

[文章编号] 1671-587X(2024)04-1087-11

DOI:10.13481/j.1671-587X.202404023

## 基于蒲公英-桑叶治疗急性髓系白血病潜在机制的网络药理学分析

周鑫辰, 董姝含, 张卓, 沈明妹, 汪香君, 李迎, 刘丽梅  
(北华大学医学技术学院微生物学检验教研室, 吉林 吉林 132000)

**[摘要]** **目的:** 应用网络药理学分析蒲公英-桑叶在急性髓系白血病(AML)发生发展过程的作用, 阐明其治疗AML的活性成分和作用机制。**方法:** 通过中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)筛选蒲公英-桑叶的活性成分, 采用SwissTargetPrediction数据库预测其作用靶点, 在症状映射(SymMap)数据库、人类基因数据库(GeneCards)、DisGeNET数据库和在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库中检索AML相关基因和蛋白靶点。对AML相关基因和蒲公英-桑叶靶基因进行比较, 确定富集基因, 并进行基因本体论(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析。采用Cytoscape 3.8.0软件根据靶点信息构建药物-有效成分-靶点网络和蛋白-蛋白互作(PPI)网络, 采用CytoNCA插件筛选出核心基因, 通过AutoDock软件进行分子对接验证。**结果:** 对数据库检索结果进行筛选后得到39种有效成分, 收集蒲公英-桑叶与AML的共同靶点148个。GO功能富集分析主要涉及细胞因子介导的信号传导途径、激酶活性正向调节和氧化应激反应等。KEGG信号通路富集分析主要涉及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路和Janus激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)信号通路等。拓扑分析得到信号转导和转录激活因子3(STAT3)、表皮生长因子受体(EGFR)、蛋白激酶B1(AKT1)、重组人表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、原癌基因MYC、肿瘤蛋白P53(TP53)、丝裂原活化蛋白激酶3(MAPK3)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(CASP3)、肉瘤基因SRC、热休克蛋白90 $\alpha$ 家族A类成员1(HSP90AA1)、连环蛋白B1(CTNNB1)、磷酸肌醇3-激酶催化亚基 $\alpha$ (PIK3CA)、白细胞介素6(IL-6)、TNF、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)和磷酸肌醇3-激酶调节亚基1(PIK3R1)等核心靶点。分子对接, 结合亲和力最高的配对结果为蒲公英萜醇(taraxerol)与MYC( $-8.74 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), 槲皮素(querctin)、kaempferol、木犀草素(luteolin)和artemetin与各个靶点均有很好的结合亲和力。**结论:** 蒲公英-桑叶主要活性成分querctin、taraxerol、kaempferol、luteolin和artemetin可能通过调控AKT1、STAT3、HSP90AA1、IL-6和MAPK1发挥抗AML的作用, 对PI3K-AKT信号通路的调节是蒲公英-桑叶发挥抗AML作用的重要机制。

**[关键词]** 急性髓系白血病; 蒲公英; 桑叶; 网络药理学; 分子对接

**[中图分类号]** R733.7; R285.5 **[文献标志码]** A

**[收稿日期]** 2023-12-16

**[基金项目]** 吉林省科技厅科技发展计划项目(YDZJ202201ZYTS515, 20230203054SF); 吉林省人社厅创新创业人才资助项目(2023RY12)

**[作者简介]** 周鑫辰(1997-), 男, 吉林省辽源市人, 在读硕士研究生, 主要从事肿瘤表观遗传学方面的研究。

**[通信作者]** 刘丽梅, 教授, 硕士研究生导师(E-mail: liulm74@163.com)

## Network pharmacology analysis based on potential mechanism of dandelion-mulberry leaf in treatment of acute myeloid leukemia

ZHOU Xinchun, DONG Shuhan, ZHANG Zhuo, SHEN Mingmei, WANG Xiangjun, LI Ying, LIU Limei  
(Department of Microbiology Laboratory, School of Medical Technology, Beihua University,  
Jilin 132000, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the role of dandelion and mulberry leaf in the progression of acute myeloid leukemia (AML) by network pharmacology, and to clarify the active components and their mechanisms in treating AML. **Methods:** The active components of dandelion and mulberry leaf were screened by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). The targets were predicted by SwissTargetPrediction Database. The AML-related genes and protein targets were retrieved from the SymMap Database, the GeneCards Human Gene Database, the DisGeNET Database, and the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) Database. The AML-related genes and target genes of dandelion and mulberry leaf were compared by comparative analysis and were identified by the enrichment genes, followed by Gene Ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway enrichment analysis. The drug-active component-target network and protein-protein interaction (PPI) network were constructed by Cytoscape 3.8.0 software, and the core genes were selected by CytoNCA plugin; the molecular docking was conducted by AutoDock software. **Results:** After filtering by databases, 39 active components were identified, and 148 common targets between dandelion-mulberry leaf and AML were collected. The GO functional enrichment analysis mainly involved cytokine-mediated signaling pathways, positive regulation of kinase activity, and oxidative stress responses. The KEGG signaling pathway enrichment analysis focused on the phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B (PI3K-AKT) signaling pathway, the tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, and the Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) signaling pathway. The key targets were identified by topological analysis including signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), epidermal growth factor receptor (EGFR), protein kinase B1 (AKT1), recombinant human epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor A (VEGFA), oncogene MYC, tumor protein P53 (TP53), mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3), cysteine aspartate specific protease-3 (CASP3), oncogene SRC, heat shock protein 90 alpha family class A member 1 (HSP90AA1), tenascin XB1 (CTNNA1), phosphoinositide kinase-3 catalytic subunit alpha (PIK3CA), interleukin 6 (IL-6), TNF, mitogen-activated protein kinase 1 (MAPK1), and phosphatidylinositol kinase-3 regulatory subunit 1 (PIK3R1). The molecular docking results showed the highest affinity pairing to be taraxerol with MYC ( $-8.74 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), and quercetin, kaempferol, luteolin, and artemetin demonstrated good binding affinities with various targets. **Conclusion:** The main active components of dandelion-mulberry leaf, such as quercetin, taraxerol, kaempferol, luteolin, and artemetin, may exert the anti-AML effect by regulating AKT1, STAT3, HSP90AA1, IL-6, and MAPK1; regulation the PI3K-AKT signaling pathway may be the critical mechanism of anti-AML effect by dandelion-mulberry leaf.

**KEYWORDS** Acute myeloid leukemia; Dandelion; Mulberry leaf; Network pharmacology; Molecular docking

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是由骨髓内未分化或分化不良的干细胞或祖细胞克隆增生所致, 其病因尚不明确, 可能与遗传因素、环境因素或遗传与环境因素相互作用有关。AML的发病率在过去几年中呈逐年上升的趋势<sup>[1]</sup>, 其病程急骤, 进展迅速, 患者常需要积极治疗, 否则病情会迅速恶化<sup>[2]</sup>。此外, AML通常预后不佳, 只有约40% 60岁以内的患者存活超过5年<sup>[3]</sup>。目前, 临床上常用于治疗AML的药物包括阿糖胞苷、顺铂和达拉比嗪等细胞毒性药物。常用的化疗方案包括7+3方案, 即阿糖胞苷和顺铂的联合应用。此外, 还有其他一些强化化疗方案, 如FLAG (氟达拉滨、阿糖胞苷及顺铂) 和HAM (阿糖胞苷、阿霉素及蒽环类药物) 方案等, 但均无法完成强化根治性治疗, 而且对正常细胞还有一定毒性作用。因此迫切需要更安全和更有效的治疗方法。

青黄散和雷公藤等中药对AML具有治疗作用<sup>[4-5]</sup>。霍俊明等<sup>[6]</sup>认为: 急性白血病初期多属邪实正盛的阶段, 骨髓增生极度活跃, 治疗以清热解毒之法, 方用抗白解毒汤, 该方由蒲公英、桑叶和金银花等中药组成。虽然桑叶尚未用于AML的治疗, 但研究<sup>[7]</sup>表明: 纯化的桑叶凝集素 (mulberry leaf lectin, MLL) 以含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, CASP) 依赖性方式诱导MCF-7和HCT-15细胞凋亡。蒲公英提取物的化学成分, 包括倍半萜内酯和苯丙烷类化合物, 具有抗炎、抗氧化和抗癌特性<sup>[8]</sup>。但关于蒲公英和桑叶其他成分治疗AML作用机制的研究较少。随着系统生物学和生物信息学的快速发展, 网络药理学提供了一种揭示药物之间、靶点之间、疾病之间和中药复杂机制的新方法<sup>[9]</sup>。现采用网络药理学方法研究蒲公英-桑叶对AML的治疗效果, 旨在确定蒲公英-桑叶的主要成分, 预测蒲公英-桑叶治疗AML的相关靶点, 并阐明蒲公英-桑叶抗AML的药理学机制。

## 1 资料与方法

**1.1 蒲公英-桑叶活性成分筛选及靶点预测** 检索中药系统药理学数据库和分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP)<sup>[10]</sup>、症状映射 (Symptom Mapping, SymMap) 数据库<sup>[11]</sup> 和中医分子机制生物信息学分析工具 (Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism of Traditional

Chinese Medicine, BATMAN-TCM) 数据库<sup>[12]</sup>, 并辅以文献收集对蒲公英-桑叶活性成分加以补充。将口服生物利用度 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  和药物相似度 (drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  作为筛选条件筛选活性成分。通过TCMSP和SwissTargetPrediction数据库进行靶点预测, 并导入Uniprot数据库对基因进行标准化处理并记录<sup>[13]</sup>, 获得蒲公英-桑叶的有效化学成分及对应的蛋白靶点。

**1.2 蒲公英-桑叶治疗AML相关靶点筛选** 以“AML”为关键词, 在SymMap、DisGeNET数据库<sup>[14]</sup>、人类基因数据库 (GeneCards)<sup>[15]</sup> 和在线人类孟德尔遗传 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) 数据库<sup>[16]</sup> 中检索疾病潜在靶点。将收集到的靶点进行汇总, 导入Uniprot数据库进行验证, 去除重复靶点, 得到AML潜在靶点。将AML潜在靶点与药物活性成分靶点取得交集, 选择重叠靶点作为靶点库。

**1.3 构建药物-有效成分-靶点网络和蛋白-蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络** 将重叠靶点上传到STRING在线数据库, 确定并可可视化药物和AML之间的化合物-靶点通路关系。根据Cytoscape 3.8.0软件CytoNCA插件的中介中心性 (betweenness centrality, BC)、接近中心性 (closeness centrality, CC) 和度中心性 (degree centrality, DC) 3个参数, 对PPI网络进行拓扑分析, 得到核心节点, 计算参数的中位数, 选择3个参数大于中位数的所有节点作为核心节点。

**1.4 富集分析** 采用R (4.1.1) 语言中的ClusterProfiler软件包<sup>[17]</sup>, 对蒲公英-桑叶治疗AML的靶点进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 信号通路富集分析。

**1.5 分子对接** 从Pubchem数据库下载包括槲皮素 (quercetin)、蒲公英萜醇 (taraxerol)、kaempferol、木犀草素 (luteolin) 和 artemetin 配体的二维 (2D) 结构和三维 (3D) 结构。核心靶点的晶体结构由RCSB数据库提供, 包括信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) (6GFA)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) (4WD5)、蛋白激酶B1 (protein kinase B1, AKT1) (3O96)、重组

人表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) (1NQL)、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) (4DEQ)、原癌基因 MYC (5I50)、肿瘤蛋白 P53 (tumor protein P53, TP53) (3DCY)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3) (6GES)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3 (cysteinyI aspartate specific proteinase-3, CASP3) (6CKZ)、肉瘤基因 SRC (2BDJ)、热休克蛋白 90 $\alpha$  家族 A 类成员 1 (heat shock protein 90 alpha family class A member 1, HSP90AA1) (4BQG)、连环蛋白  $\beta$ 1 (catenin beta 1, CTNNB1) (6O9B)、磷脂酰肌醇激酶-3 催化亚基  $\alpha$  (phosphoinositide kinase-3 catalytic subunit alpha, PIK3CA) (7I1B)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) (1ALU)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) (5M2J)、丝裂原

活化蛋白激酶 1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1) (6G54) 和磷脂酰肌醇激酶-3 调节亚基 1 (phosphoinositide kinase-3 regulatory subunit 1, PIK3R1) (1PBW)。采用 Mgltools 1.5.6 软件修复配体和受体 (去水, 加氢), 使用 AutoDock 软件进行分子对接, 检测关键生物活性物质之间的结合亲和力。

## 2 结果

**2.1 蒲公英-桑叶活性成分及靶点** 本研究基于数据库挖掘并结合文献<sup>[18]</sup>补充, 得到蒲公英-桑叶的活性成分 39 个 (图 1), 其中蒲公英 14 个, 桑叶 25 个, 蒲公英和桑叶共同活性成分 3 个, 包括 quercetin、 $\beta$ 胡萝卜素 (beta-carotene) 和豆甾醇 (stigmasterol)。通过 TCMSP 数据库和 Swiss-TargetPrediction 数据库进行靶点预测, 剔除可能性为 0 的基因后汇总去重, 获得 551 个潜在靶点基因 (图 2)。

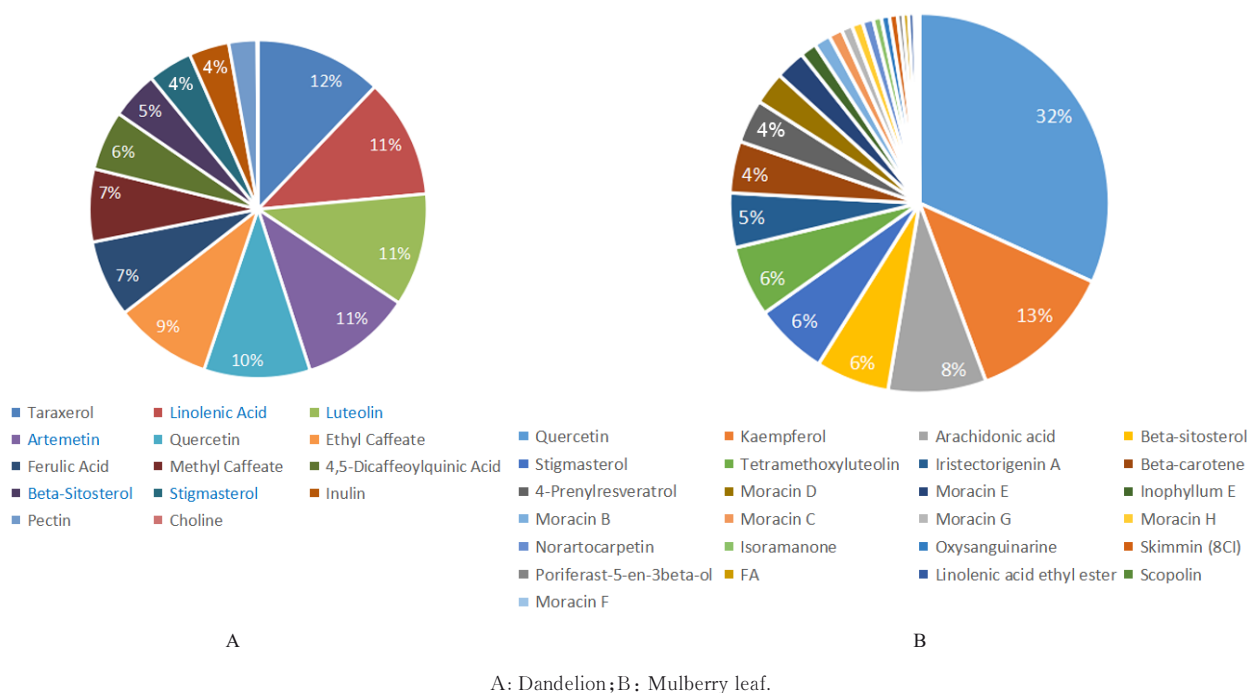


图 1 蒲公英-桑叶活性成分名称及对应靶点构成比

Fig. 1 Names of dandelion-mulberry leaf active ingredients and corresponding target quantity ratios

**2.2 蒲公英-桑叶对 AML 靶点的识别** 在 GeneCards、OMIM, SymMap 和 DisGeNET 数据库中分别检索到 681、343、468 和 160 个靶点。筛选和去除重复的靶点后, 共得到 1 235 个与 AML 相关的靶点。通过对药物活性成分靶点和 AML 相关靶基因进行相交, 共得到 148 个靶基因 (图 3)。

**2.3 药物-有效成分-靶点网络** 利用

Cytoscape 3.8.0 软件构建了包含 182 个节点 (32 个活性成分节点和 148 个靶点节点) 及 413 个边的药物-有效成分-基因靶点网络 (图 4)。以该网络为基础, 对组分、靶点和疾病之间的关系进行系统分析。

**2.4 GO 功能和 KEGG 信号通路富集分析** 对上述 148 个重叠靶点进行 GO 功能富集分析, 生物过程 (biological process, BP) 包括细胞因子介导的

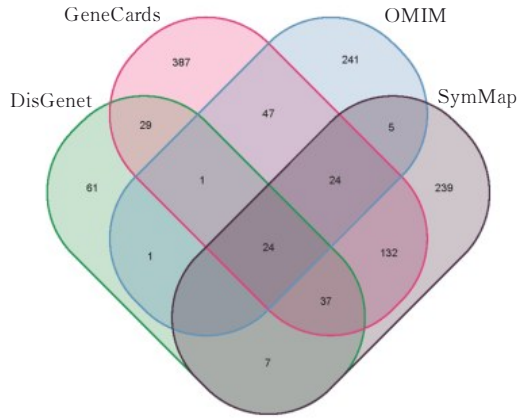


图2 AML靶点韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of AML targets

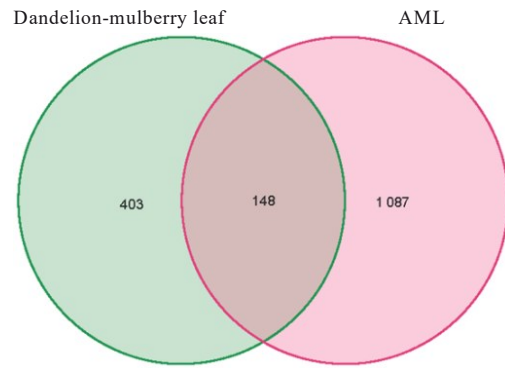


图3 蒲公英-桑叶活性成分靶点与AML靶点韦恩图

Fig. 3 Venn diagram of dandelion-mulberry leaf active ingredients targets and AML targets

信号传导途径、激酶活性正向调节和氧化应激反应等；细胞组成 (cellular component, CC) 包括质膜外侧面、转录调节复合物和膜筏；分子功能

(molecular function, MF) 包括丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性和DNA-结合转录因子结合等。见图5。KEGG 信号通路主要包括磷脂酰肌醇 3-激酶

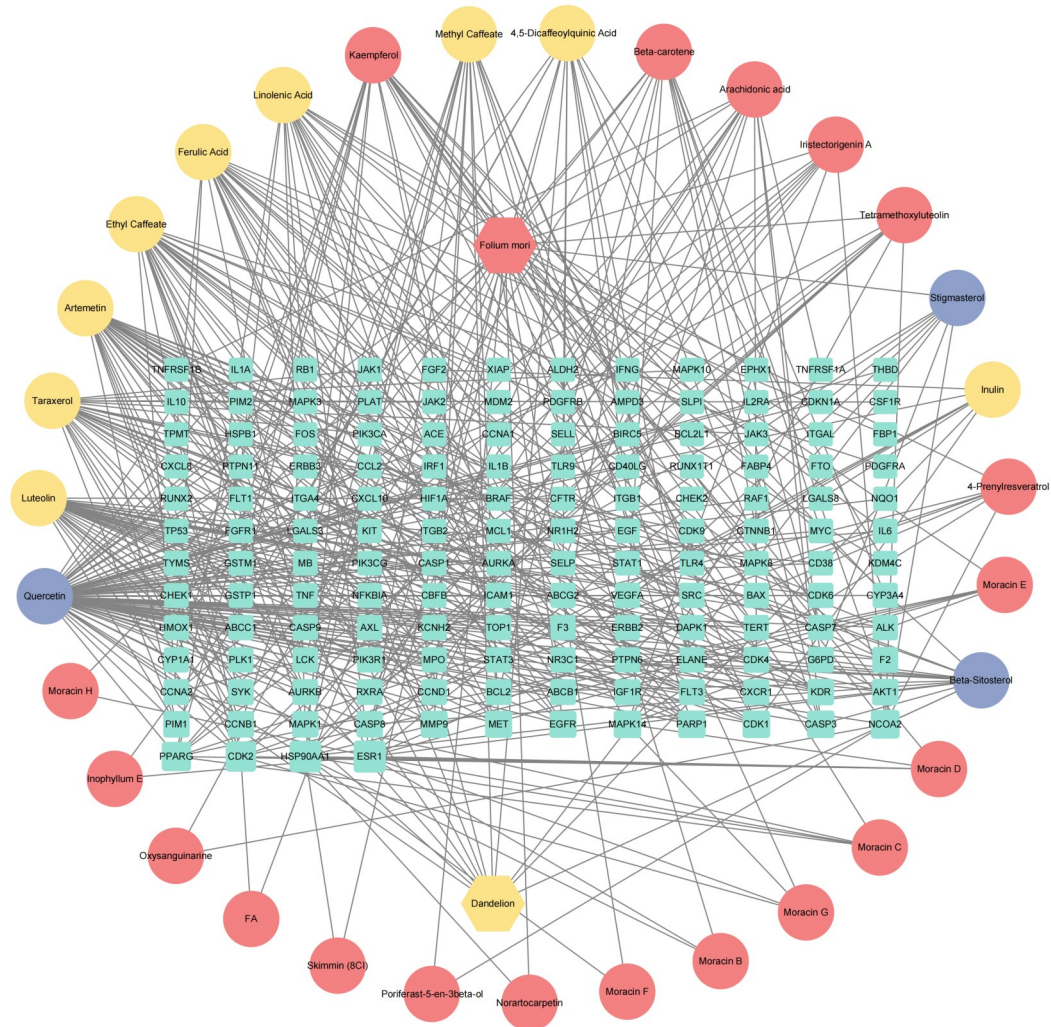


图4 药物-有效成分-靶点网络图

Fig. 4 Drug-active ingredient-target network diagram

(phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号通路、TNF 信号通路和 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路等。见图 6。

**2.5 PPI 网络的构建和核心基因筛选** 采用 CytoNCA 插件分析 PPI 网络拓扑, 筛选核心基因, 以 DC、BC 和 CC 的中位数为筛选标准 (图 7)。在

PPI 网络中, 根据以上筛选条件进行首次筛选, 获得具有 51 个节点和 142 条边的新网络。对上述网络进行第二次过滤, 得到另一个新的网络, 有 17 个节点和 112 条边。拓扑分析显示: PPI 网络中核心作用靶点是 STAT3、EGFR、AKT1、EGF、VEGFA、MYC、TP53、MAPK3、CASP3、SRC、HSP90AA1、CTNNB1、PIK3CA、IL-6、TNF、MAPK1 和 PIK3R1 等。

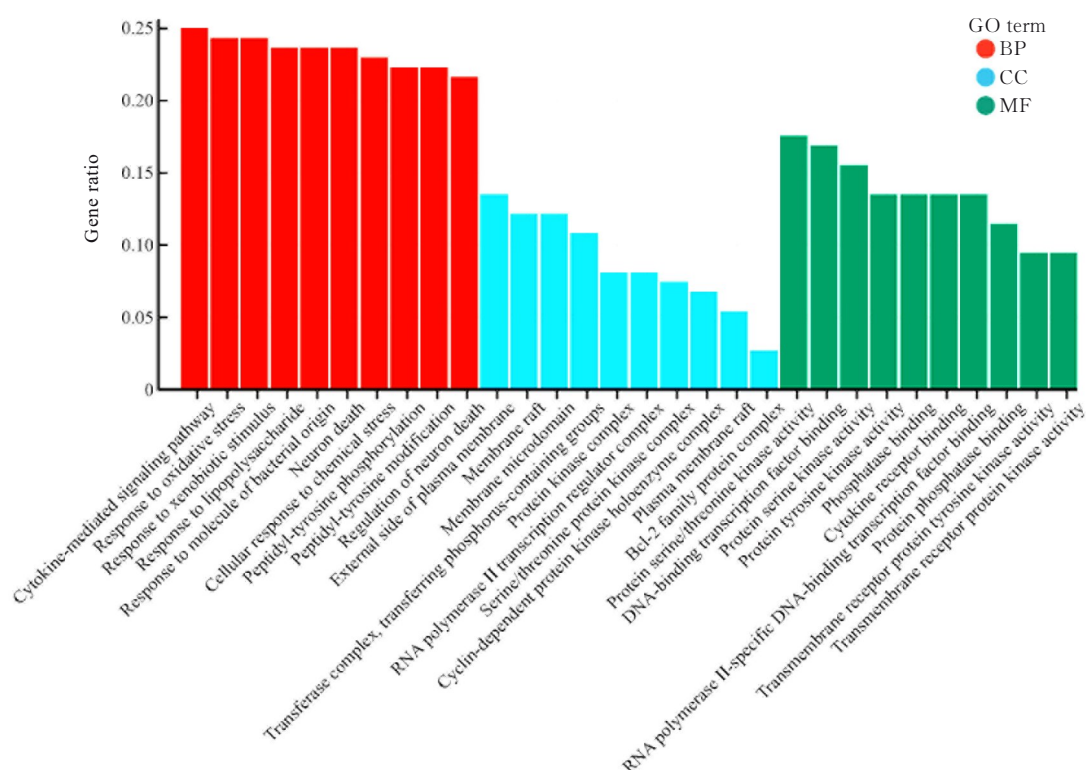


图 5 GO 功能富集分析条形图

Fig. 5 Bar chart of GO functional enrichment analysis

**2.6 分子对接结果** 采用分子对接技术对上述网络药理学分析结果进行验证, 并在网络中筛选出具有高度值的药物活性成分。quercetin、taraxerol、kaempferol、luteolin 和 artemetin 最终被筛选为分子对接的配体, 选择上述筛选的核心靶点作为受体蛋白。结合亲和力低于  $0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  表明配体分子可以自发地与受体蛋白结合, 而低于  $-5.00 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  则表明配体分子具有较好的结合亲和力。部分活性成分与靶点的分子对接结果模式见图 8, 其中粉色部分为蛋白质受体, 绿色部分为小分子配体, 浅蓝色部分为配体与受体之间形成的氢键, 说明配体与受体之间的结合相当稳定。本研究共获得 72 个分子对接结果 (图 9), 结合亲和力最高的配对结果为 taraxerol 与 MYC ( $-8.73 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ), 其

中 quercetin、kaempferol、luteolin 和 artemetin 与各个靶点均有很好的结合亲和力。AKT1、STAT3、HSP90AA1、IL-6 和 MAPK1 等靶点与各活性成分的对接结果也较好, 可能在蒲公英-桑叶治疗 AML 中发挥重要作用。

### 3 讨论

AML 是一种由骨髓中幼稚的粒细胞或其他髓系细胞 (如红系或巨核系) 发生恶性增生和克隆扩散所致癌症, 在其发生发展过程中涉及多个基因或信号通路。

药对是 2 味中药配对应用, 2 种中药同时应用具有复方的基本特征, 且较复方简单, 可提高疗效, 降低毒副作用, 因此通常被认为可通过多种途

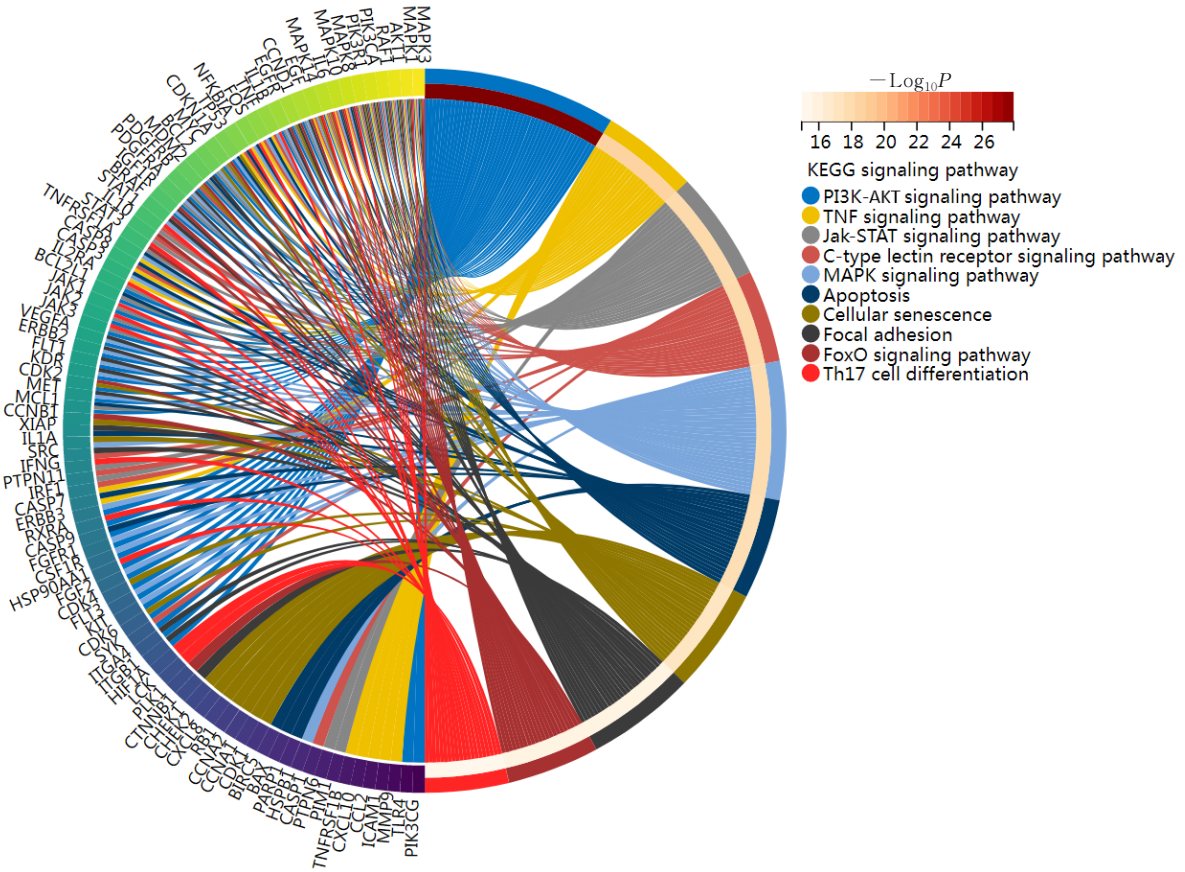
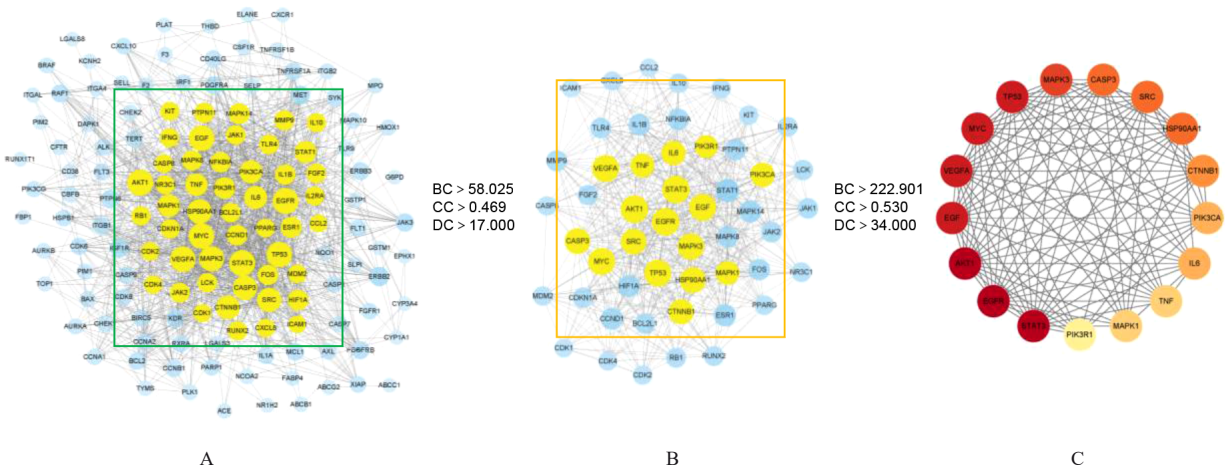


图6 KEGG 信号通路富集分析桑基图

Fig. 6 Sankey diagram of KEGG signaling pathway enrichment analysis



A

B

C

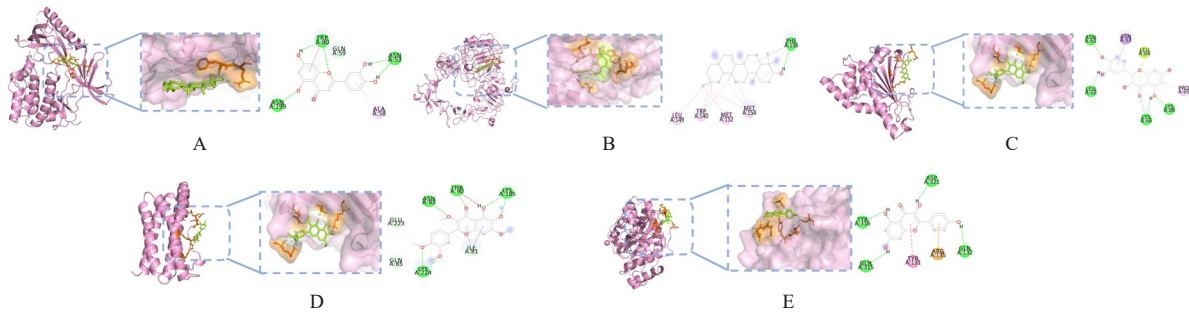
A: PPI network of dandelion-mulberry leaves on therapeutic AML targets; B: PPI network of important proteins screened in figure A; C: PPI network of dandelion and mulberry leaves for core targets of AML treatment further screened in figure B.

图7 PPI网络中的核心基因

Fig. 7 Hub genes in PPI network

径和作用靶点发挥作用。目前临床用于治疗白血病的复方中药主要有清热解毒、扶正补虚和活血化瘀三大类。清热解毒法多用于白血病尚未进行系统化疗或化疗的诱导缓解阶段。许多清热解毒药均具有

抗癌细胞作用, 可与化疗药物发挥协同作用<sup>[19]</sup>。在中药方剂中, 桑叶具有清热解毒、降血压和利尿等作用, 常用于治疗肝热目赤、肺热咳嗽和高血压等。研究<sup>[20]</sup>表明: 桑叶富含生物碱、黄酮类、多



A: 3D molecular docking model of luteolin and AKT1; B: 3D molecular docking model of taraxerol and EGF; C: 3D molecular docking model of artemetin and HSP90AA1; D: 3D molecular docking model of quercetin and IL-6; E: 3D molecular docking model of kaempferol and MAPK1.

图8 核心靶点与活性成分分子对接图

Fig. 8 Molecular docking diagram of core targets and active ingredients



图9 核心靶点与活性成分分子对接结果热图

Fig. 9 Heat map of molecular docking results of core targets and active ingredients

酚和多糖等多种活性成分,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤及保护心血管等功效。蒲公英具有清热解毒、消肿利尿和活血化瘀的作用,除了抗炎和抗氧化等药理作用外,蒲公英及其有效成分的抗肿瘤作用也尤为明显<sup>[21]</sup>。目前已有研究<sup>[22]</sup>表明:蒲公英的有效成分对乳腺癌、肺癌和肝癌等多种癌症有明显的抑制作用。研究<sup>[23]</sup>显示:水性蒲公英根提取物可通过激活人白血病 Jurkat 细胞中含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 8 (cysteiny l aspartate specific proteinase 8, CASP8) 选择性诱导细胞凋亡。但蒲公英-桑叶联合治疗 AML 的潜在机制尚不明确。

本研究采用基于网络药理学的方法分析蒲公英-桑叶治疗 AML 的潜在分子机制,并进行了分子对接进行验证。在蒲公英-桑叶抗 AML 的 148 个靶点中,基于 CytoNCA 软件分析的关键靶点分别为 STAT3、EGFR、AKT1、EGF、VEGFA、

MYC、TP53、MAPK3、CASP3、SRC、HSP90AA1、CTNNB1、PIK3CA、IL-6、TNF、MAPK1 和 PIK3R1 等,可能在 AML 中起到关键作用。上述蛋白参与了炎症反应、血管生成、氧化应激、细胞周期和细胞凋亡等各种生理过程。蒲公英-桑叶的潜在活性成分靶向 STAT3 的度值最高,而 STAT3 蛋白是潜在的细胞质转录因子,是细胞生长的重要调节因子。STAT3 在正常细胞和肿瘤细胞的生长调控中均发挥重要作用,且在 AML 细胞的存活中起关键作用<sup>[24]</sup>。研究<sup>[25]</sup>证实:STAT3 抑制剂可以抑制 AML 的自噬并降低肿瘤生长速度。另一项研究<sup>[26]</sup>表明:选择性靶向 JAK2/STAT3 通路是 AML 的有效治疗策略。姜黄素与三氧化二砷联合应用可诱导 KG1-a 细胞凋亡并下调 JAK2 和 STAT3 的表达<sup>[27]</sup>。另外,在本研究的网络图中 AKT1 度值较高。AKT1 是丝氨酸-苏

氨酸蛋白激酶中的一种, AKT蛋白调节多种细胞功能, 包括正常细胞和肿瘤细胞的增殖、存活、代谢和血管生成, kaempferol与AKT1结合可降低AKT1磷酸化水平, 促进HL60细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

quercetin、luteolin、taraxerol和artemetin是化合物-靶标网络中排名前4位的化合物, 而kaempferol是桑叶活性成分中最为重要的化合物。在上述活性成分中, quercetin度值最高, 并且是蒲公英-桑叶共同的活性成分。quercetin是在水果和蔬菜中发现的最丰富的类黄酮之一, 在抗炎、抗肿瘤和抗氧化中起着至关重要的作用<sup>[29]</sup>。quercetin已被证明对AML具有治疗作用, 通过调节AMPK的活性来抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的磷酸化, 从而起到调节细胞自噬和细胞凋亡的作用<sup>[30]</sup>。luteolin是一种黄酮类化合物, 存在于许多药用植物和蔬菜中。研究<sup>[31]</sup>表明: luteolin可以诱导人早幼粒细胞白血病细胞分化为健康的单核细胞和巨噬细胞, 抑制癌细胞信号转导并诱导细胞凋亡。kaempferol是一种广泛存在的类黄酮, 可与AKT1结合, 进而降低AKT磷酸化水平, 促进HL-60细胞凋亡<sup>[32]</sup>。蒲公英根含有多种类型的五环三萜类化合物, 其中以taraxerol最为突出, 具有重要的药理作用<sup>[33]</sup>。taraxerol具有抗疟原虫、抗糖尿病、抗癌和抗炎的潜力, 并可通过受体介导的细胞凋亡发挥抗白血病的作用<sup>[34-37]</sup>。artemetin存在于多种不同的药用植物中, 可通过诱导细胞凋亡来抑制人髓系白血病细胞的增殖<sup>[38]</sup>。

本研究中潜在靶点的GO功能和KEGG信号通路富集分析结果显示: 潜在靶点主要富集在细胞因子介导的信号传导途径、对激酶活性的正向调节和对氧化应激的反应等生物过程, 其相关通路也与PI3K/AKT、JAK/STAT和TNF信号通路有密切关联。其中, PI3K/AKT信号通路富集最为明显。PI3K/AKT信号传导在AML患者原始细胞中经常被激活<sup>[39]</sup>, 进而抑制细胞凋亡信号, 并干扰造血干细胞的正常分化。

本研究中分子对接结果表明: AKT1、STAT3、HSP90AA1、IL-6和MAPK1蛋白与蒲公英-桑叶的活性成分quercetin、kaempferol、luteolin和artemetin均具有良好的结合亲和力, 进一步证实了蒲公英-桑叶有效成分可发挥抗AML的功效。

本研究存在一定的局限性: 首先, 本研究是通

过对公共平台的数据分析得出的, 需要通过实验来验证上述结果; 其次, 在蒲公英-桑叶与AML靶点分子对接的研究中, 需要进一步的分子动力学模拟来验证上述结果的准确性; 此外, 还需要更多的蒲公英-桑叶活性成分的药代动力学研究来揭示其治疗AML的有效性和安全性。由于AML发病进展较快, 蒲公英-桑叶应该作为辅助治疗, 不能替代传统的化疗和放疗等治疗手段。

综上所述, 蒲公英-桑叶的主要活性成分quercetin、taraxerol、kaempferol、luteolin和artemetin可能通过调控AKT1、STAT3、HSP90AA1、IL-6和MAPK1等发挥抗AML的作用, 同时对PI3K/AKT信号通路的调节是蒲公英-桑叶发挥抗AML作用的重要机制。本研究结果为利用蒲公英-桑叶治疗AML提供了理论依据, 但还需要后续的生物实验和临床研究来验证。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

周鑫辰参与研究设计和论文撰写, 董姝含和张卓参与数据收集整理和统计学分析, 沈明妹、汪香君和李迎参与论文修改, 刘丽梅参与论文审校。

#### [参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA: Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] 梁欣荃, 唐亦舒, 朱平, 等. 不同类型急性白血病患者血流感染流行病学及预后分析: 一项长达九年多中心947例患者回顾性研究[J]. 临床血液学杂志, 2023, 36(1): 27-32.
- [3] NAGEL G, WEBER D, FROMM E, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO)[J]. Ann Hematol, 2017, 96(12): 1993-2003.
- [4] ZENG Y J, WU M, ZHANG H, et al. Effects of qinghuang powder on acute myeloid leukemia based on network pharmacology, molecular docking, and *in vitro* experiments[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 6195174.
- [5] FANG T T, LIU L Q, LIU W J. Network pharmacology-based strategy for predicting therapy targets of *Tripterygium wilfordii* on acute myeloid leukemia[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(50):

- e23546.
- [6] 霍俊明,于维贤,李维奇,等.急性白血病临床治疗体会与分析[J].中医杂志,1987,28(8):31-33.
- [7] DEEPA M, SURESHKUMAR T, SATHEESHKUMAR P K, et al. Purified mulberry leaf lectin (MLL) induces apoptosis and cell cycle arrest in human breast cancer and colon cancer cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2012, 200(1): 38-44.
- [8] 杨子辉,董朕,伍蕙岚,等.基于网络药理学分析蒲公英抗氧化功能的物质基础与作用机制[J].畜牧兽医学报,2023,54(5):2170-2185.
- [9] WU Z Y, JI X W, SHAN C, et al. Exploring the pharmacological components and effective mechanism of Mori Folium against periodontitis using network pharmacology and molecular docking [J]. *Arch Oral Biol*, 2022, 139: 105391.
- [10] RU J L, LI P, WANG J N, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [11] WU Y, ZHANG F L, YANG K, et al. SymMap: an integrative database of traditional Chinese medicine enhanced by symptom mapping[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D1110-D1117.
- [12] LIU Z Y, GUO F F, WANG Y, et al. BATMAN-TCM: a bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21146.
- [13] UNIPROT CONSORTIUM. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D506-D515.
- [14] PIÑERO J, RAMÍREZ-ANGUITA J M, SAÜCH-PITARCH J, et al. The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1): D845-D855.
- [15] STELZER G, ROSEN N, PLASCHKES I, et al. The GeneCards suite: from gene data mining to disease genome sequence analyses [J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2016, 54. DOI: 10.1002/cpbi.5.
- [16] AMBERGER J S, HAMOSH A. Searching online Mendelian inheritance in man (OMIM): a knowledgebase of human genes and genetic phenotypes[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2017, 58: 1.2.1-1.2.1.2.12.
- [17] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D605-D612.
- [18] GONZÁLEZ-CASTEJÓN M, VISIOLI F, RODRIGUEZ-CASADO A. Diverse biological activities of dandelion[J]. *Nutr Rev*, 2012, 70(9): 534-547.
- [19] ZHANG Y L, LIANG Y E, HE C W. Anticancer activities and mechanisms of heat-clearing and detoxicating traditional Chinese herbal medicine[J]. *Chin Med*, 2017, 12: 20.
- [20] MA G Q, CHAI X Y, HOU G G, et al. Phytochemistry, bioactivities and future prospects of mulberry leaves: a review[J]. *Food Chem*, 2022, 372: 131335.
- [21] 刘晓燕,龙凤,赵玉,等.蒲公英中有效成分抗肿瘤作用机制的研究进展[J].中草药,2023,54(10):3391-3400.
- [22] 袁鑫怡,曾淑欣,杨润,等.基于网络药理学与分子对接的蒲公英抗乳腺癌的机制研究[J].天津中医药,2023,40(1):110-116.
- [23] OVADJE P, CHATTERJEE S, GRIFFIN C, et al. Selective induction of apoptosis through activation of caspase-8 in human leukemia cells (Jurkat) by dandelion root extract[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 133(1): 86-91.
- [24] YU H, PARDOLL D, JOVE R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(11): 798-809.
- [25] LARRUE C, HEYDT Q, SALAND E, et al. Oncogenic KIT mutations induce STAT3-dependent autophagy to support cell proliferation in acute myeloid leukemia[J]. *Oncogenesis*, 2019, 8: 39.
- [26] VENUGOPAL S, BAR-NATAN M, MASCARENHAS J O. JAKs to STATs: a tantalizing therapeutic target in acute myeloid leukemia [J]. *Blood Rev*, 2020, 40: 100634.
- [27] ZENG Y J, LIU F, WU M, et al. Curcumin combined with arsenic trioxide in the treatment of acute myeloid leukemia: network pharmacology analysis and experimental validation [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(1): 219-230.
- [28] AMJAD E, SOKOUTI B, ASNAASHARI S. A systematic review of anti-cancer roles and mechanisms of kaempferol as a natural compound [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 260.
- [29] XIAO J, ZHANG B, YIN S M, et al. Quercetin induces autophagy-associated death in HL-60 cells through CaMKK $\beta$ /AMPK/mTOR signal pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2022, 54(9): 1244-1256.
- [30] SHAHBAZ M, IMRAN M, ALSAGABY S A, et al.

- Anticancer, antioxidant, ameliorative and therapeutic properties of kaempferol[J]. *Int J Food Prop*, 2023, 26(1): 1140-1166.
- [31] Al-Mosawe E H. The effect of luteolin on lymphocyte cells in leukemia patient[J]. *Al-Mustansiriyah J Sci*, 2013, 24 (1): 1-8.
- [32] ZHENG D D, ZHOU Y M, LIU Y, et al. Molecular mechanism investigation on monomer kaempferol of the traditional medicine Dingqing Tablet in promoting apoptosis of acute myeloid leukemia HL-60 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 8383315.
- [33] MUS A A, GOH L P W, MARBAWI H, et al. The biosynthesis and medicinal properties of taraxerol [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(4): 807.
- [34] KHANRA R, DEWANJEE S, DUA T K, et al. Taraxerol, a pentacyclic triterpene from *Abroma Augusta* leaf, attenuates acute inflammation via inhibition of NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 88: 918-923.
- [35] KHANRA R, BHATTACHARJEE N, DUA T K, et al. Taraxerol, a pentacyclic triterpenoid, from *Abroma Augusta* leaf attenuates diabetic nephropathy in type 2 diabetic rats[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 94: 726-741.
- [36] YAO X Y, LI G L, BAI Q, et al. Taraxerol inhibits LPS-induced inflammatory responses through suppression of TAK1 and Akt activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15(2): 316-324.
- [37] YAOI X, LU B Y, LÜ C T, et al. Taraxerol induces cell apoptosis through A mitochondria-mediated pathway in HeLa cells[J]. *Cell J*, 2017, 19(3): 512-519.
- [38] KO W G, KANG T H, LEE S J, et al. Polymethoxyflavonoids from *Vitex rotundifolia* inhibit proliferation by inducing apoptosis in human myeloid leukemia cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(10): 861-865.
- [39] MARTELLI A M, NYÅKERN M, TABELLINI G, et al. Phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway and its therapeutical implications for human acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2006, 20(6): 911-928.