

基于网络药理学方法探讨丹参抗非小细胞肺癌的作用机制



陶 淦^{1, 2, 3}, 郭秀丽^{1, 2, 3}, 何发键^{1, 2, 3}, 吴求吉^{1, 2, 3}, 钟亚华^{1, 2, 3}

1. 武汉大学中南医院肿瘤放化疗科 (武汉 430071)
2. 武汉大学中南医院肿瘤生物学行为湖北省重点实验室 (武汉 430071)
3. 武汉大学中南医院湖北省肿瘤医学临床研究中心 (武汉 430071)

【摘要】目的 利用网络药理学和生物信息学方法及分子对接和分子动力学模拟技术探讨丹参抗非小细胞肺癌的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 筛选丹参主要活性成分, 利用 SwissTargetPrediction 和 PharmMapper 数据库对活性成分进行靶标预测, 利用 GeneCards、DisGeNET 和在线人类孟德遗传 (OMIM) 数据库获得肺癌相关靶点, 取二者交集为丹参-肺癌靶点。在癌症基因组图谱数据库-肺腺癌 & 肺鳞癌 (TCGA-LUAD&LUSC) 以及 GSE159857 数据集中作差异分析获得公共的差异表达基因, 与丹参-肺癌靶点取交集后鉴定出丹参抗非小细胞肺癌的核心靶点。对核心靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析探究其参与的生物学过程和信号通路, 用 STRING 数据库和 Cytoscape 3.10.0 软件构建核心靶点的互作网络。利用 AutoDock Tools 1.5.6 和 AutoDock Vina 1.2.0 软件对核心靶点进行分子对接验证, 最后采用 Gromacs 2022.4 软件对分子对接复合物进行分子动力学模拟分析。**结果** 本研究中筛选出 26 种丹参活性成分, 并鉴定了 61 个丹参作用非小细胞肺癌的核心靶点。丹参活性成分通过细胞周期调控、细胞外基质重塑、氧化应激反应和代谢重编程等生物学过程以及 p53、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP)、单磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (AMPK) 和核因子 κ B (NF- κ B) 等信号通路治疗非小细胞肺癌, 通过直接靶向细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4、极光激酶 B (AURKB)、Polo 样激酶 1 (PLK1)、CDK1 和胸苷酸合成酶 (TYMS) 抑制非小细胞肺癌恶性进展。其中丹参酮 IIA 与 CDK4 的结合能最强, 二者之间能够形成稳定的复合物。**结论** 丹参通过调控多种生物学过程、多条信号通路和多个靶点协同作用, 对非小细胞肺癌产生治疗效果。

【关键词】 丹参; 传统中药; 网络药理学; 分子对接; 非小细胞肺癌

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Mechanism of Salvia miltiorrhiza against non-small cell lung cancer based on network pharmacology

TAO Gan^{1,2,3}, GUO Xiuli^{1,2,3}, HE Fajian^{1,2,3}, WU Qiujie^{1,2,3}, ZHONG Yahua^{1,2,3}

1. Department of Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Hubei Key Laboratory of Tumor Biological Behavior, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202501023

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (8180111798); 湖北省卫生健康委员会科研项目 (WJ2019H064)

通信作者: 钟亚华, 博士, 副教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: doctorzyh73@163.com

吴求吉, 博士, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: wuqiujie@126.com

3. Hubei Provincial Clinical Research Center for Cancer, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China
Corresponding authors: ZHONG Yahua, Email: doctorzyh73@163.com; WU Qiuji, Email: wuqiuji@126.com

【Abstract】Objective To explore the mechanism of *Salvia miltiorrhiza* in treating non-small cell lung cancer (NSCLC) using network pharmacology, bioinformatics, molecular docking, and molecular dynamics simulations. **Methods** The main active components of *Salvia miltiorrhiza* were screened from the TCMSP database. Target prediction for these active components was performed using the SwissTargetPrediction and PharmMapper databases. Lung cancer-related targets were obtained from the GeneCards, DisGeNET, and OMIM databases. The intersection of *Salvia miltiorrhiza* targets and lung cancer targets were identified as the *Salvia miltiorrhiza*-lung cancer targets. Differential analysis was conducted on TCGA-LUAD&LUSC and GSE159857 datasets to obtain common differentially expressed genes. The intersection of these genes with the *Salvia miltiorrhiza*-lung cancer targets was used to identify the core targets of *Salvia miltiorrhiza* in treating NSCLC. GO and KEGG enrichment analyses were performed to investigate the involved biological processes and signaling pathways. The protein-protein interaction network of the core targets was constructed using the STRING database and Cytoscape 3.10.0 software. Molecular docking verification of the core targets was performed using AutoDock Tools 1.5.6 and AutoDock Vina 1.2.0. Molecular dynamics simulations of the molecular docking complexes were conducted using Gromacs 2022.4 software. **Results** In this study, 26 active components of *Salvia miltiorrhiza* were screened and 61 core targets of *Salvia miltiorrhiza* against NSCLC were identified. The active components of *Salvia miltiorrhiza* exert therapeutic effects on NSCLC through biological processes such as cell cycle regulation, extracellular matrix remodeling, oxidative stress response, and metabolic reprogramming, as well as through signaling pathways including p53, PARP, AMPK, and NF- κ B. These components inhibit the malignant progression of NSCLC by directly targeting CDK4, AURKB, PLK1, CDK1, and TYMS. Among these, Tanshinone IIA exhibited the strongest binding affinity with CDK4, forming a stable complex. **Conclusion** *Salvia miltiorrhiza* exerts therapeutic effects on NSCLC through the synergistic regulation of multiple biological processes, signaling pathways, and targets.

【Keywords】 *Salvia miltiorrhiza*; Traditional Chinese medicine; Network pharmacology; Molecular docking; Non-small cell lung cancer

肺癌是我国乃至全球范围内最常见的癌症之一，也是癌症相关死亡的主要原因，其中非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）为最常见的病理类型，约占所有肺癌病例的80%~85%^[1]。尽管近年来通过手术、化疗、放疗及靶向治疗等手段取得了一定的临床治疗进展，但由于其早期无明显症状，导致大多数患者在诊断时已处于晚期，因此NSCLC的治疗依然充满挑战。即使是靶向治疗和免疫治疗等新型治疗手段，也由于肿瘤异质性、药物耐受性、毒副作用以及免疫逃逸等问题，表现出有限的治疗效果^[2]。因此，探索新的、有效的治疗策略提高患者的生存率和生活质量，是当前肺癌研究的重点。

丹参（*Salvia miltiorrhiza*）作为一种传统的中草药，在中医中广泛用于活血化瘀、改善血液循环等^[3]。近年来的研究表明，丹参具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗血管生成等多重生物活

性，尤其在心血管疾病和肿瘤治疗中展现出巨大的潜力。目前，丹参已在心血管疾病治疗领域被广泛应用并取得了良好的临床效果^[4]。丹参及其主要活性成分如脂溶性的丹参酮类和水溶性的丹参酚酸类，已被证实对多种恶性肿瘤具有抑制作用^[5]。其强大的抗癌效应体现在多个方面，例如，在肝细胞癌、前列腺癌、结直肠癌和NSCLC中，丹参能够显著抑制肿瘤细胞的体外增殖并诱导细胞凋亡，同时遏制了体内肿瘤的生长^[6-9]；此外，丹参在对抗包括肺癌在内的部分肿瘤的侵袭、转移以及血管形成方面表现出良好的潜力^[10-13]。在一项Lewis肺癌小鼠模型的研究中，丹参酮IIA与5-氟尿嘧啶联用增加了肿瘤组织中CD4⁺T淋巴细胞和自然杀伤细胞的比例和活性，表明丹参活性成分尚具有一定的免疫激活功能^[14]。然而，丹参在抗NSCLC中的具体作用机制尚未完全阐明，亟需通过现

代科学技术手段对其抗癌作用进行系统的研究。

因此,本文利用网络药理学方法和数据挖掘在 NSCLC 中构建了丹参成分-靶点-通路网络,并进一步通过分子对接和分子动力学模拟验证丹参主要活性成分与相关靶点的结合模式及其可能的生物学作用。基于网络药理学和生物信息学方法以及分子对接和分子动力学模拟技术,期望从全局和分子水平深入探讨丹参治疗 NSCLC 的可能机制,为丹参抗 NSCLC 从基础研究向临床应用的转化提供理论依据,同时为开发新的肺癌治疗策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 丹参活性成分及靶点的筛选

使用中药系统药理学数据库与分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 筛选丹参的主要活性成分,该数据库收录了大量中药成分及其药理数据。通过查询“丹参”相关的成分,筛选出在 TCMSP 数据库中记录的所有化学成分,并根据药理数据进一步筛选。选定的化学成分需满足口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和药动学参数类药性 (drug like, DL) ≥ 0.18 。去除 TCMSP 数据库中无 PubChem ID 以及无名称的结构式,并按照 SwissADME 中“druglike=high”的标准,最终得出 26 个活性成分。使用 SwissTargetPrediction 数据库进行靶点预测,该数据库采用基于结构相似性和机器学习的算法,预测小分子化合物的可能靶标。通过上传 TCMSP 数据库中下载的丹参活性成分的 SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) 结构式或分子文件,获得相应的预测靶点列表。PharmMapper 数据库采用基于分子对接的虚拟筛选方法,预测化合物与生物靶标之间的结合亲和力。将 TCMSP 中下载的活性成分 SMILES 文件提交至 PharmMapper 数据库,预测活性成分对应的靶点。进一步结合 SwissTargetPrediction 获得的靶点,得到详细的靶点信息。

1.2 NSCLC 转录组测序数据来源与差异表达分析

从癌症基因组图谱数据库 (the Cancer Genome Atlas Program, TCGA) 下载肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 和肺鳞癌 (lung squamous cell carcinoma, LUSC) 转录组测序数据集,从基

因表达数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 获取包含 30 对配对的 NSCLC 肿瘤和癌旁组织的转录组测序数据集 GSE (Gene Expression Omnibus) 159857。使用 R 语言“DESeq2”包对 TCGA-LUAD&LUSC 和 GSE 159857 数据集的癌和癌旁进行差异表达分析,根据 TCGA 项目差异分析并结合分析结果中差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs) 的数量,本研究阈值设置为 \log_2 (Fold Change) 的绝对值 > 1 且错误发现率 (false discovery rate, FDR) < 0.05 选取 DEGs。

1.3 功能富集分析

GO 分析用于探究丹参活性成分作用 NSCLC 的核心靶点在生物学过程 (biological processes, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组分 (cellular component, CC) 方面的富集情况,KEGG 富集分析用于探索核心靶点参与的相关通路,二者均使用 R 语言的“clusterProfiler”包完成。以校正后 P 值对结果进行排序 (P 值校正方法 pAdjustMethod 选择参数“BH”),取前 20 个最具统计学意义的条目用气泡图进行可视化。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建与分析

使用 STRING 数据库对核心靶点进行初步分析后输出 TSV 格式结果文件,将结果导入到 Cytoscape 3.10.0 软件作进一步分析并制靶点网络图。首先利用软件中 NetworkAnalysis 工具,根据度 (degree) 值排序,并绘制成核心靶点网络图;其次,利用软件中的 MCODE (Molecular Complex Detection) 插件识别靶点网络中的功能模块,进而鉴定出几个具有代表性的子网络。

1.5 药物-靶点分子对接

相关靶点蛋白 (受体) 由蛋白结构数据库 (Protein Data Bank, PDB) 下载得到蛋白 3D 结构文件,使用 PyMOL 2.5.4 软件检查蛋白质结构以备对接所用。活性成分 (配体) 3D 结构文件由 PubChem 数据库获取并使用 OpenBabel 3.1.1 软件的 MMFF (Merk Molecular Force) 94 力场对配体结构进行优化,最终获得能量最低状态的最优分子结构。使用 AutoDock Tools 1.5.6 对受体进行氢化处理,对配体进行氢化和柔性化的处理。使用 Grid 板块设置分子对接范围参数,设定对接方式为半柔性对接,对接精度 Exhaustiveness 为 25,对接算法为拉马克遗传算法。运行 AutoDock Vina

1.2.0 软件进行分子对接, 得到对接结合自由能以及对接结果文件。

1.6 分子动力学模拟

使用 Gromacs 2022.4 软件对 CDK4 蛋白与丹参酮 IIA 复合物进行分子动力学模拟。选择 Amber14sb 为蛋白力场, GAFF (General Amber Force Field) 2 为配体力场, 选用 TIP4P 水模型对蛋白质配体体系添加溶剂并建立周期性边界为 1.2 nm 的水盒, 粒子网格方法被用于计算长程静电相互作用, 使用蒙特卡罗离子放置法引入适当数量钠离子和氯离子以中和整个系统的电荷。在正式模拟之前通过执行以下 3 步进行系统能量最小化和平衡: ①使用 50 000 步的最速下降算法实现每个系统的能量最小化。②保持恒定的粒子数、体积和温度 (310 K), 对每个系统进行步长为 2 fs 的 50 000 步预平衡。③保持恒定的粒子数、压力 (1 个大气压) 和温度 (310 K), 对整个体系进行步长为 2 fs 的 50 000 步预平衡。在系统能量最小化和平衡后, 在无任何约束的情况下以步长为 2 fs 的时间进行 100 ns 的分子动力学模拟, 同时每 10 ps 对结

构坐标进行一次保存。最终分析了复合物的分子动力学模拟轨迹中的均方根偏差、均方根波动、回转半径、溶剂可及表面积以及复合物中蛋白质与配体之间相对自由能能量分布、氢键数目和 0、25、50、75、100 ns 5 个时刻的复合物结构对比, 此外利用分子力学/广义玻尔兹曼表面积方法计算蛋白质与配体之间的平均结合自由能。

2 结果

2.1 丹参活性成分的筛选及丹参-肺癌靶点预测

在 TCMSP 数据库中按照 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 的标准筛选出了 26 个丹参的主要活性成分, 其中包括异欧前胡素、去氢丹参酮 IIA、丹参醇 A、丹参醇 B、隐丹参酮、丹参酮 IIA 等物质 (表 1)。利用 SwissTargetPrediction 和 PharmMapper 数据库对 26 个活性成分进行靶点预测, 共得到 556 个丹参靶点。在 GeneCards、DisGeNET 和在线人类孟德尔遗传 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) 数据库中预

表 1 丹参主要活性成分

Table 1. The main active components of *Salvia miltiorrhiza*

编号	Mol ID	化学成分	OB (%)	DL
DS1	MOL001942	异欧前胡素 (isoimperatorin)	45.46	0.23
DS2	MOL002651	去氢丹参酮 IIA (dehydrotanshinone IIA)	43.76	0.40
DS3	MOL000006	木犀草素 (luteolin)	36.16	0.25
DS4	MOL007045	3 α -羟基丹参酮 IIA (3 α -hydroxytanshinone IIA)	44.93	0.44
DS5	MOL007049	对甲基苯乙酮 (4-methylenemiltirone)	34.35	0.23
DS6	MOL007058	甲酰基丹参酮 (formyltanshinone)	73.44	0.42
DS7	MOL007061	亚甲基丹参醌 (methylenetanshinquinone)	37.07	0.36
DS8	MOL007068	紫丹参乙素 (przewaquinone B)	62.24	0.41
DS9	MOL007077	香紫苏醇 (sclareol)	43.67	0.21
DS10	MOL007081	丹参醇 B (danshenol B)	57.95	0.56
DS11	MOL007082	丹参醇 A (danshenol A)	56.97	0.52
DS12	MOL007088	隐丹参酮 (cryptotanshinone)	52.34	0.40
DS13	MOL007098	脱氧基新隐丹参酮 (deoxyneocryptotanshinone)	49.4	0.29
DS14	MOL007101	二氢丹参酮 I (dihydrotanshinone I)	45.04	0.36
DS15	MOL007107	C09092	36.07	0.25
DS16	MOL007111	异丹参酮 II (isotanshinone II)	49.92	0.40
DS17	MOL007119	丹参酚醌 I (miltionone I)	49.68	0.32
DS18	MOL007120	丹参酚醌 II (miltionone II)	71.03	0.44
DS19	MOL007122	丹参新酮 (miltirone)	38.76	0.25
DS20	MOL007124	新隐丹参酮 II (neocryptotanshinone II)	39.46	0.23
DS21	MOL007125	新隐丹参酮 (neocryptotanshinone)	52.49	0.32
DS22	MOL007145	鼠尾草酚醌 (salviolone)	31.72	0.24
DS23	MOL007149	NSC 122421	34.49	0.28
DS24	MOL007151	丹参二醇 B (tanshindiol B)	42.67	0.45
DS25	MOL007152	紫丹参戊素 (przewaquinone E)	42.85	0.45
DS26	MOL007154	丹参酮 IIA (tanshinone IIA)	49.89	0.40

测并整合得到共 7 057 个肺癌相关的靶点，通过对丹参靶点和肺癌靶点取交集，初步获得了 390 个丹参-肺癌靶点（图 1）。

2.2 丹参作用NSCLC核心靶点的鉴定

为进一步鉴定丹参作用于 NSCLC 的核心靶点，分别在 TCGA-LUAD&LUSC 转录组测序数据集以及 GEO 数据集 GSE159857 中对癌和癌旁

进行了差异表达分析。其中 TCGA-LUAD&LUSC 数据集获得 DEGs 10 276 个，GSE159857 数据集中获得 DEGs 2 749 个，两组取交集共得到 1 459 个共同的 DEGs（图 2A~C）。将这 1 459 个共同 DEGs 与前面筛选出的 390 个丹参-肺癌靶点进行重合，最终鉴定出 61 个丹参-NSCLC 核心靶点（图 2D）。

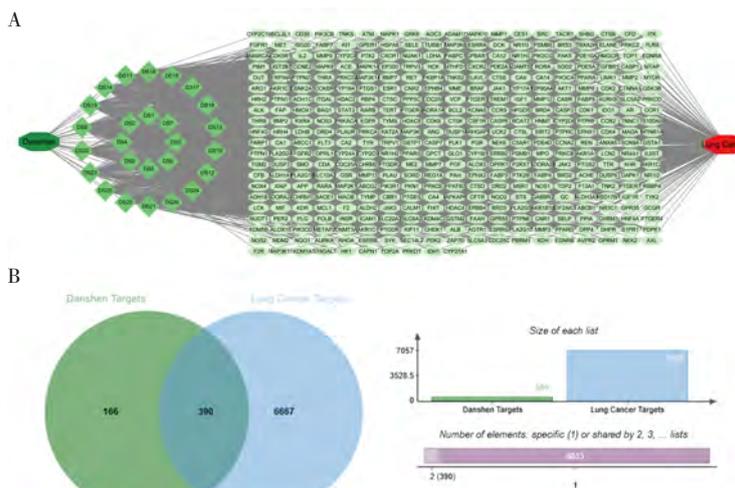


图1 丹参活性成分的筛选及丹参-肺癌靶点预测

Figure 1. Screening of active components of *Salvia miltiorrhiza* and prediction of *Salvia miltiorrhiza* -lung cancer targets
注：A. 丹参活性成分与肺癌公共靶点展示；B. 丹参靶点与肺癌靶点取交集韦恩图。

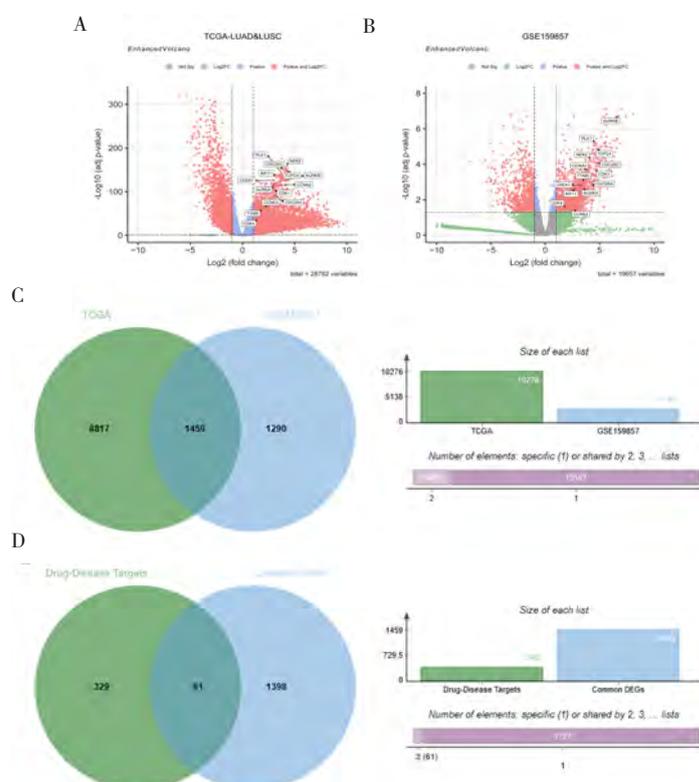


图2 丹参作用NSCLC核心靶点的鉴定

Figure 2. Identification of core targets of *Salvia miltiorrhiza* against NSCLC

注：A、B. TCGA-LUAD&LUSC数据集和GSE159857数据集的差异表达分析（癌组织vs.癌旁组织）；C. TCGA-LUAD&LUSC和GSE159857数据集DEGs取交集韦恩图；D. 丹参-肺癌靶点与两个数据集公共差异基因取交集韦恩图。

2.3 丹参活性成分-NSCLC靶点的富集分析

为了解这 61 个核心靶点的生物学功能，采用 GO 和 KEGG 富集分析对其进行了功能注释。气泡图中分别展示了 GO 和 KEGG 富集分析中 P 值最具有意义的前 20 个条目（图 3）。从结果上来看，GO 分析的生物学过程主要富集到一些与细胞周期调控、脂质代谢和细胞外基质重塑相关的通路，KEGG 富集分析结果中除了细胞周期通路，还富集到多条已被证实的与 NSCLC 发生发展密切相关的通路，如 p53、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly ADP-ribose polymerase, PARP）、单磷酸腺苷激活的蛋白激酶（adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK）和核因子 κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）等信号通路。

2.4 丹参活性成分-NSCLC靶点网络构建与分析

将丹参作用 NSCLC 的 61 个核心靶点导入到 STRING 数据库进行蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction, PPI）分析，得到

如图所示的 PPI 网络（图 4A）。随后将 PPI 网络信息导入到 Cytoscape 软件作进一步分析，并以 degree 值大小进行排序绘制靶点网络图，其中越靠近网络中心的位置 degree 值越大（图 4B）。Cytoscape 软件中的 MCODE 插件是一种用于识别网络中功能相关模块的工具，适用于从生物学网络中发现密切相互作用的基因、蛋白质或其他生物学实体的子网络。这些子网络可能表示具有共同功能的基因或蛋白质群体，通常这些群体在生物学上是相关的，如参与相同的生物过程或在细胞中共同工作^[15]。于是利用该插件对靶点网络作进一步分簇得到 4 个子网络，其分别代表了细胞周期调控、细胞外基质重构、氧化应激反应和代谢重编程相关的生物学过程（图 4C~F），这与前面的富集分析结果具有一定的相似性。

2.5 药物-靶点分子对接

基于靶点网络的构建与分析结果，选取最重要的细胞周期调控相关子网络中的靶点与 26 种丹

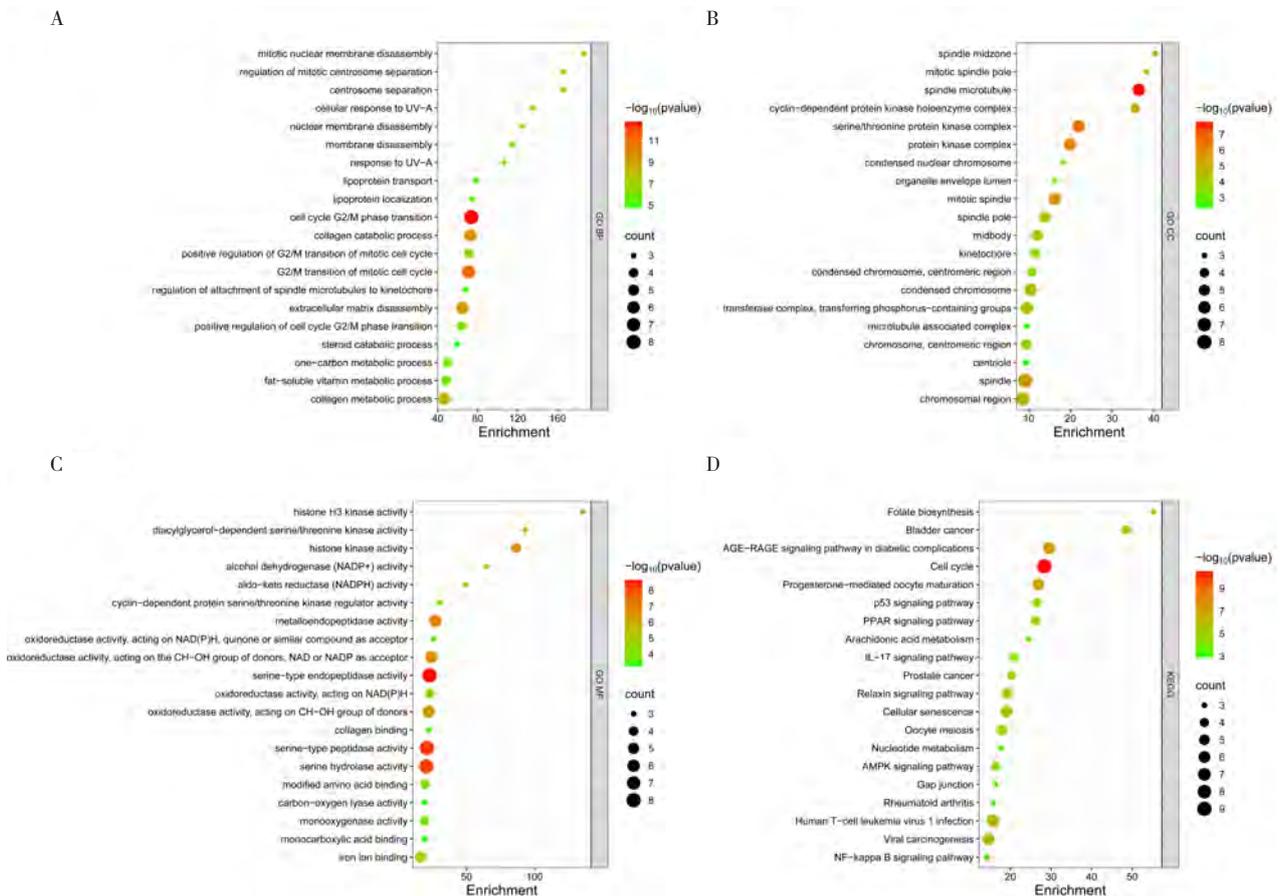


图3 丹参活性成分-NSCLC靶点的GO和KEGG富集分析

Figure 3. GO and KEGG enrichment analysis of *Salvia miltiorrhiza* active components-NSCLC targets

注：A-C. GO功能注释；D. KEGG通路富集。

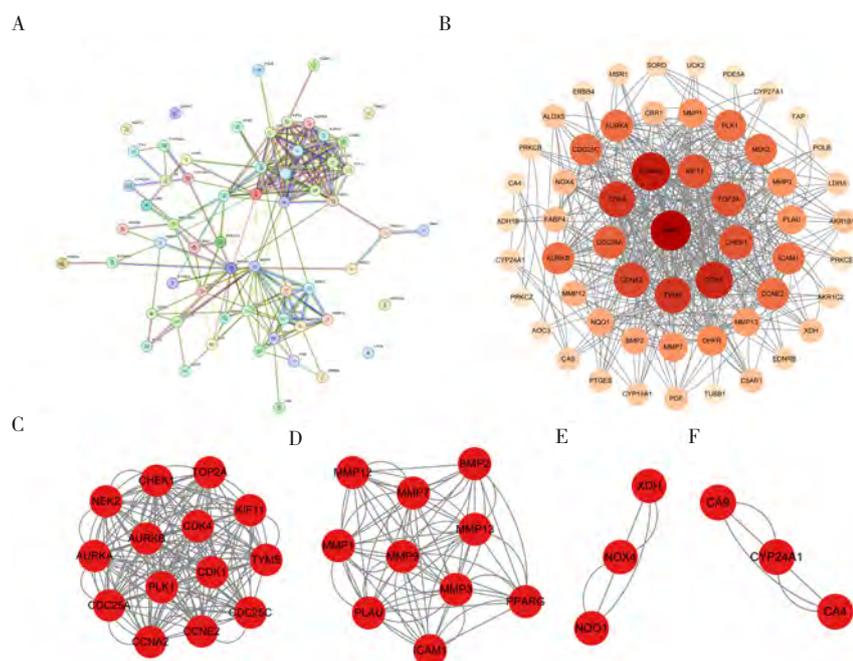


图4 丹参活性成分-NSCLC靶点网络构建与分析

Figure 4. Construction and analysis of *Salvia miltiorrhiza* active components-NSCLC targets network

注：A、B. 丹参活性成分-NSCLC靶点的PPI网络（STRING数据库和Cytoscape软件）；C~F. 利用Cytoscape软件中MCODE插件对PPI网络作进一步分析得到4个关键子网络。

参活性成分作分子对接研究，对接结果通过热图进行可视化。如图所示（图5A），26种丹参活性成分普遍与周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases, CDK）4具有强烈的结合亲和力，尤其是在NSCLC中有明确报道具有抗肿瘤作用的活性成分，如丹参酮IIA、丹参醇B和隐丹参酮等（当药物和靶点的结合能小于 -5.0 kcal/mol时被认为结合活性良好）。此外，极光激酶B（aurora kinase B, AURKB）、Polo样激酶1（Polo-like kinase 1, PLK1）、CDK1和胸苷酸合成酶（thymidylate synthase, TYMS）与丹参活性成分的结合亲和力也较强，表明其与CDK4均可作为丹参治疗NSCLC的关键靶点。使用PyMOL软件模拟了丹参酮IIA与关键靶点的对接模式图，其与CDK4、AURKB、PLK1、CDK1和TYMS的结合能分别为 -11.1 、 -10.3 、 -10 、 -9.6 、 -9.8 kcal/mol，结合方式依赖于多种非化学键相互作用，如氢键相互作用、烷基作用、 π -Sigma共轭作用或 π - π 共轭作用（图5B~F）。

2.6 分子动力学模拟

由于分子对接采用的半柔性对接目前无法考虑蛋白质结构的柔性、温度、压力、溶剂效应等因素，因此为进一步证明化合物与蛋白质之间结合的程度与稳定性，本研究对丹参酮IIA与CDK4

蛋白的复合物进行了100 ns的分子动力学模拟。

结果显示，CDK4蛋白与丹参酮IIA复合物的均方根偏差曲线波动范围全程均在1 nm以内，且经过5 ns的轻微波动后达到平稳，说明以均方根偏差角度分析CDK4蛋白与丹参酮IIA形成的复合物的稳定性高（图6A）。CDK4蛋白与丹参酮IIA复合物的均方根波动曲线波动在1 nm范围内，无较大波动，说明丹参酮IIA的加入对CDK4蛋白中氨基酸残基的稳定性影响甚微，形成的复合物稳定良好（图6B）。此外，CDK4蛋白与丹参酮IIA复合物的回转半径曲线波动在2.0 nm范围左右，全程平稳无较大波动，这表明CDK4蛋白与丹参酮IIA形成了紧密而稳定的复合物（图6C）。溶剂可及表面积是研究蛋白结构折叠与稳定性的因素之一，具有稳定结构的蛋白质往往具有更稳定的溶剂可及表面积曲线。图中CDK4蛋白与丹参酮IIA复合物的溶剂可及表面积曲线波动全程稳定，波动范围分别在 140 nm²左右且无较大波动，说明复合物具有较好的稳定性（图6D）。同理，在自由能分布图中CDK4蛋白与丹参酮IIA复合物形成了单一的最小能量团簇，且能量团簇分布集中，说明CDK4蛋白与丹参酮IIA之间形成的复合物稳定性良好（图6F）。在复合物体系稳定后，本研

究计算了CDK4蛋白与丹参酮IIA的结合自由能。图中可见CDK4蛋白与丹参酮IIA的平均结合自由能为-36.57 kcal/mol,说明CDK4蛋白与丹参酮IIA的结合程度强烈,进一步验证了分子对接结果(图6G)。

为了研究复合物结合位点的氢键性质,本研究计算了配体与蛋白之间起稳定作用的主要作用键氢键的数目。如图6E所示,CDK4与丹参酮IIA之间形成的氢键数量全程稳定在1个左右,氢键数量较少,由分子对接可视化结果可知,CDK4蛋白与丹参酮IIA之间主要以疏水相互作用(烷基作用、共轭作用)结合。

通过识别参与结合氨基酸残基的贡献度,研究发现,丹参酮IIA与CDK4蛋白中多个氨

基酸残基形成相互结合,其中ILE-12、VAL-20、LEU-147、PHE-93与丹参酮IIA形成了很好的结合,结合能分别为-2.35、-2.00、-1.82、-1.66 kcal/mol,说明在整个分子动力学模拟运动过程中ILE-12、VAL-20、LEU-147、PHE-93在丹参酮IIA与CDK4蛋白的结合中起主要作用(图6H)。同时与分子对接可视化结果中的氨基酸结合位点相对应,说明模拟前后丹参酮IIA与CDK4蛋白的结合位置未发生较大变化,复合物稳定性高。最后,研究对比了分子动力学模拟5个时刻复合物构象,丹参酮IIA在0、25、50、75、100 ns 5个时刻与CDK4蛋白的结合位置未发生较大变化,进一步证实了二者之间的结合稳定性(图6I)。

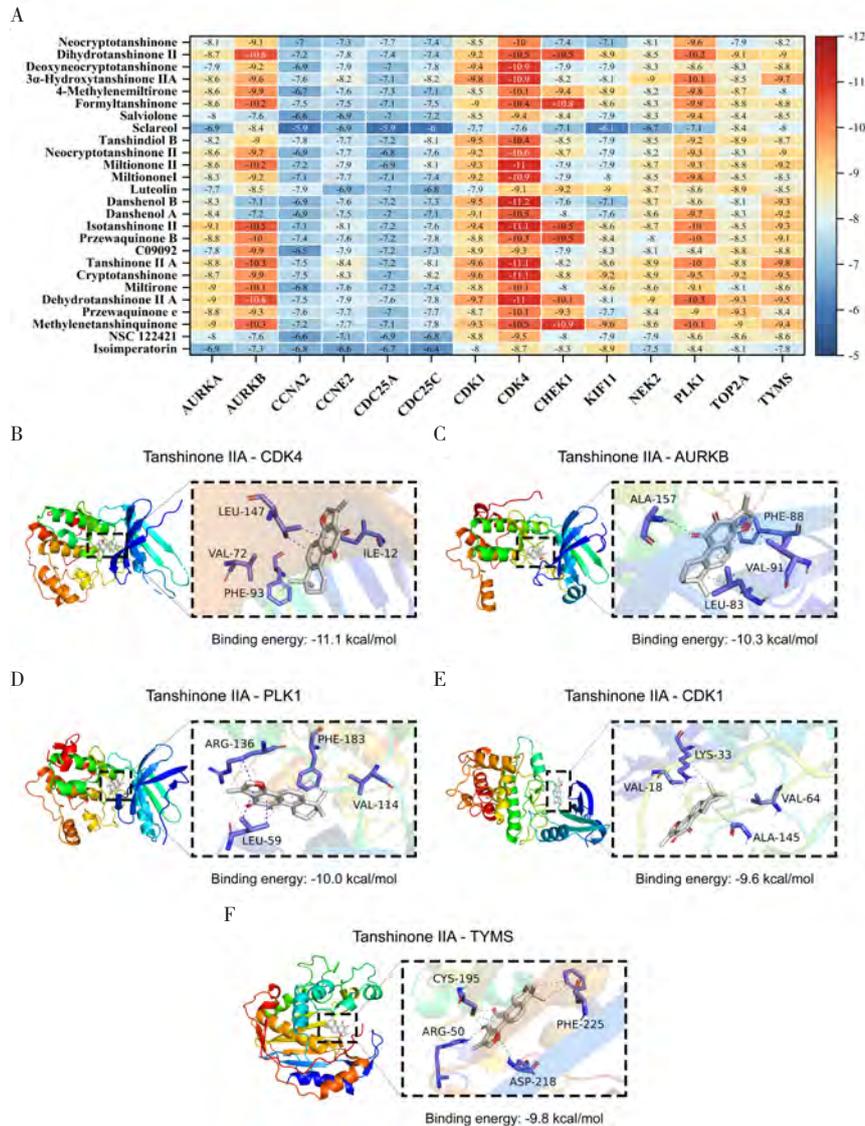


图5 丹参酮IIA与靶点蛋白的分子对接

Figure 5. Molecular docking of Tanshinone IIA with target proteins

注: A. 丹参活性成分与关键靶点的分子对接热图; B~F. 丹参酮IIA与CDK4、AURKB、PLK1、CDK1和TYMS蛋白的分子对接模式图。

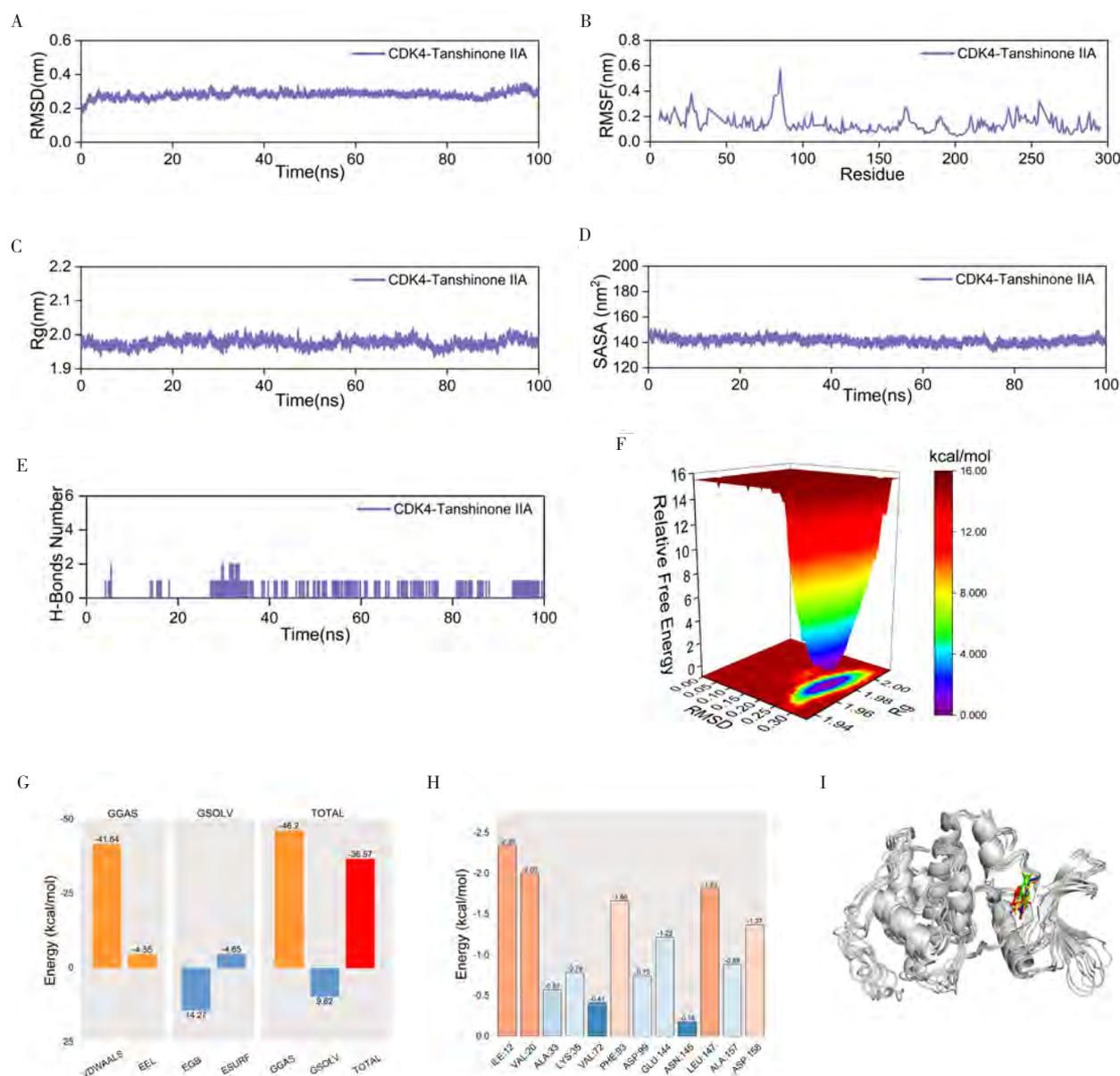


图6 丹参酮IIA与CDK4蛋白结合的分子动力学模拟

Figure 6. Molecular dynamics simulation of Tanshinone IIA binding to CDK4 protein

注：A~D. CDK4蛋白与丹参酮IIA复合物的均方根偏差、均方根波动、回转半径、溶剂可及表面积曲线；E. CDK4蛋白与丹参酮IIA复合物结合位点的氢键性质分析；F. CDK4蛋白与丹参酮IIA复合物的自由能分布图；G. CDK4蛋白与丹参酮IIA的平均结合自由能（VDWAALS、EEL、EGB、ESURF、GGAS、GSOLV、TOTAL分别代表范德华力、静电能、极性溶剂化能、非极性溶剂化能、分子力学项、溶剂化能项和平均结合自由能）；H. CDK4蛋白中参与丹参酮IIA结合的氨基酸残基能量贡献；I. 分子动力学模拟结果（0、25、50、75、100 ns 5个时刻的结构对比，图中红绿蓝黄橙分子结构分别对应5个时刻的丹参酮IIA小分子结构）。

3 讨论

在现代医疗体系中，关于中草药相关成分治疗恶性肿瘤的应用可追溯到 20 世纪 70 年代，紫杉醇作为从紫杉树中提取的天然产物开始被纳入到临床治疗中，并逐渐成为治疗乳腺癌、卵巢癌等常见恶性肿瘤的核心药物之一^[16-17]。此外，从长春花中提取出的一种生物碱被命名为长春新碱，目前已广泛用于治疗各种类型的白血病和淋

巴瘤。近 20 年来，随着科学技术的进步，尤其是分子生物学、细胞生物学的发展，越来越多中草药成分的抗肿瘤机制通过现代医学手段得到了验证，包括青蒿素及其衍生物、黄芪多糖、雷公藤内酯醇以及丹参酮等成分^[18]。肺癌作为世界第一大肿瘤，自然成为中草药活性成分抗肿瘤研究的重中之重。

丹参在中医临床中常被用于活血化瘀和改善血液循环治疗，近年来研究发现其在抗肿瘤方面

也具有潜在的疗效。丹参酮和丹参酚酸是丹参中两类主要的活性成分，在抗肿瘤的机制上具有较大的重叠性，包括抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移以及血管生成，诱导肿瘤细胞凋亡，其特有的抗炎和抗氧化作用赋予其在增强恶性肿瘤放化疗敏感性的同时又显著降低了治疗引发的毒副作用^[4]。截至目前，丹参活性成分逆转肿瘤恶性进展和放化疗抵抗已在多个瘤种中被证实，其中不乏关于 NSCLC 的研究。有研究报道丹参酮 I 通过白细胞介素-8、Ras 丝裂原活化蛋白激酶和 Rac1 信号通路在体内体外表现出抗 NSCLC 作用^[19]。中山大学团队在 A549 肺癌模型中揭示了丹参酮 IIA 通过靶向血管内皮细胞生长因子受体 2 的蛋白激酶结构域遏制肿瘤血管生成^[10]。丹参酮 IIA 和丹参酚酸 A 作为两种不同类型的丹参活性成分，二者均能够显著增强肺癌细胞对铂类化疗药的敏感性，且均是由磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路介导^[20-21]。可见，丹参活性成分抗 NSCLC 效应体现在多个方面，其作用机制又相当复杂。因此本课题组基于网络药理学和生物信息学方法以及分子对接和分子动力学模拟技术，通过整合现有的药理学数据、分子靶点信息和网络分析，揭示了丹参可能通过多种生物学过程、多条信号通路和多靶点协同作用，对 NSCLC 产生治疗效果。

由功能富集分析和靶点网络构建得知，丹参活性成分作用 NSCLC 主要依赖于细胞周期调控、细胞外基质重塑、氧化应激反应和代谢重编程 4 个方面，其中一些与肿瘤恶性进展密切相关的信号通路（如 p53、PARP、AMPK 和 NF- κ B 等）发挥了关键作用。细胞周期调控机制改变是肿瘤发生发展的核心机制之一，NSCLC 细胞通常表现出细胞周期失调，这种失调不仅导致肿瘤细胞的无限增殖，还使其对化疗和放疗的耐受性增加，是 NSCLC 治疗中的重要挑战^[22]。研究发现，丹参酮 IIA 在 A549 细胞中通过下调细胞周期蛋白（cyclin）D1 使细胞周期阻滞于 G0/G1 期^[23]。细胞外基质不仅为细胞提供支持，还在细胞信号传导、增殖和迁移中起着重要作用，NSCLC 的发生和发展常常伴随着细胞外基质的重塑，包括基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMP）和其他降解酶的表达增强^[24]。而丹参酮 IIA 和丹参酚酸均能够有效地抑制 NSCLC 细胞外基质相关蛋白 MMP-2 以

及黏附蛋白的表达，进而阻断肿瘤细胞的转移途径^[25-26]。此外，丹参酮 IIA 对 NSCLC 肿瘤血管生成的抑制效应同样是其调控细胞外基质重塑的重要体现^[10]。NSCLC 细胞通常具备较强的抗氧化应激和清除活性氧的能力，以维持细胞内氧化还原平衡，保护细胞免受氧化损伤，进而促进肿瘤生长、转移和耐药^[27]。丹参酮和丹参酚酸通过诱导肺癌细胞氧化应激产生大量难以被清除的活性氧从而达到抗肿瘤效果^[28-29]。代谢重编程是肿瘤细胞特有的代谢现象，其中最具代表性的改变是“瓦伯格效应”，即肿瘤细胞在充足氧气的情况下依然主要通过有氧糖酵解产生能量，而非通过氧化磷酸化，代谢重编程帮助 NSCLC 细胞获得快速增殖所需的能量和代谢中间产物^[30]。研究表明，丹参活性成分显著干扰了 NSCLC 细胞的有氧糖酵解，突出了丹参作用与葡萄糖代谢之间的重要联系^[31]。本研究发现，丹参尚有可能通过干扰脂代谢途径抑制 NSCLC 的恶性进展，包括脂蛋白的转运和定位、类固醇代谢以及脂溶性维生素的代谢过程。然而，这些结果仅仅是利用生物信息学方法作出的较为宽泛的预测，尽管在富集分析时采用 Benjamini-Hochberg（FDR）校正严格控制了假阳性率，但以此获得的功能注释结果仍缺乏足够的稳健性，且难以聚焦核心机制。因此本研究使用 Cytoscape 构建了“成分-靶点-通路”多层网络，旨在识别核心靶点和通路，模块化分析进一步弥补了结果的可靠性。总的来说，这些方法的运用始终受限于较为单一的生物学维度和有限的数据库覆盖，故而需要从多组学角度（如单细胞转录组、蛋白质组）和多数数据库联合分析进行交叉验证，同时还需要开展一些必要的实验对关键节点（靶点和通路）加以验证。

本研究在靶点网络分析的基础上选取与细胞周期调控相关的子网络作进一步分子对接分析，结果显示丹参活性成分与 CDK4、AURKB、PLK1、CDK1 和 TYMS 具有更强的结合亲和力。CDK4 与 CDK1 为细胞周期调控中的两种重要激酶，其通过与不同的 cyclin 结合，调控细胞周期的各个阶段。CDK4 是 G1 期的关键调控因子之一，通常与 cyclin D 结合形成活性复合物。从而推动细胞周期从 G1 期向 S 期过渡^[32]。在 NSCLC 中，CDK4 的过度激活或 cyclin D 的过量表达是导致细胞周期失控的关键因素，CDK4/6 抑制剂（如

帕博西利、瑞贝西利和阿比西利)已经成为治疗包括 NSCLC 在内多种肿瘤的重要靶向药物^[33]。丹参已被证实能够显著下调肺癌细胞 cyclin D1 表达^[23, 34], 本研究通过分子对接确定其活性成分能够直接靶向 CDK4, 并利用分子动力学模拟证实了丹参酮 IIA 与 CDK4 结合的稳定性, 这些证据提示丹参诱导 NSCLC 细胞 G0/G1 期阻滞依赖于对 CDK4/ cyclin D1 复合物的直接调控, 丹参相关成分与 CDK4/6 抑制剂的协同作用或许有望成为探索新的联合治疗方案的重要依据。CDK1 主要调控细胞周期的 G2/M 过渡, 其与 cyclin B 结合形成 CDK1/cyclin B 复合物, 激活一系列磷酸化事件, 最终推动细胞进入有丝分裂 (M 期)^[35]。CDK1 在肺癌中的高表达常常预示患者预后不良^[36], 可见丹参能够在多个细胞周期检查点进行定点阻断, 从而有效抑制肿瘤细胞的分裂和增殖过程。AURKB 和 PLK1 是细胞有丝分裂过程中的重要调节因子, 二者在功能上具有一定的相似性, 均有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性。其在恶性肿瘤中主要通过调控细胞周期进程发挥促癌作用, 相关研究表明抑制 AURKB 或 PLK1 在一定程度上增强了 NSCLC 对 EGFR 抑制剂和放射治疗的敏感性^[37-40]。此外, 二者在肺癌细胞 DNA 损伤修复过程中也扮演着重要角色^[41-42], 靶向这两个分子的治疗策略, 将有望为 NSCLC 的治疗提供新的突破。TYMS 主要参与机体嘧啶代谢和一碳单位代谢及相关途径, 特别是在 NSCLC 中, 其表达水平与肿瘤的增殖、恶性程度、耐药性以及预后密切相关^[43]。以上这些靶点在 NSCLC 中的促癌作用已经得到了充分证实, 其通过各自的机制维持肿瘤细胞的恶性生物学行为, 使临床治疗充满挑战性, 丹参活性成分对其独特的靶向抑制将有望改善这种局面。鉴于分子对接和分子动力学模拟技术本质上具有计算模型简化与生物系统的复杂性之间的矛盾, 故而本研究中存在着难以避免的局限性。例如, 在分子对接时丹参酮与靶蛋白的结合可能因疏水口袋的柔性未被充分采样, 导致预测的结合位点偏离实际, 从而降低了分子对接的精准度; 而在分子动力学模拟过程中丹参活性成分与靶点的结合可能涉及缓慢的构象调整, 常规的模拟难以捕捉完整过程, 这也是导致分子动力学模拟的时间尺度限制的重要原因之一^[44]。通过多方法整合 (如增强采样、多尺度建模)、实验验证和人

工智能技术辅助, 可在一定程度上突破现有瓶颈。然而, 这些技术仍需与湿实验紧密结合, 尤其在天然产物 (如丹参) 的多靶点机制研究中, 需谨慎解释计算结果, 避免过度依赖单一预测结果。

综上所述, 丹参作为一种天然植物药物, 在抗 NSCLC 方面具有显著的研究价值。本文利用网络药理学和生物信息学方法以及分子对接和分子动力学模拟技术分别从全局和分子水平对丹参抗 NSCLC 的作用机制展开了深入探讨, 结合系统的文献回顾, 揭示了丹参相关成分在 NSCLC 细胞周期调控、细胞外基质重塑、氧化应激反应和代谢重编程等重要生物学过程中的关键作用, 确定了其对 NSCLC 恶性进展和治疗抵抗诸多靶点的抑制效应。丹参通过多种机制和多个靶点介导的抗肿瘤活性为开发 NSCLC 综合治疗策略提供了新的思路, 也极大地鼓舞了中医药治疗恶性肿瘤的临床应用价值。然而, 基于网络药理学筛选的靶点和通路可能存在未被实验验证的噪声信号, 且丹参活性成分在体内的真实结合模式可能受代谢产物、血浆蛋白结合等因素影响, 而当前模拟仅针对原型化合物。因此整合多组学数据 (如单细胞转录组、蛋白质组) 筛选更可靠的靶点以及研究丹参成分代谢产物 (如丹参酮 IIA 磺酸钠) 的结合特性将会是后续探索的重要方向。另一方面, 尽管丹参在抗 NSCLC 方面显示出广泛的研究潜力, 但其临床应用仍处于初步阶段。目前的研究主要集中在丹参及其成分的体外和动物模型中的疗效评估, 丹参成分的生物利用度、组织分布及潜在毒性尚缺乏全面评估。未来的研究需要更多的临床试验数据来验证丹参在 NSCLC 治疗中的效果和安全性, 尤其是在联合治疗中的作用有待进一步证实。因此, 完成动物模型药效与毒性验证, 开展单中心 I/II 期临床试验探索安全性与初步疗效, 基于生物标志物的多中心 III 期试验明确临床获益的三阶段临床转化路径的实践至关重要。

参考文献

- 1 Chen P, Liu Y, Wen Y, et al. Non-small cell lung cancer in China[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(10): 937-970. DOI: 10.1002/cac2.12359.
- 2 Otano I, Ucerro AC, Zugazagoitia J, et al. At the crossroads of immunotherapy for oncogene-addicted subsets of NSCLC[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(3): 143-159. DOI: 10.1038/s41571-022-00718-x.

- 3 刘海波, 徐峻, 彭勇, 等. 丹参活血化瘀活性成分的靶标[J]. 物理化学学报, 2010, 26(1): 199–205. [Liu HB, Xu J, Peng Y, et al. Targets of Danshen's active components for activating blood circulation activities[J]. Acta Physico-Chimica Sinica, 2010, 26(1): 199–205.] DOI: [10.3866/pku.Whxb20091222](https://doi.org/10.3866/pku.Whxb20091222).
- 4 Huang J, Zhang J, Sun C, et al. Adjuvant role of salvia miltiorrhiza bunge in cancer chemotherapy: a review of its bioactive components, health-promotion effect and mechanisms[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt B): 117022. DOI: [10.1016/j.jep.2023.117022](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117022).
- 5 Chen X, Guo J, Bao J, et al. The anticancer properties of salvia miltiorrhiza bunge (Danshen): a systematic review[J]. Med Res Rev, 2014, 34(4): 768–794. DOI: [10.1002/med.21304](https://doi.org/10.1002/med.21304).
- 6 Liu J, Shen HM, Ong CN. Salvia miltiorrhiza inhibits cell growth and induces apoptosis in human hepatoma HepG(2) cells[J]. Cancer Lett, 2000, 153(1–2): 85–93. DOI: [10.1016/s0304-3835\(00\)00391-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(00)00391-8).
- 7 Gong Y, Li Y, Lu Y, et al. Bioactive tanshinones in salvia miltiorrhiza inhibit the growth of prostate cancer cells *in vitro* and in mice[J]. Int J Cancer, 2011, 129(5): 1042–1052. DOI: [10.1002/ijc.25678](https://doi.org/10.1002/ijc.25678).
- 8 Jiang YL, Xun Y. Molecular mechanism of salvia miltiorrhiza in the treatment of colorectal cancer based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Drug Des Devel Ther, 2024, 18: 425–441. DOI: [10.2147/DDDT.S443102](https://doi.org/10.2147/DDDT.S443102).
- 9 Ye YT, Zhong W, Sun P, et al. Apoptosis induced by the methanol extract of salvia miltiorrhiza bunge in non-small cell lung cancer through PTEN-mediated inhibition of PI3K/Akt pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 200: 107–116. DOI: [10.1016/j.jep.2016.12.051](https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.051).
- 10 Xie J, Liu J, Liu H, et al. The antitumor effect of tanshinone IIA on anti-proliferation and decreasing VEGF/VEGFR2 expression on the human non-small cell lung cancer A549 cell line[J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5(6): 554–563. DOI: [10.1016/j.apsb.2015.07.008](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.008).
- 11 Wang J, Ma Y, Guo M, et al. Salvianolic acid B suppresses EMT and apoptosis to lessen drug resistance through AKT/mTOR in gastric cancer cells[J]. Cytotechnology, 2021, 73(1): 49–61. DOI: [10.1007/s10616-020-00441-4](https://doi.org/10.1007/s10616-020-00441-4).
- 12 Zheng X, Chen S, Yang Q, et al. Salvianolic acid a reverses the paclitaxel resistance and inhibits the migration and invasion abilities of human breast cancer cells by inactivating transgelin 2[J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(9): 1407–1414. DOI: [10.1080/15384047.2015.1070990](https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1070990).
- 13 Mahmoud MA, Okda TM, Omran GA, et al. Rosmarinic acid suppresses inflammation, angiogenesis, and improves paclitaxel induced apoptosis in a breast cancer model via NF3 kappaB-p53-caspase-3 pathways modulation[J]. J Appl Biomed, 2021, 19(4): 202–209. DOI: [10.32725/jab.2021.024](https://doi.org/10.32725/jab.2021.024).
- 14 Li Q, Hu K, Tang S, et al. Anti-tumor activity of tanshinone IIA in combined with cyclophosphamide against Lewis mice with lung cancer[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9(11): 1084–1088. DOI: [10.1016/j.apjtm.2016.09.003](https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.09.003).
- 15 Cline MS, Smoot M, Cerami E, et al. Integration of biological networks and gene expression data using cytoscape[J]. Nat Protoc, 2007, 2(10): 2366–2382. DOI: [10.1038/nprot.2007.324](https://doi.org/10.1038/nprot.2007.324).
- 16 Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 358(16): 1663–1671. DOI: [10.1056/NEJMoa0707056](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707056).
- 17 Baird RD, Tan DS, Kaye SB. Weekly paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(10): 575–582. DOI: [10.1038/nrclinonc.2010.120](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.120).
- 18 He Z, Wang Y, Han L, et al. The mechanism and application of traditional Chinese medicine extracts in the treatment of lung cancer and other lung-related diseases[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1330518. DOI: [10.3389/fphar.2023.1330518](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1330518).
- 19 Lee CY, Sher HF, Chen HW, et al. Anticancer effects of tanshinone I in human non-small cell lung cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(11): 3527–3538. DOI: [10.1158/1535-7163.MCT-07-2288](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-2288).
- 20 Liao XZ, Gao Y, Huang S, et al. Tanshinone IIA combined with cisplatin synergistically inhibits non-small-cell lung cancer *in vitro* and *in vivo* via down-regulating the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signalling pathway[J]. Phytother Res, 2019, 33(9): 2298–2309. DOI: [10.1002/ptr.6392](https://doi.org/10.1002/ptr.6392).
- 21 Tang XL, Yan L, Zhu L, et al. Salvianolic acid A reverses cisplatin resistance in lung cancer A549 cells by targeting c-met and attenuating Akt/mTOR pathway[J]. J Pharmacol Sci, 2017, 135(1): 1–7. DOI: [10.1016/j.jphs.2017.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jphs.2017.06.006).
- 22 秦琼, 任尧尧, 钟殿胜. CDK4/6 抑制剂在非小细胞肺癌治疗中的研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(3): 176–181. [Qin Q, Ren YY, Zhong DS. Research progress of CDK4/6 inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2020, 23(3): 176–181.] DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2020.03.07](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2020.03.07).
- 23 温文浩, 侯雪楠, 崔赛男, 等. 丹参酮 IIA 通过自噬诱导肺癌 A549 细胞周期阻滞的作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(5): 539–545. [Wen WH, Hou XN, Cui SN, et al. Cell cycle arrest in A549 cells caused by tanshinone IIA induced autophagy[J]. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology, 2020, 31(5): 539–545.] DOI: [10.19378/j.issn.1003-9783.2020.05.007](https://doi.org/10.19378/j.issn.1003-9783.2020.05.007).
- 24 Prakash J, Shaked Y. The interplay between extracellular matrix remodeling and cancer therapeutics[J]. Cancer Discov, 2024, 14(8): 1375–1388. DOI: [10.1158/2159-8290.CD-24-0002](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-24-0002).
- 25 闫燕艳, 周雯敏, 郭乔如, 等. 丹参酮 IIA 对人非小细胞肺癌 A549 细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 中药材, 2021, 44(7): 1749–1753. [Yan YY, Zhou WM, Guo QR, et al. The effect of tanshinone IIA on proliferation, migration, and invasion of human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2021, 44(7): 1749–1753.] DOI: [10.13863/j.issn1001-4454.2021.07.037](https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2021.07.037).
- 26 Jin L, Chen C, Huang L, et al. Salvianolic acid A blocks vasculogenic mimicry formation in human non-small cell lung cancer via PI3K/Akt/mTOR signalling[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021, 48(4): 508–514. DOI: [10.1111/1440-1681.13464](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13464).

- 27 王硕. 氧化应激与非小细胞肺癌关系的研究进展[J]. 国际生物医学工程杂志, 2020, 43(2): 156–160. [Wang S. Research progress in the relationship between oxidative stress and NSCLC[J]. International Journal of Biomedical Engineering, 2020, 43(2): 156–160.] DOI: 10.3760/cma.j.cn121382–20191109–00213.
- 28 Gao H, Sun W, Zhao W, et al. Total tanshinones-induced apoptosis and autophagy via reactive oxygen species in lung cancer 95D cells[J]. Am J Chin Med, 2015, 43(6): 1265–1279. DOI: 10.1142/S0192415X1550072X.
- 29 Yang Y, Huang L, Gao J, et al. Salvianolic acid B inhibits the growth and metastasis of A549 lung cancer cells through the NDRG2/PTEN pathway by inducing oxidative stress[J]. Med Oncol, 2024, 41(7): 170. DOI: 10.1007/s12032–024–02413–6.
- 30 Li X, Liu M, Liu H, et al. Tumor metabolic reprogramming in lung cancer progression[J]. Oncol Lett, 2022, 24(2): 287. DOI: 10.3892/ol.2022.13407.
- 31 Bai J, Qin Q, Li S, et al. Salvia miltiorrhiza inhibited lung cancer through aerobic glycolysis suppression[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 331: 118281. DOI: 10.1016/j.jep.2024.118281.
- 32 Montalto FI, De Amicis F. Cyclin D1 in cancer: a molecular connection for cell cycle control, adhesion and invasion in tumor and stroma[J]. Cells, 2020, 9(12): 2648. DOI: 10.3390/cells9122648.
- 33 Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, et al. Efficacy and safety of abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors[J]. Cancer Discov, 2016, 6(7): 740–753. DOI: 10.1158/2159–8290.CD–16–0095.
- 34 徐亚东, 张薇, 尤立光, 等. 丹参注射液对小鼠 Lewis 肺癌细胞周期素 D1 表达的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2008, 29(3): 25–27. [Xu YD, Zhang W, You LG, et al. The Inhibitory effects of the expression of cyclin D1 of mouse lewis cancer by danshen Injection[J]. Journal of Mudanjiang Medical University, 2008, 29(3): 25–27.] DOI: 10.3969/j.issn.1001–7550.2008.03.012.
- 35 Clemm von Hohenberg K, Muller S, Schleich S, et al. Cyclin B/CDK1 and cyclin A/CDK2 phosphorylate DENR to promote mitotic protein translation and faithful cell division[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 668. DOI: 10.1038/s41467–022–28265–0.
- 36 Li M, He F, Zhang Z, et al. CDK1 serves as a potential prognostic biomarker and target for lung cancer[J]. J Int Med Res, 2020, 48(2): 300060519897508. DOI: 10.1177/0300060519897508.
- 37 Bertran-Alamillo J, Cattani V, Schoumacher M, et al. AURKB as a target in non-small cell lung cancer with acquired resistance to anti-EGFR therapy[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1812. DOI: 10.1038/s41467–019–09734–5.
- 38 Woo JK, Kang JH, Shin D, et al. Daurinol enhances the efficacy of radiotherapy in lung cancer via suppression of aurora kinase A/B expression[J]. Mol Cancer Ther, 2015, 14(7): 1693–1704. DOI: 10.1158/1535–7163.MCT–14–0960.
- 39 van den Bossche J, Domen A, Peeters M, et al. Radiosensitization of non-small cell lung cancer cells by the PLK1 inhibitor volasertib is dependent on the p53 status[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(12). DOI: 10.3390/cancers11121893.
- 40 Eggermont C, Gutierrez GJ, De Greve J, et al. Inhibition of PLK1 destabilizes EGFR and Sensitizes EGFR-mutated lung cancer cells to small molecule inhibitor osimertinib[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(9): 2589. DOI: 10.3390/cancers15092589.
- 41 Yao D, Gu P, Wang Y, et al. Inhibiting polo-like kinase 1 enhances radiosensitization via modulating DNA repair proteins in non-small-cell lung cancer[J]. Biochem Cell Biol, 2018, 96(3): 317–325. DOI: 10.1139/bcb–2017–0063.
- 42 Sun G, Ni K, Shen J, et al. microRNA-486-5p regulates DNA damage inhibition and cisplatin resistance in lung adenocarcinoma by targeting AURKB[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2024, 34(4): 13–23. DOI: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.v34.i4.20.
- 43 Kotoula V, Krikelis D, Karavasilis V, et al. Expression of DNA repair and replication genes in non-small cell lung cancer (NSCLC): a role for thymidylate synthetase (TYMS)[J]. BMC Cancer, 2012, 12: 342. DOI: 10.1186/1471–2407–12–342.
- 44 Katiyar RS, Jha PK. Molecular simulations in drug delivery: opportunities and challenges[J]. Wires Comput Mol Sci, 2018, 8: e1358. <https://doi.org/10.1002/wcms.1358>.

收稿日期: 2025 年 01 月 06 日 修回日期: 2025 年 02 月 05 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮