

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.01.009

引用格式:李锦湘,余田甜,李 伟,等.基于网络药理学探讨四物汤治疗宫颈癌的作用机制[J].巴楚医学,2024,7(1):55-61.

# 基于网络药理学探讨四物汤治疗宫颈癌的作用机制

李锦湘 余田甜 李 伟 丁玲玲

(湖北中医药大学 第一临床学院, 湖北 武汉 430000)

**摘要:** **目的:** 基于网络药理学探讨四物汤治疗宫颈癌的作用机制。 **方法:** 通过中药系统药理学数据库与分析平台知识库收集中药活性成分, 利用治疗靶点数据库、GeneCards 数据库收集疾病靶点, 绘制韦恩图, 利用 Cytoscape3.10.1 构建“药物-活性成分-疾病靶点”关系网络图以及绘制蛋白质互相关系网, 将交集靶点基因进行基因本体(GO)富集分析及京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 并应用分子对接验证药物成分与靶点之间的作用。 **结果:** 四物汤治疗宫颈癌的有效成分有 106 个, 关键靶标 51 个, 关键靶点包括核受体共激活因子 2(PNRC2)、前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2)等。通过蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)分析得到四物汤治疗宫颈癌的核心靶点, 包括苏氨酸激酶 1(AKT1)、肿瘤坏死因子(TNF)、PTGS2、原癌基因转录因子(JUN)及胱天蛋白酶 3(CASP3)等。分子对接分析证明豆甾醇与 TNF、AKT1 靶点具有良好的结合活性。 **结论:** 四物汤可通过调节 TNF、AKT1 关键靶点发挥治疗宫颈癌的作用, 为临床应用提供了一定依据。

**关键词:** 四物汤; 宫颈癌; 网络药理学; 肿瘤坏死因子; 苏氨酸激酶 1

中图分类号: R737.33

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2024)01-0055-07

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Mechanism of Siwu Decoction in the Treatment of Cervical Cancer

### Based on Network Pharmacology

Li Jinxiang Yu Tiantian Li Wei Ding Lingling

(The First Clinical College, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430000, China)

**Abstract Objective:** To study the mechanism of action of Siwu decoction in the treatment of cervical cancer based on network pharmacology. **Methods:** The active ingredients were collected through the traditional Chinese medicine systems pharmacology knowledge base, and the disease targets were collected by therapeutic target database and GeneCards databases. Then the Venn diagram was drawn. The "drug-active ingredient-disease target" relationship network diagram was constructed by Cytoscape 3.10.1 and the protein interrelationship network was drawn. The intersection target genes were analyzed by gene ontology (GO) and kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. The molecular docking was used for verification. **Results:** There were 106 active ingredients and 51 key targets in the treatment of cervical cancer, including nuclear receptor coactivator 2 (PNRC2) and prostaglandin peroxide synthase 2 (PTGS2). The core targets of Siwu decoction in the treatment of cervical cancer were obtained by protein-protein interaction (PPI) analysis, including threonine kinase 1 (AKT1), tumor necrosis factor (TNF), PTGS2, proto-oncogene proteins c-jun (JUN), caspase-3 (CASP3), etc. Molecular docking analysis showed that

基金项目:湖北省中医药管理局 2023—2024 年度中医药青年人才项目(No: ZY2023Q004)

作者简介:李锦湘,男,硕士在读,主要研究中西医结合治疗妇科肿瘤。E-mail: 819367346@qq.com

通信作者:余田甜,女,硕士在读,主要研究中西医结合治疗妇科肿瘤。E-mail: 3403324028@qq.com

stigmasterol had good binding activity with TNF and AKT1 targets. **Conclusion:** Siwu decoction can play a role in the treatment of cervical cancer by regulating key targets TNF and AKT1, which provides a certain basis for clinical application.

**Keywords** Siwu decoction; cervical cancer; network pharmacology; tumor necrosis factor (TNF); threonine kinase 1 (AKT1)

宫颈癌是妇科高发疾病之一,感染高危型人乳头瘤状病毒(human papilloma virus, HPV)是癌变的必要病因,HPV感染能够改变人体内的微环境,多种细胞因子和基质之间相互作用,从而导致 HPV 感染患者进展为宫颈癌<sup>[1]</sup>。研究表明<sup>[2-3]</sup>,接种 HPV 疫苗能够有效降低年轻女性的宫颈癌发病率及死亡率,且越早接种获益效果越好。宫颈癌的临床辨证多属于湿、热、瘀及毒邪等,癌病发生发展病机多与本虚及邪实相关,可理解为正虚外邪入侵,相关脏腑失调,传入冲任胞宫,伏邪形成痞块所致癌变<sup>[4]</sup>。宫颈癌的治疗在临床上主要有子宫切除术、盆腔放疗辅助化疗或联合免疫治疗<sup>[5-6]</sup>及中医特色治疗等<sup>[7]</sup>。当今治疗癌症方式多样,但均有其相对的局限性及副作用,中西医结合治疗已成为改善患者生活质量及缓解疼痛的热门研究<sup>[8]</sup>。一项回顾性研究<sup>[9]</sup>发现,阴道萎缩、淋巴结清扫及异常血生化等是宫颈癌患者病情恶化的独立危险因素,这一研究可帮助临床医生预测此类患者病情进展并提前干预。研究证实<sup>[10]</sup>,宫颈癌患者体内炎症因子微环境变化与中医辨证中的湿热相关。中药调理能控制 HPV 感染患者的症状,延缓宫颈癌患者的病情进展<sup>[11]</sup>。

四物汤在临床上常被用作底方,常取调运气血、养血柔肝及缓急胞宫之效,在经验用药规律中,四物汤常被用作基础方来发挥调理肝脾肾的作用<sup>[12]</sup>。本文应用网络药理学方法探讨《仙授理伤续断秘方》中的四物汤治疗宫颈癌的作用机制,为临床提供更多的辨证思路及治疗方案。

## 1 研究方法

### 1.1 四物汤化学成分收集及靶点蛋白筛选

利用中药系统药理学数据库与分析平台(traditional Chinese medicine systems pharmacology, TCMSP)数据库(<https://www.tcmsp-e.com/>)进行检索<sup>[13]</sup>,四物汤组成:当归、川芎、白芍及熟地黄,以药物检索词索引得到各药物成分的活性化合物,收集共得到有效数据 263 个,其中当归 63 个、川芎 42 个、白芍 122 个及熟地黄 32 个。数据整理后利用 Uniprot 蛋白质知识库<sup>[14]</sup>(<https://www.uniprot.org>)将数

据进行转换,限定物种条件为 homo sapiens,得到蛋白 ID 数据可用于后续分析。

### 1.2 宫颈癌相关靶点筛选

使用检索词“cervical cancer”,在治疗靶点数据库(therapeutic target database, TTD)<sup>[15]</sup>(<https://db.idrblab.net/ttd/>)及 GeneCards 数据库<sup>[16]</sup>(<https://www.genecards.org>)检索收集疾病靶点,两大数据库数据作为互补,剔除重复值后整理得到 1 822 个靶标蛋白基因。

### 1.3 四物汤与宫颈癌交集靶点获取

利用 Jvenn 网站<sup>[17]</sup>(<http://jvenn.toulouse.inra.fr/app/index.html>)平台绘制四物汤靶点蛋白基因与宫颈癌靶点的韦恩图,同时得到药物与疾病交集靶点。

### 1.4 “药物-活性成分-疾病靶点”相互作用网络构建与分析

将整理后的数据文件导入 Cytoscape 3. 10. 1 软件<sup>[18]</sup>,创建四物汤-活性成分-疾病靶点三元可视化网络关系图,并分析化合物与靶点网络,应用软件扩展插件模块“Network Analyzer”进行网络拓扑分析。

### 1.5 四物汤与宫颈癌相关靶点蛋白质相互作用网络构建及分析

将“药物-疾病”交集靶点数据导入 STRING 数据库<sup>[19]</sup>,设置限定物种为 homo sapiens,相关数值保持原有,分析导出四物汤作用于宫颈癌的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络图及数据文件(string\_interactions\_short. tsv),将此数据文件导入 Cytoscape3. 10. 1 软件,运用网络分析中拓展程序模块(CentiScaPe 2. 2)进行数据分析,选取三组数值为:度值(Degree)、介数(Betweenness)及接近数(Closeness),分析得到三组数值后进行筛选,导出数据,得到关键靶点进行预测。

### 1.6 药物活性成分-宫颈癌 GO 功能与 KEGG 通路富集分析

使用 DAVID 数据库<sup>[20]</sup>(<https://david.ncifcrf.gov/>)对交集靶点进行基因本体(gene ontology, GO)功能富集分析和京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,对数据库限定条件为 homo sapiens,

重要参考数值选择为生物过程 (biological process, BP)、细胞组成 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 及 KEGG 通路等信息库。对获取的信息库进行特定 P 值排序, 选取 BP、CC、MF 前十组数据整理后输入微生物资源库 (<http://www.bioinformatics.com.cn>) 进行可视化。

### 1.7 分子对接验证

为了评估候选药物与靶标之间的结合和相互作用模式, 我们采用 AutodockVina 1. 2. 2 (<http://autodock.scripps.edu/>) 进行蛋白-配体对接<sup>[21]</sup>。首先对蛋白和配体文件进行准备, 从 PubChem 化合物数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中获得分子结构<sup>[22]</sup>, 将所有蛋白质和分子文件都转换为

PDBQT 格式, 去除所有水分子, 添加极性氢原子, 对接口袋设置格点距离为 0.05 nm。最后由 Autodock Vina 1. 2. 2 用于模型可视化。

## 2 研究结果

### 2.1 四物汤中化合物成分和靶点筛选

根据筛选阈值限定口服生物利用度参数 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  和类药性 (drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  并剔除不明成分, 在 TCMSP 平台上检索得到当归、川芎、白芍及熟地黄各成分的活性化合物共 18 个, 其中当归 2 个、川芎 6 个、白芍 8 个及熟地黄 2 个。四物汤活性化合物信息见表 1。

表 1 四物汤活性成分

中药名称	活性成分 ID	化合物名称	口服生物利用度 (OB%)	类药性 (DL)	相对分子质量 (MF)
当归(DG1)	MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	43.83	0.76	412.77
当归(DG2)	MOL000358	$\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75	414.79
川芎(CX1)	MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75	414.79
川芎(CX2)	MOL002157	芍药内酯(wallichilide)	42.31	0.71	412.57
川芎(CX3)	MOL000433	叶酸(folic acid)	68.96	0.71	441.45
川芎(CX4)	MOL002135	肉豆蔻酮(myricanone)	40.60	0.51	356.45
川芎(CX5)	MOL002140	川芎啞(perlolyrine)	65.95	0.27	264.3
川芎(CX6)	MOL001494	亚油酸乙酯(mandenol)	42.00	0.19	308.56
白芍(BS1)	MOL001918	芍药甙元酮(paeoniflorgenone)	87.59	0.37	318.35
白芍(BS2)	MOL000211	白桦脂酸(mairin)	55.38	0.78	456.78
白芍(BS3)	MOL000492	儿茶素(catechin)	54.83	0.24	290.29
白芍(BS4)	MOL001924	芍药苷(paeoniflorin)	53.87	0.79	480.51
白芍(BS5)	MOL001919	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta phenanthrene-15,16-dione	43.56	0.53	358.52
白芍(BS6)	MOL000422	山奈酚(kaempferol)	41.88	0.24	286.25
白芍(BS7)	MOL000358	$\beta$ -谷甾醇(beta-sitosterol)	36.91	0.75	414.79
白芍(BS8)	MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75	414.79
熟地黄(SDH1)	MOL000449	豆甾醇(stigmasterol)	43.83	0.76	412.77
熟地黄(SDH2)	MOL000359	谷甾醇(sitosterol)	36.91	0.75	414.79

### 2.2 四物汤有效化合物靶点与宫颈癌靶点的 Venn 图分析

将数据库中去重整理后得到药物靶点有 106 个、疾病靶点有 1 822 个, 两者取交集靶点, 数据可视化见图 1 所示。

### 2.3 “四物汤-活性成分-疾病靶点”相互作用网络分析

数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件进行处理, 导出相关数据及“四物汤-活性成分-疾病靶点”相互作用

网络图, 见图 2。共得到 552 个节点和 607 条边, 其中紫色三角型表示四物汤药物组成, 绿色圆形表示药物活性成分, 蓝色六边形表示“药物-疾病靶点”交集靶点。其中节点度值越大则相互作用相关性越强, 这些较多的节点靶点或化合物, 在整体起到关键枢纽作用。在图 2 相互作用网络图中可见, 每个化合物平均与 15.33 个靶点相互联系, 而每个靶点平均与 2.43 个化合物相互作用, 平均度值为 4.31, 显示四物汤多个化合物作用于多个靶点的现象。通过筛选得到部

分化合物为:豆甾醇、前列腺素 G/H 合成酶 2、孕激素受体、前列腺素 G/H 合成酶 1、PKA 催化亚基 C- $\alpha$  的 mRNA、盐皮质激素受体、 $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体亚基  $\alpha 1$ 、热休克蛋白 90 $\alpha$  家族 B 类、肾上腺素受体  $\alpha 1B$  及毒蕈碱型乙酰胆碱受体 M2。靶点分别为:核受体共激活因子 2(nuclear receptor coactivator 2, PNRC2)、前列腺素内过氧化物合酶 2(prostaglandin peroxide synthase 2, PTGS2)、黄体酮和脂质体 Q 受体家族成员 VI (progesterin and adipoQ receptor family member VI, PAQR6)、前列腺素内过氧化物合酶 1(prostaglandin peroxidase synthase 1, PTGS1)、蛋白激酶 A 催化亚基抗体 (protein kinase A catalytic subunit antibody, PRKACA)、核受体亚家族 3 C 组成员 2 (nuclear receptor subfamily 3 group C member 2, NR3C2)、氨基丁酸 A 受体 1(gamma-aminobutyric acid A receptor alpha 1, GABRA1)、热休克蛋白 90AB1 (heat shock protein 90kDa alpha, class B member 1, HSP90AB1)、 $\alpha$ -1b 肾上腺素能受体 (alpha-1B adrenergic receptor, ADRA1B) 及胆碱能受体毒蕈碱 2 (cholinergic receptor muscarinic 2,

CHRM2),以上均为 degree 值排序前十的化合物及靶点基因。

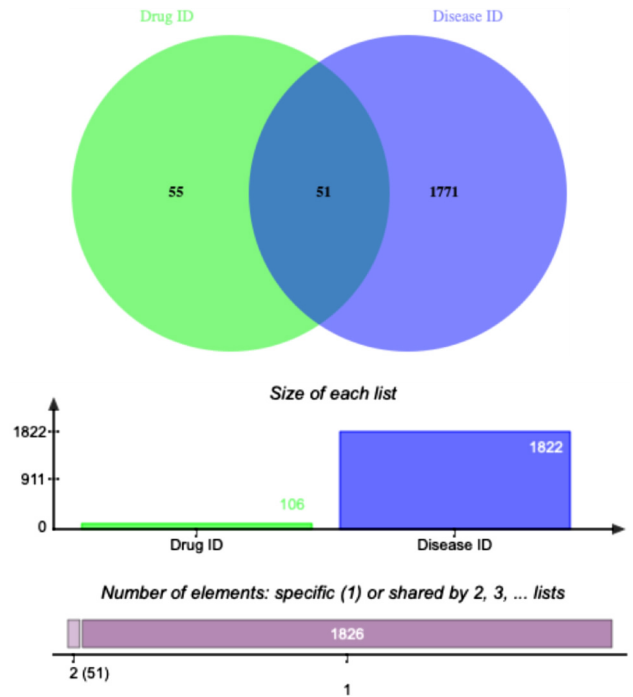


图 1 药物靶点与疾病靶点的 Venn 图

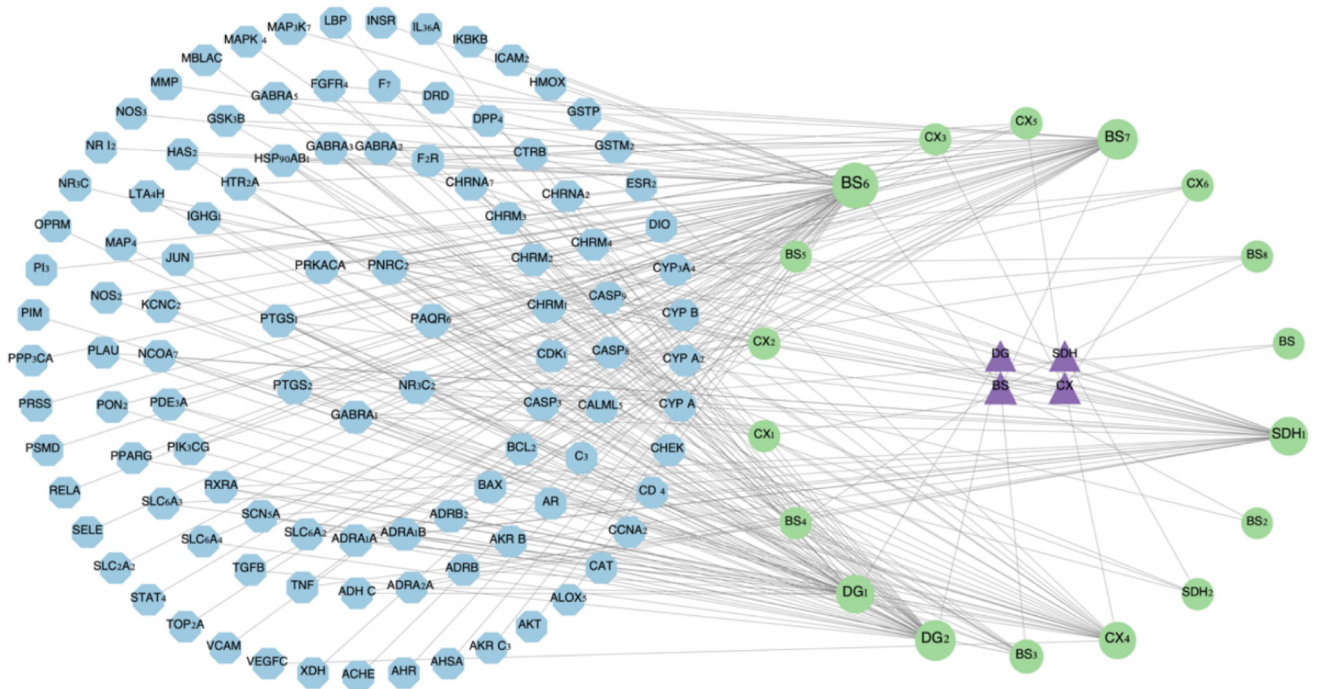


图 2 药物-活性成分-疾病靶点相互作用网络图

### 2.4 蛋白质相互网络分析

数据“药物-疾病”靶点数据导入至 STRING 数据库中 得到蛋白质作用图,再通过前期数据导入 Cytoscape 3.10.1 软件进行简洁可视化分析,导出得到 PPI 网络与核心靶标蛋白图,见图 3。利用 Cytoscape 3.10.1 软件处理后, Degree 值越大、节点越大

且颜色越深,代表其发挥作用越重要。PPI 总网络图 共计有 924 个节点,平均节点值为 18.48,经过 CentiScaPe 2.2 拓扑模块分析筛选出前十名四物汤治疗宫颈癌核心靶点:有苏氨酸激酶 1(threonine kinase 1, AKT1)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、PTGS2、原癌基因转录因子 JUN(proto-onco-

gen proteins c-jun, JUN)、胱天蛋白酶 3(caspase-3, CASP3)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因(B-cell lymphoma-2, BCL2)、过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPARG)、转化生长因子  $\beta$ 1 (transforming growth factor  $\beta$ 1, TGFB1)、HSP90AB1 及原癌基因 NF- $\kappa$ B 亚单位(recombinant V-Rel reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A, RELA),此结果说明上述蛋白在四物汤治疗宫颈癌中起着关键作用。

### 2.5 四物汤治疗宫颈癌 GO 富集分析及 KEGG 富集分析

采用 DAVID 数据库导入共同靶标基因进行检索,从数据库导出 BP 条目 353 条、CC 条目 37 条及 MF 条目 77 条,进行 P 值由小到大整理取前 10 名,绘制 GO 功能三合一可视化分析图,见图 4。BP 涉及参与外源性刺激反应、DNA 正向转录调控、缺氧反应及细胞凋亡过程正向调控等;CC 涉及细胞核、细胞质、胞浆及核质等;MF 反应参与过程有相同蛋白组

合、各种酶结合、蛋白质同源二聚化活性及蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性等。

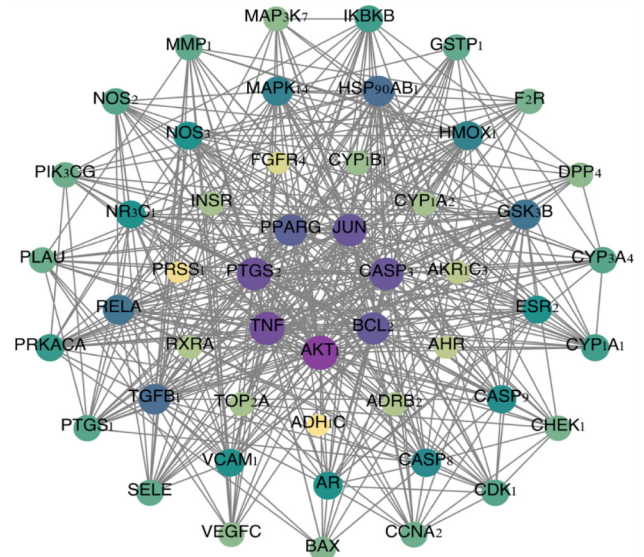


图 3 四物汤靶点 PPI 网络图

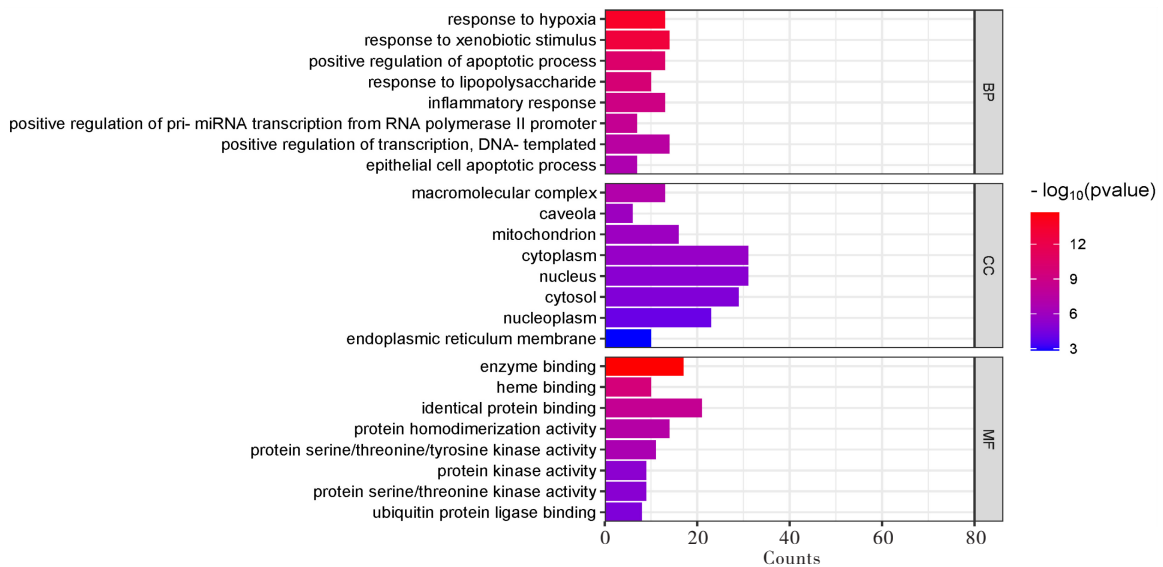


图 4 GO 富集分析

KEGG 信号通路富集分析共获取 139 条信号通路,选取前 20 的通路绘制 KEGG 信号通路富集分析图,见图 5。分析可知 TNF、IL-17、癌症信号、致癌受体及脂质与动脉粥样硬化等信号通路与四物汤治疗宫颈癌的作用机制密切相关。

### 2.6 四物汤治疗宫颈癌分子对接分析

为了评估候选药物对其靶标的亲和力,我们用 Autodock Vina v. 1. 2. 2 进行了分子对接分析,获取排名前两位的候选药物与蛋白质的结合姿势和相互作用,并产生相互作用的结合能(见图 6)。

结果表明,通过可见的氢键和强静电相互作用与其蛋白质靶标结合。此外,每个靶点的疏水口袋被

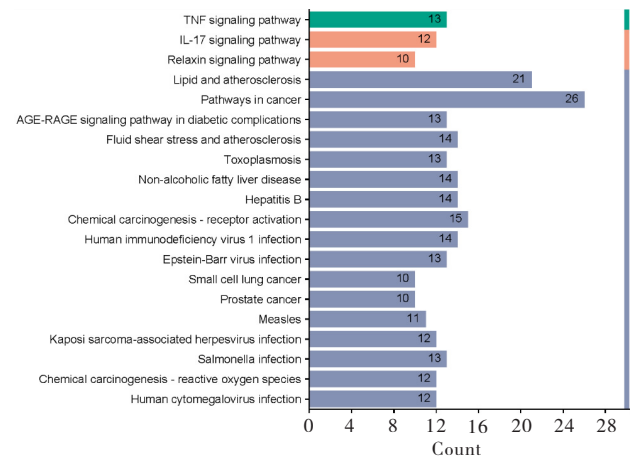
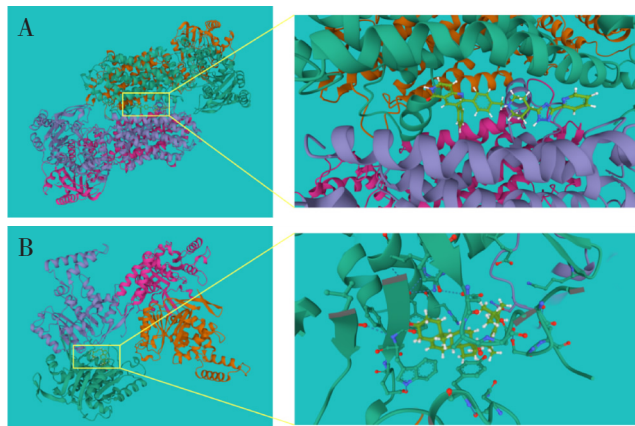


图 5 KEGG 信号通路分析

5 种候选药物成功占据。豆甾醇与 TNF、AKT1 分别具有 -11.015 kcal/mol 和 -9.582 kcal/mol 的结合能,表明结合高度稳定。



注:A: AKT1; B: TNF

图 6 豆甾醇与 AKT1 和 TNF 的分子对接模式

### 3 讨论

结合上述数据,四物汤治疗宫颈癌的有效成分是豆甾醇、β-谷甾醇、山奈酚等。豆甾醇与 β-谷甾醇可分别作用于细胞分化不同时期,抑制癌细胞的增殖,诱导细胞逐步凋亡<sup>[23]</sup>。也有研究发现<sup>[24-25]</sup>,豆甾醇能通过有效调节雌激素通路控制炎症反应以及影响胆汁酸多条合成途径,进而上调胆汁酸来影响肠道微生物群。孙佳良等<sup>[26]</sup>研究发现,山奈酚可通过抑制宫颈癌细胞的 JAK2/STAT3 通路来抑制细胞增殖。这些研究为中药作用提供了新思路,植物成分提纯可抗肿瘤或改善癌症症状。

通过蛋白质关系图分析得出重要关键靶点有 AKT1、TNF、PTGS2 及 JUN 等,四物汤治疗宫颈癌可能通过作用于以上靶点发挥作用。研究发现<sup>[27]</sup>,激活 AKT1 可抑制细胞迁移,提高 E-钙黏性蛋白表达,但在癌症患者中使用 AKT 抑制剂效果尚不确定,这或许与 AKT1 中的 CDH1 突变相关。值得注意的是,TNF 可诱导细胞凋亡配体产生,基因靶向治疗能够较好改善药代动力学,并更好避免耐药性的产生<sup>[28]</sup>。研究发现<sup>[29]</sup>,癌症影响 PTGS2 的表达,磷酸激酶、蛋白质(53)及微型卫星存在协同或拮抗作用,可作为癌症治疗后疗效的观察指标之一。Rahmsdorf<sup>[30]</sup>研究发现,JUN 蛋白质在表达过程中触发细胞凋亡或分化,参与宫颈癌治疗途径尚不明确,但可能与灭活癌细胞生长抑制基因有关。

分析 KEGG 通路显示 TNF 信号通路、IL-17 信号通路及癌症信号作用是主要通路途径。杨燕丽

等<sup>[31]</sup>研究分析发现,TNF 可提高 p53 mRNA 表达水平来发挥治疗宫颈癌的作用。近年来 Sun 等<sup>[32]</sup>研究发现,在单药治疗某些癌症时,IL-17 的免疫检查点抑制剂可提高癌症患者总生存率<sup>[33-34]</sup>。

本文运用网络药理学对四物汤治疗宫颈癌作用机制进行了预测,发现豆甾醇、β-谷甾醇及山奈酚等有效成分,作用于 AKT1、TNF、PTGS2 及 JUN 等关键靶点,调节 TNF、IL-17 等多条信号通路,进而发挥治疗癌症的作用,表明中药组方四物汤是多成分、多靶点、多途径来调节宫颈癌关键靶点。但本文在研究上缺乏相关实验数据,未来将进行相关动物实验及临床研究,进一步探索四物汤在宫颈癌治疗中的详细作用机制。

### 参考文献:

[1] Yuan Y, Cai X S, Shen F R, et al. HPV post-infection microenvironment and cervical cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497: 243-254.

[2] Voelker R A. Cervical cancer screening[J]. *JAMA*, 2023, 330(20): 2030.

[3] Perkins R B, Wentzensen N, Guido R S, et al. Cervical cancer screening: a review[J]. *JAMA*, 2023, 330(6): 547-558.

[4] 周燕芳, 王 桢, 宋艳丽, 等. 基于“伏邪阻络, 络息成积”探析子宫肌瘤的中医病机[J]. *环球中医药*, 2023, 16(12): 2508-2511.

[5] Chargari C, Peignaux K, Escande A, et al. Radiotherapy of cervical cancer[J]. *Cancer/Radiothérapie*, 2022, 26(1/2): 298-308.

[6] Mauricio D, Zeybek B, Tymon-Rosario J, et al. Immunotherapy in cervical cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(6): 1-12.

[7] 于 俊, 张立德, 王建波, 等. 中医防治宫颈癌术后和(或)放疗后下肢淋巴水肿研究进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2023: 6.

[8] 张冠红, 高丽萍, 黄健妹. 宫颈上皮内瘤变的研究概况及中西医结合治疗探讨[J]. *中国医药导刊*, 2021, 23(12): 902-906.

[9] 杨蒙婷, 洪旖旎, 袁 媛, 等. 宫颈癌继发性功能障碍的危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(24): 4897-4901.

[10] 王楚伊赢, 陈 璐, 曹 莹, 等. 宫颈癌肿瘤微环境与湿热证的相关性研究[J]. *中国性科学*, 2022, 31(11): 115-118.

[11] 吴诗玮, 付金荣. 付金荣治疗宫颈高危型人乳头瘤病毒感染经验[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(12): 1566-1568.

[12] 黄昱雯, 余 嫦, 秦文敏. 《女科指要·种子门》用药规

- 律及诊疗思路探讨[J]. 基层中医药, 2023, 2(8): 122-127.
- [13] 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.
- [14] UniProt Consortium. UniProt: a hub for protein information[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): D204-D212.
- [15] Zhou Y, Zhang Y, Zhao D, et al. TTD: therapeutic Target Database describing target druggability information[J]. *Nucleic Acids Res*, 2023: gkad751.
- [16] 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: 1.30.1-1.30.33.
- [17] Bardou P, Mariette J, Escudié F, et al. Jvenn: an interactive Venn diagram viewer[J]. *BMC Bioinformatics*, 2014, 15: 293.
- [18] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [19] 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.
- [20] Dennis G Jr, Sherman B T, Hosack D A, et al. DAVID: database for annotation, visualization, and integrated discovery[J]. *Genome Biol*, 2003, 4(9): 1-11.
- [21] Morris G M, Huey R, Olson A J. Using AutoDock for ligand-receptor docking[J]. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2008, Chapter 8: Unit8.14.
- [22] Wang Y L, Bryant S H, Cheng T J, et al. PubChem BioAssay: 2017 update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(D1): D955-D963.
- [23] 李庆勇, 姜春菲, 张黎, 等.  $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1173-1175.
- [24] 吴力超, 李俊峰, 张婷婷, 等. 基于网络药理学和细胞实验探讨豆甾醇抗炎作用[J]. 中成药, 2022, 44(2): 609-615.
- [25] 辛妍, 林晓转, 朱璇, 等. 豆甾醇通过上调胆汁酸替代合成途径缓解高脂高胆固醇饮食喂养小鼠的非酒精性脂肪性肝炎[C]//第七届海峡两岸暨港澳营养科学大会摘要集, 2022: 39-40.
- [26] 孙佳良, 王佳, 薛新文, 等. 山奈酚阻滞 JAK2/STAT3 通路抑制宫颈癌细胞的增殖及糖酵解的作用研究[J]. 药物生物技术, 2023, 30(4): 368-373.
- [27] Gao S P, Kiliti A J, Zhang K, et al. AKT1 E17K inhibits cancer cell migration by abrogating  $\beta$ -catenin signaling[J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19(4): 573-584.
- [28] Diaz Arguello O A, Haisma H J. Apoptosis-inducing TNF superfamily ligands for cancer therapy[J]. *Cancers*, 2021, 13(7): 1543.
- [29] Kunzmann A T, Murray L J, Cardwell C R, et al. PTGS2 (Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: a systematic review [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(9): 1490-1497.
- [30] Rahmsdorf H J. Jun: transcription factor and oncoprotein[J]. *J Mol Med*, 1996, 74(12): 725-747.
- [31] 杨燕丽, 李富娟, 郭小英. 翡翠贻贝多糖对宫颈癌荷瘤裸鼠免疫及抗氧化能力和 p53 mRNA 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(23): 2484-2488.
- [32] Sun L, Wang L F, Moore B B, et al. IL-17: balancing protective immunity and pathogenesis[J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 1-9.
- [33] Pirš B, Škof E, Smrkolj V, et al. Overview of immune checkpoint inhibitors in gynecological cancer treatment [J]. *Cancers*, 2022, 14(3): 631.
- [34] 夏玲芳, 朱俊, 吴小华. 2023 年 ESMO 妇科肿瘤治疗最新进展及展望[J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(11): 969-980.

[收稿日期 2023-12-14]