

基于网络药理学及分子对接技术探讨鱼腥草治疗前列腺癌分子作用机制

李进¹ 杨青斌² 徐静^{1*}

摘要 **目的:**探究鱼腥草抗前列腺癌的作用机制、关键靶点及关键活性成分。**方法:**采用网络药理学方法,通过中药系统药理学分析平台、UniProt 数据平台、GeneCards 数据库、OMIM 数据库、Drug Bank 数据库、微生物信息数据处理平台、String 数据库、Cytoscape3.9.1 软件、DAVID 数据库等,筛选出鱼腥草的活性成分、对应靶点及相关信号通路,并运用 Autodock Vina 软件、Pymol 软件对关键活性成分及核心靶点进行分子对接。**结果:**鱼腥草治疗前列腺癌的共同靶点有 98 个,PPI 网络分析显示 EGFR、AKT1、ESR1、HRAS 等为关键靶点,KEGG 富集分析显示癌症通路、前列腺癌通路、PI3K-Akt 信号通路是鱼腥草作用于前列腺癌的关键通路。分子对接结果显示,鱼腥草治疗前列腺癌的主要活性成分蒽醌、山奈酚、鱼腥草素等与核心蛋白 AKT1、ESR1 等存在较好的结合性。**结论:**鱼腥草可能通过作用于 PI3K-Akt 信号通路,影响下游 HRAS 相关蛋白表达,影响前列腺癌生长的效果,为后续探究鱼腥草治疗前列腺癌提供研究思路。

关键词 鱼腥草;前列腺癌;网络药理学;分子对接技术;信号通路;HRAS

前列腺癌(prostate cancer, PCA)是指发生在前列腺上皮细胞的恶性肿瘤。前列腺癌在全球的发病率不断上升,是严重威胁男性健康的常见恶性肿瘤之一。多数患者确诊时已处于晚期^[1]。激素去势治疗是晚期前列腺癌的首选方案^[2],但是大多数接受去势治疗的患者最终都会进展为去势抵抗性前列腺癌。近年来,关于前列腺癌的治疗方法及药物研究不断发展,但是晚期前列腺癌患者(尤其是晚期去势抵抗性前列腺癌)的总体生存率仍未得到明显改善。目前,中医药在抗肿瘤方面发挥着重要作用。鱼腥草具有抗肿瘤、抗炎、调节免疫等多种药理作用,有研究表明鱼腥草提取物对于肺癌^[3]、肝癌^[4]、乳腺癌^[5]、结肠癌^[6]均有明显的抑制作用,但其具体抗肿瘤作用机制尚未明确。相关研究显示,鱼腥草可通过降低前列腺癌细胞中的细胞周期蛋白、调节凋亡相关蛋白、激活凋亡途径,以及通过抑制 HER/neu 及 VEGFR 在肿瘤中的功能,从而有效地抑制 PCA 发展^[7],但目前关于鱼腥草

抗前列腺癌相关机制的研究仍比较少,也并不全面。

网络药理学可以反映和明确多种化合物、多个靶点、多种途径之间的相互作用关系,是当前的研究热点。本研究通过网络药理学方法,探究鱼腥草抗前列腺癌的作用机制、关键靶点及关键活性成分,希望为鱼腥草抗前列腺癌的临床研究和进一步开发提供更多的参考。

1 资料与方法

1.1 鱼腥草成分及作用靶点筛选 通过搜索中药系统药理学分析平台(TCMSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)筛选鱼腥草有效成分,设置条件为口服生物利用度(OB)≥30%,类药性≥0.18^[8],同时查找相关文献进行补充,建立鱼腥草活性成分数据库。将获取的鱼腥草化学成分转化为 Mol2 格式结构文件,将其结构文件上传至 PharmMapper 平台(<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>),选择物种为“Homo sapiens”,寻找潜在药物靶点。利用 UniProt 数据平台(<http://www.uniprot.org/>)将蛋白质名称转化为基因名称。

1.2 前列腺癌靶点筛选 以“prostatic cancer”作为关键词,通过 GeneCards 数据库(<https://www.genecard.org>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)、Drug Bank

▲通信作者 徐静,男,副教授,硕士研究生导师。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail:467343372@qq.com

•作者单位 1. 贵州中医药大学(贵州 贵阳 550002); 2. 贵州中医药大学第二附属医院(贵州 贵阳 550001)

数据库 (<https://go.drugbank.com/>) 查找前列腺癌相关靶点, 并对上述3个数据库获得的靶点进行整理、合并、去重。通过微生物信息数据处理平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>), 将前列腺癌相关的疾病靶点和鱼腥草药物活性成分靶点取交集, 绘制 Venn 图, 获得鱼腥草治疗前列腺癌的潜在治疗靶点。

1.3 构建靶点蛋白互作网络 (protein-protein interaction, PPI) 将潜在治疗靶点上传 String 数据库 (<https://cn.string-db.org/>), 设置最小相互作用阈值为 0.4, 蛋白种类为 Homo sapiens, 将从 String 数据库得到的蛋白质互作数据导入软件 Cytoscape3.9.1, 运用 Network analyzer 功能及 CytoNCA 功能分析靶点度 (degree) 值, 根据度值大小排列。度值越大, 说明该靶点在鱼腥草发挥抗肿瘤中的作用越关键, 为鱼腥草治疗前列腺癌的核心靶点。

1.4 “药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图构建 将药物活性成分及交集靶点和疾病导入 Cytoscape3.9.1 软件, 构建“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络 (target-pathway), 便于数据可视化分析。通过对网络图进行分析, 筛选出鱼腥草治疗前列腺癌的关键成分。

1.5 通路富集分析 DAVID 数据库 (<https://david.ncicrf.gov/>) 是用于基因注释、分类、富集和途径分析的在线工具。使用 DAVID 工具进行 GO 基因功能和 KEGG 信号通路富集分析, 设定参数 Select Identifier 为“official gene symbol”, List Type 选择“gene list”, 物种选择“homo sapiens”, 以“阈值 $P < 0.05$ ”为条件; 并使用微生物信息数据处理平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 对结果进行可视化处理, 选择关系密切的分析结果进行绘图。

1.6 分子对接 通过 Autodock Vina 软件^[9], 将筛选出的关键有效活性成分与关键靶点进行分子对接, 计算结合能, 利用 Pymol 软件进行作图分析。受体-配体的结合程度可以通过分子对接结果中的结合能水平来判断, 当结合能小于 0 时, 代表二者之间可以自由结合, 结合能越低, 表示二者结合越稳定^[10]。

2 结果

2.1 鱼腥草活性成分及靶点 共检索到 7 个活性成分, 主要为异热马酮、山奈酚、1-甲基-2-二十九烷基-4-喹诺酮 (1-甲基-2-九糖基-4-喹诺酮)、菠菜甾醇、槲皮素、黄夹次苷丙等; 同时查找文献发现鱼腥草

中 β -谷甾醇、鱼腥草素对前列腺癌细胞有抑制作用^[11-12], 故共计 9 种成分 (见表 1)。去除重复靶点后得到 388 个活性成分作用靶点。

表 1 鱼腥草有效成分基本信息

分子编码	活性成分	OB (%)	DL
MOL003851	异热马酮	39.97	0.51
MOL000422	山奈酚	41.88	0.24
MOL004345	1-甲基-2-二十九烷基-4-喹诺酮	31.54	0.50
MOL004350	黄夹次苷丙	36.12	0.76
MOL004351	金合欢素	37.28	0.25
MOL004355	菠菜甾醇	42.98	0.76
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28
MOL001986	β -谷甾醇	5.84	0.71
MOL004359	鱼腥草素	36.04	0.04

2.2 前列腺癌相关靶点 通过检索 GeneCards、OMIM 和 Drug bank 3 个数据库分别筛选到 798、492、22 个疾病相关基因, 将得到的基因靶点汇总去重, 最终得到 1158 个疾病靶点。将药物活性成分靶点与疾病靶点取交集, 绘制 Venn 图, 得到与前列腺癌相关的药物活性成分靶点 98 个, 见图 1。

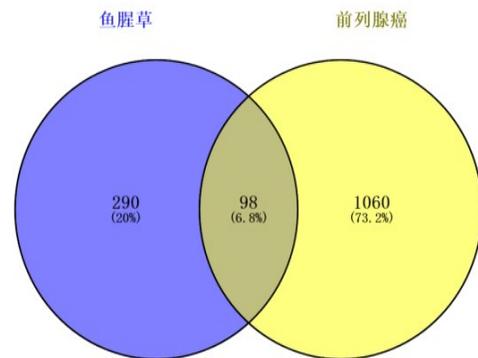


图 1 鱼腥草治疗前列腺癌靶点 Venn 图

2.3 PPI 图的构建 将潜在治疗靶点上传 String 数据库建立 PPI 网络, 通过软件 Cytoscape3.9.1, 运用 Network analyzer 功能及 CytoNCA 功能分析, 共有 96 个靶点蛋白节点 (有 2 个靶点游离), 2560 条边, 颜色较深、半径较大的为表皮生长因子受体 (EGFR)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT1)、雌激素受体 1 (ESR1)、HRas 原癌基因 (HRAS)、半胱天冬酶-3 (CASP3) 等靶点蛋白, 见图 2。度值排名前 10 的靶点为核心靶点, 表明其在网络中发挥了重要作用, 其靶点蛋白详细信息见表 2。

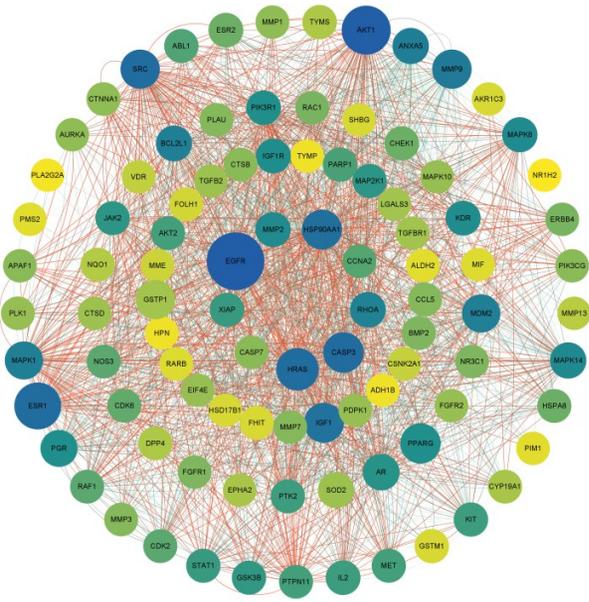


图2 鱼腥草治疗前列腺癌交集靶点PPI网络

2.4 “药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图的构建 将98个潜在治疗靶点上传String数据库得到的蛋白质互作数据导入软件Cytoscape3.9.1,使用Cytoscape3.9.1软件构建“鱼腥草-活性成分-共同靶点-疾病”网络图,见图3。共得到109个节点,798个

表2 鱼腥草治疗前列腺癌核心靶点基本信息

编号	靶点蛋白	度	介数中心性	中心接近度
1	表皮生长因子受体(EGFR)	150	0.114	0.826
2	RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)	148	0.073	0.819
3	半胱天冬酶-3(CASP3)	130	0.033	0.754
4	原癌基因酪氨酸蛋白激酶(SRC)	128	0.028	0.742
5	HRas原癌基因(HRAS)	128	0.043	0.754
6	雌激素受体1(ESR1)	128	0.063	0.748
7	热休克蛋白90 α 家族A类成员1(HSP90AA1)	124	0.031	0.736
8	胰岛素样生长因子1(IGF1)	120	0.031	0.725
9	基质金属蛋白酶-9(MMP9)	108	0.028	0.693
10	膜联蛋白A5(ANXA5)	104	0.013	0.683

关系。图中粉色表示前列腺癌,橙色表示鱼腥草活性成分,黄色表示潜在治疗靶点。图中填充物颜色越深,说明该靶点连接的边越多,也就是节点degree值越高;节点越大,说明该成分的degree值越大,表示其相互作用越强,图3中提示菠菜甾醇、山奈酚、鱼腥草素、槲皮素、 β -谷甾醇可能是鱼腥草治疗PCA方面的潜在活性成分。

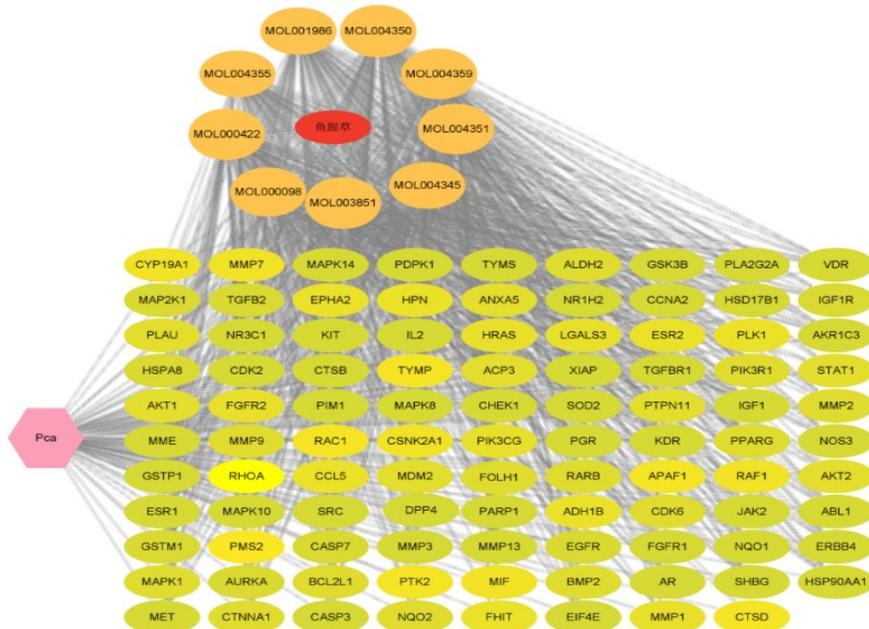


图3 鱼腥草治疗前列腺癌的“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图

2.5 GO分析及KEGG分析 GO分析结果显示,生物学过程(BP)共富集464个条目,主要涉及信号转导、凋亡过程的负向调控、细胞迁移的正向调控、蛋白

质磷酸化、细胞增殖的正调控、蛋白质自磷酸化、磷脂酰肌醇3-激酶信号传导的积极调控等生物学过程相关;细胞组分(CC)共富集63个条目,主要涉及细胞溶

质、细胞质、核、黏附斑、富含无花果蛋白酶-1的颗粒腔、受体复合物、核质等；分子功能(MF)共富集96个条目,主要与蛋白质丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、RNA聚合酶II转录因子活性、蛋白激酶活性、蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、配体激活的序列特异性DNA结合、蛋白酪氨酸激酶活性、ATP结合等功能有关。因富集条目较多,选取排名前10的通路建立柱状图,见图4。

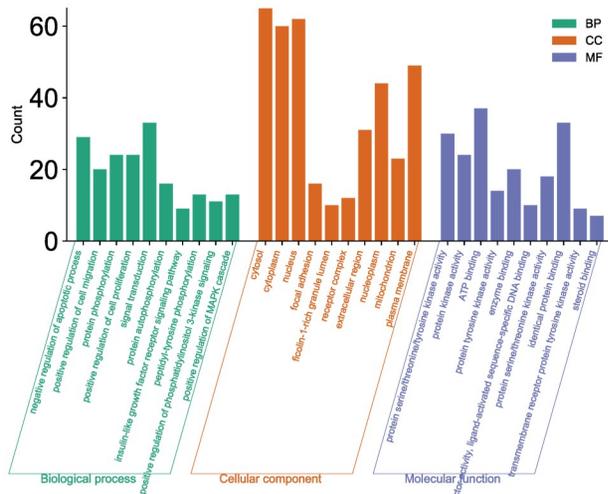


图4 鱼腥草治疗前列腺癌的GO富集分析

KEGG信号通路富集分析结果显示,鱼腥草治疗前列腺癌的主要靶点主要涉及癌症通路、前列腺癌通路、PI3K-Akt信号通路、FoxO信号通路、Ras信号通路等,见图5。通过交集靶点与通路网络图(图6)可知,PI3K-Akt信号通路、癌症通路、前列腺癌通路等为核心通路;癌症通路、PI3K-Akt信号通路、癌症蛋白聚糖等通路上均具有AKT1、HRAS等靶点(见表3)。

2.6 分子对接验证 综和核心靶点PPI网络与KEGG通路-核心靶点网络图选取AKT1、HRAS2与鱼

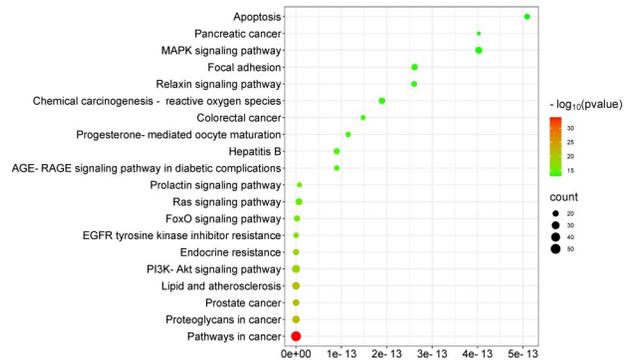


图5 鱼腥草治疗前列腺癌的KEGG信号通路富集分析

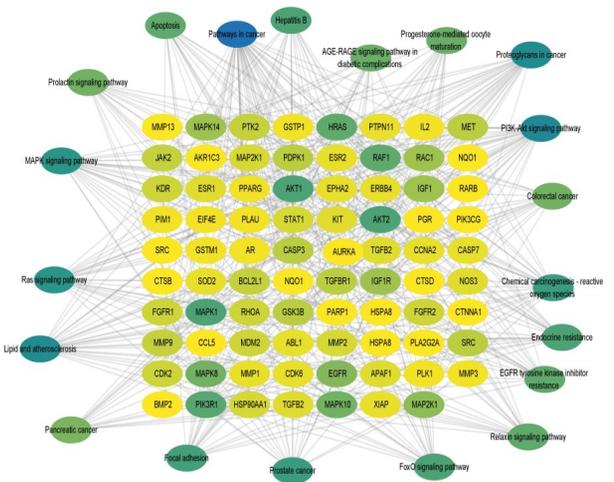


图6 鱼腥草治疗前列腺癌的KEGG通路-交集靶点网络图

腥草核心成分进行分子堆积,通过图2中筛选出的山奈酚、鱼腥草素、菠菜甾醇3个有效活性成分与AKT1、HRAS2靶点进行分子对接验证,结果显示,HRAS与菠菜甾醇结合能力最强,AKT1与菠菜甾醇未找到氢键,AKT1与山奈酚、HRAS与山奈酚、AKT1与鱼腥草素、HRAS与鱼腥草素均可自由结合,见表4;将结合较好的配体受体可视化,见图7。

表3 鱼腥草治疗前列腺癌的核心通路表

KEGG通路	基因数	靶点名称
癌症通路	50	GSK3B, IGF1R, CASP7, CASP3, AKT2, PIM1, AKT1, RAC1, JAK2, HRAS, MAP2K1, HSP90AA1, APAF1, MMP1, MMP2, MMP9, RHOA, TGFBR1, CCNA2, AR, KIT, RARB, PPARG, RAF1, MET, GSTP1, XIAP, PIK3R1, EGFR, MAPK8, ABL1, CTNNA1, MAPK1, NQO1, TGFBR2, GSTM1, STAT1, IGF1, ESR1, ESR2, IL2, PTK2, MAPK10, BMP2, CDK6, CDK2, MDM2, FGFR2, FGFR1, BCL2L1
PI3K-Akt信号通路	31	GSK3B, PIK3R1, EGFR, PIK3CG, IGF1R, ERBB4, AKT2, KDR, AKT1, MAPK1, RAC1, JAK2, HRAS, EIF4E, MAP2K1, HSP90AA1, NOS3, PDPK1, IGF1, IL2, PTK2, CDK6, KIT, CDK2, MDM2, RAF1, MET, FGFR2, FGFR1, BCL2L1, EPHA2
肿瘤蛋白多糖通路	29	SRC, PIK3R1, EGFR, IGF1R, CDC42, PLAU, ERBB4, CASP3, AKT2, KDR, AKT1, MAPK1, RAC1, HRAS, TGFBR2, MAP2K1, MMP2, PTPN11, IGF1, MAPK14, MMP9, ESR1, RHOA, PTK2, MDM2, GRB2, RAF1, MET, FGFR1

表4 主要活性物质分子与关键靶点对接结合能

活性成分	靶蛋白名	结合能(kcal/mol)
菠菜甾醇	HRAS	-9.84
山奈酚	AKT1	-4.91
山奈酚	HRAS	-4.98
鱼腥草素	AKT1	-3.22
鱼腥草素	HRAS	-4.97

3 讨论

网络药理学是多学科相互交融,构建“药物-靶点-基因-疾病”网络,综合分析药物与疾病的相互作用,揭示药物协同作用于人体的机理的一门新学科^[13]。鱼腥草具有利尿通淋、清热解毒、消痈排脓等作用,可用于泌尿系感染、前列腺炎等疾病,近年来临床发现鱼腥草对肺癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌等各类肿瘤具有明显的抑制作用,针对前列腺癌也有其抑制作用。但是,目前关于鱼腥草抗前列腺癌相关机制的研究比较少,作用机制也尚未深入研究。本研究综合网络药理学及分子对接,对鱼腥草治疗前列腺癌的机制进行了初步探索。

“药物-活性成分-共同靶点-疾病”网络图运用 Betweenness、Degree 算法拓扑分析,综合分析鱼腥草活性成分,结果得出排名较前的活性成分分别为菠菜甾醇、山奈酚、鱼腥草素、槲皮素、β-谷甾醇。β-谷甾醇可直接作用到 AKT1、HRAS、RHOA、CASP3、SRC、ESR1 等关键靶点。菠菜甾醇为植物甾醇的一种类别^[14],研究显示,植物甾醇可诱导线粒体介导的细胞凋亡,从而抑制癌症的发展,减少癌细胞迁移并导致 G2/M 细胞周期停滞,抑制 JAK/STAT 信号通路等过程,控制多种癌症类型的进展^[15];菠菜甾醇对宫颈癌细胞系 HeLa 和鼠巨噬细胞系 RAW 264.7 具有抗增殖作用,显示出了抗肿瘤的潜力^[16]。山奈酚可能通过调控 Cleaved caspase-3 及 Notch1 蛋白的表达从而抑制

乳腺癌 SK-BR-3 细胞增殖,诱导其发生凋亡^[17];山奈酚可通过调控 Ki67 的表达,从而诱导前列腺癌的细胞周期分布,诱导前列腺癌细胞凋亡^[18];宋文斌^[19]研究表明山奈酚通过影响 IGF/AKT/ERK1/2 信号通路,增强前列腺癌 LNCaP 细胞对于凋亡诱导剂 TRAIL 的敏感性,下调雄激素受体依赖性基因——前列腺特异性抗原(PSA)及 5α 还原酶-1 的表达等方面发挥抗前列腺癌作用。鱼腥草素可通过抑制 STAT3/核转录因子-κB(NF-κB)信号通路而从改善炎症性肠病^[20],而炎症是肿瘤微环境的特征之一,肿瘤的发生、发展与炎症有一定的相关性,STAT3 通过介导多种炎症因子信号调控免疫细胞、肿瘤细胞等生物学行为,在慢性炎症诱导肿瘤发生和肿瘤相关性炎症形成过程中发挥重要作用^[21],STAT3 的表达与癌症的发生、发展和转移等密切相关。槲皮素是一种重要的黄酮类化合物,具有抗肿瘤作用,可诱导肿瘤细胞的凋亡,抑制代谢活性和细胞死亡,并可通过灭活 caspase/Cyto-c 途径、抑制 AP-2β/hTERT、抑制 NF-κB/COX-2 和阻断 Akt/ERK1/2、PI3K-Akt 信号通路而发挥抗肿瘤作用^[22]。同时,通过拓扑参数可知 AKT1、HRAS 靶点在核心靶点中较为重要。AKT1 是治疗癌症中常见的靶蛋白,可激活 PI3K-Akt 信号通路中的下游分子,在细胞增殖、分化和凋亡等过程中发挥作用,AKT 基因的异常活化可促进肿瘤血管生成和肿瘤的发生^[23-24]。HRAS 基因属于致癌基因,是 RAS 致癌基因家族的一个主要成分,有研究^[25]表明,Ras 激活可通过 PI3K 信号通路降低人乳腺癌 MCF-7 细胞中相关成分表达水平,从而调控肿瘤相关基因的表达,抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。RAS 基因突变通过抑制 GTP 酶活性激活其下游的 PI3K 信号通路,使其异常活化,引起细胞的持续生长导致癌变^[26],RAS 基因在从酪氨酸激酶和 G 蛋白偶联受体到 MAPK 和 PI3K-AKT 通路信号转导中发挥重要

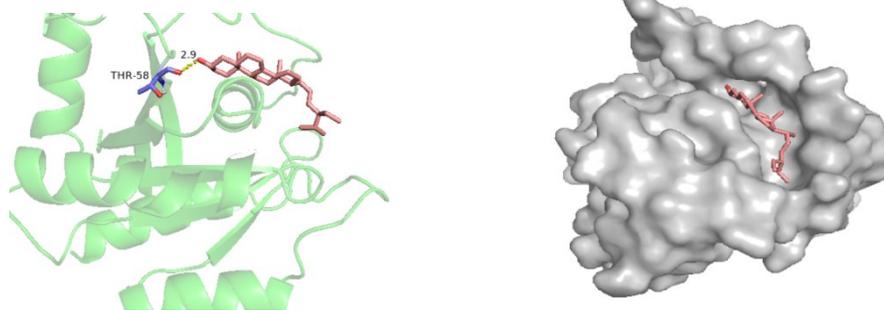


图7 菠菜甾醇和HRAS分子对接

作用,约三分之一的肿瘤中存在RAS突变,其中较常见的为HRAS^[27]。阎臻^[28]研究显示,抑制HRAS基因表达可激活PTEN信号通路,促进上皮间质的转化、细胞自噬和凋亡,抑制宫颈癌的发生。

本研究通过分子对接发现,山奈酚、鱼腥草素与AKT1、HRAS等关键靶点具有良好的结合力;KEGG富集结果显示,鱼腥草治疗前列腺癌主要通路集中在癌症通路、前列腺癌通路、PI3K-Akt信号通路等,且在上述通路中,均存在AKT1、HRAS等蛋白。本研究通过PPI网络图、GO及KEGG富集分析表明,鱼腥草通过调节ATP结合、丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、蛋白激酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性等,并通过癌症通路、前列腺癌通路、PI3K-Akt信号通路等对PCA起治疗作用。

综上所述,本研究通过网络药理学分析结合本领域相关研究成果得出,HRAS是鱼腥草抑制前列腺癌细胞生长的重要靶点;鱼腥草中以菠菜甾醇、山奈酚、鱼腥草素为主的活性成分与其抑制前列腺癌细胞生长的机制关系最为密切。从本研究结果可推测,鱼腥草主要通过作用于PI3K-Akt信号通路,影响下游HRAS相关蛋白的表达,从而达到抑制前列腺癌细胞增殖的效果。这一推断可以通过深入研究获得验证,并指导进一步临床研究,希望能为鱼腥草的新药开发以及临床应用提供依据。

参考文献

- [1]李星,曾晓勇.中国前列腺癌流行病学研究进展[J].肿瘤防治研究,2021,48(1):98-102.
- [2]姬宏利,王梅,苗朋,等.晚期前列腺癌的治疗进展[J].检验医学与临床,2020,17(20):3041-3044.
- [3]付腾飞,薛兴阳,孟江.鱼腥草生物碱对5种肺癌细胞的抑制作用[J].亚太传统医药,2020,16(7):45-48.
- [4]KIM J M, HWANG I H, JANG I S, et al. Houttuynia cordata thub promotes activation of HIF-1A-FOXO3 and MEF2A pathways to induce apoptosis in human HepG2 hepatocellular carcinoma cells[J]. Integr Cancer Ther, 2017, 16(3):360-372.
- [5]SUBHAWA S, CHEWONARIN T, BANJERDPONGCHAI R. The effects of houttuynia cordata thub and piper ribesoides wall extracts on breast carcinoma cell proliferation, migration, invasion and apoptosis[J]. Molecules, 2020, 25(5):1196.
- [6]尚殊明,张晓军,马天宇,等.鱼腥草(Houttuynia cordata)提取物对结肠癌细胞HCT116增殖的抑制作用[J].牡丹江师范学院学报(自然科学版),2021(4):36-39.
- [7]李威,张峻豪,许盛涵,等.鱼腥草抗前列腺癌潜在机制的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(24):243-250.
- [8]赵苗青,李丰,石彬彬,等.系统药理学(VI):TCMSP数据库及其应用[J].中医药信息,2020,37(3):22-29.

- [9]TROTT O, OLSON A. Software news and update autodock vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading[J]. J Comput Chem, 2010(2):31.
- [10]朱项君,李柠,吕丹,等.基于网络药理学和分子对接技术探讨黄芪干预腹膜纤维化的机制[J].现代药物与临床,2022,37(4):700-707.
- [11]钟兆银,黄锁义.鱼腥草提取物鱼腥草素对肿瘤细胞抑制作用[J].广东化工,2019,46(16):27-28.
- [12]武营雪,丁倩云,刘静,等.鱼腥草化学成分、药理及质量控制研究进展[J].药物分析杂志,2022,42(1):108-120.
- [13]刘峥嵘,林思濠,缪思怡,等.中医“异病同治”理论的网络药理学阐释[J].中国药业,2022,31(13):1-7.
- [14]王媛媛,马改琴,李跃凡,等.植物甾醇的提取纯化方法研究进展[J/OL].中国油脂,(2022-12-14)[2023-06-06].http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1099.ts.20221209.0845.001.html.
- [15]SOHN S I, RATHINAPRIYA P, BALAJI S, et al. Phytosterols in seaweeds: an overview on biosynthesis to biomedical applications [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23):12691.
- [16]MENESES-SAGRERO S E, NAVARRO-NAVARRO M, RUIZ-BUSTOS E, et al. Antiproliferative activity of spinasterol isolated of Stegnosperma halimifolium (Benth, 1844) [J]. Saudi Pharm J, 2017, 25(8):1137-1143.
- [17]李鹰飞,曾世彬,邱华平,等.山奈酚对乳腺癌细胞增殖及诱导凋亡的作用研究及机制[J].中国临床药理学杂志,2020,36(22):3679-3682.
- [18]陈静芹.壮药山奈提取物山奈酚抗前列腺癌作用机制研究[D].南宁:广西中医药大学,2022.
- [19]宋文斌,曾津,李磊,等.山奈酚抑制前列腺癌生长的研究进展[J].现代泌尿外科杂志,2012,17(6):621-624.
- [20]邓学杰,王振,胡容,等.新鱼腥草素钠通过抑制STAT3/NF- κ B信号通路的激活改善小鼠炎症性肠病[J].徐州医科大学学报,2021,41(8):570-574.
- [21]音金萍,岳紫晨,卓少元.STAT3:慢性炎症介导肝癌进程的关键分子[J].临床肝胆病杂志,2020,36(4):948-952.
- [22]刘晟文,刘建英.槲皮素药理学作用的研究进展[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(1):104-106.
- [23]韦柳婷,冯洁,莫书荣.PI3K-Akt信号通路与肿瘤相关性的研究进展[J].肿瘤学杂志,2014,20(4):331-336.
- [24]王列,申健,高璐,等.跨膜蛋白16A通过激活AKT1信号通路对卵巢癌SKOV3细胞增殖、侵袭影响[J].临床军医杂志,2022,50(8):798-801,805.
- [25]李玉凤,刘岩,李玉辉,等.Ras-PI3K信号负性调节的H3K56乙酰化促进乳腺癌细胞MCF-7的增殖和迁移能力[J].中国生物化学与分子生物学报,2016,32(3):319-325.
- [26]SAEED O, LOPEZBELTRAN A, FISHER K W, et al. RAS genes in colorectal carcinoma: pathogenesis, testing guidelines and treatment implications[J]. J Clin Pathol, 2019, 72(2):135-139.
- [27]张海姣,兰丽珍.甲状腺癌分子标志物的研究进展[J].安徽医药,2023,27(5):875-879.
- [28]阎臻,付晓瑞,李新敏,等.HRAS基因表达对宫颈癌细胞自噬及凋亡作用及机制[J].青岛大学学报(医学版),2021,57(2):240-245.

(收稿日期:2023-07-20)

(本文编辑:蒋艺芬)