

基于 UPLC-Q-TOF/MS/MS、网络药理学及分子对接技术 系统分析陈皮柑果肉防治肺癌的活性成分 及作用机制

梁淑怡, 李恩诺, 张雨真, 王静怡, 徐巨才, 刘磊*, 闫加磊*, 徐学涛*

(五邑大学药学与食品工程学院, 广东江门 529000)

摘要: 陈皮柑果肉是中药材陈皮加工的主要农业副产物, 因其口感偏酸、市场接受度差, 存在资源利用率偏低的问题。近年来研究发现, 其富含的多甲氧基黄酮类成分具有显著防治肺癌潜力。为系统分析陈皮柑果肉防治肺癌的活性成分及其潜在分子作用机制, 本研究采用 UPLC-Q-TOF/MS/MS 技术鉴定其化学成分, 结合网络药理学构建“成分-靶点-疾病”网络, 开展核心靶点筛选及 GO、KEGG 富集分析, 并通过分子对接验证核心成分与关键靶点的结合性。具体方法为: 运用 Cytoscape 软件构建“陈皮柑果肉-活性成分-靶点”网络, 通过 STRING 数据库构建蛋白互作网络 (Protein-Protein Interaction Networks, PPI) 并筛选核心靶点, 利用 Metascape 数据库对核心靶点进行 GO 功能与 KEGG 通路富集分析。结果显示, 从陈皮柑果肉中鉴定出 124 种成分, 筛选获得 18 种核心活性成分、422 个成分靶点, 与肺癌靶点交集得到 210 个共同靶点, 核心靶点为 AKT1、EGFR、BCL2 等 15 个; 分子对接结果表明核心成分与关键靶点均具有较强的结合活性; GO 富集主要涉及蛋白质磷酸化、细胞增殖与凋亡调控等过程, KEGG 富集于 IL-17、NF- κ B、细胞周期、PPAR 及癌症相关通路, 通过多靶点、多通路协同调控肺癌细胞增殖、凋亡、侵袭与炎症等过程。本研究阐明了陈皮柑果肉防治肺癌的核心活性成分及其潜在作用机制, 不仅为陈皮柑果肉的资源化利用与肺癌防治相关研究提供了理论支撑, 也为其应用价值的深度挖掘与开发提供了科学依据。

关键词: 陈皮柑果肉; 肺癌; 网络药理学; 作用机制; 分子对接

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2027.6.0606

Systematic Analysis of Active Ingredients and Mechanism of *Citrus reticulata* pulp in the Prevention and Treatment of Lung Cancer Based on UPLC-Q-TOF/MS/MS, Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

LIANG Shuyi, LI Ennuo, ZHANG Yuzhen, WANG Jingyi, XU Jucai, LIU lei*, YAN Jialei*, XU Xuetao*

(School of Pharmacy and Food Engineering, Wuyi University, Jiangmen 529020, China)

Abstract: *Citrus reticulata* pulp is a primary agricultural byproduct of citrus processing. Although it can be processed into foods such as canned products and beverages, its sour taste and low market acceptance lead to poor resource utilization and significant waste. Recent studies revealed that its abundant polymethoxyflavones (PMFs) possess significant potential in the prevention and treatment of lung cancer. To systematically analyze the active components and potential molecular mechanisms of *Citrus reticulata* pulp against lung cancer, this study employed UPLC-Q-TOF/MS/MS technology to identify its chemical constituents. Combined with network pharmacology, a "component-target-disease" network was constructed. Furthermore, molecular docking was utilized to verify the binding affinity between core

收稿日期: 2026-03-13; 修回日期: 2026-06-01; 接受日期: 2026-06-02

基金项目: 国家级大学生创新训练计划项目 (202511349041, 202511349036); 广东省科协青年科技人才培养计划项目 (SKXRC2025458); 江门市基础与应用基础项目 (202301003003140)

作者简介: 梁淑怡 (2006-), 女, 本科生, 研究方向为药物化学, E-mail: 18127506527@163.com

通讯作者: 刘磊 (1982-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 农产品加工与品质调控, E-mail: liulei@wyu.edu.cn; 共同通讯作者: 闫加磊 (1989-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 药物化学, E-mail: yanjialei@wyu.edu.cn; 徐学涛 (1979-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 药物化学, E-mail: wyuchemxxt@126.com

components and key targets, followed by core target screening and GO/KEGG enrichment analyses. Specifically, Cytoscape software was applied to build a "C. reticulata 'Chachi' pulp - active component - target" network. The Protein-Protein Interaction (PPI) network was constructed via the STRING database to screen core targets, which were subsequently subjected to Gene Ontology (GO) functional analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis using the Metascape database. The results demonstrated that 124 chemical constituents were identified from *Citrus reticulata* pulp, yielding 18 core active components and 422 component-related targets. The intersection with lung cancer-related targets generated 210 common targets, among which 15 core targets, including AKT1, EGFR, and BCL2, were identified. Molecular docking results indicated strong binding affinities between the core components and the key targets. GO enrichment analysis revealed that these targets were primarily involved in biological processes such as protein phosphorylation and the regulation of cell proliferation and apoptosis. KEGG analysis showed significant enrichment in IL-17, NF- κ B, cell cycle, PPAR, and other cancer-related signaling pathways, suggesting a synergistic regulation of lung cancer cell proliferation, apoptosis, invasion, and inflammation through a multi-target and multi-pathway mechanism. This study systematically clarified the core active ingredients and potential mechanisms of *Citrus reticulata* pulp against lung cancer, which not only provides theoretical support for the resource utilization of *Citrus reticulata* pulp and related research on lung cancer prevention and treatment, but also lays a scientific foundation for the in-depth exploration and development of its application value.

Key words: *Citrus reticulata* pulp; lung cancer; network pharmacology; action mechanism; molecular docking

陈皮为芸香科植物橘(*Citrus reticulata* Blanco)及其栽培变种的干燥成熟果皮,是我国传统理气健脾、燥湿化痰的常用中药材。其中,以广东新会茶枝柑(*Citrus reticulata* 'Chachi')所产者最为著名,素有“广陈皮”之称,具有独特的芳香与显著的药理活性^[1]。现代研究表明,陈皮有效成分复杂,主要包含黄酮类、挥发油、生物碱等活性物质,具有调节胃肠功能、祛痰平喘、保护血管等作用^[2-5]。因此,陈皮柑的种植与加工以获取果皮为核心目的,形成了“种柑取皮”“皮贵肉贱”的传统产业格局。尽管陈皮柑果肉可作为食品原料,加工成罐头、饮料等产品,但因其口感偏酸、市场接受度较低,实际工业化利用率不高,未能实现充分资源化利用,仍存在较大的资源浪费与增值空间。不过,近年来的初步研究发现,陈皮柑果肉中同样含有黄酮类、皂苷类、生物碱类等多种生物活性成分,甚至部分生物活性成分含量不低于果皮中的含量,具有潜在的抗肿瘤、抗炎、抗氧化等药用价值。中医药是中华民族历经千年沉淀与积累下来的文化瑰宝^[6],因此,系统研究陈皮柑果肉的活性成分及其药理机制,对拓展天然药用资源、推动农业副产物高值化利用具有重要意义。

癌症的发生和发展是一个多步骤多阶段的复杂过程^[7],作为全球第二大死因,其对人类的健康与生命构成了严重威胁。因此,癌症一直是医学研究的重点攻克领域^[8]。其中,肺癌位居世界范围内恶性肿瘤发病率与病死率首位,是危害人类生命健康的重大疾病之一^[9]。尽管手术、放疗、化疗及靶向治疗不断进步,但其发病机制涉及原癌基因激活、信号通路异常、慢性炎症及免疫逃逸等,导致细胞增殖失控、凋亡受阻。因此,肺癌肿瘤细胞耐药、复发转移及治疗相关毒副作用仍是临床面临的重大挑战^[10]。中药在抗肺癌治疗上具有多靶点、多通路的特点,在治疗肺癌和缓解不良反应方面展现出不可替代的疗效^[11]。中医药凭借多靶点、多通路的协同优势及低毒特性备受关注,研究证实陈皮及其黄酮类成分可通过调控 AKT1、EGFR 等核心靶点与炎症、凋亡相关通路发挥防治肺癌作用;中药联合化疗可改善晚期非小细胞肺癌疗效并减轻毒副作用,凸显了陈皮柑果肉等天然药物在肺癌治疗中替代或辅助传统方案的巨大潜力^[11-13]。然而,中药复杂的作用机制难以通过传统单一靶点的研究模式全面揭示,亟须引入新的研究策略与方法。

网络药理学是一种用于研究药物与生物系统之间复杂相互作用的系统方法^[14]。该学科通过构建“成分-靶点-疾病”网络揭示药物与机体相互作用规律,满足克服复杂疾病的要求^[15]。尽管已有研究证实陈皮提取物及其活性成分具有抗肿瘤活性,但陈皮柑果肉作为农业副产物,其抗肿瘤活性成分鉴定及协同作用机制的研究尚属空白。本研究首次以陈皮柑果肉为对象,通过“成分鉴定-网络药理预测-分子对接”全链条分析,阐明了多甲氧基黄酮靶向 EGFR 和 ESR1 的关键结合模式及多通路协同抗肺癌机制。该机制在研究对象、策略深度与结构验证方面均与已有柑果肉单一成分研究存在显著区别,为陈皮柑果肉药用资源开发及中药抗肿瘤多靶点研究提供理论依据与新思路。

1 材料与方法

1.1 陈皮柑果肉提取物的制备

陈皮柑果肉由新宝堂陈皮有限公司提供,经中山大学尹胜教授鉴定;先将新鲜陈皮柑果肉置于热风真空干燥箱中,恒温 45 °C 干燥 12 小时,充分除去水分制得干燥果肉原料;将干燥产物粉碎后过筛,精准称取一定量果肉粉末,加入无水乙醇作为提取溶剂,采用加热回流法提取 3 次,每次持续 3 小时。将粗提物趁热过滤,合并提取液。所得滤液在 45 °C 下减压浓缩,获得陈皮柑果肉膏状提取物。

1.2 活性成分的鉴定与筛选

取适量陈皮柑果肉膏状提取物 10 mg,用 1 mL 乙腈溶解并稀释至 0.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度,经 0.22 μm 微孔滤膜过滤,制得待测样品。采用 Triple TOF 6600+超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱仪,配有 SCIEX OS 数据处理软件,美国 SCIEX 公司超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(Ultra-Performance Liquid-Chromatography-Quadrupole-Time of Flight Tandem Mass Spectrometry, UPLC-Q-TOF/MS/MS)联用技术对提取物化学成分作定性分析,以此明确其包含的各类化学成分^[16]。色谱分离条件为:色谱柱采用 ACQUITY UPLC BEH C18 柱,流动相 A 为 0.1% (ϕ) 甲酸水溶液,流动相 B 为乙腈,梯度洗脱;流速 0.3 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,柱温为 35 °C,采用电喷雾离子源(Electro-Spray Ionization, ESI),正、负离子模式下采集数据。之后,通过中药系统药理学数据库与分析平台 TCMSP (<https://www.tcmsp-e.com/index.php>) 搜索上述化学成分的活性成分,设置口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (DL) ≥ 0.18 进行筛选^[17]。将筛选获得的活性成分导入 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>),检索并获取各活性成分对应的 SMILES 号。将所得 SMILES 号上传至 SwissADME 数据库 (<https://swissadme.ch>),筛选出胃肠道吸收 (GI absorption) 评分达“high”且至少满足 Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge 五项类药性 (Druglikeness) 条件中 3 项结果为“yes”的化合物^[18]。最终,将经多轮筛选后的活性成分 SMILES 号通过 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://old.swisstargetprediction.ch>) 开展靶点预测分析,删去靶点匹配可能性为 0 的结果,继而通过数据合并及去重处理,得到初步的靶点集合。

1.3 网络药理学分析

肺癌靶点的获取:通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org>),以“lung cancer”为关键词检索肺癌相关的所有靶点。首先对检索所得靶点的 Relevance score (相关性评分) 进行排序并取中位数;考虑到初步获取的靶点数量仍较多,不利于后续核心靶点筛选与通路富集分析,因此再次对上述靶点的 Relevance score 取中位数,最终将“Relevance score > 15.85 ”作为筛选阈值,从而得到数量适中、置信度较高且与疾病关联紧密的肺癌核心靶点集合,以提升后续网络分析与通路富集的可靠性和针对性。

“陈皮柑果肉-活性成分-靶点”网络构建:借助 Venny 2.1.0 软件 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny>) 绘制韦恩图,得到陈皮柑果肉活性成分潜在靶点与肺癌靶点的靶点交集图。以陈皮柑果肉的活性成分以及“药物-疾病”交集靶点为节点,通过 Cytoscape 3.9.1 软件构建“陈皮柑果肉-活性成分-靶点”网络模型,根据成分的连接数,分析陈皮柑果肉中具有治疗肺癌作用的活性成分。

蛋白互作网络 (PPI) 构建与分析及核心靶点筛选:通过 STRING 数据库构建蛋白互作网络 (PPI),具体设置如下:选择分类为“Multiple Proteins”,限定物种为“Homo sapiens”,最低交互分数设定为 ≥ 0.4 ,并剔除无相互作用的孤立蛋白节点,以获取高质量且关联性显著的 PPI 网络。之后保存 PPI 网络数据,运用 Cytoscape 3.9.1 软件中“Centiscape 2.2”插件及“Network Analyzer”工具计算网络中各节点的拓扑学参数,利用阈值介数中心性 (betweenness)、接近中心性 (closeness) 和度值 (degree) 筛选核心靶点,结合 Cytoscape 3.7.1 软件制作 PPI 核心靶点可视化分析图^[19]。最后以度值 (Degree) 作为评价指标,筛选排名前 15 位的成分作为关键核心靶点。

GO 功能和 KEGG 通路富集分析:将药物、疾病共同靶点导入 Metascape 平台 (<https://metascape.org>) 并进行分子功能 (MF)、生物过程 (BP)、细胞成分 (CC) 和进行京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析,选取数量最多的 20 个靶点,利用微生信平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn>) 对上述靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析,将基因富集的功能和靶点作用的途径可视化,制作富集气泡图^[20]。

1.4 分子对接验证

从蛋白质互作网络中选取度值排名前 4 的核心靶点，以及连接数排名前 3 的活性成分，开展分子对接验证。具体步骤如下：首先从 PDB 数据库（<https://www.rcsb.org/>）获取靶点蛋白结构，通过 PyMOL 3.1.0 软件移除其中的水分子和小分子配体；随后在 AutoDock Tools 1.5.7 中为蛋白添加氢原子，并输出为.pdbqt 格式。活性成分的 3D 结构通过 Chem3D 20.0 下载为.mol2 文件，同时在 AutoDock Tools 1.5.7 中设置扭转键，输出为.pdbqt 格式。最后使用 AutoDock Vina 1.2.3 进行分子对接，结合能阈值设定为 ≤ -5 kcal·mol⁻¹。基于最低结合能，通过 Origin 绘制热图，并利用 PyMOL 3.1.0 软件对亲和力最强的前 4 对分子进行可视化分析。

1.5 统计学数据分析

数据以均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，并用 GraphPad Prism 9.5 进行统计学分析；用单因素方差分析比较组间差异， $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 陈皮柑果肉活性成分及其靶点

采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对陈皮柑果肉提取物进行化学成分定性分析，共检测并鉴定出 124 种化学成分。依据国际通用标准，筛选口服生物利用度（OB） $\geq 30\%$ 且类药性（DL） ≥ 0.18 的成分，从中筛得 22 种具有潜在活性的成分。借助 SwissADME 数据库完成二次筛选，最终确定 18 种核心活性成分，主要包含多甲氧基黄酮、橙皮素、柚皮素及川陈皮素等。继而采用 SwissTargetPrediction 数据库对上述 18 种活性成分开展靶点预测，剔除匹配概率为 0 的无效靶点后，整合所有成分靶点并去重，共得到 422 个潜在作用靶点，其中涵盖 EGFR、AKT1、BCL2 等已被证实与黄酮类化合物抗肺癌作用密切相关的靶点。

表 1 陈皮柑果肉乙醇提取物的成分

Table1 The components of the ethanol extract of *Citrus reticulata* peel

编号	化学成分	英文名	分子式	保留时间/min	质荷比/(m/z)	误差/mDa	离子类型
1	去甲基川陈皮素	5-O-demethylnobiletin	C ₂₀ H ₂₀ O ₈	22.76	389.12	1.00	[M+H] ⁺
2	β-谷甾醇	sitosterol	C ₃₀ H ₅₂ O	33.45	397.38	1.00	[M+H ₂ O+H] ⁺
3	橙皮素	hesperetin	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	14.23	303.09	1.00	[M+H] ⁺
4	吲哚-3-乙醛	indole-3-acetaldehyde	C ₁₀ H ₉ NO	19.93	160.08	0.99	[M+H] ⁺
5	柚皮素	naringenin	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	13.34	273.08	1.00	[M+H] ⁺
6	山奈酚	kaempferol	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	16.39	287.05	0.99	[M+H] ⁺
7	α-乳香酸	α-boswellic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	30.73	479.35	0.99	[M+Na] ⁺
8	异樱花亭	isosakuranetin	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	16.56	287.09	1.00	[M+H] ⁺
9	3',4',5,7,8-五甲氧基黄酮	isosinensetin	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	19.95	373.13	0.99	[M+H] ⁺
10	枸橼武	isosakuranetin-7-O-neohesperidoside	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₄	15.96	595.20	0.99	[M+H] ⁺
11	毛蕊花糖苷	acteoside	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	15.39	647.19	1.00	[M+Na] ⁺
12	香紫苏内酯	norambreinolide	C ₁₆ H ₂₆ O ₂	29.22	273.18	0.99	[M+Na] ⁺
13	四甲基野黄芩素	tetramethylscutellarein	C ₁₉ H ₁₈ O ₆	21.57	365.10	0.99	[M+Na] ⁺
14	川陈皮素	nobiletin	C ₂₁ H ₂₂ O ₈	23.44	403.14	0.99	[M+H] ⁺
15	5-羟基-2',4',7,8-四甲氧基黄酮	5-hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone	C ₁₉ H ₁₈ O ₇	21.45	359.11	1.00	[M+H] ⁺
16	4',5,7,8-四甲氧基黄酮	6-demethoxytangeretin	C ₁₉ H ₁₈ O ₆	21.03	365.10	0.99	[M+Na] ⁺
17	枸橼苷	poncirin	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₄	16.56	617.19	1.00	[M+Na] ⁺
18	3'-去甲川陈皮素	3'-demethylnobiletin	C ₂₀ H ₂₀ O ₈	22.76	411.10	1.00	[M+Na] ⁺

2.2 陈皮柑果肉治疗肺癌的潜在作用

2.2.1 肺癌靶点及交集靶点的韦恩图绘制

为分析肺癌疾病的相关靶点，本研究设定 Relevance score>15.85 为筛选阈值，借助 GeneCards 数据库检索并筛选获得 3 125 个肺癌疾病相关靶点。将陈皮柑果肉活性成分作用靶点与肺癌疾病靶点导入 Venny 2.1.0 在线平台绘制韦恩图，取二者交集后共得到 210 个共同靶点。

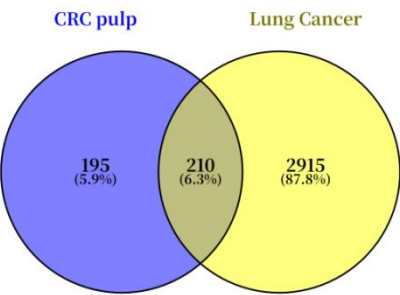


图 1 陈皮柑果肉活性成分作用靶点与肺癌作用靶点交集韦恩图

Fig.1 The Venn diagram showing the intersection of the action targets of the active components in the *Citrus reticulata* peel and the action targets related to lung cancer

2.2.2 “陈皮柑果肉活性成分-防治肺癌靶点-肺癌靶点”网络构建

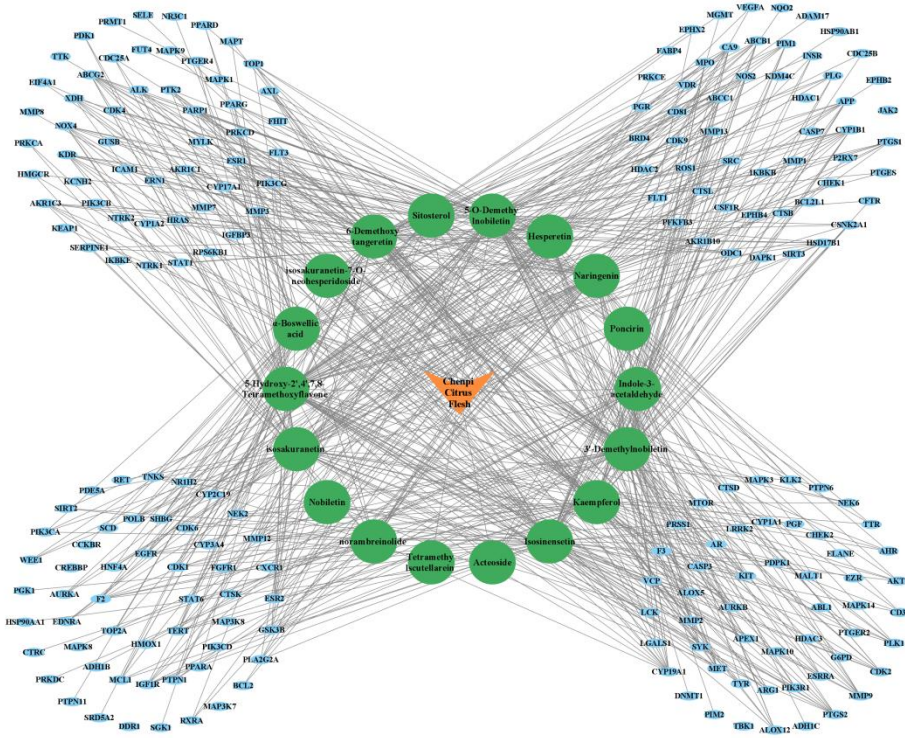


图 2 陈皮柑果肉活性成分-防治肺癌靶点-肺癌靶点网络图

Fig.2 The active components in the *Citrus reticulata* peel-anti-lung cancer targets-lung cancer target network diagram

将陈皮柑果肉活性成分与“药物—疾病”交集靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件进行关联分析，构建“陈皮柑果肉活性成分-防治肺癌靶点-肺癌靶点”网络模型。通过观察各活性成分与潜在靶点之间的连接数（即化合物所连接的靶点数量）发现，6-Demethoxytangeretin（4',5,7,8- 四甲氧基黄酮）、Isosinensetin（异橙皮素）以及 5-Hydroxy-2',4',7,8-Tetramethoxyflavone（5-羟基-2',4',7,8-四甲氧基黄酮）等成分的连接数显著高于其他成分，分别达到 69、62 和 62。上述结果表明，这些成分在肺癌相关靶点网络中具有高度连通性，可能通过多靶点协同调控发挥防治肺癌作用。该结果与文献报道的多甲氧基黄酮类成分抑制肺癌细胞增殖与侵袭，并诱导其凋亡的作用机制相符，且本研究筛选出的 AKT1、EGFR、BCL2 等核心靶点也与文献报道高度重合^[21]。例如，石歆^[22]对桔皮素的活性研究表明，该成分具有潜在的抗炎、抗氧化活性，且对乳腺癌、结肠癌、肺癌和胃癌等多种癌症具有抑制作用。赵萍萍等^[23]使用异橙皮素处理胃癌细胞后，抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 G1 期调控蛋白 CK4 和 CDK6 显著减少，

凋亡蛋白 Bax 和 cleave-caspase8 的表达显著增加。因此，多甲氧基黄酮类成分可能是陈皮柑果肉发挥防治肺癌作用的关键活性物质。

2.2.3 蛋白互作网络（PPI）构建与分析及核心靶点筛选

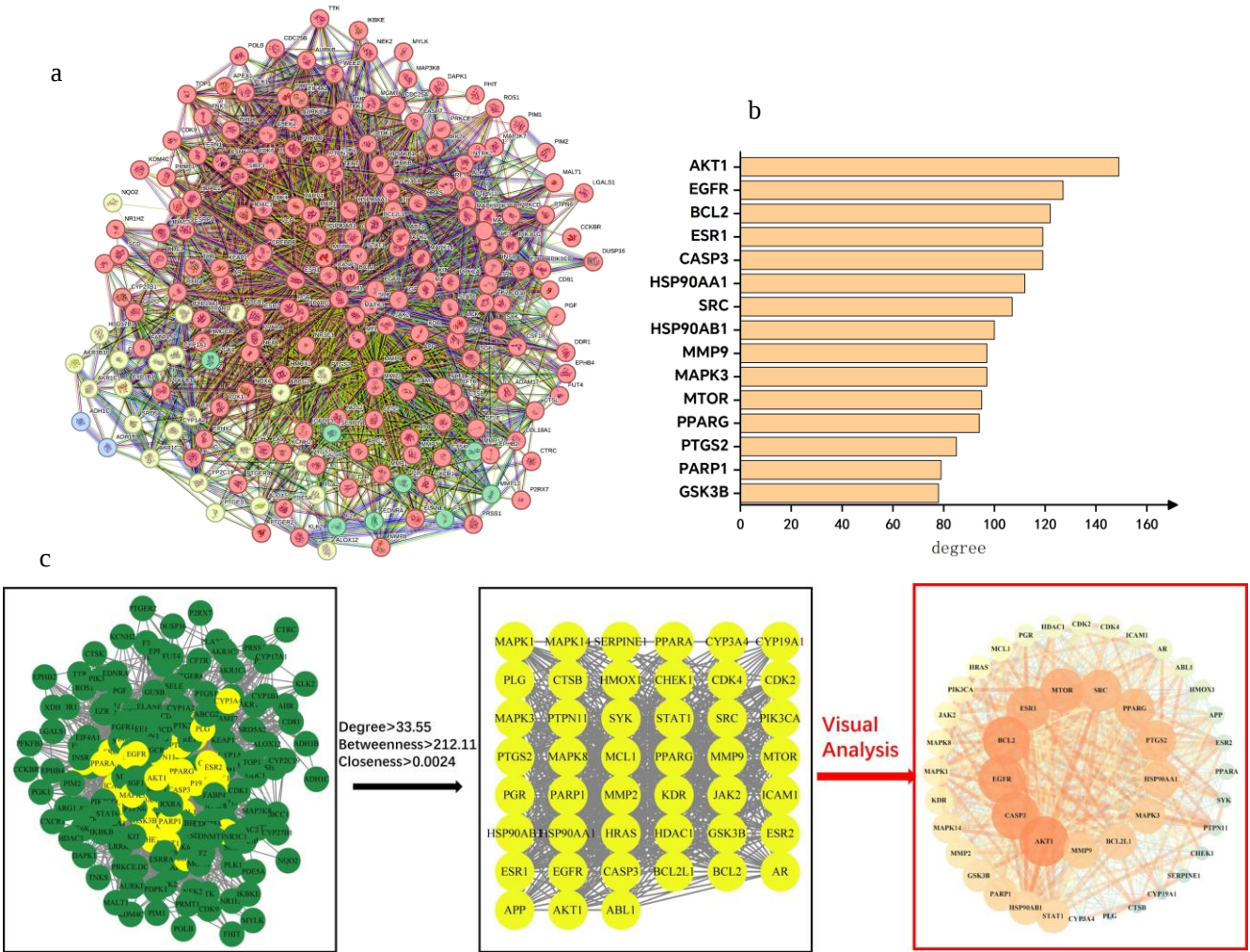


图 3 陈皮柑果肉防治肺癌 PPI 网络图及核心靶点筛选图

Fig.3 Network diagram of PPI interactions and core target screening for the anti-lung cancer effect of *Citrus reticulata peel*

注：（a）PPI 网络图；（b）核心靶点；（c）PPI 核心靶点可视化分析图。

本研究将 210 个交集作用靶点导入 STRING 数据库，进行蛋白质-蛋白质相互作用网络构建分析，筛选出最低交互分数（interaction score） ≥ 0.4 的靶点，剔除无相互作用的孤立蛋白节点，以获取高置信度的 PPI 网络，并导出网络数据文件。将该数据文件导入 Cytoscape 软件，借助“Centiscape 2.2”插件及“Network Analyzer”工具分析网络节点的拓扑学参数，以节点度值（Degree） >33.55 、介数中心性（Betweenness） >212.11 、接近中心性（Closeness） >0.0024 为筛选标准，进一步从全网络靶点中筛选出核心靶点，并构建 PPI 核心靶点可视化分析图。为明确关键调控节点，最终选取度值（Degree）排名前 15 的靶点作为关键核心靶点，依次为 AKT1、EGFR、BCL2、ESR1、CASP3、HSP90AA1、SRC、HSP90AB1、MMP9、MAPK3、MTOR、PPARG、PTGS2、PARP1、GSK3B^[24]。这些核心靶点均为研究中 18 种活性成分的直接作用靶点，在调控网络中处于关键位置，是陈皮柑果肉活性成分发挥肺癌防治作用的核心分子枢纽。

核心靶点分析显示，AKT1（Degree=149）度值排名第 1 位，是 PI3K/AKT 信号通路的关键节点，在肺癌细胞增殖、存活、迁移及耐药性中发挥关键调控作用。同时，Yuan 等^[25]通过对黄芪中的主要成分如黄芪甲苷、槲皮素等进行研究，证明了能通过调节 PI3K/AKT 通路抑制非小细胞肺癌，与本研究核心靶点分析印证相似。在非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中，AKT1 能够抑制细胞凋亡，促进细胞周期进展，增强化疗和放疗耐药性。临床研究显示，AKT1 的高表达与肺癌的不良预后密切相关，AKT 抑制剂被认为是潜在的抗肿瘤治疗策略^[26,27]。EGFR

(Degree=127) 度值排名第 2 位, 基因突变或过度表达可导致肿瘤细胞异常增殖和转移, 是肺癌靶向治疗的经典靶点。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (如厄洛替尼、吉非替尼等) 已成为 EGFR 突变型非小细胞肺癌的标准治疗方案^[28]。BCL2 (Degree=122) 作为抗凋亡蛋白家族成员, 通过抑制细胞凋亡促进肿瘤细胞存活和耐药, BCL2 高表达与肺癌进展及预后不良相关。靶向 BCL2 的药物在多种肿瘤治疗中展现出良好前景^[29,30]。HSP90 家族成员 (HSP90AA1、HSP90AB1) 度值分别排名第 6 位和第 8 位。HSP90 作为分子伴侣, 通过稳定 EGFR、ALK 等关键致癌蛋白, 促进肿瘤细胞增殖和耐药。研究表明, HSP90 高表达与非小细胞肺癌的进展及耐药密切相关, HSP90 抑制剂可阻断多条信号通路, 对肺癌治疗具有重要意义^[31,32]。此外, SRC、MMP9、MAPK3、MTOR、PPARG、PTGS2、PARP1 及 GSK3B 等靶点分别参与肿瘤信号传导、细胞基质降解、代谢调控、炎症反应和 DNA 修复等过程, 对肺癌细胞生长、侵袭、转移及耐药性具有重要影响^[33-36]

2.2.4 GO 功能富集分析结果

将 210 个交集靶点导入 Metascape 平台, 进行 GO 功能富集分析, 共获得显著富集条目 2 204 条 ($P<0.05$), 其中生物过程 (Biological Process, BP) 1 859 条、细胞组分 (Cell Components, CC) 112 条、分子功能 (Molecular Function, MF) 233 条。按照富集显著性 ($-\log_{10}(P \text{ value})$) 由高到低排序, 分别选取排名前 20 的 BP、CC、MF 条目进行可视化展示与分析。结果如下:

GO-BP 富集气泡图显示, 潜在靶点显著富集于蛋白质磷酸化、细胞表面受体蛋白酪氨酸激酶信号通路、细胞对激素刺激的应答、细胞群体增殖及程序性细胞死亡正调控等生物学过程。其中, 蛋白质磷酸化条目富集程度最高 (Enrichment ≈ 25), 且包含靶点数量最多, 提示磷酸化修饰是陈皮柑果肉活性成分调控肺癌信号的核心分子事件。该过程通过可逆修饰调控激酶级联反应, 参与 EGFR、PI3K/AKT 等通路的激活与传递, 是肺癌细胞增殖、存活及耐药的关键驱动环节^[37]。此外, 细胞表面受体蛋白酪氨酸激酶信号通路、细胞群体增殖及凋亡调控等条目高度富集, 进一步印证陈皮柑果肉可通过多环节干预肺癌细胞的增殖、存活与凋亡进程, 体现其多通路协同调控的特点^[38]。本研究筛选的多甲氧基黄酮类等核心成分可通过调控上述生物学过程与分子功能, 干预肺癌细胞异常信号传导, 进而发挥抗肺癌作用。

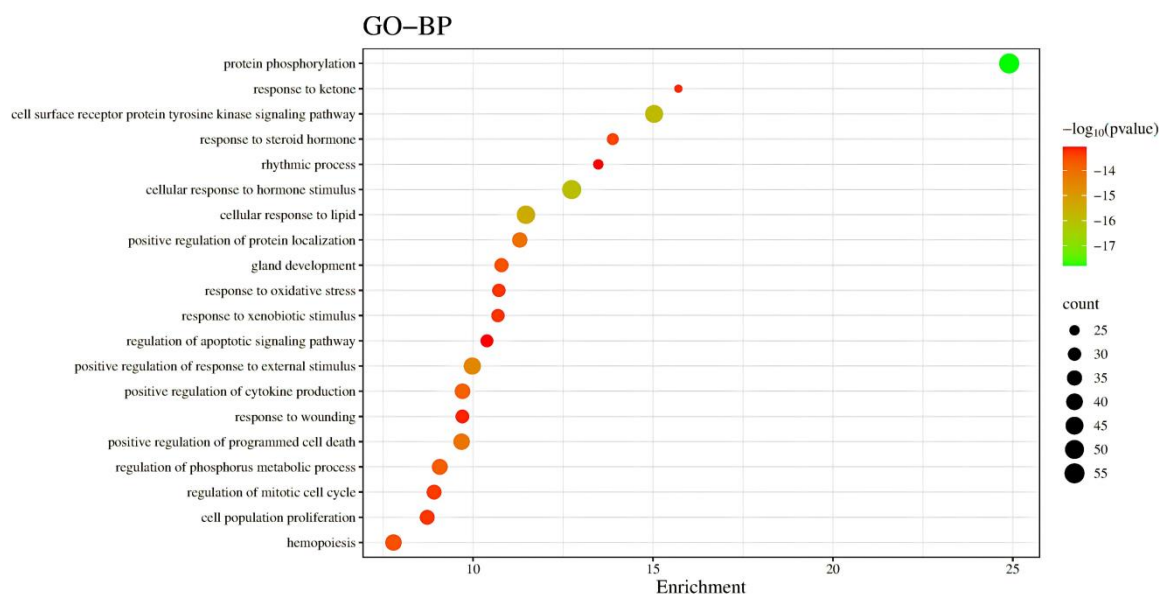


图4 陈皮柑果肉对肺癌作用靶点的生物过程分析 (BP)

Fig.4 Biological Process Analysis (BP) of the Target Mechanisms of *Citrus reticulata* peel on Lung Cancer

GO-CC 富集结果显示, 靶点主要富集于膜筏、受体复合物、染色体区、胞质核周区域及胞外基质等细胞结构区域。膜筏是多种信号分子聚集的特定微结构, 能够促进受体与下游信号蛋白的相互作用, 调控细胞信号转导与肿瘤相关过程; 受体复合物作为信号通路的枢纽, 参与多种受体 (如 EGFR、ALK 等) 的调控, 其富集与膜受体信号转导密切相关, 进一步支持陈皮柑果肉通过膜受体通路发挥作用的预测^[36]。同时, 染色体区与胞质核周区域的富集提示靶点可能参与核质转运与基因转录调控, 而胞外基质富集则与肺癌细胞侵袭转移过程直接相关。

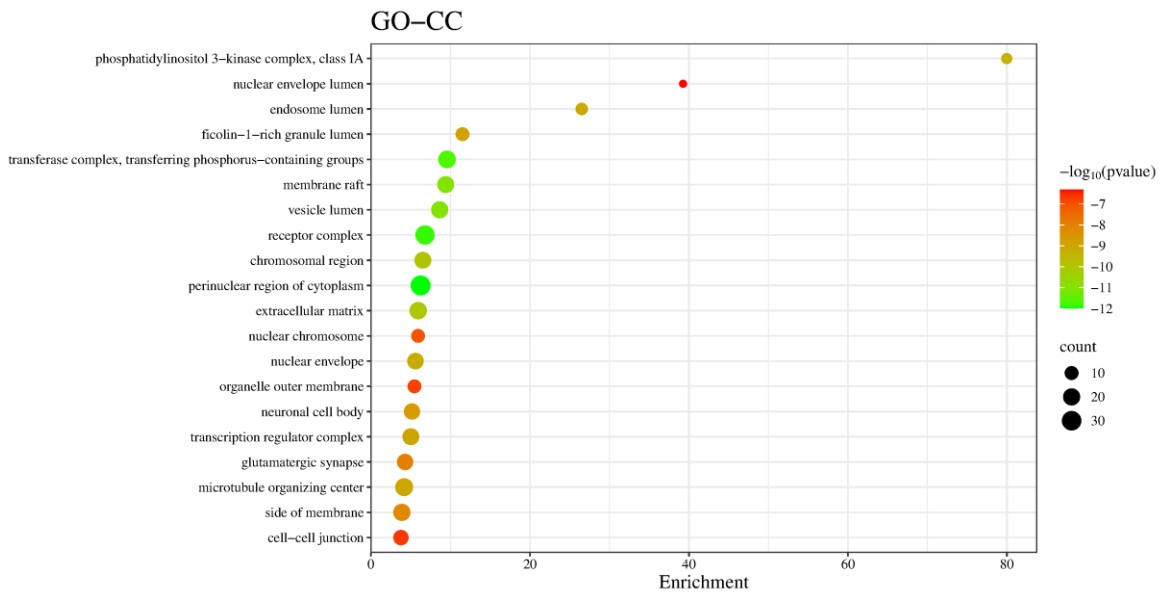


图 5 陈皮柑果肉对肺癌作用靶点的细胞组分分析（CC）

Fig.5 Cell Components Analysis (CC) of the Target Points of *Citrus reticulata* peel on Lung Cancer

GO-MF 富集分析表明，潜在靶点主要涉及蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白丝/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、组蛋白激酶活性、核受体活性及 HSP90 蛋白结合等分子功能。蛋白酪氨酸激酶活性富集程度最高，与核心靶点 EGFR、SRC、MAPK3 等的功能高度吻合，这类激酶是肺癌发生的关键驱动因子，也是临床靶向治疗的核心靶点^[39]。组蛋白激酶活性与核受体活性的富集提示陈皮柑果肉活性成分可能通过表观遗传调控与核受体信号通路干预肺癌基因表达；而 Hsp90 蛋白结合功能的富集则与 HSP90 家族核心靶点的作用机制一致，进一步验证了分子伴侣蛋白在肺癌信号稳态中的关键作用。

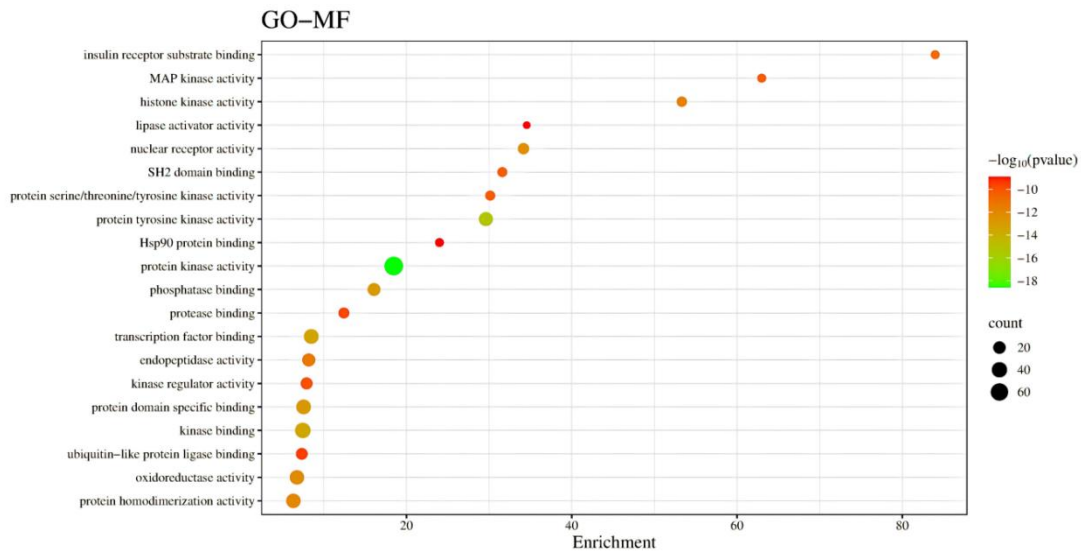


图 6 陈皮柑果肉对肺癌作用靶点的分子功能分析（MF）

Fig.6 Molecular Function Analysis (MF) of the Target Points of *Citrus reticulata* peel on Lung Cancer

2.2.5 KEGG 通路富集分析结果

将 210 个交集靶点导入 Metascape 平台，进行 KEGG 通路富集分析，共获得显著富集通路 197 条（ $P<0.05$ ）。按富集显著性（ $-\log_{10}(P\text{ value})$ ）由高到低排序，选取排名前 20 位通路进行可视化与深入解析，结果显示靶点主要富集 IL-17 信号通路、NF- κ B 信号通路、细胞周期、PPAR 信号通路、癌症相关通路等核心通路，Liu 等^[40]分析了半枝莲治疗非小细胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC）的分子机制，在 KEGG 通路富集分析结果显示，靶点主要富集于 IL-17 信号通路、NF- κ B 信号通路。Tan 等^[41]研究了大黄中 21 种活性成分，治疗肺癌相关的

常见靶基因有 68 个,同时,靶点富集于细胞周期、PPAR 信号通路、癌症相关通路等核心通路,与本研究陈皮柑果肉靶点富集通路印证相似,进一步证明了陈皮柑果肉可通过多通路协同干预肺癌进程。本研究筛选的多甲氧基黄酮类等核心成分可通过调控以上通路抑制肺癌恶性进展,实现“成分-靶点-通路”的协同调控。

IL-17 信号通路(Interleukin-17 signaling pathway, IL-17 signaling pathway)是连接慢性炎症与肿瘤发生的关键枢纽,在肺癌微环境中可通过激活 NF- κ B 与 STAT3 通路,促进肿瘤细胞增殖、侵袭、血管生成及免疫抑制微环境形成^[42]。研究证实,IL-17A 可上调肺癌细胞 PD-L1 表达、诱导上皮-间质转化并增强转移能力,同时通过稳定 EGFR 蛋白介导靶向耐药^[43]。本研究中该通路高度富集,提示陈皮柑果肉活性成分可能通过抑制 IL-17 及其下游信号,阻断炎症驱动的肺癌恶性进展与免疫逃逸。NF- κ B 信号通路(Nuclear Factor-kappa B signaling pathway, NF- κ B signaling pathway)作为核心转录因子,调控凋亡、增殖、炎症及侵袭相关基因表达,其异常激活是肺癌发生发展的重要驱动因素。在肺癌细胞中,持续活化的 NF- κ B 可抑制凋亡、促进细胞周期进程,并上调 MMP9 等转移相关蛋白,增强侵袭与转移能力。同时, NF- κ B 参与烟草致癌物诱导的肺恶性转化,并与放化疗抵抗密切相关^[44]。王扬晗等^[45]研究发现,姜黄素可在肿瘤细胞中诱导肿瘤坏死因子等相关因子的表达,进而抑制 NF- κ B 的活化;同时,姜黄素还能阻止 NF- κ B 进入细胞核,从而促进细胞凋亡。上述结果表明,陈皮柑果肉可能通过抑制 NF- κ B 通路,实现抗炎、促凋亡与抑制转移的多重抑癌效应。

细胞周期(Cell cycle)失控是肺癌细胞无限增殖的核心机制,周期蛋白与 CDK 的异常表达可导致 G1/S、G2/M 检查点紊乱,驱动肿瘤持续分裂^[46]。多项研究表明,阻滞肺癌细胞周期进程可显著抑制增殖并诱导凋亡,是抗肿瘤药物的重要作用方向^[47]。本研究中细胞周期通路显著富集,提示陈皮柑果肉活性成分可通过调控周期检查点相关蛋白,将肺癌细胞阻滞于特定时相,从而抑制异常增殖。PPAR 信号通路(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor signaling pathway, PPAR)为配体激活型核受体,参与脂质代谢、炎症反应与细胞生长调控,在肺癌中发挥抑癌作用。激活 PPAR γ 可诱导肺癌细胞 G1 期阻滞、促进凋亡并抑制侵袭转移,同时通过重编程代谢通路抑制恶性表型^[48]。此外,PPAR 激动剂可与放化疗协同增效,改善耐药状态。该通路富集提示陈皮柑果肉可能以 PPAR 为靶点,从代谢与炎症双重层面干预肺癌进展。癌症通路(Pathways in cancer)涵盖 PI3K-Akt、MAPK、JAK-STAT 等多条致癌核心模块,与本研究筛选的 AKT1、EGFR、SRC 等关键靶点高度对应,共同构成肺癌增殖、存活、转移与耐药的调控网络。该通路的富集进一步印证了陈皮柑果肉多成分-多靶点-多通路的整体调控特征,可同时阻断多条致癌信号,发挥广谱抗肿瘤效应。

综上,KEGG 富集分析表明,陈皮柑果肉活性成分可能通过调控炎症相关通路(IL-17、NF- κ B)、细胞周期、PPAR 代谢通路及癌症核心信号通路,从增殖、凋亡、侵袭、炎症与代谢等多个维度系统性干预肺癌发生发展,充分体现中药复方中多组分通过调控多个信号轴和代谢网络,产生整体干预效果,有望突破单一靶点药物的局限,提高肺癌治疗的系统性与有效性。

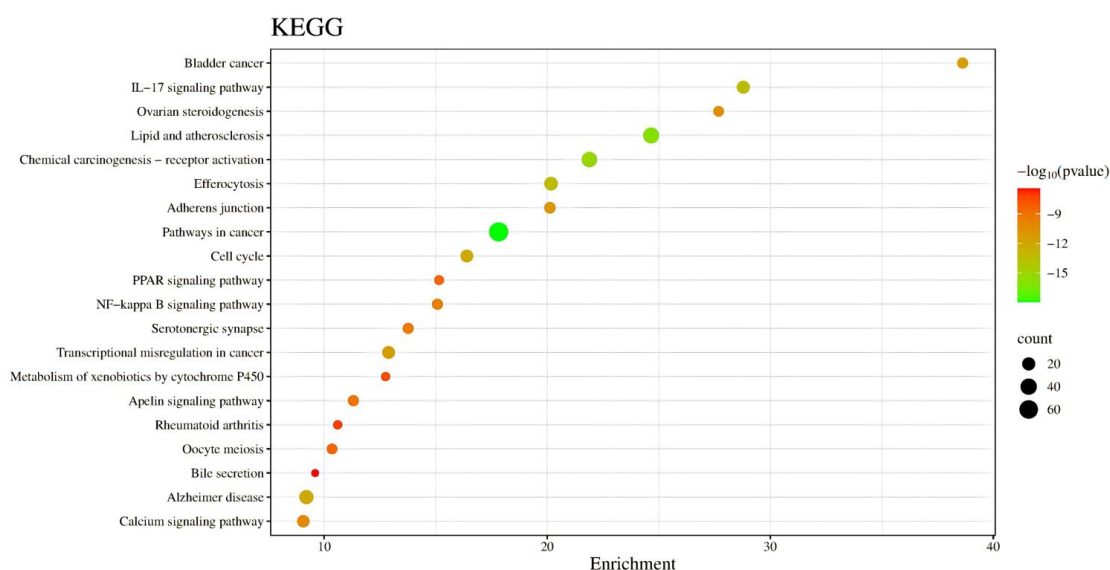


图7 陈皮柑果肉对肺癌作用靶点的 KEGG 途径富集分析

Fig.7 KEGG pathway enrichment analysis of the target sites of *Citrus reticulata* peel on lung cancer

2.2.6 关键活性成分与关键靶点的分子对接研究

本研究基于构建的“陈皮柑果肉活性成分—肺癌防治靶点—肺癌疾病靶点”调控网络及陈皮柑果肉防治肺癌蛋白质相互作用(PPI)网络图,通过拓扑学分析筛选获得3个高连接度核心活性成分,分别为6-Demethoxytangeretin、Isosinensetin、5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone,同时鉴定出AKT1、BCL2、EGFR、ESR1共4个肺癌防治关键靶点。为进一步验证核心成分与关键靶点的结合活性,本研究采用AutoDock软件对上述3种核心活性成分与4个关键靶点对应的蛋白进行分子对接验证。本次分子对接的靶点蛋白、配体信息及结合能数据汇如表2所示。现有研究表明,当自由结合能 ≤ 5 kcal mol⁻¹时,配体与受体可自发结合并形成稳定复合物,且结合能数值越低,二者的结合亲和力越强、相互作用越稳定。结合表2中分子对接数据及自由结合能热图分析结果(图8)可知,5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone与ESR1蛋白的结合能最低,为-7.3 kcal mol⁻¹,提示ESR1是该类黄酮成分发挥肺癌防治作用的优势结合靶点。同时,EGFR靶点与6-Demethoxytangeretin、Isosinensetin及5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone均表现出较强的结合活性,表明上述核心活性成分可通过与EGFR靶点相互作用,参与肺癌的调控与防治过程。

表2 分子对接结合能
Table 2 Molecular docking binding energy

靶点名称	PDB ID	化合物	结合能/(kcal mol ⁻¹)
ATK1	1UNQ	6-Demethoxytangeretin	-6
		Isosinensetin	-6
		5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone	-5.9
BCL2	4LXD	6-Demethoxytangeretin	-5.6
		Isosinensetin	-7.1
		5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone	-7.1
EGFR	3P0Y	6-Demethoxytangeretin	-7.1
		Isosinensetin	-7.2
		5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone	-7.2
ESR1	1L2I	6-Demethoxytangeretin	-7.2
		Isosinensetin	-6.7
		5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone	-7.3

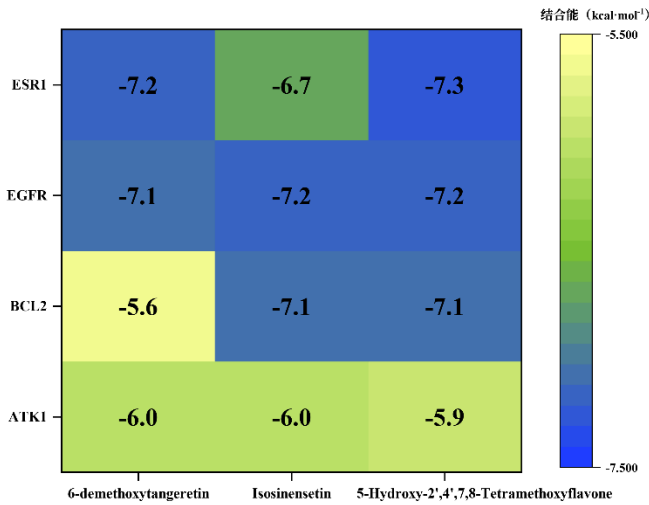


图8 陈皮柑果肉核心成分与核心靶点分子对接结合能热图

Fig.8 Heat map of binding energy between core components and core target molecules of *Citrus reticulata* peel

基于上述靶点结合能分析结果,本研究进一步筛选结合能 ≤ -7.2 kcal·mol⁻¹的4组优势复合物,包括Isosinensetin-EGFR、5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone-EGFR、6-Demethoxytangeretin-ESR1及5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone-ESR1,并开展PyMOL可视化结构分析,明确其分子结合模式与作用机制。分子对接

结果表明, Isosinensetin 的多甲氧基黄酮母核可有效嵌入 EGFR 的 ATP 结合口袋 (结合能为 $-7.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) (图 9a)。该结构可与 LYS-42 残基形成键长 $3.3 \text{ \AA}$ 的氢键, 并与 TYR-91 残基形成键长 $3.0 \text{ \AA}$ 的氢键, 在多重氢键作用下形成稳定的复合物结构。5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone 与 EGFR 的结合能同样为 $-7.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。该化合物可与 EGFR 活性口袋内的 LYS-42 残基形成键长 $3.3 \text{ \AA}$ 的氢键, 与 TYR-91 残基形成键长 $3.1 \text{ \AA}$ 的氢键, 并与 GLY-42 残基形成键长 $2.6 \text{ \AA}$ 的氢键 (图 9b)。LYS-42 残基紧邻 EGFR 铰链区, 是介导 ATP 磷酸基团结合、维持 EGFR 激酶活性的关键位点。如图 9c 所示, 6-Demethoxytangeretin 可精准嵌入 ESR1 配体结合口袋 (结合能 $-7.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$), 表现出较强的分子结合亲和力。其分子结构可与 ESR1 关键功能残基 ARG-363 形成两条氢键, 键长分别为 $2.5 \text{ \AA}$ 和 $2.2 \text{ \AA}$ 。5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone 与 ESR1 的复合物具有最低的结合能 ($-7.3 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$), 因而展示出最佳的结构稳定性。如图 9d 所示, 该化合物与靶点蛋白的活性口袋形成了稳定的复合物, 与 ARG-363 残基形成两条氢键, 键长分别为 $2.4 \text{ \AA}$ 和 $2.1 \text{ \AA}$, 氢键作用显著增强配体与受体的结合亲和力, 芳香母核与 VAL368、PRO365、ALA318 等残基形成 π -烷基疏水相互作用, 该结合模式兼具强特异性与高稳定性, 为 5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone 与 ESR1 的重要相互作用提供了基础。该结果与现有研究结论一致, 即多甲氧基黄酮类成分可通过拮抗雌激素活性调控并降解 ESR1 功能^[49]。鉴于 ESR1 信号通路在部分肺癌亚型中可发挥促癌作用^[50], 该化合物能够通过靶向调控 ESR1 通路, 有效抑制肺癌肿瘤进展。尽管上述作用机制尚未经过实验验证, 但本研究结果为后续关于陈皮柑果肉防治肺癌的深入机制研究与保健食品开发, 提供了全新的分子依据和理论参考。

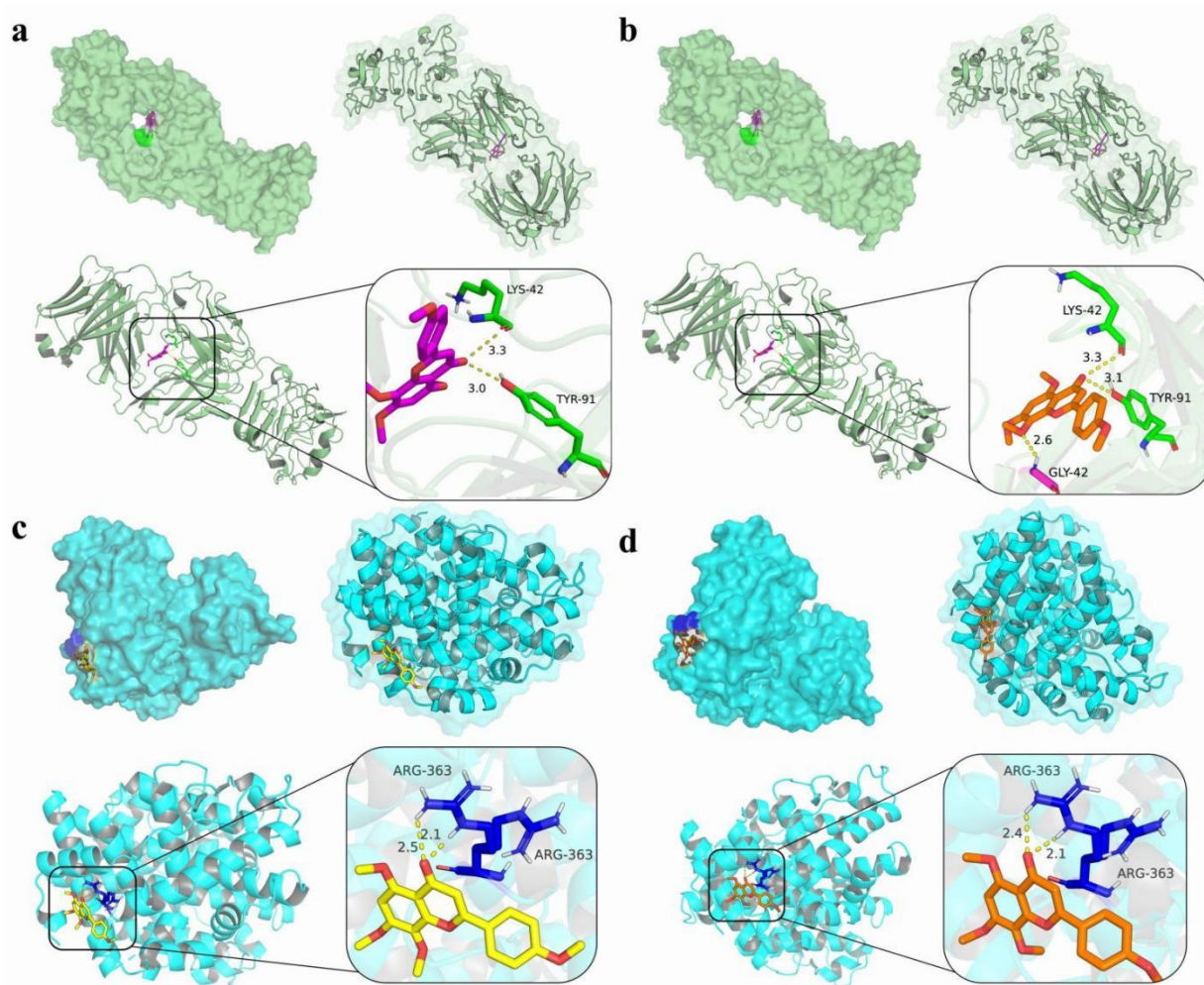


图9 分子对接 PyMOL 可视化分析图

Fig.9 PyMOL molecular docking visualization analysis diagram

注: (a) Isosinensetin-EGFR; (b) 5-Hydroxy-2',4',7,8-Tetramethoxyflavone-EGFR; (c) 6-Demethoxytangeretin-ESR1; (d) 5-Hydroxy-2',4',7,8-Tetramethoxyflavone-ESR1。

3 结论

本研究采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术结合网络药理学和分子对接的方法,对陈皮柑果肉防治肺癌的活性成分及其潜在分子机制进行了系统研究。研究从陈皮柑果肉中筛选出以多甲氧基黄酮类为主 18 个主要活性成分,其中 6-Demethoxytangeretin (4',5,7,8-四甲氧基黄酮)、Isosinensetin (异橙皮素) 和 5-Hydroxy-2',4',7,8-Tetramethoxyflavone (5-羟基-2',4',7,8-四甲氧基黄酮) 为关键防治肺癌成分。PPI 网络分析显示,核心靶点包括 AKT1、EGFR、BCL2、HSP90AA1、SRC 等 15 个,其中 AKT1 为最核心靶点。KEGG 通路富集结果显示,靶点显著富集于 IL-17 信号通路、NF- κ B 信号通路、细胞周期、PPAR 信号通路及癌症相关通路。分子对接进一步验证了上述核心成分与关键靶点的结合潜力,其中 5-Hydroxy-2',4',7,8-tetramethoxyflavone 与 ESR1 展示出最强的亲和力(结合能 $-7.3 \text{ kcal mol}^{-1}$),前者通过氢键和疏水作用稳固锚定于 ESR1 的 ATP 结合口袋,从分子层面揭示了这些多甲氧基黄酮类成分通过降解 ESR1 蛋白,进而阻断下游增殖侵袭促癌信号的潜在机制。本研究明确了陈皮柑果肉防治肺癌的活性成分及作用机制,可为后续相关实验研究提供理论支撑。后续将通过体内外实验进一步深入验证其作用机理,为陈皮柑果肉的药用价值开发提供科学依据。

参考文献

- [1] 龚远翔,严鑫,曾逸佳,等.陈皮化学成分与药理活性研究进展[J].广东化工,2024,51(20):96-97.
- [2] NODA S, TANABE S, SUZUKI T. Differential effects of flavonoids on barrier integrity in human intestinal Caco-2 cells [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60(18): 4628-4633.
- [3] ZHOU W, CHEN Z, LU A, et al. Systems pharmacology-based strategy to explore the pharmacological mechanisms of *citrus* peel (Chenpi) for treating complicated diseases [J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2021, 49(02): 391-411.
- [4] MUNIR H, YAQOOB S, AWAN K A, et al. Unveiling the chemistry of *citrus* peel: insights into nutraceutical potential and therapeutic applications [J]. Foods, 2024, 13(11): 1681.
- [5] CAO X, SHI K, XU Y, et al. Integrated metabolomics and network pharmacology to reveal antioxidant mechanisms and potential pharmacological ingredients of *citrus* herbs [J]. Food Research International, 2023, 174: 113514.
- [6] 王瑞,白雪,褚秀玲,等.中药发酵技术及其在畜牧业中的应用[J].聊城大学学报(自然科学版),2014,27(4):68-71.
- [7] 王红敏,刘玉玉,李晓静,等.雷公藤红素的抗肿瘤作用及结构改造研究进展[J].聊城大学学报(自然科学版),2019,32(5):94-105.
- [8] TEWARI D, PATNI P, BISHAYEE A, et al. Natural products targeting the Pi3k-Akt-Mtor signaling pathway in cancer: A novel therapeutic strategy [J]. Seminars in Cancer Biology, 2022, 80: 1-17.
- [9] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74(3): 229-263.
- [10] SHAIKAT A H, AZAD S M A K, TAMIM M A R, et al. Investigating hypoxia-inducible factor signaling in cancer: Mechanisms, clinical implications, targeted therapeutic strategies, and resistance [J]. Cancer Pathogenesis and Therapy, 2026, 4(3): 174-191
- [11] LI M, ZHANG G, TANG Q, et al. Network-based analysis identifies potential therapeutic ingredients of Chinese medicines and their mechanisms toward lung cancer [J]. Computers in Biology and Medicine, 2024, 173: 108292.
- [12] SONG L, XIONG P, ZHANG W, et al. Mechanism of *Citri Reticulatae* Pericarpium as an anticancer agent from the perspective of flavonoids: A review [J]. Molecules, 2022, 27(17): 5622.
- [13] GONG Y, XU Z, JIN C, et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer with Qi-nourishing essence-replenishing Chinese herbal medicine combined with chemotherapy [J]. Biological Procedures Online, 2018, 20(1): 9.
- [14] NOGALES C, MAMDOUH Z M, LIST M, et al. Network pharmacology: curing causal mechanisms instead of treating symptoms [J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2022, 43(2): 136-150.
- [15] LI SHAO, ZHANG BO. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2013, 11(2): 110-120.
- [16] GAO Z, WANG J, LU G, et al. Exploration the mechanism of Shenling Baizhu San in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease based on Uplc-Q-Tof-Ms/Ms, network pharmacology and in vitro experimental verification [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 324: 117728.

- [17] 黄欣欣,翁成桢,陈志安,等.基于网络药理学探究鬼针草缓解脂多糖诱导的猪肠道炎症[J].中国畜牧兽医,2026,53(3):1595-1609.
- [18] GONG X, XUE D, MENG H, et al. Curcumin attenuates Lps-induced inflammation in Raw 264.7 cells: a multifaceted study integrating network pharmacology, molecular docking, molecular dynamics simulation, and experimental validation [J]. Plos One, 2025, 20(10): e0335139.
- [19] GUO W, YE F, HOU Z, et al. Exploring the mechanism of action of chicoric acid against influenza virus infection based on network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2025, 26(22): 10884.
- [20] CHEN L, ZHANG Y H, WANG S, et al. Prediction and analysis of essential genes using the enrichments of gene ontology and KEGG pathways [J]. PloS One, 2017, 12(9): e0184129.
- [21] SINGH D, KUMAR A, VERMA I, et al. Methoxy flavonoids inhibits proliferation and induces apoptosis of A549 lung cancer cells [J]. Journal of Complementary and Integrative Medicine, 2026, 23(1): 94-106.
- [22] 石歆.桔皮素对人非小细胞肺癌细胞生长及侵袭的影响[J].中国病理生理杂志,2015,31(3):452-456.
- [23] 赵萍萍,李美芳,袁崇芬,等.异橙黄酮通过 AKT/GSK-3 β / β -catenin 信号通路诱导胃癌 AGS 细胞凋亡和周期阻滞研究[J].中国药师,2022,25(1):41-48.
- [24] DESAI V, SHAIKHSURAB M Z, VARGHESE N, et al. Molecular docking and network pharmacology study on active compounds of *Cyperus rotundus* for the treatment of diabetes mellitus [J]. In Silico Pharmacology, 2024, 12(2): 98.
- [25] YUAN C, WANG M H, WANG F, et al. Network pharmacology and molecular docking reveal the mechanism of Scopoletin against non-small cell lung cancer [J]. Life Sciences, 2021, 270: 119105.
- [26] TAN A C. Targeting the Pi3k/Akt/Mtor pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(3): 511-518.
- [27] ALTOMARE D A, TESTA J R. Perturbations of the Akt signaling pathway in human cancer[J]. Oncogene, 2005, 24(50): 7455-7464.
- [28] 李仕勇.人类癌症基因组的检验分析与临床应用[J].检验医学,2014,29(5):414-434.
- [29] TSE C, SHOEMAKER A R, ADICKES J, et al. ABT-263: A potent and orally bioavailable Bcl-2 family inhibitor [J]. Cancer Research, 2008, 68(9): 3421-3428.
- [30] OLTERSDORF T, ELMORE S W, SHOEMAKER A R, et al. An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours [J]. Nature, 2005, 435(7042): 677-681.
- [31] TREPEL J, MOLLAPOUR M, GIACCONE G, et al. Targeting the dynamic Hsp90 complex in cancer [J]. Nature Reviews Cancer, 2010, 10(8): 537-549.
- [32] NECKERS L, WORKMAN P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: are we there yet? [J]. Clinical Cancer Research, 2012, 18(1): 64-76.
- [33] LORD C J, ASHWORTH A. Parp inhibitors: synthetic lethality in the clinic [J]. Science, 2017, 355(6330): 1152-1158.
- [34] ZHANG S, YU D. Targeting Src family kinases in anti-cancer therapies: turning promise into triumph [J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2012, 33(3): 122-128.
- [35] DERYUGINA E I, QUIGLEY J P. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis [J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2006, 25(1): 9-34.
- [36] WANG D, DUBOIS R N. Prostaglandins and cancer [J]. Gut, 2006, 55(1): 115-122.
- [37] 魏文海,李兴芳,赵琼,等.PI3K/Akt/mTOR 信号通路抗非小细胞肺癌的机制及中药干预研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(23):218-226.
- [38] 陈桂玲,廖晓凤,孙鹏涛,等.澳洲茄碱通过调控 Bcl-2/Bax/caspase-3 信号通路促进非小细胞肺癌发生凋亡[J].南方医科大学学报, 2024,44(6):1109-1116.
- [39] HUNTER T. Tyrosine phosphorylation: thirty years and counting [J]. Current Opinion in Cell Biology, 2009, 21(2): 140-146.
- [40] LIU J, JIANG M, LI Z, et al. A novel systems pharmacology method to investigate molecular mechanisms of scutellaria barbata D. Don for Non-small Cell Lung Cancer [J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9: 1473.
- [41] TAN Y R, LU Y. Molecular mechanism of Rhubarb in the treatment of non-small cell lung cancer based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Molecular Diversity, 2023, 27(3): 1437-1457.
- [42] LI T J, ZHAO L L, QIU J, et al. Interleukin-17 antagonist attenuates lung inflammation through inhibition of the Erk/2 and NF- κ B pathway in Lps-induced acute lung injury [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 2225-2232.
- [43] WANG T, ZHANG J, CUI L. Apatinib inhibits gastric carcinoma development by regulating the expression levels of IL-17 via the

- Bax/Bcl-2 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 654.
- [44] DEEN A J, ADINOLFI S, HÄRKÖNEN J, et al. Oncogenic KEAP1 mutations activate Traf2-NF- κ B signaling to prevent apoptosis in lung cancer cells [J]. *Redox Biology*, 2024, 69: 103031.
- [45] 王扬晗,朱鲁杰,王飞,等.姜黄素衍生物及其生物学功能研究进展[J].聊城大学学报(自然科学版),2025,38(1):103-110.
- [46] 王传林,徐佳丽,刘明珠,等.肺癌细胞中 GTSE1 与细胞周期的关系及潜在调控机制[J].中国肺癌杂志,2024,27(6):451-458.
- [47] STEIN C S, LINZER C R, HEER C D, et al. Mitoregulin promotes cell cycle progression in non-small cell lung cancer cells [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(5): 1939.
- [48] EVANS Ronald M, MANGELSDORF David J. Nuclear receptors, RXR, and the big bang [J]. *Cell*, 2014, 157(1): 255-266.
- [49] WANG Y, SUN M, HE Z, et al. Citrus polymethoxyflavones degrade estrogen receptor-alpha (ER α) and combine with tamoxifen for the treatment of estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *Heliyon*, 2024, 10(12): e33104..
- [50] 许承斌,丁明霞,常媛媛,等.雌激素与非小细胞肺癌关系的研究进展[J].医学综述,2016,22(21):4215-4218.