

# 基于网络药理学探讨人参皂苷 $R_{b1}$ 肠道菌 转化物治疗胃癌的作用机制

万彦, 敖慧<sup>▲</sup>

(成都中医药大学, 四川 成都 611137)

**【摘要】目的:** 基于网络药理学技术研究人参皂苷  $R_{b1}$  的肠道菌转化物-人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌的作用机制, 为人参皂苷的临床合理应用提供科学依据。**方法:** Swiss Target Prediction 数据库预测人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  的靶点; 以“Gastric cancer”为关键词在 Disgenet、Malacards 和 Omim 数据库中获得胃癌的靶点; 将人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  的 PPI 网络分别与胃癌的 PPI 网络取交集分别获得人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌的 PPI 网络; 分别将人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌的核心靶点导入到 Metascape 数据库中, 得到 GO 分析结果和 KEGG 富集结果。**结果:** 网络药理学结果表明人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌的关键靶点分别有 64 个及 56 个。结合人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  的生物学特性, 发现 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、HIF-1 $\alpha$  信号通路及 ErbB 信号通路可能是上述两种人参皂苷抗胃癌作用涉及的主要通路。**结论:** 人参皂苷  $R_{b1}$  肠道菌群转化物-人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  可能通过调节 PI3K-Akt 信号通路、MAPK 信号通路、HIF-1 $\alpha$  信号通路及 ErbB 信号通路治疗胃癌, 后续可开展相关实验加以验证。

**【关键词】** PI3K-Akt 信号通路; MAPK 信号通路; HIF-1 $\alpha$  信号通路; ErbB 信号通路; 人参皂苷  $R_{b1}$  肠道菌群转化物; 人参皂苷  $R_d$ ; 人参皂苷  $F_2$ ; 胃癌; 网络药理学

**【中图分类号】** R 285.5; R 969.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1004-0668 (2022) 03-0049-09

**【DOI 编码】** 10.13593/j.cnki.51-1501/r.2022.03.049

**【引文格式】** 万彦, 敖慧. 基于网络药理学探讨人参皂苷  $R_{b1}$  肠道菌转化物治疗胃癌的作用机制 [J]. 成都中医药大学学报, 2022, 45 (3): 49-57.

**【开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID)】**



胃癌是癌症相关死亡率的第二大原因, 也是全球第四大常见癌症<sup>[1]</sup>。其发病机制复杂, 涉及多通路以及多靶点<sup>[2]</sup>。目前, 胃癌的治疗手段多样, 多以化疗以及手术疗法居多。然而, 这些方法有着不可忽视的副作用, 例如化疗后的不良反应以及预后不佳等<sup>[3]</sup>。因此, 有必要寻找安全有效且多靶点的药物。

研究表明, 人参皂苷可有效防治胃癌<sup>[4]</sup>。人参皂苷  $R_{b1}$  是人参含量最高的皂苷原型成分之一, 但膜通透性差, 口服生物利用度低, 较难被人体肠道直接吸收<sup>[5,6]</sup>。本课题组前期研究表明, 人参皂苷  $R_{b1}$  并无明显的体外抗胃癌活性, 常经肠道菌群的脱糖作用转化为稀有人参皂苷而转运到上皮膜被肠道吸收。因此, 肠道菌群转化的代谢物可

能是人参皂苷  $R_{b1}$  在体内发挥药效的主要形式<sup>[7,8]</sup>。人参皂苷  $R_d$ 、 $F_2$  是人参皂苷  $R_{b1}$  主要肠道菌群转换产物<sup>[9]</sup>。有研究表明人参皂苷  $R_d$  和人参皂苷  $F_2$  具有一定的抗胃癌活性, 但其机制不清晰<sup>[10,11]</sup>。

网络药理学就是将生物学网络与药物作用网络整合, 分析药物在网络中与节点或网络模块的关系, 由寻找单一靶点转向综合网络分析<sup>[12]</sup>。网络药理学主要是通过系统生物学的研究方法进行研究, 使用统计学、复杂网络等数学手段, 能够在分子水平上更好地理解细胞以及器官的行为, 加速药物靶点的确认以及发现新的生物标志物<sup>[13-15]</sup>, 对于研究多靶点药物作用机制具有一定优势。本研究拟将网络药理学应用于预测人参皂苷  $R_d$  和人参皂苷  $F_2$  的抗胃癌作用机制, 为人参皂

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目 (81503272)

**【第一作者】** 万彦, 男, 1996 年生; 硕士研究生在读; E-mail: 15592038985@163.com

**【通信作者】** 敖慧, 女, 1980 年生; 博士, 教授; E-mail: aohui2005@126.com

苷的临床合理应用提供科学依据。

## 1 实验材料与方法

### 1.1 人参皂苷 $F_2$ 及 $R_d$ 的靶点预测

Swiss Target Prediction 是一种基于与已知化合物的二维和三维结构的相似性来预测化合物的靶标的数据库。该数据库由 280 381 个小分子与 2 686 个靶标间的相互作用构成, 其中大多数靶标是人的蛋白。Swiss Target Prediction 为每个预测靶标提供一个分数, 以评估预测正确的可能性。因此本实验通过 Swiss Target Prediction (<http://swisstargetprediction.ch/>) 数据库获得人参皂苷  $F_2$  和  $R_d$  的潜在靶点。

### 1.2 胃癌相关基因的筛选

以“gastric cancer”为关键词在 Disgenet (<http://www.disgenet.org/>)、Malacards (<http://www.malacards.org/>) 和 Omim (<https://omim.org/>) 数据库中获得胃癌的靶点, 并对获得的靶点进行去重, 得到疾病的潜在靶点。

### 1.3 核心靶点垂钓及 PPI 网络构建

BisoGenet 旨在评估来自蛋白质组学或基因组学实验的基因或蛋白质组之间的功能关系的突出程度, 通过 Bisogenet 内在整合数据库对输入的靶点进行拓展分析可以得到一组更全面的 PPI 网络。在 Cytoscape 3. 8. 2 软件中, 将人参皂苷  $F_2$ 、 $R_d$  和胃癌的潜在靶点分别输入 Bisogenet 插件中, 点击“Gene identifiers only”进入下一步“DataSettings”, 勾选“Protein Protein Interaction”选项, 点击确定分别构建人参皂苷  $F_2$ 、 $R_d$  和胃癌的 PPI 网络。然后利用 Merged 工具将人参皂苷  $F_2$ 、 $R_d$  的 PPI 网络分别与胃癌的 PPI 网络取交集获得人参皂苷  $R_d$  治疗胃癌的 PPI 网络和人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌的 PPI 网络。利用 CytoNCA 插件计算两组 PPI 网络的属性值。在人参皂苷  $R_d$  治疗胃癌的 PPI 网络中先利用 Degree 值的中位数筛选一次, 再利用 Degree、Betweenness 和 Closeness 中位数进行三次筛选获得人

参皂苷  $R_d$  治疗胃癌的核心靶点。同法获得人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌的核心靶点。

### 1.4 药物-核心靶点网络构建

利用 Cytoscape 3. 8. 2 软件分别对人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌的核心靶点和人参皂苷  $R_d$  治疗胃癌的核心靶点构建药物-核心靶点网络。

### 1.5 富集分析

分别将人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌的核心靶点和人参皂苷  $R_d$  治疗胃癌的核心靶点导入到 Metascape (<http://metascape.org/>) 数据库中, 物种选择“homo sapiens”, 点击 Costom Analysis 进入下一步。在 Enrichment 页面设置  $P \leq 0.05$ , 勾选 GO Biological Processes 选项进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 生物学过程分析; 勾选 KEGG Pathway 选项进行 KEGG 分析。得到 GO 分析结果和 KEGG 富集结果。

## 2 实验结果

### 2.1 人参皂苷 $F_2$ 、 $R_d$ 及胃癌的潜在靶点

根据 SwissTargetPrediction 数据库得到人参皂苷  $F_2$  靶点 20 个, 人参皂苷  $R_d$  靶点 23 个。在 disgenet、malacards 和 OMIM 数据库中分别获得胃癌相关靶点 34 个、32 个、140 个, 合并以上检索结果并删去重复值, 共得到胃癌相关靶点 189 个。

### 2.2 人参皂苷 $F_2$ 及 $R_d$ 治疗胃癌关键靶点筛选

#### 2.2.1 人参皂苷 $R_d$ 治疗胃癌关键靶点筛选

构建人参皂苷  $R_d$  的作用靶点 PPI 网络, 其中包括节点 1 269 个, 节点之间的相互关系 28 398 个; 构建胃癌疾病相关靶点 PPI 网络, 其中具有 5 804 个节点, 节点之间的相互关系 149 080 个。随后使用 Merge 插件, 提取人参皂苷  $R_d$  治疗胃癌起效的交集靶点网络, 通过 Degree、Betweenness 和 Closeness 中位数进行筛选, 具体参数如表 1 所示, 最后得到人参皂苷  $R_d$  治疗疾病的关键靶点, 例如 NTRK1、Fibronectin 1、MCM2、AKT1 等 64 个靶点, 如图 1、表 2 所示。

表 1 人参皂苷  $R_d$ 、 $F_2$  治疗胃癌关键靶点筛选参数

网络	筛选次数	参数		
		Degree	Betweenness	Closeness
人参皂苷 $R_d$ 治疗胃癌 PPI 网络	1	29	—	—
	2	57	921.649	0.477 3
	3	89	1991.236 4	0.495 3
	4	112	4471.888 7	0.506 7
人参皂苷 $F_2$ 治疗胃癌 PPI 网络	1	27	—	—
	2	52	775.495 2	0.479 8
	3	83	1874.543 2	0.497 1
	4	104.5	3710.388 1	0.507 6

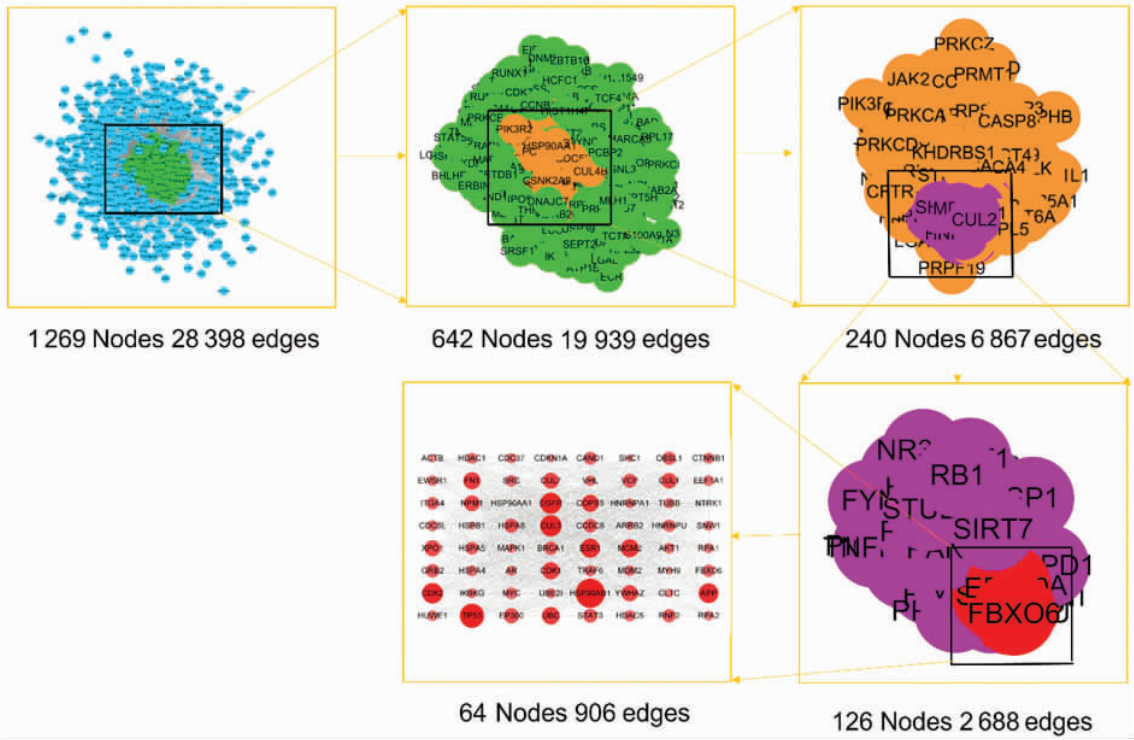


图1 人参皂苷 R<sub>d</sub> 治疗胃癌关键靶点的拓扑网络

表2 人参皂苷 R<sub>d</sub> 关键靶点详细信息

编号	靶点	靶点英文名
1	NPM1	Nucleophosmin/Nucleoplasmin Family , Member 1
2	HSP90AA1	Heat shock protein 90 alpha family class A member 1
3	HSPA5	Heat shock 70 kDa protein 5
4	YWHAZ	Tyrosine 3 – Monooxygenase/Tryptophan 5 – Monooxygenase Activation Protein Zeta
5	TP53	Tumor protein p53
6	HSP90AB1	Heat shock protein 90 kDa alpha , class B member 1
7	HSPA8	Heat shock protein family A member 8
8	VCP	Valosin – containing protein
9	HNRNPA1	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1
10	NTRK1	Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1
11	ESR1	Estrogen receptors 1
12	UBC	Ubiquitin C
13	TUBB	Tubulin beta
14	HNRNPU	Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein U
15	CUL1	cullin 1
16	EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
17	MCM2	Minichromosome Maintenance 2
18	EEF1A1	Eukaryotic elongation factor 1A1
19	CDK2	Cyclin – dependent kinase 2
20	ACTB	Beta – actin
21	HSPB1	Heat shock protein beta – 1
22	CLTC	Clathrin heavy chain
23	CUL3	Cullin 3
24	COPS5	COP9 signalosome subunit 5
25	RPA1	NRF2 – replication protein A1
26	HSPA4	Heat shock 70 kDa protein 4
27	FN1	Fibronectin 1
28	CDK1	Cyclin – dependent kinase 1
29	MYH9	Myosin heavy – Chain 9

( 见续表2 )

(续表 2)

编号	靶点	靶点英文名
30	EP300	E1A Binding Protein P300
31	CDC5L	Cell division cycle 5 – like
32	HUWE1	HECT, UBA And WWE Domain Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 1
33	GRB2	Growth factor receptor – bound protein – 2
34	APP	Amyloid precursor protein
35	AKT1	Serine/threonine kinase 1
36	CAND1	Cullin – associated Nedd8 – dissociated protein 1
37	SNW1	SNW Domain containing 1
38	XPO1	Exportin 1
39	RPA2	Replication Protein A2
40	MDM2	Mouse double minute 2
41	CTNNB1	Catenin beta1
42	IKBKG	Inhibitor of kappa polypeptide gene enhancer in B cells, kinase gamma
43	AR	Androgen receptor
44	EWSR1	EWS RNA – binding protein 1
45	BRCA1	BRCA1 – Cancer susceptibility gene 1
46	CDC37	Cell division cycle 37
47	SRC	Src kinase
48	CCDC8	Coiled – coil domain containing 8
49	CDKN1A	Cyclin – dependent kinase inhibitor 1A
50	HDAC5	Histone deacetylase 5
51	OBSL1	Obscurin – like 1
52	ARRB2	Beta – arrestin 2
53	MYC	Myelocytomatosis oncogene
54	SHC1	Src homology domain – containing transforming protein 1
55	CUL7	Cullin 7
56	UBE2I	Ubiquitin – conjugating enzyme E21
57	ITGA4	Integrin alpha4
58	FBXO6	F – box only protein 6
59	VHL	Von Hippel – Lindau
60	TRAF6	TNF receptor associated factor 6
61	MAPK1	Mitogen – activated protein kinase 1
62	HDAC1	Histone deacetylase 1
63	RNF2	Ring finger protein 2
64	STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3

### 2.2.2 人参皂苷 F<sub>2</sub> 治疗胃癌关键靶点筛选

构建人参皂苷 F<sub>2</sub> 的作用靶点 PPI 网络, 其中包括节点 1 125 个, 节点之间的相互关系 23 363 个; 构建胃癌疾病相关靶点 PPI 网络, 其中具有 5 804 个节点, 节点之间的相互关系 149 080 个。随后使用 Merge 插件, 提取人参皂苷 F<sub>2</sub> 治疗胃癌起效的交集靶点网络, 通过 Degree、Betweenness 和 Closeness 中位数进行筛选, 具体参数如表 1 所示, 最后得到人参皂苷 F<sub>2</sub> 治疗疾病的关键靶点, 例如 HNRNPU、AURKA、IKBKB、AKT1 等 56 个靶点, 如图 2、表 3 所示。

### 2.3 人参皂苷 R<sub>d</sub> 及人参皂苷 F<sub>2</sub> – 核心靶点网络构建

#### 2.3.1 人参皂苷 R<sub>d</sub> – 核心靶点网络构建

人参皂苷 R<sub>d</sub> – 关键靶点网络如图 3 所示, 包

扩 NTRK1、FN1、MCM2、IKBKG、AKT1 等在内的 64 个靶点。

#### 2.3.2 人参皂苷 F<sub>2</sub> – 核心靶点网络构建

人参皂苷 F<sub>2</sub> – 关键靶点网络如图 4 所示, 包括 HNRNPU、AURKA、IKBKB、AKT1 等在内的 56 个靶点。

### 2.4 人参皂苷 R<sub>d</sub> 及人参皂苷 F<sub>2</sub> 关键靶点的 GO 和 KEGG 分析

#### 2.4.1 人参皂苷 R<sub>d</sub> 关键靶点的 GO 和 KEGG 分析

利用 Metascape 数据库进行 GO 分析, 共包含了 869 个生物过程 (BP), 109 个细胞组分 (CC) 以及 104 个分子功能 (MF)。对富集排名靠前的 BP10 条, CC10 条及 MF10 条进行可视化展示, 如图 5 所示。其中, 生物学过程细胞周期过程的调节、DNA 代谢过程的调节、细胞对 DNA 损伤刺激的反

应、细胞对氮化合物的反应、有丝分裂细胞周期的调节及有丝分裂细胞周期等；细胞组分涉及粘着斑、囊泡腔、细胞-基质连接、主轴及分泌颗粒管腔等；分子功能包括蛋白质结构域特异性结合、泛素蛋白连接酶结合、泛素样蛋白连接酶结合、激酶结合、

蛋白激酶结合、转录因子结合、无序结构域特异性结合等等。KEGG 分析结果显示了  $P < 0.05$  的富集条目后制作气泡图（图6），包括 PI3K - Akt 信号通路, FoxO 信号通路, ErbB 信号通路, HIF - 1 $\alpha$  信号通路, MAPK 信号通路等等。

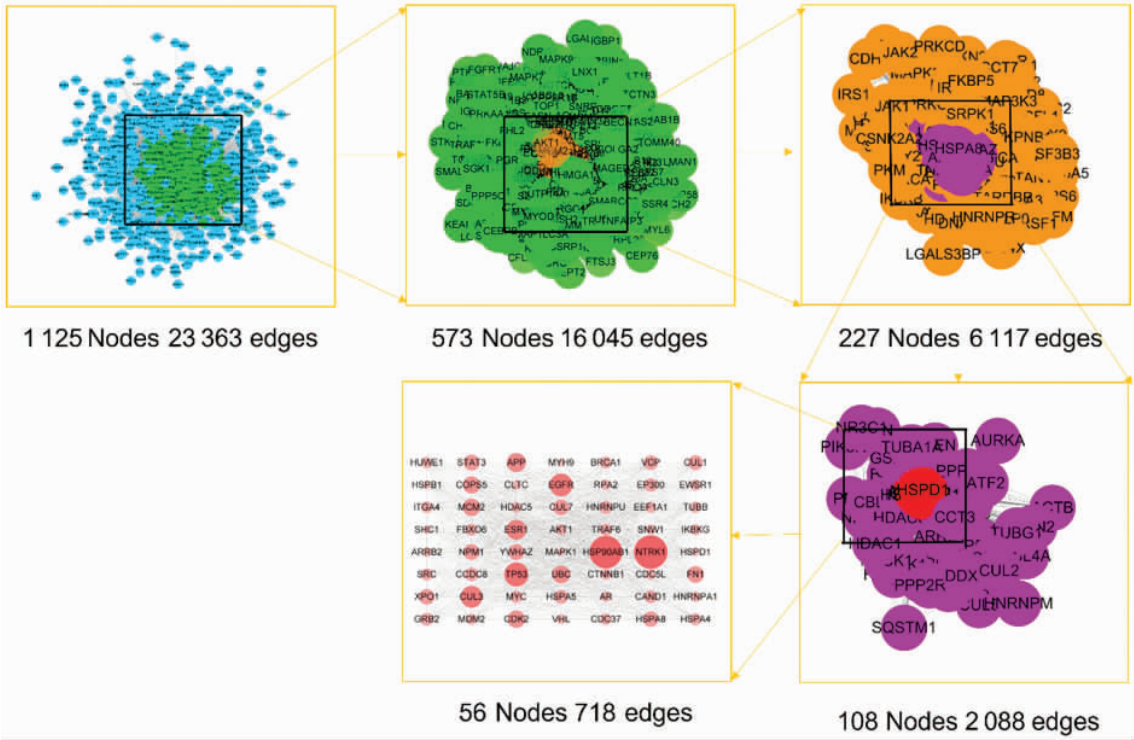


图2 人参皂苷F<sub>2</sub>治疗胃癌关键靶点的拓扑网络

表3 人参皂苷F<sub>2</sub>关键靶点详细信息

编号	靶点	靶点英文名
1	YWHAZ	Tyrosine 3 - Monooxygenase/Tryptophan 5 - Monooxygenase Activation Protein Zeta
2	HSP90AB1	Heat shock protein 90 kDa alpha, class B member 1
3	HSPA5	Heat shock 70 kDa protein 5
4	HSPA8	Heat shock 70 kDa protein 8
5	NPM1	Nucleophosmin/Nucleoplasmin Family, Member 1
6	NTRK1	Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1
7	VCP	Valosin - containing protein
8	HNRNPA1	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1
9	UBC	Ubiquitin C
10	TP53	Tumor protein p53
11	CUL1	Cullin 1
12	CUL3	Cullin 3
13	MCM2	Minichromosome Maintenance 2
14	TUBB	Tubulin beta
15	ESR1	Estrogen receptors 1
16	HSPD1	Heat shock protein family member D1
17	COPS5	COP9 signalosome subunit 5
18	HNRNPU	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U
19	HSPA4	Heat shock 70 kDa protein 4
20	HSPB1	Heat shock protein beta - 1
21	CDK2	Cyclin - dependent kinase 2
22	CLTC	Clathrin heavy chain
23	CAND1	Cullin - associated Nedd8 - dissociated protein

(见续表3)

(续表 3)

编号	靶点	靶点英文名
24	EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
25	HUWE1	HECT, UBA And WWE Domain Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 1
26	EEF1A1	Eukaryotic elongation factor 1 A1
27	FN1	Fibronectin 1
28	GRB2	Growth factor receptor – bound protein – 2
29	MYH9	Myosin heavy – Chain 9
30	CDC5L	Cell division cycle 5 – like
31	RPA2	Replication Protein A2
32	SNW1	SNW Domain containing 1
33	AKT1	Serine/threonine kinase 1
34	IKBKG	Inhibitor of kappa polypeptide gene enhancer in B cells, kinase gamma
35	APP	Amyloid precursor protein
36	CTNNB1	Catenin beta1
37	HDAC5	Histone deacetylase 5
38	XPO1	Exportin 1
39	EWSR1	EWS RNA – binding protein 1
40	CCDC8	Coiled – coil domain containing 8
41	EP300	E1A Binding Protein P300
42	ITGA4	Integrin alpha4
43	CUL7	Cullin 7
44	MDM2	Mouse double minute 2
45	SHC1	Src Homology 2 Domain Containing 1
46	ARRB2	Beta – arrestin 2
47	CDC37	Cell division cycle 37
48	FBXO6	F – box only protein 6
49	BRCA1	BRest – CAncer susceptibility gene 1
50	TRAF6	TNF receptor associated factor 6
51	MYC	Myelocytomatosis oncogene
52	SRC	Src kinase
53	VHL	Von Hippel – Lindau
54	AR	Androgen receptor
55	MAPK1	Mitogen – activated protein kinase 1
56	STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3

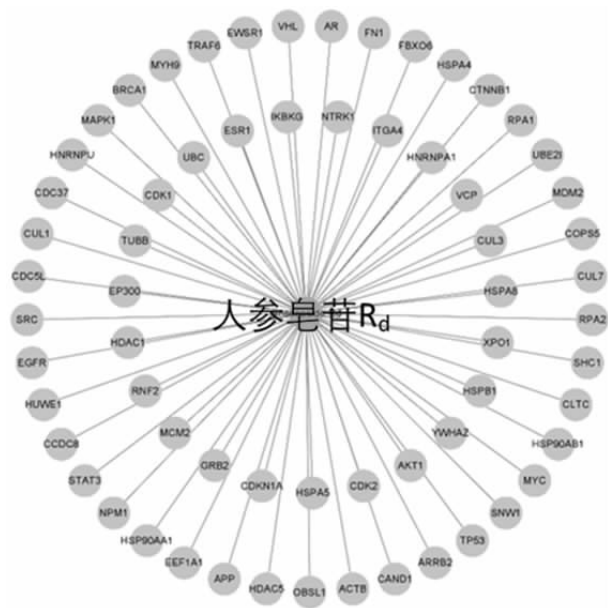


图3 人参皂苷 R<sub>d</sub> -核心靶点网络

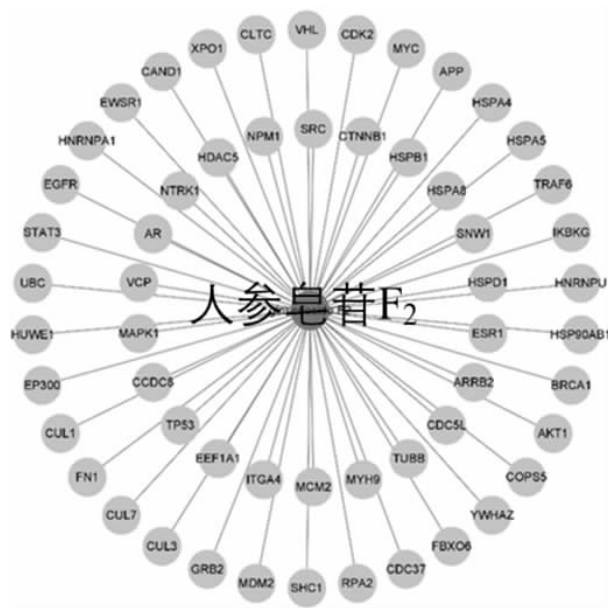


图4 人参皂苷 F<sub>2</sub> -核心靶点网络



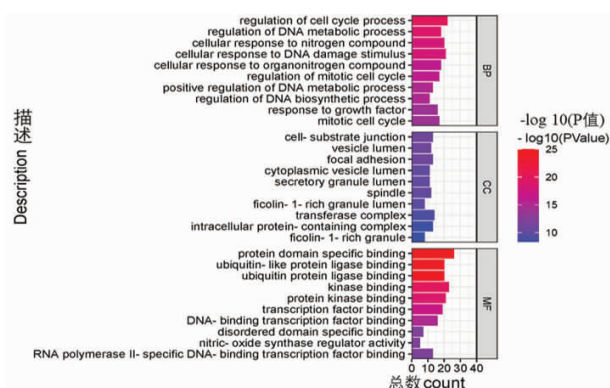


图5 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 治疗胃癌关键靶点的 GO 生物功能富集分析

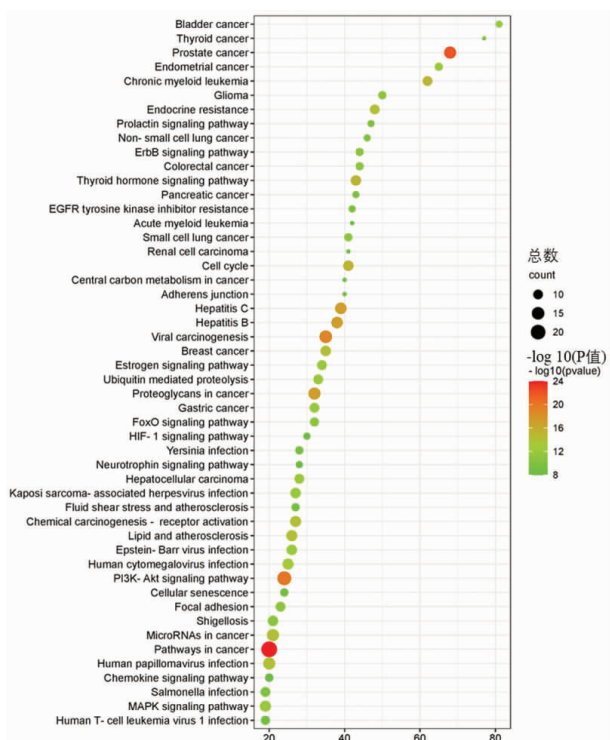


图6 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 治疗胃癌关键靶点的 KEGG 通路富集分析

#### 2.4.2 人参皂苷 F<sub>2</sub> 关键靶点的 GO 和 KEGG 分析

利用 Metascape 数据库进行 GO 分析, 共包含了 801 个生物过程, 93 个细胞组分以及 86 个分子功能。对富集排名靠前的 BP10 条, CC10 条及 MF10 条进行可视化展示, 如图 7 所示。其中, 生物学过程包括细胞对氮化合物的反应、细胞周期过程的调节、细胞对有机氮化合物的反应、细胞对 DNA 损伤刺激的反应、DNA 代谢过程的调节、DNA 结合转录因子活性的正调节、对生长因子的反应及细胞对有机环状化合物的反应等; 细胞组分涉及粘着斑、细胞-基质连接、囊泡腔、主轴及分泌颗粒管腔等; 分子功能包括泛素蛋白连接酶结合、泛素样蛋白连接酶结合、蛋白质结构域特异性结合、激酶结合、蛋白激酶结合、转录因子结合及 DNA 结合转录因子结合等等。KEGG 分

析结果显示了  $P < 0.05$  的富集条目后制作气泡图 (图 8), 包括 PI3K - Akt 信号通路, MAPK 信号通路, NF -  $\kappa$ B 信号通路等等。

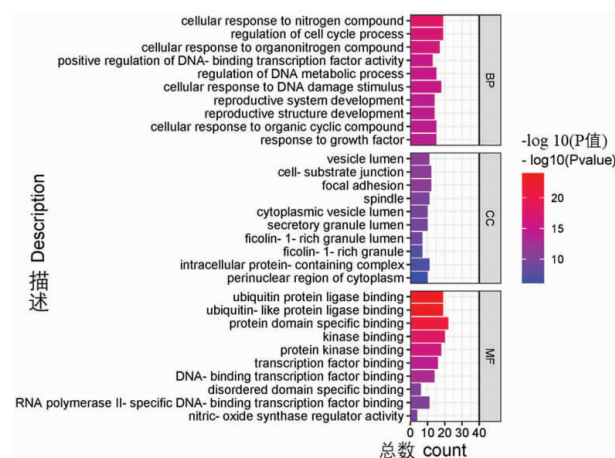


图7 人参皂苷 F<sub>2</sub> 治疗胃癌关键靶点的 GO 生物功能富集分析



图8 人参皂苷 F<sub>2</sub> 治疗胃癌关键靶点的 KEGG 通路富集分析

### 3 讨论

本研究通过 Swiss Target Prediction 数据库得到人参皂苷 R<sub>g1</sub> 靶点 23 个, 人参皂苷 F<sub>2</sub> 靶点 20 个; 在 disgenet、malacards 和 OMIM 数据库中共筛选出胃癌相关靶点 189 个。随后将人参皂苷 R<sub>g1</sub>、F<sub>2</sub> 的 PPI 网络分别与胃癌的 PPI 网络取交集获得人参皂苷 R<sub>g1</sub> 治疗胃癌的 PPI 网络和人参皂苷 F<sub>2</sub> 治疗胃癌的 PPI 网络, 经过筛选后得到人参皂苷 R<sub>g1</sub> 治疗胃癌的关键靶点 64 个以及人参皂苷 F<sub>2</sub> 治疗胃癌的关键靶点 56 个。GO 分析结果显示人参皂苷 R<sub>g1</sub> 共包含了 869 个生物过程, 109 个细胞组分以及 104 个分子功能; 人参皂苷 F<sub>2</sub> 包含了 801 个生物过程, 93 个细胞组分以及 86 个分子功能。此外, KEGG 结果表明人参皂苷 R<sub>g1</sub> 治疗胃癌所涉及的通路包括 PI3K - Akt 信号通路, FoxO 信号通路, ErbB 信号通路, HIF - 1 $\alpha$  信号通路, MAPK 信号通路等等; 而人参皂苷 F<sub>2</sub> 治疗胃癌所涉及的通路包括 PI3K -

Akt 信号通路, MAPK 信号通路, NF- $\kappa$ B 信号通路等等。

分析人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  的生物学过程可知, 上述两种人参皂苷的生物学过程主要与细胞对氮化合物的反应、细胞周期过程的调节、细胞对 DNA 损伤刺激的反应、DNA 代谢过程的调节、DNA 结合转录因子活性的正调节等有关。而这些生物学过程皆与细胞凋亡有所关联, 表明上述两种人参皂苷的抗胃癌途径可能与凋亡途径相关。此外, KEGG 结果表明人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  调节胃癌的相关通路及其的一致。其中, PI3K-Akt 信号通路以及 MAPK 信号通路是调控胃癌的关键信号通路, 已有相关实验证实上述两条通路在胃癌的发生发展中扮演了重要的角色。例如, PI3K-Akt 通路的异常激活可诱导胃癌细胞存活和转移, 也可通过诱导抗凋亡基因和促凋亡基因的失调而导致癌细胞逃脱凋亡<sup>[16,17]</sup>; MAPK 通路通过 COX-2 的诱导参与了 NF- $\kappa$ B 的激活, 促进了 GC 细胞的增殖等<sup>[18]</sup>。此外, 大量文献报道, 通过调控 PI3K-Akt 信号通路以及 MAPK 信号通路, 可诱导胃癌细胞凋亡, 从而发挥药物的抗胃癌活性<sup>[19-24]</sup>。例如, 人参皂苷通过激活 MAPK 通路, 促进细胞自噬, 并在 G2/M 过渡期间阻断胃癌细胞周期, 从而发挥抗胃癌活性; 血竭素高氯酸盐抑制 PI3K/Akt 和 NF- $\kappa$ B 的激活, 上调 P53 的表达, 促进胃癌细胞凋亡等等。因此, 笔者认为人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  可能通过抑制 PI3K-Akt 信号通路, MAPK 信号通路, HIF-1 $\alpha$  信号通路, ErbB 信号通路, 特别是 PI3K-Akt 信号通路以及 MAPK 信号通路, 促进胃癌凋亡、抑制增殖, 从而发挥治疗胃癌的作用。然而, 网络药理学结果仅是一种预测, 且存在一定缺陷。故有必要进行体内外实验加以验证。网络药理学在实际应用时应注重与体内外实验和临床研究相结合, 以验证网络药理学预测结果的准确性。

此外, 网络药理学是预测药物与疾病靶点的学科, 但并不能直接推测药物对疾病是否具有活性。笔者对已知的数据库进行了检索, 并未发现人参皂苷  $R_{bl}$  抗胃癌的报道。人参皂苷  $R_{bl}$  的肠道菌群转化物-人参皂苷  $R_d$  及  $F_2$  已被报道具有抗胃癌活性, 但是其机制却并不清晰。因此, 本研究是基于已知人参皂苷  $R_{bl}$  的肠道菌群转化物-人参皂苷  $R_d$  及  $F_2$  具有抗胃癌活性的前提下, 对其未知的抗癌机制的进行预测, 为后续实验提供方向。值得注意的是, 人参皂苷  $R_{bl}$  的肠道菌群转化物-人参皂苷  $R_d$  及  $F_2$  在体内是同时存在的。尽管两者结构相似, 但仍有所不同, 两者之间的抗胃癌作

用机制可能有所区别。因此, 本课题分别对人参皂苷  $R_d$  及  $F_2$  的抗胃癌机制进行网络药理学分析, 结果表明除了共有通路 PI3K-Akt 信号通路与 MAPK 信号通路有相关性的差距外, 人参皂苷  $R_d$  似乎还可以通过 FoxO 信号通路, ErbB 信号通路和 HIF-1 $\alpha$  信号通路调控胃癌, 而人参皂苷  $F_2$  似乎还能通过 NF- $\kappa$ B 通路调控胃癌。上述结果表明两种人参皂苷可能因其结构差异导致其抗癌机制上的不同, 尽管需要进一步的实验验证。

综上所述, 人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌可能是通过参与机体的细胞对氮化合物的反应、细胞周期过程的调节、细胞对 DNA 损伤刺激的反应、DNA 代谢过程的调节、DNA 结合转录因子活性的正调节等生物过程, 调控 PI3K-Akt 信号通路, MAPK 信号通路, HIF-1 $\alpha$  信号通路, ErbB 信号通路等发挥抗胃癌活性。本课题通过利用现代生物信息学技术, 充分理解了蛋白与蛋白间的关系网络, 并对人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌的可能作用机制进行探讨。该方法亦体现了中药活性成分治疗疾病的多靶点及多通路协同作用的特征。这为下一步研究人参皂苷  $R_d$  及人参皂苷  $F_2$  治疗胃癌的分子机制提供方向, 亦为临床合理应用人参皂苷提供了科学依据。

#### 参考文献

- [1] AHMEDIN JEMAL, FREDDIE BRAY, MELISSA M CENTER, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] SONG Z Y, WU Y Y, YANG J B, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2017, 39(7): 1010428317714626.
- [3] SUN HYUN BAE, DONG WOOK KIM, MISOOK KIM, et al. Radiotherapy for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: dosimetric comparison and risk assessment of solid secondary cancer [J]. Radiat Oncol J, 2017, 35(1): 78-89.
- [4] KISEOK CHOI, HEUP SONG, EUNHEE KIM, et al. Inhibition of hydrogen sulfide-induced angiogenesis and inflammation in vascular endothelial cells: potential mechanisms of gastric cancer prevention by Korean red ginseng [J]. J Ginseng Res, 2012, 36(2): 135-145.
- [5] HAN M, SHA X Y, WU Y J, et al. Oral absorption of ginsenoside  $R_{bl}$  using in vitro and in vivo models [J]. Planta Med, 2006, 72(5): 398-404.
- [6] HAEUNG LEE, EUNAH BAE, MYUNG JOO HAN, et al. Hepatoprotective effect of ginsenoside  $R_{bl}$  and compound K on tert-butyl hydroperoxide-induced liver injury [J]. Liver Int, 2005, 25(5): 1069-1073.
- [7] TIAGO SOUSA, RONNIE PATERSUN, VANESSA MOORE, et al. The gastrointestinal microbiota as a site for



- the biotransformation of drugs [J]. *Int J Pharm*, 2008, 363(1-2):1-25.
- [8] LIU C, HU M Y, GUO H F, et al. Combined contribution of increased intestinal permeability and inhibited deglycosylation of ginsenoside R<sub>bl</sub> in the intestinal tract to the enhancement of ginsenoside R<sub>bl</sub> exposure in diabetic rats after oral administration [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(11):1702-1710.
- [9] YANQ, ZHOU W, SHI X L, et al. Biotransformation pathways of ginsenoside R<sub>bl</sub> to compound K by  $\beta$ -glucosidases in fungus *Paecilomyces Bainier* sp. 229 [J]. *Process Biochem*, 2010, 45(9):1550-1556.
- [10] TIAN YZ, LIU YP, TIAN SC, et al. Antitumor activity of ginsenoside R<sub>d</sub> in gastric cancer via up-regulation of Caspase-3 and Caspase-9 [J]. *Pharmazie*, 2020, 75(4):147-150.
- [11] MAO Q, ZHANG PH, WANG Q, et al. Ginsenoside F<sub>2</sub> induces apoptosis in human gastric carcinoma cells through reactive oxygen species-mitochondria pathway and modulation of ASK-1/JNK signaling cascade in vitro and in vivo [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(4):515-522.
- [12] 毛丽斯, 朱晓红. 网络药理学在中药领域的应用进展[J]. *中医药管理杂志*, 2021, 29(13):98-102.
- [13] 解静, 高杉, 李琳, 等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. *中草药*, 2019, 50(10):2257.
- [14] 袁甜, 崔琳琳, 王莹, 等. 中药网络药理学最新进展[J]. *中医药学报*, 2021, 49(1):101-106.
- [15] 段贤春, 黄石, 彭代银, 等. 网络药理学在中药复方研究中的应用[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(3):303.
- [16] SADEGH FATTAHI, FATEMEH AMJADI - MOHEB, REZA TABARIPOUR, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: epigenetics and beyond [J]. *Life Sci*, 2020, 262:118513.
- [17] HU M L, ZHU S X, XIONG S W, et al. MicroRNAs and the PTEN/PI3K/Akt pathway in gastric cancer (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(3):1439-1454.
- [18] LUCIA MAGNELLI, NICOLA SCHIAVONE, FABIO STADERINI, et al. MAP kinases pathways in gastric cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):2893.
- [19] JIANG T L, XIA Y W, LV J L, et al. A novel protein encoded by circ MAPK1 inhibits progression of gastric cancer by suppressing activation of MAPK signaling [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):66.
- [20] WU S Y, CHEN M, HUANG J, et al. ORAI2 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis through PI3K/Akt signaling and MAPK-dependent focal adhesion disassembly [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4):986.
- [21] 熊加秀, 卫勃, 叶棋浓, 等. PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B 轴调控胃癌细胞 HGC-27 增殖 [J]. *生物技术通讯*, 2016, 27(3):367-370.
- [22] AZHAR RASUL, DING C, LI X M, et al. Dracorhodin perchlorate inhibits PI3K/Akt and NF- $\kappa$ B activation, up-regulates the expression of p53, and enhances apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2012, 17(10):1104-1119.
- [23] ZHI Q M, CHEN H, LIU, et al. Podocalyxin-like protein promotes gastric cancer progression through interacting with RUN and FYVE domain containing 1 protein [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(1):118-134.
- [24] 刘勇, 韩涛, 潘源, 等. PI3K 信号通路对胃癌细胞 P27 磷酸化蛋白分布表达的影响 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(14):945-948.

(收稿日期:2022-04-12 编辑:杨露)

## Mechanism of Ginsenoside R<sub>bl</sub> Intestinal Bacterial Transformation in Treatment of Gastric Cancer Based on Network Pharmacology

Wan Yan, Ao Hui<sup>▲</sup>

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 611137, China)

**[Abstract] Objective:** Study the mechanism of ginsenoside R<sub>bl</sub> and ginsenoside F<sub>2</sub> in the treatment of gastric cancer based on network pharmacology, and to provide scientific basis for rational clinical application of ginsenoside R<sub>d</sub> and ginsenoside F<sub>2</sub>. **Methods:** The targets of ginsenoside R<sub>d</sub> and ginsenoside F<sub>2</sub> were predicted by SwissTargetPrediction database, and the targets of gastric cancer were obtained from Disgenet, Malacards and Omim databases with the key word "Gastriccancer". The PPI networks of ginsenoside R<sub>d</sub> and ginsenoside F<sub>2</sub> were intersected with the PPI network of gastric cancer to obtain the PPI networks of ginsenoside R<sub>d</sub> and ginsenoside F<sub>2</sub> in the treatment of gastric cancer, respectively. The core targets of ginsenoside R<sub>d</sub> and ginsenoside F<sub>2</sub> in the treatment of gastric cancer were introduced into Metascape database, and the results of GO analysis and KEGG enrichment were obtained. **Results:** The results of network pharmacology showed that there were 64 and 56 key targets of ginsenoside R<sub>d</sub> and ginsenoside F<sub>2</sub> in the treatment of gastric cancer, respectively. Combined with the biological characteristics of ginsenoside R<sub>d</sub> and ginsenoside F<sub>2</sub>, it was found that PI3K-Akt signal pathway, MAPK signal pathway, HIF-1 $\alpha$  signal pathway and ErbB signal pathway may be the main pathways involved in the anti-gastric cancer effects of the two ginsenosides above. **Conclusion:** Ginsenoside R<sub>bl</sub> intestinal flora transformants-ginsenoside R<sub>d</sub> and ginsenoside F<sub>2</sub> may treat gastric cancer by regulating PI3K-Akt signal pathway, MAPK signal pathway, HIF-1 $\alpha$  signal pathway and ErbB signal pathway, which can be verified by related experiments.

**[Keywords]** PI3K-Akt signaling pathway; MAPK signaling pathway; HIF-1 $\alpha$  signaling pathway; ErbB signaling pathway; Ginsenoside R<sub>bl</sub> intestinal flora transformant; Ginsenoside R<sub>d</sub>; Ginsenoside F<sub>2</sub>; Gastric cancer; Network pharmacology