

• 论 著 •

基于网络药理学和生物信息学探索金雀异黄酮 对肝细胞癌的作用机制*

林丽桥¹, 黄敬媚¹, 黄小晓¹, 李政钊^{2△}

(1. 广西医科大学第二临床医学院, 广西 南宁 530021; 2. 广西医科大学第二
附属医院急诊科, 广西 南宁 530007)

[摘要] **目的** 通过网络药理学及生物信息学方法阐明金雀异黄酮对肝细胞癌的作用机制。**方法** 利用网络药理学、生物信息学和实验验证方法。从 Pharm Mapper 数据库获取金雀异黄酮的潜在作用靶点。使用 Gene Cards 数据库获取肝细胞癌的致病基因, 分析确定金雀异黄酮潜在靶点与肝细胞癌相关靶点的交集基因。采用 TCGA 的肝细胞癌组织样本和正常组织样本的 RNA 测序数据及临床信息, 筛选出差异常表达的共同靶基因, 并进行基因本体(GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。通过单因素 Cox 分析筛选影响患者总体生存期的差异表达基因(DEGs), 利用 STRING 平台构建 DEGs 的靶点交互网络, 并筛选核心基因进行验证。进行分子对接试验, 检测金雀异黄酮对肝细胞癌增殖的影响。**结果** 共筛选出 235 个金雀异黄酮的潜在作用靶点和 9 415 个肝细胞癌的治疗靶点, 其中 40 个差异表达的共同靶基因影响患者的预后。其中, ESR1、AR、HRAS、CCNA2、MMP9 和 CYP3A4 为核心靶点。GO 功能注释富集分析获得 333 个富集项, KEGG 通路富集分析获得 23 个富集结果。分子对接结果显示, 金雀异黄酮与核心靶蛋白有强烈的结合能力。体外实验证实, 金雀异黄酮显著抑制了肝细胞癌的增殖。**结论** 金雀异黄酮通过多个代谢和信号通路抑制肝细胞癌的发展机制。ESR1、AR、HRAS、CCNA2、MMP9 和 CYP3A4 的表达水平可用于预测肝细胞癌患者的预后, 为治疗提供有价值的靶点。

[关键词] 肝肿瘤; 网络药理学; 生物信息学; 金雀异黄酮; 肝细胞癌

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.003

中图法分类号: R735.7

文章编号: 1009-5519(2024)11-1814-09

文献标识码: A

The mechanism of genistein on hepatocellular carcinoma based on network pharmacology and bioinformatics*

LIN Liqiao¹, HUANG Jingmei¹, HUANG Xiaoxiao¹, LI Zhengzhao^{2△}

(1. The Second Clinical Medical School, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. Department of Emergency, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530007, China)

[Abstract] **Objective** To elucidate the mechanism of genistein on hepatocellular carcinoma by network pharmacology and bioinformatics. **Methods** Network pharmacology, bioinformatics and experimental validation were used. The potential targets of genistein were obtained from the Pharm Mapper database. Gene Cards database was used to obtain the pathogenic genes of hepatocellular carcinoma, and the intersection genes of potential targets of genistein and hepatocellular carcinoma-related targets were analyzed and determined. The clinical information of TCGA hepatocellular carcinoma tissue samples and normal tissue samples were used to screen out differentially expressed common target genes, and gene ontology (GO) functional annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed. The differential genes (DEGs) affecting the overall survival of patients were screened by univariate Cox analysis. The STRING platform was used to construct the target interaction network of DEGs, and the core genes were screened for verification. Molecular docking experiments were performed to detect the effect of genistein on the proliferation of hepatocellular carcinoma. **Results** A total of 235 potential targets of genistein and 9 415 therapeutic targets of hepatocellular carcinoma were screened out, of which 40 differentially expressed common target genes affected the patient's back. Among them, ESR1, AR, HRAS, CCNA2, MMP9 and CYP3A4

* 基金项目: 广西自然科学基金青年项目(2022GXNSFAA035459)。

作者简介: 林丽桥(1996—), 硕士研究生在读, 主要从事急性创伤性脑损伤的诊治研究。△ 通信作者, E-mail: lizhengzhao7680@163.com。

were the core targets. GO functional annotation enrichment analysis obtained 333 enrichment items, and KEGG pathway enrichment analysis obtained 23 enrichment. The results of molecular docking showed that genistein had a strong binding ability with the core target protein. In vitro experiments confirmed that genistein significantly inhibited the proliferation of hepatocellular carcinoma. **Conclusion** Genistein inhibits the development of hepatocellular carcinoma through multiple metabolic and signaling pathways. The expression levels of ESR1, AR, HRAS, CCNA2, MMP9 and CYP3A4 can be used to predict the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and provide valuable targets for treatment.

[Key words] Liver tumor; Network pharmacology; Bioinformatics; Genistein; Hepatocellular carcinoma

在全球癌症相关疾病中,肝细胞癌发病率和死亡率占比均较高。由于早期发现困难及缺乏有效的治疗方法,特别是对于中晚期疾病的患者,预计肝细胞癌的负担将增加^[1]。尽管近年来研究在预防和治疗技术上取得了进步,但肝细胞癌患者的长期存活率仍然很低^[2]。因此,开发治疗肝细胞癌的新药具有重要意义。中医药在恶性肿瘤综合防治方面具有显著优势^[3]。网络药理学是在系统生物学和计算机技术飞速发展的基础上发展起来的,是现代中医与现代医学相结合的重要桥梁。利用计算机技术来量化中药相互作用关系,为了解中药的作用机制、中医治疗的安全性和有效性提供了生物学证据^[4]。其打破了传统的“一药一靶一病”的思维模式和框架,符合中医整体治病理念和辨证论治原则,这是中医药发展的一种新模式^[5]。

金雀异黄酮又称染料木素,主要来源于豆类食物。据报道,其对神经退行性疾病、心血管疾病或癌症等与年龄相关的疾病具有广泛生物学活性^[6-8]。金雀异黄酮能够促进癌细胞凋亡和细胞周期停滞,抑制血管生成和转移从而发挥抗癌活性,在癌症的预防和治疗中具有重要的作用^[9-11]。在肝细胞癌的治疗方面,金雀异黄酮的临床应用前景目前还处于早期研究阶段。虽然已有体外和动物实验表明,金雀异黄酮对肝细胞癌具有抑制作用^[12],但其在人体内的疗效和安全性仍需要更多的研究和临床试验来证实。已有研究表明,金雀异黄酮对肝癌细胞株 Bel-7404、HepG₂ 和 MHCC97-L 的生长有明显抑制作用,并且呈现出一定的时间和剂量依赖性^[13-15]。有初步研究指出,金雀异黄酮可能通过调节多个信号通路和靶点,包括雌激素受体、细胞周期调控蛋白等,发挥对肝细胞癌的抑制作用^[16-18]。然而,由于临床数据不足,目前对于金雀异黄酮在肝细胞癌治疗中的确切作用机制和疗效还需要更多深入的研究。此外,中药治疗疾病是多靶点、多通路的作用机制,需要应用大数据挖掘现有的金雀异黄酮和肝细胞癌有关的靶点通路。本研究旨在利用网络药理学联合生物信息学探索金雀异黄酮抑制肝细胞癌生物学行为的潜在分子机制,为金雀异黄酮的临床应用提供一定的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 金雀异黄酮潜在靶点的收集 利用 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得金雀异黄酮的 3D 化学结构 SDF 文件,将下载的 SDF 文件上传至 Pharm Mapper 服务器 (<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>),通过药效团匹配的方法,挖掘金雀异黄酮潜在的作用靶点。靶点范围设置“Human Protein Targets Only(v2010, 2241)”,其余参数保持默认设置,结果按照“归一化拟合分数大于 0.3 分”进行筛选^[19-20]。利用疾病靶点标准化数据库 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>),获取上述靶点的标准基因名。

1.1.2 肝细胞癌疾病靶点的收集 以疾病名称“Hepatocellular carcinoma”在 Gene Cards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 检索肝细胞癌的靶标,结果按照“相关性评分大于 1 分”进行筛选。

1.1.3 肝细胞癌患者基因芯片及临床数据收集 从癌症基因图谱 (TCGA) 数据库中下载肝细胞癌患者的 mRNA 数据及相关临床数据。

1.2 方法

1.2.1 筛选金雀异黄酮在肝细胞癌组织和正常组织中的差异表达基因 (DEGs) 利用 R 软件绘制金雀异黄酮靶点和肝细胞癌靶点交集的 Venn 图,提取金雀异黄酮和肝细胞癌共有靶基因在 TCGA 数据库中 mRNA 表达量, R 软件分析和筛选出在肝细胞癌组织样本和正常组织样本中的 DEGs,并绘制热图和火山图。

1.2.2 基因本体 (GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析 利用 R 软件的“Colorspace”“ClusterProfiler”“Stringi”“Ggplot2”“Dose”软件包对 DEGs 进行 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析,以 $P < 0.05$ 作为筛选指标。

1.2.3 筛选影响患者总体生存期的 DEGs R 软件通过单因素 Cox 回归分析筛选出影响患者总体生存期的 DEGs。

1.2.4 蛋白质相互作用 (PPI) 网络的构建及核心基因的筛选与验证 将筛选得到的影响患者总体生存期的 DEGs 上传至 STRING 平台 (<https://string-db.org/>),选择“Multiple proteins”模式,蛋白种属设为“Homo sapiens”,置信度设为大于 0.4,删除相互之间没有关联的蛋白,其他参数为默认值,建立 PPI 网

络,将结果导入 Cytoscape3. 9. 0 软件中,利用“cyto-Hubba”插件的“MCC”算法筛选 PPI 网络中排名前 6 的 Hub 基因。利用 GEPIA 数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)验证所选关键基因在肝癌组织和正常肝组织中的表达水平,并分析 6 个关键基因在肝癌患者中低表达或高表达的总生存期。在人类蛋白质图谱数据库(<https://www.proteinatlas.org/>)中检测关键基因在正常肝组织和肝癌组织中的蛋白表达水平。最后,以肝细胞癌患者总生存期显著相关的关键基因作为核心基因以进一步分析。

1.2.5 金雀异黄酮与核心蛋白的分子对接验证 分子对接是预测小分子配体与靶结合位点结合方式的一种广泛使用的方法。AutoDock Vina(Vina, 版本 1. 1. 2)是一个采用半柔性对接方法运行的程序,对接精度高达 78%,被用来作为本研究的分子对接程序^[21-22]。使用 Chem3D 软件对小分子金雀异黄酮进行能量优化,得到化合物的三维结构,并以 Mol2 格式存储。从 AlphaFold 数据库下载核心蛋白的三维结构文件(PDB ID 为 6kn5 的 ESR1 蛋白,PDB ID 为 1t65 的 AR 蛋白,PDB ID 为 121p 的 HRAS 蛋白,PDB ID 为 1e9h 的 CCNA2 蛋白,PDB ID 为 1gkc 的 MMP9 蛋白和 PDB ID 为 4d7d 的 CYP3A4 蛋白)。PyMOL (4. 3. 0 版)软件(<https://pymol.org/>)用于分离原始配体和蛋白质结构、脱水和去除有机物。对接完成后,使用 Discovery Studio 和 Ligplus 软件进行三维和二维角度的作用力分析和可视化。

1.2.6 细胞培养 用含有 10% 胎牛血清(美国 Gibco 公司)、链霉素(100 ng/mL)和青霉素(100 U/mL)的 DMEM 培养基培养人肝癌细胞株 HepG₂。细胞培养于 37℃、饱和湿度、5% CO₂ 细胞培养箱中。

1.2.7 金雀异黄酮体外抗细胞增殖活性研究 CCK-8 试剂盒用于细胞活力检测。细胞以 1 × 10⁵ mL⁻¹(每孔 100 μL)的密度接种于 96 孔板上过夜培养。用含不同浓度金雀异黄酮培养液处理细胞 24 h,去掉原来的培养基,每孔用 100 μL 磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 2 次。各孔加入 100 μL 完全培养液(含 10 μL CCK-8 试剂),在 37℃ 培养箱中继续孵育 4 h 后,酶标仪测定 450 nm 吸光度值。线粒体是细胞的主要生物能细胞器,线粒体膜电势的破坏是细胞凋亡早期发生的一个标志性事件^[23],进一步检测了 HepG₂ 细胞在不同处理后线粒体膜电位变化。采用细胞划痕实验用来评估金雀异黄酮的抗 HepG₂ 细胞迁移能力。

1.3 统计学处理 采用 Sigmaplot12. 5 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较用单因素方差分析(ANOVA), $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 金雀异黄酮和肝细胞癌共同靶点筛选 根据

Pharm Mapper 数据库中金雀异黄酮与人类蛋白药效团模型匹配,并按“归一化拟合分数大于 0. 3 分”筛选后经 Uniprot 转化,共获得金雀异黄酮靶点 235 个, Gene Cards 数据库得到肝细胞癌的靶标共 9 415 个。利用 R 软件中的“Venn”包绘制金雀异黄酮靶点与肝细胞癌靶点交集的 Venn 图,共得到 210 个共有靶点,见图 1。

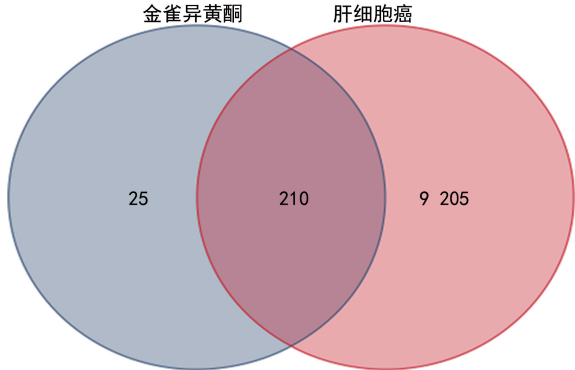


图 1 金雀异黄酮靶点和肝细胞癌靶点交集 Venn 图

2.2 转录组表达数据和临床数据 从 TCGA 数据库下载了 374 个肝细胞癌肿瘤样品和 50 个邻近正常组织的转录组数据及相对应的临床数据。

2.3 筛选 DEGs 提取金雀异黄酮和肝细胞癌上述 210 个共有靶点在 TCGA 数据库中的基因表达数据,以 $|\log FC| > 0. 5$ 且 $P < 0. 05$ 为条件共筛选出 40 个在肝细胞癌组织样本和正常组织样本中的 DEGs,表达比较差异有统计学意义($P < 0. 05$),其中 16 个上调,24 个下调,火山图见图 2。

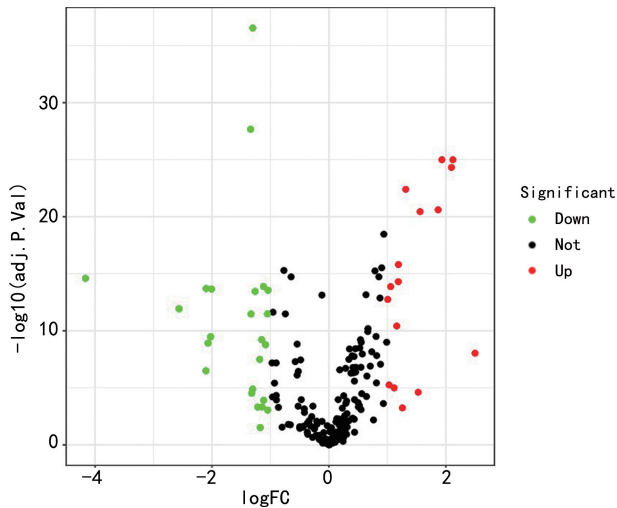


图 2 DEGs 火山图

2.4 GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析结果 GO 功能注释富集分析共获得 333 个条目,其中包括生物过程(BP,230 条)、细胞成分(CC,13 条)和分子功能(MF,90 条)。主要富集 BP 集中在对异种刺激的反应、羧酸生物合成与分解代谢、氨基酸分解代谢等方面;主要富集 CC 在分泌颗粒管腔、胞质小泡腔、线粒体基质等方面;主要富集的 MF 包括参与类固醇结合、羧酸结合、核受体活性、转录因子活性等,

见图 3。KEGG 通路富集分析共确定 23 个条目,分析结果显示,这些 DEGs 参与化学致癌-受体激活、细胞色素 P450 对外源物质的代谢、雌激素信号通路、花生四烯酸代谢、活性氧物种等信号通路,见图 4。

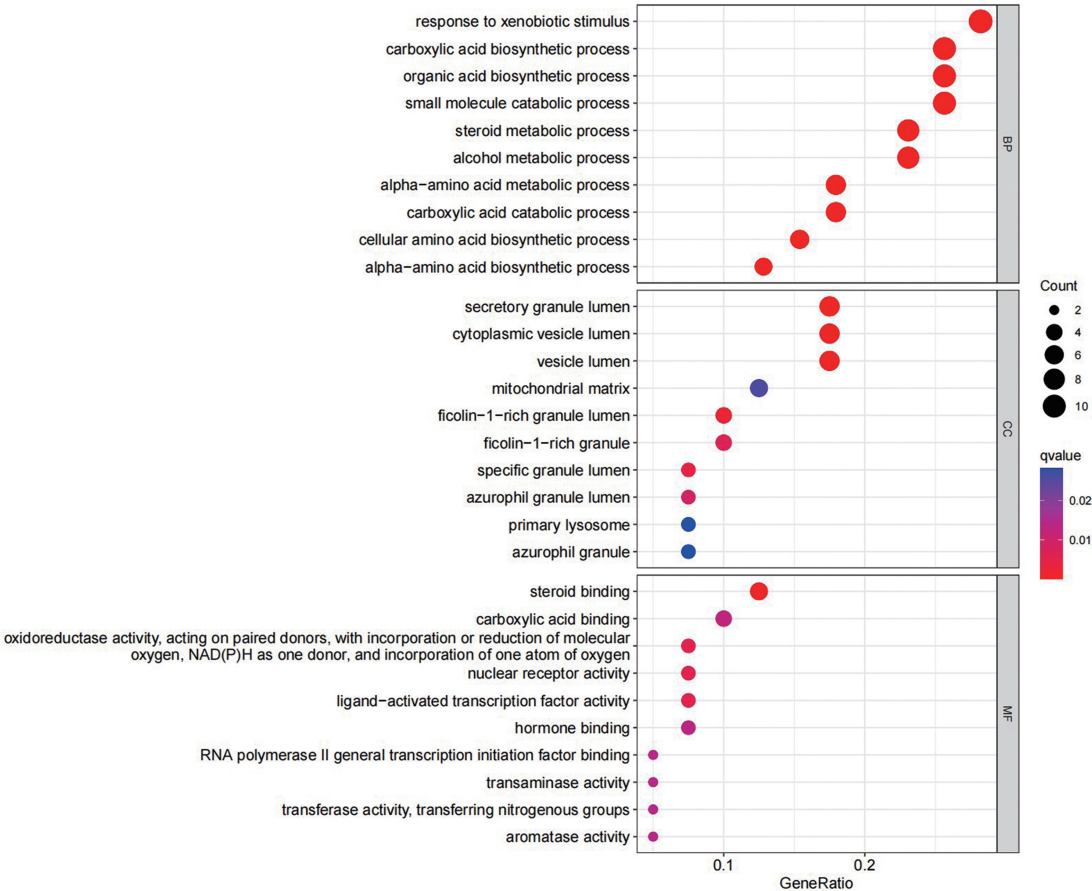


图 3 GO 功能注释富集分析

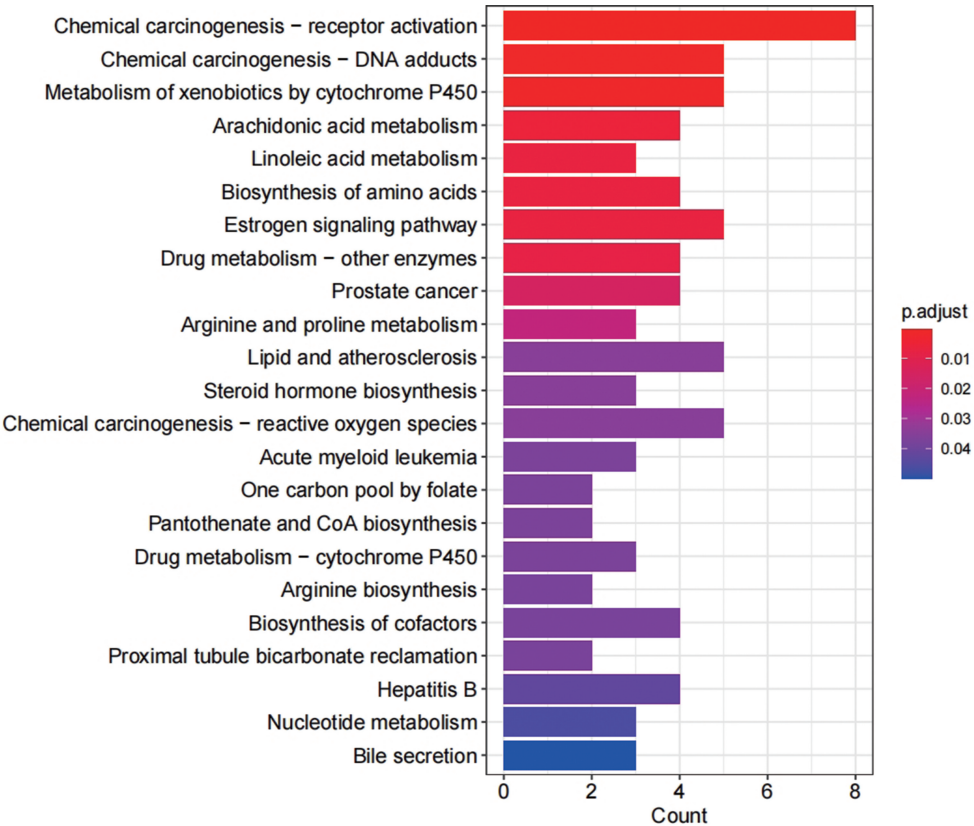


图 4 KEGG 通路富集分析

2.5 单因素 Cox 分析筛选影响预后的 DEGs 将上述 40 个 DEGs 利用 R 软件“Survival”包单因素 Cox 回归模型筛选后,共有 20 个 DEGs 可能影响患者的总体生存期($P<0.05$),见图 5。

2.6 PPI 网络构建与核心基因筛选验证 将上述影响预后的 20 个 DEGs 上传至 STRING 平台,构建金雀异黄酮靶点与肝细胞癌靶点标准化网络关系图(图 6A、B),筛选 TOP6 核心靶基因(图 6C)。GEPIA 数据库分析结果显示,与正常肝组织相比,肝细胞癌组织中 HRAS、CCNA2、MMP9 的 mRNA 表达水平显著上调,ESR1、CYP3A4 的 mRNA 表达水平显著下调(图 6D)。人蛋白图谱(HPA)结果显示,相对于正常组织,HRAS、CCNA2 蛋白在肝细胞癌中高表达, MMP9、AR 蛋白在肝癌中低表达,ESR1 蛋白在肿瘤组织与正常组织中均未检测到,CYP3A4 蛋白在肿瘤组织与正常组织中均高表达(图 7)。GEPIA 生存数

据分析结果显示,HRAS、CCNA2、MMP9 高表达与肝细胞癌患者预后不良有关。ESR1 与 CYP3A4 高表达对肝细胞癌患者预后有利(图 8)。

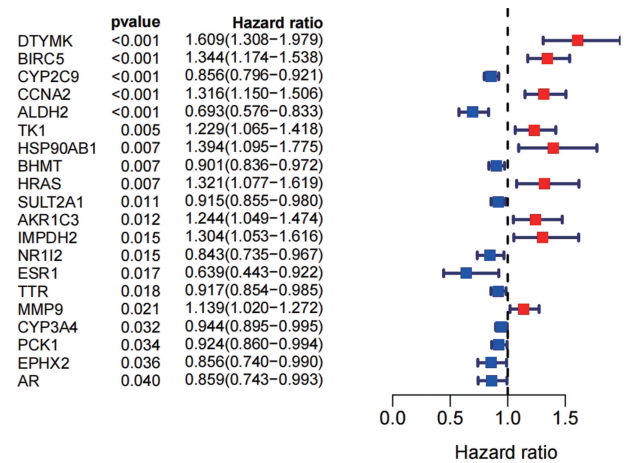
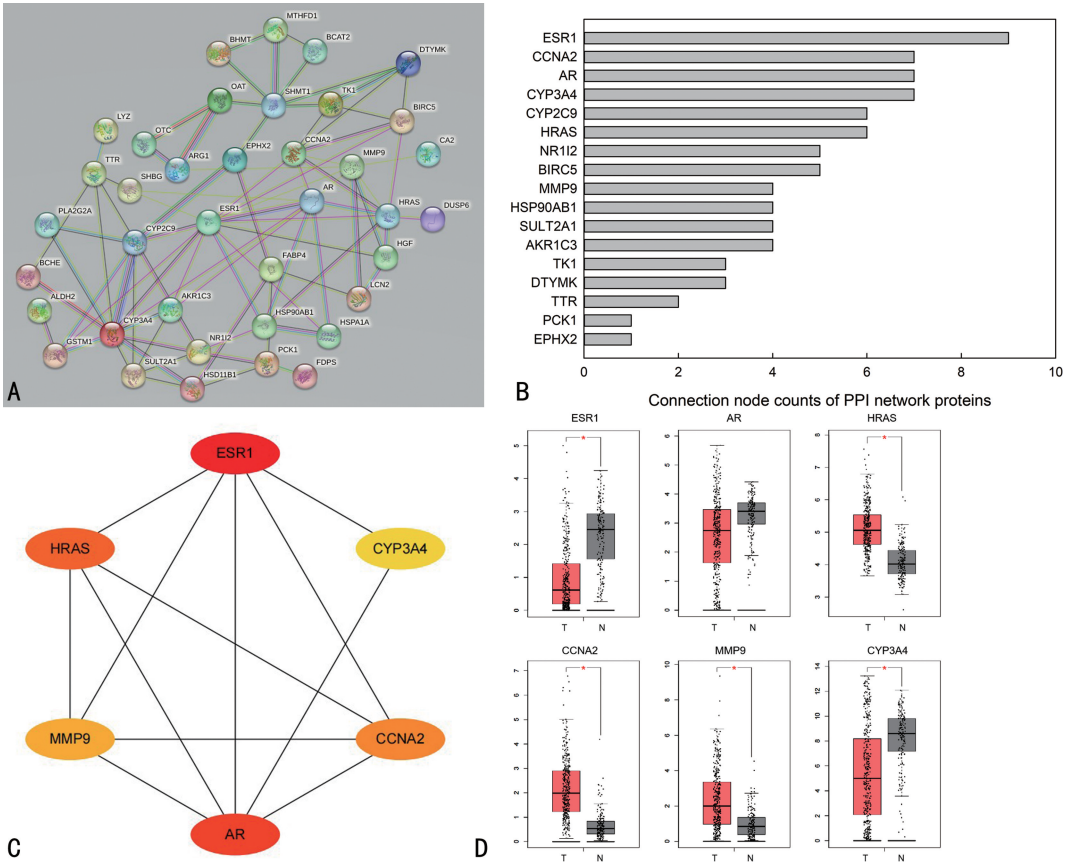


图 5 单因素 Cox 回归模型



注:A. DEGs 标准化网络关系图(PPI 网络);B. PPI 网络节点;C. 核心基因筛选;D. 核心基因 GEPIA 表达水平数据分析。

图 6 PPI 网络构建与核心基因筛选验证图

2.7 分子对接结果分析 金雀异黄酮与 ESR1、HRAS、MMP9、AR、CCNA2 和 CYP3A4 蛋白之间的结合能分别为-6.2、-8.5、-8.9、-7.3、-8.9、-8.6 kcal/mol(1 kcal=4.184 kJ)。通常,如果配体与靶蛋白的结合能小于-5 kcal/mol 则表示蛋白与小分子之间的结合稳定,因此,配体金雀异黄酮与 6 个蛋白之间具有较强的亲和活性,见图 9,其中蓝色实线表示氢键,灰色虚线表示疏水作用力,绿色虚线表

示 $\pi-\pi$ 堆叠力,棕色虚线表示 π -阳离子作用力。正是由于以上作用力的存在,配体金雀异黄酮才能与 6 个受体蛋白稳定结合。

2.8 金雀异黄酮对人肝癌细胞株 HepG₂ 细胞增殖的抑制作用 实验结果表明,对 HepG₂ 细胞活力随金雀异黄酮浓度增加而减小,半数抑制浓度(IC₅₀)值为 83.37 μ g/mL(图 10A)。JC-1 是一种荧光探针,在这里用来监测 HepG₂ 细胞的线粒体膜电位变化

($\Delta\Psi_m$)。随着金雀异黄酮的浓度逐渐升高, $\Delta\Psi_m$ 显著降低, 而对照组细胞 $\Delta\Psi_m$ 未改变(图 10B)。金雀

异黄酮抗肿瘤与肿瘤迁移密切相关, 如图 10C 所示, 对照组表现出了强烈的愈合行为。

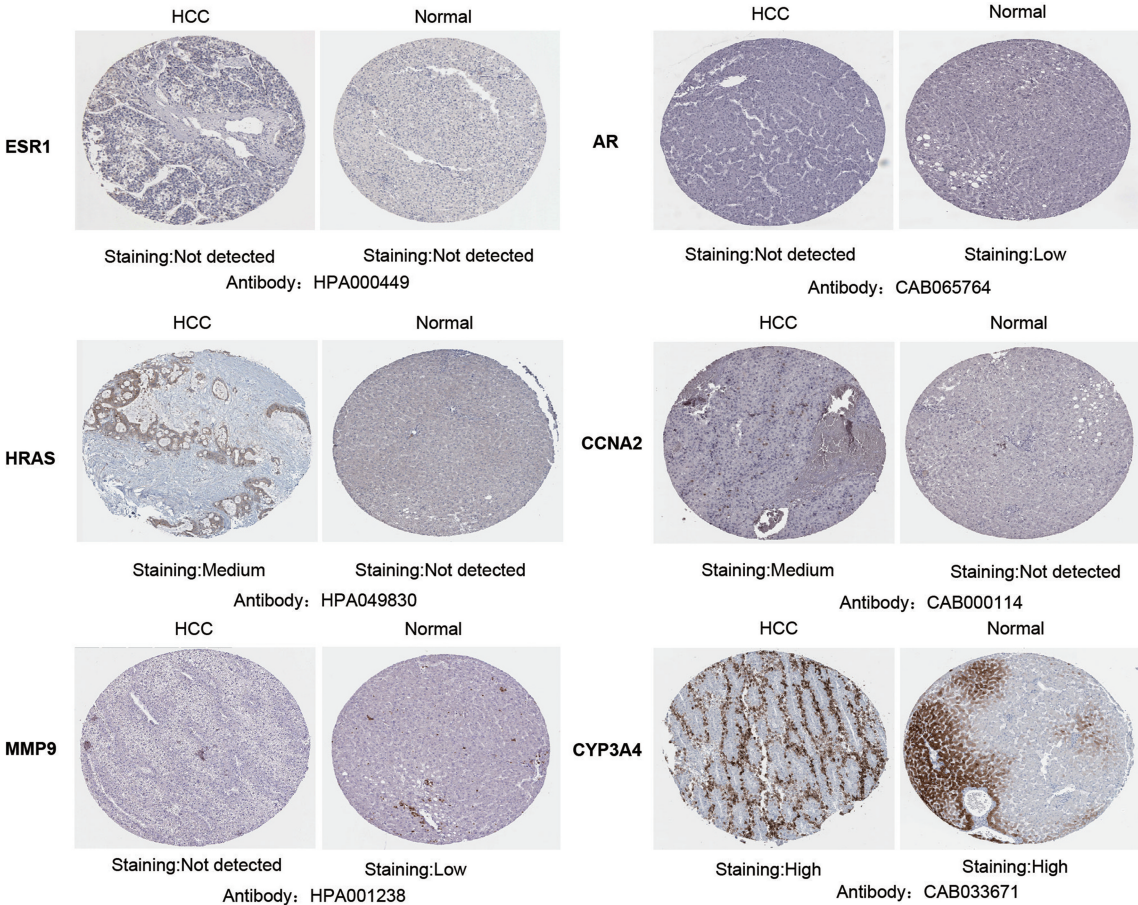


图 7 核心基因 HPA 结果分析

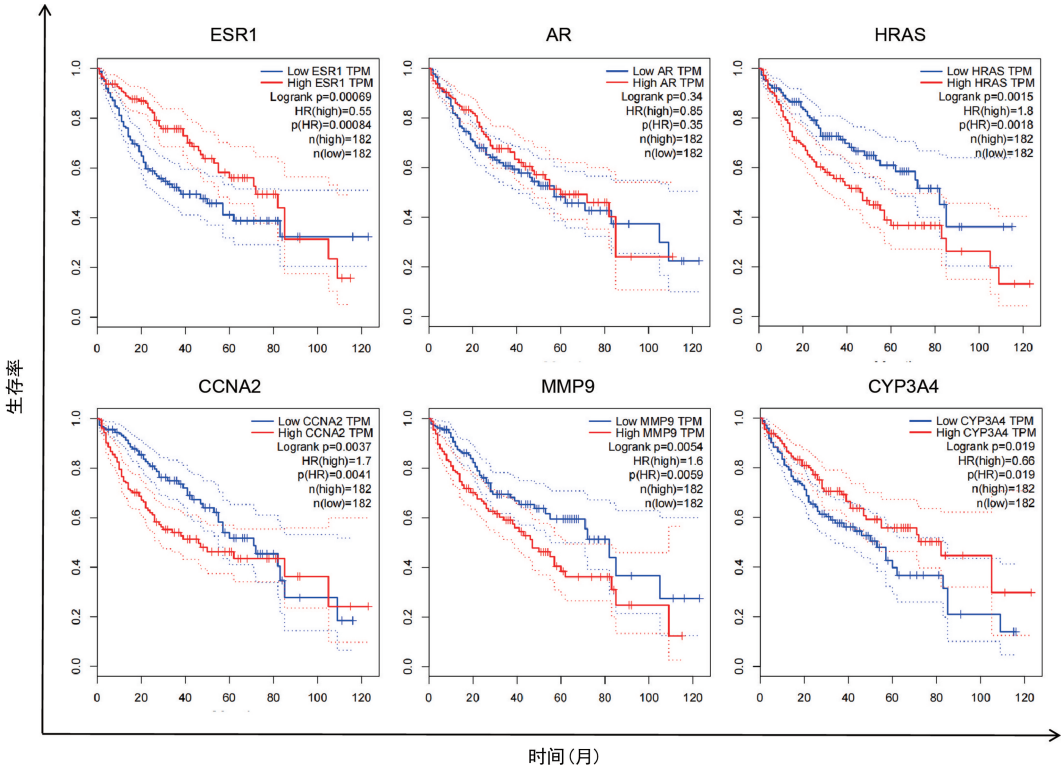


图 8 核心基因 GEPIA 生存数据分析

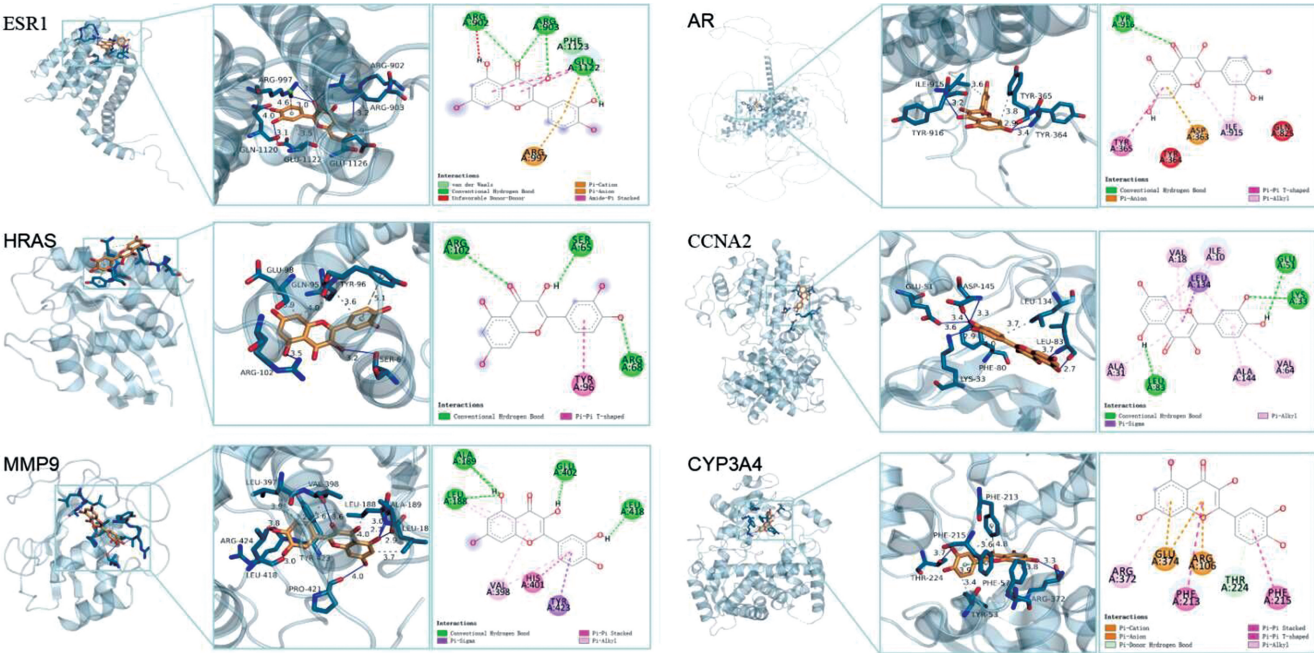
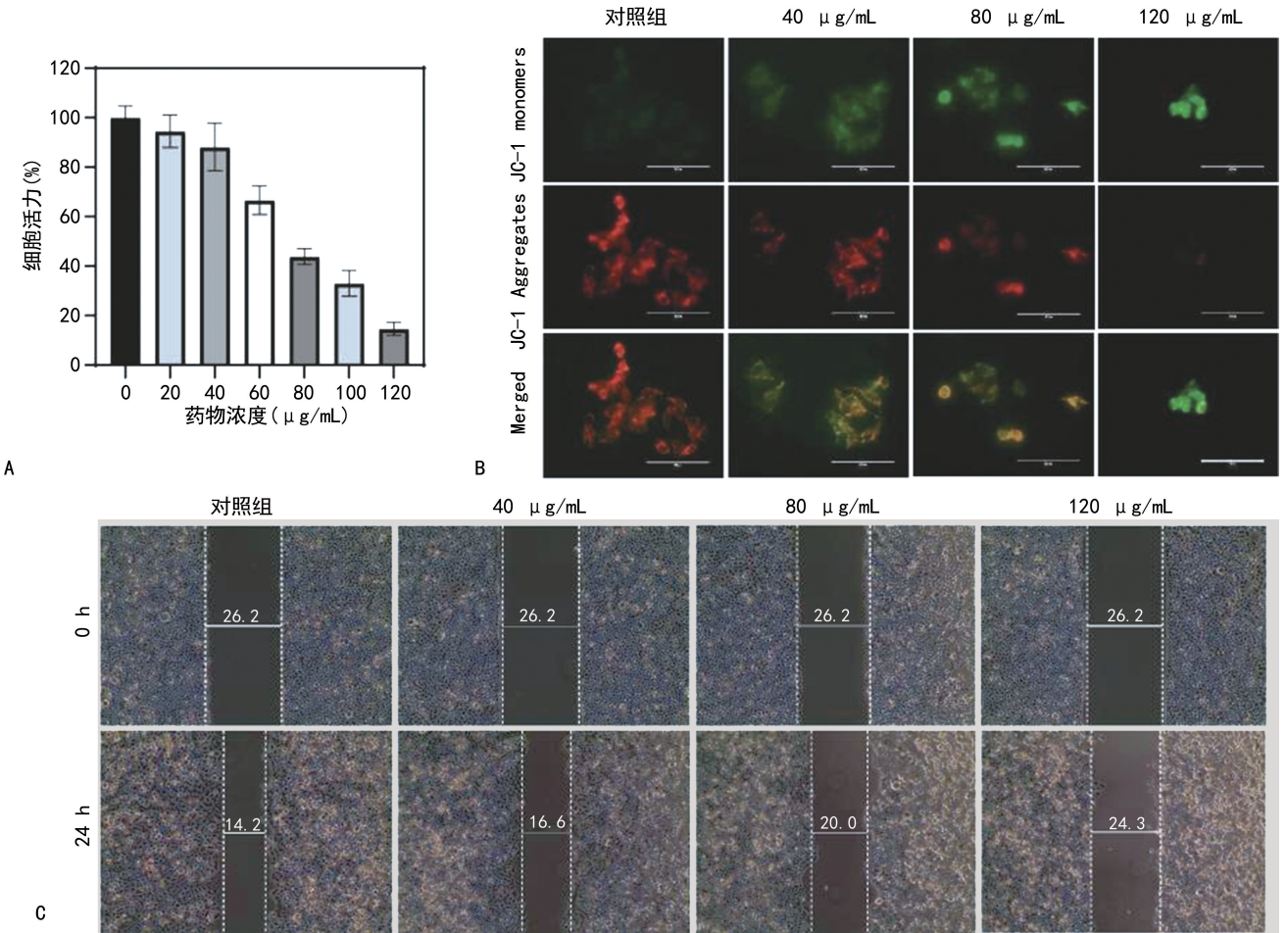


图 9 金雀异黄酮与 ESR1、HRAS、MMP9、AR、CCNA2 和 CYP3A4 蛋白之间分子对接图谱



注：A. 不同浓度金雀异黄酮对 HepG₂ 细胞活力影响；B. JC-1 染色；C. 细胞划痕实验。

图 10 金雀异黄酮对人肝癌细胞株 HepG₂ 细胞增殖的抑制作用验证

3 讨 论

本研究采用网络药理学和生物信息学方法，以及实验验证手段，探讨了金雀异黄酮对肝细胞癌的潜在作用机制。本研究通过网络药理学和生物信息学方

法筛选出金雀异黄酮的潜在作用靶点，并与肝细胞癌的治疗靶点进行比对，得到 40 个差异表达的共同靶基因。这一步骤为深入研究金雀异黄酮在肝细胞癌中的分子机制奠定了基础。

在对这些 DEGs 进行深入分析时,作者明确了 ESR1、AR、HRAS、CCNA2、MMP9 和 CYP3A4 作为金雀异黄酮治疗肝细胞癌的靶向核心基因,并通过生存分析验证了其在肝细胞癌患者总体生存期中的显著影响。这为金雀异黄酮的靶向治疗提供了潜在依据。GO 功能注释和 KEGG 通路富集分析显示这些核心基因涉及多个生物过程和信号通路,包括化学致癌-受体激活、细胞色素 P450 对外源物质的代谢、雌激素信号通路等。在肝细胞癌中,化学致癌物质可能通过激活 P53 信号通路引发 DNA 损伤和突变,促使细胞周期停滞或凋亡,以防止潜在的癌变^[24]。同时,MAPK 信号通路的异常激活与肝癌细胞的异常增殖密切相关^[25]。细胞色素 P450 系统在肝细胞癌中可能发挥作用,参与药物代谢的改变,影响药物的疗效和毒性。此外,细胞色素 P450 还可能参与致癌物质的代谢,产生具有致癌活性的代谢产物^[26]。激素信号通路的紊乱可能与肝细胞癌的发生和发展密切相关。雌激素信号通路可能通过调节细胞增殖、抑制凋亡等途径促进或抑制肝癌的发生,其具体作用仍需深入研究^[27]。这些信号通路的异常激活可能共同促进肝细胞癌的发展,金雀异黄酮可能通过调节这些通路中的关键基因,影响肝癌细胞的生物学行为,发挥其抗肝细胞癌的作用。然而,这一机制的具体细节仍需实验验证和深入研究。

通过分子对接实验证实金雀异黄酮与核心蛋白的结合能力,作者进一步揭示了其可能的抗肝细胞癌作用机制。实验证明,金雀异黄酮与 ESR1、HRAS、MMP9、AR、CCNA2 和 CYP3A4 蛋白之间存在一定的亲和活性,这有助于解释其在生物体内的高效性和特异性。然而,本研究也存在一些局限性。尽管网络药理学和生物信息学分析提供了全面的信息,但其结果仍受到模型预测和数据库信息的限制。此外,本研究主要依赖于体外实验数据,其在体内的效果仍需要在更复杂的动物模型中进行验证。最后,对金雀异黄酮在人体内的代谢和药物相互作用等方面的深入研究仍然是未来工作的重点。展望未来的研究方向,基于本研究的结果,可以进一步深入挖掘金雀异黄酮的作用机制,包括对其在信号通路中的具体调控作用的研究。同时,鼓励未来的研究采用更多样的实验模型和方法,以全面、多角度地了解金雀异黄酮的治疗机制。

综上所述,本研究通过多层次的方法深入剖析了金雀异黄酮在治疗肝细胞癌中的潜在机制,为其临床应用提供了坚实的理论基础。然而,未来研究需要更多实验证据的支持,以及对金雀异黄酮在人体内代谢和作用机制的深入挖掘。这将为金雀异黄酮在肝细胞癌治疗中的应用提供更为全面和可靠的依据。

参考文献

[1] PARIKH N D, PILLAI A. Recent advances in

hepatocellular carcinoma treatment [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2021, 19 (10): 2020-2024.

[2] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: Trends, risk, prevention and management [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16 (10): 589-604.

[3] YAO C L, ZHANG J Q, LI J Y, et al. Traditional Chinese medicine (TCM) as a source of new anticancer drugs [J]. Nat Prod Rep, 2021, 38 (9): 1618-1633.

[4] GU P Q, CHEN H J. Modern bioinformatics meets traditional Chinese medicine [J]. Brief Bioinform, 2014, 15 (6): 984-1003.

[5] NOGALES C, MAMDOUH Z M, LIST M, et al. Network pharmacology: Curing causal mechanisms instead of treating symptoms [J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43 (2): 136-150.

[6] MAS-BARGUES C, BORRÁS C, VIÑA J. Genistein, a tool for geroscience [J]. Mech Ageing Dev, 2022, 204: 111665.

[7] LI R Z, ROBINSON M, DING X W, et al. Genistein: A focus on several neurodegenerative diseases [J]. J Food Biochem, 2022, 46 (7): e14155.

[8] POASAKATE A, MANEESAI P, RATTANA-KANOKCHAI S, et al. Genistein prevents nitric oxide deficiency-induced cardiac dysfunction and remodeling in rats [J]. Antioxidants, 2021, 10 (2): 237.

[9] HU C Y, WANG M L, HU M, et al. Genistein induces endocrine resistance in human breast cancer by suppressing H3K27 trimethylation [J]. Endocr Relat Cancer, 2023, 30 (2): e220191.

[10] DEV A, SARDOIWALA M N, KUSHWAHA A C, et al. Genistein nanoformulation promotes selective apoptosis in oral squamous cell carcinoma through repression of 3PK-EZH2 signalling pathway [J]. Phytomedicine, 2021, 80: 153386.

[11] LIU X, WANG Q, LIU B, et al. Genistein inhibits radiation-induced invasion and migration of glioblastoma cells by blocking the DNA-PKcs/Akt2/Rac1 signaling pathway [J]. Radiother Oncol, 2021, 155: 93-104.

[12] 文红波, 王兴波, 曹运长. 金雀异黄素对 HepG₂ 细胞的生长抑制与诱导分化作用 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32 (7): 780-785.

[13] 姜婧, 颜宏利, 杜爱英, 等. 金雀异黄素对肝癌

Bel-7404 细胞放疗增敏作用及其可能的机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(4): 395-399.

[14] 李文艳, 姚明辉, 鲁映青. 大豆异黄酮对人肝癌细胞生长和 H22 荷瘤鼠免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2006, 11(6): 345-349.

[15] 李翀, 唐纯娜, 贺更生. 金雀异黄素下调 Gli1 表达抑制 MHCC97H 细胞系肝癌干细胞样细胞侵袭[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2014, 11(4): 1-3.

[16] 姜婧, 颜宏利, 杜爱英, 等. 金雀异黄素对肝癌 Bel-7404 细胞放疗增敏作用及其可能的机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(4): 395-399.

[17] 吕春秀. 金雀异黄素对小鼠人肝癌 HepG₂ 细胞移植瘤的抑制作用及其机制的实验研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.

[18] 刘晟男, 钱甜甜, 郎慧玲, 等. 抑制 JNK 通路对染料木黄酮诱导肝癌 MHCC97-L 细胞凋亡及 caspase-3 和 caspase-9 活性的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(36): 19-23.

[19] WANG X, PAN C X, GONG J Y, et al. Enhancing the enrichment of pharmacophore-based target prediction for the polypharmacological profiles of drugs[J]. J Chem Inf Model, 2016, 56(6): 1175-1183.

[20] WANG X, SHEN Y H, WANG S W, et al. Pharm- Mapper 2017 update: A web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(W1): W356-W360.

[21] XUE Q, LIU X, RUSSELL P, et al. Evaluation of the binding performance of flavonoids to estrogen receptor alpha by autodock, autodock vina and surflex-dock [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 233: 113323.

[22] TANCHUK V Y, TANIN V O, VOVK A I, et al. A new scoring function for molecular docking based on autodock and autodock vina[J]. Curr Drug Discov Technol, 2015, 12(3): 170-178.

[23] YANG H, VAN DER STEL W, LEE R, et al. Dynamic modeling of mitochondrial membrane potential upon exposure to mitochondrial inhibitors[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 679407.

[24] JISO A, DEMUTH P, BACHOWSKY M, et al. Natural merosquiterpenes activate the DNA damage response via DNA strand break formation and trigger apoptotic cell death in p53-wild-type and mutant colorectal cancer [J]. Cancers(Basel), 2021, 13(13): 3282.

[25] WANG Q X, FENG J G, TANG L N. Non-Coding RNA related to MAPK signaling pathway in liver cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11908.

[26] WANG K, SHI J H, GAO J, et al. Arachidonic acid metabolism CYP450 pathway is deregulated in hepatocellular carcinoma and associated with microvascular invasion[J]. Cell Biol Int, 2024, 48(1): 31-45.

[27] MATSUSHIMA-NISHIWAKI R, YAMADA N, HATTORI Y, et al. SERMs(selective estrogen receptor modulator), acting as estrogen receptor β agonists in hepatocellular carcinoma cells, inhibit the transforming growth factor- α -induced migration via specific inhibition of AKT signaling pathway[J]. PLoS One, 2022, 17(1): e0262485.

(收稿日期: 2023-10-26 修回日期: 2024-03-21)

(上接第 1813 页)

[20] SCHMID P, JUNG K, WYsocki P, et al. Dato-potamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): Initial results from BEGON-IA, a phase I b/II study[J]. Ann Oncol, 2022: S199.

[21] YING Y M, WU X H, OUYANG Q C, et al. Efficacy and safety of SKB264 for previously treated metastatic triple negative breast cancer in Phase 2 study[J]. Cancer Res, 2023, 83: OT1-03-02.

[22] ZHANG S, YIN Y, XIONG H, et al. Efficacy, safety, and population pharmacokinetics of MW032 compared with denosumab for solid tumor-related bone metastases: A randomized, double-blind, phase 3 equivalence trial[J]. JAMA Oncol, 2024, 10: 448-455.

(收稿日期: 2024-04-15 修回日期: 2024-05-17)