

基于网络药理学及分子对接技术分析西黄丸治疗食管癌作用机制

侯怡君¹, 王汉², 隋晓丹², 王誉睿¹, 孙艳婷¹, 周丽雅¹

1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021

[摘要] 目的: 采用网络药理学及分子对接技术分析西黄丸治疗食管癌的潜在作用机制。方法: 应用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 及相关文献获取西黄丸的活性成分及对应的作用靶点, 使用 R 4.4.1 软件进行筛选合并, 借助 GeneCards、OMIM、pharmGKB、CTD、TTD 等数据库得到食管癌的疾病靶点, 将药物疾病靶点取交集; 利用 Cytoscape3.10.3 软件构建中药复方调控网络图和蛋白质互作 (PPI) 网络图; 基于 David 数据库进行基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 并对核心成分和靶点进行分子对接验证。结果: 共筛选出 57 个有效成分, 400 个药物靶点, 7 330 个疾病靶点, 307 个交集靶点。根据中药复方调控网络和 PPI 网络的拓扑分析结果, 筛选出肿瘤蛋白 P53 (TP53)、AKT 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (AKT1)、酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等关键靶点, 槲皮素、乙酰基-11-酮基- β -乳香酸 (AKBA)、乳香酸等核心成分。获取 GO 条目 627 个, 主要涉及炎症、凋亡等方面。KEGG 通路 113 条, 主要涉及癌症通路、炎症与免疫、增殖与凋亡、氧化应激等信号通路。分子对接显示核心靶点与关键成分具有良好的结合力。结论: 西黄丸可能通过槲皮素、AKBA、乳香酸等有效成分, 调控大鼠肉瘤病毒 (Ras)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt)、腺苷酸活化蛋白激酶/去乙酰化酶 1/叉头框蛋白 (AMPK/SIRT1/FOXO) 等信号通路发挥治疗食管癌的作用。

[关键词] 食管癌; 西黄丸; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 23-0197-11

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.23.034

Analysis of Mechanism of Action of Xihuang Pills in the Treatment of Esophageal Cancer Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Techonolgy

HOU Yijun¹, WANG Han², SUI Xiaodan², WANG Yurui¹, SUN Yanting¹, ZHOU Liya¹

1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun Jilin 130117, China; 2. The Affiliated Hospital of Changchun University of Chinese Medicine, Changchun Jilin 130021, China

Abstract: **Objective:** To analyze the potential mechanism of Xihuang Pills in the treatment of esophageal cancer (EC) using network pharmacology and molecular docking validation. **Methods:** The active ingredients of Xihuang Pills and corresponding targets were retrieved from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and relevant literature. R 4.4.1 software was used for screening and integration. Disease targets for EC were obtained from databases including The Human Gene Database (GeneCards), On-line Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (pharmGKB), Comparative Toxicogenomics Database (CTD), and Therapeutic Target Database (TTD). The intersection between drug and disease targets was taken. Cytoscape 3.10.3 software was employed to construct a Chinese medicine compound regulation network and a protein-protein interaction (PPI) network. Gene Ontology (GO) functional

[收稿日期] 2025-04-30

[修回日期] 2025-11-19

[基金项目] 吉林省中医药科技项目 (2023015)

[作者简介] 侯怡君 (2001-), 女, 在读硕士研究生, E-mail: 1356274321@qq.com。

[通信作者] 周丽雅 (1963-), 女, 教授, 主任医师, E-mail: 1084261366@qq.com。

enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analyses were performed based on the Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery (DAVID). Molecular docking validation was conducted for core ingredients and targets. **Results:** A total of 57 active ingredients, 400 drug targets, 7 330 disease targets, and 307 intersection targets were screened. Based on the topological analysis of the Chinese medicine compound regulation network and PPI network, key targets such as tumor protein P53 (TP53), AKT serine/threonine kinase 1 (AKT1), tyrosine-protein kinase SRC (SRC), and epidermal growth factor receptor (EGFR), as well as core ingredients including quercetin, acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA), and boswellic acid, were identified. Analysis yielded 627 GO terms, primarily related to inflammation and apoptosis. In total, 113 KEGG pathways were identified, mainly involving cancer pathways, inflammation and immunity, proliferation and apoptosis, oxidative stress, and other signaling pathways. Molecular docking showed that the core targets and key ingredients had strong binding affinity. **Conclusion:** Xihuang Pills may exert therapeutic effects on EC through active ingredients like quercetin, AKBA, and boswellic acid by regulating signaling pathways such as rat sarcoma (Ras) virus, phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B (PI3K/Akt), and AMP-activated protein kinase/sirtuin 1/forkhead box protein O (AMPK/SIRT1/FOXO).

Keywords: Esophageal cancer; Xihuang Pills; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action

食管癌是临床常见恶性肿瘤之一,其全球发病率排名第七位,死亡率位列第六^[1]。据统计,来自中国的新增病例和死亡病例分别占全球总数的 53.70% 和 55.35%,严重威胁人类生命安全^[1-2]。研究表明,食管癌的病因及发病机制复杂多样,吸烟、饮酒、胃食管反流(GERD)等均为其危险因素^[3],现代医学治疗食管癌的方法主要有手术、放疗、化疗以及新兴的免疫疗法和单克隆抗体靶向治疗等,疗效确切。西黄丸出自《外科证治全生集》,是临床经典抗癌名方,由没药、乳香、牛黄、麝香组成,具有清热解毒、活血化瘀、消肿散结的功效^[4]。临床应用中,西黄丸常作为辅助手段应用于食管癌治疗的全过程,其对放化疗具有减毒增效的作用,能缓解患者痛苦症状,延长生存周期。现代药理学研究证实,西黄丸具有复杂的药理学反应,包括抑制肿瘤细胞生成、促进癌细胞自噬、调节肿瘤微环境等多个方面^[5-6]。一项针对西黄丸治疗恶性肿瘤的荟萃分析表明,西黄丸在治疗多种恶性肿瘤方面可以提高实体瘤疗效和肿瘤患者生活质量,降低不良反应^[7]。本研究通过网络药理学及分子对接技术分析西黄丸治疗食管癌的有效成分、靶点及作用机制,以期为后续西黄丸的临床应用及食管癌的治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 西黄丸活性成分及靶点预测和筛选 通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)检索西黄丸中牛黄、乳香、没药的活性成分及靶点,筛选标准为口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 和类药性(DL) ≥ 0.18 。同时,利用 Herb 数据库获取麝香成分,通过 Pubchem 和 SwissTargetPrediction 网站预测其靶点。结合中国知网(CNKI)、万方、维普等数据库文献补充未收录数据,最终采用 R 4.4.1 整合所有成分及靶点信息。

1.2 食管癌疾病基因获取 以“Esophageal carcinoma”为关键词,在 GeneCards、OMIM、pharmGKB、CTD、TTD 数据库中进行检索。在 GeneCards 数据库中筛选 Relevance score ≥ 1 的结果。将以上 5 个数据库筛选结果合并后剔除重复基因,获得食管癌疾病基因。将西黄丸药物与食管癌靶点取交集获得西黄丸治疗食管癌的潜在作用靶点,利用 SangerBox 生物医学数据分析网站制作韦恩图。

1.3 构建中药复方调控网络 将上述所获得的中药活性成分、交集靶点、中药名称等数据整理合并后,导入 Cytoscape3.10.3 软件获得并分析“西黄丸-成分-靶点-食管癌”中药复方调控网络,分析西黄丸药物

活性成分多靶点、多层次、多维度治疗食管癌的作用机制。

1.4 蛋白质互作(PPI)网络构建及核心靶点筛选

采用 STRING 数据库对西黄丸治疗食管癌的潜在靶点进行 PPI 网络分析,物种限定为人类“Homo sapiens”,设置置信阈值 ≥ 0.900 并排除游离节点。通过 Cytoscape 3.10.3 对 TSV 格式的互作数据进行网络可视化,并运用 CytoNCA 插件进行拓扑参数分析,包括局部平均连接性(LAC)、特征向量中心性(EC)、紧密度(CC)、节点连接度(degree)、介数中心性(BC)等。利用 R 4.4.1 筛选各参数均高于中位值的核心靶点,最终结合文献验证获得与食管癌直接相关的潜在核心靶点及活性成分。

1.5 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 将西黄丸与食管癌的交集靶点录入 DAVID 平台进行 GO 和 KEGG 通路富集分

析,置信区间为 $P < 0.05$,结合已发表文献进行 KEGG 通路筛选,把处理后的数据导入微生信平台进行可视化分析,获得 GO 富集柱状图和 KEGG 富集气泡图。整理最终数据,通过 Cytoscape3.10.3 软件构建“化合物-靶点-通路”图。

1.6 分子对接验证 将核心靶点基因利用 Uniprot 及 PDB 数据库检索后获得基因蛋白结构,导入 PyMol 软件。在 PubChem 平台检索获得药物活性成分 2D 结构,利用 Chem3D 软件对其进行优化转化为 mol2 格式文件,最后借助 AutoDockVina 软件及 PyMol 软件进行分子对接及可视化分析。

2 结果

2.1 西黄丸活性成分及靶点 见表 1。通过检索数据库及已发表文献^[6,8-9],获得西黄丸有效活性成分 57 个,其对应靶点去重后共 400 个。

2.2 食管癌疾病靶点及药物疾病交集靶点 见图

表 1 西黄丸中化学成分

Mol Id	Mol Name	OB(%)	DL	Drug
MOL001001	quercetin-3-O- β -D-glucuronide	30.66	0.74	没药
MOL001002	ellagic acid	43.06	0.43	没药
MOL001004	pelargonidin	37.99	0.21	没药
MOL001006	poriferasta-7,22E-dien-3 β -ol	42.98	0.76	没药
MOL001009	guggulsterol-VI	54.72	0.43	没药
MOL001013	mansumbinoic acid	48.10	0.32	没药
MOL001026	myrrhanol C	39.96	0.58	没药
MOL001028	(8R)-3-oxo-8-hydroxy-polypoda-13E,17E,21-triene	44.83	0.59	没药
MOL001029	myrrhanones B	34.39	0.67	没药
MOL001031	epimansumbinol	61.81	0.40	没药
MOL001033	diayangambin	63.84	0.81	没药
MOL001040	(2R)-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)chroman-4-one	42.36	0.21	没药
MOL001045	(13E,17E,21E)-8-hydroxypolypodo-13,17,21-trien-3-one	44.34	0.58	没药
MOL001046	(13E,17E,21E)-polypodo-13,17,21-triene-3,18-diol	39.96	0.58	没药
MOL001049	16-hydroperoxymansumbin-13(17)-en-3 β -ol	41.05	0.49	没药
MOL001052	mansumbin-13(17)-en-3,16-dione	41.78	0.45	没药
MOL001061	(16S,20R)-dihydroxydammar-24-en-3-one	37.34	0.78	没药
MOL001062	15 α -hydroxymansumbinone	37.51	0.44	没药
MOL001063	28-acetoxy-15 α -hydroxymansumbinone	41.85	0.67	没药
MOL001095	isofouquierone	40.95	0.78	没药
MOL001126	[(5aS,8aR,9R)-8-oxo-9-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-5,5a,6,9-tetrahydroisobenzofuranol[6,5-f][1,3]benzodioxol-8a-yl]acetate	44.08	0.90	没药
MOL001131	phellamurin_qt	56.60	0.39	没药
MOL001138	(3R,20S)-3,20-dihydroxydammar-24-ene	37.49	0.75	没药
MOL001156	3-methoxyfuranoguaia-9-en-8-one	35.15	0.18	没药

续表 1 西黄丸中化学成分

Mol Id	Mol Name	OB(%)	DL	Drug
MOL001175	Guggulsterone	42.45	0.44	没药
MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75	没药
MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76	没药
MOL000490	petunidin	30.05	0.31	没药
MOL000098	quercetin	46.43	0.28	没药
MOL000988	4,17(20)-(cis)-pregnadiene-3,16-dione	51.42	0.48	没药
MOL000996	Guggulsterol IV	33.59	0.74	没药
M19	Myrrhanone A	-	-	没药
M20	Guggulsterone	-	-	没药
MOL008838	methyl (4R)-4-[(3R,5S,7S,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-trihydroxy-10,13-dimethyl-2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]pentanoate	32.32	0.76	牛黄
MOL008839	Methyl desoxycholate	34.63	0.73	牛黄
MOL008845	Deoxycholic Acid	40.72	0.68	牛黄
MOL008846	ZINC01280365	46.38	0.49	牛黄
MOL000953	CLR	37.87	0.68	牛黄
M22	cholic acid	-	-	牛黄
M23	taurocholic acid	-	-	牛黄
M24	Tauroursodeoxycholic acid	-	-	牛黄
MOL001215	tirucallol	42.12	0.75	乳香
MOL001241	O-acetyl- α -boswellic acid	42.73	0.70	乳香
MOL001243	3 α -Hydroxy-olean-12-en-24-oic-acid	39.32	0.75	乳香
MOL001255	Boswellic acid	39.55	0.75	乳香
MOL001295	phyllocladene	33.40	0.27	乳香
M16	AKBA	-	-	乳香
M17	Boswellic acid	-	-	乳香
M1	Muscone	-	-	麝香
M3	normuscone	-	-	麝香
M4	Cyclotetradecanone	-	-	麝香
M6	4-methylcyclopentadecan-1-one	-	-	麝香
M7	Muscipyridine	-	-	麝香
M10	Cholesterol	-	-	麝香
M11	Cholester-4-en-3-one	-	-	麝香
M13	proline	-	-	麝香
M15	17-beta-estradiol	-	-	麝香

1A。在 GeneCards、OMIM、pharmGKB、CTD、TTD 数据库中检索获得食管癌潜在靶点分别为 7 282、414、3、18、11 个，汇总以上数据后制作韦恩图，剔除重复基因后获得食管癌基因共 7 330 个，将西黄丸药物成分靶点与食管癌疾病靶点取交集，获得交集靶点 307 个，见图 1B。

2.3 西黄丸-食管癌中药复方调控网络 西黄丸治

疗食管癌的网络模型见图 2。包含 370 个节点(57 个活性成分、307 个交集靶点)和 852 条边，网络平均 Degree 值为 4.630 434 783，BC 和 CC 平均值分别为 0.006 134 574 和 0.304 157 369。Degree 值排名前 10 的活性成分包括槲皮素(Quercetin)、乙酰基-11-酮基- β -乳香酸(AKBA)、乳香酸(Boswellic acid)、没药酮 A(Myrrhanone A)、17- β -雌二醇(17-beta-estradiol)、

分别是肿瘤蛋白 p53(TP53)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1(Akt1)、雌激素受体 1(ESR1)、酪氨酸蛋白激酶(SRC)、丝裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3)、热休克

蛋白 HSP 90- α (HSP90AA1)、丝裂原活化蛋白激酶 1(MAPK1)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-6、表皮生长因子受体(EGFR), 见表 3。

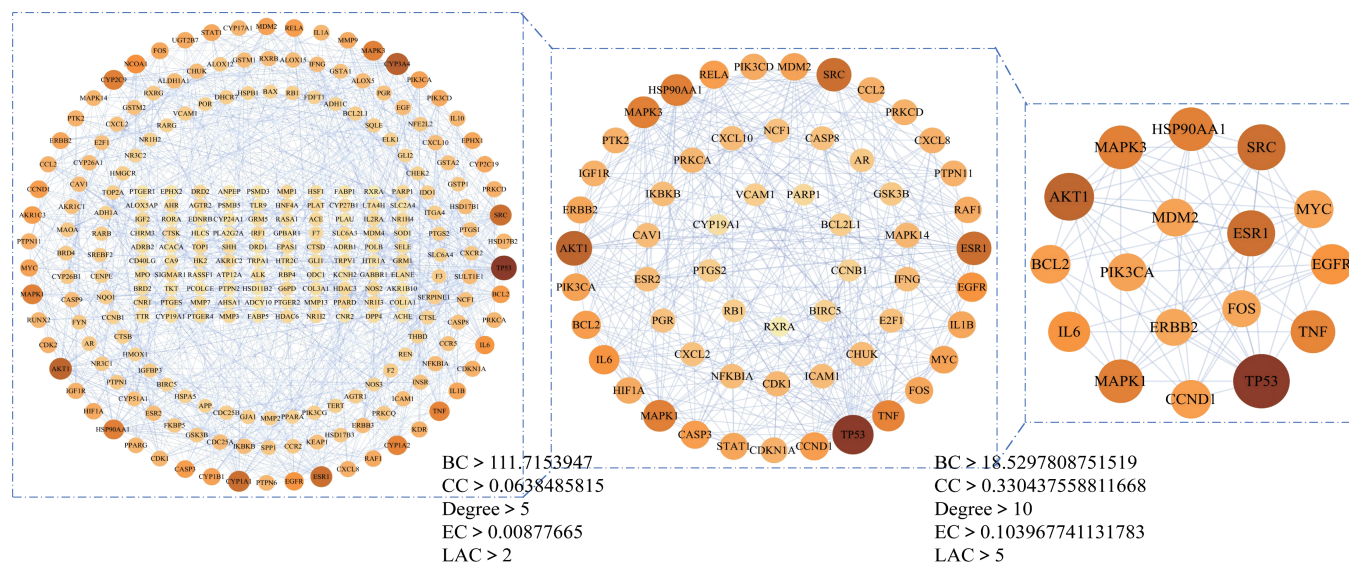


图3 核心靶点展示

表3 西黄丸治疗食管癌核心靶点拓扑分析

name	BC	CC	Degree	EC	LAC
TP53	678.994 1460	0.404 255 319	33	0.298 533 291	7.333 333 33
Akt1	258.505 1222	0.393 103 448	25	0.273 760 676	7.6
ESR1	227.890 8110	0.385 135 135	23	0.259 410 709	8.086 956 52
SRC	188.952 9230	0.375	23	0.240 231 663	7.652 173 91
MAPK3	141.779 862 1	0.38	20	0.229 144 931	7.3
HSP90AA1	118.258 815 9	0.363 057 325	20	0.224 455 848	6.7
MAPK1	121.818 091 5	0.38	20	0.235 413 298	7.7
TNF	276.213 888 3	0.365 384 615	19	0.129 548 103	5.894 736 84
IL-6	135.734 073 6	0.339 285 714	16	0.105 285 950	5.875
EGFR	95.7453 389 5	0.370 129 870	16	0.179 666 936	6.125

2.5 GO与KEGG分析 西黄丸治疗食管癌的潜在作用靶点在GO功能分析中显著富集627项, 其中生物过程(BP)、细胞成分(CC)、分子功能(MF)的数目分别是451、48、128项, 各取富集评分前10项可视化, 见图4。KEGG通路分析鉴定113条显著通路, 经文献二次筛选获得30条食管癌相关通路, 见图5。KEGG通路多与癌症通路、细胞增殖凋亡、氧化应激、炎症与免疫相关。其中与癌症相关的通路有大鼠肉瘤病毒信号通路(Ras)等; 与细胞增殖凋亡有关的通路有细胞凋亡、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶

B(Pi3K/Akt)等; 与氧化应激相关的通路有叉头框O蛋白(FOXO)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等, 与炎症和免疫相关的通路有PD-L1表达和癌症中的PD-1检查点等。通过Cytoscape构建的“化合物-靶点-通路”网络见图6, 包含16个活性成分、140个靶点及30条通路, 形成186个节点、738条边的拓扑结构。

2.6 分子对接验证 见图7。将Degree前10的活性成分与核心靶点进行分子对接, 所有对接组合的结合能均低于-5 kcal/mol, 表明关键成分与靶点间存在稳定的分子相互作用。分子对接结合能最低的6个组合可视化结果见图8。

3 讨论

西黄丸被应用于临床多种恶性肿瘤的辅助治疗, 可贯穿于各类癌症治疗的全过程^[10-13]。食管癌是起源于食管上皮的恶性肿瘤, 临床主要分为鳞癌(ESCC)与腺癌(EAC)两类, 发病呈现从慢性炎症到癌前病变再到侵袭性癌的阶梯进展趋势, 环境-遗传-基因的相互作用是食管癌变的危险因素^[14]。其主要临床症状有进行性吞咽困难、胸骨后疼痛、吐酸、全身消瘦等, 可归属于中医噎膈范畴。中医认为噎膈病因复杂, 主要与七情内伤、劳逸失常、饮食不节、年老体虚等有关, 气血受损, 阴阳失衡, 体内气、痰、

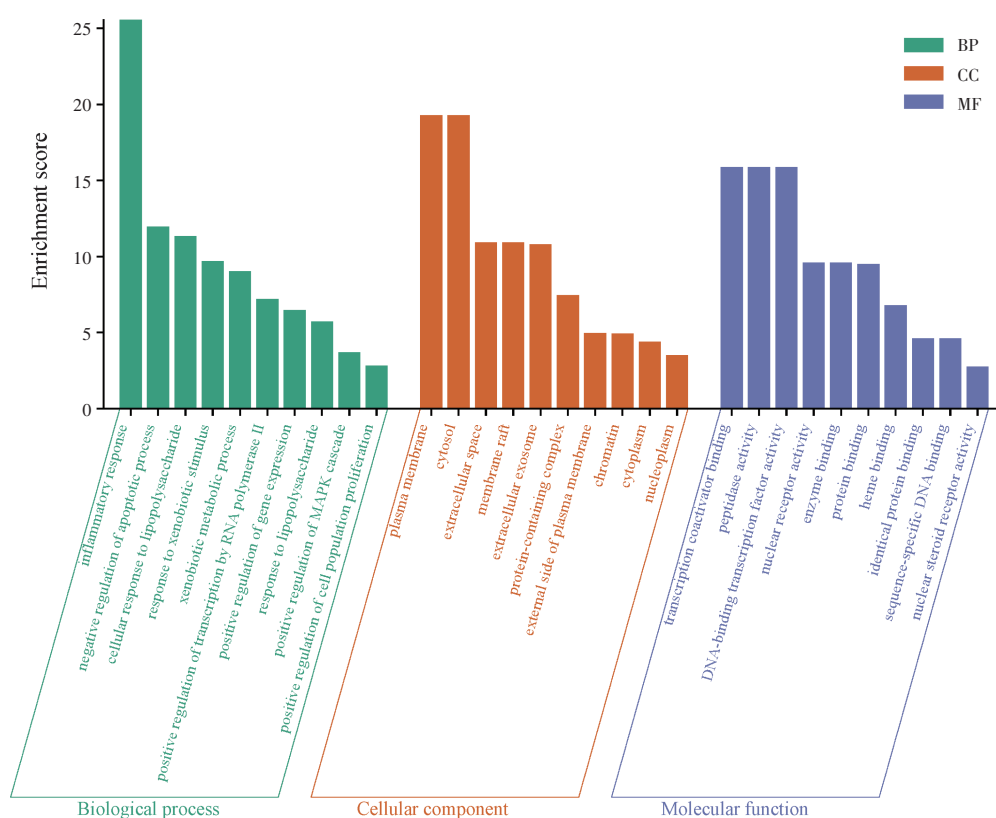


图4 GO功能富集分析

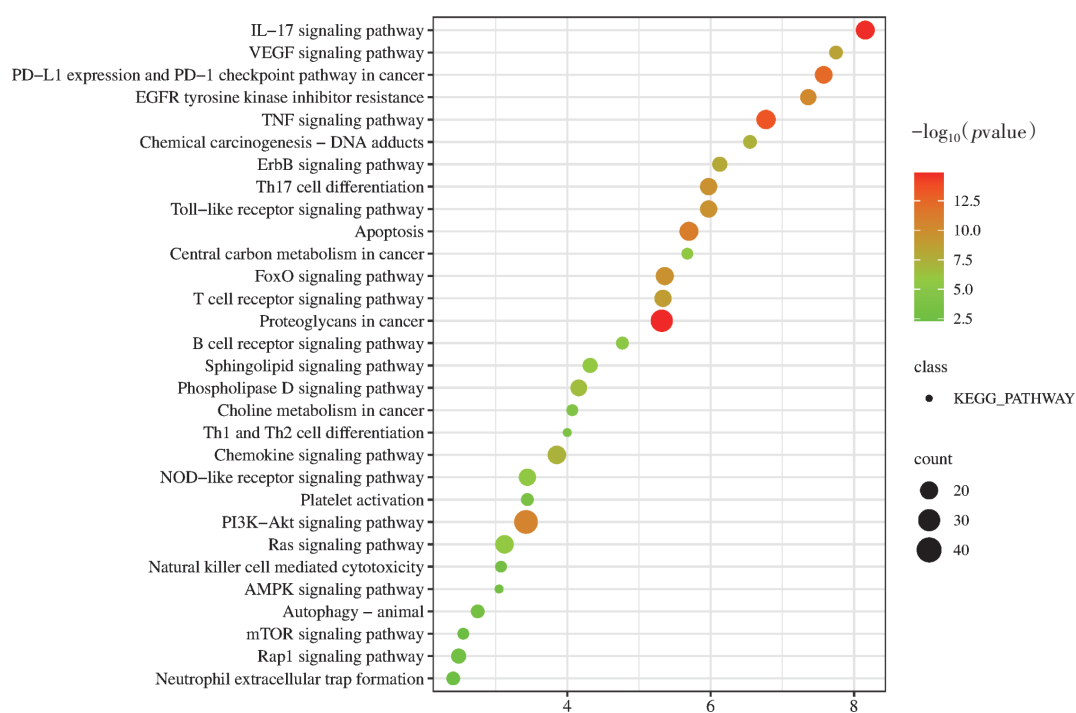


图5 KEGG通路富集分析

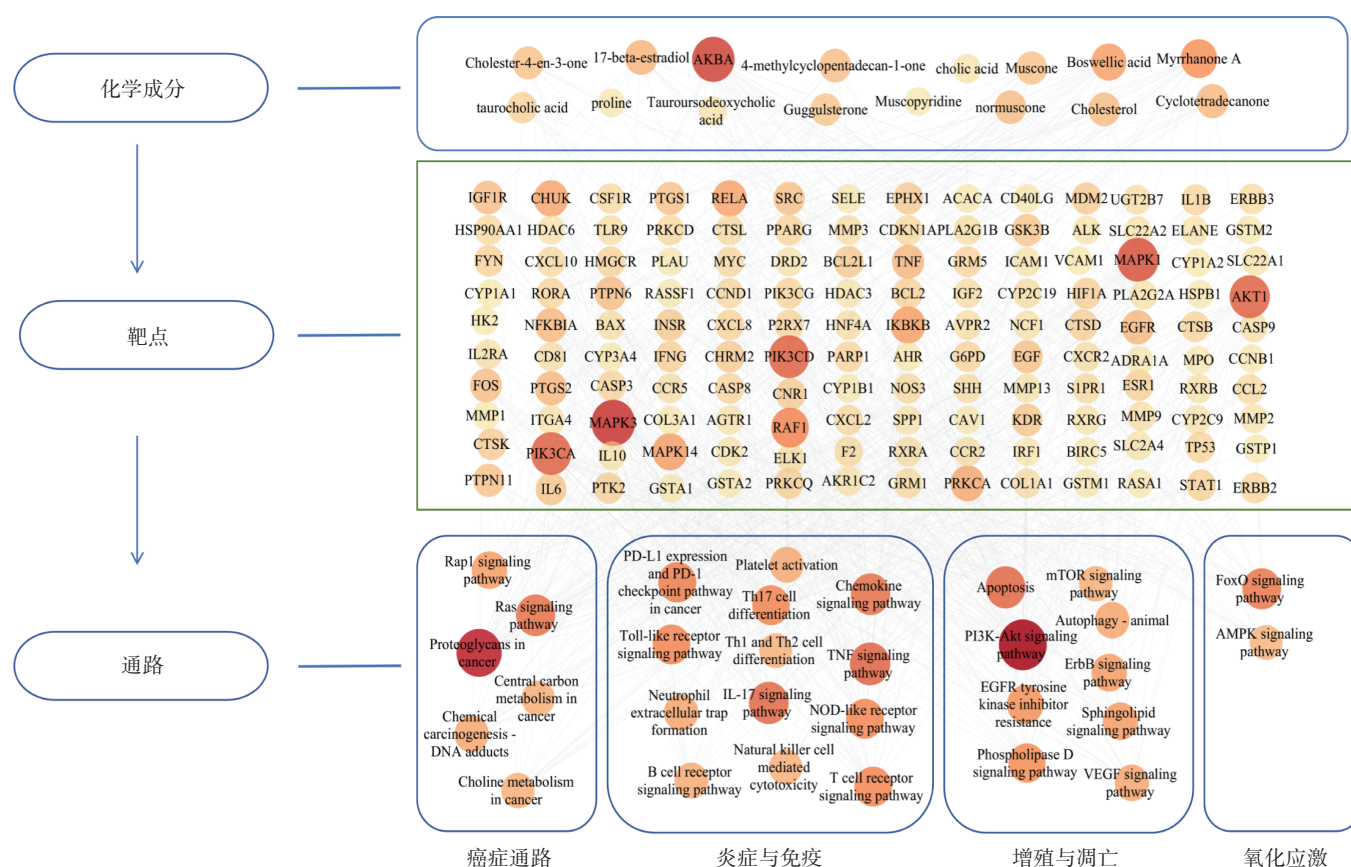


图6 化合物-靶点-通路网络图

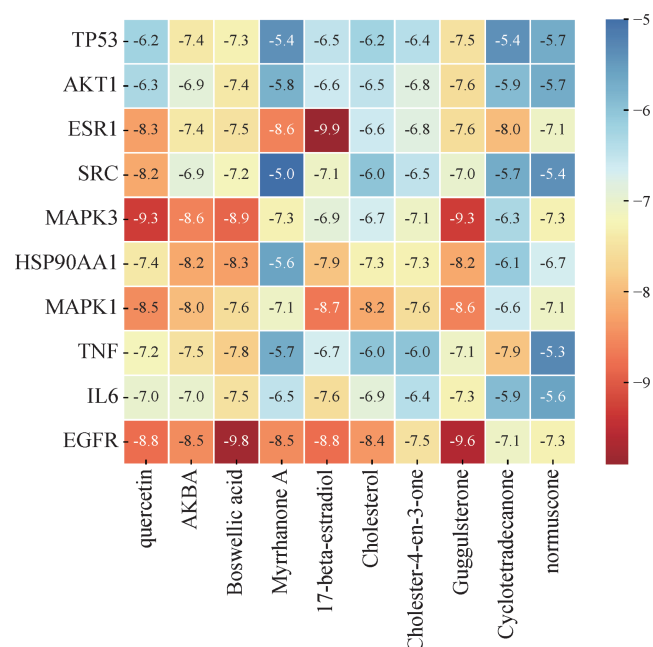


图7 分子对接结合能热图

从热结、气郁、痰浊、血瘀、癌毒角度论治^[15]。西黄丸原名犀黄丸，是清代医家王洪绪的祖传秘方，由牛黄、麝香、乳香、没药4味药加黄米以水泛丸而成。方药精简，方中以牛黄为君药，清热解毒、消肿止痛，消散食管梗阻之痰瘀；麝香辛、温，性善走窜，行血脉之瘀滞，开经络之壅遏，辅牛黄以散瘀消结为臣药；佐以乳香、没药，活血止痛、消肿生肌，凡遇血瘀气滞诸痛，痈肿疮疡，二药每每相兼而用；黄米顾护和中，共奏清热解毒、活血化瘀、消肿散结之效^[4]，临床可用于食管癌辅助治疗。

本研究借助网络药理学方法，共获取西黄丸57个有效成分。其中槲皮素具有良好的抗炎、抗氧化、抗癌、抗癌转移的作用，通过抑制PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路和MAPK/细胞外信号调节激酶(ERK)信号传导，保留健康细胞的同时促进细胞凋亡并减少增殖，增强对癌细胞的免疫识别并减少肿瘤微环境中的炎症反应^[16]。实验研究表明，槲皮素通过作用于B细胞淋巴瘤-2基因及其

瘀、热、癌毒交阻，梗阻于食管而发病，故临床多

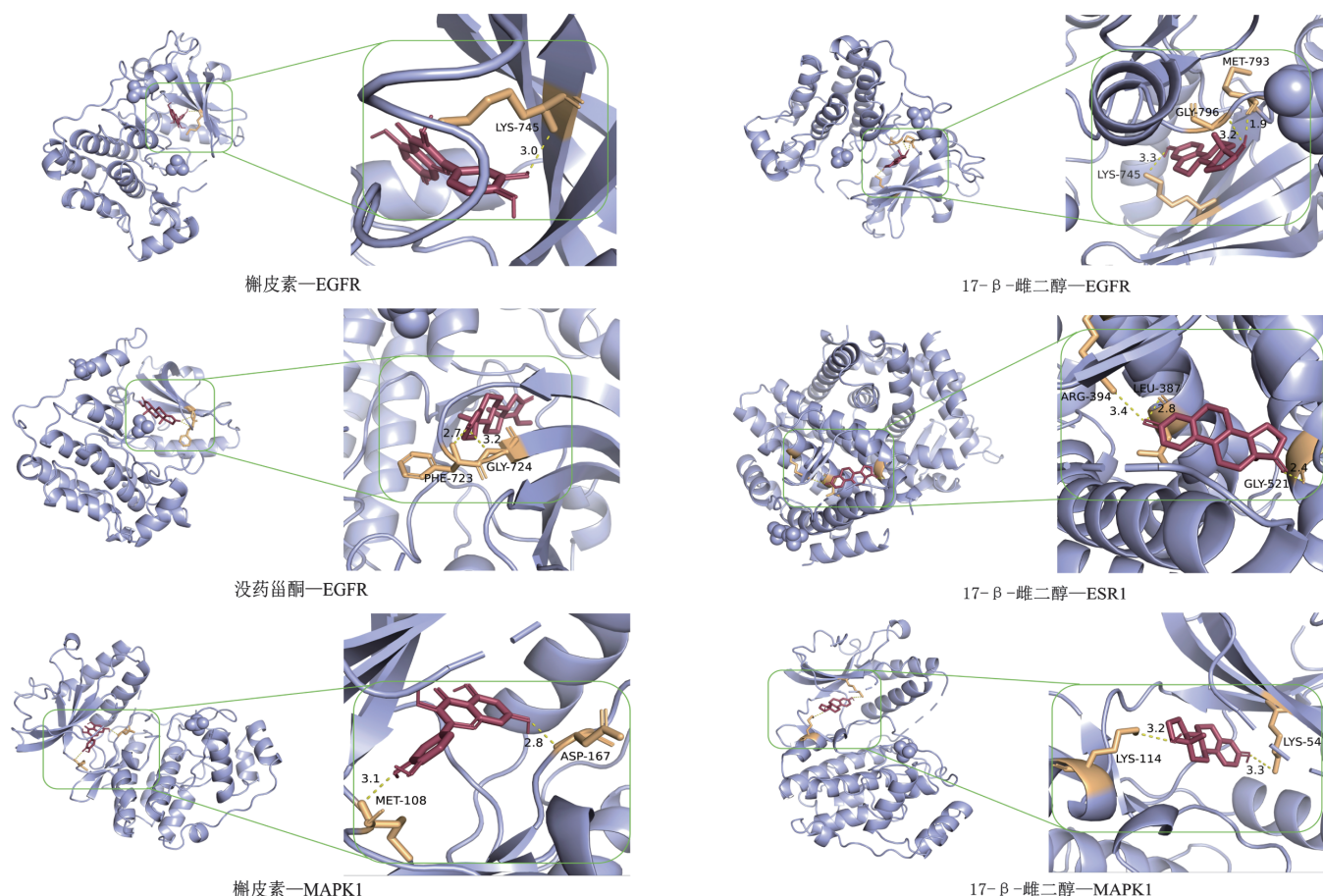


图8 分子对接示意图

相关 X 蛋白 (Bcl-2/Bax) 信号通路, 抑制人食管癌 Eca109 细胞的增殖同时促使其凋亡^[17]。AKBA 可引发线粒体功能障碍从而促使细胞凋亡, 诱导细胞周期停滞, 同时影响 PI3K/Akt 通路抑制癌细胞生长和迁移、促进癌细胞自噬凋亡^[18]。乳香酸具有强大的抗癌、抗炎、抗病毒能力, 与其他抗癌、抗炎和抗病毒药物形成偶联物, 协同增强其生物功效^[19]。以上实验研究证明西黄丸的有效活性成分可能参与抑制肿瘤细胞增殖, 促进自噬凋亡, 减轻氧化应激和炎症免疫等, 以发挥抗肿瘤作用。

通过 PPI 及核心靶点筛选, 得出 TP53、Akt1、SRC、EGFR 等为西黄丸治疗食管癌的核心靶点。其中 TP53 基因是突变热点, 在近半数的人类肿瘤中均存在 TP53 基因突变。TP53 编码的 p53 蛋白是细胞周期和 DNA 修复的关键调节因子。TP53 突变后, p53 停止细胞周期进行损伤修复的能力丧失, 导致基因组不稳定进而促进肿瘤发展。此外, 功能性 p53 的缺失会影响细胞凋亡过程, 使受损细胞能够逃避程序

性细胞死亡并继续增殖^[20-22]。研究发现 TP53 突变导致双等位缺失的克隆是食管癌的早期事件, 可作为肿瘤早期诊断和预后的潜在标志之一, 也可作为新型药物的作用靶点^[23]。Akt 由 Akt1、Akt2、Akt3 三种亚型组成, Akt 的异常激活是食管癌恶性表型的驱动因素, 与加速肿瘤细胞的生长增殖, 加重炎症反应、促进新生血管形成加快癌细胞转移、产生耐药性等密切相关^[21,24]。EGFR 的激活能够招募 SRC 家族激酶, 协同参与细胞存活有关的 PI3K/Akt/mTOR 通路、与细胞增殖有关的 MAPK/ERK 通路, 促进肿瘤细胞增殖分化和转移的过程^[25-26]。

GO 功能分析显示, BP 主要涉及炎症反应、凋亡过程的负调控等, CC 主要包括但不限于质膜、胞质溶胶和胞外空间等, MF 主要体现在肽酶活性、DNA 结合转录因子活性等。KEGG 富集分析显示, 西黄丸作用于食管癌的通路涉及癌症通路、炎症与免疫、增殖与凋亡、氧化应激等多个方面。RAS 通路是一种经典的癌症通路。RAS 异常激活伴随着 MAPK/

ERK 通路下游的信号分子的激活和磷酸化,诱导肿瘤的生成和无限增殖,进而加速恶性转化^[27]。一项体外研究试验表明,沉默 RAS 基因家族中的 K-RAS 基因后,可阻断 EC9706 食管癌细胞系中的 RAS 信号传导通路并显著增加其凋亡水平,阻滞细胞周期,降低肿瘤细胞迁移能力并增加对化疗药物的敏感性^[28]。在炎症与免疫方面,PD-L1 表达和癌症中的 PD-1 检查点通路是肿瘤免疫逃脱的核心机制之一。PD-1 作为人体重要的免疫因子,正常情况下与 PD-L1 配体和 PD-L2 配体结合,使自身磷酸化后激活下游信号通路途径以破坏 T 细胞糖代谢,抑制 T 细胞增殖迁移及炎症因子的分泌从而达到负向调控机体异常活跃的免疫反应。在疾病中,致癌因子及炎症因子上调 PD-1 并发生去磷酸化现象,调控免疫的作用受到抑制使肿瘤细胞逃脱免疫系统的杀伤与监视,促进癌症的发生发展^[29]。PI3K/Akt 信号通路参与食管癌的发生发展,在促进肿瘤细胞生长增殖和迁移,肿瘤血管的形成方面发挥关键作用。磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)是肿瘤抑制因子,也是 PI3K/Akt 信号通路的重要负调节因子。体外实验研究表明,下调食管癌细胞中 PTEN 的表达可以激活巨噬细胞中的 PI3K/Akt 信号通路,诱导 M1 型巨噬细胞极化为 M2 型,增强食管肿瘤相关血管内皮细胞的增殖、迁移、侵袭和微血管形成^[30]。氧化应激是早期癌症进展的核心因素之一,慢性氧化应激能够促进癌细胞存活和增殖的信号通路,促进肿瘤进展^[31]。在相关氧化应激通路中,AMPK 信号通路作为最保守的信号通路之一,在细胞增殖、分化和肿瘤等方面发挥关键作用^[32]。AMPK/SIRT1/FOXO 通路在癌症进展中表现出双重作用,既是肿瘤抑制因子,又是癌细胞存活的促进因子。一方面,该通路通过剥夺癌细胞的能量和诱导细胞凋亡来限制肿瘤生长。AMPK 抑制对癌细胞增殖至关重要的糖酵解和脂肪酸合成,抑制癌细胞的代谢灵活性,同时调节 Bcl-2 家族蛋白促进细胞凋亡。另一方面,AMPK/SIRT1/FOXO 通路通过促进 DNA 的修复和代谢灵活性来支持癌细胞生存^[31,33-34]。综上,西黄丸治疗食管癌作用通路涉及多个方面,且各通路及相关成分靶点并非是孤立作用,而是相互之间存在联系,这表明西黄丸治疗食管癌的机制是一个多途径、多维度共同协作的过程。分子对接结果显示,西黄丸中的核心成分与疾病的核心靶点

有良好的结合能,且结合能均小于-5 kcal/mol,证实上述核心成分与核心靶点具有稳定的相互作用力,具备强关联性。

综上,通过网络药理学分析得出,西黄丸通过槲皮素、AKBA、乳香酸等关键成分,作用于 TP53、Akt1、SRC、EGFR 等核心靶点,调控 Ras、PI3K/Akt、AMPK/SIRT1/FOXO 等信号通路发挥治疗食管癌的作用。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] QU H T, LI Q, HAO L, et al. Esophageal cancer screening, early detection and treatment: Current insights and future directions[J]. World J Gastrointest Oncol, 2024, 16(4): 1180-1191.
- [3] JIANG W, ZHANG B, XU J, et al. Current status and perspectives of esophageal cancer: a comprehensive review[J]. Cancer Commun (Lond), 2025, 45(3): 281-331.
- [4] 陈怡名, 瞿光友, 王连芝, 等. 中医经典名方西黄丸处方考证、历史沿革应用及其质量标志物预测分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(6): 65-72.
- [5] 龙衍, 罗新筠, 邹博, 等. 基于 FAK/Src/ERK 通路探讨西黄丸对前列腺癌血管生成、侵袭和转移的影响[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(23): 6378-6388.
- [6] 王俊亮, 马学莉, 陶蕊, 等. 西黄丸活性成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(22): 259-269.
- [7] 游旭军, 周青, 傅伟, 等. 西黄丸辅助治疗恶性肿瘤随机对照试验的 Meta 分析[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(1): 90-96.
- [8] 刘倩, 郑婷婷, 李锋, 等. 麝香化学成分及其相关微生物研究进展[J/OL]. 特产研究, 2025: 1-6[2025-04-23]. <https://doi.org/10.16720/j.cnki.teyj.2024.149>.
- [9] 宋银雪, 苗常青, 许静, 等. 麝香酮对胰腺癌中 NLRP3 炎症体通路介导的上皮间质转化的影响[J]. 西部医学, 2024, 36(5): 642-648.
- [10] 樊碧发, 侯丽, 贾立群, 等. 癌痛规范化治疗中成药合理使用专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(1): 9-17.
- [11] 林洪生, 李萍萍, 薛冬, 等. 肿瘤姑息治疗中成药使用专家共识(2013 版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(3): 269-279.
- [12] 刘瑞, 胡佳奇, 姜菊玲, 等. 中西医联合诊疗胰腺癌专家共识(2023 年)[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(7): 3544-3548.
- [13] 中华中医药学会血液病分会, 中国民族医药学会血液病分会, 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会, 等. 恶性肿瘤中医维持治疗专家共识[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(1): 141-148.

- [14] 彭孟凡, 田硕, 李晨辉, 等. 食管癌发病机制及中医药临床干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 267-274.
- [15] 宁玲, 马澳伦, 黄贵华. 国医大师黄瑾明以“气血均衡”理论辨治食管癌术后经验[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(10): 5249-5253.
- [16] SILVA-PINTO P A, DE PONTES J T C, AGUILAR-MORÓN B, et al. Phytochemical insights into flavonoids in cancer: Mechanisms, therapeutic potential, and the case of quercetin[J]. Heliyon, 2025, 11(4): e42682.
- [17] 廖应英. 槲皮素对人食管癌 Eca109 细胞增殖与凋亡的影响及其机制探讨[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [18] LV M, SHAO S, ZHANG Q, et al. Acetyl-11-Keto- β -Boswellic Acid Exerts the Anti-Cancer Effects via Cell Cycle Arrest, Apoptosis Induction and Autophagy Suppression in Non-Small Cell Lung Cancer Cells[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 733-744.
- [19] HUSSAIN H, WANG D, EL-SEEDI H R, et al. Therapeutic potential of boswellic acids: an update patent review(2016-2023)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2024, 34(8): 723-732.
- [20] 梁淑影. 食管鳞状细胞癌 TP53 突变研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [21] DE MELO VIANA T C, NAKAMURA E T, PARK A, et al. Molecular Abnormalities and Carcinogenesis in Barrett's Esophagus: Implications for Cancer Treatment and Prevention[J]. Genes (Basel), 2025, 16(3): 270.
- [22] ZHANG H, XU J, LONG Y, et al. Unraveling the Guardian: p53's Multifaceted Role in the DNA Damage Response and Tumor Treatment Strategies[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(23): 12928.
- [23] 赵莹. 多阶段食管癌变的基因组改变研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [24] FONTANA F, GIANNITTI G, MARCHESI S, et al. The PI3K/Akt Pathway and Glucose Metabolism: A Dangerous Liaison in Cancer[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(8): 3113-3125.
- [25] WANG W, YE L, LI H, et al. Targeting esophageal carcinoma: molecular mechanisms and clinical studies[J]. Med Comm, 2024, 5(11): e782.
- [26] ZENG Q, HE J, CHEN X, et al. Recent advances in hematopoietic cell kinase in cancer progression: Mechanisms and inhibitors[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 176: 116932.
- [27] WANG X J, ZHENG Y L, FAN Q X, et al. Effect of blocking Ras signaling pathway with K-Ras siRNA on apoptosis in esophageal squamous carcinoma cells[J]. J Tradit Chin Med, 2013, 33(3): 361-366.
- [28] WANG X J, ZHENG Y L, FAN Q X, et al. RNAi-induced K-Ras gene silencing suppresses growth of EC9706 cells and enhances chemotherapy sensitivity of esophageal cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(12): 6517-6521.
- [29] 李立. β -arrestin2 通过影响 PI3K/AKT 信号通路导致食管癌发生发展的分子机制研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.
- [30] YANG C, CHEN C, XIAO Q, et al. Relationship Between PTEN and Angiogenesis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and the Underlying Mechanism[J]. Front Oncol, 2021, 11: 739297.
- [31] GUAN G, CHEN Y, DONG Y. Unraveling the AMPK-SIRT1-FOXO Pathway: The In-Depth Analysis and Breakthrough Prospects of Oxidative Stress-Induced Diseases[J]. Antioxidants (Basel), 2025, 14(1): 70.
- [32] ASL E R, AMINI M, NAJAFI S, et al. Interplay between MAPK/ERK signaling pathway and MicroRNAs: A crucial mechanism regulating cancer cell metabolism and tumor progression[J]. Life Sci, 2021, 278: 119499.
- [33] FAUBERT B, VINCENT E E, POFFENBERGER M C, et al. The AMP-activated protein kinase (AMPK) and cancer: many faces of a metabolic regulator[J]. Cancer Lett, 2015, 356(2 Pt A): 165-170.
- [34] THIRUPATHI A, CHANG Y Z. Role of AMPK and its molecular intermediates in subjugating cancer survival mechanism[J]. Life Sci, 2019, 227: 30-38.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]