

文章编号: 1004-4353(2023)02-0175-08

## 基于网络药理学和分子对接技术探讨 狼毒大戟治疗肺癌的作用机制

孙悦<sup>1</sup>, 封佳欣<sup>1</sup>, 何旭<sup>1</sup>, 陈美华<sup>1</sup>, 臧皓<sup>1,2</sup>, 金莉莉<sup>1</sup>

(1. 延边大学 药学院, 吉林 延吉 133002; 2. 通化师范学院 医药学院, 吉林 通化 134002)

**摘要:** 为了探究狼毒大戟治疗肺癌的作用机制, 采用网络药理学和分子对接技术预测了狼毒大戟治疗肺癌的潜在靶点及其作用机制. 研究结果显示: 狼毒大戟治疗肺癌的核心活性成分可能是 araucarone、*ent*-(13S)-hydroxy-16-atisene-3,14-dione、*ent*-3 $\beta$ -(13S)-dihydroxyatis-16-en-14-one、*ent*-(13S)-13-hydroxyatis-16-ene-3,14-dione、caudicifolin 等; 作用靶点可能为肿瘤蛋白 53(TP53)、肿瘤坏死因子(TNF)、表皮生长因子受体(EGFR)、信号转导因子和转录激活因子 3(STAT3)、促分裂原活化蛋白激酶 3(MAPK3); 狼毒大戟治疗肺癌的生物过程主要包含蛋白质磷酸化、对激素反应、细胞迁移的正调节等, 相关信号通路包括癌症通路、AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路和癌细胞的蛋白聚糖的表达等. 狼毒大戟治疗肺癌的核心活性成分与核心靶点的结合能在 -21.8~-36.8 kJ/mol 范围内, 表明其结合效果良好. 该研究结果可为狼毒大戟在肺癌治疗中的应用提供理论参考.

**关键词:** 狼毒大戟; 网络药理学; 分子对接; 肺癌; 靶点; 作用机制

中图分类号: R963

文献标识码: A

## Study on the mechanism of *Euphorbia fischeriana* in the treatment of lung cancer using network pharmacology and molecular docking technology

SUN Yue<sup>1</sup>, FENG Jiaxin<sup>1</sup>, HE Xu<sup>1</sup>, CHEN Meihua<sup>1</sup>, ZANG Hao<sup>1,2</sup>, JIN Lili<sup>1</sup>

(1. College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China;

2. School of Pharmacy and Medicine, Tonghua Normal University, Tonghua 134002, China)

**Abstract:** In order to further explore the mechanism of *Euphorbia fischeriana* in the treatment of lung cancer, the network pharmacology and molecular docking technology were used to predict the potential targets and mechanisms of *Euphorbia fischeriana* against lung cancer. The results show that the core active components of *Euphorbia fischeriana* in the treatment of lung cancer may be araucarone, *ent*-13S-hydroxy-16-atisene-3,14-dione, *ent*-3 $\beta$ -(13S)-dihydroxyatis-16-en-14-one, *ent*-(13S)-13-hydroxyatis-16-ene-3,14-dione, caudicifolin and their action targets may be tumor protein 53(TP53), tumor necrosis factor (TNF), epidermal growth factor receptor(EGFR), signal transducer and activator of transcription 3(STAT3), mitogen-activated protein kinase 3 (MAPK3), etc. The biologically possible processes mainly include protein phosphorylation, response to hormones, and positive regulation of cell migration. Relevant signal pathways include cancer pathways, the

收稿日期: 2023-01-05

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(YDZJ202201ZYTS186); 吉林省第十九批创新创业人才资助项目(2023QN34)

第一作者: 孙悦(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质分析.

通信作者: 臧皓(1984—), 男, 博士, 教授, 研究方向为中药药效物质分析; 金莉莉(1978—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为中药现代化.

expression of proteoglycans in cancer, AGE-RAGE, and PI3K-Akt. The binding energy of core active components to core target proteins is between  $-21.8$  kJ/mol and  $-36.8$  kJ/mol, implied with a good binding effect. The research results can provide theoretical reference for the application of *Euphorbia fischeriana* in the treatment of lung cancer.

**Keywords:** *Euphorbia fischeriana*; network pharmacology; molecular docking; lung cancer; target; acting mechanisms

## 0 引言

肺癌(lung cancer)是常见的癌症之一。目前,肺癌主要分为非小细胞肺癌和小细胞肺癌两类<sup>[1]</sup>。近年来一些学者对狼毒大戟(*Euphorbia fischeriana*)进行了研究,发现其含有二萜、三萜、黄酮、香豆素、类固醇、酚酸等 241 种成分<sup>[2-4]</sup>,其中二萜类成分对治疗乳腺癌<sup>[5-6]</sup>、前列腺癌<sup>[7-8]</sup>、肝癌<sup>[9]</sup>以及肺癌<sup>[10-13]</sup>等具有很好的疗效。2008 年, Yan 等<sup>[14]</sup>研究发现,狼毒大戟中的成分 17-acetoxyjolkinalide B(结构式见图 1)可有效抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路;2009 年, Wang 等<sup>[15]</sup>研究发现,狼毒大戟中的成分 ingenol 3-myristinate 和 ingenol 3-palmitate(结构式见图 1)对肺癌 A549 细胞具有明显的抑制作用,同时发现 17-hydroxyjolkinalide B(结构式见图 1)可通过抑制 STAT3 信号通路治疗肺癌。为了进一步探讨狼毒大戟治疗肺癌的疗效及其作用机制,本文利用网络药理学和分子对接技术对狼毒大戟治疗肺癌的作用机制进行了探讨,以期利用狼毒大戟治疗肺癌提供理论依据和研究方向。

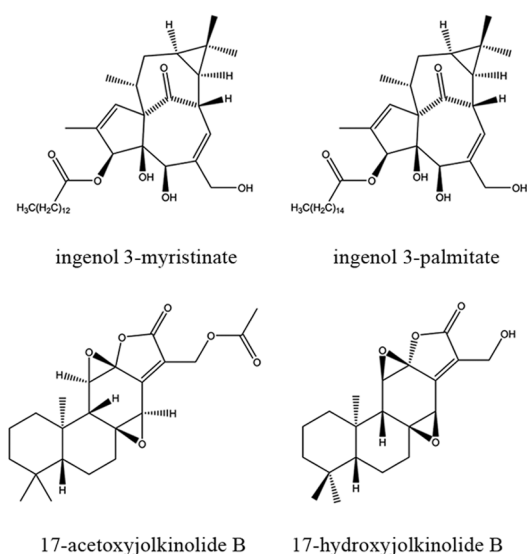


图 1 狼毒大戟中 4 种抗肺癌活性成分的结构式

## 1 研究流程

### 1.1 潜在活性成分的筛选及其靶点预测

为了得到狼毒大戟抗肺癌的潜在活性成分及其靶点,本文首先利用 Chemdraw 画出其 2D 结构;然后将得到的 2D 结构导入 SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>)中,并以胃肠道吸收为“high”和类药性中至少有 2 个“yes”为标准对狼毒大戟的化学成分进行筛选,以此得到具有类药性高和能够被胃肠道吸收的潜在活性成分;最后利用 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)数据库对上述狼毒大戟的潜在活性成分进行靶点预测,并在预测结果中选取可能性  $\geq 0.1$  的靶点作为狼毒大戟的潜在活性成分靶点。

### 1.2 肺癌疾病靶点的收集

利用 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、Therapeutic Target Database (TTD) 药物靶标数据库 (<https://db.idrblab.net/ttd/>) 和 Drugbank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>) 中的药物数据和药物目标信息对肺癌疾病靶点进行预测。预测时首先以“lung cancer”为关键词进行检索,然后将检索得到的肺癌疾病靶点进行合并和去除重复项,由此即得肺癌疾病靶点。

### 1.3 潜在活性成分靶点与肺癌疾病靶点的交集靶点的预测

将狼毒大戟的潜在活性成分靶点和肺癌疾病靶点输入到 Venny 2.1.0 在线平台 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>) 中,由此可得到两者的韦恩图。在韦恩图中,潜在活性成分靶点与肺癌疾病靶点的相交部分即为潜在活性成分与肺癌疾病的交集靶点,这些交集靶点即可认为是狼毒大戟治疗肺癌的潜在靶点。

### 1.4 “药物-潜在活性成分-交集靶点”网络的构建及核心活性成分的筛选

首先用狼毒大戟的潜在活性成分和交集靶点

建立两者的“网络”和“类型”文件,然后将所得的文件导入到 Cytoscape3.7.2 软件中构建狼毒大戟治疗肺癌的“药物-潜在活性成分-交集靶点”网络,最后对该网络进行拓扑学分析即可得到狼毒大戟治疗肺癌的潜在活性成分.将所得结果按自由度值进行大小排序,并将排名前 10 的潜在活性成分作为狼毒大戟治疗肺癌的核心活性成分<sup>[16]</sup>.

### 1.5 蛋白-蛋白互作(PPI)网络的构建和核心靶点的筛选

构建 PPI 网络的方法:将潜在活性成分与肺癌疾病的交集靶点导入到 STRING v11.5 数据平台(<https://cn.string-db.org/>)中后,通过检索即可得到 PPI 网络.检索条件为:以“智人”为限定物种,置信度分数为 0.4,其他参数为默认值.

核心靶点的筛选方法:首先将构建好的 PPI 网络图导入到 Cytoscape 中;然后利用 CytoNCA 插件计算 PPI 网络的自由度、接近中心性(closeness centrality)和介度中心性(betweenness centrality),并同时筛选出大于其各自平均值的靶点;最后按自由度值的大小进行排序,并将排名前 10 的靶点作为狼毒大戟治疗肺癌的核心靶点<sup>[17]</sup>.

### 1.6 GO 富集和 KEGG 富集分析

Metascape 数据库是一个数据丰富且可对基因功能进行注释的数据库,因此本研究利用其对交集靶点进行 GO(gene ontology)和 KEGG(kyoto encyclopaedia of genes and genomes)富集分析,以此获取交集靶点的生物信息以及分析狼毒大戟治疗肺癌的潜在作用通路.为了便于对富集分析的结果进行分析,本文对富集分析的结果进行了可视化,即利用微生信(bioinformatics)在线作图平台(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)对  $P$  值最小的 10 个富集分析结果进行了作图.

### 1.7 狼毒大戟对肺癌相关靶点的分子对接验证

首先,在 PPI 网络中将自由度值排名前 5 的核心靶点 TP53(5o1f)、TNF(7jra)、EGFR(5ug9)、STAT3(6njs)和 MAPK3(6ges)作为分子对接的受体;然后,在药物-潜在活性成分-交集靶点中将自由度值排名前 5 的核心活性成分[araukarone(LD11,  $d=35$ )、*ent*-13S-hydroxy-16-atise-3,14-dione(LD14,  $d=33$ )、*ent*-3 $\beta$ -(13S)-dihydroxyatis-16-en-14-one(LD8,  $d=31$ )、*ent*-(13S)-13-hydroxyatis-16-ene-3,14-dione(LD18,

$d=31$ )、caudicifolin(LD12,  $d=30$ )]和 4 个已被证明具有抗肺癌活性的化学成分[17-acetoxy-jolkinolide B(LD6,  $d=25$ )、ingenol 3-myristinate(LD36)、ingenol 3-palmitate(LD37)和 17-hydroxyjolkinolide B(LD39)]作为分子对接的配体;最后,将上述得到的潜在活性成分的 2D 结构导入到 Chem3D 中进行结构优化,由此得到能量最小的 3D 结构.本文利用 AutoDockVina 1.1.2 软件对配体和受体进行分子对接.在进行分子对接操作时,首先在 AutoDockTool 中对配体和受体进行去水和加氢等操作,然后设置对接 grid 参数(LD6-TP53(center  $x=115.577$ , center  $y=87.131$ , center  $z=-30.174$ ; size  $x=74.0$ , size  $y=62.0$ , size  $z=52.0$ ); LD36-EGFR(center  $x=-2.109$ , center  $y=18.808$ , center  $z=-25.616$ ; size  $x=44.0$ , size  $y=50.0$ , size  $z=60.0$ ); LD37-EGFR(center  $x=-2.109$ , center  $y=18.808$ , center  $z=-25.616$ ; size  $x=44.0$ , size  $y=50.0$ , size  $z=60.0$ ); LD39-MAPK3(center  $x=46.391$ , center  $y=4.48$ , center  $z=-8.116$ ; size  $x=87.0$ , size  $y=68.0$ , size  $z=102.0$ );对接次数为 10 次),最后运行 Vina 进行分子对接.为了更直观地展示配体和受体的结合情况,本文采用 Pymol 软件将对接结果进行了可视化(以 3D 图的形式).

### 1.8 操作流程

本研究的具体操作流程见图 2.

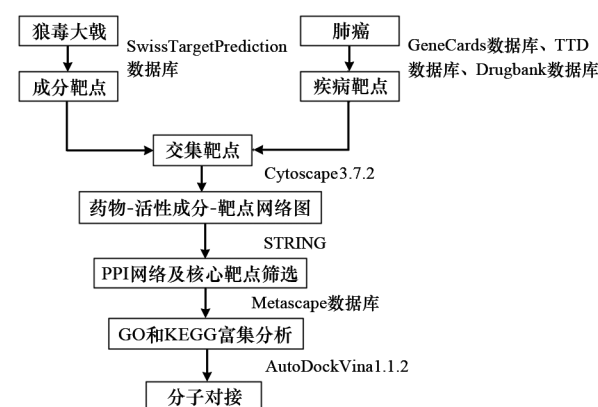


图2 研究狼毒大戟治疗肺癌作用机制的流程图

## 2 结果与分析

### 2.1 潜在活性成分的筛选和靶点的预测结果

利用 SwissADME 数据库对已分离出的狼毒大戟中的化学成分进行筛选后得到 38 个潜在活

性成分,见表 1. 利用 SwissTargetPrediction 数据库对狼毒大戟的潜在活性成分靶点进行预测,由此共得到 1 493 个靶点.

表 1 狼毒大戟的潜在活性成分

序号	英文名
LD1	(4 $\beta$ S,8 $\alpha$ S)-2-phenanthrenecarboxylic acid,4 $\beta$ ,5,6,7,8,8 $\alpha$ ,9,10-octahydro-3-hydroxy-4 $\beta$ ,8,8-trimethyl-methyl ester
LD2	2,4-dihydroxy-6-methoxyacetophenone
LD3	3-oxoatisane-16 $\alpha$ ,17-diol
LD4	3 $\alpha$ -hydroxy-ent-16-kauren
LD5	15-hydroxydehydroabietic acid
LD6	17-acetoxyjolkilolide B
LD7	2-phenanthrenyletha-none
LD8	ent-3 $\beta$ -(13S)-dihydroxyatis-16-en-14-one
LD9	antiquorin
LD10	araucarol
LD11	araucarone
LD12	caudicifolin
LD13	ebractenoid F
LD14	ent-(13S)-hydroxy-16-atisene-3,14-dione
LD15	ent-tisane-3 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17-triol
LD16	ent-kaurane-3-oxo-16 $\beta$ ,17-diol
LD17	ent-(13R,14R)-13,14-dihydroxyatis-16-en-3-one
LD18	ent-(13S)-13-hydroxyatis-16-ene-3,14-dione
LD19	ent-16 $\beta$ -H-3-oxokauran-17-ol
LD20	ent-atis-16-ene-3,14-dione
LD21	ent-kaurane-3 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17-triol
LD22	euphonoid B
LD23	euphonoid C
LD24	euphonoid D
LD25	euphonoid E
LD26	euphonoid F
LD27	euphonoid G
LD28	fischeriabietane A
LD29	helioscopinolide A
LD30	isopimara-7,15-dien-3-one
LD31	jolkinolide A
LD32	jolkinolide B
LD33	jolkinolide E
LD34	langduin D
LD35	12-deoxyphorbol 13-palmitate
LD36	ingenol 3-myristinate
LD37	ingenol 3-palmitate
LD38	syringic acid

## 2.2 肺癌疾病靶点的收集结果

利用 GeneCards 数据库、TTD 药物靶标数据

库和 Drugbank 数据库检索肺癌疾病靶点,对所得的靶点进行去重后共得到 1 561 个靶点.

## 2.3 交集靶点的预测结果

将去重后的 419 个潜在活性成分靶点与 1 561 个肺癌疾病靶点进行韦恩分析后获得了 139 个交集靶点(占潜在活性成分靶点和疾病靶点总数的 7.6%),如图 3 所示.

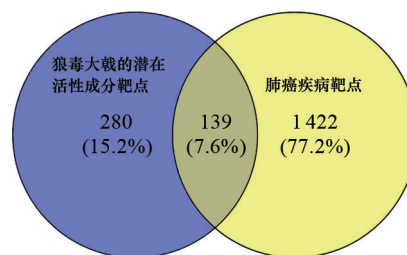


图 3 狼毒大戟的潜在活性成分靶点与肺癌疾病靶点的韦恩图

## 2.4 “药物-潜在活性成分-交集靶点”网络的构建结果

利用 Cytoscape,以 139 个肺癌靶基因(作为抗癌靶点)和 38 个狼毒大戟的潜在活性成分(作为狼毒大戟抗肺癌的潜在活性成分)构建“药物-潜在活性成分-交集靶点”网络图,结果如图 4 所示.图 4 中:绿色代表狼毒大戟,粉色代表狼毒大戟的潜在活性成分,紫色代表交集靶点;节点体积越大,表示自由度值越大,即其在治疗肺癌中的作用越大.由图 4 可见,图中共有 176 个节点,576 条相互作用的边.由该网络可知,狼毒大戟治疗肺癌的核心活性成分为 LD11( $d=35$ )、LD14( $d=33$ )、LD18( $d=31$ )、LD8( $d=31$ )、LD12( $d=30$ )、LD10( $d=27$ )、LD16( $d=26$ )、LD20( $d=26$ )、LD6( $d=25$ )和 LD9( $d=25$ ).

## 2.5 PPI 网络的分析结果

首先将 139 个交集靶点导入到 STRING 数据库中,以此获取肺癌疾病的蛋白互作信息和构建 PPI 网络图.为了更直观地展示 PPI 网络的结果,本文利用 Cytoscape 软件对 PPI 网络图进行了筛选和优化,并将蛋白按自由度值从大到小进行了排序(见图 5).由图 5 可见,PPI 网络图中含有 139 个相互作用的节点,2 074 条相互作用的边,平均节点度为 29.8.由图 5 得出的核心靶点见表 2.



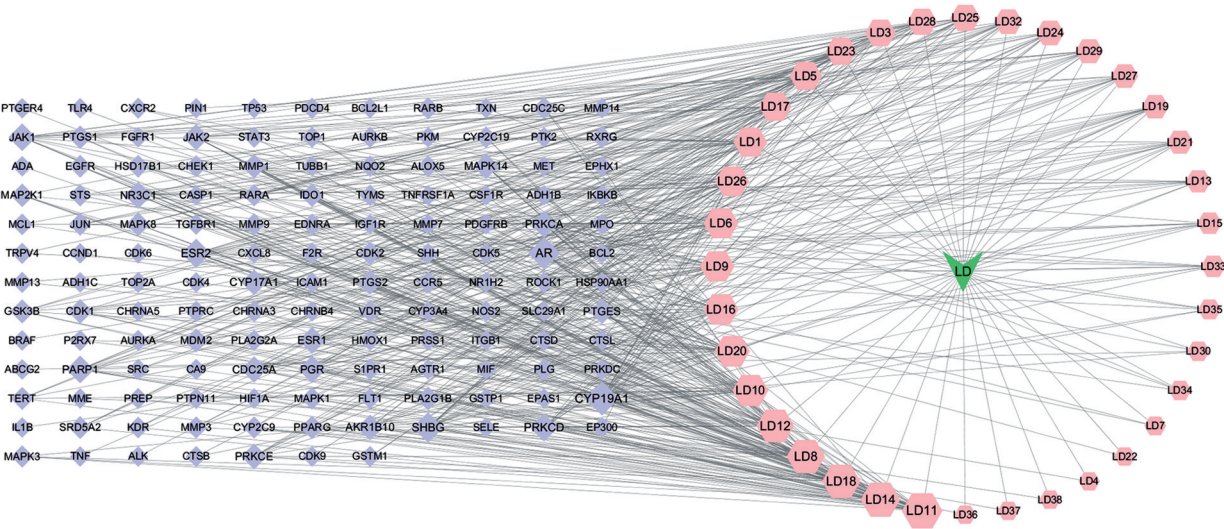


图 4 “药物-潜在活性成分-交集靶点”网络图

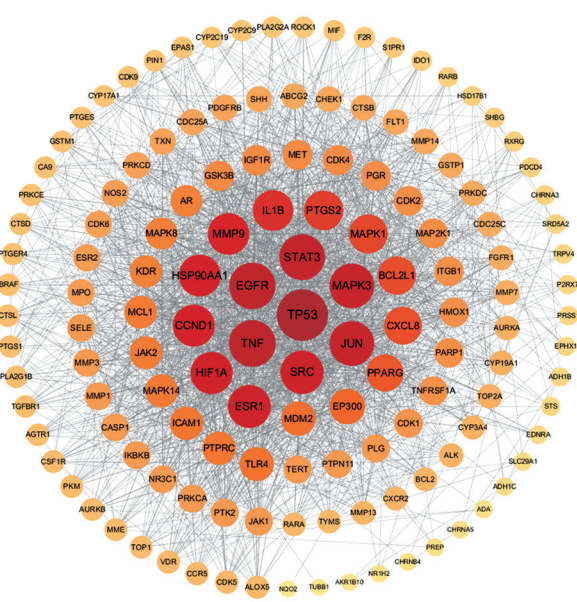


图 5 按自由度值大小排列的 PPI 网络图

表 2 核心靶点的名称及其相关信息

序号	靶点名称	自由度	接近中心性	介度中心性
1	TP53	101	0.78	1 412.11
2	TNF	88	0.73	1 105.06
3	EGFR	87	0.72	817.13
4	STAT3	85	0.72	609.54
5	MAPK3	82	0.70	728.48
6	JUN	82	0.70	503.39
7	SRC	78	0.68	502.01
8	ESR1	77	0.69	1 007.51
9	HIF1A	75	0.67	341.83
10	CCND1	74	0.67	388.97

2.6 GO 富集和 KEGG 富集的分析结果

GO 富集包括生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 3 部分. 对潜在活性成分与肺癌疾病的交集靶点进行 GO 富集分析显示: BP 共有 1 684 个条目 ( $P < 0.05$ ), 主要涉及蛋白磷酸化、对激素反应、细胞迁移的正调节等; CC 共有 78 个条目 ( $P < 0.05$ ), 主要涉及薄膜筏、膜微区部分等; MF 共有 161 个条目 ( $P < 0.05$ ), 主要涉及蛋白激酶活性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性和磷酸转移酶活性等. 图 6 为对狼毒大戟进行 GO 富集分析得到的三合一柱状图. 由图 6 可以看出, 狼毒大戟可通过调控多种生物学过程来发挥其治疗肺癌的作用. 对潜在活性成分与肺癌疾病的交集靶点进行 KEGG 富集分析显示, 其共有 182 条 KEGG 条目 ( $P < 0.05$ ). 图 7 为对狼毒大戟进行 KEGG 富集分析得到的气泡图 (图中的圆点越大, 表示在通路上富集的靶点越多; 图中的圆点越红, 表示  $P$  值越小). 由图 7 可知, 交集靶点主要富集在癌症通路、AGE-RAGE 信号通路、PI3K-Akt 信号通路以及癌细胞的蛋白聚糖的表达上.

2.7 肺癌相关靶点的分子对接结果的验证

研究<sup>[18-19]</sup>表明, 结合能越低表明配体-受体的结合构象越稳定. 图 8 为核心活性成分与靶点分子对接的结合能图 (图中的颜色块越红, 表示结

合能的值越小,即结合效果越好)。由图 8 可以看出,根据分子对接所选取的核心活性成分与核心

靶点的结合能均小于  $-5.0$  kJ/mol,由此说明这些成分与靶点形成了良好的对接。

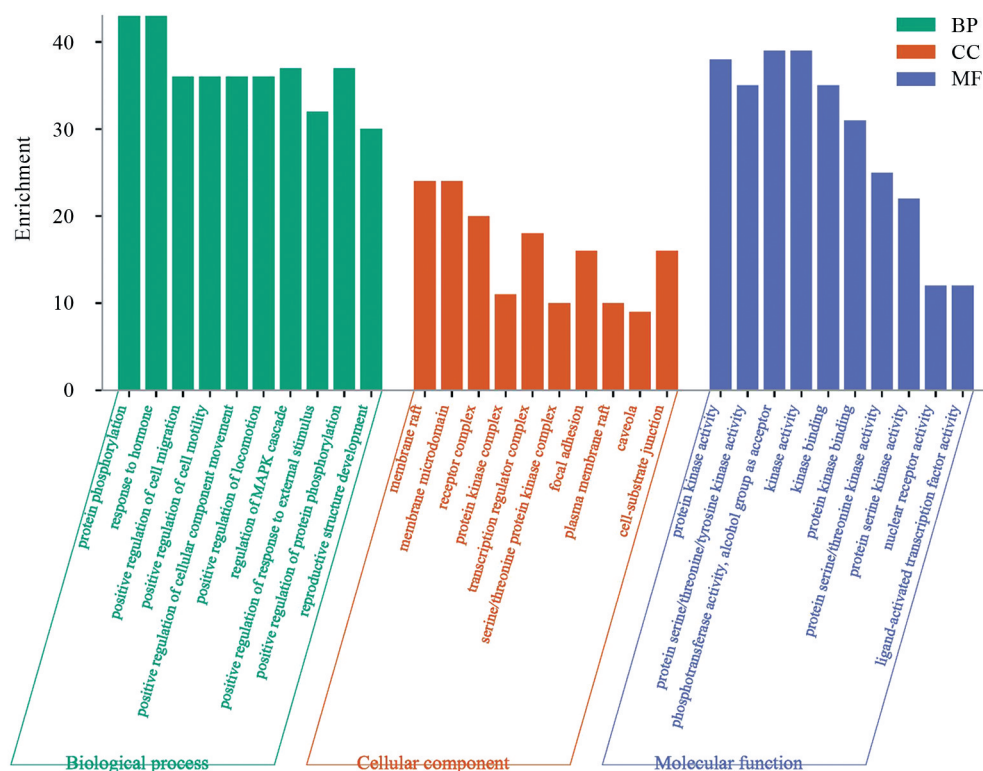


图 6 GO 富集分析的三合一柱状图

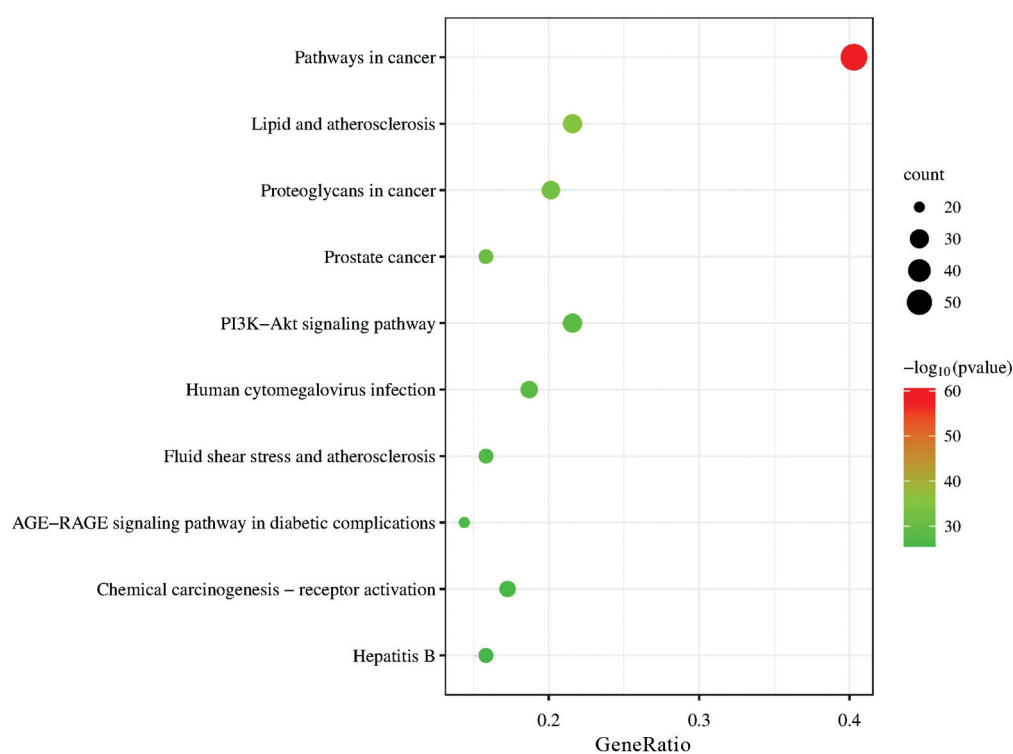


图 7 KEGG 富集分析的气泡图

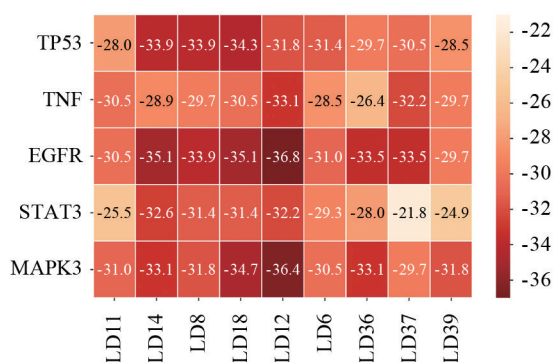


图8 核心活性成分与靶点分子对接的结合能图

由图9可以看出, LD12-TP53中的LD12与TP53中的MET793和CYS797, LD39-TP53中的LD39与TP53中的THR-256、ARG267、SER99, LD39-MAPK3中的LD39与MAPK3中的ALA369和PRO315, LD39-STAT3中的LD39与STAT3中的ALA241和ASN485, LD39-EGFR中的LD39与EGFR中的ALA722、ASN842、ARG841, LD39-TNF中的LD39与TNF中的PRO176、GLU192都各形成了1条氢键.由此进一步表明,狼毒大戟的核心活性成分与核心靶点形成了良好的对接.

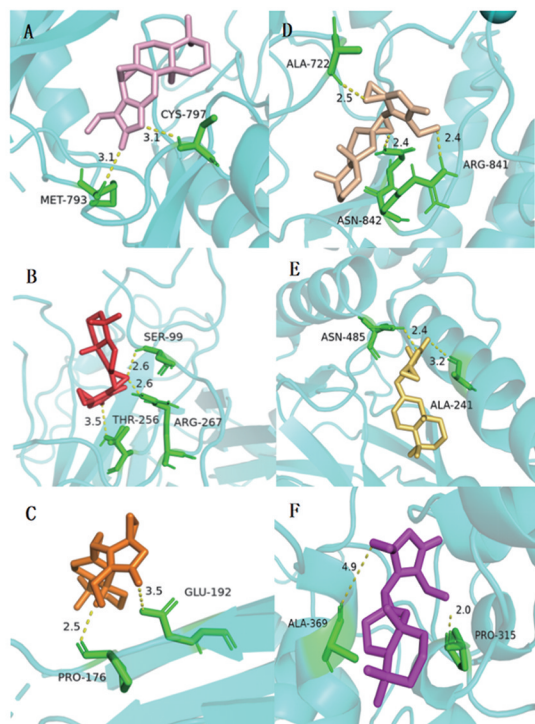


图9 肺癌靶点分子对接的3D图(A为LD12-EGFR; B为LD39-TP53; C为LD39-TNF; D为LD39-EGFR; E为LD39-STAT3; F为LD39-MAPK3)

研究表明:TP53为抑癌基因<sup>[20-21]</sup>,且其高表达对癌基因BIRC5具有明显的抑制作用<sup>[22]</sup>;TNF- $\alpha$ 可促进Th9细胞的生长(Th9具有抗肿瘤的作用)<sup>[23-24]</sup>;EGFR可通过IL-6/STAT3信号通路对肺癌细胞的增殖和凋亡产生影响<sup>[25-26]</sup>;STAT3对肺癌具有明显的抑制作用<sup>[27-28]</sup>.在图8中,由于LD12与EGFR的结合能最低(为-36.8 kJ/mol),因此可推测狼毒大戟极有可能通过影响IL-6/STAT3信号通路发挥其抗肿瘤活性.

### 3 结论

本研究利用网络药理学和分子对接技术探讨了狼毒大戟治疗肺癌的作用机制,研究结果表明:狼毒大戟的抗癌作用主要是通过其 araucarone、ent-13S-hydroxy-16-atisene-3,14-dione、ent-3 $\beta$ -(13S)-dihydroxyatis-16-en-14-one、ent-(13S)-13-hydroxyatis-16-ene-3,14-dione和caudicifolin等核心活性成分与TP53、TNF、EGFR、STAT3、MAPK3等靶点共同作用(通过调节癌症通路、AGE-RAGE信号通路、PI3K-Akt信号通路以及抑制癌细胞的蛋白聚糖的表达)来实现的.本研究可为后续深入研究狼毒大戟在肺癌治疗中的应用提供良好参考.但由于网络药理学和分子对接技术存在一定的局限性,所以在今后的研究中我们将通过实验对其作用机制做进一步探讨.

### 参考文献:

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. A Cancer Journal for Clinicians, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] LI Y N, HE J, ZHANG J, et al. Existing knowledge on *Euphorbia fischeriana* Steud (*Euphorbiaceae*): Traditional uses, clinical applications, phytochemistry, pharmacology and toxicology [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 275: 114095.
- [3] WANG C, ZHANG X, YAN X, et al. Chemical profiling of *Euphorbia fischeriana* Steud by UHPLC-Q/TOF-MS [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2018, 151: 126-132.
- [4] 王晓阳, 康廷国, 孟宪生. 狼毒大戟萜类化学成分及抗肿瘤活性研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 30-35.
- [5] SUN C, CUI H, YANG H, et al. Anti-metastatic effect of jolkinolide B and the mechanism of activity



- in breast cancer MDA-MB-231 cells[J]. *Oncology Letters*, 2015, 10(2):1117-1122.
- [6] LIN Y, CUI H, XU H, et al. Jolkinolide B induces apoptosis in MDA-MB-231 cells through inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Oncology Reports*, 2012, 27(6):1976-1980.
- [7] LIU W K, HO J C, QIN G, et al. Jolkinolide B induces neuroendocrine differentiation of human prostate LNCaP cancer cell line[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2002, 63(5):951-957.
- [8] YAN X L, ZHANG J S, HUANG J L, et al. Euphonoids A-G, cytotoxic diterpenoids from *Euphorbia fischeriana* [J]. *Phytochemistry*, 2019, 166: 112064.
- [9] SHI Q, SUN Y W, MENG D. Phytochemical and cytotoxic studies on the roots of *Euphorbia fischeriana* [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27(2):266-270.
- [10] JIAN B, ZHANG H, HAN C, et al. Anti-cancer activities of diterpenoids derived from *Euphorbia fischeriana* Steud [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 387.
- [11] JIAN B, ZHANG H, LIU J. Structural diversity and biological activities of diterpenoids derived from *Euphorbia fischeriana* Steud [J]. *Molecules*, 2018, 23(4):935.
- [12] SUN Y X, LIU J C. Chemical constituents and biological activities of *Euphorbia fischeriana* Steud [J]. *Chemistry & Biodiversity*, 2011, 8(7):1205-1214.
- [13] SHEN L, ZHANG S Q, LIU L, et al. Jolkinolide A and Jolkinolide B inhibit proliferation of A549 cells and activity of human umbilical vein endothelial cells [J]. *Medical Science Monitor*, 2017, 23: 223-237.
- [14] YAN S S, LI Y, WANG Y, et al. 17-Acetoxyjolkinolide B irreversibly inhibits I $\kappa$ B kinase and induces apoptosis of tumor cells [J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2008, 7(6):1523-1532.
- [15] WANG Y, MA X, YAN S, et al. 17-hydroxy-jolkinolide B inhibits signal transducers and activators of transcription 3 signaling by covalently cross-linking Janus kinases and induces apoptosis of human cancer cells [J]. *Cancer Research*, 2009, 69(18):7302-7310.
- [16] 张永康, 孙成宏, 王西双, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨荆防颗粒对自身免疫性肝炎小鼠的治疗作用及作用机制[J]. *中草药*, 2023, 54(5):1461-1470.
- [17] 闫海峰, 张泽宇, 姚明鹤, 等. 桂枝-白芍治疗慢性心力衰竭作用机制的网络药理学分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(3):464-469.
- [18] HO K H, SU S C, LEE K R. Molecular docking and simulation of the interaction of sulbactam with *Acinetobacter baumannii* BaeSR and AdeSR [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 580:81-86.
- [19] 杨涵, 崔银峰, 范忠义, 等. 基于网络药理学探讨水红花子抗肝硬化机制[J]. *延边大学学报(自然科学版)*, 2022, 48(2):132-137.
- [20] 王守正. TP53 基因作为非小细胞肺癌靶向及免疫治疗疗效预测指标的价值及机制[D]. 北京: 北京协和医学院, 2022.
- [21] 李继先, 冯阿磊, 戴洪海, 等. EGFR、TP53 共突变的晚期非小细胞肺癌靶向治疗进展[J]. *中国肿瘤*, 2022, 31(9):753-758.
- [22] 梁红玲, 黄健清, 李洪胜, 等. BIRC5 在非小细胞肺癌中的表达及与 Tp53 的关系[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(7):1496-1499.
- [23] 李彦, 顾泽鑫, 孟祥茹, 等. TNF- $\alpha$  通过 NF- $\kappa$ B 增强 Th9 细胞分化抑制肺癌细胞生长[J]. *免疫学杂志*, 2022, 38(3):228-233.
- [24] 杨冬, 辛勇, 陈辰, 等. 血清 TAP、PDCD-5、TNF- $\alpha$  与晚期非小细胞肺癌患者抗 PD-1 治疗疗效的关系分析[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(14): 2737-2742.
- [25] HARRISON P T, VYSE S, HUANG P H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2020, 61:167-179.
- [26] 韩瑛, 胡玉林, 曹慧秋, 等. EGFR 通过 IL-6/STAT3 信号通路对肺癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. *西部医学*, 2022, 34(9):1281-1287.
- [27] 靳彩玲, 赵树鹏, 姬颖华, 等. 银杏内酯 B 通过 MMP9/STAT3 信号通路对肺癌细胞 A549 增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响[J]. *中医药信息*, 2022, 39(1):19-23.
- [28] WANG H B, CHEN W, ZHANG Y Y, et al. Four new diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91:211-216.