

阔叶十大功劳治疗肝癌作用机制的生物信息学研究

杨霞¹,杨凯平²,张学武²,林登梅²,张楠楠¹,李军¹

(1. 贵州中医药大学基础医学院,贵州 贵阳 550025; 2. 贵州中医药大学药学院,贵州 贵阳 550025)

摘要:基于网络药理学和生物信息学探讨了阔叶十大功劳(*Mahonia bealei* (Fort.) Carr, MB)治疗肝癌的作用机制。首先,利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库获取MB的靶点,并通过基因表达综合数据库(GEO)数据库下载肝癌数据集GSE45267。使用Cytoscape软件和STRING数据库构建蛋白互作网络,并通过David数据库进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组(KEGG)富集分析。此外,运用GEPIA、THPA、UALCAN和Kaplan-Meier等数据库进行差异表达、蛋白分析、临床相关性和生存分析,最后通过DS BIOVIA Discovery Studio 2016 v16.1软件进行分子对接。研究筛选出8个hub基因(*CCNB1*、*CCNB2*、*AURKA*、*CCNA2*、*CCNE1*、*CHEK1*、*CDK1*、*TOP2A*),这些基因在肝癌组织中显著高表达。生存分析表明,这8个基因与总生存期和无进展生存期显著相关。分子对接结果表明,7个蛋白(*CCNB1*、*AURKA*、*CCNA2*、*CCNE1*、*CHEK1*、*CDK1*、*TOP2A*)可与MB的成分进行结合。综合网络药理学和生物信息学分析,发现MB通过多个成分、靶点和通路协同作用,可能对肝癌具有治疗潜力。

关键词:网络药理学;生物信息学;阔叶十大功劳;肝癌;作用机制

中图分类号:R273 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-8513(2025)02-0133-11

肝癌(liver cancer)即肝脏恶性肿瘤,可分为原发性和继发性肝癌2大类,其中以原发性肝癌为主^[1-2]。原发性肝癌(primary hepatic carcinoma, PLC)是指身体中的肝细胞或者是肝内管道细胞出现恶性肿瘤的一种疾病^[3]。研究^[4-6]显示,我国的肝癌死亡率位居第二、发病率排名第四,为常见恶性肿瘤之一。诱发PLC因素包括乙型或丙型肝炎病毒等^[7]。临床常用的治疗方法包括肝移植、肝切除、放疗和化疗等,但这些治疗方法预后效果差、易复发且不良反应多^[8-10],且该病发病隐匿,多数患者发现时已处于中晚期,故整体疗效较差。

阔叶十大功劳(*Mahonia bealei* (fort.) carr, MB)为小檗科阔叶十大功劳属植株,主要分布在云南、四川、贵州等地^[11-12]。其为我国传统药用植株,也是苗族药材的重要组成部分,相关记载可见于《苗族医药学》等书^[13]。该植物的根、茎、叶都可入药,味苦、性寒,具有泻火解毒、滋阴养肺、兼补肝肾等功效。现代药理研究^[14-16]发现,MB的根含小檗碱、药根碱、木兰花碱等化学成分,这些成分具有抗氧化,抑菌抗炎、抗胆固醇,扩张血管、逆转肿瘤和保肝等多重生物活性。

虽然前期研究^[17]证实了MB抗肿瘤的作用,但其活性成分以及作用机制尚未阐明。本文运用生物信息学结合网络药理学探究MB干预肝癌的潜在机制,以期为MB的药物开发和临床应用提供数据支撑。

收稿日期:2022-09-11.

基金项目:国家自然科学基金(82060797);贵州中医药大学大学生创新创业训练计划项目(贵中医大创合字(2022)135号).

作者简介:杨霞(2002-),女,硕士研究生.主要从事肝癌药物相关研究.

通信作者:李军(1986-),男,博士,副教授,硕士生导师.主要从事肝癌及糖尿病药物相关研究.

张楠楠(1989-),女,博士,讲师.主要从事肝癌及糖尿病研究.

1 材料与方法

1.1 MB的活性成分及靶点筛选

利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)获取MB的活性成分和靶点. 为防止漏筛MB成分,通过文献查阅补充其成分. 并采用PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库收集各活性成分的化学结构. 将这些结构式导入SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.cn/>)进行靶点预测. 利用UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)去除重复和非人源与不规范的靶点,最终得到MB的靶点.

1.2 肝癌疾病差异基因的筛选

在基因表达综合数据库(GEO)数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中以“liver cancer”为关键词,选择物种为Homo sapiens. 经过筛选后,确定使用GSE45267数据集,并选择GEO2R分析差异表达基因,设置 $P < 0.05$, $|\log FCI| > 1$. 随后,通过OMIM数据集(<https://omim.org/>)进行疾病靶点基因的检索及筛选. 合并数据集得到的靶点后去重,最终得到肝癌相关疾病靶点.

1.3 MB与肝癌共同靶点的收集和“药物-成分-靶点-疾病”网络的构建

使用Venny 2.1.0(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)进行靶点交集分析,最终获得MB和肝癌的共同靶点. 处理后,将结果导入Cytoscape中构建“药物-成分-靶点-疾病”网络图.

1.4 共同靶点蛋白质互作(PPI)网络的构建

将获得的交集靶点导入STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>),物种设置为“Homo sapiens”,并保持其他参数保持默认设置不变后. 设置最低相互作用阈值为中等“medium confidence”(> 0.400),以获得共同靶点PPI网络图. 根据上述结果,将数据导入Cytoscape 3.9.1软件,利用节点大小和颜色设置反映度值的大小,边的粗细设置反映结合率评分(Combine score)的大小,从而构建最终的蛋白相互作用网络.

1.5 筛选hub基因

CytoHubba是Cytoscape 3.9.1软件用于识别hub节点的插件. 在视图处理工作面板中点击CytoHubba,选择打开的网络图,点击“Nodes Scores”目录下的Calculate子菜单,并选择MCC,默认选择“top”的“nodes”,然后再点击“submit”,族中获得hub基因的网络图.

1.6 基因本体论(GO)功能注释和京都基因与基因组(KEGG)通路富集分析

利用David数据库(<http://david.ncifcrf.gov/>)进行GO功能注释分析,GO全称为Gene Ontology. 这是一个国际化的基因本体论数据库,用于描述基因和基因产物的属性. 其由细胞组成(cellular component, CC)、生物学过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)3个部分组成;同时,进行京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,预测MB与肝癌关键靶点所参与的生物学特性及调控的信号通路. 利用在David数据库中下载的数据,在微生信(<http://www.bioinformatics.com.cn/login/>)绘制气泡图,进行可视化.

1.7 差异基因或蛋白的筛选

利用GEPIA(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)数据库对hub基因的特定癌种的正常组织对比肿瘤组织的表达差异分析. 选定癌种,设定阈值和纳入组织类型,获取差异表达箱图. 利用THPA数据库(Human Protein Atlas, <https://www.proteinatlas.org/>),输入关键基因名后,然后点击“Search”选择“Tissue”和“Pathology”,分别获得基因在正常组织和肝癌中的蛋白表达情况.

1.8 临床相关性分析

UALCAN数据库(<http://ualcan.path.uab.edu>)作为一个确定肿瘤亚组的特定候选生物标志物平台,可对hub基因的临床因子相关性进行分析. 点击“TCGA”,输入基因名称,选择肝癌,点击EXPLORE,进入结果页面,分别选择“patient's gender”“individual cancer stages”“nodal metastasis status”,分析hub基因的相对表达水平.

1.9 hub基因的生存分析

选用Kaplan-Meier数据库(<https://kmplot.com/analysis/>)分析hub基因在肝癌患者的总生存期(OS)和

无进展生存期(PFS)中的高表达和低表达,可评估hub 基因 mRNA 表达的预后价值.

1.10 对 hub 基因编码的蛋白进行分子对接

通过 PDB 数据库(<https://www.pdb.org/>)获得与 hub 基因对应的人源蛋白,并通过 TCMSP 数据库查找筛选出化合物的三维结构.将蛋白和化合物的三维结构导入 DS BIOVIA Discovery Studio 2016 v16.1 软件进行分子对接,获得各个蛋白与化合物对接的对接分数.

2 结果

2.1 肝癌相关靶点的筛选

从微阵列数据集 GSE45267 下载了相关的表达谱,并对芯片数据进行归一化处理(图 1a).根据所设条件,共筛出 2 119 个差异表达基因(DGEs),其中 744 个 DEGs 明显上调,1 375 个 DGEs 明显下调(红色代表上调基因,蓝色代表下调基因),结果如图 1b 所示.热图是对肝癌与正常组织之间的差异表达进行层次聚类分析,利用前 50 个 DGEs 绘制热图(图 1c).

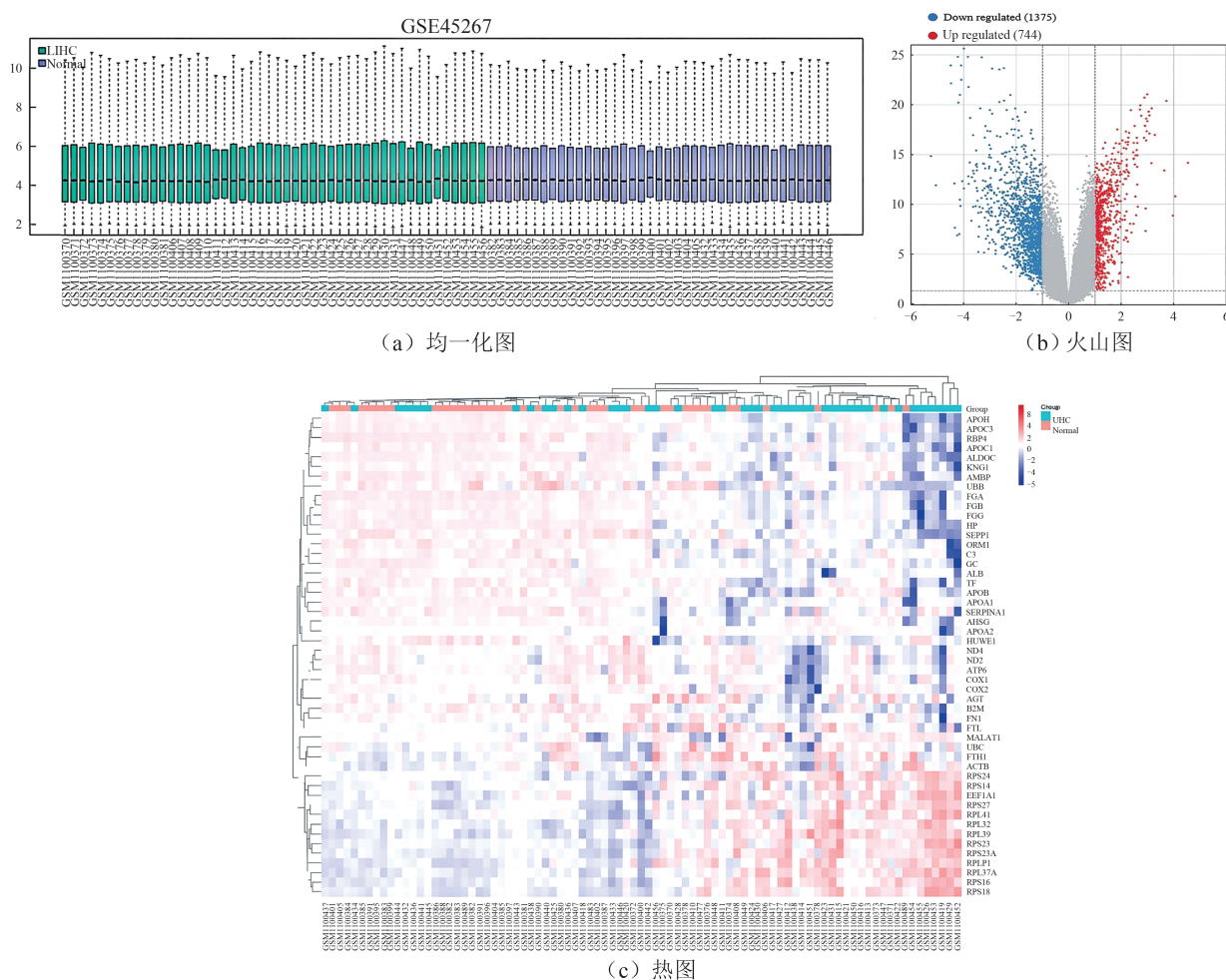


图 1 GSE45267 数据集差异基因表达分析结果图

2.2 MB 与肝癌共同靶点的收集和“药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络的构建

通过 TCMSP、文献检索等方式,共得到 MB 的 37 个化合物和 414 个潜在靶点,其中化合物包括 flavone、berberine、mynstic acid、ethyl linolenate 等,其化合物的化学结构如图 2 所示.将 414 个潜在靶点与肝癌差异表达基因取交集后,得到 78 个交集靶点,包括 *PTGS2*、*ADRB2*、*CA2*、*AR*、*CCNB1*、*CCNB2* 等,其结果如图 3a 所示.将药物、成分、靶点、疾病一一对应导入 Cytoscape,构建了药物 - 成分 - 靶点 - 疾病网络图(图 3b).

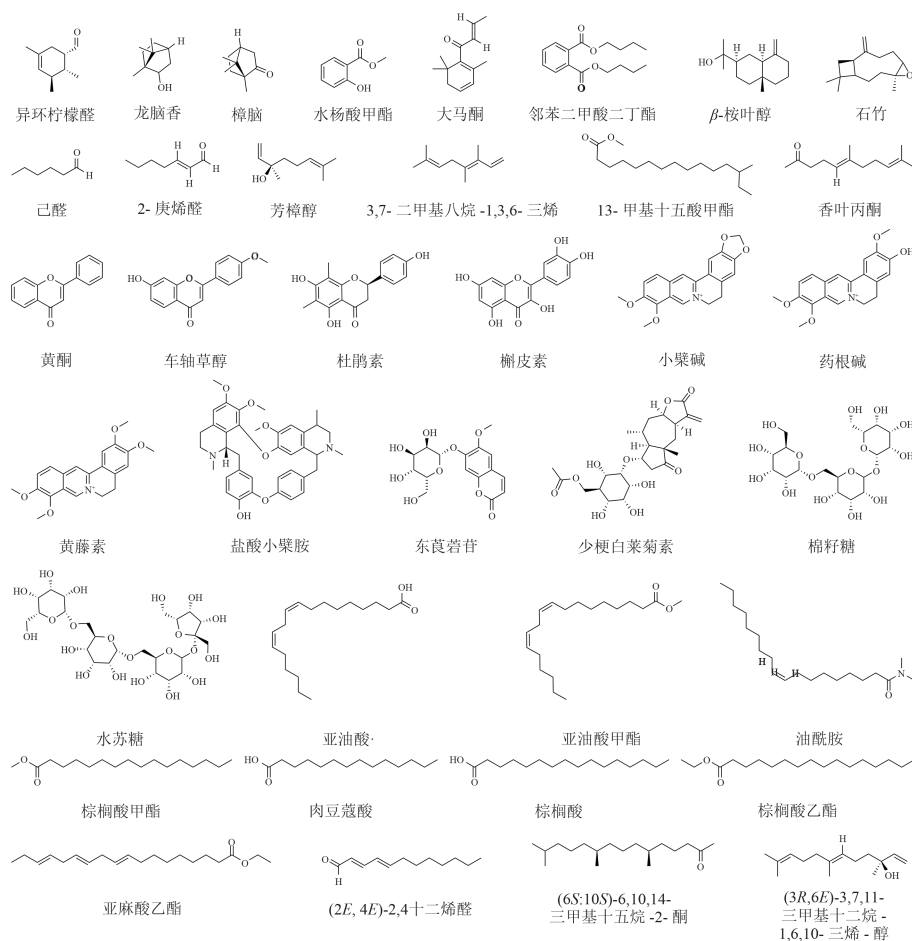


图 2 阔叶十大功劳的化合物的化学结构

2.3 PPI网络构建及关键靶点筛选

通过STRING数据库和Cytoscape软件对78个交集靶点进行分析处理后,得到共有79个节点和284条边的PPI网络图(图4a),每个节点是基因、蛋白质或分子,节点与节点之间的连接(edge)代表这些生物分子之间的相互作用.节点的度值(degree)代表网络中与该节点相连的其他节点的数量.度值越大,该靶点越有可能成为化合物的关键作用靶点.利用CytoHubba进行拓扑分析,度值排名前十位的hub基因分别为CCNB1、CDK1、CCNA2、AURKA、TOP2A、CHEK1、CCNE2、CCNB2、CDC25B、CCNE1,其hub基因PPI网络如图4b所示.

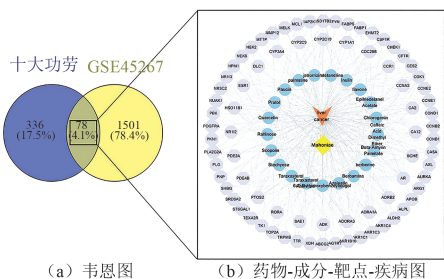


图 3 阔叶十大功劳作用于肝癌的靶点筛选结果

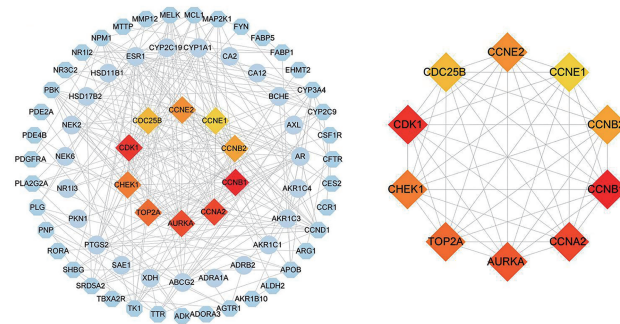


图 4 交集靶点蛋白互作及hub基因筛选

2.4 GO功能注释分析和KEGG通路富集分析

使用David数据库进行GO功能注释分析,设置条件后($P < 0.05$)后,共涉及21条条目,其中包括7条CC、9条BP、5条MF.通过可视化绘制气泡图(图5a),气泡越大表示富集到该条目上的基因越多,颜色越深

表示富集越显著. GO 功能注释分析结果显示, 生物过程主要涉及有丝分裂细胞周期的 G2/M 转化和 G2/M 转变的阳性调节等; 细胞组分主要涉及胞浆、细胞质、细胞核、核质等; 分子功能主要涉及 ATP 结合、蛋白质结合、蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性、蛋白激酶活性等, 表明 MB 可以通过参与调控多个生物过程而产生抗肝癌作用. 通过 KEGG 通路富集分析, 得到符合条件 ($P < 0.05$) 的通路共 7 条. 结合肝癌的疾病特点, 发现阔叶十大功劳可能通过病毒致癌、人 T 细胞白血病病毒 I 感染、人类免疫缺陷病毒 I 型感染、乙型肝炎 EB 病毒感染、癌症中的微粒蛋白、人瘤病毒感染等信号通路发挥其对肝癌的作用. 图 5b 为分析结果的可视化分析. 气泡越大表示富集到该条通路上的基因越多, 颜色越深表示富集程度越显著.

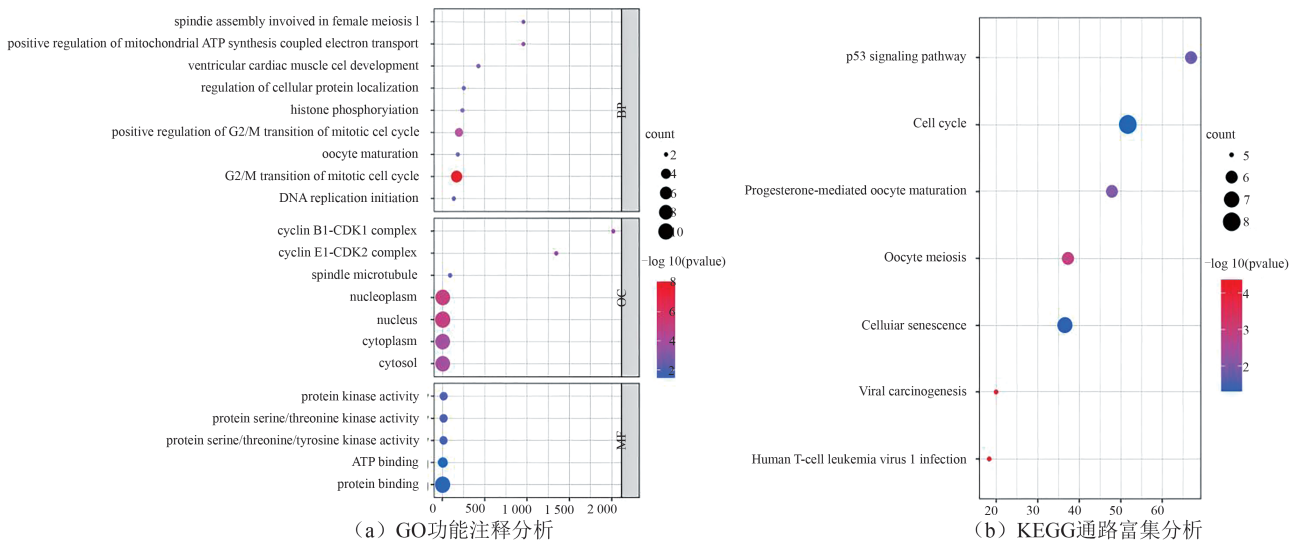
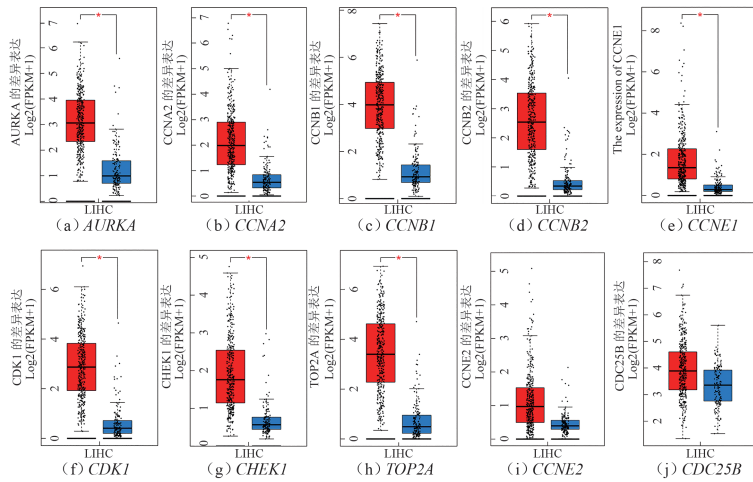


图 5 关键靶点的功能富集分析

2.5 差异基于或蛋白的筛选结果

GEPIA 数据库对 10 个 hub 基因进行差异表达水平分析, 结果显示, *CCNB1*、*CCNB2*、*CCNA2*、*CCNE1*、*CDK1*、*AURKA*、*CHEK1*、*TOP2A* 在肝癌中的表达均高于正常组, 且具有统计学意义 ($P < 0.05$). *CDC25B*、*CCNE2* 在肝癌中的表达虽高于正常组, 但不具有统计学意义 (图 6). 从 THPA 数据库下载的数据表明, 肝癌标本中 *CCNB1*、*CCNB2*、*CCNA2*、*CCNE1*、*CDK1*、*TOP2A* 的蛋白表达均高于正常组织样本; *AURKA* 的蛋白表达与正常组织样本相似; 而 *CHEK1* 在肝癌标本和正常组织中没有蛋白表达 (图 7).



红色代表疾病组, 蓝色代表正常组, * $P < 0.05$

图 6 hub 基因的差异表达箱图 (肿瘤样本数量为 369, 正常样本数量为 160)

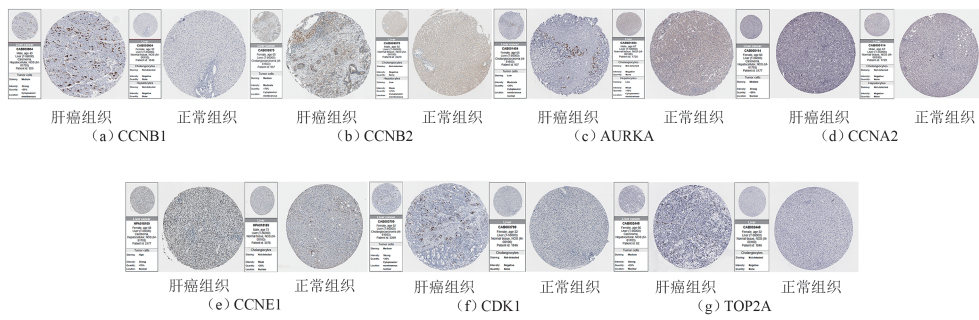
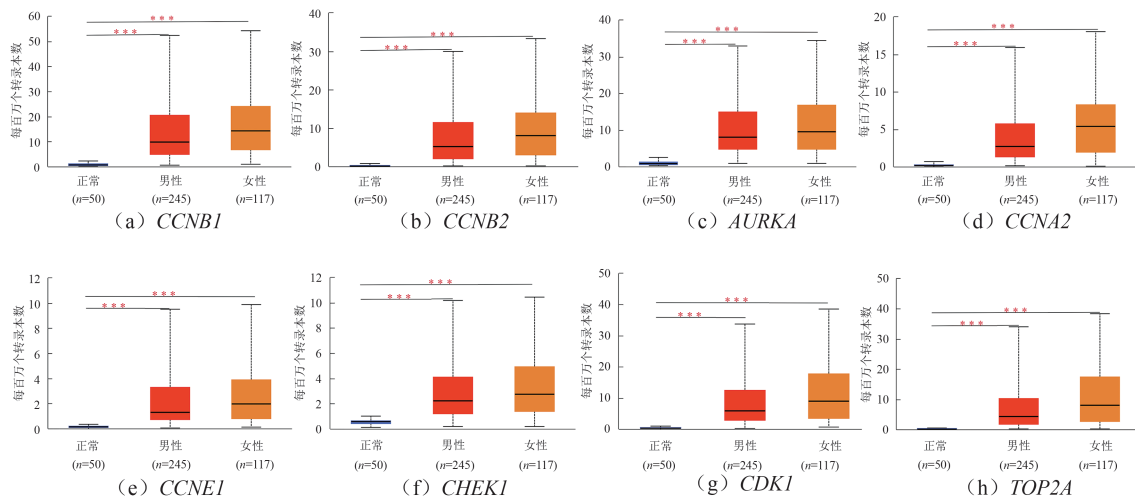


图 7 hub 基因编码的蛋白表达图谱

2.6 对 8 个 hub 基因进行临床相关性分析

UALCAN 数据库得到的结果显示,分析了 8 个 hub 基因(*CCNB1*、*CCNB2*、*AURKA*、*CCNA2*、*CCNE1*、*CHEK1*、*CDK1*、*TOP2A*),按患者性别(patient's gender)、个体癌症分期(individual cancer stages)和淋巴结转移状态(nodal metastasis status)进行分类(图 8 ~ 10). 患者性别:男性和女性患者样本分别进行分组. 个体肿瘤分期:将样本分为 Stage 组(I、II、III、IV 期)和正常组. 转移状态包括 N0、N1. 根据 3 种分类,得到的结果显示,8 个 hub 基因在疾病组中的表达水平均显著高于正常组.



患者数为 n ; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, 下同

图 8 基于患者性别分类的 hub 基因临床相关性分析结果(TCGA 样本)

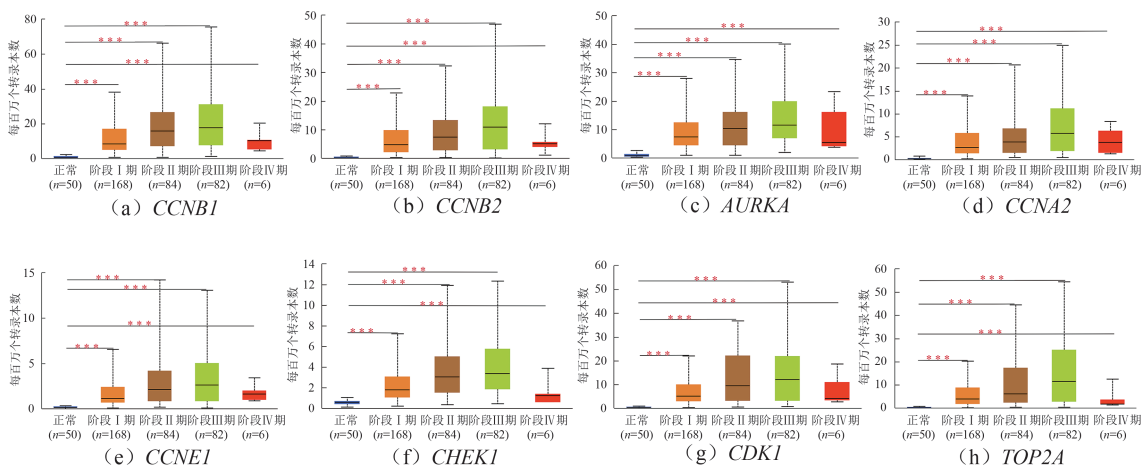
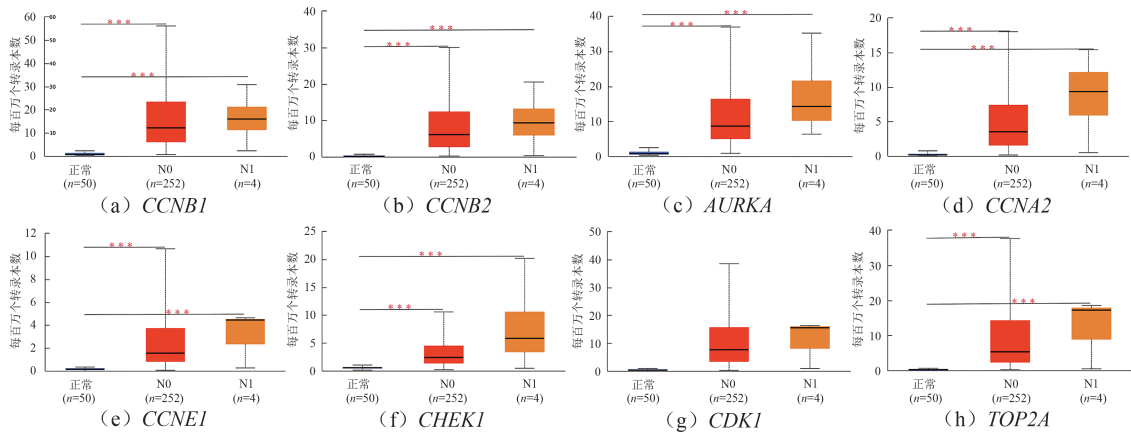


图 9 基于个体癌症分期分类的 hub 基因临床相关性分析结果(TCGA 样本)



N0代表如果没有淋巴结转移, N1代表如果有淋巴结转移

图 10 基于淋巴结转移状态分类的hub基因的临床相关性分析结果

2.7 8个hub基因的生存分析

利用Kaplan - Meier绘图仪, 分别预测8个hub基因在OS和PFS内的5年预后价值(图11和12). 横坐标表示生存时间, 纵坐标表示生存率, 曲线下降表示患者逐渐死亡. 通过P值来衡量生存率是否有显著差别. 风险比(HR)是用于评估某种因素导致死亡/缓解/复发等风险改变的倍数. 当HR > 1时, 表明该变量越大, 风险越高, 生存率越小; 当HR = 1时, 说明该变量对生存率没有显著作用; 当HR < 1时, 表明该变量越大, 风险越低, 生存率越高. 结果表明CCNB1、CCNB2、AURKA、CCNA2、CCNE1、CHEK1、CDK1、TOP2A在OS和PFS的P值均小于0.05, 且在5年内具有显著的生存意义(P < 0.05).

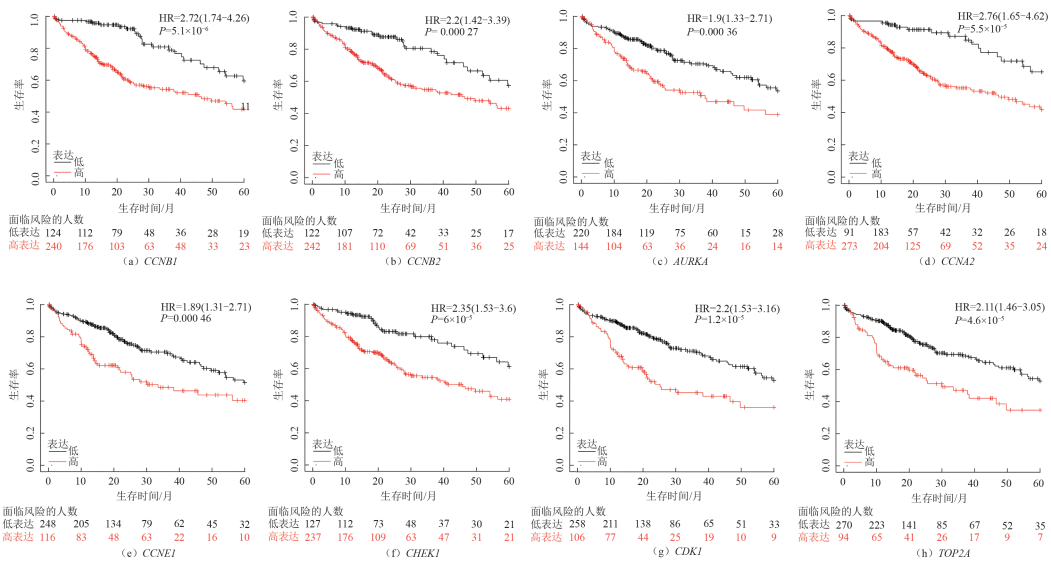


图 11 OS内, hub基因的生存曲线图(n=364)

2.8 分子对接

将8个hub基因编码的蛋白及化合物的三维结构导入DS BIOVIA Discovery Studio 2016 v16.1软件进行对接. 如表1所示, 有7个蛋白(CCNB1、AURKA、CCNA2、CCNE1、CHEK1、CDK1、TOP2A)可以与MB的成分进行分子对接. 基于其对接分数(LibDock Score)分析, 通常认为分数越高, 表明受体和配体亲和力越高, 对接活性越大, 发生作用的可能性越大. 其中, TOP2A与棕榈酸酯的结合分数最高, 达到154.516; CDK1与水苏糖结合分数为139.64; CHEK1与少梗白菜菊素的结合分数为137.119; CCNE1与少梗白菜菊素的结合分数为114.021; CCNA2与东莨菪苷的结合分数为109.366; AURKA与小檗胺的结合分数为108.575; 而CCNB1与车轴草醇的结合分数最低, 为90.275. 结合能与对接分数呈负相关, 即分数越高, 表示受体和配体结合的亲和

力越强,结合能越低,配体和受体越容易自发结合(表1). 对接分数较高的化合物与蛋白的具体结合位点如图 13 所示.

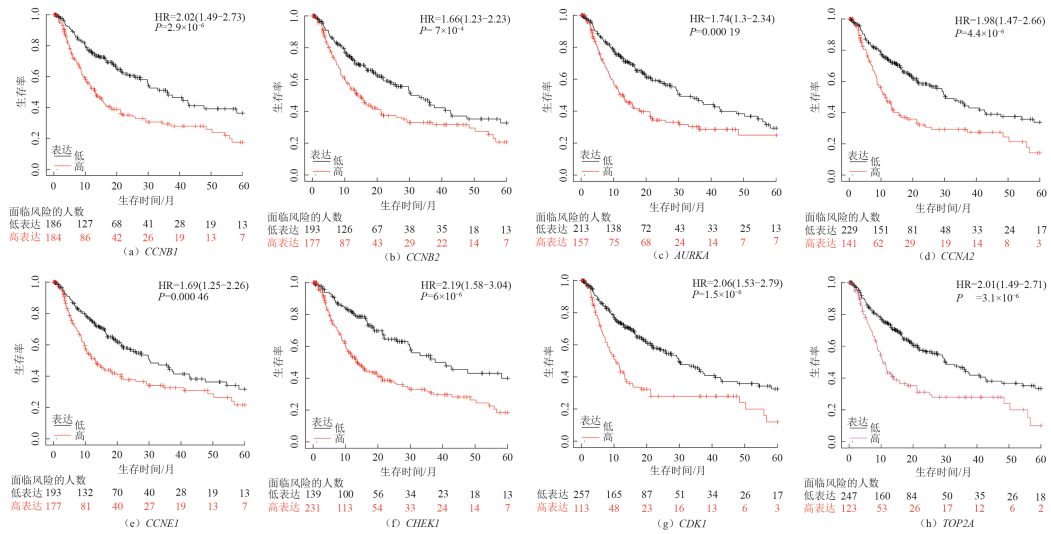


图 12 PFS内, hub基因的生存曲线图(n=370)

表 1 分子对接结果

蛋白名称	成分	分子对接分数	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
CDK1	水苏糖	139.640	-10.25
	棉籽糖	119.515	-8.72
	东莨菪苷	100.617	-7.32
	小檗胺	94.668	-5.25
	车轴草醇	82.804	-4.13
	槲皮素	80.106	-3.87
TOP2A	棕榈酸酯	154.516	-11.33
	车轴草醇	104.954	-8.28
CCNB1	东莨菪苷	90.275	-5.22
AURKA	小檗胺	108.575	-6.45
CCNA2	东莨菪苷	109.366	-8.06
	杜鹃素	104.831	-5.48
CCNE1		114.021	-7.84
CHEK1	少梗白菜菊素	137.119	-9.11

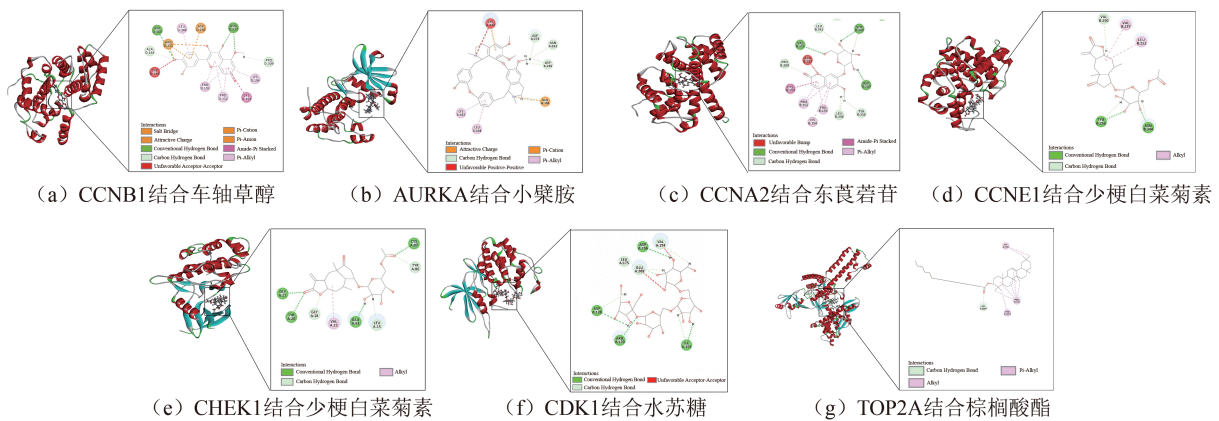


图 13 分子对接结果

3 讨论

中医药因毒副作用小、能够适当延长患者生存期等优势,近年来应用越来越为广泛^[18]. 研究^[19-20]表明,越来越多的肿瘤患者会选择西药治疗的同时服用中药进行综合治疗,而从中草药中筛选具有抗肿瘤作用的成分并且探讨其作用机制,具有重要的理论和现实意义. 据文献^[21]报道,MB可用于肝癌治疗,但是它治疗肝癌的作用机制尚未完全明确. 所以本文通过网络药理学和生物信息学以及分子对接等方法探讨MB干预肝癌的作用靶点及作用机制.

首先通过TCMSP等数据库获得了MB的24种活性成分和414个作用靶点,再通过GEO数据库得到了肝癌的2119个差异表达基因,最终交集出78个共同靶点,并通过CytoHubba插件初步筛选确定了10个关键基因(*CCNB1*、*CCNB2*、*CCNA2*、*CCNE1*、*CDK1*、*AURKA*、*CHEK1*、*TOP2A*). 通过GO功能注释分析得到的生物功能包括有丝分裂细胞周期的G2/M转化、ATP绑定、蛋白质结合等,表明MB可以通过参与调控多个生物过程而产生抗肝癌作用. KEGG通路富集分析结果显示,靶点主要富集于病毒致癌、人T细胞白血病病毒I感染、人类免疫缺陷病毒I型感染等通路,通过这些通路对抗肝癌发挥其作用. 文献^[22]显示,肝癌组织中存在多条信号通路,其中最重要的一条信号通路为PI3K/Akt信号通路,它通过参与肝癌细胞的增殖、凋亡、自噬等过程,从而对肝癌的发生和发展起调控作用. 由此推测MB可能通过靶点作用于多个信号通路并形成相互作用的网络,从而发挥治疗肝癌的作用.

差异表达分析显示,*CCNB1*、*CCNB2*、*CCNA2*、*CCNE1*、*CDK1*、*AURKA*、*CHEK1*、*TOP2A*在肝癌中的表达均高于正常组.*CDC25B*、*CCNE2*在肝癌中的表达虽高于正常组,但不具有统计学意义. 蛋白表达水平分析显示,肝癌标本中*CCNB1*、*CCNB2*、*CCNA2*、*CCNE1*、*CDK1*、*TOP2A*的蛋白表达均高于正常组织样本;与正常组织样本相比,*AURKA*在肝癌标本中的蛋白表达相似;而*CHEK1*在肝癌标本和正常组织中均未检测到蛋白表达. 临床相关性分析显示,8个hub基因与性别、个体癌症分期和淋巴结转移状态等指标均呈正相关. 生存分析表明,8个hub基因在OS和PFS的P值均小于0.05,HR值均大于1,且在5年内均具有生存意义.

最后,将8个hub基因相对应的蛋白与MB主要成分进行分子对接. 结果显示,有7个蛋白(*CCNB1*、*AURKA*、*CCNA2*、*CCNE1*、*CHEK1*、*CDK1*、*TOP2A*)能够与阔叶十大功劳的成分进行分子对接.*CCNB1*结合车轴草醇;*AURKA*结合小檗胺;*CCNA2*结合东莨菪苷;*CCNE1*结合少梗白菜菊素;*CHEK1*结合少梗白菜菊素;*CDK1*结合水苏糖;*TOP2A*结合棕榈酸酯. 结果表明,小檗胺可作为钙调蛋白拮抗剂对多种肿瘤细胞起抑制作用,其可以通过抑制某肝癌细胞的增殖生长,使其细胞周期停于G0/G1期,并诱导某肝癌细胞的凋亡等,最终实现抗癌的作用^[2]. 水苏糖能够促进肠蠕动,大幅减少了有毒物质在肠道的停留时间,有助于其排出有毒物质,对肝起保护作用^[24]. 并且质量分数为26%~45%的水苏糖对人体肝癌HepG-2细胞起着明显抑制的作用^[23]. 其结合能和结合位点分析显示,配体和受体可以自发结合,其中*CDK1*-水苏糖、*TOP2A*-棕榈酸酯、*CCNB1*-东莨菪苷、*AURKA*-小檗胺、*CCNA2*-东莨菪苷、*CCNE1*-少梗白菜菊素、*CHEK1*-少梗白菜菊素的结合能均小于-5.0 kcal/mol,表明二者之间的结合较为稳定,结合能力较强^[25].

4 结语

基于用网络药理学、生物信息学及分子对接技术探讨MB干预肝癌可能的作用机制. 研究表明,MB通过作用于*CCNB1*、*CCNB2*、*CCNA2*、*CCNE1*、*CDK1*、*AURKA*、*CHEK1*、*TOP2A*等靶点及病毒致癌、人T细胞白血病病毒I感染等信号通路,发挥抗肝癌的作用. 这体现出MB治疗肝癌具有多成分、多靶点、多途径相互协作的优势,为MB治疗肝癌的临床研究提供一定的理论依据. 然而,由于网络药理学本身的局限性,研究结果仍需通过实验进一步验证,以期筛选出MB中最有可能干预肝癌发展的靶点和通路.

参考文献:

- [1] GONG D, ZENG Z, YI F, et al. Inhibition of histone deacetylase 11 promotes human liver cancer cell apoptosis [J]. American Journal of Translational Research. 2019, 11(2):983-990.
- [2] 李文君,裴少非,邹其虎,等. JAK2/STAT3信号通路活化参与DEN诱导的小鼠原位肝癌[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2022, 31(2):186-191.

- [3] 曹莺. 小檗胺对肝癌细胞的作用及其机制的初步研究[D]. 苏州:苏州大学, 2015:1-53.
- [4] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 39(10204):1145-1158.
- [5] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2):115-132.
- [6] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2):1-14.
- [7] BOULCH D M, MARTEL C D, FRANCESCHI S, et al. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide [J]. *International Journal of Cancer*, 2018, 142(12):2471-2477.
- [8] ORCUTT S T, ANAYA D A. Liver resection and surgical strategies for management of primary liver cancer [J]. *Cancer Control: Journal of the Moffitt Cancer Center*, 2018, 25(1):1.
- [9] DEY P, KUNDU A, CHAKRABORTY H J, et al. Therapeutic value of steroidal alkaloids in cancer: current trends and future perspectives[J]. *International Journal of Cancer*, 2019, 145(7):1731-1744.
- [10] GADSDEN M M, KAPLAN D E. Multidisciplinary approach to HCC management: how can this be done [J]. *Digestive Diseases and Sciences*, 2019, 64(4):968-975.
- [11] 邱德文, 杜江, 夏同珩. 中华本草草药卷彩色图谱[M]. 北京:中医古籍出版社, 2006.
- [12] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志:第29卷[M]. 北京:科学出版社, 2004.
- [13] 洪林, 蒲兰, 李冰冰, 等. 阔叶十大功劳的化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. *贵州农业科学*, 2019, 47(9):122-125.
- [14] PALANI S, RAJA S, PRAVEEN K R, et al. Phytoconstituents evaluation and antihyperglycemic and antihyper lipidemic effects of *Mahonia leschenaultia* Takeda in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 2010, 92(6):1199-1211.
- [15] PALANIA S, RAJAB S, SANTHOSH KALASHA R, et al. Evaluation of nephroprotective and antioxidant activity of *Mahonia leschenaultia* Takeda on acetaminophen-induced (APAP) toxicity in rat [J]. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 2010, 92(4):789-799.
- [16] 顾关云, 蒋昱. 十大功劳属植物化学成分与生物活性[J]. *国外医药(植物药分册)*, 2005, 10(5):185-190.
- [17] 张楠楠, 林登梅, 杨凯平, 等. 阔叶十大功劳作用于FABP5介导免疫细胞干预肝癌的研究[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(5):201-205.
- [18] 蒋梦捷, 胡玉洁, 林钢, 等. 基于网络药理学和生物信息学方法的白藜芦醇治疗三阴性乳腺癌的机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(20):2459-2464.
- [19] 李忠, 白桦, 张雅月, 等. 中医肿瘤学科现状分析与发展思路[C]//中华中医药学会, 中华中医药学会肿瘤分会. 2009年国际中医药肿瘤大会论文集, 2009:117-129.
- [20] 琚景进, 罗莉, 龙奉玺, 等. 中医药改善化疗毒副作用的临床运用概况[J]. *湖南中医杂志*, 2016, 32(1):179-181.
- [21] 杨昌贵, 肖承鸿, 江维克, 等. 十大功劳叶药材的质量标准提高研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(4):470-473.
- [22] 赵世丛, 温军业, 李越昌, 等. PI3K/Akt信号通路在肝癌中相关机制及药物研究进展[J]. *江苏医药*, 2022, 48(4):419-422.
- [23] 陈健. 水苏糖的功能及在饮料产品中的应用[J]. *现代食品*, 2022, 28(1):21-24.
- [24] 贾绍华, 张道勇, 刘冰洁. 地黄不同炮制品中水苏糖含量比较及其水苏糖抗肿瘤活性的研究[J]. *黑龙江医药*, 2012, 25(4):511-514.
- [25] LI B J, RUI J Q, DING X J, et al. Exploring the multicomponent synergy mechanism of Banxia Xiexin Decoction on irritable bowel syndrome by a systems pharmacology strategy[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2019, 233:158-168.

Bioinformatics study on the mechanism of *Mahonia bealei* (Fort.) Carr in the treatment of liver cancer

YANG Xia¹, YANG Kai-ping², ZHANG Xue-wu², LIN Deng-mei², ZHANG Nan-nan¹, LI Jun¹

(1. School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China;

2. School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

Abstract: The therapeutic mechanisms of *Mahonia bealei* (Fort.) Carr (MB) in the treatment of liver cancer are

explored based on network pharmacology and bioinformatics. First, the targets of MB were obtained from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database, and the liver cancer dataset GSE45267 was downloaded from the GEO database. A protein-protein interaction network was constructed using Cytoscape software and the STRING database, followed by Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses through the DAVID database. Additionally, differential expression, protein analysis, clinical relevance, and survival analyses were conducted using the GEPIA, THPA, UALCAN, and Kaplan-Meier databases. Molecular docking was performed using DS BIOVIA Discovery Studio 2016 v16.1 software. The study identified eight hub genes (*CCNB1*, *CCNB2*, *AURKA*, *CCNA2*, *CCNE1*, *CHEK1*, *CDK1*, *TOP2A*), which were significantly overexpressed in liver cancer tissues. Survival analysis revealed that these eight hub genes were significantly associated with overall survival and progression-free survival. Molecular docking results indicated that seven proteins (*CCNB1*, *AURKA*, *CCNA2*, *CCNE1*, *CHEK1*, *CDK1*, *TOP2A*) could interact with MB components. Overall, network pharmacology and bioinformatics analyses suggest that MB may exert therapeutic effects on liver cancer through multiple components, targets, and pathways.

Key words: network pharmacology; bioinformatics; liver cancer; *Mahonia bealei* (Fort.) Carr; mechanism of action

(责任编辑 韩 冬)

(上接第 132 页)

Content determination of coumarin and flavone in different parts of *Hedyotis chrysotricha* and their antioxidant activity

SUN Zong-miao¹, XU Xiu-ping¹, JIN Xian-wu²

(1. Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang 261041, China;

2. Pharmaceutical Testing Branch of Shangrao Inspection, Testing and Certification Institute, Shangrao 334000, China)

Abstract: Based on high-performance liquid chromatography and the 1,1-diphenyl-2-trinitrophenylhydrazine 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzo thiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt, ferric reduction/antioxidant capacity methods were used for the simultaneous determination of scopolin, rutin, kaempferol-3-O-rhamnoside and coumarins, total flavonoids content in different parts of *Eupatorium adenophorum* and evaluation of antioxidant activity in different parts. The results showed that contents of scopolin, rutin, kaempferol-3-O-rhamnoside, total coumarins and total flavonoids were found in the leaves, followed by whole grass, with the lowest content in the stems. The antioxidant capacity was: leaf > whole grass > stems. The established method is simple, accurate and repeatable, making it suitable for the quantitative analysis of components and evaluation of pharmacological activity in different parts of *Eupatorium adenophorum*.

Key words: *Hedyotis chrysotricha*; stem; leaves; total coumarins; total flavonoids; scopolamine lactone

(责任编辑 王煜丹)