 网络分析,并使用 Metascape 数据库对交集靶点进行 KEGG 信号通路富集分析和 GO 通路富集分析。最后,借助 AutoDock 和 PyMol 软件进行分子对接验证。结果 经筛选得到 6 种徐长卿的有效活性成分,包括 Tomentolide A、cynapanoside C、cynatratoside B 等,以及 24 个徐长卿与宫颈癌的相互作用靶点,如 JUN、MMP2、AURKA 等。KEGG 富集分析显示徐长卿治疗宫颈癌的主要通路有 Pathways in cancer、Endocrine resistance、Estrogen signaling pathway 等。GO 富集发现徐长卿可参与腺体发育,且具有蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性。徐长卿的有效活性成分与关键靶点蛋白的分子对接具有较强的结合能力。结论 徐长卿可能通过作用于 EGFR、JUN、MTOR、PIK3CA 等关键靶点和调节 PI3K/AKT/MTOR、Ras/Raf/MEK/ERK 两条信号通路,从而抑制宫颈癌细胞的增殖与促进癌细胞凋亡,达到治疗宫颈癌的作用。

**关键词** 徐长卿;宫颈癌;网络药理学;分子对接;作用机制;信号通路

中图分类号:R284.1;R285.5 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2022)12-392-08

### Research on mechanisms of *Cynanchum paniculatum* in treatment of cervical cancer based on network pharmacology and molecular docking technology

GONG He<sup>1</sup>, MENG Junyu<sup>1</sup>, LUN Xinyue<sup>2</sup>, CHEN Haixia<sup>1</sup>, YAN Chaohua<sup>1</sup>,  
ZHENG Jingrou<sup>1</sup>, SU Yuefen<sup>1</sup>, ZHANG Hao<sup>3</sup>, SAI Chunmei<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup> College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China;

<sup>2</sup> College of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

<sup>3</sup> College of Pharmacy, Weifang Medical University, Weifang 261053, China)

**Abstract: Objective** To explore the mechanism of *Cynanchum paniculatum* in the treatment of cervical cancer based on the technology of network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active ingredients of *Cynanchum paniculatum* were selected using the TCMSP database, and the targets of action of the active ingredients of the drug were predicted in SwissTargetPrediction and Targetnet data platforms. Three databases, Genecards, OMIM and TTD, were used to retrieve the relevant targets in cervical cancer, and the drug-disease intersection targets were screened by Venny online tool, and Cytoscape software was used to construct the *Cynanchum paniculatum*-Active ingredient-Target interaction network. PPI network analysis was performed on the intersecting targets using String database, and KEGG and GO pathway enrichment analysis were performed on the intersecting targets using Metascape database. Finally, molecular docking was verified using AutoDock and PyMol software. **Results** Six active ingredients of *Cynanchum paniculatum*, in-

\* [基金项目] 国家自然科学基金(31800282); 济宁医学院大学生创新创业项目(CX2021061); 济宁医学院贺林院士新医学临床转化工作站科研基金(JYHL2022ZD03)

△ [通信作者] 赛春梅, E-mail: saichunmei1980@163.com

cluding tomentolide A, cynapanoside C, cynatratoside B, etc, and 24 interaction targets of *Cynanchum paniculatum* with cervical cancer, such as JUN, MMP2, AURKA, etc, were screened. KEGG enrichment analysis showed that the main pathways of *Cynanchum paniculatum* for cervical cancer were Pathways in cancer, Endocrine resistance, Estrogen signaling pathway, etc. GO enrichment revealed that *Cynanchum paniculatum* could be involved in gland development, reproductive system development, and had protein serine/threonine/tyrosine kinase activity. The active ingredients of *Cynanchum paniculatum* have high binding ability to the molecular docking of key target proteins. **Conclusion** *Cynanchum paniculatum* may act on key targets such as EGFR, JUN, MTOR, PIK3CA and regulate the PI3K/AKT/MTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways to inhibit the proliferation of cervical cancer cells and promote apoptosis of cancer cells, thus achieving a therapeutic effect on cervical cancer.

**Keywords:** *Cynanchum paniculatum*; Cervical cancer; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action; Signaling pathway

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,是仅次于乳腺癌、结直肠癌和肺癌的女性第 4 大常见癌症<sup>[1]</sup>。《全球癌症报告》统计,2020 年全球新增宫颈癌病例为 604000 例,死亡人数为 342000 人<sup>[2]</sup>。西医对宫颈癌的一线治疗手段包括手术或化疗和放疗的联合应用<sup>[3-4]</sup>,但此类方法疗效低,副作用大,一旦复发往往无法治愈<sup>[5-6]</sup>。中医药在治疗宫颈癌上具有独特的优势,中医将宫颈癌归属于“五色带”“癥瘕”“阴疮”等范畴<sup>[7]</sup>,具有丰富的临床经验,而中药具有多组分、多靶点、协同作用的特点,且疗效好,副作用少<sup>[8]</sup>。

中国药典记载徐长卿(*Cynanchi Paniculati Radix et Rhizoma*)为萝藦科鹅绒藤属植物徐长卿(*Cynanchum paniculatum* (Bge.) Kitag.)的干燥根和根茎,具有祛风除湿止痛的功效<sup>[9]</sup>。徐长卿作为临床常用药,其主要化学成分 C21 甾体类、菲并吲哚里西定类生物碱、挥发油和多糖类物质,具有抗癌作用<sup>[10]</sup>,能够抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤侵袭转移、抑制肿瘤血管形成<sup>[11]</sup>,但其治疗宫颈癌的作用机制却鲜有报道。本研究采用网络药理学与分子对接的方法,初步探究徐长卿治疗宫颈癌的有效成分、关键靶点和作用通路,为其后续的实验验证和临床应用提供理论基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 徐长卿活性成分的筛选

利用中药系统药理学数据库与分析平台(TC-MSP, <https://old.tcmisp-e.com/tcmisp.php>)获取徐长卿的所有活性成分,根据药物代谢动力学特性进行筛选,以口服生物利用度(Oral bioavailability,

OB)  $\geq 30\%$ 、药物相似性(Drug-like, DL)  $\geq 0.18$  为筛选依据<sup>[12]</sup>,获得徐长卿的有效活性成分。

### 1.2 徐长卿活性成分作用靶点的预测

利用 Pubchem 平台(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)获取徐长卿中筛选出的每个活性成分对应的 Smiles 号,以 Smiles 号为关键词在以下 2 个数据库进行检索,限定筛选条件为 Homo Sapiens,获得徐长卿活性成分作用靶点:1) SwissTarget-Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>),选择排名前 15 的靶点;2) Targetnet 数据库(<http://targetnet.scbdd.com>),选择 Prob>0 的靶点,再用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org>)转换基因名。

### 1.3 宫颈癌靶点的收集

以“Cervical Cancer”为关键词在以下 3 个数据库进行搜索,获取宫颈癌靶点的相关信息:1) GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>),选择 Score>20 的靶点;2) OMIM 数据库(<https://www.omim.org>);3) TTD 数据库(<http://db.idrblab.net/ttd>)。

### 1.4 核心靶点的筛选

利用 Venny (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>)在线工具绘制徐长卿有效活性成分靶点和宫颈癌作用靶点的韦恩图,得到交集靶点。

### 1.5 蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络分析

通过 String 数据库(<https://string-db.org>)将筛选得到的徐长卿有效活性成分与宫颈癌交集靶点蛋白的基因名上传到该数据库,物种设置为 Homo Sapiens,构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络。以大于平均度值(Degree)为筛选条件,选择徐长卿治疗宫颈癌的关键靶点。

1.6 KEGG 信号通路及 GO 通路富集分析

利用 Metascape 数据库 ( <https://metascape.org> ) 对交集靶点分别进行 KEGG 信号通路富集分析和 GO 通路富集分析。物种选择 H. Sapiens, 进行 Custom Analysis, 在下属 Enrichment Analysis 工具中的列表中分别进行 KEGG Pathway、GO Molecular Functions、GO Biological Processes 和 GO Cellular Components 分析, 获取 KEGG 数据及 GO 数据。通过微生信在线工具 ( [www.bioinformatics.com.cn](http://www.bioinformatics.com.cn) ) 将 KEGG 数据及 GO 数据进行可视化分析, 绘制 KEGG 通路富集气泡图和 GO 细胞组分、分子功能、生物过程三合一图。

2 结果

2.1 徐长卿活性成分

将 TCMSP 数据库获取到的徐长卿活性成分, 以 OB 和 DL 值筛选, 共得到 6 个化合物, 分别为 Tomentolide A、cynapanoside C、cynatratoside B、sitosterol、sarcostin 和 tomentogenin。见表 1。

表 1 徐长卿活性成分

| Mol ID    | 分子名称            | OB/%   | DL    |
|-----------|-----------------|--------|-------|
| MOL005619 | Tomentolide A   | 33. 83 | 0. 85 |
| MOL005625 | cynapanoside C  | 42. 17 | 0. 83 |
| MOL005631 | cynatratoside B | 55. 37 | 0. 80 |
| MOL000359 | Sitosterol      | 36. 91 | 0. 75 |
| MOL005623 | Sarcostin       | 33. 03 | 0. 55 |
| MOL005622 | tomentogenin    | 37. 84 | 0. 53 |

2.2 徐长卿活性成分靶点与宫颈癌靶点的挖掘

检索 Swiss Target Prediction 和 Targetnet 在线数据库共得到徐长卿活性成分的靶点共 188 个。检索 Genecards、OMIM、TTD 3 个在线数据库共得到 1014 个宫颈癌的相关靶点。将上述数据利用 Venny 图得到 24 个交集靶点 (图 1), 主要包括 JUN、MMP2、AURKA、MET、AR、DNMT1 等 (表 2)。

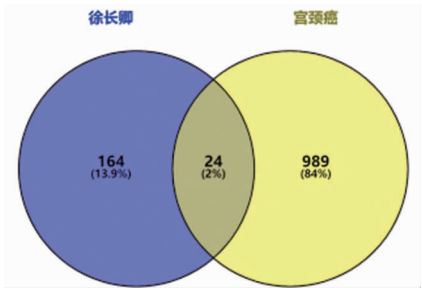


图 1 徐长卿与宫颈癌交集基因

表 2 徐长卿治疗宫颈癌相关靶点

| 基因名称    | 蛋白名称                                                                           |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------|
| JUN     | Transcription factor AP-1                                                      |
| MMP2    | Matrix metalloproteinase-2 (gelatinase a)                                      |
| AURKA   | Aurora kinase A                                                                |
| MET     | Hepatocyte growth factor receptor                                              |
| AR      | Androgen receptor                                                              |
| DNMT1   | DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1                                           |
| MTOR    | Serine/threonine-protein kinase mTOR                                           |
| GLI1    | Zinc finger protein GLI1                                                       |
| PIK3CA  | Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha isoform |
| RORC    | Rar-related orphan receptor gamma                                              |
| ESR1    | Estrogen receptor alpha                                                        |
| ESR2    | Estrogen receptor beta                                                         |
| CYP19A1 | Aromatase                                                                      |
| SHH     | Sonic hedgehog protein                                                         |
| NOS3    | Nitric-oxide synthase, endothelial                                             |
| PCR     | Progesterone receptor                                                          |
| EGFR    | Epidermal growth factor receptor                                               |
| TOP2A   | DNA topoisomerase 2-alpha                                                      |
| ABCB1   | Multidrug resistance protein 1                                                 |
| ALPL    | Alkaline phosphatase, tissue-nonspecific isozyme                               |
| BRAF    | B-raf proto-oncogene serine/threonine-protein kinase                           |
| CASP9   | Caspase-9                                                                      |
| PTGS2   | Prostaglandin G/H synthase 2                                                   |
| RET     | Proto-oncogene tyrosine-protein kinase receptor Ret                            |

2.3 徐长卿—活性成分—靶点相互作用网络构建与分析

利用 Cytoscape3. 9. 1 软件构建徐长卿—活性成分—靶点相互作用网络图, 得到了 1 个包括 31 个点和 50 条边的网络 (图 2)。图中蓝色部分代表徐长卿, 绿色部分代表有效成分, 黄色部分代表靶点名称。依据有效成分与靶点交集数量由大到小排名, 分别为 14、8、6、6、5、5, 对应的有效成分依次是 Tomentolide A、cynatratoside B、cynapanoside C、tomentogenin、sarcostin、sitosterol。

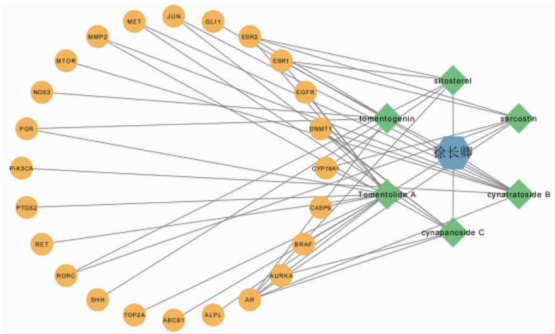


图 2 徐长卿—活性成分—靶点相互作用网络图

## 2.4 蛋白—蛋白相互作用

将徐长卿治疗宫颈癌相关的 24 个交集靶点输入 String 数据库 (<https://string-db.org>) 进行 PPI 网络分析, 得到蛋白—蛋白相互作用网络图 (图 3)。利用 Cytoscape 软件分析网络图, 结果显示该网络图包含 22 个点, 144 条边, 平均 Degree 值为 10.36, 平均局部聚类系数 0.777。以大于 Degree 平均值为筛选条件, 共选出 8 个关键靶点, 分别为 EGFR、ESR1、JUN、MTOR、PTGS2、PIK3CA、AR、PGR。

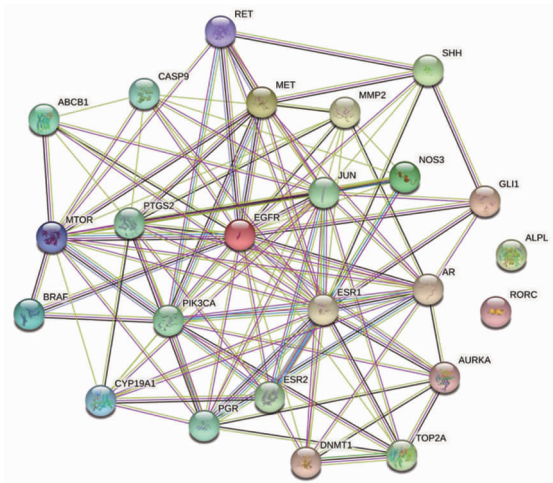


图 3 蛋白质相互作用关系网络图

## 2.5 KEGG 信号通路和 GO 通路富集分析

KEGG 通路富集分析中主要涉及的通路有

Pathways in cancer、Endocrine resistance、Estrogen signaling pathway、Breast cancer 等信号通路 (图 4), 其中排名最高的 Pathways in cancer 通路, 利用 KEGG 信号通路数据库进行解读, 得到图 5。GO 富集分析结果显示, Biological Processes 分析主要包括 gland development、tube morphogenesis、reproductive structure development 等; Cellular Components 分析主要包括 membrane raft、membrane microdomain、organelle outer membrane 等; Molecular Functions 分析主要包括 protein serine/threonine/tyrosine kinase activity、protein kinase activity、phosphotransferase activity、alcohol group as acceptor 等 (图 6)。

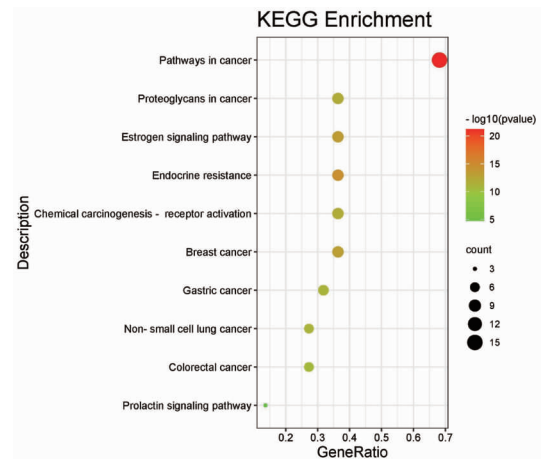


图 4 徐长卿治疗宫颈癌靶点的 KEGG 通路分析

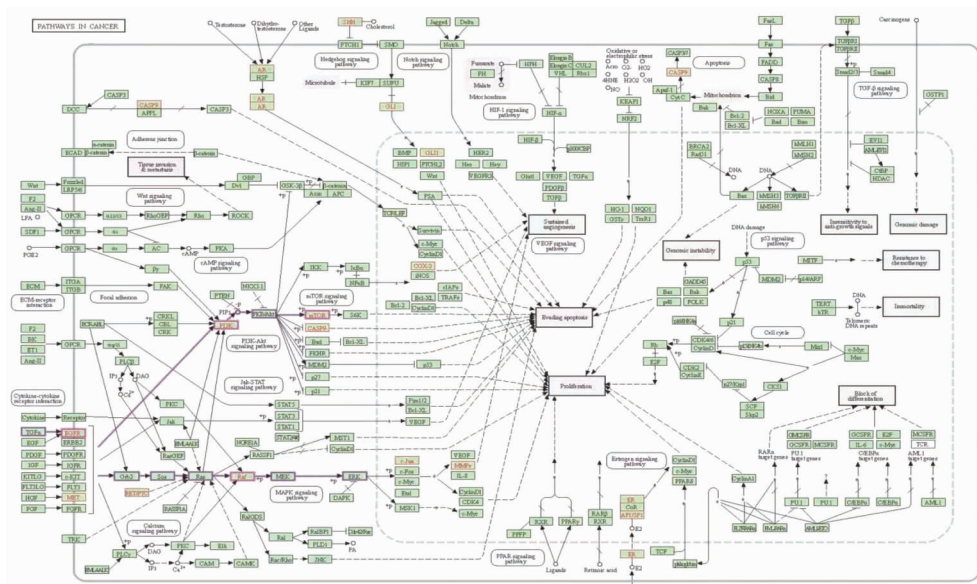


图 5 徐长卿交集靶点与 Pathways in cancer 通路

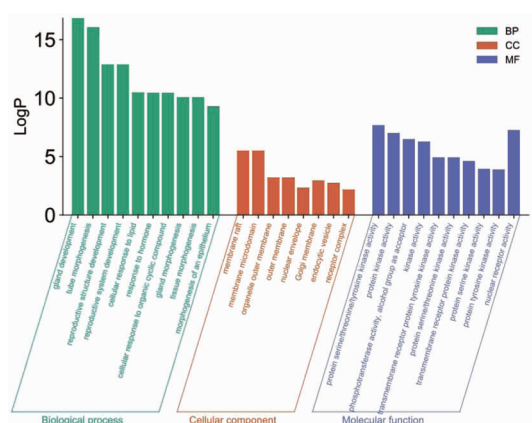


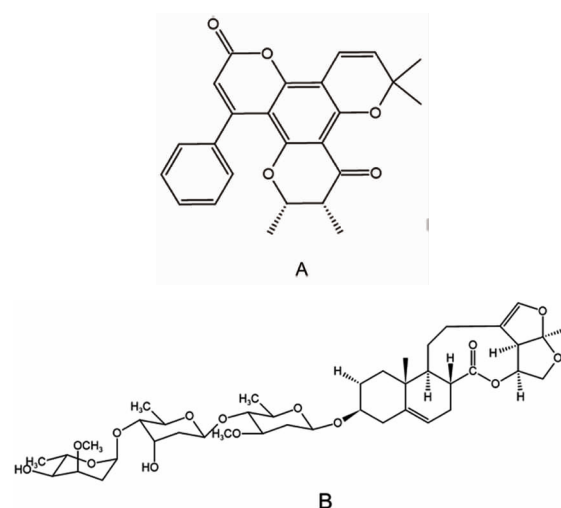
图6 徐长卿治疗宫颈癌靶点的GO分析

## 2.6 分子对接

基于已有数据,选择与靶点交集数量较多的有效成分 Tomentolide A 和 cynatratoside B(图7),与徐长卿治疗宫颈癌的8个关键靶点进行分子对接。关键靶点蛋白核心结构的 pdb 文件下载自蛋白质数据库 RCSB PDB(<https://www.rcsb.org>)<sup>[13]</sup>:EGFR[5UG9(PDB ID,下同)]、ESR1(7NFW)、JUN(5T01)、MTOR(5WBH)、PTGS2(5IKR)、PIK3CA(7L1C)、AR(4OHA)、PGR(1SQN)。由 Chem3D 20.0.0.41 软件画出 Tomentolide A 和 cynatratoside B 的分子 3D 结构图,使用 OpenBabel 3.1.1 软件转换小分子与蛋白文件格式,利用 AutoDockTools 1.5.7 软件进行分子对接,并用 PyMol 2.5.0 软件对分子对接结果进行分析。分子对接最低结合能数据如表3所示,利用最低结合能的绝对值作雷达图进行可视化分析(图8)。当结合能 $\leq -5$  kcal/mol 时判定有效成分与靶点蛋白结合较为稳定<sup>[14]</sup>,发现 Tomentolide A 和 cynatratoside B 分别与表皮生长因子受体(EGFR)、雄激素受体(AR)的对接最稳定,充分说明了徐长卿对宫颈癌的稳定作用。对接结果见分子蛋白对接模拟图(图9)和对接口袋结构图(图10)。

表3 最低结合自由能(kcal/mol)

| 靶点名称   | Tomentolide A | cynatratoside B |
|--------|---------------|-----------------|
| EGFR   | -8.76         | -7.55           |
| ESR1   | -6.59         | -5.04           |
| JUN    | -6.19         | -4.58           |
| MTOR   | -8.17         | -5.90           |
| PTGS2  | -8.35         | -5.37           |
| PIK3CA | -7.35         | -4.14           |
| AR     | -9.31         | -6.83           |
| PGR    | -7.67         | -6.06           |



注:A. Tomentolide A;B. cynatratoside B

图7 有效成分结构式

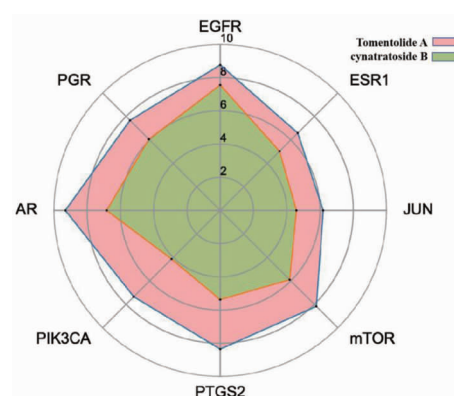
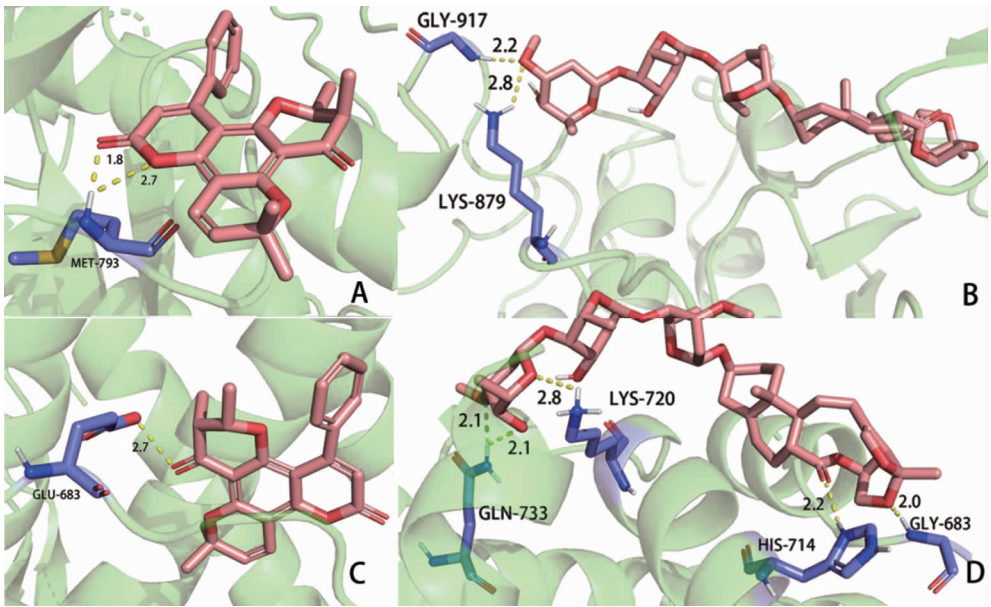


图8 分子对接数据雷达图

## 3 讨论

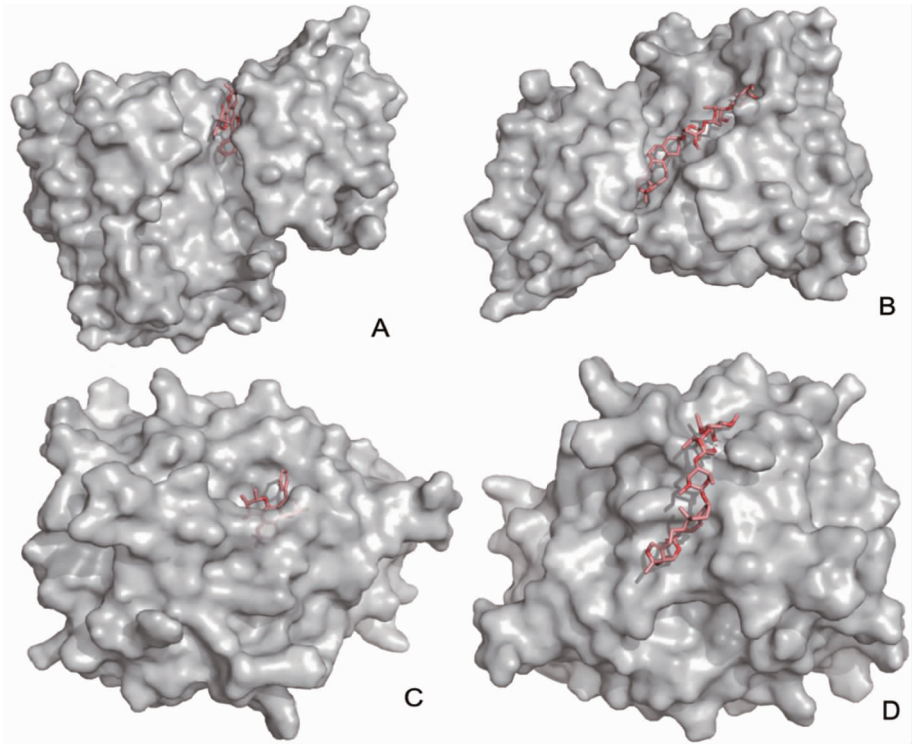
本研究利用网络药理学和分子对接技术,整体评价了徐长卿与宫颈癌的相互作用关系,预测了徐长卿作用于宫颈癌的分子机制。通过 TCMS 数据库筛选发现徐长卿治疗宫颈癌的主要活性成分包括 Tomentolide A、cynapanoside C、cynatratoside B、sitosterol、sarcostin 和 tomentogenin,并交集得到 24 个与宫颈癌相关的徐长卿的作用靶点。通过 String 在线数据平台构建 PPI 网络,筛选出 8 个相互作用度较高的关键靶点,分别为 EGFR、ESR1、JUN、MTOR、PTGS2、PIK3CA、AR、PGR。其中 EGFR 的扩增、缺失、突变和过表达激活酪氨酸激酶,会启动一系列下游信号通路,从而调节肿瘤细胞的增殖、分化、促进恶性肿瘤的发展<sup>[15-16]</sup>。有研究表明,PIK3CA 激酶活性的增强导致 PI3K/AKT/MTOR





注:A. EGFR 与 Tomentolide A 在 MET-793 位点结合;B. EGFR 与 cynatratoside B 在 GLY-917、LYS-879 位点结合;C. AR 与 Tomentolide A 在 GLU-683 位点结合;D. AR 与 cynatratoside B 在 GLN-733、LYS-720、HIS-714、GLY-683 位点结合

图 9 分子蛋白对接模拟图



注:A. EGFR 与 Tomentolide A;B. EGFR 与 cynatratoside B;  
C. AR 与 Tomentolide A;D. AR 与 cynatratoside B

图 10 对接口袋结构图

信号通路的激活<sup>[17-19]</sup>,其中 MTOR 起到丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的作用,是细胞生长的关键蛋白,在细胞代谢和增殖中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。临床研究发

现,在从健康的宫颈组织到癌变的宫颈组织发展过程中,AR 的表达逐渐降低,加剧了宫颈癌细胞的增殖与侵袭<sup>[21]</sup>。这提示徐长卿治疗宫颈癌的机制

可能与抑制肿瘤发展和促进肿瘤细胞凋亡最为相关。

KEGG 信号通路富集分析表明 Pathways in cancer 通路中徐长卿治疗宫颈癌最为相关,其中 EGFR 蛋白引起了笔者关注,作为一种肌动蛋白结合蛋白,目前已成为肿瘤治疗中不可缺少的靶点<sup>[22]</sup>。如图 5 所示,以 EGFR 为起始靶点的 PI3K/AKT/MTOR 和 Ras/Raf/MEK/ERK 两条信号通路<sup>[23-24]</sup>,可能是徐长卿发挥治疗作用的重要通路。PI3K/AKT/MTOR 通路在肿瘤发展中具有控制细胞生长增殖和凋亡功能<sup>[25]</sup>,在宫颈癌组织中 PI3K/AKT/MTOR 基因及蛋白水平随着癌症恶性程度的增加而升高<sup>[26]</sup>。Ras/Raf/MEK/ERK 信号通路在促进细胞生长,化疗耐药和靶向治疗敏感性方面发挥重要作用,抑制此信号通路的异常激活是降低癌细胞增殖的一种治疗方式<sup>[27]</sup>。这两条信号通路均与宫颈癌密切相关<sup>[28-30]</sup>,这为我们深入探讨徐长卿抗癌的药理作用提供了思路。

通过 GO 富集分析发现,腺体发育 (gland development) 通路在 Biological Processes 中富集较高, Fan 等<sup>[21]</sup>发现,雌激素受体  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 和雄激素受体 (AR) 的过表达会显著抑制宫颈癌细胞的增殖与侵袭,这提示腺体发育水平对激素分泌的影响可能与宫颈癌的发展有关。此外, Molecular Functions 高富集的蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性 (protein serine / threonine / tyrosine kinase activity) 通路也进一步佐证了 PI3K/AKT/MTOR 通路中徐长卿治疗宫颈癌的相关性,因为 MTOR 具有丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸蛋白激酶的作用,可以调节细胞生长、增殖和蛋白质的合成,自噬和转录<sup>[31-32]</sup>。

综上所述,本研究运用网络药理学的方法,筛选得到徐长卿治疗宫颈癌的活性成分和关键靶点,并利用分子对接的分析方法,验证了徐长卿对关键靶点的作用方式。基于通路富集分析,发现徐长卿可能通过抑制宫颈癌细胞的增殖与促进癌细胞的凋亡,从而达到治疗宫颈癌的作用。目前本课题组正在进行徐长卿抗肿瘤活性成分的分离及结构鉴定,本研究后续将进行蛋白水平实验、细胞实验和动物实验<sup>[33]</sup>,进一步验证其治疗宫颈癌的作用机制,从而明确徐长卿治疗宫颈癌的药理作用。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

## 参考文献:

[1] Buskwofie A, David-West G, Clare CA, et al. A Review

of cervical cancer: incidence and disparities [J]. Natl Med Assoc, 2020, 112 (2): 229-232. DOI: 10. 1016/j. jnma. 2020. 03. 002.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249. DOI: 10. 3322/caac. 21660.

[3] Lea JS, Lin KY. Cervical cancer [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2012, 39 (2): 233-253. DOI: 10. 1097/O1. AOG. 0000215986. 48590. 79.

[4] Mauricio D, Zeybek B, Tymon-Rosario J, et al. Immunotherapy in cervical cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2021, 23 (6): 61. DOI: 10. 1007/s11912-021-01052-8.

[5] Wendel Naumann R, Leath CA 3rd. Advances in immunotherapy for cervical cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32 (5): 481-487. DOI: 10. 1097/CCO. 0000000000000663.

[6] Hill EK. Updates in cervical cancer treatment [J]. Clin Obstet Gynecol, 2020, 63 (1): 3-11. DOI: 10. 1097/GRF. 0000000000000507.

[7] 韩凤娟, 姜婷婷, 张茗. 中医药在宫颈癌治疗中的作用及其机制研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37 (1): 80-83. DOI: 10. 11656/j. issn. 1673-9043. 2018. 01. 19.

[8] 王忠, 陈寅莹, 张盈颖, 等. 多组分多靶点中药药理作用机制研究中的问题和解决策略 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (5): 1-6. DOI: 10. 13422/j. cnki. sy-fjx. 2018050001.

[9] 国家药典委员会. 中国药典: 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 298.

[10] 李葆林, 杨梦婷, 支雅婧, 等. 徐长卿化学成分和药理作用的研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52 (12): 3725-3735. DOI: 10. 7501/j. issn. 0253-2670. 2021. 12. 031.

[11] 刘同亭. 徐长卿抗肿瘤分子生物学机制的研究进展 [J]. 实用医药杂志, 2016, 33 (5): 455-458. DOI: 10. 14172/j. issn1671-4008. 2016. 05. 032.

[12] 李磊, 吴东良, 阎玥, 等. 基于网络药理学探讨徐长卿-紫草-地肤子治疗湿疹的作用机制 [J]. 现代中医药, 2022, 42 (1): 40-47. DOI: 10. 13424/j. cnki. mtem. 2022. 01. 007.

[13] 杨杰, 彭启伦, 郭步伐, 等. 半夏-附子药对拮抗冠心病分子机制研究 [J]. 现代中医药, 2022, 42 (2): 54-62. 现代中医药, 2022, 42 (2): 54-62. DOI: 10. 13424/j. cnki. mtem. 2022. 02. 010.

[14] 贾瑞康, 刘会云, 睢建亮, 等. 小儿风热清抗新型冠状病毒

- 病毒肺炎网络药理学研究[J]. 现代中医药, 2021, 41 (6): 22-33. DOI: 10. 13424/j. cnki. mtcn. 2021. 06. 005.
- [15] Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor(EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of egfr inhibitors[J]. Curr Top Med Chem, 2020, 20 (10): 815-834. DOI: 10. 2174/1568026620666200303123102.
- [16] Singh D, Attri BK, Gill RK, et al. Review on EGFR inhibitors; critical updates [J]. Mini Rev Med Chem, 2016, 16 (14): 1134-1166. DOI: 10. 2174/1389557516666160321114917.
- [17] Pergialiotis V, Nikolaou C, Haidopoulos D, et al. PIK3CA mutations and their impact on survival outcomes of patients with cervical cancer; A systematic review[J]. Acta Cytol, 2020, 64 (6): 547-555. DOI: 10. 1159/000509095.
- [18] Martell K, McIntyre JB, Kornaga EN, et al. PIK3CA mutation and CNV status and post-chemoradiotherapy survival in patients with cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2020, 158 (3): 776-784. DOI: 10. 1016/j. ygyno. 2020. 06. 506.
- [19] Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31 (3): 377-386. DOI: 10. 1016/j.annonc. 2019. 11. 006.
- [20] Yang Y, Wang Q, Song D, et al. Lysosomal dysfunction and autophagy blockade contribute to autophagy-related cancer suppressing peptide-induced cytotoxic death of cervical cancer cells through the AMPK/mTOR pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39 (1): 197. DOI: 10. 1186/s13046-020-01701-z.
- [21] Fan Q, Huang T, Sun X, et al. miR-130a-3p promotes cell proliferation and invasion by targeting estrogen receptor  $\alpha$  and androgen receptor in cervical cancer[J]. Exp Ther Med, 2021, 21 (5): 414. DOI: 10. 3892/etm. 2021. 9858.
- [22] Wang K, Zhu TN, Zhao RJ. Filamin A regulates EGFR/ERK/Akt signaling and affects colorectal cancer cell growth and migration[J]. Mol Med Rep, 2019, 20 (4): 3671-3678. DOI: 10. 3892/mmr. 2019. 10622.
- [23] Yi YW, Hong W, Kang HJ, et al. Inhibition of the PI3K/AKT pathway potentiates cytotoxicity of EGFR kinase inhibitors in triple-negative breast cancer cells[J]. J Cell Mol Med, 2013, 17 (5): 648-656. DOI: 10. 1111/jcmm. 12046.
- [24] Wheeler DL, Dunn EF, Harari PM. Understanding resistance to EGFR inhibitors-impact on future treatment strategies[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7 (9): 493-507. DOI: 10. 1038/nrclinonc. 2010. 97.
- [25] McLendon RE, Turner K, Perkinson K, et al. Second messenger systems in human gliomas[J]. Arch Pathol Lab Med, 2007, 131 (10): 1585-1590. DOI: 10. 5858/2007-131-1585-SMSIHG.
- [26] Zhang W, Zhou Q, Wei Y, et al. The exosome-mediated PI3k/Akt/mTOR signaling pathway in cervical cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12 (7): 2474-2484.
- [27] Abrams SL, Steelman LS, Shelton JG, et al. The Raf/MEK/ERK pathway can govern drug resistance, apoptosis and sensitivity to targeted therapy[J]. Cell Cycle, 2010, 9 (9): 1781-1791. DOI: 10. 4161/cc. 9. 9. 11483.
- [28] Li X, Zhao J, Yan T, et al. Cyanidin-3-O-glucoside and cisplatin inhibit proliferation and downregulate the PI3K/AKT/mTOR pathway in cervical cancer cells[J]. J Food Sci, 2021, 86 (6): 2700-2712. DOI: 10. 1111/1750-3841. 15740.
- [29] Gui Y, Wang L, Huang Z. MiR-137 inhibits cervical cancer progression via down-modulating Notch1 and inhibiting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Transl Cancer Res, 2021, 10 (8): 3748-3756. DOI: 10. 21037/tcr-21-1049.
- [30] Seshadri VD. Brucine promotes apoptosis in cervical cancer cells (ME-180) via suppression of inflammation and cell proliferation by regulating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. Environ Toxicol, 2021, 36 (9): 1841-1847. DOI: 10. 1002/tox. 23304.
- [31] Dogan F, Biray Avci C. Correlation between telomerase and mTOR pathway in cancer stem cells [J]. Gene, 2018, 641: 235-239. DOI: 10. 1016/j. gene. 2017. 09. 072.
- [32] Bhalla M, Law D, Dowd GC, et al. Host serine/threonine kinases mTOR and protein kinase C- $\alpha$  promote inlB-mediated entry of listeria monocytogenes [J]. Infect Immun, 2017, 85 (7): e00087-17. DOI: 10. 1128/IAI. 00087-17.
- [33] 牛明, 张斯琴, 张博, 等.《网络药理学评价方法指南》解读[J]. 中草药, 2021, 52 (14): 4119-4129. DOI: 10. 7501/j. issn. 0253-2670. 2021. 14. 001.

(收稿日期 2022-05-04)

(本文编辑:石俊强)