

◆特邀栏目◆

女贞子-黄芪治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的网络药理学机制^{*}陈海群¹, 华其荣¹, 林 军², 周青鸟³, 陈 嘉¹, 覃 菲¹, 王 璐¹, 吴群英^{2**}

(1. 桂林医学院药学院, 广西桂林 541004; 2. 桂林医学院智能医学与生物技术学院, 广西桂林 541004; 3. 广西医科大学基础医学院, 广西南宁 530021)

摘要:本研究利用数据挖掘和网络药理学探讨女贞子(*Ligustrum lucidum*)-黄芪(*Astragalus membranaceus*)治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC)的作用机制。利用中药系统药理学(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP)数据库与分析平台检索女贞子-黄芪的有效成分和作用靶点;利用R语言对芯片数据集GSE77930进行分析,筛选差异表达的基因;利用Cytoscape 3.8.0软件构建有效成分-靶点网络及蛋白互作网络;利用R语言对核心靶点进行GO富集分析和KEGG分析;采用Cytoscape 3.8.0软件构建女贞子-黄芪活性成分-靶点通路关系网络。结果表明女贞子-黄芪的关键活性成分共33个,包括槲皮素(Quercetin)、山奈酚(Kaempferol)、木犀草素(Luteolin)、异鼠李素(Isorhamnetin)、芒柄花黄素(Formononetin)等;核心作用靶点18个,其中AR、VCAM1、PCNA、NTRK1、TP53、EGFR和FBXO6等靶点可能是女贞子-黄芪治疗mCRPC的重要靶点。KEGG分析发现,女贞子-黄芪主要通过乙型肝炎(Hepatitis B)、前列腺癌(Prostate Cancer, PCa)、细胞周期(Cell cycle)、Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)信号通路(VEGF signaling pathway)和细胞衰老(Cellular senescence)等通路发挥抗mCRPC的作用。本研究结果可为mCRPC的临床治疗提供参考。

关键词:女贞子;黄芪;转移性去势抵抗性前列腺癌;网络药理学;作用机制;信号通路

中图分类号:R285 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2023)05-1017-08

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20231121.020

前列腺癌(Prostate Cancer, PCa)是全球男性第二常见的恶性肿瘤,也是男性因癌症死亡的主要原因^[1]。近年来,我国前列腺癌发病率明显增加,是男性泌尿系统中发病率增长最快的恶性肿瘤^[2]。雄激

收稿日期:2022-08-08

修回日期:2022-09-23

* 国家自然科学基金项目(31100963),广西自然科学基金项目(2020JJB140154),2021年度广西壮族自治区教育厅项目(JGY2021134),桂林医学院博士科研启动基金项目和桂林医学院大学生创新创业项目(202010601161)资助。

【第一作者简介】

陈海群(1999-),女,在读本科生,主要从事疾病生物信息学研究。

【**通信作者简介】

吴群英(1976-),女,博士,副教授,主要从事疾病生物信息学与分子生物学研究,E-mail:wuqunying@glmc.edu.cn。

【引用本文】

陈海群,华其荣,林军,等.女贞子-黄芪治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的网络药理学机制[J].广西科学,2023,30(5):1017-1024.

CHEN H Q, HUA Q R, LIN J, et al. Mechanism of *Ligustrum lucidum*-*Astragalus membranaceus* in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Based on Network Pharmacology [J]. Guangxi Sciences, 2023, 30(5): 1017-1024.

素剥夺疗法 (Androgen Deprivation Therapy, ADT) 是治疗晚期 PCa 患者的基本方法, 但研究证实几乎所有的 PCa 患者都会对雄激素阻断产生耐药性, 发展为去势抵抗性前列腺癌 (Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC)^[3], 发生转移的 CRPC (Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC) 患者的中位生存期仅为 16-24 个月^[4], 目前尚无有效治疗 mCRPC 的药物^[5]。现有用于治疗 mCRPC 的药物主要为雄激素受体靶向药物, 如阿比特龙及恩杂鲁胺, 但约 20% 的 mCRPC 患者会出现原发性耐药, 导致治疗缓解期短^[6], 因此亟需研发治疗 mCRPC 的新兴药物。

中医药能够改善中晚期肿瘤患者的临床症状, 稳定肿瘤病灶及提高患者生存质量^[7]。有研究表明, 中医药在治疗 PCa 及改善患者生存质量方面具有独特的优势^[8]。据报道, 女贞子 (*Ligustrum lucidum*)-黄芪 (*Astragalus membranaceus*) 在乳腺癌保乳术后调强放射治疗及胃癌辅助治疗中起重要作用, 可以明显改善患者的生活质量, 降低放疗与化疗的毒副作用, 提高患者生存率^[9-10]。但女贞子-黄芪是否可以作为治疗 mCRPC 的潜在药物, 目前尚无相关研究报道。本研究拟利用网络药理学方法, 对女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的作用靶点与潜在机制进行探讨, 为 mCRPC 药物研发提供参考。

1 材料与方法

1.1 活性成分及作用靶点筛选

基于中药系统药理学 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology, TCMSP) 数据库与分析平台, 以口服生物利用度 (Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (Drug-Like, DL) ≥ 0.18 为标准^[11], 筛选女贞子-黄芪的活性成分及作用靶点。

1.2 mCRPC 相关的差异表达基因分析

从 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 下载芯片数据集 GSE77930 表达谱数据及相应的临床信息, 该芯片数据集包含 171 个样本, 其中 CRPC 样本 22 个, mCRPC 样本 149 个。利用 limma 包对数据进行分析, 以差异倍数的绝对值 ($|\text{Fold Change, FC}| \geq 1.5$ 倍, 且 $P < 0.05$ 为标准^[12], 筛选 mCRPC 与 CRPC 之间差异表达的基因, 并绘制热图及火山图。

1.3 女贞子-黄芪活性成分-药物靶点网络的构建

对筛选得到的女贞子-黄芪作用靶点和 mCRPC

相关的差异表达基因取交集, 获得女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的潜在作用靶点, 利用 Cytoscape 3.8.0 软件构建女贞子-黄芪活性成分-mCRPC 作用靶点网络。利用 Cytoscape 3.8.0 软件中 Bisogenet 和 CytoNCA 插件, 选取 HRPD、BIND、DIP、BIOGRID、INTACT 和 MINT 6 个数据库, 构建女贞子-黄芪活性成分与 mCRPC 靶点的蛋白质-蛋白质相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) 网络。以度中心性 (Degree Centrality, DC) > 61 , 介数中心性 (Betweenness Centrality, BC) > 600 为标准^[13], 筛选核心网络。

1.4 核心靶点 GO 富集分析

将筛选得到的交集靶点导入 clusterProfiler 包, 进行 GO 富集分析, 包括分子功能 (Molecular Function, MF)、生物过程 (Biological Process, BP) 和细胞组分 (Cellular Component, CC) 3 个方面^[14]。

1.5 KEGG 分析及靶点-通路网络构建

使用 R 语言, 根据基因富集的数量和显著性, 将富集得到信号通路结果导入 Cytoscape 3.8.0 软件, 根据度值 (Degree) 的大小进行排序, 显示前 20 条通路。利用 Perl 5.30.0 和 Cytoscape 3.8.0 构建靶点-通路网络^[15], 进一步分析女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的核心靶点与信号通路。

2 结果与分析

2.1 女贞子-黄芪的活性成分及作用靶点

在 TCMSP 数据库与分析平台中, 依据 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 筛选女贞子和黄芪的活性成分及作用靶点, 获得女贞子的活性成分 13 个、黄芪的活性成分 20 个, 包括槲皮素 (Quercetin)、山奈酚 (Kaempferol)、木犀草素 (Luteolin)、异鼠李素 (Isorhamnetin)、芒柄花黄素 (Formononetin)、圣草酚 (Eriodictyol) 和女贞果苷 D (Lucidumoside D) 等, 其中山奈酚和槲皮素是女贞子和黄芪两种中药共有的活性成分 (表 1)。女贞子作用靶点 1 025 个, 黄芪作用靶点 968 个。

2.2 mCRPC 相关的差异表达基因

与未发生转移的 CRPC 相比, 在 mCRPC 患者中差异表达的基因一共有 1 067 个, 其中表达上调的基因 424 个, 表达下调的基因 643 个 (图 1)。

表 1 女贞子-黄芪活性成分

Table 1 Active components of *L. lucidum*-*A. membranaceus*

药物 Drug	分子编号 Molecular ID	名称 Name	口服生物利用度 (OB)/% Oral Bioavailability (OB)/%	类药性(DL) Drug- Like (DL)
<i>A. membranaceus</i>	MOL000211	Mairin	55.38	0.78
<i>A. membranaceus</i>	MOL000239	Jaranol	50.83	0.29
<i>A. membranaceus</i>	MOL000296	Hederagenin	36.91	0.75
<i>A. membranaceus</i>	MOL000033	(3S, 8S, 9S, 10R, 13R, 14S, 17R)-10, 13-dimethyl-17-[(2R, 5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2, 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol	36.23	0.78
<i>A. membranaceus</i>	MOL000354	Isorhamnetin	49.60	0.31
<i>A. membranaceus</i>	MOL000371	3,9-di-O-methylnissofin	53.74	0.48
<i>A. membranaceus</i>	MOL000374	5'-hydroxyiso-muronulatol-2',5'-di-O-glucoside	41.72	0.69
<i>A. membranaceus</i>	MOL000378	7-O-methylisomuronulatol	74.69	0.30
<i>A. membranaceus</i>	MOL000379	9,10-dimethoxypterocarpan-3-O-β-D-glucoside	36.74	0.92
<i>A. membranaceus</i>	MOL000380	(6aR, 11aR)-9, 10-dimethoxy-6a, 11a-dihydro-6H-benzofurano[3,2-c] chromen-3-ol	64.26	0.42
<i>A. membranaceus</i>	MOL000387	Bifendate	31.10	0.67
<i>A. membranaceus</i>	MOL000392	Formononetin	69.67	0.21
<i>A. membranaceus</i>	MOL000398	Isoflavanone	109.99	0.30
<i>A. membranaceus</i>	MOL000417	Calycosin	47.75	0.24
<i>A. membranaceus</i>	MOL000422	Kaempferol	41.88	0.24
<i>A. membranaceus</i>	MOL000433	Folic acid	68.96	0.71
<i>A. membranaceus</i>	MOL000438	(3R)-3-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl) chroman-7-ol	67.67	0.26
<i>A. membranaceus</i>	MOL000439	Isomuronulatol-7,2'-di-O-glucoside	49.28	0.62
<i>A. membranaceus</i>	MOL000442	1,7-dihydroxy-3,9-dimethoxy pterocarpene	39.05	0.48
<i>A. membranaceus</i>	MOL000098	Quercetin	46.43	0.28
<i>L. lucidum</i>	MOL000358	β-sitosterol	36.91	0.75
<i>L. lucidum</i>	MOL000422	Kaempferol	41.88	0.24
<i>L. lucidum</i>	MOL004576	Taxifolin	57.84	0.27
<i>L. lucidum</i>	MOL005146	Lucidumoside D	48.87	0.71
<i>L. lucidum</i>	MOL005147	Lucidumoside D _{qt}	54.41	0.47
<i>L. lucidum</i>	MOL005169	(20S)-24-ene-3β,20-diol-3-acetate	40.23	0.82
<i>L. lucidum</i>	MOL005190	Eriodictyol	71.79	0.24
<i>L. lucidum</i>	MOL005195	Syringaresinol diglucoside _{qt}	83.12	0.80
<i>L. lucidum</i>	MOL005209	Lucidusculine	30.11	0.75
<i>L. lucidum</i>	MOL005211	Olitoriside	65.45	0.23
<i>L. lucidum</i>	MOL005212	Olitoriside _{qt}	103.23	0.78
<i>L. lucidum</i>	MOL000006	Luteolin	36.16	0.25
<i>L. lucidum</i>	MOL000098	Quercetin	46.43	0.28

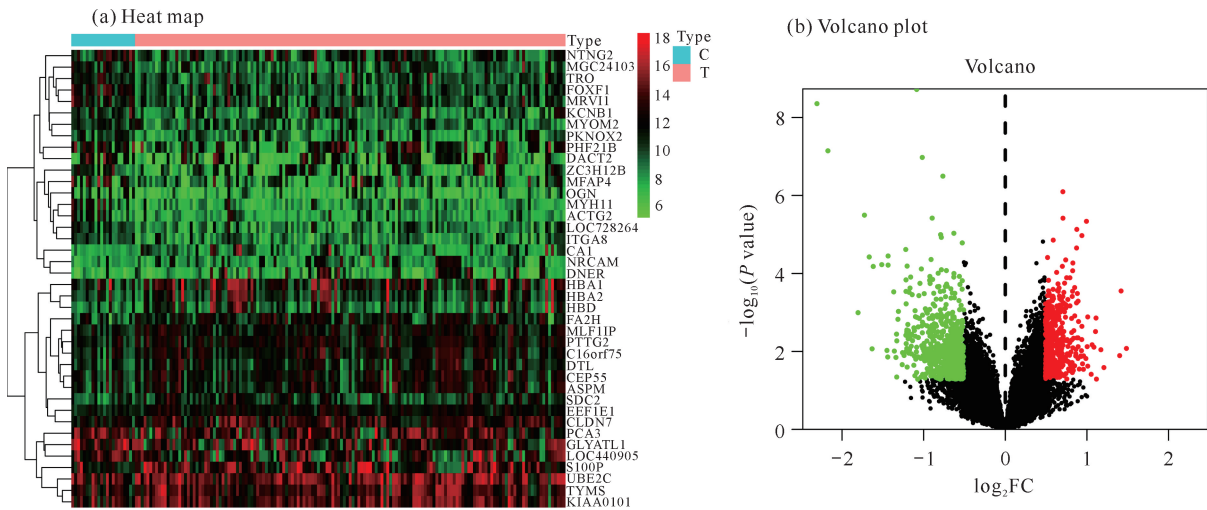


图1 mCRPC 相关的差异表达基因

Fig. 1 Differentially expressed genes associated with mCRPC

2.3 女贞子-黄芪活性成分-mCRPC 作用靶点网络

按不同靶点对应有效成分数目分类展示, 共获得女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的潜在作用靶点 18 个(图 2)。对应的女贞子-黄芪有效成分 11 个(图 3, 其中绿色表示女贞子的有效成分, 黄色表示黄芪的有效成分, 红色为女贞子-黄芪两者共有的有效成分, 蓝色表示靶点基因), 槲皮素的作用靶点最多, 为 15 个; β-谷甾醇、圣草酚和女贞果苷 D(昔元)的作用靶点最少, 只有 1 个作用靶点。

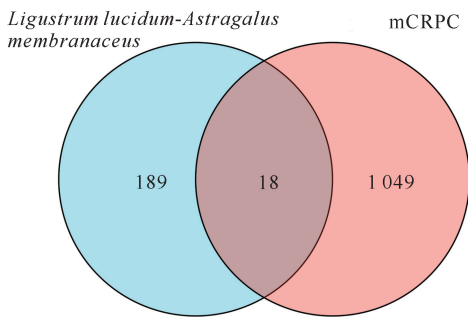


图2 女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的靶点韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of targets for *L. lucidum-A. membranaceus* in the treatment of mCRPC

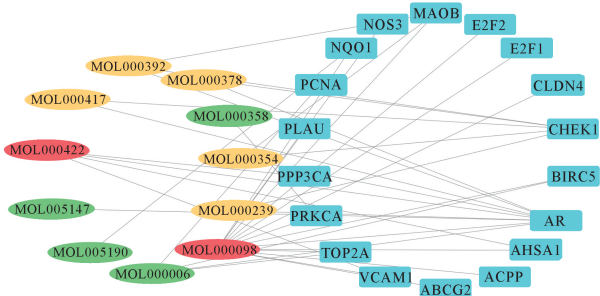


图3 女贞子-黄芪的活性成分与关键作用靶点网络

Fig. 3 Active ingredients and key target networks of *L. lucidum-A. membranaceus*

2.4 女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的作用靶点 PPI 网络

将女贞子-黄芪作用靶点与 mCRPC 相关的差异基因取交集后, 利用 Cytoscape 3.8.0 中的 Bisogenet 插件绘制 PPI 网络图, 得到一个由 1 629 个节点和 40 875 条边组成的网络(图 4)。在此网络图的基础上, 利用 Bisogenet 和 CytoNCA 插件, 以 DC>61 作为初级筛选条件, 获得一个由 435 个节点和 17 187 条边组成的网络[图 5(a)中的黄色色块, 即图 5(b)]。将 BC>600 作为第二次筛选条件, 最终得到一个由 64 个节点和 941 条边组成的核心网络[图 5(b)中的

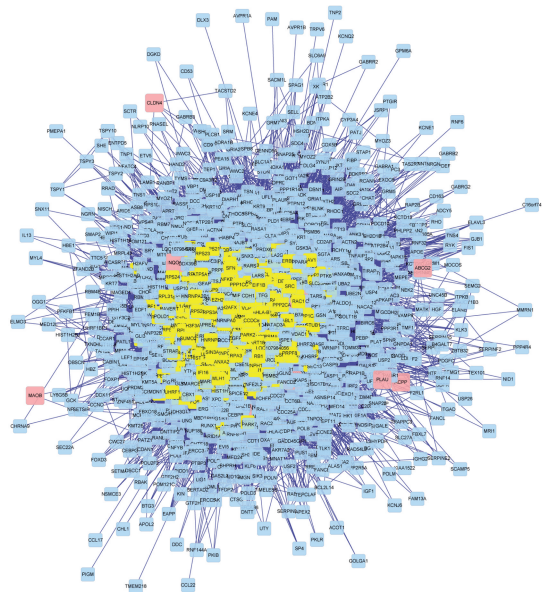


图4 女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的作用靶点 PPI 网络

Fig. 4 PPI network of targets by *L. lucidum-A. membranaceus* in the treatment of mCRPC

黄色色块,即图 5(c)],主要包括雄激素受体(Androgen Receptor, AR)、增殖细胞核抗原(Proliferating Cell Nuclear Antigen, PCNA)和血管细胞黏附因子

(Vascular Cell Adhesion Molecule 1, VCAM1)等关键靶点(图 5 中的红色色块)。

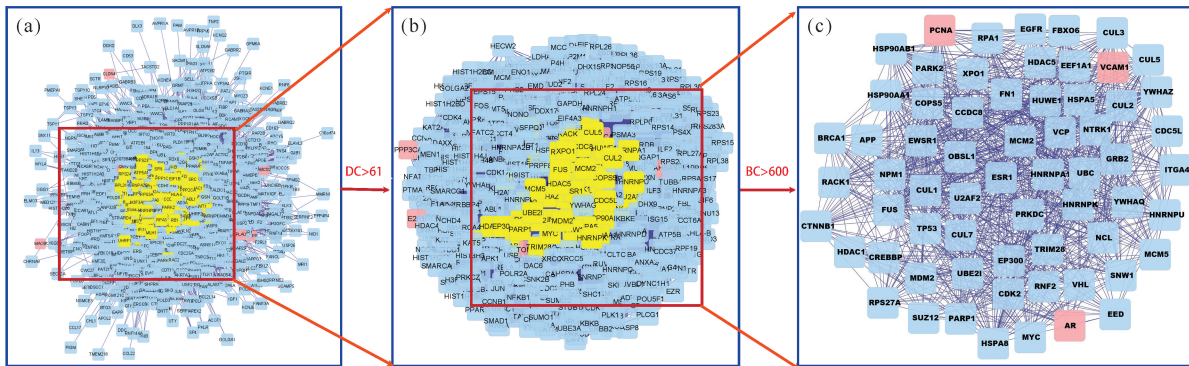


图 5 PPI 网络拓扑图

Fig. 5 Network topology map of PPI

2.5 作用靶点 GO 富集分析

利用 R 语言对女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的核心靶点进行 GO 富集分析,共得到 GO 条目 82 个。BP 条目 75 个,主要参与酮体反应(Response to ketone)、对金属离子的反应(Response to metal ion)、伤口愈合(Wound healing)等生物学过程[图 6(a)]。CC 条目 4 个,主要富集在核染色体(Nuclear chro-

mosome)、染色体区(Chromosomal region)、凝集的染色体(Condensed chromosome)和复制叉处(Replication fork)[图 6(b)]。MF 条目 3 个,涉及氧化还原酶活性(Oxidoreductase activity)和组蛋白激酶活性(Histone kinase activity)[图 6(c)],提示女贞子-黄芪可能通过调节多种生物学过程发挥其治疗 mCRPC 的功效。

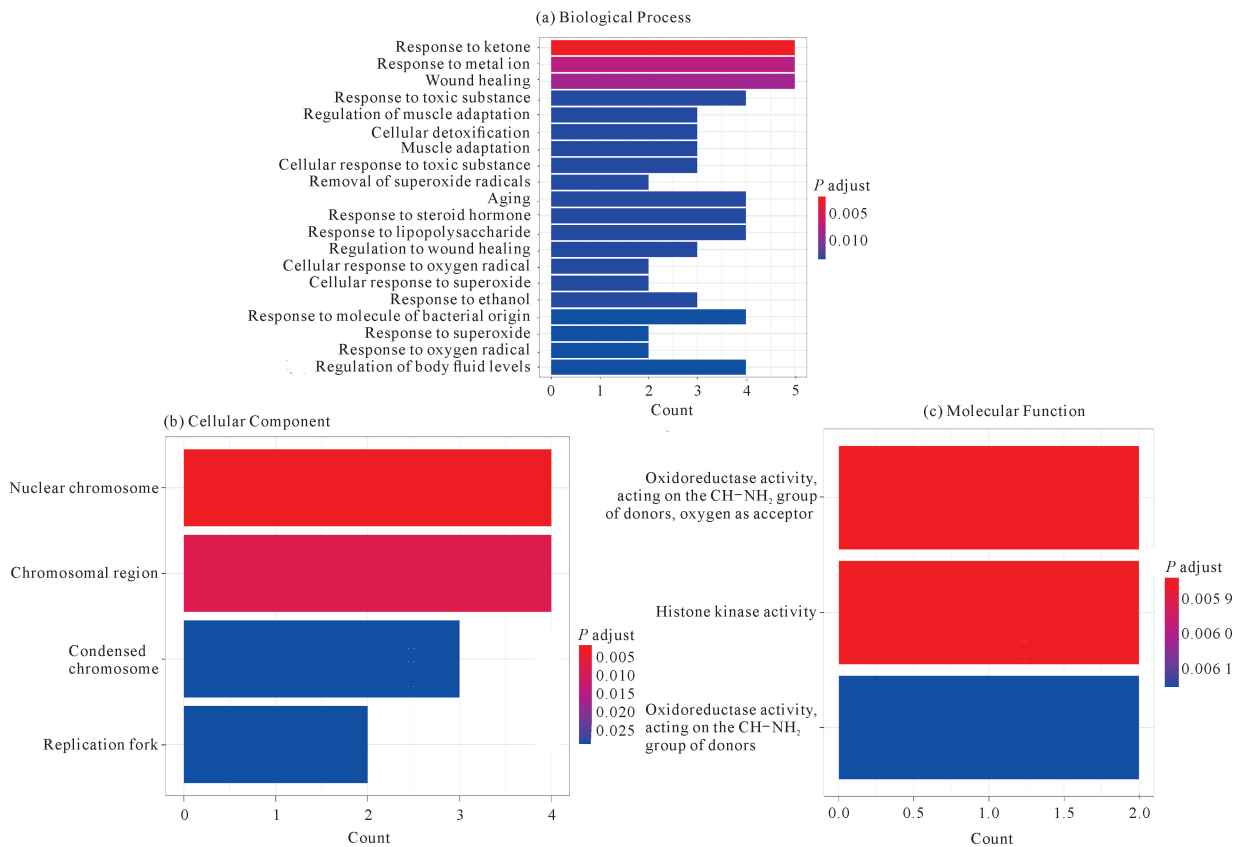


图 6 核心靶点 GO 富集分析

Fig. 6 GO enrichment analysis for key targets

2.6 KEGG 信号通路与核心靶点互作网络

KEGG 分析结果表明, 女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的作用靶点主要涉及乙型肝炎 (Hepatitis B)、前列腺癌、细胞周期 (Cell cycle)、Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) 信号通路 (VEGF signaling pathway) 和细胞衰老 (Cellular senescence) 等通路 (图 7)。对获得的信号通路和作用靶点构建相互作用网络, 结果发现, PRKCA、E2F1、E2F2 和 PPP3CA 等核心靶点与多条信号通路密切相关, 分别涉及了 14、12、11 及 7 个信号通路 (图 8), 提示女贞子-黄芪可能通过多种有效成分作用于多个靶点, 通过多个信号通路发挥其治疗 mCRPC 的作用。

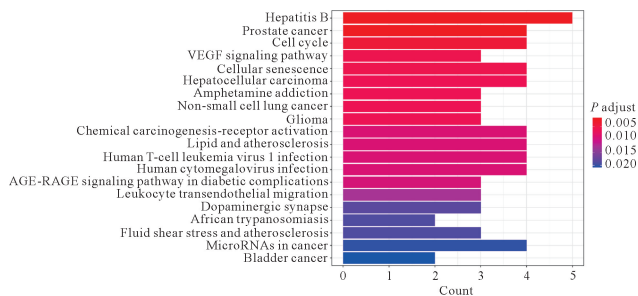


图 7 靶点的 KEGG 分析

Fig. 7 KEGG analysis for key targets

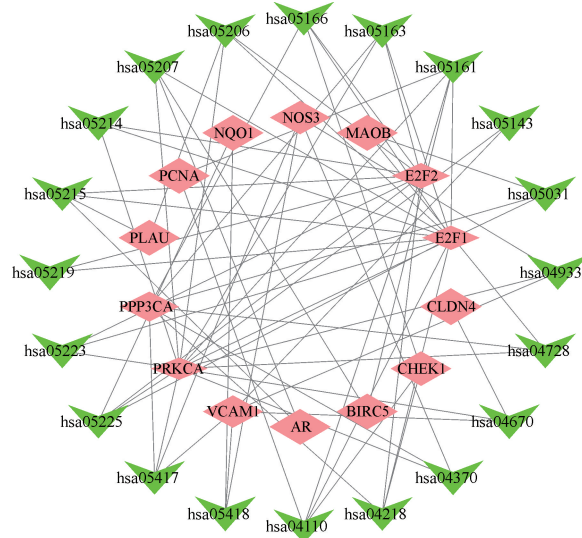


图 8 KEGG 信号通路与核心靶点相互作用网络

Fig. 8 Interaction network between KEGG signaling pathways and key targets

3 讨论

网络药理学基于系统生物学和大数据分析, 通过构建药物-靶点-疾病网络, 探索药物发挥作用的机制, 为中医药的现代化研究提供了新途径和新依据^[16]。本研究将 GEO 芯片数据挖掘与网络药理学

相结合, 探讨女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的作用靶点及潜在作用机制, 结果发现女贞子-黄芪的有效成分包括槲皮素、山奈酚、木犀草素、异鼠李素和芒柄花黄素等, 其中槲皮素在拓扑网络中的度值较大, 作用靶点最多。有研究报道, 槲皮素在体外可抑制前列腺癌、宫颈癌、乳腺癌、肝癌、肺癌以及食管癌等多种肿瘤细胞的增殖与转移, 诱导肿瘤细胞凋亡^[17]。因此, 槲皮素可能是女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的核心成分。

通过构建蛋白互作拓扑网络图, 可知女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的 18 个潜在作用靶点中, 在 PPI 网络发挥关键调控作用的靶点为 AR、PCNA 和 VCAM1。Qiu 等^[18]研究证实, AR 在 PCa 的发展、进展和转移中起着重要作用。PCNA 是细胞增殖的标志物, 其表达上调与肿瘤细胞的恶性增殖密切相关^[19]。Juriková 等^[20]研究报道, PCNA 高表达增加乳腺癌细胞的迁移和侵袭的危险性。Huang 等^[21]发现, VCAM1 高表达与高级别浆液性卵巢癌的发生和预后不良密切相关。Ding 等^[22]发现 VCAM1 与肿瘤血管生成密切相关, 胃癌中 VCAM1 阳性组织的微血管密度高于 VCAM1 阴性组织。Zhang 等^[23]报道, VCAM1 高表达促进结肠癌细胞的侵袭和转移。上述研究结果证实, AR、PCNA、VCAM1 与肿瘤的发生、进展密切相关, 表明女贞子-黄芪可能通过靶向 mCRPC 关键基因发挥治疗作用。

对女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的作用靶点进行 KEGG 分析发现, 作用靶点主要富集在乙型肝炎、前列腺癌、细胞周期、VEGF 信号通路和细胞衰老等通路。Krystyna 等^[24]研究报道, 有肝炎的男性患前列腺癌风险显著增加。Sarkar 等^[25]发现, 乙型肝炎病毒感染与前列腺癌的发展有密切的关系, 乙型肝炎病毒能促进 AR 信号传递。闫浩等^[26]发现, 前列腺癌信号通路激活能够促进 AR 靶基因的转录, 促进细胞的增殖和转移。Ghafouri-Fard 等^[27]认为, 槲皮素通过调节 p21 CDK 抑制剂和抑制 pRb 磷酸化, 抑制细胞增殖。另外, 槲皮素可通过靶向 VEGFR-2 介导的血管生成途径, 抑制下游调节因子 AKT 的表达, 从而抑制肿瘤生长^[28,29]。这些研究提示女贞子-黄芪可能通过调控以上信号通路发挥其治疗 mCRPC 的作用, 表明女贞子-黄芪在治疗 mCRPC 方面极具潜力, 但结果仍需进一步的实验验证。

4 结论

槲皮素、山奈酚、木犀草素、异鼠李素和芒柄花黄

素等成分可能是女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的重要药效物质。女贞子-黄芪可能通过影响与 mCRPC 相关的多个信号通路发挥其治疗 mCRPC 的作用。本研究利用 GEO 芯片数据挖掘与网络药理学相结合的方法系统探讨女贞子-黄芪治疗 mCRPC 的作用机制,为临床应用提供了一定的依据,但本研究中只纳入一个 mCRPC 数据集进行分析,研究结果还有待进一步证实。

参考文献

- [1] RAGHALLAIGH H N, EELES R. Genetic predisposition to prostate cancer: an update [J]. *Familial Cancer*, 2022, 21(1): 101-114.
- [2] CHEN W Q, SUN K, ZHENG R S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. *Chinese Journal of Cancer Research*, 2018, 30(1): 1-12.
- [3] WATSON P A, ARORA V K, SAWYERS C L. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2015, 15(12): 701-711.
- [4] MEHTÄLÄ J, ZONG J, VASSILEV Z, et al. Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0227552.
- [5] LIN Z, ZHANG Z, YE X, et al. Based on network pharmacology and molecular docking to predict the mechanism of Huangqi in the treatment of castration-resistant prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0263291.
- [6] JAYARAM A, WINGATE A, WETTERSKOG D, et al. Plasma tumor gene conversions after one cycle abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer: a biomarker analysis of a multicenter international trial [J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32(6): 726-735.
- [7] 陈逸菲, 李笑. 基于网络药理学分析四逆散活性成分对肿瘤血管新生调节作用的分子机制探析[J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(3): 306-317, 332.
- [8] 贾英杰, 李小江, 杨佩颖, 等. 中医外治法治疗前列腺癌的研究进展[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2021, 3(5): 83-87, 93.
- [9] 王楠, 尹立杰, 丁田贵. 乳腺癌保乳术后调强放疗联合贞芪扶正颗粒治疗的临床分析[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2020, 18(6): 113-115.
- [10] 陈晓霞, 路晓庆, 刘向荣, 等. 女贞子-黄芪抗胃癌研究及作用机制的探讨[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(23): 3801-3804.
- [11] 董培良, 李慧, 韩华. 中药网络药理学的应用与思考[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(17): 204-211.
- [12] 张颖, 邱汉波, 侯恩存, 等. 基于网络药理学-分子对接研究益气逐瘀汤针对胃癌的作用机制[J]. *世界中医药*, 2021, 16(23): 3484-3490.
- [13] 邹孟龙, 黄晓燕, 陈雅璐, 等. GEO 芯片分析联合网络药理学探讨雷公藤治疗溃疡性结肠炎的分子机制[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(12): 1743-1749.
- [14] 汤姝, 吴占申, 李纳, 等. 基于网络药理学探讨隐丹参酮抗非小细胞肺癌的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(1): 119-125.
- [15] 全无瑕, 缪延栋. 基于网络药理学分析参附苓桂术甘汤加减治疗缺血性心肌病的药理过程和分子机制[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(21): 3645-3653.
- [16] 程斌, 沈安, 楼招欢, 等. 基于生信学数据挖掘和实验研究的银荷散抗高脂血症的研究[J]. *中药药理与临床*, 2020, 36(3): 186-193.
- [17] 李聪, 胡强, 张燕翔, 等. 槲皮素的药理学活性研究进展[J]. *湖北中医杂志*, 2018, 40(6): 63-66.
- [18] QIU X M, WANG H, WANG Z, et al. Expression of PCNA, Ki-67 and COX-2 in breast cancer based on DCE-MRI image information [J]. *Journal of Infection and Public Health*, 2020, 13(12): 2032-2037.
- [19] 陈蛟, 郝景程. 长链非编码 RNA 在肝癌中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(7): 786-790.
- [20] JURÍKOVÁ M, DANIHEL L, POLÁK Š, et al. Ki67, PCNA, and MCM proteins: markers of proliferation in the diagnosis of breast cancer [J]. *Acta Histochemica*, 2016, 118(5): 544-552.
- [21] HUANG J, ZHANG J, LI H, et al. VCAM1 expression correlated with tumorigenesis and poor prognosis in high grade serous ovarian cancer [J]. *American Journal of Translational Research*, 2013, 5(3): 336-346.
- [22] DING Y B, CHEN G Y, XIA J G, et al. Association of VCAM-1 overexpression with oncogenesis, tumor angiogenesis and metastasis of gastric carcinoma [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2003, 9(7): 1409-1414.
- [23] ZHANG D, BI J, LIANG Q, et al. VCAM1 promotes tumor cell invasion and metastasis by inducing EMT and transendothelial migration in colorectal cancer [J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 1066.
- [24] KRYSZYNA A, SAFI T, BRIGGS W M, et al. Correlation of hepatitis C and prostate cancer, inverse correlation of basal cell hyperplasia or prostatitis and epidemic syphilis of unknown duration [J]. *International Brazilian Journal of Urology*, 2011, 37(2): 223-230.
- [25] SARKAR P, MALIK S, BANERJEE A, et al. Differen-

- tial microbial signature associated with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12:894777.
- [26] 闫浩, 刘潇潇, 孙轲强, 等. 基于网络药理学和分子对接研究枳实薤白桂枝汤治疗心血管疾病的作用机制[J]. *中国药师*, 2021, 24(3):405-415, 420.
- [27] GHAFOURI-FARD S, SHABESTARI F A, VAEZI S, et al. Emerging impact of quercetin in the treatment of prostate cancer [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 138:111548.
- [28] PRATHEESHKUMAR P, BUDHRAJA A, SON Y O, et al. Quercetin inhibits angiogenesis mediated human prostate tumor growth by targeting VEGFR-2 regulated AKT/mTOR/P70S6K signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47516.
- [29] BALAKRISHNAN S, BHAT F A, SINGH P R, et al. Gold nanoparticle-conjugated quercetin inhibits epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and invasiveness *via* EGFR/VEGFR-2-mediated pathway in breast cancer [J]. *Cell Proliferation*, 2016, 49(6):678-697.

Mechanism of *Ligustrum lucidum*-*Astragalus membranaceus* in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Based on Network Pharmacology

CHEN Haiqun¹, HUA Qirong¹, LIN Jun², ZHOU Qingniao³, CHEN Jia¹, QIN Fei¹, WANG Lu¹, WU Qunying^{2* * *}

(1. School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, 541004, China; 2. School of Intelligent Medicine and Biotechnology, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, 541004, China; 3. School of Basic Medical Sciences, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China)

Abstract: In this study, data mining and network pharmacology were used to explore the mechanism of *Ligustrum lucidum*-*Astragalus membranaceus* in the treatment of metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). The effective components and targets of *L. lucidum*-*A. membranaceus* were retrieved by Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology (TCMSP) database and analysis platform. The chip data set GSE77930 was analyzed by R language to screen differentially expressed genes. Cytoscape 3.8.0 software was used to construct the active ingredient-target network and protein interaction network. GO enrichment analysis and KEGG analysis of core targets were performed using R language. Cytoscape 3.8.0 software was used to construct the relationship network of *L. lucidum*-*A. membranaceus* active ingredient-target pathway. The results showed that there were 33 key active components in *L. lucidum*-*A. membranaceus*, including Quercetin, Kaempferol, Luteolin, Isorhamnetin, and Formononetin, etc. There were 18 core targets, among which AR, VCAM1, PCNA, NTRK1, TP53, EGFR and FBXO6 might be important targets for the treatment of mCRPC by *L. lucidum*-*A. membranaceus*. KEGG analysis showed that *L. lucidum*-*A. membranaceus* played an anti-mCRPC role mainly through Hepatitis B, Prostate cancer, cell cycle, VEGF signaling pathway and cellular senescence. The results of this study can provide a reference for the clinical treatment of mCRPC.

Key words: *Ligustrum lucidum*; *Astragalus membranaceus*; metastatic castration-resistant prostate cancer; network pharmacology; mechanism; signaling pathway

责任编辑:米慧芝