

• 论 著 •

基于网络药理学与分子对接分析黄芩抗膀胱癌的作用机制^{*}

刘星达¹,王超奇^{2△}

(1. 内蒙古民族大学, 内蒙古 通辽 028000; 2. 内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古 通辽 028000)

[摘 要] **目的** 通过网络药理学揭示黄芩在膀胱癌细胞中的抗肿瘤效应,并尝试解析其潜在的分子机制。**方法** 从公众数据库中获取黄芩活性成分、靶点及膀胱癌靶点,构建药物-疾病-靶点网络。利用 STRING 数据库分析蛋白质互作网络(PPI),创建 PPI 图。进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析,构建关键药物靶点通路网络。用 AutoDock Vina1. 5. 6 进行分子对接,计算结合能,并通过 Pymol 3. 8. 10 进行可视化。**结果** 通过筛选黄芩含有 36 个有效化学成分,306 个潜在靶点,其中 157 个为药物-疾病共同靶点。PPI 分析得出 GAPDH、Akt1、EGFR、BCL2、ESR1 等为关键治疗靶点。主要抗膀胱癌活性成分可能包括河谷林酮、苏荠苎黄酮、汉黄芩素、黄芩新素、匹莫林等。GO 和 KEGG 富集分析显示其通过促进磷酸化、影响 Akt 信号通路等机制发挥作用,并涉及胞质溶胶、受体复合体功能及激酶活性调控等生物过程。而且黄芩可以通过调节 PI3K-Akt 通路、AGE-RAGE 信号通路、血管内皮生长因子(VEGF)来抑制膀胱癌的发展。分子对接结果进一步验证黄芩的核心成分与核心靶点能够很好地结合,从而发挥治疗作用。**结论** 该研究初步揭示了黄芩作为治疗膀胱癌的有效中药,其抗肿瘤疗效可能与对 PI3K-Akt 通路、AGE-RAGE 信号通路和 VEGF 信号通路等关键靶点的调节有关,黄芩的多种活性成分可能对膀胱癌细胞有抑制作用。

[关键词] 膀胱癌; 黄芩; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

DOI:10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2025. 04. 006 **中图法分类号:**R737. 14

文章编号:1009-5519(2025)04-0846-07 **文献标识码:**A

The mechanism of action of scutellaria baicalensis in anti-bladder cancer based on network pharmacology and molecular docking^{*}

LIU Xingda¹,WANG Chaoqi^{2△}

(1. Inner Mongolia Minzu University, Tongliao, Inner Mongolia 028000, China; 2. The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Minzu University, Tongliao, Inner Mongolia 028000, China)

[Abstract] **Objective** To reveal the anti-tumor effect of scutellaria baicalensis in bladder cancer cells through network pharmacology, and try to analyze its potential molecular mechanism. **Methods** The active components, targets and bladder cancer targets of scutellaria baicalensis were obtained from the public databases, and the drug-disease-target network was constructed. The STRING database was used to analyze the protein-protein interaction network(PPI) and create a PPI diagram. Gene ontology(GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) enrichment analysis were performed to construct a key drug target pathway network. Molecular docking was performed with AutoDock Vina1. 5. 6, and the binding energy was calculated and visualized by Pymol3. 8. 10. **Results** Scutellaria baicalensis contains 36 active ingredients and 306 potential targets, of which 157 were drug-disease common targets. PPI analysis showed that GAPDH, Akt1, EGFR, BCL2 and ESR1 were the key therapeutic targets. The main anti-bladder cancer active ingredients may include reviparin, moslosooflavone, norwogonin, neobaicalein, panicolin and so on. GO and KEGG enrichment analysis showed that scutellaria baicalensis played a role by promoting phosphorylation, affecting Akt signaling pathway and other mechanisms, and involved biological processes such as cytoplasmic sol, receptor complex function and kinase activity regulation. Moreover, Scutellaria baicalensis can inhibit the development of bladder cancer by regulating PI3K-Akt pathway, AGE-RAGE signaling pathway and vascular endothelial growth factor(VEGF). The results of molecular docking further verified that the core components and core targets of scutellaria baicalensis could be well combined to play a therapeutic role. **Conclusion** This study initially reveals that scutellaria baicalensis, as an effective traditional Chinese medicine for treating bladder cancer, its anti-tumor efficacy may be related to the regulation of key targets such as the PI3K-Akt pathway, AGE-

^{*} 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金面上项目(2021MS08071)。
作者简介:刘星达(1991—),硕士研究生在读,主治医师,主要从事 BTCC、前列腺癌的临床治疗工作。 △ 通信作者, E-mail: wangchaoqi001@163. com。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50. 1129. R. 20250319. 1117. 025\(2025-03-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50. 1129. R. 20250319. 1117. 025(2025-03-19))

RAGE signaling pathway, and VEGF signaling pathway. The multiple active components of *Scutellaria baicalensis* may have inhibitory effects on bladder cancer cells.

[Key words] Bladder cancer; *Scutellaria baicalensis*; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

膀胱癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤,在所有恶性肿瘤中位居第 9 位。根据肿瘤是否浸润肌层,尿路上皮癌又可分为非肌层浸润性和肌层浸润性尿路上皮癌^[1]。膀胱的恶性肿瘤包括尿路上皮癌、腺癌及鳞状上皮癌,其中以尿路上皮癌最为多见,对于膀胱恶性肿瘤的治疗仍然需要探索更加良好的治疗方案。随着膀胱癌诊疗体系的日益规范与全面化,中药在肿瘤综合治疗领域中的价值愈发凸显,成为不可或缺的辅助治疗手段,其不仅在预防肿瘤发生方面展现出独特的优势,还显著减轻了化疗药物对患者身体的毒副作用,有效提升了患者的生活质量,缓解了临床症状,并在延长患者生存期方面发挥了积极作用,在膀胱癌的综合治疗策略中起到了关键作用^[2]。

黄芩是唇形科黄芩属多年生草本植物,具有清热燥湿、泻火解毒、抗菌抗病毒、抗炎、抗肿瘤的功効,在临床上广泛应用于多种疾病的治疗,如上呼吸道感染、肺炎、痢疾、湿热黄疸等。同时,黄芩也常用于辅助治疗膀胱癌等恶性肿瘤,以提高患者的生活质量和延长生存期^[3]。黄芩在治疗膀胱癌方面展现出独特优势,其有效成分能有效抑制肿瘤生长^[4],同时基于黄芩作为传统中药的安全性和不良反应少等特点,其应用前景广阔,有望为膀胱癌患者提供新的治疗选择。但是其潜在的抗肿瘤作用机制还不明确。

网络药理学是一种基于药材、成分、靶点和疾病相互作用网络的系统方法,其整合多种信息来源,采用生物信息学、网络分析等计算方法,分析药物作用靶点及可能的机制^[5]。本研究利用网络药理学方法对黄芩治疗膀胱癌的潜在机制及靶点进行了探索性分析。

1 材料与方法

1.1 黄芩活性成分及靶点的筛选和识别 黄芩的成分来自中药系统药理学数据 TCMSP (<https://tcm-sp.91medicine.cn/>) 以口服利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 对黄芩的有效成分进行筛选。分别将药物成分导入 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 及 SwissTargetPrediction (<https://swisstargetprediction.ch/>) 系统中,最终得到了黄芩中的活性化合物及相关靶点。

1.2 膀胱癌靶点的识别 膀胱癌疾病的靶点基因筛选自 Gene cards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org/>) 和 TTD (<https://db.idrblab.net/ttd/>) 数据库,以“Bladder Cancer”为关键词,对已知的疾病靶点进行检索,输入不同的数据库。将 3 个数据去重后汇总纳入后续分析。

1.3 疾病及药物韦恩图的构建 将黄芩的活性成分靶点及膀胱癌相关的靶点通过微生信 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 网站,数据导入后绘

制韦恩图并获得交集靶点。

1.4 黄芩成分靶点与膀胱癌关键靶点的网络构建 将黄芩基因靶点 1 665 个、药物成分 36 个、黄芩及膀胱癌导入 Cystoscope3.9.1 软件中,创建药物靶点的可视化网络图,通过 Cystoscope 插件工具,获得节点的度值。

1.5 蛋白质互作网络 (PPI) 分析 将黄芩和膀胱癌的交集靶点导入 STRING11.0 (<https://string-db.org/>),进行 PPI 分析。将范围限定在组合蛋白“Multiple Proteins”,将物种限定为“Homo sapiens”,将交集靶点导入,最低要求交互分数 (度值) 设定为 ≥ 0.4 ,构建出蛋白质相互作用关系。将产生的 tsv 文件导入 Cystoscope3.9.1 软件中进行可视化分析,得到黄芩靶点蛋白-膀胱癌靶点蛋白 PPI 图。

1.6 GO 及 KEGG 富集分析 将黄芩作用于膀胱癌的靶点通过 DAVID (<https://david.ncifcrf.gov/>) 数据库进行 GO 和 KEGG 富集分析,通过微生信 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 网站进行可视化分析。

1.7 分子对接验证并可视化 对核心成分和核心靶点进行分子对接,从 TCMSP 数据库下载黄芩有效活性成分结构,在 PubChem 数据库获取活性成分的化合物名称,在 PDB 数据库 (<http://www.resb.org/>) 中下载活性成分的 2D 结构,用 Chem3D 软件对化合物结构进行 3D 化处理。将核心靶点导入至 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 网站中,获得核心靶点的 3D 结构,用软件 AutoDock Vina1.5.6 对 5 个关键靶点结构、5 个关键活性成分进行处理后进行分子对接,得出结合能计算结果。最后借助 Pymol3.8.10 软件对对接结果进行可视化。

2 结果

2.1 黄芩有效成分的收集与筛选 在 TCMSP 数据库中检索出黄芩的有效化学成分有 143 个,经过 OB $\geq 30\%$ 和 DL ≥ 0.18 筛选后获得有效成分 36 个,见表 1。

2.2 构建药物与疾病韦恩图 根据 TCMSP、PubChem 及 SwissTargetPrediction 数据库汇总去重共获得 306 个药物相关靶点,通过 Gene cards、OMIM 及 TTD 数据库汇总去重后共获得 2 485 个膀胱癌相关靶点,分别导入微生信网站中绘制韦恩图,共获得 157 个黄芩与膀胱癌的共同靶点。见图 1。

2.3 黄芩成分靶点与膀胱癌靶点的网络构建 将黄芩药物成分靶点、膀胱癌相对应的靶点,药物及其成分进行列表,导入 Cystoscope3.9.1 软件中,创建了药物-药物成分-疾病-靶点图。通过 Cystoscope NCA 插件工具,获得节点的度值,其中疾病关键靶点基因的连接度排名前 5 的为 CYP19A1、HSD17B1、ABCB1、

CYP1B1、ABCC1。连接度前 5 的药物有效成分为 Reviparin (河谷林酮)、Moslosooflavone (苏荠苎黄酮)、Norwogonin (汉黄芩素)、Neobaicalein (黄芩新素)、Panicolin (匹莫林)。见图 2、表 2。

表 1 黄芩的有效成分

Mol ID	化学名称	OB(%)	DL
MOL001689	acacetin	34.97	0.24
MOL000173	wogonin	30.68	0.23
MOL000228	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	55.23	0.20
MOL002714	baicalein	33.52	0.21
MOL002908	5,8,2'-trihydroxy-7-methoxyflavone	37.01	0.27
MOL002909	5,7,2,5-tetrahydroxy-8,6-dimethoxyflavone	33.82	0.45
MOL002910	carthamidin	41.15	0.24
MOL002911	2,6,2',4'-tetrahydroxy-6'-methoxychaleone	69.04	0.22
MOL002913	dihydrobaicalin_qt	40.04	0.21
MOL002914	eriodyctiol (flavanone)	41.35	0.24
MOL002915	Salvigenin	49.07	0.33
MOL002917	5,2',6'-trihydroxy-7,8-dimethoxyflavone	45.05	0.33
MOL002925	5,7,2',6'-Tetrahydroxyflavone	37.01	0.24
MOL002926	dihydrooroxylin A	38.72	0.23
MOL002927	skullcapflavone II	69.51	0.44
MOL002928	oroxylin a	41.37	0.23
MOL002932	panicolin	76.26	0.29
MOL002933	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavone	36.56	0.27
MOL002934	neobaicalein	104.34	0.44
MOL002937	dihydrooroxylin	66.06	0.23
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
MOL000525	norwogonin	39.40	0.21
MOL000552	5,2'-dihydroxy-6,7,8-trimethoxyflavone	31.71	0.35
MOL000073	ent-epicatechin	48.96	0.24
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76
MOL001458	coptisine	30.67	0.86
MOL001490	bis[(2S)-2-ethylhexyl]benzene-1,2-dicarboxylate	43.59	0.35
MOL001506	supraene	33.55	0.42
MOL002879	diop	43.59	0.39
MOL002897	epiberberine	43.09	0.78
MOL008206	moslosooflavone	44.09	0.25
MOL010415	11,13-eicosadienoic acid, methyl ester	39.28	0.23
MOL012245	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	36.63	0.27
MOL012246	5,7,4'-trihydroxy-8-methoxyflavanone	74.24	0.26
MOL012266	rivularin	37.94	0.37

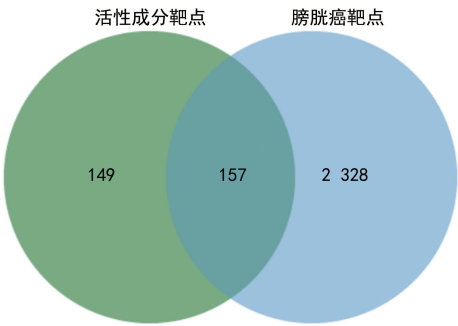


图 1 黄芩有效成分与膀胱癌靶点韦恩图

2.4 PPI 结果分析 将黄芩治疗膀胱癌的 157 个交集靶点导入 STRING11.0 数据库平台进行 PPI 分析。获取黄芩成分-膀胱癌靶点蛋白 PPI 图,见图 3。筛选出高度关联的蛋白质,见图 4。其中根据连接度排名前 10 位的靶点蛋白见表 3。

表 2 黄芩度值排名前 5 的药物有效成分

化学名称	度值	分子式
河谷林酮	101	C ₁₈ H ₁₆ O ₇
苏荠苎黄酮	101	C ₁₇ H ₁₄ O ₅
汉黄芩素	101	C ₁₅ H ₁₀ O ₅
黄芩新素	101	C ₁₉ H ₁₈ O ₈
匹莫林	101	C ₁₇ H ₁₄ O ₆

2.5 GO 富集分析结果 基于 DAVID 数据库进行 GO 注释及富集分析。GO 分析涉及对分子功能(MF)、生物过程(BP)和细胞组分(CC)的富集检测,主要包括蛋白自体磷酸化、蛋白质磷酸化、对蛋白激酶 B(PKB,也称作 Akt)信号传导途径的正向调控,细胞质、胞质溶胶、受体复合物,蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、酶结合、ATP 结合等密切相关的生物过程。其中柱形图越高,表明 P 值越小,说明该表

达基因在此富集显著性更可靠。见图 5。

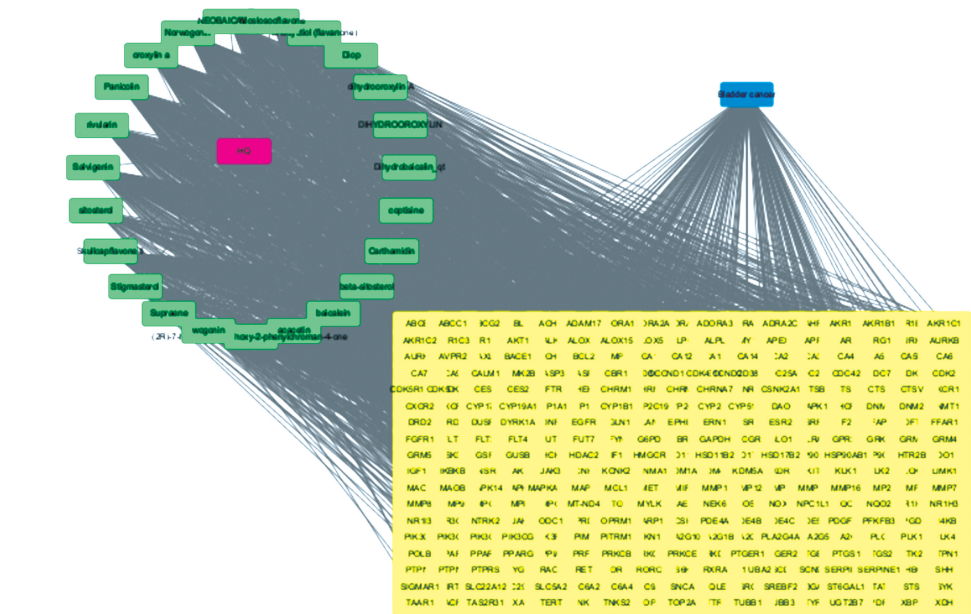


图 2 药物-成分-疾病-靶点图

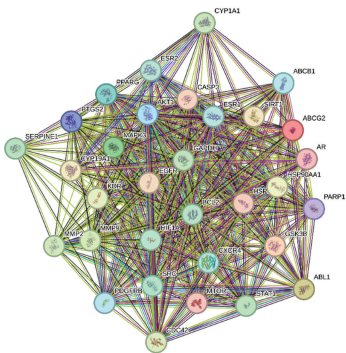


图 3 黄芩成分-膀胱癌靶点蛋白 PPI 图

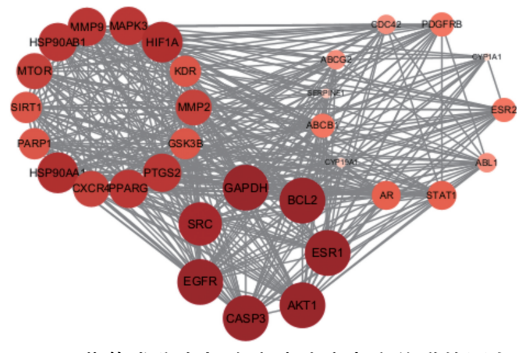


图 4 黄芩成分中与治疗膀胱癌高度关联的蛋白质

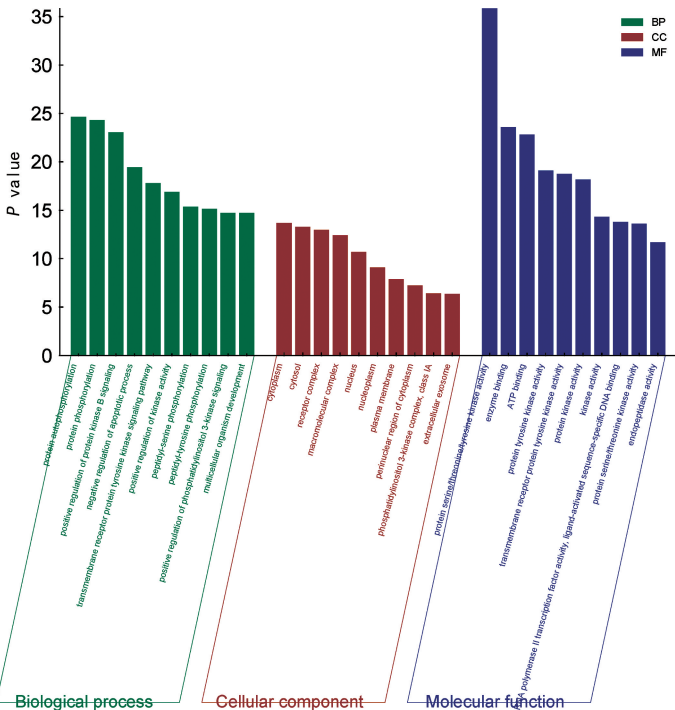


图 5 GO 富集分析图

表 3 黄芩成分中与治疗膀胱癌高度关联的蛋白质		
序号	靶点	度值
1	GAPDH	117
2	Akt1	110
3	EGFR	102
4	BCL2	97
5	ESR1	94
6	HSP90AA1	94
7	CASP3	94
8	HIF1A	91
9	SRC	85
10	MAPK3	82

2.6 KEGG 富集分析结果 KEGG 富集分析总计共获取 154 条作用通路,根据 *P* 值筛选出前 25 条通路进行富集分析,分析结果主要涉及 PI3K-Akt 信号通路、AGE-RAGE 信号通路、血管内皮生长因子(VEGF)信号通路、HIF-1 信号通路、Ras 信号通路、

趋化因子信号通路、催乳素信号通路、雌激素信号通路、PD-L1 在癌症中的表达及 PD-1 检查点通路,另外还与前列腺癌、糖尿病、动脉粥样硬化、内分泌抵抗、非小细胞肺癌具有关联性。图中圆点越大,意味着富集越多,并且 *P* 值越小,表明该生物功能的富集显著性越可靠,且颜色越红。见图 6。

2.7 分子对接 选取黄芩的前 5 个有效药物成分:河谷林酮、苏莽苈黄酮、汉黄芩素、黄芩新素、匹莫林,依次与治疗靶点 GAPDH、Akt1、EGFR、BCL2、ESR1 进行分子对接。对接结果显示,这些药物成分与核心靶点的结合能均处于 $-9.0 \sim -5.9$ kcal/mol ($1\text{ kcal}=4.184\text{ kJ}$),见表 4。其中结合最好的是河谷林酮与 GAPDH,其次是汉黄芩素与 GAPDH。为了更直观地展示这 5 个有效成分和核心靶点结合的最佳情况,进行了可视化处理,结果见图 7。

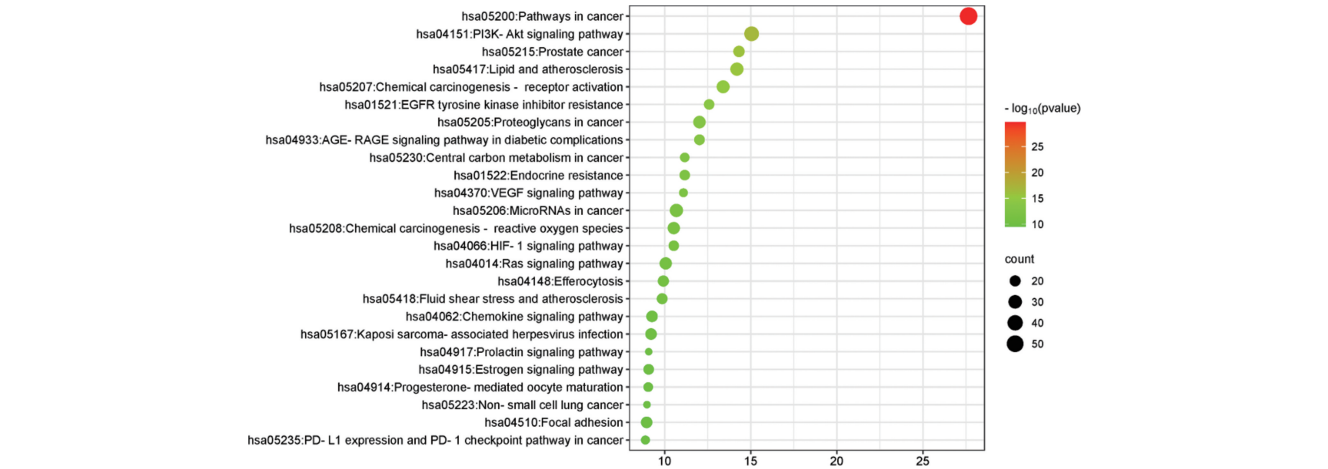
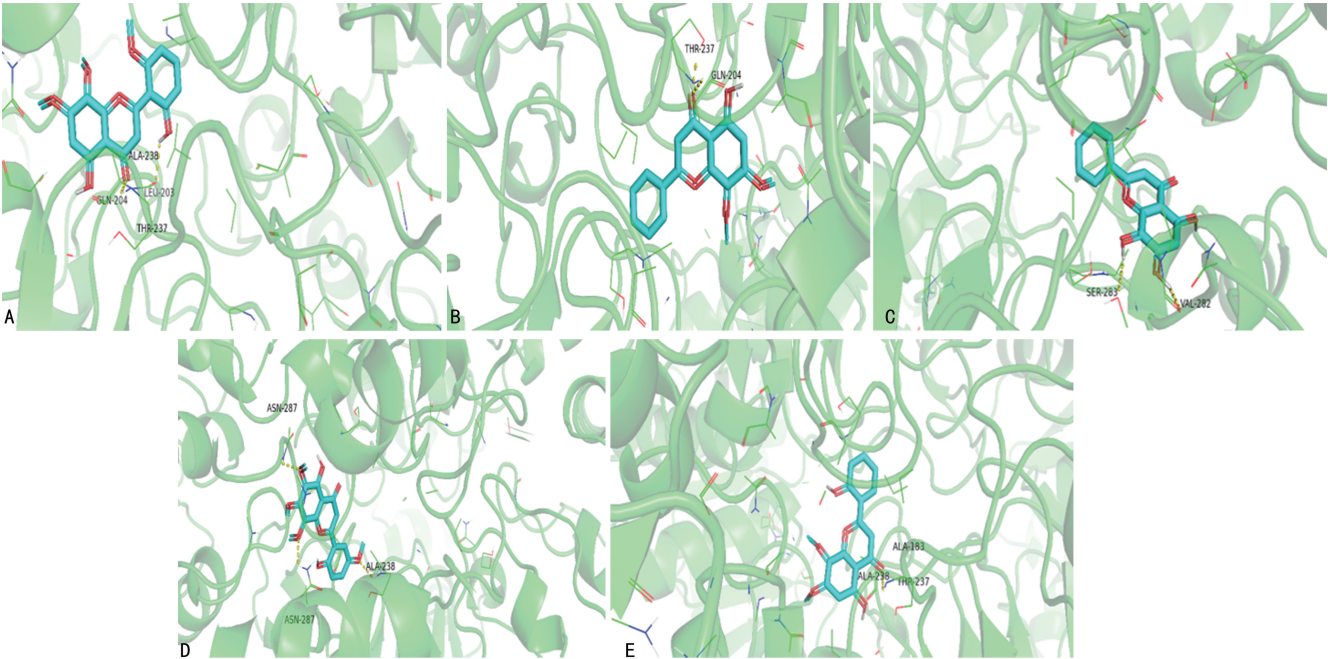


图 6 KEGG 富集分析气泡图



注：A. 河谷林酮与 GAPDH；B. 苏莽苈黄酮与 GAPDH；C. 汉黄芩素与 GAPDH；D. 黄芩新素与 GAPDH；E. 匹莫林与 GAPDH。

图 7 药物核心成分与核心靶点的最佳结合能可视化图

表 4 药物核心成分与核心靶点的最佳结合能 (kcal/mol)					
化合物名称	Akt1	BCL2	EGFR	ESR1	GAPDH
	8R5K	8UJP	SA27	TNFR	ILCO
河谷林酮	-6.2	-7.3	-5.6	-6.8	-9.0
苏荠苎黄酮	-5.9	-7.4	-6.8	-6.8	-8.4
汉黄芩素	-6.4	-7.4	-7.6	-6.9	-8.6
黄芩新素	-6.0	-7.6	-7.6	-6.7	-8.4
匹莫林	-6.1	-7.5	-7.5	-6.9	-8.5

注:1 kcal=4.184 kJ。

3 讨 论

膀胱癌是我国十大常见肿瘤之一,其发病率正逐年攀升,引人关注。在中医学的理论框架下,膀胱癌被归因于正气亏虚,致使气血运行受阻,湿热之邪蕴结并侵蚀膀胱,加之气滞血瘀的长期阻滞,最终形成了肿瘤。膀胱癌在男性中尤为突出,其发病率约为女性的 4 倍,且在全球范围内,男性膀胱癌的发病率高居第 4 位,深入探究其病因,吸烟是诱发膀胱癌的首要且可预防的危险因素^[6]。此外,职业暴露与不良环境因素也在膀胱癌的发病过程中扮演了重要角色^[7]。在治疗方面,针对非肌层浸润性尿路上皮癌,当前普遍采用经尿道膀胱肿瘤电切术作为首选方法,术后则通过膀胱灌注卡介苗或化疗药物来有效预防复发^[8-9]。而对于更为严重的鳞癌、肌层浸润性上皮癌及腺癌,则需采取更为激进的手术方案,如膀胱部分切除术或全膀胱切除术,术后同样辅以膀胱内药物灌注治疗,以巩固疗效^[10]。中药作为重要的辅助治疗手段,在膀胱癌的综合治疗中展现出独特的优势^[11],其低毒副作用的特点使得中药在提高患者生活质量、缓解临床症状及延长生存期等方面发挥了重要作用,显著提升了患者的生存质量。

通过 PPI 分析,河谷林酮、苏荠苎黄酮、汉黄芩素、黄芩新素、匹莫林是连接最多的靶点,这些化合物可能是黄芩针对膀胱癌治疗中的最关键成分。河谷林酮对 HepG₂ 和 A549 细胞系具有肿瘤抑制作用,黄芩新素和河谷林酮在 HepG₂/CMC 色谱柱上的良好保留性暗示了它们抑制 HepG₂ 细胞的潜在能力,可能对膀胱癌的发生起到预防作用^[12]。苏荠苎黄酮可以通过 NKT、NF-κB、P53、EGFR 等途径发挥抗肿瘤作用^[13]。汉黄芩素已被证实具有抗多种恶性肿瘤效果,包括三阴性乳腺癌,对白血病也有不同的调节效应,对结肠癌也有一定的抗肿瘤效应^[14]。匹莫林在治疗食管癌方面展现了一定的潜力和效能^[15]。KEGG 富集分析揭示了多条信号通路参与黄芩的抗癌机制,这也说明中医是依赖于多条生物信号通路共同作用和相互配合的结果。PI3K/Akt 信号通路在调节多种恶性肿瘤的生长、存活、细胞增殖、癌症免疫反应、癌症代谢及肿瘤血管形成方面起着关键作用,特别是 PI3K-Akt 通路的不当激活在恶性肿瘤的进展中扮演了一个关键角色^[16]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路被视为癌症治疗中最具潜力的目标之一,通过阻断

PI3K/Akt/mTOR 信号通路,可以有效抑制膀胱癌细胞的生长^[17]。同时也证实了这一通路在乳腺癌的信号传导过程中也发挥着一定的作用^[18]。VEGF 在调节血管生成、细胞增殖和血管通透性等方面发挥着重要作用,VEGF-VEGFR 信号传导是导致血管生成的最重要的途径^[19]。AGE-RAGE 信号通路在多种癌症和其他疾病的发展中已被明确,RAGE 配体与 RAGE 的互动能够导致 P53 的表达减少,在调控肿瘤细胞的生长、形成新血管及侵袭性方面发挥着关键作用^[20]。RAGE 的过度表达显示出更显著的致癌能力,AGE-RAGE 路径的激活加速了前列腺癌的发展和侵袭性^[21]。前列腺中 AGEs 和 RAGE 的表达程度与前列腺癌的预后有关^[22]。浸润性乳腺癌、前列腺癌、结肠癌和胰腺癌中明显存在,癌症患者的 AGEs 高于健康患者,晚期高于局部期^[23]。

Akt1 可以促进膀胱癌细胞的增殖、抑制细胞凋亡、促进血管生成和调节上皮-间质转化,从而增强细胞的侵袭性和转移能力^[24]。EGFR 即表皮生长因子受体,这种跨膜受体酪氨酸激酶在肿瘤细胞增殖、血管生成、侵袭转移及细胞凋亡抑制等方面起着重要作用。这一机制促进了膀胱癌的发生和进展^[25]。BCL2,即 B 细胞淋巴瘤 2 基因负责生产一种名为 BCL2 的蛋白质,这种蛋白质通过控制线粒体的功能来阻止细胞死亡,从而协助恶性细胞避免凋亡并促使其增殖^[26]。ESR1 是雌激素信号传导的主要介质之一,在尿路上皮癌的形成中,性激素受体信号扮演了一个核心角色。尽管膀胱癌主要发生在男性,但雌激素及其受体在膀胱组织中的存在和潜在作用不容忽视^[27]。GAPDH 即甘油醛-3-磷酸脱氢酶,作为一种参与糖酵解的关键酶,其在膀胱癌细胞的能量代谢中起到了关键作用。并且 GAPDH 表达水平的变化与膀胱癌的发生、发展及预后存在着密切关系^[28]。综上所述,这些靶点蛋白和通路之间的相互作用构成了复杂的疾病机制网络,在黄芩治疗膀胱癌的治疗和研究中具有重要的意义。

本研究深入阐明了黄芩作为一种成分复杂、多元化学组分协同作用的天然药物,展现出对膀胱癌治疗领域的广泛靶向潜力。黄芩被揭示能够精准作用于包括 GAPDH、Akt1、EGFR、BCL2 及 ESR1 在内的多个关键分子靶点,这些靶点均已被科学验证为膀胱癌治疗中的有效药理干预对象。河谷林酮、苏荠苎黄酮、汉黄芩素、黄芩新素、匹莫林可能是黄芩治疗膀胱癌的主要活性成分。在对黄芩的功效机制进行深入分析时,PI3K-Akt 通路、AGE-RAGE 信号通路、VEGF 信号通路可能与黄芩的抗膀胱癌机制有关。在后续的研究中需通过更多实验来验证黄芩治疗膀胱癌的效果及机制,以优化其应用策略,发挥最大抗癌潜力。

参考文献

[1] ASCIONE C M, NAPOLITANO F B, ESPOSITO D, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: treatment landscape

- and future challenges[J]. *Cancer Treat Rev*, 2023, 115: 102530.
- [2] ZHANG Y, LOU Y N, WANG J B, et al. Research status and molecular mechanism of the traditional Chinese medicine and antitumor therapy combined strategy based on tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 609705.
- [3] CHANCHAL D K, SINGH K, BHUSHAN B, et al. An updated review of Chinese skullcap (*Scutellaria baicalensis*): Emphasis on phytochemical constituents and pharmacological attributes[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 9: 100326.
- [4] WANG R, WANG C, LU L, et al. Baicalin and baicalein in modulating tumor microenvironment for cancer treatment: a comprehensive review with future perspectives [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 199: 107032.
- [5] ZHAO L, ZHANG H, LI N, et al. Network pharmacology, a promising approach to reveal the pharmacology mechanism of Chinese medicine formula[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116306.
- [6] LOBO N, AFFERI L, MOSCHINI M, et al. Epidemiology, screening, and prevention of bladder cancer[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(6): 628-639.
- [7] WANG Z, ZHANG Q Q, ZHOU L, et al. Norwogonin flavone suppresses the growth of human colon cancer cells via mitochondrial mediated apoptosis, autophagy induction and triggering G_2/M phase cell cycle arrest[J]. *J BUON*, 2020, 25(3): 1449-1454.
- [8] HAN J S, GU X Q, LI Y, et al. Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer-current understanding and the prospect[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110393.
- [9] MAROOF H, PARAMORE L, ALI A. Theories behind Bacillus Calmette-Guérin failure in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer and update on current management[J]. *Cancer Pathog Ther*, 2024, 2(2): 74-80.
- [10] LENIS A T, LEC P M, CHAMIE K, et al. Bladder cancer: a review[J]. *JAMA*, 2020, 324(19): 1980-1991.
- [11] ZHANG X Y, QIU H, LI C S, et al. The positive role of traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy for cancer[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(5): 283-298.
- [12] JIA D, CHEN X F, CAO Y, et al. On-line comprehensive two-dimensional HepG₂ cell membrane chromatographic analysis system for charactering anti-hepatoma components from rat serum after oral administration of Radix scutellariae: a strategy for rapid screening active compounds in vivo[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 118: 27-33.
- [13] HUYNH D L, NGAU T H, NGUYEN N H, et al. Potential therapeutic and pharmacological effects of Wogonin: an updated review[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(12): 9779-9789.
- [14] 刘正美, 魏雪梅, 张俊鹏, 等. 药物分子与靶标蛋白结合亲和力预测研究进展[J]. *计算机工程与应用*, 2024, 60(23): 79-90.
- [15] CHEUNG M K, YUE G G L, GOMES A J, et al. Network pharmacology reveals potential functional components and underlying molecular mechanisms of *Andrographis paniculata* in esophageal cancer treatment[J]. *Phytother Res*, 2022, 36(4): 1748-1760.
- [16] HE Y, SUN M M, ZHANG G G, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy [J]. *Signal Transduct Targeted Ther*, 2021, 6(1): 425.
- [17] PENG Y, WANG Y Y, ZHOU C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 819128.
- [18] MIRICESCU D, TOTAN A, STANESCU-SPINU I I, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 173.
- [19] LIU G H, CHEN T, DING Z Y, et al. Inhibition of FGF-FGFR and VEGF-VEGFR signalling in cancer treatment [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(4): e13009.
- [20] WAGHELA B N, VAIDYA F U, RANJAN K, et al. AGE-RAGE synergy influences programmed cell death signaling to promote cancer[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 585-598.
- [21] EL-FAR A H, SROGA G, JAOUNI S K A, et al. Role and mechanisms of RAGE-Ligand complexes and RAGE-Inhibitors in cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3613.
- [22] KHOO S H, WU P R, YE H K T, et al. Biological and clinical significance of the AGE-RAGE axis in the aggressiveness and prognosis of prostate cancer[J]. *J Food Drug Anal*, 2023, 31(4): 664-682.
- [23] PALANISSAMI G, PAUL S F D. AGEs and RAGE: metabolic and molecular signatures of the glycation-inflammation axis in malignant or metastatic cancers[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2023, 4(5): 812-849.
- [24] ARMSTRONG L, WILLOUGHBY C E, MCKENNA D J. Targeting of AKT1 by miR-143-3p suppresses epithelial-to-mesenchymal transition in prostate cancer[J]. *Cells*, 2023, 12(18): 2207.
- [25] WANG A B, JIANG A M, GAN X X, et al. EGFR-AS1 promotes bladder cancer progression by upregulating EGFR[J]. *Biomed Res Int*, 2020: 6665974.
- [26] ZHANG L, LU Z, ZHAOX X. Targeting Bcl-2 for cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(1): 188569.
- [27] SIKIC D, ECKSTEIN M, WEYERER V, et al. High expression of ERBB2 is an Independent risk factor for reduced recurrence-free survival in patients with stage T1 non-muscle-invasive bladder cancer[J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(2): 63. e9-63. e18.
- [28] WANG J, YU X T, CAO X Y, et al. GAPDH: a common housekeeping gene with an oncogenic role in pan-cancer [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21: 4056-4069.

(收稿日期: 2024-08-11 修回日期: 2024-12-21)