

· 方药研究 ·

基于网络药理学及分子对接技术探究“茯苓-半夏”药对治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的作用机制[※]

蔡志胜¹ 蔡华钰² 吴志平¹ 郭为汀¹

摘要 **目的:**基于网络药理学及分子对接技术探究“茯苓-半夏”药对治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的作用机制。**方法:**通过TCMSP、TCMID、BATMAN-TCM数据库获取“茯苓-半夏”药对的主要活性成分并利用Uniprot获取药对主要活性成分的作用靶点;通过PharmGKB、GeneCards、OMIM及DurgBank数据库获取OSAHS疾病靶点并筛选出与“茯苓-半夏”药对的共同靶点;通过Cytoscape 3.9.0构建“药对-主要活性成分-作用靶点”网络、“药对-主要活性成分-OSAHS-治疗靶点”网络;通过String数据库构建“茯苓-半夏”药对与OSAHS共同靶点的PPI网络并筛选出核心靶点;通过DAVID数据库对共同靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析;最后将药对主要活性成分与核心靶点运用AutoDock Vina进行分子对接验证并通过Pymol 2.5可视化。**结果:**筛选得到“茯苓-半夏”药对主要活性成分27个,作用靶点561个,药对靶点与OSAHS的5419个疾病靶点交集得到共同靶点124个;治疗OSAHS的主要活性成分包括酒酵母甾醇、卡文定碱及 β -谷甾醇等;治疗OSAHS的核心靶点包括AKT1、IL6、TP53等;主要涉及癌症相关途径通路、PI3K-AKT通路、神经活性配体-受体相互作用通路等信号通路。分子对接结果显示酒酵母甾醇、卡文定碱及 β -谷甾醇等主要活性成分与核心靶点能有效结合。**结论:**“茯苓-半夏”药对中的酒酵母甾醇、卡文定碱及 β -谷甾醇等主要活性成分能通过作用于AKT1、IL6、TP53等核心靶点,调控癌症相关途径通路、PI3K-AKT通路、神经活性配体-受体相互作用通路等信号通路,发挥治疗OSAHS的疗效。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;茯苓;半夏;网络药理学;分子对接

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, OSAHS)是一种以夜间呼吸暂停、打鼾、睡眠觉醒阈值低和白天嗜睡为主要症状的睡眠呼吸障碍性疾病^[1]。研究^[2-3]表明,OSAHS与多种疾病的发生密切相关,包括但不限于高血压、冠心病、糖尿病及情绪障碍等多个系统的疾病,不仅影响患者的生活质量,甚至威胁到患者的生命安全。持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)是目前OSAHS的主要治疗方法,但患者常因价格高昂和使用不便而依从性不高。Susanna等^[4]调查发现,仅有9.4%的OSAHS患者能接受并坚持

CPAP治疗。因此,寻找一种便捷、价廉、有效且安全的治疗方法势在必行,而中医药在这些方面则具有一定的优势。一项荟萃分析^[5]结果显示,中医药治疗在降低OSAHS患者的嗜睡评分方面显著优于安慰剂,且安全性佳。然而,目前有关中医药治疗OSAHS的治病机制研究尚较缺乏。

网络药理学是近年来中医药领域的研究热点,可以针对中药的作用靶点进行预测。笔者团队前期研究发现,“茯苓-半夏”药对是治疗OSAHS的核心药对^[6]。为进一步探明其作用机制,本研究应用网络药理学技术分析“茯苓-半夏”药对治疗OSAHS的靶点及作用信号通路,并用分子对接技术进行验证,为OSAHS的中医药研究及临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 药对主要活性成分及作用靶点筛选 基于中药

※基金项目 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No. 国中医药人教函[2022]75号);福建省名老中医药专家传承工作室建设项目(No. 闽卫中医[2018]216号)

• 作者单位 1. 晋江市医院/上海市第六人民医院福建医院(福建泉州 362200);2. 厦门大学附属翔安医院(福建 厦门 361000)

系统药理学数据库与分析平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSp, <http://tcmspw.com/index.php>)、传统中药综合数据库(Traditional Chinese Medicines Integrated Database, TCMID, <http://www.Megabionet.org/tcmid/>)和中药分子机制的生物信息学分析工具(A Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechanism of Traditional Chinese Medicine, BATMAN-TCM, <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)收集茯苓和半夏的活性成分,设置口服生物利用度(Oral bioavailability, OB)≥30%和类药性(drug-likeness, DL)≥0.18为筛选条件,得到最终筛选出的主要活性成分;利用蛋白质数据库(Universal Protein Resource, Uniprot, <http://www.uniprot.org/>)筛选并获取药对主要活性成分的作用靶点。

1.2 药对治疗 OSAHS 的主要靶点 利用遗传药理学和药物基因组学数据库(Pharmacogenomics Knowledge Base, PharmGKB, <https://www.pharmgkb.org/>)、人类基因数据库(The Human Gene Database, GeneCards, <https://www.genecards.org/>)、在线人类孟德尔遗传数据库(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <https://omim.org/>)及药品银行数据库(DrugBank, <https://www.drugbank.com/>)以“Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome”为主题词检索 OSAHS 的疾病靶点并与药物主要活性成分作用靶点取交集,即为“茯苓-半夏”药对治疗 OSAHS 的主要

靶点。

1.3 PPI网络构建及核心靶蛋白筛选 将“1.2”的主要靶点上传至邻近基因重复实例的搜索工具数据库(Search Tool for Recurring Instances of Neighbouring Genes, String, <https://www.string-db.org/>)分析蛋白相互作用的关系并构建蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-protein interaction, PPI)网络;利用 Cytoscape 3.9.0 提取该 PPI 网络中>2 倍 Degree 中位数的节点绘制核心靶点网络图。

1.4 GO功能和KEGG通路富集分析 将“1.2”的主要靶点上传到用于注释、可视化和集成发现数据库(Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, DAVID, <https://david.ncicrf.gov/tools.jsp>)进行基因本体论(Gene Ontology, GO)功能和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析。

1.5 分子对接 结合“1.2”和“1.3”的数据,选取3个主要活性成分和3个核心靶点,运用 AutoDock Vina 进行分子对接;运用 Pymol 2.5 进行可视化处理。

2 结果

2.1 “茯苓-半夏”药对主要活性成分及作用靶点 通过 TCMSp、TCMID 和 BATMAN-TCM 数据库共筛选出茯苓主要活性成分 15 个(见表 1),半夏主要活性成分 12 个(见表 2)。利用 Uniprot 数据库筛选出茯苓作用靶点 301 个,半夏作用靶点 455 个,合并去重后得到作用靶点 561 个(见图 1)。

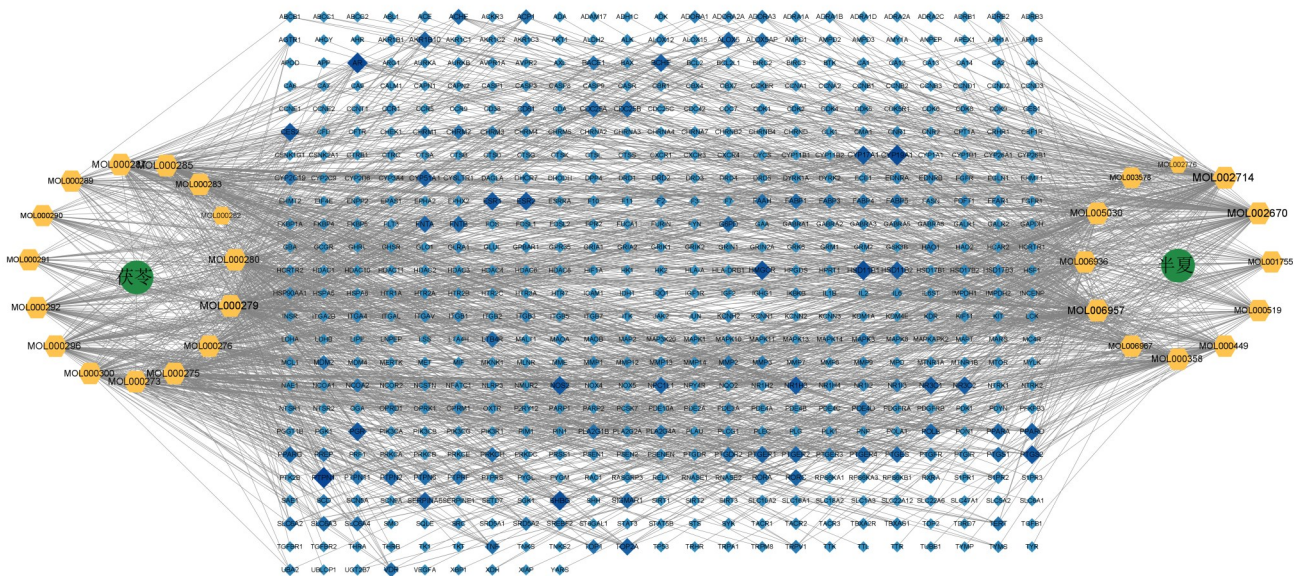


图1 “茯苓-半夏”药对-主要活性成分-作用靶点网络图

表1 茯苓主要活性成分表

序号	分子编码	活性成分中文名称	活性成分英文名称	OB(%)	DL
1	MOL000300	去氢齿孔酸	dehydroeburicoic acid	44.17	0.83
2	MOL000282	麦角甾-7,22E-二烯-3-β醇	ergosta-7,22E-dien-3beta-ol	43.51	0.72
3	MOL000283	过氧化麦角固醇	Ergosterol peroxide	40.36	0.81
4	MOL000275	曲美酚酸	trametenolic acid	38.71	0.80
5	MOL000287	3-β-羟基-24-亚甲基-8-壬烯-21-酸	3 beta-Hydroxy-24-methylene-8-lanostene-21-oic acid	38.70	0.81
6	MOL000285	(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-羟基-3-酮-4,4,10,13,14-五甲基-1,2,5,6,12,15,16,17-八氢环戊[a]菲-17-基]-5-异丙基己-5-烯酸	(2R)-2-[(5R,10S,13R,14R,16R,17R)-16-hydroxy-3-keto-4,4,10,13,14-pentamethyl-1,2,5,6,12,15,16,17-octahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid	38.26	0.82
7	MOL000292	茯苓酸C	poricoic acid C	38.15	0.75
8	MOL000279	酒酵母甾醇	Cerevisterol	37.96	0.77
9	MOL000296	常春藤皂苷元	hederagenin()	36.91	0.75
10	MOL000276	7,9(11)-脱氢茯苓酸	7,9(11)-dehydropachymic acid	35.11	0.81
11	MOL000289	茯苓酸	pachymic acid	33.63	0.81
12	MOL000280	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-二羟基-4,4,10,13,14-五甲基-2,3,5,6,12,15,16,17-八氢-1H-环戊[a]菲-17-基]-5-异丙基己-5-烯酸	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-5-isopropyl-hex-5-enoic acid	31.07	0.82
13	MOL000273	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-二羟基-4,4,10,13,14-五甲基-2,3,5,6,12,15,16,17-八氢-1H-环戊[a]菲-17-基]-6-甲基庚-5-烯酸	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.93	0.81
14	MOL000290	硼酸A	Poricoic acid A	30.61	0.76
15	MOL000291	硼酸B	Poricoic acid B	30.52	0.75

表2 半夏主要活性成分表

序号	分子编码	活性成分中文名称	活性成分英文名称	OB(%)	DL
1	MOL006957	(3S,6S)-3-(苄基)-6-(4-羟基苄基)哌嗪-2,5-醌	(3S,6S)-3-(benzyl)-6-(4-hydroxybenzyl)piperazine-2,5-quinone	46.89	0.27
2	MOL006967	β-D-呋喃核糖核苷,黄嘌呤-9	beta-D-Ribofuranoside, xanthine-9	44.72	0.21
3	MOL000449	谷甾醇	Stigmasterol	43.83	0.76
4	MOL002776	黄芩苷	Baicalin	40.12	0.75
5	MOL006936	10,13-二十碳二烯酸	10,13-eicosadienoic	39.99	0.20
6	MOL003578	环戊醇	Cycloartenol	38.69	0.78
7	MOL000358	β-谷甾醇	beta-sitosterol	36.91	0.75
8	MOL001755	24-乙基胆甾-4-烯-3-酮	24-Ethylcholest-4-en-3-one	36.08	0.76
9	MOL002670	卡文定碱	Cavidine	35.64	0.81
10	MOL002714	黄芩素	baicalein	33.52	0.21
11	MOL000519	松柏苷	coniferin	31.11	0.32
12	MOL005030	廿碳-11-烯酸	gondoic acid	30.70	0.20

2.2 “茯苓-半夏”药对治疗 OSAHS 的靶点 通过 PharmGKB、GeneCards、OMIM 及 DurgBank 数据库共搜索出 OSAHS 疾病靶点共 5419 个,与“茯苓-半夏”主要活性成分作用靶点交集,得到“茯苓-半夏”药对治疗 OSAHS 的靶点共 124 个。见图 2、图 3。

2.3 PPI 网络构建及核心靶点筛选 采用 String 数据库分析 124 个治疗靶点的蛋白相互作用的关系,舍弃 2 个游离节点后获得 1 个由 122 个节点、1033 条边构成的 PPI 网络图(见图 4a)。将 >2 倍 Degree 中位数的节点视为核心靶点,共 34 个(见图 4b)。

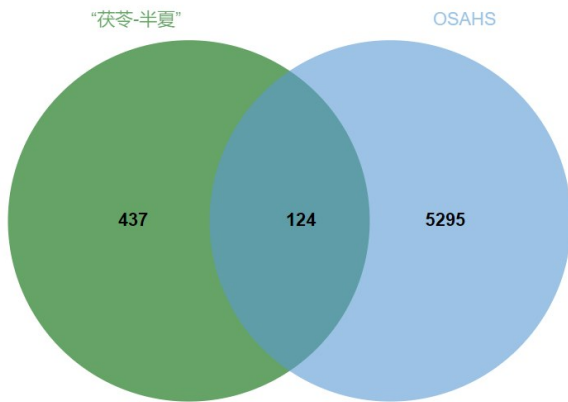


图2 “茯苓-半夏”药对主要活性成分作用靶点与 OSAHS 疾病靶点 Venn 图

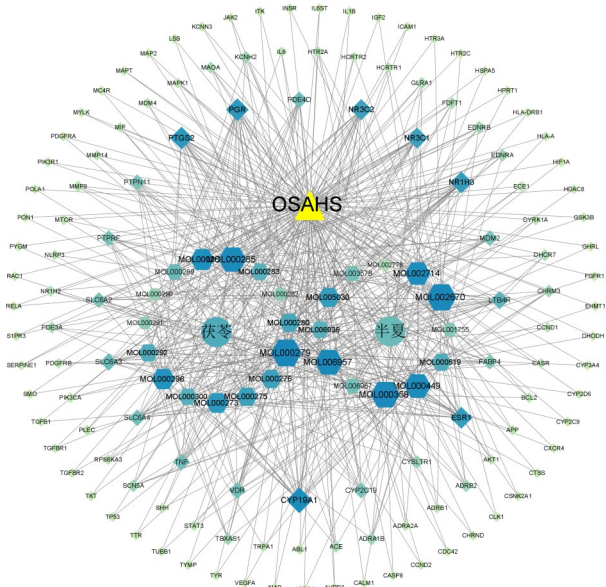


图3 “茯苓-半夏”药对-主要活性成分-OSAHS-治疗靶点网络图

2.4 GO功能和KEGG通路富集分析 利用DAVID数据库对124个治疗靶点进行GO功能和KEGG通路富集分析,共筛选出GO条目645个,KEGG通路114条。以“Count”进行排序,GO功能富集分析涉及的条目主要包括生物过程(Biological Process, BP)的信号转导、RNA聚合酶II启动子转录的正调控、细胞增殖的正调控、凋亡过程的负调控等功能;细胞组成(Cellular component, CC)的质膜、细胞质、核、膜的组成部分等功能;分子功能(Molecular Function, MF)的蛋白质结合、ATP结合、相同的蛋白质结合、酶结合等功能。KEGG通路主要集中在癌症相关途径通路、PI3K-AKT通路、神经活性配体-受体相互作用通路等

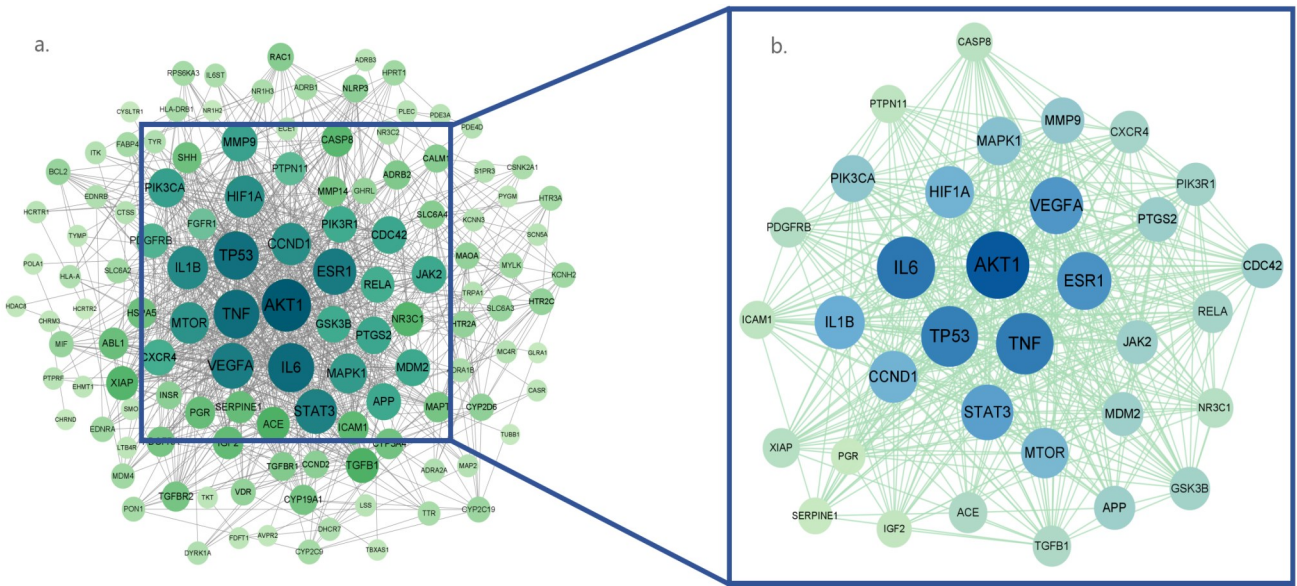
信号通路。见图5、图6。

2.5 分子对接 选取图3中与治疗靶点连接节点最多的3个核心活性成分,即MOL000279(酒酵母甾醇, Cerevisterol)、MOL002670(卡文定碱, Cavidine)、MOL000358(β -谷甾醇, Beta-sitosterol),与图4b中的3个核心靶点,即AKT1(丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1, Serine/threonine-protein kinase 1)、IL6(白细胞介素6, Interleukin-6)、TP53(细胞肿瘤抗原 p53, Tumor protein p53),将核心活性成分与核心靶点进行分子对接。一般认为结合能 <-5.0 kcal/mol时,配体和受体能有较好的结合活性,结合稳定^[7]。从对接结果可以看出,核心活性成分与核心靶点之间的结合能均 <-5.0 kcal·mol⁻¹,说明其结合稳定。见图7、图8、图9、图10。

3 讨论

OSAHS是一种常见的呼吸系统疾病,其特征主要是在睡眠过程中由于呼吸暂停而出现低氧血症及睡眠结构紊乱。OSAHS可归属于中医学“鼾症”的范畴。国医大师王琦认为,OSAHS患者多属痰湿体质,故其病理因素以痰湿为主^[8]。痰湿是OSAHS的主要病理因素,2019年发布的《鼾症中医诊疗专家共识意见》^[9]提到,痰湿贯穿OSAHS病程的始终,故临床上多以燥湿祛痰之法治疗。茯苓与半夏是临床上广泛用于治疗OSAHS的两味中药,茯苓有健脾渗湿之功,半夏有燥湿化痰之效,二者相配伍,一方面可健运脾脏,使痰湿无所生;另一方面可燥化痰湿,使痰湿有所祛。可见,“茯苓-半夏”药对非常适合用于治疗以痰湿为主要病理因素的OSAHS。故本研究运用网络药理学及分子对接技术探讨“茯苓-半夏”药对治疗OSAHS的分子作用机制,以期促进中药作用机制的可视化与证据化。

研究得出,“茯苓-半夏”药对主要活性成分的前三名为酒酵母甾醇、卡文定碱及 β -谷甾醇。OSAHS由于其特征性的长期夜间反复缺氧和微觉醒,会使体内出现不同程度的炎症反应,而“茯苓-半夏”药对前三种主要活性成分对炎症有很好的抑制效果。韩国学者研究^[10]发现,酒酵母甾醇具有减轻炎症反应的效果,能够减轻肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6等促炎因子的表达水平。卡文定碱是一种具有抗炎活性的选择性COX-2抑制剂。Li等^[11-12]研究发现,卡文定碱能够提高超氧化物歧化酶的水平,减少促炎因子的产生,减轻氧化应激反应。相关



a. “茯苓-半夏”药对 122 个靶点 PPI 网络图; b. “茯苓-半夏”药对核心靶点 PPI 网络图

图4 “茯苓-半夏”药对核心靶点 PPI 网络图

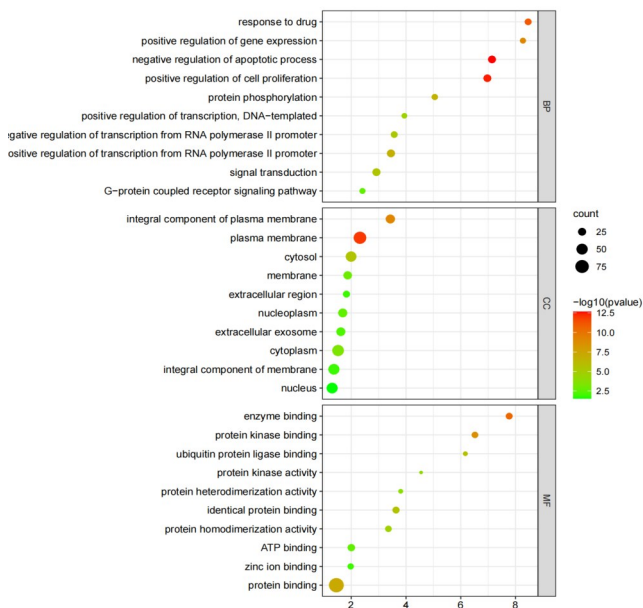


图5 “茯苓-半夏”药对治疗 OSAHS 靶点的 GO 功能富集分析气泡图

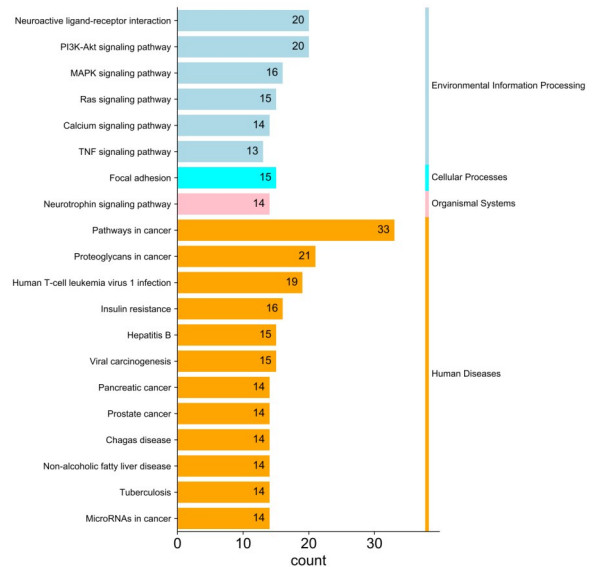


图6 “茯苓-半夏”药对治疗 OSAHS 靶点的 KEGG 通路富集分析柱状图

研究^[13-15]表明,β-谷甾醇具有清除羟自由基、超氧阴离子的能力,且可顺利通过血脑屏障,能够有效减轻 OSAHS 患者因反复缺氧-再复氧所致的氧化应激反应对脑组织的损伤,起到神经保护作用。

通过 PPI 网络分析可知,“茯苓-半夏”药对治疗 OSAHS 的前三位核心靶点是 AKT1、IL6、TP53。AKT1 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的一种分型。研究^[16-18]发现,在缺氧的情况下,肺组织中 AKT1 蛋白的水平会上

调,进而诱导肺动脉高压的形成。这或许是 OSAHS 患者会并发肺动脉高压的原因。IL6 是一种炎症标志物,已被证实在 OSAHS 患者体内会显著增高。罗超等^[19]研究发现,半夏多糖可以显著降低肺组织中 IL6 的水平。秦劭晨等^[20]在体外实验中发现茯苓酸能够显著抑制细胞炎症,降低 IL6 的含量。TP53 是细胞生长、增殖和损伤修复的重要调节因子,当细胞损伤较轻时,TP53 会阻滞细胞周期,使细胞能够对损伤进行修复;当细胞损伤较重时,TP53 会诱导细胞凋亡。由

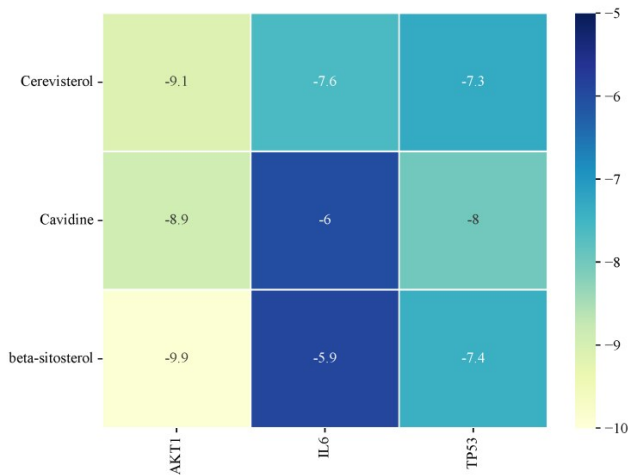


图7 核心活性成分与核心靶点分子对接结合能热能图

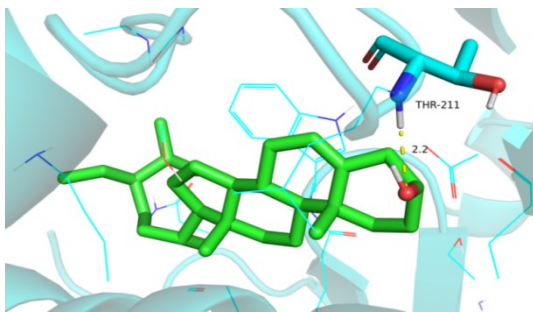


图8 AKT1和β-谷甾醇对接图

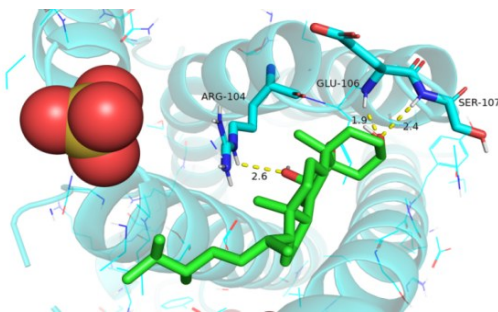
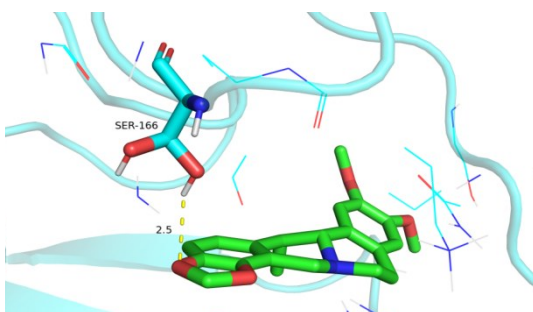


图9 IL6和酒酵母甾醇对接图



黄色虚线表示氢键,数值代表氢键距离;蓝色棍状结构表示结合位点,英文名称表示位点名称

图10 TP53和卡文定碱对接图

于 OSAHS 夜间持久且反复性的缺氧,体内会产生氧化应激反应,活性氧自由基大量产生,致使细胞受到损伤。TP53 一方面可通过促进细胞烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的产生,进而提高对胞内活性氧自由基的清除能力,起到促进细胞修复的效果;另一方面可以通过诱导受损细胞的凋亡,避免不良 DNA 损伤传递给子代^[21-23]。由此可见,“茯苓-半夏”药对可能是通过作用于 AKT1、IL6、TP53 等关键靶点,实现对 OSAHS 患者体内炎症反应的抑制效果,从而改善 OSAHS 症状并延缓并发症的发生、发展。

从 KEGG 通路富集分析结果可以看出,癌症相关途径通路、PI3K-AKT 通路、神经活性配体-受体相互作用通路等信号通路是“茯苓-半夏”药对治疗 OSAHS 的主要信号通路。癌症相关途径通路的基因有 33 个。一项纳入 4910 名 OSAHS 患者的多中心临床队列研究^[24]显示,OSAHS 与癌症发病率增加具有一定的关联性。Guo 等^[25]对非小细胞肺癌小鼠模型进行周期性间歇性缺氧的干预措施后发现,肺癌恶性进展加速,肿瘤生长的变异性增加。PI3K-AKT 通路与细胞增殖、凋亡等功能有关。Wanghui Ding 等^[26]研究发现,PI3K-AKT 通路参与颊舌肌成肌细胞的抗氧化和抗凋亡作用,维持上呼吸道开放,逆转了 OSAHS 的缺氧影响。除此之外,PI3K-AKT 通路的激活在抑制 OSAHS 相关性胰岛素抵抗方面亦发挥一定作用^[27]。神经活性配体-受体相互作用信号通路所富集的基因主要与细胞的增殖与凋亡、炎症因子的释放等方面有关,相关性疾病主要为慢性阻塞性肺疾病、心力衰竭及高血压病等,多是 OSAHS 的常见并发症,针对这些通路进一步的研究或许可以探索出 OSAHS 并发其他疾病的具体机制。因此,“茯苓-半夏”药对可能是通过调控癌症相关途径通路、PI3K-AKT 通路、神经活性配体-受体相互作用通路等信号通路,实现对 OSAHS 及其相关并发症的治疗效果。

分子对接结果发现,“茯苓-半夏”药对的主要活性成分酒酵母甾醇、卡文定碱及 β-谷甾醇等化合物与 AKT1、IL6、TP53 等核心靶点能有效结合,形成稳定的氢键和疏水作用,结合能均 < -5.0 kcal/mol。这表明在分子模拟层面,“茯苓-半夏”药对的主要成分可通过与 AKT1、IL6 及 TP53 等核心靶点相结合,进而调控 OSAHS 患者体内的炎症状况,实现对 OSAHS 症状的改善,达到治疗 OSAHS 的效果。

综上所述,本研究通过网络药理学及分子对接技术,对“茯苓-半夏”药对治疗 OSAHS 的作用机制进行

探讨,发现“茯苓-半夏”药对能通过调控癌症相关途径通路、PI3K-AKT通路、神经活性配体-受体相互作用通路等信号通路,作用于 AKT1、IL6、TP53 等核心靶点,从而发挥对 OSAHS 的治疗效果。这体现了“茯苓-半夏”药对药少力专,具有对 OSAHS 多靶点调控的优势,提示临床上可应用“茯苓-半夏”药对改善 OSAHS 患者体内氧化应激、炎症反应等病理、生理过程以及延缓相关并发症的发生、发展。但本研究所得的结论还需通过实验进行验证,方能更加科学地为中医药治疗 OSAHS 提供理论依据。

参考文献

- [1] VEASEY S C, ROSEN I M. Obstructive sleep apnea in adults [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1442-1449.
- [2] 何权瀛. 睡眠呼吸暂停与世界人口全因死亡率前10位疾病的关系 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2014, 13(3): 225-228.
- [3] STUBBS B, VANCAMPFORT D, VERONESE N, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2016, 197: 259-267.
- [4] NG S S, CHAN T O, TO K W, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and CPAP adherence in the elderly Chinese population [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119829.
- [5] 司一妹, 张海龙, 李宣霖, 等. 中药治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(6): 2120-2128.
- [6] 蔡志胜, 蔡华钰, 王春娥, 等. 基于数据挖掘的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征中医用药规律分析 [J]. *中医药通报*, 2022, 21(11): 29-32, 36.
- [7] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H, et al. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(12): e83922.
- [8] 姚海强, 崔红生, 王琦. 国医大师王琦教授论治睡眠呼吸暂停综合征经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10): 3545-3547.
- [9] 陈志斌, 兰岚. 鼾症中医诊疗专家共识意见 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(1): 1-5.
- [10] ALAM M B, CHOWDHURY N S, SOHRAB M H, et al. Cerevisterol alleviates inflammation via suppression of MAPK/NF- κ B/AP-1 and activation of the nrf2/ho-1 signaling cascade [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 199.
- [11] LI W, WANG X, ZHANG H, et al. Anti-ulcerogenic effect of cavidine against ethanol-induced acute gastric ulcer in mice and possible underlying mechanism [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 450-459.
- [12] NIU X, LIU F, LI W, et al. Cavidine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via NF- κ B signaling pathway in vivo and in vitro [J]. *Inflammation*, 2017, 40(4): 1111-1122.
- [13] COFTA S, WINIARSKA H M, PŁÓCINICZAK A, et al. Oxidative stress markers and severity of obstructive sleep apnea [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1222: 27-35.
- [14] 蒋琼凤, 袁志辉, 李进, 等. 蓼蓝中 β -谷甾醇的提取及其抗氧化性研究 [J]. *食品工业技*, 2015, 36(6): 108-112.
- [15] SOTO-ROJAS L O, MARTINEZ-DAVILA I A, LUNA-HERRERA C, et al. Unilateral intranigral administration of beta-sitosterol beta-D-glucoside triggers pathological alpha-synuclein spreading and bilateral nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in the rat [J]. *Acta Neuro-pathol Commun*, 2020, 8(1): 56.
- [16] XIE Y, QI Y, ZHANG Y, et al. Regulation of angiogenic factors by the PI3K/Akt pathway in A549 lung cancer cells under hypoxic conditions [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 2909-2914.
- [17] SANKHE S, MANOUSAKIDI S, ANTIGNY F, et al. T-type Ca²⁺ channels elicit pro-proliferative and anti-apoptotic responses through impaired PP2A/Akt1 signaling in PSMCs from patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(10): 1631-1641.
- [18] LUO L, HONG X, DIAO B, et al. Sulfur dioxide attenuates hypoxia-induced pulmonary arteriolar remodeling via Dkk1/Wnt signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 692-698.
- [19] 罗超, 祝春燕, 潘雨萍, 等. 半夏多糖对脂多糖诱导人肺微血管内皮细胞损伤的保护作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 32(6): 455-461.
- [20] 秦劭晨, 王爱梅, 李若瑜. 茯苓酸对 TNF- α 诱导 SH-SY5Y 细胞炎症氧化应激反应和凋亡的拮抗作用研究 [J]. *中国中医药科技*, 2019, 26(6): 854-858.
- [21] HU W, CHEN S, THORNE R F, et al. TP53, TP53 target genes (DRAM, TIGAR), and autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 127-149.
- [22] P WONG E Y, WONG S C, CHAN C M, et al. TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator promotes proliferation and invasiveness of nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Oncol Lett*, 2015, 9(2): 569-574.
- [23] OLIVIER M, HOLLSTEIN M, HAINAUT P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(1): a001008.
- [24] CAMPOS-RODRIGUEZ F, MARTINEZ-GARCIA M A, MARTINEZ M, et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(1): 99-105.
- [25] GUO X, LIU Y, KIM J L, et al. Effect of cyclical intermittent hypoxia on Ad5CMVCre induced solitary lung cancer progression and spontaneous metastases in the KrasG12D+; p53fl/fl; myristolated p110fl/fl ROSA-gfp mouse [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212930.
- [26] DING W, CHEN X, LI W, et al. Genistein protects genioglossus myoblast against hypoxia-induced injury through PI3K-Akt and ERK MAPK pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5085.
- [27] WANG Q, SUN X, LI X, et al. Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced insulin resistance in rats: involvement of Sirtuin 1 and the phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase/AKT pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1): 151-158.

(收稿日期: 2023-11-29)

(本文编辑: 蒋艺芬)