

基于网络药理和分子对接技术探讨彝族药 小红参抗子宫肌瘤的作用机制



王 虹¹, 李琰华²

1. 浙江中医药大学第二临床医学院 (杭州 310005)

2. 浙江中医药大学附属第二医院全科医学科 (杭州 310053)

【摘要】目的 运用网络药理学分析小红参治疗子宫肌瘤 (UF) 的靶点通路, 并通过分子对接技术验证其活性成分与相关靶点结合的稳定性, 为其临床应用提供依据。**方法** 在 TCMSP、SwissTargetPrediction、PubChem 数据库中检索小红参的有效成分并获取相关靶点; 并在 GeneCards、DisGeNET 数据库收集 UF 靶点, 在 Venny 2.1 平台构建交集基因; 构建蛋白质-蛋白质互作网络, 利用 DAVID 数据库进行 GO 及 KEGG 富集分析。最后用 AutoDockTools 软件进行药物活性成分和靶点的分子对接, 验证其可行性及合理性。**结果** 共筛选出小红参的 44 种药物活性成分, 602 个药物靶点, 1 076 个 UF 靶点, 74 个药物疾病共同靶点。KEGG 通路富集分析得到 89 条信号通路, GO 通路富集分析得到 181 条结果。其中癌症信号通路、前列腺癌、内分泌拮抗、表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、脂质与 UF 信号通路, 均与治疗 UF 密切相关。分子对接结果进一步验证小红参的核心成分与核心靶点能够很好地结合从而发挥治疗作用。**结论** 小红参的主要活性成分可能通过调控磷脂酰肌醇 3- 激酶调控亚基 1 (PIK3R1)、非受体酪氨酸激酶 (SRC)、雌激素受体 1 (ESR1)、EGFR、肿瘤坏死因子 (TNF) 等多个靶点, 调节癌症信号通路、前列腺癌、内分泌拮抗、脂质与 UF 信号通路等多条信号通路, 通过抗激素、抗肿瘤活性、抗炎、抗增殖等作用来治疗 UF。

【关键词】 小红参; 子宫肌瘤; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; 靶点; 蛋白互作; 信号通路

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Exploring the anti-uterine fibroids mechanism of *Rubia yunnanensis* based on network pharmacology and molecular docking technology

WANG Hong¹, LI Yanhua²

1. The Second Clinical College of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310005, China

2. Department of General Medicine, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China

Corresponding author: LI Yanhua, Email: Liyanhua0330@163.com

【Abstract】Objective To analyze the target pathway of *Rubia yunnanensis* in the treatment of uterine fibroids (UF) using network pharmacology, verify the stability of the binding of its active components to related targets through molecular docking technology, and provide a basis for its clinical

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202505052

基金项目: 浙江中医药大学 2022 年研究生教育教学改革项目 (YJSZD2022002)

通信作者: 李琰华, 主任医师, Email: Liyanhua0330@163.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

application. **Methods** The effective components of *Rubia yunnanensis* were collected and the relevant targets in the databases of TCMSP, SwissTargetPrediction and PubChem were obtained. The UF targets were collected in the GeneCards and DisGeNET databases, and the intersection genes were constructed on the Venny 2.1 platform. Protein-protein interaction network was constructed. GO and KEGG enrichment analyses were performed based on DAVID database. Finally, molecular docking of drug active ingredients and targets was performed using AutoDockTools software to verify its feasibility and rationality. **Results** A total of 44 drug active components, 602 drug targets, 1,076 targets for uterine fibroids, and 74 common drug-disease targets of *Rubia yunnanensis* were screened out. Enrichment analysis of the KEGG pathway yielded 89 signal pathways, and enrichment analysis of the GO pathway yielded 181 results. Among them, the pathways in cancer, prostate cancer, endocrine resistance, and epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) resistance, lipid and atherosclerosis signaling pathways were closely related to the treatment of UF. The results of molecular docking further verified that the core components and core targets of *Rubia yunnanensis* could bind effectively to exert therapeutic effects. **Conclusion** The main active components of *Rubia yunnanensis* may regulate multiple targets such as phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1 (PIK3R1), SRC, estrogen receptor 1 (ESR1), EGFR, and tumor necrosis factor (TNF), and regulate multiple signaling pathways including cancer signaling pathways, prostate cancer, endocrine antagonistic pathways, lipid and uterine fibroid signaling pathways. It can treat UF through anti-hormone, anti-tumor activity, anti-inflammatory, and anti-proliferative effects.

【Keywords】 *Rubia yunnanensis*; Uterine fibroids; Network pharmacology; Molecular docking type; Action mechanism; Target; Protein-protein interaction; Signaling pathways

子宫肌瘤 (uterine fibroids, UF) 是女性生殖系统中常见的良性肿瘤^[1]。其发病率高达70%, 25%~50%的患者会出现贫血、月经过多、经期延长、异常白带、流产、不孕以及直肠和膀胱压迫等临床症状^[2], 甚至影响 UF 患者的生活质量和心理健康^[3-4]。针对治疗 UF 的激素途径药物主要有促性腺激素释放激素激动剂、选择性孕激素受体调节剂 (selective progesterone receptor modulator, SPRM) 和芳香化酶抑制剂, 但药物价格昂贵, 且伴有严重的不良反应^[5]。因此, 探索一种新的补充甚至是替代疗法是目前抗 UF 研究的核心目标。传统中药在慢性病防治有独特优势, 能够调节体内的不平衡, 并通过不同化学成分的组合来调节总体疾病网络, 其降脂效果好、药效温和、作用多靶点、不良反应少^[6-7]。环肽 RA-V 是从彝药小红参中分离得到的天然环肽, 研究发现环肽 RA-V 具有潜在的抗癌活性, 包括结直肠癌^[8-10]、乳腺癌^[10-11]、肺癌^[12]和肝细胞癌^[13]。研究表明, 彝药小红参制成水煎液能降低急性乳腺炎大鼠血清中的炎症因子的水平, 比如白细胞介素 (interleukin, IL) -1、IL-6 与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[14]。王相等^[15]运用超高效液

相色谱串联质谱技术检测小红参的化学成分, 结合网络药理学和分子对接初步分析彝药小红参治疗痛经的作用机制, 发现彝药小红参通过多成分、多靶点、多途径发挥对痛经的治疗作用。小红参在云南民族医药中历史悠久, 尤其在妇科疾病中应用广泛, 传统临床应用验方中有记载, 小红参 30 g, 鹰爪连 20 g, 水煎服每日 3 次, 可治疗 UF^[16]。此外, 小红参在佤族医药中亦用于治疗妇科积聚类疾病, 如 UF^[17]。杨宇^[18]也有报道使用小红参 3 两, 与猪排骨同煮 (淡盐调味) 食用, 可治疗闭经、月经不调。此外, 小红参在现代研究中表现出的抗炎、抗增殖活性, 均初步支持彝药小红参对于妇科疾病有潜在的治疗效果, 但其治疗作用和机制尚不清楚^[19-20]。本研究旨在通过网络药理学研究方法, 探究彝药小红参治疗 UF 的主要活性成分及其分子机制, 并通过分子对接验证其合理性。

1 材料与方法

1.1 软件与数据库

本研究所用到的主要软件为 Cytoscape 3.10.0、Discovery Studio 4.5 Client、AutoDockTools-1.5.7、PyMOL, 主要数据库及其网址见表 1。

表1 数据库
Table 1. Databases

数据库	网址
瑞士靶点预测 (SwissTargetPrediction)	https://swisstargetprediction.ch/
韦恩图工具 (Venny 2.1.0)	https://ioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/
相互作用基因/蛋白质检索工具 (STRING)	https://string-db.org/
注释、可视化和集成发现数据库 (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID)	https://david.ncifcrf.gov/
通用蛋白质资源 (Universal Protein, UniProt)	https://www.uniprot.org/
公共化合物数据库 (PubChem)	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/
微信信平台	https://www.bioinformatics.com.cn
治疗靶点数据库 (Therapeutic Target Database, TTD)	https://db.idrblab.net/ttd/
蛋白质数据库 (Protein Data Bank, PDB)	https://www.rcsb.org/
在线《人类孟德尔遗传》 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM)	https://www.omim.org/
GeneCards人类基因数据库	https://www.genecards.org/
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)	https://old.tcmssp-e.com/tcmssp.php

1.2 小红参活性成分和靶点筛选

通过中英文文献和数据库检索彝药小红参的化学成分，在 TCMSP 和 PubChem 中查找化合物的分子式、分子量 (molecular weight, MW)、CAS 号和 SMILES 编号，检索化合物的口服生物利用度 (oral bioavailability, OB)、类药性 (drug-likeness, DL) 和活性成分靶点。对于无法在 TCMSP 数据库中获取靶点的活性成分，通过 SMILES 编号，导入 SwissTargetPrediction 数据库收集并筛选出 Probability>0 的活性成分靶点，利用 UniProt 数据库规范靶点基因名，去除重复值。

1.3 活性成分-靶点网络构建

小红参活性成分及靶点通过 Cytoscape 3.10.0 软件进行可视化分析，绘制药物活性成分-靶点网络图。通过度值和邻域连通性筛选出重要活性成分。

1.4 疾病靶点筛选

以 “Uterine fibroids” 为关键词，在 TTD、GeneCards、OMIM 数据库收集与 UF 相关疾病治疗靶点，合并去除重复值，得到疾病靶点。

1.5 药物与疾病交集靶点获取

将得到的成分靶点和疾病靶点输入 Venny 2.1 网站，绘制药物-疾病作用靶点的韦恩图，得到交集靶点。

1.6 蛋白质-蛋白质互作网络模型构建

将交集靶点导入 STRING 数据库，选择生物种类为 Homo sapiens，最小相互作用阈值设置为 medium confidence (0.900) (置信区间>0.900)，

其他条件均默认不变，构建蛋白质-蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络。导出相关的 tsv 文件，将文件导入 Cytoscape 3.10.0 软件进行网络分析，分析交集靶点间的相互作用关系，运用插件 “Network Analyze” 分析拓扑参数，通过度值、介数和聚集系数筛选出核心靶点。以节点度值为主要指标，以大于度值为阈值筛选得到网络中处于核心的靶点，构建 PPI 网络，筛选出小红参防治 UF 疾病的核心靶点。

1.7 KEGG与GO富集分析

将交集靶点导入 DAVID 数据库中，物种设置为 “Homo sapiens” 进行 KEGG 与 GO 富集分析。利用微信信在线平台将富集最显著的前 10 个 GO 富集分析和前 20 条 KEGG 通路结果进行分析并绘图。

1.8 分子对接验证

将药物-成分-靶点网络图中度值最高的 3 个活性成分与 PPI 网络模型中度值排名前 3 的核心靶点进行分子对接验证，检验其结合能强度。利用 PubChem 和 PDB 数据库获得活性成分三维结构及配体蛋白的结构，利用 AutoDockTools 和 Discovery Studio 4.5 Client 软件进行结构优化和格式转换，利用 PyMOL 软件得到结合构象，并进行可视化分析。

2 结果

2.1 小红参化学成分的筛选

通过中英文文献和各数据库检索彝药小红参

的化学成分^[15, 21-22], 共检索到 86 个化合物, 由于小红参许多特征性成分 (如特定蒽醌、环肽类) 在 TCMS 等数据库中缺乏吸收、分布、代谢、排泄参数 (ADME 参数), 为尽可能保留其特有

化学成分, 本研究首先采用“类药五原则”中的核心标准“MW≤500”进行初筛^[23]。排除口服吸收性能较差的大分子化合物, 得到 44 个小分子化合物用于后续网络构建 (表 2)。

表2 小红参的活性成分及信息
Table 2. Active ingredients and information of Rubia yunnanensis

编号	化学成分	分子式	英文名	MW	CAS
1	醌茜素	C ₁₄ H ₈ O ₆	quinalizarin	271.02	81-61-8
2	金合欢素	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavone	283.03	480-44-4
3	茜草酸	C ₁₅ H ₈ O ₆	munjistin	283.02	478-06-8
4	1,6-二羟基-2-甲基-9,10-蒽醌	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	1,6-dihydroxy-2-methyl-9,10-anthraquinone	253.05	518-73-0
5	1,2,3-三羟基-6-甲基蒽-9,10-二酮	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	1,2,3-trihydroxy-6-methylanthracene-9,10-dione	269.05	—
6	1,5-二羟基蒽醌	C ₁₄ H ₈ O ₄	1,5-dihydroxyanthraquinone	239.04	117-12-4
7	羟基茜草素	C ₁₄ H ₈ O ₅	hydroxylizarin	255.03	81-54-9
8	6-羟基茜草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	6-Hydroxyrubiadin	269.05	87686-86-0
9	甲基异茜草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	rubiadin	253.05	117-02-2
10	1,2-二羟基-3-甲基蒽醌	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	1,2-dihydroxy-3-methylanthraquinone	253.05	602-63-1
11	1-羟基-2-甲氧基蒽醌	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	1-hydroxy-2-methoxyanthraquinone	253.05	6003-11-8
12	茜草乔木醇F	C ₃₀ H ₅₀ O ₅	rubiarbonol F	489.36	130295-73-7
13	茜草乔木酮E	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	rubiarbonone E	469.33	—
14	茜草醇-A	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	rubianol-A	487.34	—
15	茜草乔木酮B	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	rubiarbonone B	471.33	—
16	茜草乔木酮D	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	rubiarbonone D	455.35	—
17	齐墩果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	oleanic acid	455.35	508-02-1
18	熊果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	ursolic acid	456.70	77-52-1
19	α-亚麻酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	linolenic acid	278.40	463-40-1
20	香草酸	C ₈ H ₈ O ₄	vanillic acid	168.15	121-34-6
21	5'-甲氧基落叶松树脂醇	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	5'-methoxylariciresinol	390.40	105256-12-0
22	(+)-开环异落叶松脂素	C ₂₀ H ₂₆ O ₆	(+)-secoisolariciresinol	362.40	29388-59-8
23	(+)-落叶松树脂醇	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	(±)-lariciresinol	360.40	27003-73-2
24	对苯二甲酸二丁酯	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	dibutyl terephthalate	278.34	1962-75-0
25	茜草乔木酮F	C ₃₀ H ₄₆ O ₅	rubiarbonone F	486.70	—
26	茜草夫酮A	C ₃₀ H ₅₀ O ₄	rubiarbonol A	474.70	—
27	茜草夫酮B	C ₄₂ H ₇₀ O ₁₄	rubiarbonol B	458.70	—
28	黄紫素	C ₁₄ H ₈ O ₄	xanthopurpurin	240.21	—
29	栗木染料素	C ₁₅ H ₈ O ₆	munjistin	284.22	—
30	茜草蒽醌	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	rubianthraquinone	284.26	—
31	柚木醌	C ₁₅ H ₁₀ O ₂	tectoquinone	222.24	—
32	2-甲氧基-1,4-萘醌	C ₁₁ H ₈ O ₃	2-methoxy-1,4-naphthoquinone	188.18	2348-82-5
33	萘氢醌	C ₁₀ H ₈ O ₂	naphthohydroquinone	160.17	571-60-8
34	茜草萘啉A	C ₁₇ H ₁₈ O ₉	rubinaphthin A	366.30	448962-05-8
35	茜草酮林C	C ₂₇ H ₂₂ O ₆	rubioncolin C	442.50	—
36	齐墩果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	oleanic acid	456.70	—
37	3-O-乙酰齐墩果酸	C ₃₂ H ₅₀ O ₄	3-O-acetyloleanic acid	498.70	4339-72-4
38	O-甲基香椿素	C ₁₆ H ₁₈ O ₄	O-methylcedrelopsin	274.31	72916-61-1
39	莨菪苷	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	scopolin	345.31	531-44-2
40	木酚素	C ₂₅ H ₃₀ O ₈	lignan	458.50	6549-68-4
41	(+)-异落叶松树脂酚	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	(+)-isolariciresinol	360.40	548-29-8
42	4-羟基-3,5-二甲氧基苯甲酸	C ₉ H ₁₀ O ₅	4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzoic acid	198.17	530-57-4
43	豆甾醇	C ₂₉ H ₄₈ O	stigmasterol	412.70	83-48-7
44	黄芩苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	baicalin	446.40	21967-41-9

注: “—”表示未知; CAS: 化学文摘社 (Chemical Abstracts Service)。

2.2 药物-成分-靶点网络图构建

根据化合物检索对应成分靶点，以 Probability >0 筛选靶点，共获得 23 111 个成分靶点，去重后得 602 个。构建药物-成分-靶点网络图，对网络图中关键核心成分进行拓扑分析，共包含 64 个节点、231 条边数，计算度值，预测药物治疗疾病的关键活性成分。度值越大在网络中的作用越大，结果显示木酚素、金合欢素、茜草乔木酮 D 等度值较高（表 3），可能为小红参治疗 UF 关键活性成分，具体分子式见图 1。

表3 小红参关键活性成分度值
Table 3. Degree values of key active components of Rubia yunnanensis

编号	化合物名称	度值
1	木酚素	102
2	金合欢素	100
2	茜草乔木酮D	100
3	茜草乔木酮F	100
4	茜草乔木酮E	99
5	O-methylcedrelopsin	98
6	α-亚麻酸	91
7	rubianol-A	90
8	(+)-开环异落叶松脂素	90

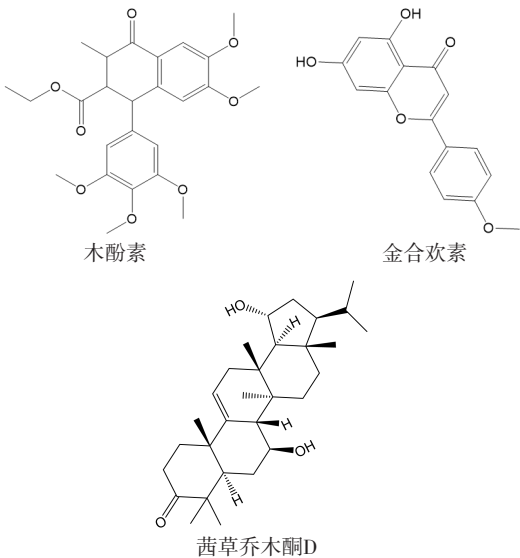


图1 小红参活性成分分子式
Figure 1. Molecular formula of the active component of Rubia yunnanensis

2.3 小红参与UF的交集靶点

以“Uterine fibroids”为关键词在 TTD、GeneCards、OMIM 数据库检索，合并去重后得到 1 076 个疾病靶点。在 Venny 2.1 中通过维恩图得出药物和疾病的共同靶点 74 个（图 2），并且将这 74 个靶点认为是小红参治疗 UF 的潜在治疗靶点。

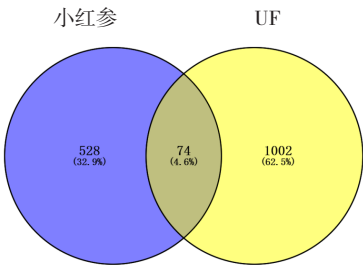


图2 小红参与UF相关基因靶点
Figure 2. Rubia yunnanensis and UF-related gene targets

2.4 PPI网络构建

将 74 个交集靶点导入 STRING 数据库，选择物种为 Homo sapiens，设置最小相互作用阈值为 medium confidence (0.900)（置信区间>0.900），其他条件不变，构建 PPI 网络（图 3）。将 PPI 网络结果导入 Cytoscape 3.10.0 软件进行网络分析，运用插件“Network Analyze”分析拓扑参数，以节点度值为指标，筛选得到网络中处于核心的靶点，构建 PPI 网络，筛选出小红参防治 UF 疾病的核心靶点（图 4）。结果显示，节点数量为 74，边数为 92，平均节点度为 2.49，平均局部聚类系数为 0.454，预计边数为 26，PPI 富集磷脂酰肌醇 3-激酶调控亚基 1（phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1, PIK3R1）、非受体酪氨酸激酶（SRC）、雌激素受体 1（estrogen receptor 1, ESR1）、表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）。

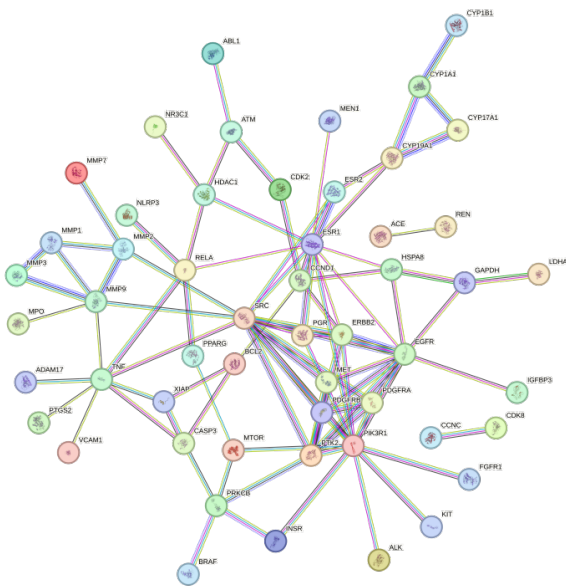


图3 PPI网络图
Figure 3. PPI network diagram

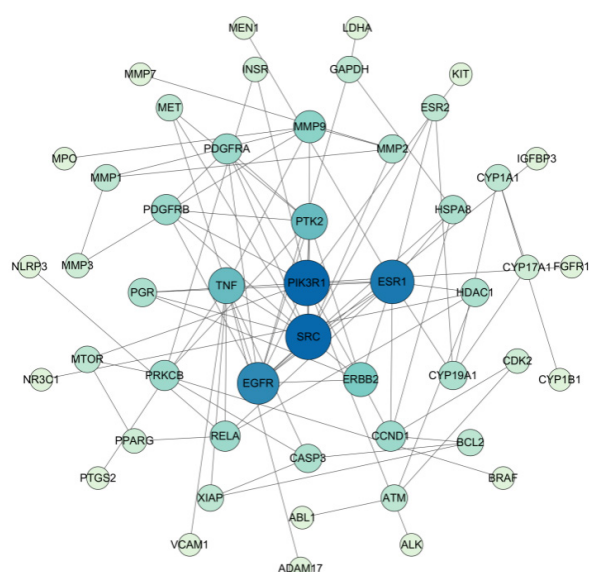


图4 核心靶点网络

Figure 4. Core target network

2.5 GO和KEGG富集分析

将获得的关键靶基因使用 DAVID 数据库对进行 GO 和 KEGG 富集分析, 结果显示, GO 富集分析得出生物过程相关条目 128 条, 包括 EGFR、酪氨酸激酶受体 (receptor tyrosine kbase, RTK) 等。细胞组分相关条目 46 条, 主要与受体复合物 (receptor complex)、细胞质基质 (cytosol)、细胞核 (nucleus) 等细胞组分; 分子功能相关条目 107 条, 主要涉及蛋白酪氨酸激酶活性 (protein tyrosine kinase activity)、组蛋白 H3 第 41 位酪氨酸激酶活性 (histone H3Y41 kinase activity)、组蛋白 H2AX 第 142 位酪氨酸激酶活性 (histone H2AXY142 kinase activity) 等分子功能。计算每条富集通路的 P 值 ($P < 0.01$ 被认为显著富集, P 值越小富集越显著), 分别取前 10 项在微生信平台进行分析, 分别以气泡图展示 (图 5)。KEGG 通路富集分析共得到高频药物治疗 UF 的信号通路 ($P > 0.05$) 主要涉及癌症信号通路 (pathways in cancer)、前列腺癌 (prostate cancer)、内分泌拮抗 (endocrine resistance)、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性 (EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance)、脂质与 UF 信号通路 (lipid and atherosclerosis) 等 (图 6)。

2.6 分子对接验证

根据“2.2”和“2.4”项中的分析结果, 筛选 PPI 网络图中度值节点大小排名前 3 的作用靶

点与小红参活性成分-靶点网络图中节点大小前 3 的活性成分进行分子对接验证 (表 4)。结果显示, PIK3R1、SRC、ESR1 为排在前 3 的作用靶点, 木酚素、金合欢素、茜草乔木酮 D 为排在前 3 的活性化合物。化合物与靶蛋白的结合能 < -5 kcal/mol 时, 表明两者的结合性好; 结合能越低, 表明化合物与靶蛋白结合能力越强。结果显示, 靶点 PIK3R1 与茜草乔木酮 D 之间对接的结合能最低, 即相互作用的可能性最大。由表 5 可知, 18 种对接结果的结合能均小于 -5 kcal/mol, 说明小红参活性成分与蛋白靶点结合效果良好。选择分数位于前 3 的构象进行可视化, 具体见图 7。

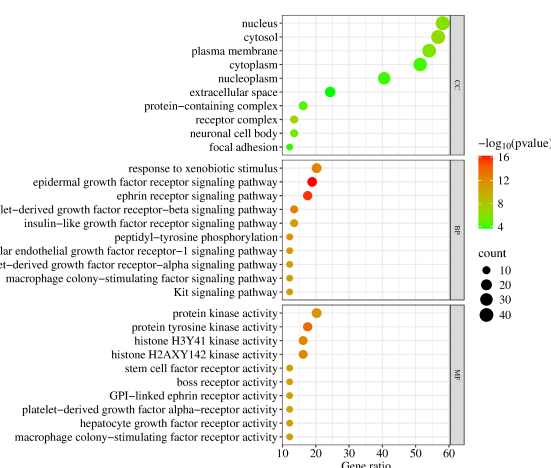


图5 关键靶基因GO功能富集分析气泡图

Figure 5. Bubble chart of functional enrichment analysis of the key target gene GO

注: BP: 生物过程 (biological process); CC: 细胞组分 (cellular component); MF: 分子功能 (molecular function)。

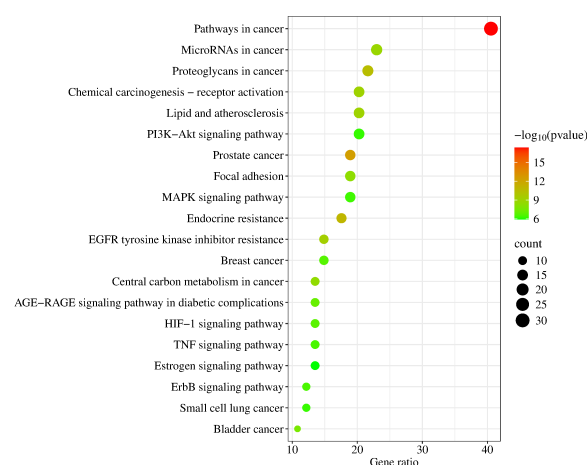


图6 关键靶基因KEGG通路富集分析

Figure 6. Enrichment analysis of the KEGG pathway of key target genes

表4 小红参治疗UF 度值排名前6的靶点

Table 4. The top 6 targets in terms of degree value of Rubia yunnanensis in the treatment of UF				
活性成分	度值	疾病靶点	PDBID	度值
木酚素	102	PIK3R1	6G6W	13
金合欢素	100	SRC	1BYG	13
茜草乔木酮D	100	ESR1	6PSJ	12

表5 分子对接结果

Table 5. Results of molecular docking				
活性成分	结合能 (kcal/mol)			
	PIK3R1	SRC	ESR1	
木酚素	-7.0	-8.8	-6.4	
金合欢素	-8.5	-7.8	-6.9	
茜草乔木酮D	-10.9	-8.3	-7.2	

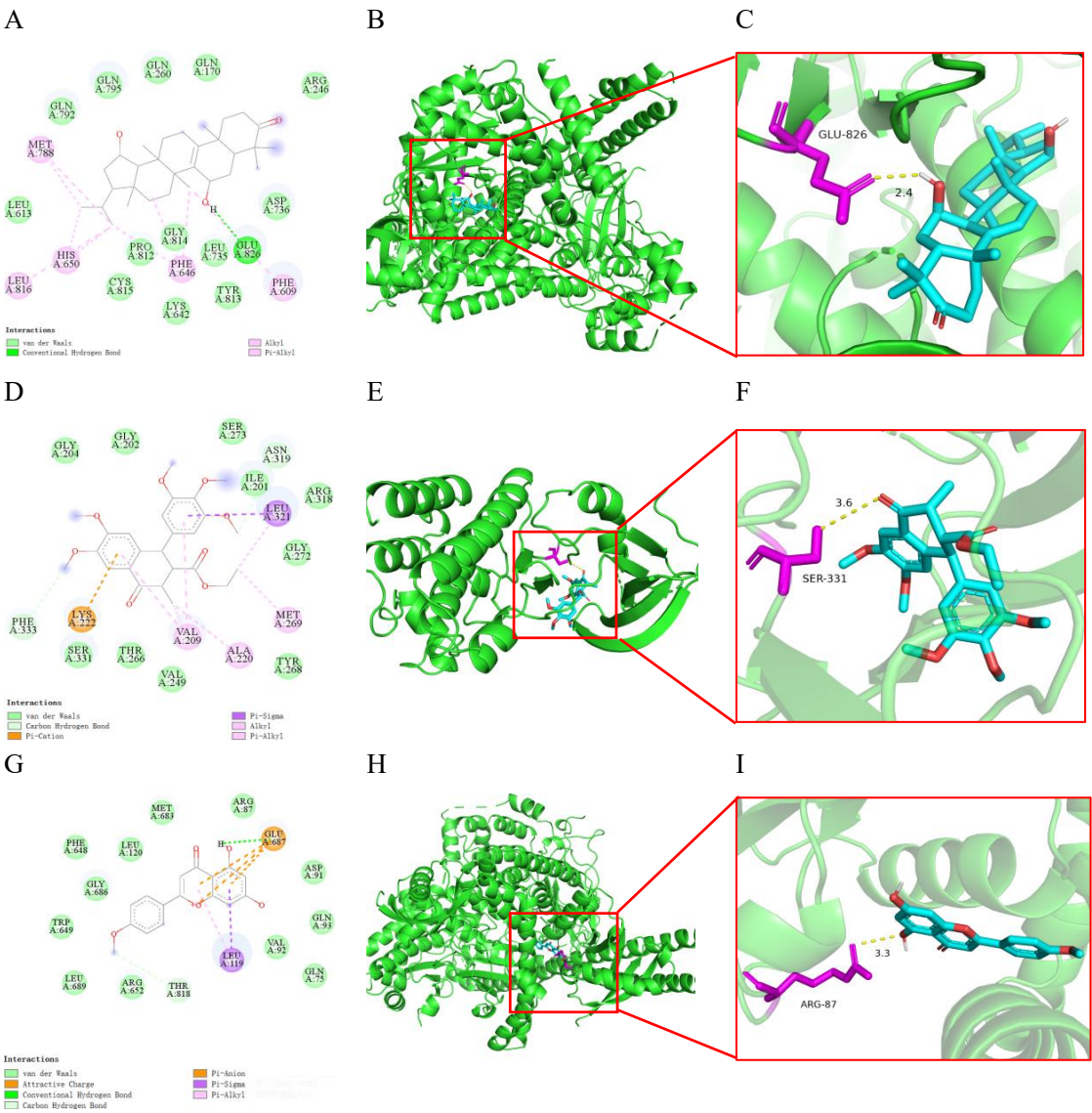


图7 构象可视化的结合模式

Figure 7. Combination mode of conformational visualization

注：A、D、G：二维结合模式图；B、E、H：表面结合模式图；C、F、I：三维结合模式图；A~C：PIK3R1与茜草乔木酮D的结合模式；D~F：SRC与木酚素的结合模式；G~I：PIK3R1与金合欢素的结合模式。

3 讨论

本研究通过网络药理学分析,筛选出小红参的44种活性成分和602个药物靶点,构建药物-成分-靶点网络图,预测药物治疗疾病的关键活性成分,结果显示木酚素、金合欢素、茜草乔木酮D等可能为药物治疗疾病关键活性成分。木酚素是一类存在于植物中的天然化合物,具有雌激素样和抗雌激素样活性及抗肿瘤活性,在预防和治疗癌症具有潜在的应用价值^[24-25]。本研究通过PPI网络筛出ESR1,推测小红参治疗UF可能通过木酚素与ESR1结合,阻断内源性雌激素从而达到治疗UF。金合欢素对人宫颈癌HeLa细胞具有显著的抗增殖和凋亡诱导活性,其作用机制可能与抗氧化和p53介导的凋亡途径有关^[26]。

研究筛选小红参的602个药物活性靶点与UF的1076个疾病靶点进行交集分析,确定了74个共同靶点。这些靶点涉及多条关键信号通路,如癌症信号通路(pathways in cancer)、前列腺癌(prostate cancer)、内分泌拮抗(endocrine resistance)等,表明小红参可能通过调控这些通路发挥抗UF的作用。在筛选出的74个交集靶点中,通过PPI分析,确定了PIK3R1、SRC、ESR1、EGFR和TNF等为核心靶点。PIK3R1是磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)信号通路的关键调节因子,该通路在细胞增殖、存活和代谢中起着核心作用。研究表明,PI3K/Akt信号通路的异常激活与UF的发生和发展密切相关^[27]。SRC是一种非受体酪氨酸激酶,参与细胞黏附、迁移和侵袭等过程,其在多种肿瘤中的高表达与肿瘤的侵袭性和转移能力增强有关^[28]。ESR1是雌激素的主要受体,雌激素在UF的发生中起着重要的调控作用,有研究指出,UF的生长和发育依赖于雌激素,而雌激素通过与ESR1结合在靶细胞中产生信号,促进细胞增殖,并在ESR1存在的情况下发挥抗凋亡作用,而ESR1的异常表达可能导致UF细胞的增殖和存活^[29]。EGFR是一种受体酪氨酸激酶,在细胞增殖、分化和存活中发挥关键作用。EGFR信号通路的异常激活与多种癌症的发生有关,包括UF^[30]。TNF是一种重要的炎症因子,其在UF中的高表达与炎症反应和肿瘤生长有关,有研究

指出炎症因子(包括TNF)的异常表达可能通过影响细胞外基质的代谢和细胞增殖,促进UF的形成和发展^[31]。分子对接结果表明,小红参主要成分靶点与疾病靶点均具有良好的对接活性(结合能均 <-5 kcal/mol),其中茜草乔木酮D和PIK3R1、木酚素和SRC、金合欢素和PIK3R1的结合能位于前3。

木酚素、金合欢素、茜草乔木酮D结构性质不同,却共享ESR1、PIK3R1、SRC等核心靶点,并在“癌症信号通路”“内分泌拮抗”“脂质与动脉粥样硬化”等通路显著富集。木酚素拮抗ESR1,切断雌激素促增殖信号;金合欢素通过p53肿瘤蛋白轴(p53/B细胞淋巴瘤2家族蛋白相关X蛋白)诱导凋亡,同时抑制EGFR下游丝裂原活化蛋白激酶级联反应,茜草乔木酮D则深度阻断PI3K/Akt/雷帕霉素靶蛋白轴,降低细胞周期蛋白表达^[17, 21, 27-28, 32-33]。三者形成拮抗激素-促进凋亡-抑制增殖的协同网络作用,多靶点、多通路抗UF作用。与临床常用的主要通过抑制垂体-卵巢轴、降低全身雌激素水平的激素类药物(如SPRM等)不同,小红参的核心靶点(ESR1、PIK3R1、SRC等)更侧重于局部雌激素信号通路和PI3K/Akt增殖轴的直接干预,具有抗雌激素与非激素双重调控作用^[34-35]。这种机制差异可能通过协同抑制雌激素依赖与增殖通路,增强疗效并降低激素类药物剂量及其相关副作用。

综上所述,小红参的主要活性成分通过调控PIK3R1、SRC、ESR1、EGFR、TNF等关键靶点,激活或抑制癌症信号通路、前列腺癌、内分泌拮抗、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药性、脂质与UF信号通路等相关信号通路,从而改善炎症,通过抗激素、抗肿瘤、抗增殖发挥抗UF的作用。分子对接进一步支持了小红参活性成分对UF的潜在治疗作用,这些结果为进一步研究和开发小红参及其活性成分作为抗UF的潜在治疗药物提供了理论基础。网络药理学和分子对接技术虽然能够预测药物的潜在作用机制,但其主要基于数据库分析和计算机模拟预测,尚未通过体内外实验和临床试验的验证。下一步将开展细胞实验(离体实验),比如利用基因沉默、蛋白质免疫印迹等技术,直接验证木酚素、金合欢素及茜草乔木酮D对ESR1、PIK3R1、SRC等核心

靶点的作用,以验证网络药理学预测结果,后续还可开展动物模型研究,深入探讨小红参抗 UF 的作用机制。

参考文献

- 1 Eggert SL, Huyek KL, Somasundaram P, et al. Genome-wide linkage and association analyses implicate FASN in predisposition to uterine leiomyomata[J]. *Am J Human Gene*, 2012, 91(4): 621–628. DOI: [10.1016/j.ajhg.2012.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.08.009).
- 2 Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, et al. Uterine fibroids[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16043. DOI: [10.1038/nrdp.2016.43](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.43).
- 3 Coyne KS, Soliman AM, Margolis MK, et al. Validation of the 4 week recall version of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life (UFS-QOL) questionnaire[J]. *Curr Med Res Opin*, 2017, 33(2): 193–200. DOI: [10.1080/03007995.2016.1248382](https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1248382).
- 4 Hervé F, Katty A, Isabelle Q, et al. Impact of uterine fibroids on quality of life: a national cross-sectional survey[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 229: 32–37. DOI: [10.1016/j.ejogrb.2018.07.032](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.07.032).
- 5 Arip M, Yap VL, Rajagopal M, et al. Evidence-based management of uterine fibroids with botanical drugs—a review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 878407. DOI: [10.3389/fphar.2022.878407](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.878407).
- 6 Jin Z, Wang XL. Traditional Chinese medicine and plant-derived natural products in regulating triglyceride metabolism: Mechanisms and therapeutic potential[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 208: 107387. DOI: [10.1016/j.phrs.2024.107387](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107387).
- 7 Wang X, Xing X, Huang P, et al. A Chinese classical prescription Xuefu Zhuyu decoction in the treatment of coronary heart disease: an overview[J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28919. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e28919](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28919).
- 8 Yao Y, Chen H, Tan N. Cancer-cell-biomimetic nanoparticles systemically eliminate hypoxia tumors by synergistic chemotherapy and checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 2103–2119. DOI: [10.1016/j.apsb.2021.10.010](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.10.010).
- 9 Yao Y, Feng L, Wang Z, et al. Programmed delivery of cyclopeptide RA-V and antisense oligonucleotides for combination therapy on hypoxic tumors and for therapeutic self-monitoring[J]. *Biomater Sci*, 2019, 8(1): 256–265. DOI: [10.1039/c9bm00905a](https://doi.org/10.1039/c9bm00905a).
- 10 Wang Z, Zhao S, Song L, et al. Natural cyclopeptide RA-V inhibits the NF-κB signaling pathway by targeting TAK1[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 715. DOI: [10.1038/s41419-018-0743-2](https://doi.org/10.1038/s41419-018-0743-2).
- 11 Leung HW, Wang Z, Yue GGL, et al. Cyclopeptide RA-V inhibits cell adhesion and invasion in both estrogen receptor positive and negative breast cancer cells via PI3K/AKT and NF-κB signaling pathways[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(8): 1827–1840. DOI: [10.1016/j.bbamer.2015.04.020](https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2015.04.020).
- 12 Yang J, Yang T, Yan W, et al. TAK1 inhibition by natural cyclopeptide RA-V promotes apoptosis and inhibits protective autophagy in Kras-dependent non-small-cell lung carcinoma cells[J]. *RSC Advances*, 2018, 8(41): 23451–23458. DOI: [10.1039/d5ra90088c](https://doi.org/10.1039/d5ra90088c).
- 13 Ji X, Song L, Sheng L, et al. Cyclopeptide RA-V inhibits organ enlargement and tumorigenesis induced by YAP activation[J]. *Cancers*, 2018, 10(11): 449. DOI: [10.3390/cancers10110449](https://doi.org/10.3390/cancers10110449).
- 14 段蓉, 李本发, 陈婉怡, 等. 彝药小红参对 LPS 诱导大鼠乳腺炎的作用机制及研究[J]. *云南中医中药杂志*, 2024, 45(10): 76–80. [Duan R, Li BF, Chen WY, et al. Mechanism and study of Yi medicine Xiao Hongshen on LPS-induced mastitis in rats[J]. *Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*, 2024, 45(10): 76–80.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-2349.2024.10.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-2349.2024.10.017).
- 15 王相, 任海波, 孙帅, 等. UPLC-MS/MS 结合网络药理学及分子对接技术研究彝族药小红参治疗痛经的质量标志物[J]. *中药材*, 2023, 46(7): 1701–1707. [Wang X, Ren HB, Sun S, et al. Quality markers of Yi medicine Rubia yunnanensis for treating dysmenorrhea based on UPLC-MS/MS combined with network pharmacology and molecular docking[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2023, 46(7): 1701–1707.] DOI: [10.13863/j.issn1001-4454.2023.07.029](https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2023.07.029).
- 16 方文才, 王敏, 陈珍瑶, 等. 民族民间用药笔谈——小红参临床应用经验及验方[J]. *中国民族民间医药*, 2025, 34(3): 117–118. [Fang WC, Wang M, Chen ZY, et al. Ethnic folk medication notes—clinical experience and prescriptions of Xiao-Hong-Shen (Rubia yunnanensis)[J]. *Chinese Journal of Ethnopharmacology*, 2025, 34(3): 117–118.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-8517.2025.03.045](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-8517.2025.03.045).
- 17 冯光美. 佤族医药用药规律研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2025. DOI: [10.27460/d.cnki.gzyzc.2022.000248](https://doi.org/10.27460/d.cnki.gzyzc.2022.000248).
- 18 杨宇. 小红参的临床运用[J]. *中国民族民间医药杂志*, 2000, (2): 119–120. [Yang Y. Clinical application of Rubia yunnanensis[J]. *Chinese Journal of Ethnopharmacology*, 2000, (2): 119–120.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-MZMJ200002033.htm>.
- 19 Wang J, Wang J, Li L, et al. RA-XII, a bicyclic hexapeptidic glucoside isolated from rubia yunnanensis diels, exerts antitumor activity by inhibiting protective autophagy and activating Akt-mTOR pathway in colorectal cancer cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113438. DOI: [10.1016/j.jep.2020.113438](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113438).
- 20 Li L, Wang J, Feng L, et al. Rubioncolin C, a natural naphthohydroquinone dimer isolated from Rubia yunnanensis, inhibits the proliferation and metastasis by inducing ROS-mediated apoptotic and autophagic cell death in triple-negative breast cancer cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 277: 114184. DOI: [10.1016/j.jep.2021.114184](https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114184).
- 21 任海波. 彝族药小红参化学成分分析及质量控制研究[D]. 石家庄: 河北中医药大学, 2025. DOI: [10.7666/d.D202501023](https://doi.org/10.7666/d.D202501023).
- 22 Zeng GZ, Fan JT, Xu JJ, et al. Apoptosis induction and G2/M arrest of 2-methyl-1, 3,6-trihydroxy-9,10-anthraquinone from Rubia yunnanensis in human cervical cancer hela cells[J]. *Pharmazie*, 2013, 68(4): 293–299. DOI: [10.1691/ph.2013.3078](https://doi.org/10.1691/ph.2013.3078).
- 23 Zhang C, Liao Y, Liu L, et al. A network pharmacology approach to investigate the active compounds and mechanisms of musk for

- ischemic stroke[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 4063180. DOI: [10.1155/2020/4063180](https://doi.org/10.1155/2020/4063180).
- 24 Mukhija M, Joshi BC, Bairy PS, et al. Lignans: a versatile source of anticancer drugs[J]. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2022, 11(1): 76. DOI: [10.1186/s43088-022-00256-6](https://doi.org/10.1186/s43088-022-00256-6).
 - 25 Aehle E, Müller U, Eklund PC, et al. Lignans as food constituents with estrogen and antiestrogen activity[J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(18): 2396–2405. DOI: [10.1016/j.phytochem.2011.08.013](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.08.013).
 - 26 Abid F, Saleem M, Muller CD, et al. Anti-proliferative and apoptosis-inducing activity of acacia modesta and opuntia monacantha extracts on HeLa cells[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020, 21(10): 3125–3131. DOI: [10.1016/j.phytochem.2011.08.013](https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.08.013).
 - 27 Makker A, Goel MM, Mahdi AA, et al. PI3K/akt/mTOR signaling & its regulator tumour suppressor genes PTEN & LKB1 in human uterine leiomyomas[J]. *Indian J Med Res*, 2016, 143 (Supplement): S112–S119. DOI: [10.4103/0971-5916.191808](https://doi.org/10.4103/0971-5916.191808).
 - 28 Su Y, Zhu K, Wang J, et al. Advancing src kinase inhibition: from structural design to therapeutic innovation—a comprehensive review[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 287: 117369. DOI: [10.1016/j.ejmech.2025.117369](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.117369).
 - 29 Mortezaee FT, Tabatabaiefar MA, Chaleshtori MH, et al. Lack of association between ESR1 and CYP1A1 gene polymorphisms and susceptibility to uterine leiomyoma in female patients of iranian descent[J]. *Cell J*, 2014, 16(2): 225–230. DOI: [10.22074/cellj.2014.2550](https://doi.org/10.22074/cellj.2014.2550).
 - 30 Michael M, Begum R, Chan GK, et al. Kindlin-1 regulates epidermal growth factor receptor signaling[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(2): 369–379. DOI: [10.1016/j.jid.2018.08.020](https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.08.020).
 - 31 Protic O, Toti P, Islam MS, et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 364(2): 415–427. DOI: [10.1007/s00441-015-2324-3](https://doi.org/10.1007/s00441-015-2324-3).
 - 32 Su T, Li FY, Guan JJ, et al. Artemisinin and its derivatives prevent helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis via inhibition of NF-κB signaling[J]. *Phytomedicine*, 2019, 63: 152968. DOI: [10.1016/j.phymed.2019.152968](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152968).
 - 33 Shen J, Li P, Liu SS, et al. Traditional uses, ten-years research progress on phytochemistry and pharmacology, and clinical studies of the genus scutellaria[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113198. DOI: [10.1016/j.jep.2020.113198](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113198).
 - 34 Filindris T, Papakonstantinou E, Keramida M, et al. The effect of GnRH-a on the angiogenesis of endometriosis[J]. *Hormones (Athens)*, 2024, 23(3): 509–515. DOI: [10.1007/s42000-024-00559-6](https://doi.org/10.1007/s42000-024-00559-6).
 - 35 Sundström-Poromaa I, Comasco E. New pharmacological approaches to the management of premenstrual dysphoric disorder[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(5): 371–379. DOI: [10.1007/s40263-023-01004-9](https://doi.org/10.1007/s40263-023-01004-9).

收稿日期: 2025 年 05 月 16 日 修回日期: 2025 年 09 月 05 日
 本文编辑: 李 阳 钟巧妮