·论著·一次研究·

基于网络药理学与分子对接探究黄芩治疗肺癌的分子机制

曲健闻[1]，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 借助网络药理学与分子对接手段，系统筛选黄芩抗肺癌的潜在靶点及相关信号通路，旨在从分子结合层面探讨其作用机制。**方法** 以口服生物利用度≥30%、类药性≥0.18作为入选条件，从黄芩中筛选活性成分；借助多个数据库完成作用靶点的预测，再与肺癌靶点取交集，据此构建蛋白质-蛋白质相互作用网络，并进行基因本体（GO）功能富集与京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析；同时引入各靶点的特异性抑制剂作为阳性对照，以分子对接验证结合活性、比对作用位点，并对吸收、分布、代谢、排泄和毒性（ADMET）性质加以预测。**结果** 共筛选得到36个活性成分，对应104个肺癌交集靶点，进一步锁定细胞肿瘤抗原p53（TP53）、RAC-α丝氨酸（AKT1）、白细胞介素-6（IL6）等17个核心靶点；富集分析显示，上述靶点在晚期糖基化终产物-晚期糖基化终末产物受体信号通路（AGE-RAGE）、白细胞介素-17（IL-17）、肿瘤坏死因子（TNF）及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B（PI3K-Akt）等肿瘤相关通路中显著聚集。黄芩素、汉黄芩素、千层纸素A、黄芩苷与核心靶点均表现出良好结合活性，其中黄芩苷对前列腺素内过氧化物合酶2（PTGS2）的亲和力优于阳性对照塞来昔布；在TP53、IL6靶点上，4种成分与相应阳性抑制剂分别共享4个关键氨基酸位点，从空间结构层面印证了其类抑制剂的作用特征。ADMET预测结果提示，多数成分具有较好的口服吸收潜力与代谢安全性。**结论** 黄芩抗肺癌效应源于多成分、多靶点、多通路的协同作用，本研究可为后续药物研发提供结构生物学依据与理论基础。

【关键词】黄芩；网络药理学；网络靶标；肺癌；作用机制；分子对接

【中图分类号】R285.5 **【文献标识码】**A

Exploring the molecular mechanisms of *Scutellaria radix* in treating lung cancer based on network pharmacology and molecular docking

QU Jianwen[1], ZHAO Xiangxuan[1,2], XU Shu[3]

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

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

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202604025

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（LJ2125101620 11）

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

518100, Guangdong Province, China
Corresponding author: ZHAO Xiangxuan, Email: xiangxuanzhao@163.com

【Abstract】Objective To employ network pharmacology combined with molecular docking, and to systematically predict the potential targets and signaling pathways underlying the anti-lung cancer effect of Scutellaria radix, thereby clarifying its mechanism of action at the molecular binding level. Methods Active components of Scutellaria radix were screened with oral bioavailability ⩾ 30% and drug-likeness ⩾ 0.18 as the thresholds, and their targets were predicted via multiple databases. The overlapping targets with lung cancer were then used to construct a protein-protein interaction network, followed by Gene Ontology (GO) functional and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses. Target-specific inhibitors were adopted as positive controls to verify binding activity and compare binding sites through molecular docking, while absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) properties were predicted in parallel. Results A total of 36 active components were identified, corresponding to 104 overlapping targets for lung cancer, including 17 core targets such as cellular tumor antigen p53 (TP53), RAC-alpha serine/threonine-protein kinase (AKT1), and interleukin-6 (IL6). These targets were markedly enriched in tumor-related pathways, such as advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products (AGE-RAGE), interleukin-17 (IL-17), tumor necrosis factor (TNF), and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K-Akt). Baicalein, wogonin, oroxylin A, and baicalin demonstrated strong binding activity with core targets, with baicalinide exhibiting superior binding affinity to prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) compared to the positive control celecoxib. For TP53 and IL6 targets, all four components shared four key amino acid residues with their respective positive inhibitors, structurally confirming their inhibitor-like targeting characteristics. ADMET predictions suggested satisfactory oral absorption potential and metabolic safety for most components. Conclusion *Scutellaria radix* exerts anti-lung cancer effects through the synergistic actions of multiple components, targets, and pathways, providing structural biological evidence and a theoretical foundation for further development.

【Keywords】*Scutellaria radix*; Network pharmacology; Network targets; Lung cancer; Mechanism of action; Molecular docking

黄芩（*Scutellaria radix*）系唇形科植物黄芩（*Scutellaria baicalensis* Georgi）的干燥根，首载于《神农本草经》[1]，被列为中品，传统功效为清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎。作为一种药食两用的药材，黄芩已被《中国药典》2025年版收载，亦是多种经典方剂中不可或缺的组成药味[2]。现代药理学研究证实，黄芩提取物中的主要活性成分兼具抗菌、抗氧化、抗炎、保肝与抗肿瘤等多种生物活性[3–4]，其中黄芩素、汉黄芩素、黄芩苷等黄酮类化合物对肺癌、肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤均显示出明显的抑制作用[5]。

肺癌是全球范围内发病率与死亡率最高的恶性肿瘤之一，非小细胞肺癌占比约85%，临床治疗面临化疗耐药、靶向药耐受、免疫治疗低响应率等问题[6]。黄芩作为传统中药，具备多成分、多靶点、低不良反应的优势，在肺癌综合治疗中呈现出潜在重要开发价值[7–8]。但关于黄芩抗肺癌活性物质及其分子机制仍缺乏系统整合研究。近年来，网络药理学与分子对接技术为中药复杂体系的抗癌机制研究提供了高效预测手段，可系统揭示“成分–靶点–疾病”关联[9]。

既往虽有研究借助网络药理学思路考察黄芩抗肺癌的作用机制，但多数工作止步于成分–靶点–通路网络的构建及简单的结合能验证，未将化合物的结合模式与已知靶向抑制剂进行系统比对，因而难以从结构层面揭示其作用本质；同时，部分研究的数据来源较为单一，对成药性的评估不够充分，结论的转化参考价值有限。基于此，本研究拟整合多个数据库资源，综合运用网络药理学与分子对接技术，并以靶点特异性抑制

剂为阳性对照开展结合位点比对，辅以系统的成药性预测，全面考察黄芩治疗肺癌的潜在分子机制，从而为黄芩在肺癌相关大健康产品与药物研发领域的应用提供更为坚实的理论支撑。

1 资料与方法

1.1 黄芩活性成分及相关靶点的筛选

黄芩的活性成分取自中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP，http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php/）。以“Huangqin”或“*Scutellaria baicalensis* Georgi”为检索词，调取该药材的全部化学成分，按照口服生物利用度（oral bioavailability，OB）≥30%、类药性（drug-likeness，DL）≥0.18的标准对活性成分进行筛选，同时借助本草组鉴数据库（HERB，http://herb.ac.cn）加以补充。随后继续检索TCMSP数据库，用于预测活性成分的潜在靶点。为获得更为完整的数据集，本研究还从PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov）逐一获取各活性成分的SMILES条目，并依据SMILES结构式在SwissTargetPrediction数据库（http://www.swisstargetprediction.ch/）中查询活性化合物对应的靶点信息。

1.2 肺癌靶点预测

以“Lung cancer”或“Lung neoplasms”作为检索词，分别在GeneCards（https://www.genecards.org/）与在线人类孟德尔遗传数据库（OMIM，https://www.omim.org/）中检索与人类肺癌相关的疾病靶点。将两个数据库所得结果进行合并，剔除重复条目后，即构成肺癌疾病靶点集。

1.3 药物-疾病-交集靶点-通路网络关系图绘制

将筛选所得的黄芩活性成分以及黄芩-肺癌交集靶点输入Cytoscape 3.10.4软件，据此绘制“药物-疾病-交集靶点-通路”网络关系图。网络建成后，进一步调用该软件的“网络分析器”模块，对网络拓扑特征进行解析。

1.4 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建与核心靶点筛选

将交集靶点基因导入STRING在线分析工具（https://string-db.org），用于建立蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein interaction，PPI）网络模型；物种限定为“Homo sapiens”，最小交互分数设为0.4，其余参数均按系统默认执行。随后下载TSV格式的数据文件，导入Cytoscape 3.10.4软件完成可视化。借助软件内置的Network Analyzer模块测算交集靶点的度值，据此筛选网络核心基因，并基于度值拓扑参数甄别关键核心靶点，最终绘制出黄芩活性成分抗肺癌的核心基因网络图。利用CytoNCA插件进行评分，根据度值中心性（degree centrality）、介数中心性（betweenness centrality）、接近中心性（closeness centrality）、特征向量中心性（eigenvector centrality）、局部平均连通性（local average connectivity，LAC）、网络中心性（network centrality，NC）进行分析并计算中位数。

1.5 基因本体功能与京都基因与基因组百科全书通路富集分析

通过注释、可视化和整合发现数据库（DAVID，https://davidbioinformatics.nih.gov）对交集靶点进行富集分析，物种参数设定为“Homo sapiens”。运行完成后导出基因本体（Gene Ontology，GO）功能与京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路的富集结果文件，统一导入Microsoft Excel软件中列表归类整理。以$P < 0.05$为界，分别取GO中生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cellular component，CC）、分子功能（molecular function，MF）排名前10条的富集条目，以及KEGG通路排名前20条的富集条目，导入微生信在线绘图平台作图，并进一步解读所得GO功能与KEGG通路富集结果。

1.6 分子对接验证与ADMET分析

为验证网络药理学所筛选关键靶点的结合适配性，本研究以分子对接作为核心手段，并按以下流程采集数据：先从PubChem数据库检索目标核心化合物，导出其3D结构文件；继而于UniProt数据库（https://www.uniprot.org）调取核心靶蛋白的三维结构；随后借助CB-Dock2在线平台（https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/）开展核心化合物与靶蛋白的分子对接模拟，并导出PDBQT格式文件；最后将对接结果输入PyMOL软件进行结果分析与可视化呈现。实验设计上，本研究分别选取细胞肿瘤抗原p53（cellular tumor antigen p53，TP53）、RAC-α丝氨酸（RAC-alpha serine/threonine-protein kinase，AKT1）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL6）、前列腺素内过氧化物合酶2

（prostaglandin-endoperoxide synthase 2，PTGS2）、胱天蛋白酶-3（caspase-3，CASP3）的相应抑制剂作为阳性对照。

借助SwissADME在线服务器（http://www.swissadme.ch）开展机器学习，对药物的DL进行预测。将4种重要化合物录入SwissADME平台，选取其吸收、分布、代谢、排泄、毒性（absorption，distribution，metabolism，excretion and toxicity，ADMET）相关性质逐一分析。同时采用免费在线工具ProTox 3.0对6种重要化合物的毒性进行预测，并记录预测半数致死剂量、反向突变试验（Ames试验）及细胞毒性等数据。

2 结果

2.1 黄芩活性成分及作用靶点信息的收集

在TCMSP数据库检索黄芩活性成分并完成筛选，经去重后共获得36个活性成分。随后从PubChem数据库下载各成分的结构文件，统一保存为“SDF”格式。将上述结构文件逐批上传至SwissTargetPrediction平台，在Probability > 0.1的条件下检索活性成分靶点，最终得到339个靶点。

2.2 肺癌相关靶点基因的获取结果

检索肺癌相关靶点并构建疾病靶点数据集。将各数据库获得的靶点数据进行合并与去重处理，最终确定5 868个肺癌相关靶点。

2.3 黄芩治疗肺癌潜在靶点的获取结果

采用Venny 2.1工具对成分靶点与肺癌靶点取交集，共获得255个共同靶点，作为黄芩治疗肺癌的潜在作用靶点（图1）。

2.4 药物-化合物-靶点-通路-疾病网络的构建与分析

经筛选后得104个交集靶点导入Cytoscape 3.10.4，构建“药物-化合物-靶点-通路-肺癌”网络（图2），该网络共163个节点，1 056条边。每条边代表活性化合物与靶点、靶点与通路以及通路与肺癌之间的关系。在网络中，度值代表连接到节点的边数。根据网络拓扑原理筛选化合物节点，这些化合物在整个网络中起关键作用，可能是治疗肝细胞癌的关键成分，重要化合物如表1所示。

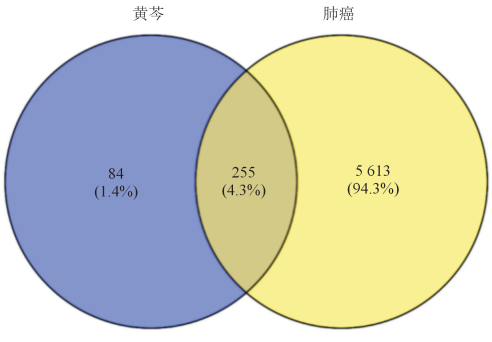


图1 黄芩与肺癌交集靶点韦恩图

Figure 1. Venn diagram of overlapping targets between *Scutellaria radix* and lung cancer

2.5 PPI网络与关键靶点

利用STRING平台对104个黄芩治疗肺癌潜在靶点构建PPI网络，结果见图3。计算得到度值中心性为23.0，介数中心性为29.013 48，接近中心性为0.542 553，特征向量中心性为0.072 641，LAC为16.148 148，NC为17.948 49。

通过Cytoscape中CytoNCA插件进行评分，选取介数中心性、接近中心性、度值中心性、特征向量中心性、LAC和NC均大于中位值的节点作为核心靶点，最终得到35个节点作为黄芩抗肺癌的核心靶点。将所得核心靶点按度值排列，连接度最高的节点被赋予红色，随着度值递减，节点颜色依次过渡为橙色和浅黄色，如图4所示。第2次评分获得17个核心靶点，包括HIF1A、ESR1、TNF、IL6、BCL2、INS、MMP9、JUN、CASP3、FOS、TP53、TGFB1、PTGS2、GSK3B、PPARG、CCND1、AKT1，具体见表2。

2.6 GO与KEGG富集分析

2.6.1 GO富集分析

GO富集共得到355个GO术语，包括256个BP、30个CC和69个MF术语。按*P*值排名前10条的BP、CC和MF术语共30个，利用微生信平台绘图，纵坐标为富集GO术语的基因数，如图5所示。黄芩参与抗肺癌的BP有基因表达的正调控（positive regulation of gene expression）、RNA聚合酶Ⅱ转录的正调控（positive regulation of transcription by RNA polymerase Ⅱ）、基因表达的负调控（negative regulation of gene expression）、细胞缺氧应答（cellular response to hypoxia）、异种生物刺激应答（response to xenobiotic stimulus）、缺氧应答（response to hypoxia）、细胞凋亡过程的负调控（negative regulation of apoptotic process）、miRNA转录的正调控（positive regulation of miRNA transcription）、雌二醇应答（response to estradiol）、脂多糖应答（response to lipopolysaccharide）；CC有

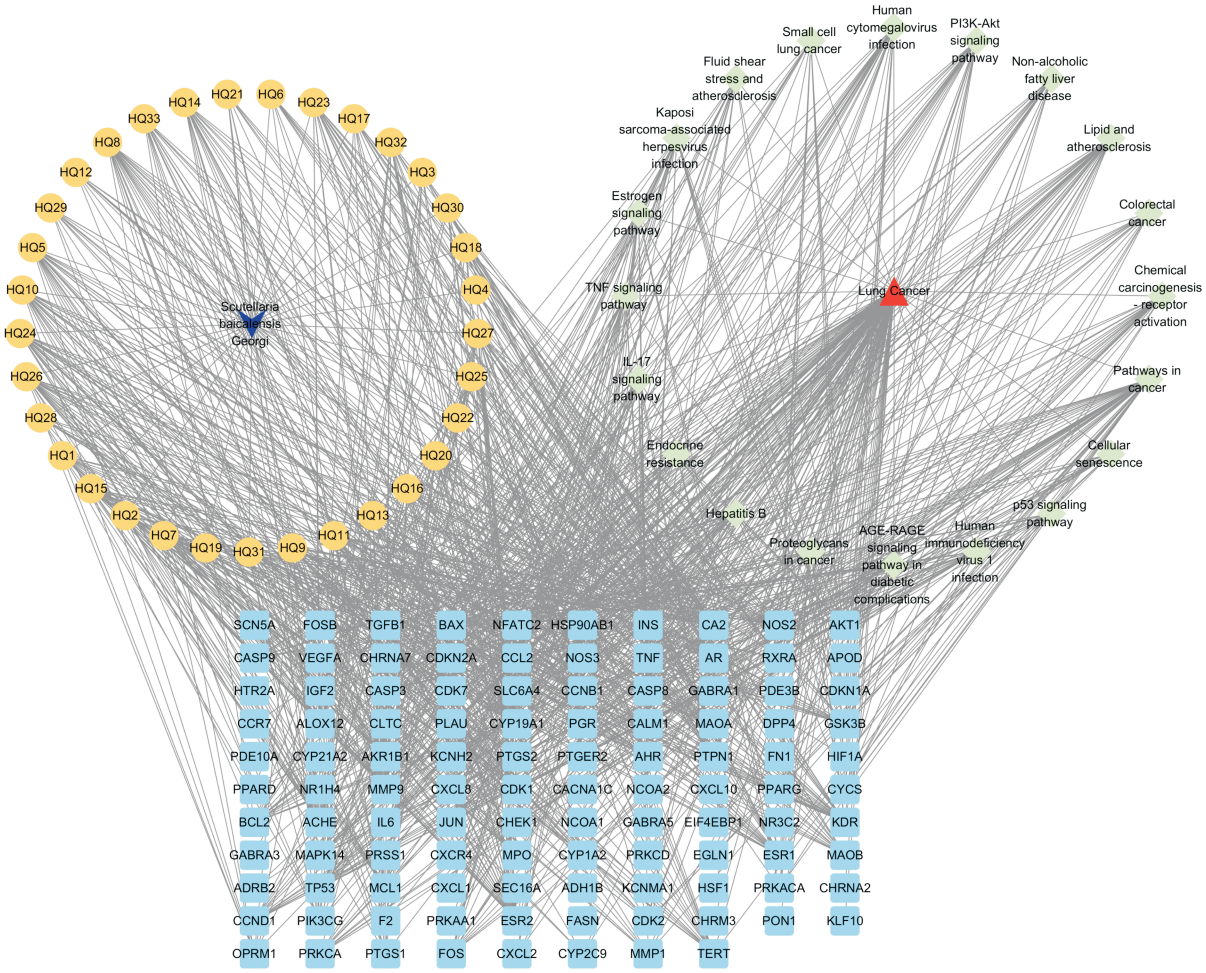


图2 药物-化合物-靶点-通路-肺癌网络

Figure 2. Drug-compound-target-pathway-lung cancer network

表1 黄芩中的重要化合物

Table 1. Important compounds in *Scutellaria radix*

分子编号	化学名称	度值	介数中心性
MOL1	刺槐黄素（acacetin）	25	0.006 723 311 006 979 954
MOL2	5,2′-二羟基-6,7,8-三甲氧基黄酮（5,2′-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone）	23	0.004 912 035 356 559 08
MOL3	去甲汉黄芩素（norwogonin）	23	0.004 509 489 055 243 974 5
MOL4	5,7,4′-三羟基-8-甲氧基黄酮（5,7,4′-trihydroxy-8-methoxyflavone）	23	0.004 377 834 984 795 532
MOL5	黄芩新素（panicolin）	23	0.005 644 914 852 667 294
MOL6	千层纸素 A（oroxylin A）	22	0.003 977 078 832 103 561
MOL7	黄芩黄酮Ⅱ（skullcapflavone Ⅱ）	22	0.004 416 411 768 701 283 5
MOL8	5-羟基-7,8-二甲氧基黄酮（moslosooflavone）	22	0.005 095 321 267 232 822

含蛋白质复合物（protein-containing complex）、胞质溶胶（cytosol）、核质（nucleoplasm）、染色质（chromatin）、RNA 聚合酶Ⅱ转录调控复合物（RNA polymerase Ⅱ transcription regulator complex）、转录调控复合物（transcription regulator complex）、细胞质（cytoplasm）、线粒体（mitochondrion）、细胞核（nucleus）、内质网（endoplasmic reticulum）；MF 有酶结合（enzyme binding）、核受体活性（nuclear receptor activity）、转录共激活因子结合（transcription coactivator binding）、相同蛋白结合（identical protein binding）、核类固醇受体活性（nuclear steroid receptor activity）、蛋白激酶结合（protein kinase binding）、血红素结合（heme binding）、蛋白酶结合（protease binding）、雌激素响应元件结合（estrogen response element binding）以及 DNA 结合转录因子活性

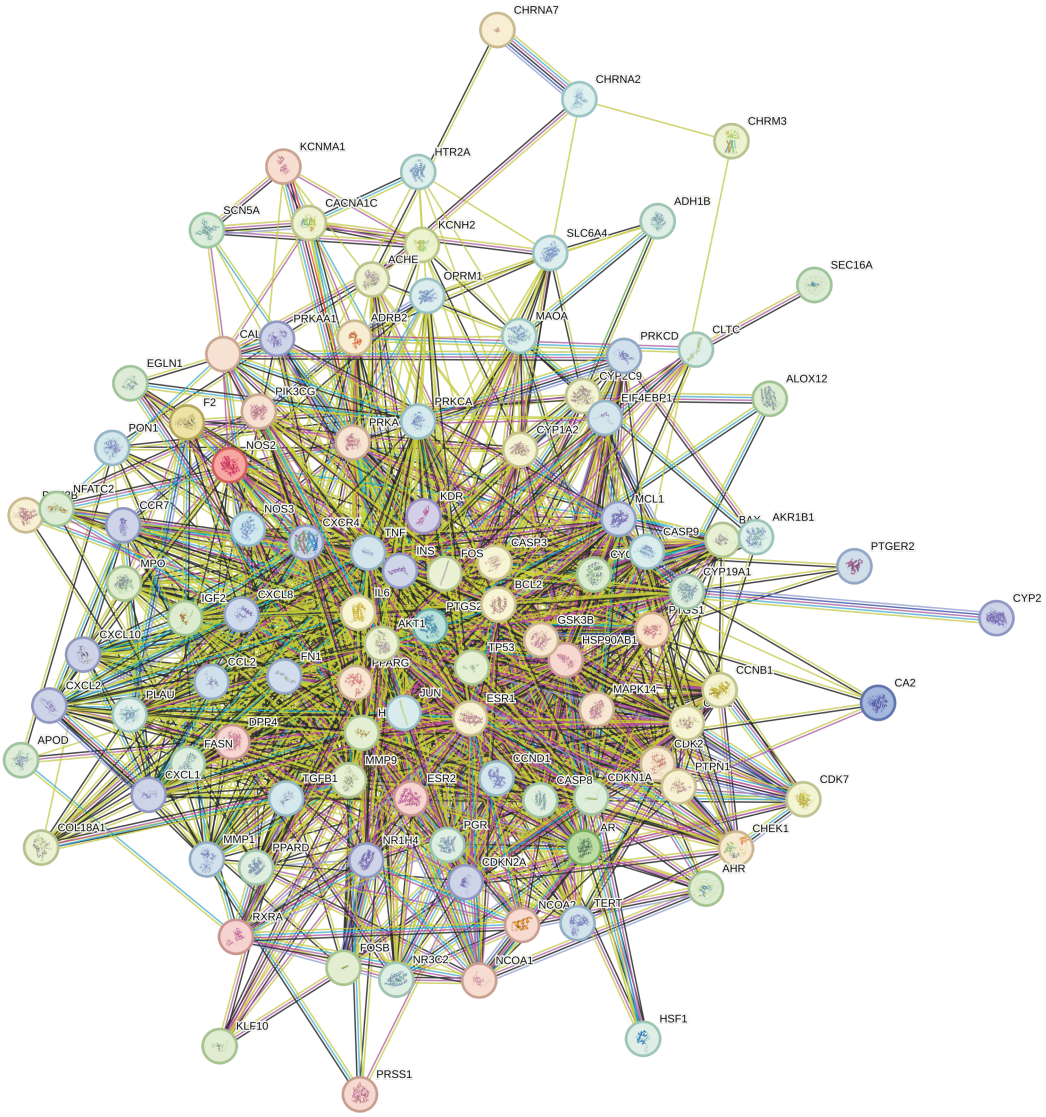


图3 PPI网络图

Figure 3. PPI network diagram

CASP9	TP53	PRKACA	CYCS	PPARG
AKT1	JUN	ESR2	CCL2	ESR1
FN1	IGF2	PGR	NOS3	TNF
PRKCA	CXCL8	AR	MAPK14	CDKN2A
CDK2	GSK3B	CASP3	CCND1	INS
CXCR4	HIF1A	IL6	TGFB1	BCL2
PTGS2	HSP90AB1	FOS	MMP9	CASP8

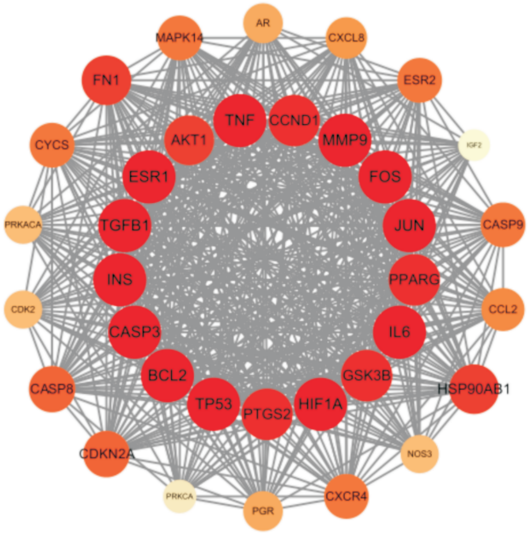


图4 核心靶点PPI网络图

Figure 4. Core targets PPI network diagram

表2 核心靶点特征

Table 2. Characteristics of core targets

靶点名称	度值	介数中心性
缺氧诱导因子-1α（hypoxia-inducible factor 1-alpha，HIF1A）	34	5.764 382
雌激素受体1（estrogen receptor 1，ESR1）	34	5.764 382
肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）	34	5.764 382
白细胞介素-6（interleukin-6，IL6）	34	5.764 382
B细胞淋巴瘤/白血病-2（B-cell lymphoma/leukemia-2，BCL2）	34	5.764 382
胰岛素（insulin，INS）	34	5.764 382
基质金属蛋白酶-9（matrix metallopeptidase 9，MMP9）	34	5.764 382
激活蛋白-1（c-Jun）［activator protein 1 （c-Jun），JUN］	34	5.764 382
胱天蛋白酶-3（caspase-3，CASP3）	34	5.764 382
c-Fos蛋白（Fos proto-oncogene，FOS）	34	5.764 382
细胞肿瘤抗原p53（cellular tumor antigen p53，TP53）	34	5.764 382
转化生长因子-β1（transforming growth factor beta 1，TGFB1）	34	5.764 382
前列腺素内过氧化物合酶2（prostaglandin-endoperoxide synthase 2，PTGS2）	33	4.400 098 3
糖原合酶激酶-3β（glycogen synthase kinase 3 beta，GSK3B）	33	5.044 883
过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisome proliferator-activated receptor gamma，PPARG）	33	5.044 883
细胞周期蛋白D1（cyclin D1，CCND1）	33	4.887 850 8
RAC-α丝氨酸（RAC-alpha serine/threonine-protein kinase，AKT1）	32	3.739 928 7

（DNA-binding transcription factor activity）。

2.6.2 KEGG富集分析

通过微生信在线分析平台进行KEGG通路富集分析，共得到155条通路，按*P*值排名取前20条通路，可视化结果如图6所示。其中富集最显著的前10条通路包括癌症通路（pathways in cancer）、脂质与动脉粥样硬化通路（lipid and atherosclerosis）、人巨细胞病毒感染通路（human cytomegalovirus infection）、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染通路（Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection）、IL-17信号通路（IL-17 signaling pathway）、乙型肝炎通路（hepatitis B）、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路（AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications）、

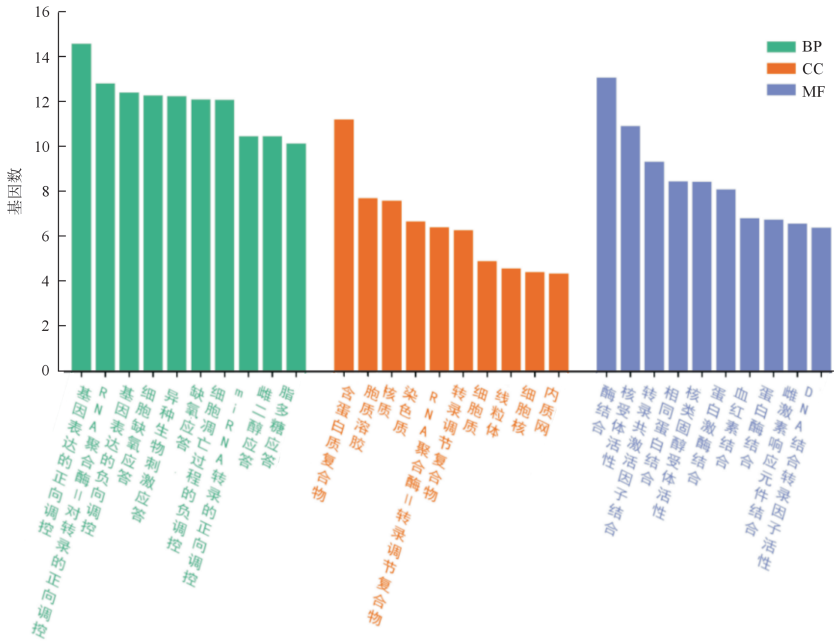


图5 GO富集分析柱状图

Figure 5. Bar chart of GO enrichment analysis

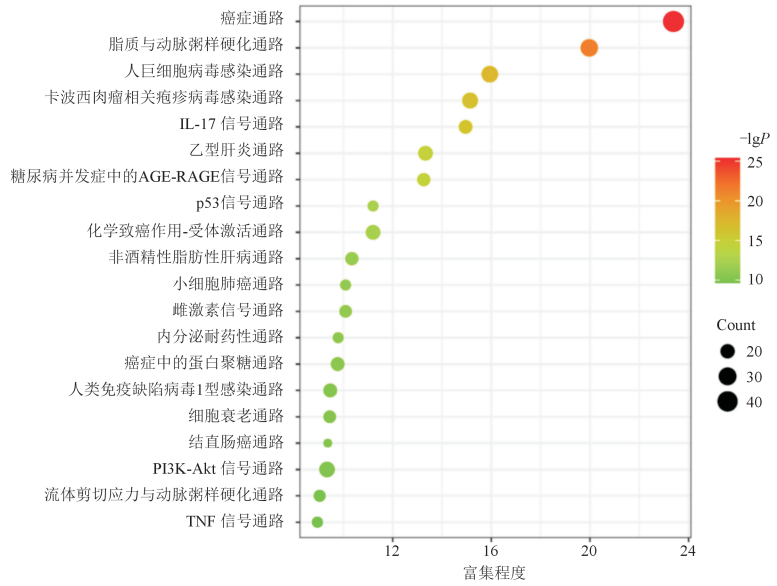


图6 KEGG富集分析气泡图

Figure 6. Bubble diagram of KEGG enrichment analysis

p53信号通路（p53 signaling pathway）、化学致癌-受体激活通路（chemical carcinogenesis-receptor activation）以及非酒精性脂肪性肝病通路（non-alcoholic fatty liver disease）。

2.7 分子对接验证和ADMET分析

基于网络药理拓扑分析，选取了4种重要化合物，即黄芩素、汉黄芩素、千层纸素A和黄芩苷，与TP53、AKT1、IL6、PTGS2、CASP3 5个关键靶点进行分子对接验证。利用PubChem数据库获取配体的三维结构，PBD数据库下载蛋白小分子的三维结构，CB-Dock2进行模拟对接，获取结合构象与结合能，结合能越小代表越稳定，具体结果见表3。将对接结果导入PyMOL软件绘制复合物的结构图，如图7所示。

表3 分子对接结合能（kcal/mol）

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

成分	TP53	AKT1	IL6	PTGS2	CASP3
黄芩素	−6.3	−6.7	−6.3	−9.4	−7.4
汉黄芩素	−6.0	−6.1	−6.3	−9.0	−7.3
千层纸素A	−5.9	−6.3	−6.1	−9.4	−7.4
黄芩苷	−7.0	−7.5	−7.2	−10.1	−8.3

同时，本研究选取与核心靶点相关、具有明确高亲和力的已知商业化核心靶点抑制剂作为阳性对照。具体如下：选用TP53抑制剂Nutlin-3作为阳性对照[10]，IL6抑制剂SC144作为阳性对照[11]，AKT1抑制剂Akt1-IN-1作为阳性对照[12]，PTGS2抑制剂Celecoxib作为阳性对照[13]，CASP3抑制剂Ac-DEVD-CHO作为阳性对照[14]。具体结合能数据如下：Nutlin-3与TP53的结合能为−6.4 kcal/mol，Akt1-IN-1与AKT1的结合能为−7.2 kcal/mol，SC144与IL6的结合能为−7.1 kcal/mol，Celecoxib与PTGS2的结合能为−8.9 kcal/mol，Ac-DEVD-CHO与CASP3的结合能为−6.0 kcal/mol。分子对接可视化结果见图7。

为深入评估黄芩中核心活性成分的临床应用潜力，本研究对其进行了系统的ADMET预测。利用SwissADME数据库对4种重要化合物进行预测分析，结果显示其均具备优良的药动学特性。均符合Lipinski、Veber和Egan规则，展现了其具有理想的口服药物分子物理化学性质。这4种化合物在多种预测模型中均表现出理想的药动学行为，未见明显不良反应，涵盖P-糖蛋白底物特性、血脑屏障穿透能力及胃肠道吸收等方面。此外，在各项毒性预测模型中，这些化合物均展现出良好的生物相容性，未显示出肝毒性、致突变性或细胞毒性等潜在毒性风险。具体见表4。

本研究将黄芩核心活性化合物（黄芩素、汉黄芩素、千层纸素A、黄芩苷）与TP53、AKT1、IL6、PTGS2、CASP3五个核心靶点的作用氨基酸位点，以及其与各靶点阳性对照之间的共享位点整理如下：仅TP53、IL6两个靶点检测到与阳性对照的共同作用位点，AKT1、PTGS2、CASP3则未发现共享位点，各靶点详细信息见表5。

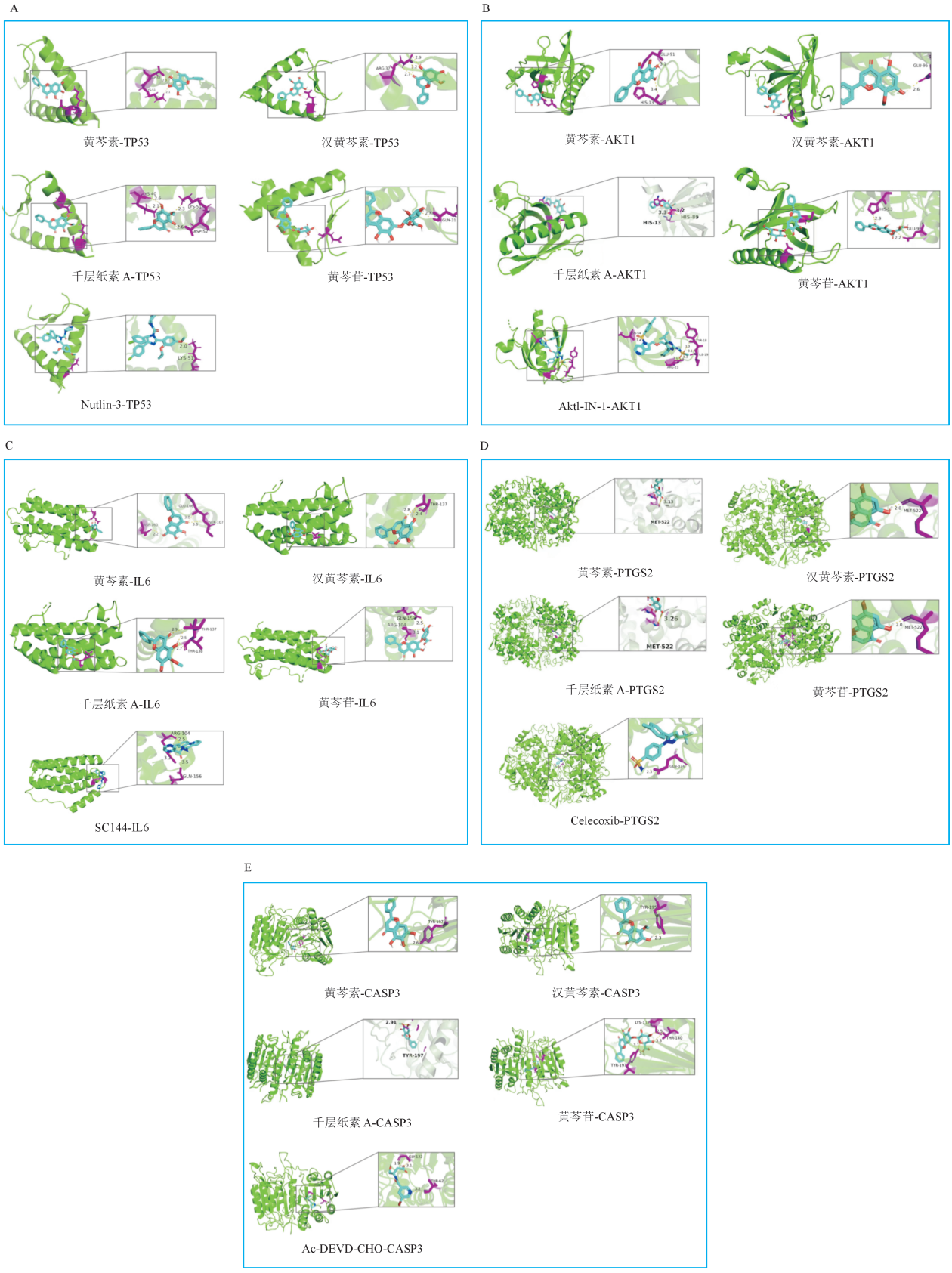


图7 重要化合物与选定靶点分子对接可视化结果

Figure 7. Molecular docking visualization results between key compounds and selected targets

注：A.TP53；B.AKT1；C.IL6；D.PTGS2；E.CASP3；绿色代表受体蛋白；蓝色代表配体化合物；黄色代表相连的氢键；紫色代表配体在受体上相连接的残基。

表4 重要化合物的ADMET分析

Table 4. ADMET analysis of key compounds

成分	黄芩素	汉黄芩素	千层纸素A	黄芩苷
胃肠道吸收	高	高	高	低
血脑屏障通透性	否	否	否	否
P-糖蛋白底物	否	否	否	是
CYP1A2抑制剂	是	是	是	否
CYP2C19抑制剂	否	否	否	否
CYP2D6抑制剂	是	是	是	否
CYP2C9抑制剂	否	是	是	否
预测半数致死量	3 919 mg/kg	3 919 mg/kg	4 000 mg/kg	5 000 mg/kg
肝毒性	无活性	无活性	无活性	无活性
神经毒性	无活性	无活性	无活性	无活性
肾毒性	有活性（0.62）	有活性（0.64）	有活性（0.64）	有活性（0.68）
呼吸毒性	有活性（0.83）	有活性（0.85）	有活性（0.85）	有活性（0.83）
心脏毒性	无活性	有活性（0.82）	有活性（0.82）	无活性
致癌性	有活性（0.68）	无活性	无活性	有活性（0.50）
免疫毒性	无活性	无活性	无活性	无活性
致突变性	有活性（0.51）	无活性	无活性	无活性
细胞毒性	无活性	无活性	无活性	无活性

表5 核心靶点的作用氨基酸位点

Table 5. Amino acid sites involved in the functions of key targets

靶点	阳性对照	共享作用氨基酸位点	匹配化合物
TP53	Nutlin-3	LYS-51、LYS-40、ARG-37、ASP-52	黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、千层纸素A
IL6	SC144	ARG-104、GLN-156、GLU-106、THR-137	黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、千层纸素A
AKT1	Akt1-IN-1	无	无
PTGS2	Celecoxib	无	无
CASP3	Ac-DEVD-CHO	无	无

注：所有位点均为分子对接后经PyMol可视化验证的氢键/疏水作用关键位点，是配体与靶点蛋白结合稳定的核心结构基础。

3 讨论

本研究借助网络药理学与分子对接技术搭建了黄芩“成分-靶点-通路-疾病”调控网络，从中筛选出36个活性成分、104个肺癌交集靶点及17个核心靶点，并通过结合位点比对阐明了核心成分的靶向作用模式，为理解黄芩抗肺癌机制提供了结构层面的理论支撑。此外，经网络拓扑分析筛选得到的黄芩素、汉黄芩素、黄芩苷、千层纸素A均为黄芩特征性活性黄酮，构成其抗肺癌效应的核心物质基础，这与已有药理研究的报道高度一致。

对核心靶点进行功能解析并验证其结合模式，是阐明药物作用机制的关键环节。本研究识别的TP53、AKT1、IL6、PTGS2、CASP3均为肺癌发生发展过程中的重要调控分子。TP53为经典抑癌因子，在非小细胞肺癌中的突变率超50%，其功能失活可直接引发细胞周期失控、凋亡抑制与基因组不稳定，从而驱动肺癌进展[15]；阳性对照Nutlin-3则通过阻断MDM2与TP53的相互结合而恢复TP53的抑癌功能[16]。研究结果显示，4种核心成分与TP53的结合活性良好，并与Nutlin-3共同享有LYS-51、LYS-40、ARG-37、ASP-52共4个关键氨基酸位点，提示这些成分可能具有与商业化抑制剂相似的结合选择性，通过模拟Nutlin-3的作用方式调控p53通路，进而诱导肿瘤细胞凋亡与周期阻滞。

IL6作为肿瘤炎症微环境中的关键细胞因子，在肺癌中表达上调，可经激活下游信号通路促进肿瘤增殖、侵袭并介导免疫抑制，与患者不良预后密切相关，已被视为肺癌靶向治疗的重要靶点[17]；阳性对照SC144通过靶向gp130亚基发挥

阻断IL6信号传导的作用[18]。研究发现，4种核心成分与IL6靶点共享ARG-104、GLN-156、GLU-106、THR-137共4个关键残基，从结构层面证实其能精准作用于IL6的功能结合域，作用方式与商业化抑制剂相近，有望通过干预IL6通路同时发挥抑癌与抗炎效应。

此外，AKT1作为PI3K-Akt通路的核心激酶，参与介导肺癌细胞增殖、耐药与侵袭[19]；PTGS2则连接炎症反应与肿瘤进展，其抑制剂塞来昔布能够增强肺癌对放化疗的敏感性，本研究中黄芩苷与PTGS2的结合能优于阳性对照塞来昔布，提示其具有更强的结合亲和力[20]；CASP3作为细胞凋亡执行环节的核心分子，其激活可有效诱导肿瘤细胞凋亡[21]。尽管AKT1、PTGS2、CASP3未检出核心成分与对应阳性对照的共享位点，但各成分仍表现出良好的结合活性，推测其可通过作用于靶蛋白的其他功能区域发挥调控效应。上述靶点覆盖了肿瘤增殖、凋亡、炎症、耐药等关键病理环节，其中TP53与IL6共享结合位点的发现构成本研究的核心创新点，为黄芩成分的类抑制剂靶向活性提供了直接的结构生物学证据。

KEGG富集结果表明，核心靶点显著集中于PI3K-Akt、p53、IL-17、TNF及AGE-RAGE等肿瘤相关通路，彼此交织构成协同调控网络，这既反映了中药多成分、多靶点、整体干预的作用特征，也从系统层面解释了黄芩多重抑癌效应产生的内在机制。

ADMET预测提示，多数核心活性成分符合成药性规则，口服吸收特性良好且整体毒性风险较低，具备进一步开发为口服制剂或大健康产品的潜力。需要指出的是，本研究仍存在一定局限。其一，研究数据全部来自公共生物信息学数据库，靶点预测与通路富集结果难免受数据库收录范围及更新程度影响，可能存在信息偏倚；同时，本研究未对不同病理亚型（如非小细胞肺癌、小细胞肺癌）进行分层分析，结论的亚型特异性有待进一步明确。其二，分子对接属于静态分子模拟，仅能反映配体与靶蛋白的结合亲和力及结合位点，难以完全还原体内复杂微环境与蛋白动态构象变化对结合效应的影响，结合模式的真实性仍有待实验验证。其三，本研究的全部结论均源于计算机模拟，核心成分的抗肺癌活性尚未经体内外实验证实，共享结合位点的功能特异性及靶点调控的实际效应亦需进一步确认。

后续工作可在以下方向继续深化：第一，开展体外细胞实验与体内动物模型研究，检验黄芩核心活性成分对肺癌细胞增殖、凋亡、侵袭迁移的调控作用，并明确其对p53、IL-6、PI3K-Akt等核心通路的影响；第二，运用定点突变、表面等离子体共振等技术手段，验证TP53、IL6靶点上共享氨基酸位点的结合特异性，从分子水平阐明其靶向作用机制；第三，针对不同肺癌病理亚型开展分层研究，结合临床组织样本考察核心靶点表达水平与临床预后的关联，提高研究结论的临床参考价值；第四，基于黄芩苷对PTGS2的结合优势，探索黄芩活性成分与临床化疗、靶向药物联用的效应，并结合ADMET预测结果优化制剂工艺，促进成果的转化应用[22]。

综上所述，黄芩凭借黄酮类活性成分的协同作用，在分子结合层面表现出类抑制剂的靶向特征，并从细胞周期调控、凋亡诱导、炎症微环境重塑等多个维度发挥抗肺癌效应。本研究为后续开展黄芩抗肺癌的体内外机制验证、活性单体开发及相关健康产品研发提供了系统的理论依据与结构生物学支撑。

参考文献

1 杨海燕, 甘灿云, 李敏洁. 2020年版《中国药典》收载制剂中黄芩的使用与质量控制探讨[J]. 中医药管理杂志, 2025, 33(12): 42-47. [Yang HY, Gan CY, Li MJ. Discussion on the use and quality control of *Scutellaria baicalensis* in preparations as recorded in the 2020 edition of the China Pharmacopoeia[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine Management, 2025, 33(12): 42-47.] DOI: 10.16690/j.cnki.1007-9203.2025.12.097.

2 中国药典2025年版. 一部[S]. 2025: 323.

3 杨丽, 胡长胜, 马成芳, 等. 黄芩和大黄提取物在羊体内外抑菌作用研究[J]. 草业科学, 2025, 42(3): 772-785. [Yang L, Hu CS, Ma CF, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial effects of extracts of *Scutellaria baicalensis* and *Rheum palmatum* in sheep[J]. Grassland Science, 2025, 42(3): 772-785.] DOI: 10.11829/j.issn.1001-0629.2023-0496.

4 张鸿图, 金蓉, 蔡孟楷. 黄芩与其提取物的生物学功能及其在动物生产中的应用研究进展[J]. 中国动物保健, 2025, 27(9): 232-233. [Zhang HT, Jin R, Cai MK. Research progress on the biological functions of *Scutellaria baicalensis* and its extracts and their applications in animal production[J]. China Animal Health, 2025, 27(9): 232-233.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-4754.2025.09.094.

5 Zhang J, Zhu X, Chen X, et al. Multi-target synergy against acute lung injury: systems pharmacology decoding Dahuang-Huangqin herb pair's therapeutic mechanism[J]. J Inflamm Res, 2025, 18:

9413-9441. DOI: 10.2147/JIR.S527378.

6 Mangang KN, Rao GSNK. Lung cancer biomarkers[J]. Clin Chim Acta, 2026, 580:120707. DOI: 10.1016/j.cca.2025.120707.

7 Xiang L, Gao Y, Chen S, et al. Therapeutic potential of *Scutellaria baicalensis* Georgi in lung cancer therapy[J]. Phytomedicine, 2022, 95: 153727. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153727.

8 Chen X, Chen K, Ma X, et al. Identifying the potential anti-lung cancer targets of Baicalein using a network pharmacology approach[J]. Sci Rep, 2026, 16(1): 5527. DOI: 10.1038/s41598-026-35351-6.

9 Hou F, Liu Y, Cheng Y, et al. Exploring the mechanism of *Scutellaria baicalensis* Georgi efficacy against oral squamous cell carcinoma based on network pharmacology and molecular docking analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med 2021, 2021: 5597586. DOI: 10.1155/2021/5597586.

10 Deben C, Wouters A, Beeck KOD, et al. The MDM2-inhibitor Nutlin-3 synergizes with cisplatin to induce p53 dependent tumor cell apoptosis in non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(26): 22666-22679. DOI: 10.18632/oncotarget.4433.

11 Hering NA, Günzler E, Arndt M, et al. Targeting interleukin-6/glycoprotein-130 signaling by raloxifene or SC144 enhances paclitaxel efficacy in pancreatic cancer[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(2): 456. DOI: 10.3390/cancers15020456.

12 Kumar JS, Reddy GS, Medishetti R, et al. Ultrasound assisted one-pot synthesis of rosuvastatin based novel azaindole derivatives via coupling-cyclization strategy under Pd/Cu-catalysis: their evaluation as potential cytotoxic agents[J]. Bioorg Chem, 2022, 124:105857. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.105857.

13 Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2008 12(11): 1-278, iii. DOI: 10.3310/hta12110.

14 Zakharova EV, Demyanchuk IS, Sobolev DS, et al. Ac-DEVD-CHO (caspase-3/DEVDase inhibitor) suppresses self-incompatibility-induced programmed cell death in the pollen tubes of petunia (*Petunia hybrida* E. Vilm.)[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1):59. DOI: 10.1038/s41420-024-01821-x.

15 Liu Y, Su Z, Tavana O, et al. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression[J]. Cancer Cell, 2024, 42(6): 946-967. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.04.009.

16 Illuminati D, Foschi R, Marchetti P, et al. multi-step synthesis of chimeric nutlin-DCA compounds targeting dual pathways for treatment of cancer[J]. Molecules, 2025, 30(19): 3908. DOI: 10.3390/molecules30193908.

17 An J, Gu Q, Cao L, et al. Serum IL-6 as a vital predictor of severe lung cancer[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 202-209. DOI: 10.21037/apm-20-2229.

18 Chen X, Tian J, Su GH, et al. Blocking IL-6/GP130 signaling inhibits cell viability/proliferation, glycolysis, and colony forming activity in human pancreatic cancer cells[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2019, 19(5): 417-427. DOI: 10.2174/1568009618666180430123939.

19 Trigka EA, Levidou G, Saetta AA, et al. A detailed immunohistochemical analysis of the PI3K/AKT/mTOR pathway in lung cancer: correlation with PIK3CA, AKT1, K-RAS or PTEN mutational status and clinicopathological features[J]. Oncol Rep, 2013, 30(2):623-36. DOI: 10.3892/or.2013.2512.

20 Pallio G, Bitto A, Pizzino G, et al. Use of a balanced dual cyclooxygenase-1/2 and 5-lypoxygenase inhibitor in experimental colitis[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 789: 152-162. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.07.033.

21 Lin Z, Long F, Liu J, et al. Metabolic reprogramming promotes apoptosis resistance in acute lymphoblastic leukemia through CASP3 lactylation[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 204. DOI: 10.1186/s12943-025-02392-w.

22 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.

收稿日期：2026 年 04 月 05 日 修回日期：2026 年 07 月 30 日
本文编辑：钟巧妮 冼静怡