

整合多组学与计算模拟的多策略探究赤芍抗子宫内膜癌的分子机制



张雪珂¹, 白好真², 陈梦佳², 高欣怡², 胡雨凡², 解举民², 万淑琼³

1. 武汉科技大学医学部医学院 (武汉 430065)
2. 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室, 湖北理工学院医学院 (湖北黄石 435003)
3. 黄石市中心医院 (湖北理工学院附属医院) 妇科 (湖北黄石 435001)

【摘要】目的 本研究旨在深入探究中草药赤芍在治疗子宫内膜癌方面的潜在分子机制, 为其临床应用提供科学依据。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、中医药百科全书 2.0 版 (ETCM2.0)、中药信息数据库 (TCM-ID)、PubChem 及 SwissTargetPrediction 数据库预测赤芍活性成分及靶点; 子宫内膜癌相关靶点来自 GeneCards、Digsee 及基因表达综合数据库 (GEO) 数据库差异表达基因, 并经 WGCNA 筛选关键模块基因, 取交集后获得交集靶点, 利用 DAVID 数据库进行基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 构建“成分-靶点”网络并识别关键成分。采用孟德尔随机化分析与子宫内膜癌关联的核心靶点, 通过单细胞测序数据明确靶点细胞分布, 最后以分子对接和分子动力学模拟验证结合稳定性。**结果** 共鉴定出 23 个赤芍活性成分和 324 个潜在药物靶点, 取交集后获得 39 个交集靶点。“赤芍-成分-交集靶点”网络拓扑图分析显示, 黄芩素、芍药内酯苷和鞣花酸为核心成分。孟德尔随机化分析显示, 乳腺癌耐药蛋白 (ABCG2)、胰岛素受体 (INSR) 和蛋白激酶 C β (PRKCB) 为赤芍抗子宫内膜癌的核心作用靶点。核心靶点的 GO 和 KEGG 富集分析显示, 其作用机制涉及缺氧诱导因子-1 (HIF-1)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路等癌症相关信号通路。单细胞测序提示, 核心靶点主要富集于肿瘤内皮细胞。分子对接与分子动力学模拟证实, 赤芍活性成分与核心靶点具有稳定结合能力。**结论** ABCG2、INSR、PRKCB 为赤芍与子宫内膜癌核心靶点, 与子宫内膜癌风险存在显著因果关系, 在肿瘤上皮细胞及肿瘤相关成纤维细胞中高表达。赤芍可通过多成分协同调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 等信号通路, 作用于核心靶点来抑制子宫内膜癌细胞增殖、诱导凋亡, 并可通过影响肿瘤微环境中上皮细胞和成纤维细胞的功能发挥治疗作用。

【关键词】 赤芍; 子宫内膜癌; 分子动力学模拟; 黄芩素; 乳腺癌耐药蛋白; 胰岛素受体; 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B; 肿瘤微环境

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Multi-strategy exploration on the molecular mechanism of *Paeonia Radix Rubra* against endometrial carcinoma by integrating multi-omics and computational simulation

ZHANG Xueke¹, BAI Haozhen², CHEN Mengjia², GAO Xinyi², HU Yufan², XIE Jumin², WAN Shuqiong³

1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202603069

基金项目: 湖北理工学院校级科研项目 (25xjz07Y); 湖北省教育厅科学研究计划重点项目 (D20234505); 黄石市分子诊断与个体化治疗重点实验室开放基金科研项目 (FZ2024005); 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室开放基金项目 (2024SJ104)

通信作者: 万淑琼, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: 350597049@qq.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

2. Hubei Provincial Key Laboratory of Occurrence and Intervention of Kidney Diseases, School of Medicine, Hubei Polytechnic University, Huangshi 435003, Hubei Province, China

3. Department of Gynecology, Huangshi Central Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University), Huangshi 435001, Hubei Province, China

Corresponding author: WAN Shuqiong, Email: 350597049@qq.com

【Abstract】 Objective To comprehensively investigate the potential molecular mechanisms of the Chinese herb *Paeonia Radix Rubra* in treating endometrial carcinoma, and to provide a scientific basis for its clinical application. **Methods** Active ingredients and corresponding targets of *Paeonia Radix Rubra* were predicted using Traditional Chinese Medicine Systems Platform (TCMSP), The Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine 2.0 (ETCM2.0), Traditional Chinese Medicine Information Database (TCM-ID), PubChem and SwissTargetPrediction. Endometrial carcinoma-related targets were retrieved from GeneCards, Digsee and differentially expressed genes from the Gene Expression Omnibus (GEO) database, followed by screening of key module genes via weighted gene co-expression network analysis (WGCNA). Intersecting targets were obtained after intersection analysis. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed using the DAVID database, and an “ingredient-target” network was constructed to identify core ingredients. Mendelian randomization analysis was adopted to screen core targets associated with endometrial carcinoma. Single-cell sequencing data were used to clarify the cellular distribution of these targets. Finally, molecular docking and molecular dynamics simulations were conducted to verify their binding stability. **Results** A total of 23 active ingredients of *Paeonia Radix Rubra* and 324 potential drug targets were identified, and 39 intersecting targets were obtained after intersection analysis. Network topological analysis of the “*Paeonia Radix Rubra*-ingredient-intersecting target” network revealed that baicalein, albiflorin and ellagic acid were the core ingredients. Mendelian randomization analysis demonstrated that breast cancer resistance protein (ABCG2), insulin receptor (INSR), and protein kinase C beta (PRKCB) were the core therapeutic targets of ingredient *Paeonia Radix Rubra* against endometrial carcinoma. Subsequent GO and KEGG enrichment analyses of core targets indicated that their underlying mechanisms were associated with cancer-related signaling pathways, including the hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1), mammalian target of rapamycin (mTOR) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways. Single-cell sequencing revealed that these core targets were mainly enriched in tumor endothelial cells. Molecular docking and molecular dynamics simulations verified the stable binding capacity between active ingredients of *Paeonia Radix Rubra* and core targets. **Conclusion** ABCG2, INSR and PRKCB are the core targets of *Paeonia Radix Rubra* against endometrial carcinoma. They exhibit significant causal associations with the risk of endometrial carcinoma and are highly expressed in tumor epithelial cells and tumor-associated fibroblasts. *Paeonia Radix Rubra* may synergistically regulate signaling pathways such as the PI3K/Akt pathway via multiple active ingredients, acting on core targets to inhibit proliferation and induce apoptosis of endometrial carcinoma cells, and exert therapeutic effects by modulating the functions of epithelial cells and fibroblasts in the tumor microenvironment.

【Keywords】 *Paeonia Radix Rubra*; Endometrial carcinoma; Molecular dynamics simulation; Baicalein; Breast cancer resistance protein; Insulin receptor; PI3k/Akt; Tumor microenvironment

子宫内膜癌是全球女性第六大常见恶性肿瘤，发病率与死亡率持续上升^[1-2]。根据病理及发病机制分为I型（雌激素依赖性，占80%~

90%，多为低级别内膜样癌，预后较好）和II型（非雌激素依赖性，占10%~20%，含高级别内膜样癌、浆液性癌等侵袭性亚型，预后较差）^[2-5]。

子宫内膜癌诊断需整合病理、影像及分子分型,约5%病例与Lynch综合征相关且发病提前10~20年,建议小于50岁患者常规检测错配修复蛋白及微卫星不稳定性^[5-6]。目前,子宫内膜癌的治疗策略主要依据分期及分子分型制定。早期患者以手术治疗为主;对于存在中高危险因素者,可补充放疗,但需注意避免过度治疗。晚期患者则采用肿瘤减灭术或放化疗,然而R0切除率通常较低。对于存在错配修复缺陷的患者,免疫治疗已被推荐为重要治疗选择^[5]。子宫内膜癌的发病率正呈持续上升趋势,预计至2040年,该病将成为美国女性第三大常见恶性肿瘤及第四大癌症死因。值得注意的是,约10%~15%的患者在确诊时已处于晚期阶段,其5年总生存率不足20%。对于所有晚期或复发患者而言,整体5年总生存率也仅为17%左右^[6]。我国2020年与子宫内膜癌相关的新发病例为81 964例,死亡病例为16 607例,早期诊断和治疗的子宫内膜癌患者5年总生存率大于95%。预计未来我国子宫内膜癌发病率将持续上升,至2030年将突破13万例,死亡率也将呈现轻度上升的趋势^[7]。鉴于晚期治疗困境及死亡率攀升,探索治疗子宫内膜癌的新型药物具有重要的临床价值。

天然产物及其结构类似物因其独特的化学结构和多靶点特性,已成为抗肿瘤药物研发的重要来源;同时,众多天然产物亦被癌症患者用于辅助治疗^[8]。赤芍(*Paeonia Radix Rubra*)作为传统中药材,来源于芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)或川赤芍(*Paeonia veitchii* Lynch)的干燥根,其化学成分复杂多样^[9]。现代药理学研究表明,其中的核心活性成分芍药苷表现出显著的抗肿瘤活性,其分子机制主要涉及核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和肿瘤蛋白p53/14-3-3等关键信号通路的调控作用,在肝癌、胃癌、乳腺癌、肺癌和膀胱癌等多种恶性肿瘤模型中均显示出良好的抑制效果^[10]。在传统中医应用中,赤芍具有清热凉血、散瘀止痛之功效,是桂枝茯苓丸等经典方剂的组成药物,临床可用于膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌等疾病的辅助治疗^[9-10]。这些研究不仅从现代科学角度验证了传统中药的临床应用价值,其多成分、多靶点的作用特点,也为开发新型抗肿瘤

药物提供了重要的科学依据。

尽管赤芍及其活性成分在肝癌、乳腺癌等肿瘤中显示出明确的抗肿瘤活性,但其对子宫内膜癌的作用尚未见报道。鉴于子宫内膜癌与上述肿瘤在磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、p53等部分信号通路中存在共同或相似的调控机制,且目前尚缺乏安全有效的治疗药物,因此,本研究以赤芍为研究对象,综合运用网络药理学、多组学分析、单细胞测序技术、分子对接及分子动力学模拟等方法,系统探究赤芍治疗子宫内膜癌的潜在分子机制,以期为后续实验研究提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 赤芍相关成分及作用靶点网络

以“赤芍”或“*Paeonia Radix Rubra*”为关键词在数据库中检索赤芍的活性成分。以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、药物类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 、分子量(molecular weight, MW) ≤ 500 、氢键供体数 ≤ 5 、氢键受体数 ≤ 10 为条件,对中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://old.tcmisp-e.com/>)中的赤芍成分进行筛选。在中医药百科全书2.0版(ETCM2.0, <http://www.tcmip.cn/ETCM2/front/#/>)中,以MW ≤ 500 和成药性定量评估值 ≥ 0.49 为筛选标准。在中药信息数据库(TCM-ID, <http://bidd.group/TCMID/>)中,依据“类药物五原则”进行筛选。最终,利用Venny 2.0.2工具(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index2.0.2.html>)取上述3个数据库所得成分的并集。

在PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)中获取赤芍活性成分的SMILES号及其二维结构(SDF格式)。将成分的SMILES号输入SwissTargetPrediction数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch>)进行靶点预测,选择物种为“Homo sapiens”,并设定筛选条件为“Probability > 0.1”,从而获得赤芍相关作用靶点。最后,利用Cytoscape 3.9.1软件构建“赤芍-有效成分-药物靶点”相互作用网络。

1.2 子宫内膜癌疾病靶点的获取

以“endometrial carcinoma”为关键词,分别在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)和Digsee数据库(<http://gcancer.org/digsee>)中检

索子宫内膜癌相关靶点。利用 jvenn 在线平台 (<https://jvenn.toulouse.inra.fr/app/example.html>) 对 2 个数据库获得的靶点取交集, 并绘制韦恩图进行可视化展示。

1.3 子宫内膜癌差异表达基因的筛选

从基因表达综合数据库 (GEO, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 获取子宫内膜癌数据集 GSE183185, 使用 R (4.4.1) 语言软件 Limma 包进行差异分析, 筛选条件为 $P < 0.05$ 和 $|\log_2FC| > 1$, 获得差异表达基因。采用 bioinfoapp 在线工具 (<http://bioinfoapp.com:3838/tools/>) 绘制差异基因火山图, 同时使用 pheatmap 包对聚类热图进行可视化。通过 jvenn 网站进行维恩图分析, 将差异基因与赤芍预测药靶进行比较。

1.4 子宫内膜癌共表达网络的构建及关键模块靶标筛选

利用 R 软件中的加权基因共表达网络分析 (weighted gene co-expression network analysis, WGCNA) 包, 对 GSE183185 基因表达谱构建加权基因共表达网络。首先, 采用 goodSamplesGenes 方法剔除离群基因与样本。设定无标度指数为 0.9, 确定软阈值功率为 10。随后, 构建基因间的拓扑重叠矩阵与相关矩阵, 计算模块特征基因的相异性。根据模块树状图选择切割线, 合并距离小于 0.25 的模块。最终, 选取相关性最高的模块, 绘制其模块成员 (module membership, MM) 与基因显著性 (gene significance, GS) 的相关性散点图。

1.5 “赤芍-成分-交集靶点”网络拓扑图的构建

将药物靶点、疾病靶点、差异表达基因与 WGCNA 关键模块靶标在 Venny 2.0.2 取交集, 获得最终交集靶点。利用 Cytoscape 3.9.1 制作 “赤芍-成分-交集靶点”网络拓扑图, 探究赤芍成分与交集靶点节点与边的关系, 筛选关键成分。

1.6 交集靶点的基因本体功能及京都基因与基因组百科全书信号通路富集分析

将交集靶点导入 DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>) 进行基因本体论 (gene ontology, GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 信号通路富集分析。物种设置

为 “Homo sapiens”, 结果按 P 值升序排列。随后, 利用微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制 GO 富集分析的桑基气泡图, 并采用 SangerBox 工具 (<http://sangerbox.com/>) 绘制 KEGG 通路圈图。

1.7 孟德尔随机化分析

为探讨交集靶点与子宫内膜癌之间是否存在因果关联, 将交集靶点视为暴露, 子宫内膜癌视为结局, 获取赤芍抗子宫内膜癌的核心靶点。使用广义线性混合模型进行全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 分析子宫内膜癌的结局数据。该研究共纳入 240 027 例欧洲血统样本, 其中包括 2 188 例子宫内膜癌患者和 237 839 例对照。通过 R 语言软件的 TwoSampleMR 包选择与暴露有显著联系的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (instrumental variable, IV)。随后, 去除具有强连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 的 IV ($r^2 < 0.1$, kb=10 000)。研究采用逆方差加权法作为主要分析方法来评估暴露与结果之间的因果关系。此外, 还使用了 MR-Egger 回归、加权中位数法、加权模式和简单模式 4 种补充方法。在初步分析中计算了每个遗传变异的 Wald 比率估计值, 并使用 Cochran' Q 检验评估潜在的异质性。若 $P > 0.05$, 则表明无异质性。此外, 还进行了留一法分析, 以评估去除每个 SNP 对结果的影响, 测试研究结果的敏感性, 进一步评估多效性。使用 MR-Presso 方法评估 MR-Egger 回归的截距和潜在的多效性, 该方法评估残差和异常值, 当 $P > 0.05$ 时, 表示不存在多效性。

1.8 核心靶点的表达差异分析

在 KOBAS (KEGG Orthology Based Annotation System, <http://bioinfo.org/kobas>) 数据库输入核心靶点进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 取显著性最高的前 20 条 GO 条目与前 10 条 KEGG 通路, 分别在微生信和 SangerBox 平台进行可视化。同时, 利用 GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, <http://gepia.cancer-pku.cn/>) 工具对核心靶点进行差异分析, 分析核心靶点的基因表达差异, 选择疾病为 “UCEC” (子宫体子宫内膜癌), 样本来源为 “Match TCGA normal and GTEx data”, 以 P 值评估基因表达的差异显著性。

1.9 核心靶点的基因集富集分析

将核心基因进行基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA) 以探究核心基因在不同通路上的富集情况, 该方法通过关注具有共同生物学功能、染色体位置或调控的基因组的基因集, 来解析核心基因的潜在功能。本研究 GSEA 分析基于 KEGG 数据库, 以 $P < 0.05$ 为筛选条件, 评估基因集在特定通路中的富集显著性, 分别展示其中高表达与低表达的 5 条通路, 其中富集分数 (enrichment score, ES) 用于评估基因集的富集程度, 当 ES 为正时, 表明该基因集在通路中被显著激活; 当 ES 为负时, 表明该基因集在通路中被显著抑制。同时, 对 P 值进行多重检验校正以控制假阳性率 (false discovery rate, FDR), 使用 Benjamini-Hochberg 法计算 FDR, 筛选 FDR 较小的通路 ($FDR < 0.05$)。

1.10 单细胞测序分析

1.10.1 数据质控及细胞类群注释及富集分析

从 GEO 数据库下载 GSE271866 数据集, 选取子宫内膜癌初始样本和子宫内膜癌治疗 1 个月后的样本。使用 Seurat 包进行单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 分析, 利用 PercentageFeatureSet 函数计算线粒体基因含量。筛选表达基因数在 300 至 10 000 之间、且线粒体基因占比小于 25% 的细胞, 并利用 DoubletFinder 包去除双细胞数据。使用 SingleR 包对细胞类型进行初步注释, 并利用 CellMarker2.0 数据库 (<http://bio-bigdata.hrbmu.edu.cn/CellMarker>) 获取的子宫内膜癌特异性标记物基因对细胞类型进行鉴定。

1.10.2 AUCell 分析

为寻找子宫内膜癌靶点主要富集的细胞簇, 使用 AUCell 包查看潜在诱导靶点子宫内膜癌在数据集中的富集程度。

1.11 分子对接及可视化分析

为验证核心靶点与活性成分之间的潜在相互作用, 对有差异表达的核心靶点进行分子对接。在 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 中进行检索, 物种限定为 “Human”, 数据来源选择 “Reviewed”。获取其 Entry 后, 于蛋白质结构数据库 (PDB, <https://www.rcsb.org/>) 中依据物种 (Homo sapiens)、全长相近及独特配体数较少等标准, 筛选靶点蛋白晶体结构作为大分子。通过 PubChem 数

据库获取赤芍有效成分的 2D 结构作为小分子, 并用 Chem 3D 软件优化为 mol2 格式。使用 PyMOL 对蛋白大分子进行去水、去残基处理后转为 pdb 格式, 再通过 AutoDockTools 1.5.6 将大、小分子均转为 pdbqt 格式, 最后利用 AutoDock Vina 进行分子对接并记录结合能。选取结合能低且构象稳定的复合物, 用 PyMOL 验证氢键并绘制 3D 相互作用图; 将复合体 pdb 文件导入 Ligplot+, 绘制 2D 相互作用图。此外, 将对接结合能数据上传至 ChiPlot 网站 (<https://www.chiplot.online>), 绘制结合能热图。

1.12 分子动力学模拟及可视化分析

为了进一步描述蛋白质-化合物复合物的结合模式, 使用 GROMACS (GROningen MAchine for Chemical Simulations) 对上述 3 种分子对接模型进行了分子动力学模拟。小分子采用 Amber GAFF 2 力场进行处理, 蛋白力场选用 AMBER14SB_parmbsc1 进行分子动力学模拟。在 $1 \times 1 \times 1 \text{ \AA}^3$ 正方体盒子中, 采用简单点电荷 (simple point charge, SPC) 水模型对蛋白质-配体系统进行溶解, 并设定边界距离蛋白为 1 \AA , 添加 Na^+ 和 Cl^- 以平衡系统。首先分别采用 50 000 步的最速下降法 (steepest descent) 和共轭梯度法 (conjugate gradient) 进行能量最小化。随后在恒定体积及升温速率下将系统从热力学温度 0 K 升至 300 K, 并进行 200 ps 的 NVT (恒定粒子数、恒定体积、恒定温度) 模拟。预平衡完成后, 进行 100 ns 的分子动力学模拟。模拟结束后进行周期性矫正, 提取蛋白质-配体复合物, 计算均方根涨落 (root mean square fluctuation, RMSF)、均方根偏差 (root mean square deviation, RMSD) 及 R_g (radius of gyration)。

2 结果

2.1 赤芍相关成分及靶点

分别通过 TCMSP、ETCM2.0 及 TCM-ID 数据库筛选赤芍的活性成分, 依次获得 27、4、15 个成分, 合并去重后共得到 43 个成分 (图 1-A)。随后, 依据是否有 Isomeric SMILES 号, 结合 SwissTargetPrediction 网站, 进一步筛选出 23 个有效成分用于靶点预测, 共获得 324 个有效靶点。据此构建的 “赤芍-有效成分-药物靶点” 网络图包含 348 个节点和 761 条边 (图 1-B)。

2.2 子宫内膜癌靶点

通过 GeneCards 和 Digsee 数据库分别获得

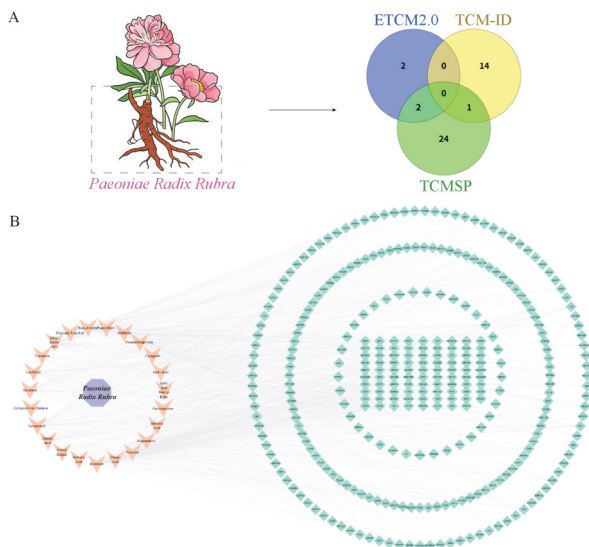


图1 赤芍相关成分及靶点收集

Figure 1. Collection of related active ingredients and targets of *Paeoniae Radix Rubra*

注：A. 赤芍在ETCM2.0、TCM-ID和TCMSP网站的成分收集；B. 赤芍-有效成分-药物靶点网络拓扑图。

5 155 和 1 095 个子宫内膜癌相关靶点，取并集后共得到 5 415 个靶点（图 2）。

2.3 子宫内膜癌差异基因分析

从 GEO 数据库中选择 GSE183185 数据集进行差异基因分析，获得正常组织和子宫内膜癌组织之间的 2 964 个差异基因，包括 1 194 个上调基因和 1 770 个表现下调基因。差异基因火山图和聚类热图见图 3-A 和图 3-B。在 jvenn 网站将上调和下调的基因与赤芍和子宫内膜癌交集靶点进行鉴定，鉴定出 23 个上调基因和 32 个下调基因，见图 3-C 和图 3-D。

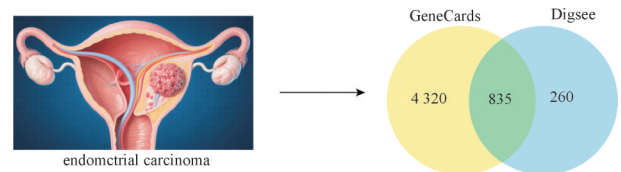


图2 子宫内膜癌相关靶点

Figure 2. Endometrial carcinoma-related targets

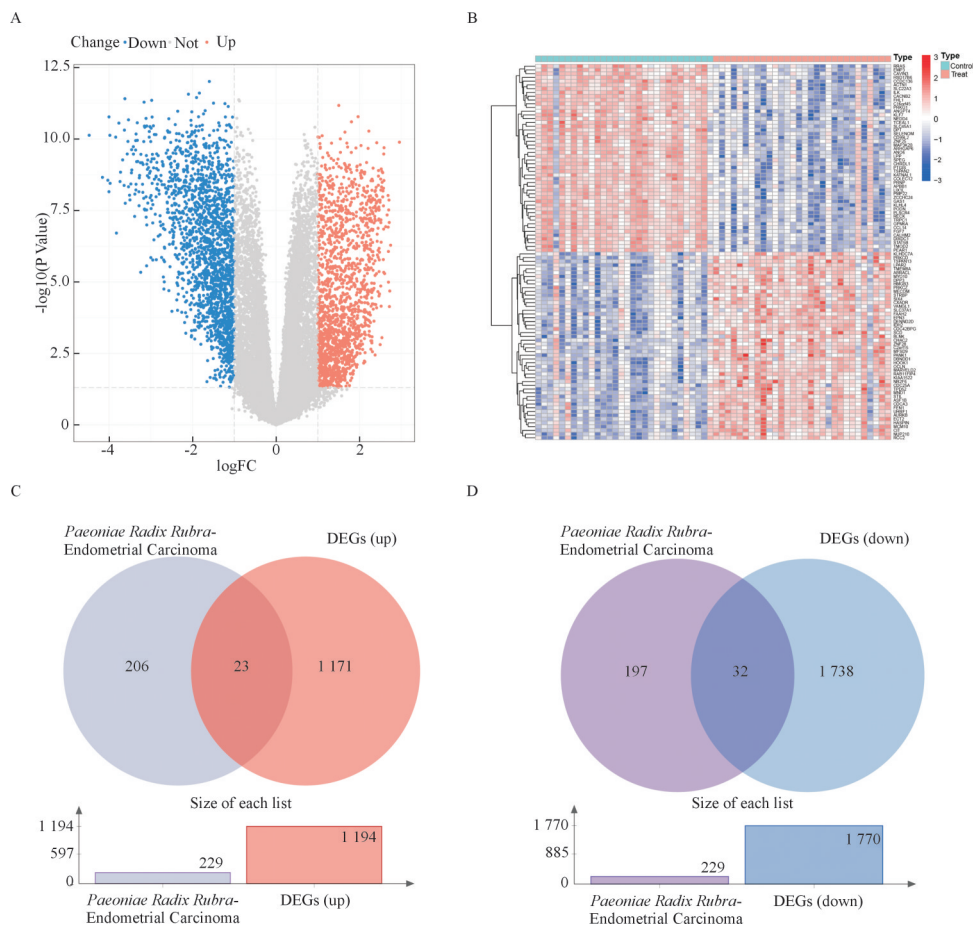


图3 子宫内膜癌差异表达基因获取

Figure 3. Identification of differentially expressed genes in endometrial carcinoma

注：A. 子宫内膜癌差异基因火山图；B. 聚类热图；C. 子宫内膜癌上调基因与药物和疾病靶标的交集；D. 子宫内膜癌下调基因与药物和疾病靶标的交集。

2.4 子宫内膜癌共表达网络构建与关键模块靶标筛查

WGCNA分析筛选得到19个颜色模块，其中MEblue是与实验组最显著相关的模块，MEblue模块的MM和GS散点图呈高度正相关(图4)。

2.5 交集靶点的确定

将赤芍药物靶点、子宫内膜癌靶点、差异表达基因及WGCNA关键模块靶标取交集，最终获得39个交集靶点。基于这39个交集靶点构建的“赤芍-成分-交集靶点”网络拓扑图共包含63个节点和123条边。其中，与交集靶点连接边数最多的3种成分依次为黄芩素(baicalein, 16条)、芍药内酯苷(albiflorin, 11条)和鞣花酸(ellagic acid, 10条)，表明这3种成分为赤芍的关键活性成分(图5)。

2.6 交集靶点的GO功能与KEGG信号通路富集分析

将39个赤芍-子宫内膜癌交集靶点导入

DAVID综合分析工具，经GO功能富集分析，共获得114个生物过程(biological process, BP)条目、14个细胞组分(cellular component, CC)条目及48个分子功能(molecular function, MF)条目，分别取显著性最高的前10个条目绘制桑基图(图6A~C)。分析发现BP主要作用的是ephrin受体信号通路、血管内皮生长因子受体-1信号通路、血小板衍生生长因子受体 α 信号通路等；CC靶点主要存在于受体复合物、顶质膜外侧、质膜等部位；MF靶点功能显著性较强在于血小板衍生生长因子 α 受体活性、GPI锚定ephrin受体活性、胎盘生长因子受体活性等。KEGG富集获得40条通路，取显著性最高的前10条通路分析作圈图(图6D)。赤芍治疗子宫内膜癌交集靶点的KEGG通路主要涉及PI3K/Akt信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、表皮生长因子受体(epidermal growth factor

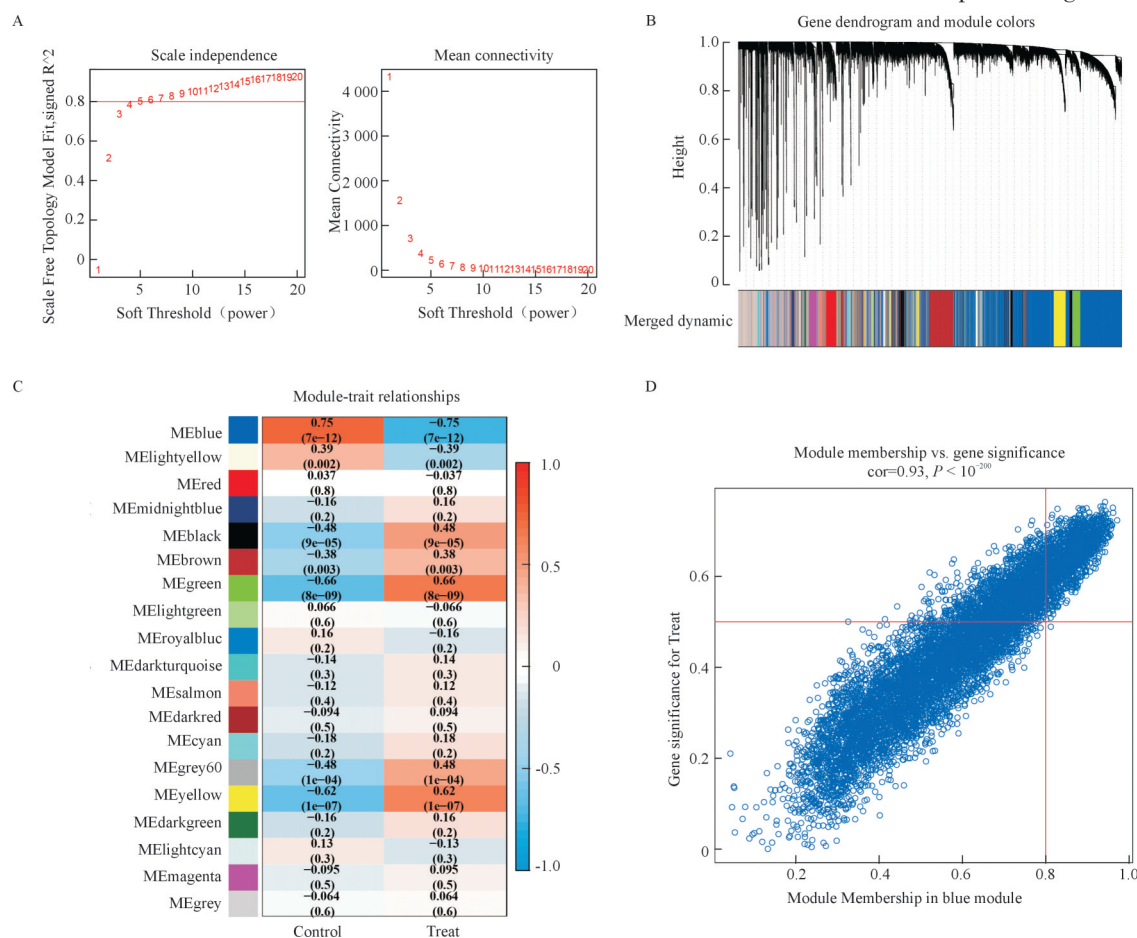


图4 子宫内膜癌数据集的WGCNA分析

Figure 4. WGCNA analysis of endometrial carcinoma datasets

注：A.左图表示不同软阈值(power)水平下的相关系数，右图表示基于这些power值构建的网络的平均连接度；B.上半部分利用加权相关系数构建的dissTOM矩阵所生成的基因聚类树；下半部分为各模块中基因的分布情况，相同颜色表示同一模块；C.纵轴表示不同模块，横轴表示各性状，以红色表示正相关、蓝色表示负相关，为模块与性状之间的相关性；D.MM和GS散点图。

receptor, EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂耐药性、缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-11) 信号通路等相关癌症通路。

2.7 孟德尔随机化

对筛选的39个交集靶点进行孟德尔随机化分析。结果表明, 其中12个交集靶点无有效的IV。在其余

27个交集靶点中, 根据筛选标准选择3个靶点进行进一步分析, ABCG2 [OR=0.91, 95%CI (0.84, 1.00), P=0.041 983 284]、PRKCB [OR=0.93, 95%CI (0.89, 0.98), P=0.002 189 529] 和 INSR [OR=0.80, 95%CI (0.65, 0.99), P=0.036 224 428] 为赤芍治疗子宫内膜癌的核心靶点 (图7)。

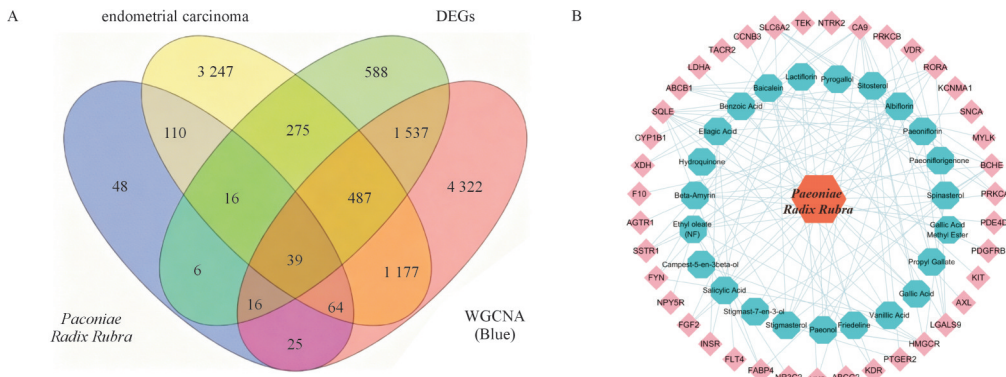


图5 交集靶点的获取和“赤芍-成分-交集靶点”网络拓扑图

Figure 5. Acquisition of intersecting targets and network topology diagram of the “*Paeonia Radix Rubra*-ingredient-intersecting target” ingredient

注: A. 赤芍与子宫内膜癌靶点的交集韦恩图, 紫色代表赤芍的药靶点, 黄色代表子宫内膜癌的网站靶点, 红色和绿色代表GEO和WGCNA数据集; B. 赤芍-成分-交集靶点网络拓扑图。

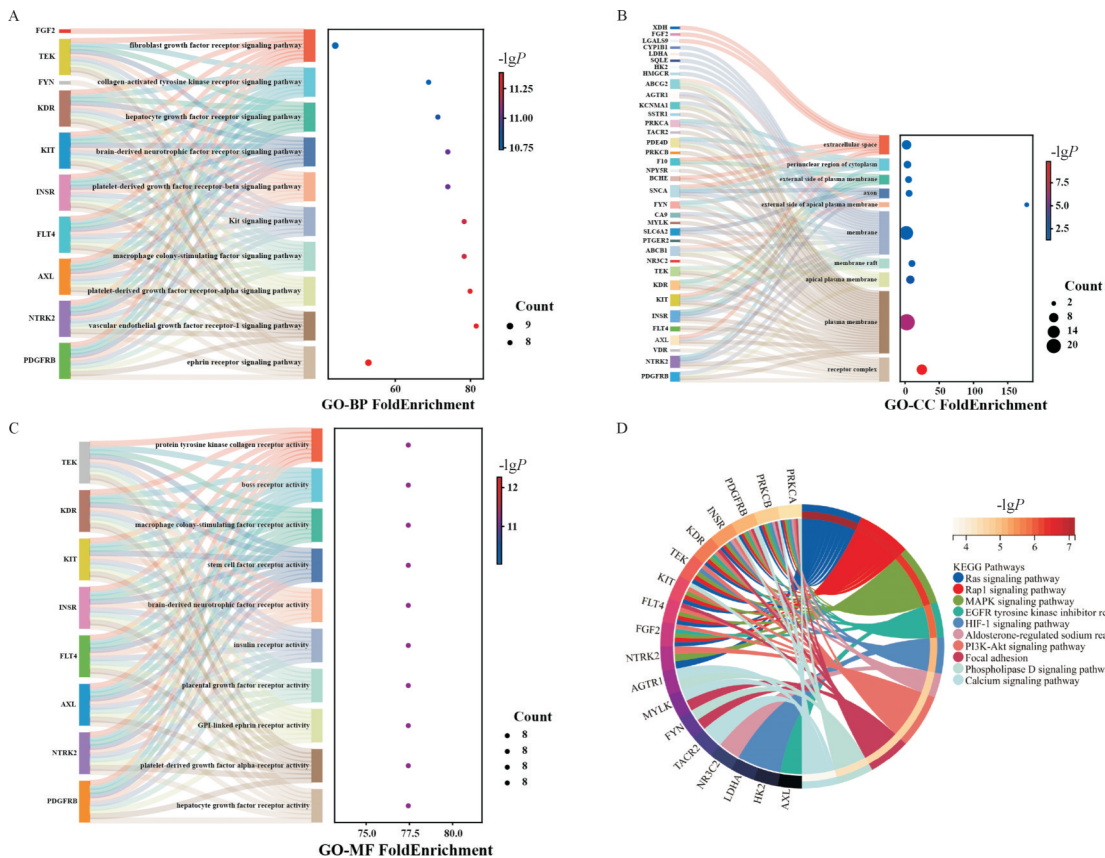


图6 交集靶点的GO功能与KEGG通路富集分析

Figure 6. GO function and KEGG pathway enrichment analysis of intersection targets

注: A-C. 交集靶点GO功能分析; D. 交集靶点KEGG富集分析。

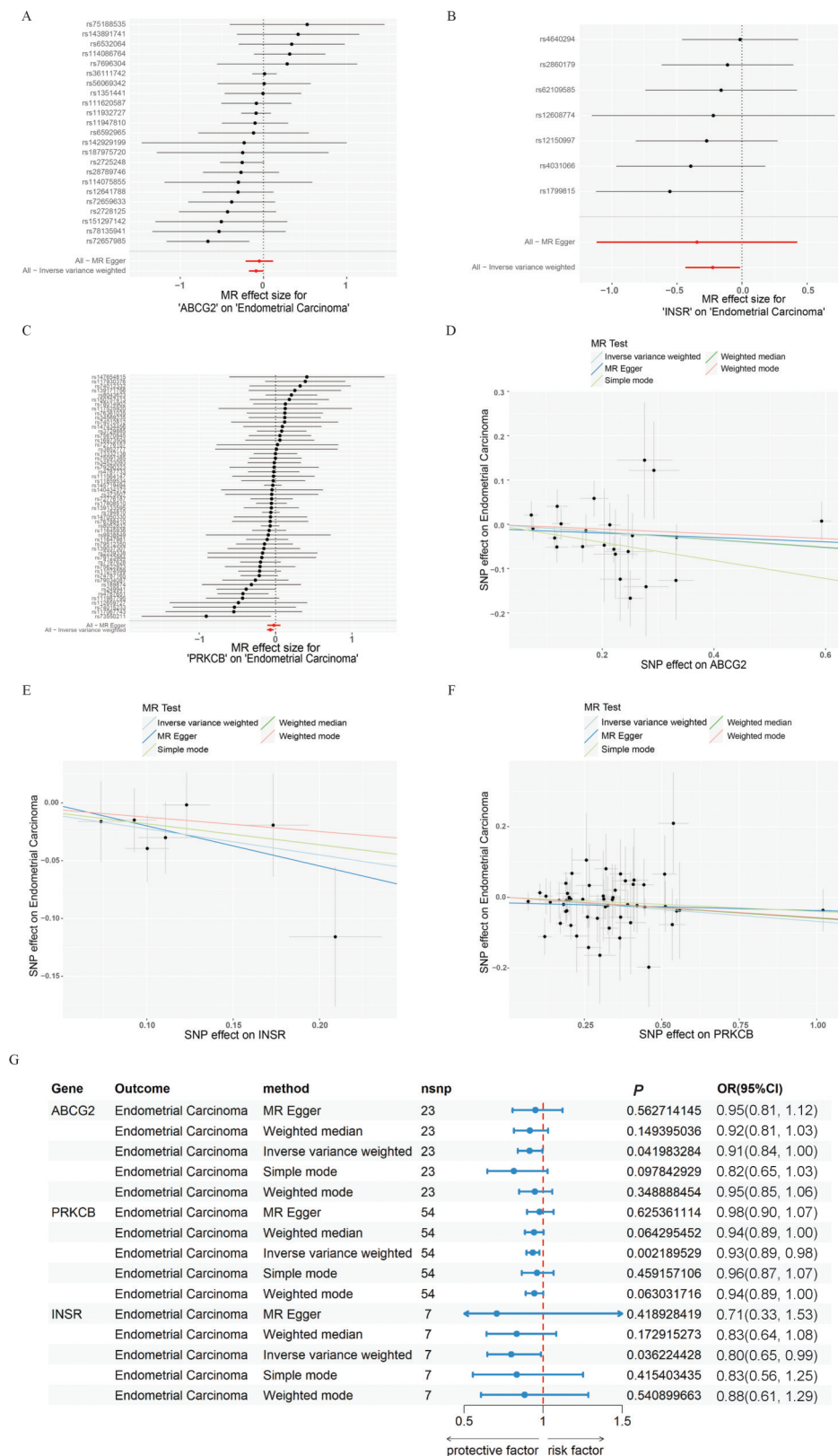


图7 孟德尔随机化确定赤芍治疗子宫内膜癌的核心靶点

Figure 7. Identification of core targets of *Paeonia Radix Rubra* against endometrial carcinoma by Mendelian randomization
 注：A-C.ABCG2、INSR、PRKCB 对子宫内膜癌诊断意义的孟德尔随机化分析森林图；D-F.ABCG2、INSR、PRKCB 与子宫内膜癌之间关系的孟德尔随机化分析散点图（图中不同颜色线条代表 5 种分析方法：MREgger、加权中位数、逆方差加权、简单模式、加权模式）；G.靶点 ABCG2、PRKCB 与 INSR 孟德尔随机化结果森林图。

2.8 核心靶点的富集分析和差异分析

在KOBAS网站输入核心靶点后发现 $P < 0.05$ 的GO功能富集分析共128条和KEGG通路富集共79条,其中GO功能富集多数富集在BP上(图8-A)。同时,KEGG通路富集主要与醛固酮调节的钠重吸收、HIF-1信号通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路、大鼠肉瘤蛋白(rat sarcoma, Ras)相关蛋白1(Ras-related protein 1, Rap1)信号通路等通路密切相关,与上述交集靶点前10条通路富集重合的为Ras信号通路、Rap1信号通路、MAPK信号通路、HIF-1信号通路和醛固酮调节的钠重吸收通路(图8-B)。GEPIA数据库对UCEC肿瘤组织($n=174$)与正常癌旁组织($n=91$)中ABCG2、INSR、PRKCB的表达水平进行差异分析结果显示,与正常癌旁组织相比,ABCG2、INSR、PRKCB在UCEC肿瘤组织中的表达水平均呈显著下调($P < 0.05$),与孟德尔随机化分析的因果结论一致(图8-C~E)。

2.9 核心靶点GSEA分析

GSEA分析结果显示,ABCG2与INSR在黏着斑通路、血管平滑肌收缩通路和扩张型心肌病通路上高表达,INSR在MAPK信号通路和白细胞跨内皮迁移通路上高表达,PRKCB在原发性免疫缺陷通路上高表达,未发现差异有统计学意义的低表达信号通路(图9)。

2.10 单细胞测序分析结果

2.10.1 数据质控及细胞类群注释

在GEO数据库中获取子宫内膜癌初始样本和子宫内膜癌治疗1个月后的样本的广泛转录图谱(GSE271866)。经质量控制和双细胞筛除程序,共获得29 036个细胞。使用“resolution=0.6”进行聚类,将细胞分为21个不同的簇(图10-A),并将所有细胞聚类成T细胞、NK细胞、B细胞、髓系细胞、上皮细胞、内皮细胞以及未知细胞7大类(图10-B),在不同细胞簇中,标志物基因的表达差异显著,证明细胞分群效果良好(图10-C)。

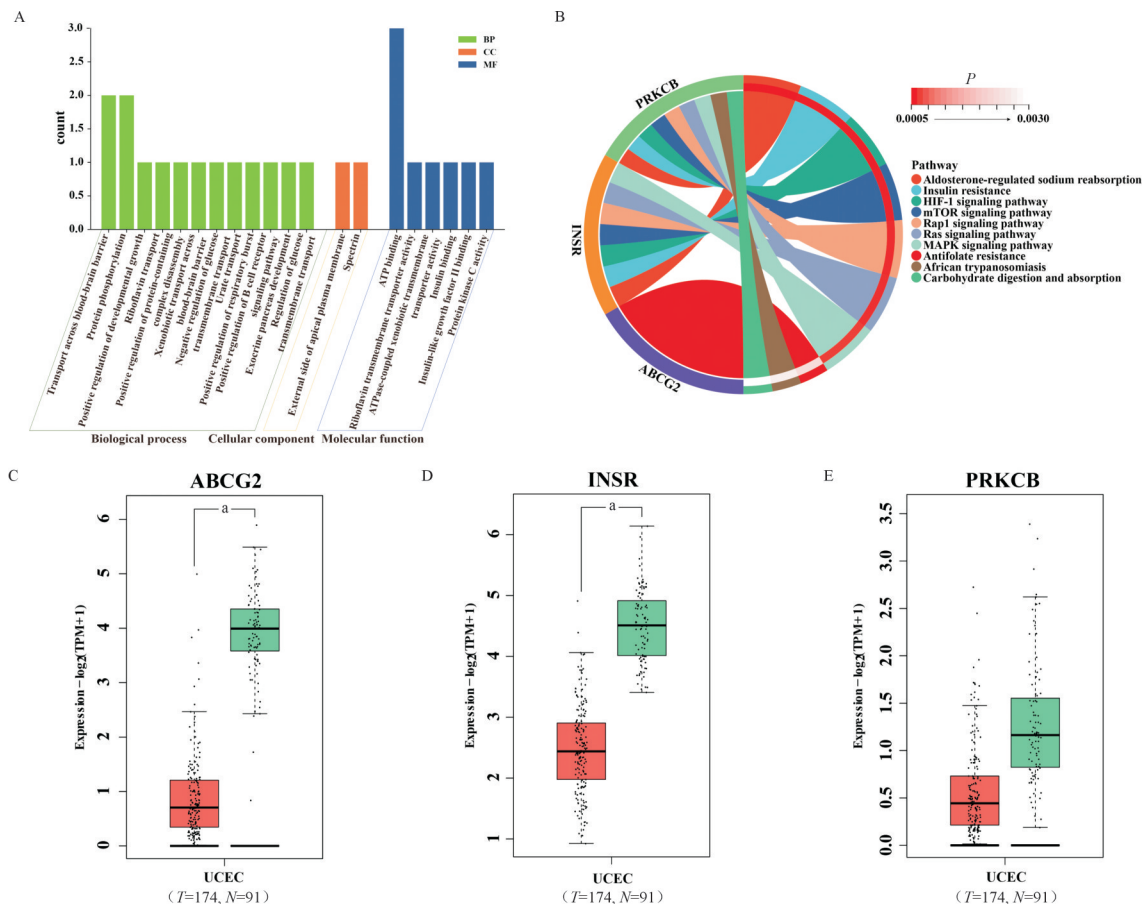


图8 核心靶点的富集与差异分析

Figure 8. Enrichment and differential analysis of core targets

注: A. 核心靶点的GO功能分析; B. 核心靶点的KEGG通路富集分析; C~E. 核心靶点的差异分析; T.UCEC肿瘤组织; N. 正常癌旁组织; ^a $P < 0.05$ 。

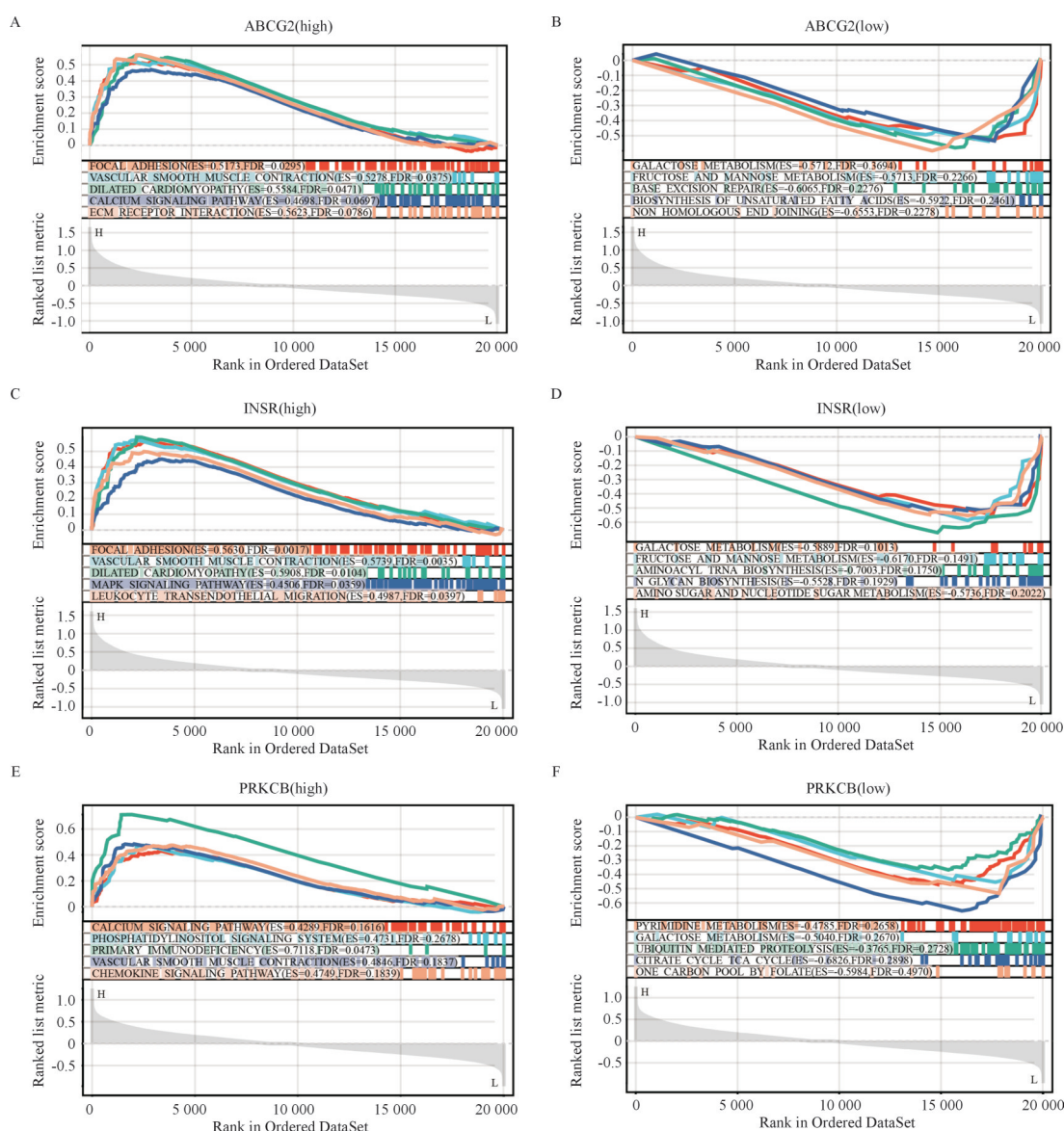


图9 核心靶点的GSEA

Figure 9. GSEA of core targets

注：A、B. ABCG2的GSEA显著上调与下调的5条通路；C、D. INSR的GSEA显著上调与下调的5条通路；E、F. PRKCB的GSEA显著上调与下调的5条通路。

2.10.2 AUCCell功能评分结果

通过AUCCell功能评分，研究发现3个潜在诱导靶点主要在内皮细胞中富集，提示子宫内膜癌的发生与进展可能受内皮细胞调控（图10-D）。

2.11 分子对接

根据3个核心靶点所对应的受体分别对接23个有效成分，共得到69组结合能（图11）。以结合能数值低，即亲和力优作为筛选标准，每个靶点分别选取结合能最优的前2个有效成分，得到结合能较低的6组为ABCG2-β-香树素、ABCG2-木栓酮、INSR-鞣花酸、INSR-芍药新苷、PRKCB-β-香树素、PRKCB-木栓酮，其结合能均低于-5 kcal/mol。将

这6组受体-配体通过PyMOL3.1.0进行可视化分析（图12）。

2.12 分子动力学模拟

为验证PRKCB与β-香树素、木栓酮，INSR与芍药新苷的分子对接结果，进行了分子动力学模拟，RMSD曲线可以反映系统的波动性。INSR-芍药新苷、PRKCB-β-香树素和PRKCB-木栓酮波动较小，整体较稳定。RMSF曲线反映系统的模拟情况，PRKCB-β-香树素和PRKCB-木栓酮的结构与功能域未表现出良好的稳定性（图13-A和图13-B）。当INSR和芍药新苷结合时，其结构和功能域表现出良好的稳定性，部分区域有较大的波动，表明这

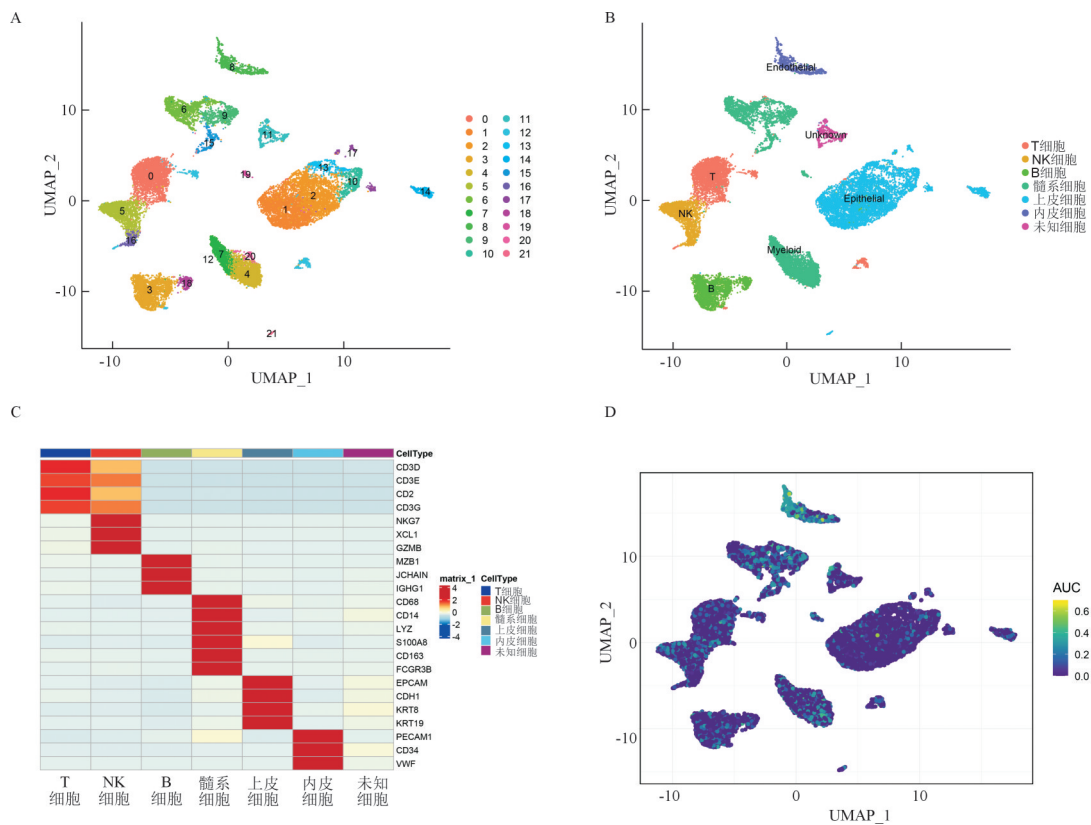


图10 单细胞分析

Figure 10. Single-cell analysis

注：A. 子宫内膜癌单细胞测序分析UMAP图显示分簇结果；B. UMAP图的细胞注释分群图；C. 热图显示标志物基因的表达差异显著；D. AUC富集图显示潜在靶点富集内皮细胞。

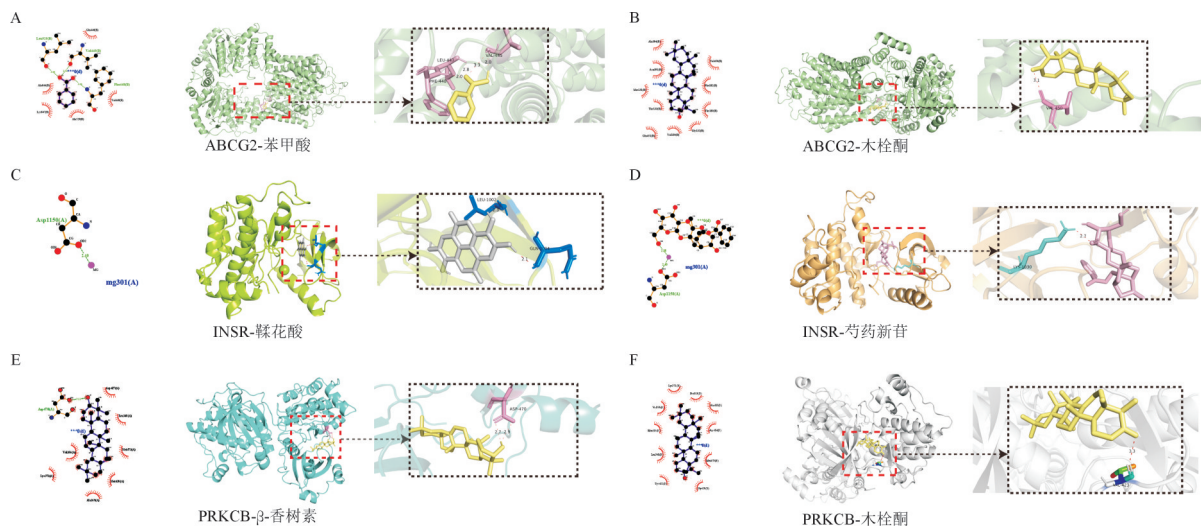


图11 分子对接可视化

Figure 11. Molecular docking visualization

注：A. ABCG2-苯甲酸的二维和三维结合模式；B. ABCG2-木栓酮的二维和三维结合模式；C. INSR-鞣花酸的二维和三维结合模式；D. INSR-芍药新苷的二维和三维结合模式；E. PRKCB- β -香树素的二维和三维结合模式；F. PRKCB-木栓酮的二维和三维结合模式。

些区域具有一定的动态和柔性特性 (图13-C)。RG曲线反映系统的紧密性。PRKCB-木栓酮全程基本稳定 (图13-B)，PRKCB- β -香树素在10 ns后基本

稳定 (图13-A)，INSR-芍药新苷在80 ns前基本稳定 (图13-C)。进一步证明了INSR-芍药新苷、PRKCB- β -香树素、PRKCB-木栓酮的有效结合。

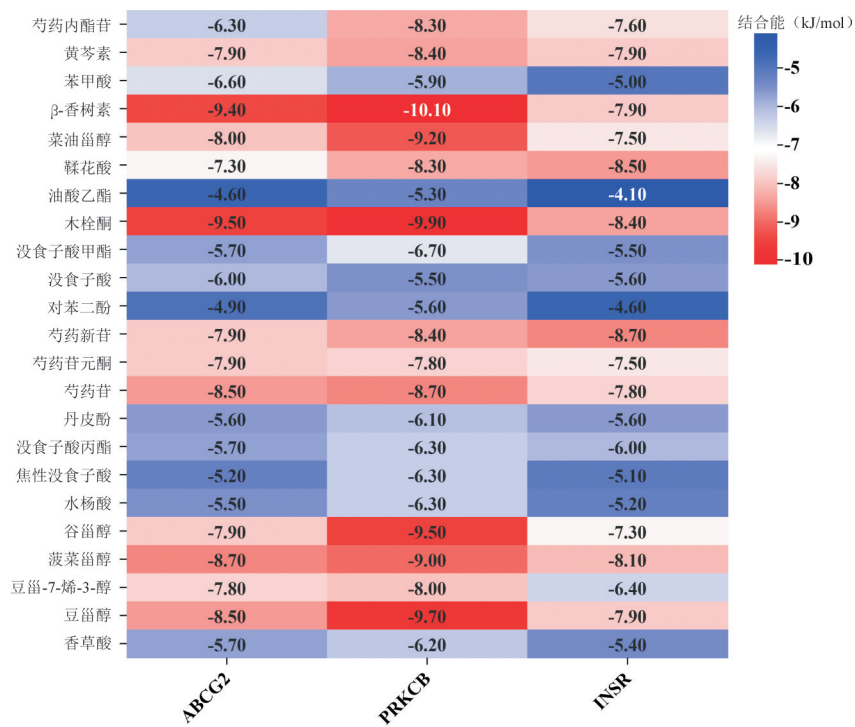


图 12 23 种赤芍有效成分和核心靶点分子对接结合能热图

Figure 12. Heatmap of molecular docking binding energies between 23 active components of *Paeonia Radix Rabra* and core targets

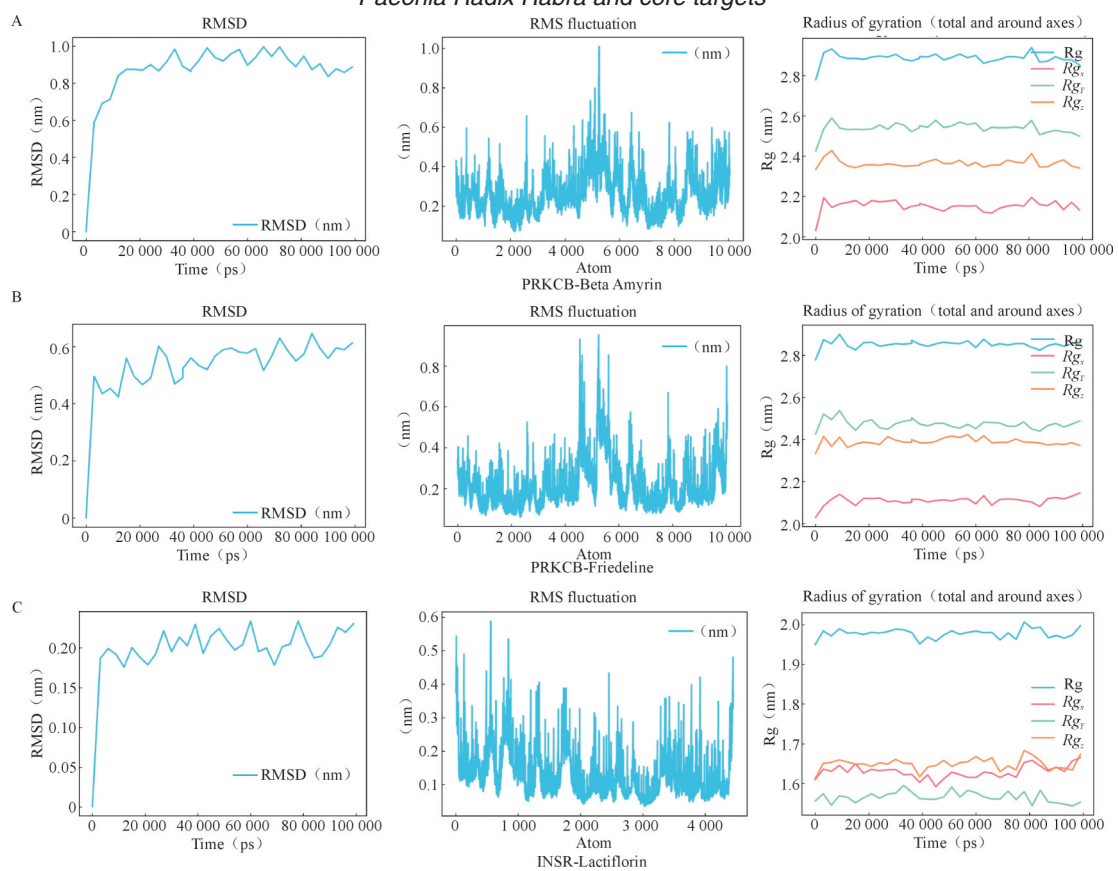


图 13 分子动力学模拟及可视化

Figure 13. Molecular dynamics simulation and visualization

注：A.PRKCB-beta amyryn 分子动力学模拟；B.PRKCB-friedline 分子动力学模拟；C.INSR-lactiflorin 分子动力学模拟。

3 讨论

子宫内膜癌的化疗药物普遍不良反应大、易产生耐药性，且价格昂贵，而中药因其药理活性强、不良反应小、成分多、靶点广的特性，逐渐被引入现代医学研究，是新型抗肿瘤药物的重要突破方向^[11]。赤芍是我国传统中医药，为临床常用中药，且多为野生品，在我国不同地区广泛分布，对神经系统及内分泌系统具有调节作用，并具有抗炎、抑菌、抗肿瘤、抗氧化、抗抑郁及免疫调节等功效^[12]。因此，本研究整合网络药理学、多组学分析与孟德尔随机化方法，系统解析了其核心活性成分抗癌的多靶点作用机制，并借助分子对接等技术进一步验证了核心靶点及作用通路的可靠性。

联合3个数据库分析，共筛选出23个赤芍活性成分，324个赤芍有效靶点；整合子宫内膜癌的基因后同赤芍的药物靶点取交，得到39个交集靶点。通过构建“赤芍-成分-交集靶点”网络拓扑图发现黄芩素、芍药内酯苷和鞣花酸为赤芍关键成分。GO分析显示，39个共同靶点显著富集于ephrin受体信号通路、血管内皮生长因子受体-1信号通路、血小板衍生生长因子受体 α 信号通路等关键通路，提示其深度参与生长因子受体介导的信号转导及基因表达调控；KEGG通路富集分析显示，在富集最显著的前10条通路中，超过半数通路明确关联癌症的发生与发展进程。

黄芩素是具有重要药用价值的类黄酮，在抗炎、抗肿瘤（包括纤维化、心脑血管及神经系统疾病防治）方面表现突出^[13]。在抗肿瘤方面黄芩素显现出巨大的潜力，研究表明黄芩素可抑制子宫内膜癌细胞增殖、侵袭并诱导凋亡，具体机制虽尚未完全阐明，但已发现其可通过调控Hedgehog信号通路抑制HEC-1-B细胞的上皮-间质转化，从而有效抑制肿瘤生长^[14-15]。芍药内酯苷是从赤芍分离出来的单萜糖苷类化合物，具有抗抑郁、抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗凋亡及抗氧化等多重药理活性^[16-17]。鞣花酸一种从多种草药中提取的天然多酚化合物，已成为一种潜在的癌症预防和治疗剂^[18-19]，兼具抗炎、抗菌、抗病毒、降糖、降脂、保肝、心脏与神经保护、抗骨质疏松、抗动脉粥样硬化及免疫调节等作用^[20]。在子宫内膜癌中，鞣花酸可抑制胞质pH调节及糖

酵解通量，通过干扰肿瘤细胞代谢重编程抑制其生长；此外，其抗肿瘤效应可能部分由调节PI3K信号通路介导^[21-22]。

对初步筛选中鉴定的39个交集靶点进行孟德尔随机化分析，确定ABCG2、INSR、PRKCB为赤芍治疗子宫内膜癌的保护因子。ABCG2是ABC转运体家族的成员之一，最早被定义为多药物耐药转运蛋白，其首先在乳腺癌细胞中被发现，因此又称为乳腺癌耐药蛋白（breast cancer resistance protein, BCRP）^[23]。研究发现，子宫内膜癌中雌激素外排转运体ABCG2表达显著下调且功能失活（核定位），导致雌酮硫酸酯（E1-S）滞留并转化为活性雌激素，促进肿瘤生长，尤其在绝经后低级别患者中^[24]。INSR基因编码胰岛素受体，通过多重信号通路驱动肿瘤发生发展，该基因信号通路的缺陷可调节胰岛素的生长和代谢反应，可能发生胰岛素抵抗，并导致多种类型的恶性肿瘤，包括乳腺癌、结直肠癌、肝癌和胰腺癌等，研究显示INSR基因的多态性可能在卵巢内膜癌的化疗反应和生存预后中起重要作用^[25]。PRKCB作为蛋白激酶C家族成员，尽管其在子宫内膜癌中的研究尚属空白，但在多种恶性肿瘤中通过表观遗传沉默发挥抑制功能。PRKCB是Wnt信号通路相关基因，在非小细胞肺癌中可能起到抑制作用，其表达情况与非小细胞肺癌的临床病理特征及预后相关^[26]。同时PRKCB也被进一步确定为宫颈癌患者潜在的放射反应相关生物标志物，在肿瘤治疗中有广阔的前景^[27]。上述3个核心靶点KEGG通路富集分析同交集靶点高度重合且在富集最显著的前10条通路中，也有超过半数通路明确关联肿瘤的发生与发展进程。GSEA分析揭示了ABCG2和INSR在细胞黏附、心血管功能等通路上具有协同作用；INSR自身还广泛参与生长信号和免疫细胞迁移调控；而PRKCB则主要与特定的免疫功能障碍通路相关联。这些结果为深入理解这些基因的生物学功能提供了重要的线索。

单细胞分析发现ABCG2、INSR、PRKCB在肿瘤内皮细胞簇显著富集，提示赤芍可能通过干预肿瘤血管内皮功能而阻断营养供应。结合KEGG结果，PI3K/Akt、HIF-1及VEGF信号高度富集，进一步证明赤芍通过血管功能抑制子宫内膜癌^[28]。为进一步深入探究赤芍与其核心靶点

ABCG2、INSR与PRKCB之间的相互作用,本研究进行了分子对接和分子动力学模拟,结果显示赤芍的有效成分与核心靶点之间均表现出较强的结合亲和力,证实其抗子宫内膜癌作用。

综上所述,本研究明确了黄芩素、芍药内酯苷和鞣花酸作为赤芍抗子宫内膜癌的关键活性成分,为中药单体的提取纯化、标准化制备及靶向制剂开发提供了依据,有望克服传统复方制剂成分复杂、剂量难以标准化、机制不清的临床应用局限,推动赤芍从传统用药向精准药物转化;同时,研究通过遗传学证据认定ABCG2、INSR和PRKCB为赤芍治疗子宫内膜癌的核心保护靶点,尤其是PRKCB在子宫内膜癌中先前未被充分认识的抑制功能,为患者分层和生物标志物开发提供了新思路,可优先考虑赤芍或其活性成分联合治疗,促进个体化治疗策略的实施;另外,研究从系统药理学角度证实赤芍可通过多途径协同抗肿瘤,为化疗耐药或复发患者提供了联合用药新方向:不仅可增强传统化疗药物的敏感性,还能通过抗炎与免疫调节功能减轻不良反应,改善患者生活质量,对控制高危患者复发、改善总体预后具有重要现实意义。

本文存在一定局限性。首先,本研究主要基于网络药理学、分子对接及生物信息学分析,所有结论均为计算预测所得,尚缺乏细胞及动物实验的验证。受限于研究条件和资源,本研究未能开展体外或体内实验对关键活性成分及核心靶点进行功能验证。其次,本研究采用的公共数据库来源数据存在样本异质性及潜在偏倚,可能影响结果的普适性。此外,PRKCB在子宫内膜癌中的抑制功能虽鲜有提出,但其具体分子机制仍有待后续实验深入阐明。未来在研究条件具备的前提下,可按照基础验证、转化研究和临床探索的这3个路径逐步推进:首先开展体外细胞实验与体内荷瘤动物模型研究,验证关键活性成分及核心靶点的生物学功能与用药安全性;其次开展药代动力学分析、制剂工艺优化及临床样本验证,系统评估其临床转化应用潜力;最后通过前瞻性临床探索研究,明确赤芍及其活性成分与常规治疗联用的协同增效价值,从而推动其从理论基础研究逐步落地,实现向子宫内膜癌个体化临床治疗的应用转化。

参考文献

- 1 Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer[J]. *Lancet*, 2022, 399(10333): 1412–1428. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00323-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00323-3).
- 2 Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 88. DOI: [10.1038/s41572-021-00324-8](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8).
- 3 Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(1): 2–30. DOI: [10.1097/IGC.0000000000000609](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000609).
- 4 Zheng W, Lin X, Chen H, et al. Gut microbiota and endometrial cancer: research progress on the pathogenesis and application[J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2451766. DOI: [10.1080/07853890.2025.2451766](https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2451766).
- 5 Yeo SG, Oh YJ, Lee JM, et al. Production and role of nitric oxide in endometrial cancer[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(3): 369. DOI: [10.3390/antiox14030369](https://doi.org/10.3390/antiox14030369).
- 6 Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(9): 860–877. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.05.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.009).
- 7 侯筱茹, 马彩玲. 子宫内膜癌从组织学到分子分型的发展过程[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(4): 356–363. [Hou XR, Ma CL. The development process of endometrial cancer from tissue to molecular typing[J]. *Advances in Clinical Medicine*, 2024, 14(4): 356–363.] DOI: [10.12677/acm.2024.1441030](https://doi.org/10.12677/acm.2024.1441030).
- 8 Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 200–216. DOI: [10.1038/s41573-020-00114-z](https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z).
- 9 Zhang J, Lyu Y, Zhang J, et al. Metabolism of *Paeoniae Radix Rubra* and its 14 constituents in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 995641. DOI: [10.3389/fphar.2022.995641](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.995641).
- 10 Liu Q, Jiang L, Zhao Y, et al. Paeoniflorigenone inhibits ovarian cancer metastasis through targeting the MUC1/Wnt/β-catenin pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2024, 54(1): 60. DOI: [10.3892/ijmm.2024.5384](https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5384).
- 11 于晓黎, 赵晶. 多数据库挖掘苦参治疗子宫内膜癌的机制研究[J]. *中国疗养医学*, 2021, 30(7): 762–763. [Yu XL, Zhao J. Mechanism research of *Sophora flavescens* in the treatment of endometrial cancer based on multi-database mining[J]. *Chinese Journal of Convalescent Medicine*, 2021, 30(7): 762–763.] DOI: [10.13517/j.cnki.ccm.2021.07.034](https://doi.org/10.13517/j.cnki.ccm.2021.07.034).
- 12 吴玲芳, 王子墨, 赫柯芊, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究概况[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(18): 198–206. [Wu LF, Wang ZM, He KQ, et al. Research overview on chemical constituents and pharmacological effects of *Paeoniae Radix Rubra*[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2021, 27(18): 198–206.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20211770](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20211770).
- 13 李博萍, 胡文春, 侯晓燕, 等. 黄芩素的药理作用及研究进展[J]. *中国社区医师*, 2024, 40(20): 7–9. [Li BP, Hu WC, Hou XY, et al.

- Pharmacological effects and research progress of baicalein[J]. Chinese Community Physicians, 2024, 40(20): 7–9.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChdQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjlRdWljaxJaUUtCSkJEMjAyNDIwMjQwOTA2MDAwMDU1MjcaCGhpam5peXAz>.
- 14 杨思慧. 黄芩汤及其成分黄芩素对子宫内膜癌的作用及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022. DOI: 10.27253/d.cnki.gnjzu.2022.000717.
 - 15 李伟宏, 隋海娟, 王风云. 黄芩素通过 Hedgehog 信号通路调控人子宫内膜癌 HEC-1-B 细胞的上皮间质转化的作用及机制[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2025, 37(3): 249–253. [Li WH, Sui HJ, Wang FY. Effect and mechanism of baicalein on epithelial–mesenchymal transition of human endometrial cancer HEC-1-B cells via Hedgehog signaling pathway[J]. Journal of Henan Medical College, 2025, 37(3): 249–253.] DOI: 10.20261/j.cnki.2097–6089.2025.03.063.
 - 16 赵朕雄. 芍药内酯苷临床前药代动力学研究[D]. 济南: 济南大学, 2015. DOI: 10.7666/d.D01122154.
 - 17 任海硕, 马文静, 高传源, 等. 芍药内酯苷的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2025, 48(5): 1369–1376. [Ren HS, Ma WJ, Gao CY, et al. Research progress on pharmacological effects of albiflorin[J]. Drug Evaluation Research, 2025, 48(5): 1369–1376.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChdQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjlRdWljaxlVendranpsbWwtemN5MjAyNTA1MDMwGghqbHpoNnJ6bA%3D%3D>.
 - 18 Čižmáriková M, Michalková R, Mirossay L, et al. Ellagic acid and cancer hallmarks: insights from experimental evidence[J]. Biomolecules, 2023,13(11): 1653. DOI: 10.3390/biom13111653.
 - 19 Lu G, Wang X, Cheng M, et al. The multifaceted mechanisms of ellagic acid in the treatment of tumors: state-of-the-art[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115132. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115132.
 - 20 陈玫伶, 勾玲, 卢海啸. 鞣花酸药理作用研究进展[J]. 世界科学技术–中医药现代化, 2023, 25(1): 196–202. [Chen ML, Gou L, Lu HX. Research progress on pharmacological effects of ellagic acid[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica–World Science and Technology, 2023, 25(1): 196–202.] DOI: 10.11842/wst.20211115004.
 - 21 Abdelazeem KNM, Singh Y, Lang F, et al. Negative effect of ellagic acid on cytosolic pH regulation and glycolytic flux in human endometrial cancer cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(6): 2374–2382. DOI: 10.1159/000475655.
 - 22 王一子. 鞣花酸通过 PI3K 信号通路对子宫内膜癌细胞的作用及其分子机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021. DOI:10.27652/d.cnki.gzyku.2021.000233.
 - 23 陈劬, 裴雪涛. ABCG2 基因: 一个癌症治疗的新靶点及干细胞筛选的候选标志[J]. 军事医学科学院院刊, 2004, 28(6): 590–593. [Chen Q, Pei XT. ABCG2 gene: a new target for cancer therapy and candidate marker for stem cell screening[J]. Bulletin of the Academy of Military Medical Sciences, 2004, 28(6): 590–593.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–9960.2004.06.027.
 - 24 Pavlič R, Vidic S, Anko M, et al. Altered profile of E1–S transporters in endometrial cancer: lower protein levels of ABCG2 and OSTβ and up–regulation of SLC01B3 expression[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8): 3819. DOI: 10.3390/ijms22083819.
 - 25 胡金龙, 卢创新, 赵伟锋, 等. INSR 基因多态性与卵巢上皮癌化疗敏感性的相关性研究[J]. 癌症进展, 2017, 15(5): 547–550. [Hu JL, Lu CX, Zhao WF, et al. Study on the correlation between INSR gene polymorphism and chemosensitivity of epithelial ovarian cancer[J]. Oncology Progress, 2017, 15(5): 547–550.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChdQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjlRdWljaxlNYXpqcjIwMTcwNTAyMRoleGM3bG1zdGU%3D>.
 - 26 Hu G, Du J, Wang B, et al. Comprehensive analysis of the clinical and prognostic significance of SFRP1 and PRKCB expression in non–small cell lung cancer: a retrospective analysis[J]. Eur J Cancer Prev, 2024, 33(1): 45–52. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000832.
 - 27 Yu J, Gui X, Zou Y, et al. A proteogenomic analysis of cervical cancer reveals therapeutic and biological insights[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 10114. DOI: 10.1038/s41467–024–53830–0.
 - 28 Shaw P, Dwivedi SKD, Bhattacharya R, et al. VEGF signaling: role in angiogenesis and beyond[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2024, 1879(2): 189079. DOI: 10.1016/j.bbcan.2024.189079.
- 收稿日期: 2026 年 03 月 19 日 修回日期: 2026 年 05 月 14 日
本文编辑: 李 阳 冼静怡