



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260149
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260149
China Journal of General Surgery, 2026, 35(5):936-944.

· 基础研究 ·

基于网络药理学和体外实验的牡蛎糖原抗甲状腺乳头状癌作用及机制研究

罗唱^{1,2}, 薛梦瑶^{1,2}, 李丹^{1,2}, 杜疑^{1,2}, 孙海东^{1,2}

[1. 广州中医药大学深圳医院(福田) 甲状腺乳腺外科, 广东 深圳 518000; 2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405]

摘要

背景与目的: 甲状腺乳头状癌(PTC)是最常见的甲状腺恶性肿瘤,部分患者仍面临复发、转移及放射性碘难治等问题。牡蛎糖原具有抗肿瘤活性,但其对PTC的作用及机制尚不明确。本研究结合网络药理学分析、分子对接及体外试验,探讨牡蛎糖原抗PTC的潜在作用机制。

方法: 通过ChEMBL、ETCM及SwissTargetPrediction数据库预测牡蛎糖原潜在作用靶点,通过GeneCards、OMIM及PharmGKB数据库筛选PTC相关靶点,获得共同靶点后进行蛋白质相互作用(PPI)网络构建、GO功能富集及KEGG通路分析,并筛选核心靶点。采用AutoDock Vina软件进行分子对接验证。以TPC-1细胞为研究对象,采用CCK-8法检测不同浓度牡蛎糖原对细胞活力的影响,采用Annexin V-FITC/PI双染流式细胞术检测细胞凋亡情况。

结果: 共筛选牡蛎糖原与PTC共同靶点48个。PPI网络分析筛选出PTGS2、GSK3 β 、AR及PGR等核心靶点。GO和KEGG分析显示,共同靶点主要涉及上皮细胞增殖调控、转录因子结合及PI3K-Akt信号通路等生物学过程。分子对接结果显示,牡蛎糖原与PTGS2、GSK3 β 、AR及PGR均具有较好的结合活性,其中与PTGS2结合能力最强(-9.1 kcal/mol)。CCK-8实验显示,牡蛎糖原对TPC-1细胞的活性抑制具有剂量依赖性和时间依赖性,48 h时IC₂₀和IC₅₀分别为37.7 μ mol/L和233.6 μ mol/L。流式细胞术结果显示,经37.7 μ mol/L牡蛎糖原处理48 h后,TPC-1细胞总凋亡率由0.20%升高至18.61% ($P<0.01$)。

结论: 牡蛎糖原能够抑制PTC细胞增殖并促进细胞凋亡,其作用可能与PTGS2、GSK3 β 及PI3K-Akt信号通路相关。上述机制仍需进一步通过分子生物学实验进行验证。

关键词

甲状腺癌, 乳头状; 牡蛎糖原; 网络药理学; 细胞增殖; 细胞凋亡

中图分类号: R736.1

Anti-tumor effects and potential mechanisms of oyster glycogen in papillary thyroid carcinoma: a network pharmacology and in vitro experimental study

LUO Chang^{1,2}, XUE Mengyao^{1,2}, LI Dan^{1,2}, DU Yi^{1,2}, SUN Haidong^{1,2}

[1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Guangzhou University of Chinese Medicine-Shenzhen Hospital (Futian), Shenzhen, Guangdong 518000, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China]

基金项目: 广东省深圳市福田区卫生健康系统科研基金资助项目 (FTWS2023079)。

收稿日期: 2026-03-18; **修订日期:** 2026-05-07。

作者简介: 罗唱, 广州中医药大学深圳医院(福田) 硕士研究生, 主要从事中医外科(甲状腺乳腺)方面的研究。

通信作者: 孙海东, Email: shd02@163.com

Abstract

Background and Aims: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common type of thyroid malignancy. Despite favorable outcomes in most patients, recurrence, metastasis, and radioiodine-refractory disease remain important clinical challenges. Glycogen, a major bioactive component derived from oyster, has demonstrated antitumor activity; however, its effects and underlying mechanisms in PTC remain unclear. This study aimed to investigate the potential anti-PTC mechanisms of oyster glycogen through network pharmacology, molecular docking, and in vitro experiments.

Methods: Potential targets of oyster glycogen were predicted using the ChEMBL, ETCM, and SwissTargetPrediction databases, while PTC-related targets were collected from the GeneCards, OMIM, and PharmGKB databases. Common targets were identified and subjected to protein-protein interaction (PPI) network construction, Gene Ontology (GO), and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses. Core targets were screened and further validated by molecular docking using AutoDock Vina. TPC-1 cells were treated with different concentrations of oyster glycogen. Cell viability was evaluated using the CCK-8 assay, and apoptosis was assessed by Annexin V-FITC/PI staining followed by flow cytometry.

Results: A total of 48 common targets were identified between oyster glycogen and PTC. PPI analysis revealed PTGS2, GSK3 β , AR, and PGR as key targets. GO and KEGG analyses suggested that these targets were mainly involved in epithelial cell proliferation, transcription factor binding, and the PI3K-Akt signaling pathway. Molecular docking demonstrated favorable binding affinities between oyster glycogen and the core targets, with the strongest interaction observed for PTGS2 (-9.1 kcal/mol). CCK-8 assays showed that oyster glycogen inhibited TPC-1 cell viability in a dose- and time-dependent manner, with IC₂₀ and IC₅₀ values of 37.7 μ mol/L and 233.6 μ mol/L, respectively, at 48 h. Flow cytometric analysis demonstrated that treatment with 37.7 μ mol/L oyster glycogen for 48 h increased the total apoptosis rate from 0.20% to 18.61% ($P < 0.01$).

Conclusion: Oyster glycogen inhibits the proliferation of PTC cells and promotes apoptosis. These effects may be associated with PTGS2, GSK3 β , and the PI3K-Akt signaling pathway. Further molecular studies are required to validate the underlying mechanisms.

Key words

Thyroid Cancer, Papillary; Oyster Glycogen; Network Pharmacology; Cell Proliferation; Apoptosis

CLC number: R736.1

甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 作为甲状腺癌最常见的一种病理类型, 发病率约占全部甲状腺癌的 80%^[1-2], 其疾病机制涉及遗传变异、信号通路异常、表观遗传调控及肿瘤微环境改变等多重因素。驱动基因突变如 BRAF^{V600E}、RAS 及 RET/PTC 重排是 PTC 发病的核心基础, 最终汇聚于丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和 PI3K-Akt 等关键信号通路^[3-4]。其中, PI3K-Akt 通路的异常激活不仅抑制凋亡、负向调控自噬, 还与肿瘤侵袭性、放射性碘抵抗及靶向药物耐药密切相关。在细胞凋亡调控层面, PTC 细胞普遍高表达抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2), 通过其与 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) /Bcl-2 同源拮抗剂 (Bak)

及自噬启动分子自噬相关蛋白 Beclin-1 的交互作用, 共同影响细胞命运决定^[5-6]。尽管手术及放射性碘治疗使多数患者预后良好, 但仍有部分患者面临复发、转移及放射性碘难治等临床困境, 术后 30 年累积复发率高达 29.4%。因此, 深入解析 PTC 的分子病理机制, 探索靶向凋亡调控网络的新型治疗策略, 具有重要的临床意义。

中药牡蛎^[7] (oyster shell) 为牡蛎科动物长牡蛎、大连湾牡蛎或近江牡蛎的贝壳。现代研究表明^[8], 其活性成分牡蛎糖原具有抗肿瘤、抗氧化、免疫调节、降血脂及抗病毒等多种药理作用。体外及体内肿瘤实验证实, 牡蛎糖原可通过细胞毒作用及增强机体免疫功能, 抑制肿瘤细胞生长并

诱导其死亡。临床研究^[8-9]显示,含牡蛎的复方制剂可显著降低甲状腺疾病患者的甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体水平。尽管牡蛎糖原对PTC的潜在治疗价值已得到初步证实,但对其作用机制的深入研究仍较有限,尤其对PTC患者的确切获益机制尚缺乏系统阐释。基于PTC中凋亡调控网络的核心地位,探究牡蛎糖原是否通过干预上述通路发挥抗肿瘤效应,具有重要的理论价值与临床转化前景。

基于此,本研究采用网络药理学和分子对接技术预测牡蛎糖原抗PTC的潜在作用靶点及相关信号通路,并结合TPC-1细胞体外实验验证其对肿瘤细胞增殖和凋亡的影响,旨在初步阐明牡蛎糖原抗PTC的作用机制,为其进一步开发和应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 数据库与软件 GeneCards数据库 (<https://www.genecards.org>); OMIM数据库 (<https://www.omim.org>); PharmGkb数据库 (<https://www.pharmgkb.org>); ChEMBL数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/chembl>); STRING数据库 (<https://string-db.org>); Uniprot数据库 (<https://www.uniprot.org>); ETCM数据库 (<http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/Index>); PubChem数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>); Swiss Target Prediction数据库 (<https://www.swisstargetprediction.ch>); Cytoscape 3.10.0软件; R4.3.2软件; AutoDock Vina v1.1.2软件; Pymol v2.3.4软件。

1.1.2 细胞 人甲状腺乳头状癌细胞(PTC-1)购自中国科学院上海细胞库。

1.1.3 药品与试剂 牡蛎糖原(规格:1g,批号:M49493)、TPC-1细胞专用培养基(含10%胎牛血清及1%青霉素-链霉素)(批号:IM-H153-1)、CCK-8试剂盒(批号:CK240725)购自上海微生物技术有限公司; Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒(批号:IMP-CK002)购自厦门逸漠生物科技有限公司; anti-SQSTM1/p62 Rabbit mAb [78L28M94](批号:R013354-20ul)、anti-LC3B Rabbit mAb [95F45F38](批号:R013940-20ul)、chloroquine/氯喹 $\geq 99\%$ [批号:A136097-10 mmol/L $\times 1$ mL(DMSO)]均购自深圳亿善生物科技有限公司。

1.1.4 仪器 Feyond-A300型多功能酶标仪(中国杭州奥盛仪器有限公司); 3111型CO₂细胞培养箱(美国Thermo Fisher Scientific公司); SW-CJ-HS2型细胞培养超净台(中国力辰科技公司); IX71型倒置显微镜(日本Olympus公司); 5430R型低温高速离心机(德国Eppendorf公司); mini-PROTEAN Tetra型电泳系统及MP-4型电泳槽(美国Bio-Rad公司); Tanon 4600型化学发光成像仪(中国Tanon公司); CytoFLEX S型流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)。

1.2 方法

1.2.1 牡蛎糖原靶点及疾病靶点收集 利用ChEMBL、ETCM和Swiss Target Prediction数据库获取牡蛎糖原的潜在靶点。需要指出的是,上述数据库主要基于小分子化学结构相似性进行预测,而牡蛎糖原为多糖大分子,因此预测结果的可靠性有限,本部分仅作为探索性分析。利用UniProt数据库统一基因名称。在GeneCards、OMIM、PharmGkb中以“papillary thyroid carcinoma”检索PTC相关基因,取交集得到共同靶点。

1.2.2 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建及核心基因筛选 将共同靶点导入STRING(置信度 ≥ 0.9),用Cytoscape 3.10.0可视化,通过Degree、EPC、MCC和MNC算法筛选核心靶点。

1.2.3 基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析 使用R软件(clusterProfiler包)进行富集分析。

1.2.4 分子对接 从PubChem获取牡蛎糖原3D结构(多糖的3D结构为代表性片段,与实际结构存在差异),从PDB数据库获取核心靶点蛋白结构,使用AutoDock Vina进行对接,PyMOL可视化。

1.2.5 细胞培养与处理 TPC-1细胞(补充说明:本研究仅使用TPC-1细胞系,未纳入正常甲状腺细胞,结果的外推性受限)培养于含10%FBS及1%青-链霉素的专用培养基。药物浓度参照CCK-8预实验结果设定。

1.2.6 CCK-8检测细胞活力 取对数生长期的TPC-1细胞,用0.25%胰蛋白酶消化后重悬于完全培养基中,调整细胞密度为 5×10^4 个/mL,每孔100 μ L接种于96孔培养板中(5×10^3 个/孔),置于培养箱中培养24h使细胞贴壁。吸弃旧培养基,分别加入含不同浓度(0、5、10、20、40、80、160 μ mol/L)牡蛎糖原的新鲜培养基,每个浓度设3个复孔。并

设空白对照组(无细胞)及溶剂对照组(0.1% DMSO),继续培养24、48、72 h后,吸弃含药培养基,每孔加入含10% CCK-8试剂的新鲜培养基100 μL,于37 °C孵育1.5 h。使用Feyond-A300型多功能酶标仪在450 nm波长下测定各孔吸光度值(OD₄₅₀),以评估不同药物及不同浓度对TPC-1细胞活力的影响。使用GraphPad Prism 9.0软件绘制剂量-效应曲线,计算半数抑制浓度(IC₅₀)及20%抑制浓度(IC₂₀)。

1.2.7 流式细胞术检测细胞凋亡 取对数生长期的TPC-1细胞,以每孔5×10⁴个细胞的密度接种于六孔板中,设置为空白组、单PI组、单Annexin V组以及牡蛎糖原处理组共四组。细胞培养24 h后,细胞密度约达到40%,随后更换新鲜培养基。在牡蛎糖原处理组加入牡蛎糖原IC₂₀浓度进行处理。继续培养48 h后,收集各组所有细胞(包括培养基中的悬浮细胞和贴壁细胞),使用propidium iodide (PI)和Annexin V进行染色,随后通过流式细胞仪检测各组细胞的凋亡情况并获得相应的流式分析结果。

1.3 统计学处理

所有实验独立重复3次。使用GraphPad Prism 9.0软件进行统计分析,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 牡蛎糖原与PTC共有靶点获取

利用GeneCards、OMIM和PharmGkb数据库检索关键词得到4 092个与PTC相关的基因;ChEMBL、ETCM和Swiss Target Prediction数据库筛选得到牡蛎

糖原105个潜在药物靶点,利用Uniprot数据库将靶点基因名称进行统一转换;导入Venny平台得到牡蛎糖原与PTC共有靶点48个(图1)。

2.2 PPI网络分析和核心靶点获取

基于2.1获取的牡蛎糖原-PTC共有靶点利用STRING数据库构建PPI网络,并用Cytoscape进行了分析,结合R包进行拓扑分析,根据Degree、EPC、MCC和MNC算法筛选得出4个核心基因:环氧合酶-2(PTGS2)、糖原合成酶激酶3β(GSK3β)、雄激素受体(AR)、孕激素受体(PGR)(图2)。

2.3 GO及KEGG通路富集分析

牡蛎糖原抗PTC的潜在作用靶点GO及KEGG分析如图3所示,结果显示,牡蛎糖原的潜在靶点在生物过程(BP)类别中主要涉及上皮细胞增殖、磷酸化的正向调节等;细胞组分(CC)主要富集于细胞质膜的外侧结构;分子功能(MF)与转录因子的结合能力域显著关联;KEGG富集通路主要包括PI3K-Akt信号通路、miRNA在癌症发生、发展中的作用等相关通路。

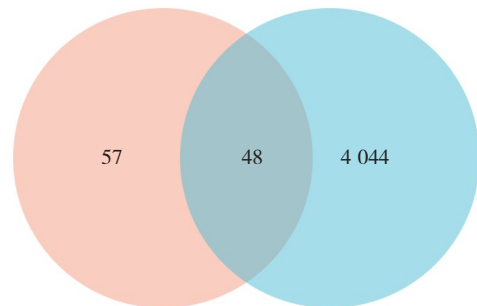
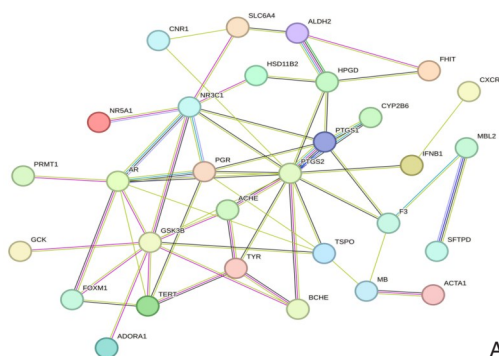
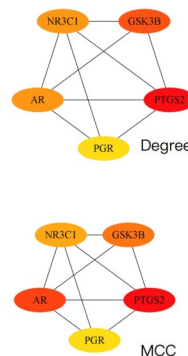


图1 牡蛎糖原与PTC共有靶点(红色代表牡蛎糖原,蓝色代表PTC)

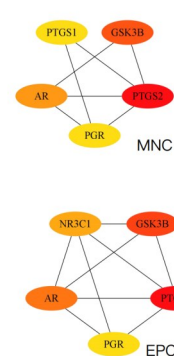
Figure 1 Common targets of oyster glycogen and PTC (red: oyster glycogen; blue: PTC)



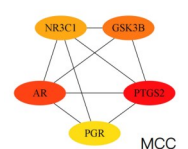
A



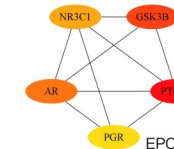
Degree



MNC



MCC



EPC B

图2 PPI网络及核心靶点筛选 A: 共同靶点PPI网络构建; B: 基于拓扑学分析的核心靶点筛选

Figure 2 PPI network construction and screening of core targets

A: PPI network of common targets; B: Screening of hub genes by topological analysis

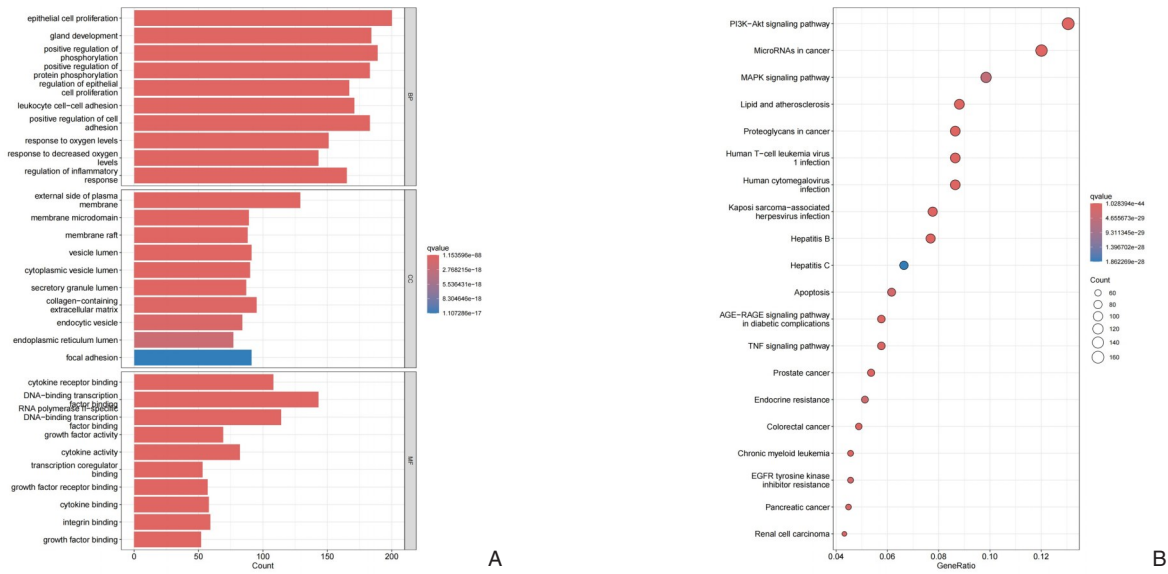


图3 牡蛎糖原抗PTC潜在作用靶点的富集分析 A: GO富集分析; B: KEGG富集分析

Figure 3 GO and KEGG enrichment analyses of potential targets of oyster glycogen against PTC A: GO enrichment analysis; B: KEGG pathway enrichment analysis

2.4 分子对接

分子对接结果显示牡蛎糖原与核心靶点分子对接结合能均 -5 kcal/mol, 分别为: PTGS2, $-9.1 \text{ kcal/mol}</math>; GSK3 β , $-8.5 \text{ kcal/mol}</math>; AR, $-6.3 \text{ kcal/mol}</math>;$$$

$-6.3 \text{ kcal/mol}</math>; PGR, $-7.2 \text{ kcal/mol}</math>。结果表明, 所有受体、配体结合活性良好, 其中牡蛎糖原与PTGS2的结合亲和力最高(图4)。$$

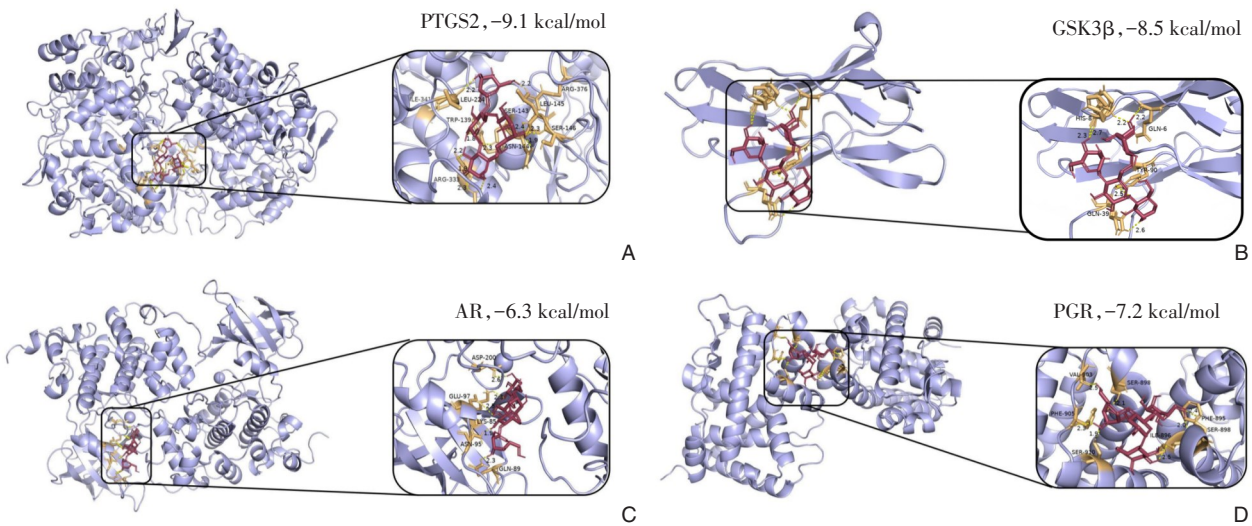


图4 牡蛎糖原与核心靶点分子对接图 A: PTGS2; B: GSK3 β ; C: AR; D: PGR

Figure 4 Molecular docking between oyster glycogen and core targets A: PTGS2; B: GSK3 β ; C: AR; D: PGR

2.5 牡蛎糖原对TPC-1细胞活力的影响

CCK-8结果显示, 牡蛎糖原对TPC-1细胞活力具有明显的时间依赖性抑制作用。采用不同浓度牡蛎糖原(0、5、10、20、40、80、160 $\mu\text{mol/L}$)处理TPC-1细胞后, 于48 h和72 h检测细胞活力

并绘制剂量-效应曲线。结果显示, 随着牡蛎糖原浓度升高, TPC-1细胞存活率逐渐下降(图5)。48 h时牡蛎糖原的 IC_{20} 和 IC_{50} 分别为37.7 $\mu\text{mol/L}$ 和233.6 $\mu\text{mol/L}$, 而72 h时分别降至15.3 $\mu\text{mol/L}$ 和83.2 $\mu\text{mol/L}$ (表1)。上述结果提示, 延长牡蛎糖

原作用时间可增强其对 TPC-1 细胞的抑制效应。基于上述结果, 后续实验选择 48 h 作为药物处理

时间, 并以 $IC_{20}=37.7 \mu\text{mol/L}$ 作为后续凋亡及机制研究的给药浓度。

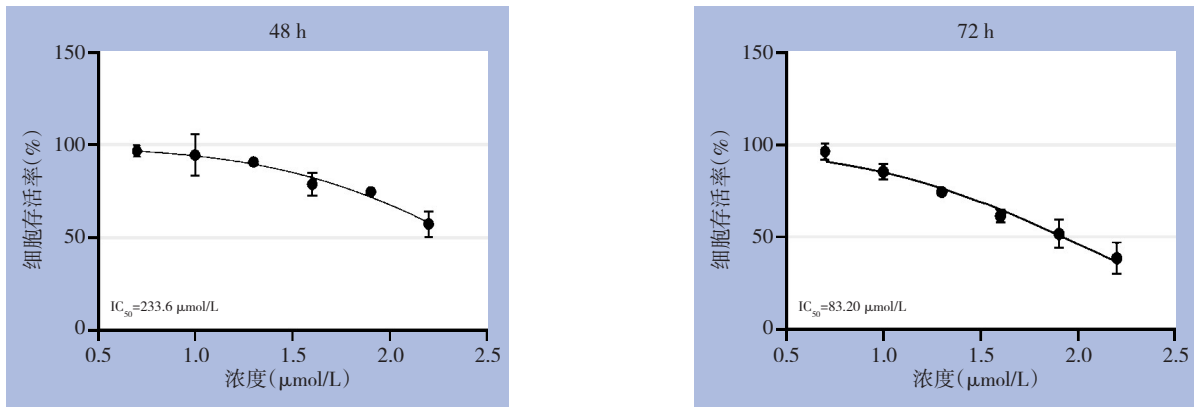


图5 牡蛎糖原抑制 TPC-1 细胞活力浓度-效应曲线

Figure 5 Concentration-response curves of oyster glycogen on TPC-1 cell viability

表1 牡蛎糖原处理 TPC-1 细胞不同时间的 IC_{20} 与 IC_{50} 值 ($\mu\text{mol/L}$)

Table 1 IC_{20} and IC_{50} values of oyster glycogen in TPC-1 cells at different treatment durations ($\mu\text{mol/L}$)

药物	48 h		72 h	
	IC_{20}	IC_{50}	IC_{20}	IC_{50}
牡蛎糖原	37.7	233.6	15.3	83.2

2.6 牡蛎糖原诱导 TPC-1 细胞凋亡

Annexin V/PI 双染流式细胞术结果显示, 空白对照组 TPC-1 细胞存活率为 99.5%, 总凋亡率仅约 0.20%。经牡蛎糖原 IC_{20} 浓度处理 48 h 后, TPC-1 细胞存活率降至 78.1%, 早期凋亡率和晚期凋亡率分

别升高至 7.61% 和 11.0%, 总凋亡率 18.61% (图 6)。该结果表明, 牡蛎糖原可显著促进 TPC-1 细胞凋亡, 其抑制 TPC-1 细胞活力的作用可能与诱导细胞凋亡有关。

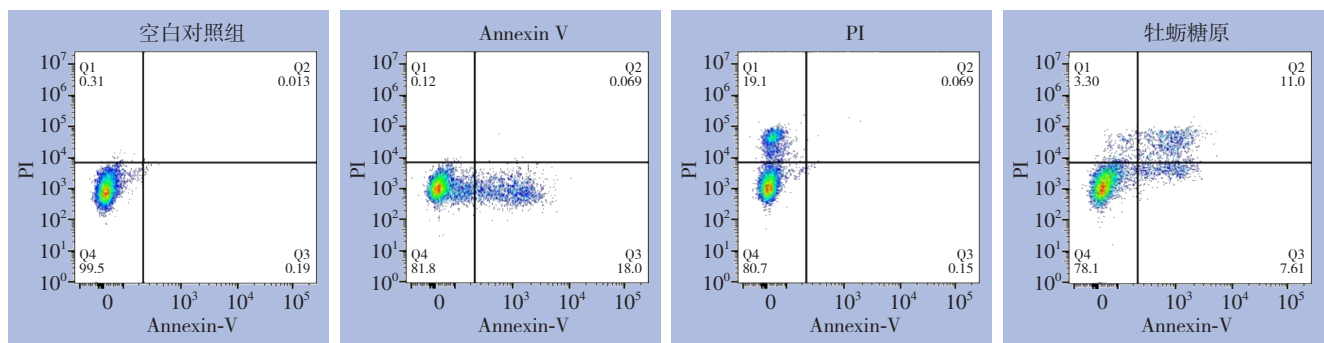


图6 流式细胞术检测 TPC-1 细胞凋亡

Figure 6 Flow cytometric analysis of apoptosis in TPC-1 cells

3 讨论

本研究通过网络药理学预测、分子对接及体外细胞实验, 初步探索了牡蛎糖原抗 PTC 的潜在分子机制。结果显示, 牡蛎糖原可抑制 TPC-1 细胞增殖并诱导凋亡, 预测的核心靶点 (PTGS2、GSK3 β 、AR、PGR) 及富集的 PI3K-Akt 信号通路可

能参与其中。然而, 上述结论需在充分理解以下讨论要点的基础上谨慎解读。

本研究采用 ChEMBL、SwissTargetPrediction 等数据库预测牡蛎糖原的靶点。必须指出, 这些数据库的算法主要基于小分子化合物的二维/三维结构相似性^[10], 而牡蛎糖原是一种高分子量、高度支化的多糖 (分子量可达数万道尔顿), 其与 PPI 模

式（如多糖-蛋白识别通常涉及多个结合位点及氢键网络）与小分子药物截然不同^[11]。因此，直接使用上述数据库进行预测，其可靠性和准确性存在较大局限。近年来的综述研究指出，网络药理学依赖的数据库在数据准确性、适应性和可靠性方面仍亟待提高，且现有技术对发现新化合物和新靶标的能力明显不足^[12]。此外，基于小分子相似性的配体预测方法对大分子药物的适用性较差，其输出结果受“发现收敛效应”的影响，往往在不同天然药物中反复筛选出相同的“热点靶点”和信号通路，缺乏区分性和特异性^[13]。尽管近期已有针对杜仲多糖^[14]、鸡骨草多糖^[15]、甘草多糖^[16]等多种天然多糖的网络药理学研究报道，均采用与小分子化合物相同的预测策略，但均未对方法的普适性进行充分验证。本研究中预测得到的靶点（如PTGS2、GSK3 β 等）仅为计算机模拟的提示性结果，不能作为分子机制的直接证据。

PPI网络结合多种拓扑算法筛选出AR和PGR作为核心靶点之一。然而，这一结果存在明显的生物学合理性挑战。首先，已有临床研究表明，PTC组织中AR的阳性表达率显著低于甲状腺良性肿瘤^[17]，提示AR在PTC中呈低表达状态。另一项基于TCGA数据库的独立分析^[9]也确认，AR基因在PTC组织中的表达量明显低于正常甲状腺组织。曾剑锋等^[18]在此基础上进一步提出，AR在PTC中可能是一个保护性因素，高表达AR提示预后较好。若AR是抑癌因子，则牡蛎糖原通过上调AR活性或表达来发挥抗肿瘤效应的假设尚需验证；若AR呈低表达且功能弱化，则其作为药物直接靶点的意义存疑。其次，AR/PGR与糖原代谢的直接关联文献极少，尽管雄激素可影响肝脏糖原合成^[19]，但在甲状腺癌细胞中尚无类似证据。此外，PGR在PTC中具有较高的阳性表达率（约75.8%），且与更大的肿瘤直径和更高的局部转移倾向相关^[20]。因此，笔者倾向于认为，AR和PGR被算法筛选为核心靶点，更可能反映了网络药理学在预测大分子药物时的“假阳性”或“间接关联”^[21]（例如性激素受体可能通过非经典信号通路与PI3K-Akt通路产生交互作用^[22]），而非牡蛎糖原的直接作用靶点。后续需通过AR/PGR的基因沉默或过表达，以及表面等离子体共振等直接结合实验，明确其在牡蛎糖原抗PTC效应中的真实角色。

KEGG富集分析显示，共同靶点显著富集于

PI3K-Akt信号通路。该通路在PTC中异常激活可促进增殖、抑制凋亡并负向调控自噬，与放射性碘抵抗及靶向耐药密切相关^[23]。甲状腺癌相关信号通路的综述也指出，PI3K-Akt通路可被多因素激活，与甲状腺滤泡细胞癌的恶性进展和侵袭性密切相关^[24]。PTGS2（COX-2）是炎症与肿瘤发生的关键调控因子，其过表达可激活PI3K-Akt通路^[25]。在PTC中，癌组织PTGS2阳性表达率高达72.5%，且与更晚的TNM分期、癌浸润及淋巴结转移显著相关^[26-27]；PTGS2过表达与PTC患者的不良生存结局亦呈正相关^[28]。GSK3 β 则位于该通路下游，通过调节PI3K/Akt/GSK3 β 信号轴参与细胞代谢、凋亡及免疫调控^[29]，其磷酸化状态改变影响抗凋亡蛋白Bcl-2和Mcl-1的表达^[30]。分子对接结果显示牡蛎糖原与PTGS2、GSK3 β 具有较好的结合亲和力（结合能 <-5 kcal/mol），提示这两个靶点可能是牡蛎糖原相对更合理的候选作用分子。然而，分子对接本身基于计算模拟，不能替代实验验证^[31]。

尽管机制验证不足，本研究通过细胞实验明确观察到：牡蛎糖原可呈时间-剂量依赖性抑制TPC-1细胞活力（48 h IC₂₀=37.7 μ mol/L，IC₅₀=233.6 μ mol/L），并可显著诱导细胞凋亡（总凋亡率由0.20%升至18.61%）。这些表型结果证实了牡蛎糖原对PTC细胞具有直接的生长抑制和促凋亡效应，为后续深入研究提供了初步实验依据。

本研究仍存在以下局限性。首先，网络药理学分析主要基于针对小分子化合物建立的数据库和算法，而牡蛎糖原属于天然多糖大分子，其靶点预测结果可能存在一定偏差。因此，本研究获得的候选靶点及相关信号通路仅可作为后续机制研究的参考依据。其次，本研究虽通过网络药理学、分子对接及细胞实验初步提示PTGS2、GSK3 β 及PI3K-Akt信号通路可能参与牡蛎糖原的抗PTC作用，但尚未进一步检测相关蛋白及基因的表达变化，也未开展基因干预或通路阻断实验，因此上述机制仍有待进一步验证。再次，本研究仅采用TPC-1 PTC细胞系进行体外实验，未纳入其他PTC细胞系及正常甲状腺细胞作为对照，因而尚不能全面评价牡蛎糖原的抗肿瘤效应及其细胞选择性。此外，本研究尚缺乏动物实验验证，牡蛎糖原在体内的抗肿瘤作用、药代动力学特征及安全性仍有待进一步研究。

综上，本研究通过网络药理学与体外实验初

步提示,牡蛎糖原可抑制PTC细胞增殖并诱导凋亡,其作用可能与PTGS2、GSK3 β 及PI3K-Akt信号通路相关。但由于网络药理学方法学的固有局限以及缺乏分子水平的实验验证,上述结论尚属探索性假说。本研究为后续深入揭示牡蛎糖原的抗PTC机制提供了初步线索与实验基础。

作者贡献声明:罗唱负责研究设计、实验操作(细胞培养、CCK-8、流式细胞术)、数据采集与分析、论文撰写与修改、数据整理;薛梦瑶负责网络药理学分析、分子对接、数据可视化;李丹负责实验试剂与耗材准备、细胞培养辅助;杜颖负责文献检索、参考文献核对、图表制作、数据统计分析、统计学审核;孙海东负责研究选题与指导、论文审阅与修改、经费支持。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Seib CD, Sosa JA. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer[J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2019, 48(1):23-35. doi:10.1016/j.ecl.2018.10.002.
- [2] Li MM, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6): 468-470. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30115-7.
- [3] Danis N, Comlekci A, Yener S, et al. Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: a single center experience[J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2022, 18(1):74-78. doi: 10.4183/aeb.2022.74.
- [4] Feldt-Rasmussen U. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for thyroid cancer[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2020, 27(5):364-371. doi:10.1097/MED.0000000000000570.
- [5] 石伟. 甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎患者VEGF、MK、TK1的相关性研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2024. doi: 10.26980/d.cnki.gcczc.2024.000552.
Shi W. Correlation study of VEGF, MK and TK1 in patients with papillary thyroid carcinoma complicated with Hashimoto's thyroiditis[D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2024. doi:10.26980/d.cnki.gcczc.2024.000552.
- [6] Fang DG, Zhou LM, Zheng B. Research progress on the immunological correlation between papillary thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis[J]. *J Immunol Res*, 2025, 2025: 7192808. doi:10.1155/jimr/7192808.
- [7] Hao G, Zhang C, Cao W, et al. Effects of intragastric administration of five oyster components on endurance exercise performance in mice[J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(6): 723-728. doi: 10.3109/13880209.2013.866966.
- [8] Li L, Yang L, Yang L, et al. Network pharmacology: a bright guiding light on the way to explore the personalized precise medication of traditional Chinese medicine[J]. *Chin Med*, 2023, 18: 146. doi:10.1186/s13020-023-00853-2.
- [9] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11):682-690. doi: 10.1038/nchembio.118.
- [10] Tatusova T, Ciufo S, Fedorov B, et al. RefSeq microbial genomes database: new representation and annotation strategy[J]. *Nucl Acids Res*, 2014, 42(D1):D553-D559. doi:10.1093/nar/gkt1274.
- [11] Pinho SS, Reis CA. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(9):540-555. doi: 10.1038/nrc3982.
- [12] 苏式兵. 网络药理学研究发展的问题和对策[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(S1): 5. doi: 10.3867/j.issn.1000-3002.2023.z1.005.
Su SB. Problems and countermeasures of network pharmacology research and development[J]. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2023, 37(S1): 5. doi: 10.3867/j.issn.1000-3002.2023.z1.005.
- [13] Chen Y, Dai J, Chen P, et al. Erratum to the 'Long non-coding RNAs-sphingolipid metabolism nexus: Potential targets for cancer treatment' *Pharmacol. Res.* 210 (December) (2024) 107539[J]. *Pharmacol Res*, 2025, 212:107629. doi:10.1016/j.phrs.2025.107629.
- [14] 王敏娟, 王婷, 翟西峰, 等. 基于网络药理学、分子对接和分子动力学研究杜仲-淫羊藿药对治疗骨质疏松的作用机制[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2024, 47(4): 364-374. doi: 10.3760/cma.j.cn121382-20240507-00409.
Wang MJ, Wang T, Zhai XF, et al. Exploring the mechanism of Eucommiae Cortex- Epimedii Folium herbal pair in the treatment of osteoporosis by network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics[J]. *International Journal of Biomedical Engineering*, 2024, 47(4):364-374. doi:10.3760/cma.j.cn121382-20240507-00409.
- [15] 黄雪红, 陶丽群, 黄桂红. 基于网络药理学和分子对接探讨鸡骨草多糖对乙酰氨基酚致肝损伤的保护作用[J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(12): 3026-3034. doi: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.008.
Huang XH, Tao LQ, Huang GH. Protective effect of *Abrus cantoniensis* polysaccharide on acetaminophen-induced liver injury based on network pharmacology and molecular docking[J]. *Drugs & Clinic*, 2025, 40(12): 3026-3034. doi: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.12.008.
- [16] 牛丕莲. 甘草多糖提取纯化、结构表征及其抗心肌纤维化机制研究[D]. 银川:宁夏大学, 2025. doi: 10.27257/d.cnki.gnxhc.2025.000009.
Niu PL. Study on extraction, purification, structural characterization and anti-myocardial fibrosis mechanism of

- Glycyrrhiza uralensis polysaccharide[D]. Yinchuan: Ningxia University, 2025. doi:10.27257/d.cnki.gnxhc.2025.000009.
- [17] 袁成. 雌性激素及其受体在甲状腺乳头状癌中的表达及其意义 [D]. 石河子: 石河子大学, 2024. doi:10.27332/d.cnki.gshzu.2024.001386.
- Yuan C. Expression of androgens and their receptors in papillary thyroid carcinoma and its significance[D]. Shihezi: Shihezi University, 2024. doi:10.27332/d.cnki.gshzu.2024.001386.
- [18] 曾剑锋, 余外市, 周志平, 等. 甲状腺乳头状癌中 AR、ER 与 TSHR 表达水平关系的临床研究[J]. 河北医科大学学报, 2019, 40(3): 305-308. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2019.03.013.
- Zeng JF, Yu WS, Zhou ZP, et al. Clinical research on the relationship between AR, ER and TSHR expression in papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Hebei Medical University, 2019, 40(3):305-308. doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2019.03.013.
- [19] Chen WC, Chen YM, Huang CC, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation combined with whole-body vibration training affects testosterone level and body composition in mice[J]. Int J Med Sci, 2016, 13(10):730-740. doi:10.7150/ijms.16132.
- [20] Vannucchi G, De Leo S, Perrino M, et al. Impact of estrogen and progesterone receptor expression on the clinical and molecular features of papillary thyroid cancer[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(1):29-36. doi:10.1530/eje-15-0054.
- [21] 黄显清, 赵博, 杨扬. 中医药领域代谢组学整合网络药理学研究概况 [J]. 国际中医中药杂志, 2024, 46(11): 1526-1530. doi:10.3760/cma.j.cn115398-20231205-00047.
- Huang XQ, Zhao B, Yang Y. Overview of metabonomics integrated network pharmacology in the field of TCM[J]. International Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 46(11):1526-1530. doi:10.3760/cma.j.cn115398-20231205-00047.
- [22] Howell SJ, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2022, 23(7):851-864. doi:10.1016/S1470-2045(22)00284-4.
- [23] Xue X, Wu D, Yao H, et al. Mechanisms underlying the promotion of papillary thyroid carcinoma occurrence and progression by Hashimoto's thyroiditis[J]. Front Endocrinol, 2025, 16: 1551271. doi:10.3389/fendo.2025.1551271.
- [24] 李嘉懿, 杜丽坤, 徐洪涛, 等. 中药调控相关信号通路治疗甲状腺癌的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2026, 23(9): 175-180. doi:10.20047/j.issn1673-7210.26010844.
- Li JY, Du LK, Xu HT, et al. Research progress on Chinese materia Medica in the treatment of thyroid carcinoma by regulating relevant signaling pathways[J]. China Medical Herald, 2026, 23(9): 175-180. doi:10.20047/j.issn1673-7210.26010844.
- [25] Jing Y, Bai Y, Liang C, et al. Ingenol ameliorates silicosis via targeting the PTGS2/PI3K/AKT signaling axis: Implications for therapeutic intervention[J]. Cell Signal, 2025, 131: 111780. doi:10.1016/j.cellsig.2025.111780.
- [26] 王伟伟, 谢慧君. 甲状腺乳头状癌中 CK19、HBME1、Galectin-3 和 COX-2 的表达及其与临床病理学特征的相关性 [J]. 牡丹江医学院学报, 2024, 45(6): 64-68. doi:10.13799/j.cnki.mdjyxyxb.2024.06.029.
- Wang WW, Xie HJ. Expression of CK19, HBME1, Galectin-3 and COX-2 in thyroid papillary carcinoma and their correlation with clinicopathological features[J]. Journal of Mudanjiang Medical University, 2024, 45(6): 64-68. doi:10.13799/j.cnki.mdjyxyxb.2024.06.029.
- [27] 韩昭, 聂阿娜, 万立, 等. SLeX 和 CK19 在甲状腺乳头状癌表达的临床病理意义 [J]. 河北北方学院学报: 自然科学版, 2025, 41(2): 5-9. doi:10.3969/j.issn.1673-1492.2025.02.002.
- Han Z, Nie AN, Wan L, et al. Clinicopathologic significance of expression of SLeX and CK19 in papillary thyroid carcinoma[J]. Journal of Hebei North University: Natural Science Edition, 2025, 41(2):5-9. doi:10.3969/j.issn.1673-1492.2025.02.002.
- [28] Jo YS, Li SJ, Song JH, et al. Influence of the BRAF V600E mutation on expression of vascular endothelial growth factor in papillary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(9): 3667-3670. doi:10.1210/jc.2005-2836.
- [29] Wang W, Gu L, Verkhatsky A, et al. Ammonium increases TRPC1 expression via cav-1/PTEN/AKT/GSK3 β pathway[J]. Neurochem Res, 2017, 42(3):762-776. doi:10.1007/s11064-016-2004-z.
- [30] Cuzzocrea S, Genovese T, Mazzon E, et al. Glycogen synthase Kinase-3 β inhibition reduces secondary damage in experimental spinal cord trauma[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 318(1): 79-89. doi:10.1124/jpet.106.102863.
- [31] 杜海涛, 王琳, 丁洁, 等. 分子对接在中药开发的应用现状与挑战 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(3): 671-680. doi:10.19540/j.cnki.cjcm.20231013.703.
- Du HT, Wang L, Ding J, et al. Application status and challenges of molecular docking in development of traditional Chinese medicine[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2024, 49(3):671-680. doi:10.19540/j.cnki.cjcm.20231013.703.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 罗唱, 薛梦瑶, 李丹, 等. 基于网络药理学和体外实验的牡蛎糖原抗甲状腺乳头状癌作用及机制研究 [J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(5): 936-944. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260149

Cite this article as: Luo C, Xue MY, Li D, et al. Anti-tumor effects and potential mechanisms of oyster glycogen in papillary thyroid carcinoma: a network pharmacology and in vitro experimental study [J]. Chin J Gen Surg, 2026, 35(5): 936-944. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260149