

基于网络药理学探究网果酸模的体外抗肿瘤作用及其机制



郭昌洪¹, 严光俊¹, 苗青², 刘丽梅², 许京², 刘冲^{1,3}, 王业静², 向彩琼^{1,3}

1. 荆州市中医医院药学部和脾胃科 (湖北荆州 434000)

2. 中国中医科学院中医基础理论研究所 (北京 100700)

3. 湖北中医药大学中医学院 (武汉 430065)

【摘要】目的 探究网果酸模的抗肿瘤作用及其分子机制。**方法** 采用 MTT 法检测网果酸模对 A549、AGS、HCT116 和 HepG2 4 种肿瘤细胞系的增殖抑制作用。筛选出敏感细胞系后, 通过流式细胞术结合 Annexin V-FITC/PI 双染法分析细胞周期和凋亡变化。基于网络药理学方法, 系统筛选活性成分及其作用靶点, 构建药物-疾病靶点网络, 运用蛋白质-蛋白质相互作用分析鉴定核心靶点, 并进行 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析, 以预测其潜在的作用机制。**结果** 网果酸模对 AGS 胃癌细胞的增殖抑制效应最强, 可显著阻滞细胞周期于 G2/M 期并诱导细胞凋亡。网络药理学共鉴定出 10 种活性成分和 216 个共同靶点, 通路分析显示, 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt)、丝裂原活化蛋白激酶信号通路 (MAPK)、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 等信号通路可能参与调控过程, 其中 PI3K-Akt 通路可能为核心调控途径。**结论** 网果酸模通过多靶点协同作用, 特别是调控 PI3K-Akt 信号通路, 实现对 AGS 胃癌细胞生长的抑制作用。

【关键词】 网果酸模; 网络药理学; 胃癌; 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路; 细胞凋亡; 细胞周期阻滞; 多靶点作用; 天然抗肿瘤药物

【中图分类号】 R25

【文献标识码】 A

Exploring the *in vitro* anti-tumor effect and mechanism of *Rumex chalepensis* based on network pharmacology

GUO Changhong¹, YAN Guangjun¹, MIAO Qing², LIU Limei², XU Jing², LIU Chong^{1,3}, WANG Yejing², XIANG Caiqiong^{1,3}

1. Department of Pharmacy, Department of Spleen and Stomach Diseases, Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jingzhou 434000, Hubei Province, China

2. Institute of Basic Theory Research of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

3. School of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Corresponding author: XIANG Caiqiong, Email: 1176565700@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the antitumor effect of *Rumex chalepensis* and its underlying molecular mechanism. **Methods** The inhibitory effect of *Rumex chalepensis* on the

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202509053

基金项目: 全国中药特色技术传承人才培养项目 (国中医药人教函〔2023〕96 号); 严光俊全国名老中医工作室项目 (国中医药人教函〔2022〕75 号); 荆州市中医医院中医药研究所自主选题立项项目 (ZZXT2025A01); 2024 年度湖北省教育厅科学技术研究项目 (B2024028)

通信作者: 向彩琼, 硕士, Email: 1176565700@qq.com

proliferation of four tumor cell lines (A549, AGS, HCT116, and HepG2) was detected using the MTT assay. After screening sensitive cell lines, flow cytometry combined with Annexin V-FITC/PI double staining was used to analyze cell cycle distribution and apoptosis. Based on network pharmacology, the active components and their corresponding targets were systematically screened. A drug-disease target network was constructed, and protein-protein interaction analysis was used to identify core targets. GO functional enrichment and KEGG pathway enrichment analyses were performed to predict the potential mechanisms of action. **Results** *Rumex chalepensis* had the strongest anti-proliferative effect on AGS gastric cancer cells, significantly inducing cell cycle arrest at the G2/M phase and promoting apoptosis. Network pharmacology analysis identified 10 active components and 216 common targets. Pathway analysis indicated that phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-protein kinase B (Akt), mitogen-activated protein kinase signaling pathway (MAPK), hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) and other signaling pathways might be involved in the regulatory process, among which the PI3K-Akt pathway might be the core regulatory pathway. **Conclusion** *Rumex chalepensis* inhibits the growth of AGS gastric cancer cells through multi-target synergistic effects, particularly by regulating the PI3K-Akt signaling pathway.

【Keywords】 *Rumex chalepensis*; Network pharmacology; Gastric cancer; PI3K/Akt signaling pathway; Apoptosis; Cell cycle arrest; Multi-target action; Natural anti-tumor drug

网果酸模为蓼科酸模属植物网果酸模 (*Rumex chalepensis* Mill.) 的干燥根及根茎^[1]。《中药志》(1979 年版)^[2] 将其命名为“红丝酸模”，《中药材正名词典》(2004 年版)^[3] 以“血丝土大黄”作为其药材名，以“红丝酸模”作为其植物名，《中国植物志》(2004 年版)^[4] 则采用“网果酸模”作为正式学名。该药材在临床应用中常被称为“金不换”。在我国，网果酸模主要分布于湖北、江西、河南、浙江及安徽等地^[5-6]。

临床实践认为，网果酸模具有理气活血、破瘀生新、消肿生肌的功效。现代药理学研究表明，网果酸模富含大黄素、水飞蓟宾等多种活性成分^[7-8]，其抗肿瘤作用主要与诱导肿瘤细胞凋亡、抑制细胞增殖与周期进程以及阻滞侵袭与转移等机制密切相关^[9-10]，已成为天然抗肿瘤药物研发的重要研究对象。然而，目前对其抗肿瘤作用的具体机制仍缺乏系统研究。为此，本研究拟通过体外实验探究网果酸模对人肿瘤细胞增殖、凋亡及细胞周期的影响，并结合网络药理学方法系统解析其抗肿瘤的潜在作用机制，以期网果酸模的后续深入研究和临床应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

SW-CJ-1FD 超净工作台 (苏州安泰空气技术有限公司); MCO-15AC CO₂ 恒温培养箱 (日本 Sanyo 公司); IX51 倒置显微镜 (日本 Olympus

公司); 5702R 低速离心机 (德国 Eppendorf 公司); Multiskan MK3 酶标仪 (美国 Thermo 公司); FACSCalibur 流式细胞仪 (美国 BD 公司)。

1.2 主要药品及试剂

网果酸模由荆州市中医医院提供，采集自湖北省荆州市公安县章庄铺镇，经黑龙江中医药大学王振月教授依据《中国植物志·第 25 卷》，以其植物形态及解剖学特征的相似性为基础，鉴定该药材为蓼科酸模属植物网果酸模 (*Rumex chalepensis* Mill.) 的干燥根及根茎；胎牛血清 (货号：10099-141)、0.25% 胰酶 (货号：15050065) 和 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) 培养基 (货号：11965092) 均购自美国 Gibco 公司；MTT 细胞增殖及细胞毒性检测试剂盒 (货号：KGA311)、细胞周期检测试剂盒 (货号：KGA512) 和细胞凋亡检测试剂盒 (货号：KGA108) 均购自江苏凯基生物技术股份有限公司；青霉素-链霉素溶液 (中国上海碧云天生物技术有限公司，货号：C0222)；F-12 (Ham's F-12 Nutrient Mixture) 培养基 (美国 Thermo 公司，货号：11320033)；RPMI-1640 培养基 (美国 Hyclone 公司，货号：SH30911.04)。

1.3 细胞

人非小细胞肺癌细胞 A549、人胃腺癌细胞 AGS、人结肠癌细胞 HCT116、人肝癌细胞 HepG2 均由中国中医科学院中医基础理论研究所提供。

1.4 体外抗肿瘤实验

1.4.1 药液配制

称取网果酸模饮片 1 000.0 g 干燥药材, 粉碎后过筛。加入 6 倍量 75% 乙醇回流提取 3 次, 每次 90 min, 趁热抽滤。合并滤液, 减压浓缩至浸膏状, 真空干燥后即得提取物粉末。临用前用 DMSO 将其配制成 250 mg/mL 的母液, 再用无菌水稀释至实验所需浓度。

1.4.2 细胞培养

A549 细胞和 HCT116 细胞接种于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基; AGS 细胞接种于含 10% 胎牛血清及 1% 青霉素-链霉素混合液的 F-12 培养基; HepG2 细胞接种于含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基。所有细胞均置于 37℃、5% CO₂、饱和湿度的培养箱中培养, 并定期更换培养基以维持其正常增殖状态。

1.4.3 MTT法检测细胞增殖

取生长状态良好的 4 种细胞, 用相应培养基调整细胞密度至 3×10^4 个/mL, 按每孔 100 μ L 接种于 96 孔板中。将细胞分为空白组和网果酸模提取物组: 空白组加入等体积基础培养液; 提取物组分别加入不同终浓度的网果酸模提取物 (0、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 mg/mL), 其中以 0 mg/mL 作为对照组。37℃ 培养 48 h 后, 每孔加入 10 μ L MTT 溶液, 继续培养 4 h; 吸弃孔内培养基, 每孔加入 150 μ L DMSO, 震荡 10 min。采用酶标仪测定 568 nm 波长处各孔吸光度 (A) 值, 每组重复 3 次。按以下公式计算细胞存活率: 细胞存活率 (%) = (实验组 A 值 - 空白组 A 值) / (对照组 A 值 - 空白组 A 值) \times 100%, 根据细胞存活率结果, 确定网果酸模提取物的低、中、高实验剂量。

1.4.4 流式细胞术检测细胞周期

取生长状态良好的细胞, 以 2.5×10^5 个/mL 的密度接种于 6 孔板, 每孔加入 2 mL 细胞悬液, 于 37℃ 培养箱中培养过夜。随后分别加入不同浓度的网果酸模醇提取物 (0 mg/mL 对照组、0.2 mg/mL 低剂量组、0.4 mg/mL 中剂量组、0.8 mg/mL 高剂量组), 继续在 37℃ 下培养 48 h。处理结束后, 用不含 EDTA 的 0.25% 胰酶消化细胞, 终止消化后收集细胞悬液, 112 \times g 离心 5 min, 弃上清。用 PBS 重悬细胞并洗涤 2 次 (每次均 112 \times g 离心 5 min 后弃上清)。随后用 100 μ L PBS 重悬细胞,

缓慢加入 700 μ L 预冷的 80% 乙醇, 使乙醇终浓度达到 70%, 于 4℃ 固定 4 h 以上。固定后的细胞经 112 \times g 离心 5 min, 用预冷 PBS 洗涤 2 次, 加入 100 μ L RNase (50 μ g/mL), 37℃ 水浴孵育 30 min; 再加入 400 μ L PI 染液 (50 μ g/mL), 4℃ 避光染色 30 min。最后使用流式细胞仪检测细胞周期分布。每组实验独立重复 3 次。

1.4.5 Annexin V-FITC/PI 双染法检测细胞凋亡

采用 Annexin V-FITC/PI 双染法分析网果酸模醇提取物对 AGS 细胞凋亡的影响。将 AGS 细胞以 2.5×10^5 个/mL 的密度接种于 6 孔板 (2 mL/孔), 37℃ 培养 24 h 后, 分别用 0、0.2、0.4、0.8 mg/mL 的网果酸模醇提取物处理 48 h。处理结束后收集细胞, 经 PBS 洗涤后, 按照凋亡检测试剂盒说明书进行 Annexin V-FITC/PI 双染操作。

1.4.6 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以 n (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.5 网果酸模抗胃癌作用机制的网络药理学研究

1.5.1 活性成分筛选

通过系统检索中国知网、万方和维普数据库, 全面收集并整理网果酸模已报道的化学成分, 构建其潜在活性成分库。

1.5.2 潜在作用靶点预测

在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中获取上述活性成分的标准化学 SMILES 结构。将其导入 SwissADME 在线平台 (<http://www.swissadme.ch/>), 根据类药五原则等药代动力学参数进行筛选, 以获得成药性良好的核心活性成分。随后, 利用 SwissTargetPrediction 平台 (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), 基于分子相似性原理预测这些核心活性成分的潜在作用靶点。同时, 通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>), 以 “gastric cancer” 为关键词检索已知的胃癌相关疾病靶点。

1.5.3 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建

将网果酸模的预测作用靶点与胃癌相关疾病靶点进行映射取交集, 获得 “药物-疾病” 共同作用靶点集。将该靶点集上传至 STRING 数据库,

将物种限定为“Homo sapiens”，并设置最小相互作用置信度 >0.7 ，构建蛋白质-蛋白质相互作用（proteinprotein interaction, PPI）网络。随后，将分析结果文件导入 Cytoscape 软件进行网络可视化，并利用其 Network Analyzer 等插件计算节点的度值、介数中心性、接近中心性等拓扑学参数，以此为依据筛选网络中的关键核心靶标。

1.5.4 GO功能与KEGG通路富集分析

利用 OmicShare 云平台对上述关键靶点集分别进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。通过富集分析结果，系统性阐释网果酸模干预胃癌所涉及的生物过程（biological process, BP）、分子功能（molecular function, MF）、细胞组分（cellular component, CC）以及相关的信号通路，从而揭示其多成分、多靶点、多通路的潜在作用机制。

2 结果

2.1 网果酸模抑制肿瘤细胞生长

MTT 实验结果显示，网果酸模提取物对 4 种肿瘤细胞的增殖活性具有浓度依赖性的显著抑制作用。其对 A549、AGS、HCT116 及 HepG2 细胞的半数抑制浓度分别为 2.15、1.32、2.53、1.50 mg/mL。其中，网果酸模对胃腺癌 AGS 细胞的抑制作用最

为显著（半数抑制浓度最低）。因此，后续实验选择 AGS 细胞作为模型，进一步探讨网果酸模对细胞周期进程及细胞凋亡的影响。具体见图 1。

2.2 网果酸模对AGS细胞周期的影响

与对照组相比，经网果酸模处理的 AGS 细胞中 G2/M 期细胞比例显著升高，且这一效应呈剂量依赖性。当处理浓度从 0 mg/mL 升至 0.8 mg/mL 时，处于 G2/M 期的细胞比例由 9.58% 上升至 21.34%。以上结果提示，网果酸模可通过诱导 AGS 细胞发生 G2/M 期周期阻滞，进而抑制其增殖活性。具体见图 2。

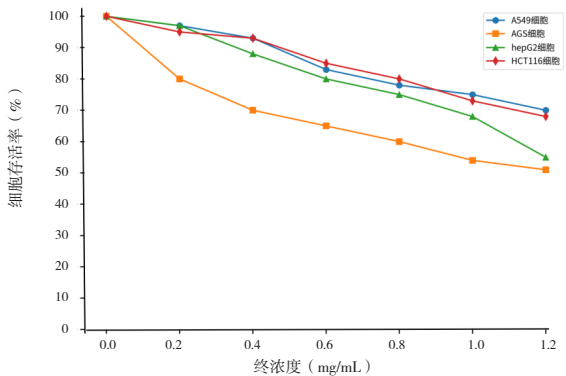


图1 网果酸模对4种肿瘤细胞增殖的抑制作用（ $n=3$ ）
Figure 1. The inhibitory effect of *Rumex chalepensis* on the proliferation of four types of tumor cells ($n=3$)

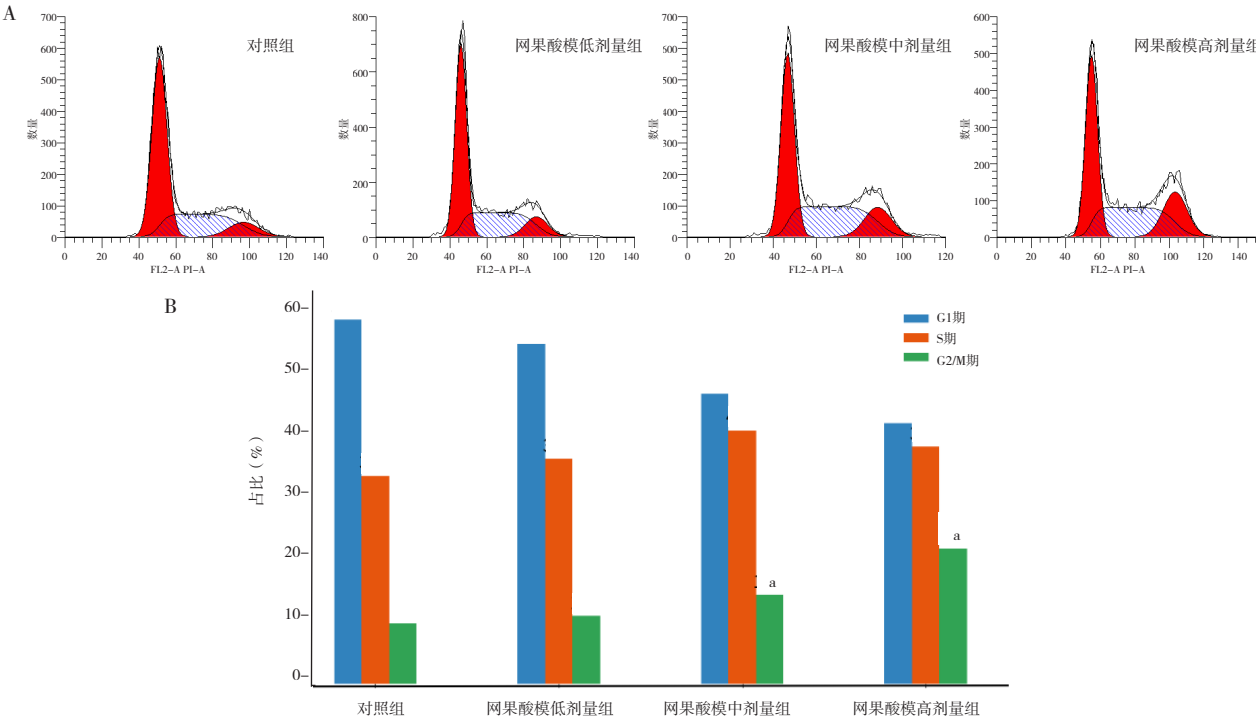


图2 网果酸模对AGS细胞周期的影响（ $n=3$ ）

Figure 2. The effect of *Rumex chalepensis* on the AGS cell cycle ($n=3$)

注：A. 细胞周期流式检测图；B. 细胞周期定量测定结果；与对照组比较， $^*P<0.01$ 。

2.3 网果酸模对AGS细胞凋亡的影响

流式细胞术分析结果显示,网果酸模可剂量依赖性地诱导 AGS 细胞凋亡。随着药物浓度升高,细胞早期凋亡比例从 2.11% 逐渐升至 16.11%,晚期凋亡/坏死比例也从 0.19% 增至 10.74%。各浓度处理组的总凋亡率均显著高于对照组 ($P<0.05$),表明网果酸模对 AGS 细胞具有明显的促凋亡作用。具体见图 3。

2.4 网络药理学分析结果

2.4.1 活性成分的筛选与确定

通过系统检索中国知网、万方和维普数据库,初步筛选出网果酸模的活性成分共 20 种^[11]。经去重后,利用 SwissADME 平台根据类药性原则进

行筛选,并结合文献^[1,5]报道的抗肿瘤活性进行验证,最终确定槲皮素、白藜芦醇等 10 种成分作为核心活性成分用于后续研究,具体见表 1。

2.4.2 “成分-疾病”交集靶点的筛选及韦恩图构建

利用 SwissTargetPrediction 平台预测网果酸模活性成分的作用靶点,经去重后获得 439 个潜在靶点。同时,通过 GeneCards 数据库检索获得 2 406 个胃癌相关靶点。将上述两组靶点导入 Venny 2.1.0 在线平台取交集,获得 216 个共同靶点,并绘制韦恩图(图 4)。上述交集靶点被视为网果酸模干预胃癌的潜在关键靶点,用于后续分析。

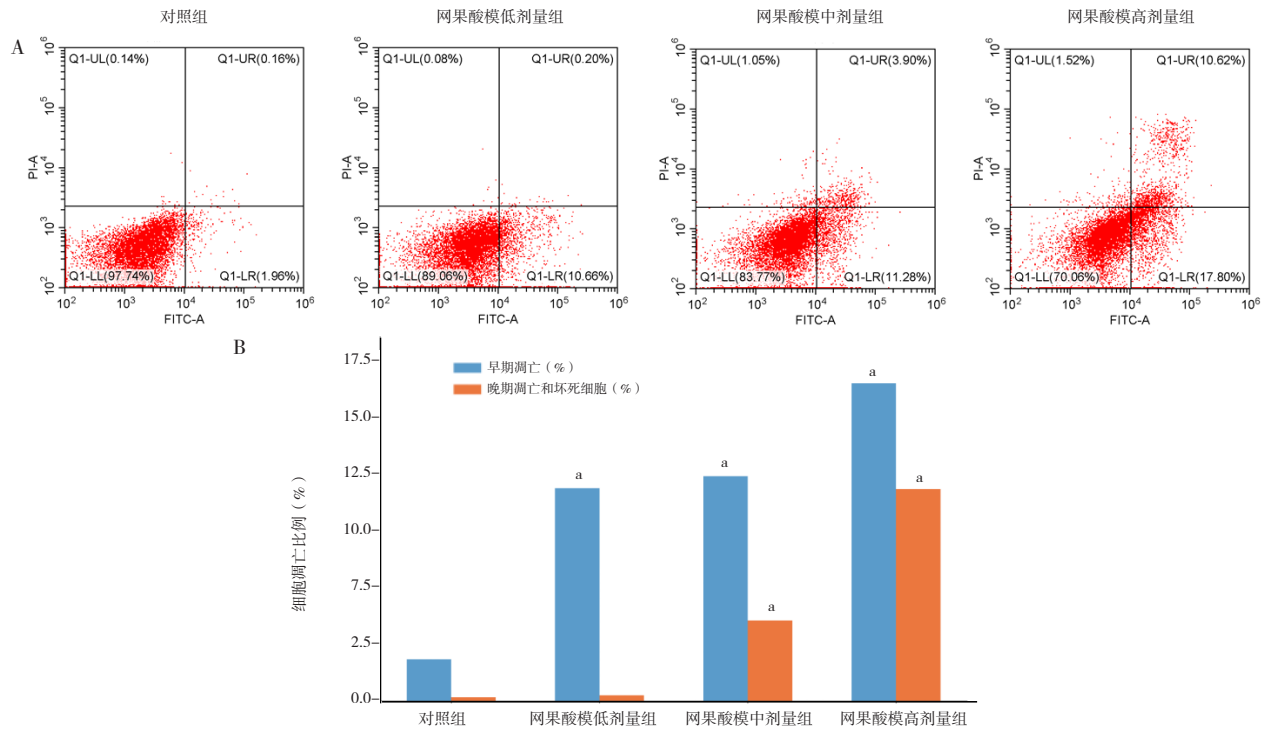


图3 网果酸模对AGS细胞凋亡的影响 (n=3)

Figure 3. The effect of *Rumex chalepensis* on the AGS cell cell apoptosis (n=3)

注: A. 细胞凋亡流式检测图; B. 细胞凋亡定量测定结果; 与对照组比较, $^aP<0.01$ 。

表1 网果酸模抗肿瘤活性成分

Table 1. Anti-tumor active components of *Rumex chalepensis*

活性成分	分子式	CAS号
大黄素 (emodin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	518-82-1
大黄酚 (chrysophanol)	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	481-74-3
大黄素甲醚 (physcion)	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	521-61-9
川陈皮素 (nobiletin)	C ₂₁ H ₂₂ O ₈	478-01-3
白藜芦醇 (resveratrol)	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	501-36-0
水飞蓟宾 (silymarin)	C ₂₅ H ₂₂ O ₁₀	65666-07-1
甘草苷 (liquiritin)	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	551-15-5
表儿茶素-3-O-没食子酸酯 (epigallocatechin gallate)	C ₂₂ H ₁₈ O ₁₁	989-51-5
大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷 (chrysophanol-8-O-β-D-glucoside)	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	13241-28-6
大黄素-8-β-D-吡喃葡萄糖 (emodin-8-β-D-glucoside)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	23313-21-5

2.4.3 PPI网络构建与核心靶点筛选

将 216 个交集靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 网络, 并利用 Cytoscape 软件进行可视化与拓扑分析。通过参数筛选关键靶点, 图中节点大小与颜色深度反映其网络中心性高低 (图5)。综合拓扑分析筛选出前 10 位核心靶点, 分别为: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、肿瘤蛋白 p53 (tumor protein p53, TP53)、丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (serine/threonine kinase 1, Akt1)、半胱天冬酶-3 (caspase-3, CASP3)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白蛋白 (albumin, ALB)、缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor 1 subunit

alpha, HIF1A)。这些靶点在网络中处于核心枢纽地位, 提示其可能是网果酸模发挥抗胃癌作用的关键靶点。

2.4.4 GO功能及KEGG富集分析结果

对 216 个共同靶点进行 GO 功能富集分析 (Omic Share 平台), 结果显示, 前 20 个显著富集条目中, BP 主要涉及蛋白质磷酸化、EGFR 信号通路调控以及细胞增殖与凋亡等过程; MF 显著富集于酶结合、蛋白激酶活性和信号转导活性等方面; CC 主要分布于细胞膜 (特别是膜微域)、细胞质及特定蛋白质复合物中 (图 6A~C)。图中气泡大小表示靶点数量, 颜色反映富集显著性。进一步 KEGG 通路分析表明, 这些靶点显著富集于磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-Akt、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、EGFR 等与肿瘤发生发展密切相关的核心信号通路 (图 6D)。

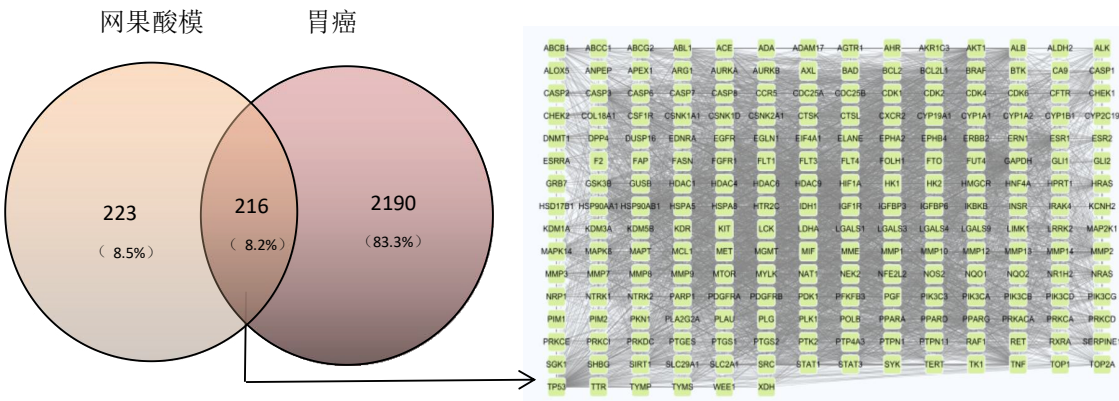


图4 网果酸模与胃癌靶点Venn图

Figure 4. Venn diagram of targets between *Rumex chalepensis* and gastric cancer

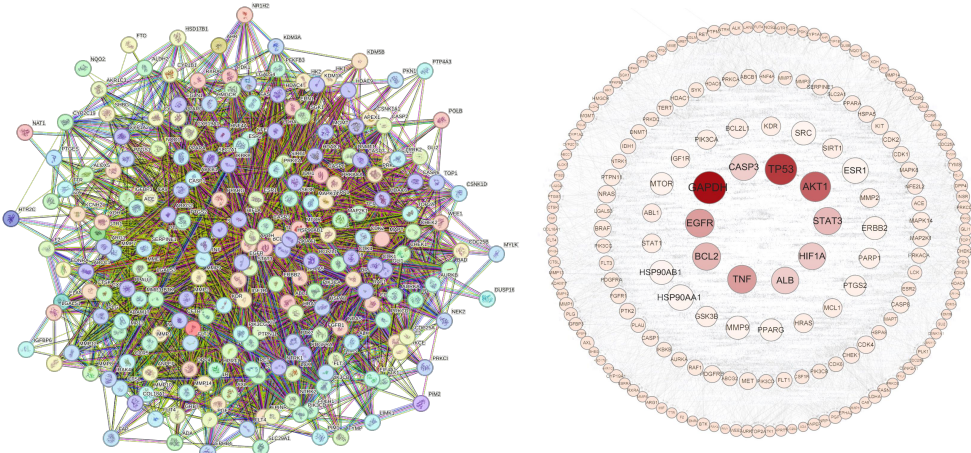


图5 网果酸模干预胃癌关键靶点的PPI网络拓扑分析图

Figure 5. Topology analysis of PPI network for key targets of gastric cancer intervention with *Rumex chalepensis*

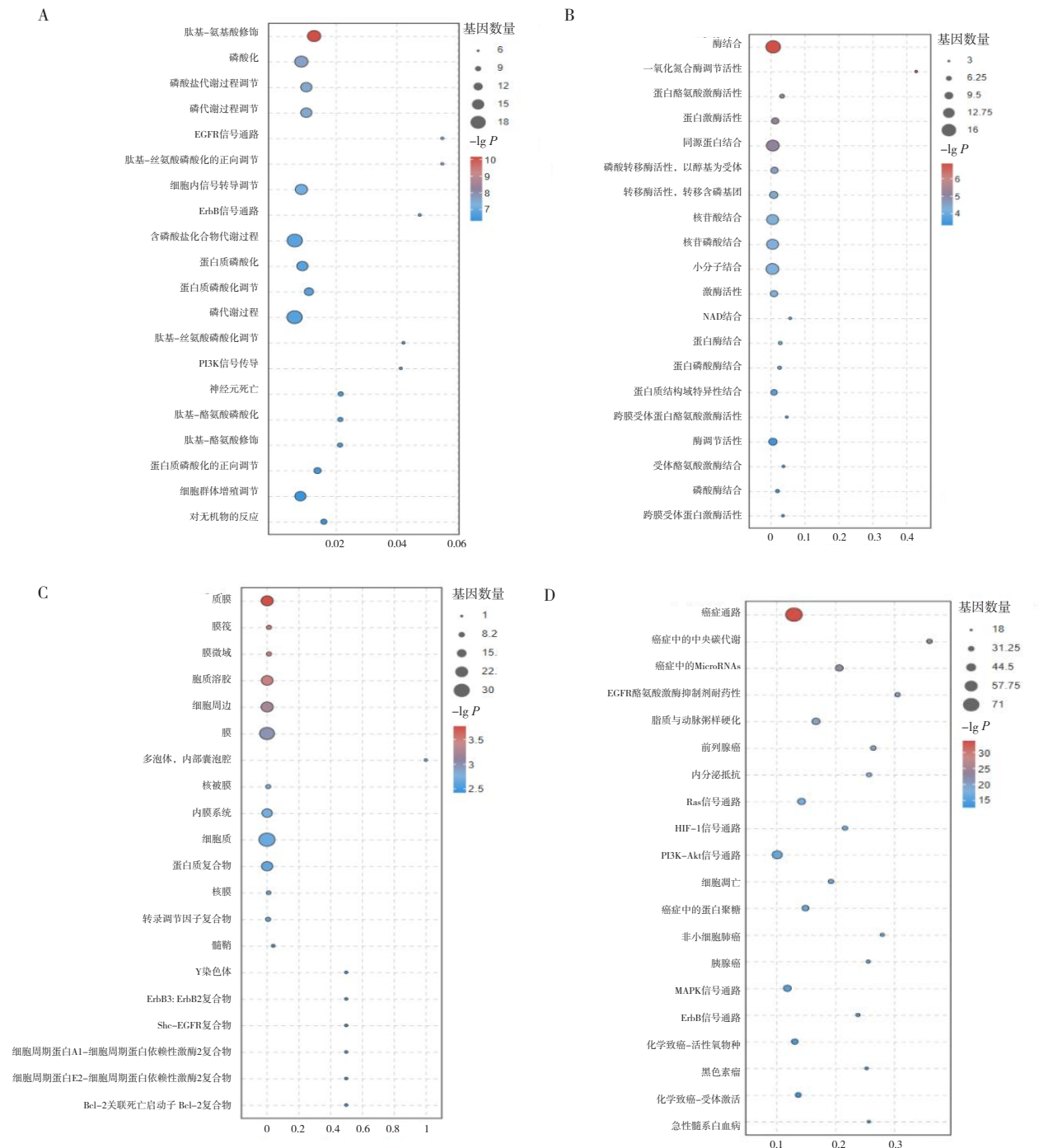


图6 GO功能与KEGG富集分析结果

Figure 6. The results of GO function and KEGG enrichment analysis

注: A. BP; B. MF; C. CC; D. KEGG。

2.4.5 PI3K-Akt信号通路

网果酸模的抗胃癌作用与其显著抑制 PI3K-Akt 信号通路的活化密切相关。该通路作为调控细胞存活、增殖和代谢的核心枢纽, 其关键节点包括上游的受体酪氨酸激酶、核心激酶 PI3K 与 Akt、负调控因子 PTEN、下游效应分子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白及凋亡相关蛋白等。结果表明, 网果酸模可能通

过干预这一信号网络的多个环节, 抑制 Akt 的磷酸化激活, 进而阻断其下游促生存与增殖信号 (如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、糖原合成酶激酶-3 β), 同时促进细胞凋亡, 最终发挥抑制胃癌细胞生长并诱导其死亡的作用 (图 7)。这一机制提示网果酸模具有多靶点干预 PI3K-Akt 通路的潜力, 为其抗胃癌药效提供了分子水平的解释。

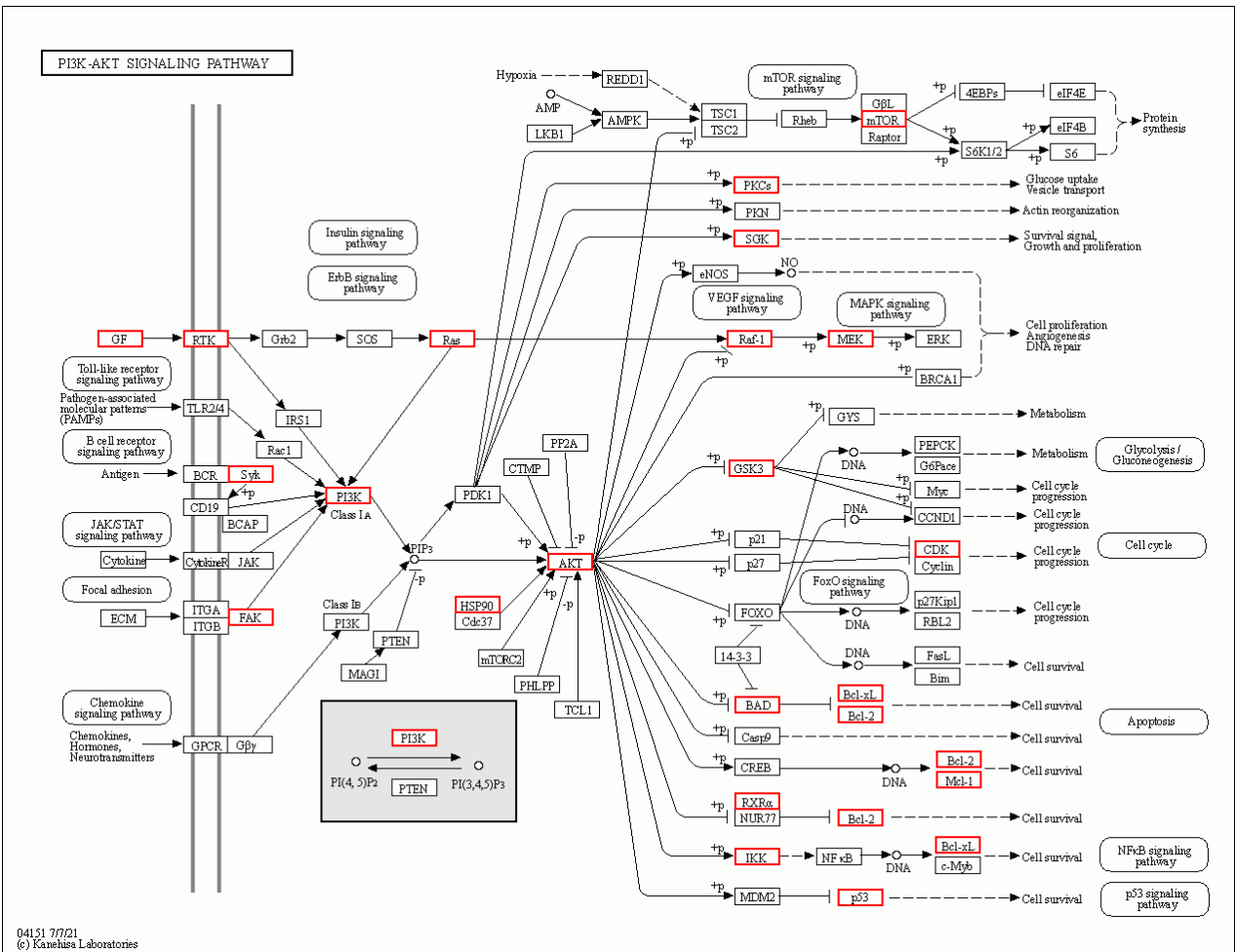


图7 PI3K-AKT通路分析结果
Figure 7. Analysis of the PI3K-AKT signaling pathway

3 讨论

本研究表明，网果酸模对 A549、AGS、HCT116 和 HepG2 细胞增殖均表现出不同程度的抑制作用，其中对 AGS 细胞的抑制作用最为显著。流式细胞术分析显示，网果酸模可将 AGS 细胞阻滞于 G2/M 期，干扰有丝分裂进程，从而抑制其增殖。Annexin V-FITC/PI 双染实验进一步证实，网果酸模以浓度依赖性的方式诱导 AGS 细胞发生早期和晚期凋亡。以上结果提示，网果酸模抑制 AGS 细胞增殖的机制与其诱导 G2/M 期周期阻滞和促进细胞凋亡密切相关。

为深入探索其作用机制，本研究采用网络药理学方法构建了“成分-靶点-通路”网络模型，结合 PPI 分析筛选出包括 GAPDH、TP53、Akt1、CASP3、EGFR、Bcl-2、STAT3、TNF、ALB 和 HIF-1A 在内的核心靶点。这些靶点通过协同互作形成功能模块，共同调控肿瘤细胞的增

殖与凋亡过程。根据功能特点，可将其分为 3 类：凋亡相关靶点（如 CASP3、Bcl-2）、代谢与应激响应相关靶点（如 GAPDH、HIF-1A）以及信号转导相关靶点（如 EGFR、Akt1、STAT3），其分别在肿瘤发生发展中发挥关键作用。具体而言，在凋亡调控方面，TP53 的激活可诱导 p21 介导的 G2/M 期周期阻滞^[12]，而 CASP3 与 Bcl-2 之间平衡的破坏则可直接启动凋亡程序^[13]，这与本实验中观察到的细胞周期阻滞及凋亡率上升结果相一致。在信号转导方面，EGFR 作为细胞增殖信号的上游启动因子，其过度激活是胃癌发生的重要驱动机制^[14]；Akt1 作为 PI3K-Akt 通路的核心枢纽，通过磷酸化下游底物抑制凋亡并促进细胞存活^[15]；STAT3 作为转录效应因子，入核后直接调控 G1/S-特异性周期蛋白-D1、Bcl-2 等基因的表达，进而促进肿瘤增殖与免疫逃逸^[16]。此外，GAPDH 在糖酵解中的关键作用及 HIF-1A 对肿瘤缺氧微环境的调控^[17-19]，提示网果酸模还可能通

过干扰肿瘤能量代谢及其微环境适应能力间接抑制肿瘤生长。

GO 功能分析显示, 3 个维度的富集结果具有显著一致性: BP 中“蛋白质磷酸化”和“EGFR 信号通路调控”与 MF 中的“蛋白激酶活性”及“酶结合”功能高度吻合, 提示网果酸模可能通过作用于激酶等信号分子干扰细胞内磷酸化网络。CC 中“膜微域”和“蛋白质复合物”的富集则为上述功能提供了空间定位依据, 表明膜微域上的蛋白质复合物可能是网果酸模直接作用的靶点。这种从亚细胞定位、MF 到 BP 的递进关系, 构成了完整的信号干预路径: 药物通过作用于膜信号复合物影响激酶活性, 进而调控磷酸化过程, 最终实现对 EGFR 等信号通路及细胞增殖/凋亡的调控^[20-21]。

KEGG 通路分析进一步揭示了网果酸模下游协同效应的网络基础。分析识别出多条癌症相关通路, 其中 PI3K-Akt 信号通路的富集尤为显著。该通路作为细胞存活、增殖和代谢的核心调控枢纽, 在胃癌中常异常激活^[17]; 网果酸模对该通路的干预可能是其抑制肿瘤生长并诱导凋亡的关键机制。此外, “EGFR 信号通路”和“MAPK 信号通路”等同时被富集, 表明网果酸模具有多靶点、多通路协同的抗肿瘤特性。值得注意的是, “EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药性”通路的识别, 提示网果酸模在逆转胃癌靶向药物耐药方面具有潜在价值。

综上所述, 网果酸模可能通过靶向细胞膜信号复合物, 调控蛋白激酶活性与磷酸化过程, 并协同抑制 PI3K-Akt 等关键信号通路, 从而发挥其抗胃癌效应。这一多层次的作用机制为其进一步的药理研究与临床开发提供了重要的理论依据。

参考文献

- 许京, 王瑞海, 苗青, 等. 网果酸模基础研究及临床应用概况 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(9): 1362-1365, 1389. [Xu J, Wang RH, Miao Q, et al. Research progress of the chemical composition, pharmacological action and clinical application of *Rumex chalepensis* Mill[J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2020, 26(9): 1362-1365, 1389.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-3250.2020.09.038](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-3250.2020.09.038).
- 中国医学科学院药物研究所, 编著. 中药志 (第一册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 37.
- 谢宗万, 编著. 中药材正名词典 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2004: 33.
- 中国科学院中国植物志编辑委员会, 编. 中国植物志·第 25 卷·第一分册 [M]. 北京: 科学出版社, 2004: 160.
- 邱颂平, 编著. 大黄的药学与临床研究 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 36.
- 郑水庆. 酸模属药用植物的生药鉴定与资源利用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2001. DOI: [10.7666/d.y405025](https://doi.org/10.7666/d.y405025).
- 许京, 王瑞海, 苗青, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的网果酸模化学成分分析 [J]. 中药材, 2020, 43(5): 1143-1146. [Xu J, Wang RH, Miao Q, et al. Chemical constitutions of *Rumex chalepensis* based on UPLC-Q-TOF-MS[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2020, 43(5): 1143-1146.] DOI: [10.13863/j.issn1001-4454.2020.05.020](https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2020.05.020).
- 许京. 金不换 (网果酸模) 药材及科研制剂的基础研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-84502-1019240680.htm>.
- 刘春宏, 钱薇, 张飞, 等. 大黄素通过糖酵解代谢途径抑制胃癌细胞 FOXD1 表达的研究 [J]. 中药药理与临床, 2025, 41(1): 90-94. [Liu CH, Qian W, Zhang F, et al. Inhibition of FOXD1 gene expression in gastric cancer cells by emodin through glycolytic metabolism pathway[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2025, 41(1): 90-94.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.20240514.001](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20240514.001).
- 田翀, 高青. 水飞蓟宾对胃癌细胞 BGC-823 周期停滞的诱导作用及机制探讨 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2605-2608. [Tian C, Gao Q. Induction and mechanism of silibinin on BGC823 cycle stagnation in gastric cancer cells[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2019, 35(20): 2605-2608.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.20.020](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.20.020).
- 罗本武, 刘冲, 王雪梅, 等. 基于网络药理学与分子对接探讨网果酸模治疗消化性溃疡作用机制 [J]. 亚太传统医药, 2025, 21(5): 137-144. [Luo BW, Liu C, Wang XM, et al. Mechanism of *Rumex chalepensis* Mill. in the treatment of peptic ulcer disease based on network pharmacology and molecular docking[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2025, 21(5): 137-144.] DOI: [110.11954/ytctyy.202505027](https://doi.org/10.11954/ytctyy.202505027).
- Zeng J, Hills SA, Ozono E, et al. Cyclin E-induced replicative stress drives p53-dependent whole-genome duplication[J]. Cell, 2023, 186(3): 528-542. e14. DOI: [10.1016/j.cell.2022.12.036](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.036).
- 许涛, 黄慧群, 高羽亭. 细胞凋亡在肿瘤微环境中的研究进展 [J]. 广东医科大学学报, 2024, 42(5): 501-506. [Xu T, Huang HQ, Gao YT. Research progress on the role of apoptosis in the tumor microenvironment[J]. Journal of Guangdong Medical College, 2024, 42(5): 501-506.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-4057.2024.05.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-4057.2024.05.010).
- Lei ZN, Teng QX, Tian Q, et al. Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 358. DOI: [10.1038/s41392-022-01190-w](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01190-w).
- Yu L, Wei J, Liu P. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2022, 85: 69-94. DOI: [10.1016/](https://doi.org/10.1016/)

- [j.semancer.2021.06.019](#).
- 16 Zou S, Tong Q, Liu B, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 145. DOI: [10.1186/s12943-020-01258-7](#).
- 17 Zhang JY, Zhang F, Hong CQ, et al. Critical protein GAPDH and its regulatory mechanisms in cancer cells[J]. Cancer Biol Med, 2015, 12(1): 10–22. DOI: [10.7497/j.issn.2095-3941.2014.0019](#).
- 18 Triner D, Shah YM. Hypoxia-inducible factors: a central link between inflammation and cancer[J]. J Clin Invest, 2016, 126(10): 3689–3698. DOI: [10.1172/JCI84430](#).
- 19 Salazar G, González A. Novel mechanism for regulation of epidermal growth factor receptor endocytosis revealed by protein kinase A inhibition[J]. Mol Biol Cell, 2002, 13(5): 1677–1693. DOI: [10.1091/mbc.01-08-0403](#).
- 20 刘婉秋, 高敬林, 冯章英, 等. 多靶点酪氨酸激酶抑制剂治疗恶性肿瘤的群体药动学研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2020, 55(13): 1060–1067. [Liu WQ, Gao JL, Feng ZY, et al. Research progress on population pharmacokinetics of multi-target tyrosine kinase inhibitors in the treatment of malignant tumors[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2020, 55(13): 1060–1067.] DOI: [10.11669/cpj.2020.13.002](#).
- 21 刘婷, 迟文成, 韩路拓, 等. PI3K/Akt 信号通路对胃癌的作用机制及中医药治疗研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(22): 3194–3201. [Liu T, Chi WC, Han LT, et al. Mechanism of PI3K/Akt signaling pathway in gastric cancer and research progress in traditional Chinese medicine treatment[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2024, 33(22): 3194–3201.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-8849.2024.22.026](#).
- 收稿日期: 2025 年 09 月 24 日 修回日期: 2025 年 12 月 10 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳