

· 专题研究 ·

基于网络药理学与分子对接探讨康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的分子作用机制

刘倩^{1,2} 张静^{1,2} 韩福国² 范雪梅² 郝艳丽² 史云³ 刘清飞^{2*}

1. 陕西中医药大学药学院(咸阳, 712046); 2. 清华大学药学院; 3. 北京中医药大学东直门医院

摘要 目的:运用网络药理学与分子对接探究康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的分子作用机制。方法:通过检索 TC-MSP、BATMAN-TCM 数据库筛选康妇凝胶主要化学成分并获取作用靶点;通过检索 OMIM、GeneCards、DisGeNET 数据库挖掘宫颈 HPV 感染的相关靶点。对康妇凝胶与宫颈 HPV 感染的靶点进行 Venn 分析获得潜在作用靶点,并进一步进行蛋白相互作用(PPD)、GO 功能及 KEGG 通路富集分析,运用 Cytoscape 软件构建“药物成分-作用靶点-作用通路”相互作用网络图。最后利用 Autodock vina 软件对核心靶点和对应活性成分进行分子对接,验证预测结果。结果:康妇凝胶筛选获得 91 个活性成分,相关靶点中 239 个与宫颈 HPV 感染相关,其潜在调控 PI3K-Akt、HIF-1、FoxO 和 TNF 等 126 条信号通路。分子对接结果表明排名前 5 的核心靶点 TP53、AKT1、STAT3、HSP90AA1、EGFR 与对应活性成分均有较好结合能力。结论:康妇凝胶可以通过多成分、多靶点、多途径协同发挥治疗宫颈 HPV 感染作用,本研究为进一步深入探讨康妇凝胶治疗宫颈 HPV 的机制和临床研究提供了思路。

关键词 康妇凝胶;宫颈 HPV 感染;网络药理学;分子对接;分子作用机制

Molecular mechanism of Kangfu gel for treating cervical HPV infection based on network pharmacology and molecular docking

LIU Qian^{1,2}, ZHANG Jing^{1,2}, HAN Guofu², FAN Xuemei², HAO Yanli², SHI Yun³, LIU Qingfei²

1. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi Province, 712046;

2. School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University; 3. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine

Abstract Objective: To explore the molecular mechanism of Kangfu Gel for treating Cervical HPV Infection based on network pharmacology and molecular docking. Methods: TCMSPP and BATMAN databases were used to search the chemical composition and targets of Kangfu gel. Cervical HPV infection-related targets were searched and integrated by using OMIM, GeneCards, and DisGeNET databases. The co-targets of Kangfu gel and the disease were obtained by Venn analysis and protein-protein interaction (PPI), gene ontology (GO) function, and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway for enrichment analysis. The interaction network diagram of “components-targets-pathways” was constructed by Cytoscape software. Moreover, the Autodock vina software was used to molecularly dock small molecules and core receptor macromolecules. Results: A total of 91 active compounds related to Kangfu gel were screened. 239 targets were related to cervical HPV infection, which potentially regulated 126 signal pathways including signal pathways of PI3K-Akt, HIF-1, FoxO and TNF. The molecular docking results showed that the top 5 core targets of TP53, AKT1, STAT3, HSP90AA1, and EGFR had good binding ability with the corresponding active ingredients. Conclusion: Kangfu gel for treating cervical HPV infection has the characteristics of multi-target, multi-channel, and multi-molecule compatibility. This research provided ideas of further researches on the mechanism and clinical effect of Kangfu gel for treating cervical HPV infection.

Key words Kangfu gel; Cervical HPV infection; Network pharmacology; Molecular docking; Molecular mechanism

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2021.12.002

基金项目:清华大学-鲁汶大学合作项目(BIL10/20T/BOF-BWS)

收稿日期:2021-09-23 修回日期:2021-10-27

* 通信作者:liuqf@tsinghua.edu.cn

在中医理论体系中,宫颈 HPV 感染属于“带下病”,用药方面通过内服清热利湿解毒类药物直接清除病毒和提高免疫力达到治疗目的或通过外用药物改善局部免疫环境而协助机体清除病毒^[1]。康妇凝胶为中药制剂,局部涂抹给药,其由白芷、蛇床子、花椒、土木香、冰片 5 种中药材组成,可抗病毒又可提高免疫^[2],临床已用康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染^[3],但分子作用机制尚无深入研究。网络药理学是从系统和网络整体层面解释药物系统药理机制的一门交叉学科,与中医药的“网络靶标-多成分药物”及整体性特点不谋而合^[4-6]。本文运用网络药理学及分子对接技术探讨康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的复杂网络关系,明确其药效物质基础及分子作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要网络数据库及软件

TCMSP、Pubchem、SwissTargetPrediction、BATMAN-TCM 等活性成分预测数据库;OMIM、GeneCards、DisGeNET 等疾病靶标数据库;UniProt、RCSBPOB 等靶点信息数据库 DAVID、微生物信、DEGG、String、Cytoscape 3.7.2、KNIME 4.3.1、Autodock vina、pymol、Chem 3D 等结果分析软件。

1.2 活性成分及靶点筛选

分别以白芷、蛇床子、花椒、冰片、土木香为关键词在 TCMSP 中检索其活性成分和相关靶点。口服生物利用度(OB)主要用于口服药物,而康妇凝胶给药方式为局部涂于外阴、阴道处,经黏膜吸收而发挥药效。药物透过黏膜后能够迅速入血,经血液循环到达全身或靶点,无需经过肝脏,一定程度上能够提高药物生物利用度^[7],因此本文在 TCMSP 中以类药性 DL(Drug Likeness) ≥ 0.18 为筛选标准检索活性成分及靶点,并在 Pubchem 得候选成分的 SMILES 字符串,导入 SwissTargetPrediction 平台,设置属性为“homo sapiens”,选取 Probability ≥ 0.85 全部预测靶点或 Probability ≤ 0.85 的前 15 个蛋白靶点作为该成分有效预测靶点。用 BATMAN-TCM 数据库按 Score cutoff ≥ 20 且 P-value < 0.05 检索土木香的活性成分及对应靶点。结合 UniProt,校正得到中药活性成分相关靶点。

1.3 宫颈 HPV 感染相关靶点筛选

通过 OMIM、GeneCards、DisGeNET 数据库,以“Cervical HPV Infection”“Cervical Human Papilloma-

virus Infection”与“Cervical Human Papilloma Virus Infection”为检索词进行检索,对检索结果进行整合去冗余后获得宫颈 HPV 感染相关靶点。

1.4 宫颈 HPV 感染的潜在作用靶点筛选

运用微生物信平台绘制韦恩图,取康妇凝胶活性成分作用靶点与宫颈 HPV 致病相关靶点的交集,作为康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的潜在作用靶点。

1.5 PPI 网络与可视化网络的构建

将 1.4 潜在作用靶点导入 String 数据库,以物种“Homo sapiens”、高可信度 ≥ 0.7 作为筛选条件,得蛋白间相互作用关系,再运用 Cytoscape(3.7.2)进行可视化,根据网络中度值、介度、紧密度等进行排序,筛选核心靶点。

1.6 GO 生物过程与 KEGG 通路富集分析

将潜在作用靶点基因导入 DAVID 数据库进一步分析其相关生物过程及作用通路,富集结果按 P 值由小到大(P < 0.05)排序,GO 分析选前 10 个结果,KEGG 选前 20 个通路进行分析和展示。运用 KEGG 数据库进行注释以及通路图分析。

1.7 “药物成分-作用靶点-作用通路”网络图

运用 KNIME 软件获得前 20 条通路相关靶点对应的化学成分,得到活性成分-通路相关靶点-通路对应关系,导入 Cytoscape 构建“药物成分-作用靶点-作用通路”网络图,根据度值筛选主要活性成分。

1.8 分子对接

采用 Autodock vina 软件对排名前 5 的核心靶点与 1.7 中对应活性成分进行分子对接验证。从 RCSB PDB 蛋白质结构数据库得靶点蛋白三维结构并保存为 pdb 格式,Pubchem 数据库导出化合物三维结构 SDF 格式,在 chem3D 中转化成 mol2 格式。采用 AutoDock Tools 对上述蛋白受体进行去水加氢、计算电荷后存为 pdbqt 格式。再运用插件 Autogrid 得到活性口袋,进行分子对接,最后用 pymol 可视化分析。

2 结果

2.1 康妇凝胶活性成分筛选

TCMSP、BATMAN-TCM 数据库中共筛选得到来自白芷、蛇床子、冰片、花椒、土木香的活性成分数量分别为 45、29、5、8、4 个,潜在作用靶点整合去重后得到 512 个。

2.2 宫颈 HPV 感染相关靶点基因筛选

从 OMIM、GeneCard、DisGeNET 疾病基因数据库分别检索得 261、1913、429 个宫颈 HPV 感染相关靶点,整合去重得 2275 个。

2.3 康妇凝胶治疗宫颈 HPV 潜在作用靶点筛选

将活性成分作用靶点与宫颈 HPV 致病相关靶点导入微生信在线平台得交集靶点,如图 1 所示(2725 页),交集基因 239 个,占总基因数的 9.4%,为康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的潜在作用靶点。

2.4 潜在作用靶点蛋白相互作用(PPI)网络分析

在 String 数据库导入 239 个潜在作用靶点进行 PPI 网络分析,结果用 Cytoscape 可视化,包含 229 个靶点、2315 条边。以度值 ≥ 2 倍中位数即度值 ≥ 30 筛得 54 个候选靶点,进而以度值、介度、紧密度 \geq 中位数筛选出 22 个核心靶点,见图 2(2725 页),其中颜色越深表明 degree 值越大。

2.5 交集靶点富集分析

2.5.1 GO 分析 通过 DAVID 进行 GO 功能富集分析,得显著性 GO 条目 835 个,其中生物过程(BP)条目 643 个,细胞组成(CC)条目 72 个,分子功能(MF)条目 120 个,分别占 77.0%、8.6%、14.4%。图 3(2725 页)为 BP、CC 及 MF 富集结果中显著性最高的 10 条功能。BP 方面主要参与对药物的反应性、凋亡过程负调控、蛋白质磷酸化等;CC 方面主

要参与胞质溶胶、细胞外空间、核质等;MF 方面主要参与蛋白激酶活性、酶结合、蛋白结合等,表明康妇凝胶参与体内多种生物学调控过程以发挥防治 HPV 感染的作用。

2.5.2 KEGG 分析 239 个潜在作用靶点经 DAVID 通路富集分析得 126 条显著富集通路,运用 KEGG 数据库进行通路注释分析,结果见图 4(2725 页)。潜在作用靶点显著富集的信号通路有 PI3K-Akt、HIF-1、FoxO、TNF、ErbB 等信号通路。根据现有与宫颈 HPV 感染相关的作用机制研究^[8-12],在富集得 126 条通路中选择与宫颈 HPV 感染最为相关的 5 条信号通路进行整合,构建了康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的信号通路调控网络图,见图 5(2726 页)。

2.6 “药物成分-作用靶点-作用通路”网络构建

KNIME 得 20 条通路 136 个相关基因对应 80 个活性成分,导入 Cytoscape 中构建“药物成分-作用靶点-作用通路-疾病”网络图,见图 6(2726 页)。该网络涉及 236 个节点和 1197 条边,平均度值为 6.09,大于平均度值的活性成分共有 20 个(表 1),提示这 20 种成分可能为康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的主要活性成分。其中槲皮素、(E)-2,3-二(7-甲氧基-2-氧代-8-色烯基)丙-2-烯醛、黄木亭、 β -谷甾醇和二氢欧山芹醇醋酸酯为度值最高的 5 个活性成分。

表 1 康妇凝胶 20 个核心成分相关参数

序号	编号	核心成分	度值	类药性	序号	编号	核心成分	度值	类药性
1	HJ7	槲皮素	92	0.28	11	BZ8	珊瑚菜素	8	0.28
2	SCZ4	(E)-2,3-二(7-甲氧基-2-氧代-8-色烯基)丙-2-烯醛	15	0.71	12	BZ18	8-甲氧基异欧前胡内酯	8	0.28
3	SCZ13	黄木亭	15	0.21	13	BZ28	蔗糖	8	0.23
4	BZ13、HJ4、SCZ10	β -谷甾醇	13	0.75	14	SCZ19	蛇床定	8	0.32
5	SCZ3	二氢欧山芹醇醋酸酯	13	0.26	15	BZ16	别异欧前胡素	7	0.22
6	SCZ25	异戊酰紫草素	12	0.35	16	BZ22	西托糖苷	7	0.62
7	BZ1	白芷醚	11	0.61	17	HJ1	4,6,7-三甲氧基咪喃[2,3-b]喹啉	7	0.20
8	BZ14、SCZ12	别欧前胡素	10	0.22	18	HJ2	茵芋碱	7	0.20
9	SCZ24	异丁酰紫草素	10	0.32	19	HJ5	金丝桃苷	7	0.77
10	SCZ2	邻异戊二烯酸	9	0.36	20	SCZ1	Cnidimol B	7	0.26

注: HJ: 花椒; BZ: 白芷; SCZ: 蛇床子

2.7 分子对接

为了验证网络药理学预测结果的准确性,将排名前 5 的核心靶点(TP53、AKT1、STAT3、HSP90AA1、EGFR)与其对应主要活性成分进行分子对接,部分结果见表 2,部分可视化结果见图 7

(2726 页)。靶点与活性成分的结合能越小越好,结合能 < -5 kJ/mol,表明二者具有较好的结合活性, < -7 kJ/mol 表明二者的结合构型有强烈的结合活性。核心靶点均与对应活性成分大多形成氢键且均有较好的结合活性。其中,槲皮素与 TP53 以及 EGFR 结合

作用最强,均为 -8.0kJ/mol ,HSP90AA1与多数活性成分均有较好对接作用。不同靶点作用相同化学成分,不同化学成分又可作用相同靶点,充分提点了康妇凝胶能够多成分-多靶点治疗宫颈 HPV 感染。

表2 核心靶点与部分对应活性成分对接结合能及氢键数

核心靶点	对应蛋白编号	活性成分	结合能(kJ/mol)
TP53	1GZH	槲皮素	-8.0
STAT3	6NUQ	西托糖苷	-7.5
AKT1	1UNP	槲皮素	-6.9
		异丁酰紫草素	-6.8
		异戊酰紫草素	-6.8
HSP90AA1	3O0I	别异欧前胡素	-7.9
		β -谷甾醇	-7.6
		西托糖苷	-6.9
		异丁酰紫草素	-6.6
		槲皮素	-6.5
		异戊酰紫草素	-6.1
EGFR	5GTY	槲皮素	-8.0
		黄木亭	-7.5

3 讨论

HPV 感染较为广泛,女性一生有 70%~80% 可能性感染 HPV^[13]。本文通过网络药理学和分子对接技术预测了康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的药效物质基础及分子作用机制。数据库筛选得 91 个活性成分以及 239 个作用靶点,再通过网络图及分子对接实验证实槲皮素、 β -谷甾醇等化学成分可能为治疗宫颈 HPV 感染的化学成分。槲皮素是花椒中一种黄酮类化合物,已研究出其抗炎,抗癌等作用^[14]。在单层细胞培养中槲皮素可抑制多种病毒对细胞的感染,可通过拮抗宿主细胞的 Ca^{2+} 通道阻止病毒进入细胞而达到抗病毒作用,还可抑制病毒在细胞内复制^[15]。另一方面也可以通过刺激细胞内信号转导通路调控机体的炎症反应以及免疫应答^[16]。 β -谷甾醇是白芷、花椒、蛇床子的共有成分,可通过促进 IFN mRNA 表达并促进其下游相关抗病毒基因表达发挥抗病毒作用^[17]。

通过 PPI 网络拓扑学参数筛选得 TP53、AKT1、STAT 3、HSP90AA1 和 EGFR 可能为康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的核心靶点。p53 是一种肿瘤抑制基因,高危 HPV E6 蛋白可直接作用于 p53 核心位点,导致其介导细胞周期停滞和凋亡功能丧失^[18],而低危 HPV 由于 E6 蛋白只分布于细胞核内,将 p53 隔于

细胞质中,不能靶向降解 p53。这也使高低危 HPV 在降解 p53 时有差异性^[19]。高危 HPV E6 可通过 IL-6 异常升高激活 STAT 3 转录因子而使细胞癌变^[20]。HSP90 蛋白可作为分子伴侣与癌症基因 DNA 结合,激活其抗肿瘤作用,有研究已验证 HPV16 E7 与 HSP90 融合制成的 DNA 疫苗可促进宫颈癌细胞凋亡也可直接杀伤癌细胞发挥抗肿瘤作用^[21]。宫颈癌病变部位的表皮生长因子受体(EGFR)高表达且表达水平与 HPV 感染复发有密切关系^[22]。有研究表明 EGFR 抑制剂 TK1 可抑制 EGFR 和 AKT 磷酸化作用以及阻断 JAK/STAT 通路进而抑制宫颈癌 HeLa 细胞增值^[23]。

GO 结果显示这些靶点基因可通过参与对药物的反应性、凋亡过程负调控、蛋白质磷酸化等生物过程;影响胞质溶胶、细胞外空间、核质等细胞部分;调控蛋白激酶活性、酶结合、蛋白结合等分子生物功能协同发挥抗宫颈 HPV 感染的作用。KEGG 富集分析结果表明康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染涉及 PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路、FoxO 信号通路、TNF 信号通路及 ErbB 信号通路等相关通路,展现出康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染“多靶点、多通路”的特点。其中最为主要的通路为 PI3K/Akt 信号通路,AKT1 既是通路中的关键分子也是康妇凝胶潜在作用靶点。有研究表明,HPV16 感染与 PI3K、AKT1、NF- κ B 表达成正相关,持续感染可以导致 PI3K-AKT 信号通路被激活,进一步导致宫颈病变^[8]。真核细胞自噬功能可降解自身受损蛋白质和细胞内病原体,因此在防御病毒感染方面起重要作用。HPV 16 感染角质细胞后 E6/E7 蛋白同时表达可通过激活 PI3K/AKT/mTOR 通路而抑制自噬功能^[24]。但也有研究表明,HPV11 E6 蛋白过表达也可抑制 AKT/mTOR 和 Rrk/mTOR 通路而激活自噬^[25]。有研究将 HPV11 E6 和 HPV18 E6 基因克隆于 HaCaT 细胞中表达,发现 HPV11 E6 和 HPV18 E6 蛋白通过调节 PI3K/AKT 通路以及其他 DNA 损伤修复、细胞存活、增值等通路启动细胞转化。虽 HPV11 和 HPV18 的 E6 蛋白有相似的影响,但高危 HPV18E6 的水平明显要高很多^[26]。

综上所述,本研究运用网络药理学及分子对接技术揭示了康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的活性成分、作用靶点以及分子作用机制,体现其多成分、多靶点、多途径协同作用的特点。随着对网络药理学

所涉及的数据库、方法、应用不断完善,网络药理学在揭示中药物质基础与分子作用机制方面的优势必将更加明显^[27-28],特别是针对当前网络药理学研究尚存在数据缺乏标准化、科学验证不足等问题,2021年,首个网络药理学国际标准正式制订并发布^[29],必将进一步促进网络药理学研究的专业化、标准化以及广泛应用。

参考文献

- [1] 魏玮,刘晓莹,杨玲. 宫颈高危 HPV 感染的中西医疗研究进展[J]. 新疆中医药, 2014, 32(4): 109-110.
- [2] 雷露,黄纓,唐玲玲. 康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染临床疗效观察[J]. 中国医药科学, 2019, 9(24): 55-57.
- [3] 高新源,王慧颖. 康妇凝胶治疗高危型宫颈人乳头瘤病毒感染的临床研究[J]. 河北中医学报, 2019, 34(3): 21-23.
- [4] 李梢. 网络靶标:中药方剂网络药理学研究的一个切入点[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2017-2020.
- [5] Zhang B, Wang X, Li S. An integrative platform of TCM network pharmacology and its application on a herbal formula, Qing-Luo-Yin[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, <https://doi.org/10.1155/2013/456747>
- [6] Li S, Zhang B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2): 110-120.
- [7] 解嘉慧,宋薇,孙祎昕,等. 不同黏膜给药途径与载体优化的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(12): 1517-1521.
- [8] Welcker M, Orian A, Jin JP, et al. The Fbw7 tumor suppressor regulates glycogen synthase kinase 3 phosphorylation-dependent c-Myc protein degradation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(24): 9085-9090.
- [9] 比丽克孜·艾克木,龚巍,巴哈尔古丽·依斯巴依力,等. 宫颈癌前病变组织中 HPV 感染与 TLRs 通路激活、下游基因表达的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(12): 1196-1199.
- [10] 张波. TNF- α 联合 FOXO1 对宫颈癌细胞影响的研究[D]. 陕西:西北农林科技大学, 2015.
- [11] Gaiotti D, Chung J, Iglesias M, et al. Tumor necrosis factor- α promotes human papillomavirus (HPV) E6/E7 RNA expression and cyclin-dependent kinase activity in HPV-immortalized keratinocytes by a ras-dependent pathway[J]. Mol Carcinog, 2000, 27(2): 97-109.
- [12] Ilahi NE, Bhatti A. Impact of HPV E5 on viral life cycle via EGFR signaling[J]. Microb Pathog, 2020, 139. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103923>
- [13] Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43(5): 624-629.
- [14] Lu XL, Zhao CH, Yao XL, et al. Quercetin attenuates high fructose feeding-induced atherosclerosis by suppressing inflammation and apoptosis via ROS-regulated PI3K/AKT signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85: 658-671.
- [15] 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.
- [16] Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(3): 829-841.
- [17] 王莉. β -谷甾醇对子宫颈癌细胞株 SiHa 的生长抑制作用及其机制探讨[D]. 上海:复旦大学, 2006.
- [18] Zanier K, Ould Mhamed Ould Sidi A, Boulade-Ladame C, et al. Solution structure analysis of the HPV16 E6 oncoprotein reveals a self-association mechanism required for E6-mediated degradation of p53[J]. Structure, 2012, 20(4): 604-617.
- [19] Matsuyama T, Ishikawa T, Takahashi N, et al. Transcriptional expression profiling identifies ITGEBL1, an epithelial to mesenchymal transition (EMT)-associated gene, is a promising recurrence prediction biomarker in colorectal cancer[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 19.
- [20] Morgan EL, Macdonald A. JAK2 inhibition impairs proliferation and sensitises cervical cancer cells to cisplatin-induced cell death[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(12): 1934.
- [21] 黄卓敏,李晴,金平,等. HPV16E7-HSP90 DNA 疫苗治疗宫颈癌及其免疫机制的研究[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 68-73.
- [22] 陈粉合,邓祎,王恩栋,等. 宫颈癌患者 HPV 感染及 EGFR、Sox2 水平与预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(10): 1628-1630.
- [23] 马聪玲,殷一萍,毛婷婷. EGFR 抑制剂 AG1478 对宫颈癌 HeLa 细胞凋亡的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(2): 202-205.
- [24] Li FF, Zhang CW, Li YZ, et al. Beclin1 restricts RNA virus infection in plants through suppression and degradation of the viral polymerase[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1268.
- [25] 张博雅. HPV E6 及 E7 蛋白对宿主细胞基因表达及自噬水平的影响研究[D]. 杭州:浙江大学, 2020.
- [26] Mwapagha LM, Tiffin N, Parker MI. Delineation of the HPV11 E6 and HPV18 E6 pathways in initiating cellular transformation[J]. Front Oncol, 2017, 7: 258.
- [27] Zhang R, Zhu X, Bai H, et al. Network pharmacology databases for traditional Chinese medicine: review and assessment[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 123.
- [28] Luo TT, Lu Y, Yan SK, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: methodology, application and prospective[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(1): 72-80.
- [29] Li S. Network pharmacology evaluation method guidance-draft[J]. World J Tradit Chin Med, 2021, 7(1): 146-154.

[责任编辑:张璐]

基于网络药理学与分子对接探讨康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染的分子作用机制

(正文见 2500 页)

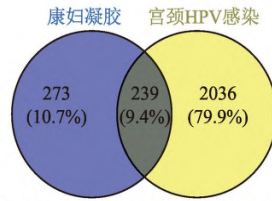


图 1 活性成分作用靶点与 HPV 致病相关靶点韦恩图

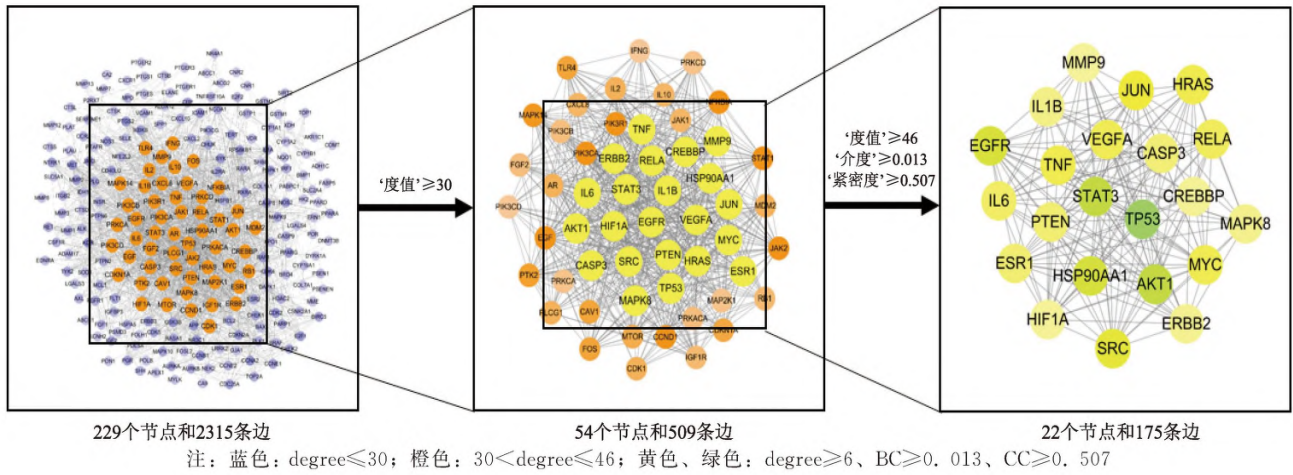


图 2 基于 PPI 网络分析的核心靶点筛选图

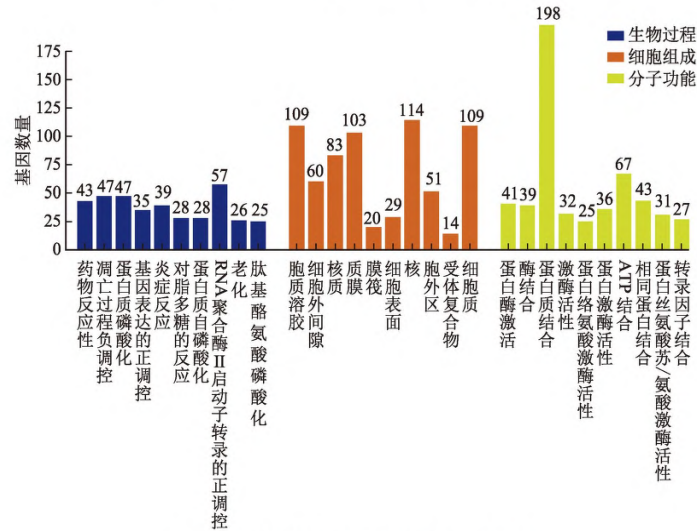


图 3 潜在作用靶点 GO 富集分析条形图

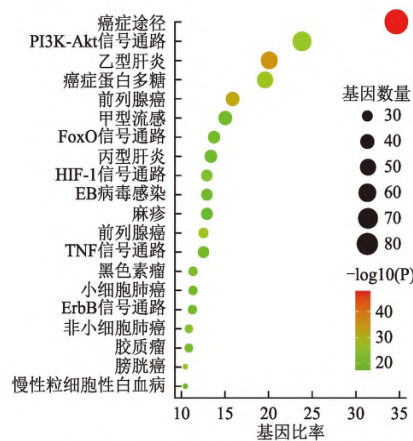


图 4 潜在作用靶点相关通路富集分析气泡图

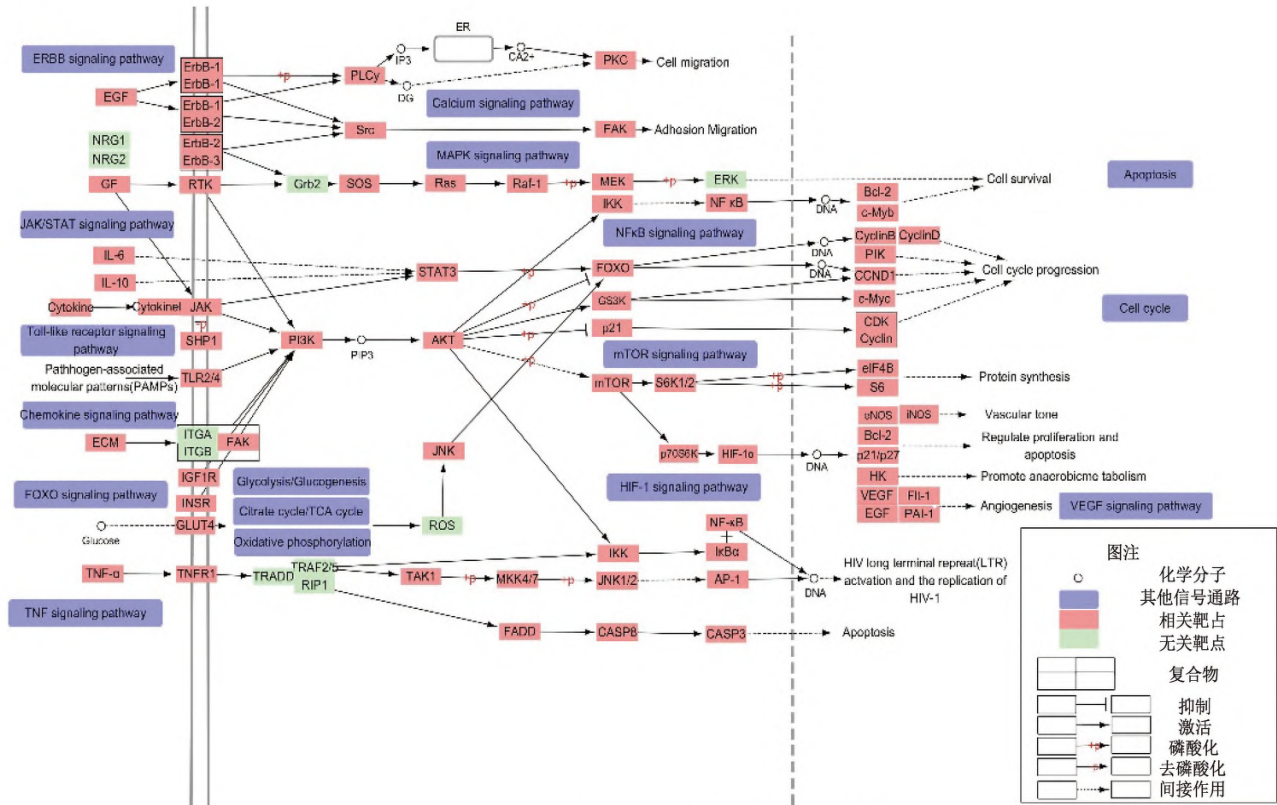
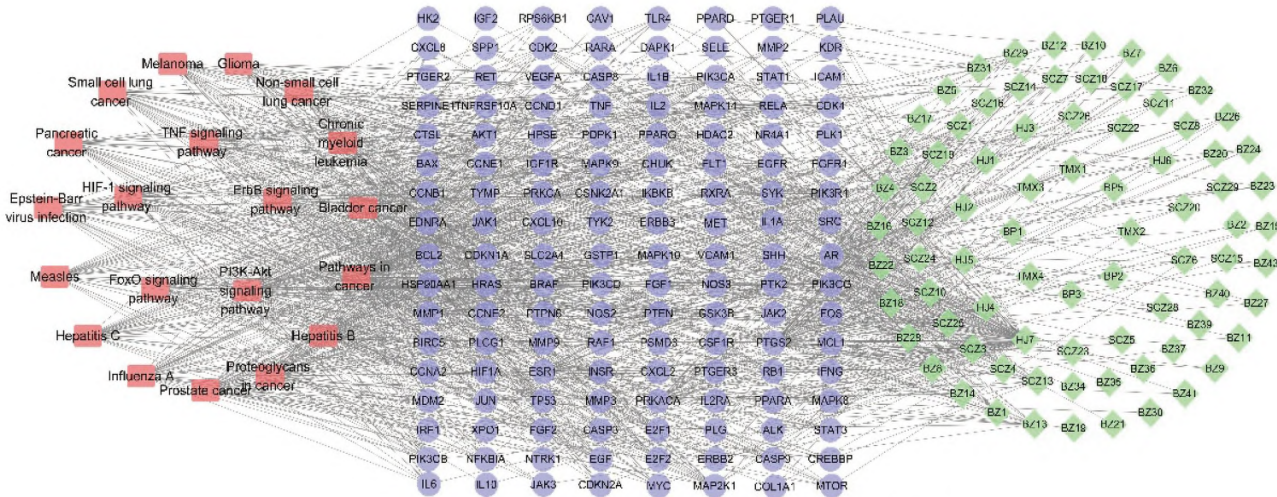


图5 康妇凝胶治疗宫颈 HPV 感染相关信号通路整合图



红色：点-作用通路；蓝色：作用靶点；绿色：康复凝胶活性成分
图6 药物成分-作用靶点-作用通路网络关系图

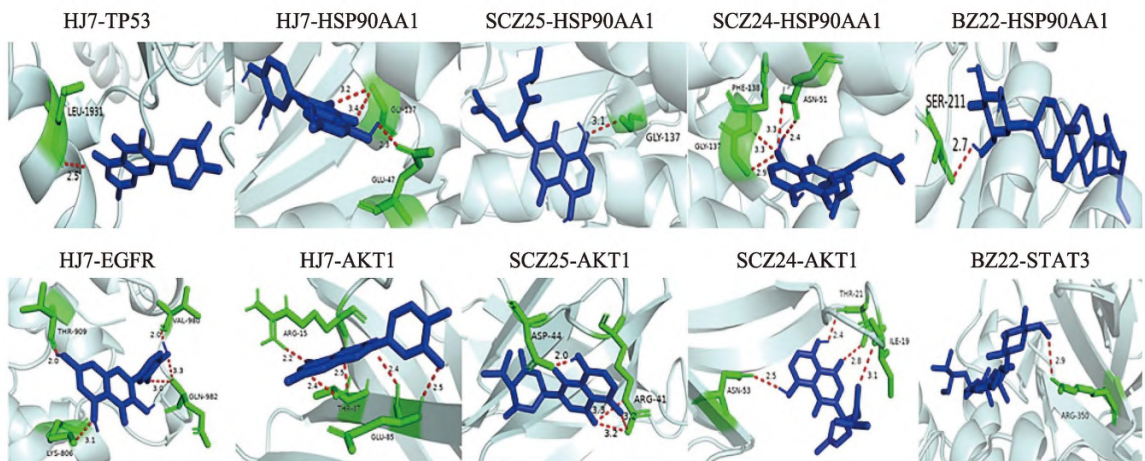


图7 分子对接部分结果图