

# 基于网络药理学及分子对接探讨桦褐孔菌三萜类成分抗胃癌作用机制

程欢欢<sup>1</sup>, 宋 辉<sup>2</sup>, 刘博男<sup>1</sup>, 汲晨锋<sup>2</sup>, 孙向明<sup>1</sup>, 李文兰<sup>1\*</sup>, 曲中原<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>哈尔滨商业大学药学院; <sup>2</sup>哈尔滨商业大学药物工程技术研究中心, 哈尔滨 150076

**摘要:**本研究采用网络药理学与分子对接的方法探讨桦褐孔菌三萜类活性成分抗胃癌可能的作用机制。通过查阅文献、检索 TCMSP 数据库, 经 SwissADME 筛选, 得出桦褐孔菌三萜类活性成分 24 个, 包括白桦脂酸、桦褐孔菌醇等。活性成分发挥作用的潜在靶标 56 个, 主要有 CASP3、MAPK1 等; 基于 DAVID 数据库, GO 功能分析与 KEGG 通路富集分析结果表明, 桦褐孔菌三萜类活性成分抗胃癌作用机制主要与改变 DNA 结合转录激活因子活性, 信号转导等有关, 参与的主要信号通路有 TNF 信号通路、癌症信号通路、MAPK 信号通路等。对活性成分与关键靶点蛋白进行分子对接, 结果显示, 24 个活性成分与 CASP3、MAPK1、NFKB1、MAPK8、ALB 5 个蛋白具有良好的结合性。综上, 桦褐孔菌三萜类成分抗胃癌具有多成分、多靶点、多通路的调节作用。

**关键词:**桦褐孔菌三萜; 胃癌; 网络药理学; 分子对接; 作用机制

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021)8-1391-10

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.8.015

## Study on the mechanism of triterpenoids from *Inonotus obliquus* against gastric cancer based on network pharmacology and molecular docking

CHENG Huan-huan<sup>1</sup>, SONG Hui<sup>2</sup>, LIU Bo-nan<sup>1</sup>, JI Chen-feng<sup>2</sup>, SUN Xiang-ming<sup>1</sup>, LI Wen-lan<sup>1\*</sup>, QU Zhong-yuan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Harbin University of Commerce;

<sup>2</sup>Drug Engineering Technology Research Center, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

**Abstract:** In this study, the possible mechanism of triterpenoids from *Inonotus obliquus* against gastric cancer was discussed by means of network pharmacology and molecular docking. Twenty-four triterpenoid active components of *Inonotus obliquus* were obtained by consulting literature, searching TCMSP database and screening by SwissADME, including betulinic acid and inotodiol. There are 56 potential targets for active ingredients, including CASP3, MAPK1, etc. Based on DAVID database, the results of GO function analysis and KEGG pathway enrichment analysis showed that the anti-gastric cancer mechanism of triterpenoids from *Inonotus obliquus* was mainly related to changing the activity of DNA binding transcriptional activator and signal transduction, the main signal pathways involved are TNF signaling pathway, pathway in cancer, MAPK signaling pathway and so on. The results of molecular docking between active components and key target proteins showed that 24 active components had good binding with five proteins: CASP3, MAPK1, NFKB1, MAPK8 and ALB. To sum up, the triterpenoids of *Inonotus obliquus* have multi-component, multi-target and multi-channel regulating effects on gastric cancer.

**Key words:** triterpenoids from *Inonotus obliquus*; gastric cancer; network pharmacology; molecular docking; molecular mechanisms

胃癌是全球常见的恶性肿瘤, 预后相对较差, 严重威胁人类生命健康。超过 70% 的胃癌新发病例发生在发展中国家, 约 50% 的病例发生在亚洲东部, 主要集中在中国, 胃癌的发病率和病死率均居中

国恶性肿瘤的第 2 位, 且发病率尚未见下降趋势, 是危害中国居民健康的主要疾病<sup>[1,2]</sup>。

桦褐孔菌 (*Inonotus obliquus*, IO) 为多孔菌科的药用真菌, 其资源主要分布于我国东部地区, 以吉林、黑龙江为主。经临床药理研究证实, 桦褐孔菌具有广泛的药理作用, 包括: 降血糖、降血脂、抗肿瘤、抗病毒、护肝作用等。16 世纪时, 桦褐孔菌在我国

东北民间就属于药食两用的佳品<sup>[3]</sup>。研究发现,晚期胃癌患者服用桦褐孔菌后,饭量增加、情绪提升、还可以降低病人的疼痛感<sup>[4]</sup>。研究表明,羊毛甾烷型四环三萜类化合物是桦褐孔菌的主要活性成分,质量分数占比约 1.5%,主要包括桦褐孔菌醇、羊毛甾醇、栓菌酸等<sup>[5]</sup>。因其具有显著的抗肿瘤作用,桦褐孔菌三萜类化合物 (triterpenoids of *Inonotus obliquus*, IOT) 可以有效的抑制肿瘤细胞增殖。本课题组前期对桦褐孔菌三萜类成分提取纯化工艺及体外抗肿瘤作用进行研究,结果表明,三萜浓度为 20、50、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的桦褐孔菌分别作用于人胃癌细胞株 24 和 48 h,细胞生长抑制率分别为 27.80%、39.20%、58.41% 以及 42.50%、52.70%、66.14%,纯化后的桦褐孔菌三萜具有显著抑制人胃癌细胞株生长作用( $P < 0.05$ )<sup>[6]</sup>,但桦褐孔菌三萜抗胃癌的作用靶点及机制尚未明确。

网络药理学是基于多学科理论从多角度对药物干预疾病作用靶点及机制进行分析的新方法。本研究采用网络药理学的方法,筛选桦褐孔菌三萜类活性化合物作用于胃癌的潜在靶点,发掘其分子机制,构建其抗胃癌多靶点、多通路的药理网络,并进行分子对接验证,为进一步研究桦褐孔菌三萜类成分抗胃癌的作用机制及药物开发提供科学依据<sup>[7]</sup>。

## 1 资料与方法

### 1.1 候选成分的获取与活性成分的筛选

根据查阅文献报道对桦褐孔菌总三萜类成分进行搜集,列为候选化合物。基于 TCMSp 数据库筛选桦褐孔菌总三萜的活性成分,设置阈值:口服利用度 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$ 、类药性 (drug-like, DL)  $\geq 0.18$ ;利用 ChemDraw 软件画出候选成分的结构式,将其“Sdf”格式文件上传至 SwissADME 平台进行预测。首先,肠胃吸收为“High”,说明化合物具有较好的口服利用度。其次,类药五原则 (Lipinski、Ghose、Veber、Egan、Muegge) 中有大于或等于 2 个结果为“Yes”。同时满足以上两个条件的化合物可以纳入活性化合物范围中。查阅文献补充与抗胃癌相关的活性显著的化合物,最终汇总确定桦褐孔菌三萜类化合物发挥抗胃癌的活性成分。

### 1.2 活性成分作用靶标及胃癌靶标的获取

在 TCMSp、ETCM 数据库中检索获取桦褐孔菌三萜类活性成分相关靶点信息,再将活性化合物的

“Sdf”格式文件导入 SwissTargetPrediction 数据库、STITCH 数据库、PharmMapper 数据库中,设置属性为“Homo sapiens”,利用 UniProt 数据库将靶基因名称校正为官方名称,得到桦褐孔菌三萜类活性成分的预测靶点。去重,整合得到桦褐孔菌三萜类活性成分靶点信息库。利用 GeneCards、DisGeNET、OMIM 数据库,检索关键词 Gastric cancer,筛选、下载与胃癌相关的靶标,去掉重复的靶标。疾病靶点与活性成分靶点进行比对,筛选出桦褐孔菌三萜活性成分与胃癌的共同靶标。

### 1.3 “活性成分-靶标”网络构建与分析

基于 Cytoscape 3.7.1 软件,将“1.1”项得到的桦褐孔菌三萜的活性成分、“1.2”项收集的活性成分抗胃癌的靶标导入,构建“活性成分-靶标”关系网络,在网络图中,“节点 (node)”代表化合物和靶点,“边 (edge)”代表 2 个节点之间的相互作用。

### 1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

基于 STRING 数据库,将“1.2”项桦褐孔菌三萜类活性成分抗胃癌靶标导入,说明蛋白质之间的相互作用关系。设置“Homo Sapiens”物种,隐藏游离靶标,设定蛋白相互作用分值为 0.4,下载为 TSV 格式,导入 Cytoscape 3.7.1,获取相应的蛋白质-蛋白质相互作用关系。

### 1.5 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

将桦褐孔菌三萜类活性成分抗胃癌靶标导入 DAVID 6.8 数据库,最终获得作用靶标的 GO 富集分析及 KEGG 通路富集分析,获取与胃癌疾病相关的生物过程及通路,利用微生信平台对通路进行可视化分析。

### 1.6 成分-靶点分子对接

基于 Chem3D 18.0 软件,将“1.1”项下筛选的主要活性成分“Sdf”格式导入进行优化,利用 Open Babel 为分子结构加氢原子,选择 MMFF94 力场加电荷、能量最小化,用 AutoDock Tools 将化合物转化为 PDBQT 格式文件;从 PDB 网站下载需要对接的筛选的主要蛋白晶体结构,其中靶点蛋白的选择遵循以下原则:①人源蛋白;②选择分辨率高的;③优先选择具有原始配体的。利用 AutoDock Tools 处理靶蛋白和小分子配体,导出 PDBQT 格式文件;采用 Vina 依次将活性成分与靶蛋白进行对接打分,并做热图分析。活性成分与靶蛋白的对接模式,利用 PyMol 软件进行分析作图。以上所用网址详见表 1。



续表 2(Continued Tab. 2)

编号 No.	化学成分 Chemical composition	化合物来源 Compound source
HHKJ3	桦褐孔菌萜 B Inoterpene B	A2
HHKJ4	桦褐孔菌萜 D Inoterpene D	A2
HHKJ5	羊毛甾-7,9(11),23E-三烯-3 $\beta$ ,22R,25-三醇 Lanosta-7:9(11),23E-triene-3 $\beta$ ,22R,25-triol	A2
HHKJ6	3 $\beta$ ,21-二羟基羊毛甾-8,24-二烯 3 $\beta$ ,21-Dihydroxylanosta-8,24-diene	A2
HHKJ7	(3 $\beta$ ,21R,24S)-21,24-环戊二烯羊毛甾-8-烯-3,21,25-三醇 Inonotsutriol A	A2
HHKJ8	(3 $\beta$ ,21R,24S)-21,24-环戊二烯羊毛甾-7,9(11)-二烯-3,21,25-三醇 Inonotsutriol C	A2
HHKJ9	(20R,24S)-3 $\beta$ ,25-二羟基羊毛甾-8-烯-20,24-内酯 Inonotsulide A	A2
HHKJ10	(20R,24R)-3 $\beta$ ,25-二羟基羊毛甾-8-烯-20,24-内酯 Inonotsulide B	A2
HHKJ11	(20R,24S)-3 $\beta$ ,25-二羟基羊毛甾-7,9(11)-烯-20,24-内酯 Inonotsulide C	A2
HHKJ12	21,24-环戊二烯羊毛甾-3 $\beta$ ,21,25-三羟基-8-烯 21,24-Cyclopentalanosta-3 $\beta$ ,21,25-triol-8-ene	A2
HHKJ13	3 $\beta$ ,22,25-三羟基羊毛甾-8-烯 3 $\beta$ ,22,25-Trihydroxy-lanosta-8-ene	A2
HHKJ14	3 $\beta$ ,22-二羟基羊毛甾-8,24-二烯-7-酮 3 $\beta$ ,22,-Dihydroxy-lanosta-8,24-dien-7-one	A2
HHKJ15	3 $\beta$ ,22,25-三羟基羊毛甾-8,23-二烯 3 $\beta$ ,22,25-Trihydroxylanosta-8,23-diene	A2
HHKJ16	3 $\beta$ ,22-二羟基羊毛甾-9(11),24-二烯-7-酮 Inonotsuoxodiol B	A2
HHKJ17	3 $\beta$ ,22-二羟基羊毛甾-7,24-二烯-11-酮 Inonotsuoxodiol C	A2
HHKJ18	9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -环氧羊毛甾-7,24-二烯-3 $\beta$ ,22R-二醇 Epoxyinonotsudiol	A2
HHKJ19	7 $\beta$ -甲氧基羊毛甾-8,24-二烯-3 $\beta$ ,11 $\alpha$ ,22R-三醇 Methoxyinonotsutriol	A2
HHKJ20	羊毛甾-8-烯-3 $\beta$ ,22R,24R-三醇 Inonotsutriol D	A2
HHKJ21	羊毛甾-8-烯-3 $\beta$ ,22R,24S-三醇 Inonotsutriol E	A2
MOL000275	栓菌酸 Trametenolic acid	A3
MOL001979	羊毛甾醇 Lanosterol	A3
MOL000211	白桦脂酸 Betulinic acid	A3

点的预测,获取靶点共 128 个。GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库中获得与胃癌相关靶标共 3 020 个。将活性成分对应的潜在靶标与胃癌相关靶标进行比较,筛选出桦褐孔菌三萜类活性成分抗胃癌的

57 个潜在作用靶标。淡黄色为活性成分作用靶标,绿色为疾病作用靶标,重叠部分为活性成分作用于疾病的相关靶标(见图 2)。

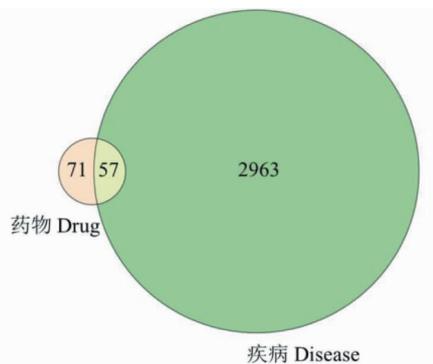


图 2 药物-疾病靶标 Venn 分析图

Fig. 2 Venn analysis diagram of drug-disease targets

### 2.3 “活性成分-靶标”网络构建

将桦褐孔菌三萜类活性成分和靶标等信息输入 Cytoscape 3.7.1 软件中,构建桦褐孔菌“三萜类活性成分-靶标”网络图,由图 3 可看出,黄色代表桦褐

孔菌三萜类成分潜在靶标,绿色代表桦褐孔菌三萜类活性成分。活性成分节点 24 个,靶点蛋白靶标节点 128 个,节点间相互作用关系的边 689 条。

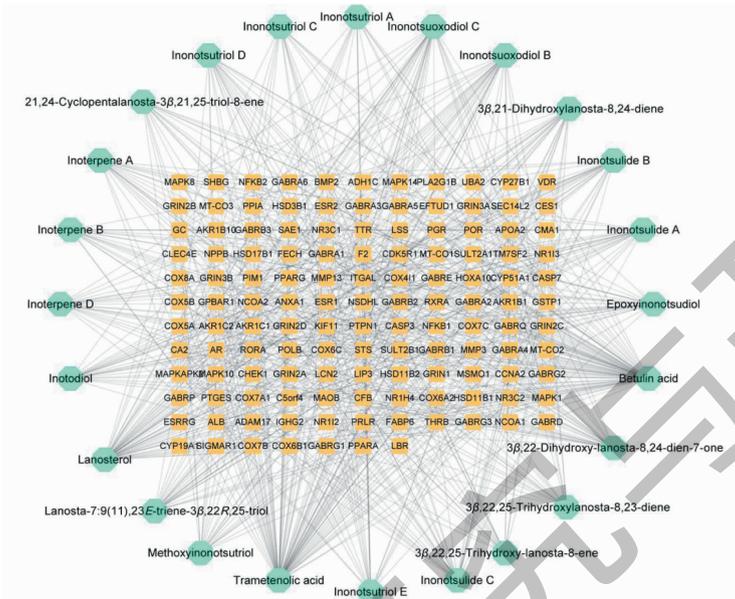


图 3 活性成分-靶标网络图

Fig. 3 Active ingredient-target network diagram

### 2.4 靶标间相互作用网络的构建

由图 4 可知,圆形节点代表靶标,节点大小表示靶标间相互作用程度。蓝色、黄色、橙色节点分别表示靶标间相互作用程度高、中、低。有 1 个与其他蛋

白无相互作用关系,经过筛选得到靶标间相互作用网络共有节点 56 个,边 266 条。桦褐孔菌三萜类活性成分抗胃癌可能与 ALB、CASP3、MAPK1、ESR1、MAPK8 等靶标密切相关。

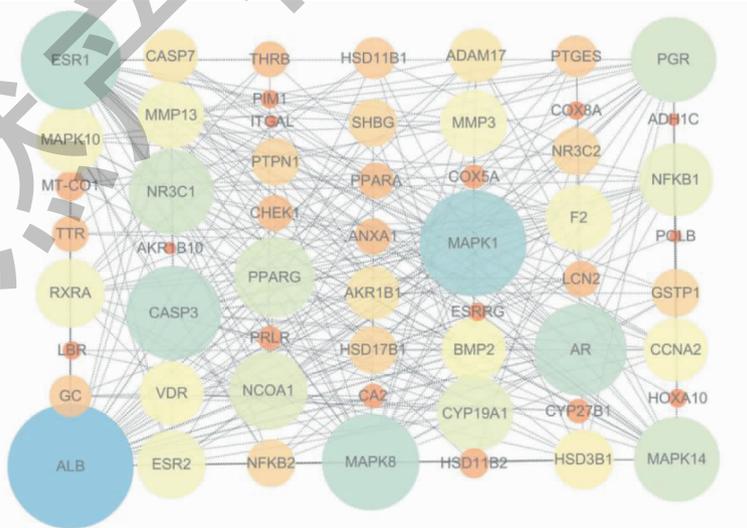


图 4 桦褐孔菌三萜抗胃癌作用潜在靶标间相互作用网络图

Fig. 4 Network diagram of interaction between potential targets of triterpenes of IO against gastric cancer



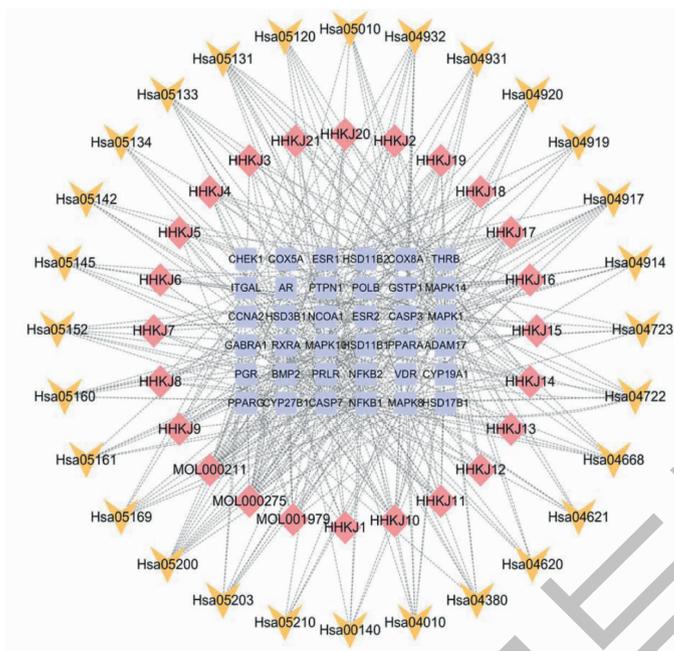


图7 活性成分-靶点-通路相互作用网络图

Fig. 7 Network diagram of active ingredient-target-pathway interaction

注:黄色:通路;粉色:活性成分;紫色:潜在靶点。Note: Yellow: Pathway; Pink: Active ingredients; Purple: Potential targets.

### 2.6 活性成分与核心靶点的分子对接

24个活性成分与5个核心靶点蛋白依次分子对接,小分子与蛋白质结合作用的强弱用结合能评价。若值小于0,说明二者能自发结合,结合能越低,代表越易结合。经 PyRx 对接,得到的数据经过热图分析(见图8)。据图8对接结果显示,MAPK1、MAPK8、NFKB1、CASP3 与化合物白桦脂酸的结合

能均小于-7.0 kJ/mol, ALB 与化合物栓菌酸的结合能为-6.1 kJ/mol,具有强烈的结合活性。核心靶点蛋白质选择结合能最优的化合物分析结合模式,具体对接过程见图9。以上对接结果充分说明桦褐孔菌三萜类活性成分与胃癌中关键核心靶点有着良好的结合作用。

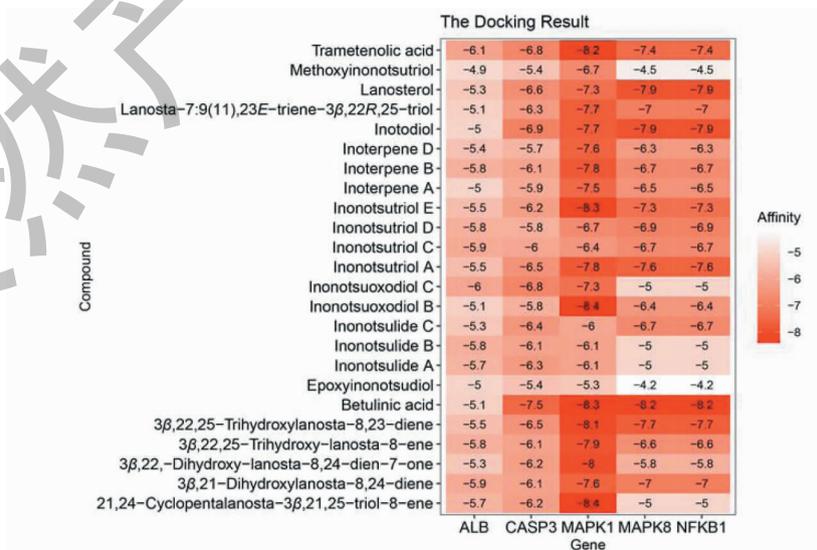


图8 分子对接分数的热图分析

Fig. 8 Thermogram analysis of molecular docking fraction

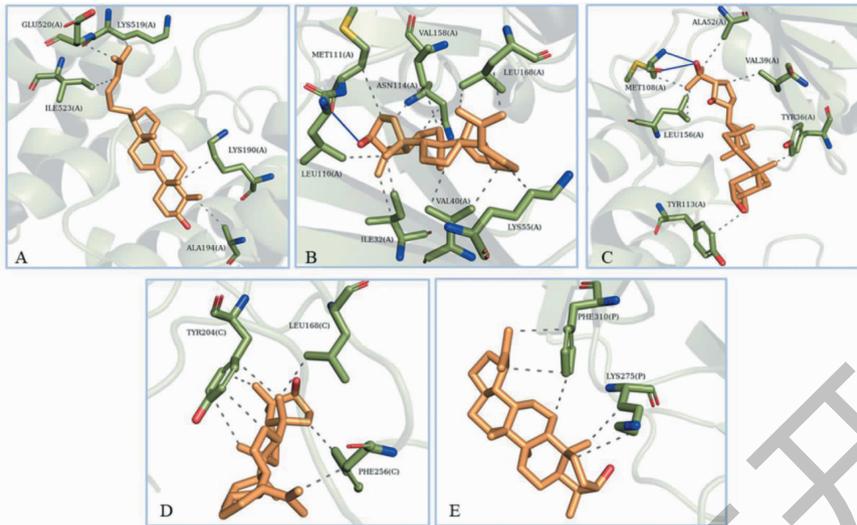


图9 分子对接模型

Fig. 9 Molecular docking model

注: A~E 分别为栓菌酸与 ALB、白桦脂酸与 CASP3、21,24-环戊二烯羊毛甾-3 $\beta$ ,21,25-三羟基-8-烯与 MAPK1、白桦脂酸与 MAPK8、白桦脂酸与 NFKB1 的分子对接图。Note: A-E are the molecular docking diagrams of trametenolic acid and ALB, betulinic acid and CASP3, 21,24-Cyclopent alanosta-3 $\beta$ ,21,25-triol-8-ene and MAPK1, betulinic acid and MAPK8, betulinic acid and NFKB1.

### 3 讨论

胃癌是发病率居第二位的恶性肿瘤,已成为需要迫切解决的公共卫生问题。目前更多的人开始关注天然食品和保健药物,桦褐孔菌被赞誉为“西伯利亚灵芝”,因它能抑制癌细胞的转移、降低癌症复发的可能性、提升癌症患者的耐受性、减少放疗化疗带来的不适感<sup>[11]</sup>,倍受研究者青睐。本研究基于网络药理学与分子对接的理论基础,借助有关数据库及绘图软件等工具对桦褐孔菌三萜类成分抗胃癌的作用机制进行研究。

网络药理学结果表明,桦褐孔菌三萜类活性成分包括:桦褐孔菌醇、白桦脂酸、栓菌酸、羊毛甾醇等 24 种成分。研究表明白桦脂酸对多种肿瘤细胞有明显的抗肿瘤活性,可通过激活 NF- $\kappa$ B 起到抗肿瘤作用,且无毒副作用,还有研究表明白桦脂酸可能是通过上调 Caspase-3、Cyto-3 蛋白的表达来诱导细胞凋亡<sup>[12]</sup>。羊毛甾醇、栓菌酸均可通过阻断 G0/G1 细胞周期,降低癌细胞增殖,促进细胞凋亡,进而发挥抗肿瘤活性的作用<sup>[13]</sup>。栓菌酸抗肿瘤的作用与调控 P 糖蛋白有关<sup>[14]</sup>;Nomura 等<sup>[15]</sup>发现桦褐孔菌醇(inotodiol)可激活凋亡过程中的关键水解酶,促进 PARP 和 Caspase-3 蛋白的裂解,启动凋亡信号,促进癌细胞凋亡。桦褐孔菌醇可上调 Bax 蛋白表达、下调 Bcl-2 蛋白表达进而促进细胞凋亡。

“活性成分-靶点-通路”网络和 PPI 蛋白互作网络中共筛选出 5 个关键靶点,包括 MAPK1、ALB、NFKB1、MAPK8、CASP3。研究表明,血清白蛋白(ALB)作为目前应用反映营养状况指标之一,是血清蛋白质中存在最多、功能最重要的成分,是人体内重要的营养物质,对胃壁具有保护作用。其血浆水平降低,表明胃肠道肿瘤术后患者营养状况较差。Chen 等<sup>[16]</sup>在研究营养干预在胃肠恶性肿瘤临床结果的比较中得出,患者在应用营养干预,接收营养支持治疗的病人比没有营养支持治疗的病人血清 ALB 明显升高,白蛋白水平可看作为胃癌术后独立的预后因素。NFKB1 基因在许多基因的启动子和增强子中,都存在功能性的结合位点。它可以和 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8 等特定位点进行特异性结合,参与炎症以及免疫反应,并介导细胞黏附、分化、增殖、凋亡等生理过程,并在各种免疫炎症性疾病和肿瘤的发生发展中发挥重要作用。Jiang 等<sup>[17]</sup>发现,位于 NFKB1 基因内含子区的多态位点 rs4648127 的突变基因型 CT 与胃癌易感性具有显著相关性,且能明显降低胃癌易感的风险。更有学者研究发现<sup>[18]</sup>,65 岁以上的老年人得胃癌几率增大也与 NFKB1 启动子基因多态性(-94 插入/缺失 ATTG)有着密切的关系。经研究 MAPK1 可能是胃癌细胞中 miR-217 的下游靶基因,miR-217 可以靶向结合 MAPK1,降

低 MAPK1 的表达水平,控制胃癌细胞的转移和侵袭<sup>[19]</sup>。本研究中发现桦褐孔菌三萜类成分中的药效物质可以作用于 MAPK1、MAPK8、MAPK10、MAPK14,并且参与了 MAPK 信号通路,发挥生物学效应;桦褐孔菌三萜活性化合物的许多抗胃癌靶点中涉及一些凋亡蛋白,如 CASP3、CASP7。有研究表明,胃癌的发病原因与人胃癌组织中 CASP3 的低表达、抑制细胞凋亡有关<sup>[20]</sup>。KEGG 通路分析也表明桦褐孔菌三萜类活性成分抗胃癌的作用机制与癌症信号通路有关。凋亡通路受 CASP3、CASP7、CASP9 等蛋白的调控,可直接引起肿瘤细胞凋亡,抑制其增殖<sup>[21]</sup>。TNF 信号通路是最常见的炎症通路,胞膜上受体蛋白 TNFR1 可与胞外游离的配体 TNF- $\alpha$  结合,使信号通路激活,级联反应随之发生,激活凋亡蛋白 Caspase-3,引发一系列炎症反应,最终使细胞凋亡<sup>[22]</sup>。研究发现桦褐孔菌的水提物可以使 TNF- $\alpha$  和 IL-4 水平降低,并可显著降低信号转导因子 STAT1 与转录激活因子 STAT6 的表达,使肿瘤细胞凋亡。Toll 样受体信号通路在胃癌组织 TLR4 和 TLR9 在基因和蛋白质水平都有强阳性表达,通过与配体结合,激活 NF- $\kappa$ B 通路,并且调节 IL-8、IL-1 和 IL-6 等多种促炎症反应基因,故 Toll 样受体信号通路可以通过身体免疫系统的防御机制,对恶性肿瘤细胞转移进行监测<sup>[23]</sup>。由此推测,桦褐孔菌三萜类活性成分可作用于多靶点、多通路,从而发挥抗胃癌的作用。

分子对接作为计算机辅助药物设计的一种主要方法,目前已被广泛应用于新药研发的多个环节。一般 Vina 将对接分子和靶点的结合能划分为三类:4.0 kJ/mol < 结合能 < 0 kJ/mol 时,说明二者有结合活性;-7.0 kJ/mol < 结合能 < -4.0 kJ/mol,意味着有较好的结合活性;结合能 < -7.0 kJ/mol 说明有强烈的结合活性。根据对接结果可知,白桦脂酸与 CASP3、MAPK1、MAPK8、NFKB1 各蛋白靶点结合能小于-7.0 kJ/mol,具有强烈的结合能力。白桦脂酸与 CASP3 活性位点残基 TYR204(C)、LEU168(C)、PHE256(C)形成疏水作用,与 MAPK8 活性位点残基 LEU110(A)形成一个氢键,和 MET111(A)、ASN114(A)、VAL158(A)等形成疏水作用,此外还与 NFKB1 活性位点残基 PHE310(A)、LYS275(P)形成疏水作用。栓菌酸与 ALB 蛋白靶点结合能小于-4.0 kJ/mol,具有较好的结合能力,且与活性位点残基 ILE523(A)、GLU529(A)、LYS519(A)等形成

疏水作用。21,24-环戊二烯羊毛甾-3 $\beta$ ,21,25-三羟基-8-烯与 MAPK1 活性位点残基 MET108(A)形成两个氢键,与 ALA52(A)、VAL39(A)、TYR36(A)等形成疏水作用。对关键成分与各个蛋白质的结合模型进行分析可知,各关键活性成分均进入各个蛋白晶体的活性位点,并与活性位点形成氢键或疏水作用。因此推测桦褐孔菌三萜类成分可能通过以上关键蛋白,调节胃癌疾病相关通路,起到改善和治疗胃癌疾病的作用。

综上,本文通过网络药理学方法预测了桦褐孔菌三萜类活性成分抗胃癌的复杂分子网络关系,结果表明桦褐孔菌三萜类成分抗胃癌的活性成分可能是:桦褐孔菌醇、白桦脂酸、羊毛甾醇、栓菌酸等,涉及的关键靶点:ALB、MAPK1、NFKB1、MAPK8、CASP3 等,参与的主要信号通路:TNF 信号通路、癌症信号通路、MAPK 信号通路、Toll 样受体信号通路等。最后通过分子对接验证得出 5 个关键靶点蛋白与 24 个活性成分具有良好的结合作用。本文为相关作用机制的研究提供了思路和方法,为后续深入探讨桦褐孔菌三萜类成分抗胃癌的作用机制提供了依据。

#### 参考文献

- 1 Zuo TT,Zheng RS,Zeng HM,et al. Epidemiology of stomach cancer in China[J]. Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床),2017,44(1):52-58.
- 2 Qin XY. Research progress of clinical diagnosis and treatment of gastric cancer in 2020[J]. Chin J Gastrointest Surg(中华胃肠外科杂志),2021,24(1):23-26.
- 3 Wei YM,Chen HQ,Yang L,et al. Cholinesterase inhibitory and cytotoxic activity of chemical constituents from *Inonotus obliquus*[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2020,32:1156-1163.
- 4 Zhang WP. General situation of clinical research on anti-tumor of *Inonotus obliquus* in Russia[J]. Int J Tradit Chin Med(国际中医中药杂志),2019,41:418-421.
- 5 Zhang SJ,Xie YF,Tan YZ,et al. Triterpenoids of *Inonotus obliquus*[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2015,46:2355-2360.
- 6 Li X,Li YL,Tang MR,et al. Extraction and purification technology of triterpenes from *Inonotus obliquus* and its anti-tumor effect *in vitro*[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2019,31(Suppl 1):76-82.
- 7 Xie J,Gao S,Li L,et al. Research progress and application strategy on network pharmacology in Chinese materia medica

- [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2019, 50: 2257-2265.
- 8 Mai QQ. Study on the active ingredient of *Inonotus obliquus* [D]. Kaifeng: Henan University (河南大学), 2014.
- 9 Liu C. Studies on chemical constituents and bioactivities activities of *Inonotus obliquus* [D]. Beijing: Peking Union Medical College (北京协和医学院), 2017.
- 10 Cui T, Zhong XH, Sun YM, et al. Effect of *Inonotus obliquus* alcohol on cell cycle of human gastric cancer BGC-823 and its mechanism [J]. Chin J Gerontol (中国老年学杂志), 2013, 33: 3691-3693.
- 11 He ZW, Liu X, Li DH, et al. Research progress of *Inonotus obliquus* [J]. Inform Tradit Chin Med (中医药信息), 2020, 37(2): 119-123.
- 12 Li H. Metabolic regulation and bioactivity of betulinic acid from *Inonotus obliquus* [D]. Hangzhou: Zhejiang University (浙江大学), 2018.
- 13 Jin LD, Ou WB, Xu XQ. Preliminary study on tumor cell activity inhibition effect of triterpenoids from submerged fermentation of *Inonotus obliquus* [J]. J Zhejiang Univ: Nat Sci (浙江理工大学学报: 自科版), 2019, 41: 98-105.
- 14 Zhang QY, Wang JZ, He HB, et al. Trametenolic acid B reverses multidrug resistance in breast cancer cells through regulating the expression level of P-glycoprotein [J]. Phytother Res, 2014, 28: 1037-1044.
- 15 Nomura M, Takahashi T, Vesugi A, et al. Inotodiol, a lanostane triterpenoid, from *Inonotus obliquus* inhibits cell proliferation through caspase-3-dependent apoptosis [J]. Anticancer Res, 2008, 28: 2691-2696.
- 16 Chen B, Xu AM, Hu KW, et al. Impact of nutrition support on clinical outcome and cost-effectiveness ratio for the gastrointestinal cancer patients with nutritional risk [J]. Parenter Enteral Nutr (肠外与肠内营养), 2016, 23(2): 78-81.
- 17 Jiang Y, Fu L, Liao AD, et al. Association study between NF- $\kappa$ B1 gene polymorphism loci rs4648127 and susceptibility of gastric cancer [J]. J Nantong Univ: Health Sci (南通大学学报: 医学版), 2017, 37: 96-100.
- 18 Lo SS, Chen JH, Wu CW, et al. Functional polymorphism of NFKB1 promoter may correlate to the susceptibility of gastric cancer in aged patients [J]. Surgery, 2009, 145: 280-285.
- 19 Lu YH, Tang SY. miR-217 targeted to MAPK1 for the inhibition of metastasis and invasion of gastric cancer cell [J]. Mod Med J Chin (中国现代医药杂志), 2014, 16(11): 21-23.
- 20 Yang J, Wang MJ, Cheng Y, et al. The expression and clinical significance of Caspase 3 and Caspase 9 in gastric cancer [J]. J Clin Exp Pathol (临床与实验病理学杂志), 2016, 32: 1159-1161.
- 21 Ren LP, Li XJ, Jin SJ. Influence of sophoridine on proliferation and Caspase-3/Bcl-2/Bax signaling pathway of human pancreatic cancer cell line Capan-1 cells [J]. Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学), 2017, 34: 325-328.
- 22 Oswaldo PR, Torres J, Lourdes FL, et al. Polymorphisms in TNF and HSP-70 show a significant association with gastric cancer and duodenal ulcer [J]. Int J Cancer, 2010, 126: 1861-1868.
- 23 Chen Z, Tu YY, Guo M, et al. Correlation of Toll-like receptor 4/9 expression with pathological stages and metastases of gastric cancer [J]. Chin J Cancer Biother (中国肿瘤生物治疗杂志), 2011, 18: 201-205.