

基于网络药理学与分子对接探究花椒成分对肝细胞癌的靶点及分子机制



王嘉文^{1, 2}, 赵相轩^{1, 2}, 徐 书³

1. 辽宁中医药大学药学院 (辽宁大连 116600)
2. 辽宁中医药大学实验动物医学院 (沈阳 110847)
3. 北京中医药大学深圳医院肿瘤科 (广东深圳 518100)

【摘要】目的 采用网络药理学方法对花椒 (*Zanthoxylum Pericarpium*) 干预肝细胞癌的潜在分子机制进行预测分析。**方法** 以花椒提取物为研究对象, 通过活性成分筛选 (口服生物利用度 $\geq 30\%$, 类药性 ≥ 0.18)、TCMSP 等数据库靶点预测与文献交集靶点整合、蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建、基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析及分子对接验证, 结合氨基酸序列比对与 ADME/TOX (吸收、分布、代谢、排泄/毒性) 综合评价, 从成药性与安全性两方面评估核心成分的临床开发潜力。**结果** 共筛选获得 78 种活性化合物, 后续针对其关联的 372 个作用靶标进行了深入分析。核心调控蛋白有信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、丝裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1) 等共 16 种。富集分析揭示这些靶点显著富集于癌症通路、PI3K-AKT 通路以及 MAPK 级联反应网络。分子对接验证显示, 橘皮素、香木叶素、槲皮素等 7 种代表性成分可与上述核心靶点形成稳定结合, 其结合能接近阳性对照水平。进一步比较发现, 多组分-靶点配对 [如山椒素-热休克蛋白 90 α 家族 B 类成员 1 (HSP90AB1)、香木叶素-STAT3、橘皮素/槲皮素-表皮生长因子受体 (EGFR) 等] 与阳性对照在关键氨基酸残基的结合模式上具有一致性, 提示这些成分可能通过相似的分子机制发挥作用。ADMET 分析显示, 该体系中代表性化合物具有较好的药动学性质, 具有较好的肠黏膜渗透性、高效的血脑屏障穿透性、安全的体内代谢行为。**结论** 花椒依赖多种化学成分、多重蛋白靶点及多条代谢通路的联合调控发挥抗肝细胞癌效应, 核心成分可模拟阳性抑制剂结合模式, 为相关机制研究与药物研发提供理论参考。

【关键词】 花椒; 网络药理学; 网络靶标; 肝细胞癌; 作用机制; 分子对接

【中图分类号】 R285.5

【文献标识码】 A

Exploring targets and molecular mechanisms of *Zanthoxyli Pericarpium* components against hepatocellular carcinoma based on network pharmacology and molecular docking

WANG Jiawen^{1,2}, ZHAO Xiangxuan^{1,2}, XU Shu³

1. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, Liaoning Province, China

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202604096

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31371425); 辽宁省教育厅自然科学类高校基本科研项目 (LJ212510162011)

通信作者: 赵相轩, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: xiangxuanzhao@163.com

2. College of Laboratory Animal Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

3. Department of Oncology, Shenzhen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen 518100, Guangdong Province, China

Corresponding author: ZHAO Xiangxuan, Email: xiangxuanzhao@163.com

【Abstract】 **Objective** To predict and analyze the potential molecular mechanisms underlying the intervention of *Zanthoxylum pericarpium* in hepatocellular carcinoma (HCC) with a network pharmacology approach. **Methods** Using *Zanthoxylum pericarpium* extract as the research subject, this study employed network pharmacology approaches—including active ingredient screening (oral bioavailability $\geq 30\%$ and drug-likeness ≥ 0.18), target prediction and integration of literature-derived targets using databases such as TCMSP, construction of PPI networks, GO/KEGG enrichment analysis, and molecular docking validation—combined with amino acid sequence alignment and comprehensive ADME/TOX evaluation—to assess the clinical development potential of the core components from both drug-like properties and safety perspectives. **Results** A total of 78 active compounds were screened and identified; subsequently, an in-depth analysis was conducted on the 372 associated target molecules. Enrichment analysis revealed that these targets were significantly enriched in cancer-related signaling pathways, the PI3K-AKT pathway, and the MAPK cascade network. Molecular docking revealed that 7 components, including tangeretin, diosmetin, and quercetin, exhibited stable binding to the core targets, with binding affinities approaching those of the positive control. Further comparative analysis revealed that multi-component-target pairings (e. g., sanshool-HSP90AB1, diosmetin-STAT3, and tangeretin/quercetin-EGFR) share a consistent binding mode with the positive control at key amino acid residues, suggesting that these components may exert their biological effects through similar molecular mechanisms. ADMET analysis demonstrated that representative compounds within this system exhibit favorable pharmacokinetic properties, including excellent intestinal mucosal permeability, high blood-brain barrier penetration capability, and a safe *in vivo* metabolism profile. **Conclusion** *Zanthoxyli Pericarpium* exerts its anti-HCC effects through the coordinated regulation of multiple chemical constituents, diverse protein targets, and various metabolic pathways; its core active components mimic the binding mode of positive inhibitors, providing a theoretical framework for research into related mechanisms and for drug development.

【Keywords】 *Zanthoxyli Pericarpium*; Network pharmacology; Network targets; Hepatocellular carcinoma; Mechanism of action; Molecular docking

作为传统中药的重要组成部分，花椒（*Zanthoxylum bungeanum* Maxim. 或 *Z. schinifolium* Sieb. et Zucc.）的外果皮在《神农本草经》等经典医籍中均有详细记载，其别名是秦椒或蜀椒^[1-2]。根据中医理论，花椒味辛性热，归脾、胃、肾经，有温中散寒、行气止痛之功，又能驱虫止痒，治寒凝气滞所致的腹痛、呕吐、腹泻及皮肤瘙痒等证^[3-4]。经典方剂大建中汤中花椒起着关键的作用，而在现代成方制剂中亦有广泛应用，《中国药典》2025年版^[5]收载多个含花椒的复方制剂，如化癥回生片、乌梅丸等。除传统的中医药治疗之外，花椒还因其自身独特的风味特点，

在调味品、食品添加剂、保健品等方面具有显著的应用前景与经济价值。就地理分布而言，“四川汉源”出产的“贡椒”因其优良的品质而闻名遐迩，是道地药材的重要代表^[6-7]。现代研究显示，花椒富含生物碱、香豆素、木脂素、黄酮及萜类挥发油等多种活性成分，共同赋予其抗炎、镇痛、抑菌及抗肿瘤等广泛药理活性^[8]。

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）是一种高致死率的恶性肿瘤，具有发病率高、转移性强等特点，约占原发性肝癌的85%~90%^[9]。尽管手术切除、肝移植及局部消融等治疗手段已取得一定进展，但由于HCC起病隐匿、进展迅

速,患者总体预后仍不理想,全球5年生存率仅为14%~20%^[9-10]。近年来,多种药用植物提取物凭借其多靶点调控特性及较低的不良反应,在HCC的抗肿瘤研究中受到广泛关注^[11]。从研究结果来看,花椒提取物具有广谱抗肿瘤活性,能够有效抑制HCC细胞增殖并促进其凋亡,其作用与多信号通路的调控密切相关^[12-16]。有研究显示,在200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度下,该提取物可将HepG2细胞存活率降至60.71%~93.63%。尽管其对肝癌细胞的抑制效果弱于部分消化道及妇科肿瘤模型,但仍展现出一定的开发潜力^[17];此外,花椒提取物还能以剂量依赖方式诱导HepG2细胞凋亡,其机制与下调抗凋亡因子如髓系细胞白血病因子-1、生存素和B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma 2, Bcl-2)的表达,同时上调促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白的表达量有关^[18]。体内实验也表明,花椒提取物可以调节凋亡相关基因的表达,激活核因子E2相关因子2/抗氧化反应元件(nuclear factor E2 related factor 2/antioxidant responsive element, Nrf2/ARE)信号通路,或通过活性氧自由基介导非胱天蛋白酶-3(caspase-3, CASP3)依赖性细胞凋亡途径,从而发挥抗肝癌作用^[19-20]。综上,花椒提取物在HCC治疗中展现出多成分、多靶点、多通路的协同作用特征,但其核心药效物质及确切分子机制仍需后续基础研究加以验证。

本课题组前期已利用网络药理学分析、分子对接技术等手段,对小茴香抗HCC作用机理做了系统的论述,积累了相关研究经验^[21]。鉴于此,本文拟借助网络药理学与分子对接手段,系统阐释花椒核心成分抗HCC的作用靶点及干预途径,为其进一步开发为安全性高、疗效确切的抗肝癌候选新药提供理论支撑。

1 资料与方法

1.1 花椒活性成分及作用靶点信息的收集

以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 与类药性(drug likeness, DL) ≥ 0.18 作为筛选活性成分的限定阈值,在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://www.tcm-sp-e.com>)中对花椒的相关化合物进行系统检索与收集;同时通过HERB2.0(<http://herb.ac.cn/>)数据库,依据Lipinski五原则进行补充筛选,将两数

据库所得结果合并去重后,再利用SwissADME(<http://swissadme.ch/>)平台作进一步的筛选优化。针对筛选出的每项活性物质,利用PubChem数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取其相应的化学结构资料,并全部存储为规范化的SDF文件。将各成分的结构文件以SDF格式保存后,上传至SwissTargetPrediction平台(<http://swisstargetprediction.ch/>),以probability > 0为阈值检索各成分的潜在作用靶点,从而获得花椒活性成分所对应的靶点集合。

1.2 HCC疾病靶点的获取

将“Hepatocellular Carcinoma”及其简称“HCC”设为关键词,在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)、比较毒理学数据库(CTD, <http://ctdbase.org>)以及药物靶标数据库(TTD, <https://db.idrblab.net/ttd/>)中检索,以收集与人类该种疾病相关联的靶点数据。将各数据库的检索结果予以整合,对重复项进行筛选之后,获得HCC疾病靶点的最终数据集。

1.3 花椒治疗HCC潜在靶点的筛选

借助Venny 2.1.0平台(<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)对活性化合物靶点与HCC疾病靶点进行交集分析,并将所得交集靶点导出,作为花椒治疗HCC的潜在靶点。

1.4 药物-化合物-靶点-疾病网络的构建

使用Cytoscape 3.10.3软件建立交互网络模型,把交集靶点以及相关化合物的信息融合起来。该模型把药物、分子实体、生物靶标和疾病分类当作节点要素,用网络拓扑学分析的方法,按照节点度值的筛选标准来选出关键作用的核心化合物节点。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用网络与关键靶点

将交集靶点提交至STRING平台(<https://string-db.org/>),选取物种为“Homo sapiens”,互作评分下限设置为中等置信阈值(0.700),并去除无互作关系的孤立节点,从而获得蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络。然后将得到的PPI网络导入到Cytoscape 3.10.3软件中,使用CentiScaPe2.2插件,用综合度值、介数中心性和紧密中心性这3个拓扑参数进行评价,以各个参数的中位数作为阈值经过2轮筛选后,最终得到核心靶点。

1.6 基因本体与京都基因与基因组百科全书富集分析

本文使用 Metascape 在线分析平台 (<http://metascape.org>), 对花椒抗肝癌关键靶点相关基因数据进行系统的研究。物种筛选阶段只选择 *Homo sapiens*, 其他参数均用平台默认值。经过基因本体 (gene ontology, GO) 功能注释以及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析, 再根据统计学标准 ($P < 0.01$) 选取有意义的结果。在 GO 分类体系中包含生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 3 个维度, 从中选取排名前 10 位且具有高显著性度的条目来创建可视化的图表, 利用微生信平台直观地展示出分析结果。根据 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 分析 KEGG 通路数据时, 选择前 20 条富集通路, 用绘图软件画出详细的网络结构图, 纵轴是各个通路的名称, 横轴是富集强度, 节点的大小表示基因数目多少, 颜色深浅代表 P 值的大小以及统计学差异水平。最终结合 KEGG Pathway 官方资源库 (<https://www.kegg.jp/kegg/pathway.html>), 以“HCC”为核心关键词搜索肝癌相关的通路图谱, 进一步验证所选靶点在疾病防治中的潜在作用及其临床应用前景。

1.7 分子对接验证和药动力学与毒性预测

本研究利用 PubChem 数据库获得活性化合物的二维结构数据, 用相应的软件将其转换成 PDB 格式文件。之后用 Chem3D 工具对所有的目标分子做能量最小化处理, 最后保存成 mol2 格式供后续解析使用。靶点蛋白质的空间构象数据来源于 PDB (Protein Data Bank, <https://www.rcsb.org/>)。在 PyMol 平台中完成溶剂残留物和初始配体的去除工作。在此基础上, 利用 CB-DOCK2 在线分子对接服务 (<https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/>)^[22] 进行虚拟筛选实验, 根据结合自由能参数来评价潜在药物分子和生物大分子之间相互作用的亲和力大小, 结合自由能值越小, 表示二者相互作用的强度越大、稳定性越好。

运用 SwissADME 平台对核心活性成分的吸收、分布、代谢、排泄和毒性 (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity, ADMET) 特性进行

综合预测, 评估其口服吸收、血脑屏障透过性、P-糖蛋白底物特性、细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酶抑制潜力及药物相似性等指标。

1.8 分子动力学模拟

本文以蛋白-配体相互作用对接分析中结合能小于 -5 kcal/mol 的复合物为研究对象, 利用 iMODS 在线模拟平台开展分子动力学仿真实验, 对实验得到的结果进行深入分析。

2 结果

2.1 花椒活性成分及作用靶点

经 TCMSP、HERB 2.0 及 SwissADME 平台层层筛选, 共获得 78 种花椒活性成分。此后借助 SwissTargetPrediction 在线平台开展靶标预测, 共获取活性成分相关靶点 750 个。

2.2 HCC 相关靶点基因的获取结果

经 GeneCards、CTD、TTD 数据库检索并去重后, 最终得到 3 476 个 HCC 相关靶点基因。

2.3 花椒治疗 HCC 潜在靶点的获取结果

使用 Venny 2.1.0 软件对花椒活性成分靶点和 HCC 相关靶点进行交集分析, 得到 372 个共享的核心作用靶标 (图 1)。

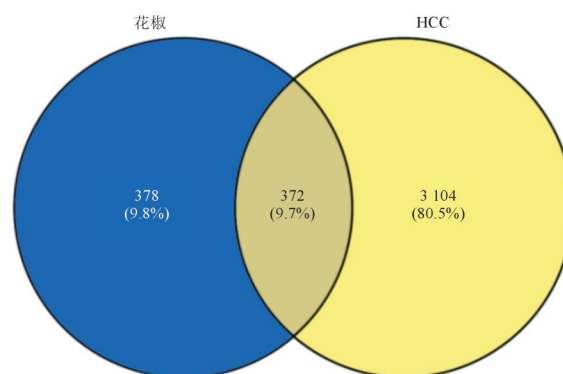


图 1 花椒-HCC 交集靶点韦恩图

Figure 1. *Zanthoxyli Pericarpium* and HCC intersection target venn diagrams

2.4 药物-化合物-靶点-疾病网络的构建与分析

以 Cytoscape 软件为工具, 对花椒成分调控 HCC 关键靶点作了详细分析, 得到了一个有 445 个节点、2 428 条边的复杂网络图 (图 2)。其中各条边代表花椒与花椒活性物质之间、花椒活性物质与靶点之间的关系, 以及靶点与 HCC 病理过程的关系。利用网络拓扑属性分析法得到一些核心化合物节点, 这些节点的节点度明显大

于其他节点,说明其在分子网络中起着重要的枢纽作用,有可能成为抗HCC候选药物。具体见表1。

2.5 PPI网络与关键靶点

将372个花椒治疗HCC潜在靶点提交至STRING平台构建PPI网络,进一步提取网络中连接度最高的核心模块,筛选出核心基因靶点,这些靶点构成了网络中连接最密集的功能核心,提示其在研究体系中可能发挥重要调控作用,具体见图3。

将花椒抗HCC的PPI网络文件导入Cytoscape

软件内,去除网络中的游离节点后,借助CentiScaPe2.2插件,按照度值、介数中心性和紧密中心性3项拓扑参数进行计算,并分别确定相应的筛选阈值,计算结果度值为13.5886,介数中心性为689.6743,紧密中心性为 9.878×10^{-4} 。在网络中以同时 ≥ 3 个阈值为条件筛选,结果得到59个节点作为花椒抗HCC核心靶点(图4),按度值对所得核心靶点进行降序排列,节点的着色深度及图形大小与其度值呈正相关;蛋白间连线越粗,则表明连接关系越紧密。核心靶点的具体信息见表2。

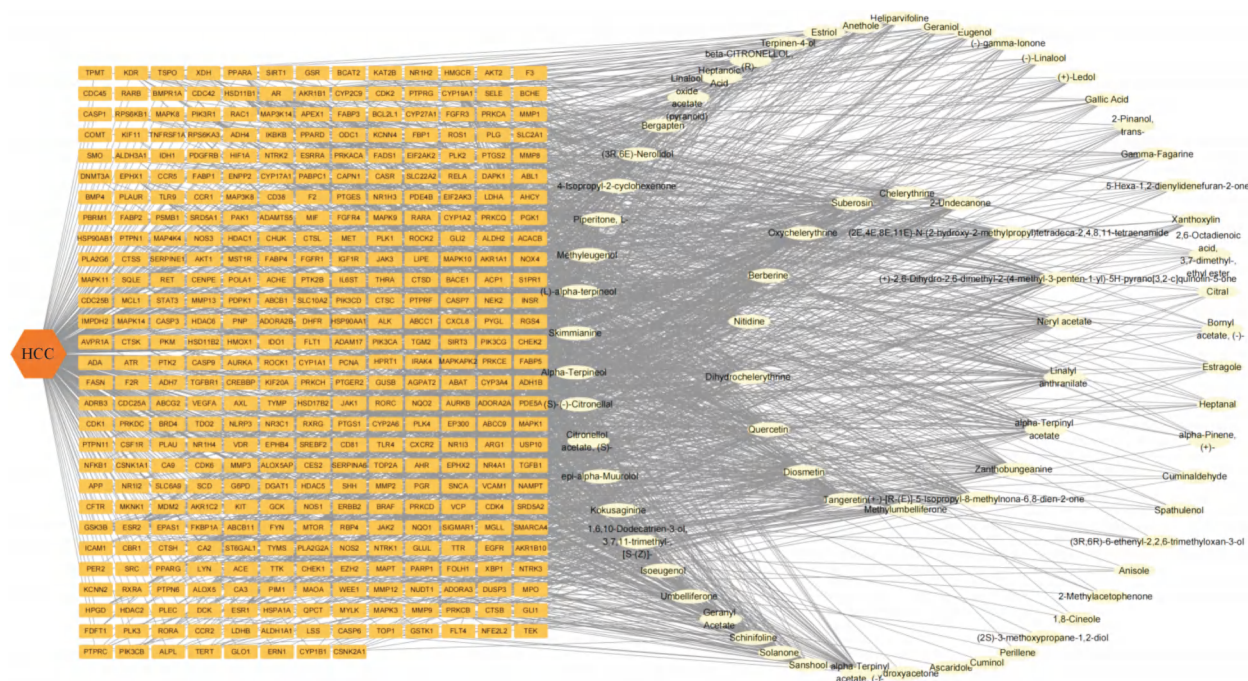


图2 花椒-化合物-靶点-HCC网络

Figure 2. *Zanthoxyli Pericarpium*-compound-target-HCC network

表1 花椒中的重要化合物

Table 1. Important compounds in *Zanthoxyli Pericarpium*

化合物名称	度值
橘皮素 (tangeretin)	70
香木叶素 (diosmetin)	66
槲皮素 (quercetin)	65
二氢白屈菜红碱 (dihydrochelerythrine)	64
两面针碱 (nitidine)	59
小檗碱 (berberine)	55
氧基白屈菜红碱 (oxychelerythrine)	54
软木花椒素 (suberosin)	52
(2E,4E,8E,11E)-N-(2-羟基-2-甲基丙基) 十四烷-2,4,8,11-四烯酰胺 [(2E,4E,8E,11E)-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl) tetradeca-2,4,8,11-tetraenamide]	51
2-十一烷酮 (2-undecanone)	51
白屈菜红碱 (chelerythrine)	51

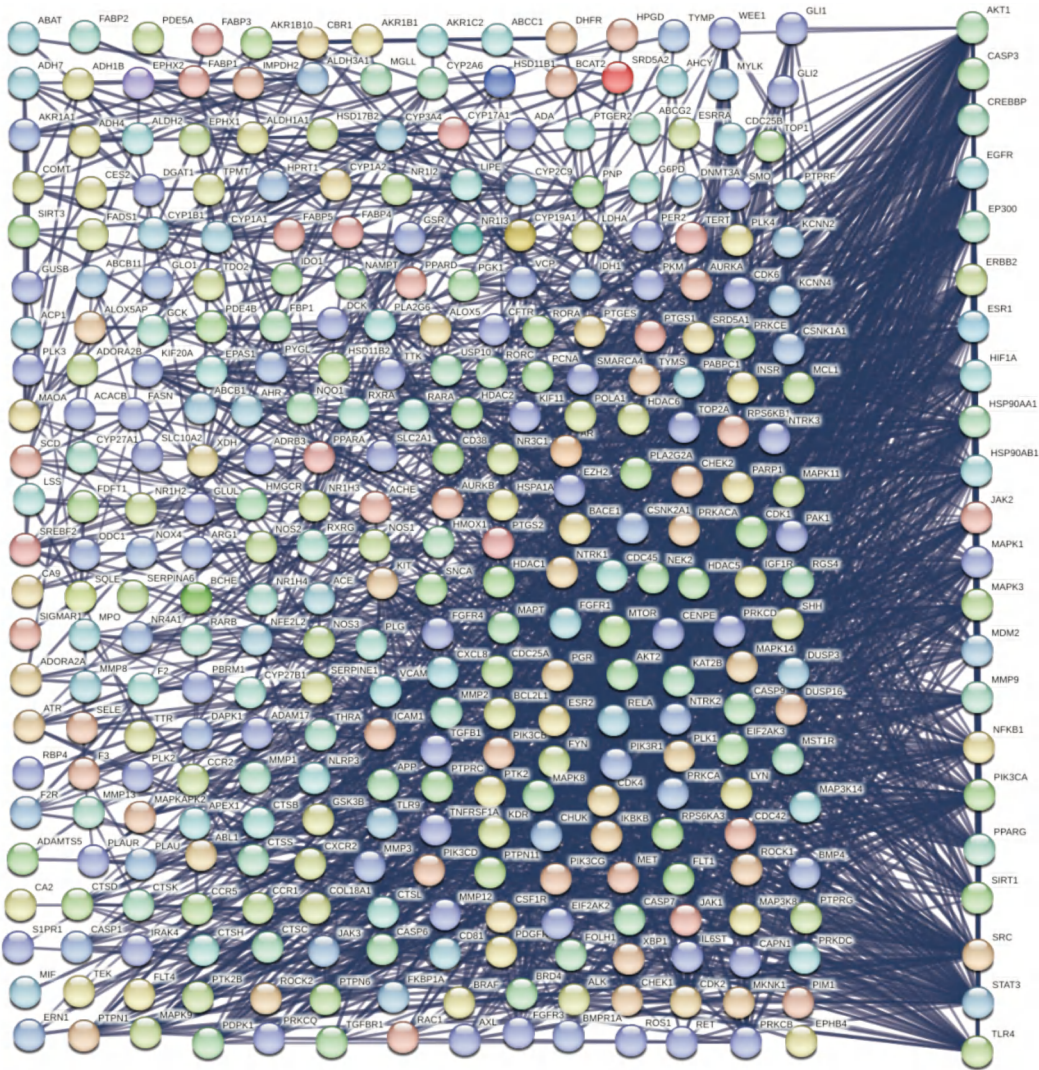


图 3 PPI 网络图

Figure 3. PPI network diagram

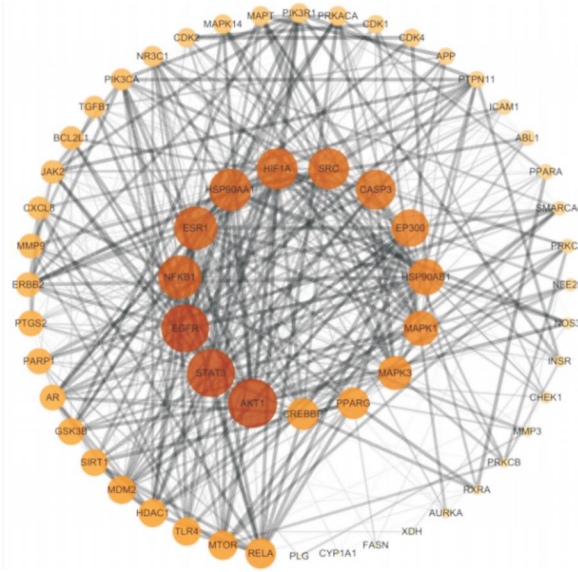


图 4 核心靶点 PPI 网络图

Figure 4. Core target PPI network map

表2 核心靶点特征
Table 2. Core target characteristics

靶点	度值	介数中心性
信号转导与转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)	83	8 412.509 9
丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT serine/threonine kinase 1, AKT1)	81	7 093.138 0
热休克蛋白90α家族A类成员1 (heat shock protein 90 alpha family class A member 1, HSP90AA1)	80	9 166.225 4
表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)	79	8 875.151 7
SRC原癌基因非受体酪氨酸激酶 (SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase, SRC)	72	4 777.627 0
缺氧诱导因子1α亚基 (hypoxia-inducible factor 1, alpha subunit, HIF1A)	61	5 942.040 9
热休克蛋白90α家族B类成员1 (heat shock protein 90 alpha family class B member 1, HSP90AB1)	57	3 012.133 2
雌激素受体1 (estrogen receptor 1, ESR1)	57	6 976.517 9
胱天蛋白酶-3 (caspase-3, CASP3)	55	3 585.850 6
磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基α (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)	53	2 268.805 3
丝裂原活化蛋白激酶3 (mitogen-activated protein kinase 3, MAPK3)	51	2 945.774 3
E1A结合蛋白p300 (histone acetyltransferase P300, EP300)	51	3 611.206 4
丝裂原活化蛋白激酶1 (mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1)	50	2 522.918 4
核因子κB亚基1 (nuclear factor kappa B subunit 1, NFκB1)	50	2 598.776 8
Erb-B2受体酪氨酸激酶2 (Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2, ERBB2)	47	2 890.895 8
Toll样受体4 (Toll like receptor 4, TLR4)	45	4 437.730 9
Janus激酶2 (Janus kinase 2, JAK2)	43	950.534 0
过氧化物酶体增殖物激活受体γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPARγ)	39	5 101.748 4
MDM2原癌基因 (MDM2 proto-oncogene, MDM2)	37	1 348.291 2
CREB结合蛋白 (CREB-binding protein, CREBBP)	37	1 678.368 9
沉默信息调节因子1 (sirtuin 1, SIRT1)	37	3 720.358 8
基质金属蛋白酶9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9)	37	2 712.219 1

2.6 GO和KEGG富集分析

2.6.1 GO富集分析

GO富集分析中,对BP、CC和MF3类条目分别按*P*值排序,各取排名前10的功能注释结果,并利用微生信平台进行可视化制图(图5)。花椒活性成分干预参与抗HCC的BP有蛋白质磷酸化 (protein phosphorylation)、磷酸化 (phosphorylation)、细胞应激反应 (cellular response to hormone stimulus)等。CC主要有膜筏

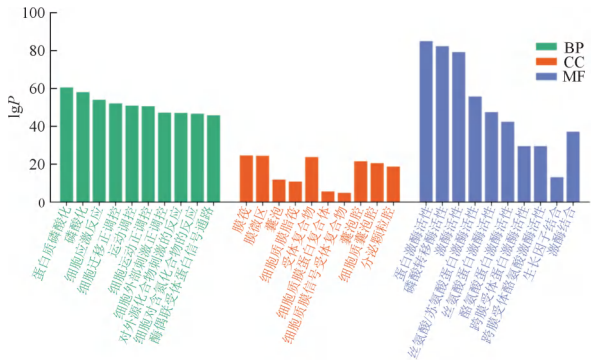


图5 GO富集分析柱状图
Figure 5. GO enrichment analysis bar plot

(membrane raft)、膜微区 (membrane microdomain)、囊泡 (caveola)等。MF主要有蛋白激酶活性 (protein kinase activity)、磷酸转移酶活性 (phosphotransferase activity, alcohol group as acceptor)、激酶活性 (kinase activity)等。

2.6.2 KEGG富集分析

从DAVID数据库内总共提取到238条KEGG通路条目,基于*P*值升序排序,截取位列前20的通路开展可视化解析(图6),主要涉及癌症通路 (pathways in cancer)、脂质与动脉粥样硬化 (lipid and atherosclerosis)、MAPK信号通路 (MAPK signaling pathway)等。

2.6.3 复合基因通路网络分析

STAT3、AKT1、EGFR、PIK3CA、MAPK3、MAPK1、雷帕霉素机制性靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, MTOR)、AKT2等与大多数潜在通路相互作用,可调控肝癌细胞增殖和存活,表明这些基因可能在花椒的抗HCC作用中发挥关键作用,显示了核心靶点在HCC的作用(图7)。

2.7 分子对接验证和ADMET分析

2.7.1 分子对接结果

根据网络药理拓扑分析，用度值来衡量成

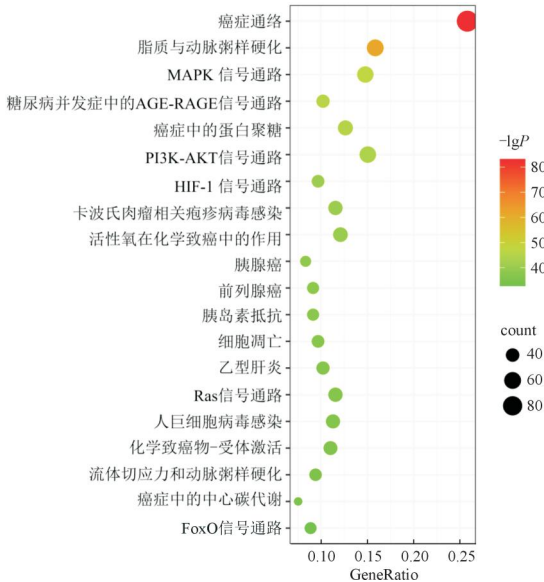


图 6 KEGG 富集分析气泡图

Figure 6. KEGG enrichment analysis bar plot

分。选取度值最高的5个成分：橘皮素 (tangeretin)、香木叶素 (diosmetin)、槲皮素 (quercetin)、二氢白屈菜红碱 (dihydrochelerythrine)、两面针碱 (nitidine)。其次考虑到山椒素 (sanshool) 和左旋芳樟醇[(-)-linalool] 作为花椒中含量较多的活性成分，且有大量独立抗 HCC 的研究证据 [23-26]，因此将其纳入。根据度值与介数中心性数值，选取度值大于 50 的 14 个核心靶点，包括 STAT3、AKT1、HSP90AA1、EGFR、SRC、HIF1A、HSP90AB1、ESR1、CASP3、PIK3CA、MAPK3、EP300、MAPK1、NFKB1。花椒活性成分还可以通过靶向调节 MTOR、AKT2 等重要分子来负向调节 PI3K-AKT 信号级联反应。该通路是调控细胞存活的重要信号途径之一，在 HCC 中普遍存在异常激活现象 [27-29]，因此被纳入分析。

本文选取与目标蛋白高度匹配、有明确作用机制的已上市药物作为阳性对照，以评价候选化合物的疗效。在 HSP90AB1 靶点相关实验中，加

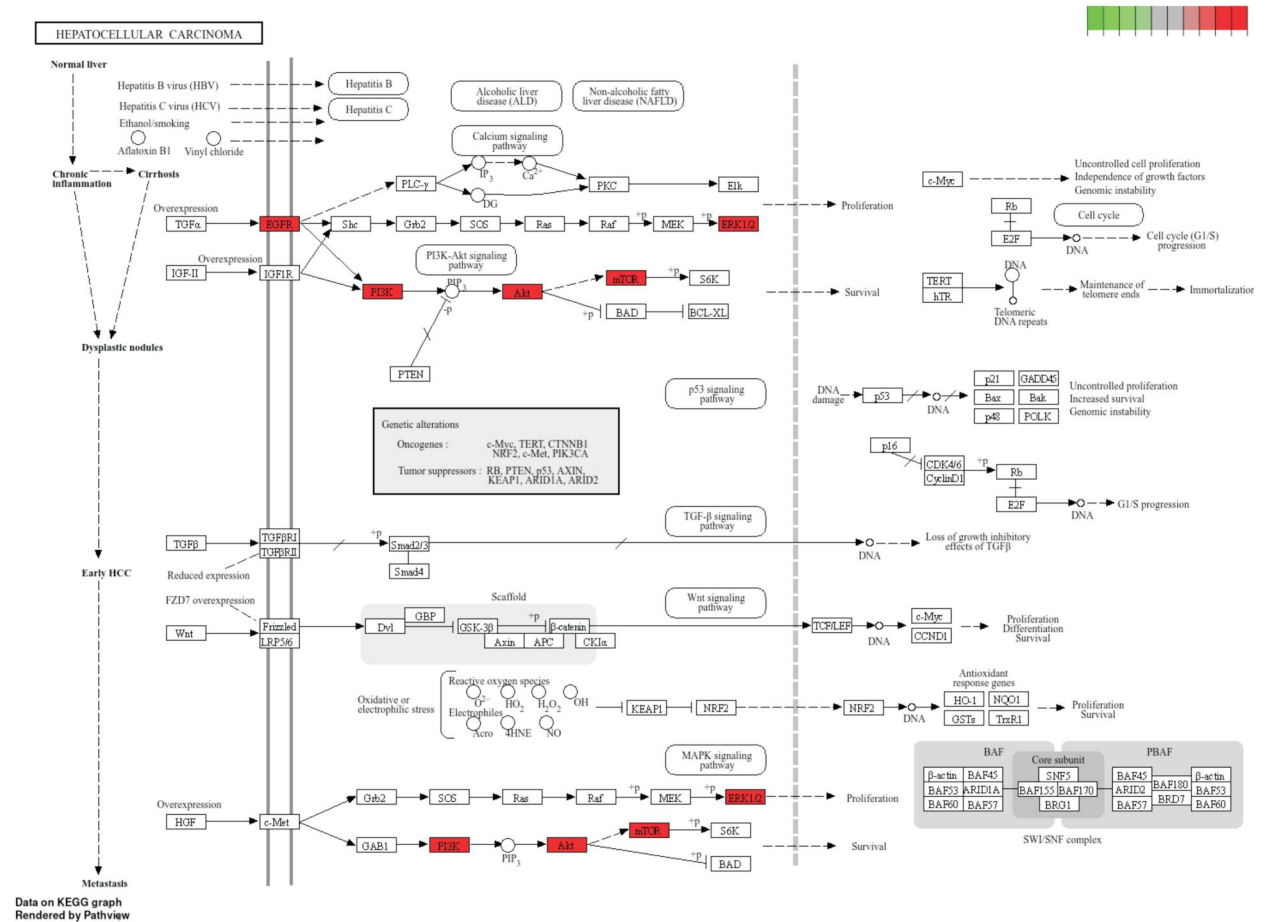


图 7 核心靶点在 HCC 中的作用

Figure 7. Role of core targets in HCC

门达唑 (gamendazol) 被用作阳性对照^[30]; 针对 MAPK3 信号通路的研究, 则采用 Sch772984 作为阳性对照^[31]; 在 STAT3 通路调控分析中, C188-9 (TTI-101) 作为对照试剂发挥作用^[32]; 关于 CASP3 介导的细胞凋亡效应, Z-DEVD-FMK 承担对照功能^[33]; 对于 MTOR 蛋白磷酸化状态的检测, 雷帕霉素 (rapamycin) 作为标准对照物^[34]; 在 HSP90AA1 表达量变化分析中, 格尔德霉素 (geldanamycin) 用于对比实验^[35]; EP300 酶活性测试时, Sgc-cbp30 模拟常态参考条件^[36]; MAPK1 激酶活性验证过程中, 黄茛紫檀烷苷 (methylnissolin) 作为对照材料参与比对^[37]; EGFR 受体激活实验中, PD153035 HCl 发挥对照作用^[38]; 而在 HIF1A 转录因子调控研究里, LW 6 (CAY10585) 承担对照角色^[39]; SRC 家族异常活化分析则由达沙替尼 (dasatinib) 提供规范化的对照方案^[40]。根据分子对接的结果可知, 花椒提取物中的一些关键的生物活性成分明显提高了对靶点的结合亲和力, 具体数据见表 3。为了更进一步地分析配体与蛋白质之间相互作用的强弱, 在图 8 中给出了在一定条件下各个配体与相应靶标的结合能值等量化的指标。

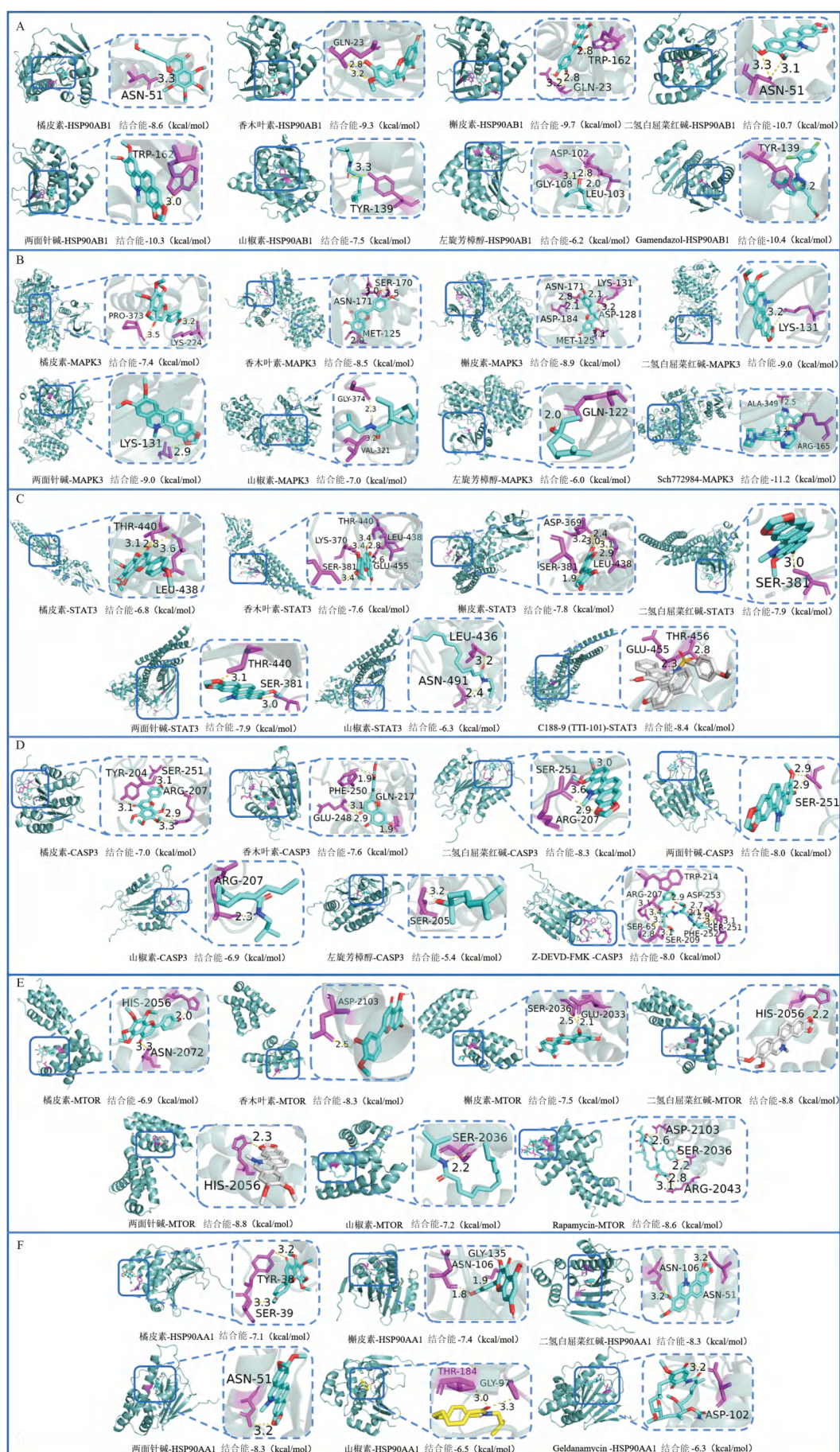
2.7.2 ADMET 分析

本文主要研究花椒核心活性成分在临床的应用价值, 用建立的系统化的 ADMET (吸收、分布、代谢、排泄和毒性) 模型来准确地进行预测。表 4 中给出的 logP 值排序前 9 个典型化合物中, 山椒素及其立体异构体左旋芳樟醇等都符合 Lipinski 规则、Ghose 筛选标准、Veber 准则和 Egan、Muegge 提出的药物化学特性要求, 具有较好的药动学性质。这些化合物普遍具有很强的胃肠道吸收能力, 血脑屏障透过率较高, 部分为非 P-糖蛋白底物, 因此具有较好的口服生物利用度和体内蓄积能力。从代谢特性分析可知, 所有的目标化合物均具有明显的代谢干扰效应, 但具体的机制存在较大差别, 只有少数化合物会对 CYP1A2、CYP2C19、CYP2D6 或 CYP3A4 这些重要代谢酶起到抑制作用, 进而增大与其他药物之间不良相互作用的风险; 而花椒素、左旋芳樟醇等部分物质并没有对任何一种 CYP 亚型表现出抑制作用, 这给其制剂的安全性赋予了强有力的支撑。

表 3 分子对接结合能 (kcal/mol)

Table 3. Molecular docking binding energy (kcal/mol)

靶点	阳性对照药物/ 结合能	橘皮素	香木叶素	槲皮素	二氢白屈菜 红碱	两面针碱	山椒素	左旋芳 樟醇
STAT3	TTI-101/-8.4	-6.8	-7.6	-7.8	-7.9	-7.9	-6.3	-4.8
AKT1		-5.8	-6.1	-6.1	-6.6	-7.1	-5.3	-4.2
HSP90AA1	格尔德霉素/-6.3	-7.1	-7.3	-7.4	-8.3	-8.3	-6.5	-4.9
EGFR	PD153035 HCl/-7.5	-6.8	-7.0	-7.8	-8.4	-8.5	-5.7	-4.7
SRC	达沙替尼/-9.0	-6.3	-7.7	-7.7	-6.9	-7.0	-5.5	-5.0
HIF1A	LW 6/-8.1	-6.3	-7.4	-7.5	-6.8	-7.1	-6.9	-5.2
HSP90AB1	加门达唑/-10.4	-8.6	-9.3	-9.7	-10.7	-10.3	-7.5	-6.2
ESR1		-6.4	-6.7	-7.1	-7.1	-7.3	-5.7	-4.4
CASP3	Z-DEVD-FMK/-8.0	-7.0	-7.6	-7.0	-8.3	-8.0	-6.9	-5.4
PIK3CA		-6.3	-6.7	-6.6	-7.2	-7.4	-5.2	-4.6
MAPK3	Sch772984/-11.2	-7.4	-8.5	-8.9	-9.0	-9.0	-7.0	-6.0
EP300	Sgc-cbp30/-8.6	-7.3	-7.4	-7.9	-7.7	-7.5	-7.1	-6.0
MAPK1	黄茛紫檀烷苷/-8.2	-6.5	-8.8	-7.1	-8.9	-9.2	-6.8	-5.3
NFKB1		-6.9	-6.8	-7.3	-7.0	-7.7	-5.8	-4.8
MTOR	雷帕霉素/-8.6	-6.9	-8.3	-7.5	-8.8	-8.8	-7.2	-5.8
AKT2		-6.2	-6.9	-7.4	-7.1	-6.9	-5.8	-5.4



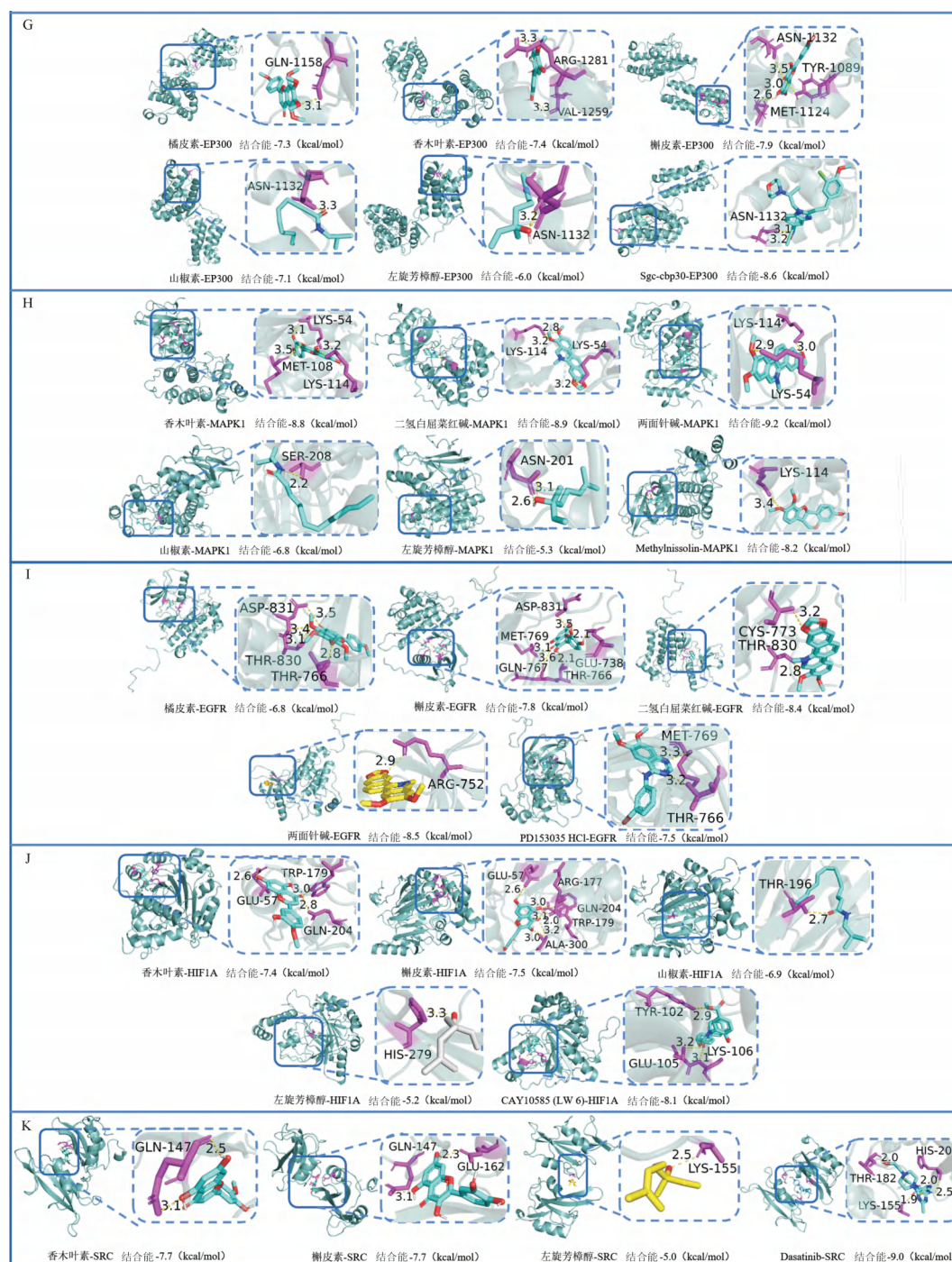


图 8 重要化合物与选定靶点的分子对接结果以及 Vina 得分

Figure 8. Molecular docking results of key compounds with selected targets and Vina scores

注: A.橘皮素、香木叶素、槲皮素、二氢白屈菜红碱、两面针碱、山椒素、左旋芳樟醇及其阳性对照抑制剂与 HSP90AB1 的分子对接结果; B.橘皮素、香木叶素、槲皮素、二氢白屈菜红碱、两面针碱、山椒素、左旋芳樟醇及其阳性对照抑制剂与 MAPK3 的分子对接结果; C.橘皮素、香木叶素、槲皮素、二氢白屈菜红碱、两面针碱、山椒素及其阳性对照抑制剂与 STAT3 的分子对接结果; D.橘皮素、香木叶素、二氢白屈菜红碱、两面针碱、山椒素、左旋芳樟醇及其阳性对照抑制剂与 CASP3 的分子对接结果; E.橘皮素、香木叶素、槲皮素、二氢白屈菜红碱、两面针碱、山椒素及其阳性对照抑制剂与 MTOR 的分子对接结果; F.橘皮素、槲皮素、二氢白屈菜红碱、两面针碱、山椒素及其阳性对照抑制剂与 HSP90AA1 的分子对接结果; G.橘皮素、香木叶素、槲皮素、山椒素、左旋芳樟醇及其阳性对照抑制剂与 EP300 的分子对接结果; H.香木叶素、二氢白屈菜红碱、两面针碱、山椒素、左旋芳樟醇及其阳性对照抑制剂与 MAPK1 的分子对接结果; I.橘皮素、槲皮素、二氢白屈菜红碱、两面针碱及其阳性对照抑制剂与 EGFR 的分子对接结果; J.香木叶素、槲皮素、山椒素、左旋芳樟醇及其阳性对照抑制剂与 HIF1A 的分子对接结果; K.香木叶素、槲皮素、左旋芳樟醇及其阳性对照抑制剂与 SRC 的分子对接结果; 图中各分子对接图下方均标有结合能 (kcal/mol), 数值越低表明结合越稳定。

表 4 重要化合物的 ADMET 分析
Table 4. ADMET analysis of important compounds

参数名称	橘皮素	香木叶素	槲皮素	二氢白屈菜红碱	两面针碱	小檗碱	氧基白屈菜季铵碱	软木花椒素	(2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> ,8 <i>E</i> ,11 <i>E</i>)- <i>N</i> -(2-羟基-2-甲基丙基)十四烷-2,4,8,11-四烯酰胺	山椒素	左旋芳樟醇
胃肠道吸收	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High	High
血脑屏障通透性	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
P-糖蛋白底物	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Lipinski 规则	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ghose 规则	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Veber 规则	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Egan 规则	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Muegge 规则	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No
生物利用度评分	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
CYP1A2 抑制剂	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
CYP2C19 抑制剂	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No
CYP2C9 抑制剂	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No
CYP2D6 抑制剂	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	No
CYP3A4 抑制剂	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No

注：High. 高；Yes. 是；No. 否；生物利用度评分为SwissADME平台基于分子结构特征给出的归一化综合评估值（范围0~1），非人体OB实测值或预测百分比，0.55表示该分子符合DL规则的总体潜力较高。

2.8 分子动力学模拟

变形性指标是用来衡量某个氨基酸残基的结构柔韧性大小，数值越大，说明该氨基酸残基的结构适应能力就越强。图 9-A 中香木叶素与 STAT3 蛋白复合物结合的位点氨基酸残基变形性分布峰值大部分落在 0.2 ~ 0.6 这个区间。该区域

表现出较强的柔韧性，在保证生物分子稳定性的前提下具有较好的亲和性，对接构象较好，功能协调、合理。

B 因子是衡量蛋白质原子在热环境中的动态特性、位置离散性的指标，也是评价蛋白质柔性的参数。B 因子（PDB）为实验测定的原子热振

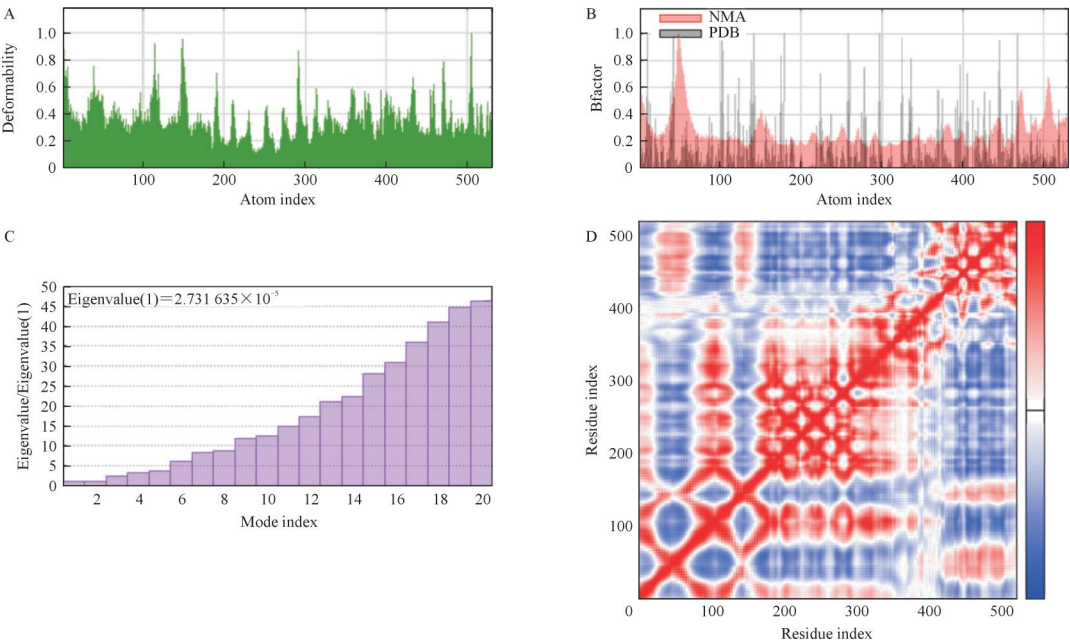


图 9 分子动力学结果
Figure 9. Molecular dynamics simulation results

注：A. STAT3 与香木叶素的变形性；B. STAT3 与香木叶素的 B-factor；C. STAT3 与香木叶素的特征值；D. STAT3 与香木叶素的协方差图。

动参数,反映蛋白质构象的动态变化;B因子(NMA)则基于简正模式分析(normal mode analysis, NMA)的分子力学模型计算获得,主要用于预测蛋白质的结构柔性区域。图9-B显示,2组数据经NMA计算所得的B因子值均介于0.2~0.6之间,表明该区域内原子的热振动处于较低水平,未对蛋白质的功能稳定性及生物物理性质产生显著影响。

在主成分分析框架里,特征值被普遍用作评判蛋白质构象变动程度的指标,而且是评判蛋白结构刚性好坏的关键指标。该参数的数值大小体现蛋白质对外部环境刺激的反应是否灵敏。从图9-C可以看出,各个模式对应的特征值以及第一主成分的比例比较接近,说明在香木叶素与STAT3相互作用之后,目标蛋白仍具有较高的整体刚性,且保持了生物功能所需要的稳定的空间结构。

图9-D为氨基酸残基在三维空间中动态耦合情况的热图。从颜色分布可以看出,红色占主导地位,说明某个残基动力学行为较为一致,该残基可能参与蛋白质功能的协同调节,而蓝色所占比例小,说明某些残基在相反方向上位移较小,有利于配体结合导致的构象适应性变化。空白白色区域较少,说明研究对象核心区域运动模式非常有规律。综合图9各个子图数据可知,香木叶素与STAT3蛋白复合物具有较强的结构稳定性以及功能特异性,推测其可能的抗HCC机制是通过识别并调控靶蛋白的关键活性中心来实现。

3 讨论

花椒属于传统药食同源的重要代表,其对于HCC等多种恶性肿瘤有明显的抑制作用,因此受到研究者的重视。其对肝脏的保护作用以及抗肿瘤作用机理尚未完全阐明,现有的研究大多存在零散的现象。利用网络药理学分析和分子对接技术,对花椒有效成分与HCC核心蛋白之间的交互作用模式进行全方位解析,同时将经典抗肿瘤药物的靶点信息加以比较,从中挑选出一些有潜力的活性化合物及其作用位点,为深入探究花椒的抗癌机理赋予了重要的理论支撑和技术助力。

本研究使用TCMSP数据库、HERB 2.0平台和SwissADME工具对花椒提取物中可能的生物活性分子进行筛选,得到78种潜在的生物活性分

子。以3476个HCC相关基因组数据为基础,利用生物信息学分析得到靶点交集网络,最后选出372个可以影响HCC病理的靶点。根据PPI网络拓扑结构以及互作关系分析,从以上的候选靶标中选出59个关键效应分子,主要有STAT3、AKT1、HSP90AA1等核心调控因子。上述成分在PPI网络中具有最高的度值(橘皮素70、香木叶素66、槲皮素65、二氢白屈菜红碱64、两面针碱59、山椒素与左旋芳樟醇均为51),提示其在花椒抗HCC的多靶点网络调控中占据核心地位。

有研究表明,橘皮素可以抑制基质细胞衍生因子-1/C-X-C趋化因子受体4信号转导途径,明显抑制胃癌细胞的侵袭性等恶性生物学行为^[41],根据计算化学分析其药理性质可知,该化合物有较好的环氧合酶-2抑制作用,且有较好的药动学参数和分子稳定性,在肝癌治疗方面具有较好的应用前景^[42],香木叶素可增强活性氧产生来诱导肝癌细胞凋亡^[43],槲皮素可抑制肝癌细胞侵袭和迁移^[44],二氢白屈菜红碱可引起前列腺癌细胞铁死亡^[45],两面针碱通过p53信号通路调控肝癌细胞周期阻滞^[46],山椒素对结肠癌细胞凋亡有促进作用^[47],左旋芳樟醇调节氧化应激反应也起到肿瘤细胞凋亡的作用^[48]。这些天然产物在抗癌作用上表现出多维度协同作用,为其临床应用提供理论支持和技术基础。

本文以网络拓扑学分析得到的59个核心靶点为切入点,利用GO和KEGG路径富集分析来探究花椒对HCC的生物学影响以及可能的作用机制。KEGG通路富集结果表明花椒抑制HCC的途径较多,包含癌症相关信号传导、MAPK级联反应、PI3K-AKT以及HIF-1通路等。以上通路均与HCC的发生发展密切相关,也为之后的分子对接验证提供重要的理论基础。PI3K-AKT通路属于调控细胞存活和代谢的重要途径之一,MAPK通路主要是控制细胞增殖和迁移,HIF-1通路则在肿瘤微环境的缺氧应答中广泛存在并发挥调控作用。在富集的核心靶点中,STAT3、AKT1、EGFR、MTOR、MAPK1、MAPK3等均较为丰富,说明这些靶点是花椒发挥抗HCC作用的调节节点。根据上述结果建立起来的信号传导网络可以解释花椒多靶点干预HCC的作用机制,也为花椒多靶点干预HCC在临床上的应用打下了基础。

根据分子对接实验得到的分析数据可知, 花椒中所选的 7 种主要活性成分对于重要的生物靶标有很强的亲和力, 这一模拟层面的证据初步佐证了前期网络药理学分析结论的可信度。经过构象学研究可知, 这些活性化合物同 8 种核心 HCC 相关的蛋白以及 11 个阳性对照抑制剂, 在很多潜在结合位点上均存在很高的保守性, 由此可以推测出其作用方式和传统抗癌药物类似, 即竞争性占据相同的部位来起到抑癌的效果。

在 HSP90AB1 靶点上, 山椒素与阳性对照加门达唑共享 TYR139 氨基酸作用位点, 该位点是 HSP90AB1 发挥分子伴侣功能的关键氨基酸残基, 且位于 HSP90AB1 的 N 端 ATP 酶结构域, 其芳香环结构常参与 π - π 堆积或疏水相互作用。山椒素可通过占据该位点, 深入 ATP 结合口袋, 竞争性抑制 HSP90 的分子伴侣功能, 进而干扰 HSP90AB1 与其下游致癌蛋白的结合, 进而发挥抑癌作用。在 STAT3 靶点上, 香木叶素与阳性抑制剂 C188-9 共享 GLU455 氨基酸作用位点, GLU455 是 STAT3 发挥转录调控功能的重要残基, 其结合通常涉及盐键或氢键的形成, 对于阻断 STAT3 二聚体化至关重要。香木叶素通过该位点结合可抑制 STAT3 的活化, 阻断下游促癌基因表达。在 CASP3 靶点上, 山椒素与阳性对照 Z-DEVD-FMK 共享 ARG207 氨基酸作用位点, 二氢白屈菜红碱和槲皮素同时与 Z-DEVD-FMK 共享 ARG207 和 SER251 2 个氨基酸位点, 两面针碱则与 Z-DEVD-FMK 共享 SER251 氨基酸位点, 这些位点均为 CASP3 调控细胞凋亡的关键区域, 花椒多种成分通过结合上述位点协同激活凋亡通路。在 MTOR 靶点上, 雷帕霉素与山椒素、槲皮素共享 SER2036 氨基酸作用位点, 该位点是 MTOR 激酶活性调控的关键位点, 山椒素和槲皮素结合后可抑制 MTOR 通路活化, 阻断 HCC 细胞代谢与增殖进程为花椒提取物干预 PI3K-AKT-MTOR 信号通路提供了直接的分子结构证据。在 EP300 靶点上, 阳性对照 Sgc-cbp30-EP300 与左旋芳樟醇、槲皮素、山椒素共享 ASN1132 氨基酸作用位点, 该位点位于 EP300 的溴结构域, 是其发挥乙酰转移酶活性的关键位点, ASN1132 作为天冬酰胺残基, 其侧链酰胺基团常作为氢键供体或受体参与蛋白质-配体相互作用, 而左旋芳樟醇、槲皮素和山椒素通过与 Sgc-cbp30 共享此位点, 可能模

拟 Sgc-cbp30 的结合模式, 定向作用于 EP300 蛋白的特定功能结构域, 进而调节其组蛋白乙酰转移酶催化活性, 从而调控表观遗传相关通路。在 MAPK1 靶点上, 阳性对照黄芪紫檀烷苷与两面针碱、香木叶素、二氢白屈菜红碱共享 LYS114 氨基酸作用位点, 该位点位于 MAPK1 激酶结构域, 参与 MAPK1 信号传导, LYS114 作为带正电荷的赖氨酸残基, 其侧链常参与形成盐桥或氢键, 在激酶的 ATP 结合口袋或底物识别区域中起关键作用, 而两面针碱、香木叶素和二氢白屈菜红碱通过与黄芪紫檀烷苷共享此位点, 可能通过结合该保守赖氨酸残基, 模拟已知抑制剂的结合模式, 从而干扰 MAPK1 的激酶活性及其下游信号传导, 进而抑制 HCC 细胞的侵袭与转移能力。在 EGFR 靶点上, 阳性对照 PD153035 与槲皮素共享 THR766 氨基酸作用位点, 与槲皮素共享 THR766 和 MET769 2 个关键位点, 这些位于 EGFR 激酶结构域 ATP 结合口袋核心区域的氨基酸是 EGFR 激酶活性的关键区域, 结合后可抑制 EGFR 磷酸化并阻断下游增殖信号; 槲皮素与槲皮素通过竞争性占据 ATP 结合位点, 模拟 PD153035 的作用机制, 从分子层面解释了其抗 HCC 潜力。在 SRC 靶点上, 阳性对照达沙替尼与筛选化合物左旋芳樟醇具有 LYS155 相同的氨基酸作用位点, LYS155 作为 SRC 激酶结构域中的关键赖氨酸残基, 其带正电荷的侧链常参与形成盐键或氢键网络, 对于稳定配体在 ATP 结合口袋中的构象至关重要, 其强有力地证明了该天然小分子能够模拟多靶点激酶抑制剂的结合模式, 深入 SRC 激酶的核心催化区域, 竞争性地阻断 ATP 的结合, 从而干扰 SRC 介导的肿瘤增殖与转移信号通路。

根据 ADMET 性质分析可知, 7 种核心成分及左旋芳樟醇均具有良好的胃肠道高吸收性, 多数可透过血脑屏障, 且总体符合 Lipinski、Veber、Egan 等经典 DL 规则, 显示出良好的口服成药前景。从代谢安全角度来讲, 山椒素同左旋芳樟醇对于 CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 以及 CYP3A4 这些关键的药物代谢酶, 并未出现明显的抑制作用, 这样的情况较好地避免了可能存在的药动学相互影响风险, 从而提升了制剂的安全性程度。根据以上 ADMET 数据可知, 花椒中主要活性成分具有较好的药动学特点, 毒性风险低, 为后续产品研发和临床转化奠定了良好的

科学基础。

本研究采用网络药理学的方法以及分子对接技术,从理论上推测出某些中药复方的作用机制,属于典型的计算生物学研究结果。由于本文未进行体外细胞实验或动物体内实验,因此所得结果存在一定的不确定性。后续研究应该加强体外细胞水平的功能验证,检测细胞增殖抑制、凋亡调节的能力,考察其对PI3K-AKT和MAPK信号通路的影响,用异种移植瘤模型在整体生物体水平上评价其抗肿瘤效果。利用代谢组学、蛋白质组学以及其他多组学数据对复方中各成分之间是否起协同作用及生物学意义进行分析。

参考文献

- 明·李时珍,著.朱斐,等,校注.本草纲目[M].南昌:二十一世纪出版社,2014:196.
- 晋·陶弘景,著.尚志钧,辑校.名医别录[M].北京:人民卫生出版社,1986:61,219-220.
- 马继兴,主编.中医古籍整理丛书重刊神农本草经辑注[M].北京:人民卫生出版社,2013:196-197,274-275.
- 梁世康,米涛,王黔林,等.超临界二氧化碳分段萃取花椒挥发油及花椒油树脂的研究[J].农产品加工,2023,(17):9-11.[Liang SK, Mi T, Wang QL, et al. Study on extraction of volatile oil from *Zanthoxylum bungeanum* and *Zanthoxylum bungeanum* oleoresin by supercritical carbon dioxide[J]. Farm Products Processing, 2023, (17): 9-11.] DOI: 10.16693/j.cnki.1671-9646(X).2023.09.002.
- 中国药典2025年版.一部[S].2025:722-723,751-753.
- 课净璇,黎杉珊,申光辉,等.基于双指标分析法和聚类分析法的花椒红外指纹图谱研究[J].食品与机械,2017,33(3):55-61.[Ke JX, Li SS, Shen GH, et al. Infrared fingerprint analysis of *Zanthoxylum* based on sequential dual indexes and cluster analysis method[J]. Food & Machinery, 2017, 33(3): 55-61.] DOI: 10.13652/j.issn.1003-5788.2017.03.012.
- 彭伟,袁星,吴纯洁.乡村振兴背景下四川省花椒产业发展路径研究——基于SWOT分析框架[J/OL].安徽农业科学,1-5(2026-01-05).[Peng W, Yuan X, Wu CJ. Study on the development path of Sichuan pepper industry under the background of rural revitalization based on SWOT analysis[J/OL]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 1-5(2026-01-05).] DOI: <https://link.cnki.net/urlid/34.1076.S.20260104.1047.008>.
- Liang WY, Yang HY, Lei HX, et al. Phytochemistry and health functions of *Zanthoxylum bungeanum* Maxim and *Zanthoxylum schinifolium* Sieb. et Zucc as pharma-foods: a systematic review[J]. Trends Food Sci Tech, 2024, 143: 104225. DOI: 10.1016/j.tifs.2023.104225.
- Mauro E, De Castro T, Zeithoefer M, et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, diagnosis and treatment[J]. JHEP Rep, 2025, 7(12): 101571. DOI: 10.1016/j.jhepr.2025.101571.
- Liu F, Zhang J, Li K. Postoperative adjuvant management in hepatocellular carcinoma: a review of therapeutic efficacy and prognostic outcomes[J]. World J Hepatol, 2025, 17(9): 107631. DOI: 10.4254/wjh.v17.i9.107631.
- Nooreen Z, Harer S, Rai AK, et al. An insight into research advances on herbal and phytochemical approaches to the management of hepatocellular carcinoma from January 2020 to July 2024[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2025, 25(15): 1049-1076. DOI: 10.2174/0118715206348951241120120918.
- Wu HC, Lay IS, Shibu MA, et al. *Zanthoxylum avicennae* extract enhances GSK-3 β to attenuate β -catenin via phosphatase 2A to block metastatic effects of HA22T cells and hepatocellular carcinoma xenografted nude mice[J]. Environ Toxicol, 2017, 32(9): 2133-2143. DOI: 10.1002/tox.22426.
- Boye A, Barku VA, Addo JK, et al. *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Lam.) B. Zepernick & Timler alkaloidal extract exerts hepatoprotective effects in rats with a CCl(4)/olive oil-induced hepatocellular carcinoma-like phenotype[J]. J Taibah Univ Med Sci, 2024, 19(4): 753-765. DOI: 10.1016/j.jtumed.2024.06.009.
- Fan CW, Luo L, Li MS, et al. Sesquignans PD from *Zanthoxylum nitidum* var. tomentosum exerts antitumor effects via the ROS/MAPK pathway in liver cancer cells[J]. J Asian Nat Prod Res, 2024, 26(12): 1530-1542. DOI: 10.1080/10286020.2024.2371032.
- 邵文斌. 蚬壳花椒果皮有效成分筛选及活性研究[D]. 兰州: 兰州理工大学, 2012. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=CK5qQJ1_U0wc4xlZpjeOdc0iBo519z_z4sKZaEk6rQu25_ap_CZhe5TvtYe4tLI5y0Uaigi_r71QVEpLWN16Sd5xCXG3sRtPAZj93WvQuSWbWduKH0M1ACAMA5LJ4GkisCGNMKSStAx5ECPDb7Txx9Bw58wImLGqjoGZXgwnJidwud7jpm7EMQ==&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- 田永强. 石松、石蒜和花椒中生物碱类成分及抗肿瘤活性研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2016. <https://d.wanfangdata.com.cn/thesis/Ch1UaGVzaXNOZXdtb2xyOVMyMDI2MDcxMDAxMjM1MRIIWTMxMDU1NTgaCGNranplN2hm>.
- Tian YQ, Zhang CY, Guo MQ. Comparative study on alkaloids and their anti-proliferative activities from three *Zanthoxylum* species[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 460. DOI: 10.1186/s12906-017-1966-y.
- 赵相轩,张朝亚,温锋,等.花椒提取物诱导肝癌细胞凋亡作用和分子机制研究[J].现代肿瘤医学,2017,25(1):14-17.[Zhao XX, Zhang ZY, Wen F, et al. The study of apoptosis and mechanism induced by *Zanthoxylum bungeanum* Maxim extracts in hepatocellular carcinoma cells[J]. Journal of Modern Oncology, 2017, 25(1): 14-17.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.01.004.
- 米凯,黄锐.花椒提取物对肝癌细胞 HepG2 细胞增殖和凋亡及 Nrf2/ARE 信号通路的影响[J].医药前沿,2019,9(27):47-49.[Mi K, Huang R. Effects of *Zanthoxylum bungeanum* extract on proliferation, apoptosis and Nrf2/ARE signaling pathway in HepG2 cells[J]. Journal of Frontiers of Medicine, 2019, 9(27): 47-49. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjkyMDI2MDcyNzAzMTgxMhI0eW15cXkyMDE5MjcwMzkaCDJtcjloaXlz>.

- 20 陈蕾, 张锋伦, 孙达锋, 等. 青花椒生物活性及作用机制研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2016, 35(4): 43–47. [Chen L, Zhang FL, Sun DF, et al. Research progress of biological activity and mechanism in *Zanthoxylum schinifolium* Sieb. et Zucc. [J]. Chinese Wild Plant Resources, 2016, 35(4): 43–47.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-9690.2016.04.012.
- 21 邓夏颖, 赵相轩. 基于网络药理学与分子对接探究小茴香治疗肝细胞癌的分子机制[J]. 药学前沿, 2026, 30(3): 361–370. [Deng XY, Zhao XX. Integrating network pharmacology and molecular docking to elucidate the therapeutic mechanisms of *Foeniculum vulgare* against hepatocellular carcinoma[J]. Frontiers in Pharmaceutical Sciences, 2026, 30(3): 361–370.] DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202512059.
- 22 Liu Y, Grimm M, Dai WT, et al. CB-Dock: a web server for cavity detection-guided protein-ligand blind docking[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(1): 138–144. DOI: 10.1038/s41401-019-0228-6.
- 23 刘秀琼, 陈鹏泽, 何阳森, 等. 羟基- α -山椒素药理学作用及其作用机制研究进展[J]. 中国药业, 2025, 34(14): 122–127. [Liu XQ, Chen PZ, He YS, et al. Research progress on pharmacological effects and mechanisms of hydroxy- α -sanshool[J]. 2025, 34(14): 122–127.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2025.14.028.
- 24 周敏. 花椒麻素对肝癌细胞生理功效及机理研究[D]. 重庆: 西南大学, 2014. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=CK5qQJ1_U0wa_x3tHUTtFcZj-3cXVqWxsDF34FjiXYSWjh1w6muYn6BSTU2nxkl_b0zMrGxfn50oFGk1I-3mdvpNrW84kkLdi0oaeqQMBKJUrLhSs-VxfwN7mLELQTABIVZ1QCry9gK8Zjx2czNSNIZ6m0sXfmljULc3aX4wLTTcJIdVXN_A==&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- 25 王金桂, 陈时新, 黄鑫, 等. 芳樟醇脂质体制备工艺优化及抗肝癌药效研究[J]. 中南药学, 2026, 24(3): 76–83. [Wang JG, Chen SX, Huang X, et al. Optimization of the liposomal formulation process for linalool and its anticancer efficacy study against hepatocellular carcinoma[J]. 2026, 24(3): 76–83.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2026.03.012.
- 26 Usta J, Kreydiyyeh S, Knio K, et al. Linalool decreases HepG2 viability by inhibiting mitochondrial complexes I and II, increasing reactive oxygen species and decreasing ATP and GSH levels[J]. Chem Biol Interact, 2009, 180(1): 39–46. DOI: 10.1016/j.cbi.2009.02.012.
- 27 Wen JY, Xiang QW, Guo JF, et al. Pharmacological activities of *Zanthoxylum* L. plants and its exploitation and utilization[J]. Heliyon, 2024, 10(12): e33207. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e33207.
- 28 You YM, Zhou M, Lu HJ, et al. Sanshool from *Zanthoxylum* L. induces apoptosis in human hepatocarcinoma HepG2 cells[J]. Food Sci Biotech, 2015, 24(6): 2169–2175. DOI: 10.1007/s10068-015-0289-3.
- 29 Du YH, Duan S, Yang Y, et al. Antitumor components and mechanisms of *Zanthoxylum bungeanum* Maxim with medicine and food homology[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1525313. DOI: 10.3389/fphar.2025.1525313.
- 30 Tash JS, Chakrasali R, Jakkaraj SR, et al. Gamendazole, an orally active indazole carboxylic acid male contraceptive agent, targets HSP90AB1 (HSP90BETA) and EEf1A1 (eEF1A), and stimulates II 1a transcription in rat Sertoli cells[J]. Biol Reprod, 2008, 78(6): 1139–1152. DOI: 10.1095/biolreprod.107.062679.
- 31 Morris EJ, Jha S, Restaino CR, et al. Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors[J]. Cancer Discov, 2013, 3(7): 742–750. DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-13-0070.
- 32 Silva KA, Dong J, Dong Y, et al. Inhibition of stat3 activation suppresses caspase-3 and the ubiquitin-proteasome system, leading to preservation of muscle mass in cancer cachexia[J]. J Biol Chem, 2015, 290(17): 11177–11187. DOI: 10.1074/jbc.M115.641514.
- 33 Kanthasamy AG, Anantharam V, Zhang D, et al. A novel peptide inhibitor targeted to caspase-3 cleavage site of a proapoptotic kinase protein kinase C delta (PKCdelta) protects against dopaminergic neuronal degeneration in Parkinson's disease models[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 41(10): 1578–1589. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.08.016.
- 34 Kezic A, Popovic L, Lalic K. mTOR inhibitor therapy and metabolic consequences: where do we stand?[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 2640342. DOI: 10.1155/2018/2640342.
- 35 Yin XH, Han YL, Zhuang Y, et al. Geldanamycin inhibits Fas signaling pathway and protects neurons against ischemia[J]. Neurosci Res, 2017, 124: 33–39. DOI: 10.1016/j.neures.2017.05.003.
- 36 Huang X, Yan J, Zhang M, et al. Targeting epigenetic crosstalk as a therapeutic strategy for EZH2-aberrant solid tumors[J]. Cell, 2018, 175(1): 186–199.e119. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.058.
- 37 Feng Y, Li W, Sun H, et al. Dual suppression of AKT/MAPK signaling and activation of Nrf2 by methylsulfinil attenuates osteoclastogenesis and prevents postmenopausal osteoporosis[J]. Int Immunopharmacol, 2026, 169: 115942. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.115942.
- 38 Fry DW, Kraker AJ, McMichael A, et al. A specific inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase[J]. Science, 1994, 265(5175): 1093–1095. DOI: 10.1126/science.8066447.
- 39 Sato M, Hirose K, Kashiwakura I, et al. LW6, a hypoxia-inducible factor 1 inhibitor, selectively induces apoptosis in hypoxic cells through depolarization of mitochondria in A549 human lung cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3): 3462–3468. DOI: 10.3892/mmr.2015.3862.
- 40 Shah NP, Lee FY, Luo R, et al. Dasatinib (BMS-354825) inhibits KITD816V, an imatinib-resistant activating mutation that triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis[J]. Blood, 2006, 108(1): 286–291. DOI: 10.1182/blood-2005-10-3969.
- 41 张宏佳, 陆佩东, 何佳欢, 等. 橘皮素调节 SDF-1/CXCR4 信号通路对胃癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. 中国老年学杂志, 2026, 46(4): 728–732. [Zhang HJ, Lu PD, He JH, et al. The effect of tangeretin on regulating the SDF-1/CXCR4 signaling pathway on the malignant biological behavior of gastric cancer cells[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2026, 46(4): 728–732.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2026.04.036.
- 42 Sangavi P, Langeswaran K. Anti-tumorigenic efficacy of

- tangeretin in liver cancer—an in silico approach[J]. *Current Computer-Aided Drug Design*, 2021, 17(3): 337–343. DOI: [10.2174/1573409916666200219120254](https://doi.org/10.2174/1573409916666200219120254).
- 43 Raza W, Meena A, Luqman S. Antitumor effects of diosmetin in Ehrlich ascites carcinoma mouse model: insights into ROS-mediated mechanisms[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch*, 2026, 399(4): 5663–5675. DOI: [10.1007/s00210-025-04617-7](https://doi.org/10.1007/s00210-025-04617-7).
- 44 Xiong W, Zheng B, Liu D, et al. Quercetin inhibits endothelial & hepatocellular carcinoma cell crosstalk via reducing extracellular vesicle-mediated VEGFR2 mRNA transfer[J]. *Mol Carcinog*, 2024, 63(11): 2254–2268. DOI: [10.1002/mc.23807](https://doi.org/10.1002/mc.23807).
- 45 Xu AH, Xie Y, Han RB, et al. Dihydrochelerythrine induced ferroptosis via glutathione peroxidase 4 downregulation in prostate cancer cells[J]. *Chem Biodivers*, 2025, 22(11): e00968. DOI: [10.1002/cbdv.202500968](https://doi.org/10.1002/cbdv.202500968).
- 46 Zhang B, Zhou B, Huang GH, et al. Nitidine chloride inhibits G2/M phase by regulating the p53/ 14–3–3 Sigma/CDK1 axis for hepatocellular carcinoma treatment[J]. *Heliyon*, 2024, 10(1): e24012. DOI: [10.1016/j.heliyon.2024.e24012](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24012).
- 47 Chen ZJ, Tan LL, Xin F, et al. Hydroxy- γ -sanshool from *Zanthoxylum bungeanum*(prickly ash) induces apoptosis of human colorectal cancer cell by activating P53 and Caspase 8[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 914638. DOI: [10.3389/fnut.2022.914638](https://doi.org/10.3389/fnut.2022.914638).
- 48 An Q, Ren JN, Li X, et al. Recent updates on bioactive properties of linalool[J]. *Food Funct*, 2021, 12(21): 10370–10389. DOI: [10.1039/d1fo02120f](https://doi.org/10.1039/d1fo02120f).

收稿日期: 2026 年 04 月 23 日 修回日期: 2026 年 06 月 18 日

本文编辑: 李 阳 沈静怡